



**SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ BURSA YÜKSEK İHTİSAS
SAğLIK UYGULAMA VE ARAşTIRMA MERKEZİ**

KADIN HASTALIKLARI VE DOğUM KLİNİğİ

**MİAD GEBELERDE SERVİKAL OLGUNLAşMA VE DOğUM
İNDÜKSİYONU AMACIYLA DİNOPROSTON (PGE2) VAJİNAL OVÜL
KULLANIMININ DOğUMUN 3. EVRE SÜRESİ VE POSTPARTUM
KANAMA MİKTARI ÜZERİNE ETKİSİNİN DEğERLENDİRİLMESİ**

DR. EMİNE AYTEMİZ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

BURSA / 2021



**SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ BURSA YÜKSEK İHTİSAS
SAğLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ**

KADIN HASTALIKLARI VE DOğUM KLİNİğİ

**MİAD GEBELERDE SERVİKAL OLGUNLAŞMA VE DOğUM
İNDÜKSİYONU AMACIYLA DİNOPROSTON (PGE2) VAJİNAL OVÜL
KULLANIMININ DOğUMUN 3. EVRE SÜRESİ VE POSTPARTUM
KANAMA MİKTARI ÜZERİNE ETKİSİNİN DEğERLENDİRİLMESİ**

DR. EMİNE AYTEMİZ

TEZ DANIŞMANI: DOç. DR. TAYFUR ÇİFT

TIPTA UZMANLIK TEZİ

BURSA / 2021

TEŞEKKÜR

Her kapısını çaldığımda, özellikle tez yazım sürecinde verdiği destek için klinik şefim ve hocam Doç. Dr. Burcu DİNÇGEZ'e teşekkür ederim.

Kadın Hastalıkları ve Doğum uzmanlık eğitimim boyunca klinik ve cerrahi yaklaşımıyla mesleki açıdan çok şey öğrendiğim, kazandırdıkları her şey için minnettar olduğum hocalarım Prof. Dr. Emin ÜSTÜNYURT ve Doç. Dr. Tayfur ÇİFT'e teşekkür ederim.

Bu yolculukta kendilerinden çok şey öğrendiğim Doç. Dr. Gülten ÖZGEN, Dr. Öğr. Üyesi Nefise Nazlı YENİGÜL, Perinatolog Dr. Kaan PAKAY, Op. Dr. Nergis ERTÜRK ve adını sayamadığım tüm diğer hocalarım, başasistanlarım ve uzmanlarıma teşekkür ederim.

Asistanlık hayatıma eşlik eden, birlikte yol aldığımız, birlikte öğrendiğimiz tüm asistan arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Evliliğimiz süresince her zaman istek ve kararlarımı destekleyen, daima yanımda olan hayat arkadaşım, eşim İsmail AYTEMİZ'e, çocuklarım Feyza ve Esra'ya teşekkür ederim.

Dr. Emine AYTEMİZ

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMALAR	iii
TABLO LİSTESİ	iv
ŞEKİL LİSTESİ	v
ÖZET	vi
ABSTRACT	viii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	5
2.1. POSTPARTUM KANAMA	5
2.1.1. Tanım	5
2.1.2. İnsidans	5
2.1.3. Uterusun Vasküler Anatomisi ve Postpartum Kan Kaybını Sınırlandıran Fizyolojik Mekanizmalar	6
2.1.4. Postpartum Kanama Etiyolojisi ve Risk Faktörleri	8
2.1.5. Postpartum Kanamanın Öngörülmesi ve Önlenmesi	16
2.1.6. Postpartum Kanamanın Şiddetinin Değerlendirilmesi	18
2.1.7. Postpartum Kanamanın Yönetimi ve Tedavisi	19
2.2. DOĞUM İNDÜKSİYONU VE AUGMENTASYONU	32
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER	36
4. BULGULAR	39
5. TARTIŞMA	44
6. SONUÇLAR	47
7. KAYNAKLAR	48

KISALTMALAR

ACOG: Amerikan Obstetri ve Jinekoloji Derneği

AFAS: Anti Fosfolipid Antikor Sendromu

AOB: Acil Obstetrik Bakım

ES: Eritrosit Süspansiyonu

HCT: Hematokrit

HGB: Hemoglobin

IM: İntramüsküler

ITP: İdiopatik Trombositopenik Purpura

IV: İntravenöz

ÖBS: Ölüm Bildirim Sistemi

RANZCOG: Avustralya ve Yeni Zelanda Kraliyet Obstetri ve Jinekoloji Derneği

RCOG: İngiliz Kraliyet Obstetri ve Jinekoloji Derneği

SLE: Sistemik Lupus Eritematozus

SOGC: Kanada Obstetri ve Jinekoloji Derneği

SSVD: Sezaryen Sonrası Vajinal Doğum

TXA: Traneksamik Asit

VKİ: Vücut Kitle İndeksi

WHO: Dünya Sağlık Örgütü

YDYBÜ: Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi

TABLO LİSTESİ

Tablo 2.1. Postpartum Kanama Etiyolojisi ve Risk Faktörleri	8
Tablo 2.2. Uterus Rüptürü Risk Faktörleri	13
Tablo 2.3. Postpartum Kanamaya Neden Olabilecek Koagülasyon Bozuklukları ...	15
Tablo 2.4. Postpartum Kanama İçin Risk Değerlendirmesi	17
Tablo 2.5. Postpartum Kanamalarda Kan Kaybı Miktarı ile İlişkili Semptomlar	18
Tablo 2.6. Postpartum Kanama Evreleri	19
Tablo 2.7. Klavuzlara Göre Postpartum Kanama Tedavisinde Uterotonikler	21
Tablo 2.8. Bishop Skorlama Sistemi	33
Tablo 3.1. Postpartum Kan Kaybı (ml) Hesaplama Formülü	38
Tablo 4.1. Demografik Veriler ve Çalışma Bulgularının Gruplar Arası Karşılaştırılması	39
Tablo 4.2. Tüm Hastalarda Prepartum ve Postpartum HGB ve HCT Değerlerinin Karşılaştırılması	40
Tablo 4.3. Dinoproston+Oksitosin Grubunda Prepartum ve Postpartum HGB ve HCT Değerlerinin Karşılaştırılması	41
Tablo 4.4. Yalnızca Oksitosin Grubunda Prepartum ve Postpartum Hgb ve HCT Değerlerinin Karşılaştırılması	41
Tablo 4.5. Dinoproston+Oksitosin Grubunda 3. Evre Süresine Göre Karşılaştırmalar	42
Tablo 4.6. Yalnızca Oksitosin Grubunda 3. Evre Süresine Göre Karşılaştırmalar ..	42
Tablo 4.7. Tüm Hastalarda Şiddetli Postpartum Kanama (≥ 1000 ml) İçin Risk Faktörleri	43
Tablo 4.8. Dinoprostone+Oksitosin Grubunda Şiddetli Postpartum Kanama (≥ 1000 ml) İçin Risk Faktörleri	44

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1.1. Anne Ölüm Oranının Uluslararası Karşılaştırılması	2
Şekil 1.2. Türkiye’de Yıllara Göre Anne Ölüm Oranları	3
Şekil 2.1. Uterus, Over ve Tubaların Vasküler Anatomisi	7
Şekil 2.2. Plasenta Adezyon Anomalileri	11
Şekil 2.3. Bimanuel Uterus Kompresyonu	24
Şekil 2.4. Bakri Balonu	25
Şekil 2.5. B-Lynch Sütür Tekniği	27
Şekil 2.6. Hayman Sütür Tekniği	28
Şekil 2.7. Uterin Arter ve Uterusu Besleyen Diğer Damarların Bağlanması	29
Şekil 2.8. Hipogastrik Arter Ligasyonu	31
Şekil 2.9. 10 mg Dinoprostun İçeren Servikal Vajinal Ovül	34

**Miad Gebelerde Servikal Olgunlaşma ve Doğum İndüksiyonu
Amacıyla Dinoproston (PGE2) Vajinal Ovül Kullanımının Doğumun
3. Evre Süresi ve Postpartum Kanama Miktarı Üzerine Etkisinin
Değerlendirilmesi**

ÖZET

Amaç: Bu çalışmadaki amacımız miad gebelerde servikal olgunlaşma ve doğum indüksiyonu amacıyla Dinoproston (PGE2) vajinal ovül kullanımının doğumun 3. evresinin süresi ve postpartum kanama miktarı üzerine etkisini değerlendirmektir.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışma prospektif kesitsel çalışma olarak Bursa Yüksek İhtisas Eğitim Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum kliniğinde 01.10.2020 ile 30.06.2021 tarihleri arasında vajinal doğum yapan 301 hasta ile yapıldı. Hastalar dinoproston+oksitosin ve yalnızca oksitosin olarak iki gruba ayrıldı. İki grup prepartum ve postpartum veriler, doğumun 3. evre süresi ve postpartum ilk 18 saatteki kan kaybı miktarı açısından karşılaştırıldı. İstatistiksel analizler SPSS v22.0 programı ile yapıldı ve istatistiksel analizlerde anlamlılık düzeyi olarak $\alpha=0,05$ alındı.

Bulgular: Doğumun 3. evre süresinin medyan değeri dinoprostone+oksitosin grubunda 8 dk, yalnızca oksitosin grubunda 7 dk olup bu farklılık istatistiksel olarak anlamlıdır (p:0.009). Postpartum ilk 18 saatteki kan kaybı miktarı (ml), 6. ve 18. saat HGB ve HCT değerlerinin prepartum HGB ve HCT değerlerine göre düşüş yüzdesi bakımından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı. Doğumun 3. evre süresi ≤ 10 ve > 10 dk olarak hastalar iki gruba ayrıldı. Gruplar arasında postpartum ilk 18 saatteki kan kaybı miktarı (ml), 6. ve 18. saat HGB ve HCT değerlerinin prepartum HGB ve HCT değerlerine göre yüzde değişimleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı. Tüm hastalar analiz edildiğinde gravidada azalma, VKİ’de artma, oksitosin kullanım süresinde artma ve doğumun 3.

evre süresinde artma şiddetli postpartum kanama (≥ 1000 ml) ile ilişkili bulundu. Dinoprostion+oksitosin grubu analiz edildiğinde gravidada azalma, VKİ’de artma ve dinoprostion kullanım süresinde artma şiddetli postpartum kanama (≥ 1000 ml) ile ilişkili bulundu.

Sonuç: Dinoprostion+oksitosin grubunda doğumun 3. evresinin median değerinin istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunması, dinoprostionun doğumun 3. evresini uzattığını düşündürmektedir. Bu nedenle dinoprostion kullanılan hastalarda doğumun 3. evresinin daha aktif yönetimi düşünülebilir. Postpartum kan kaybı ile ilgili veriler açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaması dinoprostionun servikal olgunlaşma ve doğum indüksiyonu amacıyla kullanımının oksitosine kıyasla daha fazla postpartum kan kaybına yol açmadığını desteklemektedir. Ancak dinoprostion kullanım süresindeki artış şiddetli postpartum kanama (≥ 1000 ml) ile ilişkili olduğundan postpartum kanama açısından ek risk faktörü taşıyan hastalarda dinoprostionun daha kısa süre kullanılması düşünülebilir.

Anahtar Kelimeler: dinoprostion, doğumun 3. evre süresi, postpartum kanama, doğum indüksiyonu ve augmentasyonu

Evaluation of the Effect of Dinoprostone (PGE₂) Vaginal Ovule for Cervical Maturation and Labor Induction in Term Pregnants on the Duration of the Third Stage of Labor and Amount of Postpartum Bleeding

ABSTRACT

Objective: We aimed to evaluate the effect of Dinoprostone (PGE₂) vaginal ovul insertion for cervical ripening and labor induction in term pregnant women on the duration of the third stage of labor and the amount of postpartum bleeding.

Materials and Methods: This study was conducted as a prospective cross-sectional study with 301 patients who had vaginal delivery between 01.10.2020 and 30.06.2021 in Bursa Yüksek İhtisas Training and Research Hospital Gynecology and Obstetrics Clinic. The patients were divided into two groups as dinoprostone+oxytocin and only oxytocin groups. The two groups were compared in terms of prepartum and postpartum data, the duration of the third stage of labor and the amount of blood loss in the first 18 hours postpartum. Statistical analyzes were performed with SPSS v22.0 program and $\alpha=0.05$ was considered as statistically significant.

Results: The median value of the duration of the third stage of labor was 8 minutes in the dinoprostone+oxytocin group and 7 minutes in the only oxytocin group, and this difference was statistically significant ($p=0.009$). There was no statistically significant difference between the groups according to the amount of blood loss (ml) in the first 18 hours postpartum, the percentage of decrease in the 6th and 18th hour Hemoglobine and Hematocrit values compared to the prepartum Hemoglobine and Hematocrit values. The patients were divided into two groups as the duration of the 3rd stage of labor ≤ 10 and >10 min. There was no statistically significant difference between the groups, the amount of blood loss in the first 18 hours postpartum (ml), the percentage changes of the 6th and 18th hour Hemoglobine and Hematocrit values

compared to the prepartum Hemoglobine and Hematocrit values. When all patients were analyzed, a decrease in gravida, an increase in body mass index, an increase in the duration of oxytocin use, and an increase in the 3rd stage of labor were associated with severe postpartum hemorrhage (≥ 1000 ml). When the dinoprostone+oxytocin group was analyzed, it was found that a decrease in gravida, an increase in body mass index and an increase in the duration of dinoprostone use were associated with severe postpartum hemorrhage (≥ 1000 ml).

Conclusion: In the dinoprostone+oxytocin group, the median value of the third stage of labor was found to be statistically significantly higher, suggesting that dinoprostone prolongs the third stage of labor. Therefore, more active management of the third stage of labor may be considered in patients using dinoprostone. The lack of statistically significant difference between the two groups in terms of data related to postpartum blood loss supports that the use of dinoprostone for cervical ripening and labor induction does not cause more postpartum blood loss compared to oxytocin. However, since the increase in the duration of dinoprostone use is associated with severe postpartum hemorrhage (≥ 1000 ml), a shorter use of dinoprostone may be considered in patients with additional risk factors for postpartum hemorrhage.

Keywords: dinoprostone, third stage duration of labor, postpartum hemorrhage, labor induction and augmentation

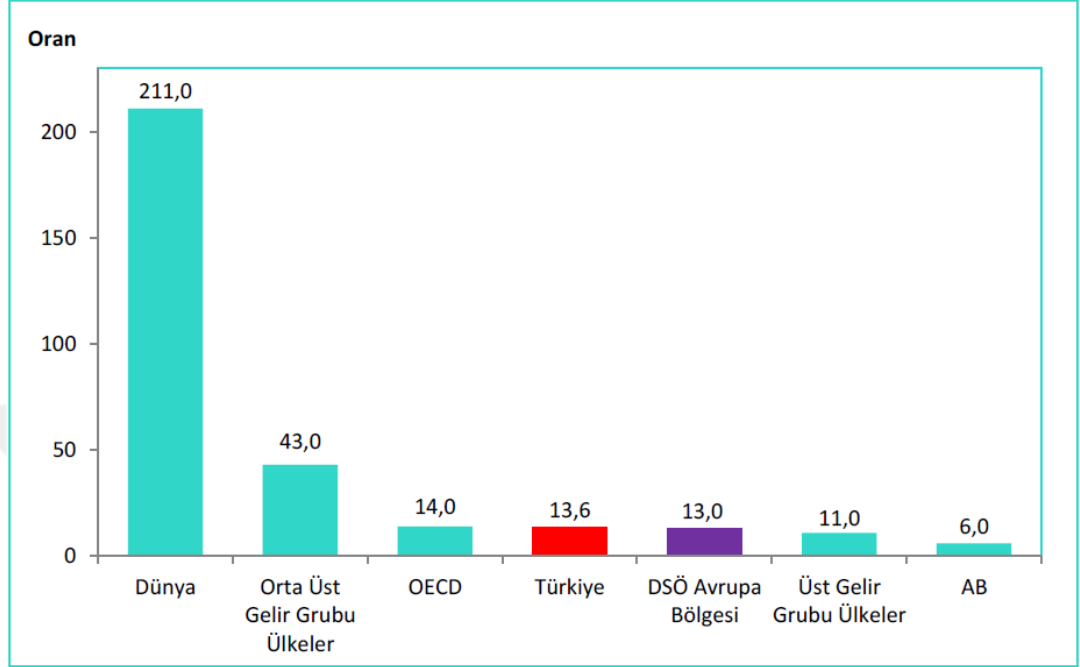
1. GİRİŞ VE AMAÇ

Her yıl dünyada yüzbinlerce kadın gebelik ve doğumla ilgili, çoğunlukla önlenabilir komplikasyonlar nedeniyle hayatını kaybetmektedir. Bu kapsamda 2017’de yaklaşık 295.000 kadın ölümü bildirilmiştir (1). Bu ölümlerin %99’u sınırlı kaynaklara sahip, yeterli deneyimli sağlık hizmeti sunucusu olmayan ve acil doğum hizmetlerinin yetersiz olduğu gelişmekte olan ülkelerde meydana gelmektedir. Maternal mortalite (anne ölümü) adı verilen bu ölümler, insanlığın varoluşundan beri mevcut olan, gelişen sağlık uygulamalarıyla yıllar içerisinde azalsa da halen yok edemediğimiz, trajik ve unutulmayan ölümlerdendir. Buna en güzel örnek, 2007 yılında dünyanın yedi harikasından biri seçilen Tac Mahal’in yapılış hikayesidir. Hindistan İmparatoru Şah Cihan, eşi Mümtaz Mahal’i 1630 yılında 14. gebeliğinde postpartum kanama nedeniyle kaybetmiş, eşine olan derin bağlılığı ve sevgisi nedeniyle eşinin anısına büyük bir anıt mezar olan Tac Mahal’i inşa ettirmiştir (2).

Anne ölümü; gebelik sırasında veya doğum sonrası 42 gün içinde, gebeliğin süresi ve lokalizasyonundan bağımsız olarak, kaza ve tesadüfi sebeplerden kaynaklanmayan, gebeliğin kendisi veya yönetimiyle ilgili olan veya bunların ağırlaştırdığı herhangi bir nedenle oluşan kadın ölümüdür. Kanama, hipertansiyon, tromboemboli, distosi, enfeksiyon ve düşüklere bağlı anne ölümlerine **doğrudan anne ölümü;** gebelik öncesi mevcut olan veya gebelik sırasında gelişen bir hastalık sebebi ile obstetrik kaynaklı olmayan ancak gebeliğin fizyolojik etkisi ile şiddetlenen sebeplerle meydana gelen ölümlere de **dolaylı anne ölümü** denir. Doğum sonrası 42. günden sonra, ancak ilk 1 yıl içerisinde gerçekleşen anne ölümlerine ise **geç anne ölümü** adı verilmektedir (1).

Anne ölüm oranı, bir toplumda bir yılda meydana gelen anne ölümü sayısının aynı dönemde olan canlı doğum sayısına oranının 100.000 ile çarpılması sonucu elde edilir (3). Anne ölüm oranı, ülkelerin gelişmişlik düzeylerini gösteren en önemli parametrelerden biridir. 2000 yılında 189 ülke tarafından imzalanan 5. Bin Yıllık Kalkınma Planı’nda, anne sağlığındaki iyileşmenin temel göstergesi olan anne ölümlerinin 2015 yılına kadar dörtte üç oranında azaltılması hedeflenmiştir. 1990-2015 arasında dünyada anne ölümü oranı, 100.000 canlı doğumda 385’ten 216’ya düşerek %44 oranında azalmıştır (4). Ancak bu azalmaya rağmen hedeflenen düşüş

oranına ulaşamamıştır. 2017’de ise anne ölümü oranı dünya çapında 1000 canlı doğumda 211 olarak açıklanmıştır (1).



Şekil 1.1: Anne Ölüm Oranının Uluslararası Karşılaştırılması (100.000 Canlı Doğumda) (3)

Ülkemizde, maternal mortalite ve morbiditeyi azaltmak amacıyla Sağlık Bakanlığı tarafından çeşitli bakım programları uygulanmaktadır.

Doğum Öncesi Bakım Programı’nda, Doğum Öncesi Bakım Yönetim Rehberi doğrultusunda birinci izlem gebeliğin 14. haftasına kadar, ikinci izlem 18-24 haftalar arasında, üçüncü izlem 28-32. haftalar arasında, dördüncü izlem ise 36-38. haftalar arasında 1. Basamak sağlık kuruluşlarında gerçekleştirilmektedir (5).

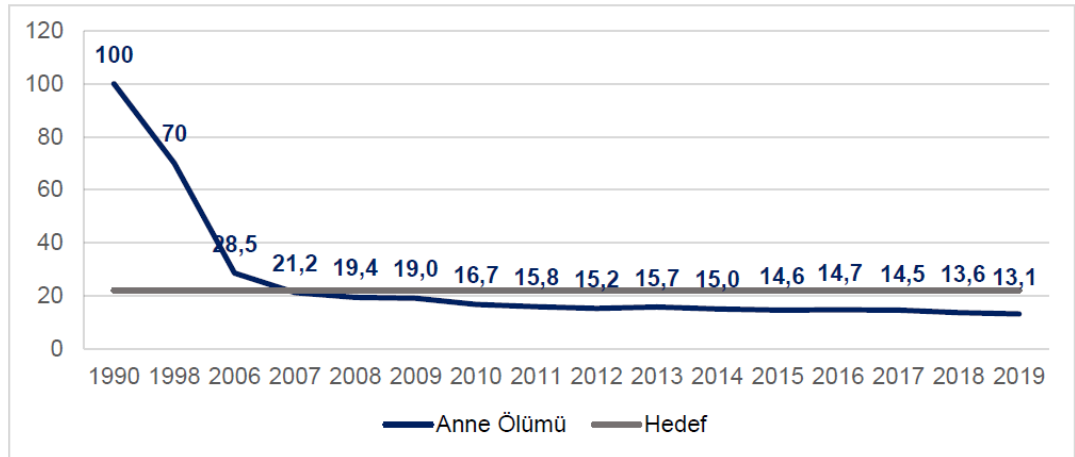
Yüksek riskli gebelikler, hem gebenin hem de anne karnındaki bebeğin sağlığını, hatta hayatını tehdit edebilen gebeliklerdir. **Yüksek Riskli Gebelikler Yönetim Programı**’yla yüksek riskli gebelik takibi e-Nabız sistemine entegre edilmiştir. Gebe takip süreci, hasta-hekim arasında e-Nabız üzerinden ilerlemekte ve uyarı işaretleri çıkmaktadır. İzlemlerin sıklığı ve hangi sağlık kuruluşunda yapılacağı, her gebenin durumunun kendi özel koşulları içerisinde değerlendirilerek protokoller doğrultusunda yapılmaktadır (5).

Acil Obstetrik Bakım (AOB) Programı’yla, sağlık kuruluşlarının temel ve kapsamlı olarak sınıflandırılarak etkin bir sevk sisteminin oluşturulması, güvenli kan

naklinin gerçekleştirilmesi, personelin bilgi ve becerilerinin güncellenmesi, hizmet standartlarının yükseltilmesi, güvenli veri ve kayıt sisteminin oluşturulması amaçlanmaktadır. Tüm komplikasyonların tedavi ve yönetiminin AOB kuruluşları olarak belirlenen sağlık kuruluşlarında yapılması hedeflenmektedir. Kadın hastalıkları ve doğum uzmanlarına, kadın doğum kliniği bulunan hastanelerin acil servislerinde görev yapan pratisyenlere ve acil tıp uzmanlarına, doğum ünitelerinde çalışan ebe ve hemşirelere AOB klinisyen eğitimleri düzenlenmektedir. 2020 yılında; 438 personele yönetici eğitimi, 1384 personele destek personel eğitimi, 71 kadın hastalıkları ve doğum uzmanına klinisyen eğitimi, 445 acil tıp uzmanı ve pratisyen hekime klinisyen eğitimi ve 306 ebe ve hemşireye klinisyen eğitimi olmak üzere toplam 2644 personele eğitim verilmiştir (5).

Maternal ölümlerin %70'i doğum sonrası ilk 42 gün olarak tanımlanan lohusalık döneminde gerçekleştiğinden **Doğum Sonu Bakım Programı**'yla lohusanın normal doğum sonrası en az 24 saat, sezaryen sonrası en az 48 saat hastanede kalarak 3 kez; taburcu olduktan sonra aile hekimi-aile sağlığı çalışanınca en az 3 kez evde veya sağlık kuruluşunda izlemi amaçlanmaktadır (5).

Sağlık Bakanlığı, Ölüm Bildirim Sistemi (ÖBS) aracılığı ile anne ölümlerini düzenli olarak izlemektedir (5). Yıllar içinde giderek azalan anne ölüm oranının yıllara göre dağılımı aşağıdaki grafikte gösterilmektedir.



Şekil 1.2. Türkiye’de Yıllara Göre Anne Ölüm Oranları (Yüzbinde) (5)

Maternal mortalite kadar önemli ve çok daha fazla görülen bir diğer durum da maternal morbiditedir. Gebelik ve doğumla ilgili komplikasyonlar nedeniyle, maternal

mortalite sayısının yaklaşık 20-30 katı kadar kadın da; akut ya da yaşam fonksiyonlarını bozacak sekellerle seyreden kronik morbiditeyle karşı karşıya kalmaktadır (6). Bu sekeller kadınların fiziksel, mental ya da cinsel sağlıklarını, vücut imaj algılarını, sosyal ve ekonomik durumlarını olumsuz yönde etkilemektedir. Hatta olguların bir kısmı ölümden kıl payı kurtulmaktadır. Ağır maternal morbidite olarak değerlendirilen bu duruma 'near miss' adı verilmektedir (7).

Maternal mortalite ve morbidite, yalnızca bir istatistik veya ülkelerin gelişmişlik düzeyi olarak değerlendirilmemelidir. Etkilenen anneler henüz çok genç; ailelerinin bakımından, çocuklarının sağlık ve eğitiminden sorumlu; çalışan, üreten ve bu nedenle toplum açısından da oldukça önemli bireylerdir. Hem kadını ve ailesini, hem de toplumu etkileyen bu durumu engellemek için tüm gebelere, yeterince deneyimli ve tıbbi donanımlı sağlık ekipleri ve uygun sağlık hizmetleri sağlanmalıdır.

Postpartum kanama, tüm dünyada maternal mortalite ve morbiditenin önde gelen ve önlenebilir nedenidir. Modern tıbbın tüm imkanlarına rağmen halen anne ölümlerinin yaklaşık beşte biri postpartum kanama ile ilişkilidir ve bu oran özellikle sosyo-ekonomik düzeyi düşük ülkelerde daha da fazladır. Postpartum kanamanın önlenmesi ve tedavisinin gerekliliği tüm dünyaca kabul edilen bir durumdur. Postpartum kanama riski yüksek hastaların belirlenmesi, kanamayı önlemek amaçlı girişimler yapılması, kanama durumunda erken tanı konulması, zamanında ve uygun kaynaklarla yönetilmesi maternal mortalite ve morbiditenin önlenmesinde çok önemli rol oynar.

Dinoproston vajinal ovül, doğum kararıyla interne edilen ve vajinal muayenede düşük Bishop skoru nedeniyle oksitosinle doğum indüksiyonuna uygun olmayan gebelerde servikal olgunlaşma ve doğum indüksiyonu amacıyla sık kullanılan bir farmakolojik ajandır. Postpartum kanama sebeplerinden biri de plasenta ayrılma süresi, uterusu plasental doku kalıntıları gibi doğumun 3. evresi ile ilişkili durumlardır. Literatür çalışmalarında da gösterildiği üzere doğumun 3. evresi uzadıkça postpartum kanama riski artmaktadır. Biz bu çalışma ile miad gebelerde dinoproston vajinal ovül kullanımının oksitosine kıyasla doğumun 3. evresinin süresine olan etkisini, hem direkt hem de doğumun 3. evresinin süresini etkileyerek dolaylı olarak postpartum kanama miktarını artırıp artırmadığını değerlendirmek istemekteyiz.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 POSTPARTUM KANAMA

2.1.1 Tanım

Klasik tanımlamada postpartum kanama, vajinal doğum sonrası 500 ml, sezaryen doğum sonrası 1000 ml'den fazla kanama meydana gelmesidir. Ancak bu tanım günümüzde geçerliliğini yitirmiştir. Güncel tanımlamalar ise çeşitli sağlık organizasyonlarının klavuzlarına göre farklılıklar göstermektedir. Başlıca sağlık organizasyonlarının güncel postpartum kanama tanımlamaları aşağıda verilmiştir:

Dünya Sağlık Örgütü (WHO): Doğumdan sonra ilk 24 saat içerisinde 500 ml ve üzeri olan kanamalardır. 1000 ml ve üzeri kanama varsa şiddetli postpartum kanama olarak adlandırılır (8).

Amerikan Obstetri ve Jinekoloji Derneği (ACOG): Doğum şekline bağımsız olarak, doğum sonrası ilk 24 saatte; 1000 ml ve üzerindeki veya hipovoleminin semptom ve bulgularının görülmesine yol açan kanamalardır (9).

İngiliz Kraliyet Obstetri ve Jinekoloji Derneği (RCOG): Doğum sonrası ilk 24 saatte 500 ml ve üzerindeki kanamalardır. 500-1000 ml arası kanamalar minör, 1000-2000 ml arası kanamalar orta derece majör, 2000 ml üzeri kanamalar ise ciddi majör kanama olarak sınıflandırılır (10).

Kanada Obstetri ve Jinekoloji Derneği (SOGC): Hastanın hemodinamik stabilitesini tehdit eden herhangi bir miktardaki kanamalardır (11).

Avustralya ve Yeni Zelanda Kraliyet Obstetri ve Jinekoloji Derneği (RANZCOG): Puerperiyum döneminde meydana gelen 500 ml ve üzerindeki kanamalardır. 1000 ml ve üzeri kanama miktarı ise ciddi postpartum kanama olarak adlandırılır (12).

Postpartum kanamalar, meydana geliş zamanına göre de farklı tanımlanırlar. Doğum sonrası ilk 24 saatte olan kanamalara **erken postpartum kanama**, 24 saat ile 6 hafta arasında olan kanamalara **geç postpartum kanama** adı verilir.

2.1.2 İnsidans

Postpartum kanama insidansı, ülkelere göre farklı tanı kriterleri ve farklı kanama miktarı tespit yöntemleri nedeniyle dünya genelinde değişiklikler

göstermektedir. Tahmini kan kaybını baz alan çalışmalar %1-3 aralığında oranlar bildirirken (13,14), kantitatif ölçümle kan kaybının belirlendiği çalışmalarda oran %10 kadar çıkabilmektedir (15). Bu durum, tahmini kan kaybı yöntemi kullanıldığında postpartum kanamanın aslında olduğundan az tanı alabileceğini de göstermektedir.

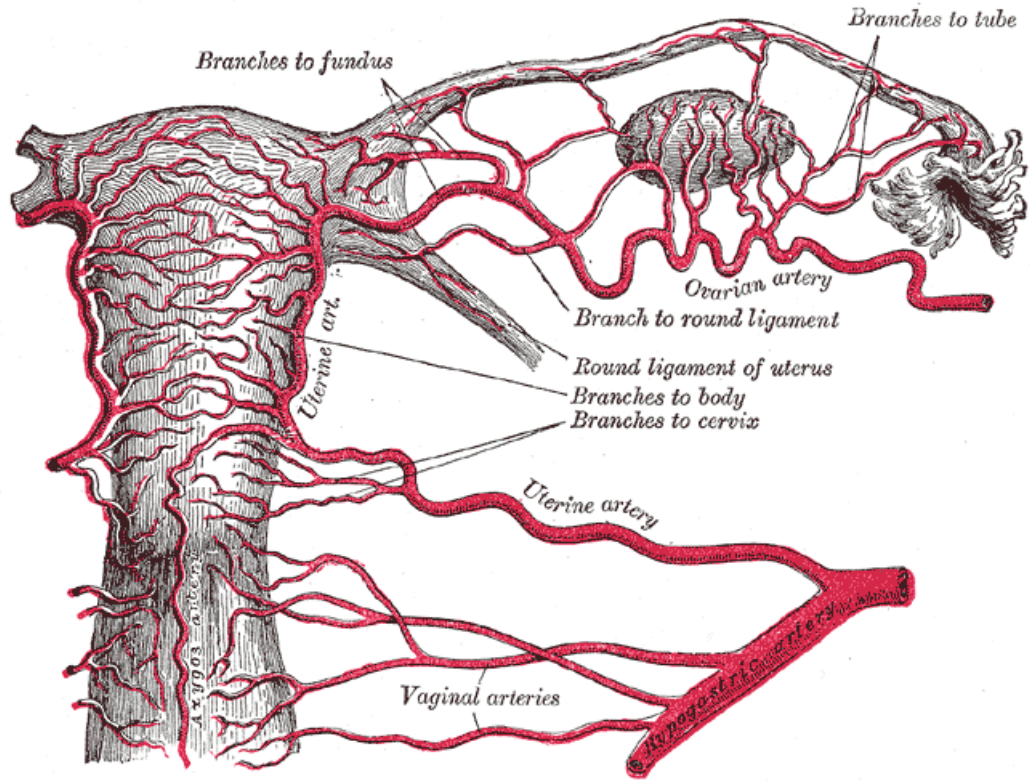
Postpartum kanama insidansı, çalışmaların yapıldığı ülkelere göre de farklılıklar göstermektedir. Gelişmiş ülkeler daha düşük oranlar bildirirken, gelişmekte olan ülkelerde daha yüksek oranlar bildirilmektedir. Ülkemizde de postpartum kanama insidansı, yapılan çalışmalara göre farklılıklar göstermekte olup geçmiş yıllardaki bir çalışmada %3,5 olarak tespit edilmiştir (16).

Son yirmi yılda tüm dünyada sezaryen doğum oranlarında meydana gelen büyük artış, plasenta invazyon anomalilerini artırarak postpartum kanama insidansını da artırmıştır (17).

2.1.3. Uterusun Vasküler Anatomisi ve Postpartum Kan Kaybını Sınırlandıran Fizyolojik Mekanizmalar

Uterus, over ve tubaların beslenmesi temelde 2 uterin arter ve 2 ovaryen arter ile olmaktadır (Şekil 2.1.). Uterin arterler, Arteria İliaca Interna'nın (Hipogastrik arter) dalı olup bilateral olarak yerleşim gösterirler. Uterin arterler her iki broad ligamentin tabanında lateralden mediale seyrederek uterusun istmus seviyesine gelir ve burada dallara ayrılırlar. Aşağı dalı serviks ve vajeni beslerken, yukarı dalı uterusun lateral duvarını sararak ilerler ve yukarıda broad ligament içerisinde Abdominal Aorta'nın dalı olan ovarian arter ile anastomoz oluşturur (18). Uterin arterler, myometriumun içine girdikten sonra ise yüzeyel tabakasına giden arkuat arterlere, derin tabakasına giden radial arterlere ve endometriuma giden spiral arterlere ayrılırlar.

Uterin arter kan akımı gebeliğin başlangıcından terme doğru giderek artar. Geç 1. trimesterde 50-60 ml/dk iken 28. haftada yaklaşık 185 ml/dk'dır. Term ya da termeye yakın bir gebelikte ise uterin arter kan akımı 800-1000 ml/dk'ya kadar çıkmakta olup bu değer kardiyak outputun yaklaşık %15'ine karşılık gelmektedir (19). Bu nedenle postpartum bir kanama durdurucu mekanizma olmaması halinde dakikalar içinde hastanın hayatını tehdit edecek miktarda kan kaybı gelişebilir.



Şekil 2.1 Uterus, Over ve Tubaların Vasküler Anatomisi (18)

Postpartum hemostaz iki ana mekanizma ile sağlanmaktadır (19):

- Plasentanın ayrılmasından hemen sonra yüksek endojen oksitosin ve prostoglandin F2-alfa'ya cevap olarak myometriumun kasılarak plasental yataktaki damarlara baskı yapması,
- Lokal desidual hemostatik faktörlerin ve sistemik koagülasyon faktörlerinin etkisiyle plasental yatakta pıhtılaşmanın meydana gelmesi.

Postpartum kanama olgularının çoğunu bu mekanizmalardan birinde veya her ikisinde meydana gelen bir bozukluk oluşturur. Bu durumdan kaynaklanmayan olguların ise ana nedeni alt veya üst genital sistem travmalarıdır.

Doğumda oluşabilecek kanamalara karşı koruyucu mekanizmalardan biri de gebelerde kan hacminin yaklaşık %40-50 oranında artışıdır. Bu nedenle gebelerde toplam kan hacminin %25'i ya da 1500 ml kan kaybedilene kadar vital bulgulara önemli bir değişiklik görülmez (20).

2.1.4. Postpartum Kanama Etiyolojisi ve Risk Faktörleri

Postpartum kanama etiyolojisi dört ana grupta (4T) toplanabilir:

1. Tonus (Tone)
2. Doku (Tissue)
3. Travma (Trauma)
4. Kanama Bozuklukları (Trombin)

Tablo 2.1. Postpartum Kanama Etiyolojisi ve Risk Faktörleri

Etiyoloji	Primer Problem	Risk Faktörleri ve İşaretler
Uterin Atoni	Atonik Uterus	Uzamış oksitosin kullanımı Yüksek parite Koryoamniyonit Genel anestezi
	Artmış Uterus Distansiyonu	Çoğul gebelik Polihidroamnios Makrozomi
	Fibroid Uterus	Çok sayıda uterin fibroid
	Uterus İnversiyonu	Aşırı umbilikal kord traksiyonu Kısa umbilikal kord Fundal plasenta
Genital Sistem Travması	Epizyotomi	Operatif vajinal doğum
	Servikal, Vajinal ve Perineal Laserasyonlar	Hızlı doğum
	Uterin Rüptür	
Plasental Faktörler	Plasenta Retansiyonu	Plasenta süksentriata
	Plasenta Akreata	Geçirilmiş uterin cerrahi Doğumda inkomplet plasenta
Koagülasyon Bozuklukları	Preeklampsi	Anormal morarma
	Kalıtsal Pıhtılaşma Faktörü	Peteşi
	Eksikliği	Fetal ölüm
	Şiddetli Enfeksiyon	Plasenta dekolmanı
	Amniyotik Sıvı Embolisi	Ateş, sepsis
	Aşırı Kristalloid Replasmanı	Hemoraji
	Teropatik Antikoagülasyon	Geçerli tromboemboli tedavisi

2.1.4.1 Tonus (Tone)

Postpartum kanamanın en sık sebebi (%70-80) yaklaşık 40 doğumda bir görülen uterus atonisidir (21). Uterin atoni tanısı doğumun 3. evresinde uterin masaj uygulanması ve uterotonik ajan kullanılmasına rağmen uterus kontraksiyonunun sağlanamamasına (uterusun büyük ve yumuşak olmasına) eşlik eden vajinal kanama ile konulur. Diffüz ve fokal atoni olarak ikiye ayrılır. Diffüz atonilerde uterusun tamamı dilate ve yumuşakken, fokal atoniler genelde alt uterin segment atonileridir.

Diffüz atoni fokal atoniden daha sık görülmekte, fokal atoniye göre daha fazla kan kaybına sebep olmakta ancak uterotoniklere daha iyi cevap vermektedir (21).

Uterin atoni için en önemli iki risk faktörü daha önceki doğumda postpartum kanama öyküsü ve uzamış doğumdur. Diğer risk faktörleri Tablo 2.1.'de verilmiştir. Bu risk faktörlerine sahip hastalar doğum eyleminde, doğumda ve postpartum dönemde gerekli önlemler alınarak daha dikkatli izlenmelidirler.

Uterin inversiyon nadir ama yaşamı tehdit eden bir uterin atoni sebebidir. Doğumun üçüncü evresinin bir komplikasyonu olup en sık sebebi özellikle fundal yerleşimli plasenta varlığında kontrolsüz kord traksiyonudur. Kanama, hipovolemik şok ve abdominopelvik ağrı semptomları görülen bir hastada bimanuel muayenede vajina içinde yumuşak, kanamalı bir kitle varlığında akla gelmelidir. Hemen tanı konulup müdahale edilmezse %15'e varan oranlarda hipovolemik şok ve maternal ölüm meydana gelmektedir (22).

2.1.4.2. Doku (Tissue)

Plasenta ile ilişkili anormallikler postpartum kanamanın bir diğer sık görülen nedenidir. Genellikle doğum sonrası plasental dokuların uterustan tamamen atılamamasından (plasenta retansiyonu), plasentanın servikal osu kapatması veya servikal osu yakın yerleşiminden (plasenta previa) ve plasenta adezyon anomalilerinden kaynaklanırlar.

Plasenta Retansiyonu: Doğumu takiben plasenta ve eklerinin 30 dk geçmesine rağmen tam olarak ayrılmaması durumuna plasenta retansiyonu denir. Plasenta retansiyonu öyküsü, geçirilmiş uterin cerrahi, erken doğum, 35 yaştan büyük olmak, plasenta ağırlığının 601 gramın altında olması, doğum esnasında pethidin kullanımı, doğum indüksiyonu ve beşten fazla doğum öyküsü olması tanımlanmış risk faktörleridir (23). Plasenta retansiyonu aslında birden çok patolojiyi kapsayan bir tanımdır. Bazı plasentalar serviksin kapanması nedeniyle dışarıya atılamazlar, bunlara sıkışmış plasenta denir. Bazı plasentalar kendiliğinden ayrılamamış, uterus duvarına yapışmışlardır fakat elle halas ile kolaylıkla ayrılabilirler, bunlara yapışık plasenta denir. Ancak, bir kısmı da patolojik olarak myometriuma invazyon gösterirler, bunlara ise plasenta adezyon anomalileri adı verilir.

Her doğum sonrası plasenta bütünlüğü dikkatli bir şekilde kontrol edilmelidir. Süksentriat lob varlığında plasenta intakt görülse bile uterin kavitede plasental doku olabilir. Kalıntı doku şüphesi varsa ultrasonografi veya intrauterin manuel değerlendirme yapılmalıdır. Ultrasonda ekojenik kitle varlığı, plasenta retansiyonu tanısında anlamlıdır (9).

Plasenta Previa: Plasenta previa, viabilite sınırını aşmış bir gebelikte plasentanın internal servikal os üzerinde veya yakınında yerleşmesi durumudur (24). Prevalansı dünya çapında değişiklik göstermekle birlikte yaklaşık 1000’de 4’tür (25). Antenatal ve postpartum kanama, kan ürünleri transfüzyonu ihtiyacı, erken doğum, maternal mortalite riskinde artış gibi maternal; intrauterin gelişme geriliği, malprezentasyon, fetal anemi, Rh izoimmünizasyonu, düşük doğum ağırlığı, yenidoğan yoğun bakım ihtiyacı ve yenidoğan mortalitesinde artış gibi fetal komplikasyonlarla ilişkili bulunmuştur (26).

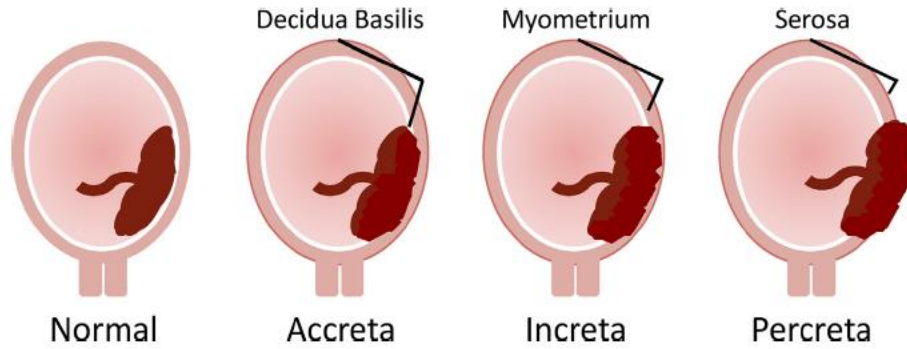
Plasenta Previa için Fetal Görüntüleme Çalıştayı’nda önerilen güncel sınıflama şu tanımlamalar yapılmaktadır:

- Plasenta Previa: İnternal servikal osun tamamen ya da kısmen plasenta ile kapalı olması,
- Low-lying Plasenta: Plasentanın uterin alt segmentte, kenarının internal osa gelmeyecek ancak 2 cm’den yakın olacak şekilde yerleşmiş olması,

Plasenta previanın kesin tanısı 28-32. haftalarda yapılan transvajinal ultrasonografi ile konur. Çünkü ilk ve ikinci trimester ultrasonografilerinde plasenta previa saptanan hastalar, 28-32. haftalarda tekrar değerlendirildiğinde %90’ının plasentanın yukarı migrasyonu nedeniyle artık plasenta previa olmadıkları görülmüştür (27). 32. haftada plasental kenarın internal osa uzaklığı 2 cm’nin üzerinde ise plasenta yerleşimi normal kabul edilir ve vajinal doğum planlanabilir. Plasental kenarın internal osa uzaklığı 2 cm’den daha kısa ise 36. haftada yeniden ultrasonografi yapılır. Bu muayenede plasental kenar internal os üzerine yerleşmiş ise doğum için sezaryen planlanır. Plasenta kenarı osu kapatmıyor, ancak internal osa uzaklığı 2 cm’nin altında ise vajinal ve sezaryen doğum hakkında hasta bilgilendirilmeli; olası riskler, kanama ihtimali hasta ile tartışılarak doğum şekli planlanmalıdır. Plasental kenar ile internal os arasındaki mesafe azaldıkça kanama riski artar (28). Sezaryen planlaması olgunun durumuna göre 36+0 - 37+6 arasına yapılabilir (29).

Plasenta Adezyon Anomalileri: Desidua bazalisin kısmi veya tamamen yokluğu nedeniyle plasentanın myometriuma anormal şekilde sıkı yapıştığı durumlar plasenta adezyon anomalileri olarak adlandırılır. En önemli risk faktörü geçirilmiş uterin cerrahi sonrası plasenta previa olmakla birlikte endometrit, plasentanın elle halası, histereoskopik cerrahi, in vitro fertilizasyon, uterin arter embolizasyonu, kemoterapi, radyasyon tedavisi, bikornuat uterus varlığı, ileri anne yaşı, adenomyozis, submukoz myom varlığı, tıbbi tahliye, uterin küretaj, rahim içi araç ve myotonik distrofi bozukluğu bilinen diğer risk faktörleridir (30). İnsidansı artan sezaryen oranları bağlı olarak giderek artmaktadır. 1980’de 1/2500 civarlarında olan plasenta adezyon anomalisi insidansı 2002’de 1/533 olarak bildirilmiştir (30). 2016’da yapılan bir çalışmada ise 1/270 kadar yüksek bir oran bildirilmiştir (31). Geçirilmiş uterin cerrahi (sıklıkla da sezaryen) sayısı arttıkça adezyon anomalisi ihtimali de artmaktadır. Yapılan bir çalışmada sırası ile birinci, ikinci, üçüncü, dördüncü ve beşinci sezaryende plasenta akreata riski % 3, % 11, % 40, % 61 ve % 67 olarak tespit edilmiştir (32).

Plasenta adezyon anomalileri trofoblastik gelişim ve invazyonun derinliğine göre 3 grupta sınıflandırılır (Şekil 2.1.). Olguların %79’unda plasenta akreata, %14’ünde plasenta inkreata ve %7’sinde plasenta perkreata izlenmektedir (33).



Şekil 2.2. Plasenta Adezyon Anomalileri (34)

Plasenta adezyon anomalili hastalar sıklıkla asemptomatik olup, genellikle geçirilmiş uterin cerrahisi olan plasenta previa ya da low-lying plasenta olgularının ultrasonografik muayenesi sırasında tanı alırlar. 2. ve 3. trimesterde özellikle geçirilmiş uterin cerrahisi olan gebelerde ultrasonografide saptanan aşağıdaki bulgular plasenta adezyon anomalilerini düşündürmelidir (35) .

- Multiple, düzensiz plasental lakünler,
- Mesane ile uterin seroza arasında süreklilik gösteren beyaz hattın kaybı,
- Placenta arkasındaki hipoekoik alanın düzensizliği veya kaybı,
- Retroplasental myometrial kalınlığın azalması,
- Plasentadan myometriuma ya da mesane içine uzanan anormal vaskülarizasyon,
- Uterin serozadan sıklıkla mesaneye uzanan ektopik kitle.

Ultrasonografi ile birlikte doppler kullanımının da adezyon anomalilerinin tanısını doğrulamada yararlı olduğu görülmüştür. Doppler ultrasonografi bulguları aşağıda verilmiştir (30):

- Laküner türbülant kan akımı,
- Uterin seroza ile mesane arasında hipervaskülarite,
- Yaygın ya da fokal intraparakimial akım,
- Belirgin subplasental venöz kompleks.

Bir diğer tanı aracı olarak da Manyetik Rezonans Görüntüleme kullanılabilir ancak pahalı olması ve genellikle ultrasonografi ile tanı konabilmesi nedeniyle ilk tercih değildir.

Vakaların büyük çoğunluğunda plasentanın uterustan ayrılması sırasında masif kanama meydana gelmektedir. Bu nedenle plasental adezyon anomalisi şüphesi olan hastalar tanı ve olası komplikasyonlar açısından perinatologlar tarafından değerlendirilmeli ve doğum multidisipliner bir merkezde planlanmalıdır. Plasental invazyon derecesine göre sezaryen veya sezaryen histerektomi planlanmalıdır. Tanı antenatal dönemde konulmuşsa sezaryen histerektomi kan kaybını ve ilişkili komplikasyonları azaltmaktadır. Operasyon öncesi kan ürünleri hazırlığı mutlaka yapılmalıdır. Doğum planlaması 34+0 – 35+6 arasında önerilmektedir (29).

2.1.4.3. Travma (Trauma)

Travmaya bağlı postpartum kanamalar alt genital sistem laserasyonları, uterin rüptür veya cerrahi insizyonların uzamasına bağlı olarak gelişirler (12).

Genital sistem travmaları kendiliğinden meydana gelebileceği gibi doğum eylemi esnasındaki müdahalelerden de kaynaklanabilirler. Distosi, operatif vajinal doğum, oksitosin veya prostoglandin kullanımı, sefalopelvik uyumsuzluk, geçirilmiş

uterin cerrahi, fetusun intrauterin veya ekstrauterin manipölasyonu, plasenta retansiyonunda elle ya da cerrahi aletlerle müdahale, epizyotomi ve primiparite doğum eylemi sırasında gelişen genital sistem travmaları için risk faktörleridir (34).

Postpartum kanaması olan ve uterusu kontrakte olan bir hastada serviks, vajen ve perine dikkatli bir şekilde kontrol edilmelidir. Özellikle kontrolsüz doğumlar ve operatif vajinal doğumlardan sonra labial, rektal, pelvik baskı ve ağrıya vital bulgulara bozulma eşlik ediyorsa ön planda hematomlar düşünülmelidir (9). Eğer hastada şok tablosu mevcutsa, uterus kontrakte ise ve alt genital sistem laserasyonları izlenmiyorsa uterus rüptürü, intraabdominal ve retroperitoneal kanamalar akla getirilmelidir (12). Doğum travmalarına bağlı kanamalarda en önemli nokta, kanamanın kaynağını tespit ederek hızlı ve uygun şekilde müdahale etmek, böylece kanamayı en aza indirmektedir (36).

Uterus Rüptürü: Gebelik esnasında veya doğum sırasında uterusun myometrium ve seroza tabakasının komplet veya inkomplet yırtılmasına uterus rüptürü denir. Diğer iç organ rüptürlerinden farklı olarak gebelikte uterus kanlanması artmış olduğundan çok hızlı bir klinik seyirle ortaya çıkabilir, hem anne hem de fetus yüksek mortalite ve morbidite riski altındadır. İnsidansı çalışmalara göre değişmekte olup geçirilmiş uterin cerrahisi olanlarda doğum şeklinden bağımsız olarak yaklaşık 10.000’de 36’dır (37). Sezaryen sonrası vajinal doğum (SSVD) denemesi yapılan kadınlarda uterus rüptürü, elektif sezaryen yapılanlardan daha sıktır (100.000 doğumda 468’e karşı 100.000 doğumda 26) (38). Skarsız uteruslarda ise insidans 22.000 doğumda 1 kadar nadirdir (39).

Uterus rüptürü için çeşitli risk faktörleri tanımlanmış olup Tablo 2.2.’de verilmiştir. Özellikle sezaryen sonrası vajinal doğum (SSVD) denemesinde doğumun indüklenmesi spontan eyleme göre rüptür riskini artırır (40). Yapılan bir çalışmada daha önce sezaryen olmuş bir kadının 2. gebeliğinde rüptür riski 1000 tekrarlanan planlı sezaryende 1.6 iken spontan doğum eyleminde 1000 doğumda 5.6, oksitosinle doğum indüksiyonunda 1000 doğumda 7.7, prostoglandinlerle doğum indüksiyonunda 1000 doğumda 24.5 bulunmuştur (41). Bu nedenle SSVD denemesi esnasında zorunlu olmadıkça prostoglandinlerle doğum indüksiyonu veya augmentasyonu önerilmemektedir.

Tablo 2.2. Uterus Rüptürü Risk Faktörleri (42)

Önceden Mevcut Olan Uterin Hasar	Mevcut Gebelikte Oluşan Uterin Hasar
Geçirilmiş sezaryen veya histeretomi	Yoğun, persiste uterin kontraksiyonlar (spontan veya indüklenmiş)
Geçirilmiş rüptür	Distosi
Endometriuma ulaşan myomektomi insizyonu	Yüksek parite (≥ 4)
Histerskopik ya da abdominal metroplasti	��leri anne yaşı
Keskin ya da vakum küretaj	Fetal makrozomi
Küretaj sırasında uterin perforasyon	Uterin anomali
Travma nedenli uterin yaralanma ��yk��s��	Eksternal sefalik versiyon denemesi
Geçirilmiş uterin horn gebeliği	Polihidroamnios
Gebelikler arası s��renin ≤ 18 ay olması	çoğul gebelik
Adenomyotik uterusu myometrial hasar	Travma
Marfan ya da Ehler Danlos Sendromu	Plasenta adezyon anomalileri

Uterus rüptürünü düşündürecek klinik bulgular aşağıda verilmiştir.

- Ani ba  layan abdominal ağrı
- Ani ya da uzayan bradikardi gibi fetal kalp hızı değişiklikleri
- Prezente fetal kısmın yukarı kayması veya kaybı
- Vajinal kanama
- Hematüri (mesane hasarı varsa)
- Kontraksiyonların aniden kesilmesi,   ok şiddetli ağrılar sonrası doğum gerçekleşmediği halde hastanın rahatlaması
- Hipotansiyon ve taşikardi gibi hemodinamik instabilite
- Kontrakte uterusu, verilen uterotoniklere rağmen persiste eden postpartum kanama

Uterus rüptürü     hesinde, hemodinamik açıdan stabil olmayan ya da fetal monitörizasyonda belirgin fetal distress bulguları olan gebelerde doğumun acilen gerçekleştirilmesi gerekir. Kliniği uterus rüptürü açıkça düşündürmeyen, ancak yapılan ultrasonografide uterin bütünlük bozulmuş, fetal kısımlar uterus dışına protrüde izlenen veya batında serbest sıvı görülen hastalarda uterin rüptür akla gelmelidir. Risk faktörleri ve hastanın kliniği değerlendirilerek ayırıcı tanıya gidilmeli, rüptür olasılığı dı  ılanamıyorsa hızlıca laparotomi kararı verilmelidir.

2.1.4.4. Koagülasyon Bozuklukları (Trombin)

Gebelikte doğal hemostatik denge hiperkoagülabilité yönüne kayar. Faktör VII, faktör VIII, von Willebrand faktör ve fibrinojen düzeyleri gebelik öncesi döneme göre artar. Doğal antikoagülanlardan protein S aktivitesi azalır ve kazanılmış aktive protein C rezistansı ortaya çıkar (43). Ancak bazı gebelerde kazanılmış veya kalıtsal koagülasyon bozukluklar nedeniyle gebelikte veya postpartum dönemde kanama meydana gelebilir (Tablo 2.3.). Ayrıca ciddi postpartum kanamanın kendisi de pıhtılaşma faktörlerini azaltarak koagülopatiyeye yol açabilir. Amniyon sıvı embolisi, plasenta dekolmanı, ciddi preeklampsi ve HELLP Sendromu da koagülopatiyeye yol açan diğer nedenlerdendir. Postpartum dönemde koagülasyon bozukluklarına bağlı kanamalar postpartum kanamaların yaklaşık %7'sini oluşturur (14).

Tablo 2.3. Postpartum Kanamaya Neden Olabilecek Koagülasyon Bozuklukları

Herditer Nedenler	Kazanılmış Nedenler
Won Willebrand Hastalığı	Trombositopeniler
Hemofililer	Tüketim Koagülopatisi
İzole Faktör Eksiklikleri	Antikoagülan İlaç Kullanımı
Trombosit Fonksiyon Bozuklukları	

Gebelikte en sık görülen koagülasyon bozukluğu trombositopenidir. Tüm gebeliklerin %5-10'unda görülür (44). Bir gebede trombositopeniyle karşılaşıldığında öncelikle psödotrombositopeniyi dışlamak için periferik yayma yapılmalıdır. Psödotrombositopeni kanamaya yol açmaz, herhangi bir müdahale veya transfüzyon gerektirmez. Gestasyonel trombositopeni ise gebelikteki izole trombositopenilerin %70-80'ini oluşturur ve trombosit sayısı genellikle 130.000-150.000 / μ l arasında seyreder (45). Genellikle gebeliğin 2. yarısında ortaya çıkar, gebelik öncesi annenin trombositleri normaldir ve doğumdan sonra da 1-2 ay içerisinde normale döner. Anneye veya fetusa herhangi bir zararı yoktur. Trombosit sayısı 80.000 / μ l altına inerse başka etyolojik nedenler araştırılmalıdır. Bunun dışında görülen trombositopeniler ITP, AFAS, SLE gibi hastalıklardan da kaynaklanabileceği gibi preklampsi, HELLP Sendromu, plasenta dekolmanı, dissemine intravasküler koagülasyon gibi gebelikte ilişkili durumlarda da görülebilirler. Heparin gibi ilaç kullanımına sekonder de meydana gelebilirler. Doğum veya cerrahi için trombosit

sayısının 50.000 / μ l üzerinde tutulması önerilmektedir (46). Nöroaksiyel anestezi için ise 80.000 / μ l üzeri güvenli kabul edilmektedir (47).

Von Willebrand Hastalığı, Hemofili A, Hemofili B, Faktör VII Eksikliği ve Faktör XI Eksikliği kadınlardaki kalıtsal kanama bozukluklarının %90'ını oluşturmaktadır (48). En sık görülen kalıtsal kanama bozukluğu Von Willebrand Hastalığı'dır. Kalıtsal kanama bozukluğu olan kadınlar hem antepartum hem de postpartum dönemde artmış kanama riski taşır. Bu nedenle bu hastalıklara sahip veya taşıyıcı olan kadınlara gebelik öncesi dönemde uygun üreme yöntemleri, gebelik takibi, doğum takibi ve prenatal tanı hakkında danışmanlık verilmelidir. Fetusta kanama bozukluğu riski varsa doğum en az travmatik yolla yapılmalı, vajinal doğumlarda vakumla ekstraksiyon, fetal skalp monitörizasyonu, vakum ve forseps kullanımından kaçınılmalıdır. Hemofili taşıyıcısı gebelerde fetüs erkek ise sezaryen doğum seçenekler arasında sunulmalıdır.

Bilinen bir koagülasyon bozukluğu olan hastalarda gebelik ve doğum süreci kadın hastalıkları ve doğum, hematoloji, anestezi ve neonatoloji uzmanlarından oluşan multidisipliner bir ekiple yönetilmeli ve hepsi kanama bozukluğu konusunda bilgili olmalıdır. Kanama bozukluğunun çeşidine, hastanın bireysel ve aile öyküsüne göre faktör düzeyleri her türlü invaziv işlem ve doğum öncesi ölçülmeli, gerekirse faktör replasmanı veya kanamayı önleyici profilaktik tedaviler yapılmalıdır (49).

2.1.5. Postpartum Kanamanın Öngörülmesi ve Önlenmesi

Postpartum kanamaları öngörmek ve önlemek için yıllardır birçok risk faktörü tanımlanmıştır. California Maternal Kalite Bakım Risk Sınıflaması tarafından yapılan bir retrospektif bir kohort çalışmasına dayanılarak hastalar düşük, orta ve yüksek riskli olarak gruplanmış ve Tablo 2.4.'te gösterilmiştir. Hastalar buna göre değerlendirilip risk derecesi ve gebelik haftasına göre planlama yapılmalıdır. Özellikle yüksek risk grubu hastaların multidisipliner yaklaşım gösteren ve kan transfüzyon merkezi bulunan tersiyer merkezlerde doğum yapması sağlanmalıdır. Risk faktörlerini belirlemek ve postpartum kanamaları önlemek için yapılan tüm çalışmalara rağmen postpartum kanamaların çoğunluğu herhangi bir risk faktörü taşımayan hastalarda meydana gelmekte, yalnızca %22'sini yüksek risk grubu hastalar oluşturmaktadır (50). Bu nedenle her hastada postpartum kanama için hazırlıklı olmak önemlidir.

Tablo 2.4. Postpartum Kanama İçin Risk Değerlendirmesi (9)

Düşük Risk	Orta Risk	Yüksek Risk
Tekil gebelik	Geçirilmiş uterin cerrahi	Plasenta invazyon anomalisi
4'ten az doğum	4'ten fazla doğum	HCT<30
Geçirilmiş uterin cerrahi yok	Çoğul gebelik	Kanama varlığı
PPK öyküsü yok	Büyük uterin fibroidler	PPK öyküsü
	Koryoamniyonit	Taşikardi, hipotansiyon
	MgSO ₄ , uzamış oksitosin infüzyonu	Kanama diyatezi, koagülasyon bozukluğu

Doğumun 3. evresi 6-30 dk arası değişmekte olup ortalama kan kaybı yaklaşık 150-250 ml'dir (10). Yapılan çalışmalara göre doğumun 3. evre süresi uzadıkça da postpartum kanama ihtimali artmaktadır. En az kanama ilk 10 dakikada ayrılanlarda görülmektedir (51).

Postpartum kanamanın önlenmesi için yıllar içinde yapılan çalışmalarla 'Doğumun Üçüncü Evresinin Aktif Yönetimi' kavramı geliştirilmiştir. Dünya Sağlık Örgütü'nün doğumun üçüncü evresinin aktif yönetiminde uygulanması önerilen güncel önerileri aşağıdaki gibidir (8).

1. Rutin uterotonik uygulanması ve ilk seçeneğin oksitosin olması,
2. Yenidoğana acil resüsitasyon gerekmeyen durumlarda kordonun doğumdan 1-3 dk sonra klemplenmesi,
3. Gerekli durumlarda tecrübeli kişiler tarafından uygulanmak koşulu ile kontrollü kord traksiyonu uygulanması,
4. Uterin tonusun doğum sonrası 2 saat boyunca her 15 dakikada bir kontrol edilmesi.

Profilaktik olarak doğum sonrası bir uterotonik ajan, tercihen de oksitosin uygulanması tüm derneklerce önerilmektedir ancak optimal uygulama dozu ve şekli açısından bir görüş birliği henüz sağlanamamıştır. Genellikle 10 Ü intramüsküler veya intravenöz yavaş infüzyon önerilmektedir (52). Oksitosinin bulunmadığı durumlarda ergometrin, oksitosin ve ergometrin kombinasyonu, misoprostol kullanılabilir (9). Misoprostol evde doğumun yaygın ve diğer ilaçlara erişimin zor olduğu sosyoekonomik düzeyi düşük ülkelerde ucuzluğu ve kolay saklama koşulları nedeniyle iyi bir seçenektir. Ergometrin hipertansif hastalıklarda kullanılmamalı, misoprostol ise kardiyovasküler hastalığı olanlarda dikkatli kullanılmalıdır.

2.1.6. Postpartum Kanamanın Şiddetinin Değerlendirilmesi

Postpartum kanamadan şüphelenildiğinde kan kaybının objektif bir şekilde değerlendirilerek erken tanı konulması ve hemen müdahalede bulunulması maternal mortalite ve morbiditenin önlenmesi açısından büyük önem taşır (53). Erken müdahale hipovolemik şok gelişimini önleyebilir, hipotermi, asidoz ve koagülopati gelişimini durdurabilir.

Postpartum kanamada ilk bulgu maternal taşikardi olup total kan volümünün %25'inin (1500 ml) kaybından sonra hastada tansiyon değerlerinde anlamlı bir düşüş ve diğer bulgular ortaya çıkar. Postpartum kanamalarda kan kaybı miktarıyla ilişkili semptomlar Tablo 2.5.'te verilmiştir.

Tablo 2.5 Postpartum Kanamalarda Kan Kaybı Miktarı ile İlişkili Semptomlar (20)

Kan Kaybı (ml)	Kan Kaybı (%)	Kan Basıncı (mmHg)	Belirti ve Bulgular
500-1000	10-15	Normal	Çarpıntı, taşikardi, baş dönmesi
1000-1500	15-25	Hafif düşük	Halsizlik, terleme, taşikardi
1500-2000	25-35	70-80	Huzursuzluk, oligüri, konfüzyon, solukluk
2000-3000	35-45	50-70	Kollaps, hava açlığı, letarji, anüri

Hemoglobin ve hematokrit değerleri akut kanamalarda erken dönemde düşmez, bu nedenle kanamanın ciddiyetini göstermede yetersizdir. Masif kanamada fibrinojen düzeyi kritik seviyelere düşen ilk koagülasyon faktörüdür. Miad bir gebede fibrinojen 350-650 mg/dl aralığındadır (54). Fibrinojen düzeyinin 300 mg/dl'nin altına düşmesi kan ürünleri hazırlanması için uyarıcı olmalıdır. 200 mg/dl'nin altına düşmesi ise şiddetli postpartum kanamanın bir göstergesi olup, kan transfüzyonu ihtiyacına ve hatta cerrahi müdahalenin gerekliliğine işaret eder (55).

Postpartum kanamada standart bir tedavi planı oluşturulabilmesi için kanamanın şiddetini değerlendirmede kullanılabilecek 'California Maternal Kalite Bakım Evreleme Sistemi' Tablo 2.6.'te verilmiştir.

Tablo 2.6. Postpartum Kanama Evreleri (56)

Evre 0	Vajinal doğumda <500 ml, sezaryen doğumda <1000 ml kan kaybı ile beraber herhangi bir hipovolemi göstergesinin olmaması
Evre 1	Vajinal doğumda >500 ml kan kaybı ya da sezaryende >1000 ml kan kaybı ya da vital bulgularda değişiklik (Nabız>110 atım/dk veya nabızda %15 artma, kan basıncı <85/45 mmHg, O2 saturasyonu <%95)
Evre 2	1500 ml'den aşmayan ancak kanamanın devam ettiği durumlar
Evre 3	1500 ml'yi aşan kanama, 2 Ü ES verilmesine rağmen instabil vital göstergeler, diseminat intravasküler koagülopatiyeye gidiş

Doğum sırasında ve sonrasında kanama açısından dikkatli olmak önemlidir ancak her hafif hemodinamik instabilite de postpartum kanama olarak değerlendirilmemelidir. Hastalarda anestezi ve vazovagal uyarılar sebebiyle baş dönmesi, taşikardi, hipotansiyon, senkop meydana gelebilir. Postpartum kanamadan ayırımı, geçici olması ve giderek daha kötüye gitmemesi ile yapılır.

2.1.7. Postpartum Kanamanın Yönetimi ve Tedavisi

Postpartum kanamada kanamanın sebebini bulup tedaviyi ona göre planlamak temel yaklaşımdır. Postpartum kanamada maternal ölümlerin %88'i ilk 4 saat içerisinde gerçekleşmektedir (57). Bu nedenle erken dönemde doğru tanı koymak ve hızlıca müdahalelerde bulunmak maternal ölümlerin engellenmesi açısından kritik önem taşır.

Postpartum kanamanın tedavisinde amacımız,

1. Hayati organların hipoperfüzyonunu önlemek amaçlı yeterli miktarda volüm sağlamak,
2. Dokulara yeterli miktarda oksijenizasyon sağlamak,
3. Koagülopati gelişimini önlemek veya gelişen koagülopatiyi geri döndürmek,
4. Kanamanın obstetrik sebeplerini tespit edip ortadan kaldırmaktır.

Postpartum kanamaya müdahale asla tek başına değil, bir ekip çalışması şeklinde olmalıdır (kadın hastalıkları ve doğum uzmanı, anestezi uzmanı, ebe, cerrahi hemşire, hematolog, laboratuvar çalışanları vb.). Kanama durumunda acilen tüm ekip bilgilendirilmeli, varsa hastanenin daha önce oluşturulmuş postpartum kanama protokolüne uygun algoritmaları uygulanmalıdır. T.C. Sağlık Bakanlığı'nın Acil

Obstetrik Bakım Yönetim Rehberi Postpartum Kanama Yönetimi Algoritması başlangıç basamakları aşağıdaki gibidir (58):

1. Hastanın genel durumu, vital bulguları ve kanama miktarı hızlıca değerlendirilmelidir.
2. Durumu kontrol altına alacak ilk müdahaleler yapılmalıdır.
 - Yardım çağrılmalı,
 - 10-12 litre/dak'dan oksijen desteği verilmeli,
 - Mümkünse hasta monitorize edilmeli,
 - En az iki damar yolu açılarak hemogram, kan gazı, PT, aPTT, fibrinojen, crossmatch için kan örnekleri alınmalı,
 - Sıvı tedavisi başlamalı (Ringer Laktat veya %0.9 NaCl),
 - Vital bulgular düzenli olarak kontrol edilmeli ve kayıt altına alınmalı,
 - Havayolu açıklığının sağlanamadığı durumlarda endotrakeal entübasyon uygulanmalı,
 - Mesane sondası takılmalı ve idrar çıkışı takip edilmeli,
 - Hasta ısıtılmalı,
 - Gerekli durumlarda kullanmak üzere uygun kan ürünü temin edilmeli, gerekirse transfüzyona başlanmalı,
3. Kanamanın etyolojisi belirlenerek etyolojiye yönelik tedavi planı oluşturulmalı, en alt basamak tedaviden başlanarak sonuç alınamazsa sırasıyla bir üst basamağa geçilmelidir.
4. Kanama kontrol altına alındıktan sonra hasta yoğun bakım ihtiyacı açısından değerlendirilmelidir.

2.1.7.1. Farmakolojik Tedavi

Postpartum kanamanın en sık sebebi uterin atoni olduğundan şüphe durumunda ilk olarak uterin tonus değerlendirilmelidir. Uterin tonus yeterli değilse uterus içindeki pıhtılar boşaltılmalı, bimanuel uterus masajı yapılmalı ve hızlıca medikal tedavi uygulanmalıdır. Medikal tedavide ilk uygulanması gereken uterotonikler olup bu ajanlar uzun yıllardır hem postpartum kanama profilaksisi hem de tedavisinde önemli bir yere sahiptirler.

Uterotonikler üç gruba ayrılırlar:

1. Oksitosin reseptör agonistleri (oksitosin ve karbetosin),
2. Ergot alkaloidleri (ergometrin, metilergometrin),
3. Prostaglandin analogları (misoprostol, sulprostone, karboprost).

Postpartum kanama tedavisinde klavuzlar tarafından önerilen uterotonikler ve dozları Tablo 2.7.'da verilmiştir.

Tablo 2.7. Klavuzlara Göre Postpartum Kanama Tedavisinde Uterotonikler (8–10,58)

İlaç	WHO	ACOG	RCOG	T.C. Sağlık Bakanlığı
Oksitosin	İntravenöz, doz belirtilmemiş	500-1000 ml içinde 10-40 IU	500 cc içinde 40 IU, 125 ml/st	500 ml içinde 10-40 IU, 60 damla/dk
Ergot Alkaloidleri	Ergometrine yavaş IV veya IM, doz belirtilmemiş	0,2 mg metilergometrin IM, her 2-4 saatte	Ergometrin 0,5 mg yavaş IV veya IM	0,2 mg metilergonovin, IM, her 2-4 saatte
Misoprostol	800 µg SL	600-1000 µg oral, SL, rektal	800 µg SL	800 µg SL veya 1000 µg rektal
Karboprost		250 µgr IM, her 15-90 dk'da, maksimum 8 doz	250 µgr IM, her 15-90 dk'da, maksimum 8 doz	

Oksitosin postpartum kanama profilaksi ve tedavisinde ilk basamak tedavi olup yarı ömrü 1-6 dk arasındadır. İntravenöz tek doz yapıldığında hemen başlayan ve 60 dk süren bir uterotonik etki meydana gelir. Ancak kısa yarı ömründen dolayı postpartum kanama tedavisinde genellikle IV infüzyon tercih edilmektedir. İnfüzyon hızı 8-10 miliünite/dk'yı geçmemelidir, çünkü hızlı IV bolus şeklinde verildiğinde kardiyovasküler kollapsa yol açabilir (59). Kullanımı sırasında kardiyak aritmi, hipotansiyon, taşikardi, bulantı, kusma ve hiponatremi gibi yan etkiler açısından dikkatli olunmalıdır (60). 25 °C üzerinde stabilitesini kaybettiğinden uzun süre saklanması gereken durumlarda güneş ışığı ve sıcaktan korunarak buzdolabında saklanmalıdır.

Karbetosin bir sentetik oksitosin analogu olup son yıllarda hem uzun etkili hem de ısıya dayanıklı olması sebebiyle postpartum kanama profilaksisi ve tedavisinde önem kazanmaya başlamıştır. Yarı ömrü yaklaşık 40 dk olup intravenöz veya

intramüsküler olarak kullanılabilir (61). Elektif sezaryenlerde karbetosin kullanımının oksitosin kullanımına kıyasla ek uterotonik kullanım ihtiyacını azalttığı gösterilmiştir (62). Ülkemizde karbetosinin 100 µg/ml'lik formu, sadece sezaryen sonrası postpartum kanama profilaksisinde intravenöz kullanım için ruhsat almıştır. Karbetosinin yan etki ve kontraendikasyonları oksitosin ile benzerdir.

Ergot alkaloidlerinin intramüsküler veya intravenöz enjeksiyonu postpartum kanama miktarını azaltmada ve kanamayı önlemede etkin bulunmuştur (63). Ek uterotonik kullanımı ihtiyacını da azaltırlar. Sıklıkla 0,2 mg IM uygulanırlar ve uterus üzerinde hem de alt hem üst miyometrial kontraksiyon etkisi 2-5 dk içerisinde başlayıp 3 saat devam eder. Tek dozla kanama durmuyorsa 2-4 saatte bir tekrarlayan dozlarda uygulanabilirler, toplam 5 dozdan fazla verilmemelidir. İntravenöz enjeksiyonlar, ciddi kardiyovasküler ve serebrovasküler etkilere yol açabileceğinden zorunlu olmadıkça tercih edilmemelidir. Vazokonstriktör etkileri nedeniyle hipertansiyonu, migreni ve Reynaud fenomeni olan hastalarda kullanılmamalıdır (36). Yan etki olarak hipertansiyon, bulantı, kusma, baş ağrısı ve karın ağrısı görülebilir.

Misoprostol sentetik bir prostoglandin E1 analogu olup postpartum kanama tedavisinde oral, sublingual, bukkal ve rektal kullanımları mevcuttur. Kullanım şekline göre etki hızı ve süresi değişebilir. Oral ve sublingual uygulamada etki hızlı başlarken, rektal ve vajinal uygulamada etki daha uzun süreli olmaktadır (64). Uygulama kolaylığı, ucuz olması, uzun raf ömrü ve kolay saklama şartları nedeniyle 2015'ten beri Dünya Sağlık Örgütü'nün doğumda bulundurulması gereken temel ilaçlar listesinde yer almaktadır. Oksitosinin veya oksitosini uygulayacak eğitimli sağlık personelinin olmadığı yerlerde misoprostol 1. basamak tedavi olarak uygulanabilir. Diğer 2. basamak uterotoniklerin kontraendike olduğu hipertansiyon, astım gibi hastalıkları olanlarda ise 2. basamak tedavide tercih edilebilir. Misoprostolün oksitosinle kombine kullanımı, tek başına oksitosin kullanımına göre 500 ml üzerindeki kanamaları azaltmada etkili bulunmuştur (65). En sık yan etkisi titreme ve ateş olup karın ağrısı ve ishal de görülebilir.

Karboprost prostoglandin F2α'nın metillenmiş analogu olup miyometriumdaki oksitosin reseptörlerini artırarak miyometrial kasılmaları sağlar (36). Oksitosin, ergot alkaloidleri ve misoprostol kullanımına rağmen devam eden postpartum kanamada 3. basamak tedavi olarak kullanılabilir. 0,25 mg'lık ampuller halinde derin intramüsküler

enjeksiyon amacıyla üretilmiştir, ancak direkt myometriuma enjeksiyon şeklinde kullanımı da bildirilmiştir (66). İntramusküler kullanımda 30 dk, intramyometrial kullanımda 5 dk sonra etki gösterir. Maksimum kullanım dozu 2 mg (8 ampul) olarak bildirilmiş olsa da 3. doz karboprost sonrası kanamada belirgin bir azalma yok ve atoni halen devam ediyorsa hastanın laparotomi/histerektomi düşünülerek ameliyathaneye transferi ve anestezi altında muayene edilmesi önerilmektedir (10). Isı ve ışık duyarlılığı, +4 °C’de saklanma zorunluluğu, yüksek fiyatı gibi nedenlerden dolayı gelişmekte olan ve sosyoekonomik düzeyi düşük ülkelerde kullanımı kısıtlı olup ülkemizde de mevcut değildir.

Traneksamik asit (TXA), antifibrinolitik bir ajan olup postpartum kanama tedavisinde giderek önem kazanmaya başlamıştır. Yapılan büyük çaplı WOMAN çalışmasında TXA kullanımının postpartum kanamadan ölümü %19 oranında azalttığı, ilk 3 saat içerisinde verildiğinde ise bu azalmanın %31’e çıktığı gösterilmiştir (67). TXA 1 gr olarak 10 ml solüsyon içerisinde (100 mg/ml) 10 dk’da intravenöz verilir. 30 dk sonra kanama halen devam ediyorsa veya ilk dozdan sonra 24 saat içerisinde kanama tekrarlırsa 1 gr tekrar doz aynı şekilde verilmelidir. Yarı ömrü 2 saattir ve antifibrinolitik etkisi serumda 7-8 saat devam eder. Dünya Sağlık Örgütü, 2017’de yayınladığı güncel klavuzunda traneksamik asit ile ilgili aşağıdaki önerilerde bulunmuştur (68):

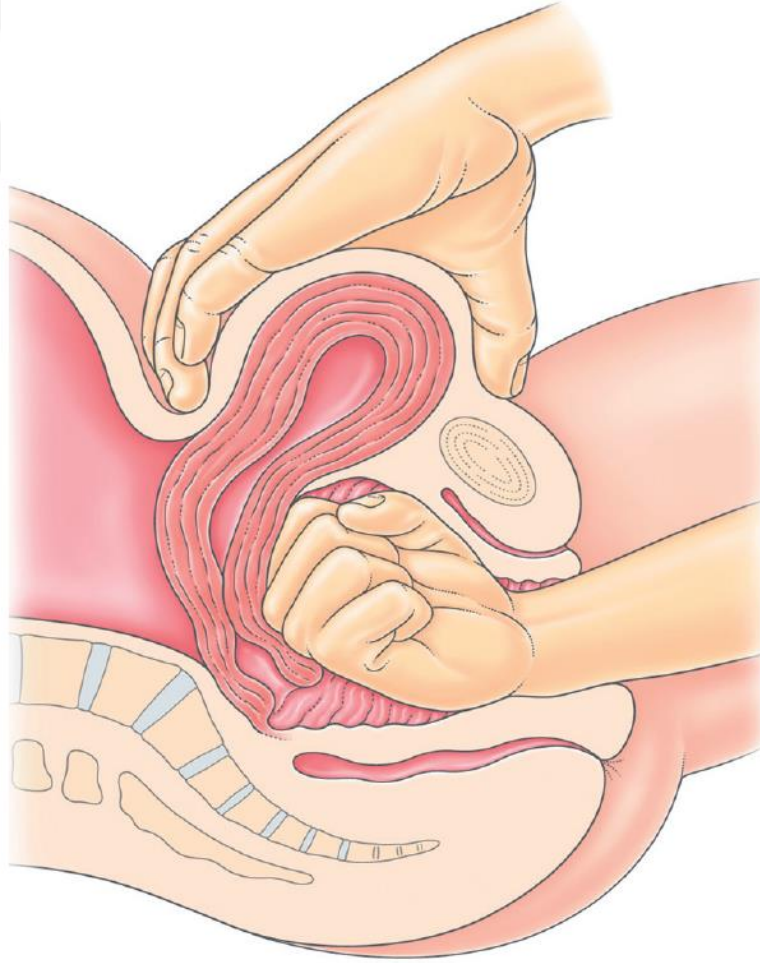
1. Vajinal doğum veya sezaryen sonrası klinik olarak postpartum kanama varsa standart postpartum kanama tedavisine ek olarak doğumu izleyen ilk üç saat içerisinde TXA verilmelidir.
2. TXA tedavisine doğumu izleyen ilk üç saatten sonra başlanılmamalıdır.
3. TXA postpartum kanama etyolojisine bakılmaksızın, genital sistem travmaları veya diğer nedenlerden kaynaklı kanamalarda da kullanılmalıdır.

Postpartum kanamada diğer tıbbi tedavilerin başarısız olduğu durumlarda Rekombinant Faktör VIIa kullanımı hematoloji konsültasyonu ile düşünülebilir. Ancak kullanımı ölümcül olabilecek trombozla sonuçlanabileceğinden birinci basamak tedavi olarak uygulanamaz (9).

Kullanılan farmakolojik ajanlara rağmen postpartum kanama devam ediyorsa vakit kaybedilmeden mekanik yöntemler veya cerrahi tedaviye geçilmelidir (69).

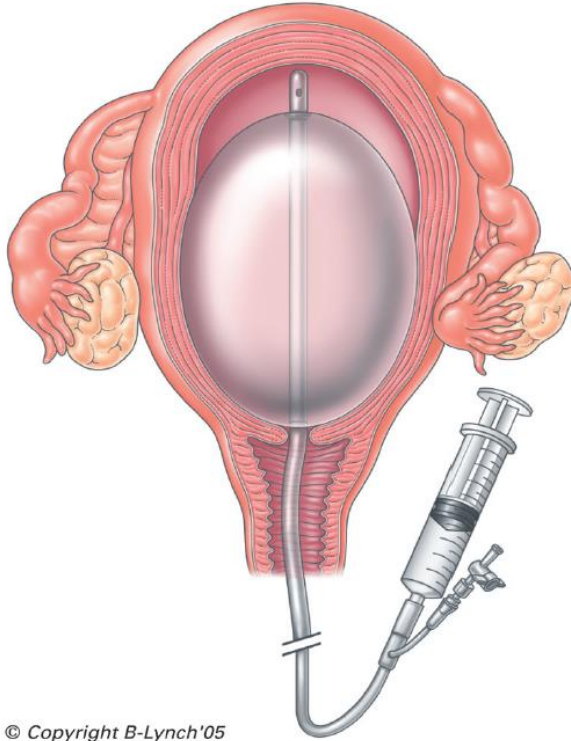
2.1.7.2. Mekanik Yöntemlerle Tedavi

Uterin masaj ve farmakolojik ajanların kullanımı postpartum kanamayı durdurmada başarısız olursa bimanuel uterin kompresyon, intrauterin balon tamponad veya uterin paketleme gibi mekanik yöntemler kanamayı durdurmada etkili olabilir (9). Uygun yönetim ve ekipman sağlanana veya hastanın ameliyathaneye transferine kadar bimanuel uterus kompresyonu kanamayı azaltmak için uygulanabilir (8). Bu yöntemde bir el hastanın abdomeni üzerine yerleştirilip fundus yakalanır ve simfizis üzerine doğru aşağı çekilir; diğer el vajinaya yerleştirilir, birinci ve ikinci parmaklar serviksin iki kenarına yerleştirilir, yukarı ve öne doğru itilir (Şekil 2.3.). Kompresyon yapılırken her iki elle uterus masajı yapılır. Dolu bir mesane kompresyon ve uterin masajın etkinliğini azaltacağından kompresyon yapılmadan önce mesaneye foley sonda uygulanmalıdır (70).



Şekil 2.3. Bimanuel Uterus Kompresyonu (2)

İntrauterin balon tamponad uygulanması, uterus içine yerleştirilip şişirilen bir balon sistemi ile uterin duvarlara içerden bası uygulanması ve bu sayede kapiller ve venöz akımın azaltılması esasına dayanmaktadır. Postpartum kanamaların tedavisinde intrauterin balon tamponat kullanımı hem etkin, hem de kolay uygulanabilen minimal invaziv bir yöntemdir. Özellikle plasenta previa kaynaklı alt segment kanamalarında kullanımı atoni kanamalarında kullanımına göre daha başarılıdır (71). Ayrıca tersiyer merkeze sevk gereken vakalarda transfer esnasında vakit kazanılmasına da yardımcı olur (72). Doğum şekilleri açısından bakıldığında vajinal doğumlarda intrauterin balona yanıt %87, sezaryen doğumlarda %81,7 bulunmuştur (73). Balon tamponad olarak Bakri balonu, Ebb balonu, Foley balonu, Rusch balonu, Sengstaken Blakemore balonu gibi balon sistemleri mevcuttur. En sık kullanılan balon sistemi 2001 yılında Bakri ve arkadaşları tarafından geliştirilmiş olan Bakri balondur (Şekil 2.4.) (74). Bu sistemlerin başarı ve komplikasyon oranları birbirleriyle benzerdir. Foley balonunun hacmi atoni kanamaları için yetersiz olup diğer sistemlerin bulunmadığı durumlarda veya alt segment kanamalarında kullanılabilir.



© Copyright B-Lynch'05

Şekil 2.4. Bakri Balonu (2)

Balonun uterus içinde kalan kısmında drenajı sağlamak amacıyla ikinci bir hat bulunur. Böylece şişirilmiş balonun arkasında kan birikimi önlenir ve kanama halen devam ediyorsa miktarı da tespit edilebilir.

Vajinal yoldan balon uygulaması mümkünse ultrasonografi eşliğinde yapılmalıdır. Balonun tümü internal ostan geçtikten sonra şişirilmeye başlanmalıdır (2). Balonun uterin kavite içerisinde kalmasını sağlamak için vajene kare gaz tampon uygulanabilir. Sezaryen doğumlarda balon uygulaması yapılacaksa hasta litotomi pozisyonuna alınmalı, balon uterus insizyonundan kaviteye yerleştirilip ucu vajinaya yönlendirilmeli, önce 100 ml izotonik ile şişirilip sonra uterus insizyonu balona zarar verilmeden kapatılmalı ve ardından balon 250-500 ml'ye kadar şişirilmelidir (2).

Balon tamponad sistemleri 12-24 saate kadar uterin kavite içerisinde tutulabilir. Bu sırada oksitosin infüzyonu uygulanması uterusu kasılı tutmak için yararlıdır. Balon sistemleri çekileceği zaman balonun aşamalı olarak indirilmesi kanama riskini azaltmak açısından önerilmektedir (2). Balon uygulanan hastalara geniş spektrumlu antibiyotikler profilaktik olarak verilmelidir (2).

Bütün hastalar yaşamsal bulguları, aldığı çıkardığı dengesi, fundus yüksekliği ve vajinadan kan kaybı açısından çok yakın takipte tutulmalıdır. Kanama halen devam ediyorsa vakit kaybetmeden cerrahi yöntemlere geçilmelidir.

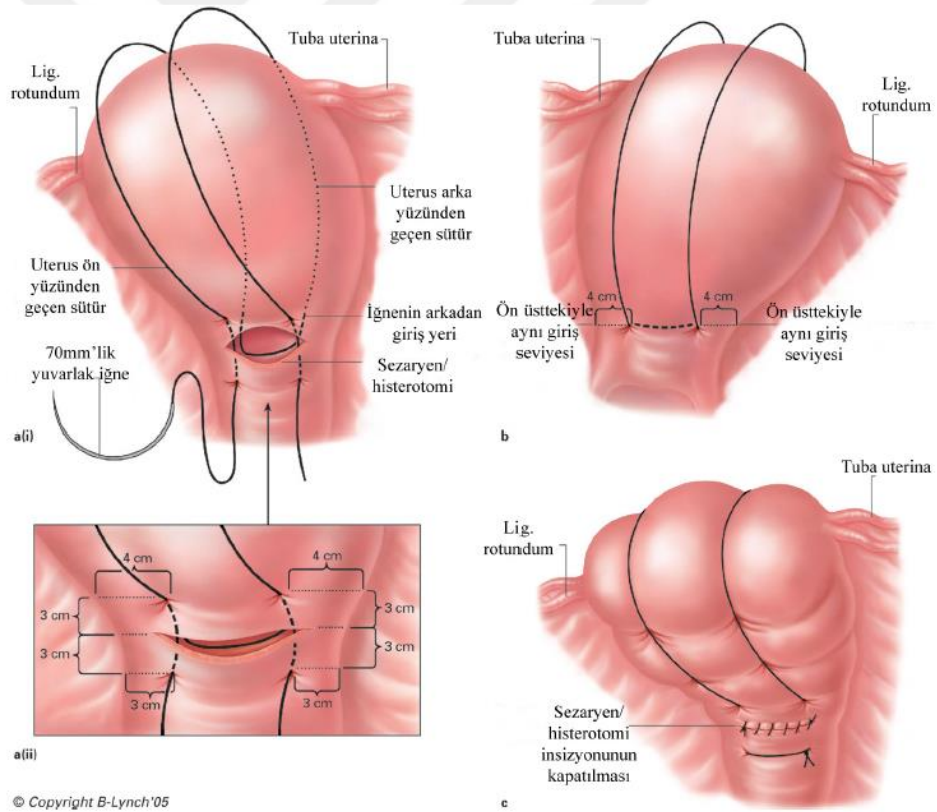
2.1.7.3. Cerrahi Yöntemlerle Tedavi

Kompresyon sutureleri, uterin arter ligasyonu, hipogastrik arter ligasyonu, pelvik arterlerin embolizasyonu ve histerektomi postpartum kanamanın cerrahi tedavi yöntemleridir. Postpartum kanamada cerrahi yöntemler uygulanırken belirli bir sıra izlemek şart değildir; klinik tecrübe, eldeki imkanlar, hastanın sahip olduğu çocuk sayısı ve fertilité isteğine göre uygun olan yöntem seçilebilir veya birkaç yöntemin kombinasyonu uygulanabilir.

Kompresyon Sutureleri

Atonik uterusu masaj ya da elle sıkıştırma işleminin sutureler ile yapılmasına kompresyon suture denir. Balon yönteminin tersine, uterusu dışarıdan içeriye doğru sıkıştırarak kanamayı durdururlar. Literatürde çok sayıda suture tekniği tanımlanmış olmakla beraber en sık B-Lynch ve Hayman suture kullanılmaktadır.

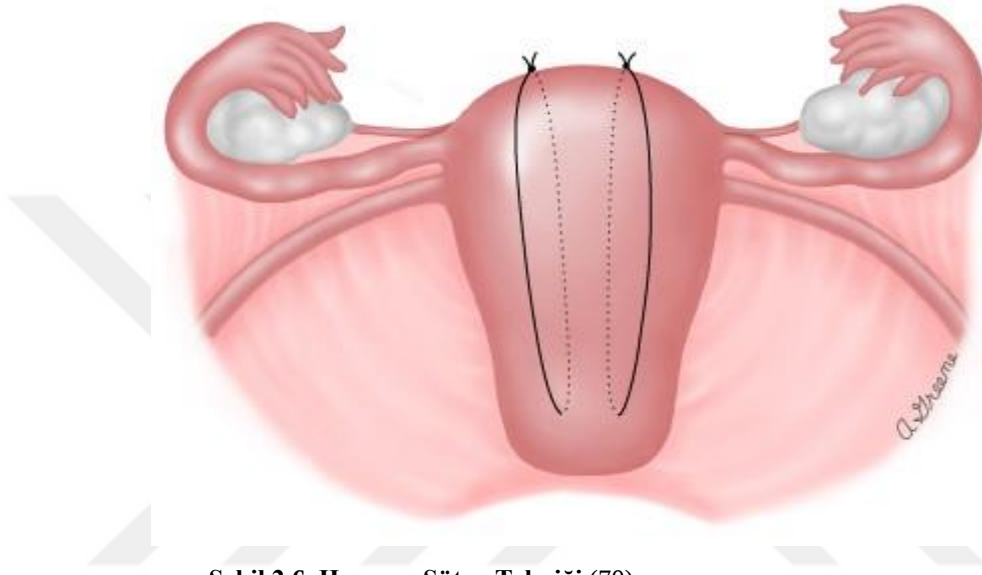
B-Lynch s t r  1989-1995 yılları arasında 5 vakada kullanılıp 1997 yılında yayımlandıktan sonra yazarının adıyla anılan ve günümüzde en sık kullanılan kompresyon s turudur (75). Geniş iğneli, 1 veya 2 numara kronik katg t veya poliglikolik asit kullanılabilir. Lateral duvardan 4 cm içerde olacak şekilde sezaryen kesi yerinin 3 cm altından girilip 3 cm üstünden  kılır. Sütur yukarı ve uterus arka yüzüne doğru ilerletilerek fundus üzerinde halka oluşturulur. Posterior duvarda  n histeretomi insizyonu hizasın denk gelen kısımdan lateral duvarlardan 4 cm içerde olacak şekilde uterin kaviteye girilir, sütur kavite içinde transvers ilerletilip girilen noktanın simetriğinden tekrar posterior duvar dışına  kılır. Sütur uterus arkasından ilerletilerek fundus üzerinden anterior duvara gelir. İğne histeretomi insizyonunun 3 cm üzerinden girilip 3 cm altından  karılır ve insizyon altındaki başlangıç ipliyle bağlanır (şekil 2.5.).



şekil 2.5 B-Lynch Sütur Tekniği (2)

Hayman ve arkadaşları, B-Lynch s t r n n histeretomi gerektirdiğini ve acil durumlarda hatırlanmasının zor olduğunu belirterek Hayman s t r n  geliştirilmişlerdir (76). Özellikle vajinal doğum sonrası kanamalarda histeretomi

gerektirmemesi, daha basit olması ve çabuk atılması nedeniyle iyi bir seçenektir. Hayman sütününde uterus lateral duvardan 2-3 cm içeride olacak şekilde hem sağ hem de sol tarafta alt uterin segmentten önden arkaya doğru geçilir, sakrouterin ligamentin üstünden çıkılır ve sütün fundal seviyede tespit edilir (Şekil 2.6.). Sütün bağlanmadan önce bir yardımcı fundusu aşağı doğru bastırır, önce bir taraf sonra diğer taraf bağlanırken sütünların tam oturması sağlanır.



Şekil 2.6. Hayman Sütün Tekniği (70)

Hayman ve B-Lynch gibi askı sütünlerinde vertikal sütünlerin tam bası yaparak kanamayı durdurması için sütünlerin simetrik atılmasına ve radial, bazal, spiral arterleri sıkıştırarak şekilde yerleştirilmesine dikkat edilmelidir. Sütün insizyon seviyesi veya daha yukarı seviyelerden atılırsa da alt uterin segmentteki kanamaları durduramayabilir. Ayrıca uterotonik ilaçlar uygulandıktan sonra kanama halen devam ediyorsa kompresyon sütünleri hızlıca uygulanmalıdır, çünkü aradaki süre uzadıkça peripartum histerektomi riski artmaktadır (77).

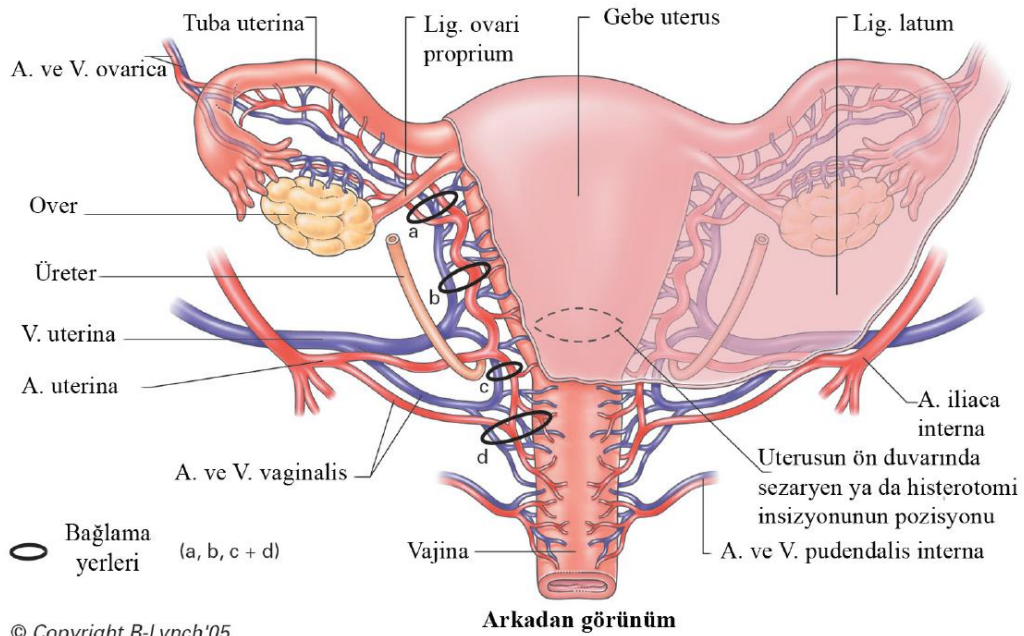
Doğru uygulandığında kompresyon sütünleri, postpartum kanamanın kontrol altına alınmasında hem kolay uygulanabilir olması hem de komplikasyon oranlarının düşüklüğü nedeniyle iyi bir seçenektir. Sınırlı sayıda vakada uterin nekroz, erozyon ve piyometra gibi komplikasyonlar bildirilmiştir (78). Kompresyon sütünü uygulanmış az sayıda kadında yapılan uzun dönem takiplerde kompresyon sütünlerinin fertilité üzerine olumsuz bir etkisi tespit edilmemiştir (79).

Vasküler Ligasyonlar

Medikal tedaviye cevap vermeyen postpartum kanamada histerektomi kararından önce uygulanabilecek koruyucu cerrahi yöntemlerden biri de vasküler ligasyonlardır. En sık kullanılan vasküler ligasyonlar uterin arter ve hipogastrik arter ligasyonudur.

Uterin Arter Ligasyonu: Uterusun kanlanması %90'ı uterin arterden kaynaklandığından ilk akla gelen teknik uterin arter ligasyonudur. Ayrıca uygulaması kolay olup büyük damar ve üreterleri hasarlama riski hipogastrik arter ligasyonuna göre daha azdır. Teknik ilk olarak 1952 yılında Waters ve 1966 yılında O'Leary tarafından tanımlanmıştır (80,81).

Uterin arter ligasyonu uygulamak için uterus batın dışına alındıktan sonra yukarı doğru çekilerek damarların daha kolay görülmesi sağlanır ve üreterlerden uzaklaşılır. Geniş açılı 0 numara poliglikolik asit sütür ile broad ligamentin avasküler alanından, damarların 2-4 cm medialinden, miyometrium tabakasını da içine alacak şekilde alt uterin segmentten geçilerek uterin arter bağlanır (Şekil 2.7.). Kanama yeterince kontrol altına alınamazsa yukarıya çıkılarak kornual bölgeye yakın kısımdan uteroovaryen damarlar da bağlanabilir.



Şekil 2.7. Uterin Arter ve Uterusu Besleyen Diğer Damarların Bağlanması (2)

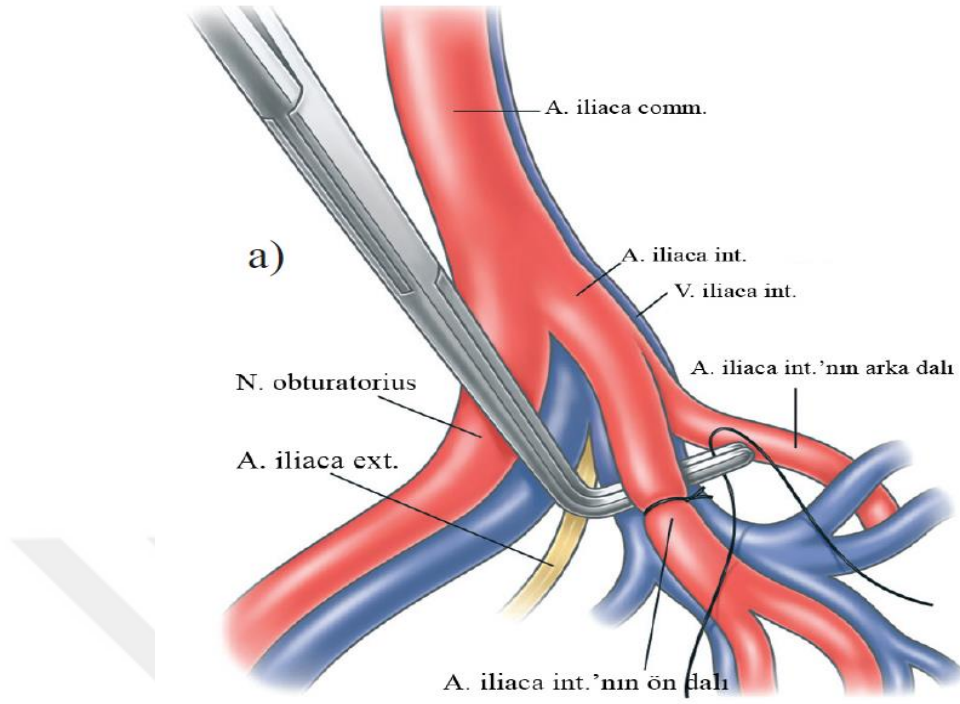
Bilateral uterin ve uteroovaryen damarların bağlanması sonrası hastalarda uterin nekroz ve takip eden gebeliklerinde plasental yetmezlik görülmemiştir (82). Bir vaka sunumunda ovaryen yetmezlik ve postpartum uterin sineşi bildirilmiştir (83).

Hipogastrik Arter Ligasyonu: Uterus, vajen, mesane rektum ve anal kanal gibi pelvik organların kanlanması hipogastrik arterler tarafından sağlanır. Bu nedenle postpartum kanama kontrolünde bilateral hipogastrik arterlerin bağlanması yıllardan beri uygulanmaktadır. İlk olarak 1894 yılında Howard Kelly tarafından histerektomi sonrası kanamayı durdurmak amacıyla uygulanmıştır (84).

Hipogastrik arter ligasyonunun etkinliği %25-42 arasında olup pelvik anastomozlar nedeniyle sanıldığı kadar yüksek değildir. Uygulanması için retroperitona giriş gerekmekte ve ligasyon esnasında ölümcül olabilecek komplikasyonlar gelişebilmektedir. Daha güvenli ve uygulaması kolay balon veya kompresyon sütürleri gibi uygulamalar da giderek daha sık kullanılmaya başlanmıştır. Bu nedenle postpartum kanamada hipogastrik arter ligasyonu başvurulacak ilk cerrahi seçenek değildir. Daha çok histerektomi sonrası pelvis içinde yaygın kanama varlığında, özellikle kanamaya bağlı gelişmiş tüketim koagülopatisinde kullanılması önerilmektedir (70).

Hipogastrik arter ligasyonu yapmak için trandelenburg pozisyonunda barsaklar cerrahi alandan uzaklaştırıldıktan sonra rotundum ligamentin posteriorundan longitudinal 3 cm'lik bir kesi yapılır ve parmakla yine longitudinal yönde diseke edilerek kesi genişletilir. Böylece broad ligamentin ön ve arka yaprakları açılarak retroperitona girilir. Eksternal iliak arter vizüalize edildikten sonra üreter medialde kalacak şekilde proksimale doğru diseksiyona devam edilerek bifurkasyona ulaşılır. Bifurkasyonun yaklaşık 3 cm altından -posterior dalını verdikten sonraki bölgeden- dik açılı bir klemple lateralden mediale doğru hipogastrik arterin altından geçilerek arter bağlanır (Şekil 2.8.).

Hipogastrik arter ligasyonu esnasında gelişebilecek komplikasyonlardan bazıları internal iliak ven hasarı, üreter ligasyonu veya hasarı, eksternal iliak arter ligasyonu, periferik sinir yaralanması, gluteal kas nekrozu ve kladikasyon olup cerrahın tecrübesi ile alakalıdır (85). Yapılan çalışmalarda hipogastrik arter ligasyonunun menstrüel siklus ve fertilité üzerine olumsuz etkisi gösterilmemiştir (86).



Şekil 2.8. Hipogastrik Arter Ligasyonu (2)

Fertilite koruyucu cerrahi yöntemlere rağmen kanama halen devam ediyorsa vakit kaybetmeden histerektomi kararı alınmalıdır. Anne ölümünün en önemli sebeplerinden biri histerektomi kararında geç kalınmasıdır.

Peripartum Histerektomi

Peripartum histerektomi, vajinal doğum veya sezaryen sonrası ilk 24 saat içerisinde, medikal veya konservatif tedavilere cevap vermeyen postpartum kanamada hayat kurtarıcı bir operasyondur. Geçmişte daha çok uterin atoni ve rüptür nedeni ile yapılmakta iken günümüzde en sık neden, atonide konservatif tedavi yöntemlerinin gelişmesi ve sezaryen oranlarındaki artış nedeniyle plasenta adezyon anomalileridir. Plasenta adezyon anomalisi sebebiyle histerektomi yapılıyorsa fetüs fundustan vertikal insizyon ile çıkarıldıktan sonra plasenta içerde bırakılır, uterin insizyon kapatılır ve histerektomiye geçilir.

Peripartum histerektomi acil koşullarda, atonik ve büyük bir uterusu uygulanacağından standart histerektomiye oranla hem daha zor hem de komplikasyon riski daha fazladır. Üreter ve mesane hasarından korunmak için mesane mümkün

olduğunca serviksten aşağı yönde indirilmelidir. Serviks tamamen dilate ise serviksin belirlenmesi zor olabilir. Operasyon süresi kısa tutulmak isteniyorsa veya uterus alt segmentte yaygın yapışıklık nedeniyle üriner sistem hasarından korkuluyorsa subtotal histerektomi uygulanabilir. Subtotal histerektomide uterin arter seviyesine kadar adımlar total histerektomi ile aynıdır, sonrasında servikal güdük 0 veya 1 nolu sütürler ile devamlı veya tek tek kapatılabilir (87). Kanama riskinin yüksek olduğu DİK, trombositopeni, HELLP gibi durumlarda operasyon sonrası batın kapatılmadan dren konulması önerilmektedir.

Peripartum histerektomi hayat kurtarıcı olmakla birlikte mortalite oranları %25'i bulmaktadır (87). Bütün konservatif yaklaşımların başarısız olduğu durumlarda ve deneyimli cerrahlar tarafından uygulanırsa komplikasyonlar minimize edilebilir, mortalite ve morbidite oranları azaltılabilir.

2.2. DOĞUM İNDÜKSİYONU VE AUGMENTASYONU

Membran rüptürü olsun ya da olmasın doğum eyleminin spontan başlamasından önce kontraksiyonların uyarılmasına doğum indüksiyonu denir. Servikal açılma ve fetal inişteki başarısızlık nedeniyle kontraksiyonların yetersiz olduğu düşünülen durumlarda spontan kontraksiyonların uyarılmasına ise doğum augmentasyonu (destekleme) adı verilir (42).

Doğum indüksiyonu hem anne hem de fetus için gebeliğin devamının yararlı olmadığı durumlarda uygulanır. En sık endikasyonları erken membran rüptürü, oligohidroamnioz, güven vermeyen fetal durum, fetal büyüme kısıtlılığı, miad aşımı, fetal ölüm, preeklampsi ve eklampsi, kronik hipertansiyon ve diyabet gibi maternal hastalıklardır (88). Vajinal doğumun kontraendike olduğu bütün durumlarda doğum indüksiyonu ve augmentasyonu da kontraendikedir.

Doğum indüksiyonu sezaryen doğum, koryoamniyonit, uterin rüptür ve atoniye bağlı postpartum kanama riskinde artışla ilişkilidir (88). Sezaryen oranı özellikle nulliparlarda ve yeterli servikal olgunlaşması olmayan gebelerde daha fazladır (89). Uterin rüptür riski elektif sezaryene göre spontan doğum eyleminde 3 kat, oksitosin ile doğum indüksiyonunda 5 kat, prostoglandinlerle doğum indüksiyonunda 15,6 kat fazladır (41). Doğum indüksiyonu uygulanan gebelerde postpartum atoni daha sık olup inatçı atoniye bağlı postpartum histerektomi oranlarında artış izlenmiştir (90).

Doğum indüksiyonunun başarısını artıran faktörler multiparite, vücut kitle indeksinin 30'un altında olması, doğum ağırlığının 4000 gr'ın altında olması, anne yaşının 35'ten küçük olması ve serviksin uygun olması olarak bulunmuştur (91). Serviksin uygun olması ya da başka bir deyişle servikal olgunlaşma başarılı bir indüksiyon için en önemli faktör olup, indüksiyona bağlı sezaryen riski özellikle uygun olmayan servikslerde daha fazladır (92).

İndüksiyon başarısını öngörmek için 1964 yılında tanımlanan Bishop skorum sistemi kullanılabilir (Tablo 2.8.). Genellikle Bishop skoru ≥ 9 ise indüksiyonun başarılı olacağı, ≤ 5 ise servikal olgunlaşma ajanına ihtiyaç duyulacağı öngörülmekle birlikte ortak bir konsensus yoktur.

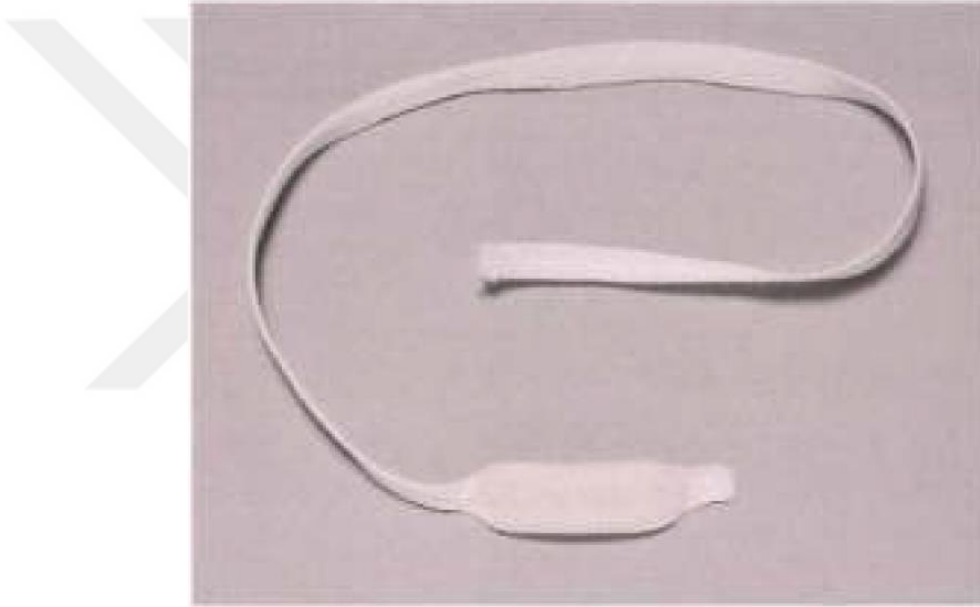
Tablo 2.8. Bishop Skorum Sistemi (42)

Skor	Servikal Faktör			Serviksin Kıvamı	Serviksin Pozisyonu
	Açıklık (cm)	Silinme (%)	Seviye		
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	≥ 80	+1, +2		

Doğum indüksiyonunda membranların sıyrılması, amniyotomi, ekstraamniyotik salin infüzyonu, transservikal balon uygulanması, higroskopik servikal dilatasyonlar kullanılması gibi mekanik yöntemler uygulanabileceği gibi farmakolojik yöntemler de kullanılabilir. En sık kullanılan farmakolojik indüksiyon ve augmentasyon ajanı oksitosindir. Prostaglandin E1 (mizoprostol) ve prostaglandin E2 (dinoproston) diğer yaygın kullanılan ajanlardır. Her obstetrik kliniğin doğum indüksiyonu ve augmentasyonu için uyguladığı yazılı protokollerin olması önerilmektedir.

Dinoproston: Dinoproston prostaglandin E2'nin sentetik bir analogu olup ticari olarak jel, yavaş salınımlı vajinal ovül ve 10 mg'lık suppozituarlar şeklinde satılmaktadır. Jel ve yavaş salınımlı vajinal ovül formları yalnızca doğum indüksiyonu öncesi servikal olgunlaşmada, suppozituar formu ise 12-20 hafta arası gebelik sonlandırmaları ve 28 haftadan büyük ölü fetusların doğurtulmasında endikedir.

10 mg dinoproston içeren ince, düz, dikdörtgen şeklindeki vajinal kapsül küçük, beyaz, polyester bir kese içerisinde (Şekil 2.9.). Vajinadan kolay çıkarılması için kesenin uzun bir kuyruğu mevcuttur. Uygulanması esnasında mümkünse lubrikan kullanılmamalı ve arka fornikse transvers olarak yerleştirilmelidir. Ovül yerleştirildikten sonra gebe en az 2 saat sırt üstü yatmalıdır. Eylem başlayınca veya oksitosin uygulamasından 30 dk önce çıkarılmalıdır (42). Dinoprostonun maksimum uygulama süresi 24 saattir. Dinoproston kullanımında 24 saat içinde daha yüksek bir vajinal doğum oranı bildirilirken sezaryen doğum oranlarının değişmediği gösterilmiştir (93).



Şekil 2.9. 10 mg Dinoproston İçeren Servikal Vajinal Ovül (42)

Dinoproston kullanılırken uterin aktivite ve fetal kalp hızı monitörize edilmelidir. Dinoproston uygulamasından sonra %1-5 oranında taşisistoli görülebilir (94). Ovül çıkarılınca genelde taşisistoli düzelir. Membran rüptürü durumunda kontraendike değildir ancak dikkatli kullanılması önerilmektedir. Astım ve glokom hastalarında da dikkatli kullanılmalıdır. Vajinal doğumun kontraendike olduğu her durumda, dinoproston hipersensitivitesinde, 6 ve üzeri miad doğum öyküsü olanlarda ve açıklanamayan vajinal kanamada kontraendikedir. Dinoposton kullanımı sonrası oksitosin infüzyonu başlanacaksa vajinal ovülün çıkarılmasından sonra 30-60 dk, jel uygulanmasından sonra ise 6-12 saat beklenmelidir.

Mizoprostol: Sentetik bir prostogalandin E1 analogu olup ilk üretim endikasyonu peptik ülserdir. Servikal olgunlaşma, doğum indüksiyonu ve augmentasyonunda ‘endikasyon dışı’ kullanılmaktadır. Ancak kanıtlanmış etkinliği, güvenilirliği, ucuz ve kolay saklama koşulları nedeniyle ACOG halen ilacın kullanımı ile ilgili önerilerini devam ettirmektedir (88). Mizoprostol vajinal veya oral olarak kullanılabilir. Vajinal 25 µg 2-3 saat aralıklarla, oral 50 µg 4 saat aralıklarla ve oral 100 µg 6-12 saat aralıklarla uygulanabilir (95). ACOG 25 µg vajinal kullanımı önermektedir (88). Mizoprostol yüksek doz kullanıldığında fetal kalp hızı değişikliklerine ve uterin taşistoliye yol açabilir. Oral kullanımda bu yan etkiler daha az görülmektedir. Mizoprostol kullanımı sonrası oksitosin infüzyonu uygulanacaksa son dozun üzerinden en az 4 saat geçmelidir (88).

Oksitosin: Oksitosin sentetik olarak elde edilen ilk polipeptit hormon olup doğum indüksiyonu ve augmentasyonunda dünya genelinde yaygın kullanıma sahiptir. Oksitosin doğum eylemini uyarmak için kullanıldığında izlem yöntemine göre çok başarılı bulunmuştur. Oksitosin kullanımı sırasında fetal kalp hızı ve uterin kontraksiyonların takibi önerilmektedir (88). Oksitosin ile doğum indüksiyonunda düşük, orta ve yüksek doz olmak üzere birçok farklı doz rejimi mevcuttur. Yüksek dozlar kullanıldığında doğum süresi kısaltmakta ve koryoamniyonit ihtimali azalmakta, ancak daha çok uterin hiperstimülasyon ve olumsuz fetal kalp hızı değişiklikleri meydana gelmektedir (88). Doz rejimleri konusunda ortak bir konsensus yoktur ve her hastanenin kendi kullanım dozunu belirlemesi önerilmektedir. Genelde 1000 ml kristaloid solüsyonu içerisine 10 Ü oksitosin konulup 10 mÜ/mL konsantrasyonunda hazırlanır ve infüzyon pompası ile verilir (95). Başlangıç dozu olarak 1.0, 2.0, 4 ve 6 mÜ/dk kullanılabilir; dozun artırımı 15-40 dakika aralıklarla yapılabilir (88). Maksimum güvenli doz için kanıta dayalı bir sınırlama olmamakla birlikte genelde 40 mÜ/dk üzerine çıkılmamaktadır. Antidiüretik etkisi nedeniyle 20 mÜ/dk üzerindeki dozlarda böbrekten su klirensini azaltır.

Doğum indüksiyonu yapılmadan önce hem kadın hem de fetus açısından kar zarar hesabı yapılmalıdır. İndüksiyonun gerekli olduğu durumlarda gebe ve ailesi indüksiyonun gerekliliği hakkında bilgilendirilmelidir. 39 hafta altında fetal morbidite ve mortalite riski olduğundan endikasyon dışı elektif doğum indüksiyonu yapılmamalıdır.

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışmamız, miad gebelerde servikal olgunlaşma ve doğum indüksiyonu amacıyla dinoproston (PGE2) vajinal ovül kullanımının doğumun 3. evre süresi ve postpartum kanama miktarı üzerine etkisinin değerlendirilmesini amaçlayan prospektif kesitsel bir çalışmadır.

Çalışmamız tek merkezli olarak, SBÜ Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'nde, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 02.09.2020 tarihli, 2011-KAEK7-25 2020/09-02 karar numaralı onayının ardından başlatılmıştır. Çalışmaya 01.10.2020-30.06.2021 tarihleri arasında doğumhaneye doğum indüksiyonu veya augmentasyonu amacıyla yatırılan 37-42 hafta miad gebeliği olan 18-45 yaş arası 301 hasta dahil edilmiştir. Dahil edilme ve dışlama kriterleri aşağıda verilmiştir.

Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri:

1. Doğum amacıyla doğumhanede takip edilen, dinoprostone vajinal ovül uygulanan ve ovülün çekilmesinin ardından oksitosin uygulanan, vajinal doğum yapan 37-42 hafta, dışlanma kriterlerine sahip olmayan gebeler (çalışma grubu)
2. Doğum amacıyla doğumhanede takip edilen, dinoprostone vajinal ovül uygulanmayan, oksitosin uygulanan ve vajinal doğum yapan 37-42 hafta, dışlanma kriterlerine sahip olmayan gebeler gebeler (kontrol grubu)

Çalışmadan Dışlanma Kriterleri:

1. 37 hafta altı gebe hastalar;
2. Çoğul gebelikleri olan hastalar,
3. Fetusun baş prezentasyon olmadığı hastalar,
4. Daha önceki doğumlarında plasenta retansiyonu öyküsü olanlar,
5. Üç ve üzeri küretaj öyküsü olanlar,
6. Daha önce sezaryen veya geçirilmiş uterin cerrahi öyküsü olanlar,
7. İnutero ex fetüs sebebiyle ölü doğum yapacak olanlar,
8. Antenatal takiplerinde gebeliğin hipertansif bozuklukları tanısı alanlar,
9. Plasenta dekolmanı olanlar,

10. Postpartum kanama miktarını artıracak derecede vajinal veya servikal laserasyon meydana gelen hastalar,
11. Postpartum kanama miktarını artıracak bir hematolojik hastalığı veya ilaç kullanımı olanlar,
12. Doğumu vajinal olarak sonuçlanmayan hastalar,

Doğumhanemize doğum kararı ile interne edilen, 37-42 hafta arası gebeliği olan, vajinal doğum kontraendikasyonu olmadığı için vajinal doğum kararı alınan hastalar çalışma hakkında bilgilendirildi ve Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu ile onamları alındı. Yaş, gebelik süresi (gün), gravida, parite, boy ve kiloları kayıt altına alındı. Hastalara dijital muayene yapıldı. Dijital muayenede bishop skoru ≤ 5 olan hastalara kontraendikasyonu yoksa önce 10 mg dinoproston (Prostaglandin E2) içeren vajinal ovül uygulandı, yeterli servikal olgunluğa ulaşıncaya, doğum eylemi başlayınca veya maksimum kullanım süresine ulaşıncaya ovül çekildi, ovül çekildikten 30 dk-1 saat sonra hastalara oksitosin infüzyonu başlandı. Bu grup hastalardan vajinal doğum yapanlar çalışma grubuna alındı. Bishop skoru > 5 olan hastalara dinoprostone vajinal ovül uygulanmadı, yalnızca oksitosin infüzyonu uygulandı. Bu grup hastalardan vajinal doğum yapanlar kontrol grubuna alındı. Oksitosin infüzyonu 500 ml Ringer Laktat içine 5 ünite oksitosin konularak hazırlandı, 4 miliünite/dakika oksitosin intravenöz infüzyon şeklinde başlandı, yeterli uterin kontraksiyon elde edilene kadar 20 dakika aralıklarla 2 miliünite artırıldı ve maksimum doz olarak 20 miliünite/dakika verildi. Aktif doğum eylemine girmemiş gebelere başlanan oksitosin indüksiyon uygulaması olarak kabul edilirken, aktif doğum eyleminde olup yeterli uterin kontraksiyonu olmayan gebelere başlanan oksitosin ise augmentasyon uygulaması olarak kabul edildi. Çalışma ve kontrol gruplarındaki hastalarda doğumun 3. evre süresi, doğum öncesi hemoglobin ve hematokrit değerleri, doğum sonrası 6. ve 18. saatlerdeki hemoglobin ve hematokrit değerleri, bebek cinsiyeti, bebek doğum ağırlığı, bebek 1. ve 5. dakika APGAR skorları, yenidoğan yoğun bakım yatışı, ES transfüzyonu ihtiyacı, doğum sonrası küretaj ihtiyacı kayıt altına alındı. 3. evre süresi bebeğin çıkışından plasantanın çıkışına kadar olan süre olup bu sürede plasenta ayrılma belirtileri görülene kadar kontrollü kord traksiyonu uygulanmadı. Spontan ayrılan plasenta vajene geldiğinde kord traksiyonu ile çıkarıldı. 30 dk içerisinde

çıkmayan plasentalar için elle halas uygulandı. Postpartum kanama profilaksisi olarak bebeğin çıkışından sonra 500 ml Ringer Laktat içinde 10 Ü oksitosin infüzyonu ve plasentanın çıkışından sonra 0,2 mg metilergonovin IM uygulandı. Hastaların boy, kilo, doğum öncesi ve doğum sonrası 18. saat hematokrit değerleri kullanılarak Tablo 3.1.'deki formüle göre postpartum 18. saatteki kan kaybı volümü ml cinsinden hesaplandı. Her iki grubun veri ve sonuçları istatistiksel yöntemlerle karşılaştırıldı.

Tablo 3.1. Postpartum Kan Kaybı (ml) Hesaplama Formülü (49, 50)

Hesaplanan Gebelik Kan Hacmi
$0.75 * [(\text{İnç Cinsinden Anne Boyu} * 50) + (\text{Pound Cinsinden Anne Ağırlığı} * 25)]$
Kaybedilen Kan Hacminin Yüzdesi
$(\text{Doğum Öncesi Hematokrit} - \text{Doğum Sonrası Hematokrit}) / \text{Doğum Öncesi Hematokrit}$
Hesaplanan Tahmini Kan Kaybı
$\text{Hesaplanan Gebelik Kan Hacmi} * \text{Kaybedilen Kan Hacminin Yüzdesi}$

İstatistiksel Analiz

Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilk testi ve Kolmogorov-Smirnov testi ile incelenmiştir. Normallik testi sonucuna göre normal dağılan bağımsız değişkenler için iki grup arasındaki karşılaştırmalar T testi, normal dağılmayan bağımsız değişkenler için Mann Whitney U testi ve bağımlı değişkenler için ise Paired T Testi ve Wilcoxon Signed-Rank Testi kullanılmıştır. Normal dağılım sağlandığı durumlarda ve parametrik testler uygulandığı durumlarda betimleyici istatistikler ortalama±standart sapma, normal dağılım sağlanamadığı ve non-parametrik testler uygulandığı durumda ise medyan (minimum:maksimum) değerleriyle ifade edilmiştir. Kategorik değişkenlerin gruplar arası karşılaştırmasında ise Pearson Ki-kare testi, Fisher's exact testi ve Fisher-Freeman-Halton testi kullanılmıştır. Kategorik değişkenler ise n (%) olarak ifade edilmiştir. Değişkenler arasındaki ilişkiler ise Spearman Sıra Korelasyon Katsayısı ile incelenmiştir. Risk etmelerinin belirlenmesinde Binary Lojistik Regresyon analizi Backward yöntemiyle uygulanmıştır. İlk ölçüme göre 6. ve 18. saatlerdeki hemogram ve hematokrit değişimlerinin gruplar arası karşılaştırılabilmesi için yüzde değişim değerleri hesaplanmıştır. [Yüzde değişim=(son ölçüm-ilk ölçüm)/ilk ölçüm]. İstatistiksel analizler SPSS v22.0 programı ile yapılmıştır. İstatistiksel analizlerde anlamlılık düzeyi olarak $\alpha=0,05$ alınmıştır.

4. BULGULAR

Çalışmaya katılan dinoprostion+oksitosin grubu ve yalnızca oksitosin grubundaki gönüllüler, demografik veriler ve postpartum bulgular açısından karşılaştırılmış ve sonuçlar Tablo 4.1.'de verilmiştir.

Dinoprostion+oksitosin ve yalnızca oksitosin grupları karşılaştırıldığında, gruplar arasında oksitosin kullanım süreleri ve doğumun 3. evre süresi değişkenleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardır ($p=0,048$, $p=0,009$) (Tablo 4.1.) Dinoprostion+oksitosin grubunda oksitosin kullanım süresi değişkeninin medyan değeri daha düşük (130 dk), doğumun 3. evre süresi değişkeninin medyan değeri daha yüksek (8 dk) bulunmuştur. Tablo 4.1.'de yer alan diğer değişkenlere göre gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır.

Tablo 4.1: Demografik Veriler ve Bulguların Gruplar Arası Karşılaştırılması

	Oksitosin (n=150)	Dinoprostion+Oksitosin (n=151)	
Yaş	25.5 (18:42)	26 (18:44)	0.596
Gebelik Süresi	274 (259:290)	277 (259:294)	0.029
Gravida	2 (1:6)	2 (1:7)	0.706
Parite	1 (0:5)	1 (0:4)	0.383
VKİ	28.18 (21.22:39.96)	29.21 (20.20:53.13)	0.243
Oksitosin Kullanım Süresi	177.5 (15:1070)	130 (20:985)	0.048
3. Evre Süresi	7 (2:30)	8 (2:33)	0.009
3. Evre Süresi			
≤10 dk	122 (81.3)	111 (73.5)	0.105
>10 dk	28 (18.7)	40 (26.5)	
3. Evre Süresi			
0-10 dk	122 (81.3)	111 (73.5)	0.234
11-20 dk	25 (16.7)	37 (24.5)	
21 dk ve üzeri	3 (2)	3 (2)	
Kan Kaybı (ml)	382.77 (26:1765)	486.2 (15:1657)	0.054
Kan Kaybı			
(0-500) ml	92 (61.3)	76 (50.3)	0.124
(500-1000) ml	47 (31.3)	57 (37.7)	
>=1000 ml	11 (7.3)	18 (11.9)	
Kan Kaybı			
<1000 ml	139 (92.7)	133 (88.1)	0.249
>=1000 ml	11 (7.3)	18 (11.9)	
HGB-YD6 (%)*	-2.28 (-23.02:6.96)	-3.57 (-23.97:10.61)	0.465
HGB-YD18 (%)*	-2.71 (-22.08:7.58)	-4.02 (-25.14:12.66)	0.489
HCT-YD6 (%)*	-7.55 (-29.69:0)	-9.26 (-29.06:1.96)	0.107
HCT-YD18 (%)*	-7.46 (-29.01:-0.47)	-8.77 (-28.13:-0.29)	0.095

Tablo 4.1 (Devamı): Demografik Veriler ve Bulguların Gruplar Arası Karşılaştırılması

		Oksitosin (n=150)	Dinoproston+Oksitosin (n=151)	
Bebek Cinsiyet	<i>Erkek</i>	71 (47.3)	77 (51)	0.525
	<i>Kız</i>	79 (52.7)	74 (49)	
Doğum Kilosu		3243.9±374.65	3168.44±409.68	0.097
APGAR 1		9 (8:9)	9 (4:9)	0.161
APGAR 5		10 (7:10)	10 (8:10)	0.621
Kan Transfüzyonu	<i>Yok</i>	150 (100)	150 (99.3)	1.000
	<i>Var</i>	0 (0)	1 (0.7)	
Postpartum Müdahale	<i>Yok</i>	148 (98.6)	150 (99.3)	0.748
	<i>Elle Halas</i>	1 (0.7)	1 (0.7)	
	<i>BUMM Küretaj</i>	1 (0.7)	0 (0)	
YDYBU Yatışı	<i>Yok</i>	146 (97.3)	139 (92.1)	0.074
	<i>Var</i>	4 (2.7)	12 (7.9)	

* Grupların karşılaştırılabilmesi için 6. ve 18. saatlerdeki ölçümlerin ilk ölçüme göre yüzde değişimi alınarak hesaplanmıştır. Yüzde değişim=(son ölçüm-ilk ölçüm)/ilk ölçüm

VKİ: Vücut Kitle İndeksi HGB: Hemogloblin HCT: Hematokrit YDYBU: Yeni Doğan Yoğun Bakım Ünitesi

Dinoproston+oksitosin grubunda dinoproston kullanım süresi ve kan kaybı miktarı arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ($r=0,102$, $p=0,215$).

Tüm hastalar incelendiğinde, HGB'nin ve HCT'nin prepartum ölçümleri ile postpartum 6. ve 18. saat ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmiştir ($p<0.001$, $p<0.001$, $p<0.001$, $p<0.001$) (Tablo 4.2.) HGB'nin prepartum ölçümünün medyan değeri postpartum 6. ve 18. saatlerdeki ölçüme göre daha yüksek ve HCT'nin prepartum ölçümünün medyan değeri postpartum 6. ve 18. saatlerdeki ölçüme göre daha yüksek bulunmuştur.

Tablo 4.2: Tüm Hastalarda Prepartum ve Postpartum HGB ve HCT Değerlerinin Karşılaştırılması

	n	Medyan (Min:Maks)	p
HGB (Prepartum)	301	11.9 (8.4:14.9)	<0.001
HGB (Postpartum 6. saat)	301	11.4 (7.7:14.60)	
HGB (Prepartum)	301	11.9 (8.4:14.9)	<0.001
HGB (Postpartum 18. saat)	301	10.8 (7.3:13.8)	
HCT (Prepartum)	301	35.9 (26.5:43.9)	<0.001
HCT (Postpartum 6. saat)	301	34.5 (24.1:44)	
HCT (Prepartum)	301	35.9 (26.5:43.9)	<0.001
HCT (Postpartum 18. saat)	301	32.3 (23.4:42.7)	

HGB: Hemogloblin, HCT: Hematokrit

Dinoproston+oksitosin grubu incelendiğinde, HGB'nin ve HCT'nin prepartum ölçümleri ile postpartum 6. ve 18. saat ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmiştir ($p<0.001$, $p<0.001$, $p<0.001$, $p<0.001$) (Tablo 4.3.). Bu grupta HGB'in prepartum ölçümü postpartum 6. ve 18. saatlerdeki ölçüme göre daha yüksek ve HCT'in prepartum ölçümü postpartum 6. ve 18. saatlerdeki ölçüme göre daha yüksek bulunmuştur.

Tablo 4.3. Dinoproston+Oksitosin Grubunda Prepartum ve Postpartum HGB ve HCT Değerlerinin Karşılaştırılması

	n		p
<i>HGB (Prepartum)</i>	151	11.81±1.21	<0.001
<i>HGB (Postpartum 6. saat)</i>	151	11.37±1.23	
<i>HGB (Prepartum)</i>	151	11.9 (8.4:14.9)	<0.001
<i>HGB (Postpartum 18. saat)</i>	151	10.8 (7.3:13.4)	
<i>HCT (Prepartum)</i>	151	35.70±3.10	<0.001
<i>HCT (Postpartum 6. saat)</i>	151	34.33±3.32	
<i>HCT (Prepartum)</i>	151	35.70±3.10	<0.001
<i>HCT (Postpartum 18. saat)</i>	151	32.17±3.25	

HGB: Hemoglobin, HCT: Hematokrit

Yalnızca oksitosin grubu incelendiğinde, HGB'nin ve HCT'nin prepartum ölçümleri ile postpartum 6. ve 18. saat ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmiştir ($p<0.001$, $p<0.001$, $p<0.001$, $p<0.001$) (Tablo 4.4.). Yalnızca oksitosin grubunda HGB'nin prepartum ölçümü postpartum 6. ve 18. saatlerdeki ölçüme göre daha yüksek ve HCT'nin prepartum ölçümü postpartum 6. ve 18. saatlerdeki ölçüme göre daha yüksek bulunmuştur.

Tablo 4.4. Yalnızca Oksitosin Grubunda Prepartum ve Postpartum Hgb ve HCT Değerlerinin Karşılaştırılması

	n		p
<i>HGB (Prepartum)</i>	150	11.9 (8.4:14.1)	<0.001
<i>HGB (Postpartum 6. saat)</i>	150	11.5 (7.8:14.1)	
<i>HGB (Prepartum)</i>	150	11.9 (8.4:14.1)	<0.001
<i>HGB (Postpartum 18. saat)</i>	150	10.6 (7.5:13.8)	
<i>HCT (Prepartum)</i>	150	35.29±3.58	<0.001
<i>HCT (Postpartum 6. saat)</i>	150	33.97±3.72	
<i>HCT (Prepartum)</i>	150	35.29±3.58	<0.001
<i>HCT (Postpartum 18. saat)</i>	150	32.19±3.67	

HGB: Hemoglobin, HCT: Hematokrit

Dinoproston+oksitosin grubu doğumun 3. evre süresi ≤ 10 dk ve >10 dk şeklinde iki gruba ayrılmış ve gruplar kan kaybı miktarı, postpartum 6. ve 18. saat HGB, HCT yüzde değişimleri bakımından karşılaştırılmıştır (Tablo 4.5). 3. evre süresi 10 dk ve altı olan grupla 10 dk üzeri olan grup arasında karşılaştırılan değişkenlerde istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunamamıştır.

Tablo 4.5. Dinoproston+Oksitosin Grubunda 3. Evre Süresine Göre Karşılaştırmalar

	3. Evre Süresi		p
	10 ve altı (≤ 10) (n=111)	10 üzeri (>10) (n=40)	
Kan Kaybı Miktarı	483.12 (36.72:1657.57)	553.69 (15.22:1289.59)	0.505
HGB-Değ6 (%)*	-3.28 $\pm$ 6.39	-4.36 $\pm$ 6.52	0.365
HGB-Değ18 (%)*	-3.29 $\pm$ 6.61	-4.74 $\pm$ 7.03	0.244
HCT-Değ6 (%)*	-9.09 (-29.06:1.96)	-9.95 (-26.45:0)	0.403
HCT-Değ18 (%)*	-8.68 (-28.13:-0.62)	-9.98 (-27.30:-0.29)	0.650

*Grupların karşılaştırılabilmesi için 6. ve 18. saatlerdeki ölçümlerin ilk ölçüme göre yüzde değişimi alınarak hesaplanmıştır. [Yüzde değişim = (son ölçüm-ilk ölçüm)/ilk ölçüm]

HGB: Hemoglobin, HCT: Hematokrit

Yalnızca oksitosin grubu doğumun 3. evre süresi ≤ 10 dk ve >10 dk şeklinde iki gruba ayrılmış ve gruplar kan kaybı, postpartum 6. ve 18. saat HGB, HCT yüzde değişimleri bakımından karşılaştırılmıştır (Tablo 4.6). 3. Evre süresi 10 dk ve altı olan grupla, 10 dk üzeri olan grup arasında karşılaştırılan değişkenlerde istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunamamıştır.

Tablo 4.6. Yalnızca Oksitosin grubunda 3. Evre Süresine Göre Karşılaştırmalar

	3. Evre Süresi		p
	10 ve altı (≤ 10) (n=122)	10 üzeri (>10) (n=28)	
Kan Kaybı	375.79 (61.21:1765.09)	424.32 (26.11:1496.3)	0.616
HGB-Değ6 (%)*	-1.9 (-23.02:6.96)	-3.7 (-17.5:3.48)	0.143
HGB-Değ18 (%)*	-2.1 (-22.08:7.58)	-4.57 (-20:3.03)	0.082
HCT-Değ6 (%)*	-7.66 (-29.69:0)	-7.43 (-27.56:-1.65)	0.889
HCT-Değ18 (%)*	-7.22 (-26.49:-1.03)	-7.8 (-29.01:-0.47)	0.714

*Grupların karşılaştırılabilmesi için 6. ve 18. saatlerdeki ölçümlerin ilk ölçüme göre yüzde değişimi alınarak hesaplanmıştır. [Yüzde değişim = (son ölçüm-ilk ölçüm)/ilk ölçüm]

HGB: Hemoglobin, HCT: Hematokrit

Tüm hastalarda kan kaybı miktarı ≥ 1000 ml olma riskini etkileyen faktörleri analiz etmek için grup, gravida, parite, VKİ, oksitosin süresi ve 3. evre süresi değişkenleri Binary Lojistik Regresyon analizi Backward yöntemiyle incelenmiştir.

Gravida, VKİ, oksitosin süresi ve 3. evre süresi değişkenleri istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Analize ilişkin sonuçlar Tablo 4.7.'de gösterilmiştir. Tüm hastalarda, Gravida'daki 1 birim azalış, kan kaybı miktarı ≥ 1000 ml olma riskini 2.141 (1/0.467) kat ($p=0.002$); VKİ'deki 1 birim artış, kan kaybı miktarı ≥ 1000 ml olma riskini 1.101 kat ($p=0.017$); oksitosin süresindeki 1 birim artış, kan kaybı miktarı ≥ 1000 ml olma riskini 1.003 kat ($p=0.002$); 3. evre süresindeki 1 birim artış, kan kaybı miktarı ≥ 1000 ml olma riskini 1.094 kat ($p=0.038$) arttırmaktadır.

Tablo 4.7. Tüm Hastalarda Şiddetli Postpartum Kanama (≥ 1000 ml) İçin Risk Faktörleri

	p	H.R.	95% C.I.	
Gravida	0.002	0.467	0.288	0.756
VKİ	0.017	1.101	1.017	1.191
Oksitosin Süresi	0.002	1.003	1.001	1.005
3. Evre Süresi	0.038	1.094	1.005	1.191

Model: $p < 0.001$

VKİ: Vücut Kitle İndeksi

Dinoproston+oksitosin grubunda kan kaybı miktarı ≥ 1000 ml olma riskini etkileyen faktörleri analiz etmek için gravida, parite, VKİ, oksitosin süresi, dinoproston süresi ve 3. evre süresi değişkenleri Binary Lojistik Regresyon analizi Backward yöntemiyle incelenmiştir. Gravida, VKİ ve dinoproston süresi değişkenleri istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Analize ilişkin sonuçlar Tablo 4.8.'de gösterilmiştir. Bu grupta gravida'daki 1 birim azalış, kan kaybı miktarı ≥ 1000 ml olma riskini 2.762 (1/0.362) kat ($p=0.008$); VKİ'deki 1 birim artış, kan kaybı miktarı ≥ 1000 ml olma riskini 1.107 kat ($p=0.040$); dinoproston kullanım süresindeki 1 birim artış, kan kaybı miktarı ≥ 1000 ml olma riskini 1.003 kat ($p=0.019$) arttırmaktadır.

Tablo 4.8. Dinoprostone+Oksitosin Grubunda Şiddetli Postpartum Kanama (≥ 1000 ml) İçin Risk Faktörleri

	p	H.R.	95% C.I.	
Gravida	0.008	0.362	0.171	0.765
VKİ	0.040	1.107	1.005	1.219
Oksitosin Süresi	0.053	1.003	0.999	1.005
Dinoproston Süresi	0.019	1.003	1.000	1.005

Model: $p < 0.001$

VKİ: Vücut Kitle İndeksi

5. TARTIŞMA

Dinoproston vajinal ovül, doğum indüksiyonu endikasyonları nedeniyle interne edilen ve vajinal muayenede düşük Bishop skoru nedeniyle oksitosinle doğum indüksiyonuna uygun olmayan gebelerde servikal olgunlaşma ve doğum indüksiyonu amacıyla sık kullanılan bir farmakolojik ajandır. Postpartum kanama ise dünya genelinde, özellikle de sosyoekonomik düzeyi düşük ülkelerde maternal mortalite ve morbiditenin halen önde gelen nedenlerindendir. Biz bu çalışmada servikal olgunlaşma amacıyla dinoproston vajinal ovül kullanılıp ovül çekildikten sonra oksitosin infüzyonu verilen hastalarla yalnızca oksitosin infüzyonu verilen hastaları doğumun 3. evre süresi, postpartum kan kaybı, postpartum HGB ve HCT değerlerinin prepartum HGB ve HCT değerlerine göre düşüş yüzdesi vb. parametreler açısından karşılaştırdık.

Dinoproston vajinal ovül ile ilgili literatürde birçok çalışma mevcut olmakla birlikte doğumun 3. evresinin süresine etkisini değerlendiren çalışma sayısı oldukça kısıtlıdır. Comb ve Laros'un 1991'de yayınlanan ve 12.979 vajinal doğumun değerlendirildiği çalışmasında doğumun 3. evre süresinin median değeri 6 dk ve doğumların %75'inde plasenta ayrılmasının ilk 10 dk'da gerçekleştiği bulunmuştur. Yine aynı çalışmada doğum augmentasyonunun da doğumun 3. evresinin süresini 1.47 kat artırdığı bulunmuştur (98). Mahboibeh Taebi ve arkadaşlarının 2012' de yayınladığı ve 1000 doğumun analiz edildiği çalışmada da doğumun 3. evre süresinin median değeri 5 dk ve doğum indüksiyonu doğumun 3. evresinin süresini 2.05 kat artıran bir risk faktörü olarak bulunmuştur (99). Özellikle dinoprostone vajinal ovülün doğumun 3. evre süresi ile ilişkisini gösteren bir çalışmaya rastlanmamıştır. Bizim çalışmamızda doğumun 3. evresinin median değeri dinoproston+oksitosin grubunda 8 dk, yalnızca oksitosin grubunda 7 dk bulunmuş olup literatürle benzerdir. İki grup karşılaştırıldığında doğumun 3. evre süresi dinoprostone+oksitosin grubunda istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuş olup bu bulgunun benzer çalışmaların yapılmasına kaynak olabileceğini düşünüyoruz.

Eran Ashwal ve arkadaşlarının 33.915 vajinal doğumu içeren ve 2014 yılında yayınladıkları çalışmada, doğum indüksiyonu plasenta retansiyonunu 1.84 kat artıran bir risk faktörü olarak bulunmuştur ve PGE2 ile doğum indüksiyonu oranı plasenta

retansiyonu olan grupta plasenta retansiyonu olmayan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı yüksektir (100). Favilli ve arkadaşlarının 2018’de yayınlanan çalışmasında da prostoglandinlerle doğum indüksiyonu plasenta retansiyonu riskinde 4.29 kat artışla ilişkili bulunmuştur (101). Bizim çalışmamızda plasenta retansiyonu açısından gruplar arası anlamlı farklılık bulunmadı. Bu sonuç hasta sayımızın azlığı ile ilişkili olabilir.

Çalışmamızda dinoproston+oksitosin grubunda yalnızca oksitosin grubuna göre postpartum ilk 18 saatteki kan kaybı daha yüksek olmasına rağmen bu yükseklik istatistiksel olarak anlamlı değildir. Postpartum 6. ve 18. saat HGB ve HCT değerlerinin prepartum değerlere göre yüzde değişimi de iki grup karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı değildir. Khireddin ve arkadaşlarının 2013’te yayınlanan çalışmasında doğum indüksiyonunun postpartum kanama üzerindeki etkisi araştırılmış ve spontan eylemle karşılaştırıldığında doğum indüksiyonu daha yüksek postpartum kanama riskiyle ilişkili bulunmuştur (102). Aynı çalışma sonucuna göre postpartum kanama riskini oksitosinle doğum indüksiyonu 1.52, prostoglandinlerle servikal olgunlaştırma ve doğum indüksiyonu 1.21 kat; şiddetli postpartum kanama riskini oksitosinle doğum indüksiyonu 1.57, prostoglandinlerle servikal olgunlaştırma ve doğum indüksiyonu 1.42 kat artırmaktadır. Servikal olgunlaşma ve doğum indüksiyonu amacıyla tek başına intravenöz oksitosin kullanımını diğer yöntemlerle karşılaştıran bir meta analizde oksitosin grubuyla dinoproston vajinal ovül grubu arasında postpartum kanama açısından anlamlı bir farklılık bulunmamıştır (103). Bizim çalışmamız da metaanaliz sonucuyla uyumludur.

Literatürde doğumun 3. evre süresi arttıkça postpartum kanama miktarı ve riskinin arttığına dair çalışmalar mevcuttur. Manon Van Ast ve arkadaşlarının 2019’da yayınlanan çalışmasında 7.203 tekil vajinal doğum incelenmiş, doğumun 3. evre süresinin medyan değeri postpartum kanama gelişen grupta 26 dk, gelişmeyen grupta 10 dk bulunmuştur ve bu değerler arasında istatistiksel anlamlı farklılık vardır (51). Aynı çalışmada 3. evre süresi <10 dk grubu ile karşılaştırıldığında postpartum kanama insidansı 3. evre süresi 10-19 dk olan grupta 1.5, 20-29 dk olan grupta 2.3, 30-39 dk olan grupta 3.2, 40-49 dk olan grupta 4.6 kat artmaktadır. Frolova ve arkadaşlarının 2016’da yayınlanan çalışmasında doğumun 3. evre süresi 20 dk ve üzerinde olduğunda postpartum kanama riskinde artış bulunmuştur (104). Biz çalışmamızda doğumun 3. evre süresini ≤ 10 dk ve >10 dk olarak iki kategoriye ayırdık ve bunları hem

dinoproston+oksitosin hem de yalnızca oksitosin grubunda kan kaybı miktarı, postpartum 6. ve 18. saat HGB ve HCT düşüş yüzdeleri açısından karşılaştırdık (Tablo 4.5 ve tablo 4.6); ancak değerler arasında anlamlı bir farklılık bulamadık. Literatürle çelişen bu durum hasta sayımızın azlığı kaynaklı olabilir.

Çalışmamızda şiddetli postpartum kanama (≥ 1000 ml) riski için değişkenler analiz edilmiş ve dinoproston+oksitosin grubunda dinoproston kullanım süresindeki her bir birim artışın riski 1.003 kat artırdığı bulunmuştur. 2016'da ön sonuçları yayınlanan ve Fransa'da doğum yapan 279 kadınla yapılan bir çalışmada dinoproston vajinal ovül 24 saat kullanılıp Bishop skoru halen < 6 olanlara yeni bir vajinal ovül daha yerleştirilmiş ve dinoproston vajinal ovülün tekrarlayan kullanımı özellikle de 30 saat üzerinde kullanım postpartum kanama ile ilişkili bulunmuştur (105). Bizim çalışmamız da dinoproston kullanım süresindeki artışın şiddetli postpartum kanama ile ilişkili olduğunu göstermesiyle bu çalışma ile benzerdir. Çalışmamızda VKİ'de artışı şiddetli postpartum kanama riskinde artış ile ilişkili bulduk. Bu bağlamda bu sonuç obezitenin postpartum kanama için risk faktörü olduğunu söyleyen çalışmalarla paralellik göstermektedir (106). Doğumun 3. evre süresi arttıkça postpartum kanama riskinin arttığına dair literatürde çalışmalar mevcuttur (99,104). Biz de çalışmamızda doğumun 3. evre süresindeki artışı şiddetli postpartum kanama riski ile ilişkili bulduk. Wetta ve arkadaşlarının çalışmasında nulliparite postpartum kanama için risk faktörü olarak bulunmuştur (106). Çalışmamızda gravidadaki azalış şiddetli postpartum kanama açısından risk artırıcı faktör olarak bulunmuştur. Bunun nedeni nullipar gebelerin sayısal olarak ağırlığı olabilir ve bu durumda bulgumuz literatürle uyumludur.

Dinoproston servikal olgunlaşma ve doğum indüksiyonunda çok yaygın kullanılmasına rağmen literatürde doğumun 3. evre süresine etkisi ve portpartum kanama ile ilişkisi açısından sınırlı sayıda çalışma mevcuttur. Çalışmamızın bu nedenle literatüre katkı sağlayacağını düşünüyoruz.

6. SONUÇ

Postpartum kanama tüm dünyada maternal mortalite ve morbiditenin önde gelen nedenlerindendir. Dinoprostone vajinal ovül servikal olgunlaşma ve doğum indüksiyonu amacıyla özellikle Bishop Skoru düşük hastalarda oldukça sık kullanılan bir farmakolojik ajandır. Çalışmamızda servikal olgunlaşma ve doğum indüksiyonu amacıyla dinoproston kullanımının doğumun 3. evre süresi ve postpartum kanama miktarı üzerine etkisini araştırdık.

Çalışmamızda doğumun 3. evre süresinin, dinoproston ve oksitosinin birlikte kullanıldığı çalışma grubunda, sadece oksitosin kullanılan kontrol grubuna göre anlamlı yüksek bulunması dinoproston kullanımının doğumun 3. evre süresini uzattığını düşündürmektedir. Uzayan 3. evre süresi literatüre göre postpartum kan kaybını artırdığından dinoprostone kullanılan gebelerde doğumun 3. evresinin daha aktif yönetimi düşünülebilir. Ancak çalışmamızda hasta sayısının az olması ve dinoproston vajinal ovülün doğumun 3. evre süresi ile ilişkisine dair literatürde sınırlı sayıda çalışma olması nedeniyle kesin önerilerde bulunmak henüz mümkün değildir.

Çalışmamızda gruplar arasında kan kaybı miktarında anlamlı farklılık olmadığından postpartum kanama açısından dinoproston kullanımı yalnızca oksitosin kullanımına göre bir risk faktörü olarak bulunmamıştır. Bu da dinoprostonun servikal olgunlaşma ve doğum indüksiyonu amacıyla kullanımının postpartum kanamaya yol açmadığını ve güvenilirliğini desteklemektedir. Çalışmamızda şiddetli postpartum kanama (≥ 1000 ml) için tüm hastalarda gravidada azalma, VKİ'de artma, oksitosin süresinde artma ve 3. evre süresinde artma risk faktörü olarak bulunmuşken; dinoproston ve oksitosinin birlikte kullanıldığı grupta ek olarak dinoproston kullanım süresinde artma da risk faktörü olarak bulunmuştur. Bu nedenle obezite ve nulliparite gibi kanama açısından birden fazla risk faktörü taşıyan hastalarda dinoproston kullanım süresinin risk faktörü taşımayanlara göre daha kısa tutulabilir.

Çalışmamızın tek merkezli yapılmış olması ve hasta sayısının kısıtlı olması nedeniyle term gebelerde servikal olgunlaştırma ve doğum indüksiyonu amacıyla Dinoprostone vajinal ovül kullanımının doğumun 3. evre süresi ve postpartum kanama miktarı üzerine etkisini değerlendirmek için daha fazla sayıda hasta ile daha fazla sayıda çalışmaya ihtiyaç vardır.

7. REFERANSLAR

1. WHO. Trends in maternal mortality 2000 to 2017: estimates by WHO, UNICEF, UNFPA, World Bank Group and the United Nations Population Division [Internet]. World Health Organization, Geneva. 2019. 12 p. Available from: <https://www.who.int/reproductivehealth/publications/maternal-mortality-2000-2017/en/>
2. Editörler: C. B-Lynch, L. G. Keith, A. B. Lalonde MKÇEPDCD. Doğum Sonu Kanama. 2010.
3. T.C. Sağlık Bakanlığı. 2018 Sağlık İstatistikleri Yıllığı. Sağlık Bilgi Sist Genel Müdürlüğü. 2019;27.
4. World Health Organization (WHO), UNICEF, UNFPA WB. Trends in maternal mortality 2010 - 2015, WHO. World Heal Organ [Internet]. 2015;92. Available from: <http://www.who.int/reproductivehealth/publications/monitoring/maternal-mortality2015>
5. T.C. Sağlık Bakanlığı. 2020 Faaliyet Raporu.
6. Shahid A, Rizwan S, Khawaja N. Near miss events frequency and most common causes. Pakistan J Med Heal Sci. 2015;9(3):920–2.
7. WHO WHO. The WHO Near-Miss approach for Maternal Health. World Heal Organ [Internet]. 2011;1–34. Available from: www.who.int/reproductivehealth%0Ahttp://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44692/1/9789241502221_eng.pdf
8. WHO. WHO recommendations for the prevention and treatment of postpartum haemorrhage [Internet]. World Health Organization. 2012. 41 p. Available from: http://www.who.int/reproductivehealth/publications/maternal_perinatal_health/9789241548502/en/
9. ACOG. Practice Bulletin No. 183: Postpartum Hemorrhage. Obstet Gynecol. 2017;130(4):e168–86.
10. Green-top Guideline No. 52 RCOG. Prevention and management of postpartum hemorrhage. BJOG. 2016;(24):106–49.
11. Leduc D, Senikas V, Lalonde AB. No. 235-Active Management of the Third Stage of Labour: Prevention and Treatment of Postpartum Hemorrhage. J Obstet Gynaecol Canada. 2018;40(12):e841–55.
12. Committee WH, Counci RB and. Management of Postpartum Haemorrhage (PPH). R Aust New Zeal Coll Obs Gynaecol [Internet]. 2017;(May 2015):1–14. Available from: [https://www.ranzcog.edu.au/RANZCOG_SITE/media/RANZCOG-MEDIA/Women%27sHealth/Statement and guidelines/Clinical-Obstetrics/Management-of-Postpartum-Haemorrhage-\(C-Obs-43\)-Review-July-2017.pdf?ext=.pdf](https://www.ranzcog.edu.au/RANZCOG_SITE/media/RANZCOG-MEDIA/Women%27sHealth/Statement%20and%20guidelines/Clinical-Obstetrics/Management-of-Postpartum-Haemorrhage-(C-Obs-43)-Review-July-2017.pdf?ext=.pdf)
13. Sheldon WR, Blum J, Vogel JP, Souza JP, Gülmezoglu AM, Winikoff B, et al. Postpartum haemorrhage management, risks, and maternal outcomes: findings from the World Health

- Organization Multicountry Survey on Maternal and Newborn Health. *BJOG*. 2014;121 Suppl:5–13.
14. 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;E119–22.
 15. Deneux-Tharaux C, Bonnet MP, Tort J. Epidemiology of post-partum haemorrhage. *J Gynecol Obstet Biol la Reprod* [Internet]. 2014;43(10):936–50. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jgyn.2014.09.023>
 16. Caliskan E, Meydanli MM, Dilbaz B, Aykan B, Sönmezer M, Haberal A. Is rectal misoprostol really effective in the treatment of third stage of labor? A randomized controlled trial. *Am J Obstet Gynecol*. 2002;187(4):1038–45.
 17. 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;51(2):169–75.
 18. https://en.wikipedia.org/wiki/Ovarian_artery#/media/File:Gray1170.png.
 19. Makino S, Zaragoza DB, Mitchell BF, Robertson S, Olson DM. Prostaglandin F2 α and its receptor as activators of human decidua. *Semin Reprod Med*. 2007;25(1):60–8.
 20. Bonnar J. Massive obstetric haemorrhage. *Bailliere's Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2000;14(1):1–18.
 21. Bateman BT, Berman MF, Riley LE, Leffert LR. The epidemiology of postpartum hemorrhage in a large, nationwide sample of deliveries. *Anesth Analg*. 2010;110(5):1368–73.
 22. Wendel MP, Shnaekel KL, Magann EF. Uterine inversion: A review of a life-threatening obstetrical emergency. *Obstet Gynecol Surv*. 2018;73(7):411–7.
 23. Abbas AM. Different routes and forms of uterotonics for treatment of retained placenta: methodological issues. *J Matern Neonatal Med*. 2019;32(6):1048.
 24. Faiz AS, Ananth C V. Etiology and risk factors for placenta previa, an overview and metaanalysis. *J Matern Neonatal Med*. 2003;13:175–90.
 25. Cresswell JA, Ronsmans C, Calvert C, Filippi V. Prevalence of placenta praevia by world region: A systematic review and meta-analysis. *Trop Med Int Heal*. 2013;18(6):712–24.
 26. Rombauts L, Motteram C, Berkowitz E, Fernando S. Risk of placenta praevia is linked to endometrial thickness in a retrospective cohort study of 4537 singleton assisted reproduction technology births. *Hum Reprod*. 2014;29(12):2787–93.
 27. Silver RM. Abnormal placentation. *Obstet Gynecol*. 2015;126(3):654–68.
 28. Reddy UM, Abuhamad AZ, Levine D, Saade GR. Fetal imaging: Executive summary of a joint Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development, society for maternal-fetal medicine, American Institute of ultrasound in medicine, American College of Obstetricians and gynecolog. *J Ultrasound Med*. 2014;33(5):745–57.
 29. ACOG. Medically indicated late-preterm and early-term deliveries. Vol. 138, *Obstetrics and Gynecology*. 2021. p. e35–9.

30. ACOG-SMFM. Obstetric Care Consensus, Placenta Accreta Spectrum. *Obstet Gynecol*. 2018;132:259–75.
31. Mogos MF, Salemi JL, Ashley M, Whiteman VE, Salihu HM. Recent trends in placenta accreta in the United States and its impact on maternal-fetal morbidity and healthcare-Associated costs, 1998-2011. *J Matern Neonatal Med*. 2016;29(7):1077–82.
32. Silver RM, Landon MB, Rouse DJ, Leveno KJ, Spong CY, Thom EA, et al. Maternal Morbidity Associated With Multiple Repeat Cesarean Deliveries. *Obstet Gynecol*. 2006;107(6):1226–32.
33. Norwitz ER. Defective implantation and placentation: Laying the blueprint for pregnancy complications. *Reprod Biomed Online* [Internet]. 2006;13(4):591–9. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1472-6483\(10\)60649-9](http://dx.doi.org/10.1016/S1472-6483(10)60649-9)
34. Baird EJ. Identification and Management of Obstetric Hemorrhage. *Anesthesiol Clin* [Internet]. 2017;35(1):15–34. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.anclin.2016.09.004>
35. Jauniaux E, Collins S, Burton GJ. Placenta accreta spectrum: pathophysiology and evidence-based anatomy for prenatal ultrasound imaging. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 2018;218(1):75–87. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2017.05.067>
36. Evensen A., Anderson JM. FP. Postpartum haemorrhage: prevention and treatment. *Am Acad Fam Physicians*. 2017;95:442–51.
37. Guise JM, Eden K, Emeis C, Denman MA, Marshall N, Fu RR, et al. Vaginal birth after cesarean: new insights. *Evid Rep Technol Assess (Full Rep)*. 2010;(191):1–397.
38. Jeanne-Marie Guise, Mary Anna Denman, Cathy Emeis, Nicole Marshall, Miranda Walker, Rongwei Fu, Rosalind Janik, Peggy Nygren, Karen B Eden MM. Vaginal birth after caesarean. *Obstet Gynaecol*. 2010;115:1267–78.
39. Gibbins KJ, Weber T, Holmgren CM, Porter TF, Varner MW, Manuck TA. Maternal and fetal morbidity associated with uterine rupture of the unscarred uterus. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 2015;213(3):382.e1-382.e6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2015.05.048>
40. Leindecker S, Varner MW, Moawad AH, Caritis SN, Harper M, Wapner RJ, et al. Maternal and Perinatal Outcomes Associated with a Trial of Labor after Prior Cesarean Delivery. *N Engl J Med*. 2004;2581–9.
41. Lydon Rochelle M., Holt VL. ET at al. Risk of Uterine Rupture During Labor Among Women With a Prior Cesarean Delivery. *N Engl J Med*. 2001;345(1):3–8.
42. McGraw-Hill Education. *Williams Obstetric* 25. Edition. 2018. 1386 p.
43. Ganchev R V, Ludlam CA. Acquired and Congenital Hemostatic Disorders in Pregnancy and the Puerperium. *A Compr Textb postpartum hemorrhage - An Essent Clin Ref Eff Manag* [Internet]. 2012;199–217. Available from: http://www.glowm.com/pdf/PPH_2nd_edn_Chap-25.pdf
44. Cines DB, Levine LD. Thrombocytopenia in pregnancy. *Blood*. 2017;130(21):2271–7.
45. Gernsheimer TB. Congenital and acquired bleeding disorders in pregnancy. *Hematology*. 2016;2016(1):232–5.

46. Kaufman RM, Djulbegovic B, Gernsheimer T, Kleinman S, Tinmouth AT, Capocelli KE, et al. Platelet transfusion: A clinical practice guideline from the AABB. *Ann Intern Med*. 2015;162(3):205–13.
47. Van Veen JJ, Nokes TJ, Makris M. The risk of spinal haematoma following neuraxial anaesthesia or lumbar puncture in thrombocytopenic individuals. *Br J Haematol*. 2010;148(1):15–25.
48. Chi C, Kadir RA. Inherited bleeding disorders in pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* [Internet]. 2012;26(1):103–17. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2011.10.005>
49. No GG. Management of Inherited Bleeding Disorders in Pregnancy: Green-top Guideline No. 71 (joint with UKHCDO). *BJOG An Int J Obstet Gynaecol*. 2017;124(8):e193–263.
50. Dilla AJ, Waters JH, Yazer MH. Clinical validation of risk stratification criteria for peripartum hemorrhage. *Obstet Gynecol*. 2013;122(1):120–6.
51. van Ast M, Goedhart MM, Luttmmer R, Orelia C, Deurloo KL, Veerbeek J. The duration of the third stage in relation to postpartum hemorrhage. *Birth*. 2019;46(4):602–7.
52. World Health Organization (WHO). WHO recommendations Uterotonics for the prevention of postpartum haemorrhage. Geneva, Switz Author [Internet]. 2017;(10):1–6. Available from: <http://scholar.google.com/scholar?hl=en&btnG=Search&q=intitle:WHO+Recommendations+for+the+Prevention+of+Postpartum+Haemorrhage#0>
53. Schorn MN. Measurement of Blood Loss: Review of the Literature. *J Midwifery Women's Heal*. 2010;55(1):20–7.
54. Szecsi PB, Jørgensen M, Klajnbard A, Andersen MR, Colov NP, Stender S. Haemostatic reference intervals in pregnancy. *Thromb Haemost*. 2010;103(4):718–27.
55. 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* [Internet]. 2011;20(2):135–41. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijoa.2010.12.002>
56. Bingham D, Melsop K, Main E. CMQCC The Obstetric Hemorrhage Toolkit Hospital Level Implementation Guide. 2010;93–145.
57. Li XF, Fortney JA, Kotelchuck M, Glover LH. The postpartum period: The key to maternal mortality. *Int J Gynecol Obstet*. 1996;54(1):1–10.
58. T.C. Sağlık Bakanlığı HSGM. Acil Obstetrik Bakım Yönetim Rehberi [Internet]. 2018. 30–39 p. Available from: www.sistemofset.com.tr
59. Vallera C, Choi LO, Cha CM, Hong RW. Uterotonic Medications: Oxytocin, Methylergonovine, Carboprost, Misoprostol. *Anesthesiol Clin*. 2017;35(2):207–19.
60. Dyer RA, Butwick AJ, Carvalho B. Oxytocin for labour and caesarean delivery: Implications for the anaesthesiologist. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2011;24(3):255–61.
61. Rath W. Prevention of postpartum haemorrhage with the oxytocin analogue carbetocin. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2009;147(1):15–20.

62. Onwochei DN, Van Ross J, Singh PM, Salter A, Monks DT. Carbetocin reduces the need for additional uterotonics in elective caesarean delivery: a systematic review, meta-analysis and trial sequential analysis of randomised controlled trials. *Int J Obstet Anesth* [Internet]. 2019;40:14–23. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ijoa.2019.06.007>
63. T L, T C, K P, Qm I. Prophylactic use of ergot alkaloids in the third stage of labour (Review). *Islam Zeitschrift Für Geschichte Und Kult Des Islam Orients*. 2018;(3).
64. Meckstroth KR, Whitaker AK, Bertisch S, Goldberg AB, Darney PD. Misoprostol administered by epithelial routes: Drug absorption and uterine response. *Obstet Gynecol*. 2006;108(3):582–90.
65. Gallos I, Williams H, Price M, Merriel A, Gee H, Lissauer D, et al. Uterotonic agents for preventing postpartum haemorrhage : a network meta-analysis (Review) SUMMARY OF FINDINGS FOR THE MAIN COMPARISON. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;(4).
66. Catanzarite VA. Prophylactic Intramyometrial Carboprost Tromethamine does not Substantially Reduce Blood Loss Relative to Intramyometrial Oxytocin at Routine Cesarean Section. *Am J Perinatol*. 1990;7(1):39–42.
67. Shakur H, Roberts I, Fawole B, Chaudhri R, El-Sheikh M, Akintan A, et al. Effect of early tranexamic acid administration on mortality, hysterectomy, and other morbidities in women with post-partum haemorrhage (WOMAN): an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2017;389(10084):2105–16.
68. World Health Organization. WHO Recommendation on Tranexamic Acid for the Treatment of Postpartum Haemorrhage [Internet]. WHO Recommendation on Tranexamic Acid for the Treatment of Postpartum Haemorrhage. 2017. 41 p. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK493081/pdf/Bookshelf_NBK493081.pdf%0Ahttp://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29630190
69. Kaya B, Sezer S. The prevention and management of postpartum hemorrhage. *İstanbul Kanuni Sultan Süleyman Tıp Derg*. 2017;9(2):79–85.
70. Toğrul C., Başer E., Özdağ B. GT. Postpartum Kanamanın Yönetimi. *J Gynecol Obstet Neonatol*. 2012;1502–8.
71. Ishii T, Sawada K, Koyama S, Isobe A, Wakabayashi A, Takiuchi T, et al. Balloon tamponade during cesarean section is useful for severe post-partum hemorrhage due to placenta previa. *J Obstet Gynaecol Res*. 2012;38(1):102–7.
72. Grönvall M, Tikkanen M, Tallberg E, Paavonen J, Stefanovic V. Use of Bakri balloon tamponade in the treatment of postpartum hemorrhage: A series of 50 cases from a tertiary teaching hospital. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2013;92(4):433–8.
73. Suarez S, Conde-Agudelo A, Borovac-Pinheiro A, Suarez-Rebling D, Eckardt M, Theron G, et al. Uterine balloon tamponade for the treatment of postpartum hemorrhage: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 2020;222(4):293.e1-293.e52. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2019.11.1287>

74. Bakri YN, Amri A, Abdul Jabbar F. Tamponade-balloon for obstetrical bleeding. *Int J Gynecol Obstet*. 2001;74(2):139–42.
75. B-Lynch C, Coker A, Lawal AH, Abu J, Cowen MJ. The B-Lynch surgical technique for the control of massive postpartum haemorrhage: An alternative to hysterectomy? five cases reported. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol*. 1997;104(3):372–5.
76. Hayman RG, Arulkumaran S, Steer PJ. Uterine compression sutures: Surgical management of postpartum hemorrhage. *Obstet Gynecol*. 2002;99(3):502–6.
77. Kayem G, Kurinczuk JJ, Alfirevic Z, Spark P, Brocklehurst P, Knight M. Uterine compression sutures for the management of severe postpartum hemorrhage. *Obstet Gynecol*. 2011;117(1):14–20.
78. Gottlieb AG, Pandipati S, Davis KM, Gibbs RS. Uterine Necrosis. *Obstet Gynecol*. 2008;112(2):429–31.
79. Gizzo S, Saccardi C, Patrelli TS, Di Gangi S, Breda E, Fagherazzi S, et al. Fertility rate and subsequent pregnancy outcomes after conservative surgical techniques in postpartum hemorrhage: 15 years of literature. *Fertil Steril [Internet]*. 2013;99(7):2097–107. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2013.02.013>
80. O'Leary JL, O'Leary JA. Uterine artery ligation in the control of intractable postpartum hemorrhage. *Am J Obstet Gynecol [Internet]*. 1966;94(7):920–4. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/0002-9378\(66\)90026-3](http://dx.doi.org/10.1016/0002-9378(66)90026-3)
81. Waters EG. Surgical management of postpartum hemorrhage with particular reference to ligation of uterine arteries. *Am J Obstet Gynecol [Internet]*. 1952;64(5):1143–8. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/0002-9378\(52\)90377-3](http://dx.doi.org/10.1016/0002-9378(52)90377-3)
82. Sentilhes L, Trichot C, Resch B, Sergent F, Roman H, Marpeau L, et al. Fertility and pregnancy outcomes following uterine devascularization for severe postpartum haemorrhage. *Hum Reprod*. 2008;23(5):1087–92.
83. Roman H, Sentilhes L, Cingotti M, Verspyck E, Marpeau L. Uterine devascularization and subsequent major intrauterine synechiae and ovarian failure. *Fertil Steril*. 2005;83(3):755–7.
84. Camuzcuoglu H, Toy H, Vural M, Yildiz F, Aydin H. Internal iliac artery ligation for severe postpartum hemorrhage and severe hemorrhage after postpartum hysterectomy. *J Obstet Gynaecol Res*. 2010;36(3):538–43.
85. Joshi VM, Otiv SR, Majumder R, Nikam YA, Shrivastava M. Internal iliac artery ligation for arresting postpartum haemorrhage. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol*. 2007;114(3):356–61.
86. Mathlouthi N, Ayed B Ben, Dhouib M, Chaabene K, Trabelsi K, Ayadia M, et al. Pronostic obstétrical après ligature des artères hypogastriques. *Tunisie Medicale*. 2011;89(10):762–5.
87. Wright JD, Devine P, Shah M, Gaddipati S, Lewin SN, Simpson LL, et al. Morbidity and mortality of peripartum hysterectomy. *Obstet Gynecol*. 2010;115(6):1187–93.
88. Management C, For G. ACOG practice bulletin no. 107: Induction of labor. *Obstet Gynecol*. 2009;114(2 PART 1):386–97.

89. Vrouenraets FPJM, Roumen FJME, Dehing CJG, Van Den Akker ESA, Aarts MJB, Scheve EJT. Bishop score and risk of cesarean delivery after induction of labor in nulliparous women. *Obstet Gynecol.* 2005;105(4):690–7.
90. Hernandez JS, Wendel GD, Sheffield JS. Trends in emergency peripartum hysterectomy at a single institution: 1988-2009. *Am J Perinatol.* 2013;30(5):365–9.
91. Pevzner L. Induction With Dinoprostone and Misoprostol Vaginal Inserts. *Obstet Gynecol.* 2009;114(2):261–7.
92. Catherine Y. Spong, Vincenzo Berghella, Katharine D. Wenstrom BMM, Saade GR. Preventing the first cesarean. *MCN Am J Matern Nurs.* 2012;120:1181–93.
93. Kelly AJ, Alfievic Z, Ghosh A. Outpatient versus inpatient induction of labour for improving birth outcomes. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;2013(11).
94. Wing JSH& DA. Pharmacotherapy options for labor induction. *Expert Opin Pharmacother.* 2012;2005–14.
95. Şerife Esra; SÖYLEMEZ Ç. Doğum İndüksiyonunda Başarıyı Etkileyen Faktörler ve Doğum İndüksiyonu Yöntemleri. *Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası.* 2013;66(1):25–32.
96. Stafford I, Dildy GA, Clark SL, Belfort MA. Visually estimated and calculated blood loss in vaginal and cesarean delivery. *Am J Obstet Gynecol.* 2008;199(5):519.e1-519.e7.
97. Hernandez JS, Alexander JM, Sarode R, McIntire DD, Leveno KJ. Calculated blood loss in severe obstetric hemorrhage and its relation to body mass index. *Am J Perinatol.* 2012;29(7):557–60.
98. C.Andrew COMBS RKL. Prolonged third stage of labor: morbidity and risk factors. *Obstet Gynaecol.* 1991;77:863–7.
99. Taebi M, Kalahroudi MA, Sadat Z, Saberi F. The duration of the third stage of labor and related factors. *Iran J Nurs Midwifery Res [Internet].* 2012;17(2 Suppl 1):S76-9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23833605>0Ahttp://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC3696975
100. Ashwal E, Melamed N, Hirsch L, Wiznitzer A, Yogev Y, Peled Y. The incidence and risk factors for retained placenta after vaginal delivery-a single center experience. *J Matern Neonatal Med.* 2014;27(18):1897–900.
101. Favilli A, Tosto V, Ceccobelli M, Bini V, Gerli S. Risk factors analysis and a scoring system proposal for the prediction of retained placenta after vaginal delivery. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol [Internet].* 2018;228:180–5. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2018.06.033>
102. Khirredine I, Le Ray C, Dupont C, Rudigoz RC, Bouvier-Colle MH, Deneux-Tharaux C. Induction of Labor and Risk of Postpartum Hemorrhage in Low Risk Parturients. *PLoS One.* 2013;8(1).
103. Alfievic Z, Kelly AJ, Dowswell T. Intravenous oxytocin for cervical ripening and induction of labour (Review). *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;(1).

104. Frolova AI, Stout MJ, Tuuli MG, López JD, Macones GA, Cahill AG. Duration of the third stage of labor and risk of postpartum hemorrhage. *Obstet Gynecol.* 2016;127(5):951–6.
105. Jacob, Dupré PF, Carpentier M, Merviel P, Collet M, Dessolle L. Repeated sustained release dinoprostone vaginal inserts in women with unfavorable cervix may increase the risk of postpartum hemorrhage: Preliminary results. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2016;202:81–2.
106. Wetta LA, Szychowski JM, Seals S, Mancuso MS, Biggio JR, Tita ATN. Risk factors for uterine atony/postpartum hemorrhage requiring treatment after vaginal delivery. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 2013;209(1):51.e1-51.e6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2013.03.011>

