

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

REJYONEL ANESTEZİ İLE SEZARYEN OPERASYONU OLAN HASTALARDA  
KARBETOSİN VE OKSİTOSİNİN ETKİNLİĞİNİN VE  
YAN ETKİ PROFİLİNİN KARŞILAŞTIRILMASI



Tıpta Uzmanlık Tezi

Dr. Ali GÜRSOY

Danışman : Doç.Dr.Erdin İLTER

İstanbul, Temmuz 2017

T.C.  
MALTEPE ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

REJYONEL ANESTEZİ İLE SEZARYEN OPERASYONU OLAN  
HASTALARDA KARBETOSİN VE OKSİTOSİNİN ETKİNLİĞİNİN VE  
YAN ETKİ PROFİLİNİN KARŞILAŞTIRILMASI



Tıpta Uzmanlık Tezi

Dr. Ali GÜRSOY

Danışman : Doç.Dr.Erdin İLTER

İstanbul, Temmuz 2017

## ÖNSÖZ

Maltepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'nda yapmış olduğum araştırma görevliliğim süresince bana sahip oldukları bilgi ve deneyimleri tereddüt etmeden aktarmaya çalışan ve desteklerini esirgemeyen başta çok sevdiğim ve örnek aldığım Prof. Dr. Ümit ÖZEKİCİ olmak üzere değerleri hocalarım Prof. Dr. Serpil BOZKURT'a, Prof. Dr. Berna Haliloğlu PEKER'e, Doç. Dr. Aygen ÇELİK'e teşekkürlerimi sunarım. Araştırmamın her sürecinde yakından ilgilenen ve yardımını bir an olsun bile eksiltmeyen danışmanım Doç. Dr.Erdin İLTER'e özellikle teşekkür ettiğimi belirtmek isterim. Araştırma görevliliğim süresince beraber çalıştığım tüm sağlık personeline de ayrıca teşekkür ederim.

Dr. Ali GÜRSOY

## **ABSTRACT**

COMPARISON OF THE EFFECTIVENESS AND THE SIDE EFFECT PROFILE OF CARBETOSIN AND OXYTOCIN IN CESAREAN SECTIONS WITH REGIONAL ANESTHESIA, ALİ GÜRSOY, THESIS, İSTANBUL, JULY 2017

**Objective :** Retrospective comparison of the uterotonic agents (carbetosine, oxytocin) used in cesarean deliveries with regional anesthesia

**Materials and Methods :** Patients who had cesarean section by regional anesthesia at Maltepe University Hospital between January 2016 and April 2017 were examined and recorded to the data form.

**Results :** As uterotonics we compared carbetocin and oxytocin and we found that carbetosin has better effects according to hemoglobin decline, platelets decline, estimated blood loss and diuresis.

**Keywords :** carbetocin, oxytocin, postpartum hemorrhage

## ÖZET

REJYONEL ANESTEZİ İLE SEZARYEN OPERASYONU OLAN HASTALARDA KARBETOSİN VE OKSİTOSİNİN ETKİNLİĞİNİN VE YAN ETKİ PROFİLİNİN KARŞILAŞTIRILMASI, ALİ GÜR SOY, TIPTA UZMANLIK TEZİ, İSTANBUL, TEMMUZ 2017

**Amaç :** Rejyonel anestezi ile sezaryen doğum yapan hastaların kullanılan uterotonik açısından (karbetosin, oksitosin) retrospektif olarak karşılaştırılması

**Gereç ve Yöntem :** Ocak 2016 – Nisan 2017 tarihleri arasında Maltepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesinde rejyonel anestezi ile sezaryen doğum yapan hastalar tarandı ve bilgileri veri formuna işlendi.

**Bulgular :** Uterotonik olarak kullanılan karbetosin ve oksitosin kıyaslandıklarında karbetosinin; hemoglobin düşüşü, platelet düşüşü, tahmini kan kaybı ve diürez üzerine etkileri bakımından oksitosine göre daha avantajlı olduğu saptandı.

**Anahtar Kelimeler :** karbetosin, oksitosin, postpartum kanama

## İÇİNDEKİLER

## SAYFA

İÇ KAPAK	i
ÖNSÖZ	ii
ABSTRACT	iii
ÖZET	iv
İÇİNDEKİLER	v
SİMGELER VE KISALTMALAR LİSTESİ	vii
ŞEKİLLER LİSTESİ	viii
TABLolar LİSTESİ	ix
1. GİRİŞ	1
2. POSTPARTUM KANAMA	10
2.1. Postpartum Kanama Etiyolojisi	14
2.1.1. Tonus	16
2.1.1.1. Uterin Atoni	16
2.1.1.2. Uterus İnversiyonu	23
2.1.2. Doku	24
2.1.2.1. Plasenta Previa	24
2.1.2.2. Ablasyo Plasenta	28
2.1.2.3. Plasenta Retansiyonu	31
2.1.2.4. Plasenta Akreata	33
2.1.2.5. Vaza Previa	35
2.1.3. Travma	36
2.1.3.1. Uterin Rüptür	36
2.1.3.2. Alt Genital Yol Travması	40
2.1.4. Pıhtılaşma Bozuklukları	41
2.1.4.1. Von Willebrand Hastalığı (VWD)	41
2.1.4.2. Bağ Doku Hastalıkları	42
2.1.4.3. Koagulasyon Bozuklukları	43
2.1.4.4. Dissemine Intravasküler Koagülopati (DIC)	44
2.1.4.5. Hellp Sendromu	46

2.1.4.6.	Antikoagulan Kullanımı	48
2.2.	Postpartum Kanamanın Önlenmesi	49
2.2.1.	Doğum Öncesi Profilaksi	49
2.2.2.	Riskli Grup Tanımlanması	49
2.2.3.	Doğumun 3. Evresinin Aktif Yönetimi	51
2.2.3.1.	Profilaktik Olarak Uterotonik Ajanların Kullanılması	53
2.2.3.2.	Kontrollü Kord Traksiyonu İle Plasentanın Doğurtulması	54
2.2.3.3.	Plasentanın Doğumundan Sonra Uterin Masaj	54
2.2.3.4.	Kordon Klemleme Zamanı	55
2.3.	Uterotonik Ajanlar	56
2.3.1.	Oksitosin	56
2.3.2.	Karbetosin	59
2.3.3.	Prostaglandinler	62
2.3.3.1.	Dinoproston	63
2.3.3.2.	Karboprost	65
2.3.3.3.	Misoprostol	66
2.3.4.	Ergot Alkaloidleri	69
3.	GEREÇ VE YÖNTEM	72
4.	BULGULAR	75
5.	TARTIŞMA	87
6.	SONUÇ	94
7.	KAYNAKLAR	95

## SİMGELER VE KISALTMALAR LİSTESİ

ACOG	The American Congress of Obstetricians and Gynecologists
AMTLS	Doğumun Üçüncü Evresinin Aktif Yönetimi
AÖÖ	Anne Ölüm Oranı
AÖH	Anne Ölüm Hızı
DIC	Dissemine Intravasküler Koagülopati
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
EDS	Ehler Danlos Sendromu
GBÖÖ	Gebeliğe Bağlı Ölüm Oranı
GBÖH	Gebeliğe Bağlı Ölüm Hızı
Hb	Hemoglobin
IU	İnternasyonal Ünite
IV	İntravenöz
IM	İntramuskuler
MRG	Manyetik Rezonans Görüntüleme
Pxe	Psödoksantoma Elastikum
Pg	Prostaglandin
RCOG	Royal College of Obstetricians and Gynaecologists
USG	Ultrasonografi
VWD	Von Willebrand Hastalığı
VWF	Von Willebrand Faktörü



## ŞEKİLLER LİSTESİ

## SAYFA

Şekil 1.1 Anne Ölüm Oranları	2
Şekil 1.2. 2005–2014 Yılları Doğrudan Anne Ölüm Nedenleri	3
Şekil 1.3. 2005-2014 Yılları Dolaylı Anne Ölümleri Nedenleri	4
Şekil 1.4. 2014 Yılı Anne Ölümünde Gecikme Dağılımı	5
Şekil 1.5. 2005-2014 Yılları Anne Ölümünde Önlenebilirlik Durumu	6
Şekil 1.6. 2015 Yılı Anne Ölüm Oranları	8
Şekil 2.1. 2014 Yılı Ölen Annelerin Risk Nedenleri	11
Şekil 2.2. B-Lynch Sütürü	21
Şekil 2.3. Hayman Sütürü ve Cho Multipl Kare Sütürü	22
Şekil 2.4. Merdiven Bulgusu	39
Şekil 2.5. Koagülasyon Fizyolojisi	45
Şekil 2.6. Oksitosin vs. Vazopressin	57
Şekil 2.7. Oksitosin vs. Karbetosin	61
Şekil 2.8. Dinoprostonun Yapısal Formülü	65
Şekil 2.9. Misoprostol vs. PgE1	67
Şekil 4.1. Kullanılan İlaçların Dağılımı	77
Şekil 4.2. İlaç Çeşidine Göre Hemoglobin Düşüş Miktarı	79
Şekil 4.3. İlaç Çeşidine Göre Platelet Sayısının Düşüş Yüzdesi	79
Şekil 4.4. İlaç Çeşidine Göre Diurez Süresi	80
Şekil 4.5. İlaç Çeşidine Göre Tahmini Kan Kaybı Miktarı	80
Şekil 4.6. İlaç Çeşidine Göre Tahmini Kan Kaybı Düzeylerinin Dağılımı	81
Şekil 4.7. İlaç Çeşidine Göre Karın Ağrısı Dağılımı	83
Şekil 4.8. Karbetosin ve Oksitosin Uygulamasını Takiben Kan Basıncı Değerleri	85
Şekil 4.9. Karbetosin ve Oksitosin Uygulamasını Takiben Kalp Tepe Atımı	86

**TABLolar LİSTESİ****SAYFA**

Tablo 1.1. Türkiye’de Maternal Mortalite	6
Tablo 2.1. İkincil Postpartum Kanama Sebepleri	12
Tablo 2.2. Postpartum Kanama Etiyolojisi (4T)	15
Tablo 2.3. Uterin Atoni Risk Faktörleri	17
Tablo 2.4. Uterin Atoni Tedavi Algoritması	23
Tablo 2.5. Plasenta Previa Sınıflaması	25
Tablo 2.6. Plasenta Previa Risk Faktörleri	26
Tablo 2.7. Plasenta Previa İlişkili Maternal Komplikasyonlar	27
Tablo 2.8. Plasenta Previa İlişkili Fetal Komplikasyonlar	27
Tablo 2.9. Ablasyo Plasenta Risk Faktörleri	28
Tablo 2.10. Ablasyo Plasenta Klinik Bulguları	29
Tablo 2.11. Ablasyo Plasenta Sınıflaması	30
Tablo 2.12. Vaza Previa Risk Faktörleri	35
Tablo 2.13. Uterin Ruptür Sebepleri	37
Tablo 2.14. DIC Sebepleri	45
Tablo 2.15. Hellp Sendromu Sınıflaması	47
Tablo 2.16. Postpartum Kanama Maternal ve İntrapartum Risk Faktörleri	50
Tablo 2.17. Oksitosinin Obstetrik Kullanım Alanları	58
Tablo 2.18. Karbetosinin Kontrendike Olduğu Durumlar	61
Tablo 2.19. Dinoprostunun Yan Etkileri ve Kontrendikasyonları	64
Tablo 2.20. Karboprostun Yan Etkileri	66
Tablo 2.21. Misoprostolün Yan Etkileri	67
Tablo 3.1. Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri	73
Tablo 3.2. Tahmini Kan Kaybı Hesaplanması	74
Tablo 4.1. Demografik Özelliklerin Dağılımı	76
Tablo 4.2. Tanımlayıcı Özelliklerin Dağılımı	77
Tablo 4.3. İlaç Çeşidine Göre Demografik Özelliklerin Değerlendirilmesi	78
Tablo 4.4. İlaç Çeşidine Göre Tanımlayıcı Özelliklerin Değerlendirilmesi	82
Tablo 4.5. İlaç Çeşidine Göre Yan Etkilerin Değerlendirilmesi	84
Tablo 5.1. Karbetosin ve Oksitosin Gruplarında Ek Uterotonik İhtiyacı	88

## 1. GİRİŞ

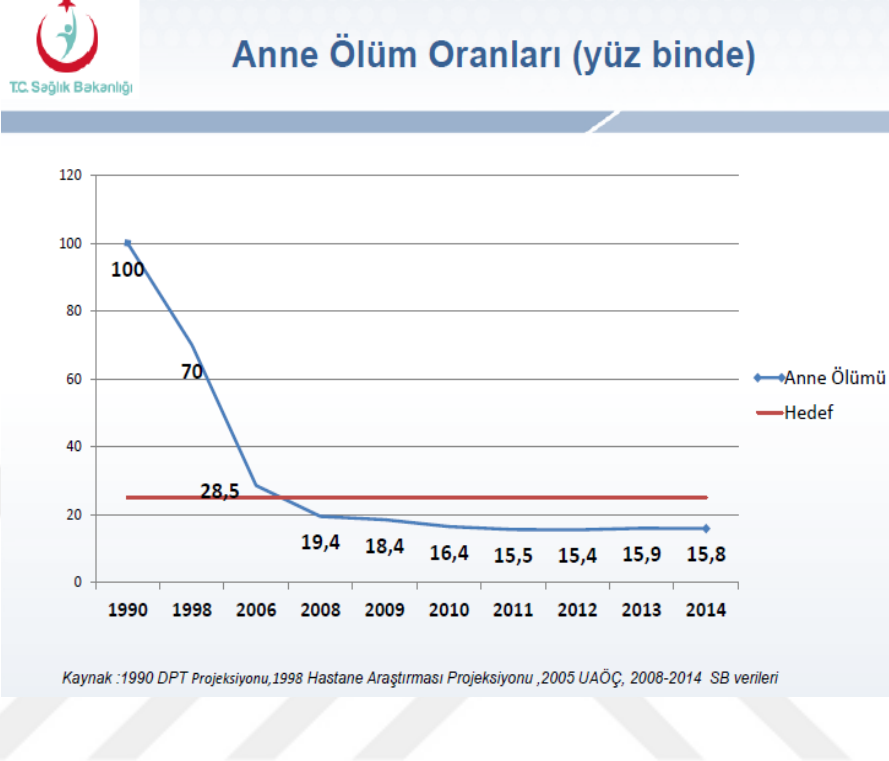
2016 yılında dünyada gerçekleşen doğum sayısı 140.712.308 iken Türkiye’de bu rakam 1 milyon 309 bin 771 olarak tespit edilmiştir. Doğum sayıları kadar dikkat çekici bir diğer konu ise anne ölümleridir. Anne ölümlerini önlemek yapılan tüm çalışmalar ve alınan tedbirlere rağmen dünyada her yıl 289,000 anne ölümünün gerçekleştiği tahmin edilmektedir.

Anne ölümleri günümüzün güncel ve yeni baş gösteren bir sorunu olmayıp geçmişte çok eskilere dayanmaktadır. Tarihte anne ölümleri ile ilgili en dikkat çekici olay Hindistan Şahı Cihan’ın eşi imparatoriçe Mümtaz’ın ölümüdür. 14 çocuk doğurmuş olan imparatoriçe son doğumunda durdurulamayan kanama nedeniyle vefat etmiştir. Bunun üzerine Şah Cengiz eşine beslediği sevginin bir göstergesi olarak dünya kültürel mirasının harika bir eseri olan Tac Mahal’ı inşa ettirmiştir.

Biraz daha ileri tarihi incelediğimizde ise İsveçli din adamlarının 1749’da Avrupa’nın ilk ulusal sağlık istatistiği veren bilgi sistemini kurduklarını görüyoruz. 1757’den itibaren İsveç, kiliselerdeki ebe eğitimini ulusal olarak onaylamıştır. Bu alt yapı çalışmalarının sonucunda (ebelik sistemi, bunun ötesinde tıp eğitimi ve sonuç bildirim sistemi) gelinen noktanın İsveç’teki anne ölümlerinin, 1751’den 1900’e kadar ki süreçte, 100.000 canlı doğumda 900’den 230’a düşmesinin ana nedeni olduğu kabul edilmektedir (1).

Günümüzde ise anne ölümlerini azaltmaya yönelik uluslararası bir çok çalışma devam etmektedir. Bunlar içerisinde ise Milenyum Kalkınma Hedefleri konuya çektiği dikkat açısından uluslararası toplum için yüksek öncelik taşımaktadır. Milenyum kalkınma hedefleri kapsamında ele alınan önlemler ile anne ölüm oranları belirgin seviyede azaltılmış olsa bile yeterli düzeye indirgenememiştir.

Benzer şekilde Türkiye’de yapılan çalışmalarda da son 20 yıl içerisinde kabul edilebilir düzeyde iyileşmeler mevcuttur.

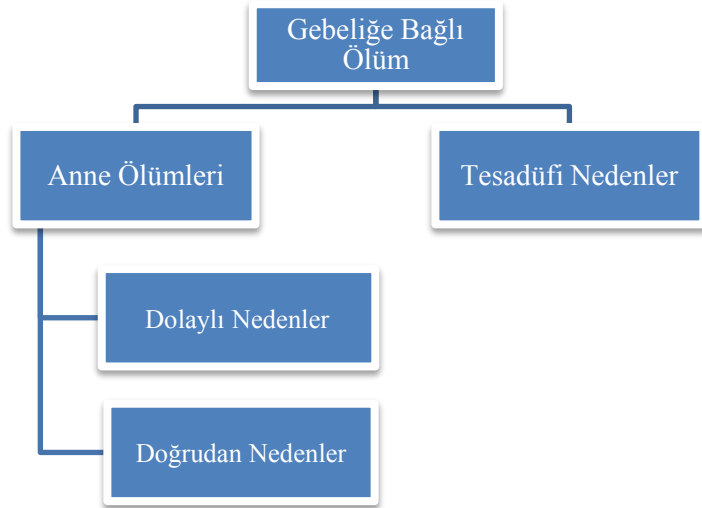


Şekil 1.1. Anne Ölüm Oranları

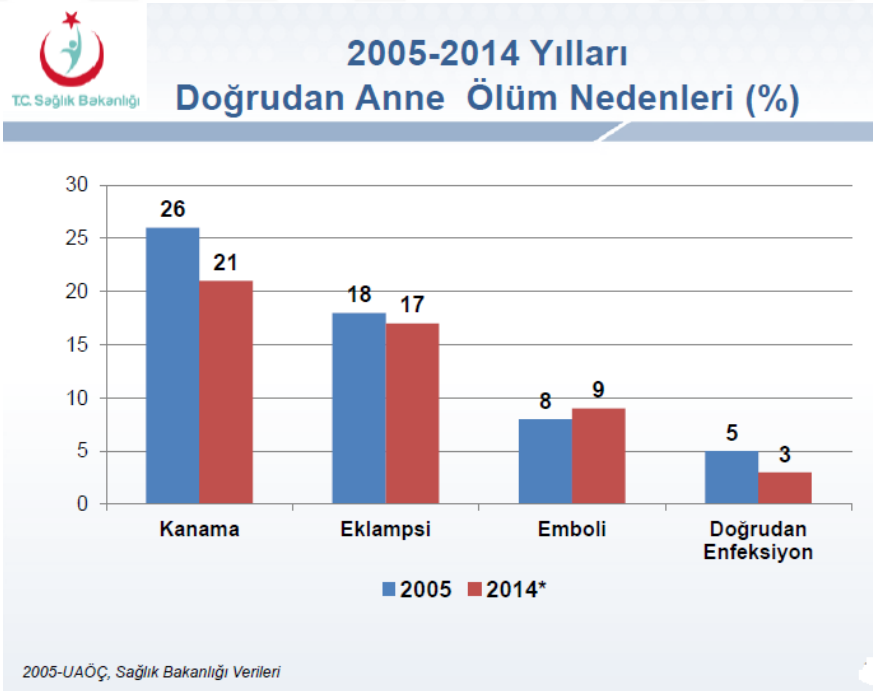
Anne ölümleri ile yapılan çalışmalarda kullanılan tanımlamalar, Türkiye Halk Sağlığı Kurumu Kadın ve Üreme Sağlığı Dairesi Başkanlığı tarafından aşağıda ki şekilde tarif edilmiştir.

Gebeliğe bağlı ölüm; bir kadının gebelik süresince, doğumda ya da gebeliğin sonlanmasından sonraki 42 gün içinde herhangi bir nedenle ölmesidir.

Anne ölümü; bir kadının gebelik süresince, doğumda ya da gebeliğin sonlanmasından sonraki 42 gün içinde, gebeliğin süresine ve yerine bakılmaksızın, gebelik durumunun ya da gebelik sürecinin şiddetlendirdiği bir nedenden kaynaklanan kadın ölümüdür.

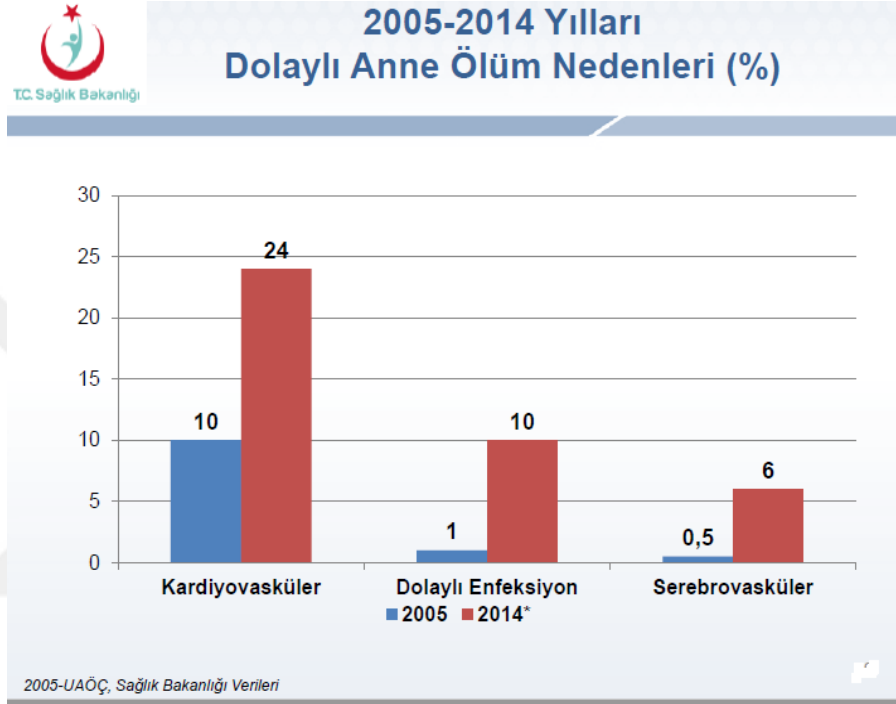


Doğrudan anne ölümü; gebelik, doğum ve doğum sonrası dönemde obstetrik komplikasyonlardan, yapılan tıbbi müdahalelerden, ihmallerden, yanlış tedavilerden veya bunların birbirlerini etkilemesinden kaynaklanan ölümlerdir. Kanama, hipertansiyon, tromboemboli, distosi, enfeksiyon ve düşükler nedeni ile meydana gelmiş olabilirler.



Şekil 1.2. 2005–2014 Yılları Doğrudan Anne Ölüm Nedenleri

Dolaylı anne ölümü; daha önceden (gebelik öncesi) varolan bir hastalık sebebi ile gebelik sırasında gelişen bir hastalık veya hastalıklar sebebi ile obstetrik kaynaklı olmayan ancak gebeliğin fizyolojik etkisi ile şiddetlenen sebeplerle meydana gelen ölümlerdir. Örnek vermek gerekirse kardiyovasküler ve serebrovasküler hastalıklar, dolaylı anne ölümlerinin sık görülen sebeplerindendir.



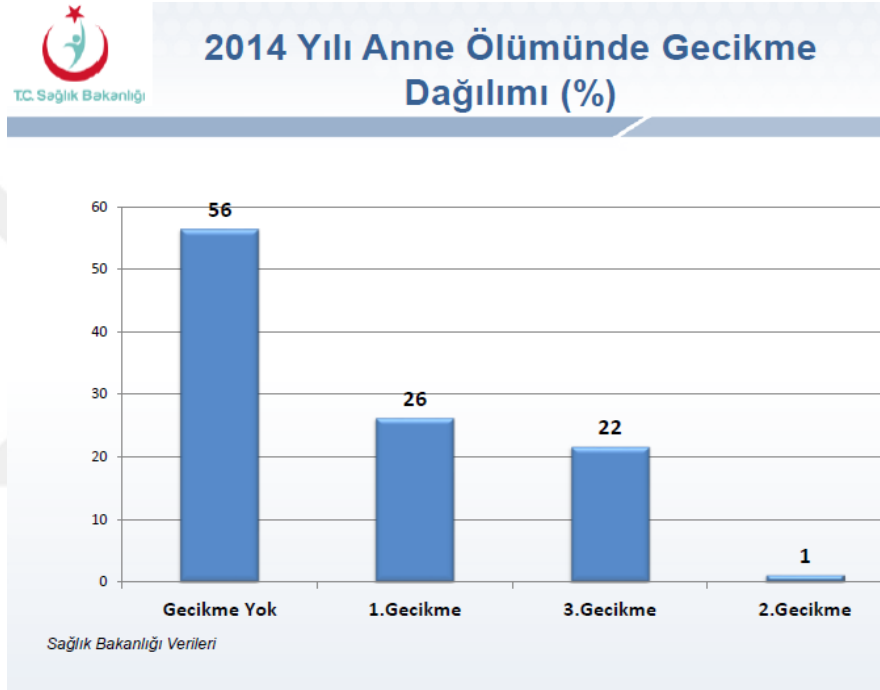
Şekil 1.3. 2005-2014 Yılları Dolaylı Anne Ölümleri Nedenleri

Tesadüfi Ölüm; gebeliğin herhangi bir etkisine bağlı olmayan ölümlerdir. Kaza, yanık, cinayet, elektrik çarpması, zehirlenme ya da intihar nedenli ölümlerdir.

Birinci gecikme, hizmeti almaya karar vermede yaşanan gecikmedir. Kadının karar verme sürecinde statüsünün düşüklüğü, tehlike işaretleri ve bulguları konusunda yeterli bilgi sahibi olmaması ve yanlış inanışlar gibi pek çok sebep birinci gecikmeye yol açmaktadır.

İkinci gecikme, hizmete ulaşmada yaşanan gecikmedir. Ulaşım ile ilgili problemler, ekonomik yetersizlikler, yerel sağlık kuruluşlarının sayısının azlığı, yeterli mesafede olmaması ve organizasyon bozukluğu nedenlerine bağlı olarak ortaya çıkabilmektedir.

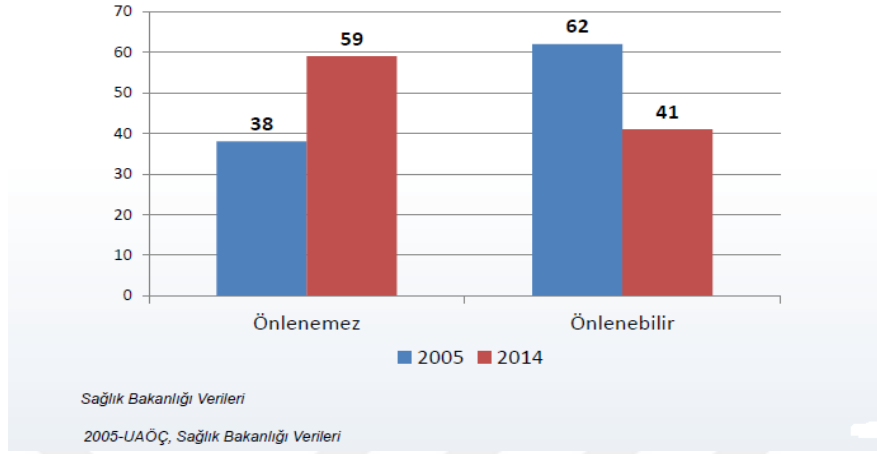
Üçüncü gecikme, hizmet almada yaşanan gecikmedir. Malzeme, personel eksikliği ve hizmet sunucuların kapasite eksikliğine bağlı olarak ortaya çıkabilmektedir.



Şekil 1.4. 2014 Yılı Anne Ölümünde Gecikme Dağılımı

2005 yılında %62 olan anne ölümü önlenabilirlik durumu 2014 yılında %41 olarak görülmektedir. Birinci gecikme oranı 2014 yılında %26 iken, üçüncü gecikme oranı % 22 olarak tespit edilmiştir. Birinci gecikme nedenleri içinde %35 ile hekimin önerilerine uymama ilk sırada yer almaktadır.

## 2005- 2014 Yılları Anne Ölümünde Önlenebilirlik Durumu (%)



Şekil 1.5. 2005-2014 Yılları Anne Ölümünde Önlenebilirlik Durumu

### Maternal Mortalite

Her 100.000 canlı doğumda görülen anne ölümlerinin sayısıdır. Bu oran gelişmiş ülkelerde giderek azalmaktadır. Anne ölüm sayılarının giderek azalması maternal mortalite değerlendirilmesini daha da zor hale getirmektedir. Maternal mortalite nedenleri incelendiğinde vakaların %80'ine kanama, enfeksiyon, abort komplikasyonları, gebeliğin hipertansif hastaları, uzamış eylem ve zor doğum sebep olmaktadır.

#### Türkiye'de Maternal Mortalite

208/100.000 Canlı Doğum - Türkiye Nüfus Araştırması (1974-75)

132/100.000 Canlı Doğum - Türkiye Nüfus Araştırması (1989)

49/100.000 Canlı Doğum - Anne Ölümleri ve Nedenleri Araştırması (1997-1998)

38.3/100.000 Canlı Doğum - Türkiye Ulusal Anne Ölümleri Çalışması (2004-2006)

Tablo 1.1. Türkiye'de Maternal Mortalite

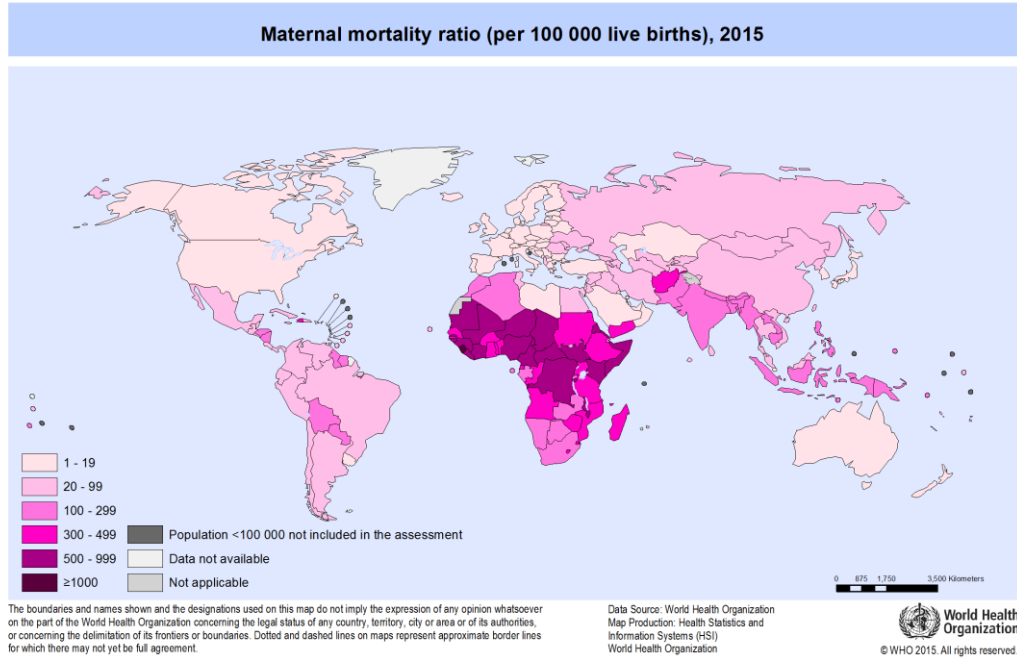


Gebelikte, doğumda veya doğumdan sonraki 42 gün içinde gelişen bir komplikasyondan dolayı neredeyse ölecekken hayatta kalan bir kadına “near miss” vakası denir (2). Near miss terimi dilimize ciddi akut maternal morbidite olarak çevrilebilir. Dünya Sağlık Örgütüne (DSÖ) göre bir kadın gebelik, doğum ve sonrasındaki 42 gün içerisinde, çeşitli sistemlere ait bazı kriterlerden en az birini karşıladığı zaman ‘near miss’ olarak kabul edilmektedir.

- Kardiyovasküler bozukluklar
- Respiratuar sistem bozuklukları
- Renal bozukluklar
- Koagülasyon bozuklukları
- Hepatik bozukluklar
- Genitoüriner bozukluklar
- Nörolojik bozukluklar

Tüm dünyada maternal morbidite ve near miss ile ilişkili çalışmalara hız verilmiştir. Maternal ölümler az sayıda görülmelerine karşın altta yatan near miss vakaları daha siktir. Near Miss vakalarının görülme sıklığı gelişmiş ülkelerde 10/1000 canlı doğum, gelişmemiş ülkelerde ise 40-80/1000 canlı doğum oranındadır.

2014 yılı Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre dünyada her yıl 289,000 anne ölümünün gerçekleştiği tahmin edilmektedir. Bu ölümlerin ise sadece % 1’i gelişmiş ülkelerde, %95’i Afrika ve Asya ülkelerinde meydana gelmektedir.



Şekil 1.6. 2015 Yılı Anne Ölüm Oranları

2015 yılında her gün yaklaşık 830 kadın, gebelik ve çocuk doğumunun komplikasyonları nedeniyle ölmüştür. Bu ölümlerin hemen hepsi düşük gelirli bölgelerde gerçekleşen ve çoğu engellenebilecek vakalardır. Ölümün başlıca nedenleri kanama, hipertansiyon, enfeksiyonlar ve dolaylı nedenler olup, çoğunlukla önceden var olan tıbbi durumlarla gebelik arasındaki etkileşime bağlıdır. Anne ölümleri incelendiğinde günlük 830 anne ölümünün 550'si Sahra Güneyi Afrika'da, 180'i Güney Asya'da, 5 tanesi ise gelişmiş ülkelerde gerçekleşmiştir. Gelişmekte olan bir ülkede, bir kadının yaşamı boyunca maternal ilişkili ölüm ile karşılaşma oranı gelişmiş bir ülkede yaşayan bir kadına kıyasla yaklaşık 33 kat daha yüksektir.

Gebelik ve doğum sırasında meydana gelen komplikasyonlardan ölen kadın sayısı 1990'da yaklaşık 532.000 iken 2015'te 303.000'e düşmüştür. Bu düşüş yüksek bir oran gibi gözükse bile planlanan oranın yarısından daha azdır (3).

Gebeliğe bağlı ölüm oranı : 100,000 canlı doğumda gebelik, doğum ve lohusalık dönemindeki tüm ölümlerin sayısıdır.

- GBÖO : (gebeliğe bağlı ölümlerinin sayısı/canlı doğumların sayısı)\*100,000 olarak hesaplanmaktadır.

Gebeliğe bağlı ölüm hızı : Doğurganlık çağındaki 100,000 kadında gebeliğe bağlı ölümlerin sayısıdır.

- GBÖH : (gebeliğe bağlı ölümlerinin sayısı/üreme çağındaki kadınların sayısı) \*100,000 olarak hesaplanmaktadır.

Yaşam boyu gebeliğe bağlı ölüm riski : Bir kadının doğurganlık çağının sonuna kadar gebeliğe bağlı bir nedenden dolayı ölme riskidir.

- Yaşam boyu risk :  $(1-(1-GBÖH))^{35}$  olarak hesaplanır. GBÖH, ondalık sayı olarak ifade edilmektedir.

Anne ölüm oranı : 100,000 canlı doğumda anne ölümlerinin sayısıdır.

- AÖO : (anne ölümlerinin sayısı/canlı doğumların sayısı)\*100,000 olarak hesaplanmaktadır.

Anne ölüm hızı : Doğurganlık çağındaki 100,000 kadında anne ölümlerinin sayısıdır.

- AÖH : (anne ölümlerinin sayısı/üreme çağındaki kadınların sayısı)\*100,000 olarak hesaplanmaktadır.

Yaşam boyu anne ölüm riski : Bir kadının doğurganlık çağının sonuna kadar doğrudan ya da dolaylı nedenler ile ölme riskidir.

- Yaşam boyu risk :  $(1-(1-AÖH))^{35}$  olarak hesaplanır.

Anne ölümleri il düzeyinde, ‘İl Anne Ölümlerini Tespit ve Önleme Birimi İl İnceleme Komisyonu’, ulusal düzeyde ise ‘Anne Ölümleri Ön İnceleme Komisyonu Anne Ölümleri Merkez İnceleme Komisyonu’ tarafından incelenirler.

## 2. POSTPARTUM KANAMA

Doğumdan sonra ki 24 saat içinde 500 ml veya daha fazla kan kaybı Dünya Sağlık Örgütü tarafından postpartum kanama olarak tanımlanmaktadır. Düşük gelirli ülkelerde anne ölümlerinin önde gelen nedenlerinden biri olan postpartum kanama, tüm dünyadaki ölümlerin neredeyse dörtte birinin ana nedenidir (4). ACOG (The American Congress of Obstetricians and Gynecologists) vajinal doğum sonrası 500 ml'den, sezaryen doğum sonrası ise 1000 ml 'den fazla kanamayı postpartum kanama olarak kabul etmekteyken (5), RCOG (Royal College of Obstetricians and Gynaecologists) ise 500ml ile 1000 ml arası kanamayı minör, 1000 ml ile 2000 ml arası kanamayı orta, 2000 ml üzeri kanamaları ise ağır postpartum kanama olarak tarif etmektedir.

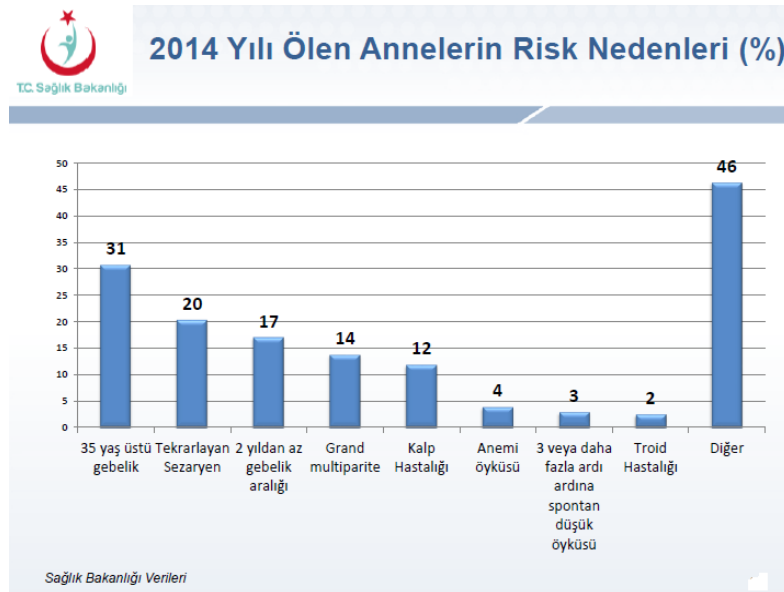
Gebelik sırasında, plazma volümü %50 (2600-3850 ml), eritrosit kitlesi %20, dolaşımdaki kan hacmi %30 (4000-5500 ml) artış gösterir. Normal bir kadında kan hacmi ortalama 3600 ml iken gebelikte bu miktar 5500 ml ye çıkmaktadır. Miadında bir uterusu kan akımı dakikada 500-800 ml seviyesine yükselmektedir. Bu nedenle kanama durumlarında birkaç dakika içinde ciddi postpartum kanama gelişebilir. Gebe olmayan bir kadında uterusu gelen kan miktarı kalp debisinin <% 1'inden daha az iken gebelik esnasında uterus kan akımı kardiyak debinin % 15'ini oluşturur. Ayrıca böylece gebelik sırasında yeterli uteroplasental perfüzyon sağlanabildiği gibi postpartum dönemde ortaya çıkan kan kaybı daha kolay kompanse edilir. Postpartum dönemde 1000 ml'e kadar olan akut kan kayıpları bu fizyolojik değişiklikler nedeniyle daha kolay kompanse edilir. Akut kan kaybının önemli bir hemodinamik bulgusu olan taşikardi hemen ortaya çıkmaz, kan basıncı ise normal kalır.

Kanama miktarına bakılmaksızın hipovolemi semptomları oluşturan, hematokrit seviyesinde %10 düşmeye neden olan veya kan ve kan ürünleri transfüzyonu gerektiren akut kan kaybı durumu da postpartum kanama olarak adlandırılır (6). Obstetrik vakalarda klinik bulguları değişmeyen asemptomatik olgularda transfüzyon sınırı Hb<7 g/dl 'dir.

Normotansif gebelerde, kanamaya yanıt olarak, en azından başlangıçta kan basıncı yükselir. Hipertansif gebeler ise, kanadıklarında, ileri derecede hipovolemik oldukları halde normotansif olarak değerlendirilebilirler. (7)

500 ml den fazla kan kayıpları postpartum kanama , 1000 ml den fazla kanamalar ise ciddi postpartum kanama olarak sınıflandırılmışlardır. Genel olarak postpartum kanama (kan kaybı>500 ml) görülme oranı %6,09 iken ciddi postpartum kanama (kan kaybı>1000 ml) görülme oranı %1,86 dır (8).

Obstetrik kanamalar, dünyada ve Türkiye'de anne ölümünün en sık nedenlerinden biridir. Ayrıca anne ölümünün önlenabilir en sık nedeni ve yine gebelikte erişkin yoğun bakım sevkinin en sık nedenidir.



Şekil 2.1. 2014 Yılı Ölen Annelerin Risk Nedenleri

Postpartum kanamaların çoğunluğu ilk 24 saat içinde gelişirler ve buna birincil postpartum kanama denilir. Doğumdan 24 saat sonra meydana gelen kanamalar ise ikincil postpartum kanama olarak adlandırılırlar. Bu kanama ayrıca gecikmiş postpartum kanama, uzamış postpartum kanama yada uzamış ağır loşi olarak da isimlendirilir.

### **İkincil Postpartum Kanama Sebepleri**

#### **Plasenta İnsersiyon Anomalileri**

- Uteroplasental damarların idiopatik subinvolyusyonu
- Plasenta ve eklerinin retansiyonu
- Plasenta insersiyon anomalileri

#### **Enfeksiyon**

- Endometrit
- Sezaryen skarının dehisensi ve enfeksiyonu

#### **Önceden Varolan Uterin Patoloji**

- Submüköz myom
- Serviks kanseri

#### **Travma**

- Vulvar hematoma rüptürü

#### **Hereditör Koagülopatiler**

*Annemarie Neill & S. Thornton (2002) Secondary Postpartum Haemorrhage, Journal Of Obstetrics And Gynaecology, 22:2, 119-122*

Tablo 2.1. İkincil Postpartum Kanama Sebepleri

Hastanın genel durumu iyi ise, anemisi yoksa, taşikardik değilse ve postpartum kanaması artarak devam etmiyorsa ilk etapta gözlemlemek daha doğru bir yaklaşım olacaktır (9). Bir önceki gebelikte postpartum kanama deneyimi olan tüm kadınların sonraki gebeliklerinde postpartum kanama riski altında olduğu düşünülmelidir (10). İkincil postpartum kanama için ana prediktif faktör daha önce benzer bir kanama hikayesi olmasıdır (11). Postpartum kanama için bilinen bir çok risk faktörü olsa bile histerektomi ile sonuçlanan postpartum kanama vakalarının %30 unda bilinen hiçbir risk faktörüne rastlanılmamıştır.

Sezaryenlerde kan kaybını değerlendirmek zor olabilir. Kan kaybını tahmin etmenin en pratik yöntemi, aspire edilen hacmi ölçerek, amniyotik sıvının hacmini çıkararak ve daha sonra batırılmış pedlerin ağırlığını ekleyerek ölçülür. Genital sistem tarafından tahliye olan kan da hesaba katılmalıdır. (12)

Ağır intrapartum veya postpartum kanamaları nadiren Sheehan sendromu izleyebilir. Laktasyon yokluğu, amenore, meme atrofisi, pubik ve aksiler kıllanmada azalma, uterusun superinvolusyonu, hipotiroidi, adrenal korteks yetersizliği ile karakterize olan tablonun patogenezi tam olarak anlaşılmış değildir, çünkü çok ağır kanama geçiren bir çok kadında Sheehan sendromu ortaya çıkmaz. Sheehan sendromu olgularının hepsinde değilse bile, bazılarında ön hipofizde değişik derecelerde nekroz ve buradaki trofik hormonların biri veya birkaçının sekresyonunda azalma, endokrin bozuklukların nedeni olarak kabul edilir.

Puerperal kanama sonrası hipopituitarizm gösteren bazı kadınların ön hipofizi salgılayıcı hormonlara yanıt verir, bu da hipofiz nekrozundan çok hipotalamus fonksiyonunda azalmayı düşündürür. Doğum sonrası kanamaların bir diğer komplikasyonunda oldukça nadir olan ve ön hipofiz zararı olmaksızın gelişen, diabetes insipidustur (7).

Sonuç olarak, ikincil postpartum kanaması olan hastalarda ultrasonografide (USG) uterin boşlukta ekojenik bir kütle ve 90. persantilin üzerinde bir kavite çapı görünümü plasenta retansiyonu ile ilişkilidir. Kavite içerisinde ki boşluk ve bu boşlukta ki sıvı, puerperal uterusun normal involüsyon süreciyle uyumludur. Ekojenik görüntü vakaların çoğunda fizyolojik olarak görülse bile çok nadir olarak plasenta retansiyonunda da görülebilir. Bu vakalarda ilk olarak konservatif tedavi yöntemi yaklaşımında bulunmak, gerekirse cerrahi müdahale seçeneğinde bulunmak gerekir (13)

Sezaryen sırasında 1000 ml'den daha fazla miktarda kan kaybı tespit edildiğinde tromboprofilaksi önerilir. Bu profilaktik tedavi tromboz için başka bir risk faktörü olmadığında 7-14 gün sürmelidir. Birden fazla risk faktörü veya kanama bozukluğu ile seyreden bir hastalığı olduğunda 6 haftaya kadar sürdürülebilir. (12)

Uterin myomlar postpartum kanama riskini arttırabilirler. Anormal kas kontraktilitesi ile karakterize bir mekanizma nedeniyle uterus atonisine yol açabilir. Myomlar gebelikte preterm doğum, ani ölüm, fetal büyüme kısıtlaması, işlev bozukluğu ve sezaryen doğum da dahil olmak üzere birçok komplikasyonun nedeni olarak gösterilmişlerdir (14). Ayrıca yapılan çalışmalar göstermiştir ki gebelik öncesi myomların alınması veya tedavisi postpartum kanama riskini ortadan kaldırmaz ve hatta bazı durumlarda artmış bir risk olarak tespit edilmişlerdir (14).

## **2.1. POSTPARTUM KANAMA ETİYOLOJİSİ**

Postpartum kanama sebepleri tonus, tissue (doku), travma ve trombin (phtlaşma bozuklukları) olmak üzere 4 T başlığı altında sınıflandırılırlar. Uterin tonusun yeterli olmamasına bağlı gelişen atoni kanamaları postpartum kanamaların en sık sebebidir. Tonusun yetersizliğine bağlı oluşan uterus inversiyonu da yine bir başka tonus kaynaklı postpartum kanama sebebidir. Postpartum kanama sebeplerinin bir diğer başlığı olan doku sınıflamasında ise karşımıza plasenta ile ilişkili anomaliler çıkmaktadır. Genital yol ve uterus travmaları da postpartum kanamada rol alan diğer önemli etkenlerdir. 4T'nin sonuncusu ise trombin yani phtlaşma bozukluğu ile seyreden durumlardır.



## Postpartum Kanama Etiyolojisi (4T)

### Tonus

- Uterin atoni
- Uterus inversiyonu

### Tissue (Doku)

- Uterin cerrahi öyküsü
- Plasenta retansiyonu
- Plasenta anomalileri
- Bağ dokusu hastalıkları

### Travma

- Vajinal, servikal laserasyonlar
- Uterin rüptür

### Thrombin (pıhtılaşma bozuklukları)

- Koagulopatiler
- DIC
- HELLP
- Kazanılmış koagülasyon defektleri
- Von Willebrand hastalığı
- Antikoagulan kullanımı

Tablo 2.2. Postpartum Kanama Etiyolojisi (4T)

## 2.1.1 TONUS

### 2.1.1.1 Uterin Atoni

Postpartum kanamanın en yaygın ve önemli nedeni uterus atonisidir. Doğumdan hemen sonra hemostaz için birincil koruyucu mekanizma, uterus kan damarlarının tıkanmasına neden olan myometrial kasılmadır. Böylece myometrium vasküler boşluğundan uterin boşluğa kan akışı engellenir (15). Doğumun üçüncü evresi sırasında ve sonrasında myometrial liflerin aynı anda kasılması ve geri çekilmesi, uterin tonusu sağlayan kritik basamaklardan birisidir (16).

Predispozan faktörler arasında uterusun aşırı gerilimine sebep olan faktörler, doğum eylemi ile ilişkili faktörler, uterus gevşeticilerinin kullanımı, geçirilmiş postpartum kanama hikayesi, doğum öncesi kanama hikayesi, 35 yaş üstü olmak ve obezite sayılabilir. Örneğin iri bebek söz konusuysa, orta pelviste forseps veya forsepsle rotasyon uygulanmışsa, tam dilate olmamış bir kollumdan doğum yaptırılmışsa, Dührssen insizyonu, internal versiyon gibi herhangi intrauterin manipulasyon veya sezaryen sonrası vaginal doğum uygulanmışsa, hızlı ilerleyen ve müdahaleli bir doğum olmuşsa, travma ve laserasyonlar beklenmelidir. Vagina veya vulva epiteli altındaki damarların laserasyonu ile hematomlar oluşabilir. Bu takdirde dışarıya kanama olmayacağından, hasta şoka girene kadar tanı konulamayabilir (7).

Uterusu gevşeten halotan ve halojenli birleşikler anestezi ajan olarak kullanılmışsa, uterus atonisi beklenebilir. Aşırı gerilmiş uterus da doğumdan sonra oldukça hipotoniktir. Örneğin ikizlerin doğumunda ortalama kan kaybı 1000 ml'ye (yani tek çocukluların iki katına) yaklaşır, hatta daha fazla da olabilir. Travay hiperaktif kontraksiyonlarla seyretmiş veya oksitosin indüksiyonu yapılmışsa, yine doğum sonrası atoni ve kanama beklenebilir. Bu arada geçirilmiş gebelik sayısı da uterin atoni açısından önemli bir risk faktörüdür (7).

## Uterin Atoni Risk Faktörleri

### Uterusun Aşırı Gerilmesi İle İlgili Faktörler

- Çoğul gebelik
- Polihidramniyoz
- Fetal makrozomi

### Doğum Eylemi İle İlişkili Faktörler

- Doğum eyleminin indüklenmesi
- Uzamış doğum eylemi
- Hızlı doğum eylemi
- Oksitosin dozunun arttırılması
- Plasentanın elle halası
- Koryoamniyonit

### Uterus Gevşeticilerin Kullanımı

- Derin anestezi (özellikle halojenli anestezikler)
- Magnezyum sülfat
- Nifedipin
- Betamimetikler
- İndometazin
- Nitrik oksit vericileri

### İçsel Faktörler

- Geçirilmiş postpartum kanama hikayesi
- Doğum öncesi kanama ( ablasyo plasenta, plasenta previa)
- Obezite
- >35 yaş

Tablo 2.3. Uterin Atoni Risk Faktörleri

Uterin atoni ile karşılaşıldığında ilk müdahale, bimanual uterus masajı ve oksitosin enjeksiyonu (intramusküler veya intravenöz) ile uterus kontraksiyonunun uyarılmasını içerir. Oksitosin'in etki şekli, uterin üst segmentin ritmik bir şekilde kontraksiyona teşvik edilmesini içerir. Uterusun kontrakte bir şekilde tutulması için tek doz uygulama yeterli değildir, kısa plazma yarılanma ömrü nedeniyle sürekli intravenöz infüzyon gereklidir (17).

Oksitoninin yetersiz kaldığı durumlarda ise metilergonovin uygulaması önerilir. Oksitosinin aksine, metilergonovin (veya ana bileşiği ergometrin) uygulaması myometrial alfa-adrenerjik reseptörlerin uyarılması yoluyla sürekli bir tonik uterin kontraksiyona neden olur. Hem üst hem de alt uterin segmentleri, tetanik bir şekilde kasılmaya teşvik eder (17).

### **Mekanik Yöntemler**

Bimanuel kompresyon medikal tedaviyle beraber ilk uygulanması gereken basamaktır. Sağ el uterusun ön yüzüne, sol el uterusun posterior yüzüne yerleştirilerek fundusa masaj yapılır. Böylece lokal prostaglandin salgısı da artırılmış olur. Bimanuel kompresyonun yetersiz kaldığı durumlarda intrauterin balon tamponad uygulaması denenmelidir. Bu işlem sayesinde uterin arterlere hidrostatik basınç uygulanır. Balon 250-500 cc kadar şişirilir ve yaklaşık 5-15 dakika içerisinde etki göstermeye başlar. Balon ile tamponadın bir diğer avantajı ise kanama miktarını takip edebilme imkanı sunmasıdır (16). Kanamayı azaltmaya yönelik bir diğer mekanik yöntem ise aortik kompresyondur. Aortik kompresyon çok acil durumlarda uygulanarak kanamayı azaltabilir. Umblikusun hemen üzerinden yumruk ile yapılacak bası kanamayı azaltacaktır. Bu işleme her 30 dakikada bir alt ekstremitenin kanlanması bozulmaması için ara vermek gerekir.

## Farmakolojik Yöntemler

Postpartum kanama tanısı konulduğunda, ilgili tüm personel (ebe, kadın hastalıkları ve doğum uzmanı ve anesteziyoloji / kritik bakım takımı) aynı anda çağırılmalıdır. Postpartum kanama teşhisi konulduğunda, invaziv olmayan yöntemler ile uygun resüsitasyona hemen başlanılmalı, venöz erişim sağlanılmalı ve mevcut değilse ilk kan numuneleri alınmalıdır (12). Sonrasında ise aşağıda belirtilen uterotonikler ile farmasötik tedaviye geçilir.

- **Oksitosin** : Uterin atoni durumunda ilk seçilecek uterotoniktir. Genellikle IV infuzyon formu tercih edilir.
- **Ergot alkaloidleri (Ergometrin, metilergometrin)** : Uterotonik olarak kullanılan bir diğer ilaç olan ergot alkaloidleri genellikle oksitosinin olmadığı veya oksitosine yanıt alınamayan durumlarda tercih edilirler. Ergot alkaloidleri; hipertansiyon, preeklampsi ve kardiyak hastalıklarda kontrendikedirler.
- **Misoprostol** : Bu ilaçta yine oksitosinin olmadığı veya yanıt alınamadığı durumlarda tercih edilir. Sublingual, rektal, vajinal, oral ve intrauterin direkt yerleştirme yoluyla kullanılabilir. Olası yan etkileri arasında hiperpreksiye ve diareye dikkat etmek gerekir.
- **15-methyl-PGF<sub>2</sub> $\alpha$  (Karboprost, Hemabate)** : Transabdominal yolla intramyometrial uygulama yapılabilir. 250 mcg'lik dozu intramuskuler olarak 15 dakika aralıklarla maksimumu 8 dozu geçmeyecek şekilde yapılabilir.
- **Traneksamik asit** : Lizin derivesi bir antifibrinolitikdir. Traneksamik asit, plazminojenin fibrine afinitesini azaltır ve pıhtı stabilitesini artırır. Plazminojen ve plazminin fibrine bağlanmasını önleyen bir antifibrinolitik ajan olan traneksamik asit, özellikle pıhtılaşma tehlikesinin olduğu durumlarda doğum sonrası kanamanın kontrolünde rol oynayabilir. Önerilen doz, 4 saatte bir intravenöz olarak 1 gram, kümülatif olarak ise 3 gramdır (16).

- **Rekombinan Faktör VII a** : Kanama tedavisinde ilk tercih edilecek ilaçlardan biri değildir. Trombotik olaylara neden olabilir ve hipofibrinojemi durumlarında etkili değildir. İlacın etkinliği için fibrinojen >1 g ve trombosit >20.000 olmalıdır. Yaygın organ hasarlı, kanamalı ve koagülopatili hastalarda kullanılmaktadır fakat tromboemboli yapma riski ve pahalı olmasından dolayı tercih edilmemektedir.

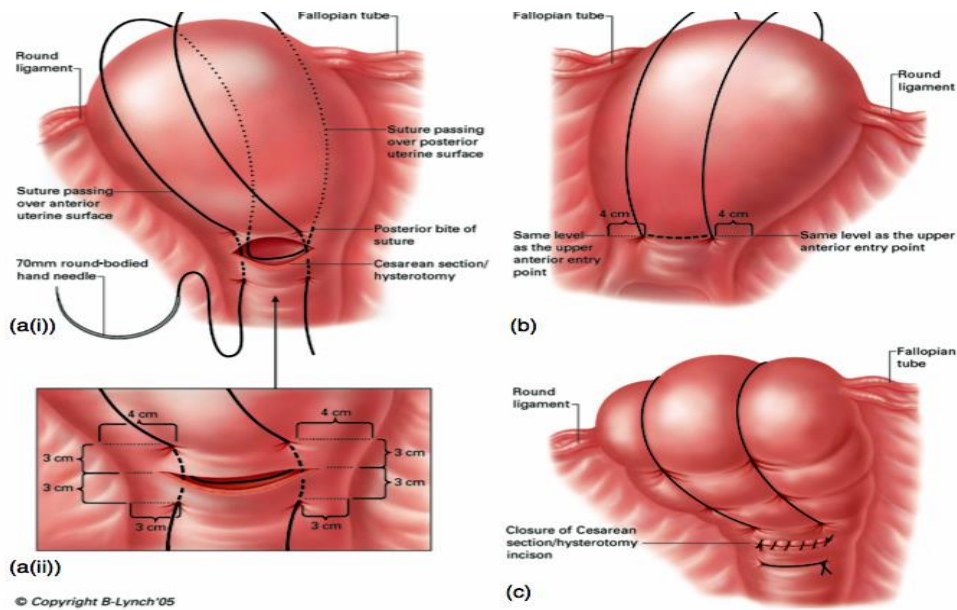
### **Radyolojik Yöntemler**

Uterin arter embolizasyonu, uterin atoni durumlarında kullanılabilecek bir tedavi yöntemidir. Lakin, sınırlı sayıda merkezde bulunması ve uterin atoninin önceden tahmin edilememesi nedeniyle klinikte kullanımı kısıtlıdır. Postpartum kanama olgularında uterin arter embolizasyonu ile başarı oranı %90 larda seyretmektedir (18). Uterin arter embolizasyonun olası bazı komplikasyonları; hematom, enfeksiyon, iskemi, mesane nekrozu ve kontrast maddeye bağlı oluşabilecek yan etkilerdir.

İşlem esnasında her iki uterin arterinde selektif embolizasyonu önerilir. Sadece tek bir arteriyel embolizasyon seansı ile postpartum kanamaların % 73 ila %100' ü durdurulur. İkinci bir embolizasyon seansı olguların % 85 ila % 100'ünde postpartum kanamayı durdurur. Arteriyel embolizasyon; uterotoniklere dirençli uterin atonide, vajinal doğum sonrası servikal ve uterin kanamalarda, vajinal tromboz veya servikovajinal laserasyonun herhangi bir cerrahi prosedürle dikilmediği veya erişilemediği durumlarda endikedir. Embolizasyona atfedilen ciddi komplikasyon oranı yaklaşık % 5'dir. Koagülasyon bozukluğunun varlığı embolizasyona karşı bir kontrendikasyon değildir. Embolizasyon bir kadının doğurganlık potansiyelini korur. Arteriyel ligasyon veya embolizasyon sonrası postpartum kanama rekürrens oranında anlamlı fark saptanmamıştır (12).

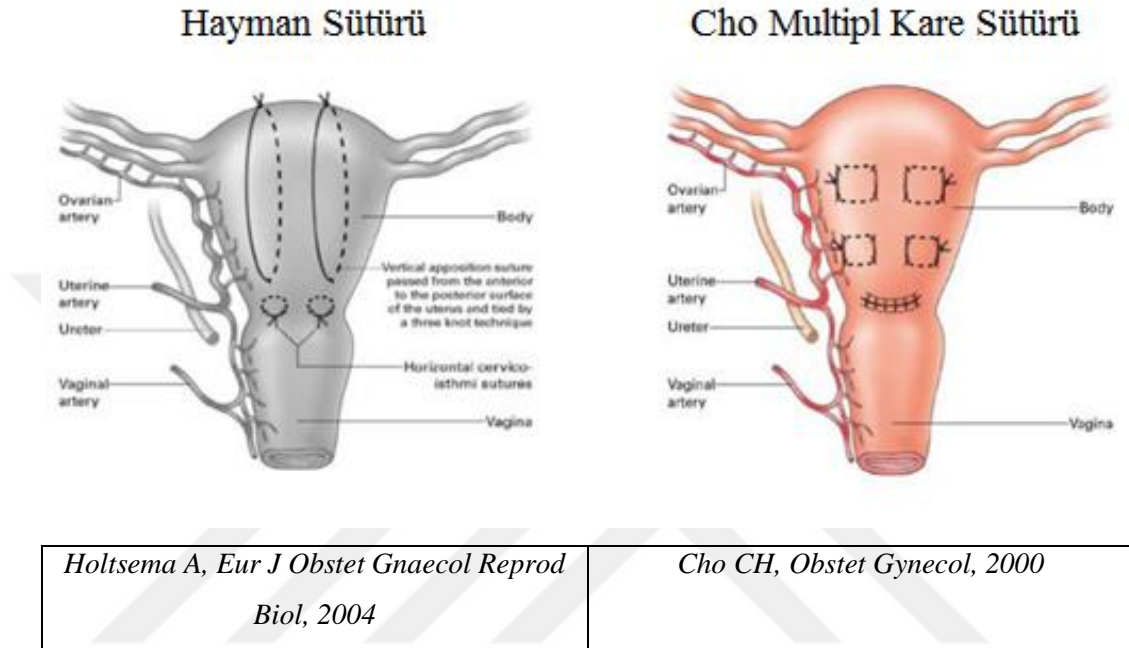
## Cerrahi Yöntemler

- **Bilateral uterin arter ligasyonu** : Kerr insizyonu seviyesinde myometriyumun lateral sınırının 2 cm medialinden uygulanır. Başarı oranı ortalama %90 lardadır.
- **Bilateral utero-ovaryan arter ligasyonu** : Kornların hemen distalinde ligamentum suspensorium ovarininin uterusu bağlandığı yerden ligasyon işlemi yapılır.
- **Bilateral hipogastrik arter ligasyonu** : Anatomik olarak komplike bir bölgede olduğundan potansiyel komplikasyon oranı yüksek bir operasyondur.
- **Uterus kompresyon sutureleri** : Uterus kompresyon sutureleri bimanuel uterus kompresyonunda olduğu gibi kaviteyi küçülterek hemostazı sağlamayı amaçlarlar. Günümüzde uterin kompresyon amaçlı bir çok suture çeşidi bulunmaktadır. Bunların içinde en çok bilenen ve uygulananı ise B-Lynch suture'dür.



Şekil 2.2. B-Lynch Suture

- Yine sık kullanılan diğer suture teknikleri ise Hayman ve Cho multipl kare sutureleridir. Uterin kompresyon sutureleri sonrasında oluşabilecek sineşi, piyometra ve myometrial nekroz komplikasyonlarını da unutmamak gerekir.



Şekil 2.3. Hayman Sütürü ve Cho Multipl Kare Sütürü

- **Histektomi** : Atoni gelişen olgularda yukarıda tariflenen konservatif yöntemlerin uygulanmasına rağmen yetersiz kalınan durumlarda gecikmeden histektomi operasyonu uygulanmalıdır.





Tablo 2.4. Uterin Atoni Tedavi Algoritması

Doumouchts ve ark tarafından yapılan bir derlemeye göre postpartum kanamada arterial embolizasyonun başarı oranı %90,7 , balon tamponadın %84 , uterin kompresyon sütürlerinin % 91,7 ve uterin devaskularizasyon ameliyatlarının başarı oranı %84,6 dır. (19)

### 2.1.1.2 Uterus İnversiyonu

Doğum esnasında gelişen uterus inversiyonu hayatı tehdit eden bir obstetrik acildir. Uterus inversiyonun görülme sıklığı yaklaşık 2000 doğumda 1 dir (20). Uterin inversiyonunun derecesi fundusun bulunduğu bölgeye göre 4'e ayrılır.

- 1.derece: Uterus fundusu inversiyonu vardır ama sadece endometrial kavite içindedir.
- 2.derece: Uterus fundusunun inversiyonu servikal osu geçmesine rağmen introitusa ulaşmamıştır.
- 3.derece: Uterus fundusunun inversiyonu introitusa ulaşmıştır.
- 4.derece: Uterus ve serviks inversiyonu introitusa geçmiştir ve vajina inversiyonu da eşlik etmektedir.

Uterus inversiyonu için plasentanın fundusa implantasyonu, kuvvetli fundal basınç, üçüncü aşamada plasenta ayrılmasından önce aşırı miktarda göbek kordonu çekimi ve plasenta insersiyon anomalileri de dahil olmak üzere bir çok risk faktörü bildirilmiştir (21). Ancak, vakaların yaklaşık yarısında hiç bir belirleyici faktörü tespit edilememiştir (22). Vakaların çoğunda uterin inversiyonun en sık sebebi doğumun 3. evresinin doğru ve etkin bir şekilde yönetilememesine bağlı olarak görülen umbilikal korda kontrolsüz güç uygulamasıdır. Özellikle kontrakte olmayan uterusu aşırı kord traksiyonu uygulamasını takiben sık görülür. Uterus inversiyonu vakası ile karşılaştığımızda plasentanın ayrılıp ayrılmadığına dikkat etmek gerekir. Uterusu yerine yerleştirmeden plasentanın çıkartılmasına yönelik herhangi bir girişimin ciddi bir kanama ile sonuçlanabileceği unutulmamalıdır (23,24).

Uterus inversiyonu durumunda acil olarak müdahale ederek uterus anatomik pozisyonuna geri getirilmelidir. Kendisini nörojenik şok, hemorajik şok ve kasık ağrısı ile gösteren bu durumda uterusun inversiyonda kaldığı süre uzadıkça tekrar eski pozisyonuna dönmesi zorlaşacaktır. Bu nedenle eğer farmasötik olarak uterotonik ajanlar başlandı ise, bu ilaçlar acilen kesilmelidir. Yeterli ve uygun anesteziyi takiben uterusun elle yerine itilmesi girişimi sonrası plasenta çıkartılmalı ve uterotonik uygulaması tekrar başlanmalıdır. (25)

## **2.1.2 DOKU**

Plasenta ile ilişkili anomaliler doğum ve doğum sonrası kanamaların en büyük nedenlerinden birisidir. Sık rastlanılan plasental anomaliler; plasenta previa, ablasyo plasenta, ölümcül olabilen plasenta insersiyon anomalileri (akreata, inkreata, perkreata) ve plasenta retansiyonudur.

### **2.1.2.1 Plasenta Previa**

Plasentanın uterus alt segmentine kısmi ya da tam olarak yerleşmesi plasenta previa olarak adlandırılır. Genellikle 3. trimesterde ağrısız vajinal kanama şikayeti ile kendini gösteren bir obstetrik acildir. ABD merkezli yapılan bir çalışmada plasenta

previanın canlı doğumlarda görülme oranı 2,8/1000 olarak saptanmıştır (26). Plasentanın bulunduğu lokalizasyona göre 4 sınıfa ayrılırlar.

**Plasenta previa totalis**

- İnternal os plasenta ile tamamen kapatılmıştır.

**Plasenta previa parsiyalis**

- İnternal os plasenta ile kısmen kapatılmıştır.

**Plasenta previa marjinalis**

- Plasentanın sınırı internal osun kenarındadır, fakat osu örtmez.

**Aşağı yerleşimli plasenta**

- Plasenta kenarının yeri internal osa ulaşmaz fakat osun çok yakındadır.

Tablo 2.5. Plasenta Previa Sınıflaması

Erken dönem ultrasonografilerde plasenta aşağı yerleşimli görülse bile, plasenta göç edici bir organ olarak nitelendirildiğinden ve uterus üst segmenti genişlediğinden ilerleyen haftalarda yapılan ultrasonografik görüntülemelerde plasentanın yukarıya doğru yerleştiği görülür. Yapılan bir çalışmada 24. haftadan önce yapılan transabdominal ultrasonografilerde plasentanın aşağı yerleşim oranı %28 olarak tespit edilmiş iken, 24. haftada yapılan transabdominal ultrasonografilerde ise bu oran %18'e ve term dönemde ise %3'e kadar azalmış olarak görülmüştür (27). Bu nedenle erken haftalarda aşağı yerleşimli plasenta tanısı alan hastalar terme yakın tekrar ultrasonografik olarak değerlendirilmeli ve plasentanın yerleşim yeri tespit edilmelidir.

### Plasenta Previa Risk Faktörleri

- İleri anne yaşı
- IVF
- Multiparite
- Çoğul gebelik
- Doğumlar arası sürenin kısalığı
- Geçirilmiş uterin cerrahi
- Geçirilmiş sezaryen
- Tekrarlayan düşükler
- Plasenta previa hikayesi
- Beyaz olmayan ırklar
- Düşük sosyoekonomik düzey
- Sigara
- Kokain

Tablo 2.6. Plasenta Previa Risk Faktörleri

Plasenta previası olan kadınlar, obstetrik kanama ve olası acil doğum durumlarda ortaya çıkabilecek komplikasyonlar açısından daha fazla risk altındadırlar. Plasenta previa tanısıyla takip edilen hastaların bazıları kanama ve erken doğum tanıları olmaksızın stabil bir gebelik dönemi geçirebilirler. Böyle durumlarda maternal kanama olasılığı, maternal mortalite, fetal gelişim ve fetal mortalite ile ilgili tüm olasılıklar değerlendirilerek optimal doğum tarihi planlanmalıdır. Bir çalışmada unkomplike plasenta previa olgularında 36-37 haftalar arasında gebeliğin sonlandırılması önerilirken (28) bir diğer çalışmada ise asemptomatik plasenta previa vakarında 38+0 ile 38+6 haftaları arasında doğum önerilmiştir (12) .

### **Plasenta Previa İlişkili Maternal Komplikasyonlar**

- Kanama
- Kan ve kan ürünleri transfüzyonu gereksinimi
- Ablasyo plasenta
- Erken doğum
- Postpartum endometrit
- Maternal mortalite riskinde artış

<http://emedicine.medscape.com/article/262063>

Tablo 2.7. Plasenta Previa İlişkili Maternal Komplikasyonlar

### **Plasenta Previa İlişkili Fetal Komplikasyonlar**

- Konjenital malformasyon
- IUGR
- Fetal anemi
- Rh izoimmunizasyonu
- Anormal fetal prezantasyon
- Düşük doğum ağırlığı (< 2500 gram)
- Yenidoğanın solunum sıkıntısı sendromu
- Sarılık
- Yenidoğan yoğun bakım ihtiyacı
- Hastanede uzun kalış süresi
- Ani bebek ölümü sendromu
- Yenidoğan mortalite oranında artış

<http://emedicine.medscape.com/article/262063>

Tablo 2.8. Plasenta Previa İlişkili Fetal Komplikasyonlar

### 2.1.2.2 Ablasyo Plasenta

Plasentanın tamamının yada bir kısmının doğum eyleminden önce uterusu implante olduğu yerden yani desidua basalisten ayrılması durumudur. Gebeliklerin yaklaşık %0.4 ila %1'inde ablasyo plasenta izlenir. Bu durum fetal ve maternal morbidite/mortalitenin en önemli nedenlerinden birisidir (29). Plasenta dekolmanı olarak da adlandırılan bu durum şiddetli karın ağrısı, uterin gerginlik ve bazende vajinal kanamanın eşlik ettiği şekilde kendini gösterir.

Daha önce bir defa dekolman hikayesi olanlarda bu durumun tekrarlama riski %4,4 iken , iki veya daha fazla dekolman hikayesi olanlarda tekrarlama riski %19-25 seviyelerindedir (30).

<b>Ablasyo Plasenta Risk Faktörleri</b>
➤ Ablasyo plasenta hikayesi
➤ Multiparite
➤ İleri yaş
➤ İnrauterin enfeksiyon
➤ Sigara
➤ Kokain
➤ Polihidramniyoz
➤ IUGR
➤ Erken membran rüptürü
➤ Batın travması
➤ Açıklanamayan alfa-feto protein yüksekliği
➤ Hipertansiyon
➤ Hiperhomosisteinemi
➤ Trombofili

Tablo 2.9. Ablasyo Plasenta Risk Faktörleri

Ablasyo plasenta için bazı ultrasonografik tanı kriterleri; intraamniyotik, subkoryonik ya da marjinal hematoma görülmesi, plasentanın kalınlığının >5 cm olması ve heterojenitesinin artması, preplasental ve retroplasental koleksiyonlar, fetüs hareket ettiğinde koryonik yüzeyde ‘jello-like’ hareketler izlenmesi olarak sıralanabilir. Dekolman plasenta olgularının %50’sinden fazlası ultrasonografide teşhis edilememektedir. Bu nedenle eğer hastanın klinik bulguları dekolman plasenta ile uyumlu ise ultrasonografik bulgular saptanmasa bile dekolman plasenta tanısı dışlanamaz (30,32). Plasenta dekolmanı tanısı genellikle doğum sonrası büyük retroplasental pıhtılar ve Couvelaire uterus varlığı ile teyit edilir (33).

<b>Ablasyo Plasenta Klinik Bulguları</b>	
➤ Vajinal kanama	%78
➤ Uterin hassasiyet, sırt ağrısı	%66
➤ Fetal distress	%60
➤ Preterm eylem	%22
➤ Kontraksiyon sıklığında Artış	%17
➤ Hipertonik uterus	%17
➤ Fetal ölüm	%15

Tablo 2.10. Ablasyo Plasenta Klinik Bulguları

**Ablasyo Plasenta - Evre 0**

- Küçük retroplasental kanamayla birlikte (< 150 ml), asemptomatik ablasyo plasenta

**Ablasyo Plasenta - Evre 1**

- Vajinal kanama 150–500 ml arasındadır, uterusu hassasiyet ve tonus artışı olabilir.
- Annede şok ve fetal sıkıntı bulgusu yoktur

**Ablasyo Plasenta - Evre 2**

- Vajinal kanama vardır, annede şok bulgusu yoktur.
- Fetus sıkıntılıdır.

**Ablasyo Plasenta - Evre 3**

- Vajinal kanama, uterusu hassasiyet ve sürekli karın ağrısı vardır.
- Annede şok ve fetal ölüm vardır.

**Ablasyo Plasenta - Evre 3A**

- Pıhtılaşma bozukluğu, koagulopati yoktur (2/3)

**Ablasyo Plasenta - Evre 3B**

- Pıhtılaşma bozukluğu, koagulopati vardır (1/3)

*Sher G, Statland BE. Abruptio placentae with coagulopathy: a rational basis for management. Clin Obstet Gynecol 1985;28:15–23*

Tablo 2.11. Ablasyo Plasenta Sınıflaması

Ablasyo plasenta tanısında yönetim vakaya göre bireyselleştirilmelidir. Karar; dekolmanın büyüklüğü, gebelik haftası ve fetusun prezentasyonuna göre verilir. Koagulopati ve hipovolemik şok açısından dikkatli olunmalı ve bu koşullara göre tedbir alınmalıdır. Eğer vajinal doğum planlanıyor ise perinatal mortaliteyi azaltmak için sürekli fetal izlem gerekmektedir. Anne adayına süreç hakkında bilgi verilmeli



ve bilgi alışverişi sonunda annenin sezaryen istemi halinde acil sezaryen uygulanmalıdır. Preterm gebeliklerde genel durum iyi ise fetal akciğer matürasyonu sağlanıncaya kadar konservatif yönetim politikası kabul edilebilir. Anne stabil ise ve fetus kaybedildiyse, vajinal doğum tercih edilmelidir, lakin eğer fetus canlı fakat sıkıntıda ise doğumu sezaryen ile olmalıdır.

Ciddi koagülasyon bozuklukları sezaryende gelişebilecek kanama riskini arttırmakla birlikte, ağır ablasyo plasenta durumunda vajinal doğum sırasında fetüsün kaybedebilme olasılığı oldukça yüksektir. Dolayısı ile ablasyo plasenta saptandığında gebeye olası riskler hakkında gerekli bilgiler verilmelidir. Sonuç olarak ablasyo plasenta tespit edildiğinde olay daha kötüye gitmeden doğum sezaryen ile gerçekleştirilmelidir.

### **2.1.2.3 Plasenta Retansiyonu**

Doğumu takiben plasenta ve eklerinin belirli bir süre geçmesine rağmen tam olarak ayrılmaması durumuna plasenta retansiyonu denir. Yapılan araştırmalara göre prevalansı %0.1-3.3 arasında değişir ve rekürrens riski %16-23 gibi yüksek bir oranda olabilir (34,35). Plasenta retansiyonu olan uterus genellikle büyümüş ve gergindir, ayrıca servikal os açıktır. Servikal osun kapalı olduğu durumlarda da uterus aynı bulguları gösterebilir (36).

Önemi azalan düzeyde sıralamak gerekirse; plasenta retansiyonu öyküsü, geçirilmiş uterin cerrahi, erken doğum, 35 yaştan büyük olmak, plasenta ağırlığının 601 gramın altında olması, doğum esnasında pethidin kullanımı, doğum indüksiyonu ve beşten fazla doğum öyküsü olması ile plasenta retansiyonu arasında bağlantı vardır (37).

Plasenta retansiyonu durumunda eğer uterus kontrakte ise, plasenta uterus boşluğunun alt kısmında hissediliyor ise ve serviks/uterusun alt segmenti plasenta etrafında kontrakte olmuş ise plasenta ayrılmış fakat içeride kalmıştır, bu durumda plasenta Brandt manevrası ile çıkarılır. Eğer uterus kontrakte değil ise plasenta retansiyonu tanısı koyulduktan sonra eğer invazyon anomalisi yok ise yapılması gereken en konvansiyonel yaklaşım plasentanın el yordamı ile çıkarılmasıdır. Olası

lokal ( endometrit, perforasyon, postpartum kanama) ve sistemik (anestezi) komplikasyonlarından dolayı deneyimli kişiler tarafından yapılması önerilmektedir (38). Ayrıca uterusun kontraksiyonun yeterli olmadığı durumlarda el ile halas işlemine ek olarak iv oksitosin veya umbilikal ven içine oksitosin uygulaması yapılabilir.

Plasenta retansiyonu tabiri aslında birden çok patolojiyi kapsamaktadır. Bazı plasentalar serviksin kapanmasına bağlı olarak dışarıya atılamazlar, bunlara sıkışmış plasenta denilir. Bazı plasentalar uterus duvarına yapışmışlardır fakat kolayca el yardımı ile ayrılabilirler, bunlara yapışık plasenta denilir. Lakin, bir kısmı ise patolojik olarak myometriuma invazyon gösterirler, bunlara ise plasenta akreata denilmektedir.

Doğumdan iki dakika sonra oksitosinin profilaktik enjeksiyonu, umbilikal kordun erken klemplenmesi ve kontrollü kordon traksiyonunu içeren doğumun üçüncü evresinin aktif yönetimi eylemleri, Dünya Sağlık Örgütü tarafından postpartum kanamanın önlenmesi için önerilmektedir (39).

Eğer plasentanın ayrılmasından önce postpartum kanama görülürse, plasentanın el ile çıkarılmaya başlanması gerçekleştirilecek ilk obstetrik prosedürdür. Bu işlemi takiben uterus masajı yapılmalıdır. Kanama devam ettiği takdirde yavaş bir IV veya İM 5-10 IU oksitosin enjeksiyonu yapılır ve bunu takiben 2-10 IU / saat'lik bir infüzyon tedavisi uygulanır. Farmasötik tedavide kümülatif doz 40 IU'dan fazla olmamalıdır (12). Sezaryen doğumlarda, plasentanın kendiliğinden ayrıldığı durumlarda kanama oranının elle halas yapılan olgulara göre %31 daha düşük olduğu görülür (40). Plasenta retansiyonu vakaları genellikle enfektidir. Bakteriyemiye önlemek ve dokular arasında yayılımının önüne geçmek için geniş spektrumlu antibiyoterapi başlamak gerekir (36).

#### 2.1.2.4 Plasenta Akreata

Genellikle desisua basalis yokluğunda plasentanın anormal olarak myometriuma yapışmasına bağlı meydana gelen durumlara plasenta insersiyon anomalileri adı verilir. Bu yapışıklığın invazyonun derinliğine göre ise plasenta akreata, inkreata ve perkreata olarak isimlendirilirler.

Irving ve Hertig, plasenta akreatayı plasentanın altta yatan uterus duvarına kısmen ya da tamamen yapışması" olarak 1937 yılında ilk kez tanımlamışlardır (41). Yaklaşık olarak doğumların 1/2.500'ünde görülür. Son 50 yılda muhtemelen sezaryen doğumların artışına bağlı olarak arttığı gözlenmiştir (42).

Plasenta akreata vakaları invazyon derecelerine göre kendi aralarında total, parsiyel ve fokal olarak ayrılırlar. Genellikle doğumun 3. evresinin sona ermesinin ardından plasenta kendiliğinden ayrılırken plasenta akreata vakalarında plasenta doğumdan sonra invazyona bağlı olarak rahimden ayrılamaz. Plasentayı invaze olduğu dokudan ayırmaya çalışmak şiddetli ve hayatı tehdit edici postpartum kanamalara sebep olabilir. Plasenta akreata vakaları plasenta insersiyon anomalilerinin %80 kadarını oluştururken geri kalanını ise plasenta inkreata ve plasenta perkreata oluşturmaktadır (m3).

Plasenta akreata için bilinen en büyük risk faktörü geçirilmiş uterin cerrahi olmakla birlikte bilinen diğer risk faktörleri; plasenta previa, endometrit, plasentanın el ile hallası, myomektomi operasyonu, histeroskopik cerrahi, in vitro fertilizasyon , uterin arter embolizasyonu, kemoterapi, radyasyon tedavisi, bikornuat uterus varlığı, ileri anne yaşı, adenomyozis, submukoz myom varlığı, tıbbi tahliye, uterin küretaj, rahim içi araç ve myotonik distrofi bozukluğu olmasıdır (44,12).

Miller ve arkadaşlarının plasenta previa ve plasenta akreata arasında ki ilişkiyi irdeledikleri bir çalışmada plasenta previası olanlarda plasenta akreata görülme oranı %9.4, plasenta previası olmayanlarda plasenta akreata görülme oranı ise %0,004 olarak saptanmıştır (45).

Çok merkezli bir kohort çalışmasında, plasenta previa ile prezente olan ve daha önce sezaryen doğum yapan kadınlarda plasenta akreata görülme riski araştırılmış, sırası ile birinci, ikinci, üçüncü, dördüncü ve beşinci sezaryende plasenta akreata riski % 3, % 11, % 40, % 61 ve % 67 olarak tespit edilmiştir (46).

Daha önce geçirilmiş sezaryen sayısı arttıkça plasenta previa ve buna bağlı olarak plasenta akreata riski dolaylı olarak artar. Daha önce iki kez sezaryen hikayesi olan plasenta previalı kadınlarda plasenta akreata görülme sıklığı %40 iken daha önce üç kez sezaryen hikayesi olan plasenta previalı kadınlarda plasenta akreata görülme sıklığı %61 dir.

Yapılan bir araştırmaya göre eğer sezaryen oranları bu şekilde yükselmeye devam ederse 2020 yılında ABD’de sezaryen ile doğum oranı %56.2 olacak ve buna bağlı olarak varolan duruma ek olarak 6236 plasenta previa, 4504 plasenta akreata ve 130 anne ölümü vakası görülecektir (47).

Plasenta akreata tanısıyla ilişkili en yaygın ve en hassas sonografik bulgu, uterin damarların genişlemesine bağlı myometrial ara yüzün kaybı ve plasental kotiledonların uterin damarlar içinde yüzer gibi görünmesidir (48). Bir başka çalışma göstermiştir ki plasenta akreata olgularında %71,4 oranında köprü damarları ve %62.1 oranında berrak zon kaybı görülmektedir. Ayrıca renkli doppler kullanılması ile birlikte plasenta akreata vakaları daha kolay tanı almaya başlamışlardır (49). Plasenta akreatanın en sık rastlanan ultrasonografik bulgularından biriside yüksek hızlı türbülant akımlı uzun ve irregüler vasküler lakünlerdir.

Plasenta akreata vakalarında tanı koyma yardımcı bir diğer yöntem ise manyetik rezonans (MRG) görüntülemesidir. T2 ağırlıklı MRG görüntülemelerinde kitle hiperintens ve heterojen görünümündedir. MRG görüntüleri, myometriyumun fokal incelmesinin değerlendirilmesi ve birleşim bölgesinin ayrımının incelemesinde yararlıdır.

Vakaların çoğunda plasentanın uterustan ayrılması sırasında masif kanama meydana gelebilmektedir. Uygun vakalarda hipogastrik ve/ veya uterus arteri bağlanması ya da anjiyografik embolizasyon işlemi denenebilir. Son yıllarda konservatif tedaviler

daha ön plana çıkmaya başlasa bile 434 olguyu içeren sistematik bir reviewda konservatif tedavilerin önemli komplikasyonları olduğu bildirilmiştir. Yapılan bu çalışmada %53 abondan kanama, %19 sekonder histerektomi %6 sepsis ve %0,3 maternal mortalite oranları belirtilmiştir (50) Bu nedenle en etkili tedavi yöntemi halen histerektomidir.

### 2.1.2.5 Vaza Previa

Plasentadan bebeğe uzanan kordon damarları normalde amnion sıvısının içinden geçerler. Vasa previa durumunda ise damarlar amnion zarı üzerinde dallanma gösterirler. Bu dallanma genelde serviks hizasında olur. Üzerlerinde koruyucu Wharton jeli tabakası olmayan bu damarlar kese açıldığında kolaylıkla yırtılıp kanamaya neden olurlar.

İlk vaza previa vakası 1801 yılında Lobstein tarafından rapor edilmiştir (51). Vaza previanın ultrasonografi ile tanısı ilk olarak 1987 yılında yapılmıştır (52). Ultrasonografi kullanımından önce ise vaza previa tanısı genellikle rüptüre membranlar, ağrısız vajinal kanama, fetal distress ve ölümü takiben konulmuş.

Yapılan geniş çaplı araştırmalarda vaza previa sıklığı 1,5 - 4 / 10000 olarak bildirilmiştir (53,54). Vaza previa genellikle umbilikal kordun velamentöz insersiyonu, bipartite plasenta ve suksenturiate lob ile birlikte görülür. Uterin alt segmentte velamentöz insersiyon varlığında vaza previa gelişme oranı 1/50 dir (55).

#### Vaza Previa Risk Faktörleri

- Plasenta previa
- Çoğul gebelik
- Multilobule plasenta
- Velamentöz insersiyon
- Plasenta membranacea
- IVF

Tablo 2.12. Vaza Previa Risk Faktörleri

Vasa previanın antenatal tanısı; ultrasonografi, manyetik rezonans görüntüleme, amniyoskopi, damarların dijital vajinal muayene ile palpasyonu ve vajinadaki fetal kanın belirlenmesi ile konulabilir.

Antenatal olarak tanı konulmuş tüm vaza previalı gebelere 30-34 haftalar arasında erken hospitalizasyon ve 30-32 haftalar arasında akciğer maturasyonunu arttırmak için antenatal glukokortikoid uygulaması önerilmektedir. Hastanın doğum eylemi başlamadan önce elektif şekilde 33-34. haftalarda sezaryen doğum planlanmalıdır (56).

### **2.1.3. TRAVMA**

#### **2.1.3.1 Uterin Rüptür**

Uterin rüptür, gebelik esnasında uterusun myometriyum ve serozal tabakasının komplet veya kısmi olarak yırtılmasıyla karakterize yüksek morbidite ve yüksek mortalite riskine sahip bir durumdur. Görülme sıklığı 1/2500 ve 1/5000 dir (57-58).

Uterus serozasının korunduğu, sadece eski skar hizasında ayrışmanın izlendiği kısmi uterin rüptür durumuna ise; uterin dehisens, gizli rüptür, sessiz rüptür denilmektedir. Kısmi rüptür genellikle asemptomatiktir. Düşük oranda maternal ve fetal komplikasyona neden olur. Kısmi rüptür genelde asemptomatik olsa bile; doğum öncesi başlayan vajinal kanama, abdominal duyarlılık, taşikardi, fetal kap atımında bozulma, uterus kontraksiyonlarının durması durumunda komplet rüptür açısından alert olmak gereklidir.

Komplet rüptür vakalarında tam kat yırtılmaya bağlı fetus ve gebelik materyalinin batın içine geçişi ve uterin kanamaya bağlı oluşabilecek olası komplikasyonları önlemek için acil operasyon planlanmalıdır. Bazı vakalarda acil sezaryen operasyonunu takiben uterin duvarın tamiri yeterlidir fakat bazen kanama kontrolü sağlanamayan durumlarda histerektomi bile gerekebilir.

## Uterin Rüptür Sebepleri

### Gebelik Esnasında

- Geçirilmiş klasik kesi sezaryen
- Geçirilmiş histerotomi
- Geçirilmiş myomektomi
- Plasenta akreata
- Motorlu taşıt kazası
- Uterusun müllerian anomalisi
- Histeroskopik metroplasti
- Düşük nedeniyle yapılmış zor küretaj

### Primigravid Kadında Nadir Sebepler

- Ehler-Danlos Sendromu
- Kronik steroid kullanımı
- Kokain kullanımı

### Doğum Esnasında

- Geçirilmiş sezaryen
- Geçirilmiş myomektomi
- Multiparite
- Malprezentasyon
- Sefalopelvik disasosiasyon
- Obstrüktif doğum
- Enstrümental doğum
- Makat doğum
- Par z kadınlarda yüksek doz misoprostol kullanımı
- Yüksek pariteli ve eski sezaryen hikayesi olan kadınlarda prostaglandin ve oksitosinle induksiyon

**Nadir Nedenler**

- Doğum kanalını tıkayan kitleler
- Pelvik deformite

**Doğum Sonrası**

- Presipite doğum eylemi
- Plasentanın el ile çıkarılması
- Uterin manipulasyon (intrauterin balon)
- Plasenta akreata

*Manoharan M, Wuntakal R, Erskine K. Uterine rupture: a revisit The Obstetrician & Gynaecologist 2010;12:223–230.*

Tablo 2.13. Uterin Rüptür Sebepleri

Sezaryen doğum sonrası uterusun tek veya çift kat olarak kapatılmasının uterin rüptür ile ilişkili olduğunu belirten birçok görüş olmasına rağmen İsveç merkezli yapılan bir kohort çalışma uterusu tek kat kapatılanlarda, çift kat kapatılanlara göre uterin rüptür riskinde artış saptanmadığını göstermiştir (59). Sezaryen operasyonunda uterusun tek tabaka veya çift tabaka kapatılmasının uterin skar defekti ve maternal sonuçlarının incelendiği bir meta-analizde ise uterus kapatılma tipi ile uterus rüptürünün ilişkili olmadığı tespit edilmiş fakat uterusu tek tabaka kapatılanlarda insizyon yerindeki rezidüel myometrium tabakası daha ince izlenmiştir (60).

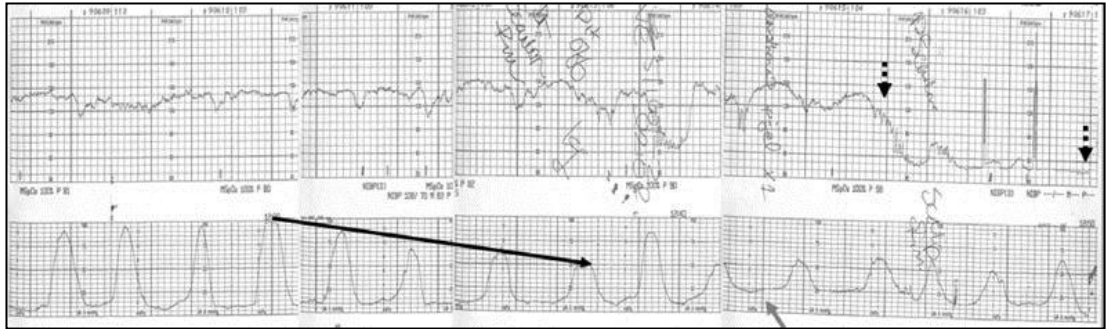
İki veya daha fazla sezaryen hikayesi olanlarda uterin rüptür riski tek sezaryen geçirenlere göre 16 kat artmıştır . Uterin rüptür açısından bir diğer önemli parametre ise önceki doğumun üzerinden geçen süredir. Doğumla bir önceki sezaryen arasında geçen süre 2 yıldan az ise rüptür risk oranı yaklaşık % 6'ya çıkar. Aradaki süre arttıkça skar maksimum gerilme gücüne ulaşır (61).



İndüksiyon esnasında oksitosinin yüksek doz kullanımından kaçınmak gereklidir. Oksitosinin kullanılabilir en üst limiti 20 ml/dk olabilir (61). İndüksiyon esnasında tokografi ile kontraksiyonlar düzenli takip edilmelidir. Oksitosin dozu kontraksiyonlar 10 dakikada 4'ü aşmayacak şekilde titre edilmelidir (62). Maternal ve fetal endikasyonlar uygun olduğu takdirde sezaryen sonrası vajinal doğum denenebilir. Fakat uterin rüptür açısından dikkatli olmak gerekmektedir. Sezaryen sonrası vajinal doğum için uygun adaylar belirlenmelidir. Bu hastalarda prostaglandin ile oksitosinin ardışık kullanımından sakınılmalıdır, misoprostol kullanılmamalıdır. Serviksin doğuma elverişli olmadığı durumlarda ise servikse mekanik dilatasyon ve transservikal kateterler uygulanabilir (63).

Sezaryen sonrası vajinal doğum denenilecek hastaların induksiyon öncesi ultrasonografi ile uterus alt segment kalınlığının ölçülmesinde fayda vardır. Yapılan çalışmalar göstermiştir ki alt segment kalınlığının 3,5 mm den az olması rüptür riskini arttırmaktadır (64) .

Uterin rüptür durumlarında görüldüğü gibi kontraksiyonlar güç kaybederek şiddetlerini kaybetmeye başlarlar. Merdiven bulgusu adı verilen bu görünüm tespit edildiğinde hasta uterin rüptür riski açısından acil muayene edilmelidir.



*Matsuo K, Scanlon JT, Atlas RO, Kopelman JN. Staircase sign: a newly described uterine contraction pattern seen in rupture of unscarred gravid uterus. J Obstet Gynaecol Res. 2008 Feb;34(1):100-4.*

Şekil 2.4. Merdiven Bulgusu

Uterin rüptür tedavisinde başarının anahtarı, zamanında tanı koymaktır. Özellikle yüksek riskli olgularda son derece şüpheli olunmalıdır. Operatif doğumlarda uterus ve doğum kanalı tam olarak muayene edilmelidir. Tanı konulur konulmaz, anne stabilize edilerek fetüs hemen doğurtulmalıdır. Fetüsün doğumunu takiben anneye uygulanacak cerrahi tedaviyi belirlerken; annenin genel durumu, kanamanın derecesi, uterin rüptürün uzanımı, annenin ileride çocuk doğurma isteği göz önüne alınmalıdır. Laparotomi, bazen başarılı bir vajinal doğum sonrası şüphe bile varsa uterin rüptür oluşup oluşmadığını tespit ve kanamayı kontrol için gerekli olabilir (65).

### **2.1.3.2 Alt Genital Yol Travması**

Plasentanın ayrılmasını takiben eğer kanama devam ediyorsa uterus tonusunu kontrol etmek, eğer yeterli kontraksiyona rağmen kanama devam ediyorsa hastayı olası bir genital yol travması açısından muayene etmek gerekir. Hasta litotomi pozisyonuna alınır. Gerekirse hafif sedasyon altında, epizyotomiden başlayarak, vajen ve serviks olası lacerasyonlar açısından muayene edilir. Genital yolda olası hematoma varlığı dikkatlice kontrol edilir eğer hematoma izlenirse hematoma drenajı sağlanır ve usulüne uygun kalan doku repara edilir. Vulvovajinal yırtıklar en sık anterior vajinal duvarda ve üretraya yakın görülürler. Genellikle yüzeysel oldukları zaman kanama bulgusu göstermezler ve onarılmaları gerekmez.

Operatif vajinal doğum sonrası genital trakt yırtığına sekonder ciddi primer postpartum kanaması olan kadınlarda uterotonik ilaçlar, kan transfüzyonu, sütür işlemi ve packing ile kontrol edilemeyen dirençli genital trakt yırtıklarında transtamponad arterial embolizasyon kanamayı durdurmakta etkili ve güvenlidir (66).

## 2.1.4 PIHTILAŞMA BOZUKLUKLARI

### 2.1.4.1 Von Willebrand Hastalığı (VWD)

Von Willebrand hastalığı (VWD), en yaygın görülen kalıtsal kanama bozukluğudur. Trombositlerin hasarlı endotel bölgesine normal yapışması ve dolaşımında faktör VIII'in korunması için gerekli olan von Willebrand faktörün (VWF) eksikliğinden kaynaklanmaktadır . Von Willebrand hastalığı prevalansı yaklaşık % 1.3 gibi yüksek bir orandadır. Von Willebrand hastalıklı kadınlarda menoraği %32-100 görülme sıklığı ile en sık semptomdur (67).

Von Willebrand hastalığının, VWF'de niceliksel veya nitel bir eksikliğe neden olan üç ana türü vardır. Kanamanın ciddiyeti, altında yatan patofizyolojiye bağlıdır. Tip 1 VWD genellikle hafif, tip 2 veya 3 VWD orta veya önemli kanama ile ilişkili olabilir. Von Willebrand hastalığı olan gebe kadınları idare etmek çok disiplinli bir yaklaşımı gerektirir. Bu tür hastalar postpartum kanama riskinde artışa sahiptirler (68).

Hafif eksikliği olan hastalarda genellikle gebelik sırasında bazal düşük faktör VIII (FVIII) ve Von Willebrand faktörü (VWF) seviyeleri kendiliğinden düzelme gösteriyor olsa da, disfonksiyonel (tip 2) veya şiddetli (tip 3) Von Willebrand hastalığı olanlarda hastalarda kanama durumunu kontrol etmek için yerine koyma tedavisi gerekebilir (69,70).

Von Willebrand hastalığı otozomal dominant veya resesif bir özellik olarak geçebileceğinden fetusun etkilenme riski %50'ye kadar çıkabilir. Fetal saçlı deri elektrodu, sünnet gibi prosedürler yenidoğanın Von Willebrand hastalığı statüsü belirlenene kadar ertelenmelidir (71).

Gebelikte VWD'nin izlenmesi ve tedavisini destekleyen yüksek kaliteli kanıtların eksikliği vardır. Çoğu uzman, doğum öncesi FVIII ve VWF düzeylerinin izlenmesini ve seviyelerinin 0.50 IU / mL'nin altında kalması durumunda tedavinin başlatılmasını önermektedir. Bazı uzmanlar desmopressinin (DDAVP) tip 1 ve tip 2 VWD'de tercih

edilmesi başlangıç tedavisi olduğunu düşünmektedir fakat desmopressinin tip 2b'de rölatif kontrendike olduğunu unutmamak gerekir. Desmopressine cevapsız olgularda plazmadan türetilmiş FVIII ve VWF replasmanları tedavi yöntemi olarak düşünülebilir (68). Ayrıca traneksamik asit, von Willebrand hastalığına bağlı birçok travma dışı postpartum kanamayı yönetmek için ilk tercihtir (72).

#### **2.1.4.2 Bağ Doku Hastalıkları**

Elastik deri, kutis hiperelastika gibi sinonimleri bulunan Ehlers-Danlos Sendromu (EDS), bağ dokusunun genel kusuru sonucu derinin aşın elastisitesi ve zedelenebilirliği, eklemlerde aşırı bükülebilirlikle karakterize kalıtsal bir hastalıktır. EDS önceleri 11 kadar alt gruba ayrılmışken, 1998 yılında Beighton tarafından sınıflandırma yeniden düzenlenmiş ve her tip için major ve minör tanı kriterleri belirlenmiştir. Bu sınıflandırmada numerik değerler yerine klasik, hipermobilitate, vasküler, kifoskolyozis, artrokalazya, dermatosparaksis şeklinde altı EDS alt grubu tanımlanmıştır (73). Genellikle Ehlers-Danlos sendromlu kadınlarda gebelik süreci iyi tolere edilir ve iyi maternal ve neonatal sonuçlara rastlanılır. Ehlers-Danlos sendromu tip IV ise gebelik süreci ve sonrasında ciddi maternal komplikasyonlar ile ilişkili olabilir. Ehler Danlos tip IV hastalarında gebeliğe bağlı mortalitenin %25 civarında olduğunu bildiren yayınlar mevcuttur. Olası komplikasyonlar; kolon, aorta, vena cava, uterus ve vajinada laserasyonlar olarak bildirmiştir (74).

Gebelik öncesi ve devamında muhtemel komplikasyonları önlemek açısından multidisipliner bir yaklaşımla prekonsepsiyonel danışmanlık tavsiye edilmektedir. Ayrıca tip II Ehler -Danlos hastalarına servikal yetmezlik açısından Shirodkar tipi servikal serklaj önerilmektedir (75). Lind ve ark tarafından yapılan çalışmada Ehler-Danlos sendromu olan ve olmayan kadınlar karşılaştırıldığında postpartum kanama görülme oranları %19 vs. %7 , komplike perine yaralanması görülme oranları ise %8 vs. %0 tespit edilmiştir (76).

Marfan sendromu, kromozom 15q21'de fibrilin genindeki mutasyonların neden olduğu çoklu sistem tutulumu ile seyreden ve değişken belirtileri olan kalıtsal bir bağ dokusu hastalığıdır. Pozitif bir aile öyküsü olguların yaklaşık %85'inde

izlenebilirken, yaklaşık %15'i yeni bir mutasyona bağlı olarak ortaya çıkmaktadır. Genel bir toplumda Marfan sendromunun prevalansı 1/5000 olarak tahmin edilmektedir (77,78,79,80).

Marfan sendromlu kadınlar için en büyük risk gebelikte aort disseksiyonudur. Aile hikayesi bu risk düzeyini gösterebilir, ancak gebelikte aort kökünü değerlendirmek için ekokardiyografi kullanımı önerilmektedir. Marfan sendromlu gebelerde en büyük risk aort diseksiyonu olsa bile ne yazık ki bu tek problem değildir ve multidisipliner bir yaklaşım tavsiye edilmektedir (81). Hastalığın tanısı gebelik sırasında konulur veya ilerleme gösterirse aort tamiri hamilelik sırasında yapılabilir. Beta blokerler; gerekli durumlarda düşük doğum ağırlıklı bebek riski ile ilişkili olsalar bile koruyucu özelliklerinden dolayı kullanılabilirler (82).

Psödoksantoma elastikum (PXE), elastik dokunun dejenerasyonu ile karakterize bir hastalıktır. Klinik olarak deri, retina, kan damarları ve myokard tutulumu ile seyreder. Berkovich ve ark çalışmasında gebelikte cilt bulgularında artış olduğu belirtilmiştir (83). Fetal mortalite ve morbidite üzerine herhangi bir olumsuz etki gösteren yayın bulunmamaktadır.

#### **2.1.4.3 Koagülasyon Bozuklukları**

Pıhtılaşma bozukluğu olan kadınlar, hemostaz konusunda uzman bir hekimle yakın işbirliği içinde takip edilmelidirler. Bu uzmanlar, doğum için hastaya yönelik spesifik bir takip ve tedavi yönetimi planlarlar (12).

Hemofili A (faktör VIII eksikliği) ve hemofili B (faktör IX eksikliği) taşıyıcılarında ise primer postpartum kanama riski % 21.7 iken ikincil postpartum kanama riski %10.9 dur (84).

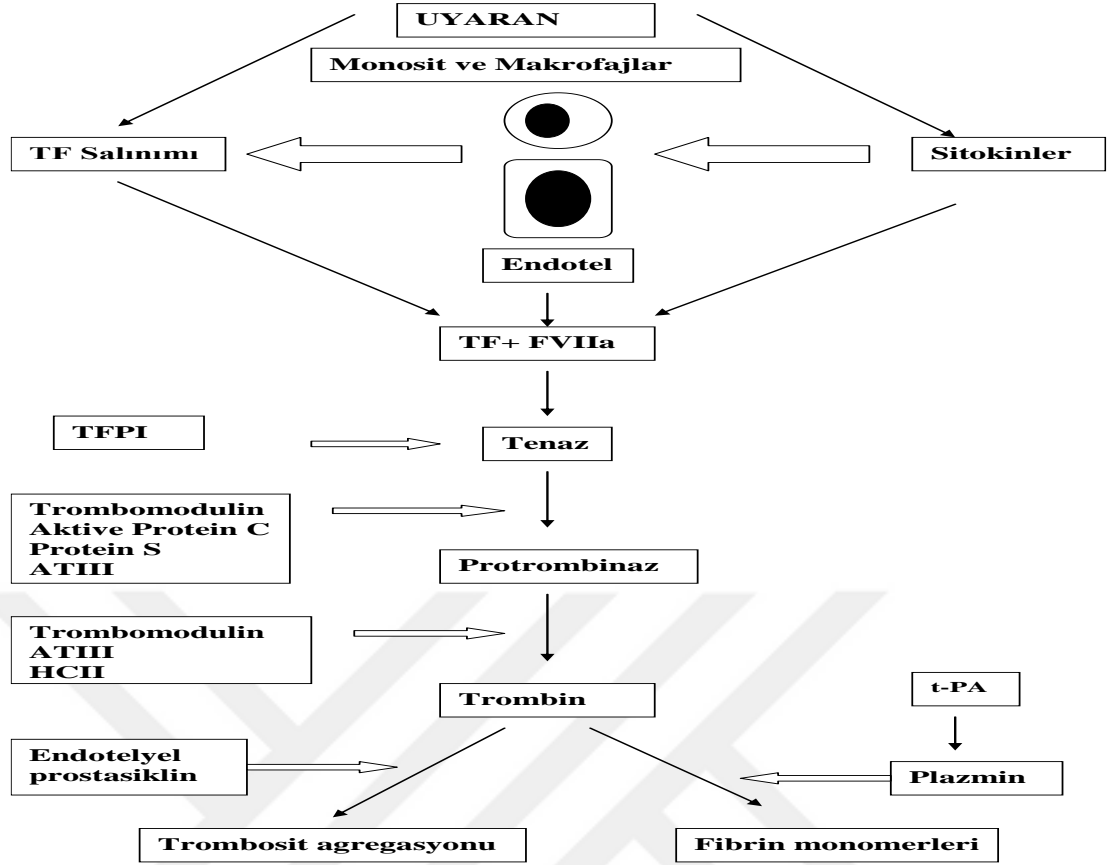
#### 2.1.4.4 Dissemine Intravasküler Koagülopati (DIC)

Hem tromboz yapan hem de kanamaya yol açan bir sistemik süreç olan bu durum, tüketim koagülopatisi ve defibrinasyon sendromu olarak da adlandırılır (85). DIC kazanılmış bir sendrom olup , pıhtılaşma ile başlar. DIC, trombin artışına bağlı olarak trombüs eğilimini arttırırken ayrıca plazmin artışına bağlı olarak kanama da yapabilir.

Koagülasyon faktörleri karaciğerin sentez kapasitesini aşan bir oranda tüketilirler. Trombositler, kemik iliği megakaryositlerinin kapasitesini aşarak onları serbest bırakmak için tüketilirler. Laboratuvar bulguları olarak; trombositopeni, uzamış PT, uzamış aPTT ve artmış fibrin formasyonu karşımıza çıkar. Kanama ile giden durumlarda peteşi, ekimoz, hematoma, hematemez, melena, rektoraji, hematüri, vajinal kanama, hemoptizi, pulmoner hemoraji, katater giriş yerleri ve cerrahi girişim bölgelerinde kanama ile bulgu verebilir .

DIC hastalarında etiyolojiye bakıldığında daima altta yatan bir sebep vardır. Koagülopatiyi başarılı bir şekilde tedavi etmek için altta yatan sebep tanımlanmalı ve ortadan kaldırılmalıdır. Bu bozuklukların birçoğunda DIC gelişimi, olumsuz sonuçlarla ilişkilidir (85). DIC'in en sık sebebi enfeksiyonlardır ve sıklıkla gram pozitif ve gram negatif sepsis ile ilişkilidir.

Mortalite oranları %40-80 civarında seyretmektedir (86). Morbidite ve mortalitenin en önemli belirleyicisi damar içi trombozun yaygınlığıdır. Sepsis ve majör travmalarda DIC için bilinen mekanizma sitokin ağının aktivasyonu ve bunun sonucunda koagülasyon sisteminin uyarılması iken obstetrik ve kanser ile ilgili vakalarda ise prokoagulan maddelerin kan akımına karışmasıdır.



Şekil 2.5. Koagülasyon Fizyolojisi

### DIC Sebepleri

- Sepsis
- İnvasküler hemoliz
- Akut karaciğer hastalığı
- Travma
- Cerrahi
- Doku nekrozu
- Amniotik sıvı embolisi
- Ablasyo plasenta
- Eklampsi
- Ölü fetus

Tablo 2.14. DIC Sebepleri

Tromboz patogenezinde ünlü Alman patolog Roludf Virchow' un 1856'da ortaya attığı triad geçerliliğini bugün de korumaktadır. Damar duvarında zedelenme (endotel lezyonu), kan akımında yavaşlama (staz) ve kanın bileşimindeki değişiklikler olarak 1856 yılında Alman patolog Roludf Virchow tarafından Virchow triadı olarak adlandırılmıştır. Hemostaz dengesinin bozulması anlamına gelen bu değişiklikler günümüzde 'hiperkoagülabilité' ya da 'pretrombotik durum' sözcükleri ile de belirtilir. Son yıllarda, moleküler genetik yöntemlerinin venöz tromboz etiyopatogenezinde sağladığı yeni bilgiler Virchow triadının bu üçüncü ögesi ile ilgilidir. Venöz tromboz oluşumunda kan akımında staz ve hiperkoagülabilité ön planda rol oynarken, arteriyel tromboz oluşumunda, damar endoteli lezyonları (ateroskleroz) ve başta trombositler olmak üzere kanın bileşimindeki değişiklikler önem taşır.

#### **2.1.4.5 Hellp Sendromu**

1982 yılında Weinstein tarafından hemoliz, yükselmiş karaciğer enzimleri ve düşük trombosit sayısıyla seyreden bir duruma bu kelimelerin İngilizce baş harflerinden oluşturulan Hellp sendromu adı verilmiştir. Hellp sendromunun tüm gebelikler arasında görülme sıklığı %0,2-0,6 arasında değişmektedir.

Hellp sendromunda ki hemoliz, mikroanjiopatik hemoliz şeklindedir. Eritrositler, damar yatağından geçerken endotelial hasar ve fibrin depozitleri tarafından yıkılırlar. Periferik yaymada sferositler, şistositler, üçgen hücreler ve çapak hücreler görülebilir. Bilirubin ve laktat dehidrogenaz seviyelerinde artış izlenir. Karaciğerin sinuzoidlerinde hepatik kan akışının fibrin depozitleri tarafından engellemesine bağlı olarak karaciğer enzim değerleri yükselmeye başlar. Bu obstruksiyon ilerledikçe periportal nekroz, intahepatik kanama, subkapsüler hematoma oluşumu ve hatta hepatik rüptüre yol açabilir. Trombositlerin aşırı tüketimine ve artmış yıkımına bağlı trombositopeni gelişir. Klinik olarak en sık halsizlik, epigastrik bölgede ağrı, bulantı, kusma ve başağrısı ile bulgu verir.



Hellp sendromu platelet sayısına göre 3 sınıfa ayrılabilir.

- **Sınıf 1** : Trombosit sayısı < 50000 / mm<sup>3</sup>
- **Sınıf 2** : Trombosit sayısı 50000-100000 / mm<sup>3</sup> arasında
- **Sınıf 3** : Trombosit sayısı 100000-150000 mm<sup>3</sup> arasında

Tablo 2.15. Hellp Sendromu Sınıflaması

Hellp sendromu olgularında tedavi yaklaşımı planlanırken gestasyonel yaş, annenin ve fetusun durumu beraber değerlendirilmelidir. Teorik olarak gebeliğin uzaması fetal maturasyon açısından faydalı olurken maternal durum açısından zararlı olabilir (87). Her 12 saatte bir intravenöz olarak 10 mg'lık yüksek bir dozajda deksametazonun doğum öncesi verilmesinin, Hellp sendromu ile ilişkili laboratuvar anormalliklerini belirgin bir şekilde iyileştirdiği gösterilmiştir. Antenatal olarak verilen steroidler, doğumdan sonra laboratuvar anormalliklerinin tipik olarak kötüleşmesini engellemezler fakat doğum sonrası steroid almaya devam eden hastalarda laboratuvar anormallikleri daha çabuk düzelmektedir (88).

Hellp sendromlu hastalar, hipertansiyon mevcut olsun veya olmasın nöbetleri önlemek için profilaktik olarak magnezyum sülfat ile tedavi edilmelidirler. Magnezyum sülfat kullanımına rağmen kan basıncının 160/110 mmHg'dan daha yüksek olması halinde antihipertansif tedavi başlatılmalıdır. Antihipertansif tedavinin amacı, diyastolik kan basıncını 90 ila 100 mmhg arasında tutmaktır.

Hellp sendromlu kadınlarda mortalite oranı yaklaşık %1.1'dir. Etkilenen kadınların %1-25'inde DIC, ablasyo plasenta, erişkin solunum sıkıntısı sendromu, hepatorenal yetmezlik, pulmoner ödem, subkapsüler hematoma ve hepatik rüptür gibi ciddi komplikasyonlar gelişebilir (89). Anne hastalığının şiddetine bağlı olarak bebek morbidite ve mortalite oranları % 10 ila % 60 arasında değişir. HELLP

sendromundan etkilenen bebeklerin, intrauterin büyüme geriliği ve solunum sıkıntısı sendromu geçirme olasılıkları daha yüksektir (90).

#### **2.1.4.6 Antikoagulan Kullanımı**

Profilaktik dozlarda antikoagulan ajanlar postpartum kanama riskini arttırmaz ve son enjeksiyondan bu yana yeterli süre geçmesi (> 12 saat) durumunda epidural veya spinal anestezi uygulaması mümkündür (12). Düşük molekül ağırlıklı heparin ile terapötik dozunda antikoagulan tedavi kanama riskinde mütevazı bir artışa eşlik eder ve epidural veya spinal anestezi uygulamasından önce en az 24 saat süre geçmesine ihtiyaç duyar.

Aspirin kullanımı, postpartum kanamanın sıklığını veya şiddetini arttırmaz ve epidural veya spinal anestezinin kullanımına kontrendikasyon oluşturmaz (12). Düşük molekül ağırlıklı heparinler standart anfraksiyone heparinden spesifik depolimerizasyon süreçleriyle elde edilirler. Plasenta ve anne sütüne geçmezler. Vücuttan renal yolla atılırlar. Düşük molekül ağırlıklı heparinler farklı depolimerizasyon metodları ile hazırlanırlar. Farmakokinetik ve farmakodinamik özellikleri ve profilleri ve ayrıca antikoagulan özellikleri birbirinden farklıdır. Bu nedenle klinik olarak birbirlerinin yerine kullanılamazlar (91,92,93).

Anti-fosfolipit antikor sendromu olan, ölü doğum ve tekrarlayan fetal kayıp öyküsü olan ama trombotik öyküsü olmayan kadınlarda, gebelikte ve postpartum dönemde 6 hafta düşük molekül ağırlıklı heparin ve düşük doz aspirin düşünülmelidir. Profilaktik veya terapötik düşük molekül ağırlık heparin alanlarda gebeliğin son ayında veya doğum anında anfraksiyone heparine geçilebilir. Postpartum normal vajinal doğumdan 4-6 saat sonra, sezaryen ile doğumdan ise 6-12 saat sonra düşük molekül ağırlık heparin/anfraksiyone heparin başlanabilir.

Epidural kateter postpartum analjezi amacıyla doğumdan sonra yerinde bırakılırsa; kateter mutlaka düşük molekül ağırlık heparin / anfraksiyone heparin dozunun uygulanmasından 10-12 saat sonra çıkarılmalı, çıkarıldıktan sonra en az 4 saat düşük molekül ağırlık heparin / anfraksiyone heparin dozu verilmemelidir.

## **2.2. POSTPARTUM KANAMANIN ÖNLENMESİ**

### **2.2.1 Doğum Öncesi Profilaksi**

Biguzzi ve ark tarafından yapılan bir kohort çalışmasında düşük antepartum hemoglobin düzeylerinin postpartum kanama riski ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Hemoglobin değerinde ki her 1 gr / dL'lik artışın postpartum kanama oranını %16 azalttığı belirtilmiştir (94). Bu nedenle gebeler anemi, demir eksikliği, hipovolemi gibi parametreler açısından antepartum dönemde değerlendirilmelidirler. Anemik ve hipovolemik hastalarda postpartum kanama için eşik değer kabul edilen 500 cc kan kaybının bile daha azı miktarda kanama durumlarında maternal mortalite ve morbidite artabilir.

### **2.2.2 Riskli Grup Tanımlanması**

Postpartum kanama birçok durumda önceden tahmin edilemeyen bir olay olsa bile çeşitli risk faktörleri tanımlanmıştır. Bunlar maternal ve intrapartum risk faktörleri olarak ikiye ayrılırlar. Postpartum kanama için açıklanan intrapartum risk faktörleri ise; doğum indüksiyonu, uzamış birinci evre, uzamış ikinci evre, uzamış üçüncü evre, forseps veya vakum kullanımı, epizyotomi, genital bölge laserasyonları, plasenta akreata, plasenta retansiyonu, fetal makrozomi ve çoğul gebeliklerdir(94). Risk gruplaması yapılan hastalardan yüksek riskli tespit edilenler donanımlı merkezlere yönlendirilmelidirler.

### **Maternal Risk Faktörleri**

- Anne yaşı  $\geq 35$
- Asya ve İspanyol etnisitesi
- Obezite
- Nulliparite
- Kalıtsal koagülasyon bozuklukları
- Uterin fibroidler
- Postpartum kanama hikayesi

### **İntrapartum Risk Faktörleri**

- Doğum indüksiyonu
- Uzamış birinci evre
- Uzamış ikinci evre
- Uzamış üçüncü evre
- Forseps veya vakum kullanımı
- Epizyotomi
- Genital bölge laserasyonları
- Plasenta akreata
- Plasenta retansiyonu
- Fetal makrozomi
- Çoğul gebelikler

Tablo 2.16. Postpartum Kanama Maternal ve İntrapartum Risk Faktörleri

Postpartum kanama yönetiminde en önemli basamak erken tanıdır. Bu nedenle postpartum kanama nedenli oluşabilecek maternal mortalite ve morbiditeyi en aza indirebilmek için hastaların antepartum detaylı anamnezi ve hikayesi alınmalıdır. Risk faktörlerinin varlığı detaylı olarak incelenerek tahmin edilebilir postpartum kanamaların önüne geçilmesi amaçlanmaktadır.

### 2.2.3. Doğumun 3. Evresinin Aktif Yönetimi

Doğumun üçüncü evresinde uterus kasları aşağı yönlü kasılır ve bu kasılma uterus duvarından plasentaya doğru kan akımını sağlayan damarların kasılmasını sağlayarak, kan akışının durdurulmasına neden olur. Bu hareket aynı zamanda plasentanın uterus duvarından ayrılmasına neden olur. Klinik olarak atoni olarak tanımlanan uterus kontraksiyonlarının olmaması halinde aşırı kan kaybı meydana gelir.

Bebeğin doğumundan plasenta ve eklerinin ayrılmasına kadar geçen bu süreç doğumun üçüncü evresi olarak nitelendirilir. Doğumun üçüncü evresinin yönetiminde izlemsel yönetim ve aktif yönetim olmak üzere iki yaklaşım vardır. İzlemsel yönetimde plasentanın doğumdan sonra kendiliğinden ayrılması beklenir. Bu süreçte yerçekimi etkisi veya meme başı stimülasyonu ile ayrılmaya destek sağlanabilir, herhangi bir uterotonik ilaç uygulaması yapılmaz ve kord pulsasyonu durana kadar umbilikal korda kesme ya da klemleme işlemi yapılmaz. Doğumun üçüncü evresinin aktif yönetiminde (AMTLS) ise profilaktik olarak uterotonik uygulanması, erken kordon klemplenmesi ve kontrollü kord traksiyonu gibi işlemler yapılarak postpartum kanama miktarının azaltılması planlanır.

Prendiville tarafından tariflenen bir üçüncü yaklaşım türü ise karma yönetim yada parça parça yaklaşım olarakta adlandırılan izlemsel ve aktif yönetimin kombinasyonundan oluşan bir yönetim türüdür (95). Doğumun 3. evresinin karma yönetiminde erken uterotonik uygulaması + kordon kan akımı durduktan sonra umbilikal kordon klemplenmesi + kontrollü kord traksiyonu yada kordon kan atımı durduktan sonra geç uterotonik uygulaması + umbilikal kordon klemplenmesi + kontrollü kord traksiyonu gibi farklı metotlar uygulanabilir.

Herman ve ark yaptıkları bir çalışmada, plasentanın ayrılmasını 3 evre olarak tarif etmişlerdir. Birinci aşama, uterus kasının kalınlaşmasına neden olan kuvvetli uterus kasılmalarından oluşur ve bu kasılmalar sayesinde elastik olan uterin duvar ile daha sert yapıda olan plasenta arasında bir kesme kuvveti meydana gelir. İkinci aşamada devam eden kasılmalar ise plasentanın kutuplarının birinden başlayarak (genellikle

aşağıya doğru) kademeli olarak yavaşça yayılmasına yol açar, bu evre tüm plasenta ayrılana kadar devam eder. Bu evreyi ise plasentanın tamamen çıkma evresi izler (96).

Plasentanın ayrılması rahim kasılmasına izin vermek için şarttır ve böylece doğumun üçüncü evresindeki kan kaybı azalır. Plasentanın uterustan ayrılması doğumların %50 sinde 5 dakika içinde, %90 nında ise 15 dakika içinde meydana gelir (97). Plasenta retansiyonu ise plasentanın doğumdan 30 ile 45 dakika geçmesine rağmen ayrılmaması olarak tanımlanır. Doğumların yaklaşık %1-3 ünde plasenta uterustan ayrılmadığı için elle halas veya küretaj yöntemi ile çıkarılır.

Plasenta retansiyonu durumlarında plasentanın el ile hallasından önce 800 µg misoprostol yada 10 IU – 30 IU oksitosin intraumblikal olarak enjekte edilebilir (98). Yapılan çalışmalarda umblikal kord drenajının doğumun 3. evresini kısaltmaya yada plasenta retansiyonunu azaltmaya herhangi bir faydası olmadığı gözlenmiştir. 50 ml salin içine 30 IU oksitosin katılarak elde edilen mayinin intraumblikal enjeksiyonu, doğumun üçüncü evresinin aktif yönetimi için basit, etkili ve noninvaziv bir yöntemdir. Ayrıca özellikle ergometrinin kontrendike olduğu, intravenöz girişinin sınırlı olduğu veya intravenöz sıvıların kısıtlanması gereken durumlarda tercih edilebilir bir yöntemdir (99).

Genellikle sanılanın aksine, postpartum kanama ister plasenta ayrılmadan önce, isterse sonra veya her iki durumda ortaya çıksın bunun ani ve masif bir kanama olması gerekmez. Aksine az miktarda, fakat devamlı bir kanama şeklinde olup, ciddi bir hipovolemi gelişene kadar sürebilir (7). Bununla birlikte, pratikte kan kaybını doğru bir şekilde ölçmek zordur ve bu miktar genellikle hafife alınır. Vajinal yolla doğum yapan kadınların neredeyse yarısı 500 ml veya daha fazla kan, sezaryen ile doğum geçirenler ise 1000 ml veya daha fazla kaybederler (100). Postpartum kanama sorunu yaşayan kadınlarda ciddi kan kaybı sorununa bağlı derin anemi problemi ortaya çıkabilir. Bu durumlarda yapılacak olan kan ve kan ürünleri transfüzyonlarında ise transfüzyona bağlı yan etki ve enfeksiyon riski fazladır.

Doğum sonrası postpartum kanama miktarını arttırdığını bildiğimiz sebepler olmasına rağmen postpartum kanama durumu önceden öngörülebilir bir durum değildir. Bilinen bir çok faktöre rağmen postpartum kanaması olan hastaların 2/3 'ünde öngörülebilir hiçbir risk faktörü saptanmamıştır (101).

Postpartum kanama vakalarında ise kan ve kan ürünleri transfüzyonun amacı, bir hemoglobin konsantrasyonu  $> 8 \text{ g / dL}$  koruyabilmektir. Ayrıca aktif bir kanama sırasında fibrinojen seviyesinin  $> 2 \text{ g / L}$  olması önerilmektedir (15).

Uluslararası Ebeler Konfederasyonu (ICM) , Uluslararası Jinekoloji ve Obstetri Konfederasyonu (FIGO) ve Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) doğumun 3. evresinin aktif yönetimini önermektedir. Doğumun üçüncü evresinin aktif yönetimi İngiltere, Avustralya ve diğer birçok ülkede yaygın olarak kullanılmaktadır. İzlemsel yönetim ise Avrupanın bazı ülkelerinde, Amerika Birleşik Devletleri ve Kanadada yaygın olarak uygulanmaktadır. İzlemsel yönetimi, gelişmekte olan ülkelerdeki ev doğumlarının çoğunluğunda uygulanmaktadır (102). Kashanian ve ark tarafından yapılan bir çalışmaya göre ise doğumun 3. evresinin aktif yönetimi kan kaybı miktarında azalmaya neden olmasa bile bu evrenin süresini kısaltmıştır.

### **2.2.3.1 Profilaktik Olarak Uterotonik Ajanların Kullanılması**

Doğumun üçüncü evresinin aktif yönetiminde profilaktik olarak uterotonik kullanımı güncel kılavuzların çoğunda rutin uygulama olarak yer almaya başlamıştır. Uterotonik olarak ilk tercih oksitosindir. Oksitosinin intravenöz uygulanması ilk tercihtir. İlacın etkisi 1 dakikada başlar. Oksitosin intramuskuler olarakta tercih edilebilir fakat hiçbir zaman intravenöz bolus şeklinde verilmemelidir. Hızlı bolus uygulanmasına sekonder ST çökmesi görülebilir. Akabinde idame doza geçilir. İlk olarak 20 ünite oksitosin 1000ml %0.9 serum fizyolojik içine konur postpartum bir saatte gidecek şekilde ayarlanır, sonrasında 20 ünite oksitosin 1000 cc %0.9 serum fizyolojik içine konur ve saatte 125 ml gidecek şekilde ayarlanır (yaklaşık 8 saat) İdame dozun bitiminde uterin tonus yeterli ise ve postpartum anormal kanama yoksa oksitosine devam edilmez.

Ayrıca oksitosin tedavisine ek olarak bir ergot alkaloidi olan ergometrin tedaviye eklenebilir. Ergometrinin, oksitosin ile beraber kullanılmasında herhangi bir sakınca yoktur çünkü etki mekanizmaları farklıdır. Oksitosin hızlı, ergot alkaloidleri yavaş etki gösterirler. Ergot alkaloidi kullanımında olası kardiyak problemler, hipertansif atak, akciğer ödemi, inme, Reynaud, otoimmün ve periferik vasküler hastalıklar gibi yan etkilere dikkat etmek gerekir.

### **2.2.3.2 Kontrollü Kord Traksiyonu ile Plasentanın Doğurtulması**

Kontrollü kord traksiyonu, uterus kontrakte olduktan sonra bir el ile umbilikal kordun aşağıya doğru yavaşça çekilmesi ve aynı zamanda diğer el ile de abdomen üzerinden uterusu pubik kemiğe itecek şekilde basınç sağlanması ile olur. Yapılan bu manevra plasentanın uterustan ayrılmasına yardımcı olacak bir hamledir. Uterus kontraksiyonu sırasında yapılması gereken bu hamle ile plasenta ayrılmaz ise kordon gevşetilerek diğer uterin kontraksiyonun başlaması beklenir. Yapılan bu manevra esnasında olası uterus inversiyonu az da olsa görülmesi muhtemel komplikasyonlardan birisidir.

### **2.2.3.3 Plasentanın Doğumundan Sonra Uterin Masaj**

Doğum sonrası rutin uterin masajın, özellikle uterotoniklerin bulunmadığı durumlarda faydalı olduğu gösterilmiştir (103). Plasentanın doğumundan sonra uterusun fundusuna abdomen üzerinden yapılan uterus masajının bu faydayı lokal prostaglandin sentezini arttırarak ve uterus kontraksiyonunu stimule ederek arttırdığı düşünülmektedir. Uterin masaj ile oksitosin kullanımını kıyaslayan bir çalışmada doğum sonrası oksitosin kullanılanlara ek olarak uterin masaj yapmanın postpartum kan kaybına bir faydası olmadığı gözlemlenmiştir (104).



#### 2.2.3.4 Kordon Klemleme Zamanı

Doğumun 3. evresinin yönetiminde izlemsel yönetim tercih edildiği takdirde bebeğin doğumundan sonra umbilikal korddan alınan pulsasyon kaybolana kadar beklenilir ve kordon pulsasyon kaybını takiben klemplenir. Aktif yönetim tercih edildiği takdirde ise doğumu takiben umbilikal kord klemplenip kesilir.

Dünya Sağlık Örgütü'nün önerisine göre tüm doğumlar için geç kordon klemlemesi (doğumdan 1-3 dakika sonra) önerilmektedir. Eğer yenidoğan asfiktik ise yada acil resüsitasyon ihtiyacı varsa kordon bekletilmeden klemplenerek bebek pediatristlere teslim edilir (4).

Hutton ve ark tarafından yapılan sistematik bir derleme ve meta-analiz sonucunda erken kordon klemplenmesi ile geç kordon klemplenmesi karşılaştırıldığında geç kordon klemplenelerde ki fizyolojik faydanın çocukluğun 6.ayına kadar uzadığı belirtilmiştir (105).

Umbilikal kordu doğumdan en az 60 saniye sonra klemplenene prematür yenidoğanlarda (<37 haftalık gebelik) intraventriküler kanama riski ve transfüzyon ihtiyacı kordu geç klemplenene göre daha düşüktür. Term yenidoğanlarda ise geç kordon klemleme durumunda daha yüksek hemoglobin ve demir seviyeleri görülebilmeye rağmen fototerapi gerektiren neonatal sarılık riskide artacağı için bu iki durum karşılıklı tartılarak karar verilmelidir (98).

Paco ve ark tarafından yapılan araştırmada ise geç kordon klemlemesinin, doğum eyleminin üçüncü evresine ve annenin doğumdan sonra ki 48 saatinde ki hematolojik parametrelerine bir etkisi olmadığı gösterilmiştir (106).

## 2.3. UTEROTONİK AJANLAR

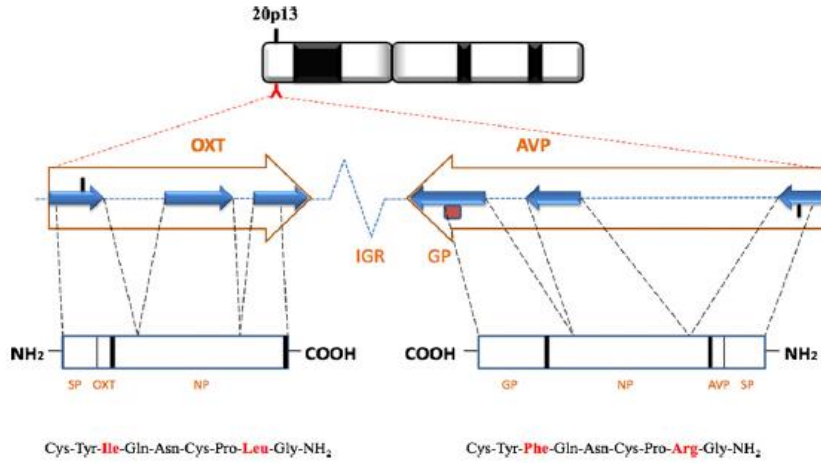
### 2.3.1 Oksitosin

Oksitosin, 1909 yılında Sir Henry Dale tarafından keşfedilmiştir. Dale, oksitosinin uterin kontraksiyonu üzerine etkisini tanımlamış ve yaptığı analiz sonrası oksitosinin posterior hipofizden geldiği sonucuna varmıştır. 1954'te biyokimyacı Vincent du Vigneaud, oksitosini bir polipeptit olarak ilk kez tanımlayan kişi olmuştur. Bir yıl sonra ise nonapeptide (iki sistein kısmı içeren) türevinin sentezinden oksitosinin hormonal aktivitesine sahip olan bir oktapeptit amid (sistin içeren iki sistein köprülü bir yarısı) sentezleyemeyi başarmıştır. Aynı yıl biyokimya alanında yaptığı çalışmalarla Nobel ödülünü almıştır (107). Oksitonin keşfinden sonra oksitosinin yıkımından sorumlu oksitosinaz enzimi bulunmuştur (108) ve yapılan araştırmalarda oksitosinin yalnızca gebe kadınların serumunda bulunduğu tespit edilmiştir. 1950 yılında Werle ve ark. oksitinaz aktivitesinin sadece plasentası bulunan kadınlarda olduğunu dolayısıyla bu enzimin plasental kökenli olduğunu yayınlamışlardır (109).

Daha sonra yapılan immünohistokimyasal çalışmalar, hipotalamik paraventriküler ve supraoptik çekirdeklerin magnoselüler nöronlarının, posterior hipofizden salınan oksitonin için kökensele nöronlar olduğunu ortaya koymuştur (37). Oksitosin; önceleri öğrenme, endişe, beslenme ve ağrı algısı gibi çeşitli sosyal olmayan davranışlarla ilişkili nitelendirilmesine rağmen son zamanlarda sosyal hafıza, bağlanma, cinsel davranış, annelik davranışı ve saldırganlık çeşitli sosyal davranışlardaki rolüyle de tanımlanmaya başlamıştır (110).

Oksitosinin uterusu ki etki şekli, uterin üst segmentin ritmik bir şekilde kontraksiyona teşvik edilmesini içerir. Memede ise meme bezinin salgı yapan epitelyum hücrelerinden oluşan alveollerin etrafında ki myoepitelyal hücreler oksitosin tarafından kasılırlar. Bu kasılmayı takiben alveoller içerisinde ki kan basıncı artar ve sütün duktuslara üzerinde ki sinüslere geçişi sağlar.

Oksitosin, iki sistein arasında bir kükürt köprüsü bulunan dokuz amino asitten (Cys-Tyr-Ile-Gln-Asn-Cys-Pro-Leu-GlyNH<sub>2</sub>) oluşur. Oksitosinin yapısı iki amino asitle oksitosin'den farklı olan başka bir nonapeptit olan vazopressin (Avp) 'ye çok benzer (37).



Şekil 2.6. Oksitosin vs. Vazopressin

Uterus sensitivitesi geniş çapta değişkenlik gösterdiğinden, normalde düşük doz olarak nitelendirilen dozlarda da uterus spazmı ortaya çıkabilmektedir. Aşırı dozlar uterusun aşırı uyarılmasına ve dolayısıyla fetal sıkıntılara, asfiksi ve ölüme sebep olabilir veya hipertonsite, tetanik kontraksiyonlar, yumuşak doku hasarı ve uterusun yırtılması ile sonuçlanabilir. Yüksek dozda oksitosinin büyük miktarlarda elektrolitsiz sıvı ile birlikte uzun süre uygulandığı vakalarda maternal ve neonatal hiponatremi ile ilişkili su intoksikasyonu rapor edilmiştir. Bu durumda konvülsiyonlar, koma ve hatta maternal ölüm olasılığı vardır.

Oksitosinin yarılanma ömrü yaklaşık 3 dakikadır. İnramusküler kullanımda etki 3-7 dakikada başlar ve klinik etkisi 30-60 dakika sürer. Buzdolabının raf kısmında saklanmalıdır. Buzdolabında saklanması uygun olmadığı durumlarda, oda sıcaklığında kalabilir ancak 25 derecenin üstünde etkisini kaybeder. Oksitosin renal ve hepatik yollardan metabolize edilir. Ayrıca, seyreltilmemiş oksitosin'in hızlı intravenöz bolus şeklinde uygulanması, düz kasın gevşetilmesine neden olur ve

hipotansiyona neden olabilir (111). Uterotonik ajanlar kullanılarak yapılan farmakolojik doğum indüksiyonu nadir durumlarda post partum dissemine intravasküler koagülasyon (DIC) riskini arttırabilmektedir.

Laktasyon ve doğumdaki rolü ile bilinen bir nonapeptit hormon olan oksitosin kelimesi yunanca hızlı doğum anlamına gelen kelimelerinden türetilmiştir. Oksitosin için klonlanmış genin preprohormonunun yapısının belirlenmesinden önce, oksitosinin, posterior hipofize aksonal nakil sırasında bir nörofizin polipeptidi ihtiva eden bir öncülünden ayrıldığı gösterilmiştir. Ayrıca oksitosinin bilinen tek reseptörü (Oxtr) 1992 yılında klonlanmıştır (7). En az üç farklı alt türü olduğu bilinen Avp 'nin aksine oksitosin'in sadece bir reseptörü (Oxtr) olduğu bilinmektedir (112).

Oksitosinin kısa yarılanma ömrü ve olası yan etkileri, uygulama yolu seçiminin etkileyici faktörleridir. Çalışmalar göstermiştir ki oksitosinin en etkili uygulama yolu 1-2 dakika içinde bolus tarzında infüzyon yada intravenöz yavaş infüzyondur (113). Hızlı oksitosin enjeksiyonunun; taşikardi, hipotansiyon ve elektrokardiyografik değişiklikler gibi istenmeyen etkilere sahip olduğu gösterilmiştir. Bu kardiyovasküler yan etkilerinin haricinde ayrıca bulantı, kusma, göğüs ağrısı, baş ağrısı, yüz kızarması, akciğer ödemi, şiddetli su zehirlenmesi ve konvülsiyona neden olabildiği de gösterilmiştir (114,115).

### **Oksitosinin Obstetrik Kullanım Alanları**

- Doğum indüksiyonunda
- Doğumun sürdürülmesinde
- Doğumun 3. evresinin aktif yönetiminde
- Laktasyonu arttırmak amaçlı
- Uterus atonisinde

Tablo 2.17. Oksitosinin Obstetrik Kullanım Alanları

Oksitosin reseptörü, G9p proteinleri yoluyla fosfolipaz C'ye kenetlenmiştir. Sonuçta bu enzimin aktive olması kalsiyumun hücre içi depolardan salınmasını tetiklemekte ve bu da myometriyumun kasılmasına yol açmaktadır (116). Oksitosinin antidiüretik etkisi olduğu bilinmektedir ancak bu etkinin altında yatan mekanizma tam olarak anlaşılammıştır (117).

### **2.3.2. Karbetosin**

Karbetosin, ilk olarak 1970'lerde bir veterinerlik ürünü olarak geliştirilmiştir. Oksitosin reseptöründe agonist özelliklere sahip olup, oksitosinin (nonapeptid) uzun etkili bir sentetik (oktapeptit) analogudur (118). Karbetosin, oksitosinin sentetik bir analogu olup molekülde bazı yapısal farklılıklara sahiptir. Sistein amino grubu bir hidrojen atomuyla değiştirilir, bir tiyo-eter bağı ile disülfür bağı modifiye edilir ve tirosinin hidroksil grubu bir metiloksil grubuyla değiştirilir. Yapılan bu moleküler değişiklikler karbetosine daha fazla kararlılık verir ve disülfidaz, aminopeptidaz ve oksidoredüktaz etkisi ile erken ayrışmayı önler.

Karbetosinin sadece tecrübeli ve nitelikli personelin her zaman hazır bulunduğu iyi donanımlı obstetrik bölümlerinde kullanılması tasarlanmıştır. Karbetosinin doğumdan önceki herhangi bir aşamada kullanılması uygun değildir. Çünkü karbetosinin uterotonik aktivitesi, tek bir bolus enjeksiyonundan sonra saatlerce devam eder. Bu durum, oksitosin infüzyonunun kesilmesinden sonra gerçekleşen hızlı etki azalmasına belirgin bir tezatlık göstermektedir.

Uterusta hipotoni ya da atoni durumunda ve izleyen aşırı kanamalarda, karbetosin uygulandıktan sonra süren kanamalarda kanama nedeni belirlenmelidir. İçeride kalan plasenta parçaları, uterusun yetersiz boşalması veya onarımının gerekliliği veya kan pıhtılaşması bozuklukları gibi sebepler dikkate alınmalıdır.

Karbetosin, yalnızca tek doz uygulanır. Uterus hipotonisi veya atonisinin devam etmesi ve takip eden aşırı kanama durumunda, oksitosin ve/veya ergometrin ile ek tedavi düşünülmelidir. İlave karbetosin dozları veya oksitosinden sonra uterus atonisinin devam etmesiyle ilgili karbetosin kullanımına ilişkin hiçbir veri

bulunmamaktadır. Oksitosin kullanımında görülebilen su zehirlenmesi riski karbetosin kullunılan durumlarda ihtimal dışı bırakılamaz. Hayvanlar üzerinde gerçekleştirilen çalışmalar, karbetosinin bir miktar antidiüretik aktiviteye sahip olduğunu ve bu nedenle özellikle büyük miktarlarda intravenöz sıvı alan hastalarda, hiponatremi olasılığının ihtimal dışı bırakılamayacağını göstermiştir. Konvülsiyonları ve koma durumunu önlemek için uyuşukluk, halsizlik ve baş ağrısı gibi erken belirtiler açısından dikkatli olunmalıdır.

Karbetosinin farmakolojik ve klinik özellikleri, uzun süre etki gösteren bir oksitosin agonistinin özellikleridir. Tıpkı oksitosin gibi karbetosin de seçici olarak uterus düz kaslarındaki oksitosin reseptörlerine bağlanır, ritmik uterus kontraksiyonlarını uyarır, mevcut kontraksiyon şiddetini ve uterus kas sisteminin tonusunu artırır. Karbetosin, doğum sonrasında uterusu spontan uterus kontraksiyonlarının hızını ve kuvvetini artırma kapasitesine sahiptir. Karbetosin sonrasında uterus kontraksiyonu hızlı bir şekilde başlar ve 2 dakika içerisinde tam bir kontraksiyon elde edilir.

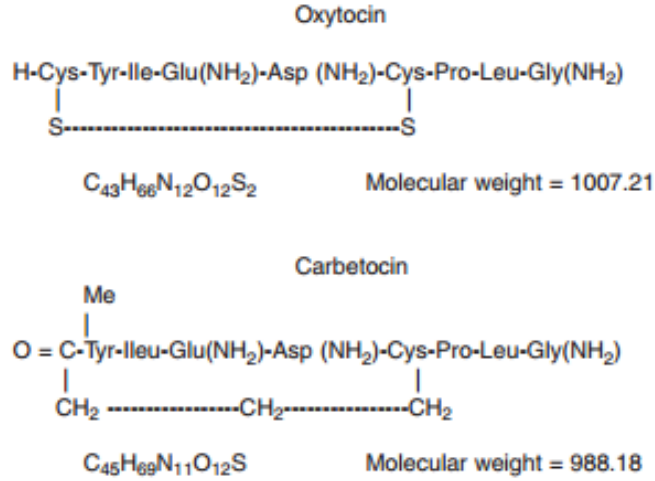
Parenteral olarak uygulandığından dolayı emilim konusunda bilgi mevcut değildir. Karbetosin 400 ile 800 mikrogram doz aralığında, intravenöz uygulamadan sonra doğrusal farmakokinetik özelliklere sahip bifazik eliminasyon gösterir. Terminal eliminasyon yarı ömrü yaklaşık 40 dakikadır. Değişmemiş formun renal klerensi düşüktür, enjekte edilen dozun % 1'inden azı böbrek tarafından değişime uğramadan atılır.

Hunter ve ark. tarafında yapılan bir çalışma postpartum hastalarda intravenöz karbetosin uygulamasının 2. dakikada tetanik uterin kontraksiyonlara yol açtığını ve bunun yaklaşık 6 dakika sürdüğünü göstermiştir. Karbetosin verildikten sonra 60 dakika süreyle ritmik kontraksiyonlar devam etmiştir. Aynı çalışmada ayrıca karbetosinin, intramüsküler enjeksiyonunu takiben tetanik bir kasılma ürettiğini ve yarattığı ritmik kontraksiyonların yaklaşık 119 dakika sürdüğünü göstermiştir (119).

## Kontrendikasyonları

- Bebek doğmadan önce (gebelikte ve doğum eyleminde)
- Doğum indüksiyonu için
- Bilinen karaciğer hastalığı
- Bilinen böbrek hastalığı
- Preeklampsi ve eklampsi durumları
- Epilepsi
- Ciddi kardiyovasküler bozukluklar
- Karbetosin veya oksitosine karşı aşırı duyarlılık

Tablo 2.18. Karbetosinin Kontrendike Olduğu Durumlar



*Fig 1: Chemical structures of oxytocin and carbetocin. The prolonged half-life of carbetocin is explained in part by the N-terminal desamination that results in protection from aminopeptidase cleavage and the replacement of the 1-6 disulphide bridge by CH<sub>2</sub>S gives protection from disulphidase cleavage (adapted from Sweeney et al. 1990).*

Şekil 2.7. Oksitosin vs. Karbetosin

Yapılan bir çalışmada, intrauterin basınç transdüktörü aracılığı ile oksitosin 10 IU veya karbetosin 30 mikrogram'ın uygulanmasını takiben uterin kasılmaların sıklığı, amplitüdü, ilaç uygulaması sonrası oluşan kontraksiyonların süresi ölçülmüştür. Karbetosin uygulamasını takiben, 60 dakikada pik seviyeye ulaşan, hipertonic aktivitenin zirve yaptığı ilk patern ile sürekli yüksek amplitüd ve frekans kasılmaları ile sonuçlanmıştır. İlk 60 dakikada ortalama 4.09 kasılma / 10 dakika oranı saptanmıştır. Aksine oksitosin uygulamasını takiben 20 dakikada pik seviyeye ulaşan kasılmalar tespit edilmiştir. İlk 60 dakikada ortalama 4.55 kasılma / 10 dakika oranı saptanmıştır (120).

Karbetosinin farmakokinetik özellikleri tek bir bolus dozu olarak kullanımına izin verir. İlacın moleküler yapısının modifiye edilmesinden dolayı, yaklaşık 40 dakikalık bir terminal eliminasyon yarı ömrü ile, reçete edilen doz aralığında intravenöz enjeksiyon sonrasında bifazik bir eliminasyon paterni vardır. Tekli bolus doz uygulamasını takiben karbetosinin anne sütüne geçtiği gösterilmiş ancak bebeğin bağırsağında indirgendiği görülmüştür (121). Kanada Obstetrik ve Jinekoloji Derneğinin güncellenen son kılavuzlarında rejyonel anestezili selektif sezaryenlerde postpartum kanamayı önlemek için karbetosin ilk seçenek olarak önerilmektedir (122).

### **2.3.3. Prostaglandinler**

Prostanoidler, yirmi karbon esaslı yağ asidi veya eikosanoid üzerinde siklooksijenaz veya prostaglandin sintazların etkisiyle türetilen biyolojik açıdan aktif lipidlerden oluşan bir ailenin bir parçasıdır. Prostanoidler; prostaglandinler, prostasiklinler ve tromboksanlar olarak 3 sınıfa ayrılabilirler. Prostaglandinler ilk olarak 1935 yılında Ulf von Euler tarafından semende keşfedilmiş ve prostat kaynaklı oldukları düşünülerek prostaglandin olarak adlandırılmışlardır. İleri yıllarda yapılan çalışmalarda aslında bu maddelerin prostattan değil semen veziküllerinden köken aldığı tespit edilmiştir. 1971 yılında aspirin benzeri ilaçların sentezlerini inhibe ettiğinin anlaşılması üzerine önemleri artmıştır. 1982 yılında Bengt Samuelsson, John Vane ve Sune Bergstrom bu alanda yaptıkları çalışmalardan dolayı Nobel ödülünü almışlardır.



Prostaglandinler, yirmi karbon atomlu bir siklopentan halkası ve ona bağlı iki adet alipatik zincirden oluşan doymamış yağ asitleridir. Prostaglandinlerin yapısında 2 karbon yan zincirli siklopentan halkası bulunmaktadır. Bir çok prostaglandin türevi izole edilmesine rağmen klinik olarak en önemlileri prostaglandin E2 ve prostaglandin F2 alfadır.

Prostaglandinler, vücuttaki hemen hemen her doku tarafından üretilir ve çok çeşitli işlevlerde görev alırlar. Bununla birlikte, obstetri pratiğinde prostaglandinlerin uygulanmasında önemli gelişmeler yaşanmıştır. Araşidonik asit üzerindeki siklooksijenaz eylemlerinden türeyen çok sayıda üründen prostaglandin E ve F serileri doğum öncesi ve doğumda önemli rol alırlar. Gebeliğin son dönemleri yaklaştıkça artan oksitosin reseptörlerine karşın prostaglandin reseptörleri daima miyometriyal dokuda mevcuttur. Bu da, gebelik boyunca prostaglandinlerin normal dozlarda kullanımına izin verir. Hem F hem de E serisi prostaglandinler uterus kontraksiyonlarına neden olsa da, E serisi prostaglandinler nispeten daha uteroselektiftirler ve servikal olgunlaşma döneminde F serisi prostaglandinlerden daha etkilidirler.

Doğal olarak oluşan prostaglandinlerin, alışılmış hızlı metabolizmaları sırasında etkilenen siteleri bloke ederek çok daha düşük etki konsantrasyonlarında etkinlik süreleri daha uzun olan ürünler ve maliyette önemli tasarruf potansiyeli olan ürünler ortaya çıkarmaktadır (122).

### **2.3.3.1 Dinoproston**

Dinoproston, vazodilatör özelliklerine rağmen gebelikte uterin kontraksiyonları arttırabilmesinden dolayı potansiyel bir uterotonik ilaçtır. Dinoproston ((5Z,11 $\alpha$ ,13E,15S)-11,15-dihydroxy-9-oxoprostanoic acid) kimyasal formülüne sahip bir prostaglandin E2'dir. .

Lokal uygulamalarda ilaç uygulandığı yerden metabolize edilirken , sistemik kullanımda akciğer , karaciğer ve böbrekten metabolize olur. Jel formun uygulandıktan sonra absorpsiyon hızı ( $T_{max}$  değerı) 0.5-0.75 h , ilacın kanda ulaştığı maksimum konsantrasyon değerı ( $C_{max}$  değerı) ise 484 pg/mL 'dir. Membranı yırtılmamış gebe kadınlarda 24 saat boyunca salınım hızı 0.3 mg/saat'tir. Buna karşılık membranları erken yırtılan gebe kadınlarda salınım daha fazla ve daha değişkendir.

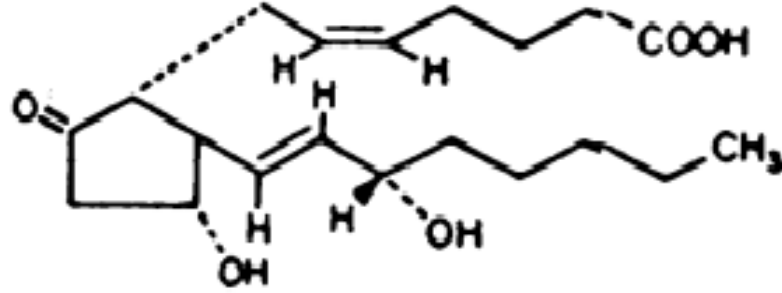
### **Dinoproston Yan Etkileri**

- Aritmi
- Ggs ağrısı
- Baş ağrısı
- Hipotansiyon
- Diare
- Bulantı
- Kusma
- Uterin hiperstimulasyon
- Vajende ısı artışı hissi

### **Dinoproston Kontrendikasyonları**

- Dinoprostonuna karşı hipersensitivite
- Membran rüptürü
- Plasenta previa
- Akut pelvik inflamatuvar hastalık
- Bilinen kardiyak hastalık
- Bilinen renal hastalık
- Bilinen karaciğer hastalığı
- Gebelikte açıklanamayan vajinal kanama

Tablo 2.19 Dinoprostonun Yan Etkileri ve Kontrendikasyonları



[http://www.pfizer.ca/sites/g/files/g10028126/f/201511/Prostin\\_Vaginal\\_Gel\\_PM\\_E.pdf](http://www.pfizer.ca/sites/g/files/g10028126/f/201511/Prostin_Vaginal_Gel_PM_E.pdf)

Şekil 2.8. Dinoprostun Yapısal Formülü

### 2.3.3.2. Karboprost

Karboprost (15-metil PGF<sub>2</sub>) yumuşak bir kas uyarıcı olarak işlev görür ve oksitosin / ergometrine yanıt vermeyen postpartum uterin atoni vakalarının tedavisinde ikinci seçenek bir ilaçtır. Ana bileşiğinden daha uzun bir etki süresine sahip olan PGF<sub>2</sub> (dinoprost) 'un bir analogudur. 0.25 mg'lık tek dozlu flakonlarda mevcuttur, derin intramüsküler enjeksiyon veya alternatif olarak doğrudan intramyometrial enjeksiyon ile uygulanabilir (16). Metilergometinden daha güçlü bir uterotonik olan karboprost özellikle anemisi olan gebelerde doğumu takiben kan kaybını azaltmada etkilidir (123).

İlaça karşı bilinen aşırı duyarlılık durumlarında, akut pelvik inflamatuvar hastalıkta, karaciğer ve renal hastalıklarda kullanılması kontrendikedir. Astım, hipotansiyon, hipertansiyon, kardiyak rahatsızlıklar, adrenal bez hastalıkları, anemi, sarılık, diabetes mellitus ve epilepsi durumlarında ise ilacın dikkatli bir şekilde kullanılması önerilir.

### **Karboprostun Yan Etkileri**

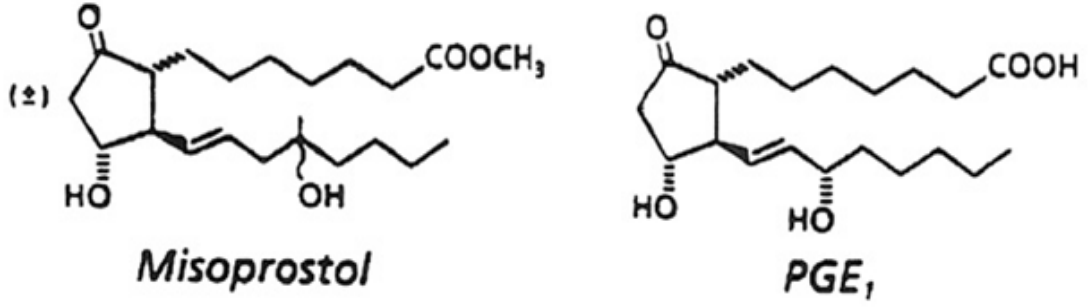
- Halsizlik
- Baş ağrısı
- Hırıltılı solunum
- Diare
- Bulantı
- Kusma
- Karın ağrısı, kramp
- Ateş
- Titreme

Tablo 2.20. Karboprostun Yan Etkileri

#### **2.3.3.3. Misoprostol**

Prostaglandin E1 analogu olan misoprostol (15-deoksi-16-hidroksi-16-metil PGE1) seçici olarak myometrial EP-2 / EP-3 prostanoid reseptörlerine bağlanır. Non steroid anti inflamatuvar ilaçların kullanımı sırasında oluşabilecek gastrik ülser gelişimini engellemek üzere lisans almış bir ilaçtır. Gastrik parietal hücrelerde G-protein reseptörleri üzerine etki ederek gastrik asid sekresyonunu inhibe eder ve düşük dozlarda gastrik hücrelerden mukoza koruyucu mukus salgısını artırır.

Misoprostol, seçici olarak myometrial EP-2 / EP-3 prostanoid reseptörlerine bağlanır. Prostaglandinler serviksin elastaz, glikozaminoglikan, dermatan sülfat ve hyalüronik asit düzeylerini değiştirir, servikal düz kaslarda relaksasyon sağlar ve servikte kollagenaz aktivitesini artırır. Prostaglandinlerin bir diğer özelliği ise intasellüler kalsiyum düzeyini yükselterek myometriyal kaslarda kasılmaya neden olmalarıdır, böylece uterus düz kaslarının kontraksiyonunu sağlarlar.



O.S. Tang, K. Gemzell-Danielsson, P.C. Ho. Misoprostol: Pharmacokinetic Profiles, Effects on the Uterus and Side-Effects. *International Journal Of Gynecology and Obstetrics* (2007) 99, S160–S167

Şekil 2.9. Misoprostol vs. PgE1

Diğer prostaglandin analogları ile kıyaslandığında misoprostol; ucuzdur , yaygın olarak bulunur, oda sıcaklığında dengelidir ve daha az yan etki profiline sahiptir. Tıbbi düşük, serviksi doğuma hazırlama, düşük yetmezliği yönetimi, doğum indüksiyonu ve doğum sonu kanama yönetimi ilacın sık kullanım alanları arasında yer almaktadır. Misoprostol; oral, dil altı, vajinal, rektal veya direkt intrauterin yerleştirme yoluyla verilebilir. Misoprostol kullanımını takiben klinik olarak anlamlı yan etki yaratan hematolojik, endokrinolojik, biyokimyasal, immünolojik, solunumsal, oftalmik veya kardiyovasküler etkiler tespit edilmemiştir. Misoprostol kullanımını takiben bildirilen önemli yan etkiler ishal, titreme ve ateştir. Mide bulantısı ve kusma da ortaya çıkabilir fakat bu semptomlar yaklaşık 2 - 6 saat içinde kaybolurlar (124). Maternal olarak bahsedilen olası yan etkileri gösterebilen misoprostol yenidoğan açısından hiçbir yan etki yaratmaz (125).

<b>Misoprostolün Yan Etkileri</b>	
➤ Titreme , Ateş	% 37-47
➤ Bulantı	% 10-15
➤ Kusma	% 5
➤ Diare	% 1
➤ Hiperpreksi (> 40)	% 1-4

Tablo 2.21. Misoprostol Yan Etkileri

Dünya Sağlık Örgütünün araştırmasında, postpartum kanamayı önlemede misoprostolün 400 mg ve 600 mg'ı ile 10 IU oksitosin dozu kıyaslanmıştır. Titreme ve ateş sırası ile, 400 mg misoprostol grubunda (% 19 ve% 2), oksitosin grubunda (% 12.5 ve% 3) ve misoprostolün 600 mg dozunda (% 28 ve% 7.8) gözlenmiştir. Bu da misoprostolün yan etkilerinin doz bağımlı olduğunun göstergesidir.

Dünya Sağlık Örgütünün çok merkezli yürüttüğü bir çalışmada doğumun üçüncü evresinde misoprostol ve oksitosin kullanımının postpartum kanama üzerine karşılaştırmalı etkinliğinin ortaya konulması planlanmıştır. Çalışma sonucunda doğum eyleminin üçüncü evresinde misoprostolün postpartum kanama yönetiminin etkin bir parçası olarak uygulandığı vakalarda maternal kanamanın azaltılmasında oksitosin kadar etkisi olmadığını göstermiştir. Oksitosin alan kadınlarla karşılaştırıldığında doğumdan hemen sonra misoprostol (oral olarak 600 mcg) alan kadınlarda >1000 ml den fazla kan kaybı oranına daha fazla rastlanıldığı ve ek uterotonik gereksiniminin daha sık bulunduğu bildirilmiştir. Ayrıca misoprostol alanlarda yan etki olarak daha yüksek oranlarda titreme ve yüksek ateş saptanmıştır (126).

Dünya Sağlık Örgütü, postpartum kanamanın önlenmesinde doğumun 3. evresinde tercih uterotonik olarak oksitosine (10 IU IV/IM) erişimin olmadığı durumlarda oral misoprostol 600 µg kullanımını önermiştir. Yapılan iki farklı çalışmada 400 ile 600 mcg oral yoldan alınan misoprostolün postpartum kanamayı azaltmada oksitosin veya sentometrin kadar etkili olabileceği bildirilmişken (127,128) bir diğer çalışmada ise oksitosin veya sentometrin kadar etkili olmadığı bildirilmiştir (129).

Misoprostol, hepatik metabolizmaya uğrar. Rektal uygulama yolu, oral veya sublingual yol ile karşılaştırıldığında daha yavaş bir başlangıç, daha düşük tepe seviyeleri ve daha olumlu bir yan etki profili ile ilişkilidir (16). Sublingual misoprostol diğer alım yollarıyla kıyaslandığında en yüksek zirve konsantrasyonuna, en hızlı zirve konsantrasyonuna ulaşma süresine ve en yüksek biyoyararlanıma sahiptir. Oral uygulamadan sonra pik konsantrasyonu vajinal uygulamaya göre daha yüksek olmakla birlikte, vajinal yoldan verildiğinde 'eğri altındaki alan' daha yüksektir. Vajinal misoprostolün daha fazla biyoyararlanımı, neden tıbbi düşükte daha etkili olduğunu açıklamaya yardımcı olabilir. Misoprostolün rektal

uygulanmasından sonraki absorpsiyon eğrisinin şekli, vajinal uygulamaya benzerdir, ancak eğri altındaki alan vajinal uygulamaya göre sadece 1/3 kadardır. Rektal uygulama yolu, oral veya dil altı rotayla karşılaştırıldığında daha yavaş bir başlangıç, daha düşük tepe seviyeleri ve daha olumlu bir yan etki profili ile ilişkilidir. Misoprostol tabletlerine su ilavesi yaygın bir uygulamadır fakat yapılan çalışmada bu durumun vajinal misoprostolün biyoyararlanımını arttırmadığı gösterilmiştir (130).

Misoprostol, oral yoldan alınımın ardından 30 dakika içinde anne sütünde tespit edilir. Pik konsantrasyonu, plazma seviyesinden (30 dakika) biraz daha yavaş olan 1 saat içinde elde edilir. Anne sütündeki misoprostol seviyesi daha sonra düşer ve alınımı takiben 4-5 saat sonra algılanmaz. (124)

Sağlık Bakanlığı tarafından misoprostolün ülkemizde kullanımı hakkında şu şekilde bilgilendirme yapılmıştır: Cytotec tablet 200 mcg, Arthrotec (tüm formları) adlı ürünlerin tüm partilerine; 15 Ağustos 1986 tarih ve 19196 sayılı Resmi Gazete’de yayımlanan ‘Farmasötik ve Tıbbi Müstahzar, Madde, Malzeme ve Terkipleri ile Bitkisel Preparatların Geri Çekilmesi ve Toplatılması Hakkında Yönetmelik’e göre 2. sınıf eczane seviyesinde (hastane eczaneleri hariç) 09.07.2012 tarihi itibari ile geri çekme işlemi uygulanmıştır”. Bu nedenle ilacın Türkiye’de ki eczanelerde satışı yasaklanmıştır, ilacın sadece hastane şartlarında kullanım izni vardır.

#### **2.3.4. Ergot Alkaloidleri**

Ergot (çavdar mahmuzu), *Claviceps purpurea* adlı mantarın yaşam siklusunun sklerot döneminde oluşturduğu yapıya verilen addır. Ergot alkaloidlerinin hepsinin molekülünde lizerjik asid vardır. Bir grup alkaloidde adı geçen aside bir amino asid zinciri bağlanmıştır. Bunlara peptidli (veya amino asidli) alkaloidler adı verilir. Amino asidli alkaloidler ergotoksin ve ergotamin'dir. Bir alkaloidde ise lizerjik aside bir amin bazı bağlanmıştır. Buna aminli alkaloid adı verilir. Ergot'da bulunan aminli alkaloid ergonovin (ergometrin, ergobazin) dir. Amino asidli alkaloidleri hidrojenlendirmek suretiyle bunların dihidro türevleri olan dihidroergotoksin (Hydergin) ve dihidroergotamin elde edilir. Ergotoksin'in başlangıçta tek bir alkaloid

olduğu sanılmış ise de daha sonra üç alkaloidin eşit miktardaki karışımından ibaret olduğu anlaşılmıştır. Bunlar; ergokriptin, ergokristin ve ergokornin'dir.

Amino asidli alkaloidler ağız yolundan alındıklarında mide-barsak kanalından yaklaşık %10-20 oranında absorbe edilirler ve karaciğerde önemli ölçüde presistemik eliminasyona uğrarlar. Ağızdan verilen dozları parenteral dozlarının 5-10 katıdır. Ergonovin ise gastrointestinal kanaldan tam olarak biyoyararlanıma uğrar. Ergot alkaloidleri serotonerjik,  $\alpha$ -adrenerjik ve dopaminerjik reseptörler üzerinde karmaşık etki gösterirler. Doza, koşullara ve etki yerine göre parsiyel agonist veya tam antagonist gibi hareket ederler.

Ergonovin, 4 farklı laboratuvarıda hemen hemen eşzamanlı olarak keşfedilmiş ve alkaloid için 4 farklı isim (ergometrin, ergotosin, ergosterin ve ergobazin) atanmıştır. Ergonomin ve ergobazin isimleri Avrupa'da kullanılmaya devam ederken ergonovin ise Amerika Birleşik Devletleri'nde kullanılmaktadır. Ergonovin yapısı, 1935 yılında, alkaloidin hidrolizinin (+) - liserjik asit ve (+) - 2-aminopropanolü sağladığı gösterildiğinde aydınlatılmıştır. 1936'da dünya ticaretine giren Ergonovin ilk olarak 1938'de (+) - liserjik asit ile (+) - 2-aminopropanolün amidasyonu yoluyla sentezlenmiştir. Bu, ergot alkaloidin ilk sentezini temsil etmektedir. Ergonovin, suda çözüner maleat tuzu olarak piyasaya sürülen, ışığa duyarlı, suda çözüner bir bileşiktir.

Ergonovin, çeşitli düz kaslarda seçici ve orta derecede güçlü bir triptaminerjik reseptör antagonistidir, merkezi sinir sistemindeki triptaminerjik reseptörlerde sadece kısmen agonist veya antagonisttir. Kan damarlarında alkaloid, dopaminerjik reseptörlerden zayıf biçimde antagonistik ve  $\alpha$ -adrenerjik reseptörlerin kısmen agonisttir. Ergonovin'in en belirgin etkisi uterus kas sisteminin doğrudan uyarılmasıdır. Kas tonusunun artmasına ve ritmik kasılmaların hızının ve kuvvetinin artırılmasına neden olur. Bu uyarıcı etki, 5-HT<sub>2</sub> reseptörlerinde agonist veya kısmi agonist etkilerle ilişkili görünmektedir. Gıda ve İlaç İdaresi (FDA) tarafından onaylanan endikasyonlar, gecikmiş ve / veya aşırı kanama ile komplike olmuş düşüklerin tedavisinde ve profilaksisinde ve doğum sonu kanamada uterus atonisi veya subinvolusyona bağlı tedavisinde ve profilaksisinde kullanılır.



İlaç, plasenta ve eklerinin ayrılmasından sonra uygulanır, çünkü daha önce verilirse plasental tuzağa neden olabilir. Ergonovin maleat tipik olarak intramusküler veya intravenöz olarak verilir. İntravenöz yoldan kullanım acil durumlarda tercih edilebilir. İlaç doğum eylemi indüksiyonunda kontrendikedir, çünkü plasental kan akışı ve fetal oksijen tedariki tehlikeye atılabilir. Yan etkiler genellikle gastrointestinal sistem ilişkilidir ve mide bulantısı/kusma ile sınırlıdır. Ergonovin türevleri CYP3A4 metabolizmasının alt tabakalarıdır ve akut ergot toksisitesi nedeniyle güçlü CYP3A4 inhibitörleri (proteaz inhibitörleri, bazı makrolid antibiyotikler, kinolonlar, azol antifungalleri dahil) olarak bilinen bileşiklerle eş zamanlı kullanım için kontrendikedir. Ayrıca ilacın, göğüs ağrısı nedeni olarak koroner vazospazmın noninvaziv teşhisi için başarılı bir şekilde kullanıldığı ve ayrıca Prinzmetal anjinasında (varyant angina, vasospastik anjinada) teşhis testi olarak kullanılmak üzere etiket dışı bir endikasyonu vardır. İlaç, ergotrate intravenöz bir solüsyon (0.2 mg / mL) ve oral tabletler (0.2 mg) olarak verilir.

Metilergonovin ergot doğal olarak bulunmaz, ancak 1946 yılında tıbbi kullanım için sentetik bir ürün olarak piyasaya sürülmüştür. İlaç şu anda (+) - liserjik asit ile L - (+) - aminobutanol arasındaki reaksiyona bağlı olarak farklı bağlaşım reaktifleri kullanılarak hazırlanmıştır. Homolog olan ergonovin'in aksine, metilergonovin suda düşük çözünürlüğe sahiptir ve suda çözünür maleat tuzu olarak pazarlanmaktadır. Plasentanın doğumundan sonra doğum sonrası uterus atoni ve kanamasının rutin tedavisi için bileşiği onaylayan FDA, ergonovin ile aynı şekilde tedavi amaçlı kullanılır. Yan etkiler ve kontrendikasyonlar ergonovine benzerdir.

Uterotonik ilaçlardan özellikle ergometrinin uygulanmasından sonra; hipertansiyon, mide bulantısı ve kusma gibi yan etkilerin görülme sıklığı artabilir (131) .Oksitosin ile karşılaştırıldığında, ergometrin oda sıcaklığında daha az dayanıklıdır ve özellikle tropikal iklimlerde potensini daha hızlı kaybetme eğilimi gösterir (13)

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu retrospektif çalışma Maltepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalında yapılmıştır. Kliniğimizde rejyonel anestezi ile sezaryen doğum yapan hastalarda oksitosin ve karbetosinin etkinliğinin ve yan etki profilinin retrospektif olarak karşılaştırılması planlanmıştır. Çalışmaya kliniğimizde Ocak 2016 – Nisan 2017 tarihleri arasında rejyonel anestezi ile sezaryen doğum yapan hastalar dahil edilmiştir. Çalışmamız için T.C Maltepe Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik kurulundan 24 Mayıs 2017 tarih ve 2017/900/25 sıra numarası ile onay alınmıştır. Bu tarihten sonra ki olgular çalışmaya dahil edilmemiştir.

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 derivativesi olan karbetosinin Türkiye piyasasına girmesi üzerine sıklıkla karbetosin kullanılmıştır.

Rejyonel anestezi ile sezaryen doğum yapan olgular karbetosin ve oksitosin uygulananlar olarak 2 gruba ayrılmıştır. Her iki grupta ki hastaların; anne yaşı , sezaryen ile doğumun gerçekleştiği gebelik haftası, annenin gravidası, annenin paritesi, geçirilmiş sezaryen hikayesi, fetus ağırlığı, anne boyu, anne kilosu, anne vücut kitle indeksi, annenin preoperatif hemoglobin değeri, postoperatif hemoglobin değeri, preoperatif trombosit değeri, postoperatif trombosit değeri, 1500 cc diurezi kaçınıcı saatte geçekleştirdikleri, ek uterotonik ihtiyaçları dosyalardan taranarak veri formuna aktarılmıştır. Ayrıca ilaç tatbiki ve sonrasında ki vital bulgular ve postoperatif 24 saate kadar gözlemlenen yan etkiler hasta dosyalarından taranarak veri formuna kaydedilmiştir. Postpartum kanama için risk faktörüne sahip hastalar tespit edilerek çalışmadan çıkarılmışlardır.

### **Çalışmaya katılma kriterleri**

- >18 yaş
- >37 hafta gebelik
- Tekil gebelik
- Rejyonel anestezi uygulanan hastalar

### **Çalışma dışı bırakılma kriterleri**

- <18 yaş
- <37 hafta gebelik
- Çoğul gebelikler
- Genel anestezi
- Bilinen koagulasyon bozukluğu
- Eklampsi
- 2 veya daha fazla sezaryen hikayesi
- Transvers alt segment dışı uterin kesiler
- Klasik uterin kesi hikayesi
- Plasenta insersiyon anomali varlığı ve şüphesi
- Hellp sendromu
- Kardiyovasküler hastalıklar
- Renal hastalıklar
- Hepatik hastalıklar
- Epilepsi
- Aşırı hızlı doğum
- Korioamnionit
- Fetal anomali
- Fetal makrozomi
- Uterin anomali
- Polihidramniyoz
- İndüksiyon ile uzamış eylem
- Kordon kanı örneklem alınanlar
- Myoma uteri
- Postpartum hemoraji öyküsü

Tablo 3.1. Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri

Oksitosin grubunda ‘synpitan forte 5 i.u./ml i.m./i.v. ampul’ kullanılmıştır. Plasenta ve eklerinin ayrılmasını takiben 20 IU oksitosin 100 cc serum fizyolojik içinde iv infüzyon olarak uygulanmıştır. Oksitosin kısa etki süreli bir uterotonik olduğundan dolayı 100 cc serum fizyolojinin bitimini takiben idame tedavisine geçilmiştir. Her hastaya 2000 cc mayi ve beraberinde 20 IU synpitan verilmiştir.

Karbetosin grubunda ise ‘pabal 100 mikrogram/ml i.v. enjeksiyonluk çözelti içeren ampul’ kullanılmıştır. Plasenta ve eklerinin ayrılmasını takiben 100 mikrogram karbetosin içeren 1 ml Pabal, intravenöz olarak 1 dakika içinde uygulanmıştır.

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

**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**

$$\text{Hesaplanan Gebelik Kan Hacmi} \times \text{Kaybolan Kan Hacminin Yüzdesi}$$

Tablo 3.2. Tahmini Kan Kaybı Hesaplanması

#### 4. BULGULAR

Bu çalışma Ocak 2016 – Nisan 2017 tarihleri arasında Maltepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesinde yaşları 24 ile 42 arasında değişen ve ortalama  $32,45 \pm 3,94$  yaş olan toplam 120 kadın ile yapılmıştır. Tüm olguların demografik özelliklerine bakıldığında;

Olguların doğumda gebelik haftaları 37 ile 41 hafta arasında değişmekte olup, ortalama 38 hafta 6 gün  $\pm 6$  gün olarak saptanmıştır (Tablo 4.1) .

Doğumda fetüs ağırlıkları 2510 ile 4485 gram arasında değişmekte olup, ortalama  $3458,38 \pm 404,50$  gram olarak saptanmıştır (Tablo 4.1) .

Olguların doğumda vücut kitle indeksi ölçümleri 20,9 ile  $40,57 \text{ kg/m}^2$  arasında değişmekte olup, ortalama  $29,38 \pm 4,28 \text{ kg/m}^2$  olarak saptanmıştır (Tablo 4.1) .

Olguların %63,3'ünün (n=76) geçirilmiş sezaryen öyküsü bulunmazken, %36,7'sinin (n=44) geçirilmiş sezaryen öyküsü olduğu gözlenmiştir (Tablo 4.1) .

**Tablo 4.1. Demografik Özelliklerin Dağılımı**

	<b>Min-Maks (Medyan)</b>	<b>Ort±Ss</b>
<b>Doğumda Anne Yaşı (Yıl)</b>	24 – 42 (32)	32,45±3,94
<b>Doğumda Gebelik Haftası (Hafta)</b>	37 – 41 (38W5D)	38W6D± 6D
<b>Doğumda Fetüs Ağırlığı (gr)</b>	2510 – 4485 (3450)	3458,38±404,50
<b>Doğumda Anne VKİ (kg/m<sup>2</sup>)</b>	20,9 – 40,57 (29,01)	29,38±4,28

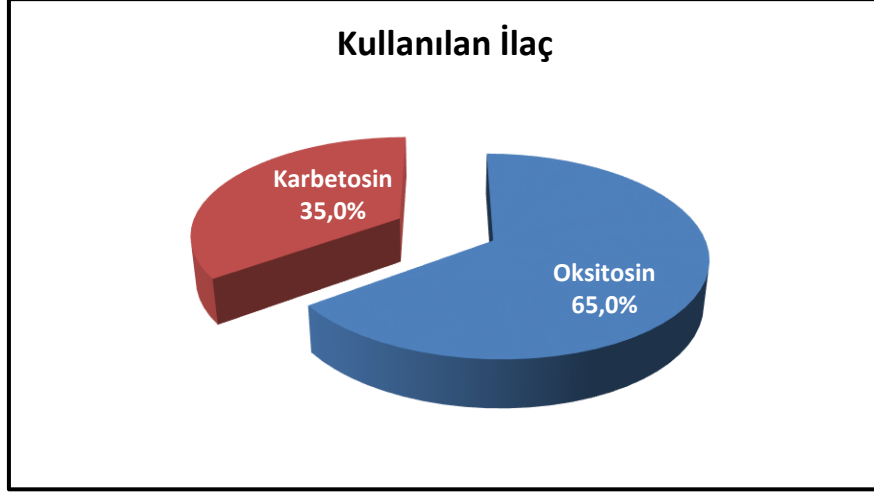
  

	<b>n</b>	<b>%</b>	
<b>Gravida</b>	<b>1 Gebelik</b>	62	51,7
	<b>2 Gebelik</b>	41	34,2
	<b>3 Gebelik</b>	13	10,8
	<b>4 Gebelik</b>	4	3,3
<b>Parite</b>	<b>Doğum Yok</b>	73	60,8
	<b>1 Doğum</b>	41	34,2
	<b>2 Doğum</b>	5	4,2
	<b>3 Doğum</b>	1	0,8
<b>Geçirilmiş</b>	<b>Yok</b>	76	63,3
<b>Sezaryen</b>	<b>Var</b>	44	36,7

Toplamda olguların %85'inde (n=102) ek uterotonik ihtiyacı gözlenmezken, %15'inde (n=18) ek uterotonik ihtiyacı olduğu gözlenmiştir (Tablo 4.2) .

Olguların tahmini kan kayıpları 140 ml ile 1875 ml arasında değişmekte olup, ortalama 592,13±347,69 ml olarak saptanmıştır. Olguların %59,2'sinin (n=71) 500 ml ve üzerinde kan kaybı olduğu gözlenirken, %12,5'inin (n=15) 1000 ml ve üzerinde kan kaybettiği gözlenmiştir (Tablo 4.2) .

Olgulara kullanılan ilaçlar iki grup altında sınıflanmış olup %35'i karbetosin (n=42); %65'i (n=78) oksitosin olarak görülmektedir (Şekil 4.1) .



Şekil 4.1. Kullanılan İlaçların Dağılımı

Tablo 4.2. Tanımlayıcı Özelliklerin Dağılımı

			Min-Maks (Medyan)	Ort±Ss
<b>Tahmini Kan Kaybı (ml)</b>			140 – 1875 (580)	592,13±347,69
			n	%
<b>Ek Uterotonik İhtiyacı</b>	<b>Yok</b>		102	85,0
	<b>Var</b>		18	15,0
<b>Kan Kaybı</b>	<b>&lt;500 ml</b>		49	40,8
	<b>≥500 ml</b>		71	59,2
<b>Kan Kaybı</b>	<b>&lt;1000 ml</b>		105	87,5
	<b>≥1000 ml</b>		15	12,5
<b>Kullanılan İlaç</b>	<b>Oksitosin</b>		78	65,0
	<b>Karbetosin</b>		42	35,0

Karbetesin ve oksitosin gruplarının demografik özellikleri karşılaştırılmış ve olguların doğumda ane yaşları, doğumda gebelik haftaları, doğumda fetüs ağırlıkları, doğumda anne vücut kitle indeksleri, gravida sayıları, parite sayıları ve geçirilmiş sezaryen hikayeleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ( $p>0,05$ ) (Tablo 4.3) .

**Tablo 4.3. İlaç Çeşidine Göre Demografik Özelliklerin Değerlendirilmesi**

			İlaç		Test Değeri
			Oksitosin (n=78)	Karbetesin (n=42)	<i>p</i>
<b>Doğumda Anne</b>	<i>Min-Maks (Medyan)</i>		24-41 (33)	24-42 (32)	$t=0,577$
<b>Yaşı (yıl)</b>	<i>Ort±Ss</i>		32,60±3,65	32,17±4,45	<b><sup>a</sup>0,565</b>
<b>Doğumda Gebelik Haftası</b>	<i>Min-Maks (Medyan)</i>		37-41 (38W5D)	37-41 (38W6D)	$Z=-0,502$
	<i>Ort±Ss</i>		38,77±0,79	38,94±1,04	<b><sup>b</sup>0,615</b>
<b>Doğumda Fetüs</b>	<i>Min-Maks (Medyan)</i>		2660-4380 (3490)	2510-4485 (3365)	$t=0,852$
<b>Ağırlığı (gr)</b>	<i>Ort±Ss</i>		3481,47±381,81	3415,48±445,23	<b><sup>a</sup>0,396</b>
<b>Doğumda Anne</b>	<i>Min-Maks (Medyan)</i>		20,9-40,57 (29,38)	21,09-39,84 (27,77)	$t=1,975$
<b>VKİ (kg/m<sup>2</sup>)</b>	<i>Ort±Ss</i>		29,94±4,31	28,34±4,09	<b><sup>a</sup>0,051</b>
			<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	
<b>Gravida</b>	<b>1 Kez</b>		41 (52,6)	21 (50,0)	$\chi^2=1,317$
	<b>2 Kez</b>		28 (35,9)	13 (31,0)	<b><sup>c</sup>0,518</b>
	<b>≥ 3 Kez</b>		9 (11,5)	8 (19,0)	
<b>Parite</b>	<b>Doğum Yok</b>		48 (61,5)	25 (59,5)	$\chi^2=2,732$
	<b>1 Kez</b>		28 (35,9)	13 (31,0)	<b><sup>d</sup>0,275</b>
	<b>≥ 2 Kez</b>		2 (2,6)	4 (9,5)	
<b>Geçirilmiş Sezaryen</b>	<b>Yok</b>		51 (65,4)	25 (59,5)	$\chi^2=0,404$
	<b>Var</b>		27 (34,6)	17 (40,5)	<b><sup>c</sup>0,525</b>

<sup>a</sup>Student-t Test

<sup>b</sup>Mann Whitney U Test

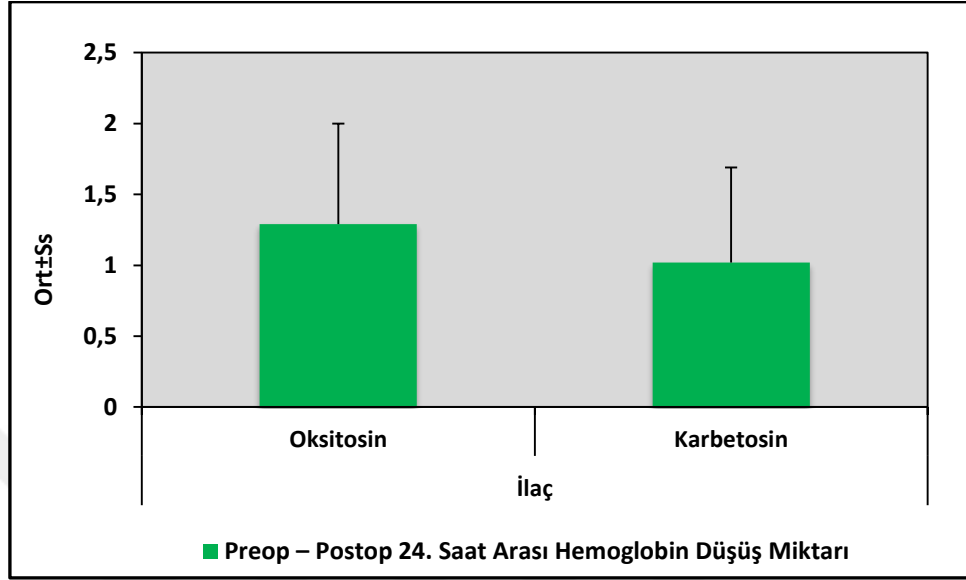
<sup>c</sup>PearsonChi-Square Test

<sup>d</sup>FisherFreemanHalton Test

\*\* $p<0,01$

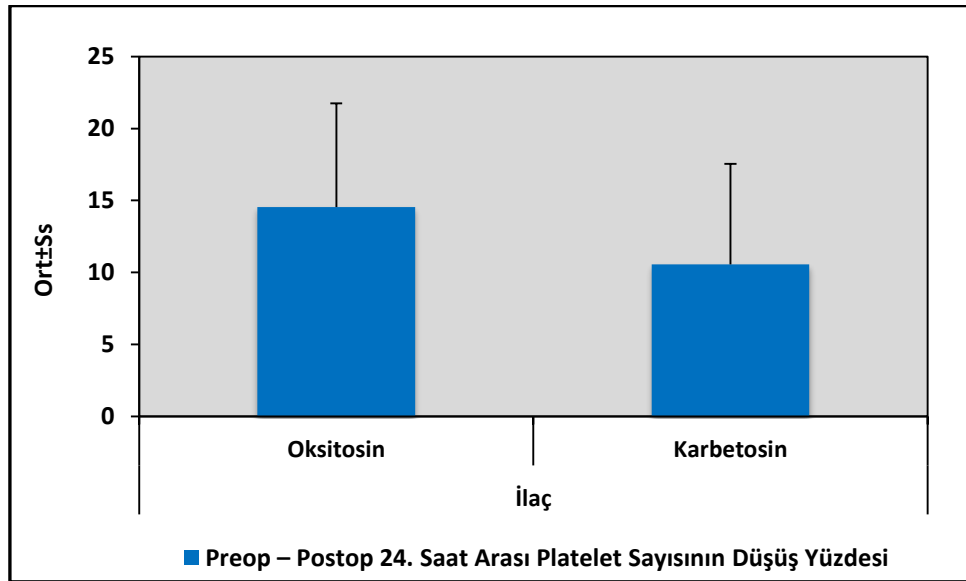


Karbetesin kullanılan olguların preoperatif – postoperatif 24. saat arası hemoglobin düşüş miktarı, oksitosin kullanılan olgulara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük saptanmıştır ( $p=0,044$ ;  $p<0,05$ ) (Şekil 4.2) .



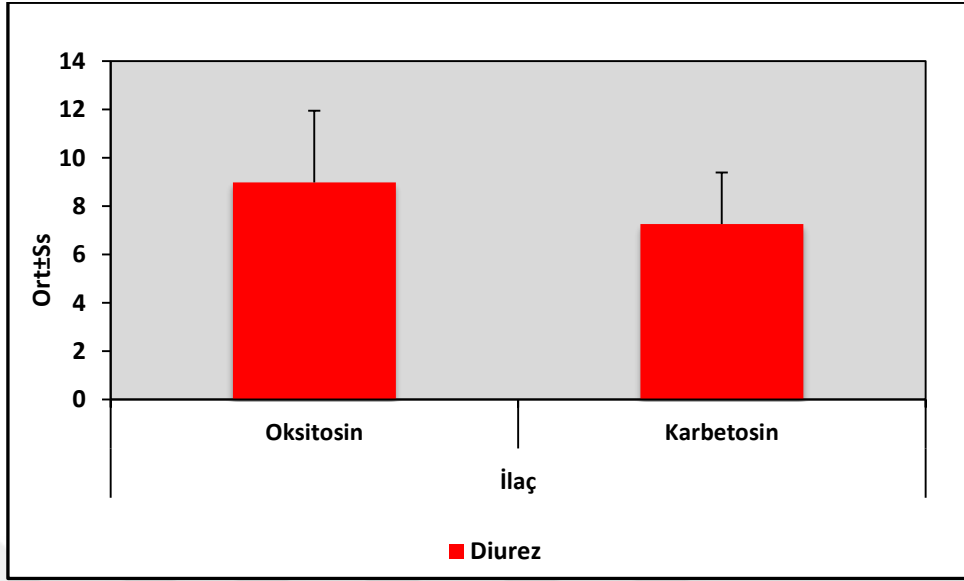
Şekil 4.2. İlaç Çeşidine Göre Hemoglobin Düşüş Miktarı

Karbetesin kullanılan olguların preoperatif – postoperatif 24. saat arası platelet sayısının düşüş yüzdesi, oksitosin kullanılan olgulara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük saptanmıştır ( $p=0,004$ ;  $p<0,01$ ) (Şekil 4.3) .



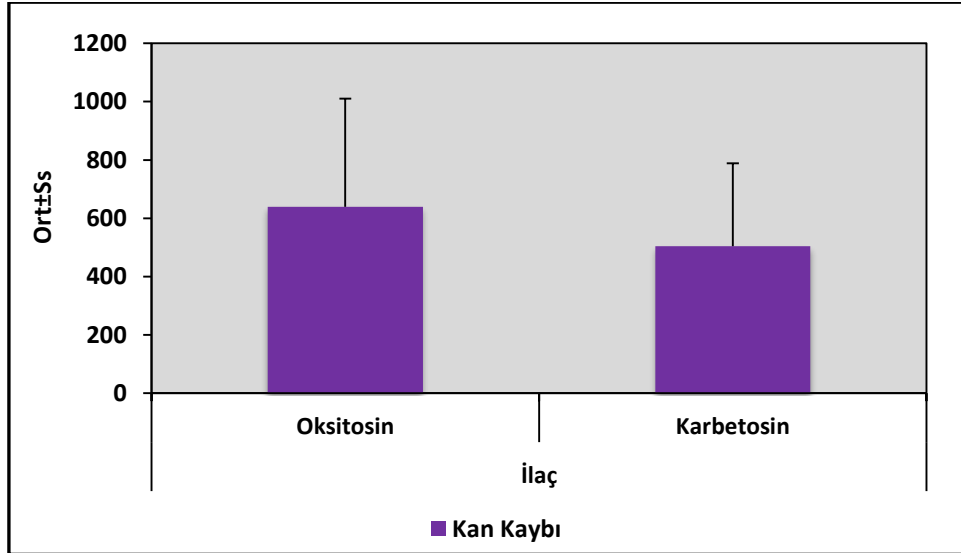
Şekil 4.3. İlaç Çeşidine Göre Platelet Sayısının Düşüş Yüzdesi

Karbetesin kullanılan olguların diürez süresi, oksitosin kullanılan olgulara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük saptanmıştır ( $p=0,001$ ;  $p<0,01$ ) (Şekil 4.4).



Şekil 4.4. İlaç Çeşidine Göre Diürez Süresi

Karbetesin kullanılan olguların tahmini kan kaybı miktarı, oksitosin kullanılan olgulara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük saptanmıştır ( $p=0,042$ ;  $p<0,05$ ) (Şekil 4.5).



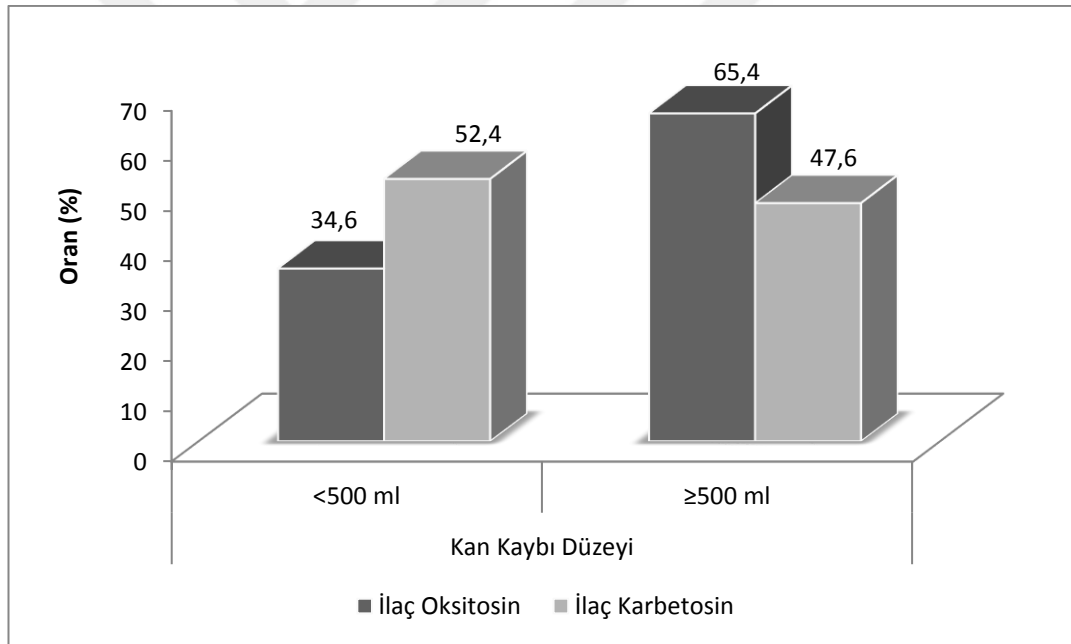
Şekil 4.5. İlaç Çeşidine Göre Tahmini Kan Kaybı Miktarı

Olguların tahmini kan kaybının preoperatif gebelik kan hacmine göre değişim yüzdeleri arasında kullanılan ilaç çeşidine göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ( $p>0,05$ ) (Tablo 4.4) .

Kullanılan ilaca göre olgularda ek uterotonik ihtiyacı olma oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ( $p>0,05$ ) (Tablo 4.4) .

Karbetosin kullanılan olgularda 500 ml ve üzerinde kan kaybı görülme oranı, oksitosin kullanılan olgulara göre istatistiksel olarak anlamlı olmamakla beraber dikkat çekici düzeyde düşük saptanmıştır ( $p=0,059$ ;  $p>0,05$ ) (Tablo 4.4) .

Kullanılan ilaca göre olgularda kan kaybı düzeyinin 1000 ml ve üzeri olması oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ( $p>0,05$ ) (Tablo 4.4) .



Şekil 4.6. İlaç Çeşidine Göre Tahmini Kan Kaybı Düzeylerinin Dağılımı

Tablo 4.4. İlaç Çeşidine Göre Tanımlayıcı Özelliklerin Değerlendirilmesi

		İlaç		Test
		Oksitosin (n=78)	Karbetosin (n=42)	Değeri <i>p</i>
<b>Hemoglobin Değişimi</b>	<i>Min-Maks</i>	0-3,4 (1,3)	0,1-2,6 (0,85)	t=2,035
	<i>(Medyan)</i>			<sup>a</sup> <b>0,044*</b>
	<i>Ort±Ss</i>	1,29±0,71	1,02±0,67	
<b>Platelet Değişimi</b>	<i>Min-Maks</i>	0,61-37,05 (13,78)	0,5-22,92 (8,83)	t=2,912
	<i>(Medyan)</i>			<sup>a</sup> <b>0,004**</b>
	<i>Ort±Ss</i>	14,53±7,21	10,55±7,00	
<b>Diurez Süresi</b>	<i>Min-Maks</i>	5-18 (8)	3-14 (7)	t=3,333
	<i>(Medyan)</i>			<sup>a</sup> <b>0,001**</b>
	<i>Ort±Ss</i>	8,99±2,96	7,26±2,14	
<b>Kan Kaybı</b>	<i>Min-Maks</i>	15-1875 (645)	14-1158 (464,5)	t=2,051
	<i>(Medyan)</i>			<sup>a</sup> <b>0,042*</b>
	<i>Ort±Ss</i>	639,27±370,59	504,57±284,39	
<b>Tahmini Kan Kaybının Preoperatif Kan Hacmine Göre Değişimi (%)</b>	<i>Min-Maks</i>	0,27-26,74 (11,17)	0,27-18,72 (8,45)	t=1,668
	<i>(Medyan)</i>			<sup>a</sup> <b>0,098</b>
	<i>Ort±Ss</i>	10,91±6,03	9,09±5,03	
		<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	
<b>Ek Uterotonik İhtiyacı</b>	<b>Yok</b>	65 (83,3)	37 (88,1)	$\chi^2=0,486$
	<b>Var</b>	13 (16,7)	5 (11,9)	<sup>c</sup> <b>0,486</b>
<b>Kan Kaybı Düzeyi</b>	<b>&lt;500 ml</b>	27 (34,6)	22 (52,4)	$\chi^2=3,566$
	<b>≥500 ml</b>	51 (65,4)	20 (47,6)	<sup>c</sup> <b>0,059</b>
<b>Kan Kaybı Düzeyi</b>	<b>&lt;1000 ml</b>	66 (84,6)	39 (92,9)	$\chi^2=1,695$
	<b>≥1000 ml</b>	12 (15,4)	3 (7,1)	<sup>c</sup> <b>0,193</b>

<sup>a</sup>Student-t Test

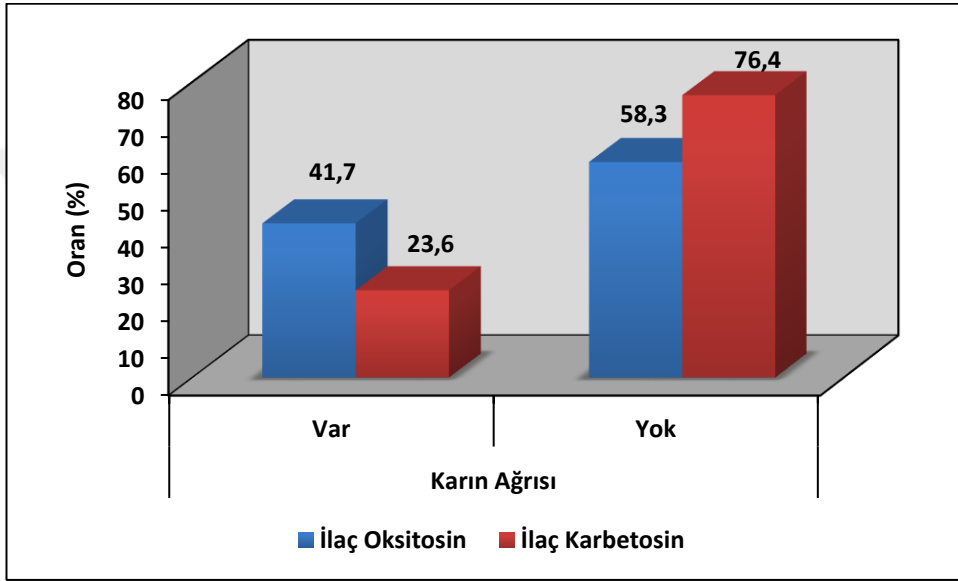
<sup>c</sup>PearsonChi-Square Test

\**p*<0,05

\*\**p*<0,01

Kullanılan ilaç çeşidine göre olgularda bulantı, kusma, taşikardi, yüz kızarması, baş ağrısı, titreme, dispne ve ağızda metalik tat hissi oranları, istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ( $p>0,05$ ) (Tablo 4.5) .

Karbetosin kullanılan olgularda karın ağrısı görülme oranı, oksitosin kullanılan olgulara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır ( $p=0,036$ ;  $p<0,05$ ) (Şekil 4.7) .



Şekil 4.7. İlaç Çeşidine Göre Karın Ağrısı Dağılımı

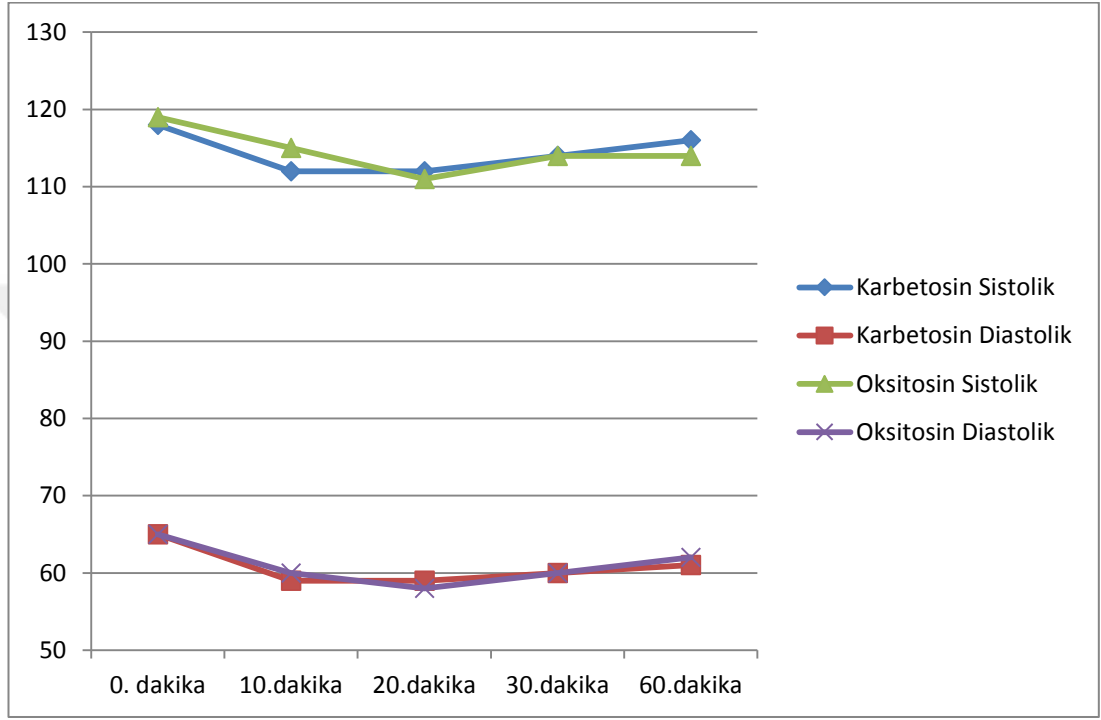
**Tablo 4.5. İlaç Çeşidine Göre Yan Etkilerin Değerlendirilmesi**

		İlaç		Test
		Karbetesin	Oksitosin	Değeri
		(n=48)	(n=72)	<i>p</i>
		n (%)	n (%)	
<b>Bulantı</b>	<b>Var</b>	5 (10,4)	11 (15,3)	$\chi^2=0,589$
	<b>Yok</b>	43 (89,6)	61 (84,7)	<sup>e</sup> <b>0,443</b>
<b>Kusma</b>	<b>Var</b>	3 (6,3)	5 (6,9)	$\chi^2=0,022$
	<b>Yok</b>	45 (93,8)	67 (93,1)	<sup>e</sup> <b>1,000</b>
<b>Taşikardi</b>	<b>Var</b>	5 (10,4)	12 (16,7)	$\chi^2=0,925$
	<b>Yok</b>	43 (89,6)	60 (83,3)	<sup>e</sup> <b>0,336</b>
<b>Yüz Kızarması</b>	<b>Var</b>	6 (12,5)	9 (12,5)	$\chi^2=0,000$
	<b>Yok</b>	42 (87,5)	63 (87,5)	<sup>e</sup> <b>1,000</b>
<b>Baş Ağrısı</b>	<b>Var</b>	3 (6,3)	5 (6,9)	$\chi^2=0,022$
	<b>Yok</b>	45 (93,8)	67 (93,1)	<sup>e</sup> <b>1,000</b>
<b>Titreme</b>	<b>Var</b>	3 (6,3)	6 (8,3)	$\chi^2=0,180$
	<b>Yok</b>	45 (93,8)	66 (91,7)	<sup>e</sup> <b>0,740</b>
<b>Dispne</b>	<b>Var</b>	0 (0,0)	2 (2,8)	$\chi^2=1,356$
	<b>Yok</b>	48 (100,0)	70 (97,2)	<sup>e</sup> <b>0,516</b>
<b>Karın Ağrısı</b>	<b>Var</b>	20 (41,7)	17 (23,6)	$\chi^2=4,402$
	<b>Yok</b>	28 (58,3)	55 (76,4)	<sup>e</sup> <b>0,036*</b>
<b>Ağızda Metalik</b>	<b>Var</b>	2 (4,2)	2 (2,8)	$\chi^2=0,172$
<b>Tat Hissi</b>	<b>Yok</b>	46 (95,8)	70 (97,2)	<sup>e</sup> <b>1,000</b>

<sup>e</sup>PearsonChi-Square Test

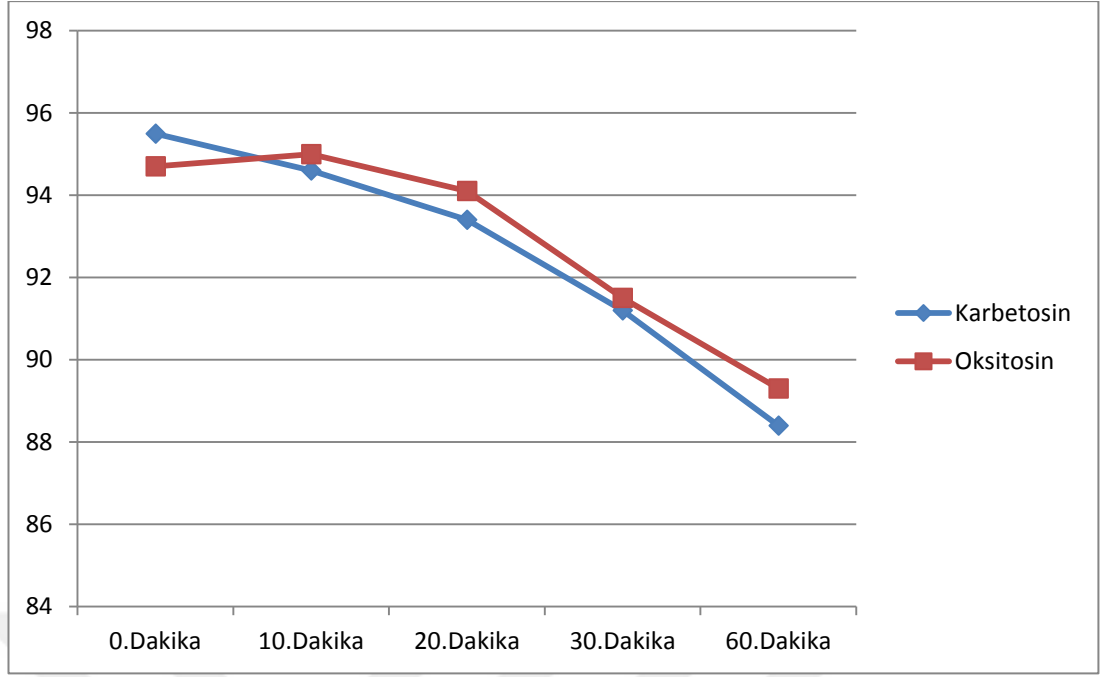
<sup>e</sup>Fisher'sExact Test

Kullanılan ilaç çeşidine göre olguların ilacın uygulama anında ki, 10 dakika sonrasında ki, 20 dakika sonrasında ki, 30 dakika sonrasında ki ve 60 dakika sonrasında ki sistolik ve diastolik kan basıncı değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ( $p>0,05$ ) (Şekil 4.8) .



Şekil 4.8. Karbetosin ve Oksitosin Uygulamasını Takiben Kan Basıncı Değerleri

Kullanılan ilaç çeşidine göre olguların ilacın uygulama anında ki, 10 dakika sonrasında ki, 20 dakika sonrasında ki, 30 dakika sonrasında ki ve 60 dakika sonrasında ki kalp tepe atımı değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ( $p>0,05$ ) (Şekil 4.9) .



Şekil 4.9. Karbetosin ve Oksitosin Uygulamasını Takiben Kalp Tepe Atımı Değerleri

### İstatistiksel İncelemeler

İstatistiksel analizler için NCSS (Number Cruncher Statistical System) 2007 (Kaysville, Utah, USA) programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (ortalama, standart sapma, medyan, frekans, oran, minimum, maksimum) yanı sıra nicel verilerin karşılaştırılmasında normal dağılım gösteren değişkenlerin iki grup karşılaştırmalarında Student's t test, normal dağılım göstermeyen değişkenlerin iki grup karşılaştırmalarında Mann Whitney U test kullanıldı. Nitel verilerin karşılaştırılmasında Pearson ki-kare test, Fisher's exact test ve Fisher Freeman Halton kullanıldı. Anlamlılık  $p < 0,05$  düzeylerinde değerlendirildi.



## 5. TARTIŞMA

Doğum sonrası postpartum kanamaları önlemek amaçlı en sık kullanılan uterotonik ilaç oksitosindir. Yine bir oksitosin derivesi olan karbetosin ise son yıllarda yapılan çalışmalarda saptanan etkinliği ile yurt dışında bir çok ülkede rejyonel anestezi ile doğumlarda oksitosin yerine ilk seçenek olarak önerilmektedir.

Oksitosin ve karbetosinin kullanılan hastalarda uterotonik etkinliklerini kıyaslamak için kullanılacak en önemli parametre bu ilaçların uygulanımı sonrası ek uterotonik ihtiyacı gereksiniminin olup olmadığıdır. Literatüre baktığımızda Whigham (138) ve Nucci'nin (134) çalışmalarında karbetosin ve oksitosin grupları kıyaslandığında her iki grup arasında ek uterotonik ihtiyacı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır. Razali ve ark (133) çalışmasında ek uterotonik ihtiyacı karbetosin grubunda %38.8 iken oksitosin grubunda %57.2 ( $P \leq 0.001$ ) saptanmıştır. Attilakos ve ark (136) çalışmasında ise karbetosin grubunda ek uterotonik ihtiyacı %33.5, oksitosin grubunda %45,5 olarak ( $P = 0.023$ ) saptanmıştır. Dansereau ve ark (141) çalışmasında ise karbetosin grubunda ek uterotonik ihtiyacı %4.7, oksitosin grubunda %10.1 olarak ( $P < 0.05$ ) saptanmıştır. Pizzagalli ve ark (140) yaptıkları bir başka çalışmada ise karbetosin grubunda %6,8 oksitosin grubunda ise %13,8 ( $p = 0,0036$ ) ek uterotonik ihtiyacı gerekliliği tespit edilmiştir. Moertl ve ark (142) çalışmasında ise her iki grupta da ek uterotonik yada uterin masaj gereksinimi olmamıştır. Bizim çalışmamızda ise tıpkı Nucci (134) ve Whigham (138) çalışmalarında olduğu gibi her iki grup arasında ek uterotonik ihtiyacı oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ( $p > 0,05$ ). Literatüre baktığımızda çelişkili sonuçlar gözükse bile aslında yapılan çalışmalarda uygulanan oksitosin miktarının standardize edilmediği görülmektedir. Örneğin peroperatif uygulanan oksitosin miktarı bazı yayınlarda 5 IU iken bazılarında 20 IU'dir. Çalışmamızda da peroperatif 20 IU oksitosin kullanılmasına bağlı olarak daha az uterotonik ihtiyacı olduğu ve bu nedenle her iki grup

sonuçlarının benzer bulunduğunu düşünmekteyiz. Vajinal doğum sonrası ek uterotonik ihtiyacın kıyaslandığı Maged ve ark (137) çalışmasında da karbetosin grubunda daha az uterotonik ihtiyacı saptanmıştır.

Çalışma Adı	Karbetosin Grubu	Oksitosin Grubu	P Değeri
Razali	%38.8	%57.2	< 0.001
Nucci	%15	%10	= 0.70
Attilakos	%33,5	%45,5	= 0.023
Maged	%20	%42	= 0.017
Whigham	%22	%13	= 0.323
Dansereau	%4,7	%10,1	< 0.05
Borruto	3,8	9,6	<0.01

Tablo 5.1 Karbetosin ve Oksitosin Gruplarında Ek Uterotonik İhtiyacı

Karbetosin ve oksitosin gibi uterotonik ilaçların etkinliğini göstermede değerli parametrelerden biriside kanama miktarıdır. Kanama miktarını hesaplamak için, hemoglobin düşüş miktarı ve tahmini kan kaybı hesaplanması kullanılabilir. Preoperatif hemoglobin değeri ile postoperatif birinci gün hemoglobin miktarı kıyaslanarak arada ki farka göre kanama miktarı hakkında öngörude bulunulabilir. Nucci (134), Attilakos (136), Maged (137), Whigham (138), Dansereau (141) ve Moertl (142) yaptıkları çalışmalarda oksitosin ve karbetosin grubunda ki hemoglobinin düşüş miktarlarını karşılaştırmış ve istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptamamışlardır. Bizim çalışmamızda ise yukarıda belirtilen tüm çalışmaların aksine karbetosin kullanılan olguların preoperatif - postoperatif hemoglobin düşüş miktarı, oksitosin kullanılan olgulara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük saptanmıştır (p=0,044; p<0,05). Bizimle benzer bir sonucun saptandığı başka bir çalışma ise Fransa kökenlidir. Pizzagalli ve ark (140) çalışmasında karbetosin ve oksitosin grubunda ki hastalar, hemoglobin değerlerinin 2 ila 4 g/dl düşüş göstermeleri açısından kıyaslanmışlardır. Karbetosin grubunda oran %6,5 iken oksitosin grubunda %15 olarak (p<0,001) saptanmıştır.

Literatürde postpartum kanama miktarı karşılaştırılmasında kullanılan diğer önemli bir parametre ise bahsettiğimiz üzere tahmini kan kaybı miktarıdır. Bu değer ‘hesaplanan gebelik kan hacmi x kaybolan kan hacminin yüzdesi’ formülü ile hesaplanmaktadır. Attilakos (136) ve Razali (133) çalışmalarında karbetosin ve oksitosin uygulanan olguların tahmini kan kaybı miktarları karşılaştırılmış ve istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır. Maged ve ark (137) çalışmasında vajinal doğum yapan hastalar incelendiğinde karbetosin grubunda ki olguların oksitosin grubunda ki olgulara göre daha az tahmini kan kaybı miktarına sahip oldukları saptanmıştır. Borruto ve ark (143) çalışmasında ise karbetosin uygulanan olgularda ki tahmini kan kaybı miktarının oksitosin grubunda ki olgulara göre 30 ml daha az ( $P = 0.5$ ) olduğu saptanmıştır. Merkezimiz çalışmasında ise karbetosin grubunda tahmini kan kaybı  $504,57 \pm 284,39$  ml, oksitosin grubunda  $639,27 \pm 370,59$  ml olarak saptanmıştır. Veriler kıyaslandığında karbetosin kullanılan olgularda tahmini kan kaybı miktarı oksitose oranla istatistiksel olarak daha düşük düzeyde saptanmıştır ( $p=0,042$ ;  $p<0,05$ ).

Dünya Sağlık Örgütü, doğumdan sonra 24 saat içinde ki 500 ml veya daha fazla kan kaybını postpartum kanama olarak tanımlamaktadır. ACOG ise vajinal doğum sonrası 500 ml’den, sezaryen doğum sonrası ise 1000 ml ‘den fazla kanamayı postpartum kanama olarak kabul etmektedir. Postpartum kanama tanımı yapılırken miktar olarak hala bir konsensus oluşturulmadığından dolayı eşik değer olarak kullanılan 500 cc ve 1000 cc miktarları çalışma yapılırken kullanılan önemli parametrelerdir. Razali ve ark (133) çalışmasında karbetosin grubunda 500 cc üzerinde kanaması olan olgu sayısı %39 iken oksitosin grubunda %36 olarak ( $P = 0.47$ ) saptanmıştır. Borruto ve ark (143) çalışmasında ise 500 ml ve altında kanaması olan hastalar her iki grupta da incelenmiş, karbetosin grubunda oksitosin grubuna göre (%81 vs. %55  $P = 0.05$ ) daha yüksek oranda saptanmıştır. Bizim çalışmamızda ise oksitosin kullanılan olgularda 500 ml ve üzerinde kan kaybı görülme oranı (%65,4), karbetosin kullanılan olgulara (%47,6) göre istatistiksel olarak anlamlı olmamakla beraber dikkat çekici düzeyde yüksek saptanmıştır ( $p=0,059$ ;  $p>0,05$ ).

Postpartum kanamalarda değerlendirmede kullanılan bir diğer parametre ise 1000 cc ve üzeri kanamalardır. Literatüre baktığımızda Attilakos (136) ve Whigham'ın (138) alışmaları ile benzer şekilde kendi çalışmamızda da karbetosin ve oksitosin grupları arasında 1000 cc ve üzeri kanama oranları sırasıyla %7,1 ve %15,4 çıkmış olup, istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır. Maged ve ark (137) vajinal doğum yapan hastaları inceledikleri çalışmada da karbetosin ve oksitosin grupları arasında 1000 cc üzeri postpartum kanama açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır. Razali ve ark (133) alışmasında diğer çalışmalardan farklı olarak karbetosin grubunda 1000 cc üzerine kanama oranı 5.4% (15/276) , oksitosin grubunda ise 3.7% (10/271) olarak (P = 0.33) saptanmıştır ve Razali bunun muhtemelen postoperatif 6 saat sureyle devam eden uterotonik içerikli mayinin kesilmesine yada erkenden verilmesine bağlamıştır.

Mekanizması tam olarak bilinmese bile oksitosinin antidiüretik etkinliği olduğu bilinmektedir. Oksitosinin korkulan yan etkileri arasında hiponatremi ve su intoksikasyonuna dikkat etmek gerekir. Hayvanlar üzerinde gerçekleştirilen çalışmalarda, karbetosinin bir miktar antidiüretik aktiviteye sahip olduğunu ve bu nedenle özellikle buyk miktarlarda intravenöz sıvı alan hastalarda, hiponatremi olasılığının ihtimal dışı bırakılamayacağı gösterilmiştir. Literatürde karbetosinin antidiüretik etkinliğini oksitosin ile kıyaslayarak araştıran iki adet yayın mevcuttur. Larciprete ve ark (31) yaptıkları çalışmada karbetosin ve oksitosin uygulanan hastaları kıyasladığında postoperatif 12. saatte ki diürez miktarı karbetosin grubunda 1300 ml  $\pm$  450 ml iken oksitosin grubunda 1100 ml  $\pm$  250 ml olarak (p=0.01) saptanmıştır. De Bonis ve ark (135) alışmasında ise postoperatif 24. saatte ki diürez miktarları kıyaslanmış, karbetosin grubunda 2282.36 $\pm$ 81.0 ml oksitosin grubunda 2292.9 $\pm$ 82.6 ml olarak saptanmıştır. Kendi alışmamızda hastaların toplamda 1500 cc idrarı çıkardıkları sure incelenmiştir. Oksitosin grubunda 8,99  $\pm$  2,96 saat iken karbetosin grubunda 7,26  $\pm$  2,14 saat olarak saptanmıştır. Karbetosin kullanılan olguların antidretik etkinliği oksitosin grubu ile kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük saptanmıştır (p<0,05). Bu etkisi karbetosin için belirgin bir avantaj getirmekte olup, dikkat çekicidir.

Her ne kadar Nucci (134) ve Dansereau (141) yaptıkları arařtırmada trombosit dūřuř miktarını oksitosin ve karbetosin gruplarında benzer bulmuř olsalar da bunu teyit etmek için bizde çalıřmamızda platelet dūřuř miktarını arařtırmayı planladık. İlginç olarak karbetosin kullanılan olguların preoperatif - postoperatif trombosit deęerlerinin dūřuř yūzdesini, oksitosin kullanılan olgulara gōre istatistiksel olarak anlamlı dūzeyde dūřuř saptadık ( $p<0,05$ ). Çalıřmamızda ki bu farklı sonucu oksitosin grubunda ki kanama miktarının fazla olmasına ve buna baęlı olarak ta trombosit deęerlerinin azalmıř olmasına baęladık.

Attilakos (136), Razali (133) ve Maged ve arklarının (137) yaptıkları çalışmalarda oksitosin ve karbetosin gruplarının doğum sonrası kan transfūzyon ihtiyaçları kıyaslanmış ve anlamlı fark saptanamamıştır. Bizim alışmamızda ise her iki grubunda kan transfūzyonuna ihtiyacı olmamıştır.

Razali ve ark (133) alışmalarında oksitosin ve karbetosin uygulamasını takiben oksitosin grubunda bir hastaya postpartum kanama nedeni ile histerektomi ameliyatı yapılmıştır. Maged ve ark (137) vajinal doğum yapan hastalarda yaptıkları çalışmada oksitosin kolunda ki bir hastaya postpartum kanama nedeni ile öncelikle uterin arter ligasyonu yapılmış fakat kanamayı durdurmada yetersiz kalınca internal iliak arter ligasyonu da yapılmıştır. Nucci ve ark (134) alışmasında oksitosin ve karbetosin uygulamasını takiben durdurulamayan postpartum kanama nedeni cerrahi girişim ihtiyacı gōrūlmemiřtir. Kendi alışmamızda da hiçbir hastaya ek cerrahi girişim gerekliliği gōrūlmemiřtir.

Oksitosin kullanımına bağlı olarak tarif edilen yan etkilerden birisi de hipotansiyondur. Yapılan bir çok çalışmada bu etkiler irdelenmiş olsa bile biz de kendi çalışmamızda karbetosin ve oksitosin uygulanımı sonrası sistolik kan basıncı değişiklerinin, diastolik kan basıncı değişikliklerinin ve kalp tepe atım sayısının kıyaslanmasını planladık. Dansereau (141) ve Maged (137) yaptıkları çalışmada oksitosin ve karbetosin uygulamasını takiben sistolik kan basıncı değerlerini kıyaslamış, istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlememişlerdir. Attilakos ve ark (136) yaptıkları çalışmada oksitosin ve karbetosin uygulamasını takiben sistolik kan basıncı değerleri kıyaslanmış, dūřuř miktarda farklılıklar saptanmış olsa da istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmemiştir. Rosseland ve ark (139) oksitosin,

karbetosin ve placebo etkilerini kıyaslamak amaçlı bir çalışma yapmışlardır. Oksitosin ve karbetosin uygulanan hastalar kıyaslandığında sistolik kan basıncı açısından her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır. Razali ve ark (133) yaptıkları çalışmada karbetosin ve oksitosin uygulamasını takiben sistolik kan basıncı değerleri kıyaslanmış, karbetosin uygulanan hastalarda istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük saptanmıştır. Bizim çalışmamızda ise oksitosin ve karbetosin gruplarında ilacın uygulama anında ki, 10 dakika sonrasında ki, 20 dakika sonrasında ki, 30 dakika sonrasında ki ve 60 dakika sonrasında ki sistolik kan basıncı değerleri incelenmiştir. Her iki ilaç kıyaslandığında sistolik kan basıncı değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ( $p>0,05$ ).

Dansereau (141), Rosseland (139) ve Razali'nin (133) yaptıkları çalışmada oksitosin ve karbetosin uygulamasını takiben diastolik kan basıncını ve kalp tepe atımı değerlerini kıyaslamış, istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlememişlerdir. Attilakos ve ark (136) yaptıkları çalışmada ise diastolik kan basıncı ve kalp tepe atımı değerleri kıyaslandığında, düşük miktarda farklılıklar saptanmış olsa da istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmemiştir. Bizim çalışmamızda ise olguların ilacın uygulama anında ki, 10 dakika sonrasında ki, 20 dakika sonrasında ki, 30 dakika sonrasında ki ve 60 dakika sonrasında ki diastolik kan basıncı ve kalp tepe atımı değerleri incelendiğinde her iki ilaç sonrası değerlerde istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ( $p>0,05$ ).

İlaç kullanımının en önemli sınırlayıcılarından biriside görülen yan etkileridir. Bu nedenle kullanılacak olan ilacın yan etkilerinin iyi bilinmesi gereklidir. Oksitosinin, taşikardi, hipotansiyon ve elektrokardiyografik değişiklikler gibi istenmeyen etkilere sahip olduğu bilinmektedir. Bu kardiyovasküler yan etkilerinin haricinde oksitosinin ayrıca bulantı, kusma, göğüs ağrısı, baş ağrısı, yüz kızarması, akciğer ödemi, şiddetli su zehirlenmesi ve konvülsiyona neden olabildiği de gösterilmiştir (114,115). Attilakos (136) ve Maged (137) yaptıkları çalışmalarda oksitosin ve karbetosin uygulanan hastaları karşılaştırdıklarında benzer yan etkiler (bulantı, kusma, taşikardi, yüz kızarması, baş dönmesi, titreme, ağızda metalik tat, dispne, çarpıntı ve kaşıntı) ile karşılaşmışlardır. Kendi çalışmamızda da ilaç uygulama sonrası ilk 24 saat içinde görülen yan etkiler (bulantı, kusma, taşikardi, yüz kızarması, baş ağrısı, titreme,

dispne, karın ağrısı, ağızda metalik tat) kıyaslanmışlardır. Karın ağrısı dışında görülen yan etkiler açısından karbetosin ve oksitosin arasında anlamlı fark izlenmemiştir. Karbetosin uygulanan 48 hastadan 20 tanesinde karın ağrısı izlenirken, oksitosin uygulanan 72 hastadan 17 tanesinde karın ağrısı izlenmiştir. İstatistiksel olarak incelendiğinde anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır ( $p=0,036$ ;  $p<0,05$ ). Bunun nedeninin ise karbetosinin oksitosine göre daha kuvvetli uterin kontraksiyon sağlamasına bağlı olduğu düşünülmektedir.



## 6. SONUÇ

Doğum sonrası postpartum kanamalar halen 3. dünya ülkelerinde maternal ölümün en sık nedeni olmaya devam etmektedir. Bu ölümcül komplikasyonun bilenen en sık sebebi ise uterus atonisidir. Uterus atonisi her ne kadar doğum sonrası rutin olarak oksitosin kullanımı ile daha az sıklıkla görülse bile yetersiz kaldığı durumlarda dikkat çekmektedir.

Oksitosinin 1950'lerde bulunması ile postpartum kanamalarda ciddi bir azalma izlense bile, sonra ki yıllarda misoprostol vs. gibi yeni ajanların keşfi ile uterus atonisi tedavisinde başarı oranları artmıştır. 1970'lerde veterinerlik çalışmalarında kullanılan karbetosinin uterotonik olarak kullanılmaya başlanması ise 2000'li yıllara dayanmaktadır. Karbetosin her ne kadar bir oksitosin derivatifi olsa bile oksitosine nazaran bir takım üstünlükleri ile tedavide kullanılmaya başlanmıştır.

İdame oksitosin tedavisinin aksine karbetosinin tek doz olarak uygulanması oldukça dikkat çekicidir. Tek doz uygulama ile idame tedavisine gerek kalmaksızın yeterli uterin tonus sağlanabilmektedir. Çalışmamızda da olduğu gibi diğer birçok çalışmada da karbetosin kullanımında postpartum kanamanın azaldığına dikkat çekmekte ve gelecek vaat etmektedir. Karbetosinin diğer bir avantajı ise postpartum antidiüretik etkisinin oksitosine nazaran daha zayıf olmasıdır. Diğer yan etkilere bakıldığında ise karbetosin, oksitosin ile benzer yan etki profiline sahiptir.

Karbetosinin genel anestezi ile sezaryen doğumlarda kullanılamaması ajanın kullanımını kısıtlayan en önemli faktörlerden biridir. Her ne kadar bilinen bir yan etkisi olmasa da bu ilaç henüz genel anestezi altında yapılan sezaryen operasyonları için onay almamıştır. Ayrıca ek karbetosin dozu uygulaması ve oksitosin sonrası karbetosin uygulaması ile ilgili yapılmış araştırma olmaması da bu konu hakkında çalışma gerektiren konulardan birisidir.



## 7. KAYNAKLAR

1. Hogberg U. The Decline In Maternal Mortality In Sweden: The Role Of Community Midwifery. Am J Pub Health 2004;94:1312–19
2. Say L, Souza Jp, Pattinson Rc. Maternal Near Miss – Towards A Standard Tool For Monitoring Quality Of Maternal Health Care. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol 2009; 23: 287-96
3. Who - Global Health Observatory Datas – 2015
4. Who Recommendations For The Prevention And Treatment Of Postpartum Haemorrhage – 2012
5. Acog Practice Bulletin: Clinical Management Guidelines For Obstetrician-Gynecologists. : Postpartum Haemorrhage. Obstet Gynecol. 2006 2006 Oct; Number 76108:1039–47.
6. American College Of Gynecologists And Obstetricians. Quality Assurance In Obstetrics And Gynecology. Washington Dc: American College Of Obstetricians And Gynecologists, 1989.
7. Figen Ateşalp, Serpil Bozkurt, Bektaş Yıldırım .Postpartum Kanamalar. Istanbul Tıp Dergisi 1995;3: 30-34
8. Guillermo Carroli, Cristina Cuesta, Edgardo Abalos, A. Metin Gulmezoglu. Epidemiology Of Postpartum Haemorrhage: A Systematic Review. Best Practice & Research Clinical Obstetrics And Gynaecology Vol. 22, No. 6, Pp. 999–1012, 2008

9. I.A. Babarinsa Et Al. *European Journal Of Obstetrics & Gynecology And Reproductive Biology* 159 (2011) 255–260
10. Oberg As, Hernandez-Diaz S, Palmsten K, Et Al. Patterns Of Recurrence Of Postpartum Hemorrhage In A Large Population-Based Cohort. *Am J Obstet Gynecol* 2014;210:229.E1-8.
11. Marchant S, Alexander J, Thomas P, Garcia J, Brocklehurst P, Keene J. Risk Factors For Hospital Admission Related To Excessive And/Or Prolonged Postpartum Vaginal Blood Loss After The First 24 H Following Childbirth. *Paediatr Perinatal Epid* 2006;20(5):392–402.
12. L. Sentilhes Et Al. *European Journal Of Obstetrics & Gynecology And Reproductive Biology* 198 (2016) 12–21
13. Mulic-Lutvica And O. Axelsson. Ultrasound Finding Of An Echogenic Mass In Women With Secondary Postpartum Hemorrhage Is Associated With Retained Placental Tissue. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2006; 28: 312–319
14. Michelle A. Kominiarek, Sarah J. Kilpatrick, Postpartum Hemorrhage: A Recurring Pregnancy Complication. *Semin Perinatol* 31:159-166
15. Sogc Clinical Practice Guidelines Active Management Of The Third Stage Of Labour: Prevention And Treatment Of Postpartum Hemorrhage No. 235 October 2009. *International Journal Of Gynecology And Obstetrics* 108 (2010) 258–267
16. Fionnuala Breathnach, Michael Geary. Uterine Atony: Definition, Prevention, Nonsurgical Management, And Uterine Tamponade. *Semin Perinatol* 33:82-87
17. Dollery C (Ed): *Therapeutic Drugs* (Ed 2). Edinburgh, Churchill Livingstone, 1999

18. E. Hansch, U. Chitkara, J. Mcalpine, Y.El – Sayed, M.D. Dake, M.K. Razavipelvic. Arterial Embolisation For Control Of Obstetric Hemorrhage: A Five Year Experience. *J Obstet Gynecol*, 180 (1 Pt 1)(1999), Pp.2454-1460
19. Doumouchtsis Sk, Papageorghiou At, Arulkumaran S Systematic Review Of Conservative Management Of Postpartum Hemorrhage: What To Do When Medical Treatment Fails. *Obstet Gynecol Surv*. 2007 Aug;62(8):540-7.
20. Watson P, Besch N, Bowes Wa. Management Of Acute And Subacute Puerperal Inversion Of The Uterus. *Obstet Gynecol* 1980;55:12
21. Cunningham Fg, Leveno Kj, Bloom Sl, Et Al. *Williams Obstetrics*. New York (Ny): Mcgraw-Hill Education; 2014:787-8.
22. Adesiyun Ag. Septic Postpartum Uterine Inversion. *Singapore Med J* 2007;48:943.
23. Brar Hs, Greenspoon Js, Platt Ld, Paul Rh. Acute Puerperal Uterine Inversion. *J Reprod Med* 1989;34:173–7
24. Wendel Pj, Cox Sm. Emergent Obstetric Management Of Uterine Inversion. *Obstet Gynecol Clin N Am* 1995;22:261–74
25. Abouleish E, Ali V, Joumaa B, Et Al. Anaesthetic Management Of Acute Puerperal Uterine Inversion. *Br J Anaesth* 1995;75:486–7
26. Ananth Cv, Smulian Jc, Vintzileos Am. The Effect Of Placenta Previa On Neonatal Mortality: A Population-Based Study In The United States, 1989 Through 1997. *Am J Obstet Gynecol*. 2003 May. 188(5):1299-304
27. Chapman Mg, Furness Et, Jones Wr, Sheat Jh. Significance Of The Location Of Placenta Site In Early Pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 1989;86: 846–8

28. Blackwell Sc. Timing Of Delivery For Women With Stable Placenta Previa. *Semin Perinatol.* 2011 Oct;35(5):249-51.
29. Tikkanen M. Placental Abruption: Epidemiology, Risk Factors And Consequences. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2011;90:140- 9.
30. Tikkanen M. Etiology, Clinical Manifestations, And Prediction Of Placental Abruption. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2010;89:732–40.
31. Larciprete G, Montagnoli C, Frigo M, Panetta V, Todde C, Zuppani B, Et Al. Carbetocin Versus Oxytocin In Caesarean Section With High Risk Of Post-Partumhaemorrhage. *J Prenat Med* 2013;7:12e8
32. Oyelese Y, Ananth Cv. Placental Abruption. *Obstet Gynecol* 2006; 108: 1005-16
33. Nyberg Da, Cyr Dr, Mack La, Wilson Da, Shuman Wp. Sonographic Spectrum Of Placental Abruption. *Ajr Am J Roentgenol.* 1987;148:161–4
34. Tandberg A, Albrechtsen S, Iversen Oe. Manual Removal Of The Placenta. Incidence And Clinical Significance. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1999; 78: 33-36.
35. Adelusi B, Soltan Mh, Chowdhury N, Kangave D. Risk Of Retained Placenta: Multivariate Approach. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1997; 76: 414-18.
36. Annemarie Neill & S. Thornton (2002) Secondary Postpartum Haemorrhage, *Journal Of Obstetrics And Gynaecology*, 22:2, 119-122
37. Mohammad Ahmed Maher, Tarek Mohammad Sayyed & Nabih Ibrahimelkhouly (2016): Different Routes And Forms Of Uterotonics For Treatment Of Retained Placenta: A Randomized Clinical Trial, *The Journal Of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*

38. M. H. Soltan And T. Khashoggi (1997) Retained Placenta And Associated Risk Factors, *Journal Of Obstetrics And Gynaecology*, 17:3, 245-247
39. McDonald, S., 2004. *Physiology And Management Of The Third Stage Of Labour*. In: *Myles Textbook For Midwives*. Churchill Livingstone Elsevier Ltd., Pp. 507–528.
40. Mccurdy C, Magann E, Mccurdy C, Et Al: The Effect Of Placental Management At Cesarean Delivery On Operative Blood Loss. *Am J Obstet Gynecol* 167:1363, 1992
41. C. Irving, A.T. Hertiga Study Of Placenta Accretasurgery *Gynecol Obstet*, 64 (1937), Pp. 178-200
42. Comstock Ch. Antenatal Diagnosis Of Placenta Accreta: A Review. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005;26:89–96
43. H.S. Wong, Y.K. Cheung, J. Zuccollo, J. Tait, K.C. Pringle Evaluation Of Sonographic Diagnostic Criteria For Placenta Accreta. *J Clin Ultrasound*, 9 (2008), Pp. 551-559
44. Acog Committee Opinion Number 529. Placenta Accreta. 2012
45. Miller Da, Chollet Ja, Goodwin Tm. Clinical Risk Factors For Placenta Previa- Placenta Accreta. *Am J Obstet Gynecol* 1997;177: 210–214.
46. Silver Rm, Landon Mb, Rouse Dj, Et Al. National Institute Of Child Health And Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. Maternal Morbidity Associated With Multiple Repeat Cesarean Deliveries. *Obstet Gynecol* 2006;107:1226-32.

47. K.N. Solheim, T.F. Esakoff, S.E. Little, Y.W. Cheng, T.N. Sparks, A.B. Caugheythe. Effect Of Cesarean Delivery Rates On The Future Incidence Of Placenta Previa, Placenta Accreta, And Maternal Mortality. *J Matern Fetal Neonatal Med* (2011 Mar 7)
48. E. Jauniaux, P.J. Toplis, K.H. Nicolaidessonographic Diagnosis Of A Non-Previa Placenta Accreta. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 7 (1996), Pp. 58-60
49. E. Jauniaux, S.L. Collins, D. Jurkovic, G.J. Burton, Accreta Placentation: A Systematic Review Of Prenatal Ultrasound Imaging And Grading Of Villous Invasiveness. *American Journal Of Obstetrics And Gynecology*, Volume 215, Issue 6, December 2016, Pages 712–721.
50. Bisschop Cn Et Al. *Arch Gynecol Obstet* 2011; 284:491
51. Lobstein J. *Archives De L'art Des Accouchements* 1801; Strasbourg; P. 320.
52. Gianopoulos J, Carver T, Tomich Pg, Karlman R, Gadwood K. Diagnosis Of Vasa Previa With Ultrasonography. *Obstet Gynecol* 1987 Mar;69 (3 Pt 2):488-91.
53. Oyelese Ko, Turner M, Lees C, Campbell S. Vasa Previa: An Avoidable Obstetric Tragedy. *Obstet Gynecol Surv* 1999 Feb;54(2):138-45.
54. Lee W, Lee VI, Kirk Js, Sloan Ct, Smith Rs, Comstock Ch. Vasa Previa: Prenatal Diagnosis, Natural Evolution, And Clinical Outcome. *Obstet Gynecol* 2000 Apr;95(4):572-6
55. Paavonen J, Jouttunpaa K, Kangasluoma P, Aro P, Heinonen Pk. Velamentous Insertion Of The Umbilical Cord And Vasa Previa. *Int J Gynaecol Obstet* 1984;22:207–11

56. Swank MI, Garite Tj, Maurel K, Et Al. Vasa Previa: Diagnosis And Management. *Am J Obstet Gynecol* 2016;215:223.E1-6.
57. Gardeil F, Daly S, Turner Mj. Uterine Rupture In Pregnancy Reviewed. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1994;56:107-10.
58. Watersone M, Bewley S, Wolfe C. Incidence And Predictors Of Severe Obstetric Morbidity: Case-Control Study. *Bmj* 2001;322:1089-94.
59. Hesselman S, Högberg U, Ekholm-Selling K, Råssjö Eb, Jonsson M. The Risk Of Uterine Rupture Is Not Increased With Single- Compared With Double-Layer Closure: A Swedish Cohort Study. *Bjog: An International Journal Of Obstetrics & Gynaecology* 2014. Doi: 10.1111/1471-0528.13015
60. Roberge S, Demers S, Berghella V, Chaillet N, Moore L, Bujold E. Impact Of Single- Vs Double-Layer Closure On Adverse Outcomes And Uterine Scar Defect: A Systematic Review And Metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2014;211(5):453-60
61. Landon Mb. Predicting Uterine Rupture In Women Undergoing Trial Of Labor After Prior Cesarean Delivery. *Semin Perinatol.* 2010 Aug; 34(4): 267-71
62. American College Of Obstetricians And Gynecologists. Acog Practice Bulletin No. 115: Vaginal Birth After Previous Cesarean Delivery. *Obstet Gynecol.* 2010 Aug;116(2 Pt 1): 450-63
63. Royal College Of Obstetricians And Gynaecologists (Rcog). Birth After Previous Caesarean Birth. London (Uk): Royal College Of Obstetricians And Gynaecologists (Rcog); 2007 Feb. 17 P. (Green-Top Guideline; No. 45).
64. Peng P, Liu Xy, Li L, Jin L, Chen Wl. Clinical Analyses Of 66 Cases Of Mid-Trimester Pregnancy Termination In Women With Prior Cesarean. *Chinese Medical Journal.* 2015;128:450-454

65. Mertihan Kurdoğlu. Uterus R pt r . Perinatoloji Dergisi 2011;19(Suppl 1): S32-S35
66. Fargeaudou Y, Soyer P, Morel O, Sirol M, Le Dref O, Boudiaf M, Dahan H, Rymer R. Severe Primary Postpartum Hemorrhage Due To Genital Tract Laceration After Operative Vaginal Delivery: Successful Treatment With Transcatheter Arterial Embolization. Eur Radiol. 2009 Sep;19(9):2197-203.
67. James Ah. Von Willebrand Disease. Obstet Gynecol Surv. 2006 Feb;61(2):136-45.
68. Reynen E, James P. Von Willebrand Disease And Pregnancy: A Review Of Evidence And Expert Opinion. Semin Thromb Hemost. 2016 Oct;42(7):717-723. Epub 2016 Sep 20.
69. Conti M, Mari D, Conti E, Muggiasca Ml, Mannucci Pm. Pregnancy .In Women With Different Types Of Von Willebrand Disease. Obstet Gynecol. 1986;68(2):282-5.
70. Kadir Ra, Lee Ca, Sabin Ca, Pollard D, Economides Dl. Pregnancy In Women With Von Willebrand's Disease Or Factor X<sub>1</sub> Deficiency. Br J Obstet Gynaecol. 1998;105(3):314-21.
71. James Ah. Obstetric Management Of Adolescents With Bleeding Disorders. J Pediatr Adolesc Gynecol 2010;23:S31-7
72. James Ah. More Than Menorrhagia: A Review Of The Obstetric And Gynaecological Manifestations Of Bleeding Disorders. Haemophilia 2005;11(5):295-307.



73. Mehmet Salih G. Ehlers-Danlos Sendromu. İstanbul Tıp Dergisi 2005;3;33-37
74. Noreenl. R.. Karena. H. Carl N. Peterh. B. - Pregnancy Complications In Type Iv Ehlers-Danlos Syndrome. Volume 321, Issues 8314–8315, 8 January 1983, Pages 50-53
75. Ploeckinger B, Ulm Mr, Chalubinski K; Ehlers-Danlos Syndrome Type Ii In Pregnancy. Am J Perinatol. 1997 Feb;14(2):99- 101.
76. Lind J, Wallenburg Hcs: Pregnancy And The Ehlers-Danlos Syndrome: A Retrospective Study In A Dutch Population. Acta Obstet Gynecol Scand 81:293-300, 2002
77. Mckusick Va. Heritable Disorders Of Connective Tissue. St Louis: Cv Mosby, 1972.
78. Dietz Hc, Pyeritz Re, Hall Bd, Et Al. The Marfan Syndrome Locus: Confirmation Of Assignment To Chromosome 15 And Identification Of Tightly Linked Markers At 15q15–Q21.3. Genomics 1991;9:355–61.
79. A De Paepe, R.B Devereux, H.C Dietz, R.C Hennekam, R.E Pyeritz. Revised Diagnostic Criteria For The Marfan Syndrome. Am. J. Med. Genet., 62 (1996), Pp. 417–426
80. R.E Pyeritz, V.A Mckusick. The Marfan Syndrome: Diagnosis And Management. N. Engl. J. Med., 300 (1979), Pp. 772–777
81. Bowater Se, Thorne Sa; Management Of Pregnancyin Women With Acquired And Congenital Heart Disease. Postgrad Med J. 2010 Feb;86(1012):100-5
82. Montan S; Drugs Used In Hypertensive Diseases In Pregnancy. Curropinobstetgynecol. 2004apr;16(2):111-5.

83. Bercovitch L, Leroux, Terrys, Et Al; Pregnancy and Obstetrical Outcomes In Pseudoxanthoma Elasticum. *Br J Dermatol*. 2004 Nov;151(5):1011-8.
84. Kadir Ra, Economides DI, Braithwaite J, Et Al: The Obstetric Experience Of Carriers Of Haemophilia. *Br J Obstet Gynaecol* 104:803- 810, 1997
85. Schafer, A I, Cecil Textbook Of Medicine, Saunders, 2004, Chapter 179,
86. Uptodate, 2005, Clinical Features, Diagnosis And Treatment Of Disseminated Intravascular Coagulation
87. Visser W, Wallenburg Hc. Temporising Management Of Severe Pre-Eclampsia With And Without The Hellp Syndrome. *Br J Obstet Gynaecol* 1995; 102:111-7
88. Magann Ef, Bass D, Chauhan Sp, Sullivan DI, Martin Rw, Martin Jn Jr. *Am J Obstet Gynecol* 1994;171:1148-53.
89. Sibai Bm, Ramadan Mk, Usta I, Salama M, Mercer Bm, Friedman Sa. Maternal Morbidity And Mortality In 442 Pregnancies With Hemolysis, Elevated Liver Enzymes, And Low Platelets (Hellp Syndrome). *Am J Obstet Gynecol* 1993;169:1000-6.
90. J, Hohmann M, Kuhl Pg. Neonatal Morbidity And Mortality Associated With Maternal Haemolysis, Elevated Liver Enzymes And Low Platelets Syndrome. *Eur J Pediatr* 1997;156:3
91. Ryan Tj Et Al. 1999 Update: Acc/Aha Guidelines For The Management Of Patients With Acute Myocardial Infarction. *Jacc*.1999;34(3):890-911
92. Hirsh J Et Al. Parenteral Anticoagulants American College Of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008;133:141-159

93. Nicolaides An Et Al. Prevention And Treatment Of Venous Thromboembolism. International Consensus Statement (Guidelines According To Scientific Evidence). *Int Angiol.* 2006;25:101-161
94. Eugenia Biguzzi Et Al. Risk Factors For Postpartum Hemorrhage In A Cohort Of 6011 Italian Women. *Thrombosis Research* 129 (2012) E1–E7
95. Elbourne, D. Care During The Third Stage Of Labour. *Midwives, Research And Childbirth* Pp 192-207
96. N. Prata, S. Hamza, R. Gypson, K. Nada, F. Vahidnia, M. Potts. Misoprostol And Active Management Of The Third Stage Of Labor. *International Journal Of Gynecology And Obstetrics* (2006) 94, 149—155
97. Dombrowski Mp, Bottoms Sf, Saleh Aa, Hurd Ww, Romero R. Third Stage Of Labor: Analysis Of Duration And Clinical Practice. *Am J Obstet Gynecol* 1995;172:1279–84
98. Sogc Clinical Practice Guidelines. Active Management Of The Third Stage Of Labour: Prevention And Treatment Of Postpartum Hemorrhage. No. 235 October 2009
99. P. Poonam T. Neha G. Harmeet S.R. Effects Of Different Doses Of Intraumbilical Oxytocin On The Third Stage Of Labor. *International Journal Of Gynecology And Obstetrics* 118 (2012) 210–212
100. Cunningham, F.G. Et Al. *Williams Obstetrics*. 20th Ed. Stamford, Connecticut: Appleton & Lange (1997).
101. Akins, S. Postpartum Hemorrhage: A 90s Approach To An Age-Old Problem. *Journal Of Nurse-Midwifery* 39(2), Supplement:123s–134s (March/April 1994).

102. Prendiville, W.J. Et Al. Active Versus Expectant Management In The Third Stage Of Labour (Cochrane Review, March 9, 2000). In: The Cochrane Library, Issue 4, 2001. Oxford: Update Software, Ltd
103. H. Abdel-Aleem. Uterine Massage And Postpartum Blood Loss. International Journal of Gynecology & Obstetrics Volume 93, Issue 3, June 2006, Pages 238–239
104. Hany Abdel-A. Uterine Massage To Reduce Postpartum Hemorrhage After Vaginal Delivery. International Journal Of Gynecology And Obstetrics 111 (2010) 32–36
105. Hutton Ek, Hassan Es. Late Vs Early Clamping Of The Umbilical Cord In Full-Term Neonates: Systematic Review And Meta-Analysis Of Controlled Trials. *Jama* 2007;297:1241–52.
106. C. De Paco Et Al. *European Journal Of Obstetrics & Gynecology And Reproductive Biology* 207 (2016) 153–156
107. C.E.C. Den Hertog Et Al. *European Journal Of Obstetrics & Gynecology And Reproductive Biology* 94 (2001) 8–12
108. Bruyckere Rh. Applications Of Oxytocinase Determination In Obstetrics. Thesis, Nijmegen, The Netherlands, 1990.
109. Werle E, Semm K, Enzenbach R. Ueber Die Oxytocinase Des Schwangerenblutes Und Der Erythrozyten. *Arch Gynaek* 1950;177:211.
110. Heon-Jin Lee, Abbe H. Macbeth, Jerome H. Pagani, W. Scott Young. Oxytocin: The Great Facilitator Of Life. *Progress In Neurobiology* 88 (2009) 127–151

111. Parker SI, Schimmer Bp: Pituitary Hormones And Their Hypothalamic Releasing Hormones, In Gilman Ga (Ed): The Pharmacological Basis Of Therapeutics (Ed 11). New York, Ny, Mcgraw-Hill, 2006, Pp 1489-1510
112. Caldwell, H.K., Lee, H.J., Macbeth, A.H., Young Iii, W.S., 2008. Vasopressin: Behavioral Roles Of An “Original” Neuropeptide. Prog. Neurobiol. 84, 1–24
113. Davies Ga, Tessier JI, Woodman Mc, Lipson A, Hahn Pm. Maternal Hemodynamics After Oxytocin Bolus Compared With Infusion In The Third Stage Of Labor: A Randomized Controlled Trial. Obstet Gynecol 2005;105(2):294–9.
114. Bhattacharya S, Ghosh S, Ray D, Mallik S, Laha A. Oxytocin Administration During Cesarean Delivery: Randomized Controlled Trial To Compare Intravenous Bolus With Intravenous Infusion Regimen. J Anaesthesiol Clin Pharmacol 2013;29(1):32–5.
115. Gizzo S, Patrelli Ts, Gangi Sd, Carrozzini M, Saccardi C, Zambon A, Et Al. Which Uterotonic Is Better To Prevent The Postpartum Hemorrhage? Latest News In Terms Of Clinical Efficacy, Side Effects, And Contraindications: A Systematic Review. Reprod Sci 2013;20(9):1011–9.
116. Sanborn Bm, Dodge K, Monga M, Qian A, Wang W, Yue C. Molecular Mechanisms Regulating The Effects Of Oxytocin On Myometrial Intercellular Calcium. Adv Exp Med Biol 1998; 449:277–86
117. Chunling Li, Weidong Wang, Sandra N. Summer, Timothy D. Westfall, David P. Brooks, Sandor Falk, And Robert W. Schrier. Molecular Mechanisms Of Antidiuretic Effect Of Oxytocin. J Am Soc Nephrol 19: 225–232, 2008.

118. Sweeney G, Holbrook Am, Levine M, Et Al. Pharmacokinetics Of Carbetocin, A Long-Acting Oxytocin Analogue, In Non-Pregnant Women. *Curr Ther Res Clin Exper* 1990;47:528–39.
119. Hunter D, Schulz P, Wassenaar W. Effect Of Carbetocin, A Long Acting Oxytocin Analog On The Postpartum Uterus. *Clin Pharmacol Ther* 1992;52:60–7.
120. Amsalem H, Aldrich Cj, Oskamp M, Windrim R, Farine D. Postpartum Uterine Response To Oxytocin And Carbetocin. *J Reprod Med* 2014;59:167–73.
121. Silcox J, Schulz P, Horbay Gl, Wassenaar W. Transfer Of Carbetocin Into Human Breast Milk. *Obstet Gynecol* 1993;82:456–9
122. O'brien Wf. The Role Of Prostaglandins In Labor And Delivery. *Clin Perinatol*. 1995 Dec;22(4):973-84
123. H. Abdel-Aleem. E.M. Abol-Oyoun..S.A.M. Moustafa..H.S. Kamel. H.A. Abdel-Wahab. Carboprost Trometamol In The Management Of The Third Stage Of Labor. *International Journal Of Gynecology & Obstetrics* Volume 42, Issue 3, September 1993, Pages 247-250
124. O.S. Tang, K. Gemzell-Danielsson, P.C. Ho. Misoprostol: Pharmacokinetic Profiles, Effects On The Uterus And Side-Effects. *International Journal Of Gynecology And Obstetrics* (2007) 99, S160–S167
125. Shobhana S. Patted, Shivaprasad S. Goudar, Vijaya A. Naik, Mrutyunjaya B. Bellad, Stanley A. Edlavitch, Bhalchandra S. Kodkany, Ashlesha Patel, Hrishikesh Chakraborty, Richard J. Derman & Stacie E. Geller (2009) Side Effects Of Oral Misoprostol For The Prevention Of Postpartum Hemorrhage: Results Of A Community-Based Randomised Controlled Trial In Rural India, *The Journal Of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, 22:1, 24-28.

126. Gülmezoglu, A.M. Et Al. Who Multicentre Randomised Trial Of Misoprostol In The Management Of The Third Stage Of Labour. *Lancet* 358(9283):689–695 (September 1, 2001)
127. Walley, R.L. Et Al. A Double-Blind Placebo Controlled Randomized Trial Of Misoprostol And Oxytocin In The Management Of The Third Stage Of Labour. *British Journal Of Obstetrics And Gynaecology* 107(9):1111–1115 (September 2000).
128. Ng, P.S. Et Al. A Multicentre Randomized Controlled Trial Of Oral Misoprostol And I.M. Syntometrine In The Management Of The Third Stage Of Labour. *Human Reproduction* 16:31–35 (2001).
129. Cook, C.M. Et Al. A Randomized Clinical Trial Comparing Oral Misoprostol With Synthetic Oxytocin Or Syntometrine In The Third Stage Of Labour. *Australia And New Zealand Journal Of Obstetrics & Gynecology* 39(4):414–419 (1999).
130. Tang Os, Schweer H, Seyberth Hw, Lee Sw, Ho Pc. Pharmacokinetics Of Different Routes Of Administration Of Misoprostol. *Hum Reprod* 2002;17:332–6.
131. Maughan 2006. Maughan Kl, Heim Sw, Galazka Ss. Preventing Postpartum Hemorrhage: Managing The Third Stage Of Labor. *American Family Physician*. 2006; 73(6):1025–8. [Pubmed: 16570736]
132. Hogerzeil, H.V. Instability Of (Methyl)Ergometrine In Tropical Climates: An Overview. *European Journal Of Obstetrics & Gynecology And Reproductive Biology* 69:25–29 (1996).
133. Nuguelis Razali , Ida Lilywaty Md Latar, Yoo Kuen Chan , Siti Zawiah Omar, Peng Chiong Tan. Carbetocin Compared To Oxytocin In Emergency Cesarean Section: A Randomized Trial. *European Journal Of Obstetrics & Gynecology And Reproductive Biology* 198 (2016) 35–39

134. B Nucci, Agm Aya, E Aubry, J Ripart (Professor) Carbetocin For Prevention Of Postcesarean Hemorrhage In Women With Severe Preeclampsia: A Before-After Cohort Comparison With Oxytocin. *Journal Of Clinical Anesthesia* (2016) 35, 321–325
135. Maria De Bonis, Michela Torricelli, Licia Leoni, Paolo Berti, Valentina Ciani, Rosa Puzzutiello, Filiberto Maria Severi & Felice Petraglia (2012) 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*, 25:6, 732-735
136. Attilakos G, Psaroudakis D, Ash J, Buchanan R, Winter C, Donald F, Hunt L, Draycott T. Carbetocin Versus Oxytocin For The Prevention Of Postpartum Haemorrhage Following Caesarean Section: The Results Of A Double-Blind Randomised Trial. *Bjog* 2010;117:929–936.
137. Ahmed Mohamed Maged, Abdelgany M. A. Hassan, Nesreen A. A. Shehata. Carbetocin Versus Oxytocin In The Management Of Atonic Postpartum Haemorrhage (Pph) After Vaginal Delivery: A Randomised Controlled Trial. *Arch Gynecol Obstet* (2016) 293:993–999
138. Carole-Anne Whigham, Alexandra Gorelik, Terrence E. Loughnan & Amar Trivedi (2016) 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*, 29:23, 3866-3869
139. Leiv Arne Rosseland Et Al. The Effects Of Oxytocin And Carbetocin Compared With Placebo. *Anesthesiology*, V 119 • No 3



140. F. Pizzagalli , J. Agasse, L. Marpeau. Comparaison Entre Carbetocine Et Oxytocine En Cours De Césarienne Dans La Prévention Des Hémorragies Du Post-Partum. *Gynecologie Obstetrique & Fertilité* 43 (2015) 356–360
141. Dansereau Et Al. Double-Blind Comparison Of Carbetocin Versus Oxytocin In Prevention Of Uterine Atony After Cesarean Section. *Am J Obstet Gynecol* Volume 180, Number 3, Part 1
142. Moertl M, Friedrich S, Kraschl J, Wadsack C, Lang U, Schlembach D. Haemodynamic Effects Of Carbetocin And Oxytocin Given As Intravenous Bolus On Women Undergoing Caesarean Delivery: A Randomised Trial. *BJOG* 2011;118:1349–1356
143. Franco Borruto. Alain Treisser. Ciro Comparetto. Utilization Of Carbetocin For Prevention Of Postpartum Hemorrhage After Cesarean Section: A Randomized Clinical Trial. *Arch Gynecol Obstet* (2009) 280:707–712