



T.C.

UFUK ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

**ELEKTİF SEZARYEN DOĞUMLARDA POSTPARTUM HEMORAJI
PROFLAKSİNDE KARBETOSİN VE OKSİTOSİNİN RENAL
ETKİLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Özgür ŞAHİN

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Gamze Sinem ÇAĞLAR

ANKARA 2018

ÖNSÖZ

Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'ndeki asistanlık eğitimi sürecimde mesleki bilgi ve deneyimlerinden faydalanma imkânı bulduğum, iyi bir kadın doğum uzmanı olmam konusunda üzerimde çok emeği olan tez danışmanı hocam Sayın Prof. Dr. Gamze Sinem Çağlar'a en içten minnet ve saygılarımı sunarım.

Asistanlık sürecimde hocalarım olan Sayın Prof. Dr. Sevim Dinçer Cengiz'e ve Anabilim Dalı Başkanımız Sayın Prof. Dr. Recai Pabuçcu'ya eğitimime, bilimselliğime ve hastalarımaya yaklaşım konusunda değerli katkılarından dolayı çok teşekkür ederim.

Bilgi ve deneyimleri ile bana her zaman destek olan Doç. Dr. Aslı Yarcı Gürsoy, Doç. Dr. Mine Kiseli, Doç. Dr. Emre Göksan Pabuçcu'ya katkılarından dolayı teşekkürü bir borç bilirim.

Sayın Doç.Dr.Perihan Ekmekçi'ye, Sayın Dr. Öğretim Üyesi Hakan Yılmaz'a, Sayın Dr. Öğretim Üyesi Baturay Kansu Kazbek'e, Sayın Dr. Engin Zafer Terzi'ye ve Sayın Dr. Nede Destina Kavak'a tezime olan katkıları nedeniyle en içten teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
ÖNSÖZ	I
İÇİNDEKİLER	II
KISALTMALAR VE SİMGELER DİZİNİ	IV
ŞEKİLLER DİZİNİ	VI
TABLolar DİZİNİ	VII
ÖZET	VIII
ABSTRACT	X
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Anne ölümleri	3
2.2. Erken PPH	5
2.2.1 Tanım	5
2.2.2 İnsidans	5
2.2.3 Etiyoloji ve Risk Faktörleri	6
2.2.4 Erken Postpartum Hemorajide Tanı	12
2.2.5 Erken Postpartum Hemorajide Profilaksi	13
2.2.6 Postpartum Hemoraji Profilaksisinde Uterotonikler	15
2.2.7 Erken Postpartum Hemorajide Yönetim	19
2.3. Geç Postpartum Kanamalar	25
2.3.1 Tanım	25
2.3.2 Geç Postpartum Kanama Yönetimi	25
3. MATERYAL VE METOD	26
3.1 Araştırma Yeri Ve Zamanı	25
3.2 Etik Kurul	26
3.3 Araştırmanın Tipi	26
3.4 Dahil edilme /çalışma dışı bırakma kriterleri	26
3.5 Preoperatif Değerlendirme	27
3.6 Anestezi Protokolü	28

3.7	Oksitosin Bolus ve İdame Dozunun Hazırlanışı	28
3.8	Karbetesin Bolus Dozunun Hazırlanışı	29
3.9	Uterotonik Uygulama Protokolü	29
3.19	İstatistiksel Analiz	32
4.	BULGULAR	33
5.	TARTIŞMA	43
6.	SONUÇ VE ÖNERİLER	50
7.	HASTA TAKİP FORMU	51
8.	KAYNAKLAR	52



KISALTMALAR VE SİMGELER DİZİNİ

ACOG	:	Amerika Obstetrik ve Jinekoloji Derneği (American College of Obstetricians and Gynecologists)
AOB	:	Acil Obsetrik Bakım
AQP	:	Aquaporin
BUN	:	Blood Urea Nitrogen
C/S	:	Sezaryen Doğum
DAB	:	Diyastolik arter basıncı
DIK	:	Dissemine İnvasküler Koagulasyon
DM	:	Diabetes Mellitus
DSÖ	:	Dünya Sağlık Örgütü
FBN1	:	Fibrilin-1
FGS	:	Ferriman Gallwey Skoru
FIGO	:	Uluslararası Jinekoloji ve Obstetrik Federasyonu (The International Federation of Gynecology and Obstetrics)
HELLP	:	Hemolysis - Elevated Liver Enzymes -Low Platelets
HT	:	Hipertansiyon
ICM	:	The International Confederation of Midwives
ITP	:	İdiyopatik trombositopenik purpura
IM	:	İntramüsküler
IU	:	İnternasyonal Ünite
IV	:	İntravenöz
KH	:	Kalp Hızı

KKT	:	Kontrollü Kord Traksiyonu
KVH	:	Kardiyovasküler Hastalık
NICHD	:	Ulusal Çocuk Sağlığı ve İnsan Gelişimi Enstitüsü (National Institute of Child Health and Human Development)
NIH	:	Ulusal Sağlık Enstitüsü (National Institutes of Health)
OAB	:	Ortalama arter basıncı
PGE1	:	Prostaglandin E1
PGE2	:	Prostaglandin E2
PO	:	Peroral
PPH	:	Postpartum Hemoraji
RANZCOG	:	Avustralya ve Yeni Zelanda Kraliyet Kadın Hastalıkları ve Jinekologlar Derneği (The Royal Australian and New Zealand College of Obstetricians and Gynaecologists)
RCOG	:	Kraliyet Kadın Hastalıkları ve Jinekologlar Derneği (The Royal College of Obstetricians and Gynaecologists)
SAB	:	Sistolik arter basıncı
SOGC	:	Kanada Kadın Hastalıkları ve Jinekologları Topluluğu (The Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada)
WHO	:	World Health Organization (Dünya Sağlık Örgütü)
VKİ	:	Vücut Kitle İndeksi
vWF	:	Von Willebrand factor

ŞEKİLLER DİZİNİ

- Şekil 1 : Türkiye de Doğrudan Anne Ölüm Nedenleri
Şekil 2 : Türkiye’de Yıllara Bağlı Anne Ölüm Oranları
Şekil 3 : Plasenta invazyon anomalileri
Şekil 4 : Uterus Kompresyon Sütürleri



TABLolar DİZİNİ

- Tablo 1 : DSÖ Bölgelere Göre Anne Ölüm Oranları
- Tablo 2 : Postpartum kanama için 4 T
- Tablo 3 : Uterin Atoni Sebepleri
- Tablo 4 : Doğumda uterotoniklerin kullanılmasının kanıt düzeyi
- Tablo 5 : Postpartum kanama profilaksisinde ilaç dozları
- Tablo 6 : Postpartum kanama tedavisinde kullanılan uterotonik ajan protokolleri
- Tablo 7 : Üçler Kuralına Göre Sezaryenlerde Oksitosin Uygulama Protokolü
- Tablo 8 : İntraoperatif uterotonik uygulama süreleri
- Tablo 9 : Uterin Tonus Skorlaması
- Tablo 10 : İntraoperatif hemodinami sınıflaması
- Tablo 11 : Çalışma gruplarının demografik özellikleri
- Tablo 12 : Preoperatif biyokimyasal parametreler
- Tablo 13 : İntraoperatif vital bulguların dağılımı
- Tablo 14 : Gruplarda uterin tonus skorları
- Tablo 15 : Gruplarda intraoperatif ek uterotonik ve uterin masaj gereksinimi
- Tablo 16 : Grupların fundal yükseklik ve ek uterotonik ihtiyacı
- Tablo 17 : İntraoperatif veriler
- Tablo 18 : Yenidoğan verileri
- Tablo 19 : Umblikal arterden kan gazı verileri
- Tablo 20 : Postoperatif veriler
- Tablo 21 : Gruplarda ilaca bağlı yan etki profilinin dağılımı

ÖZET

Giriş

Postpartum kanama profilaksisi için yaygın kullanılan ajan olan oksitosin ile ilgili, hem güvenlik hem de etkinlik adına literatürde birçok çalışma bulunmaktadır. Son zamanlarda, sentetik bir oksitosin türevi olan karbetosin ile de birçok çalışma yapılmıştır. Ancak, sıkça kullanılan bu ajanların yan etki profilleri olarak özellikle de renal etkileri açısından literatürde çalışma bulunmamaktadır. Bu çalışmanın primer amacı elektif uygulanmış sezaryen ile doğumlarda kanamayı önlemek amacı ile kullanılan oksitosin ve karbetosin etken maddeli iki uterotonik ajanın renal etkilerini araştırmaktır.

Materyal Metod

Prospektif randomize tek kör çalışmaya çalışmaya dahil edilme kriterlerini taşıyan ve sezaryen ile doğum yapan 100 hasta dahil edilmiştir. Hastaların gruplara randomizasyonunda kapalı zarf yöntemi kullanılmış, ve hastalar karbetosin (n=50) ya da oksitosin (n=50) grubuna dahil edilmiştir. Tüm hastaların demografik verileri, preoperatif-postoperatif kan ve idrar değerleri, hemodinamik verileri, intraoperatif ve postoperatif kanama miktarları, uterin tonus, uterin fundus yüksekliği parametreleri kaydedilmiştir. Bunların yanısıra her iki grupta ilaçların klinik yan etkileri kaydedilerek, iki grup karşılaştırılmıştır. Veriler, SPSS V20 ile analiz edilmiştir.

Bulgular

Karbetosin ve oksitosin gruplarına ait veriler karşılaştırıldı. Her iki grubun preoperatif demografik verileri ile serum ve idrar değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Grupların intraoperatif vital bulgularına bakıldığında karbetosin grubunda sistolik arter basıncının bazı anlardaki ölçümlerde daha yüksek olduğu, diyastolik arter basıncının bazı anlardaki ölçümlerde daha düşük olduğu ve nabız sayısının bazı anlardaki ölçümlerde daha düşük olduğu gözlemlendi. Bu değerler istatistiksel anlamlı farklılık olarak kaydedildi. İki grupta da uterin tonus durumu benzer bulunurken, karbetosin grubunda intraoperatif 9. ve 12. dakikada uterin tonus daha yüksek bulundu. Aynı zamanda intraoperatif dönemde ek uterotonik ve uterin masaj gereksinimi oksitosin grubunda daha fazla olmakla birlikte bu durum istatistiksel anlamlı

farklılığa ulaşmadı. Oksitosin grubundaki hastalarda hesaplanan intraoperatif kan kaybının istatistiksel anlamlı oranda daha fazla olduğu gözlemlendi. Postoperatif 2. saatte yapılan ölçümlerde ölçülen ve gözlenen kan kayıplarının oksitosin grubunda daha fazla olduğu gözlenirken, 24. saatte yapılan ölçümlerde kan kayıplarında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı bulundu. Postoperatif idrar sodyumunun 2. ve 24. saat ölçümlerinde karbetosin grubunda daha yüksek olduğu istatistiksel anlamlı farklılık olarak kaydedildi. İdrar osmolalitesinin oksitosin grubunda karbetosin grubuna göre 2. ve 12. saatte daha yüksek olduğu istatistiksel anlamlı farklılık olarak kaydedildi. Oksitosin grubunda postoperatif BUN seviyesinin 12. ve 24. saatte yapılan ölçümlerde karbetosin grubuna göre daha yüksek olduğu gözlemlendi. Ayrıca karbetosin grubunun kan osmolalite değerlerinin 2., 12. ve 24. Saatte yapılan ölçümlerde oksitosin grubuna göre daha yüksek olduğu istatistiksel anlamlı farklılık olarak kaydedildi. Karbetosin grubunda postoperatif ek uterotonik gereksinimi olmazken, oksitosin grubu için 2., 12. ve 24. saatte ek uterotonik gereksinimi olmuştur, bu durum 2. ve 12. saatte istatistiksel anlamlı farklılık olarak kaydedildi. Oksitosin grubunda kusma ve palpasyon, karbetosin grubunda ise göğüs ağrısı ve kserostomi yan etkilerinin daha fazla olduğu istatistiksel anlamlı farklılık olarak kaydedildi.

Sonuç

Sonuç olarak bu çalışmada elde edilen veriler ile oksitosin ve karbetosinin PPH önlenmesinde güvenli ve etkin ajanlar olduğu görülmektedir. Her iki ilaç da burada bahsedilen dozlarda renal parametrelerde fizyolojik sınırlarda kalmak üzere minimal değişikliklere neden olmaktadır. Bununla birlikte sezaryen doğumlarda postpartum hemoraji profilaksisinde karbetosin daha az ek uterotonik ihtiyacı ve daha az kan kaybı ile ilişkili olup yan etki profilinin oksitosine benzer olması ve olumlu renal etkileri nedeniyle güvenilir bir seçenektir.

ABSTRACT

Introduction

Many studies can be found in the literature concerning the efficacy and safety of oxytocin, which is widely used for the prophylaxis of postpartum hemorrhage. In recent times, numerous studies have been performed using carbetocin, which is a synthetic oxytocin analogue. However, there are no studies concerning the adverse effects, mainly renal effects of these widely used agents. The primary aim of this study is to investigate the renal effects of oxytocin and carbetocin for the prevention of bleeding in elective cesarean sections.

Material and Method

A hundred patients meeting the inclusion criteria undergoing cesarean section have been included in this prospective randomized single blind study. Closed envelope method have been used for the randomization of the patients and they have been assigned to carbetocin (n=50) or oxytocin (n=50) groups. Demographic data, preoperative and postoperative blood and urine values, hemodynamic data, amount of intraoperative and postoperative blood loss, uterine tonus and uterine fundus heights have been recorded for all patients. Additionally, clinical side effects of both agents have been recorded and compared. Data have been analyzed using SPSS V20.

Results

Data from carbetocin and oxytocin groups have been compared. There was no significant difference concerning preoperative demographic data and serum and urine values for both groups. Concerning intraoperative vital signs, systolic artery pressure was higher at some measurement times, diastolic artery pressure was lower at some measurement times and heart rate was lower at some measurement times. The difference for the values was statistically significant. While uterine tonus was similar for both groups, it was higher in the intraoperative 9 and 12th minutes in the carbetocin group. Although need for uterine massage and additional uterotonics was higher in the oxytocin group in the intraoperative period, this difference was not statistically significant. The amount of blood loss in the oxytocin group was significantly higher in the oxytocin group. While the amount of observed and calculated blood loss was higher in the oxytocin group at the 2nd postoperative hour, the measurements in the 24th hour did not show a statistically significant difference. The amount of urinary sodium was

significantly higher in the carbetocin group in the postoperative 2 and 24th hours. Urine osmolality was significantly higher in the oxytocin group compared to oxytocin group in the 2 and 12th postoperative hours. BUN levels were significantly higher in the oxytocin group in 12 and 24th postoperative hours compared to carbetocin group. Additionally, blood osmolality was higher in the carbetocin group in 2, 12 and 24th hours in statistically significant manner. While no patients needed additional uterotonics in the carbetocin group, there was a significant need for additional uterotonics in the oxytocin group at 2, 12 and 24th hours and this difference was statistically significant at 2 and 12th hours Vomiting and palpitation was more frequent in the oxytocin group while chest pain and xerostomia was more frequent in the carbetocin group.

Conclusion

Data obtained from this study reveal that both oxytocin and carbetocin are safe and efficient agents for the prevention of PPH. Both agents cause minimal changes within physiologic limits on renal function within the dose range described here. On the other hand, carbetocin is associated with less need for additional uterotonics and less blood loss in the prophylaxis of postpartum hemorrhage in cesarean sections and it is a safe choice considering a lower adverse effect profile and positive renal effects.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Postpartum dönem; plasentanın çıkarılmasından başlayan ve bütün sistemlerin, özellikle üreme organlarının gebelik öncesi duruma döndüğü altı haftalık süreyi kapsar [1]. Postpartum hemoraji sınıflandırması kanamanın başlama zamanı ve doğum şekline göre de yapılabilir. Dünya Sağlık Örgütü'nün tanımına göre;

Erken (Primer) PPH: Doğum sonrası ilk 24 saatte genital yapılardan kaynaklanan ve 500 ml'yi aşan kanamadır [2].

Geç (Sekonder) PPH: Doğumdan sonraki 24 saat ile 6 hafta arasındaki sürede oluşan kanamadır.

Tanımlanan miktardaki kanamayı sağlıklı bir kadın için rahatlıkla tolere edilebilirken, daha fazla miktarlarda kanamalarda özellikle anemi ya da ek bir sorunu olan kadınlarda mortalite ve morbidite görülebilmektedir [3]. Klinik olarak bakıldığında, erken PPH'da hedef hemodinamik stabiliteyi sağlayabilmek iken, geç PPH ise septisemi açısından daha risklidir.

PPH için risk faktörleri uzamış doğum, ciddi anemi, eklampsi, antepartum kanama, intrapartum kan kaybı, daha önceden PPH geçirmiş olmak, polihidroamniyoz, zorlu doğum olarak sıralanabilir [4, 5]. PPH riskinin önüne geçmek için doğumun üçüncü evresinin iyi yönetilmesi gerektiği vurgulanmıştır [6]. Yönetimde proflaktik uterotonik ajanlar, umbilikal kordun hızlı bir şekilde klemplenmesi, KKT ile plasentanın çıkarılması kullanılabilir [7].

Tarihsel olarak ilk kullanılan uterotonik ajanlar ergot alkaloidleridir. Bunu oksitosin ve prostoglandinler ile oksitosinin daha uzun etkili bir türevi olan karbetosin takip etmiştir. Uterotoniklerin kullanımı her üç hastadan ikisinde kanama riskini etkin olarak önlemektedir [8]. Oksitosin, uterotonik ajan olarak en yaygın kullanılan ajandır ve PPH insidansını azalttığı kanıtlanmıştır [7]. Oksitosin düşük dozlarda kullanıldığında doğum sırasında oluşan ritmik uterus kontraksiyonlarından frekans, kuvvet ve süre bakımından ayırt edilemeyen kontraksiyonlara neden olur; ancak daha yüksek dozlarda, tetanik uterin kontraksiyonlara neden olur. Oksitosinin dezavantajı kısa ömürlü (ortalama 3-5 dakika) olmasıdır [3]. Karbetosin, oksitosinin yeni ve uzun etkili sentetik bir analogudur

ve oksitosine göre daha uzun etkilidir. Karbetosin yarı ömrü yaklaşık olarak 40 dakikadır [3]. Karbetosin, intravenöz enjeksiyondan sonra iki dakika içinde sürekli uterus kasılmalarına yol açar; bu süreklilik yaklaşık altı dakika sürer ve bunu 60 dakika boyunca devam eden ritmik kasılmalar izler. Oksitosin infüzyonuyla karbetosini karşılaştıran çalışmalar, doğum sonu kanamaları azaltmada karbetosinin de etkili bir ajan olduğunu göstermişlerdir [3]. Karbetosin, oksitosinin periferdeki tüm reseptörlerine bağlanarak aynı etkileri göstermektedir. Karbetosin ve oksitosinin etkinlikleri ve yan etki profillerini karşılaştıran birçok çalışma yapılmıştır. Ancak bu ajanların renal etkileri ile ilgili bir çalışma bildiğimiz kadarıyla mevcut değildir.

Bu çalışmanın primer amacı sezaryen ile doğumlarda kanamayı önlemek amacı ile rutinde kullanılan oksitosin ve karbetosin etken maddeli iki uterotonik ajanın renal etkilerini araştırmak ve karşılaştırmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

1. Anne Ölümleri

Anne ölümü, bir kadının gebelik sürecinde, doğumda veya gebeliğin sonlanmasından sonraki 42 gün içerisinde, gebeliğin süresine ve yerine bakılmadan, gebelik durumuna veya sürecine bağlı (doğrudan) ya da bunların şiddetlendirdiği (dolaylı) ancak tesadüfi olmayan nedenlerden kaynaklanan ölümdür.

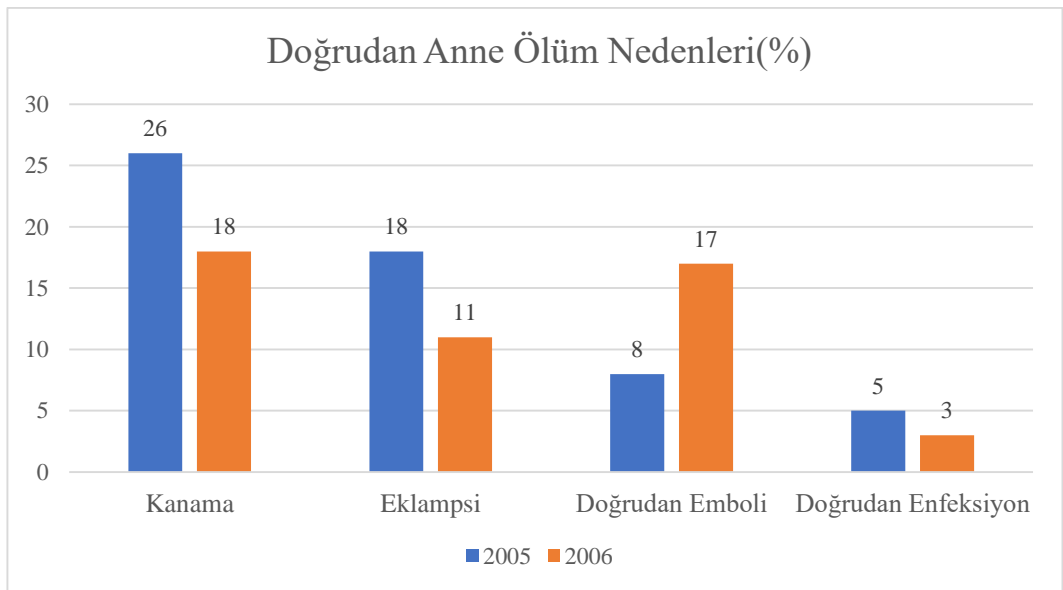
Tüm anne ölümlerinin %25-33'ünden PPH sorumludur [6-8]. Dünyada her yıl 289,000 anne ölümü olduğu tahmin edilmektedir. Anne ölümlerinin büyük bir bölümü beş obstetrik komplikasyona bağlıdır. Bunlar kanama (%25), enfeksiyon (%15), gebeliğe bağlı hipertansiyon (%12), sağlıksız düşük (%13) ve engellenmiş doğum (%8) olarak sayılabilir [9].

Her ülke ve toplumda gebelerde komplikasyon gelişme riski vardır. Ancak, gelişmiş ülkelerdeki vakalar anne ölümlerinin sadece %1'ini oluştururken, vakaların %95'i Afrika ve Asya ülkelerinde gerçekleşmektedir (Tablo1) [10]. Bunun sebebi ise gelişmekte olan ülkelerdeki gebelerin zamanında uygun tedavi alamamalarından kaynaklanmaktadır. Anne ölümünün yüksek olduğu ülkelere bakıldığında fakirlik, eğitimsizlik, kadının statüsündeki düşüklük, hijyen ve beslenmedeki eksiklikler, ulaşım ve uygun tıbbi bakımı almadaki yetersizlikler şeklinde birçok problem sayılabilir [11]. Günümüzde gebelikte ve doğumda önlenebilir nedenlere bağlı ölümün ve sakatlığın yaşanması kabul edilemez [12, 13].

Tablo 1: DSÖ Bölgelere Göre Anne Ölüm Oranları [10].

DSÖ Bölgesi	Anne Ölüm Oranı (100000)
Afrika	500
Amerika	68
Güneydoğu Asya	190
Avrupa	17
Doğu Akdeniz	170
Batı Pasifik	45
Dünya Geneli	210

Türkiye’de her yıl 1.780.000 gebelik, 1.378.000 canlı doğum, 201.000 isteyerek düşük, 178.000 kendiliğinden düşük, 23.000 ölü doğum meydana gelmektedir [14]. Ülkemize ait ana ölüm nedenlerine bakıldığında; gebe kadınların %58.4’ü doğrudan, %15.8’i ise dolaylı nedenlere bağlı olarak ölmüştür [15]. Doğrudan nedenler arasında yer alan kanama %18 oranında, gebeliğe bağlı hipertansiyon %11, enfeksiyon %3, emboli, cerrahi komplikasyonlar, uterus rüptürü gibi diğer doğrudan nedenler ise %17 oranında tespit edilmiştir (Şekil 1). [15].



(Şekil 1)

Anne ölümlerini azaltmak için geliştirilecek müdahaleler gebe kalan kadının gebelik veya doğuma ait ciddi bir komplikasyon deneyimi yaşama olasılığını, komplikasyon yaşayan gebelerde de ölüm olasılığını azaltmasına yönelik olmalıdır [16, 17]. Bu anlamda tüm dünyada kabul edilen AOB, anne ölümlerinin büyük oranda sorumlusu olan doğrudan obstetrik komplikasyonlara odaklanmıştır [18]. Kanama, ilerlemeyen eylem, güvensiz düşük, eklampsi ve enfeksiyon gibi sık görülen obstetrik ölüm nedenlerinin yönetiminde AOB hizmetlerine ulaşılabilirlik önemlidir [19].

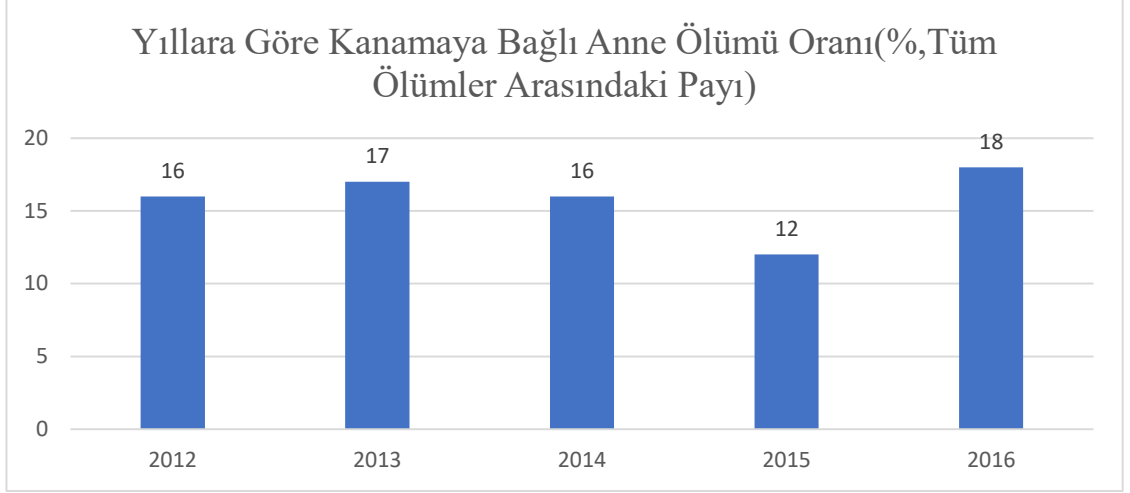
2. Erken PPH

2.2.1. Tanım

DSÖ'nün tanımına göre, normal doğumu takiben 500 ml ve sezaryen ile doğumu takiben 1000 ml'yi aşan kan kaybı erken PPH olarak tanımlanabilir [3]. ACOG ise PPH'yi doğum öncesi ve sonu arasında hematokrit oranında %10'dan fazla azalma veya eritrosit transfüzyonu gereksinimi olarak tanımlamaktadır [20]. PPH, annedeki önemli morbidite ve mortalite sebeplerinden biridir. Aynı zamanda PPH, doğum sonrası yoğun bakım ihtiyacının en sık görülen sebebidir [21].

2.2.2. İnsidans

PPH doğumların %10-15'inde görülürken [22], farklı kaynaklara göre rakamlar değişse de PPH dünyada maternal mortalite ve morbiditenin en sık sebebidir [23]. Türkiye'de görülen doğrudan anne ölümlerinin başında postpartum kanamalar gelmektedir. Kanamaya bağlı anne ölümlerinin yıllar içerisinde artış eğilimi olduğu görülmektedir (Şekil 2). Türkiye Ulusal Anne Ölümleri 2005 çalışmasına göre PPH insidansı ülkemizde %8 olarak bulunmuştur [24].



(Şekil 2)

2.2.3. Etiyoloji ve Risk Faktörleri

Primer PPH'nın en sık sebebi uterin atonidir. Uterin atoni, PPH'ların %80'inden sorumludur. Postpartum kanamaların %30-50'si gözden kaçırılmakta ve tanı koyma süreci gecikmektedir [11, 20]. Postpartum kanamalara vajinal doğum sonrasında rastlansa da, histerektomi gerektiren vakalar genellikle önceden sezeryan geçiren hastaların tekrarlayan sezaryen operasyonları sırasında görülmektedir [4]. 40 yıldan uzun süreli yapılan bir gözlemsel çalışmanın verileri, elektif tekrarlayan C/S yapılan hastaların %30'unda 1000 ml'den fazla kan kaybı olduğunu göstermiştir [4]. Postpartum kanama sebebi olarak önceden sezaryeni olan kadınlardaki plasentanın invazyon anomalilerinin (plasenta accreta, increata, percreata) olduğunu gösteren birçok çalışma mevcuttur [23, 25].

Postpartum kanama etiyojisi temel olarak 4 ana başlık altında incelenebilir. Bu başlıklar kısaca İngilizce başlıklarla '4 T' olarak ifade edilir [26]. (Tablo 2)

1-Tone (Tonus)

2-Tissue (Doku)

3-Trauma (Travma)

4-Thrombosis disorders (Pıhtılaşma bozuklukları)

Tablo 2. Postpartum kanama için 4 T [27].

4 T	Neden	Yaklaşık İnsidans(%)
Tone	Atonik uterus	70
Trauma	Laserasyon, hematoma, inversiyon, rüptür	20
Tissue	Plasenta retansiyonu, invaziv plasenta	10
Thrombin	Koagulopatiler	1

Postpartum kanamanın risk faktörleri incelendiğinde: antepartum kanama, indüklenmiş doğum eylemi, makrozomik fetus, maternal anemi, maternal obezite, çoğul gebelik, primiparite ve uzamış doğum eylemi olarak sayılabilir [27].

2.2.3.1. Tonus

Postpartum kanamaların en sık nedeni uterin atonidir (%80 civarı). Risk faktörleri arasında çoğul gebelik, iri fetüs, polihidroamnios gibi uterusun aşırı gerilmesi ile birlikte olan durumlar, uzamış doğum eylemi, yüksek parite, hızlı doğum eylemi, koryoamnionit varlığı, oksitosinle başlatılan ya da hızlandırılan doğum eylemi, myoma uteri ve plasenta previa gibi kontraksiyonun uyumsuz olduğu durumlar veya plasenta dekolmanı gibi myometriuma aşırı kanamanın olduğu durumlar, önceki gebeliklerde uterin atoni öyküsü ve uterusu gevşeten bazı genel anestezipler (halojenli hidrokarbonlar) sayılabilir [28] (Tablo 3).

Tablo 3. Uterin Atoni Sebepleri

Uterusun Aşırı gerilmesine bağlı olanlar	Diğer sebepler
Makrozomi	Uzamış doğum eylemi
Polihidramnios	Doğum indüksiyonu
Çoğul gebelikler	Grandmultiparite
Fetal anomaliler (hidrosefaliler)	Hızlı doğum
	Koryoamnionit
	Maternal obezite

2.2.3.2. Doku

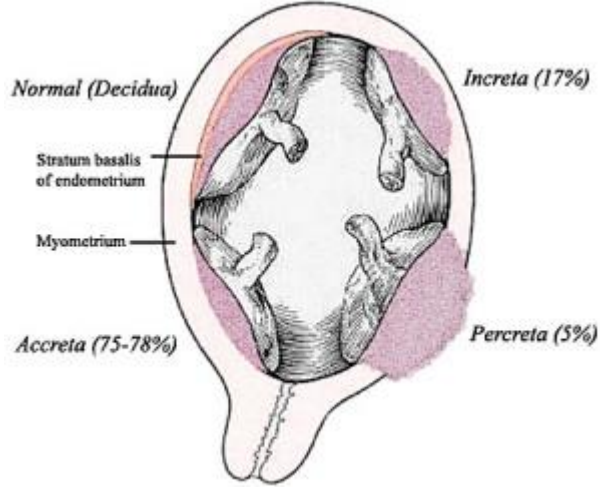
2.2.3.2.1. Plasenta Retansiyonu

Plasenta Retansiyonu tanısı ve doğumun uzamış üçüncü evre tanısı koymak için kabul edilen eşik süre 30 dakikadır. Retansiyone plasentaların %42'si bundan sonra 30 dakika içinde spontan olarak çıkarken, çok az bir kısmı da birinci saatten sonra spontan olarak çıkmaktadır [29, 30]. Doğumun üçüncü evresinde 30. dakikadan sonra PPH riskinde anlamlı artış olur ve bu nedenle 30. ile 60. dakikalar arasında plasentanın çıkarılması için acele edilmelidir [31]. Bir diğer durum ise genellikle hızlı uterin kontraksiyonların sağlanması için fetusun çıkışını takiben kord klemplenince I.V. ergometrin verilmesine bağlı oluşur. İntravenöz ergometrin tedavisi plasental ayrılmanın olduğu zamanda serviksin kapanmasına ve böylece plasentanın sıkışmasına neden olur [32]. Sıkışmış plasentanın çıkarılması servikal dilatasyonu destekleyen kord traksiyonu ile sağlanır. İntravenöz gliseril-trinitrat (100-200 µg) kısa etkili bir tokolitik ajan olarak etkili ve güvenlidir ve genel anestezi ihtiyacını ortadan kaldırır [33].

2.2.3.2.2. Plasenta invazyon anomalileri (akreata, inkreata, perkreata)

Plasentanın tamamının veya bir kısmının uterusu invazyonu olarak tanımlanır.

- **Plasenta Akreata:** Plasentanın uterusu desidua bazalis yokluğunda anormal yapışması durumuna plasenta akreata adı verilir. Koryonik villuslar desidua içinde sınırlanmak yerine myometriuma ulaşırlar. Olguların %80'ini oluşturur.(34)
- **Plasenta İnkreata:** Myometrium içine yaygın villus invazyonu görülmesidir. Olguların %15'ini oluşturur [34].
- **Plasenta Perkreata:** Plasentanın myometrium ve uterin serozayı invaze etmesine ve bazı durumlarda çevre organlara (mesane gibi) invaze olmasına plasenta perkreata adı verilir [35]. Villuslar uterusun serozal yüzeyine ulaşır veya serozal yüzeyi geçer. Olguların %5'ini oluşturur [34].



Şekil 3: Plasenta invazyon anomalileri [36].

2.2.3.2.3. Bağ doku hastalıkları

Ehler-Danlos Sendromu, Gaucher Hastalığı, Osteogenesis İmperfekta, Marfan Sendromu gibi patolojiler PPH insidansını artırmaktadır [37, 38]. Marfan Sendromu, sık görülen otozomal dominant geçişli bir bağ doku hastalığıdır ve prevalansı 1/3000-5000'dir [38]. Marfan Sendromu'nun nedeni 15.kromozomun uzun kolundaki Fibrilin-1 (FBN1) gen mutasyonudur [39]. Ehler-Danlos Sendromu, cilt hiperelastisitesi gibi bağ dokusundaki birçok değişiklikle karakterizedir. Hastalık klinik ve genetik yapıdaki defektlere bağlı olarak 10 gruba ayrılmış olup arterlerde inmeye veya kanamaya neden olan güçlü bir rüptür eğilimi vardır [40]. Bazıları otozomal dominant, bazıları otozomal resesif, bazıları ise X'e bağlı geçiş gösterir [38]. Bu sendromun postpartum kanama ve uterus rüptürüne zemin hazırladığı bilinmektedir [40]. Genelde Ehler-Danlos'lu gebelerde erken membran rüptürü, preterm doğum, antepartum ve postpartum kanama sıklığı artmıştır [41].

2.2.3.3. Travma

2.3.3.1. Uterin Rüptür:

Rüptür komplet veya inkomplet olabilir [42]. Komplet uterus rüptürü yani myometrium ve uterin serozanın tüm katlarının yırtılması nadir bir obstetrik komplikasyondur. En sık sebebi, özellikle gelişmiş ülkelerde daha önceki sezaryen skarına bağlı oluşan rüptürdür. Daha  nceki alt segment sezaryen skarının %0,25-0,5; klasik sezaryendeki vertikal skarın ise %3-4 rüptür riski vardır [43].

Rüptür için predispozan diğer faktörler arasında myomektomi öyküsü, eksternal sefalik versiyon, operatif vajinal doğum, travma, oksitosin kullanımı, multiparite ve travayda duraklama yer alır [44, 45]. Travmatik rüptürün ise diğer nedenleri forseps ile zorlu doğum, makat ekstraksiyonu ve hidrosefali gibi beklenmedik fetal büyüklüklerdir. Multipariteli kadınlarda spontan rüptür olasılığının daha fazla olduğu bilinmektedir [46].

Tanıdan şüphelenildiğinde acil laparotomi yapılmalıdır. Mümkünse uterusu primer onarım yapılır, aksi halde histerektomi yapılmalıdır.

2.2.3.3.2. Alt Genital Yol Travması

Uterus kontrakte ise, plasenta ayrılmışsa ve ayrılma tamsa devam eden kanamanın muhtemel nedeni genital yoldaki travmadır. Hasta litotomi pozisyonunda, uygun analjezi veya anestezi ile hazırlanıp, vulva-vajen-serviks muayenesi kanamaya neden olacak mevcut laserasyonlar için yapılmalıdır [47].

2.2.3.4. Pıhtılaşma Bozuklukları

Karaciğer hastalıkları, otoimmün hastalıklar, kalıtımsal vaskülitler, trombosit veya koagülasyon faktörlerinin eksikliği veya tıbbi nedenlerle antikoagülan kullanımı durumlarında koagülasyon bozukluğu olabilir. Bu durumda kanama yalnızca cerrahi önlemlerle durdurulamaz. Acil cerrahiden önce altta yatan koagülopati düzeltilmelidir.

En sık görülen koagülopatiler; Von Willebrand Hastalığı, Faktör 2, 7 ve 10'un konjenital eksikliği, trombositopeniler ve Dissemine Intravasküler Koagülasyon (DİK) olarak tanımlanabilir [48].

2.2.3.4.1. Von Willebrand Hastalığı

Kalıtımsal koagülopatiler içinde en sık görülendir. Tüm popülasyonda görülme sıklığı %1'dir. Von Willebrand hastalığında akılda tutulması gereken nokta Faktör 8c seviyelerinin laboratuvar olarak düzeltilmesine rağmen klinik hemostaz sağlanamayabileceğidir. Konjenital koagülopatisi olan hastalar hematoloji kliniği ile koordine yönetilmelidir.

İlk prenatal muayenede hasta ve ailesinde anormal kanama öyküsü olup olmadığı öğrenilmelidir. Menoraji, minör travma, cerrahi ya da dental girişimler sırasında veya sonrasında durdurulamayan kanamalar sorgulanmalıdır [48, 49].

2.2.3.4.2. Diğer Koagülasyon Bozuklukları

Faktör 2, 7 ve 10'un konjenital eksiklikleri yanı sıra, Hemofili A (Faktör 8 eksikliği), Hemofili B (Faktör 9 eksikliği), Hemofili C (Faktör 11 eksikliği) genetik geçişli koagülasyon bozukluklarıdır [50]. Koagülasyon bozuklukları; DİK, amniyotik sıvı embolisi, plasenta dekolmanı, uzamış missed abortus, sepsis, şiddetli preeklampsi ve HELLP sendromuna bağlı olarak görülebilir.

2.2.3.4.3. Trombositopeniler

Gestasyonel trombositopeni platelet sayısının 150.000/uL altında olmasıdır ve insidansı %4-7 arasındadır [51]. Bernard Soulier Sendromu, şiddetli trombosit disfonksiyonuna neden olan trombosit membran glikoproteininin (GPIb/IX) yokluğu ile karakterizedir. İdiyopatik trombositopenik purpura (ITP)'ya genellikle doğrudan bir veya birden fazla

sayıdaki trombosit glikoproteinine karşı gelişen IgG kompleksleri neden olur [52]. Trombositik trombositopenik purpura ise trombositopeni, ateş, nörolojik bozukluk, renal bozukluk ve hemolitik anemi birlikteliğiyle tanımlanabilir [53]. Renal tutulumunun ön planda olduğu ve daha az nörolojik yakınmanın görüldüğü tablo ise Hemolitik Üremik Sendrom olarak tanımlanmaktadır [47].

2.2.3.4.4. Dissemine İntravasküler Koagülasyon (DIK)

DIK, anormal bir koagülasyon ve fibrinolizis döngüsü olarak gelişebilir. Koagülasyon, doku hasarından kaynaklanan tromboplastin tarafından ekstrinsek yolla ve olasılıkla endotel bütünlüğü kaybolduğunda kollajen ve diğer doku bileşenlerinin neden olduğu intrinsek yolla aktive olabilir. Doku faktörü salınır ve Faktör 7 ile kompleks oluşturur. Bu sırayla Tenaz (Faktör 9) ve Protrombinaz (Faktör 10) komplekslerini aktive eder. Sonuç olarak neredeyse her organ sistemindeki küçük damarlarda fibrin birikimi gerçekleşir. Ancak bu durum nadiren organ yetmezliğine neden olur. Küçük damarlar fibrinolizis sayesinde korunurlar. Koagülasyon, fibrin monomerleri salgılatır. Bu monomerler, plazmin salınımını sağlayan doku plazminojen aktivatörü ve plazminojen ile birleşir. Plazmin, bir seri fibrinojen-fibrin türevi oluşturmak üzere sırasıyla fibrinojeni, fibrin monomerlerini ve fibrin polimerlerini parçalar. Bunlar, D-dimerler de dahil fibrin yıkım ürünleri ya da fibrin parçalanma ürünleri olarak bilinirler ve immüno-assaylerle ölçülürler. Tüketimin ve fibrinolizisin bu patolojik döngüsünde, değişen miktarlarda koagülasyon faktörleri ve trombositler tükenir. Bunun sonucunda kanama kaçınılmazdır [48].

2.2.4. Erken Postpartum Hemorajide Tanı

Postpartum kanamanın tanısı net olmalıdır. Uterin atoni ve genital sistem laserasyonlarının ayrımı altta yatan risk faktörleri ve uterusun durumuna göre belirlenir. Özellikle makrozomik doğumlardan sonra kanama nedeni hem atoni hem de travma olabilir. Kanama, sert ve iyi kontrakte bir uterusu rağmen devam ediyorsa kanamanın

nedeni büyük olasılıkla laserasyonlardır. Ayrıca parlak kırmızı renkli kan laserasyonlardaki arteriyal kanamayı gösterir.

Plasenta akreatada antepartum kanama siktir ve genellikle eşlik eden plasenta previa'ya bağlıdır. Birçok olguda plasenta akreata doğumun üçüncü evresine kadar tanınmaz. Doğum öncesi plasenta akreata tanısında transvajinal ultrason kullanılabilir. Manyetik Rezonans (MR) görüntüleme akreata yönünden güçlü klinik kuşku varsa sonografiye ek olarak kullanılır. Plasenta akreata düşündüreren üç MR görüntüleme bulgusu;

1. Uterin kabarıklık,
2. Plasentada heterojen sinyal yoğunluğu
3. Ağırlıklı görüntülemelerde koyu interaplasental bantların bulunması olarak tanımlanmıştır [54].

2.2.5 Erken Pospartum Hemoraji Profilaksisi

Yapılan çeşitli çalışmalarda doğum eyleminin 3. evresinin aktif yönetimi ile ciddi postpartum kanama (>1000 ml) ve anemi riskinin azalttığı bildirilmiştir. Bu nedenle doğum eyleminin üçüncü evresinin uygun yönetimi postpartum kanamanın önlenmesi amacıyla önemlidir [55]. Doğumda uterotonik kullanımı kanıt düzeyi ile Tablo 4'te belirtilmiştir.

Tablo 4: Doğumda uterotoniklerin kullanılmasının kanıt düzeyi [11].

ÖNERİ	KANIT DÜZEYİ
PPH'lerin önlenmesi için tüm doğumların üçüncü evresinde uterotoniklerin kullanımı tavsiye edilir.	Orta kalitede kanıtlara dayalı güçlü öneri
PPH'nin önlenmesi için uterotonik ilaç olarak oksitosin(10IU,IV/IM) kullanımı önerilir.	Orta kalitede kanıtlara dayalı güçlü öneri
Oksitosin kullanılmadığı durumlarda, diğer enjektabl uterotonik ajanlar (eğer uygunsa ergometrin/metilergometrin yada oksitosin ve ergometrinin uygun kombinasyonu) yada oral misoprostol (600 mikrogram) tavsiye edilir.	Orta kalitede kanıtlara dayalı güçlü öneri
Yetkili doğum görevlilerinin olmadığı ve oksitosin kullanılmadığı durumlarda, PPH'nin önlenmesi için diğer sağlık görevlileri tarafından misoprostol (600 mikrogram PO) kullanılması tavsiye edilir.	Orta kalitede kanıtlara dayalı güçlü öneri
Sezeryande PPH'nin önlenmesi için oksitosin (I.V. ya da I.M.) uterotonik ilaç önerilir.	Orta kalitede kanıtlara dayalı güçlü öneri
PPH'nin tedavisi için uterotonik ilaç olarak intravenöz oksitosinin tek başına kullanılması önerilir.	Orta kalitede kanıtlara dayalı güçlü öneri
I.V. oksitosine ulaşılamaz veya kanama oksitosine cevap vermez ise I.V. ergometrin kullanımı, oksitosin-ergometrin uygun dozu ya da prostoglandin (dil altı misoprostol 600 mikrogram içeren) önerilir.	Düşük kalitede kanıtlara dayalı güçlü öneri
PPH'li kadınlarda başlangıçta I.V. sıvı tedavisi için izotonik kristaloid kullanımı önerilir.	Düşük kalitede kanıtlara dayalı güçlü öneri
Oksitosin ve diğer uterotonikler kanamayı durdurmada başarısızsa ya da kanamanın kısmen travmaya bağlı olduğu düşünülüyorsa PPH'nin tedavisinde traneksamik asit kullanımı önerilir.	Orta kalitede kanıtlara dayalı zayıf öneri

Postpartum kanamanın önlenmesi ve yönetiminde kanama riski yüksek olan hastalar belirlenmeli ve bu hastalara antenatal dönemde demir desteği verilmeli, kan ve kan ürünleri hazırlanmalı, intrapartum dönemde intravenöz girişim olanakları hazır tutulmalı, anestezi ve yoğun bakım üniteleri bilgilendirilmeli ve hastaların gerekli durumlarda üçüncü basamak merkezlere sevki yapılmalıdır [56]. Erken PPH nedeni olan postpartum atoninin erken tanınması amacıyla uterin tonusun abdominal yolla değerlendirilmesi önerilmektedir [11]. Olası yenidoğan faydaları nedeniyle geç kord klempleme önerildiği için, günümüzde üçüncü evrenin aktif yönetiminde bebek asfiktik değil ise erken kord klempleme önerilmemektedir [57].

Yönetimin esası uterotonik ajanların rutin kullanımudur. Doğum eyleminin 3. evresinde uterotonik ajanların kullanımının postpartum kanama riskini yaklaşık % 40 azalttığı bildirilmiştir. Ayrıca rutin profilaktik uterotonik kullanımı bu ajanların teröpotik dozda kullanım ihtiyacını da azaltmaktadır [58]. Ancak optimal uterotonik ajan ve doz protokolü belirlenmemiştir. World Health Organization (WHO), The International Confederation of Midwives (ICM) ve The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) tarafından, araştırma sonuçları ve uzman görüşleri dikkate alınarak hazırlanan rehberler, PPH'nın önlenmesine yönelik en güncel kanıta dayalı uygulamaları içermektedir. [11, 59].

2.2.6. Postpartum Hemoraji Profilaksisinde Uterotonikler

PPH profilaksisinde kullanılan uterotonik ajanlar; oksitosin, ergometrin, misoprostol (PGE1) ve diğer prostaglandinler [PGE2, 15-metil-PGF2 (PGF2)]'dir. DSÖ'nün PPH'lerin önlenmesine ilişkin uterotonik ilaç kullanımına yönelik önerileri Tablo 5'de verilmiştir [11]

Tablo 5. Postpartum kanama profilaksisinde ilaç dozları [60]

Uterotonik	T.C.SAĞLIK BAKANLIĞI	RCOG	SOGC	WHO
Oksitosin	10 IU,im	5 IU, yavaş iv, sezeryan ile doğum 5 IU, im, vajinal doğum	10 IU, im	10 IU, im/iv
Ergot türevleri	0,2 mg. , im	0,5 mg ergometrin/5 IU oksitosin,im	0,2 mg im	0,2 mg, im
Misoprostol	600 mcg, po	-	600-800 mcg, po/sublingual/rektal	600 mcg, po
Karbetesin	-	-	100 mcg, yavaş iv	-

- **Oksitosin:** Özellikle uterus atonisinin önlenmesi ve tedavisinde ayrıca uterin tonusun devamının sağlanmasında evrensel olarak kabul edilen ilk seçenek olarak görülmektedir. PPH profilaksisinde oksitosinin, etkisinin hızlı başlaması, kan basıncını yükseltmemesi, plasenta retansiyonuna yol açmaması ve 3. evreyi uzatmaması nedeni ile risk faktörü olmayan hastalarda klasik olarak doğumu takiben, İ.M. 10 IU olarak uygulanması önerilmektedir. İntravenöz veya intramuskuler yoldan kullanılabilir; uygulama şekillerinin birbirlerine üstünlüğü gösterilememiştir. ACOG ve RANZCOG (Avustralya ve Yeni Zelanda Kraliyet Kadın Hastalıkları ve Jinekologlar Derneği) kılavuzları oksitosin için doz veya kullanım yolu belirtmemektedir. RCOG (Kraliyet Kadın Hastalıkları ve Jinekologlar Derneği) kılavuzu komplike olmayan vajinal doğumlarda intramuskuler 10 IU, C/S sonrası ise yavaş infüzyon şeklinde 5 IU önermektedir. SOGC (Kanada Kadın Hastalıkları ve Jinekologları Topluluğu) kılavuzu ise klinik senaryoya bağlı olarak farklı uterotonikler önermektedir. Örneğin, düşük riskli vajinal doğumlarda intramuskuler 10 IU oksitosin veya 1-2 dakika içinde 5-10 IU intravenöz oksitosin önerilmektedir. Oksitosinin dezavantajı kısa ömürlü olmasıdır. Oksitosin yan etkileri arasında hemodinamik instabilite (hipotansiyon, taşikardi, myokard iskemisi ve aritmiler), bulantı, kusma, baş ağrısı, flushing sayılabilir. En önemli yan etkiler olan hipotansiyon ve taşikardi doz ve verilme yolu ile ilişkilidir. Hipotansiyon, temel olarak nitrik oksit yolağının kalsiyum bağımlı uyarılması sonucu damar düz kasında meydana gelen geçici gevşeme sonucu ortaya çıkmaktadır ve periferik

vazodilatasyon, hipotansiyon ve kompensatuar kalp hızında, atım hacminde ve kardiyak output'ta artışa sebep olur [61]. Yakın zamanda oksitosinin antidüretik etkisini araştıran yazılar V2 reseptörleri üzerinden etki gösteren oksitosinin toplayıcı kanal hücrelerinin aquaporin (AQP) su kanallarında kısa ve uzun etkili olduklarını göstermiştir. Uzun dönemli etkileri AQP ekspresyonunda artışa yol açarken kısa dönemli etkileri hücrelerin apikal membranlarına AQP iletiminden sorumludur. Bu şekilde oksitosin, daha az potent olmakla birlikte, vazopressinin su geçirgenliği etkisini taklit eder. Oksitosinin daha uzun süre verilmesi antidiüze ve böylelikle su intoksikasyonuna sebep olur [62].

- **Metilergonovin:** Metilergonovin, ACOG ve RCOG tarafından ikinci seçenek uterotonik olarak önerilmektedir. İkinci seçenek uterotonik olarak %5.2 oranında tercih edilmektedir. Metilergonovinin karboprost ile karşılaştırıldığında PPH ilişkili morbidite ve PPH miktarını daha fazla düşürdüğü gösterilmiştir. Her ne kadar yakın zamanda sebep olduğu vazokonstriksiyonun koroner iskemiye neden olabileceği öne sürülmüşse de bu risk oldukça düşüktür. Koroner arter hastalığı hikayesi olmayan bir gebede uterin atoninin düzeltilmesi ve PPH yönetiminde oldukça etkili bir ajandır. Metilergonovin'in en sık yan etkisi vazokonstriksiyona sekonder hipertansiyondur. Bu duruma baş ağrısı ve nöbet eşlik edebilir. Bu ajan nadiren koroner vazospazm ile ilişkilendirilmiştir. Metilergonovin vücutta CYP3A4 metabolizması ile elimine edilir. [61].
- **Misoprostol:** Misoprostolün uterin atoni yönetiminde kuvvetli bir yeri vardır. Klinik kullanımının geniş olması sebebiyle aktif bir araştırma konusudur. Optimal uygulama şekil ve dozu ile ilgili araştırmalar devam etmektedir. Profilaktik kullanımının doğumun üçüncü evresinin aktif yönetiminin mümkün olmadığı durumlar ile kısıtlanması yönünde öneriler vardır. Kullanım kolaylığı, düşük yan etki profili, kontraendikasyonunun çok az olması ve kanıtlanmış etkinliği misoprostolü iyi bir seçenek haline getirmektedir. Misoprostolün uterin atoni tedavisi için kullanıldığı dozlara bildirilmiş ciddi bir yan etkisi yoktur. Misoprostolün etkin uterin kontraksiyonlara yol açtığı durumlarda hastalar kramptan yakınabilirler. Gastrointestinal rahatsızlık meydana gelebilir. Artan dozlarda titreme ve arkasından hipertermiye sebep olabilir [61].

- **Karbetesin:** İlk kez 1987'de tanımlanan, uzun etkili sentetik 1-deamino-1-monokarbo-(2-0-Metiltiyozin)-oksitosin analogudur. 40 dakika yarılanma ömrüne sahiptir. Oksitosine göre 4-10 kat daha uzun etkilidir ve optimal dozajda 100 µg I.V. uygulamasını takiben iki dakikadan daha az sürede kontraksiyonlar izlenebilir. Karbetesinin 1999 yılından beri klinik kullanımı bulunmakta olup, ülkemizde 2016 yılında kullanılmaya girmiştir. Endojen veya sentetik oksitosine göre daha uzun yarı ömrü olan karbetesin İngiltere, İrlanda, Kanada, Avustralya ve Yeni Zelanda'da kullanımdayken Amerika Birleşik Devletlerinde kullanımda değildir [63]. Günümüzde risk faktörü olan vajinal doğumlarda ve sezaryen doğum sonrası postpartum kanama profilaksisinde önerilen bir ajandır [64]. PPH için bir risk faktörü olan kadınlarda sezaryen veya vajinal doğumlarda 1 dakika içinde 100 mcg intravenöz karbetesin önerilmektedir. Karbetesin kullanımı ile ek uterotonik gereksiniminin de azaldığı belirtilmekle birlikte yüksek maliyetli bir ajan olduğu aklıda tutulmalıdır [11]. Erken PPH profilaksisinde Oksitosin ve karbetesin etkinliğini karşılaştıran çalışmalar oksitosin infüzyonuyla bu analogu karşılaştıran çalışmalar, doğum sonu kanamadan korumak için karbetesinin etkili bir ajan olduğunu göstermişlerdir. Karbetesin, oksitosinin periferdeki tüm reseptörlerine bağlanarak aynı etkileri göstermektedir. Oksitosinin daha uzun etkili türevi karbetesin, standart doz oksitosin tedavisine avantajları bildirilmiştir. Elektif sezaryende uterus tonusunda artış ve PPH riskini azaltmada tek doz karbetesin uygulamasının 16 saatlik I.V. oksitosin infüzyonu ile eşdeğer olduğu varsayılmıştır [3]. Isıya dayanıklı karbetesinin kullanımının soğuk zincirin uygulanmadığı durumlarda daha avantajlı olduğu gösterilmiştir [3]. Sezaryen sonrası PPH profilaksisi için karbetesin verilen gebelerde baş ağrısı, tremor, hipotansiyon, flushing, bulantı, karın ağrısı, kaşıntı ve sıcaklık hissi bildirilmiştir. Bu yan etkilerin oksitosinle benzer sıklıkta olduğu bildirilmiştir [61]. Ek olarak, karbetesinin rat böbreklerinde Vasopressin V2 reseptörlerine bağlanarak renal tübüler su emilimine ve idrarın konsantrasyonuna hale getirilmesine sebep olduğu gösterilmiştir [65].

2.2.7. Erken Postpartum Hemorajide Yönetim

Postpartum kanamanın erken dönemde tanınması ve hızlı tedavi maternal mortalite ve morbiditenin azaltılmasında önemli rol oynamaktadır [69]. Postpartum kanamanın yönetimi kanama miktarının görsel olarak değerlendirilmesinden ziyade, hipovoleminin klinik belirti ve bulgularıyla yapılmalıdır. Ancak gebelik hipervolemisi nedeniyle hipovolemi bulgularının gebelikte daha az duyarlı olduğu ve daha geç ortaya çıkabileceği akıldan çıkarılmamalıdır [70]. Postpartum kanama varlığında pelvik cerrahiye hâkim deneyimli kadın doğum uzmanı, anestezi uzmanı, yoğun bakım uzmanı, hematoloji uzmanı, girişimsel radyoloji uzmanından oluşan multidisipliner bir ekip tarafından yönetim sağlanmalıdır.

Postpartum kanama varlığında [11, 71];

- İlk olarak yardım çağırılmalı (ebe, deneyimli obstetrisyen, anestezi ekibi, hematolog, girişimsel radyolog)
- Birden fazla damar yolu açılmalı (2 tane 14-gauge kateter), arter kateterizasyonu gereksinimini değerlendirilmeli
- Tam kan sayımı, kan grubu, antikor taraması, koagülasyon parametreleri, renal ve hepatic fonksiyonun çalışılması amacıyla venöz kan örneği alınmalı
- Kan ve kan ürünleri hazırlatılmalı
- Kan basıncı, nabız ve solunum sayısının izlenmesi için hasta monitorize edilmeli
- Mesane kateterize edilmeli
- Kristaloid infüzyonu başlanmalı
- Kan ve kan ürünlerinin transfüzyonu açısından değerlendirme yapılmalı
- Maske ile oksijen verilmeli (10-15 L/dk)
- Hava yolu sağlanamadığı durumlarda endotrakeal entübasyon uygulanmalı
- Hasta ısıtılmalı
- Etiyolojinin belirlenmesi ve tedavisine yönelik girişimler uygulanmalı
- Kanama kontrol altına alındıktan sonra yoğun bakım ünitesinde takip açısından değerlendirilmelidir.

Postpartum kanamanın etyolojisinin belirlenmesi tedavi açısından önemlidir. PPH'nın en sık nedeninin uterin atoni olması nedeniyle öncelikle uterin tonus değerlendirilmelidir [11, 72]. Uterin atoni tedavisinde farmakolojik, mekanik ve cerrahi yöntemler uygulanabilir.

Postpartum kanama tedavisinde uterotonik ajanlar: Oksitosin ve ergot türevlerinin farmakolojik tedavide ilk basamak tedavi olarak kullanımını karşılaştıran klinik çalışmalar incelendiğinde her iki ajanın da ilk basamakta kullanılabileceği belirtilmektedir. Özellikle hipertansif hastalarda oksitosin ilk basamakta tercih edilir. Oksitosinin hipotansif etkisi nedeniyle hızlı intravenöz uygulamasından kaçınılmalıdır [73]. Yüksek riskli olgularda uterotonik ajanların kombine kullanımları da önerilmektedir. Oksitose yanıt vermeyen olgularda ergot türevleri, oksitosin-ergometrin preparatları ya da misoprostol tedaviye eklenebilir [11, 56]. Çeşitli çalışmalarda sublingual misoprostol kullanımının postpartum kanama miktarını ve transfüzyon ihtiyacını azalttığı gösterilmiştir, ancak postpartum kanamanın ilk basamak tedavisinde oksitosin kullanımı önerilmektedir [73]. Ayrıca misoprostolün etkisinin geç başladığı bildirilmiştir ve klinik kullanımda bu gecikme önemlidir [74]. Postpartum kanamanın önlenmesi ve tedavisi ile ilgili önerilerin yer aldığı Dünya Sağlık Örgütü kılavuzunda, PPH tedavisinde misoprostolün sublingual yol ile uygulanması önerilmektedir [11].

Uterotoniklere ek olarak postpartum kanamanın kontrolünde hemostatik ajanların kullanımı da tartışma konusudur. Antifibrinolitik ajan olan traneksamik asitin sezaryen ile doğumlarda diğer uterotonik ajanlarla birlikte kullanımının postpartum kanama miktarını azalttığı bildirilse de tromboembolik olay gibi ciddi yan etkileri nedeniyle ek çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Traneksamik asitin postpartum kanama için yüksek riskli grupta kullanımını öneren görüşe [11, 75] ek olarak uterotoniklere yanıtız kanamalarda ve travma ile ilişkili kanamalarda kullanımını öneren çalışmalar mevcuttur. Rekombinant Faktör 7a yaşamı tehdit eden postpartum kanama varlığında kullanılabilir, ancak bu ilacın kullanımı acil müdahalelerin uygulanmasını geciktirmemelidir [56]. T.C: Sağlık Bakanlığı ACOG,RCOG, SOGC ve WHO'nun PPH tedavisinde önerdiği ilaç dozları Tablo 6'da verilmiştir.

Tablo 6. Postpartum kanama tedavisinde kullanılan uterotonik ajan protokolleri[60]

Uterotonik	T.C.SAĞLIK BAKANLIĞI	ACOG	RCOG	SOGC	WHO
Oksitosin	500 cc içinde 20 IU,60 damla/dk	1000 cc içinde 40 IU,10-40 mU/dk	500 cc içinde 40 IU,125 ml/st	1000 cc içinde 20-40 IU,150 ml/st	Doz belirtilmemiş
Ergot türevleri	0,2 mg.metilergobasin,im, 2-4 saatte bir	0,2 mg.metilergonovin,im, 2-4 saatte bir	0,5 mg ergometrin,i m/iv	0,25 mg ergonovin,i m/iv	Doz belirtilmemiş
Misoprostol	Doz belirtilmemiş	800-1000 mcg, rektal	1000 mcg, rektal	400-1000 mcg, po/rektal	800 mcg, sublingual
Karbetesin	-	-	-	100 mcg, yavaş iv	-

2.2.7.1. Kontrollü Kord Traksiyonu

Umblikal korda traksiyon, uterin kontraksiyon sırasında yapılan ve bu arada uterin inversiyonu önlemek için de traksiyonla eş zamanlı olarak Brandt Andrews Manevrası ile uterusu abdominal olarak ters yönde kuvvet uygulanarak uterusun kontrol edilmesidir [65]. Kontrollü yapılmayan kord traksiyonlarının PPH nedeni olabileceği düşünülmektedir. Deneux-Tharaux ve arkadaşlarının 2013 yılında yapmış oldukları çalışmada da KKT'nun, PPH'nin azaltılmasında ve diğer postpartum kan kaybı değerlerinde önemli bir etkisinin olmadığı, PPH'nin önlenmesi için rutin olarak KKT yapmanın önerilmesi için kanıtların yetersiz olduğu belirtilmiştir [66]. Yapılan diğer çalışmalarda da KKT'nun tecrübeli sağlık çalışanlarının olduğu durumlarda uygulanmasına yönelik kanıtların olduğu ve bu durumda uygulanması gerektiği belirtilmektedir. Uterotoniklerin yokluğunda, KKT uygulama konusunda araştırma eksikliğinin olduğu da belirtilmiştir [67]. Uterotonik ajanların uygulanmadığı durumlarda veya plasentanın ayrılmasına ait işaretler gelişmeden önce kord traksiyonu

uygulanması plasentanın parsiyel ayrılmasına, kord rüptürüne ve uterin inversiyona yol açabilir. Sezaryen doğumlarda plasentanın ayrılması için kullanılabilir.

2.2.7.2. Mekanik Yöntemler

Uterin atoni varlığında uterin masaja başlanması ve mesanenin boşaltılması başlangıçta uygulanması gereken basamaklardır [76]. Uterin kanamayı kontrol etmek için bimanuel uterus basısı karındaki el ile uterus arka yüzüne ve yumruk yapılmış el ile vajinal yoldan uterus ön duvarına masaj yapılmasını içerir. Uterusun tampone edilmesi, kanamayı basınç uygulayarak durdurmaya yöneliktir. Bu işlem özellikle fundusa göre daha az kas dokusu olan alt segmentteki plasental yataktan olan kanamalara yöneliktir. Bu işlem uygulanırken uterin perforasyon ve rüptür ekarte edilmelidir. Uterus uygun analjezi ve anestezi altında fundustan başlayarak, kuru veya serum fizyolojik ya da batikonla ıslatılmış gazlı bezle sıkıca tampone edilmelidir. İşlemi takiben oksitosin, geniş spektrumlu antibiyotik ve kalıcı idrar sondası uygulanmalıdır. Kanama kontrol edilebildiyse, tampon 24-36 saat sonra, acil cerrahi şartlarda çıkarılmalıdır.

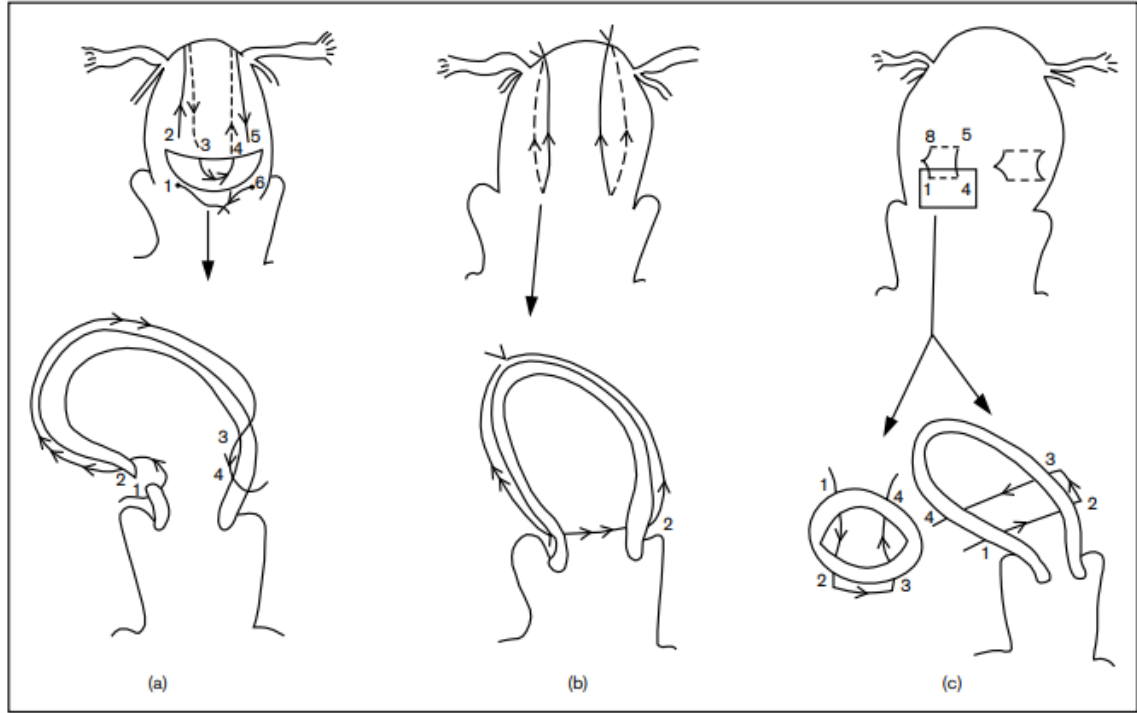
Ayrıca Foley kateter ve Sangtaken- Blakemore Tüpü ile balon tamponadın da başarılı olduğu bilinmektedir [77, 78]. İlk olarak 30 cc bir Foley balon uygulaması yapılmıştır. 2001 yılında ise Bakri Balonu üretilmiştir. Bakri Balonu, 500 cc kapasitesi olan silikon bir balondur. Foley kateterine benzer şekilde drenaja izin veren bir ucu vardır ve bu sayede gizli hemoraji riski azalır. Balon 12-24 saat tutulduktan sonra çıkartılır [79].

2.2.7.3. Cerrahi Yöntemler

2.2.7.3.1. Kompresyon sütürleri

Postpartum kanamanın kontrol altına alınması amacıyla birçok uterin kompresyon sütürü tanımlanmıştır. Uterin kompresyon sütürlerinin etkinliğinin değerlendirildiği bir çalışmada sütür başarısızlığına bağlı olan histerektomi oranının % 25 olduğu ve sütür tekniklerinin birbirlerine anlamlı üstünlüğü olmadığı gösterilmiştir [80]. Sonuç olarak

uterin kompresyon sütürlerinin ciddi postpartum kanamanın kontrolünde düşük komplikasyon oranları olduğu ve histerektomi ihtiyacını azalttığı gösterilmiştir. Uterus kompresyon sütürleri (B-Lynch, Hayman, Pereira, Kare sütur, U sütürler, Matsubara v.b.) bimanuel uterus kompresyonunda olduğu gibi uterin kaviteyi küçülterek hemostazı salar ve %90 başarıyla sonuçlanır. Beraberinde uterin arter ligasyonu uygulanan hastalarda uterin iskemi riski artmasına rağmen fertilite üzerine olumsuz etkiler bildirilmemiştir [81]. Ayrıca, uterin balon tamponad ve kompresyon sütürlerinin birlikte kullanımı ile ilgili de olumlu sonuçlar bildirilmiştir [82]. Sıklıkla kullanılan kompresyon sütürleri Şekil 4'te verilmiştir.



(a) B-Lynch; (b) modified B-Lynch; (c) multiple square.

ŞEKİL 3. Uterus Kompresyon Sütürleri [83]

2.2.7.3.2. Arteryal ligasyon

Uterin, uteroovaryen ve hipogastrik arter ligasyonu postpartum kanamanın yönetiminde bu amaçla önerilmektedir [56, 84]. İnternal iliak arter ligasyonu ise cerrahi eğitim ve deneyim gerektiren, üreter ve vasküler hasar riski olan bir yöntemdir. Ancak fertilité üzerine olumsuz etkisi bildirilmemiştir. İnternal iliak arter ligasyonuna yönelik bir çalışmada % 39 histerektomi ihtiyacı olduğu bildirilmiştir. İnternal iliak arter ligasyonu histerektomi sonrası devam eden pelvik kanamanın ve retroperitoneal kanamanın kontrolünde önerilmektedir [85, 86].

2.2.7.3.3. Arteryal embolizasyon ve Balon Oklüzyonu

Uterin arter embolizasyonu, invazif radyolojik olarak uterin arterin steril absorabl jelatin kullanılarak selektif embolizasyonudur [87]. Selektif arteryal oklüzyon veya embolizasyon fertilité ve obstetrik sonuçlar üzerine olumsuz etkisi olmadan postpartum kanamanın kontrolünde kullanılan bir yöntemdir. Diğer yöntemlerin başarısızlığı durumunda selektif uterin arter embolizasyonu uygulanabilir [11]. Balon oklüzyonunda ise invazif radyolojik girişim olarak uterin veya hipogastrik arter selektif bir şekilde Fogarty balon ile oklüde edilmektedir [88].

2.2.7.3.4. Sezaryen Histerektomi (Porro Operasyonu)

Sezeryan histerektomi, 1876 yılında İtalyan Eduardo Porro tarafından tanımlanmıştır [89]. Özellikle son on yıl içinde konservatif cerrahi yöntemlerin kullanımının yaygınlaşması histerektomi vakalarında azalma sağlasa da kontrol altına alınamayan postpartum kanamalarda histerektomi kararı alınmalıdır. Servikal laserasyon veya servikse insersiyon gösteren plasenta varlığı dışında öncelikle subtotal histerektomi tercih edilmelidir. Histerektomi kararı verilirken olgunun gelecek fertilité beklentisi göz önüne alınmalıdır, ancak hayat kurtarıcı bu müdahale geciktirilmemelidir. Özellikle plasenta insersiyon anomalisi ve uterin rüptüre bağlı kontrol altına alınamayan kanamalarda histerektomi kararının erken alınması ve uygulanması önemlidir [56, 69]. Cerrahi kararı alındığında uygulanacak cerrahi yöntem kanamaya müdahale eden ekip karar vermelidir [11].

2.3 Geç postpartum kanamalar:

2.3.1. Tanım

Klinik olarak anlamlı geç PPH, kadınların yaklaşık %1'inde 1 ile 2 hafta içinde gelişir. Bu kanamanın nedeni, sıklıkla plasental yatağın anormal involüsyonudur. Bazen de plasenta parçalarının retansiyonu nedeniyle gelişir. Kalan parçalar genellikle fibrin depolanmasıyla birlikte nekroza uğrar ve sonuçta plasental polip olarak adlandırılan bir yapı oluşabilir. Nedbeleşmiş polipin myometriümden ayrılması kanamaya neden olabilir [20].

Geç postpartum kanama doğum sonrası 24 saat ile 12 hafta arasında gelişen vajinal kanamadır. Postpartum dönemde kanama insidansı özellikle ilk 2 haftada daha yüksektir [90]. Endometrit, gebelik ürünlerinin retansiyonu, plasental implantasyon alanının yetersiz involüsyonu ve koagülasyon bozuklukları sık karşılaşılan nedenlerdir [60]. Uterin arter psödoanevrizması, arteriovenöz malformasyon ve koryokarsinom ise nadir görülen nedenlerdir [91].

2.3.2 Geç Postpartum Kanama Yönetimi

Geç postpartum kanama ile başvuran hastaların hemodinamik durumları, anamnez ve fizik muayene bulguları değerlendirilmeli, tam kan sayımı, koagülasyon parametreleri çalışılmalı, vajinal kültür alınmalı ve endometrit şüphesinde antimikrobiyal tedaviye başlanmalıdır. Gebelik ürünlerinin retansiyonun değerlendirilmesi amacıyla pelvik ultrason yapılmalı ve retansiyon varlığında uterus cerrahi olarak boşaltılmalıdır. Postpartum uterusun renkli doppler görüntülenmesi özellikle psödoanevrizma ve arteriovenöz malformasyon tanısında yardımcı olur. Uterotonik ajanların geç postpartum kanamada kullanımı ile ilgili yeterli kanıt yoktur ancak kullanımına yönelik çeşitli çalışmalar mevcuttur [56]. Arteriyel embolizasyon ve balon tamponad diğer tedavi seçenekleridir [92].

4. MATERYAL-METOT

3.1. Araştırma Yeri Ve Zamanı

Araştırma Ufuk Üniversitesi Tıp Fakóltesi Dr. Rıdvan Ege Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğinde Ekim 2017-Ağustos 2018 tarihleri arasında yapıldı.

3.2. Etik Kurul

Etik Kurul onayı Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalarından alındı. (Tarih/Onay). Ek olarak Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu Klinik Araştırmalar Dairesi Başkanlığı'ndan onay alınmıştır.

3.3. Araştırmanın Tipi

Çalışma prospektif randomize tipte bir araştırma olup, araştırmaya 100 kişi dahil edilmiştir. Hemoraji profilaksisinde karbetosin veya oksitosin kullanımı kapalı zarf usulü randomizasyon ile belirlenmiştir. Çalışma tek kör olup verilmiş olan uterotonik ajan anestezi doktoru tarafından bilinmekte ancak operasyonu ve takibi yapan cerrah tarafından bilinmemektedir.

3.4. Dahil edilme / çalışma dışı bırakma kriterleri

Çalışmaya dahil edilme kriterleri:

1. 18 yaş üzeri olmak
2. Herhangi bir sistemik hastalığı olmamak
3. 37 hafta üzeri term gebeler
4. Tek gebelik

Çalışma dışı bırakma kriterleri

1. 18 yaş altı gebeler
2. Sistemik hastalığı olan gebeler (Hipertansiyon, Kalp hastalığı, Astım, Renal hastalık, Karaciğer hastalığı, Epilepsi)
3. Gebeliğin hipertansif hastalıkları
4. PPH için artmış risk faktörü olan gebeler
 - a. Beşten fazla doğum yapmış olan gebeler
 - b. Myoma uterisi olan gebeler
 - c. Ciddi anemisi (Hg<10) olan gebeler
 - d. Polihidroamniozlu olan gebeler
 - e. İkiz gebelikler
 - f. Makrozomik bebeği olan gebeler
 - g. Antikoagülan (DMAH) kullanımı olan gebeler
5. Preterm doğumlar (<37hafta)
6. Tek böbrekli gebeler
7. Oksitosin veya karbetosin kullanımı kontrendike olan gebeler

Çalışmamıza dahil edilen tüm hastalar elektif sezaryen olarak cerrahiye alınmıştır. Sezaryen endikasyonları geçirilmiş uterin cerrahi ve malprezentasyonlardır.

3.5. Preoperatif değerlendirme

Tüm hastaların demografik bilgileri olarak anne yaşı, gestasyonel yaş, boy, vücut ağırlığı, gebelik öncesi vücut ağırlığı kayıt edildi. VKİ kg/m^2 olarak hesaplandı. Hastaların doğumda gestasyonel yaş, gravida, parite ve tıbbi öyküleri (geçirilmiş abdominal operasyon öyküsü, gebelikte antikoagülan kullanımı) kayıt altına alındı. Çalışmaya dahil edilecek hastaların preoperatif dönemde aç karnına hemoglobin, hematokrit, platelet, BUN, sodyum, açlık glukoz alındı. Preoperatif kan osmalitesi

aşağıdaki formülle hesaplandı [93]. Preoperatif sistolik ve diastolik kan basıncı, kalp hızı kayıt edildi.

$$\text{Kan Osmolalitesi} = (2 \times Na) + \left(\frac{\text{BUN}}{2.8}\right) + \left(\frac{\text{Glukoz}}{18}\right)$$

3.6. Anestezi Protokolü

Hastaların ilk hemodinamik verileri spinal anesteziden önce supin pozisyonda ve 15 derece sola eğim verilmiş ameliyat masasına alındığında ölçüldü (T0). Nazal 2lt/dk Oksijen(O₂) uygulandı. Her iki kola periferik intravenöz kateter yerleştirildi. İntraoperatif plazma volüm genişletme protokolü: T0 anında başlayarak Ringer Laktat 37°C'de ilk 20 dk'da 20 mL/kg, kalan ameliyat süresi boyunca 10 mL/kg I.V. infüzyon hızında uygulandı.

Spinal anestezi: Hiperbarik bupivakain 5mg/mL (Marcain Spinal Heavy %0.5, AstraZeneca, Sweden) 10 mg/2mL ve 25 gauge spinal iğne (Spinocan®; Braun, Melsungen, Germany) ile hasta sol lateral pozisyundayken L2-L3 intervertebral aralıktan uygulandı. Spinal anesteziden hemen sonra hastaya idrar sondası uygulandı. Spinal anesteziden sonra yaklaşık 15 dk süren preoperatif hazırlık sürecinde hemodinamik veriler 2 dk. aralıklar ile yapılan 4 ara ölçüm t1, t2, t3, t4 olarak kaydedildi. Hipotansiyon (SAB <90mmHg, OAB<60mmHg, SAB'da %20'den fazla düşme) durumunda Efedrin 10mg I.V. bradikardi durumunda Atropin 1 mg I.V. uygulandı. Spinal anestezi düzeyi spinal anesteziyi takip eden 5. ve 10. dakikalardan sonra hissetme, horizontal cilt insizyonundan önce cerrahi penset ile test edildi. Yaklaşık 15 dk. süren 4 ara ölçümden sonra spinal anestezi düzeyi pinprick testi (duyusal seviye) ile kontrol edildi ve cerrahinin başlamasına izin verildi. Spinal anesteziden 15 dk sonra, cerrahi başlamadan hemen önce hemodinamik veriler ve başlangıç idrar miktarı kaydedildi (T1).

3.7. Oksitosin Bolus ve İdame Dozunun Hazırlanışı

Oksitosin protokolü ilaç prospektüsünde yazmakta olan ilaç dozudur. 3 ampul oksitosin (Synpitan Forte; Deva Holding AŞ, Türkiye) 1 mL IU/mL + 12 mL serum fizyolojik, toplam hacim 15 mL, 1 IU/mL olacak şekilde hazırlandı. Her bir bolus doz 60 sn'de yapılmak üzere ilk dozu takiben gerekirse 3 dk aralar ile 3 kez yapılan 3 IU/3 mL I.V.

bolus dozu takiben, 3 IU/3 mL Oksitosin 1000 mL Ringer Laktat içinde 100 mL/sa I.V. infüzyon dozunda uygulandı [94]

Tablo 7. Üçler Kuralına Göre Sezaryenlerde Oksitosin Uygulama Protokolü [94]

3 IU IV yükleme dozu (15 saniyeden daha hızlı verilmez)
3 dakikada bir değerlendirilir, eğer yetersizse 3 IU IV daha verilir
3 kez oksitosin verilir (başlangıç yükleme + 2 kez daha)
3 IU oksitosin idame dozu (3 IU/L, 100 mL/saat hızında)
Eğer hala uterus tonusu yetersizse diğer farmakolojik seçenekler düşünülür (örneğin ergonovin,karboprost,misoprostol)

IU: internasyonal ünite, IV: intravenöz

3.8. Karbetosin Bolus Dozunun Hazırlanışı

Karbetosin protokolü ilaç prospektüsünde yazmakta olan ilaç dozudur. 1 ampul Karbetosin (Pabal®; Ferring Pharmaceuticals, Germany) 1 mL 100 µg/mL + 2 mL serum fizyolojik, toplam hacim 3mL olacak şekilde hazırlanacak 100 µg/3 mL bolus doz 60 sn'de I.V. uygulandı.

Uterin tonusun değerlendirilmesi: Sezeryan ile doğumu gerçekleştiren obstetrist tarafından 0 ile 10 arasındaki sayısal puanlama skalası ile değerlendirildi. Uterin tonus sayısal puanlama skalasına göre <7 olduğunda kurtarıcı (rescue) uterotonik (intramuskuler metilergonovin 0.2mg veya rektal misoprostol 200 mg) yapıldı [95].

3.9. Uterotonik Uygulama Protokolü

Bebeğin doğumundan hemen sonra, umbilikal kord klemplenmeden ve uterotonik ajan uygulanmadan hemen önceki hemodinamik veriler T2 olarak kaydedildi. Umbilikal

kord kleplendiği anda oksitosin grubuna 3 IU oksitosin, karbetosin grubuna ise 100 µg karbetosin I.V. bolus 60 sn'de uygulanıp hemen 60. sn'de uterin tonus kaydedildi (T3). Her iki grupta 60 sn süren I.V. uterotonik bolusun başlangıcından 3. Dk, 6. Dk, 9. dk ve 12. dk sonra hemodinamik veriler ve uterin tonus kaydedildi (sırasıyla T4, T5, T6 ve T7, Tablo 8). Uterin tonus sayısal puanlama skalasına göre <7 ve cerrah uygun gördüğünde birinci gruba 2. ve en fazla 3. kez olmak üzere hazırlanan oksitosin I.V. bolus dozları tekrar yapıldı. Oksitosin grubuna, son yapılan 3 IU/3 mL I.V. bolus dozu takiben, 3 IU/3 mL Oksitosin 1000 mL Ringer Laktat içinde 100 mL/sa I.V. infüzyon dozunda uygulandı. Oksitosin grubunda infüzyon dozu sırasında ve sonrasında; karbetosin grubunda ise ilk uygulamayı takiben tonus <7 olduğunda kurtarıcı (rescue) ek I.M. metilergonovin veya rektal misoprostol uygulandı.

Tablo 8. İntraoperatif uterotonik uygulama süreleri

T2	Kord kleplendi. Uterotonik verilmeden hemen önce
T3	Uterotonik sonrası 1. dakika
T4	Uterotonik sonrası 4. Dakika
T5	Uterotonik sonrası 6. Dakika
T6	Uterotonik sonrası 9. Dakika
T7	Uterotonik sonrası 12.dakika

Uterin tonusun ve fundal yüksekliğin değerlendirilmesi: Fundal yükseklik 2, 12 ve 24. saatlerde umbilikus seviyesine göre belirlenerek kaydedildi. Uterin tonus değerlendirilmesi intraoperatif ve postoperatif dönemde 2, 12 ve 24. saatlerde yapıldı. Uterin tonus 0 ile 10 arasındaki sayısal puanlama skalası ile değerlendirildi. (Tablo 9) Uterin tonus sayısal puanlama skalasına göre <7 olduğunda kurtarıcı (rescue) uterotonik (I.M. metilergonovin veya rektal misoprostol 200 mg) yapıldı [95].

Tablo 9 Uterin Tonus Skorlaması [95]

0 puan: Etki yok.
7 puan: Klinik olarak yeterli kontraksiyon
10 puan: Maksimum uterus kontraksiyonu

Uterin tonusu <7 olan hastalara ek uterotonik dışında intraoperatif ve postoperatif dönemde uterin masaj gereksinimi kayıt edildi. Hemodinami her aşamada takip edildi (Tablo 10).

Tablo 10. İntraoperatif hemodinami takibi

T0-T1 arasında spinal anestezinin hemodinamik etkisi,
T1-T2 arasında cerrahi ve bebeğin doğumunun hemodinamik etkisi
T3-T7 arasında da uterotonik ajanın hemodinamik etkisi

Kanama miktarının hesaplanması:

Hesaplanan kan kaybı: Tüm hastaların intraoperatif kanama miktarları; operasyon boyunca kullanılan kompress-ped-spançların hassas tartı kullanılarak tartılması ve buna aspiratördeki kan miktarı eklenerek hesaplandı. Postoperatif dönemdeki kanama miktarı ise; 2, 12 ve 24. saatlerde pedlerin hassas tartı ile tartılarak hesaplandı. Kan özgül yoğunluğu 1.063mg/ml olarak kabul edilerek hesaplama yapıldı.

Ek olarak, hastanın *görsel kan kaybı* demografik özellikleri ile doğum öncesi ve sonrası hematokrit değerlerine göre aşağıdaki formüle göre hesaplandı [96].

$$\text{Hesaplanan Tahmini Kan Kaybı} = 0.75 \times [(\text{Maternal boy} \times 19.5) + (\text{Maternal ağırlık} \times 55)] \times \frac{\text{Doğum öncesi Htc} - \text{Doğum sonrası Htc}}{\text{Doğum öncesi Htc}}$$

Postoperatif takip: Postoperatif bakımda vital bulgu (SAB, DAB) takibi yanısıra, tüm hastalara kanama ve uterin tonus takibi yukarıda tarif edildiği şekilde yapıldı. Uterin tonus sayısal puanlama skalasına göre <7 olduğunda kurtarıcı (rescue) uterotonik

(intramüsküler 0,2 mg metilergonovin veya rektal misoprostol 200 mg) yapıldı. Postoperatif 2. ve 12. saatte hemoglobin, hematokrit, platelet, BUN, sodyum, açlık glukoz, bakılarak tekrar kan osmolalitesi hesaplandı.

Sıvı miktarı: Hastalara intraoperatif ve postoperatif dönemde verilen sıvı miktarı sabitti. Tüm hastalara perioperatif dönemde (postoperatif 24. saate kadar) 150 ml/saat Ringer laktat verildi. Tüm hastaların oral alımı postoperatif 6. Saatte açıldı. Oral alınan sıvı miktarı da kayıt edildi.

İdrar miktarı ve üriner parametreler: Preoperatif dönemde hastaların oral alımı stoplandığından idrar sodyumu ve idrar osmolalitesi hesaplanmadı. Sezaryan işlemi öncesi sonda takılarak işlem öncesi, intraoperatif ve postoperatif 2, 12 ve 24. saatlerde diürez kaydedildi. Postoperatif 2, 12 ve 24. saatlerde idrar sodyumu bakılarak aşağıdaki formül ile idrar osmolalitesi hesaplandı.

İdrar osmolalitesi = $1.07 \times \{2 \times [(\text{idrar sodyum (mEq/L)}) + (\text{idrar üre nitrojen (mg/dl)}) / 2.8 + (\text{idrar kreatinin (mg/dl)}) \times 2/3\} + 16$ [97].

Fetal parametreler: Doğum ağırlığı ve doğumda gestasyonel yaş, doğum anını takiben 1. ve 10. dakika APGAR skorları kaydedildi. Kord klemplenesini takiben umbilikal arter kan gazı gönderildi ve kaydedildi.

Yan etkiler: Çalışma süresinde gelişen her türlü yan etki kaydedildi.

Çalışma kayıtları ve takip formları eklenerek sunulmuştur .

3.10. İstatistiksel Analiz

Veriler Windows için 20.0 versiyon “Statistical Package for Social Science (SPSS INC. Chicago, Illinois, USA) paket programı kullanılarak değerlendirildi. p değeri <0,05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Kategorik değişkenler gözlem sayısı (yüzde) olarak ifade edilirken, devamlı değişkenler ortalama \pm standart sapma şeklinde gösterildi. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Ki-kare Testi kullanıldı. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilk Testi ile sınıandı. Sürekli değişkenlerin ortalamalarının karşılaştırılmasında ise normal dağılıma uygunluk durumunda T-Testi, normal dağılıma uymayan değişkenlerde Mann Whitney-U Testi

kullanıldı. Sürekli değişkenlerin ortalamalarının zamana göre karşılaştırılmasında normal dağılıma uygunluk durumunda Repeated Measures ANOVA, normal dağılıma uymayan değişkenlerde Friedman Testi kullanıldı.



4. BULGULAR

Çalışmada karbetosin verilen 50 hastanın verileri ile oksitosin verilen 50 hastanın verileri kaydedildi. Karbetosin grubunun yaş ortalaması 31.00 ± 5.42 iken oksitosin grubunun yaş ortalaması 30.92 ± 5.83 idi ($p=0.898$). Değişkenler açısından iki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunamadı ($p>0.05$). Çalışma grubunun demografik özellikleri Tablo 11’de gösterildi.

Tablo 11. Çalışma grubunun demografik özellikleri

	Karbetosin grubu (n=50)	Oksitosin grubu (n=50)	p değeri
Yaş (yıl)	31.00±5.42	30.92±5.83	0.898
Gestasyon yaşı (hafta)	38.18±0.94	38.06±1.90	0.985
Gravida	2.16±0.90	2.30±1.05	0.629
Parite	0.91±0.75	1.14±1.06	0.434
VKI (kg/m²)	29.36±4.66	31.45±3.32	0.050
Gebelik öncesi ağırlık (kg)	65.74±14.50	69.96±10.00	0.084
Geçirilmiş abdominal cerrahi (n%)			
Yok	20(%40)	18(%36)	0.680
Var	30(%60)	32(%64)	

* $p<0.05$ istatistiksel anlamlılık

Grupların preoperatif biyokimyasal değerlerine bakıldığında, hemoglobin ($p=0.689$), hematokrit ($p=0.986$), platelet ($p=0.110$), sodyum ($p=0.082$), BUN ($p=0.075$), Glukoz ($p=0.390$) ve kan osmolaritesi ($p=0.182$) düzeylerinin karbetosin ve oksitosin grubunda benzer olduğu bulundu. Grupların preoperatif biyokimyasal değerlerinin dağılımı Tablo 12’de gösterildi.

Tablo 12. Preoperatif biyokimyasal parametreler

	Karbetesin grubu	Oksitosin grubu	p değeri
	(n=50)	(n=50)	
Hemoglobin	12.23±0.86	12.11±1.25	0.689
Hematokrit	109.36±521.91	35.68±3.35	0.986
Platelet	257.52±250.30	212.89±53.56	0.110
Sodyum	136.47±3.16	135.61±2.11	0.082
BUN	7.12±2.27	7.52±1.54	0.075
Glukoz	89.22±14.85	87.90±14.81	0.390
Kan osmolaritesi	279.51±5.28	276.30±13.13	0.182

*p<0.05 istatistiksel anlamlılık

Grupların intraoperatif vital bulgularına bakıldığında karbetesin grubunda sistolik arter basıncının bazı anlardaki (T0 p=0.02, T1 p=0.07, T4 p=0,039) ölçümlerde daha yüksek olduğu, diyastolik arter basıncının bazı anlardaki (T5 p=0,008, T6 p=0,01, T7 p=0,08) ölçümlerde daha düşük olduğu ve nabız sayısının bazı anlardaki (T1 p=0,041, T3 p=0,001, T4 p=0,001, T5 p=0,001, T6 p=0,001, T7 p=0,001) ölçümlerde daha düşük olduğu gözlemlendi. Bu değerler istatistiksel anlamlı farklılık olarak kaydedildi. Bu Karbetesin grubunun sistolik basınç başlangıç değeri ile son ölçüm değerlerin benzer olduğu bulunurken (p=0.092), benzer şekilde oksitosin grubunun da sistolik basınç başlangıç değeri ile son ölçüm değerlerinin benzer olduğu bulundu (p=1.000). Karbetesin grubunun diyastolik basınç başlangıç değerinin son ölçüm değerlerinden daha yüksek olduğu bulunurken (p=0.010), benzer şekilde oksitosin grubunun da diyastolik basınç başlangıç değerinin son ölçüm değerlerinden daha yüksek olduğu bulundu (p=0.001). Karbetesin grubunun nabız sayısı başlangıç değeri ile son ölçüm değerlerin benzer olduğu bulunurken (p>0.05), oksitosin grubunun nabız sayısının başlangıç değerinin son ölçüm değerlerinden daha yüksek olduğu bulundu (p=0.001) ve bu istatistiksel anlamlı olarak farklı idi.

Tablo 13. İntraoperatif vital bulguların dağılımı

	Karbetesin grubu (n=50)	Oksitosin grubu (n=50)	p değeri
SAB			
T0	133.48±13.59	126.14±12.74	0.002*
T1	121.48±16.45	112.36±15.91	0.007*
T2	118.44±19.72	114.08±18.50	0.286
T3	118.44±19.80	114.98±18.01	0.270
T4	120.98±18.57	116.36±17.49	0.039*
T5	120.60±17.65	124.06±12.47	0.157
T6	121.40±18.79	124.28±12.67	0.050*
T7	122.64±13.82	121.84±10.71	0.669
	p=0.092	p=0.1000	
DAB			
T0	77.80±9.93	77.26±9.67	0.576
T1	68.72±12.43	64.70±12.49	0.084*
T2	65.08±15.05	64.52±14.78	0.664
T3	63.00±13.72	63.88±11.31	0.417
T4	61.94±12.03	60.52±11.25	0.160
T5	61.68±11.47	68.16±11.39	0.008*
T6	60.28±11.05	66.94±9.13	0.001*
T7	63.12±10.41	66.96±9.45	0.008*
	p=0.010*	p=0.001*	
Nabız			
T0	92.16±12.46	95.96±13.28	0.154
T1	92.90±17.88	99.58±16.25	0.041*
T2	93.52±19.55	101.26±16.92	0.124
T3	90.20±14.48	101.32±15.54	0.001*
T4	92.52±12.20	102.82±11.99	0.001*
T5	92.18±11.17	102.04±11.27	0.001*
T6	92.28±13.81	101.90±11.38	0.001*
T7	90.92±13.88	102.98±12.72	0.001*
	p=0.909	p=0.001*	

SAB: Sistaolik arter basıncı, DAB: diastolik arter basıncı *p<0.05 istatistiksel anlamlılık

Operasyon sırasında ölçülen uterin tonus miktarına bakıldığında, 0. dk, 3. dk ve 6. dk'da yapılan ölçümlerde iki gruptaki uterin tonus miktarları benzer bulunurken, karbetosin grubunda 9. dk (p=0,047) ve 12. dk (p=0,002)'da uterin tonus miktarı daha yüksek bulundu ve istatistiksel anlamlı olarak farklı idi. Ayrıca her iki grupta da uterin tonus miktarlarının zaman içerisinde arttığı gözlemlendi (p<0.001). Gruplarda uterin tonusun zamana göre dağılımı Tablo 14'te gösterildi.

Tablo 14. Gruplarda uterin tonus skorları

	Karbetosin grubu (n=50)	Oksitosin grubu (n=50)	p değeri
Uterin Tonus			
0. Dakika	8.42±1.16	8.06±1.77	0.455
3. Dakika	9.04±1.16	8.56±1.55	0.136
6. Dakika	9.36±1.01	9.06±1.19	0.124
9. Dakika	9.74±0.60	9.30±1.18	0.047*
12. Dakika	9.88±0.39	9.50±0.76	0.002*
	p=0.001	p=0.001	

*p<0.05 istatistiksel anlamlılık

İntraoperatif ek uterotonik gereksinimi açısından karbetosin grubunda ek uterotonik ihtiyacı hiç olmazken oksitosin grubunda 15 annede ek uterotonik ihtiyacı olduğu görüldü ve iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0.001). Uterin masaj gereksinimi durumları açısından her iki grubun birbirine benzer oldukları bulundu. Gruplarda intraoperatif ek uterotonik gereksinimi ve uterin masaj gereksinimi Tablo 15'te gösterildi.

Tablo 15. Gruplarda intraoperatif ek uterotonik ve uterin masaj gereksinimi

	Karbetosin grubu (n=50)	Oksitosin grubu (n=50)	p değeri
Ek Uterotonik Gereksinimi			
Yok	50(% 100)	35(% 70)	0.001*
Var	0(% 0)	15(% 30)	
Uterin Masaj Gereksinimi			
Yok	43(% 86)	34(% 68)	0.057
Var	7(% 14)	16(% 32)	

Oksitosin ve karbetosin grubunun fundal yükseklikleri 2. saatte birbirlerinden istatistiksel anlamlı farklı idi ($p=0.002$). Uterotonik ihtiyacının dağılımı incelendiğinde, karbetosin grubunda uterotonik ihtiyacı hiç olmadığı görülürken, oksitosin grubunda 2. saatte 10 kişide (%20), 12. saatte 6 kişide (%12), 24. saatte 2 kişide (%4) ek uterotonik ihtiyacı olmuştur. Ek uterotonik ihtiyacının dağılımı karşılaştırıldığında 2.saat ($p=0.001$) ve 12. saatte ($p=0.012$) iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi. Grupların fundal yükseklik ve uterotonik ihtiyaç dağılımı Tablo 16’da gösterildi.

Tablo 16. Grupların fundal yükseklik ve uterotonik ihtiyaç dağılımı

	Karbetosin grubu (n=50)	Oksitosin grubu (n=50)	p değeri
Fundal yükseklik 2.saat			
Altında(-)	7 (14%)	4 (8%)	0.002*
Seviyesinde(0)	17 (34%)	31 (62%)	
Üstünde (+)	26 (52%)	15 (30%)	
Fundal yükseklik 12.saat			
Altında	33 (66%)	41 (82%)	0.183
Seviyesinde	14 (28%)	7 (14%)	
Üstünde	3 (6%)	2 (4%)	
Fundal yükseklik 24.saat			
Altında	45 (90%)	46 (92%)	0.603
Seviyesinde	4 (8%)	4 (8%)	
Üstünde	1 (2%)	0 (0%)	
Uterotonik ihtiyacı (2.saat)			
Yok	50(%100)	40(%80)	0.001*
Var	0(%0)	10(%20)	
Uterotonik ihtiyacı (12.saat)			
Yok	50(%100)	44(%88)	0.012*
Var	0(%0)	6(%12)	
Uterotonik ihtiyacı (24.saat)			
Yok	50(%100)	48(%96)	0.153
Var	0(%0)	2(%4)	

$p<0.05$ istatistiksel anlamlılık

Oksitosin grubundaki hastalarda görsel kan kaybının ($p=0.014$) ve hesaplanan kan kaybının karbetosin grubuna göre daha fazla olduğu gözlemlendi ($p=0.002$). Bu farklılık istatistiksel anlamlı olarak kaydedildi. Gruplarda intraoperatif verilerin dağılımı Tablo 17’de gösterildi.

Tablo 17. İntraoperatif veriler

	Karbetosin grubu (n=50)	Oksitosin grubu (n=50)	p değeri
Preoperatif idrar miktarı** (ml)	243.40±116.91	311.30±130.23	0.418
İntraoperatif idrar miktarı*** (ml)	151.70±136.63	148.92±105.05	0.411
Verilen toplam sıvı miktarı (ml)	1330.00±465.44	1387.00±690.56	0.672
Cerrahi süre (dk.)	39.82±9.86	40.00±7.56	0.634
Görsel kan kaybı (ml)	234.50±117.63	279.40±113.50	0.014*
Hesaplanan kan kaybı (ml)	243.40±116.91	311.30±130.23	0.002*

**Spinal anesteziden hemen sonra

***Spinal anesteziden hemen sonra-Cerrahi sonu

* $p<0.05$ istatistiksel anlamlılık

Her iki grupta yenidoğanların doğum ağırlığı ve APGAR skorları benzer olarak bulundu. Gruplardaki yenidoğan verilerinin dağılımı Tablo 18’de gösterildi.

Tablo 18. Yenidoğan verileri

	Karbetosin grubu (n=50)	Oksitosin grubu (n=50)	p değeri
Doğum ağırlığı	3189.40±439.95	3393.40±477.38	0.077
APGAR			
1. dakika	9.00±0.00	9.00±0.20	1.000
10.dakika	10.00±0.00	10.00±0.00	1.000

* $p<0.05$ istatistiksel anlamlılık

Umblikal arterden yapılan pH değerleri ölçümlerinde karbetosin grubunun pH değerlerinin daha yüksek olduğu gözlemlendi (p=0.046). Gruplarda umblikal arterden yapılan ölçümlerin dağılımı Tablo 19’da gösterildi.

Tablo 19. Umblikal arterden kan gazı verileri

	Karbetosin grubu (n=50)	Oksitosin grubu (n=50)	p değeri
pH	7.32±0.06	7.17±0.86	0.046*
HCO₃	18.71±2.08	19.04±1.97	0.467
Baz açığı	-4.93±2.46	-5.25±2.64	0.475
Laktat	2.07±1.73	1.95±0.80	0.468

*p<0.05 istatistiksel anlamlılık

Postoperatif 2. saatte yapılan ölçümlerde ölçülen ve gözlenen kan kayıplarının oksitosin grubunda daha fazla olduğu gözlemlenirken, 24. saatte yapılan ölçümlerde kan kayıplarında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı bulundu. Postoperatif idrar sodyumunun 2. saatte (p=0.024) ve 24. saat (p=0.004) ölçümlerinde karbetosin grubunda daha yüksek olduğu gözlemlendi. Bu istatistiksel anlamlı farklılık olarak kaydedildi. İdrar osmolalitesinin oksitosin grubunda karbetosin grubuna göre 2. saatte (p=0.028) ve 12. saatte (p=0.021) daha yüksek olduğu bulundu. Bu istatistiksel anlamlı farklılık olarak kaydedildi. Oksitosin grubunda postoperatif BUN seviyesinin 12. saat (p=0.029) ve 24. saatte (p=0.035) yapılan ölçümlerde karbetosin grubuna göre daha yüksek olduğu gözlemlendi. Ayrıca karbetosin grubunun kan osmolalite değerlerinin 2. saat (p=0.002), 12. saat (p=0.014) ve 24. saatte (p=0.002) yapılan ölçümlerde oksitosin grubuna göre daha yüksek olduğu görüldü. Bunlar istatistiksel anlamlı olarak farklı idi. Grupların postoperatif verilerinin dağılımı Tablo 20’de gösterildi.

Tablo 20. Postoperatif veriler

		Karbetosin grubu (n=50)	Oksitosin grubu (n=50)	p değeri
Hemoglobin				
	2. saat	11.83±0.88	11.80±1.30	0.710
	12. saat	10.80±0.71	10.88±1.29	0.828
	24. saat	10.78±0.79	10.60±1.37	0.290
		p=0.001*	p=0.001*	
Hematokrit				
	2. saat	34.81±2.43	34.85±3.38	0.858
	12. saat	31.88±2.22	32.48±3.20	0.605
	24. saat	31.74±2.53	31.62±3.00	0.528
		p=0.001*	p=0.001*	
Platelet				
	2. saat	203.95±52.53	194.60±51.29	0.389
	12. saat	191.53±51.95	180.28±42.43	0.336
	24. saat	196.06±59.44	175.69±35.18	0.131
		p=0.001*	p=0.001*	
SAB (mmHg)				
	2. saat	111.85±13.18	115.00±10.74	0.051
	12. saat	106.90±6.14	111.80±8.50	0.003*
	24. saat	108.20±7.20	108.60±6.70	0.568
		p=0.014*	p=0.001*	
DAB(mmHg)				
	2. saat	68.40±5.48	68.50±6.57	0.968
	12. saat	64.90±6.43	69.40±7.60	0.004*
	24. saat	67.80±6.79	69.40±6.75	0.229
		p=0.009*	p=0.614	
Görsel kan kaybı (ml)				
	2. saat	24.50±9.70	40.88±48.40	0.001*
	12. saat	88.38±19.17	90.82±14.93	0.472
	24. saat	42.00±31.40	44.14±20.10	0.123
		p=0.001*	p=0.001*	
Hesaplanan kan kaybı (ml)				
	2. saat	24.72±9.43	35.54±19.40	0.003*
	12. saat	48.08±20.11	49.14±16.84	0.394
	24. saat	44.32±34.25	42.40±18.40	0.375
		p=0.001*	p=0.001*	

İdrar miktarı (ml)			
2. saat	375.30±264.88	400.80±209.26	0.331
12. saat	1911.40±521.85	1780.80±627.17	0.229
24. saat	3458.00±787.96	3502.60±901.32	0.836
	p=0.001*	p=0.001*	
İdrar sodyumu			
2. saat	94.14±50.41	79.24±68.24	0.024*
12. saat	59.98±41.87	60.12±33.58	0.402
24. saat	51.90±36.74	42.42±41.63	0.004
	p=0.002*	p=0.001*	
İdrar osmolaritesi			
2. saat	322.66±211.67	401.45±218.08	0.028*
12. saat	177.19±98.93	222.56±117.62	0.021*
24. saat	174.61±92.99	197.62±154.01	0.953
	p=0.001*	p=0.001*	
Verilen sıvı (ml)			
2. saat	886.00±413.18	790.00±347.44	0.170
12. saat	3570.00±809.76	3197.00±859.43	0.026*
24. saat	5487.00±960.27	5532.00±817.02	0.471
	p=0.001*	p=0.001*	
Sodyum			
2. saat	136.98±1.53	135.16±4.63	0.001*
12. saat	136.50±2.08	134.88±4.54	0.014*
24. saat	136.96±1.83	135.22±4.26	0.002*
	p=0.421	p=0.529	
BUN			
2. saat	6.46±2.33	6.90±1.67	0.077
12. saat	5.40±1.93	6.24±1.96	0.029*
24. saat	5.56±1.97	6.24±1.84	0.035*
	p=0.001*	p=0.002*	
Kan osmolalitesi			
2. saat	281.30±3.49	278.79±4.65	0.002*
12. saat	280.11±4.52	270.95±38.29	0.014
24. saat	280.78±3.76	276.51±13.90	0.002*
	p=0.089	p=0.819	

SAB: Sistolik arter basıncı, DAB: diastolik arter basıncı, *p<0.05 istatistiksel anlamlılık

Oksitosin grubunda kusma (p=0.001), palpasyon (p=0.037), Karbetosin grubunda göğüs ağrısı (p=0.008), kserostomi (p=0.001) yan etkilerinin daha fazla olduğu bulundu. Bu farklılık istatistiksel anlamlı olarak kaydedildi. Gruplarda ilaca bağlı yan etki profilinin dağılımı Tablo 21'de gösterildi.

Tablo 21. Gruplarda ilaca bağlı yan etki profilinin dağılımı

		Karbetosin grubu (n=50)	Oksitosin grubu (n=50)	p değeri
Bulantı	Yok	18(%36)	11(%22)	0.123
	Var	32(%64)	39(%78)	
Kusma	Yok	47(%94)	30(%60)	0.001*
	Var	3(%6)	20(%40)	
Hipotansiyon	Yok	35(%70)	33(%66)	0.668
	Var	15(%30)	17(%34)	
Taşikardi	Yok	38(%76)	38(%76)	1.000
	Var	12(%24)	12(%24)	
Aritmi	Yok	50(%100)	50(%100)	NA
	Var	0(%0)	0(%0)	
Palpitasyon	Yok	37(%74)	45(%90)	0.037*
	Var	13(%26)	5(%10)	
Baş ağrısı	Yok	38(%76)	43(%86)	0.202
	Var	12(%24)	7(%14)	
Flushing	Yok	49(%98)	46(%92)	0.169
	Var	1(%2)	4(%8)	
Nazal konjesyon	Yok	49(%98)	47(%94)	0.307
	Var	1(%2)	3(%6)	
Dispne	Yok	35(%46.7)	40(%53.3)	0.248
	Var	15(%60.0)	10(%40.0)	
Göğüs ağrısı	Yok	41(%82)	49(%98)	0.008*
	Var	9(%18)	1(%2)	
Metalik tat	Yok	49(%98)	48(%96)	0.558
	Var	1(%2)	2(%4)	
Kserostomi	Yok	20(%40)	39(%78)	0.001*
	Var	30(%60)	11(%22)	

5. TARTIŞMA

PPH açısından risk grubu olmayan hasta grubunda karbetosin ve oksitosinin profilaksisinde etkinliğini ve renal sonuçlara olan etkisini araştırdığımız çalışmamızda intraoperatif ve erken postoperatif dönemde klinik anlamlı olmasa da kanama miktarının karbetosin grubunda daha az olduğu gösterilmiştir. Ayrıca, karbetosin grubunda ek uterotonik ihtiyacının daha az olduğu bulunmuştur. Verilen dozlarda her iki ilacın da minimal antidüretik etkisi postoperatif dönemde izlenmiştir.

Literatürde her iki uterotoninin etkilerini karşılaştıran birçok çalışma bulunmaktadır. Bunların hepsinde intraoperatif ve postoperatif kan kayıpları, hemoglobin ve hematokrit değerleri gibi kanama ile ilgili parametreler ölçülmüştür. Boucher ve arkadaşlarının 2004 yılında yaptıkları bir randomize kontrollü çalışmada ise hemoglobin ve hematokrit değerlerindeki değişimin ve tahmini kan kaybı miktarlarının iki grup arasında benzer olduğu raporlanmıştır [98]. El Sharkwy ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada da karbetosin ve oksitosin + misoprostol kullanılan iki grup arasında tahmini kan kaybı miktarı, hemoglobin düzeyi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir [99]. Bu konudaki diğer çalışmalar da oksitosin ve karbetosin kullanılan gruplar arasında hemoglobin düzeyleri ve kan kaybı açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadığını bildirmektedir [100-102]. PPH profilaksisinde kanamayı önlemede etkinliğini değerlendiren bir meta-analizde 11 çalışma dahil edilmiş ve 2635 hastanın verileri derlenmiştir ve PPH insidansı açısından her iki grup arasında istatistiksel olarak farklılık olmadığı saptanmıştır [103].

Bizim çalışmamızda hemoglobin ve hematokrit değerleri açısından benzer olduğu ancak intraoperatif görsel kan kaybının ve hesaplanan kan kaybının istatistiksel olarak anlamlı düzeyde karbetosin grubunda daha az olduğu görüldü. Benzer şekilde Borruto ve arkadaşları tarafından yürütülen bir randomize kontrollü çalışmada da karbetosinin daha az kan kaybıyla ilişkili olduğu bildirilmiştir [104]. El Behery ve arkadaşlarının yürüttüğü çalışmada ise majör kanama riskinin ve tahmini kan kaybının karbetosin grubunda daha az olduğu bildirilmiştir [105]. Maged ve arkadaşlarının yaptıkları prospektif çift kör randomize kontrollü çalışmada

ise kanama miktarının karbetosin grubunda daha az olduğu görülmüştür [106]. Voon ve arkadaşlarını yayınladığı meta-analizde bizim verileri destekler şekilde karbetosinin oksitosinle karşılaştırıldığında daha az kan kaybına yol açtığı gösterilmiştir [107]. Bizim çalışmamızda da erken dönemde kanamanın oksitosin grubunda daha yüksek olduğu ancak 12. ve 24. saatlerde yapılan değerlendirmede iki grup arasında fark olmadığı gösterilmiştir. Ancak istatistiksel anlamlı farklılık söz konusu olsa da sayısal değerler açısından bakıldığında intraoperatif dönemde 70 ml, postoperatif dönemde ise 10 ml daha az kan kaybı olmasının vakaların yönetiminde klinik tabloyu etkilemeyeceği düşünülmektedir. Yine de çalışmamızda dahil edilen hasta grubu PPH açısından düşük riskli olduğundan sonuçlar ancak bu hasta grubu açısından dikkate alınmalıdır.

Uterotonik ajanlar kullanılırken operasyon öncesi ve sonrası hemodinamik değerlerdeki değişimler de birçok çalışma tarafından değerlendirilmiştir. Oksitosinin sistemik vazodilatasyon, hipotansiyon, taşikardi ve kardiyak outputun artması gibi hemodinamik etkilerinin olduğu bilinmektedir (108, 109). Bu hemodinamik yan etkiler özellikle hipovolemi ve kalp hastalığı olan hastalarda myokardial iskemiye dahi yol açabilir (110) Moertl ve arkadaşları oksitosin ile tedavi edilen hastaların karbetosin ile tedavi edilen hastalara göre daha belirgin bir hipotansiyon ve hemodinamik rebound gösterdiklerini bildirmiştir [111]. Çalışmamızda SAB ve DAB'larının postoperatif dönemde benzer olduğu görülürken, intraoperatif kan basıncının oksitosin grubunda daha düşük olduğu, kalp hızının ise hipotansiyona yanıt olarak daha yüksek olduğu gözlenmiştir. Larciprete ve arkadaşlarının [112] yapmış olduğu, sezaryen geçiren hastalarda oksitosin ve karbetosini karşılaştıran çalışmalarında da SAB ve DAB değişimleri operasyonun değişik aşamalarında ölçülmüştür. 51 karbetosin ve 51 oksitosin almış kişiyle yaptıkları bu çalışmada SAB uterotonik verilmesinden 5 dakika sonrasında, uterin tamir sırasında ve ameliyat sonrası 12. saatte oksitosin grubunda daha düşük olduğu bulunmuştur. Uterotonik verilmesinin 3. ve 5. dakikasında ve operasyondan sonraki 2. 12. ve 24. saatlerde gene oksitosin grubunun DAB daha düşük olduğu gösterilmiştir [101]. Bizim çalışmamızda da oksitosin uygulama sonrasında erken dönemde karbetosine göre daha belirgin bir SAB düşüşüne neden oluyor gibi gözükmemektedir. Bu etki, ilaçlara bağlı gelişmiş olabileceği gibi her iki gruptan

karbetosine dahil olanların ilaç uygulaması öncesinde hem SAB hem DAB'ın oksitosin grubuna göre daha yüksek olması ile de açıklanabilir. Nabız değerleri açısından bakıldığında ise uygulama sonrasında oksitosin grubunda daha yüksek değerlerin sebat ettiği dikkati çekmektedir. Bu da oksitosine bağlı erken dönemde gelişen hipotansiyone bağlanabilir. Literatürdeki bilgiler ve bizim çalışmamız dikkate alındığında karbetosin daha stabil bir hemodinami sağlarken oksitosinin intraoperatif hipotansiyonla ilişkili olduğu söylenebilir.

Hemodinaminin önem kazandığı preeklampsi gibi durumlarda uygun ajanın seçimi daha da önem kazanmaktadır. Ciddi preeklampsi olan 60 kadının alındığı başka bir çalışmada grubun bir kısmına karbetosin diğer kısmına ise oksitosin verilmiştir [111]. İki grup arasında hemodinamik değerlerin değişimleri kaydedilmiş ve SAB, DAB ve ortalama arter basınçları değerlerinin benzer olduğu bulunmuştur [111]. Dansereau ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada 694 elektif sezeryan vakasında karbetosin ve oksitosin grubunun kan basınç ve nabız değerlerinin benzer olduğu görülmüştür [112]. Bu nedenle her iki medikasyonda bu hasta grubunda kullanılabilir gözükmektedir. Bizim çalışmamızda ise dahil edilen hastaların hemodinamik herhangi bir probleminin olmaması nedeniyle bu konuda net kaniya varılamamaktadır.

Uterotonik ajanlar PPH riskini önlemede kritik öneme sahiptir. Farklı uterotonikler uterin tonus üzerine değişik derecelerde etki göstermekte olup ek uterotonik ve uterin masaj ihtiyacı açısından da farklılık gösterebilir. Çalışmamızda uterin tonusun her iki grup için benzer seyrettiği görülmüştür. Uterin masaj ihtiyacının karbetosin ve oksitosin grubunda benzer olduğu izlenmiştir. Oksitosin grubunun fundal yükseklikleri erken ve geç dönemde karbetosin grubuna kıyasla daha yüksek ölçülmüştür. Bu konuyu ele alan sistematik derleme ve meta analizlerde karbetosinin PPH'yı önleme konusunda daha etkin olduğu yönünde kanıtlar sunulmuş olsa da bu konuda net bir fikir birliği yoktur. [113, 114]. Borruto ve arkadaşları tarafından yürütülen bir randomize kontrollü çalışmada karbetosin grubundaki kadınların daha fazla uterotonik masaja gereksinim duydukları gözlemlenmiştir [104]. Diğer yandan karbetosin grubunda 24 saat sonunda uterin fundusun umblikus seviyesinin altında olan kadınların oranının karbetosin grubunda daha fazla olduğu gözlenmiştir [104]. Başka bir

çalışmada uterin tonusun sezaryen sonrası 2. 12. ve 24. saatte karbetosin grubunda daha iyi olduğu bulunurken ve aradaki fark 24. saatte istatistiksel olarak anlamlı olarak bildirilmiştir [101]. Fundus seviyesinin, karbetosin grubunda oksitosin grubuna göre 2. ve 12. saatte daha iyi bir yerde olduğu bulunmuştur [101]. Bunların aksine tek bir çalışmada ise uterin tonusun her iki grupta benzer olduğu bulunmuştur [102]. Özetle, yapılan çalışmaların pek çoğunda bizim çalışmamızla benzer şekilde uterin tonus, uterin masaj ihtiyacı ve fundal yükseklik açısından karbetosin grubunun oksitosin grubuna göre daha olumlu sonuçlarla karşımıza çıktığı söylenebilir.

Çalışmamızda ek uterotonik ihtiyacı açısından bakıldığında ise, karbetosin grubunda ek doz ihtiyacı olmaz iken oksitosin grubunda hastaların 2. saatte %20'sinde, 12. Saatte %12'sinde, 24. saatte %4'ünde ek uterotonik ihtiyacının olması PPH'de karbetosinin daha etkin olduğunu göstermektedir. Elbohoti ve arkadaşları yaptıkları çalışmaya 88 karbetosin, 89 misoprostol ve 85 oksitosin kullanan kadını dâhil etmişlerdir [2]. Karbetosin grubunda hastaların %5,6'sında ek doz kullanılırken, misoprostol grubunda hastaların %22,47'sinde, oksitosin grubunda ise hastaların %12,94'ünde ek uterotonik ihtiyacı olmuştur. Çalışmacılar ek uterotonik olarak 10 IU intravenöz oksitosin kullanmışlardır. Sonuç olarak karbetosinin oksitosine göre daha az ek uterotonik ihtiyacı ve daha az PPH riski taşıdığı bildirilmiştir [2]. Aynı çalışmada karbetosin ve oksitosinin atoni geliştirme riskinin benzer olduğu bulunurken, PPH geliştirme riskinin karbetosin grubunda daha az olduğu bildirilmiştir [2]. El Behery ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada ek uterotonik ihtiyacının karbetosin grubunda %2,22 olduğu görülürken oksitosin grubunda %71,11 olduğu görülmüştür. [105]. Razali ve arkadaşlarının 547 acil sezaryen vakası üzerinde yapmış oldukları çalışmada da karbetosin grubunda oksitosin grubuna göre ek uterotonik ihtiyacının istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha az olduğunu bildirmişlerdir [115]. Buna karşın Whigham ve arkadaşlarının da dâhil olduğu bir çalışmada elektif olmayan sezaryen operasyonlarında karbetosin ve oksitosinin ek uterotonik ihtiyacına etkisi irdelenmiş; iki grup arasında anlamlı farklılık olmadığı bildirilmiştir [116]. Boucher ve arkadaşlarının en az bir PPH risk faktörü taşıyan 160 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada ise oksitosin alan hastaların daha fazla uterin masaja ya da ek uterotonik ajana ihtiyaçları olduğu bulunmuştur [98]. Jin ve arkadaşlarının yayınladığı bir meta analizde karbetosinin oksitosine göre ek

uterotonik ajan ve uterin masaj ihtiyacını azalttığı bildirilmiştir [117]. Literatürdeki çalışmalar ve çalışmamızdaki bulgular birlikte incelendiğinde oksitosinin daha fazla ek uterotonik ajan veya uterin masaj gereksinimi ile ilişkili olduğu görülmektedir. Bu anlamda karbetosin kullanımının PPH riskini önleme, ek uterotonik ve masaj ihtiyacını azaltması gibi özelliklerinden dolayı daha güvenle kullanılabilir bir uterotonik seçenek olduğu söylenebilir. Ancak elektif olmayan ve risk faktörü taşıyan hastalar üzerindeki etkilerine yönelik daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Bu çalışmada, karbetosin ve oksitosine bağlı görülen yan etkiler karşılaştırıldığında, oksitosin grubunda bulantı ve kusmanın istatistiksel olarak anlamlı daha fazla olduğu görülürken, karbetosin grubunda ise daha az olduğu görülmüştür. Bu sonuçlar Su ve arkadaşlarının [104] yapmış olduğu meta-analiz sonuçları ile de örtüşmektedir ki bu çalışma karbetosin grubunda bulantı, kusma insidansının anlamlı olarak düşük olduğunu göstermektedir. Bunun yanı sıra bu çalışmada, palpasyonun oksitosin grubunda, kserostominin karbetosin grubunda daha fazla olduğu bulunmuştur [104]. Gallos ve arkadaşlarının[3] yapmış olduğu bir diğer meta-analizde de karbetosin oksitosinle kıyaslandığında kusma, ateş ve hipertansiyon yan etki insidansının daha düşük olduğu diğer yan etkilerin ise benzer bulunduğu görülmüştür. Ancak yazarlar karbetosinle ilgili yapılan çalışmaların, bias içerebileceğine dikkat çekmişler ve sonuçların dikkatle değerlendirilmesi gerektiğini vurgulamışlardır [3]. Başka bir çalışmada yan etkilerin dağılımına bakıldığında ise bulantı, kusma ve terlemenin oksitosin grubunda daha sıklıkla görüldüğü belirtilirken, ateşin karbetosin grubunda daha yüksek olduğu belirtilmiştir [105]. Bu çalışmanın sonuçları ile paralel sonuçların yanı sıra, literatürde yan etkiler konusunda farklı sonuçlar bildiren çalışmalar da mevcuttur. El Sharkwy ve arkadaşlarının [99]. yürüttüğü çalışmada titreme ve ateş yan etkisinin oksitosin alanlarda daha fazla olduğu gözlenirken bulantı, kusma, hipotansiyon, baş ağrısı yan etkilerinin iki grupta benzer olduğu izlenmiştir [99]. Bazı çalışmalarda karbetosinin maternal flushing ve taşikardi yaptığı bildirilmiştir [118, 119]. Moertl ve arkadaşları tarafından yürütülen çalışmada yan etki dağılımının her iki grupta benzer olduğu kaydedilmiştir [100]. Başka bazı çalışmalarda da ilaca bağlı yan etki sıklığının oksitosin ve karbetosin grubunda benzer olduğu bildirilmiştir [111, 115] . Dansereau ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada grupların yan etki profili

karşılaştırıldığında karın ağrısı, sırt ağrısı, baş ağrısı, bulantı, flushing, titreme ve kusma yan etkilerinin iki grupta benzer olduğu bulunmuştur [111]. Elbohoty ve arkadaşları yaptıkları çalışmada karın ağrısının karbetosin grubunda daha fazla, palpasyonun ise oksitosin grubunda daha fazla olduğu izlenmiştir [120]. Megeed ve arkadaşlarının yürüttüğü çalışmada karbetosinin daha çok taşikardiye sebep olduğu görülürken, diğer yan etkiler açısından anlamlı farklılıklar izlenmemiştir [106]. Borruto ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada karbetosin grubunda birçok yan etkinin daha sıklıkla izlendiği bildirilmiştir [104]. Jin ve arkadaşlarının yürüttükleri bir meta analiz çalışmasında titreme yan etkisinin karbetosin grubunda daha fazla olduğu, diğer yan etkilerin dağılımının karbetosin ve oksitosin kullanan kadınlarda benzer olduğu bildirilmiştir [117]. Yan etkiler açısından incelediğinde literatürde fikir birliği bulunmadığı aşikârdır.

Bu çalışmada, her iki grubun yenidoğan bebeklerine dair özellikler de karşılaştırılmıştır. Her iki grupta doğan bebeklerin doğum ağırlıkları ve APGAR skorları arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Literatürde oksitosin ve karbetosinin yenidoğanlar üzerindeki etkilerini karşılaştıran bir başka çalışmada da benzer sonuçlar bildirilmiştir [111]. Ciddi preeklampsisi olan 60 kadının alındığı bu çalışmada oksitosin ve karbetosin verilen grupta doğum ağırlıklarının ve beşinci dakika APGAR skorlarının benzer olduğu tespit edilmiştir [111]. Ancak karbetosinin yenidoğanlar üzerine etkisi inceleyecek yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

Karbetosinin diürez üzerindeki etkisi ve yüksek doz oksitosinin vazopressin benzeri bir etkiyle anti-diürece sebep olduğu bilinmektedir [121, 122]. Ancak literatürde karbetosin ve oksitosinin renal etkisi üzerine sunulan kanıtlar oldukça kısıtlıdır. Bu nedenle çalışmamızda her iki ajanın renal fonksiyon üzerine olan etkileri irdelenmiştir. Buna göre operasyon öncesinde her iki grubun BUN değerleri ve operasyon öncesi ve sonrasındaki idrar miktarları benzerlik göstermektedir. İdrar miktarı her iki grupta da operasyon sonrasında artarken, gruplar arasında farklılık izlenmemiştir. İdrar osmolalitesi oksitosin grubunda daha yüksek izlenirken, kan osmolalitesi karbetosin grubunda daha yüksekti. Literatürde renal fonksiyonu değerlendiren çalışmalarda da karbetosin ve oksitosinin kreatinin değerlerinin [112], oligüri sıklığının [111] benzer olduğu, karbetosin ile idrar miktarının oksitosine göre daha fazla

olduğu ve özellikle 12.saatin sonunda daha da arttığı [101] bildirilmiştir. Bu da oksitosinle daha sık görülen kusmanın idrar osmolalitesinde artışa sebep olmasıyla ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Bir başka çalışmada da; karbetosinin oksitosine göre istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmaksızın orta derecede bir anti-diüretik etkiye sahip olduğu bildirilmiştir [123].

Postoperatif 2. saatte izlenen serum sodyum ve ozmolalitelere arasında istatistiksel olarak anlamlı fark klinik olarak göz ardı edilebilir. İdrar sodyum seviyeleri tüm zamanlarda (2, 12, 24. saatler) normal limitin üzerindedir. Postoperatif dönemde artmış sodyum atılımını cerrahi sırasında ve sonrasında yapılan sıvı desteğinden kaynaklanabilir. Buna ek olarak, her iki molekülün de sahip olduğu ADH benzeri etki, bu duruma katkıda bulunmuş olabilir. Hem oksitosin hem de karbetosin renal vasopressin V2 reseptörlerine bağlanarak anti-direze sebep olmaktadır [65, 124]. Ek olarak postoperatif ikinci saatte gözlenen yüksek idrar ozmolaritesi bu gruptaki artmış kan kaybı ile açıklanabilir. Sıvı dengesinin yeniden oluşturulmasının, kliniğe düşük idrar osmolalitesi olarak yansadığı düşünülebilir. Oksitosin grubunda kanda sodyum değerlerinin karbetosin grubuna göre daha düşük, BUN değerlerinin daha yüksek olması, oksitosinin elektrolit dengesi üzerindeki olumsuz etkisi olarak yorumlanabilir.

Çalışmamız karbetosin ve oksitosinin renal ve diğer etkilerini bu kadar kapsamlı irdeleyen ilk çalışmadır. Tüm parametreler takip edilmiş ve sonuçları geniş kapsamlı bir şekilde karşılaştırılmıştır. Bunların yanında çalışmamızın bazı kısıtlılıkları da bulunmaktadır. Öncelikle alışma grubumuz diğer çalışmalara nispetle daha düşüktür. Bu durum sonuçların genellenebilirliğini zayıflatmaktadır. Renal sistem dışında, kan elektrolit dengesini etkileyen diğer sistemlere ilişkin ölçümlerin çalışmada yer almaması bir diğer kısıtlılığımızdır. Ayrıca hastaların uzun dönem izlemleri yapılmamış operasyon sonrası 24. saatte izlem sonlandırılmıştır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Karbetesinin klinik pratikteki kullanımının sezaryen ile doğumlarda postpartum hemoraji profilisinde daha az uterotonik ihtiyacı olması, daha az kan kaybıyla ilişkili olması, yan etki profilinin oksitosine benzer olması, olumlu renal etkileri ile birlikte güvenilir bir seçenek olduğu düşünülmektedir.

Oksitosinin kullanım ve saklama koşullarının zor olabileceği klinik ortamlarda karbetesinin daha güvenilir bir şekilde kullanılabilmesi gibi bazı özellikleri karbetesin kullanımının avantajlarındandır. Literatürdeki birçok çalışmada karbetesinin birkaç yan etkisi dışında oksitosine karşı dezavantajlı bir özelliği gösterilememiştir. Yan etkilerle ilgili meta- analiz ve sistematik derlemelerde özelliklerin benzer olduğu vurgulanmıştır. Ancak karbetesinin daha iyi klinik sonuçlarla ilişkili olduğuna dair kanıtlar daha belirgindir.

Sonuç olarak, bu çalışmadan elde edilen veriler ile oksitosin ve karbetesinin PPH'nin önlenmesinde güvenli ve etkin ajanlar olduğu görülmektedir. Her iki ilaç da burada bahsedilen dozlarda renal parametrelerde fizyolojik sınırlarda kalmak üzere minimal değişikliklere neden olmaktadır. Bununla birlikte karbetesin oksitosin ile karşılaştırıldığında daha az kan kaybı ve ek uterotonik gereksinimine sebep olan, kullanımı kolay bir ajan olarak öne çıkmaktadır. Daha yüksek dozlarda renal etkiler farklı olabileceğinden dolayı daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır. Karbetesinin diğer sistemlerde ne gibi etkiler yaptığı, anne ve çocuk üzerinde uzun dönemli etkileri konusundaki çalışmalar arttırılmalıdır.

7. HASTA TAKİP FORMU

DEMOGRAFİK VE PREOPERATİF VERİLER		
Grup	<input type="checkbox"/> Karbetosin	<input type="checkbox"/> Oksitosin
Hasta Numarası		
Anne yaşı		
Gestasyonel yaş (hafta)		
Gravida		
Parite		
Boy (cm)		
Kilo (kg)		
BMI		
Gebelik öncesi kilo (kg)		
ASA		
Geçirilmiş abdominal operasyon	<input type="checkbox"/> Var	<input type="checkbox"/> Yok
Gebelikte antikoagülan kullanımı	<input type="checkbox"/> Var	<input type="checkbox"/> Yok
Normal doğum için indüksiyon	<input type="checkbox"/> Var	<input type="checkbox"/> Yok
Preop Hb		
Preop Htc		
Preop Plt		
Preop Sodyum		
Preop BUN		
Preop Glukoz		
Kan Osmolalitesi		

T0: Spinal anesteziden önce, baseline

T1: Spinal anesteziden 15dk sonra, cilt insizyonu başlamadan hemen önce

T2: Bebeğin doğumundan hemen sonra, umbilikal kord klemlenmeden ve uterotonik ajan uygulanmadan hemen önce

T3: Umbilikal kord klemlendiği an 3IU Oksitosin veya 100µgr Karbetosin iv yükleme 60sn'de yapıp, hemen 60.saniyede ilk uterin değerlendirme

T4: Her iki grupta 60sn süren iv uterotonik bolusun başlangıcından 3dk sonra

T5: Oksitosin grubunda 2.bolus dozun başlangıcından 3dk sonra, karbetosin grubunda ilk ve tek karbetosin bolus dozunun başlangıcından 6dk sonra

T6: Oksitosin grubunda 3.bolus dozun başlangıcından 3dk sonra, karbetosin grubunda ilk ve tek karbetosin bolus dozunun uygulanmasından 9dk sonra

T7: Oksitosin grubunda kurtarıcı uterotonik uygulamasından 3dk, karbetosin grubunda karbetosin bolus dozunun başlangıcından 12dk sonra

UT: Uterin tonus

UM: Uterin masaj

İNTRAOPERATİF VERİLER-1								
	Zaman	SA	OAB	DAB	KH	UT	Ek uterotonik	UM
0.dk	T0							
7.dk	t1							
9.dk	t2							
11.d	t3							
13	t4							
15.d	T1							
	T2							
0.dk	T3							<input type="checkbox"/>
3.dk	T4						<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6.dk	T5						<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9.dk	T6						<input type="checkbox"/> Oksitosin iv infüzyonu <input type="checkbox"/> Metilergonovin im <input type="checkbox"/> Misoprostol rektal	<input type="checkbox"/>
12.d	T7							<input type="checkbox"/>
0.dk								<input type="checkbox"/>
5.dk								<input type="checkbox"/>
10.d								<input type="checkbox"/>
15.d								<input type="checkbox"/>
20.d								
25.d								
30.d								
35.d								
40.d								
45.d								
Bitiş								

İNTRAOPERATİF VERİLER-2	
İdrar miktarı, başlangıç, mL	
İdrar miktarı, cerrahi sonu, mL	
Verilen iv sıvı miktarı, mL	
Duyusal blok seviyesi, 5.dk	
Duyusal blok seviyesi, 10.dk	
Duyusal blok seviyesi, cerrahi sonu	
Cerrahi süre, dk	
Görsel tahmini kan kaybı, mL	
Hesaplanan tahmini kan kaybı, mL	
Bebeğin doğum ağırlığı, g	
APGAR skoru 1.dk	
APGAR skoru 10.dk	
Umbilikal arter pH	
Umbilikal arter HCO₃	
Umbilikal arter BEecf	
Umbilikal arter Laktat	
Yan Etkiler	
Bulantı	<input type="checkbox"/>
Kusma	<input type="checkbox"/>
Hipotansiyon	<input type="checkbox"/>
Taşikardi	<input type="checkbox"/>
Aritmi	<input type="checkbox"/>
Palpitasyon	<input type="checkbox"/>
Baş ağrısı	<input type="checkbox"/>
Flushing	<input type="checkbox"/>
Nazal konjesyon	<input type="checkbox"/>
Nefes darlığı, dispne	<input type="checkbox"/>
Göğüs ağrısı	<input type="checkbox"/>
Metalik tat	<input type="checkbox"/>
Kserostomi (ağız kuruluğu)	<input type="checkbox"/>
Yan etki yok	<input type="checkbox"/>

POSTOPEPATİF VERİLER			
	2 saat sonra	12 saat sonra	24 saat sonra
Uterin tonus			
Fundal yükseklik			
Ek uterotonik			
Hb			
Htc			
Plt			
SAB			
OAB			
DAB			
Görsel tahmini kan kaybı, mL			
Hesaplanan tahmini kan kaybı, mL			
İdrar miktarı, mL			
İdrar Na			
İdrar osmolalitesi			
Verilen iv sıvı miktarı, mL			
Sodyum			
BUN			
Glukoz			
Kan Osmolalitesi			

$$\text{Kan Osmolalitesi} = (2 \times Na) + \left(\frac{\text{BUN}}{2.8}\right) + \left(\frac{\text{Glukoz}}{18}\right)$$

$$\text{Hesaplanan Tahmini Kan Kaybı} = 0.75 \times [(\text{Maternal boy} \times 19.5) + (\text{Maternal ağırlık} \times 55)] \times \frac{\text{Doğum öncesi Htc} - \text{Doğum sonrası Htc}}{\text{Doğum öncesi Htc}}$$

8. KAYNAKÇA

1. Arkan, G., Postpartum fiziksel semptom şiddeti ölçeği'nin geçerlilik ve güvenilirlik çalışması. 2016.
2. Organization, W.H. and S.M. Initiative, The Prevention and management of postpartum haemorrhage: report of a technical working group, Geneva, 3-6 July, 1989. 1990, Geneva: World Health Organization.
3. Gallos, I.D., et al., Uterotonic agents for preventing postpartum haemorrhage: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev*, 2018. 4: p. Cd011689.
4. Jansen, A.J., et al., Postpartum hemorrhage and transfusion of blood and blood components. *Obstetrical & gynecological survey*, 2005. 60(10): p. 663-671.
5. Combs, C.A., E.L. Murphy, and J.R. Laros, Factors associated with postpartum hemorrhage with vaginal birth. *Obstetrics and gynecology*, 1991. 77(1): p. 69-76.
6. McDonald, S., Management of the third stage of labor. *The Journal of Midwifery & Women's Health*, 2007. 52(3): p. 254-261.
7. Chong, Y.-S., L.-L. Su, and S. Arulkumaran, Current strategies for the prevention of postpartum haemorrhage in the third stage of labour. *Current opinion in obstetrics and gynecology*, 2004. 16(2): p. 143-150.
8. Begley, C.M., et al., Active versus expectant management for women in the third stage of labour. *Cochrane Database Syst Rev*, 2011(11): p. Cd007412.
9. Organization, W.H., Skilled attendant at birth: 2006 updates. 2006.
10. WHO, U., UNFPA, World Bank Group and the United Nations Population Division. Trends in maternal mortality: 1990 to 2015. Estimates by WHO, UNICEF. 2015, UNFPA, World Bank Group and the United Nations Population Division. Geneva.
11. Organization, W.H., WHO recommendations for the prevention and treatment of postpartum haemorrhage. 2012: World Health Organization.

12. Bernstein, S. and C.J. Hansen, Public choices, private decisions: sexual and reproductive health and the Millennium Development Goals. Public choices, private decisions: sexual and reproductive health and the Millennium Development Goals., 2006.
13. Berer, M., Implementing ICPD: What's happening in countries. 2005, Taylor & Francis.
14. Enstitüsü, H.Ü.N.E., Türkiye nüfus ve sağlık araştırması, 2008. Hacettepe Üniversitesi Nüfus Etütleri Enstitüsü, Sağlık Bakanlığı Ana Çocuk Sağlığı ve Aile Planlaması Genel Müdürlüğü, Başbakanlık Devlet Planlama Teşkilatı Müsteşarlığı ve TÜBİTAK, Ankara, Türkiye, 2009. 2009: p. 144-45.
15. Enstitüsü, H.Ü.N.E., ICON-INSTITUT Public Sector GmbH ve BNB Danışmanlık (2006) Ulusal Anne Ölümleri Çalışması, 2005. Sağlık Bakanlığı Ana Çocuk Sağlığı ve Aile Planlaması Genel Müdürlüğü ve Avrupa Komisyonu Türkiye Delegasyonu, Ankara, 2005: p. 1-31.
16. Winikoff, B., et al., Medical services to save mothers lives: feasible approaches to reducing maternal mortality. 1991.
17. Maine, D., Safe motherhood programs: options and issues. Prevention of maternal mortality. Center for Population and Family Health. United States of America, 1991.
18. Siddiqi, S., et al., Pakistan's maternal and child health policy: analysis, lessons and the way forward. Health policy, 2004. 69(1): p. 117-130.
19. Iqbal, M., et al., The impact of institutional credit on agricultural production in Pakistan [with comments]. The Pakistan Development Review, 2003: p. 469-485.
20. Obstetricians, A.C.o. and G.C.o.Q. Assurance, Quality assessment and improvement in obstetrics and gynecology. 1994: Amer College of Obstetricians and Gynecology
21. Main, E.K., et al., National partnership for maternal safety: consensus bundle on obstetric hemorrhage. Journal of Obstetric, Gynecologic, & Neonatal Nursing, 2015. 44(4): p. 462-470

22. Prendiville, W., Elbourne, D., and Chalmers, I. The effects of routine oxytocic administration in the management of the third stage of labour: an overview of the evidence from controlled trials. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, 1988. 95(1): p. 3-16.
23. Ramanathan, G. and S. Arulkumaran, Postpartum hemorrhage. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada*, 2006. 28(11): p. 967-973.
24. *J. Turk Soc Obstet Gynecol* 2012;9:153-8
25. Yucel, O., et al., Emergency peripartum hysterectomy: a 9-year review. *Archives of gynecology and obstetrics*, 2006. 274(2): p. 84-87.
26. Mousa, H.A. and S. Walkinshaw, Major postpartum haemorrhage. *Current opinion in Obstetrics and Gynecology*, 2001. 13(6): p. 595-603.
27. Evensen A, Anderson JM, Fontaine PF. Postpartum Hemorrhage: Prevention and Treatment. *Am Fam Physician*. 2017;(95):442-449
28. Dildy Iii, G.A., Postpartum hemorrhage: new management options. *Clinical obstetrics and gynecology*, 2002. 45(2): p. 330-344.
29. Nardin, J.M., A. Weeks, and G. Carroli, Umbilical vein injection for management of retained placenta. *Cochrane Database Syst Rev*, 2011. 5.
30. Bider, D., et al., Effect of intraumbilical prostaglandin F2 alpha injection on the third stage of labor. *The Journal of reproductive medicine*, 1992. 37(4): p. 317-319.
31. Combs, C.A. and J.R. Laros, Prolonged third stage of labor: morbidity and risk factors. *Obstetrics and gynecology*, 1991. 77(6): p. 863-867.
32. Herman, A., et al., Dynamic ultrasonographic imaging of the third stage of labor: new perspectives into third-stage mechanisms. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*, 1993. 168(5): p. 1496-1499.
33. Lowenwirt, I.P., R.M. Zauk, and S.M. Handwerker, Safety of intravenous glyceryl trinitrate in management of retained placenta. *Australian and New Zealand journal of obstetrics and gynaecology*, 1997. 37(1): p. 20-24.

34. Rogers, M., et al., Avoiding manual removal of placenta: evaluation of intra-umbilical injection of uterotonics using the Pipingas technique for management of adherent placenta. *Acta obstetricia et gynecologica Scandinavica*, 2007. 86(1): p. 48-54.
35. Oyelese Y, Smulian JC. Placenta previa, placenta accreta, and vasa previa. *Obstet Gynecol.* 2006 Apr;107(4):927-41
36. Risnes KR, Romundstad PR, Nilsen TI, Eskild A & Vatten LJ. (2009). Placental weight relative to birth weight and long-term cardiovascular mortality: findings from a cohort of 31,307 men and women. *Am. J. Epidemiol.* , 170, 622-31)
37. Volkov, N., et al., Ehlers-Danlos syndrome: insights on obstetric aspects. *Obstetrical & gynecological survey*, 2007. 62(1): p. 51-57.
38. Ayata, K., 2003-2013 yılları arasında postpartum kanama nedeniyle kliniğimizde takip ettiğimiz hastalarda maternal ve perinatal sonuçların incelenmesi. 2014.
39. Loeys, B., et al., Strategies for prenatal and preimplantation genetic diagnosis in Marfan syndrome (MFS). *Prenatal Diagnosis: Published in Affiliation With the International Society for Prenatal Diagnosis*, 2002. 22(1): p. 22-28.
40. Volkov N, Nisenblat V, Ohel G, Gonen R. Ehlers-Danlos syndrome: insights on obstetric aspects. *Obstet Gynecol Surv.* 2007 Jan;62(1):51-7.
41. Pepin, M., et al., Clinical and genetic features of Ehlers–Danlos syndrome type IV, the vascular type. *New England Journal of Medicine*, 2000. 342(10): p. 673-680.
42. Thompson, W. and M.A. Harper, Postpartum haemorrhage and abnormalities of the third stage of labour. *Turnbull’s Obstetrics*, 3rd edn. Edinburgh: Churchill Livingstone, 2001: p. 619-33.
43. *Turnbull’s Obstetrics*, 3rd edn. Edinburgh: Churchill Livingstone, 2001: p. 619-33
44. Rachagan, S., et al., Rupture of the Pregnant Uterus-A 21-year Review. *Australian and New Zealand journal of obstetrics and gynaecology*, 1991. 31(1): p. 37-40.
45. Fuchs, K., et al., The “grand multipara”—is it a problem? A review of 5785 cases. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*, 1985. 23(4): p. 321-326.

46. Miller, D.A., et al., Intrapartum rupture of the unscarred uterus. *Obstetrics & Gynecology*, 1997. 89(5): p. 671-673.
47. Cunningham, F.G., et al., *Williams obstetricia*. 2015: Mcgraw-Hill Interamericana Editores, SA de CV.
48. Greer, I., et al., Haemorrhagic problems in obstetrics and gynaecology in patients with congenital coagulopathies. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, 1991. 98(9): p. 909-918.
49. Demers, C., et al., Gynaecological and obstetric management of women with inherited bleeding disorders. *Journal of obstetrics and gynaecology Canada: JOGC= Journal d'obstetrique et gynecologie du Canada: JOGC*, 2005. 27(7): p. 707-732.
50. Girolami, A., et al., Pregnancy and oral contraceptives in congenital bleeding disorders of the vitamin K-dependent coagulation factors. *Acta haematologica*, 2006. 115(1-2): p. 58-63.
51. Rouse, D.J., J. Owen, and R.L. Goldenberg, Routine maternal platelet count: an assessment of a technologically driven screening practice. *American journal of obstetrics and gynecology*, 1998. 179(3): p. 573-576.
52. Schwartz, R.S., Immune thrombocytopenic purpura-from agony to agonist. *New England Journal of Medicine*, 2007. 357(22): p. 2299.
53. Moschcowitz, E., An acute febrile pleiochromic anemia with hyaline thrombosis of the terminal arterioles and capillaries: an undescribed disease. *Archives of internal Medicine*, 1925. 36(1): p. 89-93.
54. Lax, A., et al., The value of specific MRI features in the evaluation of suspected placental invasion. *Magnetic resonance imaging*, 2007. 25(1): p. 87-93.
55. Begley, C.M., et al., Active versus expectant management for women in the third stage of labour. *The Cochrane Library*, 2015.
56. No, G.-t.G., Prevention and management of postpartum haemorrhage. *Bjog*, 2016. 124: p. e106-e149.

57. Hutton, E.K. and E.S. Hassan, Late vs early clamping of the umbilical cord in full-term neonates: systematic review and meta-analysis of controlled trials. *Jama*, 2007. 297(11): p. 1241-1252.
58. Elbourne, D., et al., Prophylactic use of oxytocin in the third stage of labour. *Cochrane Database Syst Rev*, 2001(4): p. CD001808.
59. Yee, L.M., et al., Maternal and neonatal outcomes with early compared with delayed pushing among nulliparous women. *Obstetrics and gynecology*, 2016. 128(5): p. 1039.
60. Kaya B., Sezer S. The prevention and Management of Postpartum Hemorrhage, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Perinatoloji Kliniği, *İstanbul İKSST Derg* 9(2):79-85, 2017
61. Vallera C, Choi LO, Cha CM, Hong RW. Uterotonic Medications: Oxytocin, Methylergonovine, Carboprost, Misoprostol. *Anesthesiol Clin*. 2017 Jun;35(2):207-219
62. Larciprete G, Montagnoli C, Frigo M, Panetta V, Todde C, Zuppani B, Centonze C, Bompiani A, Malandrenis I, Cirese A, Valensise H. Carbetocin versus oxytocin in caesarean section with high risk of post-partum haemorrhage. *J Prenat Med*. 2013 Jan-Mar; 7(1): 12–18.
63. Dahlke JD, Mendez-Figueroa H, Maggio L, et al. Prevention and management of postpartum hemorrhage: a comparison of 4 national guidelines. *Am J Obstet Gynecol* 2015;213:76.e1-10.
64. Quibel, T., et al., Active management of the third stage of labor with a combination of oxytocin and misoprostol to prevent postpartum hemorrhage. *Obstetrics & Gynecology*, 2016. 128(4): p. 805-811.
65. Engstrøm T, Barth T, Melin P, Vilhardt H. Oxytocin receptor binding and uterotonic activity of carbetocin and its metabolites following enzymatic degradation. *Eur J Pharmacol*. 1998 Aug 21;355(2-3):203-10.

66. Hamlaci, Y., Bekmezci, H., and Özerdoğan, N., Postpartum Kanamalarda Kanıta Dayalı Uygulamalar. *Düzce Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, 2017. 1(1): p. 38-44.
67. Deneux-Tharoux, C., et al., Effect of routine controlled cord traction as part of the active management of the third stage of labour on postpartum haemorrhage: multicentre randomised controlled trial (TRACOR). *Bmj*, 2013. 346: p. f1541.
68. Hofmeyr, G.J., N.T. Mshweshwe, and A.M. Gülmezoglu, Controlled cord traction for the third stage of labour. 2015.
69. Abdul-Kadir, R., et al., Evaluation and management of postpartum hemorrhage: consensus from an international expert panel. *Transfusion*, 2014. 54(7): p. 1756-1768.
70. Rath, W.H., Postpartum hemorrhage—update on problems of definitions and diagnosis. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica*, 2011. 90(5): p. 421-428.
71. Sağlığı, A.Ç. and A. Planlaması, Acil Obstetrik Bakım Yönetim Rehberi. Damla Matbaacılık, Reklamcılık ve Yayıncılık Tic. Ltd. Şti. Ankara, 2009: p. 8-64.
72. Mousa, H.A., et al., Treatment for primary postpartum haemorrhage. *Cochrane Database Syst Rev*, 2014. 2(2): p. CD003249.
73. Hofmeyr, G.J., et al., Misoprostol to treat postpartum haemorrhage: a systematic review. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, 2005. 112(5): p. 547-553.
74. Meckstroth, K.R., et al., Misoprostol administered by epithelial routes: drug absorption and uterine response. *Obstetrics & Gynecology*, 2006. 108(3): p. 582-590.
75. Novikova, N. and G.J. Hofmeyr, Tranexamic acid for preventing postpartum haemorrhage. *Cochrane Database Syst Rev*, 2010. 7(7).
76. Rajan, P.V. and D.A. Wing, Postpartum hemorrhage: evidence-based medical interventions for prevention and treatment. *Clinical obstetrics and gynecology*, 2010. 53(1): p. 165-181.

77. Maier, R.C., Control of postpartum hemorrhage with uterine packing. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*, 1993. 169(2): p. 317-323.
78. De Loor, J.A. and P.A. van Dam, Foley catheters for uncontrollable obstetric or gynecologic hemorrhage. *Obstetrics & Gynecology*, 1996. 88(4): p. 737.
79. Bakri YN, Amri A, Abdul Jabbar F: Tamponade-balloon for obstetrical bleeding. *Int J Gynaecol Obstet* 74:139-142, 2001
80. Kayem, G., et al., Uterine compression sutures for the management of severe postpartum hemorrhage. *Obstetrics & Gynecology*, 2011. 117(1): p. 14-20.
81. Fotopoulou, C. and J. Dudenhausen, Uterine compression sutures for preserving fertility in severe postpartum haemorrhage: an overview 13 years after the first description. *Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 2010. 30(4): p. 339-349.
82. Diemert, A., et al., The combination of intrauterine balloon tamponade and the B-Lynch procedure for the treatment of severe postpartum hemorrhage. *American journal of obstetrics and gynecology*, 2012. 206(1): p. 65. e1-65. e4.
83. Mousa, H.A. and S. Walkinshaw, Major postpartum haemorrhage. *Current opinion in Obstetrics and Gynecology*, 2001. 13(6): p. 595-603.
84. Obstetricians, A.C.o. and Gynecologists, ACOG Practice Bulletin: Clinical Management Guidelines for Obstetrician-Gynecologists Number 76, October 2006: postpartum hemorrhage. *Obstetrics and gynecology*, 2006. 108(4): p. 1039.
85. Joshi, V., et al., Internal iliac artery ligation for arresting postpartum haemorrhage. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, 2007. 114(3): p. 356-361.
86. Doumouchtsis, S., et al., Menstrual and fertility outcomes following the surgical management of postpartum haemorrhage: a systematic review. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, 2014. 121(4): p. 382-388.
87. Kim TH, Lee HH, Kim JM, Ryu AL, Chung SH, Seok Lee W. Uterine artery embolization for primary postpartum hemorrhage. *Iran J Reprod Med*. 2013 Jun;11(6):511-8.]
88. Knuttinen MG, Jani A, Gaba RC, Bui JT, Carrillo TC. Balloon occlusion of the hypogastric arteries in the management of placenta accreta: a case report and review of the literature. *Semin Intervent Radiol*. 2012 Sep;29(3):161-8

89. Sparić R, Kadija S, Hudelist G, Glisić A, Buzadzić S. History of caesarean hysterectomy. *Acta Chir Iugosl.* 2012;59(1):9-12.
90. Hoveyda, F. and I. MacKenzie, Secondary postpartum haemorrhage: incidence, morbidity and current management. *BJOG: an International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, 2001. 108(9): p. 927-930.
91. Lausman, A.Y., et al., A rare etiology of delayed postpartum hemorrhage. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada*, 2008. 30(3): p. 239-243.
92. Sharma, A.M. and B.E. Burbridge, Uterine artery pseudoaneurysm in the setting of delayed postpartum hemorrhage: successful treatment with emergency arterial embolization. *Case reports in radiology*, 2011. 2011.
93. Purssell RA, Pudek M, Brubacher J, Abu-Laban RB (December 2001). "Derivation and validation of a formula to calculate the contribution of ethanol to the osmolal gap". *Ann Emerg Med.* 38(6): 653–9.
94. Tsen LC, Balki M. Oxytocin protocols during caesarean delivery: time to acknowledge the risk/benefit ratio? *International Journal of Obstetric Anesthesia* 2010; 19: 243–5.
95. Rosseland LA, Hauge TH, Grindheim G, Stubhaug A, Langesæter E. Changes in blood pressure and cardiac output during cesarean delivery: the effects of oxytocin and carbetocin compared with placebo. *Anesthesiology.* 2013 Sep;119(3):541-51
96. Stafford I, Dildy GA, Clark SL, Belfort MA, Am J . Visually estimated and calculated blood loss in vaginal and cesarean delivery *Obstet Gynecol.* 2008 Nov;199(5):519.e1-7).
97. Imamura T, Kinugawa K, Minatsuki S, Muraoka H, Kato N, Inaba T, Maki H, Shiga T, Hatano M, Yao A, Kyo S, Komuro I. Urine osmolality estimated using urine urea nitrogen, sodium and creatinine can effectively predict response to tolvaptan in decompensated heart failure patients. *Circ J.* 2013;77(5):1208-13. Epub 2013 Jan 12.
98. Boucher, M., et al., Comparison of carbetocin and oxytocin for the prevention of postpartum hemorrhage following vaginal delivery: a double-blind randomized trial. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada*, 2004. 26(5): p. 481-488.
99. Elgafor el Sharkwy, I.A., Carbetocin versus sublingual misoprostol plus oxytocin infusion for prevention of postpartum hemorrhage at cesarean section in patients with risk factors: a randomized, open trail study. *Archives of Gynecology and Obstetrics*, 2013. 288(6): p. 1231-1236.

100. Moertl, M., et al., Haemodynamic effects of carbetocin and oxytocin given as intravenous bolus on women undergoing caesarean delivery: a randomised trial. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, 2011. 118(11): p. 1349-1356.
101. Larciprete, G., et al., Carbetocin versus oxytocin in caesarean section with high risk of post-partum haemorrhage. *Journal of prenatal medicine*, 2013. 7(1): p. 12.
102. Attilakos, G., et al., Carbetocin versus oxytocin for the prevention of postpartum haemorrhage following caesarean section: the results of a double-blind randomised trial. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, 2010. 117(8): p. 929-936.
103. Su LL, Chong YS, Samuel M. Carbetocin for preventing postpartum haemorrhage. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Apr 18;(4):CD005457.
104. Borruto, F., A. Treisser, and C. Comparetto, Utilization of carbetocin for prevention of postpartum hemorrhage after cesarean section: a randomized clinical trial. *Archives of gynecology and obstetrics*, 2009. 280(5): p. 707.
105. El Behery, M.M., et al., Carbetocin versus oxytocin for prevention of postpartum hemorrhage in obese nulliparous women undergoing emergency cesarean delivery. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, 2016. 29(8): p. 1257-1260.
106. Maged, A.M., A.M. Hassan, and N.A. Shehata, Carbetocin versus oxytocin for prevention of postpartum hemorrhage after vaginal delivery in high risk women. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, 2016. 29(4): p. 532-536.
107. Voon HY, Suharjono HN, Shafie AA, Bujang MA Carbetocin versus oxytocin for the prevention of postpartum hemorrhage: A meta-analysis of randomized controlled trials in cesarean deliveries. *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2018 Jun;57(3):332-339.
108. Pinder, A., et al., Haemodynamic changes caused by oxytocin during caesarean section under spinal anaesthesia. *International journal of obstetric anaesthesia*, 2002. 11(3): p. 156-159.

109. Thomas, J., S. Koh, and G. Cooper, Haemodynamic effects of oxytocin given as iv bolus or infusion on women undergoing Caesarean section. *BJA: British Journal of Anaesthesia*, 2006. 98(1): p. 116-119.
110. Svanström, M., et al., Signs of myocardial ischaemia after injection of oxytocin: a randomized double-blind comparison of oxytocin and methylergometrine during Caesarean section. *British journal of anaesthesia*, 2008. 100(5): p. 683-689.
111. Reyes, O.A. and G.M. Gonzalez, Carbetocin versus oxytocin for prevention of postpartum hemorrhage in patients with severe preeclampsia: a double-blind randomized controlled trial. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada*, 2011. 33(11): p. 1099-1104.
112. Dansereau, J., et al., Double-blind comparison of carbetocin versus oxytocin in prevention of uterine atony after cesarean section. *American journal of obstetrics and gynecology*, 1999. 180(3): p. 670-676.
113. Su, L.L., Y.S. Chong, and M. Samuel, Oxytocin agonists for preventing postpartum haemorrhage. *Cochrane database of systematic reviews*, 2007(3).
114. Su, L.L., Y.S. Chong, and M. Samuel, Carbetocin for preventing postpartum haemorrhage. *Cochrane database of systematic reviews*, 2012(2).
115. Razali, N., et al., Carbetocin compared to oxytocin in emergency cesarean section: a randomized trial. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, 2016. 198: p. 35-39.
116. Whigham, C.-A., et al., Carbetocin versus oxytocin to reduce additional uterotonic use at non-elective caesarean section: a double-blind, randomised trial. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, 2016. 29(23): p. 3866-3869.
117. Jin, B., et al., Carbetocin for the prevention of postpartum hemorrhage: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, 2016. 29(3): p. 400-407.
118. Sweeney, G., et al., Pharmacokinetics of carbetocin, a long-acting oxytocin analogue, in nonpregnant women. *Current Therapeutic Research-Clinical and Experimental*, 1990. 47(3): p. 528-540.

119. Van Dongen, P., et al., Ascending dose tolerance study of intramuscular carbetocin administered after normal vaginal birth. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, 1998. 77(2): p. 181-187.
120. Elbohoty, A.E., et al., Randomized controlled trial comparing carbetocin, misoprostol, and oxytocin for the prevention of postpartum hemorrhage following an elective cesarean delivery. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*, 2016. 134(3): p. 324-328.
121. Pittman, J.G., Water intoxication due to oxytocin: Report of a case. *New England Journal of Medicine*, 1963. 268(9): p. 481-482.
122. Potter, R.R., Water retention due to oxytocin. *Obstetrics & Gynecology*, 1964. 23(5): p. 699-702.
123. De Bonis, M., et al., Carbetocin versus oxytocin after caesarean section: similar efficacy but reduced pain perception in women with high risk of postpartum haemorrhage. *The journal of maternal-fetal & neonatal medicine*, 2012. 25(6): p. 732-735.
124. Gimpl, G., Postina, R., Fahrenholz, F., & Reinheimer, T. (2005). Binding domains of the oxytocin receptor for the selective oxytocin receptor antagonist barusiban in comparison to the agonists oxytocin and carbetocin. *European Journal of Pharmacology*, 510(1-2), 9–16.