



T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

**ELEKTİF SEZARYEN DOĞUMLARDA POSTPARTUM
UTEROTONİK OLARAK KARBETOSİN VE OKSİTOSİN
UYGULAMASININ RETROSPEKTİF OLARAK POSTPARTUM
HEMOGRAM VE DİÜREZ ÜZERİNE ETKİLERİNİN
KARŞILAŞTIRILMASI**

DR. SADAT MALIKLI
TIPTA UZMANLIK TEZİ

SAMSUN-2023



T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

**ELEKTİF SEZARYEN DOĞUMLARDA POSTPARTUM
UTEROTONİK OLARAK KARBETOSİN VE OKSİTOSİN
UYGULAMASININ RETROSPEKTİF OLARAK POSTPARTUM
HEMOGRAM VE DİÜREZ ÜZERİNE ETKİLERİNİN
KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. Sadat MALIKLI
TIPTA UZMANLIK TEZİ

Danışman
Prof.Dr. Handan ÇELİK

SAMSUN-2023

TEŞEKKÜR

Eğitimimde bilgi ve deneyimleri ile yol gösteren, her türlü yardım ve desteğini

Esirgemeyen ve tecrübelerinden yararlanma fırsatı bulduğum başta Ana Bilim Dalı Başkanı Prof.Dr.Davut GÜVEN ve tez danışmanım Prof.Dr.Handan ÇELİK olmak üzere tüm hocalarıma teşekkürü kendime borç bilirim.

Tıpta uzmanlık öğrenciliğimin başından beri zor anlarımda yanımda olan ve beni destekleyen çalışma arkadaşlarıma müteşekkirim. Hayatım boyunca ve erken eğitim dönemlerimden beri üzerimde en fazla emeği olan sevgili anneme ve babama emeklerinden ötürü minnet doluyum. Birlikte başladığımız tıp hayatımızda beni hep destekleyen ve uzmanlık eğitimim sürecindeki fedakarlıklarından dolayı sevgili eşim Dr.Çiçek ŞÜKÜROVA'ya teşekkür ederim.

Dr.Sadat MALIKLI

20.09.2023

BEYAN

“Elektif sezaryen doğumlarda postpartum uterotonik olarak karbetosin ve oksitosin uygulamasının retrospektif olarak postpartum hemogram ve diürez üzerine etkilerinin karşılaştırması” başlıklı tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, diğer bir çalışmadan kopya edilmediğini, çalışmanın planlanmasından tez yazımına kadar bütün evrelerde etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarına saygılı olduğumu, hakları ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

Dr. Sadat MALIKLI

20.09.2023

ÖZET

Amaç: Uterotonik olarak kullanılan karbetosinin ve oksitosinin postpartum kanama, hemogram ve diürez üzerine etkilerini değerlendirmek

Yöntem: Çalışmaya 1 Ocak 2022- 1 Eylül 2022 tarihleri arasında sezaryen ile doğum yapan hastalar dâhil edildi. Hastalardan karbetosin ve oksitosin uygulananlar olarak 2 gruba ayrılarak incelendi. Hastaların demografik verileri, preoperatif hemoglobin değeri, postoperatif hemoglobin değeri, preoperatif hematokrit değeri, postoperatif hematokrit değeri, 1000 cc diurezi kaçınıcı saatte gerçekleştirdikleri, ek uterotonik ihtiyaçları, toplam aldığı uterotonik miktarı dosyalardan taranarak veri formuna aktarıldı.

Bulgular: Uterotonik olarak kullanılan karbetosin ve oksitosin kıyaslandığında diürez üzerine etkileri bakımından oksitosin karbetosine göre daha avantajlı olduğu saptandı.

Tartışma ve Sonuç: Her iki ilacın diürez üzerine etkileri konusunda ilacın uygulanma anından itibaren daha yakın takip açısından prospektif bilimsel çalışma yapılabilir. Diürez dışında diğer sonuçlar arasında anlamlı farklılık saptanmadı.

Anahtar Kelimeler: Postpartum Kanama, Uterotonik, Karbetosin, Oksitosin, Diürez

ABSTRACT

Objective: To evaluate the effects of uterotonic carbetocin and oxytocin on postpartum bleeding, hemogram and diuresis.

Materials and Methods: Patients who gave birth by cesarean section between January 1, 2022 and September 1, 2022 were included in the study. The patients were divided into two groups: those administered carbetocin and those administered oxytocin. Demographic data of the patients, preoperative hemoglobin value, postoperative hemoglobin value, preoperative hematocrit value, postoperative hematocrit value, at what hour they performed 1000 cc diuresis, additional uterotonic needs, total uterotonic amount received were scanned from the files and transferred to the data form.

Results: When uterotonic carbetocin and oxytocin were compared, it was determined that oxytocin was more advantageous than carbetocin in terms of its effects on diuresis.

Discussion and Conclusion: A prospective scientific study can be conducted regarding the effects of both drugs on diuresis for closer follow-up from the moment of drug administration. No significant difference was found between other results except diuresis.

Keywords: Postpartum Bleeding, Uterotonic, Carbetocin, Oxytocin, Diuresis

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
BEYAN	ii
ÖZET	iii
ABSTRACT	iv
İÇİNDEKİLER	v
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	vii
TABLO VE ŞEKİLLER DİZİNİ	viii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1 Postpartum Kanama.....	2
2.1.1 Etiyoloji.....	4
2.1.1.1 Tonusa bağlı nedenler	4
2.1.1.1.1 Uterin atoni	4
2.1.1.1.2 Uterin inversiyon	5
2.1.1.2 Dokuya bağlı kanama nedenleri.....	6
2.1.1.2.1 Plasenta invazyon anomalileri	6
2.1.1.2.2 Plasenta retansiyonu	8
2.1.1.2.3 Plasenta previa.....	8
2.1.1.2.4 Vasa previa	9
2.1.1.2.5 Plasenta dekolmanı	10
2.1.1.3 Travmaya bağlı nedenler.....	11
2.1.1.4 Koagülasyona bağlı nedenler	12
2.2 Postpartum kanama için yüksek riskli hastalar.....	12
2.3 Postpartum kanama yönetimi.....	14
2.3.1 PPK hastalara genel yaklaşım ve değerlendirme	14
2.3.2 PPK yönetimi	16
2.3.2.1 Hemodinamisi stabil olan hastalara genel yaklaşım	16
2.3.2.2 Hemodinamisi instabil olan hastalara yaklaşım.....	17
2.3.2.3 Primer müdahaleden sonra devam eden kanamalı ve hemodinamisi stabil olan hasta	19
2.3.3 Uterotonikler	20
2.3.3.1 Oksitosin	20
2.3.3.2 Ergot alkaloidleri	22
2.3.3.3 Karbetosin	23
2.3.3.4 Misoprostol	23

2.3.3.5 Traneksamik asit	24
2.3.4 Postpartum kanamanın sonuçları	25
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	27
3 BULGULAR.....	30
3.3 Genel popülasyonda istatistik sonuçlar	30
3.3.1 Vital ve laboratuvar bulgular üzerine.....	32
3.3.2 Uterotonik kullanımı ve diürez üzerine.....	33
3.4 Tahmini kan kaybı <1000 ml olan hastalar	35
3.3 Tahmini kan kaybı miktarı ≥1000 ml olan hastalar	36
4 TARTIŞMA.....	37
6. SONUÇLAR.....	41
7. KAYNAKLAR	42
8. EKLER	48

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

ACOG	:American College of Obstetricians and Gynecologists
ADH	:Vazopresin
CMQCC	: California Maternal Quality Care Collaborative
ĐİK	: Dissemine İntravasküler Koagulasyon
DNA	: Dezoksiribonükleik Asit
FLM testi	: Fetal Akciğer Maturasyon testi (Fetal Lung Maturation)
Hkt	: Hemotakrit
Hb	: Hemoglobin
NASG	:Pnömatik Olmayan Şok Önleyici Giysi(Nonpneumatic Anti-Shock Garment)
PAS	: Plasenta Akreata Spektrumu
Plt	: Trombosit
PPK	: Postpartum Kanama
SMFM	: Society for Maternal-Fetal Medicine
TVUS	: Transvajinal Ultrason

TABLO VE ŞEKİLLER DİZİNİ

Tablo 1. Postpartum kanama kriterleri

Tablo 2. Plasenta invazyonu FİGO evrelemesi

Tablo 3. Hasta kabulü ve doğum risk faktörleri

Tablo 4. Postpartum kanamada vital bulgular

Tablo 5. Maternal erken uyarı kriterleri

Tablo 6. Kanama miktarı hesaplama yöntemleri

Tablo 7. Oksitosin ve vazopresin kimyasal formülü

Tablo 8. Obstetrik olarak oksitosinin kullanımı

Tablo 8. PPK önlemek için ilaç seçenekleri

Tablo 9. Çalışmaya dahil edilme kriterleri

Tablo. 10. Çalışmaya dahil edilmeme kriterleri

Tablo 11. Tahmini Kan Kaybı Hesaplanması

Tablo 12. Her iki subgrupta ek uterotonik olarak kullanılan ilaçlar

Tablo 13. Hastaların demografik verileri

Tablo 14. Genel hastalarda gravida ve parite dağılımı

Tablo 15. Geçirilmiş sezaryen sayısına göre dağılım

Tablo 16. Genel hasta grubunda ek uterotonik kullanımı

Tablo 17. Genel tahmini kan kaybı miktarı

Tablo 18. Oksitosin ve karbetosin grubunda farklı tahmini kanama miktarı olan hastaların dağılımı

Tablo 19. Preoperatif ve postoperatif ortalama arter basıncı ve nabızın her iki gruptaki değişimi

Tablo 20. Preoperatif ve postoperatif hemoglobin ve hemotakrit değişim yüzdesinin her iki gruptaki değişimi

Tablo 21. Genel hastalarda ve ek uterotonik kullanılan grupta servise geldikten sonra 1000 ml diürez için geçen saat değerleri

Tablo 22. Farklı tahmini kanama miktarı olan hastalar için servise geldikten sonra 1000 ml diürez için geçen süre

Tablo 23. 1000 ml altında kanama izlenen hastaların istatistik verileri

Tablo 24. 1000 ve üzerinde tahmini kaybı izlenen hastaların istatistik sonuçlar

Şekil 1. 1000 ml diürez için servise geldikten sonra geçen süreni gösteren grafik

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Postpartum hemoraji özellikle gelişmekte olan ülkelerde %30'dan fazla anne ölümlerinin direkt sebebinin oluşturmaktadır. En çok kullanılan uterotonik ajan oksitosindir. Oksitosinin kısa yarı ömrü olup (sadece 4-10 dakika), devamlı intravenöz infüzyon ile dayanıklı uterotonik etki oluşturmaktadır. Son yıllarda üretilen oksitosin analogu olan, karbetosin, uzun etkili sentetik oktapeptit olup düz kaslarda bulunan oksitosin reseptörlerine bağlanmakta ve bunun sonucu güçlü ve düzenli uterin kontraksiyon sağlamaktadır[1]. 2015 yılında Birleşmiş Milletler tarafından kabul edilen Sürdürülebilir Kalkınma Hedefleri, küresel anne ölüm oranını 2030 yılına kadar 100.000 canlı doğumda 70'in altına indirerek anne sağlığını iyileştirmeyi amaçlıyor. Postpartum kanama (PPK) düşük ve orta gelirli ülkelerde anne ölümlerinin başlıca nedenlerinden biridir. PPK, doğum yapan tüm kadınların yaklaşık %6'sını etkiler. Bu dünyadaki tüm anne ölümlerinin yaklaşık dörtte biri ile ilişkilidir ve en yaygın nedeni uterin atonidir[2]. Bu sebepten çalışmamızın kapsamı hastanemizde postpartum kanama açısından risk faktörü olmayan hastalara uygulanan sezaryen doğumlarda karbetosin ve oksitosin kullanımının postpartum sonuçlarının retrospektif olarak karşılaştırılması olarak belirlendi.

2. GENEL BİLGİLER

Elektif sezaryen, %1 civarında olduğu bildirilen vajinal doğum ile karşılaştırıldığında son derece düşük kan transfüzyon oranı ile ilişkilidir. Buna karşılık, acil sezaryen doğumun daha yüksek bir komplikasyon oranına sahip olduğu gösterilmiştir (%14,5'e karşı %6,8), buna daha yüksek tahmini kan kaybı ve doğum sonrası kanama oranı dâhildir. Bu nedenle, acil veya elektif olmayan sezaryen koşullarında oksitosin yerine rutin karbetosin uygulamasının daha fazla potansiyel yararı olabilir. Karbetosin, sentetik uzun etkili bir oksitosin analogudur (4-10 dakikaya karşılık yarı ömür 40 dakika) [3] Postpartum hemoraji özellikle gelişmekte olan ülkelerde %30'dan fazla anne ölümlerinin direkt sebebini oluşturmaktadır. En çok kullanılan uterotonik ajan oksitosindir. Oksitosinin kısa yarı ömrü olup (sadece 4-10 dakika), devamlı intravenöz infüzyon ile dayanıklı uterotonik etki oluşturmaktadır. Son yıllarda üretilen oksitosin analogu olan, karbetosin, uzun etkili sentetik oktapeptit olup düz kaslarda bulunan oksitosin reseptörlerine bağlanmakta ve bunun sonucu güçlü ve düzenli uterin kontraksiyon sağlamaktadır[1]. 2015 yılında Birleşmiş Milletler tarafından kabul edilen Sürdürülebilir Kalkınma Hedefleri, küresel anne ölüm oranını 2030 yılına kadar 100.000 canlı doğumda 70'in altına indirerek anne sağlığını iyileştirmeyi amaçlıyor. Postpartum kanama (PPK) düşük ve orta gelirli ülkelerde anne ölümlerinin başlıca nedenlerinden biridir. PPK, doğum yapan tüm kadınların yaklaşık %6'sını etkiler. Bu dünyadaki tüm anne ölümlerinin yaklaşık dörtte biri ile ilişkilidir ve en yaygın nedeni uterin atonidir[2]. Karbetosinin elektif sezaryen vakalarında ek uterotonik kullanımını azalttığı gösterilmiştir [4]. Bu sebepten çalışmamızın kapsamı hastanemizde postpartum kanama açısından risk faktörü olmayan hastalara uygulanan elektif sezaryen doğumlarda karbetosin ve oksitosin kullanımının postpartum sonuçlarının retrospektif olarak karşılaştırılması olarak belirlendi.

2.1 Postpartum Kanama

Postpartum kanama gebe hastalarda obstetrik acil bir durumdur. Dünya çapında her yıl postpartum kanama (PPK) geçiren 14 milyon annenin 70000 kadarı ölümle sonuçlanmaktadır. Obstetrik kanama tüm dünyada anne ölüm nedenlerinin başında gelir. Postpartum kanama geçirip sağ kalan kadınlarda sıklıkla akut veya uzun dönemde genel sağlık, reproduktif fonksiyonlar açısından hayat kalitesi kaybı gelişmektedir. PPK ile ilişkili maternal ölüm ile sonuçlanan vakaların büyük kısmı

düşük ve orta gelirli ülkelerde gözlenmekte ve bu durum uygun müdahalelerle büyük ölçüde önlenabilir [5]

Postpartum kanama için en yaygın kullanılan tanım, vajinal doğum sonrası 500 ml'den, sezaryen doğum sonrası 1000 ml'den fazla kanamanın olmasıdır. Ancak yapılan çalışmalar göstermiştir ki, kanama miktarı klinisyenler tarafından sıklıkla olduğundan daha az hesaplanmakta ve bu tanımın kullanılması postpartum kanama tanısında problem yaratmaktadır[6].

Postpartum kanama başlama zamanına bağlı olarak iki gruba ayrılır:

- **Primer veya erken postpartum kanama** doğumdan sonra 24 saat içerisinde gelişen kanamaya denir.
- **Sekonder veya geç postpartum kanama** doğumdan sonra 24 saat sonrası 12 hafta içerisinde gelişen kanamadır.

Bu tez çalışmasında ele alacağımız PPK şekli erken dönemde peripartum zaman zarfında anne ölümlerine daha çok sebebiyet veren primer veya erken postpartum kanamadır.

PPK farklı ulusal ve uluslararası kuruluşlarca tanım olarak farklılık gösterebilmektedir. Aşağıdaki tabloda (Tablo 1.) bu konu ile ilgili hususlardan bahsedilmiştir:

Tablo 1: Postpartum kanama kriterleri

Kuruluş	Belirtilen kriterler
Dünya Sağlık Örgütü [7]	Doğumdan sonraki 24 saat içinde kan kaybı ≥ 500 ml. Şiddetli postpartum kanama: Aynı zaman diliminde ≥ 1000 ml kan kaybı.
Amerikan Obstetri ve Jinekoloji Derneği[8]	Doğum şeklinden bağımsız olarak doğumdan sonraki 24 saat içinde (intrapartum kayıp dahil) kümülatif kan kaybı ≥ 1000 ml veya hipovolemi belirti veya semptomlarının eşlik ettiği kan kaybı.
Kraliyet Kadın Hastalıkları ve Jinekologlar Derneği[9]	Minör PPK (500 ila 1000 ml) ve majör PPK (>1000 ml). Majör PPK orta (1001 ila 2000 ml) veya şiddetli (>2000 ml) içerir.
Uluslararası Uzman Paneli[10]	Postpartum 24 saat içinde birinci basamak uterotonik ajanlar ve uterin masaj dâhil olmak üzere başlangıç önlemlerinin kullanılmasına rağmen devam eden >1000 ml aktif kanama.
Kanada Obstetri ve Jinekoloji Derneği[11]	Hastanın hemodinamik stabilitesini tehdit eden herhangi bir miktarda kanama.
Kaliforniya Anne Bakımı Birliği [12]	Evre 0: Doğum yapan her kadın. Evre 1: Vajinal doğumdan sonra >500 ml veya sezaryen doğumdan sonra >1000 ml kan kaybı; veya hayati belirtilerde değişiklik >15 veya kalp hızı ≥ 110 atım/dakika, kan basıncı $\leq 85/45$ mmHg, O_2 saturasyonu <95 . Evre 2: Toplam kan kaybı <1500 ml ile devam eden kanama. Evre 3: Toplam kan kaybı >1500 ml veya transfüze edilen >2 ünite paketlenmiş eritrosit; veya dengesiz vital bulgular; veya DİK şüphesi.

Fizyolojik olarak doğum sonrası zamanda kanamayı önlemek için lokal ve sistemik birçok değişiklikler gelişmektedir. Hemostaz plasentanın ayrılmasından itibaren oluşmaya başlar. Çünkü uterin kanaması iki mekanizma kontrol edilir:

- ✓ Miyometriyumun kasılmasıyla birlikte plasenta yatağını besleyen kan damarlarını kontraksiyonu ile kan akımının durması
- ✓ Lokal desidual hemostatik faktörlerden doku faktörü ve tip-1 plazminojen aktivatör inhibitörü gibi faktörler dokulardan salınır. Sistemik pıhtılaşma faktörlerinin (trombosit, kandaki pıhtılaşma faktörleri ve s.) etkisi ile lokal tromboz gelişir. Travmatize olmuş kan damarlarında tromboza yol açar ve plasenta yatağına olan kan akışını ciddi şekilde azaltılır

Bu normal fizyolojik mekanizmalardaki anormallikler, masif kanama için yüksek bir potansiyele sahiptir çünkü geç gebelikte uterin arter kan akışı 500 ila 700 ml/dk'dır (hamile olmayan durumda 60 ml/dk'ya karşılık gelir) ve kalp debisinin yaklaşık yüzde 15'ini oluşturur.

2.1.1 Etiyoloji

Postpartum hemoraji etiyojisinden bahsederken İngilizce kaynaklı

4T kısaltması yaygın kullanılmaktadır. Bu kısaltma PPK'nın en yaygın dört nedenini belirlemek ve ele almak için kullanılabilir (uterus atonisi [Tonus]; lacerasyon, hematoma, uterin inversiyon, rüptür [Trauma]; retansiyon plasenta veya plasenta invazyon anomalileri [Tissue (Doku)] ve koagülopati [Trombin])[13].

2.1.1.1 Tonusa bağlı nedenler

Tonusa bağlı nedenlerden uterin atoni ve uterin inversiyon ayırt edilmiştir.

2.1.1.1.1 Uterin atoni

Uterin atoni (yani, doğumdan sonra etkin uterus kasılmasının olmaması) mekanik hemostazın oluşmasını engeller ve PPK vakalarının en az yüzde 80'inden sorumludur. ABD'de yaklaşık 40 doğumdan 1'inde komplikasyon olarak karşılaşılmaktadır[14]. Bu sebepten doğum sırasında plasenta ve eklerinin ayrılmasını müteakiben rutin uterotonik kullanılmaktadır.

Atoni genel olarak *diffüz* ve *fokal* olarak ikiye ayrılır. Diffüz uterin atoni hemostazı fizyolojik olarak mekanik destekleyen faktör olan uterin kasılmanın uterusun bütün

segmentlerinde izlenmemesini tanımlar. Bu atoni şekli genelde uterotonik ajanlara iyi cevap vermektedir. Fokal uterin atoni uterusun fundal kısmını kasılmasına karşın uterin alt segmentte gerekli tonusun oluşmaması ile karakterize edilir. Alt segmentin atonisinin eşlik ettiği postpartum duruma abdominal muayenede ele gelen kontrakte uterin fundus olsa bile ile fokal uterin atoni fark edilmeyebilir. Fokal atoniden şüphelenilen durumlarda vajinal muayene yapılarak serviks değerlendirilerek tanı konulmalıdır.

Geçirilmiş PPK öyküsü ve uzamış doğum eylemi atoni en önemli yatkınlık oluşturan risk faktörlerindendir[15]. Diğer atoni için risk faktörü olarak koryoamniyonit, makrozomik fetüs, polihidramni, geçirilmiş uterin cerrahi, myomatozis uteri, multiparite, çoğul gebelik söylenebilir.

2.1.1.1.2 Uterin inversiyon

Uterin inversiyon fundal uterin atoniye eşlik ederek kendini göstere bilen obstetrik acil durumdur. Fundusun endometrial kaviteye doğru prolabe olması ile karakterizedir. ABD’de 3500 doğumdan 1’inde uterin inversiyon rastlanmaktadır[16]. İnversiyonun patolofizyolojisi daha net olarak anlaşılmamıştır. Doğumun üçüncü evresinde, özellikle fundal plasenta implantasyonu olan hastada uterus atonisi durumunda aşırı kord traksiyonu ve fundal basınç uygulanması (Credé manevrası) sebep olarak gösterilmektedir[17].

Klinik olarak kendisini hafif/şiddetli vajinal kanama, hafif/şiddetli alt abdomende ağrı, Vajinadan çıkan ve ya muayene sırasında serviksten görülen yuvarlak, pürüzsüz uterin fundus, idrar çıkışının olmaması ile gösterebilir.

Tedavide amaç inversiyonu normal anatomiye geri döndürmek, PPK ve şok hali varsa onun tedavisi ve tekrar inversiyonun oluşmasını önlemektir. Hasta hemodinamisi instabil ise ameliyathane ortamına geçilir ve manuel girişim başarısız olursa laparotomiye geçilir. Hemodinamisi stabil olan hastada ilk olarak el vajene konularak yumrukla fundus umblikusa doğru itilerek (Johnson manevrası) yapılmaya çalışılır. Başarısız olunması durumunda nitrogliserin infüzyonu [18], magnezyum sülfat, terbutalin, inhalasyon olarak sevofluran, desfluran, izofluran kullanımı çok iyi uterin relaksasyon sağlamaktadır [19]. Daha öncesinde uterorelaksant olarak halotan kullanımı hastalarda izlenen hepatotoksisite nedeni ile hâlihazırda önerilmemektedir.

Manuel girişimler başarısız olması durumunda acil laparotomiye geçilerek uygun cerrahi girişim yapılır.

2.1.1.2 Dokuya bağlı kanama nedenleri

Dokuya bağlı PPK nedenleri olarak plasenta retansiyonu, plasenta invazyon anomalileri, vaza previa, plasenta dekolmanı, plasenta previanı içerir. Plasental hastalıklar - plasenta previa, plasenta akreata ve vasa previa gebeliğin ikinci yarısında meydana gelen kanamalar ile ilişkilidirler. Rutin gebelik kontrollerinde ultrason muayenesinin yapılması ve bunun yanı sıra ultrasonografik teknolojik gelişmeler yukarıda ismi geçen durumlara tanı koymaya imkan sağlamaktadır[20].

2.1.1.2.1 Plasenta invazyon anomalileri

Plasenta invazyonu klasik klasifikasyonunda üç alt kategoriden oluşmaktadır:

- *Plasenta akreata (veya kreakta)* – Plasental villuslar miyometriyumda sonlanıyor
- *Plasenta inkreakta* – Plasental villuslar miyometriyuma invaze
- *Plasenta perkreakta* – Plasental villuslar miyometriyuma sınırını aşmış uterus serozası ve komşu organlara invazyon göstermekte

Uluslararası Jinekoloji ve Obstetri Federasyonu (FİGO) Plasenta akreata spekturumu (PAS) hastalıklarını Tanı ve Yönetim Konsensus Panelinde (Diagnosis and Management Expert Consensus Panel) aşağıdaki Tabloyu oluşturarak sınıflandırıyor:[21]

Tablo 2. Plasenta invazyonu FİGO evrelemesi [21]

Evre 1	Anormal plasental yapışıklık: plasenta akreata ve ya kreakta
Evre 2	Anormal invaziv plasenta: inkreakta
Evre 3	Anormal invaziv plasenta: perkreakta
• Subtip 3a	Plasenta uterus serozasına sınırlı
• Subtip 3b	Plasenta mesaneye invaze
• Subtip 3c	Plasenta diğer pelvik organ ve dokulara invaze

Plasenta akreata plasenta inkreakta ve perkreataya göre daha sık rastlanmaktadır. Aynı derlemede yapılan çalışmalar sonucunda plasenta anormallikleri arasındaki rastlanma oranı aşağıdaki gibi bildirilmiştir:

- Plasenta akreata – %63
- Plasenta inkreata – %15
- Plasenta perkreata – %22 [22]

Bu plasental invazyon anomalilerinin patojenezi net bilinmemektedir. Artan verilere istinaden şunu söyleye biliriz ki, uterus modellemelerinde invazyon anomalilerine sebep postoperatif oluşan skar formasyonudur. Bu durumlara öncelikle geçirilmiş sezaryen doğum olmakla daha önce geçiriliş uterin rüptür, uterin sineşi ve yapışıklıklar sebebi ile geçirilen cerrahiler örnek gösterilebilir. Jauniaux ve arkadaşları yaptıkları çalışmada sebep olarak normal uterin desidualizasyonunun bozulması ve normal subdesidual miyometriyum katmanlarının ve/veya oluşan skar dokusu ile onların yer değiştirmesi plasental villusların uterus yüzeyine ve insizyon skarına kadar uzanması sonucuna varmışlar[23].

Plasental invazyonların tanısı genellikle antepartum dönemde ikinci ve üçüncü trimesterde yapılan ultrason inceleme sırasında plasenta miyometriyum sınırında çok sayıda plasental lakünlerin görülmesi (güve yeniği görünümü), hiperekojen mesane sınırının kaybı ve ya bozulması, miyometriyal kalınlıktaki değişiklik, mesane ve plasenta arasındaki alanda anormal vaskülarizasyon artışı ile konulabilmektedir.

Plasenta akreata vakalarında doğumun zamanlaması tartışmalıdır ve spesifik klinik durumlara ve plasental invazyonun derecesine bağlıdır[24]. Bahsi geçen durumdaki hastalar için doğum planlanması sezaryen doğum olarak planlanmaktadır.

Robinson ve arkadaşları sundukları çalışmada, gebeliğin 34. haftasında doğumun en uygun olabileceğini ve FLM testi (fetal akciğer maturasyon testi (İngilizce ‘fetal lung maturation’ test’)) belirlenmesi için amniyosentez yapılmasının sonuçları iyileştirmedeğini ve tavsiye edilmediğini öne sürmektedir[25].

Planlanmamış doğum olasılığını azaltmak için, Pacheco ve arkadaşları 34 ve 37 haftalar arasında amniyosentez ile FLM testi yapılmadan, antepartum kanama veya başka bir komplikasyon ortaya çıkmazsa doğum önermektedir. 34 hafta veya sonrasında doğumun zamanlaması konusunda tartışmalar varsa, bu yazarlar acil kanamayı önlemek için servikal açıklık 30 mm'den küçük ve gebelik yaşı 34 haftadan büyük ise sezaryen doğumu önermektedir [26].

2.1.1.2.2 Plasenta retansiyonu

Plasenta retansiyonu doğum sonrası bebeğin doğmasından 30 dakika sonra uterin kavite içerisinde komplet veya parsiyel plasenta dokusunun kalması durumunu tanımlar. Bahsi geçen durumun insidans ve önemi dünya çapında ülkeden ülkeye farklılık göstermektedir.

Daha az gelişmiş ülkelerde plasenta retansiyonu tüm doğumların %0,1 oranında görülmekte, fakat ölüm oranı yüzde 10-a kadar yükselebilmektedir. Birçok gelişmiş ülkede, bu oran daha yüksek görülmekte (tüm vajinal doğumlarda %3), ama nadiren ölümle ilişkilendirilir. 3 formu mevcuttur: *plasenta adherens* (plasentanın olduğu uterin segmentte kontraksiyonun olmaması), *hapsolmuş plasenta* (serviksin kapanması ile plasentanın içerde hapsolması) ve *parsiyel akreata* (plasentanın küçük bir kısmında invazyon anomalisi). Bu formaların hepsi manuel olarak çıkarılarak tedavisi mümkündür[27].

2.1.1.2.3 Plasenta previa

Plasenta previa endoservikal os üzerinde yerleşmiş plasentayı tanımlar. Öncesinde plasenta previalar komplet, *parsiyel* ve internal osa ne kadar yaklaşmasına ve servikal osu kapatma duruma göre *marjinal plasenta previa* olarak adlandırılmakta idi. Fakat transvajinal ultrasonografi kullanımı plasentanın yerleşim yerini, plasenta kaudal köşesinin ve servikal osun lokalizasyonu ile ilgili yeterli bilgi sağlamaktadır. Bunun için, terminoloji modifiye edilerek “*parsiyel*” ve “*marjinal*” tanımları çıkarıldı. Eski klasifikasyon yerine endoservikal os üzerine yerleşen tüm plasentalar *plasenta previa* ve diğer osa yaklaşan; ama endoservikal osu kapatmayan durumlara ise *aşağı yerleşimli plasenta* terimi kullanılır. Buna göre plasenta internal servikal osun 3,2 cm üzerinde ve ya 1,3 cm uzağında yerleşiyor ise aşağı yerleşimli plasenta olarak değerlendirilmesi gerekmektedir. Tanıda klasik tanım “ağrısız kanama” olarak karşımıza çıkmaktadır[20].

Serviks ve plasenta arasındaki ilişki gestasyonel süreç boyunca değişmektedir. Zamanla plasenta serviksten uzaklaşmaktadır. 20. gestasyonel haftada plasenta previa tanısı alan hastaların sadece %10-20 kısmı plasenta previa olarak üçüncü trimestere ulaşmaktadır[28].

Plasental miyometriyal invazyon eşlik etmediği sürece postpartum hemorajiden daha çok antepartum vajinal kanamalar daha çok izlenmekte, bu durum da gebelik takibi sırasında komplikasyonlar açısından yakın takip gerektirmektedir.

Sistematik incelemelerde, plasenta previanın prevalansı 1000 doğumda 4 ila 5'tir ancak dünya genelinde değişiklik gösterir; bu varyasyonun nedenleri açık değildir[29].

Risk faktörleri olarak geçirilmiş plasenta previa öyküsü, geçirilmiş sezaryen doğum öyküsü, çoğul gebelikler [30], geçirilmiş uterin cerrahi, multiparite, ileri anne yaşı, İVF, sigara kullanımı, erkek fetüs, kokain bağımlılığı olarak söylenebilir.

Bazı araştırmacılar üçüncü trimesterde transvajinal ultrasonda (TVUS) serviksin 2 cm yakınlığında plasenta izlenen hastaların çoğunda sezaryen doğum önerilmektedir. Çünkü plasenta köşesi 2 santimetreden daha fazla endoservikal osa yakın yerleşen kadınlar yüzde 90'dan fazla olacak oranda sezaryen doğum gerekti. Diğer yandan plasantanın internal osa 2 cm ve üzerinde olan yakınlığı izlenen hastaların yüzde 63'ü normal vajinal yolla doğum gerçekleştirdiler[31].

ACOG ve Maternal-Fetal Tıp Derneği'nin (SMFM) tavsiyeleri ile uyumlu olarak komplike olmayan plasenta previa tanımlı gebeliklerde 36+0 ila 37+6 gebelik haftalarında sezaryenle doğum gerçekleştiriyoruz[32, 33].

2.1.1.2.4 Vasa previa

Vaza previa fetal damarların fetal membranların dışarıda üzeri umbilikal kord veya plasenta tarafından korunmadan endoservikal osun üzerinde veya yakınlığında yerleşmesi ile seyreden durumdur. Bu durum 1/2500'den 1/5000'e kadar sıklıkla gebeliklerde rastlanmaktadır. Patofizyoloji kesin anlaşılmış değil; fakat plasenta previa ile birlikte daha çok görülmektedir. Risk faktörleri olarak aksesuar plasenta veya plasenta bilobata, velamentöz kord, previa veya aşağı yerleşimli ve çoğul gebelik söylenebilir[20].

Vasa previalı gebelikler sezaryen ile doğurtulmalıdır[34]. Bu hastalar için 34+0/7 ila 35+6/7 gebelik haftalarında doğum öneren bir karar analizini mevcut [35]. Preterm eylem riski mevcut ise acil sezaryen planlanması gerekiyor.

Kısa bir serviks (<30 mm) veya erken doğum tehdidi nedeniyle yakın doğum olası görünüyorsa, 32+0 veya 33+0 haftalarında daha erken planlanmış doğum makuldür[36].

2.1.1.2.5 Plasenta dekolmanı

Toplumda gebeliklerde plasenta dekolmanının genel insidansı yaklaşık olarak 1000 doğumda 3 ila 10'dur[37].Kronik ve akut olarak kendini göstermektedir. Fakat peripartum dönemde maternal ve fetal olumsuz etki yaparak şiddetli kanama sebep olması nedeni ile burada akut dekolman plasenta ele alınacaktır. Prematür plasentanın uterin desiduadaan ayrılmasının akut nedeni, desidua basalis'teki plasentayı kanlandıran maternal uterin damarların rüptürüdür.

Risk faktörleri olarak literatürde farklı çalışmalarda geçirilmiş dekolman öyküsü[38], hipertansiyon[39], şiddetli preeklampsi, kokain kullanımı, uterin sineşi gibi kazanılmış yapısal bozukluk ve konjenital uterin anomaliler, sigara kullanımı[40], COVID-19[41], alfa fetoprotein ve beta hcg yüksekliğinin[42] gibi faktörlerin etkin olduğu gösterilmiştir.

Geçirilmiş dekolman plasenta öyküsü 10 ila 15 kat daha yüksek tekrarlama riskleri ile dekolman plasenta için en güçlü risk faktörüdür[38].

Hipertansiyonu olan hastalarda, normotansif hastalara kıyasla beş kat daha fazla şiddetli dekolman riski vardır[39].

Akut plasenta dekolmanı olan hastalar klasik olarak öyküde ani başlayan vajinal kanama, hafif ila orta şiddette olan karın ağrısı ve uterin kontraksiyonlar ile kliniğe başvururlar.

Karın ağrısının şiddeti, dekolmanın ciddiyetinin yararlı bir göstergesidir ve buna bağlı olarak anne ve fetus morbidite ve mortalite riski ile koreledir[43].

Dekolmanların yüzde 10 ila 20'sinde, hastalar yalnızca uterus kasılmaları veya uterusu olan hassasiyet nedeniyle muayeneye gelirler, vajinal kanama olmaz veya çok az olur ve karın ağrısı olmaz. Gizli dekolman olarak adlandırılan bu durumlarda, uterusu kanayan kanın tamamı veya çoğu, serviks ve vajinadan kanamak yerine fetal membranlar ve desidua arasında sıkışıp kalır[44].

Laboratuvar testlerinden fibrinojen seviyesi kanamanın ciddiyeti ile en iyi korelasyon gösteren testtir[45]. Saptanan laboratuvar bulgular plasentanın dekolman derecesi ile ilişkilidir. Küçük bir plasental alanda gelişen dekolman durumu, yaygın olarak kullanılan hemostaz testlerindeki herhangi bir anormallik ile ilişkili olmayabilirken, yüzde 50'den fazla dekole plasenta, dissemine intravasküler koagülasyon (DİK) ile

sonuçlanabilir. DİK fetüsün ölümüyle gerçekleşen gebelik kaybının yüzde 10 ila 20'sinde mevcuttur. Pıhtılaşma kusurları, birkaç saat içinde ve hatta dakikalar içinde hızla gelişebilmektedir[44].

Plasenta dekolmanının akut fazında abdominal ultrasonografik muayenede hemorajik birikim çevredeki plasenta dokusuna benzer görünümde izoekoik izlenir. Bu açıdan tanı konulması güçleşir. Biriken kan en yaygın üç yer: subkoryonik (plasenta ve membranlar arasında), retroplasental (plasenta ve miyometriyum arasında) ve preplasental (plasenta ve amniyotik sıvı arasında) alanlarda toplanır[46].

Şiddetli plasenta dekolmanı obstetrik acildir. Acil sezaryen endikasyonudur. Maternal ve fetal etkileri, klinik olarak kanama ile giden diğer acil obstetrik patolojik Tablolar ile uyumludur.

2.1.1.3 Travmaya bağlı nedenler

Normal vajinal veya sezaryen doğumda gelişen vulva, vajen, serviks, uterusu oluşan rüptür, laserasyonlar ve epizyotomiye bağlı iyatrojenik travmatik kanamalı durumlar bu grupta toplanır. Masif PPK geçiren 349 masif vakası serisinde (yani, >2500 ml ve/veya ≥ 5 ünite eritrosit transfüzyonu), travma en yaygın nedendi ve tek başına atoniye kıyasla yüzde 23'e karşı yüzde 55 ile en büyük grubu oluşturmuyordu[47].

Normal vajinal doğumdan sonra vulvar ve vajinal hematoma gelişmesinden ötürü dikkatli bir vajinal muayene yapılmalıdır. Sezaryen doğumlardan sonra genelde kanama uterin insizyon köşelerinde olmaktadır. Bu da ödematoz olan uterin alt segmentte spontan yırtılmalarla komplike hal alabilmektedir. Uterin insizyonun çok aşağıda olması, fetal makrozomi, normal doğum için takip edildikten sonra sezaryene geçilen olgular, uzamış eylem, uterin insizyonun küçük olması travmaya bağlı kanamalara sebebiyet vermektedir. Sezaryen sırasında uterus sütüre edildikten sonra broad ligament içerisinde dolgunlaşma izlenmesi, retroperitoneal alanda artan hacim ise retroperitoneal alana olan hemorajiden haber verir.

Normal doğumlarda median epizyotomi, oksiput posterior fetüs, operatif vajinal doğum perineal travmaya sebep olarak şiddetli postpartum kanama için yüksek risk taşımaktadır[48].

2.1.1.4 Koagülasyona bağlı nedenler

Kazanılmış ve ya konjenital kanama diyatezi, koagülopati veya trombosit disfonksiyonu olan hastalar PPK için yüksek risk grubundadırlar. Koagülopati (azalmış hemostaz hali), Amerika Birleşik Devletleri'nde yaklaşık 500 doğumdan 1'ini komplike eder ve PPK vakalarının yüzde 7'sinden sorumludur[14].

Edinilen koagülopatiler için riskli gruplar:

- ✓ HELLP sendromu
- ✓ von Willebrand hastalığı
- ✓ Amniyotik sıvı embolisi
- ✓ Plasenta dekolmanı
- ✓ Preeklampsi
- ✓ Sepsis
- ✓ İntrauterin ex fetüs

Akut doğum postpartum kanamada tanı amaçlı aşağıdakilerden bir veya daha fazlasının görüldüğü hastalarda koagülopatiden şüphelenilmelidir:

- ✓ düşük fibrinojen düzeyi (<300 mg/dl)
- ✓ trombositopeni (<100.000)
- ✓ uzamış PT (INR $>1,5$)
- ✓ uzamış aPTT

2.2 Postpartum kanama için yüksek riskli hastalar

Etiyolojisine bağlı olarak postpartum kanama olgularına çalışılan hastane personel ekibinin organizasyonu, acil müdahalesi durumlarına adapte olmaları için klinikte acil durum simülasyonu uygulanması önerilmektedir[49].

Seçilmiş yüksek riskli hasta grupları [49, 50]:

- ✓ Kan naklini kabul etmeyen hastalar
- ✓ PAS hastalar (Plasenta akreata spektrumu)
- ✓ Plasenta previalı hastalar
- ✓ Kanama bozukluğu olan hastalar (Von Willebrand hastalığı, hemofili, konjenital faktör XIII eksikliği, sınıflandırılmamış kanama bozukluğu)
- ✓ Trombositopenisi olan hastalar
- ✓ Anemisi olan hastalar

Yukarıda bahsi geçen hastalar, özellikle plasenta invazyonu tanısı mevcut ise multidisipliner yaklaşılmalı ve üroloji, anestezi, yoğun bakım, perinatoloji,

neonatoloji, kan bankası birimi olan üçüncü basamak hastanede doğum gerçekleştirilmesi gerektiği yönünde hasta bilgilendirilmelidir.

CMQCC (California Maternal Quality Care Collaborative) 2022 tarihli kalite iyileştirme rehberinde postpartum kanama düşünülen hastalar için hastanın kabulü ve doğumda oluşan riskleri aşağıdaki tablodaki gibi sunmuştur (Tablo 3.)[49].

Postpartum kanama yönetiminde en fazla önem arz eden basamak erken tanıdır. Bu sebepten ötürü postpartum kanama nedeni oluşabilmesi muhtemel mortalite ve morbidite oranını minimum seviyeye indirmek için hastaların antepartum detaylı anamnezi ve öyküsü alınmalıdır.

Hastanın öyküsüne hâkim olduktan sonra risk faktörleri daha rasyonel tahmin edilerek, postpartum

kanamaların önüne geçilmesi mümkün olabilir.

Tablo 3. Hasta kabulü ve doğum risk faktörleri[49]

<i>HASTA KABULÜ VE DOĞUM RİSK FAKTÖRLERİ</i>		
<i>DÜŞÜK RİSK</i>	<i>ORTA RİSK</i>	<i>YÜKSEK RİSK</i>
<i>Kanama monitörizasyonu Rutin obstetrik bakım</i>	<i>Yoğun bakım ekibini bilgilendirin Personel ekibini risk faktörleri ile ilgili bilgilendir</i>	<i>Yoğun bakım ekibini bilgilendirin Anesteziyi doğuma dahil olması için organize edin</i>
<i>Kan bankasında cross örneği bulunsun</i>	<i>Kan grubu hazırlığı yapın</i>	<i>2 ünite ES elde hazır olmalı</i>
<i>Uterin insizyon öyküsü yok</i>	<i>Geçirilmiş uterin cerrahi veya sezaryen</i>	<i>Plasenta previa, aşağı yerleşimli plasenta</i>
<i>Tekil gebelik</i>	<i>Çoğul gebelik</i>	<i>Şüpheli veya bilinen plasenta akreata spektrumu</i>
<i>4 ve altında vajinal doğum</i>	<i>4 üzeri vajinal doğum</i>	<i>Dekolman veya aktif kanama</i>
<i>Bilinen kanamalı hastalık</i>	<i>Koriyoamniyonit</i>	<i>Bilinen koagulopati</i>
<i>PPK öyküsü yok</i>	<i>PPK öyküsü</i>	<i>1'den fazla geçirilmiş PPK</i>
	<i>Büyük uterin fibroid</i>	<i>HELLP sendromu</i>
	<i>Plt >50-100,000</i>	<i>Plt <50000</i>
	<i>Hkt <%30 Hb <10</i>	<i>Hkt <%24 Hb <8</i>
	<i>Polihidramni</i>	<i>İUEX fetüs</i>
	<i>>37hafta veya 41< hafta gebelik</i>	<i>2 veya daha fazla orta risk faktörü</i>
	<i>Preeklampsi</i>	<i>Aktif kanama</i>
	<i>Uzamış eylem ve ya induksiyon(>24 saat)</i>	<i>>1 ped/saat aktif vajinal kanama veya 6 cm ve üzeri koagulum</i>
	<i>Acil sezaryen (özellikle normal doğum 2. evreden sonra)</i>	<i>Plasenta retansiyonu</i>
	<i>Operatif vajinal doğum</i>	<i>Alt transvers uterin insizyon dışı sezaryen</i>
	<i>Genital traktta travma (3. ve 4. evre laserasyon)</i>	<i>Genel anestezi almak</i>
	<i>Normal doğumda 500-1000 ml vajinal kanama</i>	<i>1000 ml ve üzeri kan kaybı</i>
		<i>Uterin rüptür</i>

2.3 Postpartum kanama yönetimi

2.3.1 PPK hastalara genel yaklaşım ve değerlendirme

PPK yönetiminde hastanın ilk muayenedeki vital bulguları önem taşımaktadır. Vital bulgular vajinal kanama ile korele olarak kendisini gösterir. Aşağıdaki tabloda ilgili durum ile alakadar bulgulardan bahsedilmiştir(Tablo 4.)

Tablo 4. Postpartum kanamada vital bulgular

Kan kaybı	Sistolik kan basıncı	Bulgular
10–15% (500- 1000ml)	≥90 mmHg	Çarpıntı, baş dönmesi, kalp atış hızında hiç değişiklik yok veya hafif artış
15–25% (1000- 1500ml)	80-90 mmHg	Halsizlik, terleme, taşikardi (100 ila 120 atım/dakika), takipne (solunum hızı 20 ila 24)
25-35% (1500- 2000ml)	70-80 mmHg	Huzursuzluk, konfüzyon, solgunluk, oligüri, taşikardi (120 ila 140 atım/dakika), soğuk ve nemli cilt
35-45% (2000-3000ml)	50-70 mmHg	Dispne, letarji, anüri, çökmek, taşikardi (>140 atım/dakika)

Postpartum kanamaya bağlı mortalite ile sonuçlanan doğumların bir kısmında hastalar hiçbir risk grubuna girmeyen (veya düşük riskli grupta olan) hastalardır. Bu sebepten hastanın klinik olarak gözlemlerken dikkatten kaçmaması adına ACOG tarafından belli uyarı kriterleri oluşturulmuştur (Tablo 5.)

Tablo 5. Maternal erken uyarı kriterleri [51]

Sistolik kan basıncı (mmHg)	<90 veya >160
Diyastolik kan basıncı (mmHg)	>100
Nabız (dakikada atım sayısı)	<50 veya >120
Solunum hızı (dakikada nefes sayısı)	<10 ve ya >30
Oda havasına oksijen satürasyonu, %	<95
Oligüri, ml/saat ≥2 saat	<35
Maternal ajitasyon, kafa karışıklığı veya tepkisizlik; tekrarlamayan bir baş ağrısı veya nefes darlığı bildiren preeklampsili hasta	

Bu tetikleyiciler, bir obstetrik klinisyenin karşılaşabileceği her olası klinik senaryoyu ele alamaz ve klinik yargının yerini almamalıdır. Temel bir güvenlik ilkesi olarak, hasta başı hemşireleri her zaman endişelerini herhangi bir noktada dile getirmek konusunda kendilerini rahat hissetmelidir[51].

Nabız sayısının sistolik kan basıncına bölünmesiyle hesaplanan şok indeksi (Şİ) , travma ve sepsis hastalarında hemodinamik instabilite ve hipovoleminin bir göstergesidir. Sağlıklı, gebe olmayan yetişkinler için normal aralık 0,5 ila 0,7'dir.[52] 0,9 ve üzeri hesaplanan şok indeksi, artan mortalite ile ilişkilendirilmiştir [53].

Masif transfüzyon protokolüne geçmek için etmek için bir tetik değer Şİ $\geq 1,4$ kullanılmıştır [54].

PPK miktarını arttırdığını bildiğimiz sebepler olmasına rağmen PPK durumu önceden öngörülebilir bir durum değildir. Bilinen birçok faktöre rağmen postpartum kanaması olan hastaların 2/3'ünde öngörülebilir hiçbir risk faktörü saptanmamıştır[55].

Vajinal kanama miktarının doğru takibi ister vajinal isterse de sezaryen doğumda PPK açısından önem arz etmektedir. Oluşan vajinal kanamayı daha net belirlemek için birçok farklı yöntemler belirlenmiştir.

Tablo 6. Kanama miktarı hesaplama yöntemleri

Volumetri	Kan ölçekli kaplarda ve ya uygun örtü kullanılarak biriktirilir. (mesela V-drape hasta yatak örtüsü)
Görsel skalalar(Posterler)	Yatak bezi, ped, spanç gibi malzemelerin kanla ne kadar ıslanmasına göre hesaplanan tahmini miktardır. Yoğun kanamalar için kullanımı önerilmemektedir.
Gravimetre	Kanlı örtüler ve spançların kuru ve ıslak ağırlıkları tartılır ve sonuçlar karşılaştırılarak kanama miktarı hesaplanır.
Kolorimetre	Telefondan yönetilen uygulama ile taranan kanama alanının renk skalasındaki kırmızı renk yoğunluğuna istinaden kaybedilen hemoglobin değeri ve buna karşılık gelen kan miktarı hesaplanır.

Kanama takibi doğum yapan herkes için rutin uygulanmalı, sadece postpartum kanamalı hastalar için hesaplanmamalıdır.

Gallos ve arkadaşlarının mayıs, 2023'de yayınladığı çalışma Afrikada, Kenya, Nijerya, Güney Afrika ve Tanzania'da 210.132 hastanın vajinal doğum yaptığı toplam 80 ikinci düzey hastane kalibre edilmiş bir kan toplayan hasta örtüsü ve bir dizi birinci basamak tedavi (örneğin, uterin masaj, uterotonik ilaçlar, traneksamik asit) nihai olumsuz sonuçları (≥ 1000 ml kan kaybı, kanama için laparotomi, kanama nedeniyle anne ölümü) yüzde 60 oranında azalttı (yüzde 1,6'ya karşı yüzde 4,3)[56].

Derin laserasyon onarımında, uterus inversiyonunun düzeltilmesinde, plasental retansiyona dair ürünlerin çıkarılması için gerekirse analjezi sağlanmasına yardımcı olmak için veya cerrahi eksplorasyon endike ise, anestezi yardımı ile hastanın ameliyathaneye transferi endike olabilmektedir[57].

PPK uterus atonisine bağılı ise tedavi yöntemleri arasında uterotonik ajanlarla medikal tedavi, uterus tamponadı, pelvik arter embolizasyonu ve cerrahi tedavi yer alır.

Doğumun üçüncü evresinin aktif yönetimi ile ekspektan yaklaşımı karşılaştıran randomize çalışmaların bir meta-analizinde, doğumun üçüncü evresinin aktif yönetimi aşağıdaki durumlar için riski oranını azaltmıştır[58]:

- ✓ PPK >1000 ml (1000'de 8'e karşı 24; bağılı risk [RR] 0,34, %95 GA 0,14-0,87)
- ✓ PPK >500 ml (1000'de 50'ye karşı 145; RR 0,34, %95 GA 0,27-0,44)
- ✓ Postpartum maternal hemoglobin <9 g/dL (1000'de 36'ya karşı 71; RR 0,50, %95 GA 0,30-0,83)
- ✓ Maternal kan transfüzyonu (%1'e karşı %2,9; RR 0,35, %95 GA 0,22-0,55)
- ✓ Üçüncü evrede, ilk 24 saat içinde terapötik uterotonik kullanımı veya her ikisi (yüzde 3,9'a karşı yüzde 21,1; RR 0,19, %95 GA 0,15-0,23)

Ayrıca, doğumda ortalama maternal kan kaybında orta düzeyde bir azalma ile sonuçlandı (ortalama fark -79 ml, %95 GA -96 ila -62 ml).

Uterotonik uygulaması ön omuzun doğumundan, yenidoğanın doğumundan veya plasentanın atılmasından hemen sonra uygulanır[59]. Omuz distosisi varsa şiddetlendirebileceğinden, özellikle vajinal doğumda ön omuzun doğumundan hemen sonra uterotonik ilaçların uygulanması önerilmemektedir.

Vajinal doğumdan sonra uterus masajına ilişkin randomize çalışmaların (üç çalışma, 3842 tekil gebelik) bu meta-analizinde, oksitosin profilaksisi ve kontrollü kord traksiyonu (kan kaybı ≥ 500 ml: 5,9'a karşı) almış doğum yapan hastalara uygulanan uterin masajın postpartum kanamayı azaltmadığı gösterilmiştir (yüzde 4,0, RR 1,09, %95 GA 0,33-3,64; düşük kaliteli kanıt) [60]

2.3.2 PPK yönetimi

Genel yaklaşım olarak kanama miktarına binaen hastaların medikal tedavisini 3 grupta toplayabiliriz. Şöyle ki hastalar kaybedilen kan miktarına göre:

- ✓ Kan kaybı vajinal doğumda >500 ml veya sezaryen doğumda >1000 ml fakat devam eden <1500 ml kanamalar
- ✓ Devam eden kanama ile kan kaybı >1500 ml
- ✓ Tıbbi ve minimal invaziv müdahalelere rağmen devam eden >1500 ml kanama

2.3.2.1 Hemodinamisi stabil olan hastalara genel yaklaşım

Primer hedefler:

- ✓ Hayati organların hipoperfüzyonunu önlemek için yeterli dolaşım hacmini sağlayın
- ✓ Yeterli doku oksijenasyonunu sağlayın
- ✓ Koagülopatiyi tanımlayıp, düzeltin
- ✓ Postpartum kanamanın obstetrik nedenini ortadan kaldırın

Tüm hastalar PPK açısından takip edilmekte ise bu durumun hipovolemik durum olduğunu dikkate alarak, yeterli perfüzyon için gerekli volümü sağlamak amacı ile kristaloid ile başlangıç dolaşım desteği almalıdır (ilk seçenek Ringer solüsyonu). Şiddetli kanaması olanlarda kan temin edilince kan transfüzyonuna geçilmesi önerilir. Traneksamik asitin erken dönemde yükleme infüzyon olarak verilmesi kanamaya bağlı ölüm riskini azaltabilir.

- ✓ *Atoni* – Doğum sonu kanamanın en yaygın nedeni olan atoninin tedavisi hem doğum şekline hem de kanamanın şiddetinden etkilenir. Vajinal doğumdan sonra, atoni tedavisi uterotonik ilaçlar ve minimal invaziv prosedürlerle (*intrauterin balon tamponad, vakumla indüklenen uterin tamponad*) başlar ve kanama kontrol altına alınamıyor ise daha invaziv prosedürlere (*uterin arter embolizasyonu veya cerrahi müdahale*) geçilir. Sezaryen doğumda atoniyi tedavi etmek için karın zaten açık olduğu için kanamayı kontrol etmeye yönelik cerrahi prosedürler (*uterin arter ve hipogastrik arter ligasyonu, uterin kompresyon sütürleri*) uygulanır. Histerektomi, PPK hiçbir şekilde kontrol edilemediği durumlarda kesin tedavi şeklidir.
- ✓ *Travma* - kanama bölgesine uygun olarak transvajinal veya transabdominal yaklaşımla cerrahi olarak kontrol edilir.
- ✓ *Plasenta retansiyonu* - sezaryen doğumda palpasyonla veya vajinal doğumdan sonra palpasyonla belirlenebilir. Manüel olarak veya aletler yardımı ile (örneğin plasenta forsepsi, küret) çıkarılabilir.
- ✓ *Koagülopati* – Pıhtılaşma faktörü eksikliklerini düzeltmek için kan ürünleri ve/veya koagülasyon faktörlerinin transfüzyonu tedavi edilir. Pıhtılaşma bozukluğuna sebep olan durumlar (DİK, HELLP, konjenital pıhtılaşma bozuklukları) uygun tedavi için ayrıntılı olarak gözden geçirilir.

2.3.2.2 Hemodinamisi instabil olan hastalara yaklaşım

Genel yaklaşımın dışında klinik durumu değerlendirdiğimizde hemodinamik olarak stabil olmayan hastalar için aşağıdaki hususlar geçerli olmaktadır:

- ✓ *Hastayı müdahaleye müsait bir alana taşıyın* – Aktif kanaması olan koagülopatik durumdaki stabil olmayan hastalar, resüsitasyon ve acil cerrahi için en uygun alanda yönetilmelidir(örneğin ameliyathane, müdahale yapılabilecek doğum masası).
- ✓ *Mümkün olan en kısa sürede kan ve kan ürünleri transfüzyonu yapın* –Transfüzyon kan kaybına uygun olarak artırılmalıdır. Bu gibi durumlarda, hastanelere spesifik geliştirilmiş transfüzyona yönelik standartlaştırılmış kurumsal yaklaşım erken müdahalede zaman kazandırabilmektedir.
- ✓ *Hipofibrinojenemi düzeltin* – Hasta son derece düşük fibrinojen seviyesiyle (50 ila 100 mg/dL) ciddi şekilde koagülopatik mevcutsa kriyopresipitat ve/veya diğer yüksek konsantrasyonlu fibrinojen ürünleri (örn. fibrinojen konsantresi) uygulanabilir. Tam kan ve taze donmuş plazma, aşırı hacimli infüzyon yapılmıyor ise fibrinojen seviyesini normal aralığa (ideal olarak 200 mg/dL'den fazla) yükseltmemektedir.
- ✓ *Mekanik önlemlerle zaman kazanın* – Genel anestezi ve cerrahi stresin daha iyi tolere edildiği bir noktaya kadar hastanın resüsitasyonuna izin verir. Bu müdahaleler arasında bimanuel uterin kompresyon, intrauterin tamponad ve aortik kompresyon söylenebilir.
- ✓ *Rahim içi tamponad* - rahim içi balon (örneğin, Bakri balon, Foley kateter) tampon veya düşük seviyeli vakum cihazı ile yapılabilir. İntrauterin tamponata erken başvurunun vajinal doğumdan sonra veya sezaryen doğumdan sonra karın kapatıldıktan sonra devam eden uterus kan kaybını azaltmak için yararlı olabileceğine ve bu önlemin değerlendirme, stabilizasyon ve resüsitatif prosedürlerin başlatılması için ek zaman sağlayacağı düşünülmektedir. Bazı durumlarda intrauterin tamponad, doğum sonu kanamanın cerrahi tedavisine olan ihtiyacı ortadan kaldırabilir.[61] Sezaryen doğumda kanaması devam eden ve halen laparotomik kesisi açık olan hastalarda geçici önlemler, kompresyon sütürleri ve damar ligasyonu intrakaviter tamponada göre daha dramatik fark yaratabilir.
- ✓ *Histerektominin Rolü* – Plasenta akreata spektrumunda (PAS) veya büyük uterin rüptür sebebiyle şiddetli kanaması olan hastalarda, erken histerektomi düşünülebilir. Ancak, atoni vakalarında histerektomi genellikle ilk tercih değildir. Bu tür hastalarda genellikle medikal tedaviler ve daha az invaziv cerrahi müdahaleler etkili olabilir. Kanamayı kontrol etmek amacıyla acil histerektomi

gereken koagülopatili (örneğin, DİK) hastalarda, ameliyat esnasında eş zamanlı kan ürünü tedavisi gereklidir.

Dirençli kanaması olan stabil olmayan hastaları ameliyathane masasında tutulması tekrar müdahale olma ihtimaline karşın faydalı olabilir. Örneğin asit-baz denge düzenlemesi, sıvı hacmi, elektrolit seviyeleri ve kan ürünleri desteği gibi önlemler için reanimasyon ekibinden yardım alınabilir.

2.3.2.3 Primer müdahaleden sonra devam eden kanamalı ve hemodinamisi stabil olan hasta

Bu şekilde genel durumları stabil olan hastalara sekonder müdahale amaçlı yapılan önlemlerden birisi de arteriyel embolizasyon. Kan replasmanı kapasitesi devam eden kanama miktarı artmış, hemodinamik olarak stabil, devam eden kanamalı hastalar için etkili bir tedavi yöntemi olarak arteriyel embolizasyon denenebilir.

20 gözlemsel çalışmanın (1739 hasta) sistematik bir incelemesinde, tek bir arteriyel embolizasyon prosedürü vakaların %89'unda efektif oldu. %4'ünde yeniden embolizasyon gerekli oldu ve birincil olarak embolizasyon başarısızlığından sonra %7'sinde histerektomi gerekli oldu.[62] Bu çalışmalardaki hastaların %62'si sezaryen doğumdan sonra gelişen durumdu.

Genel olarak, arteriyel embolizasyon, stabil olmayan hastalarda denenmemeli ve nedeni bilinmeyen PPK'ya müdahale için yönetmek için acil bir prosedür olarak görülmemelidir.

PPK kesin tedavisinin mümkün olmadığı veya kaynak yetersizliği nedeniyle gecikeceği ambulanslarda ve tesislerde, *pnömatik olmayan bir şok önleyici giysinin (NASG)* kullanılması kanamayı azaltabilir, hastaları iyileşene kadar stabilize edebilir. Uygun bir sevk veya üçüncül bir tesise transfer edilir ve hipovolemik şoktan ölüm oranı azalır.[63-67] Minimum eğitim ile NASG iki dakika içinde uygulanabilir ve tekrar kullanılabilir.

Transfüzyon sonrası tromboprofilaksi — PPK, özellikle doku travması ve/veya transfüzyonu olan hastalarda venöz tromboembolizm gelişimi için bir risk faktörüdür.[68, 69] Bu nedenlerle, PPK için kan transfüzyonu yapılan tüm hastalar için mümkün olan en kısa sürede mekanik tromboprofilaksiye (kademeli kompresyon çorapları veya pnömatik kompresyon cihazı) başlayın ve taburcu olana kadar tromboprofilaksiye devam edin[70].

Kanama kontrol edildikten ve pıhtılaşma testleri normal seviyeye ulaştıktan 12 ila 24 saat sonra farmakolojik tromboprofilaksi eklenmesi önerilmektedir[71].

2.3.3 Uterotonikler

Günümüzde postpartum kanamalı hastaların %80'lik kısmı atoni primer sebeptir [14]. Bu sebepten dolayı PPK ilk müdahale olarak hastanın şok resüsitasyonu yanı sıra ilkin başlayan medikal tedavi araçlarında uterotonikler önemli yer tutmaktadır. Dünya tarihinde en eski kullanılan uterotonik *Claviceps purpurea*'dan üretilen ergot alkaloidleridir. Ergot türevi ilaçlar tıbbi amaçla uterotonik olarak düşük dozlarda kullanılmış ve 1582 yılında tarihte ilk kez alman botanikçi, doktor Adam Lonicer kendi '*Kreuterbuch*' isimli kitabında ilaç olarak bahsetmiştir[72].

2.3.3.1 Oksitosin

Oksitosin peptid hormon ve nöromediyatör gibi doğal yollarla hipotalamusun paraventriküler çekirdeğinde sentezlenmekte ve posterior hipofiz veya nörohipofizden kan dolaşımına salınmaktadır[73]. Sinir uyarıları supraoptik ve paraventriküler çekirdeklerden kaynaklanan lifler boyunca aşağıya doğru iletildiğinde, hormon zaman geçirmeden, sinir sonlanımındaki salgı granüllerinden olağan salgı mekanizması olan ekzositozla salıverilir ve emilerek komşu kılcal damarların içine geçer[74].

Nöral olmayan birkaç oksitosin kaynağı da (adrenal medulla, plasenta, korpus luteum, timüs, retina, pankreas, osteoblast ve testislerin Leyding interstitial hücrelerinde) bulunmaktadır[75].

Oksitosin ve ADH (vazopresin) her biri dokuzar aminoasit içeren polipeptitlerdir. Amino asit dizilimleri aşağıdaki şekildedir:

Tablo 7. Oksitosin ve vazopresin kimyasal formülü

VAZOPRESİN:	Cys-Tyr-Phe-Gln-Asn-Cys-Pro-Arg-GlyNH ₂
OKSİTOSİN:	Cys-Tyr-Ile-Gln-Asn-Cys-Pro-Leu-GlyNH ₂

Vazopresinin yapısında *fenilalanin* ve *arjininin*, oksitosinin yapısındaki *izölösine* ve *lösine* yerini alması dışında bu iki hormonun neredeyse aynı olduğuna dikkat ediniz. Moleküllerin bu benzerliği işlevlerindeki kısmi benzerliği de açıklamaktadır[74].

Uterus dokusunda oksitosin reseptörlerin konsantrasyonu gebelik haftası ve doğumla birlikte artar ve fundusta alt uterin segmente göre daha fazla oksitosin reseptörü mevcuttur[76].

Obstetik olarak bu hormonun en azından bebeğin doğumundan kısmen sorumlu olduğuna inanmaktadır. Bu görüş aşağıdaki verilerle de desteklenmektedir: (1) hipofizektomi yapılan hayvanlarda, oksitosinin doğum sırasındaki olası etkisini işaret

edecek şekilde doğum eyleminin süresi uzamıştır; (2) plazma oksitosin düzeyi doğum sırasında özellikle son aşamada artar ve (3) gebe hayvanlarda serviksin uyarılması hipotalamusa giden ve oksitosin salgısını artıran sinirsel sinyaller oluşturur[74].

Oksitosin memelerden sütün boşalmasına yardım eder. Emzirme sırasında sütün alveollerden meme kanallarına geçmesini böylece bebeğin emerek sütü alabilmesini sağlar. Bu mekanizma şu şekilde işler: emmenin meme başında oluşturduğu uyarı, duysal sinirlerle hipotalamustaki paraventriküler ve supraoptik çekirdeklerde bulunan oksitosin nöronlarına sinyal iletilmesine bu da arka hipofizden oksitosin salıverilmesine neden olur. Oksitosin kanla memelere taşınır ve meme bezlerinin alveollerinin etrafında bulunan ve onları kafes gibi çevreleyen mioepitelyal hücrelerin kasılmasına neden olur. Bu sebeptendir ki, emmenin başlamasından sonra, bir dakikadan kısa bir zaman içerisinde memeden süt akmaya başlar[74].

Kandaki oksitosin düzeyi, gestasyonel üçüncü trimesterden başlayarak postpartum dönemin 6 aylık dönemini kapsayan periyot aralığında artış göstermektedir. Doğum ve emzirme süresince, anne ve bebek arasındaki sosyal etkileşimler sırasında, meme ucu uyarılması, bebeği kucaklama, sevmeye ve dokunma gibi davranışlar sonucunda da kanda oksitosin düzeyi artmaktadır.[77] Gebelik başlangıcında izlenen anksiyete düzeylerinde azalma durumunun gebelerin kanından gelişen oksitosin artışına bağlı olarak ortaya çıktığı düşünülmektedir. Bu dönemde artmış oksitosin ile postpartum maternal davranışlar (bakma, konuşma, dokunma vb.) arasında ilişki olduğu bildirilmektedir.[78] Annelik, sevgi, bağlılık hormonu olarak bilinen oksitosin hormonunun, annelik davranışı sergileme konusunda oldukça önemli bir yere sahip olduğu düşünülmektedir.[79]

Gebelikte yüksek oksitosin düzeyleri, düşük oksitosin düzeylerine kıyasla, pozitif annelik davranışları, uzun dönem emzirme, güvenli bağlanma gibi durumları öngörmektedir. Ayrıca artmış oksitosin, postpartum dönemde üç ay emzirmenin öngörülmesine ve erken PPD riskinin azalmasına katkı sağlamaktadır.[78, 80]

Peripartum dönemde annelerin mental duruma etki eden oksitosin santral sinir sisteminde anksiyolitik etkisi olan nöromediyatör, periferde ise uterotonik, damar düz kaslarında ve meme alveol kanallarındaki düz kaslarda relaksasyon yapan etkiye sahip hormon olarak değerlendirilmektedir.

Tıbbi enjeksiyon amaçla kullanılan oksitosin molekülünün yarılanma ömrü yaklaşık 3 dakikadır. Buzdolabının raf kısmında saklanmalıdır. İntramüsküler kullanımda etkisi 3-7 dakikada başlar. Klinik etkisi 30-60 dakika sürer. Buzdolabında saklanması

uygun olmadığı durumlarda, oda sıcaklığında kalabilir. Fakat ısısının 25 derecenin üstünde olduğu durumda etkisini kaybeder. Oksitosin hem renal hem de hepatik yollardan metabolize olur. Ayrıca, seyreltilmemiş oksitosinin hızlı intravenöz bolus şeklinde uygulanması, düz kasın gevşetilmesine neden olur ve hipotansiyona sebebiyet verir.[81]

Oksitosinin hızlı intravenöz verilmesi önerilmemektedir. İM veya İV infüzyon şeklinde genelde uygulanır. Yan etki olarak taşikardi, hipotansiyon ve elektrokardiyografik

değişiklikler gibi istenmeyen etkilere sahip olduğu gösterilmiştir. Bu etkilerin dışında ayrıca bulantı, kusma, göğüs ağrısı, baş ağrısı, yüzde kızarma, akciğer ödemi, şiddetli su intoksikasyonu ve konvülsiyona neden olabildiği de gösterilmiştir.[82, 83]

Tablo 7. Obstetrik Olarak Oksitosinin Kullanımı

Obstetrik Olarak Oksitosinin Kullanımı	
✓ Doğum indüksiyonunda	✓ Doğumun 3. evresinin aktif yönetiminde
✓ Uterus atonisinde	✓ Laktasyonu arttırmak amaçlı

2.3.3.2 Ergot alkaloidleri

Ergot alkaloidler, düz kaslarda serotoninerjik etki eden ajanlar olarak görev yapar. Ayrıca, dopamin reseptörlerine hafif antagonist etkisi gösterirler ve alfa-adrenerjik reseptörlere parsiyel agonist olarak etki edebilirler. Hızlı ve ritmik uterus kasılmalarını tetikleyerek tetanik veya spazmik uterus kasılmalarına yol açabilirler[84].

Ergot alkaloidleri genellikle IM enjeksiyonla verilir. Damar düz kaslarında oluşturduğu kontraksiyon sebebi ile ergot alkaloidleri, hipertansiyon, Raynaud fenomeni veya koroner arter hastalığı olan hastalarda ve ayrıca ilaca aşırı duyarlılığı olan hastalarda kontrendikedir.

Metilergonovin (metilergometrin) veya ergonovin genellikle 0.2 mg IM dozunda uygulanır. Etki başlangıcı iki ila beş dakikadır. Alternatif olarak, ilaç doğrudan miyometriyuma enjekte edilebilir.

Yan etkiler arasında hipertansiyon, baş ağrısı, analjezi gerektiren doğum sonrası karın ağrısı ve kusma yer alır.

2.3.3.3 Karbetosin

Oksitosinin uzun etkili sentetik bir analogu olan karbetosin, doğal oksitosininkine benzer farmakolojik özelliklere sahiptir, ancak yarılanma ömrü (40 dakika) 4 ila 10 kat daha uzundur[85] . Uterusun düz kas reseptörlerine bağlanır ve iki dakika içinde, yaklaşık altı dakika süren bir tetanik uterus kasılması ve ardından bir saat boyunca ritmik kasılmalar ürettiği bildirilmiştir[86]. Uterin atoni ve kanamanın önlenmesi için birçok ülkede mevcuttur. Ülkemizde de piyasaya 2016 yılında kullanılmaya başlanmıştır.

Sezaryen doğumlarla sınırlı randomize çalışmaların bir ağ metaanalizinde, karbetosin, tahmini kan kaybını azaltmak için oksitosinden üstün bulunmuş, ancak klinik olarak kanama hacminde anlamlı farklılık bulunmamış ve ek uterotonik ihtiyacında anlamlı fark saptanmıştır(1000 vakada 68'e karşı 253 kez, %95 GA 130–218) [86].

Karbetosinin potansiyel avantajları, uzun etki süresi ve ısıya dayanıklı bir form olarak geliştirilmiş olmasıdır.

Medikal uygulama olarak karbetosin 100 mcg IV olarak 30 ila 60 saniyede uygulanır. IM enjeksiyon ile de verilebilir.

Doz vajinal doğum, planlı sezaryen doğum ve intrapartum sezaryen doğumdan sonra aynıdır[87].

Uzun etki süresi, ilk dozdan sonra infüzyon ihtiyacını ortadan kaldırır.

Karbetosin, oksitosine benzer bir yan etki profiline sahiptir (QT uzaması dahil), ancak mevcut veriler sınırlıdır.[88]

2.3.3.4 Misoprostol

Fetal zarlar doğum sırasında yüksek konsantrasyonda prostaglandin salgırlar. Bunların da uterus kasılma şiddetini artırdığı düşünülmektedir[74]. Bu sebeptendir ki, farmakolojik olarak birçok prostaglandin grubu ilaçlar uterotonik olarak kullanım için geliştirilmiştir. Bunlardan en yaygın kullanılanlardan birisi de misoprostoldur ve uterus kasılmalarına neden olan sentetik bir prostaglandin E1 analogudur. Isı stabilitesi ve uygulama kolaylığı, soğuk zincirin korunamadığı ve steril iğnelerin bulunmadığı düşük kaynaklı alanlarda oksitosin ve ergot alkaloidlerine kıyasla avantajlıdır.

FİGO, enjekte edilebilir uterotonikler mevcut olmadığında ağızdan 600mcg misoprostol verilmesini önermektedir .[89]

Uygulama şekli oral, dilaltı, bukkal, vajinal veya rektal yolla mümkündür. Vajinal uygulama genelde postpartum pratik değildir çünkü uterus kanaması ilacın emilimini engelleyebilir. Oral, dilaltı ve bukkal yolların etkisi daha hızlı başlar (10 veya 15

dakika içerisinde). Yarı ömür 20 ila 40 dakikadır. İlaça karşı aşırı duyarlılık bir kontrendikasyondur.

Sık görülen yan etkiler titreme ve ateşi içerir. Ateş genellikle titreme ile uygulamadan sonra 20 dakika içinde başlar, bir ila iki saatte zirve yapar ve üç saatte kendiliğinden düşer.[90] Ateş insidansı doza ve uygulama yoluna göre değişir ve en yaygın olarak dilaltından yüksek doz alan hastalarda görülür.[91]

Hastaların yaklaşık yüzde 5'inde kusma ve ishal görülür[92].

2.3.3.5 Traneksamik asit

Traneksamik asit geniş kullanım alanına sahip olan antifibrinolitik ilaçtır. Etki mekanizmaları tam olarak anlaşılmamıştır ve antifibrinolizin ötesinde hücre mitokondrial DNA'sı üzerine etkileri tespit edilmiştir.[93] Son zamanlarda postpartum kanamada sıklıkla kullanılmaktadır.

Traneksamik asit 1 g intravenöz (IV) 10 dakikada uygulanır. Profilaktik olarak kullanıldığında, vajinal doğumda kordon klemplendikten sonra ve sezaryen doğumda cilt insizyonu yapmadan önce yapılması önerilir.

Transplasental bariyeri geçmesine rağmen, mevcut sınır kanıtlara dayanarak fetal olumsuz etkisi bildirilmemiştir. Kontrendikasyonlar arasında gebelikte bilinen bir tromboembolik olay, koagülopati öyküsü, aktif intravasküler pıhtılaşma veya ilaca karşı bilinen aşırı duyarlılık yer alır[7].

Toplamda Amerika Birleşik Devletlerinde 11000 hastayı ve 31 hastaneyi kapsayan Nisan,2023 tarihinde yayınlanan çalışmada öngörüldüğü kadar traneksamik asit lehine anlamlı fark saptanmadı. Sezaryen doğumlarda profilaktik amaçlı traneksamik asit kullanımı plasebo ile kıyasta, toplam >1000 ml fazla kaybedilen kan hacmi, kan transfüzyonu miktarı, maternal mortalite riski açısından daha düşük risk seviyesi ile ilişkili bulunmamıştır.[94]

Tablo 8. PPK'yı önlemek için ilaç seçenekleri [88, 95-97]

İlaç	Doz	Ek hususlar	Yan etki
Oksitosin	IV infüzyon (önerilir) Örnek rejim: 500 ml salin içinde 10 ila 30 birim veya 1000 mL normal salin içinde 20 ila 60 birim kullanın: ▪ Yükleme: 30 dakikada 10 birim ▪ İdame: 60 dakikada 7,5 ünite IM (IV erişiminin olmadığı durumlarda alternatif): bir kez 10 ünite.	Amerika Birleşik Devletleri'ndeki çoğu hasta için diğer uterotonik ilaçları ile birlikte veya tek uygulama standardı	Genelde iyi tolere edilir. Kızarma, gastrointestinal Yüksek dozların hızlı IV uygulaması ile hipotansiyon, taşikardi ve miyokardiyal iskemi riski. Su tutulması nedeniyle uzun süre verilen yüksek dozlarda hiponatremi riski
Misoprostol	<i>Bukkal/dilaltı</i> : Bir kez 200 ila 400 mcg. <i>Oral</i> (oksitosinin bulunmadığı durumda alternatif yol): Bir kez 600 mcg.	<i>Rektal</i> olarak da uygulanabilir; bununla birlikte, ilacın başlangıç etki dozu <i>bukkal/dilaltı</i> ile kıyasta göreceli olarak gecikebilir.	Titreme, ateş, gastrointestinal (örn. ishal, kusma), baş ağrısı.
Ergot alkaloidleri (Metilergonovin, Ergonovin)	IM: 0,2 mg bir kez.	Vazokonstriktif etkileri nedeniyle hipertansiyonu (preeklampsi/eklampsi dâhil), migren öyküsü veya vasküler hastalığı (örneğin, Raynaud fenomeni) olan hastalarda kontrendikedir.	Vazokonstriktif yan etkiler nedeniyle genellikle iyi tolere edilmez. Kardiyovasküler, baş ağrısı, doğum sonrası karın ağrısında artış, gastrointestinal yan etkiler mevcut
Karbetesin	IV veya IM: Bir kez 100 mcg (bir dakika boyunca IV uygulayın).	Üretici etiketine göre astım, epilepsi, migren veya kardiyovasküler hastalığı olan hastalarda dikkatli kullanın.	Oksitosine benzer. Kızarma, kardiyovasküler (örneğin, hipotansiyon), baş ağrısı, karın ağrısı, gastrointestinal
Traneksamik asit	IV: Bir kez 10 ila 20 dakikada 1 gr. Alternatif 10 ila 15 mg/kg, 10 ila 20 dakikada bir kez.	Bazı katılımcıları, yüksek riskli hastalarda rutin olarak oksitosine ek olarak kullanır.	Genellikle iyi tolere edilir; trombotik olay riskini artırabilir.

2.3.4 Postpartum kanamanın sonuçları

Mortalite — Ölüm oranları, Birleşik Krallık'ta postpartum kanamalı hastaların yüzde 0,01'inden, Afrika'nın bazı bölgelerinde doğum sonu kanamalı hastaların yüzde 20'sine ve Birleşik Krallık'ta 100.000 doğumda 1'den, kaynakların sınırlı olduğu bölgelerde 1000 doğumda 1'e kadar değişiklik göstermektedir. Türkiye Sağlık Bakanlığının 2021 Sağlık İstatistikleri Yıllığında anne ölüm oranı 100000 canlı doğumda 13,1 olarak bildirilmiştir.[98] Yetersiz beslenme veya sıtmaya bağlı anemisi olan hastalar özellikle düşük gelirli ülkelerde yüksek risk grubuna girmektedir.

Kısa süreli morbidite:

Anemi – Doğum sonrası anemi yaygındır ve genellikle doğumdan sonraki bir haftada <11 g/dL ve doğumdan sekiz hafta sonra <12 g/dL hemoglobin seviyesi olarak tanımlanır.[99] Tedavi tipi aneminin şiddetine bağlıdır.

Histerektomi –Amerika Birleşik Devletleri'nde 2014 yılında doğum sonu kanamalı hastaların yüzde 2,1'ine histerektomi yapıldı ve bu vakaların neredeyse yüzde 60'ından atoni sorumluydu.[14]

Hemodinamik instabiliteye bağlı organ yetmezliği – WOMAN çalışmasında, PPK'lı hastaların yüzde 60'ında doğum sonu kanama tanısında klinik hemodinamik instabilite belirtileri vardı ve neredeyse yüzde 4'ünde böbrek yetmezliği, kalp yetmezliği, solunum yetmezliği veya karaciğer yetmezliği gelişti[100].

Tromboembolizm – WOMAN çalışmasında, postpartum kanamalı hastaların yüzde 0,3'ü postpartum 42 gün içinde tromboembolizm (derin ven trombozu, pulmoner emboli, inme, miyokard enfarktüsü) geçirdi[100].

Abdominal kompartman sendromu – intraabdominal kanama ile birlikte postpartum kanamanın nadir fakat hayatı tehdit eden bir komplikasyonudur. Gergin, şişmiş karın ve ilerleyici oligüri ile çoklu organ yetmezliği gelişen hastalarda tanı düşünülmelidir.

Uzun vadeli morbidite:

Sheehan sendromu – diğer adı ile postpartum hipopitüitarizm, nadir fakat potansiyel olarak yaşamı tehdit eden obstetrik komplikasyondur. Doğum sonrası dönemde laktasyonda yetersizlik ve amenore veya oligomenore kombinasyonudur. Hipopitüitarizmin diğer, örneğin, hipotansiyon, hiponatremi, hipotiroidizm gibi belirtileri doğumdan sonraki yıllara kadar herhangi bir zamanda ortaya çıkabilir.

Asherman sendromu - Rahim içi yapışıklıkların gelişimi adet anormalliklerine ve infertiliteye yol açabilir. Çoğu zaman keskin uterin küretaj ve postpartum kanamayı kontrol altına alırken uygulanan kompresyon sütürleri ile ilişkilendirilmektedir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu retrospektif çalışma Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalında yapılmıştır. Kliniğimizde elektif sezaryen doğumlarda postpartum uterotonik olarak karbetosin ve oksitosin uygulamasının postpartum hemogram ve diürez üzerine etkilerinin retrospektif olarak karşılaştırılması planlanmıştır. Çalışmaya kliniğimizde 1 Ocak 2022 – 1 Eylül 2022 tarihleri arasında sezaryen doğum yapan hastalar dâhil edilmiştir. Çalışmamız için T.C Ondokuz Mayıs Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik kurulundan 23.11.2022 tarihli 2022000526 numaralı başvuruya 2022/526 sıra numarası ile onay alınmıştır. Belirtilen tarihler dışındaki olgular çalışmaya dâhil edilmemiştir.

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı kliniğimizde 1 Ocak 2022- 1 Eylül 2022 tarihleri arasında sezaryen ile doğum yapan hastalar dâhil edildi. Kliniğimizde sezaryen doğum yapan hastalarda oksitosin ve karbetosinin etkinliğinin ve yan etki profilinin retrospektif olarak dosya taraması şeklinde karşılaştırılması yapıldı. Sezaryen doğum yapan hastalardan bu tarihler arasında karbetosin ve oksitosin uygulananlar olarak 2 gruba ayrılarak dosya taraması şeklinde kayıtları incelendi. Her iki gruptaki hastaların; hastaların demografik verileri, annenin preoperatif hemoglobin değeri, postoperatif hemoglobin değeri, preoperatif hematokrit değeri, postoperatif hematokrit değeri, postoperatif dönemde takip edildikleri servise geldikten 1000 cc diurezi kaçınıcı saatte gerçekleştirdikleri, ek uterotonik ihtiyaçları, toplam aldığı uterotonik miktarı, preoperatif sistolik ve diyastolik arter basıncı, preoperatif nabız sayısı, postoperatif sistolik ve diyastolik arter basıncı, postoperatif nabız sayısı dosyalardan taranarak veri formuna aktarıldı. Postpartum kanama için risk faktörüne sahip hastalar tespit edilerek çalışmadan çıkarıldı.

Sezaryen operasyonlarında plasenta ve eklerinin ayrılmasını takiben postpartum kanama ve kanamaya bağlı komplikasyonları en aza indirmek amaçlı rutin olarak uterotonik ilaç uygulanmaktadır. Uterotonik olarak Kasım 2016 tarihine kadar rutin olarak oksitosin kullanılmakta iken bu tarihten sonra bir oksitosin derivesi olan karbetosin Türkiye piyasasına girmiştir.

Çalışmada fetal makrozomi 4500 gram ve üstü yenidoğanlar olarak belirlenmiştir. Literatürde bu konu ile ilgili belli konsensusa varılmamıştır. Bazı kaynaklarda sınır 4000 gram bazılarında da 4500 gram olarak kabul edilmiştir.

Tablo 9. Çalışmaya dahil edilme kriterleri

Çalışmaya dahil edilme kriterleri	
✓ >18 yaş	✓ Tekil gebelik
✓ >37 hafta gebelik	✓ <41 hafta gebelik

Tablo 10. Çalışmaya dahil edilmeme kriterleri

Çalışmaya dahil edilmeme kriterleri	
✓ <18 yaş	✓ Kardiyovasküler hastalıklar
✓ <37 hafta gebelik	✓ Renal hastalıklar
✓ Çoğul gebelikler	✓ Hepatik hastalıklar
✓ Bilinen koagülasyon bozukluğu	✓ Epilepsi
✓ Eklampsi	✓ Aşırı hızlı doğum
✓ 4 daha fazla sezaryen hikayesi	✓ Koriyoamniyonit
✓ Transvers alt segment dışı uterin kesiler	✓ Fetal makrozomi
✓ Klasik uterin kesi hikayesi	✓ Uterin anomali
✓ Plasenta previa	✓ Polihidramniyoz
✓ Vaza previa	✓ İndüksiyon ile uzamış eylem
✓ HELLP sendromu	✓ Miyomektomi öyküsü olan hastalar
✓ Plasenta invazyon anomali varlığı ve şüphesi	✓ Myoma uteri
	✓ Postpartum hemoraji öyküsü

Oksitosin grubunda ‘synpitan forte 5 i.u./ml i.m./i.v. ampul’ kullanılmıştır. Plasenta ve eklerinin ayrılmasını takiben 40 IU oksitosin 1000 cc serum fizyolojik içinde İV infüzyon olarak uygulanmıştır. Oksitosin kısa etki süreli bir uterotonik olduğundan dolayı 1000 cc serum fizyolojinin bitimini takiben idame tedavisine geçilmiştir. Her hastaya 1000 cc mayi ve beraberinde 40 IU synpitan verilmiştir.

Karbetesin grubunda ise ‘pabal 100 mikrogram/ml i.v. enjeksiyonluk çözelti içeren ampul’ kullanılmıştır. Plasenta ve eklerinin ayrılmasını takiben 100 mikrogram karbetesin içeren 1 ml Pabal, intravenöz olarak 100 cc %0,9 izotonik solüsyonda 2-5 dakika içinde uygulanmıştır.

Her iki grubun kıyaslanmasında kullanılan parametrelerden biri olan tahmini kan kaybı aşağıdaki formüle göre hesaplanmıştır.[17]

Tablo 11. Tahmini Kan Kaybı Hesaplanması [47]

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

Ortalama arter basıncı: (diyastolik basınç + (sistolik basınç –diyastolik basınç))/3 formülü ile hesaplanmıştır.

Kullanılan uterotoniklerin antidiüretik etkisini kıyaslamak açısından hastaların intraoperatif gününde takip edildiği servisteki hemşire gözlemlerine ulaşılmış, hastanın servise geldikten sonra 1000 ml idrar çıktısı hacmine kaç saatte ulaştığı saat hedef olarak belirlenmiştir.

Çalışmadaki hastaların toplam 10’unda ek uterotonik kullanılmıştır. Kullanılan ek uterotonikler aşağıdaki tabloda gösterilmiştir.

Tablo 12. Her iki subgrupta ek uterotonik olarak kullanılan ilaçlar

Karbetesin(n=4)	Oksitosin(n=6)
4 hastaya da 1000 ml %4 oksitosin (40 IU oksitosin)	2 hastaya 1000 ml %4 oksitosin infüzyonu(40 IU oksitosin)
	1 hasta 500 ml’de %4 oksitosin infüzyonu(20 IU oksitosin)
	1 hasta 1000 ml %6 oksitosin infüzyonu (60 IU oksitosin) ve 0,2 mg İM metilergonovin maleat
	1 hasta 1 gram traneksamik asit 100 ml salin infüzyonu
	1 hasta 500 mg traneksamik asit 100 ml infüzyon ve 0.2 mg metilergonovin maleat

Karbetesin grubunda 46 hasta spinal anestezi altında operasyona alındı. Oksitosin grubundaki 53 hastanın 11’i genel anestezi altında kalan 42 hasta spinal anestezi altında operasyona alınmıştır.

Verilerin istatistiksel analizinde SPSS programı kullanılmıştır. Numerik değişkenler ortalama, minimum ve maksimum şeklinde özetlendi. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında Chi-Square Testi, niceliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Mann Whitney U testleri kullanıldı. P değerinin 0,05’ten küçük değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

3 BULGULAR

Bu çalışma 1 Ocak 2022 – Eylül 2022 tarihleri arasında Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesinde sezaryen doğum yapmış olan toplamda 99 hastadan oluşmaktadır. Karbetosin grubu 46, oksitosin grubu 53 hastadan oluşmak kaydı ile iki hasta grubunda hastalar incelenmiştir.

3.3 Genel popülasyonda istatistik sonuçlar

Çalışma yaşları 18 ile 43 arasında değişen ve ortalama 28,76 yaşı olan toplam 99 kadın hasta ile yapılmıştır(Tablo 12).

Tüm olguların demografik özelliklerine bakıldığında, hastaların doğumdaki gebelik haftaları 37,1 ile 40,7 hafta arasında değişmekte olup, ortalama 38,2 hafta olarak saptanmıştır(Tablo 12).

Doğumda fetüs ağırlıkları 2230 ile 4490 gram arasında değişmekte olup, ortalama 3272,18 gram olarak saptanmıştır (Tablo 12).

Olguların doğumda vücut kitle indeksi ölçümleri 21 ile 41 kg/m² arasında değişmekte olup, ortalama 30,22 kg/m²olarak saptanmıştır (Tablo 12).

Tablo 13. Hastaların demografik verileri

	Genel hastalarda ortalama (maksimum, minimum)	Karbetosin grubu ortalama (maksimum, minimum)	Oksitosin grubu ortalama (maksimum, minimum)	p değeri
Yaş(yıl)	28,76(18-43)	28,26(18-40)	29,19(20-43)	0,214
Gebelik haftası(hafta)	38,2(37,1-40,7)	38,228(37,1-40,7)	38,285(37,1-40,7)	0,992
Yenidoğan doğum ağırlığı (gram)	3272,18(2230-4490)	3270,87(2465-4220)	3273,32(2230-4490)	0,976
VKİ (kg/m ²)	30,22(21-41)	31,00(22-41)	29,85(21-38)	0,339

Çalışma hastalarında yaş, gebelik haftası, yenidoğan ağırlığı,VKİ açısından anlamlı fark saptanmadı.

Tablo 14. Genel hastalarda gravida ve parite dağılımı

	Toplam sayı	Karbetosin grubu	Oksitosin grubu	P değeri
Primigravid hasta	35	17	18	0,893
2. Gravida hastalar	24	10	14	
3. Gravida hastalar	17	7	10	
4. Gravida hastalar	16	8	8	
Primipar hastalar	41	19	22	0,744
2. Parite hastalar	30	14	16	
3. Parite hastalar	18	8	10	

Her iki grup arasında gravida (p 0,893) ve parite (p 0,744) açısından anlamlı fark yoktur.

Her iki grup arasında sezaryen sayıları açısından fark yoktur.(p 0,792)

Olguların %55,6'sının (n=55) geçirilmiş sezaryen öyküsü bulunmazken, %44,4'ünün (n=44) geçirilmiş sezaryen öyküsü olduğu gözlenmiştir (Tablo 14) .

Tablo 15. Geçirilmiş sezaryen sayısına göre dağılım

Geçirilmiş sezaryen sayısı	Genel hastalardaki frekans	Genel hastalardaki yüzde oranı (%)	Karbetosin grubu frekans	Karbetosin grubu yüzdesi (%)	Oksitosin grubu frekans	Oksitosin grubu yüzdesi (%)
0	55	55,6	25	54,3	30	56,6
1	32	32,3	15	32,6	17	32,1
2	8	8,1	4	8,7	4	7,5
3	4	4,0	2	4,3	2	3,8
Total sayı	99	100	46	100,0	53	100,0

Gruplar arasında geçirilmiş sezaryen sayısı açısından anlamlı farklılık yoktur. (p değeri 0,792 p>0.05)

Her iki grup arasında geçirilmiş sezaryen sayıları açısından anlamlı fark saptanmadı.

Genel hasta popülasyonunda %89,9 (n=89) oranında ek uterotonik kullanılmaz iken, %10,1 (n=10) hastada ek uterotonik kullanılmıştır.

Tablo 16. Genel hasta grubunda ek uterotonik kullanımı

	Genel hastalardaki sıklık (yüzde)	Karbetosin grubu sıklık (yüzde)	Oksitosin grubu sıklık (yüzde)	P değeri
Ek uterotonik kullanımı	10(10,1)	4(8,7)	6(11,3)	0,667

Her iki grup arasında ek uterotonik kullanımı ihtiyacı olması açısından anlamlı fark yoktur. (p 0,667)

Tahmini postpartum uterin kanama miktarı ortalama 703 ml olarak hesaplandı. Oksitosin grubunda bu rakam 677,53 ml olup, karbetosin grubunda 732,35 ml olarak kaydedildi.

Tablo 17. Genel tahmini kan kaybı miktarı

	Genel hastalar ortalama (min,maks)	Karbetesin grubu ortalama (min,maks)	Oksitosin grubu ortalama (min,maks)	<i>p değeri</i>
Tahmini kan kaybı miktarı(ml)	703(37-1991)	732,35(37-1991)	677,53(55-1651)	0,765

Her iki grup arasında postpartum tahmini kan kaybı açısından anlamlı fark yoktur. ($p>0,05$, p 0.765)

Tablo 18. Oksitosin ve karbetesin grubunda farklı tahmini kanama miktarı olan hastaların dağılımı

	Oksitosin grubu		Karbetesin grubu	
	Sayı (n)	Oran (%)	Sayı (n)	Oran (%)
$x<500^a$	17	32,1%	16	34,8%
$500<x<1000^b$	26	49,1%	18	39,1%
$x>1000^c$	10	18,9%	12	26,1%
Test yöntemi	Pearson Chi-Square			
P değeri	0,56			

Çalışmamızda iki farklı uterotonik ajanın (oksitosin ve karbetesin) kullanıldığı gruplarda postpartum dönemdeki tahmini kanama miktarları 3 grupta karşılaştırılmıştır.

Oksitosin kullanılan grupta ($n=53$); %32,1'i (17 hasta) <500 ml, %49,1'i (26 hasta) 500 ml ile 1000 ml arasında, %18,9'u (10 hasta) >1000 ml kanama miktarına sahipti.

Karbetesin kullanılan grupta ($n=46$) ise; %34,8'i (16 hasta) <500 ml, %39,1'i (18 hasta) 500 ml ile 1000 ml arasında, %26,1'i (12 hasta) >1000 ml kanama miktarına sahipti. Postpartum kanama gruplarına göre uterotonik ajanlar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir bağlantı saptanmamıştır ($p=0,56$).

Sezaryen doğumlarda postpartum kanama 1000 ml ve üzerindeki kanama durumlarını kapsamaktadır. Bu sebeptendir ki tahmini kan kaybı hesaplandıktan sonra hastalar 1000 ml altında ve 1000 ve üzerinde olmak kaydıyla 2 gruba ayrıldı.

3.3.1 Vital ve laboratuvar bulgular üzerine

Gruplar arasında preoperatif ve postoperatif ortalama arter basıncı ve nabız açısından anlamlı fark saptanmadı.

Tablo 19. Preoperatif ve postoperatif ortalama arter basıncı ve nabızın her iki gruptaki değişimi

	Karbetesin grubu ortalama (min,maks)	Oksitosin grubu ortalama (min,maks)	p değeri
Preoperatif ortalama arter basıncı	83(73-100)	83(70-107)	0,655
Postoperatif ortalama arter basıncı	86(70-102)	87,2(73-107)	0,4
Preoperatif nabız sayısı	87,76(60-122)	84,74(62-116)	0,692
Postoperatif nabız sayısı	80,50(60-110)	80,2(63-73)	0,623

Preoperatif ve postoperatif hemoglobin ve hemotakrit değişim yüzdesi açısından gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı(Tablo 18)

Tablo 20. Preoperatif ve postoperatif hemoglobin ve hemotakrit değişim yüzdesinin her iki gruptaki değişimi

	Karbetesin grubu ortalama (min,maks)	Oksitosin grubu ortalama (min,maks)	p değeri
Preoperatif-postoperatif hb değişim yüzdesi(%)	12,63(3-33)	11,98(0-28)	0,806
Preoperatif-postoperatif hkt değişim yüzdesi(%)	12,8(1-35)	12,08(1-28)	0,653

3.3.2 Uterotonik kullanımı ve diürez üzerine

Karbetesin ve oksitosin uygulanmış iki grup arasında servise geldikten sonra 1000 ml diürez için geçen süre açısından anlamlı fark tespit edildi ($p<0,05$, p değeri 0,047) (Tablo 20).

Tablo 21. Genel hastalarda ve ek uterotonik kullanılan grupta servise geldikten sonra 1000 ml diürez için geçen saat değerleri

	Genel hastalarda ortalama (min,maks)	Karbetesin grubu ortalama (min,maks)	Oksitosin grubu ortalama (min,maks)	p değeri
Servise geldikten sonra 1000ml diürez için geçen süre(saat)	7.75(3-16)	8,46(3-16)	7,13(3-12)	0,047*
Ek uterotonik kullanılan hastalarda servise geldikten sonra 1000 ml diürez için geçen süre(saat)	7.9(4-12)	8,5(5-12)	7,50(4-12)	0.338

Servise geldikten sonra 1000 ml diürez için geçen süre, uterotonik ilaçların hangisinin kullanımına göre Mann-Whitney U Testi ile değerlendirilmiştir. Oksitosin kullanılan grupta ortalama 7,13 saat (standart sapma = 2,56) olarak bulunmuşken, karbetesin kullanılan grupta ortalama 8,46 saat (standart sapma = 3,31) olarak tespit edilmiştir.

İki grup arasında servise geldikten sonra 1000 ml diürez için geçen süre açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur ($U = 1500$, $p = 0,047$).

Tablo 21. Tahmini kanama miktarına göre genel hasta popülasyonunda servise geldikten sonra 1000 ml diürez için geçen süre

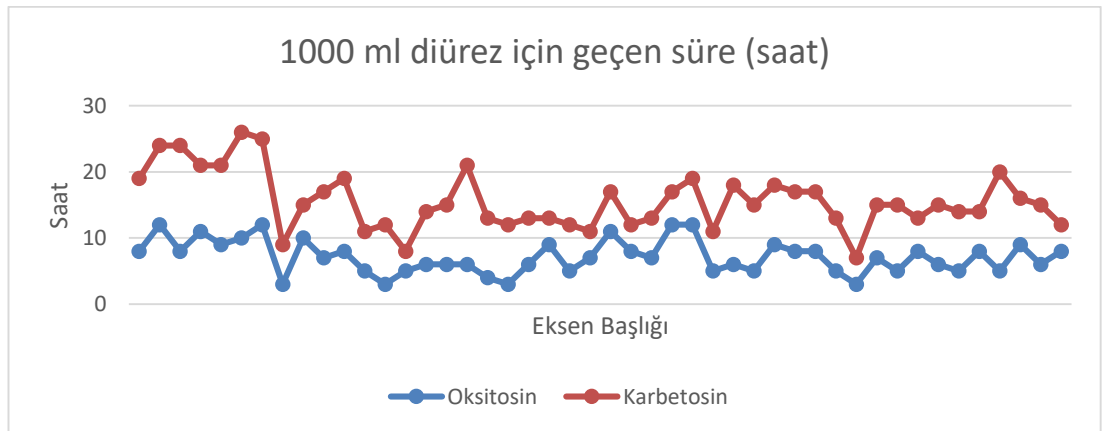
	Sayı (n)	Ortalama	Standart sapma	Yapılan Test	Test Değeri	p
$x < 500^a$	33	7,33	2,923	One-Way Anova	0,853	0,429
$500 < x < 1000^b$	44	7,73	2,896			
$x > 1000^c$	22	8,41	3,290			
Toplam hasta	99	7,75	2,991			

a= $x < 500$:500 ml ve altında tahmini kan kaybı olan hastalar; b= $500 < x < 1000$: 500 ml üzeri 1000 ml altında tahmini kan kaybı olan hastalar; c= $x > 1000$: 1000 ml üzerinde tahmini kan kaybı olan hastalar

Genel hasta popülasyonunda kanama miktarı ile servise geldikten sonra 1000 ml diürez için geçen süre bu tabloda incelenmiştir. Altgruplar arasındaki ortalama farklılıklarının istatistiksel olarak anlamlı olup olmadığını test etmek için tek yönlü varyans analizi (One-Way Anova) uygulanmıştır. Elde edilen p değeri 0,429 olduğu için, %5 anlamlılık seviyesinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. Başka bir deyişle, üç grup arasında ortalama değerler açısından anlamlı bir fark yoktur.

Sekonder uterotonik ihtiyacı olan ve olmayan hasta grubu arasında servise geldikten sonra 1000ml diürez için geçen süre istatistiksel açıdan anlamlı farklılık göstermemiştir (p değeri 0,912). Yöntemde bahs edildiği üzere ek uterotonik 10 hastada kullanılmış olup, bu olguların 8'inde hastalara ek oksitosin infüzyonu uygulanmıştır. Ek uterotonik kullanılan ve kullanılmayan gruplar arasında farklılık olmaması oksitosinin antidiüretik etkisini açıklamamaktadır.

Şekil 1. 1000 ml diürez için servise geldikten sonra geçen süreni gösteren grafik



3.4 Tahmini kan kaybı <1000 ml olan hastalar

Toplam olarak 77, Oksitosin grubunda 43, karbetosin grubunda 34 hasta tahmini <1000 ml kan kaybetmiştir.

Tablo 21. <1000 ml tahmini kan kaybı izlenen hastaların istatistik verileri

Değer	Genel hastalardaki ortalama(min,maks)	Karbetosin grubu ortalama (min,maks)	Oksitosin grubu ortalama (min,maks)	p değeri
Kanama miktarı (ml)	552,82 (37-974)	557,21(55-970)	549,35(37-974)	0,971
Anne VKİ (kg/m ²)	30,26(22-41)	30,74(24-41)	29,88(22-38)	0,349
Yenidoğan doğum ağırlığı (gr)	3288,84(2445-4490)	3289,71(2465-4220)	3288,16(2445-4490)	0,987
Hemoglobin değişim yüzdesi (%)	9,87(1-21)	9,88(3-17)	9,86(1-21)	0,984
Hematokrit değişim yüzdesi (%)	9,77(1-18)	9,71(1-17)	9,81(1-18)	0,917
Geçirilmiş sezaryen sayısı				0,805
0	42	19	23	
1	27	12	15	
2	5	1	4	
3	3	2	1	
Normal doğum sayısı:				0,279
0	71	30	41	
1	1	1	0	
2	2	2	0	
3	3	1	2	
Ek uterotonik kullanımı	8	3	5	0,628
Toplam hasta sayısı	77	34	43	

Tahmini kan kaybı <1000ml olanlarda geçirilmiş sezaryen sayısı ortalaması 0,6 (p değeri 0,805) olarak hesaplandı. <1000 ml tahmini kan kaybı olan hastalarda ortalama normal doğum sayısı 0,18 (p 0,279) olarak izlendi.

Tahmini <1000 ml altında kanaması olan karbetosin ve oksitosin grubundaki hastalarda toplam tahmini postpartum kanama miktarı (p 0,971), ek uterotonik kullanımı(p 0,628), normal doğum sayısı (p 0,279) , geçirilmiş sezaryen (p 0,805), yenidoğan doğum ağırlığı (p 0,987), VKİ (p 0,349) hemoglobin değişim yüzdesi (p 0,984) ve hematokrit değişim yüzdesi (p 0,917) açısından anlamlı fark tespit edilmedi.

3.3 Tahmini kan kaybı miktarı ≥ 1000 ml olan hastalar

Tahmini Kan Kaybı ≥ 1000 ml olan hastaların ortalama kanama miktarı 1228,64 ml olarak hesaplanmıştır. Toplam olarak 22, karbetosin grubunda 10, oksitosin 12 hasta bu altgrupta incelenmiştir.

Tablo 22. ≥ 1000 ml tahmini kan kaybı izlenen hastaların istatistik sonuçları

Değer	Genel hastalardaki ortalama(min,maks)	Karbetosin grubu ortalama (min,maks)	Oksitosin grubu ortalama (min,maks)	p değeri
Kanama miktarı (ml)	1228(1001-1991)	1228,58 (1001-1991)	1228,70(1068-1651)	0,621
Anne VKİ (kg/m ²)	30,2(21-36)	30,42(22-36)	29,70(21-36)	0,742
Yenidoğan doğum ağırlığı (gr)	3213,86(2230-3790)	3217(2530-3790)	3209,50(2230-3630)	0,974
Hemoglobin değişim yüzdesi (%)	20,73(15-33)	20,42(15-33)	21,1(18-28)	0,427
Hematokrit değişim yüzdesi (%)	21,68(16-35)	21,8(16-35)	21,8(18-28)	0,865
Geçirilmiş sezaryen sayısı :				0,371
0	13	6	7	
1	5	3	2	
2	3	3	0	
3	1	0	1	
Normal doğum sayısı: genel sayı				0,186
0	20	0	0	
1	1	1	0	
2	1	1	0	
3	0	0	0	
Ek uterotonik kullanımı	2	1	1	0,843
Toplam hasta sayısı	22	12	10	

Tahmini ≥ 1000 ml altında kanaması olan karbetosin ve oksitosin grubundaki hastalarda toplam tahmini postpartum kanama miktarı (p 0,621), ek uterotonik kullanımı(p 0,843), normal doğum sayısı (p 0,186) , geçirilmiş sezaryan (p 0,371), yenidoğan doğum ağırlığı (p 0,974), VKİ (p 0,742), hemoglobin değişim yüzdesi (p 0,427) ve hematokrit değişim yüzdesi (p 0,865) açısından anlamlı fark tespit edilmedi.

4 TARTIŞMA

Postpartum dönemde uterin kanamayı önlemek için en sık kullanılan ilaç oksitosindir. Çalışmamızda da ele aldığımız gibi uzun etkili oksitosin analogu olarak son 10 yılda giderek yaygınlaşarak kullanılan karbetosin rejioner anesteziye sezaryen ve vajinal doğumlarda oksitosin yerine alternatif oluşturmaktadır.

Bu iki ilaç ile yapılan birçok uluslararası çalışmalarda en önemli dikkat çeken nokta hemorajide etkinliği ve ek uterotonik ihtiyacının olup olmamasıdır.

Çalışmamızda her iki hasta grubu arasında uterotonik kullanımı açısından anlamlı fark izlenmemiştir ($p = 0,667$, $p > 0,05$). Tareef ve arkadaşlarının çalışmasında karbetosin grubundaki hastaların sekonder uterotonik ihtiyacı oksitosin grubundan daha fazla izlenmiştir (12.0% vs 8.8%, $P = 0,05$) [101].

Jin ve arkadaşlarının yaptığı 30314 hastayı kapsayan meta-analizde her iki grup arasında hem ≥ 500 ml ($p = 0,11$) ve ≥ 1000 ml ($p = 0,67$) tahmini kan kaybı olan hasta gruplarında ek uterotonik ajan kullanımında anlamlı fark saptanmamıştır [102]. Toplam 160 hasta ile (80 karbetosin ve 80 oksitosin uygulanan subgroup) İbrahim ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada karbetosin grubundaki hastalar ek uterotonik ihtiyacı olmaz iken oksitosin grubundaki %15 hastada kullanım gereksinimi oluşmuştur ($p < 0,001$) [1].

Sadece vajinal doğum yapan 29625 sayıda hastayla yapılan çok merkezli bir diğer çalışmada (14771 kişi karbetosin, 14768 kişi oksitosin grubuna ayrılmıştır) primer sonlanım noktası olarak ilk bir saat süresince 500 ml ve üzeri kanaması olan ve ya ek uterotonik ajan kullanımı saptanan hastalar belirlenmiştir. Bunların sayısı karbetosin grubunda 2107 (%14,4), oksitosin grubunda 2098 (%14,3) şeklinde izlenmiştir. Anlamlı farklılık tespit edilmemiştir (p değeri 0,81). [103]

Whignam ve ark. 114 kadın hasta ile yaptıkları çalışmada 59 hastaya 100 mg karbetosin, 53 hastaya 5 IU oksitosin uygulanmıştır. Ek uterotonik kullanımı açısından anlamlı fark saptanmamıştır. Karbetosin grubunda %22 ve oksitosin grubunda %13 ek uterotonik kullanılmıştır ($p = 0,323$) [3].

Çalışmamızda tahmini postpartum uterin kanama miktarı ortalama 703 ml olarak hesaplandı. Oksitosin grubunda bu rakam 677,53 ml olup, karbetosin grubunda 732,35 ml olarak kaydedildi. Anlamlı farklılık saptanmadı ($p = 0,765$).

Genel tahmini kanama miktarı dışında her iki subgroup için 1000 ml altında ve 1000 ml ve üzerinde kanama izlenen olarak iki kriter oluşturulmuştur. Her iki kanama kriteri

açısından subgruplar arasına anlamlı fark saptanmamıştır(p 0,971; p 0,621). Jin ve ark. yaptığı çalışmada ≥ 500 ml ve ≥ 1000 ml subgrupları için her iki grup açısından anlamlı fark saptanmamıştır (p 0,11 ve p 0,67)[102]. Whignam ve ark. genel hasta grubunda ortalama kanama miktarını oksitosin grubu için 561 ml, karbetosin grubunda 586 ml olarak saptamış, p değeri 0,591 olup anlamlı farklılık izlenmemiştir[3]. Widmer ve ark. 1000 ml ve üzerinde tahmini kan kaybı olan hasta sayısı karbetosin grubunda 223 (%1.51) , oksitosin grubunda 214 (%1.45) şeklinde izlenmiş, p değeri 0,03 $p > 0.05$ saptanmış anlamlılık arz etmektedir[103]. İbrahim ve ark. toplam kaybını karbetosin grubu için ortalama 424.75 ± 182.59 ml, oksitosin grubu için 679.5 ± 200.25 tespit etmiş, p değeri < 0.001 olarak karbetosin grubunda az olmak kaydıyla toplam kan kaybında anlamlı farklılık izlemiştir[1].

Tareef ve ark. yaptıkları çalışmada elektif sezaryen doğumlarda oksitosin grubu kan kaybı ortalama 992 ml, karbetosin grubu 865 ml saptanmıştır(p 0.07). Normal doğum eyleminden sezaryen doğuma geçilenlerde oksitosin grubu 1153 ml, karbetosin grubu 1230 ml, p değeri 0,37 olarak hesaplanmış, anlamlı farklılık saptanmamıştır. Buna karşın primer PPK tanımına giren hasta sayısı karbetosin grubunda anlamlı olarak çok bulunmuştur. Oksitosin grubunda %6,6, karbetosin grubunda %10,3 primer PPK saptanmıştır(p 0,01). Aynı çalışmada karbetosin grubunda sekonder uterotonik kullanımı %8,8'ye karşın oksitosin grubunda %12 (p 0,05) uygulanmış, anlamlı farklılık bulunmamıştır. Postpartum kan transfüzyonu karbetosin grubunda %0,3'ye karşın oksitosin grubunda %1,4 tespit edilmiş (p 0,02) anlamlı farklı bulunmuştur. Diğer yayınlardan farklı olarak PPK risk faktörleri olan hastaları da çalışma kapsamına dahil edilmiştir. Çalışmada karbetosin grubunda geçirilmiş uterin cerrahi, koryoamniyonit, uterin fibroid ve benzeri PPK risk faktörlerine sahip hastalara oksitosin grubuna kıyasla daha sıklıkla karşımıza çıkmaktadır. Buna rağmen uterin atoni ile ilişkili PPK oksitosin grubunda karbetosin grubu ile mukayesede daha sık rastlanmıştır. Bu da karbetosinin kanama açısında riskli gruptaki başarısını göstermektedir[101].

Bilindiği üzere oksitosin kullanımı sırasında en sık rastlanan yan etkilerinden birisi de antidiüretik etkidir. Mekanizma net belirlenmiş değildir.

Genel olarak oksitosin grubu takip edildiği servise geldikten sonra 1000 ml diürez için geçen süre(saat) ortalama 7,13 olarak , karbetosin grubunda 8,46, p değeri 0,047 hesaplanarak aradaki fark anlamlılık ifade etmektedir. Genel hasta popülasyonunda bu süre ortalama 7,75 saat teşkil etmektedir.

De Bonis ve ark. çalışmasında sezaryen doğum sonraki dönemde postoperatif 4. güne kadar 24 saatlik diürez takibi yapılmıştır. Karbetosin grubunda postoperatif 24. saate kadar geçen sürede ortalama 2282.36 ± 81.0 ml olmuş, oksitosin grubunda bu miktar ortalama 2292.9 ± 82.6 ml olarak saptanmıştır. İstatistik olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır[104].

Larciprete ve ark. yaptıkları çalışmada karbetosin ve oksitosin hasta grupları karşılaştırıldığında postoperatif 12. saatteki toplam diürez hacmi oksitosin grubunda $1100 \text{ ml} \pm 250 \text{ ml}$ ve karbetosin grubunda kıyasladığında postoperatif 12. saatte ki diürez miktarı karbetosin grubunda $1300 \text{ ml} \pm 450 \text{ ml}$ saptanmış, gruplar arasında anlamlı farklılık izlenmiştir($p < 0,01$)[105].

Her ne kadar diürez miktarını kapsayan çalışma sayısı sınırlı olsa da bu çalışmamızda mevcut literatürdeki çalışmalardan farklı bir sonuç elde edilmiştir. Karbetosin grubunda servise geldikten sonra 1000 ml diürez için geçen saat cinsinden süre daha uzun olduğu saptanmıştır. Bunun sebebi kesin netlik ayırt edilemedi. Karbetosin uygulaması 100 ml'lik hızlı infüzyon şeklinde ilaç uygulanması şeklindedir. Fakat oksitosin 40 ünite 1000 ml dekstroz ve ya izotonik solüsyonda ilk basamakta 1 saat süresince intravenöz uygulanır, sonrasında 1000 ml dekstroza 40 İU olarak idame infüzyon 8 saat boyunca devam ettirilir. Bu süreçte hastanın aldığı diğer sıvılar hesaba katılmaz ise karbetosin grubunda sıvı açığı gelişmiş olabilir. Dehidratasyona bağlı olarak hedeflenen diürez için geçen süre oksitosin grubundan daha uzun olarak kaydedilmiştir. Diğer çalışmalarda belirtildiği üzere nedeni netlik kazanmamış olan bir durum olarak oksitosinin antidiüretik etkisi klinik pratikte karşımıza çıkmaktadır. Bu konuda yapılan bilimsel çalışmaların azlığından ötürü ilerleyen dönemde hedef olarak uterotonik uygulamasının 0. saatinden itibaren diürez ve aldığı sıvı miktarı seçilmiş prospektif çalışma tasarlanabilir. Ek uterotonik kullanılan hastalarda servise geldikten sonra 1000 ml diürez için geçen süre(saat) genel popülasyonda ortalama 7.9(4-12), karbetosin grubunda 8,5(5-12) saat, oksitosin grubunda 7,5 (4-12) saat olarak izlenmiştir. P değeri 0.338 olup anlamlı değişiklik saptanmadı.

Hemoglobin değişim yüzdesi karbetosin grubu ortalama 12,63, oksitosin grubu 11,98 izlenmiş, anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p > 0,806$). Hemotokrit değişim yüzdesi karbetosin grubunda 12,8 % (1-35), oksitosin grubunda 12,08% (1-28) olup, anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p > 0,653$). Whigham ve ark. yaptıkları çalışmada hemoglobin düşüşünü g/dl olarak değerlendirmiştir. Karbetosin grubunda ortalama 1.76 g/dl,

oksitosin grubunda 1.82g/dl hemoglobin düşüşü saptanmıştır. Anlamlı farklılık izlenmemiştir(p 0.784)[3].

Larcipete ve ark. yapılan çalışmada postoperatif 12. saat hemoglobin düşüşü ortanca 0,7 (-1.3 ; 0.0), oksitosin grubunda 1.1 (-1.9 ; -0.2) olup , anlamlı farklılık saptanmamıştır(p 0.074). Postoperatif hemotokrit düşüşü karbetosin grubu ortanca - 1.4 (-3.2 ; 0.2), oksitosin grubunda -1.9 (-5.3 ; 0.2) (p 0.20) anlamlı farklılık izlenmemiştir[105].

Vernekar ve ark. çalışmasında postoperatif hemoglobin düşüşü (g/dl) karbetosin grubunda 1.2 gr/dl, oksitosin grubu 1.1 g/dl (p 0.0786) olup, anlamlı farklılık izlenmemiştir[2].

Maliyet açısından değerlendirdiğimizde karbetosin oksitosine kıyasla şu anki Türkiye piyasasında daha yüksek maliyete sahiptir. Bu açıdan karbetosinin oksitosine üstünlüğü bulunmamaktadır.

6. SONUÇLAR

Postpartum kanamalar maternal ölümlerin en yaygın nedenlerinden biri olduğu ulusal istatistiklerde görülmektedir. Bu mortal komplikasyonun en sık sebebi, uterin atonidir. Oksitosinin piyasaya çıkmasından bu yana uygulanmasının yaygınlaşması ile postpartum kanamaların azaldığı görülmüştür. Fakat bazı durumlarda ek uterotonik ihtiyacı doğmaktadır. Yeni ilaçların bulunması uterin atoni tedavisinde başarı oranlarını artırmıştır. Karbetosin, oksitosinden türetilmiş bir ilaç olup, uzun etkili ve ek avantajlara sahiptir. Tek doz uygulama ile yeterli uterin tonus sağlayabilmektedir. Çalışmamızda karbetosinin postpartum antidiüretik etkisi oksitosine kıyasta daha güçlü bulunmuştur.

Karbetosinin sadece genel anestezi altında yapılan sezaryen operasyonlarında ve vajinal doğumda kullanılması önerilmektedir.

Maliyet açısından karbetosin piyasada daha fazla maliyete sahiptir. İlaç teknolojisinin gelişimi ile ucuzlaması ve buna korele dünya genelinde karbetosine ulaşımın artması mümkün olabilir.

Karbetosinin kullanımının dünya genelinde artması ile daha geniş hasta grupları ile çalışmalar yapılabilir.

Her iki uterotonik ilacın diürez üzerine etkisini öğrenmek amaçlı kapsamlı çalışma yapılabilir. Karbetosinin genel anestezili sezaryenlerde kullanımı, oksitosin alan hastaya ek uterotonik olarak kullanımı ve karbetosin uygulanmış hastaya mükerrer karbetosin uygulanması açısından daha fazla araştırmaya ihtiyaç duyulduğu söylenebilir.

7. KAYNAKLAR

1. Ibrahim, Z.M., et al., *Carbetocin versus oxytocin for prevention of postpartum hemorrhage in hypertensive women undergoing elective cesarean section*. Hypertension in Pregnancy, 2020. **39**(3): p. 319-325.
2. Vernekar, S.S., et al., *Effect of heat stable carbetocin vs oxytocin for preventing postpartum haemorrhage on post delivery hemoglobin—a randomized controlled trial*. The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine, 2022. **35**(25): p. 8744-8751.
3. Whigham, C.-A., et al., *Carbetocin versus oxytocin to reduce additional uterotonic use at non-elective caesarean section: a double-blind, randomised trial*. The Journal Of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine, 2016. **29**(23): p. 3866-3869.
4. Onwochei, D.N., et al., *Carbetocin compared with oxytocin in nonelective cesarean delivery: a systematic review, meta-analysis, and trial sequential analysis of randomized-controlled trials*. Obstetric Anesthesia Digest, 2021. **41**(3): p. 111-112.
5. WHO, *RESEARCH TO EXPAND ACCESS TO Heat-Stable Carbetocin for the Treatment of Postpartum Haemorrhage (REACH)*. Sexual and Reproductive Health and Research, 2023.
6. Stafford, I., et al., *Visually estimated and calculated blood loss in vaginal and cesarean delivery*. American journal of obstetrics and gynecology, 2008. **199**(5): p. 519. e1-519. e7.
7. Organization, W.H., *WHO recommendations for the prevention and treatment of postpartum haemorrhage*. 2012: World Health Organization.
8. Shields, L., D. Goffman, and A. Caughey, *ACOG practice bulletin No 183, oct 2017: postpartum hemorrhage*. Obstet Gynecol, 2017. **111**(94): p. 1479-1485.
9. Guideline, R.G.-t., *Prevention and management of postpartum haemorrhage: green-top guideline No. 52*. BJOG, 2017. **124**: p. e106-e149.
10. Abdul-Kadir, R., et al., *Evaluation and management of postpartum hemorrhage: consensus from an international expert panel*. Transfusion, 2014. **54**(7): p. 1756-1768.
11. Leduc, D., et al., *Active management of the third stage of labour: prevention and treatment of postpartum hemorrhage*. Journal of obstetrics and gynaecology Canada, 2009. **31**(10): p. 980-993.
12. Collaborative, C.M.Q.C., , and CMQCC, *<Appendix D Obstetric Hemorrhage Care Guidelines Flowchart Format Errata 7.2022_0.pdf>*. p. 1.
13. Evensen, A., J.M. Anderson, and P. Fontaine, *Postpartum hemorrhage: prevention and treatment*. American family physician, 2017. **95**(7): p. 442-449.
14. Reale, S.C., et al., *Trends in Postpartum Hemorrhage in the United States From 2010 to 2014*. Anesth Analg, 2020. **130**(5): p. e119-e122.
15. Ende, H.B., et al., *Risk Factors for Atonic Postpartum Hemorrhage: A Systematic Review and Meta-analysis*. Obstet Gynecol, 2021. **137**(2): p. 305-323.
16. Coad, S.L., L.S. Dahlgren, and J.A. Hutcheon, *Risks and consequences of puerperal uterine inversion in the United States, 2004 through 2013*. Am J Obstet Gynecol, 2017. **217**(3): p. 377.e1-377.e6.
17. Lipitz, S. and Y. Frenkel, *Puerperal inversion of the uterus*. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 1988. **27**(3): p. 271-4.
18. Smith, G.N. and J.F. Brien, *Use of nitroglycerin for uterine relaxation*. Obstet Gynecol Surv, 1998. **53**(9): p. 559-65.

19. Yoo, K.Y., et al., *The effects of volatile anesthetics on spontaneous contractility of isolated human pregnant uterine muscle: a comparison among sevoflurane, desflurane, isoflurane, and halothane*. *Anesth Analg*, 2006. **103**(2): p. 443-7, table of contents.
20. Silver, R.M., *Abnormal Placentation: Placenta Previa, Vasa Previa, and Placenta Accreta*. *Obstetrics & Gynecology*, 2015. **126**(3).
21. Jauniaux, E., et al., *FIGO classification for the clinical diagnosis of placenta accreta spectrum disorders*. *Int J Gynaecol Obstet*, 2019. **146**(1): p. 20-24.
22. Jauniaux, E., et al., *Prevalence and main outcomes of placenta accreta spectrum: a systematic review and meta-analysis*. *Am J Obstet Gynecol*, 2019. **221**(3): p. 208-218.
23. Jauniaux, E., et al., *New insights into the etiopathology of placenta accreta spectrum*. *Am J Obstet Gynecol*, 2022. **227**(3): p. 384-391.
24. Belfort, M.A., P. Committee, and S.f.M.-F. Medicine, *Placenta accreta*. *American journal of obstetrics and gynecology*, 2010. **203**(5): p. 430-439.
25. Robinson, B.K. and W.A. Grobman, *Effectiveness of timing strategies for delivery of individuals with placenta previa and accreta*. *Obstet Gynecol*, 2010. **116**(4): p. 835-842.
26. Pacheco, L.D. and A.F. Gei, *Controversies in the management of placenta accreta*. *Obstet Gynecol Clin North Am*, 2011. **38**(2): p. 313-22, xi.
27. Weeks, A.D., *The retained placenta*. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*, 2008. **22**(6): p. 1103-17.
28. Becker, R., et al., *The relevance of placental location at 20–23 gestational weeks for prediction of placenta previa at delivery: evaluation of 8650 cases*. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology: The Official Journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, 2001. **17**(6): p. 496-501.
29. Faiz, A.S. and C.V. Ananth, *Etiology and risk factors for placenta previa: an overview and meta-analysis of observational studies*. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2003. **13**(3): p. 175-90.
30. Ananth, C.V., et al., *Placenta previa in singleton and twin births in the United States, 1989 through 1998: a comparison of risk factor profiles and associated conditions*. *Am J Obstet Gynecol*, 2003. **188**(1): p. 275-81.
31. Rao, K.P., et al., *Abnormal Placentation: Evidence-Based Diagnosis and Management of Placenta Previa, Placenta Accreta, and Vasa Previa*. *Obstetrical & Gynecological Survey*, 2012. **67**(8).
32. Gyamfi-Bannerman, C., *Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM) Consult Series #44: Management of bleeding in the late preterm period*. *Am J Obstet Gynecol*, 2018. **218**(1): p. B2-b8.
33. PREVIA, A.D.T.I.P., *Medically Indicated Late-Preterm and Early-Term Deliveries: ACOG Committee Opinion, Number 831*. *Obstet Gynecol*, 2021. **138**(1): p. e35-e39.
34. Oyelese, Y., C.C. Lees, and E. Jauniaux, *The case for screening for vasa previa: time to implement a life-saving strategy*. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2023. **61**(1): p. 7-11.
35. Robinson, B.K. and W.A. Grobman, *Effectiveness of timing strategies for delivery of individuals with vasa previa*. *Obstet Gynecol*, 2011. **117**(3): p. 542-549.

36. Jauniaux, E., Y. Melcer, and R. Maymon, *Prenatal diagnosis and management of vasa previa in twin pregnancies: a case series and systematic review*. Am J Obstet Gynecol, 2017. **216**(6): p. 568-575.
37. Maeland, K.S., et al., *Placental abruption in immigrant women in Norway: A population-based study*. Acta Obstet Gynecol Scand, 2021. **100**(4): p. 658-665.
38. Ananth, C.V., D.A. Savitz, and M.A. Williams, *Placental abruption and its association with hypertension and prolonged rupture of membranes: a methodologic review and meta-analysis*. Obstet Gynecol, 1996. **88**(2): p. 309-18.
39. Bellos, I., et al., *Comparative efficacy and safety of oral antihypertensive agents in pregnant women with chronic hypertension: a network metaanalysis*. Am J Obstet Gynecol, 2020. **223**(4): p. 525-537.
40. Shobeiri, F., S.Z. Masoumi, and E. Jenabi, *The association between maternal smoking and placenta abruption: a meta-analysis*. J Matern Fetal Neonatal Med, 2017. **30**(16): p. 1963-1967.
41. Litman, E.A., et al., *Adverse perinatal outcomes in a large United States birth cohort during the COVID-19 pandemic*. Am J Obstet Gynecol MFM, 2022. **4**(3): p. 100577.
42. Ananth, C.V., et al., *First-Trimester and Second-Trimester Maternal Serum Biomarkers as Predictors of Placental Abruption*. Obstet Gynecol, 2017. **129**(3): p. 465-472.
43. Mei, Y. and Y. Lin, *Clinical significance of primary symptoms in women with placental abruption*. J Matern Fetal Neonatal Med, 2018. **31**(18): p. 2446-2449.
44. Pacheco, L.D., et al., *An update on the use of massive transfusion protocols in obstetrics*. Am J Obstet Gynecol, 2016. **214**(3): p. 340-4.
45. de Lloyd, L., et al., *Standard haemostatic tests following major obstetric haemorrhage*. Int J Obstet Anesth, 2011. **20**(2): p. 135-41.
46. Trop, I. and D. Levine, *Hemorrhage during pregnancy: sonography and MR imaging*. AJR Am J Roentgenol, 2001. **176**(3): p. 607-15.
47. Bell, S.F., et al., *The incidence, aetiology, and coagulation management of massive postpartum haemorrhage: a two-year national prospective cohort study*. Int J Obstet Anesth, 2021. **47**: p. 102983.
48. Pergialiotis, V., et al., *Risk factors for severe perineal trauma during childbirth: An updated meta-analysis*. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2020. **247**: p. 94-100.
49. Collaborative, C.M.Q.C., *<HEMToolkit_03252022 Errata 7.2022 (2).pdf>*. California Maternal Quality Care Collaborative, 2022: p. 279.
50. Dilla, A.J., J.H. Waters, and M.H. Yazer, *Clinical validation of risk stratification criteria for peripartum hemorrhage*. Obstet Gynecol, 2013. **122**(1): p. 120-126.
51. Mhyre, J.M., et al., *The Maternal Early Warning Criteria: A Proposal From the National Partnership for Maternal Safety*. Obstetrics & Gynecology, 2014. **124**(4).
52. Rady, M.Y., et al., *Shock index: a re-evaluation in acute circulatory failure*. Resuscitation, 1992. **23**(3): p. 227-34.
53. Vandromme, M.J., et al., *Identifying risk for massive transfusion in the relatively normotensive patient: utility of the prehospital shock index*. J Trauma, 2011. **70**(2): p. 384-8; discussion 388-90.

54. Callum, J., et al., *Nonsurgical management of major hemorrhage*. Cmaj, 2023. **195**(22): p. E773-e781.
55. Abdel-Aleem, H., et al., *Uterine massage and postpartum blood loss*. International Journal of Gynecology & Obstetrics, 2006. **93**(3): p. 238-239.
56. Gallos, I., et al., *Randomized trial of early detection and treatment of postpartum hemorrhage*. New England Journal of Medicine, 2023.
57. Wormer, K.C., R.T. Jamil, and S.B. Bryant, *Acute postpartum hemorrhage*, in *StatPearls [Internet]*. 2022, StatPearls Publishing.
58. Begley, C.M., et al., *Active versus expectant management for women in the third stage of labour*. Cochrane Database Syst Rev, 2019. **2**(2): p. Cd007412.
59. Soltani, H., D.R. Hutchon, and T.A. Poulouse, *Timing of prophylactic uterotonics for the third stage of labour after vaginal birth*. Cochrane Database Syst Rev, 2010(8): p. Cd006173.
60. Saccone, G., et al., *Uterine massage as part of active management of the third stage of labour for preventing postpartum haemorrhage during vaginal delivery: a systematic review and meta-analysis of randomised trials*. Bjog, 2018. **125**(7): p. 778-781.
61. Kong, C.W. and W.W. To, *Prognostic factors for the use of intrauterine balloon tamponade in the management of severe postpartum hemorrhage*. Int J Gynaecol Obstet, 2018. **142**(1): p. 48-53.
62. Ruiz Labarta, F.J., et al., *Outcomes of pelvic arterial embolization in the management of postpartum haemorrhage: a case series study and systematic review*. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2016. **206**: p. 12-21.
63. El Ayadi, A.M., et al., *Combined analysis of the non-pneumatic anti-shock garment on mortality from hypovolemic shock secondary to obstetric hemorrhage*. BMC Pregnancy Childbirth, 2013. **13**: p. 208.
64. Magwali, T.L., et al., *A cluster randomized controlled trial of the non-pneumatic anti-shock garment for obstetric haemorrhage: sub-analysis of the Zimbabwean Arm*. Cent Afr J Med, 2015. **61**(5-8): p. 27-32.
65. Mbaruku, G., et al., *Implementation project of the non-pneumatic anti-shock garment and m-communication to enhance maternal health care in rural Tanzania*. Reprod Health, 2018. **15**(1): p. 177.
66. Pileggi-Castro, C., et al., *Non-pneumatic anti-shock garment for improving maternal survival following severe postpartum haemorrhage: a systematic review*. Reprod Health, 2015. **12**: p. 28.
67. *Non-pneumatic anti-shock garment to stabilize women with hypovolemic shock secondary to obstetric hemorrhage*. Int J Gynaecol Obstet, 2015. **128**(3): p. 194-5.
68. Geerts, W.H., et al., *A prospective study of venous thromboembolism after major trauma*. N Engl J Med, 1994. **331**(24): p. 1601-6.
69. Thurn, L., A. Wikman, and P.G. Lindqvist, *Postpartum blood transfusion and hemorrhage as independent risk factors for venous thromboembolism*. Thromb Res, 2018. **165**: p. 54-60.
70. Pacheco, L.D., et al., *Cutting-edge advances in the medical management of obstetrical hemorrhage*. Am J Obstet Gynecol, 2011. **205**(6): p. 526-32.
71. *ACOG Practice Bulletin No. 196: Thromboembolism in Pregnancy*. Obstet Gynecol, 2018. **132**(1): p. e1-e17.
72. Schiff, P.L., *Ergot and its alkaloids*. Am J Pharm Educ, 2006. **70**(5): p. 98.
73. Edited by Susan, S., *Gray's anatomy*. 2016, Elsevier Limited.

74. Hall, J.E. and M.E. Hall, *Guyton and Hall textbook of medical physiology e-Book*. 2020: Elsevier Health Sciences.
75. Gimpl, G. and F. Fahrenholz, *The oxytocin receptor system: structure, function, and regulation*. Physiological reviews, 2001. **81**(2): p. 629-683.
76. Arias, F., *Pharmacology of oxytocin and prostaglandins*. Clin Obstet Gynecol, 2000. **43**(3): p. 455-68.
77. Jobst, A., et al., *Oxytocin course over pregnancy and postpartum period and the association with postpartum depressive symptoms*. Archives of women's mental health, 2016. **19**: p. 571-579.
78. Buckley, S.J., *Hormonal physiology of childbearing: Evidence and implications for women, babies, and maternity care*. 2015.
79. Samiye, M., *Stres, hormonlar ve doğum arasındaki ilişki*. Dokuz Eylül Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi Elektronik Dergisi, 2013. **6**(2): p. 93-98.
80. Prevost, M., et al., *Oxytocin in pregnancy and the postpartum: relations to labor and its management*. Frontiers in public health, 2014. **2**: p. 1.
81. Parker, K.L. and B.P. Schimmer, *Pituitary hormones and their hypothalamic releasing hormones*. Brunton LL, Lazo JS. Parker KL, editors. Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. 11th ed. New York: McGraw-Hill, 2006: p. 1489-1510.
82. Bhattacharya, S., et al., *Oxytocin administration during cesarean delivery: Randomized controlled trial to compare intravenous bolus with intravenous infusion regimen*. Journal of anaesthesiology, clinical pharmacology, 2013. **29**(1): p. 32.
83. Gizzo, S., et al., *Which uterotonic is better to prevent the postpartum hemorrhage? Latest news in terms of clinical efficacy, side effects, and contraindications: a systematic review*. Reproductive Sciences, 2013. **20**(9): p. 1011-1019.
84. den Hertog, C.E., A.N. de Groot, and P.W. van Dongen, *History and use of oxytocics*. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2001. **94**(1): p. 8-12.
85. Rath, W., *Prevention of postpartum haemorrhage with the oxytocin analogue carbetocin*. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2009. **147**(1): p. 15-20.
86. Hunter, D.J., P. Schulz, and W. Wassenaar, *Effect of carbetocin, a long-acting oxytocin analog on the postpartum uterus*. Clin Pharmacol Ther, 1992. **52**(1): p. 60-7.
87. Heesen, M., et al., *International consensus statement on the use of uterotonic agents during caesarean section*. Anaesthesia, 2019. **74**(10): p. 1305-1319.
88. Gallos, I.D., et al., *Uterotonic agents for preventing postpartum haemorrhage: a network meta-analysis*. Cochrane Database Syst Rev, 2018. **12**(12): p. Cd011689.
89. Morris, J.L., et al., *FIGO's updated recommendations for misoprostol used alone in gynecology and obstetrics*. 2017.
90. Durocher, J., et al., *High fever following postpartum administration of sublingual misoprostol*. Bjog, 2010. **117**(7): p. 845-52.
91. Elati, A. and A. Weeks, *Risk of fever after misoprostol for the prevention of postpartum hemorrhage: a meta-analysis*. Obstet Gynecol, 2012. **120**(5): p. 1140-8.
92. Lumbiganon, P., et al., *Side effects of oral misoprostol during the first 24 hours after administration in the third stage of labour*. Bjog, 2002. **109**(11): p. 1222-6.

93. Prudovsky, I., et al., *Tranexamic acid suppresses the release of mitochondrial DNA, protects the endothelial monolayer and enhances oxidative phosphorylation*. J Cell Physiol, 2019. **234**(11): p. 19121-19129.
94. Pacheco, L.D., et al., *Tranexamic Acid to Prevent Obstetrical Hemorrhage after Cesarean Delivery*. N Engl J Med, 2023. **388**(15): p. 1365-1375.
95. Lagrew, D., et al., *Improving health care response to obstetric hemorrhage, a california maternal quality care collaborative toolkit*. California Maternal Quality Care Collaborative: Palo Alto, CA, USA, 2022.
96. Sentilhes, L., et al., *Postpartum hemorrhage: guidelines for clinical practice from the French College of Gynaecologists and Obstetricians (CNGOF): in collaboration with the French Society of Anesthesiology and Intensive Care (SFAR)*. European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology, 2016. **198**: p. 12-21.
97. Oladapo, O.T., et al., *Intravenous versus intramuscular prophylactic oxytocin for reducing blood loss in the third stage of labour*. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2020(11).
98. Bakanlığı, T.S., <sağlık istatistik yillığı 2021.pdf>. 2021.
99. Milman, N., *Postpartum anemia II: prevention and treatment*. Ann Hematol, 2012. **91**(2): p. 143-54.
100. *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): p. 2105-2116.
101. Tareef, A.B., et al., *Carbetocin versus oxytocin following vaginal and Cesarean delivery: a before-after study Carbétocine versus ocytocine apres un accouchement vaginal et par césarienne: une étude avant-apres*. 2021.
102. Jin, X.H., D. Li, and X. Li, *Carbetocin vs oxytocin for prevention of postpartum hemorrhage after vaginal delivery: A meta-analysis*. Medicine (Baltimore), 2019. **98**(47): p. e17911.
103. Widmer, M., et al., *Heat-stable carbetocin versus oxytocin to prevent hemorrhage after vaginal birth*. New England Journal of Medicine, 2018. **379**(8): p. 743-752.
104. De Bonis, M., et al., *Carbetocin versus oxytocin after caesarean section: similar efficacy but reduced pain perception in women with high risk of postpartum haemorrhage*. The Journal Of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine, 2012. **25**(6): p. 732-735.
105. Larciprete, G., et al., *Carbetocin versus oxytocin in caesarean section with high risk of post-partum haemorrhage*. Journal of prenatal medicine, 2013. **7**(1): p. 12.

8. EKLER

8.1 Özgünlük raporu

ORJİNALLIK RAPORU

% 12	% 10	% 1	% 3
BENZERLİK ENDEKSİ	İNTERNET KAYNAKLARI	YAYINLAR	ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1	acikbilim.yok.gov.tr İnternet Kaynağı	% 5
2	archive.org İnternet Kaynağı	% 2
3	Submitted to Saglik Bilimleri Universitesi Öğrenci Ödevi	% 1
4	www.tjfmipc.gen.tr İnternet Kaynağı	% 1
5	Submitted to Yakın Doğu Üniversitesi Öğrenci Ödevi	<% 1
6	Submitted to Oregon Health and Sciences University Öğrenci Ödevi	<% 1
7	www.siirt.edu.tr İnternet Kaynağı	<% 1

