



**T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ, BURSA YÜKSEK İHTİSAS
SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM KLİNİĞİ**

**POSTPARTUM KANAMA PROFİLAKSİSİNDE KULLANILAN
UTEROTONİK İLAÇLARIN DOĞUMUN ÜÇÜNCÜ EVRESİNE
ETKİLERİNİN VE BİRBİRLERİNE ÜSTÜNLÜKLERİNİN
ARAŞTIRILMASI**

Dr. Gamze Yaşa

TIPTA UZMANLIK TEZİ

BURSA / 2024



**T.C.
Sğlık Bilimleri Üniversitesi, Bursa Yüksek İhtisas
Sğlık Uygulama ve Araştırma Merkezi
Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği**

**POSTPARTUM KANAMA PROFİLAKSİSİNDE KULLANILAN
UTEROTONİK İLAÇLARIN DOğUMUN ÜÇÜNCÜ EVRESİNE
ETKİLERİNİN VE BİRBİRLERİNE ÜSTÜNLÜKLERİNİN
ARAşTIRILMASI**

Dr. Gamze Yaşa

Doç. Dr. Nefise Nazlı Yenigül

TIPTA UZMANLIK TEZİ

BURSA / 2024

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	iii
KISALTMALAR.....	v
TABLO LİSTESİ.....	vi
ÖZET.....	viii
SUMMARY.....	x
1.GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2.GENEL BİLGİLER.....	3
2.1 VAJİNAL DOĞUM.....	3
2.1.1 Vajinal Doğumun Tanımı.....	3
2.1.2 Doğumun Evreleri.....	3
2.1.2.1 Faz 1 (Sessizlik).....	4
2.1.2.2 Faz 2 (Aktivasyon).....	4
2.1.2.3 Faz 3 (Stimülasyon).....	5
2.1.2.3.1 Doğum eyleminin birinci evresi.....	5
2.1.2.3.2 Doğum eyleminin ikinci evresi.....	6
2.1.2.3.3 Doğum eyleminin üçüncü evresi.....	6
2.1.2.4 Faz 4 (İnvölüsyon).....	6
2.1.3 Doğum İndüksiyonu.....	7
2.2 POSTPARTUM KANAMA.....	9
2.2.1 İnsidans.....	12
2.2.2 Risk Faktörleri.....	13
2.2.3 Etiyoloji.....	13
2.2.3.1 Tonusa Bağlı Nedenler.....	14
2.2.3.2.1 Uterin atoni.....	14
2.2.3.2.2 Uterin inversiyon.....	14
2.2.3.2 Travmaya Bağlı Nedenler.....	15
2.2.3.3 Dokuya Bağlı Nedenler.....	15
2.2.3.3.1 Plasenta invazyon anomalileri.....	15
2.2.3.3.2 Dekolman plasenta.....	16
2.2.3.3.3 Vasa previa.....	17

2.2.3.3.4 Plasenta previa.....	17
2.2.3.3.5 Plasenta retansiyonu.....	18
2.2.3.4 Koagülasyona Bağlı Nedenler.....	18
2.2.4 Postpartum Kanama Yönetimi.....	19
2.2.4.1 PPK Hastalara Genel Yaklaşım ve Değerlendirme.....	19
2.2.4.2 PPK Yönetimi ve Tedavisi.....	21
2.3 UTEROTONİK İLAÇLAR.....	23
2.3.1 Oksitosin.....	23
2.3.2 Ergot Alkaloidleri.....	25
2.3.3 Karbetosin.....	25
2.3.4 Misoprostol.....	26
2.3.5 Traneksamik Asit.....	26
3.GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	28
4.BULGULAR.....	32
5.TARTIŞMA.....	49
6.SONUÇ.....	56
7.KAYNAKLAR.....	57

TEŞEKKÜR

Eğitimimize büyük katkısı olan, cerrahi başarısıyla örnek aldığımız tez danışmanım ve kliniğimizin Anabilim Dalı Başkanı sayın hocam Doç. Dr. Nefise Nazlı Yenigül'e,

Asistanlığım boyunca ihtiyacım olan her anda kapısını çaldığım, bana verdiği öğütler ve tavsiyelerle her zaman destek olan klinik şefimiz, hocam Doç. Dr. Burcu Dinçgez'e,

Cerrahideki üstün yetenekleriyle ve her sorunu pratik bir şekilde çözebilmeleriyle her zaman kendime örnek alacağım hocalarım Doç. Dr. Anıl Ertürk ve Doç. Dr. Nergis Kender Ertürk'e,

Klinikte geçirdiğim süre boyunca bir abi gibi her konuda ve her koşulda yardım eden, eğitimime verdiği desteği ve bunun dışında tüm tavsiyeleri için abim Doç. Dr. Süleyman Serkan Karaşin'e

Bu klinikte beraber çalıştığım, eğitimime katkıları olan hocalarım Doç. Dr. Gülten Özgen, Doç. Dr. Fatma Nurgül Taşgöz ve Doç. Dr. Feyza Bayram'a,

Kliniğimiz yan dal uzmanları olarak tüm sabırlarıyla öğretmekten vazgeçmeyen sayın Op. Dr. Kaan Pakay ve Op. Dr. Olcay İlhan'a,

Asistanlık sürecim boyunca zor zamanları beraber atlattığımız, beraber ağlayıp beraber güldüğümüz, her anımda yanımda olan Berna, Evrim, Gökçen, Özge, Sena, Sümeyye ve Zeynep'e,

Hayatım boyunca kendime örnek aldığım, elimi asla bırakmayan canım ablam ve aynı zamanda kıdemlim, meslektaşım Op. Dr. Fatma Nur Yaşa'ya

Verdiğim her kararın arkasında duran, sonuçları ne olursa olsun desteğini hiçbir zaman esirgemeyen canım anneme,

Kararsız kaldığım her anda yanına gittiğim, fikirleriyle hayatımı kolaylaştıran kardeşim aynı zamanda en iyi arkadaşım olan Merve'ye,

Zor zamanlarımda sevgisiyle bana en büyük desteği sağlayan, tüm sorunlarımı verdiği mantıklı kararlarıyla çözen, beraber yürüdüğümüz bu yolda bana iyi ki dedirten, elimi uzattığım her an yanımda olacağını bildiğim, canım yol arkadaşım Şahin'e,

Ve son olarak řu an burada olamasa da benim burada olmamı sağlayan, hayatı boyunca desteğini esirgemeyen, bana iyi bir insan olmayı öğreten, hayatım boyunca örnek alacağım ve burada olabilseydi benimle gurur duyacağını bildiğim canım babama çok teşekkür ederim.

Dr. Gamze YAŞA



KISALTMALAR

ABD: Amerika Birleşik Devletleri

ACOG: The American College of Obstetricians and Gynecologist

aPTT: Aktif Protrombin Zamanı

ES: Eritrosit Süspansiyonu

FİGO: Uluslararası Jinekoloji ve Obstetri Federasyonu

İM: İntramusküler

İV: İntravenöz

PPK: Postpartum Kanama

PT: Protrombin Zamanı

TDP: Taze Donmuş Plazma

WHO: Dünya Sağlık Örgütü

TABLO LİSTESİ

Tablo 2.1. Doğum Eyleminin Fazları

Tablo 2.2. Bishop Skorlama Sistemi

Tablo 2.3. Doğum İndüksiyonunda Kullanılan Oksitosinin Düşük ve Yüksek Doz Rejimleri

Tablo 2.4. Postpartum Hemoraji Kriterleri

Tablo 2.5. ACOG Prepartum ve İntrapartum PPK Risk Değerlendirme Tablosu

Tablo 2.6. Postpartum hemoraji ile kan kaybına bağlı belirtiler

Tablo 4.1. Tüm çalışma grubunun demografik özellikleri

Tablo 4.2. Tüm çalışma grubunun travay özellikleri

Tablo 4.3. Tüm çalışma grubunun maternal sonuçları

Tablo 4.4. Tüm çalışma grubunun laboratuvar değerleri

Tablo 4.5. Tüm çalışma grubunun ilaç yan etki özellikleri

Tablo 4.6. Grupların demografik özelliklerinin karşılaştırılması

Tablo 4.7. Grupların travay özelliklerinin karşılaştırılması

Tablo 4.8. Grupların maternal sonuçlarının karşılaştırılması

Tablo 4.9. Grupların laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması

Tablo 4.10. Laboratuvarda anlamlı çıkan değişkenler için ikili grup karşılaştırmaları

Tablo 4.11. Grupların ilaç yan etki özelliklerinin karşılaştırılması

Tablo 4.12. Tüm hasta grubu için hesaplanan kanama miktarı, hemoglobin ve hematokrit yüzde değişimi arasındaki ilişkiyi değerlendiren analiz

Tablo 4.13. Grup 1 için hesaplanan kanama miktarı, hemoglobin ve hematokrit yüzde değişimi arasındaki ilişkiyi değerlendiren analiz

Tablo 4.14. Grup 2 için hesaplanan kanama miktarı, hemoglobin ve hematokrit yüzde değişimi arasındaki ilişkiyi değerlendiren analiz

Tablo 4.15. Grup 3 için hesaplanan kanama miktarı, hemoglobin ve hematokrit yüzde değişimi arasındaki ilişkiyi değerlendiren analiz

Tablo 4.16. Grup 4 için hesaplanan kanama miktarı, hemoglobin ve hematokrit yüzde değişimi arasındaki ilişkiyi değerlendiren analiz

Tablo 4.17. Postpartum kanaması olan hastalar için hesaplanan kanama miktarı, hemoglobin ve hematokrit yüzde değişimi arasındaki ilişkiyi değerlendiren analiz

Tablo 4.18. Postpartum kanama risk faktörlerinin belirlendiği logistik regresyon modeli



ÖZET

Amaç: Postpartum kanama profilaksisinde kullanılan değişik ilaçların plasenta ayrılma süresi, doğumun üçüncü evre komplikasyonları (rest plasenta, elle halas gereksinimi), uterin inversiyon ve postpartum atoni üzerine etkileri araştırılması planlanmıştır. Ayrıca bu ilaçların postpartum kanamayı önlemede birbirine üstünlüklerinin olup olmadığının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler: SBÜ Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'nde 01.07.2023 – 01.04.2024 tarihleri arasında gerçekleştirilmiş prospektif bir klinik gözlemsel çalışmadır. Çalışmaya postpartum kanama profilaksisinde intravenöz (iv) oksitosin kullanılan grup (Grup 1) (n=75), intramusküler (im) oksitosin kullanılan grup (Grup 2) (n=75), karbetosin kullanılan grup (Grup 3) (n=75) ve iv oksitosin ile iv traneksamik asit kullanılan grup (Grup 4) (n=75) olmak üzere 300 hasta dahil edildi. Gebelik haftası 34-42 hafta arası canlı, sefalik prezentasyonda ve vertex gelen normal vajinal doğum yapan 18-45 yaş aralığındaki hastalar dahil edildi. Doğum sonrası plasentanın çıkış zamanı, plasentanın ayrılma patolojileri, doğum sonrası aşık atoninin gelişip gelişmemesi, atoni nedenli ek uterotonik gereksinimi olup olmadığı araştırıldı. Kullanılan ilaçların ağızda acı tat bırakması, bulantı kusmaya sebep olması, hipotansiyona sebep olması gibi yan etkiler değerlendirildi. Hastanın kanama miktarı ayrıca postpartum dönemde hastalardan alınan kan örnekleriyle değerlendirildi. Tahmini kan kaybı formülü ile kan kaybı hesaplandı. Doğum sonu komplikasyonlar olarak kan transfüzyonu gereksinimi, pulmoner emboli, postpartum ateş gibi komplikasyonlar kayıt altına alınmıştır. Çalışmanın örneklem büyüklüğü G*Power 3.1.9 (G*Power, Universität Düsseldorf, Almanya) programı kullanılarak hesaplanmıştır.

Bulgular: Değişkenler betimleyici istatistik olarak ortalama $\pm$ standart sapma ya da medyan (minimum- maksimum) değerleriyle ifade edildi. Kategorik değişkenler ise frekans ve ilgili yüzde değerleri ile birlikte verildi. Normallik varsayımı Shapiro Wilk testi ile değerlendirildi. Normal dağılım göstermeyen nicel verilerin iki grup arasında karşılaştırılmasında Mann Whitney-U testi, normal dağılım gösteren nicel verilerin iki grup arasında karşılaştırılmasında Student t testi kullanıldı. Kategorik veriler arasındaki ilişkilerde Ki-kare veya Fisher'in Exact testi kullanıldı. Tüm hasta

grubunda, alt gruplarda ve postpartum kanaması olan hastalarda hesaplanan kanama miktarı, hemoglobin ve hematokrit yüzde değişimi arasındaki ilişkiyi değerlendirmek için ROC analizi uygulandı. Ayrıca postpartum kanama için yaşın, vücut kitle indeksinin, verilen uterotonik türünün, paritenin ve indüksiyon süresinin risk faktörü olup olmadığı logistik regresyon analizi ile değerlendirildi. Analizler, SPSS 22.0 ve MedCalc 18 programında yapılmış olup, $p < 0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Tüm gruplarda demografik özellikler, indüksiyon süresi, doğumun 3.evresi, 1. ve 5.dakika Apgar ve maternal sonuçlar açısından anlamlı fark saptanmadı. Yan etkiler kıyaslandığında yalnızca ishal, karbetosin verilen grupta daha fazla izlendi. Gruplar arasında grup 4'te; postpartum hemoglobin ve postpartum hematokrit değerleri daha düşük bulunurken, hemoglobin ve hematokrit yüzde değişimleri daha yüksek bulundu. Ayrıca bu grupta hesaplanan kanama miktarı da grup 3'e göre daha fazla bulundu. Tüm gruplarda postpartum kanama riski; yaş>35 olanlarda 5kat, vücut kitle indeksi>30 olanlarda 5,5 kat arttı. Paritenin 1 birim artmasıyla ise postpartum kanama riski 1,1 kat arttı.

Sonuç: Postpartum kanama profilaksisinde kullanılabilecek karbetosinin diğer uterotoniklere göre postpartum kanama ve yan etki açısından üstünlüğü yoktur. Ancak kanama miktarına bakıldığında daha etkili bir ilaç olabilir. Ayrıca soğuk zincir gerektirmemesi nedeniyle kullanım kolaylığı sağladığı için postpartum profilaksisinde tercih edilebilir.

Anahtar Kelimeler: Postpartum kanama, rest plasenta, karbetosin, atoni, oksitosin, postpartum kanama profilaksisi

SUMMARY

Objective: The study aims to investigate the effects of different drugs used in postpartum hemorrhage prophylaxis on placental separation time, complications of the third stage of labor (such as retained placenta, need for manual removal), uterine inversion and postpartum atony. Additionally, the aim is to evaluate whether these drugs have superiority over each other in preventing postpartum bleeding.

Materials and Methods: This is a prospective observational clinical study conducted at the SBÜ Bursa Yüksek İhtisas Training and Research Hospital, Department of Obstetrics and Gynecology, between July 1, 2023, and April 1, 2024. A total of 300 patients were included in the study, consisting of four groups: intravenous (IV) oxytocin group (Group1) (n=75), intramuscular (IM) oxytocin group (Group 2) (n=75), carbetocin group (Group 3) (n=75), and IV oxytocin plus IV tranexamic acid group (Group 4) (n=75). Patients between the ages of 18 and 45 who underwent normal vaginal delivery with live, cephalic presentation, and vertex delivery between gestational weeks 34 and 42 were included. The time of placental delivery after birth, placental separation pathologies, development of postpartum apparent atony, and whether there was a need for additional uterotonic agents due to atony were investigated. Side effects of the drugs such as leaving a bitter taste in the mouth, causing nausea and vomiting, and inducing hypotension were evaluated. The amount of bleeding was also assessed using blood samples obtained from patients during the postpartum period. The estimated blood loss was calculated using the formula for estimated blood loss. The postpartum complications such as the need for blood transfusion, pulmonary embolism, and postpartum fever were recorded. The sample size of the study was calculated using *GPower 3.1.9* (*GPower*, Universität Düsseldorf, Germany) software.

Results: Variables were described descriptively as mean $\pm$ standard deviation or median (minimum-maximum) values. Categorical variables were presented with frequencies and relevant percentage values. The normality assumption was assessed using the Shapiro-Wilk test. For quantitative data that did not follow a normal distribution, the Mann-Whitney U test was used to compare between two groups, while

the Student's t-test was used for quantitative data that followed a normal distribution. The relationships between categorical variables were assessed using the Chi-square or Fisher's Exact test. ROC analysis was applied to evaluate the relationship between the percentage change in bleeding amount, hemoglobin, and hematocrit in all patient groups, subgroups, and those with postpartum hemorrhage. Additionally, logistic regression analysis was used to assess whether age, body mass index, type of uterotonic given, parity, and duration of induction were risk factors for postpartum hemorrhage. Analyses were performed using SPSS 22.0 and MedCalc 18 software, and a p-value < 0.05 was considered statistically significant.

No significant differences were observed among all groups in terms of demographic characteristics, duration of induction, third stage of labor, 1st and 5th minute Apgar scores, and maternal outcomes. When comparing side effects, only diarrhea was observed more frequently in the group receiving carbetocin. In Group 4, postpartum hemoglobin and hematocrit values were found to be lower, while the percentage changes in hemoglobin and hematocrit were higher. Additionally, the calculated amount of bleeding in this group was also found to be higher compared to Group 3. The risk of postpartum hemorrhage increased by 5 times in those aged over 35 and by 5.5 times in those with a body mass index over 30 in all groups. With each unit increase in parity, the risk of postpartum hemorrhage increased by 1.1 times

Conclusion: Carbetocin does not have superiority over other uterotonics in terms of postpartum hemorrhage prevention and side effects. However, when considering the amount of bleeding, a more effective drug might be available. Additionally, due to its ease of use without requiring a cold chain, it may be preferred for postpartum prophylaxis.

Keywords: Postpartum hemorrhage, retained placenta, carbetocin, atony, oxytocin, postpartum hemorrhage prophylaxis

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Maternal ölüm, gebelikte ya da doğum sonrası 42 gün içerisinde kaza ve tesadüfi nedenler olmaksızın gebelik ya da yönetiminden kaynaklanan kadın ölümüdür (1). Tüm dünyada maternal mortalitenin başında obstetrik kanama gelir (2). Doğum şekline bakılmaksızın (vajinal veya sezaryen), doğum sonrası ilk 12 haftaya kadar 1000 ml veya daha fazla kan kaybı veya hipovolemi belirti ve semptomları olması postpartum kanama olarak değerlendirilir (3). Gebelerde PPK obstetrik acil durumdur. Doğum sonrası meydana gelen postpartum kanamanın çoğu uterin atoni kaynaklıdır (4).

PPK ile ilişkili anne ölümlerinin büyük çoğunluğu düşük ile orta gelirli ülkelerde izlenmekte ve bu durum büyük ölçüde uygun müdahalelerle önlenabilmektedir (2). Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) yapılan bir çalışmanın istatistik verilerine göre 1994-2006 PPK insidansının %26'ya kadar çıktığı ve bu artıştaki en önemli pay sahibinin doğum sonrasında ortaya çıkan uterin atoniye bağlı kanamalar olduğu görülmüştür (5). 2005 yılında ülkemizde Ulusal Anne Ölümleri Çalışması'nda anne ölüm oranı 100.000 canlı doğumda 28,5 iken, 2019 yılında 13,1'e düşürülmüştür (6).

PPK yaşayabilecek gebeleri risk değerlendirme araçlarıyla bulmak yardımcı olabilir; fakat bu yöntemler sadece PPK geçiren gebelerin %85'ini tanımlar. Bu sebeple tüm gebeler PPK riski altında kabul edilmelidir (7).

Doğumda üçüncü evrede Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) önerileri arasında; uterotonik kullanımının rutin olarak uygulanması ve oksitosinin ilk seçenek olması, acil yenidoğan resüsitasyonunun gerekli olmadığı zamanlarda doğumdan 1-3 dakika sonra kord klemplemesi yapılması, doğum sonu her 15 dakikada bir uterus tonusunun 2 saat boyunca kontrol edilmesi, kord traksiyonunun gerektiği zamanlarda tecrübeli kişiler tarafından yapılması, uterus masajı yer almaktadır (8).

Tıbbi enjeksiyon amacıyla kullanılan oksitosin molekülü buzdolabının raf bölümünde saklanmalıdır ve yarılanma zamanı yaklaşık olarak 3 dakikadır.

Buzdolabında saklamak mümkün olmadığında oda sıcaklığında durabilir. Ancak 25 derecenin üzerinde ısısı olduğunda etkisini kaybeder (9).

Karbetosin; uzun etkili, oksitosinin sentetik analogudur. Farmakolojik özellikleri doğal oksitosin ile benzerdir (10). Karbetosinin avantajları ısıya dayanıklı olması ve etki süresinin uzun olmasıdır (11).

Sezaryen doğumlar ile yapılan randomize çalışmaların ağ metaanalizinde, tahmini kan kaybının azaltılması için oksitosinden üstün bulunmuş, fakat kanama miktarında klinik olarak anlamlı bir farklılık bulunamamış ve ek uterotonik ajan ihtiyacında anlamlı fark saptanmamıştır (12).

Bu çalışmada postpartum kanama profilaksisinde kullanılan değişik ilaçların plasenta ayrılma süresi, plasental patolojileri (rest plasenta, elle halas gereksinimi) araştırdık; ayrıca bu ilaçların uterin inversiyon ve postpartum atoni üzerine etkilerini ve postpartum kanamayı önlemede birbirine üstünlüklerinin olup olmadığını değerlendirdik.

2.GENEL BİLGİLER

2.1 VAJİNAL DOĞUM

2.1.1 Vajinal Doğumun Tanımı

Doğum eylemi, servikal dilatasyona sebep olan düzenli kontraksiyonların başlamasından fetüs ile eklerinin doğumuna kadar geçen zamandır. Bu zaman normal olarak ilerlerse doğum eylemi, anormal bir durum var ise distosi olarak isimlendirilir (13).

WHO ise doğumun tanımını gebeliğin 20. haftasından sonra şiddeti düzenli olarak sürekli artan uterin kontraksiyonlar ile beraber servikal efasman ve dilatasyonun olması ve devamında fetüs, kordon, plasenta ve eklerinin uterusun dışına atılması olarak yapmaktadır (14).

2.1.2 Doğumun Evreleri

Doğum eylemi, servikal dilatasyon ile fetüsün doğum kanalında ilerlemesine yardımcı olan ağrılı ve kuvvetli uterus kontraksiyonlarıyla karakterizedir (15).

Gebelik döneminin ilk döneminden, fetüs doğumu ve sonrasındaki dönemde serviks ile myometriumdaki değişimlere göre doğum eylemi 4 fazda incelenir (15).

1.Faz 1(Sessizlik)

2.Faz 2 (Aktivasyon)

3.Faz 3 (Stimulasyon)

4.Faz 4 (İnvolyasyon)

Tablo 2.1. Doğum Eyleminin Fazları (15)

Faz 1	Faz 2	Faz 3	Faz 4
(Sessizlik)	(Aktivasyon)	(Uyarı)	(İnvölüsyon/ Puerperiyum)
Doğuma Giriş	Doğum eylemine hazırlık	Doğum eyleminin süreçleri(Doğum eyleminin üç evresi)	İyileşme
Kontraksiyonla ra yanıtız dönem, servikal yumuşama	Eylem için uterus hazırlıkları	Uterus kontraksiyonları	Uterus involüsyonu
	Serviksin olgunlaşması	Servikal dilatasyon	Serviksin onarımı
		Fetüsün ve plasentanın atılması	Emzirme

2.1.2.1 Faz 1 (Sessizlik):

İmplantasyondan başlayıp gebeliğin son haftasına dek olan süreçtir.

Myometrium kontraktıl olarak cevapsızdır. Serviks sıkı ve serttir. Servikste ki yeniden yapılanma olarak adlandırılan değişiklikler hücresel hiperplazi ve hipertrofi, dokuda vasküleritede artıştır. Bu değişiklikler serviksin esneyebilme kapasitesini arttırır ve serviksin dokusunun yumuşamasını sağlar (16).

Doğumun birinci evresinde Braxton-Hicks kontraksiyonları olarak isimlendirilen serviksin açılmasına neden olmayan yalancı doğum sancıları izlenebilir (13).

2.1.2.2 Faz 2 (Aktivasyon):

Gebelikte son 6-8 haftadaki uterin değişikliklerin meydana geldiği, doğum eylemine hazırlık olarak isimlendirilen süreçtir (13).

Progesteronun inhibitör etkisine myometrium ve serviksin duyarsız kalmasıyla beraber myometrium dokusundaki kontraksiyonların, kontraksiyon meydana getiren moleküllerin sentezi ile meydana geldiği evredir. Doğumun ikinci fazında myometriumdaki oksitosin reseptörlerinin sayısı artar. ‘Servikal olgunlaşma’ olarak

isimlendirilen bağ dokusunun değişiklikleri, servikste ki değişikliklerdir. Serviksin olgunlaşması sırasındaki matriks dezorganizasyonu ve viskoelastisiteyi sağlayan bir glikozaminoglikan olan hyalüronandır (17).

2.1.2.3 Faz 3 (Stimülasyon):

Serviksin dilate olduğu, uterin kontraksiyonların düzenli ve aktif olduğu, doğumun meydana geldiği evredir. Kendi içinde klinik olarak 3 evreden oluşmaktadır.

1. Evre: Servikal dilatasyon ve efasmanın olduğu, dilatasyonun tam olması ile sonlanan evredir.
2. Evre: Uterustan dışarıya fetüsün tam olarak atıldığı evredir.
3. Evre: Uterustan fetüsün atılmasından başlayıp ekleriyle beraber plasentanın atılmasıyla beraber sona eren evredir.

Fetüsün başının angaje olması, doğum eyleminin gerçekleşmesi için gereklidir ve nullipar gebelerde angajman olması doğum eyleminin başlangıcından önce meydana gelir. Ancak serviksin dilatasyonunun ilerlemesiyle aktif bir şekilde iniş gerçekleşmektedir (15).

Sebebi tam olarak bilinemesi de myometrium kasılmalarıyla hipoksi olması, myometrial kontraksiyonlar ile uterusun alt segmentinde ve servikste nöron ganglionlarına baskı gerçekleşmesi, fundal peritonun gerginleşmesi, servikal dilatasyon ile gerilme olması doğumdaki ağrıların meydana gelmesine neden olabilecek teorilerdir. Nöron ganglionlarında baskı teorisini öne çıkaran epidural analjeziyle azalan ağrıların olması ancak kasılmaların azalmamasıdır.

Ortalama olarak amniyotik basınç 20-60 mmHg, süre 30-90 sn olan kontraksiyonların yoğunluğu ve sıklığı normal doğum eylemi süresince farklılık gösterebilir (15).

2.1.2.3.1 Doğum eyleminin 1. evresi:

Latent faz: Latent doğum eylemi Friedman'ın doğum eğrisine göre uterin kontraksiyonların düzenli ,aktif olarak başladığı zaman ile başlar. Çoğu gebede

Friedman eğrisine göre bu faz serviksin dilatasyonunun 3-5 cm olduğu ana dek sürmektedir.

Latent fazın sonlanmasıyla ilgili son zamanlarda Zhang tarafından gerçekleştirilmiş çalışmalarda bu fazın zamanı belli değildir ve serviksin dilatasyonu 6 cm olduğunda sona erer (18).

Aktif faz: Son zamanlarda yapılan güncel çalışmalarda The American Collage of Obstetricians and Gynecologist (ACOG) ve Zhang'a göre 6 cm ve daha fazla servikal dilatasyonun olması aktif doğum eylemi fazı olarak tanımlanmaktadır. Serviksin dilatasyonu tam olunca doğumun ilk evresi aktif fazda tamamlanmış olur (15) .

2.1.2.3.2 Doğum eyleminin 2. evresi-Fetal iniş:

Serviksin açıklığının tam olması ile başlayıp fetusun doğumu ile sona erer. Ortalama multiparlarda 20 dakika, nulliparlarda 50 dakika olan bu süre değişkenlik gösterebilir.

Tekil, terme ulaşmış, prezentasyonu vertex olan fetüste sırasıyla vajinal doğumun aşamaları şu şekildedir: angajman, iniş, fleksiyon, içe rotasyon, ekstansiyon, dışa rotasyon, ekspulsiyondur (15) .

2.1.2.3.3 Doğum eyleminin 3. Evresi:

Fetüsün doğumunun ardından başlar ve plasenta ile eklerinin ayrılması ve dışarıya atılması ile sonlanır.

Uterin kavite fetüs doğduktan sonra oblitere olur, bu aşamada umblikus seviyesinin altında uterus fundusu bulunur. Ani azalan uterus boyutu mecburi olarak plasentanın implante olduğu alanı azaltır. Büyük plasentaya oranla azalmış implantasyon alanı ile plasenta ayrılması meydana gelir. Plasenta periferinden ayrılmaya başlarsa Duncan tipi ayrılma denir ve ilk görülen yüzey maternal yüz olur. Shultze tipi plasental ayrılmada ise fetal yüz öncelikli olarak görünür (15).

2.1.2.4 Faz 4 (İnvolyasyon):

Uterus kontraksiyonları fetüs ile plasenta ve ekleri ayrıldıktan sonra devam eder. Uterusun damar lümenleri kapanarak lümenlerin trombozu sağlanır, bunun amacı postpartum hemoraji riskini en aza indirmektir. Uterotonik ve vazokonstriktör farmakolojik ajanlar ile beraber bu dönem desteklenebilir (19) .

Gebelikten önceki uterus boyutlarına ulaşması ortalama 4-6 haftadır (20).

2.1.3 Doğum İndüksiyonu

Spontan olarak doğum eylemi başlamadan önce uterin kasılmaların uyarılması indüksiyon olarak isimlendirilirken, spontan kasılmaların yeterli olmaması sebebiyle doğum eylemi anında destek olması için uyarılma augmentasyon olarak isimlendirilir (21).

Anne ve fetüs için gebeliğin devam etmesinin faydalı olmadığı zamanlarda doğum indüksiyonu kullanılır. Membranların erken rüptüre olması, güven vermeyen fetal iyilik hali, oligohidroamniyos, miad aşımı, ex fetüs, fetal gelişme geriliği, kronik hipertansiyon, diyabet, preeklampsi ile eklampsi, doğum indüksiyonunun en sık endike olduğu durumlardır. Doğum augmentasyonu ve indüksiyonu, vajinal doğumun kontraendike olduğu tüm durumlarda kontraendikedir (22).

Sezaryen ile doğum riski doğum indüksiyonu ile 2-3 kat kadar artar. Uterin rüptür ile atoniye bağlı kanama, koryoamniyonit doğum indüksiyonu nedenli diğer maternal risklerdir (21).

Postpartum atoni ve buna bağlı histerektomi oranları doğum indüksiyonu yapılan gebelerde artmıştır (23).

Spontan doğum eylemi elektif sezeryan ile karşılaştırıldığında uterin rüptür riski 3 kat, doğumun prostoglandin ile indüksiyonunda 15,6 kat, oksitosin kullanılarak indüksiyonda 5 kat artmıştır (24).

39.gebelik haftasından önce elektif indüksiyon maternal riskler ve neonatal morbiditede artışa neden olduğundan önerilmemektedir (21).

30'dan az vücut kitle indeksi, 4000 gramdan az doğum ağırlığı, multiparite, 35'ten az anne yaşı ve uygun serviks doğum indüksiyonunun başarısını yükselten faktörlerdir (25). İndüksiyon için en değerli faktör uygun servikstir ve özellikle serviksin uygun olmaması indüksiyon nedenli sezaryen riskini arttırır (26).

Amniyotomi, membranları sıyırmak, transservikal balon uygulamak, ekstraamniyotik salin infüze etmek, higroskopik servikal dilatasyonun kullanımı gibi mekanik yöntemler veya farmakolojik yöntemler doğum indüksiyonunda uygulanabilir. Doğum indüksiyonu ve augmentasyonu için oksitosin en sık kullanılan farmakolojik ajandır. Diğer sık kullanılan ajanlar dinoproston (prostaglandin E2) ile mizoprostol (prostaglandin E1) dir (21).

1964'te tanımlanmış olan Bishop skorum sistemi indüksiyon başarısını öngörmede kullanılabilir. Ortak bir görüş olmamakla birlikte Bishop skoru genellikle 9 ve üzerindeyse başarılı indüksiyon, 4 ve altındaysa serviksin olgunlaşması için ajana gereksinim olabileceği öngörülmektedir (21).

Tablo 2.2. Bishop Skorum Sistemi (21)

SKOR	Dilatasyon (cm)	Efasman(%)	Seviye	Serviksin Kıvamı	Serviksin Pozisyonu
0	Kapalı	0-30	-3	Sert	Arkada
1	1-2	40-50	-2	Orta	Ortada
2	3-4	60-70	-1	Yumuşak	Önde
3	5 ve üstü	80 ve üstü	+1,+2	-	-

Dinoproston (Prostaglandin E2): Serviksin olgunlaştırılmasında sıklıkla kullanılan dinoproston bir prostaglandin E2 analogudur. Suppozotuar, jel ve yavaş salımlı vajinal ovül formları mevcuttur. Dinoprostonun 10 mg'lık kuyruğu bulunan bir kese içinde kolay uygulanabilir vajinal ovül formu mevcuttur. Vajinal ovül formu gebeye uygulandıktan sonra gebe en az 2 saat yatırılıp fetüsün kalp hızı ve uterin kontraksiyonlar takip edilmelidir. Vajinal ovül çekildikten en az yarım saat sonra oksitosin uygulanmalıdır(21). %1-5 taşisistoli dinoprostona bağlı gelişebilirken, taşisistoli çoğunlukla dinoproston çekildikten sonra kalmaz. Rüptüre membran olması, astım ve glokom olması halinde kullanımına dikkat edilmelidir (27).

Mizoprostol (Prostaglandin E1): Üretilmesinin esas amacı peptik ülser olan misoprostol prostaglandin E1 analogudur. Uygun maliyetli ve güvenilir olması sebebiyle ACOG önermeye devam etmektedir. Oral ve vajinal kullanılabilen tabletler 25mikrogram (mcg) olarak uygulanabilir. Fetüste kalp hızında bozukluklar ve taşisistoli yüksek doz uygulamalarında görülebildiğinden kullanımı takipli ve dikkatli

olmalıdır (21). Mizoprostol, oksitosin uygulamasından en az 4 saat öncesinde verilmelidir (4).

Oksitosin: Oksitosin, sentetik olarak üretilen ilk polipeptit hormondur ve doğumun indüksiyon ile augmentasyonunda dünya genelinde sıklıkla kullanılmaktadır. Doğum eylemini uyarma amacıyla kullanılan oksitosin bu konuda çok başarılı bulunmuştur. Ancak, oksitosin kullanımı anında fetüsün kalp hızı ile uterusun kontraksiyonlarının izlenmesi önerilmektedir (4). Doğum indüksiyonu oksitosin ile düşük, orta ve yüksek doz olarak birçok farklı şekilde uygulanabilir. Yüksek doz rejimi uygulandığında doğum süresi kısalır ve koryoamniyonit riski azalır. Ancak, yüksek dozlar kullanıldığında uterin hiperstimülasyon ile fetüsün kalp hızında olumsuz değişiklikler gibi yan etkiler ortaya çıkabilir (4).

Doz rejimleri ile ilgili ortak bir görüş olmamakla birlikte, her hastanenin kendi kullanım doz şemasını oluşturması önerilmektedir. Genellikle, 1000 mililitre (ml) kristaloid solüsyon içine 10IU oksitosin konularak 10 mÜ/mL konsantrasyonunda hazırlanarak infüzyon pompası ile verilir (2). Başlangıç doz 1.0, 2.0, 4 ve 6 mÜ/dk olarak kullanılabilir ve doz arttırımı 15-40 dakikada bir yapılabilir. Maksimum güvenli oksitosin dozu için kanıta dayalı bir sınırlama yoktur ancak genellikle 40 mÜ/dk üzerinde verilmemektedir (4). Antidiüretik etki sebebiyle, 20 mÜ/dk'den yüksek dozlar böbrekten su klirensini azaltabilir (21).

Tablo 2.3. Doğum İndüksiyonunda Kullanılan Oksitosinin Düşük ve Yüksek Doz Rejimleri (21)

Protokol	Başlangıç Dozu(mÜ/dk)	Aralık (Dakika)	Artımlı Dozu (mÜ/dk)
Düşük Doz	0,5-1,5	15-40	1
Yüksek Doz	2	15	4, 8, 12, 16, 20, 25, 30
	4	15	4
	4,5	15-30	4,5
	6	20-40	6

2.2 POSTPARTUM KANAMA

Gebelerde PPK obstetrik acil durumdur. Tüm dünyada maternal mortalitenin başında obstetrik kanama gelir. Postpartum kanama sonrası hastalarda genellikle genel sağlık ve reproduktif fonksiyon açısından hayat kalite kaybı akut veya uzun dönemde

gelişebilir. PPK ile ilişkili anne ölümlerinin büyük çoğunluğu düşük ile orta gelirli ülkelerde izlenmekte ve bu durum büyük ölçüde uygun müdahalelerle önlenabilmektedir (28).

Doğum sonrası meydana gelen postpartum kanamanın çoğu uterin atoni kaynaklıdır. Doğumun üçüncü evresinde uterotonik ilaçların kullanılması, kordun kontrollü çekilmesi aktif yönetimdir ve aktif yönetimin PPK riskini azaltmak için uygulanması gerektiğini göstermektedir (3).

Doğum şekline bakılmaksızın (vajinal veya sezaryen), doğum sonrası ilk 12 haftaya kadar 1000 ml veya daha fazla kan kaybı veya hipovolemi belirti ve semptomları olması postpartum kanama olarak değerlendirilir (29). Doğum sonrası ilk 24 saatte gerçekleşen postpartum kanama erken PPK olarak isimlendirilir ve en sık görülen türdür. Doğum sonrası ilk 24 saatten sonra başlayan kanamalar geç PPK olarak isimlendirilir (30).

Tablo 2.4. Postpartum Hemoraji Kriterleri

Kuruluş	Belirtilen kriterler
Dünya Sağlık Örgütü (31)	Doğumdan sonra 24 saat içinde olan kan kaybı ≥ 500 ml. Şiddetli PPK: Aynı zaman diliminde ≥ 1000 ml olan kan kaybı.
Amerikan Obstetri ve Jinekoloji Derneği(29)	Doğumun şeklinden bağımsız olarak doğumdan sonra 24 saat içinde olan (intrapartum kayıp ile beraber) kümülatif kan kaybı ≥ 1000 ml veya hipovolemi belirtisi veya bulgularının eşlik ettiği kan kaybı.
Kraliyet Kadın Hastalıkları ve Jinekologlar Derneği (32)	Minör PPK (500 ila 1000 ml) ve majör PPK (>1000 ml). Majör PPK orta (1001 ila 2000 ml) veya şiddetli (>2000 ml) içerir.
Uluslararası Uzman Paneli (33)	Postpartum ilk 24 saat içerisinde birinci basamak uterotonik ajanlar ile uterin masaj dâhil olmak üzere başlangıç önlemlerin kullanıldığı halde devam eden >1000 ml aktif kanama.
Kanada Obstetri ve Jinekoloji Derneği(34)	Hastanın hemodinamik stabilitesini tehdit edecek herhangi miktarda kanama.
Kaliforniya Anne Bakımı Birliği (35)	Evre 0: Doğum yapan her kadın. Evre 1: Vajinal doğum sonrası >500 ml veya sezaryen doğum sonrası >1000 ml kan kaybı; veya hayati belirtilerde değişikliğin $> \%15$ olması veya kalp hızının ≥ 110 atım/dakika olması, kan basıncının $\leq 85/45$ mmHg olması, O_2 saturasyonunun $< \%95$ olması. Evre 2: Toplam kan kaybı <1500 ml ile devam eden kanama. Evre 3: Toplam kan kaybı >1500 ml veya transfüzyon yapılan >2 ünite paketlenmiş eritrosit; veya dengesiz vital bulgular; veya DİK şüphesi.

Doğum sonu kanamayı engellemek amacıyla fizyolojik olarak sistemik ve lokal pek çok değişiklik izlenmektedir. Hemostaz plasenta ayrılmasıyla başlar. Uterin kanama iki mekanizma ile kontrol edilir:

-Miyometrium tabakasının kasılması ile birlikte plasental yatağı besleyen kan damarlarının kasılmasıyla kan akımının durdurulması

-Lokal desidual hemostatik faktörler, plasentanın iç tabakasında bulunan dokulardan salınır. Bu faktörler arasında doku faktörü ve tip-1 plazminojen aktivatör inhibitörü gibi unsurlar bulunur. Bu faktörler, normalde doğum sonrası kanamayı önlemeye yardımcı olur. Sistemik pıhtılaşma faktörleri ise, trombositler ve kandaki diğer pıhtılaşma faktörleri gibi unsurları içerir. Bu faktörlerin etkisiyle, lokal tromboz denilen durum gelişir. Lokal tromboz, travmatize olmuş kan damarlarında pıhtılaşma ile sonuçlanır ve plasenta yatağına olan kan akışını ciddi şekilde azaltabilir (36–38). Gebelerde damar içi volümün artması sebebiyle kan hacmi toplamının % 25 veya 1500 ml kan kaybedinceye kadar önemli belirti izlenmez. Bu mekanizma kanamalara koruyuculuk sağlar (39).

2.2.1 İnsidans

PPK ülkemizin değişik bölgelerinde farklı oranlarda görülmekle birlikte genel olarak insidansı % 5 ile % 15 arasında görülmektedir (5). ABD’de yapılan bir çalışmanın istatistik verilerine göre 1994-2006 PPK insidansının % 26’ya kadar çıktığı ve bu artıştaki en önemli pay sahibinin doğum sonrasında ortaya çıkan uterin atoniye bağlı kanamalar olduğu görülmüştür (40).

2009 yılını da içine alan bir çalışmada PPK sebebiyle ortaya çıkan anne ölümleri % 10 luk pay ile dikkati çekmektedir. Aktif çalışan donanımlı hastane kan merkezleri, kan ürünlerine erişim kolaylığı ve peripartum histerektomi kararının erken alınması nedeniyle yıllar geçtikçe azalış yönünde etki göstermektedir (41).

2015 yılında Türkiye’deki postpartum kanamaya bağlı anne ölümlerinin toplam ölümlere oranının % 15,3 olduğunu belirten bir çalışma yapılmıştır (7).

2.2.2 Risk Faktörleri

Postpartum hemoraji yönetiminde en değerli basamak tanının erken konulmasıdır. PPK yaşayabilecek gebeleri risk değerlendirme araçlarıyla bulmak yardımcı olabilir; fakat bu yöntemler sadece PPK geçiren gebelerin % 85'ini tanımlar. Bu sebeple tüm gebeler PPK riski altında kabul edilmelidir (42).

Tablo 2.5. ACOG Prepartum ve İntrapartum PPK Risk Değerlendirme Tablosu (43)

Orta Risk	Yüksek Risk	İntrapartum Orta Risk	İntrapartum Yüksek Risk
Geçirilmiş sezeryan/uterin cerrahi/multipl laparotomi	Plasenta previa öyküsü/aşağı yerleşimli plasenta	Koryoamniyonit	Yeni aktif kanama
Çoğul gebelik	Plasenta akreata/perkreata şüphesi	>24 saat oksitosin kullanımı	2 veya daha fazla orta risk faktörü olması
>4 doğum	Platelet< 70000/ μ L	Uzamış doğumun ikinci evresi	
PPK öyküsü	Bilinn koagülopati	Magnezyum sülfat kullanımı	
Büyük myom	Aktif kanama		
EFW> 4000 gr	2 veya daha fazla risk faktörü olması		
BMI >40			
Hematokrit< %30			

2.2.3 Etiyoloji

Doğum sonrası kanama etiyolojisinde İngilizce kaynaklı olan 4T kısaltması yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu kısaltmalar postpartum kanamanın en yaygın dört sebebini belirlemek için kullanılır. Bu 4T olarak belirtilen kısaltmanın içinde uterin atoni (Tonus); laserasyon, uterus inversiyonu, uterin rüptür (Trauma); plasenta retansiyonu ve plasentanın invazyon anomalileri (Tissue-doku) ile koagülopati (Trombin) bulunmaktadır(44).

2.2.3.1 Tonusa Bağlı Nedenler:

Uterin atoni ile uterin inversiyon PPK'nın tonusa bağlı nedenleri arasında sayılır.

2.2.3.1.1 Uterin atoni:

Uterin atoni, postpartum etkin uterin kontraksiyonların olmaması olarak tanımlanabilir. Bu durum mekanik hemostazın olmasını engeller ve postpartum kanama görülen hastaların yüzde 80'den fazlasından sorumludur. Uterin atoni, ABD'de neredeyse komplikasyon olarak 40 doğumun birinde karşımıza çıkmaktadır (45). Bu nedenle doğumda plasenta ile eklerinin ayrılmasını takiben rutin olarak uterotonik ilaçlar kullanılmaktadır.

Uterin atoni fokal ve diffüz atoni olmak üzere ikiye ayrılır. Fokal atoni, uterusun fundus bölümünün kontrakte olmasına rağmen uterus alt segmentinin yeterli tonusta olmamasıdır. Uterus alt segment atonisinde abdomen muayenesinde uterusun fundusu kontrakte olarak elle hissedilse de atoni fark edilemeyebilir. Böyle bir durumdan şüphelenildiğinde vajinal muayene yapılması ve serviksin değerlendirilmesi ile fokal atoni tanısı konulabilir. Hemostazı sağlayan fizyolojik olan uterin kontraksiyonların uterusun tüm segmentlerinde görülememesi ise diffüz uterus atonisi olarak adlandırılır. Diffüz uterin atoni genellikle uterotonik ajanlara iyi yanıt vermektedir (46).

Doğum eyleminin uzaması ve geçirilmiş postpartum öykünün varlığı atoniye yatkınlık oluşturan en önemli risk faktörlerindendir (47). Koryoamniyonit, makrozomi, geçirilmiş uterus cerrahisi, multiparite, polihidroamniyos, myoma uteri, çoğul gebelikler uterus atonisi ise diğer risk faktörleridir.

2.2.3.1.2 Uterin inversiyon:

Obstetrik acil bir durum olan uterin inversiyon, uterin fundusun endometrial kaviteye prolabe olmasıdır. Uterus atonisine eşlik edebilir (48). Sebep olarak doğumun üçüncü evresinde uterin atonide aşırı fundal basınç veya kord çekilmesi (Cresr manevrası) özellikle plasantanın fundusa implante olduğu hastalarda gösterilmektedir (49).

Uterin inversiyon tedavisinde amaç anatomiye normal haline geriye döndürmek, şok hali ve PPK varsa bu durumları tedavi etmek ve inversiyonun tekrar

oluşmasını engellemektir. Hemodinamik olarak hasta unstabilse ameliyathaneye geçilmeli ve başarısız manuel girişim varsa laparotomiye geçilir. Hemodinamik olarak stabil hastada el vajene konulmalı ve yumrukla uterin fundus umblikusa itilmelidir (Johnson manevrası). Nitrogliserin infüzyonu, terbutalin, magnezyum sülfat, inhaler sevofluran, izofluran, desfluran başarısız olması durumunda uygulanabilen tedavilerdir ve uterin relaksasyon sağlarlar (50).

2.2.3.2 Travmaya Bağlı Nedenler:

Bu grupta sezaryen veya normal vajinal doğum sırasında meydana gelen vulva, vajina, serviks ile uterusu oluşturan lacerasyonlar, rüptür ve epizyotomi nedenli iyatrojenik travmatik kanamalı durumlar bulunmaktadır(51).

Uterin insizyonunun aşağıya doğru uzaması, fetal makrozomi, vajinal doğum için takip edilmesinin ardından sezaryene alınan hastalar, doğum eyleminin uzaması, uterus insizyonunun yeterince büyük olmaması gibi durumlar travma nedenli kanamalara neden olabilmektedir. Vajinal doğum sırasında yapılan median epizyotomi, operatif vajinal doğum, fetüsün oksiput posterior olması gibi durumlar perineal travmalara neden olabilir ve şiddetli postpartum hemoraji riskini artırabilir.

Vajinal doğum sonrası vajinal veya bulvar hematoma gelişme riskinden dolayı vajinal muayene dikkatli bir şekilde yapılmalıdır (52).

Uterin rüptür için risk faktörleri arasında geçirilmiş rüptür, yoğun persiste uterin kasılmalar, 4 veya daha fazla parite, ileri anne yaşı, uterin anomali, fetal makrozomi, polihidroamniyos, çoğul gebelik sayılabilir (53). Sezaryen öyküsü bulunan hastalarda rüptür riski vajinal doğum öyküsü olan hastalara göre 40 kat daha fazladır (54).

2.2.3.3 Dokuya Bağlı Nedenler:

Plasenta invazyon anomalileri, dekolman plasenta, vasa previa, plasenta previa, plasenta retansiyonu dokuya bağlı postpartum hemoraji sebepleri olarak sayılabilir. Rutin gebelik takiplerinde ultrason ile muayenenin yapılması bu durumlarda tanı koymak için yardımcı olur (55).

2.2.3.3.1 Plasenta invazyon anomalileri:

Klasik sınıflandırmada plasenta invazyonu üç kategoriden oluşur:

- Plasenta akreata: Plasenta villusları myometriumda sonlanır.
- Plasenta inkreata: Plasenta villusları myometriumda invazidir.
- Plasenta perkreat: Plasenta villusları myometrium sınırını geçmiş, uterin serozaya ve komşu diğer organlara invazyon izlenmektedir (53).

Uluslararası Jinekoloji ve Obstetri Federasyonu (FIGO) plasenta invazyon evrelemesini şu şekilde yapar:

- Evre 1: anormal plasenta yapışıklığı (plasenta akreata veya kreate)
- Evre 2: anormal invaziv plasenta (inkreata)
- Evre 3: anormal invaziv plasenta(perkreata)

*Subtip 3a:plasenta uterin serozaya sınırlı

*Subtip 3b:plasenta mesaneye invaze

*Subtip 3c:plasenta diğer pelvik organlara ve dokulara invaze (56)

Plasenta invazyon anomalilerinin patogenezi tam olarak bilinmemektedir. Öncelik olarak daha önceden geçirilmiş sezaryen doğum olmak üzere uterin rüptür öyküsü, uterin yapışıklık ve sineşiler sebebiyle yapılan cerrahi varlığı bulunması invazyon anomalilerine neden gösterilebilir (57).

Tanıda ideal olarak ultrasonografide uterus ve plasenta arasında normal hipoekoik retroplasental alanın kaybı, plasentada vasküler lakünler ve mesanenin posterior duvarına plasental şişkinlik izlenebilir. Olası üreter tutulumu ile komşu dokuların invazyonunu ve anatomiye belirlemek amacıyla görüntülemeye MR da eklenebilir (53). ACOG tarafından doğumun zamanlamasının kişiselleştirilmesi önerilmektedir. Materna-Fetal Tıp Derneği ise 34-37. haftalar arasında doğum yaptırılmasını önermektedir (53).

2.2.3.3.2 Dekolman plasenta:

Plasentanın doğum öncesinde implante olduğu yerden total veya parsiyel olarak ayrılması olarak tanımlanır.

Plasenta dekolmanı akut veya kronik olarak görülebilmektedir. Akut plasenta dekolmanı şiddetli vajinal kanamaya neden olarak fetal ve maternal olumsuz sonuçlara neden olmaktadır. Akut plasenta dekolmanının nedeni plasentayı kanlandıran desidua basalisteki maternal uterin damarlarda rüptür olmasıdır. Geçirilmiş plasenta dekolman

öyküsü, ileri anne yaşı, artmış parite, şiddetli preeklamps, hipertansiyon, koryoamniyonit, preterm membran rüptürü, çoğul gebelik, uterin leiomyom, kokain kullanımı, sigara kullanım, hidroamniyos, düşük doğum ağırlığı risk faktörleri arasında sayılabilir (53).

Ani başlayan hafif-orta şiddette olan karın ağrısı, ani başlangıçlı vajinal kanama ile uterus kasılmalarının varlığı kliniğe akut dekolman plasenta ile başvuran hastaların klasik olarak öyküde görülen belirtileridir. Plasenta dekolman şiddetinin bir göstergesi karın ağrısı şiddetidir (58). Vajinal kanama ile karın ağrısı olmadan da hastalar yalnızca uterin kontraksiyonlar ile muayeneye gelebilirler; bu durum dekolmanların yaklaşık %10-20'sini oluşturur. Vajinal kanamanın olmadığı bu durumda uterustan kanayan kan, serviks ile vajenden kanamak yerine desidua ve fetal membranlar arasında kalır (59).

Fibrinojen seviyesi, laboratuvar testlerinden kanama ciddiyetiyle en iyi korele olan testtir (60) .

Akut plasenta dekolmanda abdominal ultrasonografi sırasında plasental dokuya benzer izoekoik görünümde hemorajik birikim izlenebilir. Kan en yaygın üç yerde birikebilir. Bunlar membran ve plasenta arasında (subkoryoik), myometrium ve plasenta arasında(retroplasental), amniyotik sıvı ve plasenta arasında (preplasental) yerleşimdir (61).

2.2.3.3.3 Vasa previa:

Umbilikal kord ya da plasenta tarafından korunma olmadan fetal membran ve damarların endoservikal os üzerinde ya da yakınında yerleşmesi vasa previa olarak tanımlanır. Plasenta previayla birlikte daha sık izlenmektedir. Aksesuar plasenta, bilobata plasenta, previa ya da aşağı yerleşimli plasenta, velamentöz kord ile çoğul gebelik risk faktörleri arasında sayılabilir (62).

Vasa previa bulunan gebelerde 34+0/7 ila 35+6/7 haftaları arasında sezaryen ile doğum tercih edilmelidir (63,64).

2.2.3.3.4 Plasenta previa:

İnternal servikal os üzerinde ya da yakınında plasenta olması plasenta previa olarak adlandırılır(65) . 28-32.gebelik haftaları arasında transvajinal ultrasonografi ile

kesin tanı konulabilir. Bu haftalardan önce plasenta previa saptananların neredeyse %90'ı plasenta migrasyonu nedeniyle previa olmadıkları anlaşılr (62). 36.gebelik haftasından sonra plasentanın servikal osa hala uzaklığı 2cm'den daha azsa aşağı yerleşimli plasenta olarak isimlendirilir. Bu durumda 36+0 ila 37+6 haftaları arasında sezaryen ile doğum önerilir (66).

2.2.3.3.5 Plasenta retansiyonu:

Doğumun gerçekleşmesi ile birlikte ilk yarım saat içerisinde plasentanın dışarıya atılması beklenir. Eğer bu süre içinde dışarıya atılmazsa, plasenta parsiyel veya komplet olarak kavitede kalırsa buna plasenta retansiyonu denir. Üç farklı formda görülür. Bu formlar plasentanın bulunduğu uterus segmentinde kasılmanın olmaması plasenta adherens, servikal kapanma ile plasentanın kavitenin içinde kalması hapsolmuş plasenta ve plasentanın az bir kısmında invazyon anomalisi olması parsiyel akreatadır. Bu tanımlanan üç formda da elle halas ile tedavi sağlanabilir (67).

Risk faktörleri arasında geçirilmiş plasenta retansiyon öyküsü, uterin cerrahi geçirilmiş olması, 35yaştan ileri anne yaşı, erken doğum, beşten daha fazla doğum, plasentanın 601 gramdan az olması sayılabilir (68).

Her hastada risk faktörleri gözden geçirilmeli ve doğum sonu plasentanın bütünlüğü incelenmelidir, ultrasonografi ile değerlendirme yapılmalıdır (69).

2.2.3.4 Koagülasyona Bağlı Nedenler:

Konjenital ya da kazanılmış kanama diyatez, trombosit disfonksiyonu ya da koagülopatisi olan gebelerin PPK için riski yüksektir. ABD'de koagülopati (azalmış hemostaz hali), neredeyse 500 doğumun 1'inde izlenir, PPK olgularının yüzde 7'sini oluşturur (45).

Kazanılmış koagülopatiler için yüksek riskli hastalar şu şekildedir:

- HELLP sendromu
- Plasenta dekolman
- Sepsis
- Preeklampsi
- Amniyotik sıvı embolisi
- Von Willebrand hastalığı

- İntrauterin ex fetüs olması

Trombositopeni (<100000), uzamış PT (INR $>1,5$), fibrinojen düzeylerinin düşük olması (<300 mg/dl), uzamış aPTT'den bir ya da daha fazlasının görülmesi anında postpartum kanamada koagülopatiden şüphelenilmesi gereklidir.

2.2.4 Postpartum Kanama Yönetimi

2.2.4.1 PPK Hastalara Genel Yaklaşım ve Değerlendirme:

Postpartum hemoraji yönetiminde hastanın yapılan ilk muayenesindeki vital değerleri önemlidir. Bu nedenle hastanın gözden kaçmaması için ACOG tarafından belli uyarı kriterleri oluşturulmuştur. Maternal erken uyarı kriterleri:

- Sistolik kan basıncının <90 veya >160 mmHg olması
- Diyastolik kan basıncının >100 mmHg olması
- Solunum hızının <10 veya >30 nefes sayısı/dakika olması
- Nabız <50 veya >120 atım/dakika olması
- Oda havasındaki oksijen saturasyonunun $< \%95$ olması
- Oligüri olması (<35 ml/saat, 2 saat veya daha uzun devam etmesi)
- Maternal ajitasyon, tepkisizlik veya kafa karışıklığı; nefes darlığı veya tekrarlamayan bir baş ağrısı bildiren preeklampsisi bulunan hasta (70)

Tablo 2.6. Postpartum hemoraji ile kan kaybına bağlı belirtiler (71)

Kan Kaybı	Sistolik Kan Basıncı	Bulgular
% 10-15 (500-1000ml)	≥ 90 mmHg	Baş dönmesi, çarpıntı, kalp hızında değişiklik hiç yok ya da hafif artmış
% 15-25 (1000-1500ml)	80-90 mmHg	Terleme, halsizlik, taşikardi(100-200atım/dk), takipne (solunum hızının 20 ile 24 arasında olması)
% 25-35 (1500-2000ml)	70-80 mmHg	Konfüzyon, huzursuzluk, solgunluk, taşikardi (120-140atım/dk), oligüri, nemli ve soğuk cilt
% 35-45 (2000-3000ml)	50-70 mmHg	Letarji, dispne, anüri, taşikardi (>140atım/dk), çökmek

Nabız sayısını sistolik kan basıncına bölerek şok indeksi hesaplanır ve sepsis ve travma hastalarında hipovolemi ve hemodinamik instabilitenin göstergesidir. Gebe olmayan sağlıklı hastalar için bu değer 0,5 ile 0,7 arası normal olarak kabul edilir (72). Şok indeksinin 0,9 ve üzerinde olması mortalitenin artması ile ilişkilidir (73). Şok indeksinin 1,4 ve üzerinde olması masif kan transfüzyonu için kabul edilen değerdir (74).

Postpartum hemorajiyi arttıran nedenler vardır ancak bu durum öncesinde öngörülemez. PPK görülen hastalardan 2/3'ünde herhangi bir öngörülebilir risk faktörü mevcut değildir (75).

Doğru bir şekilde ve zamanında kanama miktarını belirlemek önemlidir. Kan miktarını kaplarda toplayarak (volümetrik ölçüm), kansız/kanlı spançların arasındaki farkın ölçümü (gravimetrik ölçüm), materyale bulanmış kanın rengi üzerinden aplikasyon ile ölçüm (kolorimetrik), tahmini-göz kararı (vizualizasyon) ile kanama miktarı belirlenebilir. Kantitatif yöntemler kullanılmaya başlanmış olsa da

vizualizasyonla tahmin edilme karşılaştırıldığında kullanımları neonatal ve maternal sonuçların iyileştirdiğine dair bir veri bulunamamıştır (8,76,77).

2.2.4.2 PPK Yönetimi ve Tedavisi:

Postpartum hemorajide ilk amaç durumun nedenini bulmaktır. Yeterli oksijenizasyonun sağlanması ve hayati organ hipoperfüzyonunun önlenmesi için volümü kontrol altında tutmak önemlidir.

PPK nedenli mortalite ve morbiditeyi önlemek amacıyla doğumun üçüncü evresini aktif yönetmek önerilmektedir (78,79). Doğumda üçüncü evre yaklaşık 6-30 dakika sürer ve kan kaybı ortalama 150-250 ml arasındadır (80).

Doğumda üçüncü evrede WHO'nun önerileri arasında; uterotonik kullanımının rutin olarak uygulanması ve oksitosinin ilk seçenek olması, acil yenidoğan resüsitasyonunun gerekli olmadığı zamanlarda doğumdan 1-3 dakika sonra kord klemplemesi yapılması, doğum sonu her 15 dakikada bir uterus tonusunun 2 saat boyunca kontrol edilmesi, kord traksiyonunun gerektiği zamanlarda tecrübeli kişiler tarafından yapılması, uterus masajı yer almaktadır (78).

T.C. Sağlık Bakanlığı Acil Obstetrik Bakım Yönetim Rehberi Postpartum Kanama Yönetimi Algoritmasına göre aşağıdaki yollar izlenmelidir (6):

1-Hastanın genel durumu hızlı bir şekilde değerlendirilir. Nabız, kan basıncı, solunum sayısı alınır. Hasta ya da yakınlarından öykü alınır. Kanamanın miktarı değerlendirilir. PPK için ayırıcı tanı yapılır.

2-10-15 lt/dakikadan oksijen desteği sağlanır, hasta monitörize edilerek şok indeksi hesaplanır. En az çift kalın damar yolu açılarak tam kan, INR, PT, aPTT, fibrinojeni crossmatch ve kan gazı alınır. Kan ile kan ürünleri gelene dek RL ya da % 0,9 NaCl ile sıvı tedavisine başlanır. Vital bulgular düzenli bir şekilde kontrol edilerek kayıt altına alınır.

3-Uterin tonus değerlendirilir, sonda takılır, mesane boşaltılır, idrar çıktısı takip edilir, uterin atoni varsa bimanuel uterin masaj gerekiyorsa uterin kompresyona başlanır.

Oksitosin 5 IU iv yavaş ya da 10 IU im olarak uygulanır. Uterus kontrakte değil ise metilergonovin 0,2 mg im olarak uygulanır. Kanamanın devam etmesi durumunda

bilinci açık olan hastada misoprostol 800 mikrogram sublingual, uygulanamadığı durumda 1000 mikrogram rektal uyulanır.

Aynı anda damar yolu açılarak 1000 ml serum içine oksitosin 40 IU eklenerek 60 damla/dakika olarak verilir.

Uterin rüptür ya da laserasyon gibi travmaya bağlı kanamada traneksamik asit verilir (100 ml % 0,9 NaCl içine 1 gr 10 dk'de ya da 1 gr 1-5 dakikada iv bolus olarak). Traneksamik asit 30 dakika sonra dozu aynı şekilde tekrarlanabilir.

Nabız ile kan basıncı her 15 dakikada bir kontrol edilir.

Uterin kontraksiyon sağlanana dek masaja devam edilir.

Hemogram, INR, PT, aPTT ile fibrinojen 1 saat geçtikten sonra tekrarlanır.

4-Uterus değerlendirilerek hala kontraksiyon sağlanamamışsa elle uterin kavite, enfeksiyon kontrol basamakları dikkat edilerek, rüptür kontrolü yapılır.

Uterin rüptür var ise acil cerrahi müdahale uygulanır, uygulanamadığı durumda 500 ml SF ya da RL içine oksitosin 20 IU dakikada 60 damla şeklinde verilir. Cerrahinin yapılabileceği uygun merkeze sevk planlanır.

Verilen bu sıvı haricinde hızlı sıvı replase edilerek sevk edilir.

5-Plasenta değerlendirilir.

-Plasenta çıkarılmadıysa; şiddetli kanama olmaması halinde doğum sonrası 30 dakika geçmesine rağmen ve tekrarlanan oksitosin dozunun ardından 30 dakika daha geçmesine rağmen plasentanın çıkmadığı durumda kord traksiyonu kontrollü bir şekilde yapılır. Şiddetli kanama varlığında gerekli analjezi sağlanarak el yardımıyla plasenta çıkarılması denenir, uterin kavitenin bütünlüğü kontrol edilir. Plasenta elle hala çıkarılamadıysa adezyon anomalisi akla getirilerek cerrahi bir girişim planlanır.

Ampisilin, sülbaktam/ampisilin ya da 1-2.kuşak sefalosporin, penisilin allerjisi durumunda klindamisin ile uygun antibiyotik başlanır.

-Plasenta çıkarılmışsa; plasenta ile eklerinin tam olup olmadığı kontrol edilir. Tam ise kanama açısından takip edilir. Tam değilse plasenta parçaları serviksin durumuna göre elle ya da Bumm küret ile çıkartılır. Uygun antibiyoterapi başlanır.

6-Serviks, perine ve vajinal laserasyonlar kontrol edilir. Laserasyonlardan kaynaklı kanamalar onarılarak kontrol altına alınır.

7- Plasenta retansiyonu ile uterin rüptür açısından değerlendirilir.

8-Tüm müdahalelere rağmen 30 dakika içinde çok miktarda kanama devam ediyorsa;

-40 IU oksitosin 1000 ml içerisinde iv 125-250 ml/saat olarak verilmeye devam edilir. Diğer damar yolundan sıvı ile kan ürünleri (TDP, ES, trombosit) desteğine devam edilir.

-Masif transfüzyon yapılan hastada fibrinojen (fibrinojen konsantresi, kriyopresipitat) desteği başlanır.

-Hasta bimanuel uterus ya da aort kompresyonu uygulanarak ameliyathaneye alınır.

-Kanamanın durmadığı durumda balon tamponad uterin kaviteye yerleştirilir.

-Uygun antibiyoterapi başlanır.

-Uygun şartlar olması durumunda cerrahi seçeneklere (uterin kompresyon süturları, uterin devaskülarizasyon, histerektomi) başvurulur.

Kanama kontrol altına alınabildiyse takip edilir. Takipleri esnasında vital bulgularda bozulma, idrar çıktısının 30 ml'den az olması, bilinçte değişiklik olması gibi kanama düşündürecek klinik semptomlar varsa tekrar değerlendirilir (6).

2.3 UTEROTONİK İLAÇLAR

2.3.1 Oksitosin

Oksitosin, bir peptit hormonudur ve nörotransmitterdir. Hipotalamusun paraventricüler çekirdeğinde sentezlenir ve daha sonra posterior hipofiz bezinden kan dolaşımına salınır (81).

Oksitosin, paraventricüler ve supraoptik çekirdeklerden sinir lifleri boyunca aşağıya doğru iletildiğinde, sinir sonlanımında bulunan salgı granüllerinden ekzositoz denilen salgı mekanizmasıyla salınır. Bu şekilde emilerek kılcal damarların içerisine geçer (82).

Nöral olmayan oksitosin kaynakları (plasenta, adrenal medulla, timüs, korpus luteum, pankreas, retina, testislerin leydig hücreleri, osteoblast) da bulunmaktadır (83).

Vazopresin (ADH) ve oksitosin her bir tanesi dokuz aminoasit içeren polipeptit yapılarıdır. Oksitosin yapısındaki izolösin ve lösin yerine vazopressinde arjinin ve fenilalanin bulunması haricinde bu hormonlar aynıdır (82).

Uterin dokudaki oksitosin reseptör konsantrasyonları gebelik haftası ve doğum ile artar. Uterin fundusta alt segmente göre oksitosin reseptör sayısı daha fazla mevcuttur (84).

Oksitosin hormonunun bebek doğumundan kısmen sorumlu olmasına inanılmaktadır. Bu görüş şu şekilde desteklenmektedir (85):

- Hipofizektomi uygulanan hayvanlarda, oksitosinin doğum eylemi esnasındaki olası etkisini gösterecek şekilde doğumun süresi uzamıştır (86)
- Doğum esnasında özellikle son aşamada plazmadaki oksitosin seviyesi artar (9)
- Gebe hayvanlarda servikal uyarılma hipotalamusa giden ve salgıyı arttıran sinirsel sinyal oluşturur (82).

Oksitosin, memelerden süt boşalmasına yardımcı olur (82).

Kanda bulunan oksitosin miktarı, gebeliğin üçüncü trimesterından başlayıp doğum sonrası 6 aylık döneminde artış göstermektedir (84).

Tıbbi enjeksiyon amacıyla kullanılan oksitosin molekülü buzdolabının raf bölümünde saklanmalıdır ve yarılanma zamanı yaklaşık olarak 3 dakikadır. İntramusküler olarak kullanıldığında etki 3-7 dakika arasında başlar. Etki klinik olarak 30-60 dakika devam eder. Buzdolabında saklamak mümkün olmadığında oda sıcaklığında durabilir. Ancak 25 derecenin üzerinde ısısı olduğunda etkisini kaybeder. Oksitosin hepatik ve renal yoldan metabolize olur. Oksitosin seyreltilmeden intravenöz hızlı bolus şeklinde uygulanırsa düz kaslarda gevşemeye sebep olur ve hipotansiyon gelişir (87).

Intravenöz hızlı oksitosin verilmesi önerilmemektedir. Genelde intravenöz infüzyon ya da intramusküler şekilde uygulanır. Hipotansiyon, taşikardi, elektrokardiyografik değişiklikler yan etkileridir. Bunların haricinde kusma, bulantı, baş ağrısı, göğüs ağrısı, akciğer ödemi, yüzde kızarma, konvülsiyon, şiddetli su intoksikasyonuna da sebep olabileceği gösterilmiştir (10,88).

2.3.2 Ergot Alkaloidleri

Ergot alkaloidlerinin etkisi düz kaslarda serotonerjik etki şeklindedir. Dopamin reseptörlerine de hafif antagonist etkileri vardır. Alfa adrenerjik reseptörler üzerinde parsiel agonistik etkileri vardır. Ritmik ve hızla uterin kontraksiyonları spazmik ve tetanik hale getirirler.

Çoğunlukla im enjeksiyon ile uygulanırlar. Damar düz kaslarında kontraksiyona yol açarlar; bu nedenle Raynaud fenomeni, hipertansiyon ve koroner arter hastalığı olanlarda kullanılması kontraindikedir.

Ergonovin ya da metilergonomin çoğunlukla im 0,2 mg olarak uygulanır. Etkisinin başlaması 2-5 dakika arasındadır. Bunun dışında myometriuma doğrudan enjekte edilebilir.

Baş ağrısı, hipertansiyon, kusma, karın ağrısı yan etkileri arasındadır (12).

2.3.3 Karbetosin

Karbetosin, uzun etkili, oksitosinin sentetik analogudur. Farmakolojik özellikleri doğal oksitosin ile benzerdir, fakat yarılanma zamanı oksitosininkinden 4-10 kat daha fazladır (40dakika) (89). Uterin düz kas reseptörlerine bağlanarak 2 dakika içerisinde neredeyse 6 dakika devam eden tetanik uterin kontraksiyon ve arkasından bir saat devam eden ritmik kontraksiyonlar üretir. Kanama ile uterin atoni profilaksisi için pek çok ülkede bulunur.

Sezaryen doğumlar ile yapılan randomize çalışmaların ağ metaanalizinde, tahmini kan kaybının azaltılması için oksitosinden üstün bulunmuş, fakat kanama miktarında klinik olarak anlamlı bir farklılık bulunamamış ve ek uterotonik ajan ihtiyacında anlamlı fark saptanmamıştır (11).

Karbetosinin avantajları ısıya dayanıklı olması ve etki süresinin uzun olmasıdır.

Karbetosin intravenöz 100mcg dozunda 30-60 saniyede yapılır. İntramusküler enjeksiyonla da uygulanabilir. Planlı sezaryen doğum, vajinal doğum ve intrapartum sezaryen doğum sonrası dozu aynıdır (90). Uzun etkili olması, ilk doz sonrası infüzyon devam etme gerekliliğini ortadan kaldırır.

Yan etkileri QT uzaması dahil oksitosine benzerdir, fakat mevcut veriler yeterli değildir (91).

2.3.4 Misoprostol

Doğum esnasında fetal zarlar yüksek konsantrasyonlarda prostaglandin üretirler. Uterusta bunların kontraksiyon şiddetini arttırdığı düşünülmektedir (82). Bu nedenle pek çok prostaglandin grubu ilaç farmakolojik olarak uterotonik kullanım amacıyla geliştirilmiştir. Bu amaçla geliştirilen en yaygın kullanılan prostaglandinlerden biri de misoprostoldür. Misoprostol, uterin kontraksiyon yapan sentetik prostaglandin E1 analogudur. Uygulama kolaylığı ile ısı stabilitesi; steril enjektörlerin olmadığı ve soğuk zincirin muhafaza edilemediği alanlarda ergot alkaloidi ve oksitosine göre avantajlıdır.

Enjekte edilebilir uterotonik ajan yokluğunda FİGO, 600 mcg ağızdan misoprostol uygulanmasını önermektedir (92).

Dilaltı, oral, vajinal, bukkal, rektal yollarla uygulama yapılabilir. Uterin kanama misoprostolün emilimini etkileyebileceğinden vajinal yolla uygulama postpartum dönemde pratik değildir. Dilaltı, oral ve bukkal uygulamada etki daha hızlı (10-15 dakika içinde) başlar. Yarılanma zamanı 20-40 dakikadır.

Titreme ve ateş sık izlenen yan etkilerdir. Ateş çoğunlukla titreme ile uygulama yapıldıktan sonra 20 dakika içerisinde başlar, bir ila iki saatte zirveye ulaşır, üç saat sonra kendi kendine düşer (93). Ateş, genellikle dilaltı olarak yüksek dozda verildiğinde izlenir (94).

Yaklaşık % 5 hastada ishal ve kusma görülür (95).

2.3.5 Traneksamik Asit

Antifibrinolitik bir ilaç olan traneksamik asit geniş kullanım alanına sahiptir. Tam anlamıyla etki mekanizması anlaşılmamıştır ve antifibrinolizin dışında hücrenin mitokondrial DNA'sının üzerine etkisi belirlenmiştir (96). Postpartum hemorajide son zamanlarda sıklıkla uygulanmaktadır.

Bir gram traneksamik asit intravenöz olarak 10 dakikada verilir. Profilaktik amaçla uygulandığında vajinal doğumda kord klemplenme sonrasında ve sezaryen ile doğumda cilt insizyonu yapılmadan önce uygulanması önerilir.

Transplasental bariyerden geçer ancak elde bulunan kanıtlara göre fetüste olumsuz etki bildirilmemiştir. Gebelikte bilinen tromboembolik bir olay, aktif damar içi pıhtılaşma, koagülopati öyküsü ya da ilaca aşırı duyarlılık kontraendikasyonlar arasındadır (31).

Sezaryen ile doğumlarda traneksamik asitin profilaktik olarak uygulanması plasebo ile karşılaştırıldığında, toplamda 1000 ml'den fazla kaybedilen kan hacmi, maternal mortalite riski için daha düşük risk, kan transfüzyon miktarı ile ilişkili bulunmamıştır (97).

3.GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu prospektif klinik gözlemsel çalışma 01.07.2023-01.04.2024 tarihleri arasında SBÜ Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'nde gerçekleştirildi. Çalışma 18-45 yaş arası 34 hafta ve üzerinde vajinal doğum yapan 300 tekiz gebeden oluşmaktadır. Doğumdan sonra postpartum kanama profilaksisi için hastalara iv veya im oksitosin, karbetosin veya iv oksitosinle birlikte traneksamik asit verildi. Çalışma protokolü hastanenin Etik Kurulu tarafından onaylandı (2011-KAEK25 2023/05-08). Çalışmanın etik onayı alındıktan sonra, Faz 4 ilaç çalışması olarak Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'na sunulurak 25.07.2023 tarihinde onayı (No: 23- AKD-170) alındıktan sonra çalışmaya başlandı. Çalışmaya başlamadan önce tüm katılımcılardan imzalı bilgilendirilmiş onam alındı ve arşivlendi.

Gebelik haftası 34-42 hafta arası canlı, sefalik prezentasyonda ve vertex gelen normal vajinal doğum yapan hastalar dahil edildi. Hastaların gebelik haftaları son adet tarihleri ve 9-12 haftalık eski ultrasonlarına göre hesaplandı. Çalışmanın dahil edilme kriterleri: multipar, tekil gebeliği olan, maternal ek hastalığı olmayan, obstetrik bir sorunun eşlik etmediği, hemoglobini >9 g/dl olan gebeler ve gönüllü onamı alınmış gebelerdi. Nullipar gebeler, intrauterin ex fetüs olan, preeklampsi olan, polihidraamniyos olan, antepartum hemorajisi olan, grandmultipar gebeler (gravida 5 ve üzeri olması), maternal gestasyonel diyabetes mellitus olan, maternal kalp hastalığı olan, hemoglobin < 9 g/dl olan gebeler çalışma dışı bırakıldı. İlaveten traneksamik asitin kontrendike olduğu hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Bunlar daha önce bu ilaca karşı allerji geliştirmiş, şiddetli böbrek yetmezliği olan, kafa içi kanaması olan, pıhtılaşma sisteminin hakim olduğu yaygın damar içi pıhtılaşma bozukluğu olan, daha önce pıhtı gelişimine bağlı bir sorun yaşayan hastalardı. Anamnez ve laboratuvar değerlerine göre bu hastalar dışlandı.

Hastalar doğumhaneye yatışı olduktan sonra yaş, gebelik haftası, gravida, parite, boy ve kiloları, demografik ve gebelik anamnezleri, laboratuvar parametreleri (hemoglobin, hematokrit, lökosit sayısı) açısından kayıt altına alındı. Çalışmamıza dört ayrı grup dahil edildi. Her grup için 75 hasta alındı. Birinci gruba (çalışmadan haberi olmayan uzman hekim tarafından order edilen) doğum sonrası 2 ampul oksitosin 100 cc serum fizyolojik içerisinde 30 dakika içinde hastaya intravenöz

yoldan verilmiş hastalar (Grup 1) dahil edildi. İkinci gruba (çalışmadan haberi olmayan uzman hekim tarafından order edilen) 2 ampul oksitosin intramuskuler yoldan verilmiş hastalar (Grup 2) dahil edildi. Üçüncü gruba (çalışmadan haberi olmayan uzman hekim tarafından order edilen) doğum sonrası 1 ampul karbetosin verilmiş hastalar (Grup 3) dahil edildi. Dördüncü gruba (çalışmadan haberi olmayan uzman hekim tarafından order edilen) doğum sonrası 2 ampul oksitosin 100 cc serum fizyolojik içerisinde 30 dakika içinde hastaya intravenöz yoldan verilen ve 100 cc serum fizyolojik içerisine 1 gr taraneksemik asit verilen hastalar (Grup 4) dahil edildi. Verilen tedaviler, normal vajinal doğumu takiben umblikal kord klemplendikten sonra uygulandı. Doğumun 3. evresinde rutin olarak uterin masaj ve kontrollü kord traksiyonu uygulanmadı.

Hastaların doğumhaneye yatışta Bishop skorları hesaplandı. Bishop skoru 4 ve altında olan hastalara dinoprostion ovül posterior servikse yerleştirildi. Bishop skoru 4'ün üzerinde olan hastalara 500 ml ringer laktat içine 10 IU oksitosin eklenerek infüzyon hazırlandı ve 5 mIU/dk dozdan başlanarak her 20. dk'de 5 mIU doz arttırıldı. Tüm hastalar indüksiyon başladıktan sonra sürekli olarak fetal kalp monitorizasyonu ile takip edildi. Hastaların indüksiyon başlama sürelerinden doğum eylemi gerçekleşene kadar olan süre hesaplanarak bu indüksiyon süresi olarak kabul edildi.

Hastalar tam dilate tam efase olduktan bebeğin başının çıkımına kadar geçen süre doğumun 2. evresinin süresi olarak kaydedildi. Bebeğin başının çıkımından plasentanın doğumuna kadar geçen süre doğumun 3. evresinin süresi olarak kabul edildi.

Doğumun 2. ve 3. evresinin süresi, indüksiyon süresi epizyotomi veya deşur varlığı, fetüsün doğum kilosu, 1. ve 5. dakika apgar, uterin atoni varlığı, uterin masaj yapılması, rest plasenta varlığı, revizyon küretaj ihtiyacı, elle halas yapılması, ek uterotonik ihtiyacı, postpartum histerektomi yapılması, postpartum kan transfüzyon ihtiyacı, postpartum 6.saatteki laboratuvar parametreleri (hemogloblin, hematokrit, lökosit sayısı), hospitalizasyon süresi kayıt altına alındı. Bunlara ek olarak postpartum dönemde hastalarda hipotansiyon, ağızda acı tat, ishal, titreme, emzirme sırasında ağrı ve ateş gelişip gelişmediği kaydedildi. Tahmini kan kaybı formülü ile kan kaybı hesaplandı (98).

Hesaplanan Tahmini Kan Kaybı= Tahmini Kan Hacmi (ml)x(Preoperatif Hematokrit-
Postoperatif Hematokrit)/Preoperatif Hematokrit
(Tahmini Kan Hacmi=Ağırlık(kg)x85)

Vajinal doğum sonrası hastaya uygulanan farklı uterotonikleri takiben plasentanın çıkış zamanı, gecikmiş plasental doğumun olup olmadığı, rest plasenta gelişip gelişmediği, plasentanın çıkarılması için elle halas gerekip gerekmediği, plasentanın çıkması sonrası revizyon kuretaj gereksinimi olup olmadığı çalışmanın primer çıktısını oluşturmuştur. Çalışmanın sekonder çıktısı ise yapılan uterotonik ilaçlara rağmen uterin atoni gelişip gelişmediği, ek ilaç ihtiyacının olup olmadığı, atoni nedeni ile ek cerrahi işlemin gerekli olup olmadığının değerlendirilmesidir.

İstatistiksel Yöntem

Çalışmanın örneklem büyüklüğü G*Power 3.1.9 (G*Power, Universität Düsseldorf, Almanya) programı kullanılarak hesaplanmıştır. Çalışmanın öncül hipotezi farklı ilaç kullanılan (4 grup) için kanama miktarları arası farklılığın test edilmesi hedeflenmiş olup etki büyüklüğünün klinik olarak orta etki düzeyinde olacağı değerlendirilerek tip I hata miktarı $\alpha=0.05$, etki büyüklüğü orta düzey etki (0.21) olarak alınmış, testin hedeflenen gücü $1 - \beta=0.85$ iken istatistiksel analizler için gerekli olan örneklem büyüklüğü en az $n=284$ olarak belirlendi. Kayıp ve aşırı veriler olabileceği dikkate alınarak çalışmanın her grupta 75 hasta olmak üzere 300 hasta ile gerçekleştirilmesi planlandı.

Değişkenler betimleyici istatistik olarak ortalama $\pm$ standart sapma ya da medyan (minimum- maksimum) değerleriyle ifade edildi. Kategorik değişkenler ise frekans ve ilgili yüzde değerleri ile birlikte verildi. Normallik varsayımı Shapiro Wilk testi ile değerlendirildi. Normal dağılım göstermeyen nicel verilerin iki grup arasında karşılaştırılmasında Mann Whitney-U testi, normal dağılım gösteren nicel verilerin iki grup arasında karşılaştırılmasında Student t testi kullanıldı. Kategorik veriler arasındaki ilişkilerde Ki-kare veya Fisher'in Exact testi kullanıldı. Tüm hasta grubunda, alt gruplarda ve postpartum kanaması olan hastalarda hesaplanan kanama miktarı, hemoglobin ve hematokrit yüzde değişimi arasındaki ilişkiyi değerlendirmek

için ROC analizi uygulandı. Ayrıca postpartum kanama için yaşın, vücut kitle indeksinin, verilen uterotonik türünün, paritenin ve indüksiyon süresinin risk faktörü olup olmadığı logistik regresyon analizi ile değerlendirildi. Analizler, SPSS 22.0 ve MedCalc 18 programında yapılmış olup, $p < 0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.



4.BULGULAR

Çalışmaya 300 olgu dahil edildi. Çalışmaya alınan olguların 75'i (%25) grup 1, 75'i (%25) grup 2, 75'i (%25) grup 3 ve 75'i (%25) grup 4'te yer almaktaydı. Tüm çalışma grubunun demografik özellikleri Tablo 4.1'de gösterildi. Çalışmaya dahil edilen hastaların medyan yaşı 26 olup en genç hasta 19, en yaşlı hasta 42 yaşındaydı. Medyan vücut kitle indeksi 28,16 (19,23-48,33) kg/m² ve medyan parite 2 (1-3) idi. Gebelik haftasının medyan değeri 38 olmakla birlikte en erken 35, en geç 42.gebelik haftasındaki olgular çalışmaya dahil edildi.

Tablo 4.1. Tüm çalışma grubunun demografik özellikleri

Yaş (yıl)	26 (19-42)
Boy (santimetre)	160 (145-176)
Kilo (kilogram)	72 (45-130)
VKI (kg/m ²)	28,16 (19,23-48,33)
Gravida (n)	3 (2-4)
Parite (n)	2 (1-3)
Gebelik haftası (hafta)	38 (35-42)

Tüm çalışma grubunun travay özellikleri Tablo 4.2'de gösterildi. İndüksiyon süresi medyan değerinin 91 (0-960), ikinci evre süresinin medyan değerinin 10 (2-75) ve üçüncü evre süresinin medyan değerinin 9 (2-30) olduğu saptandı. Doğum kilosunun 3325 (2130-3995), Apgar 1.dakika ve Apgar 5.dakika skorlarının medyan değerlerinin sırasıyla 9 (5-9) ve 10 (7-10) olduğu bulundu.

Tablo 4.2. Tüm çalışma grubunun travay özellikleri

İndüksiyon süresi (dakika)	91 (0-960)
Doğumun 2.evre süresi (dakika)	10 (2-75)
Doğumun 3.evre süresi (dakika)	9 (2-30)
Doğum kilosu (gram)	3325 (2130-3995)
Apgar 1.dakika	9 (5-9)
Apgar 5.dakika	10 (7-10)

Tüm çalışma grubunun maternal sonuçları Tablo 4.3’de gösterildi. Hastaların 26’sında (%8,7) postpartum kanama geliştiği saptandı. Olguların 21’inde (%7) uterin atoni saptanırken, 8 (%2,7) hastada plasenta retansiyonu varlığı ve 33 (%11) hastada ek vajinal sütür ihtiyacı mevcuttu. Ek uterotonik gerekliliği incelendiğinde, hastaların 15’inde (%5) ek oksitosin ihtiyacının, 32’sinde (%10,7) ek metilergonovin ihtiyacının ve 27’sinde (%9) ek misoprostol ihtiyacının olduğu saptandı. Histerektomi hiçbir hastaya uygulanmazken, toplam 32 hastaya (%10,7) kan transfüzyonu uygulandı. Medyan hospitalizasyon süresi ise 1 (1-4) gün idi.

Tablo 4.3. Tüm çalışma grubunun maternal sonuçları

Uterin atoni varlığı (n,%)	21 (%7)
Uterin masaj gerekliliği (n,%)	25 (%8,3)
Plasenta retansiyonu varlığı (n,%)	8 (%2,7)
Revizyon küretaj ihtiyacı (n,%)	1 (%0,3)
Elle halas ihtiyacı (n,%)	7 (%2,3)
Ek uterotonik ihtiyacı (n,%)	
- Yalnız ek oksitosin	3 (%1)
- Yalnız ek metilergonovin	13 (%4,3)
- Yalnız misoprostol	10 (%3,3)
- Ek oksitosin ve metilergonovin	5 (%1,7)
- Ek oksitosin ve misoprostol	3 (%1)
- Ek metilergonovin ve misoprostol	10 (%3,3)
- Ek oksitosin, metilergonovin ve misoprostol	4 (%1,3)
Ek oksitosin ihtiyacı (n,%)	15 (%5)
Ek metilergonovin ihtiyacı (n,%)	32 (%10,7)
Ek misoprostol ihtiyacı (n,%)	27 (%9)
Ek vajinal sütür ihtiyacı (n,%)	33 (%11)
Histerektomi ihtiyacı (n,%)	0 (%0)
Kan transfüzyonu ihtiyacı (n,%)	32 (%10,7)
Postpartum kanama (n,%)	26 (%8,7)
Hospitalizasyon süresi (gün)	1 (1-4)

Tüm çalışma grubunun laboratuvar değerleri Tablo 4.4 te gösterildi. Prepartum ve postpartum hemoglobin ve hematokrit değerlerine göre hesaplanan hemoglobin yüzde değişim medyan değerinin 5,6 (0-29,4) ve hematokrit yüzde değişim medyan değerinin 5,7 (0-28,7) olduğu saptandı. Hesaplanan kanama miktarının ise 311,15 (17,8-1513) olduğu bulundu. Kanama miktarı hastaların 70'inde ped ağırlığı ölçülerek belirlendi. Buna göre kanama miktarı medyan değeri 60 (20-535) gram olarak hesaplandı.

Tablo 4.4. Tüm çalışma grubunun laboratuvar değerleri

Prepartum hemoglobin (g/dl)	11,4 (9,1-14,8)
Postpartum hemoglobin (g/dl)	10,7 (6,7-14,5)
Prepartum hematokrit (%)	34,6 ± 2,98
Postpartum hematokrit (%)	32,24 ± 3,25
Prepartum WBC ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	10,4 (5,8-32,1)
Postpartum WBC ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	15,3 (5,5-34,1)
Hemoglobin yüzde değişim (%)	5,6 (0-29,4)
Hematokrit yüzde değişim (%)	5,7 (0-28,7)
Hesaplanan kanama miktarı (ml)	311,15 (17,8-1513)

Tüm çalışma grubunun ilaç yan etki özellikleri Tablo 4.5'te gösterildi. En sık ilaç yan etkisinin %12,3 ile titreme olduğu saptanırken, en nadir yan etki ise %0,3 sıklıkla ateş idi.

Tablo 4.5. Tüm çalışma grubunun ilaç yan etki özellikleri

Hipotansiyon (n,%)	5 (%1,7)
Acı tat (n,%)	14 (%4,7)
İshal (n,%)	4 (%1,3)
Titreme (n,%)	37 (%12,3)
Emzirmedi ağrı (n,%)	13 (%4,3)
Ateş (n,%)	1 (%0,3)

Grupların demografik özelliklerinin karşılaştırılması Tablo 4.6’da gösterildi. Buna göre dört grup arasında yaş, boy, kilo, vücut kitle indeksi, gravida, parite ve gebelik haftası bakımından istatistiksel anlamlı fark saptanmadı.

Tablo 4.6. Grupların demografik özelliklerinin karşılaştırılması

	Grup 1 (n=75)	Grup 2 (n=75)	Grup 3 (n=75)	Grup 4 (n=75)	p
Yaş (yıl)	27 (19-38)	26 (19-41)	25 (19-42)	26 (19-41)	0,197
Boy (cm)	160 (145-175)	160 (152-176)	160 (150-172)	160 (150-175)	0,423
Kilo (kg)	74 (45-107)	72 (48-101)	71 (55-117)	72 (50-130)	0,712
VKİ (kg/m ²)	29,3 (20,9-41,8)	28,1 (19,2-41,6)	28 (20,7-43,4)	28,1 (21,2-48,3)	0,680
Gravida (n)	3 (2-4)	3 (2-4)	3 (2-4)	3 (2-4)	0,370
Parite (n)	2 (1-3)	2 (1-3)	2 (1-3)	2 (1-3)	0,226
Gebelik haftası (hafta)	39 (35-41)	38 (35-42)	39 (36-41)	38 (35-41)	0,222

Grupların demografik özelliklerinin karşılaştırılması Tablo 4.7’de gösterildi. Dört grup arasında indüksiyon süresi ve doğumun üçüncü evre süresi bakımından istatistiksel anlamlı fark saptanmadı. Doğumun ikinci evre süresi ve doğum kilosu bakımından ise en az bir grubun diğer gruplardan farklı olduğu tespit edildi. Doğumun ikinci evre süresinin gruplar arası ikili karşılaştırılması yapıldığında, grup 1 ve grup 2 arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmazken ($p=0,774$), grup 1 ile grup 3 arasında ($p=0,018$) ve grup 4 arasında ($p=0,009$) istatistiksel anlamlı fark saptandı. Grup 2 ile grup 3 ($p=0,892$) ve grup 2 ile grup 4 ($p=0,581$) arasında anlamlı fark saptanmadı. Grup 3 ile grup 4 arasında da istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ($p=1,000$). Doğum kiloları arasında sadece grup 1 ile grup 4 arasında ($p=0,027$) ve grup 3 ile grup 4 arasında ($p<0,001$) istatistiksel anlamlı fark mevcuttu.

Tablo 4.7. Grupların travay özelliklerinin karşılaştırılması

	Grup 1 (n=75)	Grup 2 (n=75)	Grup 3 (n=75)	Grup 4 (n=75)	p
İndüksiyon süresi (dakika)	90 (0-720)	75 (0-960)	120 (0-775)	105 (0-720)	0,664
Doğumun 2.evre süresi (dakika)	15 (2-75)	10 (2-70)	10 (2-55)	10 (2-60)	0,005
Doğumun 3.evre süresi (dakika)	10 (2-30)	7 (2-30)	10 (3-30)	9 (2-30)	0,143
Doğum kilosu (gram)	3365 (2300- 3970)	3320 (2405- 3990)	3435 (2130- 3990)	3150 (2300- 3995)	<0,001
Apgar 1.dakika	9 (8-9)	9 (7-9)	9 (5-9)	9 (6-9)	0,492
Apgar 5.dakika	10 (8-10)	10 (9-10)	10 (7-10)	10 (8-10)	0,442

Grupların maternal sonuçlarının karşılaştırılması Tablo 4.8’de gösterildi. Tabloya göre uterin atoni varlığı, uterin masaj gerekliliği, plasenta retansiyonu varlığı, revizyon küretaj ve elle halas ihtiyacı, ek uterotonik kullanımı, ek vajinal sütür ihtiyacı, kan transfüzyon gerekliliği, postpartum kanama gelişimi ve hospitalizasyon süresi açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmadı.

Tablo 4.8. Grupların maternal sonuçlarının karşılaştırılması

	Grup 1 (n=75)	Grup 2 (n=75)	Grup 3 (n=75)	Grup 4 (n=75)	p
Uterin atoni varlığı (n,%)	6 (%8)	5 (%6,7)	4 (%5,3)	6 (%8)	0,959
Uterin masaj gerekliliği (n,%)	5 (%6,7)	6 (%8)	6 (%8)	8 (%10,7)	0,883
Plasenta retansiyonu varlığı (n,%)	2 (%2,7)	1 (%1,3)	2 (%2,7)	3 (%4)	0,960
Revizyon küretaj ihtiyacı (n,%)	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	1 (%1,3)	1,000
Elle halas ihtiyacı (n,%)	2 (%2,7)	1 (%1,3)	2 (%2,7)	2 (%2,7)	1,000
Ek uterotonik ihtiyacı (n,%)					0,096
- Ek oksitosin	2 (%2,7)	1 (%1,3)	0 (%0)	0 (%0)	
- Ek metilergonovin	4 (%5,3)	6 (%8)	1 (%1,3)	2 (%2,7)	
- Ek misoprostol	5 (%6,7)	1 (%1,3)	3 (%4)	1 (%1,3)	
- Ek oksitosin ve metilergonovin	0 (%0)	3 (%4)	1 (%1,3)	1 (%1,3)	
- Ek oksitosin ve misoprostol	0 (%0)	1 (%1,3)	1 (%1,3)	1 (%1,3)	
- Ek metilergonovin ve misoprostol	5 (%6,7)	0 (%0)	2 (%2,7)	3 (%4)	
- Ek oksitosin, metilergonovin ve misoprostol	0 (%0)	2 (%2,7)	0 (%0)	2 (%2,7)	
Ek oksitosin ihtiyacı (n,%)	2 (%2,7)	7 (%9,3)	2 (%2,7)	4 (%5,3)	0,256
Ek metilergonovin ihtiyacı (n,%)	9 (%12)	11 (%14,7)	4 (%5,3)	8 (%10,7)	0,341
Ek misoprostol ihtiyacı (n,%)	10 (%13,3)	4 (%5,3)	6 (%8)	7 (%9,3)	0,421
Ek vajinal sütür ihtiyacı (n,%)	11 (%14,7)	3 (%4)	7 (%9,3)	12 (%16)	0,076
Kan transfüzyonu ihtiyacı (n,%)	9 (%12)	7 (%9,3)	5 (%6,7)	11 (%14,7)	0,446
Postpartum kanama (n,%)	7 (%9,3)	6 (%8)	3 (%4)	10 (%13,3)	0,269
Hospitalizasyon süresi (n,%)	1 (1-3)	1 (1-3)	1 (1-4)	1 (1-4)	0,126

Grupların laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması Tablo 4.9’da gösterildi. Dört grup arasında prepartum hemoglobin, prepartum hematokrit, prepartum ve postpartum WBC açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmadı. Postpartum hemoglobin, postpartum hematokrit, hemoglobin yüzde değişim, hematokrit yüzde değişim ve hesaplanan kanama miktarı ise dört gruptan en az birinde diğerlerinden farklı idi.

Tablo 4.9. Grupların laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması

	Grup 1 (n=75)	Grup 2 (n=75)	Grup 3 (n=75)	Grup 4 (n=75)	p
Prepartum hemoglobin (g/dl)	11,3 (9,1-14,8)	11,6 (9,3-13,6)	11,7 (9,1-14,2)	11,2 (9,1-14)	0,116
Postpartum hemoglobin (g/dl)	10,6 (9,6-14,5)	11 (8-13,5)	10,8 (8-13,1)	10,3 (6,7-12,6)	0,003
Prepartum hematokrit (%)	34,6 ± 2,9	34,9 ± 2,8	34,9 ± 3,2	34,1 ± 3	0,297
Postpartum hematokrit (%)	32,2 ± 3,3	32,9 ± 2,9	32,7 ± 3,2	31,1 ± 3,3	0,002
Prepartum WBC (x10 ³ /μL)	10,2 (5,8-17,6)	10,5 (6,1-32,1)	10,1 (6,1-19,7)	10,4 (6,1-18,2)	0,902
Postpartum WBC (x10 ³ /μL)	14,5 (9,6-24,2)	15,6 (7,7-27,5)	15,5 (5,5-26,6)	14,7 (8-34,1)	0,313
Hemoglobin % değişim (%)	5,6 (0-27,5)	4,1 (0-22,1)	4,8 (0-22,5)	7,7 (0-29,4)	0,003
Hematokrit % değişim (%)	6,3 (0,1-26,9)	4,5 (0,1-21,2)	4,6 (0-22,5)	8,2 (0,2-28,7)	0,001
Hesaplanan kanama miktarı (ml)	357 (28,9-1450)	265,2 (17,8-1324)	216,7 (17,8-1190)	428 (27,6-1513)	0,003

Gruplar arası ikili karşılaştırmalar Tablo 4.10'da gösterildi. Postpartum hemoglobin değerleri değerlendirildiğinde, grup 1 ile grup 2 ($p=0,870$), grup 3 ($p=1,000$) ve grup 4 ($p=0,289$) arasında anlamlı fark saptanmadı. Grup 2 ile grup 3 arasında anlamlı fark saptanmazken ($p=1,000$), grup 4 arasında istatistiksel anlamlı fark mevcuttu ($p=0,004$). Ayrıca grup 3 ile grup 4 arasında da istatistiksel anlamlı fark mevcuttu ($p=0,013$). Postpartum hematokrit değerlerine bakıldığında grup 1 yalnızca grup 4 arasında istatistiksel anlamlı fark mevcuttu ($p=0,034$). Ayrıca grup 2 ile grup 4 arasında ($p<0,001$) ve grup 3 ile grup 4 arasında ($p=0,002$) da istatistiksel anlamlı fark mevcuttu. Hemoglobin yüzde değişim ve hematokrit yüzde değişim açısından değerlendirildiğinde ise, yalnızca grup 2 ile grup 4 ve grup 3 ile grup 4 arasında istatistiksel anlamlı fark saptandı. Hesaplanan kanama miktarı değerlendirildiğinde ise yalnızca grup 3 ile grup 4 arasında ($p=0,004$) istatistiksel anlamlı fark saptandı.

Tablo 4.10. Laboratuvarda anlamlı çıkan değişkenler için ikili grup karşılaştırmaları

Postpartum Hemoglobin	p1-2= 0,870 p1-3= 1,000 p1-4= 0,289 p2-3= 1,000 p2-4= 0,004 p3-4= 0,013
Postpartum Hematokrit	p1-2= 0,169 p1-3= 0,331 p1-4= 0,034 p2-3= 0,686 p2-4= 0,001 p3-4= 0,002
Hemoglobin % değişim	p1-2= 1,000 p1-3= 1,000 p1-4= 0,189 p2-3= 1,000 p2-4= 0,004 p3-4= 0,018
Hematokrit % değişim	p1-2= 0,266 p1-3= 0,959 p1-4= 0,662 p2-3= 1,000 p2-4= 0,002 p3-4= 0,016
Hesaplanan kanama miktarı	p1-2= 0,633 p1-3= 0,099 p1-4= 1,000 p2-3= 1,000 p2-4= 0,051 p3-4= 0,004

Grupların ilaç yan etki özelliklerinin karşılaştırılması Tablo 4.11’de gösterildi. Tabloya göre dört grup arasında hipotansiyon, acı tat, titreme, emzirmede ağrı ve ateş bakımından istatistiksel anlamlı fark saptanmadı. İshal açısından ise grup 3 diğer tüm gruplarla karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı fark saptandı (her biri için $p<0,001$).

Tablo 4.11. Grupların ilaç yan etki özelliklerinin karşılaştırılması

	Grup 1 (n=75)	Grup 2 (n=75)	Grup 3 (n=75)	Grup 4 (n=75)	p
Hipotansiyon (n,%)	1 (%1,3)	1 (%1,3)	1 (%1,3)	2 (%2,7)	1,000
Acı tat (n,%)	6 (%8)	4 (%5,3)	0 (%0)	4 (%5,3)	0,084
İshal (n,%)	0 (%0)	0 (%0)	4 (%5,3)	0 (%0)	0,015
Titreme (n,%)	11 (%14,7)	8 (%10,7)	9 (%12)	9 (%12)	0,926
Emzirmede ağrı (n,%)	5 (%6,7)	4 (%5,3)	0 (%0)	4 (%5,3)	0,118
Ateş (n,%)	1 (%1,3)	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	1,000

Tüm hasta grubu için hesaplanan kanama miktarı, hemoglobin ve hematokrit yüzde değişimi arasındaki ilişkiyi değerlendiren korelasyon analizi Tablo 4.12’de gösterildi. Buna göre, hesaplanan kanama miktarı ile hemoglobin yüzde değişimi ($r=0,747$, $p<0,001$), hematokrit yüzde değişimi ($r=0,886$, $p<0,001$) arasında yüksek düzeyde, pozitif yönlü ilişki saptandı. Kanama miktarının gram cinsinden ped ölçümü ile değerlendirildiği 70 olgu için yapılan korelasyon analizinde ise kanama miktarının hemoglobin ve hematokrit yüzde değişimi ile zayıf yönlü pozitif ilişkisinin olduğu, ancak hesaplanan kanama miktarı ile istatistiksel anlamlı korelasyonun olmadığı saptandı.

Tablo 4.12. Tüm hasta grubu için hesaplanan kanama miktarı, hemoglobin ve hematokrit yüzde değişimi arasındaki ilişkiyi değerlendiren analiz

Correlations

			Hemoglobi n % değişim	Hct % değişim	Hesaplanan Kanama miktarı	Kanama miktarı
Spearman's rho	Hemoglobin % değişim	Correlation Coefficient	1,000	,852**	,747**	,275*
		Sig. (2-tailed)	.	,000	,000	,021
		N	300	300	300	70
	Hct % değişim	Correlation Coefficient	,852**	1,000	,886**	,268*
		Sig. (2-tailed)	,000	.	,000	,025
		N	300	300	300	70
	Hesaplanan Kanama miktarı	Correlation Coefficient	,747**	,886**	1,000	,116
		Sig. (2-tailed)	,000	,000	.	,338
		N	300	300	300	70
	Kanama miktarı	Correlation Coefficient	,275*	,268*	,116	1,000
		Sig. (2-tailed)	,021	,025	,338	.
		N	70	70	70	70

** . Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).

* . Correlation is significant at the 0.05 level (2-tailed).

Grup 1 için hesaplanan kanama miktarı, hemoglobin ve hematokrit yüzde değişimi arasındaki ilişkiyi değerlendiren korelasyon analizi Tablo 4.13'te gösterildi. Buna göre, hesaplanan kanama miktarı ile hemoglobin yüzde değişimi ($r=0,817$, $p<0,001$), hematokrit yüzde değişimi ($r=0,885$, $p<0,001$) arasında yüksek düzeyde, pozitif yönlü ilişki saptandı.

Tablo 4.13. Grup 1 için hesaplanan kanama miktarı, hemoglobin ve hematokrit yüzde değişimi arasındaki ilişkiyi değerlendiren analiz

Correlations			Hemoglobin % değişim	Hct % değişim	Hesaplanan Kanama miktarı
Spearman's rho	Hemoglobin % değişim	Correlation	1,000	,857**	,817**
		Coefficient	.	,000	,000
		Sig. (2-tailed)	.	,000	,000
	Hct % değişim	N	75	75	75
		Correlation	,857**	1,000	,885**
		Coefficient	,000	.	,000
		Sig. (2-tailed)	,000	.	,000
	Hesaplanan Kanama miktarı	N	75	75	75
		Correlation	,817**	,885**	1,000
		Coefficient	,000	,000	.
		Sig. (2-tailed)	,000	,000	.
		N	75	75	75

** . Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).

Grup 2 için hesaplanan kanama miktarı, hemoglobin ve hematokrit yüzde değişimi arasındaki ilişkiyi değerlendiren korelasyon analizi Tablo 4.14'te gösterildi. Buna göre, hesaplanan kanama miktarı ile hemoglobin yüzde değişimi ($r=0,814$, $p<0,001$), hematokrit yüzde değişimi ($r=0,967$, $p<0,001$) arasında yüksek düzeyde, pozitif yönlü korelasyon saptandı.

Tablo 4.14. Grup 2 için hesaplanan kanama miktarı, hemoglobin ve hematokrit yüzde değişimi arasındaki ilişkiyi değerlendiren analiz

Correlations			Hemoglobi n % değişim	Hct % değişim	Hesaplan an Kanama miktarı
Spearman's rho	Hemoglobi n % değişim	Correlation Coefficient	1,000	,812**	,814**
		Sig. (2-tailed)	.	,000	,000
		N	75	75	75
	Hct % değişim	Correlation Coefficient	,812**	1,000	,967**
		Sig. (2-tailed)	,000	.	,000
		N	75	75	75
	Hesaplanan Kanama miktarı	Correlation Coefficient	,814**	,967**	1,000
		Sig. (2-tailed)	,000	,000	.
		N	75	75	75

** . Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).

Grup 3 için hesaplanan kanama miktarı, hemoglobin ve hematokrit yüzde değişimi arasındaki ilişkiyi değerlendiren korelasyon analizi Tablo 4.15'te gösterildi. Buna göre, hesaplanan kanama miktarı ile hemoglobin yüzde değişimi ($r=0,576$, $p<0,001$) arasında orta düzeyde ve pozitif yönlü ilişki saptanırken, hesaplanan kanama miktarı ile hematokrit yüzde değişimi ($r=0,755$, $p<0,001$) arasında yüksek düzeyde, pozitif yönlü ilişki saptandı.

Tablo 4.15. Grup 3 için hesaplanan kanama miktarı, hemoglobin ve hematokrit yüzde değişimi arasındaki ilişkiyi değerlendiren analiz

Correlations			Hemoglobin % değişim	Hct % değişim	Hesaplanan Kanama miktarı
Spearman's rho	Hemoglobin % değişim	Correlation Coefficient	1,000	,814**	,576**
		Sig. (2-tailed)	.	,000	,000
		N	75	75	75
	Hct % değişim	Correlation Coefficient	,814**	1,000	,755**
		Sig. (2-tailed)	,000	.	,000
		N	75	75	75
	Hesaplanan Kanama miktarı	Correlation Coefficient	,576**	,755**	1,000
		Sig. (2-tailed)	,000	,000	.
		N	75	75	75

** . Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).

Grup 4 için hesaplanan kanama miktarı, hemoglobin ve hematokrit yüzde değişimi arasındaki ilişkiyi değerlendiren korelasyon analizi Tablo 4.16’da gösterildi. Buna göre, hesaplanan kanama miktarı ile hemoglobin yüzde değişimi ($r=0,732$, $p<0,001$), hematokrit yüzde değişimi ($r=0,899$, $p<0,001$) arasında yüksek düzeyde, pozitif yönlü korelasyon saptandı.

Tablo 4.16. Grup 4 için hesaplanan kanama miktarı, hemoglobin ve hematokrit yüzde değişimi arasındaki ilişkiyi değerlendiren analiz

Correlations

			Hemoglobin % değişim	Hct % değişim	Hesaplanan Kanama miktarı
Spearman's rho	Hemoglobin % değişim	Correlation Coefficient Sig. (2-tailed) N	1,000 . 75	,854** ,000 75	,732** ,000 75
	Hct % değişim	Correlation Coefficient Sig. (2-tailed) N	,854** ,000 75	1,000 . 75	,899** ,000 75
	Hesaplanan Kanama miktarı	Correlation Coefficient Sig. (2-tailed) N	,732** ,000 75	,899** ,000 75	1,000 . 75

** . Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).

Postpartum kanaması olan hastalar için hesaplanan kanama miktarı, hemoglobin ve hematokrit yüzde değişimi arasındaki ilişkiyi değerlendiren korelasyon analizi Tablo 4.17’de gösterildi. Buna göre, hesaplanan kanama miktarı ile hemoglobin yüzde değişimi ($r=0,453$, $p<0,001$), hematokrit yüzde değişimi ($r=0,672$, $p<0,001$) arasında orta düzeyde, pozitif yönlü ilişki saptandı.

Tablo 4.17. Postpartum kanaması olan hastalar için hesaplanan kanama miktarı, hemoglobin ve hematokrit yüzde değişimi arasındaki ilişkiyi değerlendiren analiz

Correlations

			Hemoglobi n % değişim	Hct % değişim	Hesapla nan Kanama miktarı
Spearman's rho	Hemoglobin % değişim	Correlation Coefficient	1,000	,756**	,453*
		Sig. (2-tailed)	.	,000	,020
		N	26	26	26
	Hct % değişim	Correlation Coefficient	,756**	1,000	,672**
		Sig. (2-tailed)	,000	.	,000
		N	26	26	26
	Hesaplanan Kanama miktarı	Correlation Coefficient	,453*	,672**	1,000
		Sig. (2-tailed)	,020	,000	.
		N	26	26	26

** . Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).

* . Correlation is significant at the 0.05 level (2-tailed).

Postpartum kanamanın bağımlı değişken, yaş>35 olmasının, VKİ >30 kg/m² olmasının, paritenin, indüksiyon süresinin ve uygulanan ilaç grubunun bağımsız değişken kabul edildiği regresyon modeli Tablo 4.18’de gösterildi. Yaş > 35 olanlarda olmayanlara göre riskin yaklaşık 5 kat ve VKİ >30 kg/m² olanlarda olmayanlara göre riskin yaklaşık 5,5 kat arttığı saptandı. Ayrıca paritenin 1 birim artışı ile postpartum kanama riskinin yaklaşık 3 kat ve indüksiyon süresinin 1 birim artışı ile riskin yaklaşık 1,1 kat arttığı bulundu (Hosmer- Lemeshow Test p=0,509; regresyon modeli p<0,001).

Tablo 4.18. Postpartum kanama risk faktörlerinin belirlendiği logistik regresyon modeli

		Variables in the Equation						95% C.I. for EXP(B)	
		B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	Lower	Upper
Step 1 ^a	IV oksitosin			5,469	3	,141			
	IM oksitosin	,011	,630	,000	1	,986	1,011	,294	3,479
	Karbetosin	-,703	,753	,872	1	,350	,495	,113	2,165
	IV oksitosin ve traneksamik asit	,844	,579	2,124	1	,145	2,325	,747	7,234
	Yaş >35	1,549	,598	6,724	1	,010	4,709	1,460	15,188
	VKİ >30 kg/m ²	1,719	,481	12,779	1	,000	5,579	2,174	14,319
	Parite	-1,131	,380	8,860	1	,003	,323	,153	,680
	İndüksiyon süresi	-,004	,002	4,070	1	,044	,996	,993	1,000
	Sabit	,324	,747	,188	1	,665	1,383		

5.TARTIŞMA

Postpartum kanama profilaksisinde kullanılan ilaçların birbirlerine üstünlüklerinin karşılaştırıldığı çalışmamızda; grup 1, grup 2, grup 3, grup 4 arasında postpartum kanama, uterin atoni, uterin masaj gerekliliği, plasenta retansiyonu varlığı, revizyon küretaj ihtiyacı, elle halas ihtiyacı, ek uterotonik ilaç ihtiyacı, kan transfüzyon ihtiyacı, ek vajinal sütür ihtiyacı, histerektomi ihtiyacı ve hospitalizasyon süresi arasında anlamlı fark yoktu. Gruplar arasında grup 4'te postpartum hemoglobin ve postpartum hematokrit değerleri grup 2 ve grup 3'e göre daha düşük bulunurken, hemoglobin ve hematokrit yüzde değişimleri daha yüksek bulundu. Ayrıca bu grupta hesaplanan kanama miktarı da grup 3'e göre daha fazla bulundu. Tüm gruplarda postpartum kanama riski; yaş>35 olanlarda 5 kat, vücut kitle indeksi>30 olanlarda 5,5 kat artmıştı. Paritenin 1 birim artmasıyla ise postpartum kanama riski 1,1 kat arttı.

Karbetesin, oksitosinin uzun etkili analogudur. Oksitosin ile benzer farmakolojik özelliklere sahiptir, ancak ısıya dayanıklı olması ve yarılanma zamanının 4 ila 10 kat fazla olması avantajıdır. İntravasküler olarak uygulanır ve etki başlangıcı 1 ila 6 dakikadır (99). 2018 yılında yapılan bir Cochrane meta-analizinde karbetesinin plasebo ile karşılaştırılmasında >1000ml PPK riskinde %48 azalma olduğu bulunmuştur. Bu çalışmada ayrıca karbetesinin tek başına oksitosinden daha etkili olduğu, >500ml PPK riskinde %28 azalma olduğunu göstermiştir (91). 2020 yılında yapılan bir randomize kontrollü çalışmada oksitosin ile karbetesin karşılaştırıldığında, karbetesin uygulamasının ek uterotoniğe ihtiyacı azalttığı gösterilmiştir (100). 2022 yılında sezaryen sonrası PPK profilaksisinde tıbbi müdahaleleri analiz eden 7368 hastanın katıldığı 46 çalışma ile yapılan bir meta-analizde, karbetesinin kan kaybını ve ek uterotoniğe ihtiyacı en fazla azaltan ajan olduğu gösterilmiştir (101). Çalışmamızda yalnızca vajinal doğum yapan ve PPK için düşük riskli hasta grubunu almamız; karbetesin ve oksitosin gruplarındaki sonuçlarımızın farklı çıkmasının nedeni olabilir.

Otuz iki denemenin dahil edildiği bir meta-analiz çalışmasında sezaryen ve vajinal doğum sonrası karbetesinin profilaktik kullanımı değerlendirilmiştir. Bu denemelerin 19'u sezaryen doğum, 13'ü vajinal doğum ile yapılan çalışmalardır. Ayrıca çalışmalardan 18 tanesi yüksek riskli kadınları içerirken, 14 tanesi düşük riskli

veya risk grubu seçilmemiş popülasyonu içermektedir. Karbetosin; syntometriner (oksitosin/ergometrin), oksitosin veya misoprostol ile karşılaştırılmıştır. Çalışmada postpartum kanama vajinal doğum için >500ml, sezaryen doğum için >1000ml olarak kabul edilmiştir. Çalışmalarda ek uterotonik ihtiyacı, doğum sonu kan transfüzyon ihtiyacı, postpartum kanama gelişmesi, uterin masaj ihtiyacı, ameliyat sırasında kanama ve doğum sonu hemoglobinin düşüşü değerlendirilmiştir. Karbetosin kullanımı, sezaryen veya vajinal doğum sonrası majör postpartum kanama riskinde azalma ile ilişkilendirilmemiştir. Karbetosin kullanımı, hem sezaryen hem de yüksek riskli vajinal doğum yapmış kadınlarda ek uterotonik kullanımında azalma ile ilişkilendirilmiştir. Ancak düşük riskli popülasyonun dahil edildiği analizlerde karbetosin, syntometrin ile karşılaştırıldığında ek uterotonik ihtiyacı açısından benzer bulunmuştur. Vajinal doğum yapan yüksek riskli kadınlarda karbetosin kullanımı, uterin masaj ihtiyacında azalma ile ilişkilendirilmiştir, postpartum kan transfüzyonu riski ise benzerdir. Kan sayımındaki parametreler, doğumdan en az 24 saat sonraki kan örnekleri alındıysa kayıt altına alınmıştır. Doğum sırasındaki tahmini kan kaybı, transfüzyon ve ek uterotonik kullanımının kaydedilmesi için özel kriterler belirlenmemiştir, değerlendirilme yöntemi ne olursa olsun tüm sonuçlar dahil edilmiştir (102). Analiz sonuçlarında tüm sonuçların kaydedilmesi ve belli bir standardizasyonun yapılmaması bu meta analizin önemli bir limitasyonunu oluşturmaktadır. Çalışmamızda ise her hastadan postpartum 6.saatte alınan kan parametreleri kayıt altına alınmış ve kullanılan ek uterotonik ilaç belirtilmiştir. Tüm hastalardan rutin olarak kan parametrelerine bakılmaması, tahmini kan kaybı için belli bir özel kriterin olmaması, sezaryen ile doğum yapan hastaların da dahil edilmesi; çalışmamız ile bazı sonuçların farklı olmasının nedeni olabilir. Ancak yapılan çalışmada da bizim çalışmamızda olduğu gibi PPK için düşük riskli hastalarda karbetosin kanama miktarında azalma ve ek uterotonik ihtiyacı ile ilişkili bulunmamıştır.

Hindistan'da yapılan bir çalışmada postpartum kanama profilaksisi için karbetosin, oksitosin ve misoprostol kullanımının maliyet etkinliği karşılaştırılmıştır. WHO tavsiyelerine uyularak çalışmada oksitosin 10IU, misoprostol 400mikrogram olarak kullanılmıştır. Yapılan çalışmada PPK profilaksisi için karbetosin kullanımı; oksitosin ve misoprostol ile karşılaştırıldığında daha az PPK ve daha az ölüm ile

sonuçlanmıştır. Ayrıca PPK profilaksisi için karbetosin kullanıldığında sağlık sistemi için maliyet en düşük düzeyde bulunmuştur. Ancak çalışmaya dahil edilen kadınların çoğunun 20 ila 35 yaş arasında olması, PPK yönetimindeki müdahalelerin maliyetlerinin (örneğin; laboratuvar testleri ve invaziv prosedürler) dahil edilmemesi çalışmanın sınırlayıcı yanlarını oluşturmaktadır (103). Bizim çalışmamızda maliyet bakılmadığından dolayı bu çalışma ile maliyet açısından bir karşılaştırma yapamamaktayız. Ancak verilen oksitosin dozları aynı olması ve hastaların benzer yaş grubunda olmasına rağmen sonuçlarımız farklı bulunmuştur.

Çağlar Çetin ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada vajinal doğum sonrası PPK profilaksisinde karbetosin, oksitosin kullanımı karşılaştırılmıştır. Çalışmada prepartum ve postpartum 24.saatteki hemoglobin ve hematokrit değerleri, postpartum 2 saat sonra tahmini kanama miktarı, doğum sırasındaki kan kaybı kayıt altına alınmıştır. Çalışmaya 300 hasta dahil edilmiş ve rasgele oksitosin verilen grup, karbetosin verilen grup, oksitosin ve traneksamik asit verilen grup, karbetosin ve traneksamik asit verilen grup olarak gruplandırılmıştır. Çalışmada ek uterotonik ihtiyacı; oksitosin ve oksitosin ile traneksamik asit kullanılan gruplarda karbetosin ile traneksamik asit kullanılan gruba göre daha fazla bulunmuştur. Postpartum kan kaybı miktarı, kan transfüzyon ihtiyacı ve yan etkiler açısından ise gruplar arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Yalnızca karbetosin kullanılan grupta hemoglobin ve hematokrit konsantrasyonlarında daha düşük bir azalma izlenmiştir. Ancak postpartum kan kaybı açısından dört grup açısından anlamlı fark bulunamamıştır. Aynı zamanda yan etki açısından da gruplar arasında fark saptanmamıştır. Sonuç olarak çalışma karbetosinin üstün olmadığını öne sürmektedir (104). Yapılan çalışmada hastaların PPK açısından risk sınıflaması yapılmamıştır. Çalışmamızda ise dahil edilen hastaların PPK için düşük risk grubunda bulunması yapılan bu çalışma ile ek uterotonik ihtiyacı açısından farklı sonuçların bulunmasının nedeni olabilir. Bunun dışında çalışmamız ile karbetosin ve yalnızca oksitosin kullanılan gruplarda kan kaybı açısından benzer sonuçlar bulunmuştur.

Helen Van Der Nelson ve arkadaşları tarafından yapılan bir randomize çift kör çalışmada vajinal doğum sonrası PPK önlenmesinde im oksitosin, syntometrin ve karbetosin kullanımı karşılaştırılmıştır. Çalışmada kan kaybı doğrudan toplama ve kan lekeli pedler ve çarşaf lar tartılarak hesaplanmıştır. Çalışmada im karbetosin veya

oksitosin, im syntometrinerne göre daha fazla ek uterotonik kullanımına neden olmuştur. Gruplar arasında ise kan kaybı arasında fark saptanmamıştır. Ancak syntometrin kullanımında yan etki diğer gruplara göre artmış bulunmuştur (105). Yapılan çalışmada kullanılan ilaçların tamamı im olarak uygulanmıştır. Bizim çalışmamızda ise ilaçlar farklı şekillerde de uygulanarak birbirlerine üstünlükleri ve yan etkileri karşılaştırılmıştır. Kan kaybı olarak çalışmamızın sonuçları benzer çıksa da farklı şekillerde uygulanması, etki etme süresini etkileyebileceğinden çalışmamızdaki sonuçların daha doğru olacağını düşünüyoruz.

Mısır'da 2019 yılında Ahmed M. Maged ve arkadaşları tarafından postpartum kanama riski düşük 150 hastada rektal misoprostol ve karbetosinin etkileri karşılaştırılmıştır. Karbetosin grubunda kan kaybı daha az bulunurken; misoprostol grubunda doğumdan sonraki hemoglobindeki azalma anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Ek uterotonik ve uterin masaj ihtiyacı karbetosin grubunda daha azdır. Yan etkilere bakıldığında misoprostol grubunda daha fazladır. Bu çalışma, misoprostol ile karşılaştırıldığında karbetosinin doğumun üçüncü evresinin yönetiminde daha etkili olduğu bulunmuştur (106). Yapılan çalışmada araştırmacıların kör olmaması çalışmayı kısıtlanmıştır. Benzer demografik özellikteki hastaları dahil ettiğimiz çalışmamızda 4 farklı grubumuz mevcuttu ve hasta sayımız daha fazlaydı. Daha fazla sayıda hasta olması ve grup sayımızın fazla olması nedeniyle karbetosinin üstünlüğünün karşılaştırılması açısından daha güvenilirirdir.

Ahmed M. Maged ve arkadaşları Mısır'da 2015 yılında sezaryen sonrası kanama profilaksisi için karbetosin ve syntometrin ile bir çalışma daha yapmışlardır. 400 hastanın dahil edildiği çalışma randomize çift kör olarak yapılmıştır. İlk gruba 100mg iv karbetosin yapılan hastalar, 2. Gruba 5IU oksitosin ile birlikte 0,2 mg ergometrin uygulanan hastalar dahil edilmiştir. Çalışmayı genel anestezi altında sezaryen yapılan hastalar oluşturmuştur. Uterotoniklerin yan etkileri, hemoglobin ve hematokrit değişiklikleri, ek uterotonik ihtiyacı değerlendirilmiştir. Çalışmaya 37-40 gebelik haftaları arasında, ek özelliği olmayan komplikasyonsuz gebeler dahil edilmiştir ve gruplar arasında hastaların özellikleri açısından anlamlı fark bulunmamıştır. İki grup arasında hemoglobin ve hematokrit değişimleri, ortalama kan kaybı, yan etkilerden mide bulantısı, kusma, titreme, göğüs ağrısı açısından anlamlı fark bulunmamıştır. PPK, ek oksitosin kullanımı ise oksitosin kullanılan grubunda

daha fazla bulunmuştur. Karbetosin grubundaki kadınlarda metalik tat, kızarma, baş ağrısı, baş dönmesi, nefes darlığı; oksitosin ile ergometrin grubundaki kadınlarda ise çarpıntı daha çok görülmüştür(107). Demografik özellikleri benzer olsa da çalışmamızdan farklı olarak genel anestezi altında sezaryen yapılan hastaların dahil edilmesi nedeniyle PPK, yan etkiler ve ek uterotonik kullanımı açısından farklı sonuçlar bulunmuştur.

2024 yılında yapılan bir meta-analizde, 122867 rasgele seçilen kadının yer aldığı 181 çalışma incelenmiştir. Çoğu çalışma düşük-orta gelirli ülkelerde hastanede vajinal doğum yapmış hastaları içermiştir. Yapılan çalışmalarda PPK profilaksisinde im oksitosin, iv karbetosin, iv oksitosin ve im oksitosin ile ergometrin uygulamaları karşılaştırılmıştır. İm oksitosin ile karşılaştırıldığında diğer tedavilerin daha etkili olduğu bulunmuştur (108).

10 ülkede 23 hastanede 29538 hasta ile yapılan bir çalışmada karbetosinin oksitosine üstünlüğü, PPK için makrozomi, 3 veya daha fazla parite, geçirilmiş PPK öyküsü, indüksiyon süresindeki artıştan etkilenip etkilenmediği incelenmiştir. Tekil gebeliği olan, vajinal doğum yapması beklenen, ek özelliği olmayan, servikal dilatasyonu 6 cm'den az olan hastalarla yapılan çalışmada 100 mikrogram karbetosin ve 10 IU im oksitosin uygulanmıştır. Ayrıca hastalar PPK riski için bilinen risk faktörü olmayanlar; yalnızca biyolojik risk faktörüne sahip olanlar (makrozomi, 3 veya daha fazla parite, geçirilmiş PPK öyküsü); yalnızca farmakolojik risk faktörüne sahip olanlar (indüksiyon); her ikisine de sahip olanlar olarak gruplandırılmıştır. Plastik bir örtü kullanılarak kan kaybı ölçülmüştür. Yalnızca biyolojik veya yalnızca farmakolojik risk faktörüne sahip olanlar, risk faktörüne sahip olmayan hastalara göre 500 ml veya daha fazla kan kaybı için daha yüksek riskli bulunmuştur. İndüksiyon uygulanmış veya uygulanmamış hastalarda karbetosin ve oksitosin uygulanması arasında kan kaybı açısından fark bulunmamıştır. Biyolojik risk faktörü olan ve olmayan hastalarda karbetosin ve oksitosin uygulanması arasında kan kaybı açısından fark bulunmamıştır (109). Çalışmamızda yalnızca PPK için düşük riskli hastaları dahil etmiş olmamıza rağmen yalnızca oksitosin kullanılan grup ve karbetosin kullanılan grup için yapılan çalışma ile kan kaybı açısından benzer sonuçlar bulduk, ancak çalışmamızda traneksamik asidi kullandığımız grupta kanama miktarı daha fazlaydı. Grup 4'te hesaplanan kanama miktarı grup 3'e göre daha fazla bulundu; ancak grup 4 ile grup 1

ve grup 2 arasında anlamlı fark bulunmadı. Çalışmamızda hastalara verilen profilaktik medikal tedavileri, uzman hekimler deneyimine göre seçti. Deneyimli uzman hekimler düşük riskli hastalarda postpartum kanamayı öngörerek oksitosine traneksamik asit eklemiş olabilir. Grup 3'teki hastaların hesaplanan kanama miktarı açısından yalnızca grup 4 ile anlamlı fark bulunması ve grup 3'te hesaplanan kanama miktarının daha az olması bize karbetosinin daha etkili bir ilaç olabileceğini, daha iyi kurgulanmış randomize çift kör çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşündürdü.

Çalışmamızın literatürde yapılan diğer çalışmalara birtakım üstünlükleri vardır. Öncelikle çalışmamızda tüm hastaların benzer demografik özellikte olması, hasta gruplarının homojen dağılımlı olduğunun göstergesidir. İkinci olarak, literatürde ilk defa doğumun 3.evre aktif yönetimi rutin olarak uygulanmamış, bunun yerine profilaktik medikal tedaviler karşılaştırılmıştır. Çalışmamızda PPK nedeniyle opere edilen veya cerrahi girişim gerektiren hasta olmamıştır. Bu da doğum sonu medikal profilaksinin doğumun 3. evre aktif yönetimine alternatif olabileceğine dair ilk kanıt niteliğinde olabilir. Üçüncü olarak, kullanılan medikal tedavilerin farklı yollarda uygulanmış olunması çalışmamızın bir diğer üstünlüğüdür. Dördüncü olarak, çalışmaya yalnızca düşük riskli hastaların dahil edilmesidir. Bu da düşük riskli olması nedeni önlem alınmamış hastalarda, en etkin profilaktik medikal tedavinin seçilmesiyle PPK riskini azaltarak maternal mortalite ve morbiditenin en aza indirilmesini sağlayabilir.

Çalışmamızın bazı limitasyonları mevcuttur. Bunlardan biri hasta sayımızın az olmasıdır. Postpartum kanamayı değerlendirmek için daha fazla hasta ile yapılan çalışmalar daha yeterli güce sahip olacaktır. İkinci olarak, ilaç etkinlikleri pariteye göre tabakalandırılarak değerlendirilmemiştir. Yaptığımız logistik regresyonda, literatüre benzer olarak paritenin artması kanama miktarını arttırmaktadır. Üçüncü olarak, doğumun 3. evresinin aktif olarak yönetilmemesi, onun yerine profilaktik olarak yalnızca medikal tedavilerin uygulanmasıdır. Bu nedenle 3. evrenin aktif yönetimin de dahil edildiği hastalarda profilaktik medikal tedavilerin etkinlikleri değerlendirilememiştir. Dördüncü olarak, postpartum kanama görülen hastaların yalnızca medikal olarak tedavi edilmiş olması bir diğer limitasyonumuzdur. Bu nedenle profilaktik medikal tedavilerimiz arasında cerrahi tedavi ve histerektomi ihtiyacı açısından bir karşılaştırma yapılamamıştır. Beşinci olarak, yaptığımız

Çalışmada karbetosin ve diğ er tedaviler için bir maliyet hesaplaması yapmadık; yapılacak çalışmalarda maliyet etkinlik oranına da bakılarak çalışmaların g c i arttırılabilir.



6.SONUÇ

Postpartum kanama profilaksisinde kullanılabilecek karbetosinin diğer uterotoniklere göre postpartum kanama ve yan etki açısından üstünlüğü yoktur. Ayrıca karbetosin, soğuk zincir gerektirmemesi nedeniyle kullanım kolaylığı sağladığı için postpartum profilaksisinde tercih edilebilir. Daha güvenilir sonuçlar bulabilmek için daha fazla hasta popülasyonlu gruplarda, PPK için düşük-yüksek riskli hasta gruplandırması da yapılarak gerçekleştirilecek çalışmalara ihtiyaç vardır.



7.KAYNAKLAR

1. Wolde F, Mulaw Z, Zena T, Biadgo B, Limenih MA. Determinants of late initiation for antenatal care follow up: the case of northern Ethiopian pregnant women. BMC Res Notes. 2018 Nov 27;11(1):837.
2. Doğum İndüksiyonunda Başarıyı Etkileyen Faktörler ve Doğum İndüksiyonu Yöntemleri Factors Affecting the Success of Birth and Birth Induction Methods.
3. Maughan KL, Heim S. Preventing postpartum hemorrhage: Managing the third stage of labor [Internet]. 2006. Available from: www.aafp.org/aafp.
4. ACOG Practice Bulletin No. 107: Induction of labor. Obstetrics and gynecology. 2009 Aug;114(2 Pt 1):386–97.
5. Dahlke JD, Mendez-Figueroa H, Maggio L, Hauspurg AK, Sperling JD, Chauhan SP, et al. Prevention and management of postpartum hemorrhage: a comparison of 4 national guidelines. Am J Obstet Gynecol. 2015 Jul;213(1):76.e1-76.e10.
6. ACİL OBSTETRİK BAKIM YÖNETİM REHBERİ.
7. Gulumser C, Engin-Ustun Y, Keskin L, Celen S, Sanisoglu S, Karaahmetoglu S, et al. Maternal mortality due to hemorrhage: population-based study in Turkey. J Matern Fetal Neonatal Med. 2019 Dec;32(23):3998–4004.
8. Quantitative Blood Loss in Obstetric Hemorrhage: ACOG COMMITTEE OPINION, Number 794. Obstetrics and gynecology. 2019 Dec;134(6):e150–6.
9. Whigham CA, Gorelik A, Loughnan TE, Trivedi A. Carbetocin versus oxytocin to reduce additional uterotonic use at non-elective caesarean section: a double-blind, randomised trial (.). J Matern Fetal Neonatal Med. 2016 Dec;29(23):3866–9.
10. Gizzo S, Patrelli TS, Gangi S Di, Carrozzini M, Saccardi C, Zambon A, et al. Which uterotonic is better to prevent the postpartum hemorrhage? Latest news in terms of clinical efficacy, side effects, and contraindications: a systematic review. Reprod Sci. 2013 Sep;20(9):1011–9.
11. Hunter DJ, Schulz P, Wassenaar W. Effect of carbetocin, a long-acting oxytocin analog on the postpartum uterus. Clin Pharmacol Ther. 1992 Jul;52(1):60–7.
12. den Hertog CE, de Groot AN, van Dongen PW. History and use of oxytocics. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2001 Jan;94(1):8–12.
13. Stages of labor. Lancet. 1983 Aug 27;2(8348):509.
14. American College of Obstetricians and Gynecologist, Women's Health Care. Physicians. 2016. FAQ087 p.
15. Cunningham FG, Leveno KJ, Bloom SL, Dashe JS, Hoffman BL, Casey BM, et al. Williams Obstetrik. 25th ed. 2020. 400–434 p.
16. Itoh H, Kishore AH, Lindqvist A, Rogers DE, Word RA. Transforming growth factor β 1 (TGF β 1) and progesterone regulate matrix metalloproteinases (MMP) in human endometrial stromal cells. J Clin Endocrinol Metab. 2012 Jun;97(6):E888-97.

17. House M, Kaplan DL, Socrate S. Relationships between mechanical properties and extracellular matrix constituents of the cervical stroma during pregnancy. *Semin Perinatol*. 2009 Oct;33(5):300–7.
18. Zhang J, Troendle J, Mikolajczyk R, Sundaram R, Beaver J, Fraser W. The natural history of the normal first stage of labor. *Obstetrics and gynecology*. 2010 Apr;115(4):705–10.
19. Tengborn L, Bergqvist D, Mätzsch T, Bergqvist A, Hedner U. Recurrent thromboembolism in pregnancy and puerperium. Is there a need for thromboprophylaxis? *Am J Obstet Gynecol*. 1989 Jan;160(1):90–4.
20. Cunningham FG, Leveno KJ, Bloom SL, Dashe JS, Hoffman BL, Casey BM, et al. *Williams Obstetrik*. 25th ed. 2020. 652 p.
21. Cunningham FG, Leveno KJ, Bloom S l., Dashe JS, Hoffman BL, Casey BM, et al. *Williams Obstetrik*. In: 25th ed. 2020. p. 503–12.
22. ACOG Practice Bulletin No. 107: Induction of labor. *Obstetrics and gynecology*. 2009 Aug;114(2 Pt 1):386–97.
23. Hernandez JS, Wendel GD, Sheffield JS. Trends in emergency peripartum hysterectomy at a single institution: 1988-2009. *Am J Perinatol*. 2013 May;30(5):365–70.
24. Lydon-Rochelle M, Holt VL, Easterling TR, Martin DP. Risk of uterine rupture during labor among women with a prior cesarean delivery. *N Engl J Med*. 2001 Jul 5;345(1):3–8.
25. Pevzner L, Rayburn WF, Rumney P, Wing DA. Factors predicting successful labor induction with dinoprostone and misoprostol vaginal inserts. *Obstetrics and gynecology*. 2009 Aug;114(2 Pt 1):261–7.
26. Spong CY, Berghella V, Wenstrom KD, Mercer BM, Saade GR. Preventing the first cesarean delivery: summary of a joint Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development, Society for Maternal-Fetal Medicine, and American College of Obstetricians and Gynecologists Workshop. *Obstetrics and gynecology*. 2012 Nov;120(5):1181–93.
27. Wing DA, Sheibani L. Pharmacotherapy options for labor induction. *Expert Opin Pharmacother*. 2015;16(11):1657–68.
28. WHO, RESEARCH TO EXPAND ACCESS TO Heat-Stable Carbetocin for the Treatment of Postpartum Haemorrhage (REACH). Sexual and Reproductive Health and Research. 2023;
29. Committee on Practice Bulletins-Obstetrics. Practice Bulletin No. 183: Postpartum Hemorrhage. *Obstetrics and gynecology*. 2017 Oct;130(4):e168–86.
30. TELLİ E. Postpartum Kanama. *OSMANGAZİ JOURNAL OF MEDICINE*. 2023 Jul 11;
31. Organization WHH. WHO recommendations for the prevention and treatment of postpartum heamorrhage. 2012.
32. Prevention and Management of Postpartum Haemorrhage: Green-top Guideline No. 52. *BJOG*. 2017 Apr;124(5):e106–49.

33. Abdul-Kadir R, McLintock C, Ducloy AS, El-Refaey H, England A, Federici AB, et al. Evaluation and management of postpartum hemorrhage: consensus from an international expert panel. *Transfusion (Paris)*. 2014 Jul;54(7):1756–68.
34. Leduc D, Senikas V, Lalonde AB, CLINICAL PRACTICE OBSTETRICS COMMITTEE. Active management of the third stage of labour: prevention and treatment of postpartum hemorrhage. *J Obstet Gynaecol Can*. 2009 Oct;31(10):980–93.
35. Appendix D Obstetric Hemorrhage Care Guidelines Flowchart Format Errata 7.2022.
36. Lockwood CJ, Krikun G, Schatz F. The decidua regulates hemostasis in human endometrium. *Semin Reprod Endocrinol*. 1999;17(1):45–51.
37. Lockwood CJ. Regulation of plasminogen activator inhibitor 1 expression by interaction of epidermal growth factor with progesterin during decidualization of human endometrial stromal cells. *Am J Obstet Gynecol*. 2001 Apr;184(5):798–804; discussion 804–5.
38. Lockwood CJ, Nemerson Y, Krikun G, Hausknecht V, Markiewicz L, Alvarez M, et al. Steroid-modulated stromal cell tissue factor expression: a model for the regulation of endometrial hemostasis and menstruation. *J Clin Endocrinol Metab*. 1993 Oct;77(4):1014–9.
39. Bonnar J. Massive obstetric haemorrhage. *Baillieres Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2000 Feb;14(1):1–18.
40. Callaghan WM, Kuklina E V, Berg CJ. Trends in postpartum hemorrhage: United States, 1994–2006. *Am J Obstet Gynecol*. 2010 Apr;202(4):353.e1–6.
41. Creanga AA, Berg CJ, Ko JY, Farr SL, Tong VT, Bruce FC, et al. Maternal mortality and morbidity in the United States: where are we now? *J Womens Health (Larchmt)*. 2014 Jan;23(1):3–9.
42. Watkins EJ, Stem K. Postpartum hemorrhage. *J Am Acad Physician Assist*. 2020 Apr 1;33(4):29–33.
43. SMI-ob-hemorrhage-bundle-risk-assessment-ld-admin-intrapartum.
44. Evensen A, Anderson JM, Fontaine P. Postpartum Hemorrhage: Prevention and Treatment. *Am Fam Physician*. 2017 Apr 1;95(7):442–9.
45. Reale SC, Easter SR, Xu X, Bateman BT, Farber MK. Trends in Postpartum Hemorrhage in the United States From 2010 to 2014. *Anesth Analg*. 2020 May;130(5):e119–22.
46. Bateman BT, Berman MF, Riley LE, Leffert LR. The epidemiology of postpartum hemorrhage in a large, nationwide sample of deliveries. *Anesth Analg*. 2010 May 1;110(5):1368–73.
47. Ende HB, Lozada MJ, Chestnut DH, Osmundson SS, Walden RL, Shotwell MS, et al. Risk Factors for Atonic Postpartum Hemorrhage: A Systematic Review and Meta-analysis. *Obstetrics and gynecology*. 2021 Feb 1;137(2):305–23.
48. Coad SL, Dahlgren LS, Hutcheon JA. Risks and consequences of puerperal uterine inversion in the United States, 2004 through 2013. *Am J Obstet Gynecol*. 2017 Sep;217(3):377.e1–377.e6.
49. Lipitz S, Frenkel Y. Puerperal inversion of the uterus. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 1988 Mar;27(3):271–4.

50. Yoo KY, Lee JC, Yoon MH, Shin MH, Kim SJ, Kim YH, et al. The effects of volatile anesthetics on spontaneous contractility of isolated human pregnant uterine muscle: a comparison among sevoflurane, desflurane, isoflurane, and halothane. *Anesth Analg*. 2006 Aug;103(2):443–7, table of contents.
51. Bell SF, Collis RE, Bailey C, James K, John M, Kelly K, et al. The incidence, aetiology, and coagulation management of massive postpartum haemorrhage: a two-year national prospective cohort study. *Int J Obstet Anesth*. 2021 Aug;47:102983.
52. Pergialiotis V, Bellos I, Fanaki M, Vrachnis N, Doumouchtsis SK. Risk factors for severe perineal trauma during childbirth: An updated meta-analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2020 Apr;247:94–100.
53. Cunningham FG, Leveno KJ, Bloom SL, Dashe JS, Hoffman BL, Casey BM, et al. Williams Obstetrik. In: 25th ed. 2020. p. 755–95.
54. Kaczmarczyk M, Sparén P, Terry P, Cnattingius S. Risk factors for uterine rupture and neonatal consequences of uterine rupture: a population-based study of successive pregnancies in Sweden. *BJOG*. 2007 Oct;114(10):1208–14.
55. Silver RM. Abnormal Placentation: Placenta Previa, Vasa Previa, and Placenta Accreta. *Obstetrics and gynecology*. 2015 Sep;126(3):654–68.
56. Jauniaux E, Ayres-de-Campos D, Langhoff-Roos J, Fox KA, Collins S, FIGO Placenta Accreta Diagnosis and Management Expert Consensus Panel. FIGO classification for the clinical diagnosis of placenta accreta spectrum disorders. *Int J Gynaecol Obstet*. 2019 Jul;146(1):20–4.
57. Jauniaux E, Jurkovic D, Hussein AM, Burton GJ. New insights into the etiopathology of placenta accreta spectrum. *Am J Obstet Gynecol*. 2022 Sep;227(3):384–91.
58. Mei Y, Lin Y. Clinical significance of primary symptoms in women with placental abruption. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2018 Sep;31(18):2446–9.
59. Pacheco LD, Saade GR, Costantine MM, Clark SL, Hankins GD V. An update on the use of massive transfusion protocols in obstetrics. *Am J Obstet Gynecol*. 2016 Mar;214(3):340–4.
60. de Lloyd L, Bovington R, Kaye A, Collis RE, Rayment R, Sanders J, et al. Standard haemostatic tests following major obstetric haemorrhage. *Int J Obstet Anesth*. 2011 Apr;20(2):135–41.
61. Trop I, Levine D. Hemorrhage during pregnancy: sonography and MR imaging. *AJR Am J Roentgenol*. 2001 Mar;176(3):607–15.
62. Silver RM. Abnormal Placentation: Placenta Previa, Vasa Previa, and Placenta Accreta. *Obstetrics and gynecology*. 2015 Sep;126(3):654–68.
63. Oyelese Y, Lees CC, Jauniaux E. The case for screening for vasa previa: time to implement a life-saving strategy. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2023 Jan;61(1):7–11.
64. Robinson BK, Grobman WA. Effectiveness of timing strategies for delivery of individuals with vasa previa. *Obstetrics and gynecology*. 2011 Mar;117(3):542–9.
65. Faiz AS, Ananth C V. Etiology and risk factors for placenta previa: an overview and meta-analysis of observational studies. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2003 Mar;13(3):175–90.

66. ACOG committee opinion no. 560: Medically indicated late-preterm and early-term deliveries. *Obstetrics and gynecology*. 2013 Apr;121(4):908–10.
67. Weeks AD. The retained placenta. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2008 Dec;22(6):1103–17.
68. Maher MA, Sayyed TM, Elkhoully NI. Different routes and forms of uterotonics for treatment of retained placenta: a randomized clinical trial. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2017 Sep;30(18):2179–84.
69. Cali G, Timor-Tritsch IE, Palacios-Jaraquemada J, Monteagudo A, Buca D, Forlani F, et al. Outcome of Cesarean scar pregnancy managed expectantly: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2018 Feb;51(2):169–75.
70. Mhyre JM, D’Oria R, Hameed AB, Lappen JR, Holley SL, Hunter SK, et al. The maternal early warning criteria: a proposal from the national partnership for maternal safety. *Obstetrics and gynecology*. 2014 Oct;124(4):782–6.
71. Movafegh A, Eslamian L, Dorabadi A. Effect of intravenous tranexamic acid administration on blood loss during and after cesarean delivery. *Int J Gynaecol Obstet*. 2011 Dec;115(3):224–6.
72. Rady MY, Nightingale P, Little RA, Edwards JD. Shock index: a re-evaluation in acute circulatory failure. *Resuscitation*. 1992;23(3):227–34.
73. Vandromme MJ, Griffin RL, Kerby JD, McGwin G, Rue LW, Weinberg JA. Identifying risk for massive transfusion in the relatively normotensive patient: utility of the prehospital shock index. *J Trauma*. 2011 Feb;70(2):384–8; discussion 388–90.
74. Callum J, Evans CCD, Barkun A, Karkouti K. Nonsurgical management of major hemorrhage. *CMAJ*. 2023 Jun 5;195(22):E773–81.
75. Abdel-Aleem H, Hofmeyr GJ, Shokry M, El-Sonoosy E. Uterine massage and postpartum blood loss. *Int J Gynaecol Obstet*. 2006 Jun;93(3):238–9.
76. Zhang WH, Deneux-Tharaux C, Brocklehurst P, Juszczak E, Joslin M, Alexander S, et al. Effect of a collector bag for measurement of postpartum blood loss after vaginal delivery: cluster randomised trial in 13 European countries. *BMJ*. 2010 Feb 1;340:c293.
77. Schorn MN. Measurement of blood loss: review of the literature. *J Midwifery Womens Health*. 2010;55(1):20–7.
78. Oladapo OT, Okusanya BO, Abalos E, Gallos ID, Papadopoulou A. Intravenous versus intramuscular prophylactic oxytocin for the third stage of labour. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020 Nov 9;11(11):CD009332.
79. Devine PC, Wright JD. Obstetric hemorrhage. Introduction. *Semin Perinatol*. 2009 Apr;33(2):75.
80. Anderson JM, Etches D. Prevention and management of postpartum hemorrhage. *Am Fam Physician*. 2007 Mar 15;75(6):875–82.
81. Susan S. Gray’s anatomy. 2016.
82. Hall JE, Hall ME. Guyton and Hall textbook of medical physiology e-Book. 2020.

83. Gimpl G, Fahrenholz F. The oxytocin receptor system: structure, function, and regulation. *Physiol Rev.* 2001 Apr;81(2):629–83.
84. Arias F. Pharmacology of oxytocin and prostaglandins. *Clin Obstet Gynecol.* 2000 Sep;43(3):455–68.
85. Ibrahim ZM, Sayed Ahmed WA, Abd El-Hamid EM, Taha OT, Elbahie AM. Carbetocin versus oxytocin for prevention of postpartum hemorrhage in hypertensive women undergoing elective cesarean section. *Hypertens Pregnancy.* 2020 Aug;39(3):319–25.
86. Vernekar SS, Goudar SS, Metgud M, Pujar Y V, Somannavar MS, Piaggio G, et al. Effect of heat stable carbetocin vs oxytocin for preventing postpartum haemorrhage on post delivery hemoglobin-a randomized controlled trial. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2022 Dec;35(25):8744–51.
87. Parker KL, B.P. Schimmer. Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. 11th ed. New york: McGraw-Hill; 2006. 1489–1510 p.
88. Bhattacharya S, Ghosh S, Ray D, Mallik S, Laha A. Oxytocin administration during cesarean delivery: Randomized controlled trial to compare intravenous bolus with intravenous infusion regimen. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol.* 2013 Jan;29(1):32–5.
89. Rath W. Prevention of postpartum haemorrhage with the oxytocin analogue carbetocin. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2009 Nov;147(1):15–20.
90. Heesen M, Carvalho B, Carvalho JCA, Duvekot JJ, Dyer RA, Lucas DN, et al. International consensus statement on the use of uterotonic agents during caesarean section. *Anaesthesia.* 2019 Oct;74(10):1305–19.
91. Gallos ID, Williams HM, Price MJ, Merriel A, Gee H, Lissauer D, et al. Uterotonic agents for preventing postpartum haemorrhage: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018 Apr 25;4(4):CD011689.
92. Morris JL, Winikoff B, Dabash R, Weeks A, Faundes A, Gemzell-Danielsson K, et al. FIGO's updated recommendations for misoprostol used alone in gynecology and obstetrics. *Int J Gynaecol Obstet.* 2017 Sep;138(3):363–6.
93. Durocher J, Bynum J, León W, Barrera G, Winikoff B. High fever following postpartum administration of sublingual misoprostol. *BJOG.* 2010 Jun;117(7):845–52.
94. Elati A, Weeks A. Risk of fever after misoprostol for the prevention of postpartum hemorrhage: a meta-analysis. *Obstetrics and gynecology.* 2012 Nov;120(5):1140–8.
95. Lumbiganon P, Villar J, Piaggio G, Gülmezoglu AM, Adetoro L, Carroli G. Side effects of oral misoprostol during the first 24 hours after administration in the third stage of labour. *BJOG.* 2002 Nov;109(11):1222–6.
96. Prudovsky I, Carter D, Kacer D, Palmeri M, Soul T, Kumpel C, et al. Tranexamic acid suppresses the release of mitochondrial DNA, protects the endothelial monolayer and enhances oxidative phosphorylation. *J Cell Physiol.* 2019 Nov;234(11):19121–9.

97. Pacheco LD, Clifton RG, Saade GR, Weiner SJ, Parry S, Thorp JM, et al. Tranexamic Acid to Prevent Obstetrical Hemorrhage after Cesarean Delivery. *N Engl J Med.* 2023 Apr 13;388(15):1365–75.
98. Sentilhes L, Daniel V, Deneux-Tharaux C, TRAAP2 Study Group and the Groupe de Recherche en Obstétrique et Gynécologie (GROG). TRAAP2 - TRAnexamic Acid for Preventing postpartum hemorrhage after cesarean delivery: a multicenter randomized, doubleblind, placebo- controlled trial - a study protocol. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2020 Jan 31;20(1):63.
99. Jones AJ, Federspiel JJ, Eke AC. Preventing postpartum hemorrhage with combined therapy rather than oxytocin alone. Vol. 5, *American Journal of Obstetrics and Gynecology MFM.* Elsevier Inc.; 2023.
100. Onwochei DN, Owolabi A, Singh PM, Monks DT. Carbetocin compared with oxytocin in non-elective Cesarean delivery: a systematic review, meta-analysis, and trial sequential analysis of randomized-controlled trials. *Can J Anaesth.* 2020 Nov;67(11):1524–34.
101. Jaffer D, Singh PM, Aslam A, Cahill AG, Palanisamy A, Monks DT. Preventing postpartum hemorrhage after cesarean delivery: a network meta-analysis of available pharmacologic agents. *Am J Obstet Gynecol.* 2022 Mar;226(3):347–65.
102. Kalafat E, Gokce A, O'Brien P, Benlioglu C, Koc A, Karaaslan O, et al. Efficacy of carbetocin in the prevention of postpartum hemorrhage: a systematic review and Bayesian meta-analysis of randomized trials. *Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine.* 2021;34(14):2303–16.
103. Cook JR, Saxena K, Taylor C, Jacobs JL. Cost-effectiveness and budget impact of heat-stable carbetocin compared to oxytocin and misoprostol for the prevention of postpartum hemorrhage (PPH) in women giving birth in India. *BMC Health Serv Res.* 2023 Dec 1;23(1).
104. Cetin C, Tanoglu FB, Hanligil E, Gokce A, Pasin O, Ozcan P. Carbetocin versus Oxytocin with or without Tranexamic Acid for Prophylactic Prevention of Postpartum Hemorrhage after a Vaginal Delivery: A Randomized Clinical Trial. *Gynecol Obstet Invest.* 2024 Jan 1;88(6):366–74.
105. van der Nelson H, O'Brien S, Burnard S, Mayer M, Alvarez M, Knowlden J, et al. Intramuscular oxytocin versus Syntometrine® versus carbetocin for prevention of primary postpartum haemorrhage after vaginal birth: a randomised double-blinded clinical trial of effectiveness, side effects and quality of life. Vol. 128, *BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology.* John Wiley and Sons Inc; 2021. p. 1236–46.
106. Maged AM, Waly M, Fahmy RM, Dieb AS, Essam A, Salah NM, et al. Carbetocin versus rectal misoprostol for management of third stage of labor among women with low risk of postpartum hemorrhage. *International Journal of Gynecology and Obstetrics.* 2020 Feb 1;148(2):238–42.
107. Mohamed Maged A, Ragab AS, Elnassery N, Ai Mostafa W, Dahab S, Kotb A. Carbetocin versus syntometrine for prevention of postpartum hemorrhage after cesarean section. *Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine.* 2017 Apr 18;30(8):962–6.

108. Papadopoulou A, Tournas G, Georgiopoulos G, Antsaklis P, Daskalakis G, Coomarasamy A, et al. Preventing postpartum hemorrhage: A network meta-analysis on routes of administration of uterotonics. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2024 Apr;295:172–80.
109. Ghosh R, Owa O, Santos N, Butrick E, Piaggio G, Widmer M, et al. Heat stable carbetocin or oxytocin for prevention of postpartum hemorrhage among women at risk: A secondary analysis of the CHAMPION trial. *Int J Gynaecol Obstet.* 2024 Jan;164(1):124–30.

