



T.C
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
MERAM TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

**ELEKTİF SEZARYEN VAKALARINDA UTERİN ATONİ GELİŞEN VE
GELİŞMEYEN HASTALARDA SERUM KALSİYUM DÜZEYLERİNİN
KARŞILAŞTIRILMASI**

DR.AYŞEGÜL ÖZCAN

UZMANLIK TEZİ

KONYA,2018



T.C.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ MERAM TIP FAKÜLTESİ KADIN
HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

ELEKTİF SEZARYEN VAKALARINDA UTERİN ATONİ GELİŞEN VE
GELİŞMEYEN HASTALARDA SERUM KALSİYUM DÜZEYLERİNİN
KARŞILAŞTIRILMASI

DR. AYŞEGÜL ÖZCAN

UZMANLIK TEZİ

Danışman: PROF. DR. KAZIM GEZGİNÇ

KONYA, 2018

TEŞEKKÜR

Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'nde uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım saygıdeğer hocalarım Prof. Dr. Kazım Gezginç'e, Prof. Dr. Mehmet Çolakoğlu'na, Prof. Dr. Ali Acar'a, Prof. Dr. Hüseyin Görkemli'ye, Prof. Dr. Osman Balcı'ya, Doktor Öğretim Üyesi Emine Türen Demir'e, Doktor Öğretim Üyesi Hasan Energin'e;

Çalışmamın istatistikleri konusunda desteğini esirgemeyen arkadaşım Uzm.Dr.Ayşenur Beyazıt Üçgün'e;

Bu çalışmada katkıları olan, bölümde birlikte görev yaptığım, tecrübelerinden yararlandığım değerli meslektaşlarıma, yardımcı sağlık personeline;

Son olarak her zaman yanımda olan, bu günlere gelmemde maddi, manevi desteklerini esirgemeyen aileme;

Şükranlarımı sunarım...

Dr. Ayşegül Özcan

Konya, 2018

**ELEKTİF SEZARYEN VAKALARINDA UTERİN ATONİ GELİŞEN VE
GELİŞMEYEN HASTALARDA SERUM KALSİYUM DÜZEYLERİNİN
KARŞILAŞTIRILMASI, AYŞEGÜL ÖZCAN, UZMANLIK TEZİ,
KONYA,2018**

ÖZET

Amaç:

Uterin atoni postpartum morbidite ve mortalitenin en sık sebebidir. Çalışmamızda elektif sezaryen vakalarında uterin atoninin etyolojisinde serum kalsiyum düzeyinin rolünün olup olmadığının saptanması amaçlanmıştır.Böylece uterin atonilerin önlenebilirliği,düşük maliyetlerle (kalsiyum replasmanı) maternal mortalite ve morbiditenin azaltılması, doğum sonrası kan transfüzyonu gerekliliğinin ortadan kalkması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem:

Bu çalışma 01.01.2017-01.01.2018 tarihleri arasında Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğinde elektif sezaryen olan 18-41 yaş arası, ek kanama bozukluğu olmayan, normal serum albumin düzeylerine sahip kadınlar üzerinde yapılmıştır.Retrospektif olarak toplanan veriler; hastaların preoperatif hemoglobin düzeyleri,postoperatif hemoglobin düzeyleri,operasyon günü bakılan serum kalsiyum düzeyleri,intraoperatif kan kaybı miktarını, anestezi tipini ve sezaryen endikasyonlarını içerir. İstatistikselanalizler için SPSS 24 Statistical Software (USA) programı kullanılmıştır. Veriler istatistik paket programında tanımlayıcı istatistikler (sayı, yüzde, ortalama, standart sapma) ile ki-kare ve bağımsız gruplarda T-testi kullanılarak analiz edilmiştir.

Bulgular:

Çalışmamıza elektif sezaryen sırasında atoni gelişen 50 hasta ve atoni gelişmeyen 50 hasta dahil edilmiştir. Hastalara BPU,prezantasyon anomalisi, plasenta anomalisi, geçirilmiş uterin cerrahi nedeniyle elektif sezaryen planlandığı tespit edilmiştir. Hastaların intraoperatif kan kaybı miktarı, preoperatif Hgb düzeyi, postoperatif Hgb düzeyi, operasyon günü serum kalsiyum düzeyi, anestezi tipi ve planlanan bu sezaryensırasında kan ürünleri replasmanı gerekliliği çalışmaya dahil edilmiştir. Uterin atoni gelişimi ile sezaryen endikasyonları arasında anlamlı farklılık saptanmıştır. Farklılık prezantasyon anomalilerinden

kaynaklanmaktadır. Prezantasyon anomalisi olanlarda uterin atoni görülme oranı daha yüksek bulunmuştur. Uterin atoni gelişimi ve fetüs sayısı arasında anlamlı bir ilişki saptanmıştır. Çoğul gebeliği olanlarda uterin atoni görülme oranı daha yüksek bulunmuştur. Serum Kalsiyum düzeyi ile uterin atoni görülme oranı arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Parite ile uterin atoni görülme oranı arasında anlamlı bir ilişki saptanmıştır. Parite arttıkça uterin atoni görülme oranı anlamlı olarak artmaktadır. Uterin cerrahi öyküsü ile uterin atoni arasında anlamlı ilişki saptanmıştır. Uterin cerrahi öyküsü olmayan hastalarda uterin atoni gelişme oranı daha yüksek bulunmuştur.

Sonuç:

Bizim çalışmamızda, uterin atoni gelişme oranı ile serum kalsiyum düzeyi arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. Uterin atoni gelişimi ile parite, çoğul gebelik ve prezantasyon anomalisi arasında anlamlı ilişki saptanmıştır. Uterin atoni gelişimindeki risk faktörleri açısından daha ileri araştırmalar gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler:Uterin atoni, Serum Kalsiyum düzeyi, Elektif sezaryen

ABSTRACT

Aim:

Uterine atony is the most common cause of postpartum morbidity and mortality. In our study, we aimed to determine whether serum calcium levels play a role in the etiology of uterine atony in elective cesarean cases.

Method:

This study was carried out between the dates of 01.01.2017 and 01.01.2018 in Necmettin Erbakan University Meram Medical Faculty Hospital Gynecology and Obstetrics Clinic. Data collected retrospectively; preoperative hemoglobin levels, postoperative hemoglobin levels, serum calcium levels, intraoperative blood loss, anesthesia type and caesarean indications. SPSS 24 Statistical Software (USA) program was used for statistical analysis. Data were analyzed by using descriptive statistics (number, percentage, mean, standard deviation) and chi-square and independent groups T-test.

Results:

Fifty patients who had atony during elective cesarean section and 50 patients without atony were included in our study. The cesarean indications are CPD, presentation anomaly, placental anomaly and previous uterine surgery. Intraoperative blood loss, preoperative hemoglobin level, postoperative hemoglobin level, operation day serum calcium level, type of anesthesia and the necessity of replacement of blood products during this planned cesarean section were included in the study. The incidence of uterine atony was significantly higher in the patients who had cesarean section with presentation anomaly in patients with multiple pregnancies, and also significant relationship was found between uterine atony and uterine surgery. The incidence of uterine atony was significantly higher in patients without history of uterine surgery. There was no significant relationship between serum calcium level and uterine atony.

Conclusion:

In our study, there was no significant relationship between uterine atony and serum calcium level. However, significant correlations were found between parity, presentation

anomalies, multiple pregnancies and uterine atony rate. Further research is required in terms of risk factors for uterine atony.

Key words: Uterine atony, Serum calcium level, Elective cesarean



İÇİNDEKİLER

Sayfa

TEŞEKKÜR.....	i
ÖZET.....	ii
ABSTRACT.....	iv
İÇİNDEKİLER DİZİNİ.....	vi
SİMGE VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	viii
TABLO VE ŞEKİLLER DİZİNİ.....	x
1.GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2.GENEL BİLGİLER.....	4
2.1 DÜZ KAS KASILMASININ KİMYASAL MEKANİZMASI.....	4
2.1.1 SİVRİ (DİKENSİ) POTANSİYELLER.....	6
2.1.2 PLATOLU AKSİYON POTANSİYELLERİ.....	7
2.1.3 DÜZ KAS AKSİYON POTANSİYELLERİNİN OLUŞMASINDA KALSİYUM KANALLARININ ÖNEMİ.....	7
2.1.4 HORMONLARIN DÜZ KAS KASILMASINA ETKİSİ.....	8
2.1.5 KASILMAYA NEDEN OLAN KALSİYUM KAYNAKLARI.....	9
2.1.6 EKSTRASELLÜLER KALSİYUM KONSANTRASYONUNDAKİ DEĞİŞİKLİKLERİN DÜZ KAS KASILMASINA ETKİSİ.....	10
2.2 OKSİTOSİN.....	11
2.2.1 OKSİTOSİNİN MYOMETRİUM ÜZERİNE ETKİLERİ.....	11
2.2.2 Ca ²⁺ GİRİŞİ.....	12
2.2.3 KAPASİTİF Ca ²⁺ GİRİŞİ.....	12
2.2.4 SARKOPLAZMİK RETİKULUM Ca ²⁺ SALINIMI.....	13

2.2.5 Ca ²⁺ SENSİTİZASYONU.....	14
2.3 NORMAL HEMOSTAZ MEKANİZMALARI.....	14
2.4 MİYOMETRİUM ETKİSİ.....	16
3.GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	17
3.1 İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME.....	17
4.BULGULAR.....	18
5.TARTIŞMA.....	22
6.SONUÇ.....	24
7.KAYNAKLAR.....	25

SİMGE VE KISALTMALAR DİZİNİ

BPU:Baş pelvis uygunsuzluğu

CPD: Cephalopelvic diproportion

HGB:Hemoglobin

WHO: World Health Organization

DSÖ:Dünya Sağlık Örgütü

OECD:Ekonomik işbirliği ve kalkınma örgütü

FIGO:Uluslararası Jinekoloji ve Obstetri Federasyonu

ACOG:Amerikan Jinekoloji ve Obstetri Birliği

PPK:Postpartum kanama

ATP:Adenozin Trifosfat

ADP:Adenozin Difosfat

OTR:Oksitosin reseptörü

GPRC:G protein bağlı reseptör

PIP2:Fosfoinositid-bifosfat

IP3:İnositol trifosfat

SR:Sarkoplazmik retikulum

PLC-b:Fosfolipaz C-b

DAG:Diyaçil gliserol

PKC:Protein kinaz tip c

MLCK:Miyozin hafif zincir kinaz

Ca²⁺: İyonize Kalsiyum

VOCC:Voltajla çalışan Kalsiyum kanalı

SOCE:Depo ile işletilen Kalsiyum girişi

SERCA:Sarkoplazmik retikulum Kalsiyum ATPaz

TRPC:Geçici reseptör protein süper ailesi

MLCP:Miyozin hafif zincir fosfataz

Rho:Ras homolog protein

ROCK:Ras homolog protein kinaz

Mg/dl:Miligram/desilitre

g/dl:Gram/desilitre

ml:mililitre



TABLO VE ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1 Sezaryen doğumların bazı ũlkelerdeki sıklığı

Şekil 2 Tũrkiye’de sezaryen doğum hızının yıllara gŕe değişimi

Şekil 3 Kalsiyumun hũcre içindeki gŕnũmũ

Şekil 4 Aksiyon potansiyelleri

Şekil 5 Uterusun damarsal yapısı

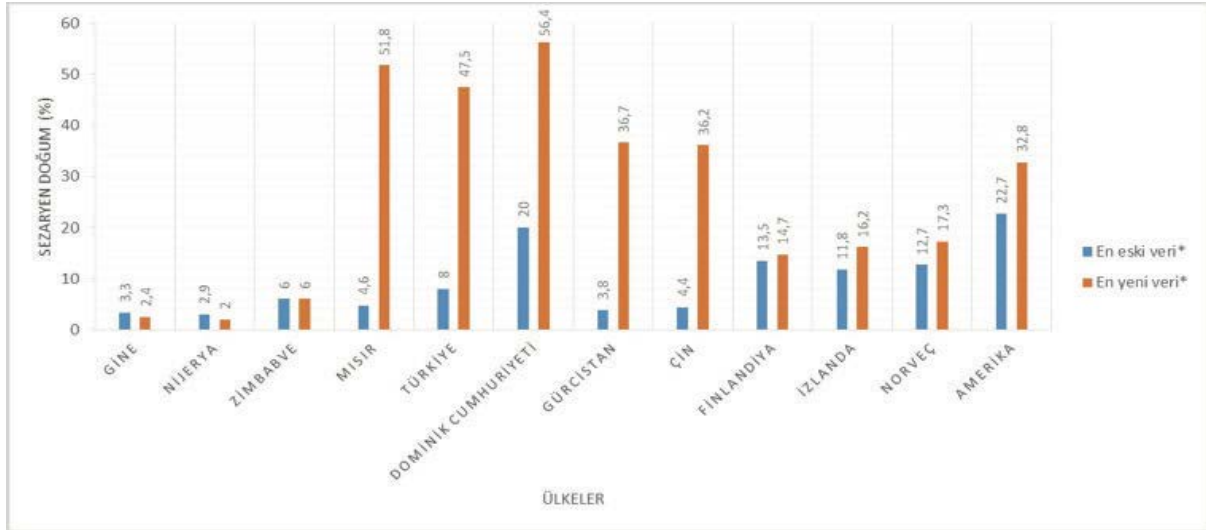
Tablo 1 Tanımlayıcı ŕzellikler

Tablo 2 Uterin atoni ile sezaryene alınan hastaların ŕzellikleri arasındaki ilişki

1. GİRİŞ VE AMAÇ

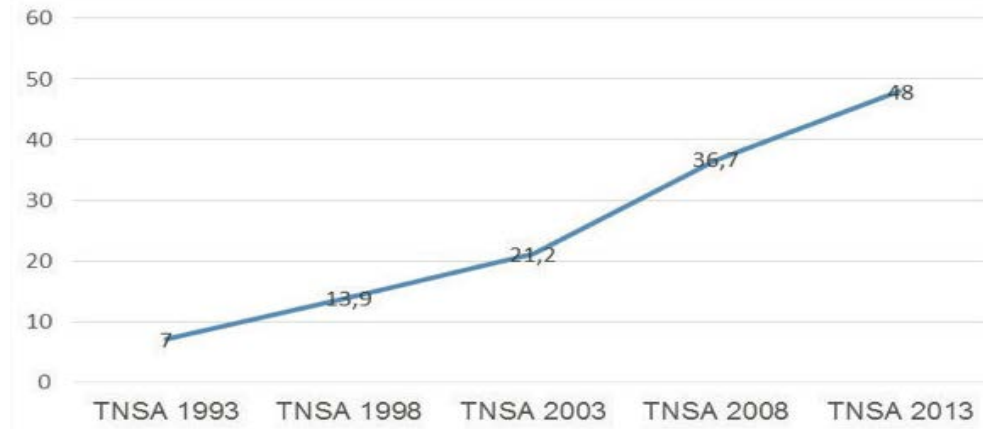
Sezaryen; vajinal doğumun güvenle tamamlanmasının mümkün olmadığı durumlar söz konusu ise veya vajinal doğum ile birlikte maternal ve /veya fetal morbidite ve mortalitede belirgin artış riski var sa uygulanan majör bir cerrahi işlemdir. Vajinal doğumun alternatifi değildir. Dünya Sağlık Örgütü (WHO), ideal sezaryen oranını %10-15 olarak belirtmiş olsa da bu oran gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde hızla artmaktadır. DSÖ 2015 verilerine göre Türkiye Dünya’da en yüksek sezaryen oranlarına sahip 4. ülke ve OECD ülkeleri arasında ise birinci sırada yer almaktadır. (1)(Şekil 1)

Şekil 1 Sezaryen doğumların bazı ülkelerdeki sıklığı



Türkiye’de sezaryen oranlarının yıllara göre ciddi bir artış eğiliminde olduğu, 2015’e kadar %53’e yükseldiği bilinmektedir.(2,3) Her bin canlı doğumuna yapılan sezaryen doğum sayısını gösteren bu ölçüt Türkiye için 1000 canlı doğumda 531 olarak bulunmuştur.(4)(Şekil 2)

Şekil 2 Türkiye’de sezaryen doğum hızlarının yıllara göre değişimi



Dünyada, isteğe bağlı sezaryen konusunda etik tartışmalar devam etmektedir. Uluslararası Jinekoloji ve Obstetri Federasyonu (FİGO) sezaryeni isteğe bağlı olarak değil, tıbbi nedenlerle yapılması gerektiğini belirtmektedir. Amerikan Jinekoloji ve Obstetri Birliği (ACOG) 2008’de yaptığı açıklamada 39. haftadan önce isteğe bağlı sezaryen yapılmasını kabul etmemektedir. Sezaryen acil şartlarda yapılabileceği gibi elektif şartlarda da yapılmaktadır. Elektif sezaryen endikasyonları: fetal prezantasyon anomalileri, maternal geçirilmiş uterus cerrahisi öyküsü, baş pelvis uyumsuzluğu, plasenta previa olarak belirtilir.(5)

Postpartum kanama (PPK), tüm dünyada maternal morbidite ve mortalitenin önde gelen ve aynı zamanda önlenbilir nedenidir. (6,7) Postpartum kanama riski yüksek hastaların tespiti, kanamayı önlemeye yönelik girişimler, erken tanı, zamanında ve uygun yönetim maternal mortalitenin önlenmesinde kilit rol oynar. (8,9)

Geç gebelikte uterin arter kan akımı dakikada 500-700 ml olup, kardiyak debinin yüzde 15’ini alır. (10) Plasentanın ayrılmasından sonra, plasental yataktaki damarların miyometriyum kontraktilesi ile sıkıştırılarak kanama kontrolü sağlanır. Bu kontraksiyon mekanizmasının bir yerinde meydana gelen bozukluk sonucu uterin atoni gelişir. (11,12) Uterin atoni postpartum kanamaların %75-90’ı ile en sık nedenidir. Uterin atoni nedenleri aşağıdaki gibi sıralanır:

-Uterin aşırı distansiyon (makrozomi, polihidramnios, çoğul gebelik)

-Travay indüksiyonu

-Hızlı veya uzamış doğum eylemi

-Grand multiparite

-Uterin enfeksiyon

-Uterin inversiyon

Uterin atoni multi disiplinler yaklaşım gerektiren, obstetrik acil bir durumdur. Uterin atoni yönetiminde farmakolojik ajanların kullanımı önemli yer tutar. Oksitosin, metilergometrin, karbetosin, misoprostol gibi uterotonik ajanların etki mekanizmalarında iyonize Kalsiyum önemli yer tutar. Çalışmamızda elektif sezaryenvakalarında uterin atoni gelişen ve gelişmeyen hastaların serum kalsiyum düzeyleri kıyaslanmıştır. Serum kalsiyum düzeyleri ile birlikte, elektif sezaryenendikasyonları, ortalama intraoperatif kan kaybı miktarı, preoperatif ve postoperatif hemoglobin miktarları, kan ürünleri transfüzyonu ihtiyacı olup olmadığı karşılaştırıldı. Böylece uterin atoniye bağlı kanamanın öngörülebilirliği, serum kalsiyum düzeyiyle alakalı olup olmadığı ve kan kaybının önlenebilirliği araştırıldı.

2. GENEL BİLGİLER

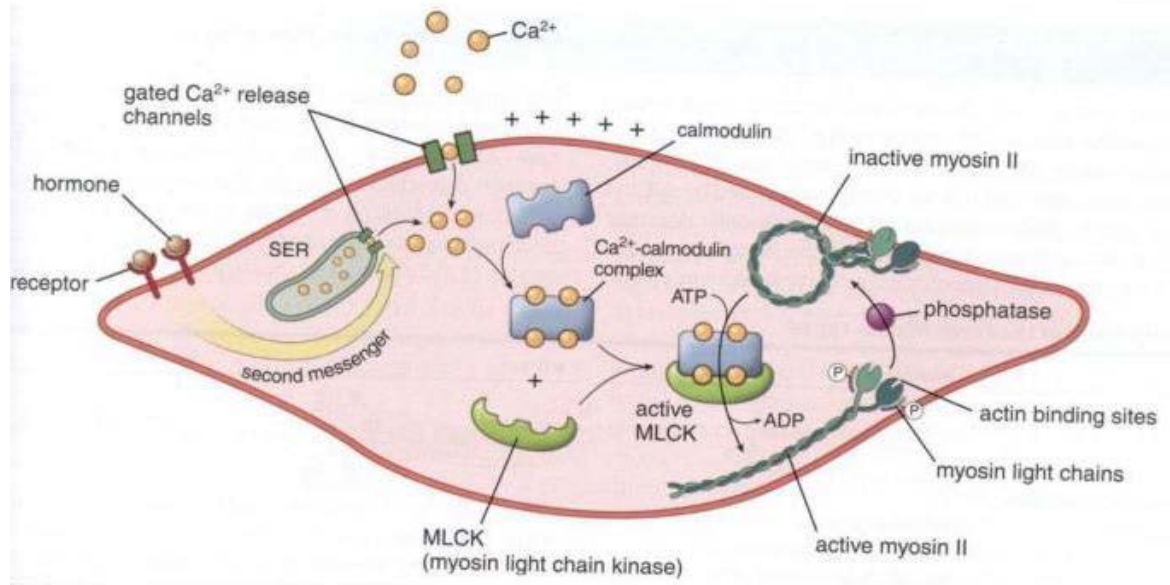
2.1 DÜZ KAS KASILMASININ KİMYASAL MEKANİZMASI

Düz kasta elde edilen aktin ve miyozin filamentlerinin, iskelet kasındakine benzer yolla birbiriyle etkileştiği gösterilmiştir. Ayrıca kasılma süreci kalsiyum iyonları ile aktive edilir ve kasılmada gerekli olan enerji adenozin trifosfatın (ATP) adenozin difosfata (ADP) yıkılmasından sağlanır. İskelet kasında olduğu gibi çoğu düz kasta da kasılma için gerekli öncü uyarı intrasellüler kalsiyum iyonlarındaki artıştır. Bu artış farklı tiplerdeki düz kaslarda düz kas lifinin sinirsel ya da hormonal yolla uyarılması, lifin gerilmesi veya lifin kimyasal çevresindeki değişikliklerle meydana gelebilir. Ancak düz kasta, iskelet kas kasılmasını sağlayan kalsiyum iyonlarının aktive ettiği düzenleyici protein olan troponin bulunmaz. Bunun yerine düz kas kasılması aşağıda anlatılan birçok mekanizma ile olur.

Düz kas hücreleri, troponin yerine çok miktarda kalmodulin denen düzenleyici protein içerirler. Bu protein troponine benzese de kasılmayı başlatma biçimi yönünden farklıdır. Kalmodulin miyozin çapraz köprülerini aktive eder. Bu aktivasyon ve sonraki kasılma aşağıdaki sırayla meydana gelir.

1. Kalsiyum iyonları kalmoduline bağlanır.
2. Kalmodulin-Kalsiyum kombinasyonu, fosforile edici enzim olan miyozin kinazla birleşerek onu aktive eder.
3. Her miyozin başının düzenleyici zincir denen hafif zincirlerinden biri miyozin kinaza yanıt olarak fosforile olur. Bu zincir fosforile değilken, miyozin başının aktinle tutunma-ayrılma döngüsü oluşmaz. Fakat düzenleyici zincir fosforile olduğunda, iskelet kasında olduğu gibi, baş aktin filamentini ile bağlanma ve sonraki bütün döngüsel işlemlerden geçme, dolayısıyla kas kasılmasını sağlama kapasitesine sahiptir. (Şekil 3)

Şekil 3 Kalsiyumun hücre içindeki görünümü



Kalsiyum iyon konsantrasyonu kritik değerin altına düştüğünde, miyozin başının fosforilasyonu dışında daha önce söz edilen olaylar otomatik olarak tersine döner. Bu tersine dönüş, düz kas sıvısında bulunan, düzenleyici hafif zincirden fosfatı ayıran miyozin fosfataz adlı başka bir enzime ihtiyaç gösterir. Daha sonra döngü durur ve kasılma kesilir. Dolayısıyla kasın gevşemesi için gerekli zaman, büyük ölçüde hücredeki aktif miyozin fosfataz miktarı ile belirlenir.

Üniter düz kasta (örneğin visseral kas) aksiyon potansiyeli iskelet kasındakiyle aynı biçimde oluşur. Bir sonraki kısımda belirtildiği gibi, çok birimli düz kas liflerinin çoğunda ise genellikle meydana gelmez.

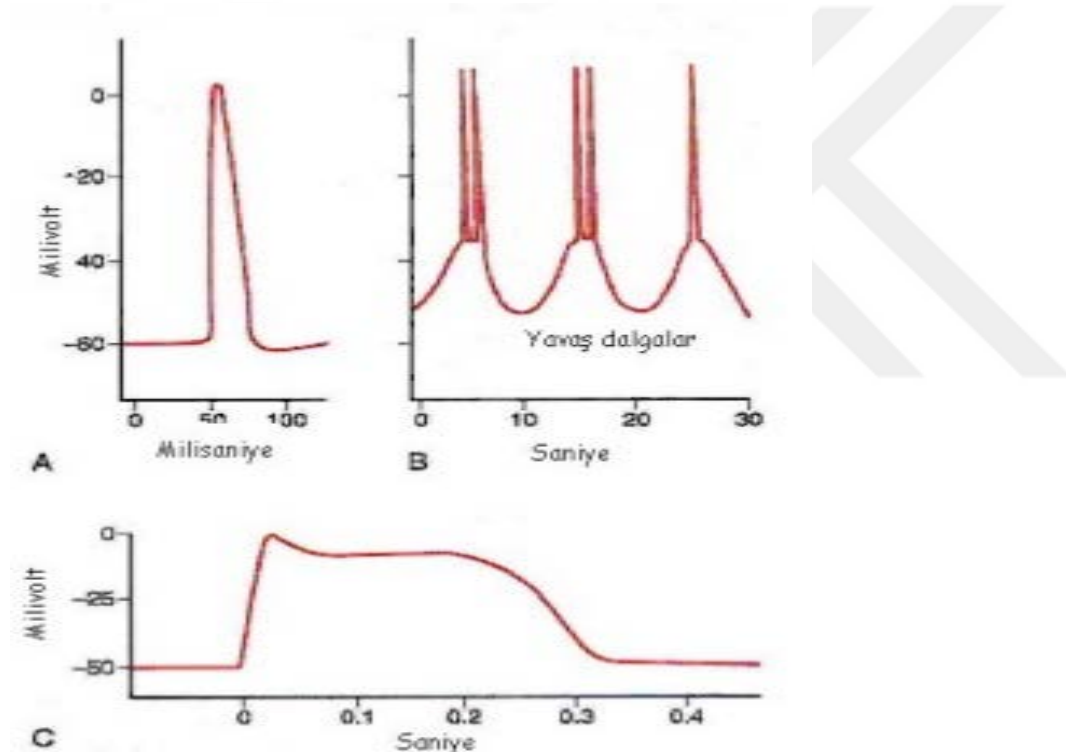
Visseral düz kasın aksiyon potansiyelleri iki biçimde meydana gelir:

- 1- Sivri potansiyeller
- 2- Platolu aksiyon potansiyelleri.

2.1.1 SIVRİ (DİKENSİ) POTASİYELLER

Çoğu üniter düz kas tipinde iskelet kasında görüldüğü gibi tipik sivri aksiyon potansiyeller meydana gelir. Bu tip aksiyon potansiyelinin süresi 10-50 milisaniyedir. Bu tip aksiyon potansiyelleri aşağıda tartışıldığı gibi, elektrik uyarısı, hormonların düz kasa etkisi, sinir liflerinin transmitter maddelerin etkisi, germe ile veya kas lifinin spontan üretimi sonucunda olduğu gibi birçok yol ile ortaya çıkabilir.

Şekil 4 Aksiyon potansiyelleri



- A) Bir dış uyarı ile meydana getirilmiş tipik düz kas aksiyon potansiyeli (Sivri veya dikensi potansiyel)
- B) İnce bağırsak duvarının düz kasında spontan olarak meydana gelen yavaş ritmik elektrikseldalgalar tarafından oluşturulan tekrarlayan sivri potansiyeller
- C) Uterus düz kas lifinden kaydedilen platolu aksiyon potansiyeli

2.1.2 PLATOLU AKSİYON POTANSİYELLERİ

Bu aksiyon potansiyelinin başlangıcı tipik sivri potansiyel ile aynıdır. Ancak kas lifi membranı hızlı repolarize olacağı yerde, repolarizasyon gecikir. Plato bazı durumlarda uterus ve bazı tipteki damar düz kasları gibi düz kas lifi tiplerinde meydana gelen uzun süreli kasılmadan sorumlu olabilmesi nedeniyle önemlidir.

2.1.3 DÜZ KAS AKSİYON POTANSİYELLERİNİN OLUŞMASINDA KALSİYUM KANALLARININ ÖNEMİ

Düz kas hücre zarı iskelet kasından çok daha fazla voltaj kapılı kalsiyum kanallarına, fakat daha az voltaj kapılı sodyum kanallarına sahiptir. Dolayısıyla, çoğu düz kasta aksiyon potansiyeli oluşumunda sodyum katkısı azdır. Onun yerine, aksiyon potansiyelinden başlıca sorumlu olan, kalsiyum iyonlarının lifin içine akımıdır. Bu sinir lifleri ve iskelet kas liflerindeki sodyum kanalları gibi kendini yeniden oluşturan bir şekilde oluşur. Ancak, kalsiyum kanalları sodyum kanallarından çok daha yavaş açılır ve üstelik onlardan çok daha uzun süre açık kalır. Bazı düz kas liflerinin uzamış platolu aksiyon potansiyellerinden büyük ölçüde bu olay sorumludur.

Aksiyon potansiyeli sırasında hücreler kalsiyum girişinin diğer bir önemli özelliği de, hücre içine giren kalsiyumun düz kas kasılma mekanizmasına doğrudan etki ederek kasılmaya neden olmasıdır. Dolayısıyla kalsiyum bir defada iki iş görür.

2.1.4 HORMONLARIN DÜZ KAS KASILMASINA ETKİSİ

Vücutta kanla dolaşan hormonların çoğu, düz kas kasılmasını bir dereceye kadar etkiler ve bazılarının etkileri belirgindir. En önemlileri arasında norepinefrin, epinefrin, asetilkolin, anjiotensin, vazopressin, oksitosin, serotonin ve histamin bulunmaktadır. Kas hücresi membranı bir hormon için hormon kapılı uyarıcı reseptörler içeriyorsa, o hormon düz kasta kasılmaya neden olur. Tersine, eğer membranda uyarıcı reseptörlerden çok inhibitör reseptörler varsa hormon inhibisyona neden olur.

Düz kas membranında bazı hormon reseptörleri sodyum veya kalsiyum iyon kanallarını açarlar ve sinirsel uyarımdan sonraki gibi membranı depolarize ederler. Bazen aksiyon potansiyelleri oluşur veya meydana gelmiş olan aksiyon potansiyelleri arttırılır. Çoğunlukla aksiyon potansiyeli olmadan depolarizasyon meydana gelir ve bu depolarizasyon, kasılmayı meydana getiren kalsiyum iyonlarının hücre içine hücre içine girişine olanak verir. Eğer hormon (veya diğer doku faktörleri) sodyum ve kalsiyum kanallarını kapatarak bu pozitif iyonların girişini önlerse tersine inhibisyon oluşur. Normalde kapalı olan potasyum kanallarının açılması sonucunda pozitif potasyum iyonlarının hücre dışına difüzyonu da inhibisyona yol açar. Bu olayların her ikisi de kas kasılmasının güçlü bir şekilde inhibe olduğu, hiperpolarizasyon denen kas hücresi içindeki negatiflik derecesini arttırır.

Bazen düz kas kasılması veya inhibisyonu membran potansiyelinde herhangi bir değişiklik olmadan hormonlarla başlatılabilir. Bu durumda hormon herhangi bir iyon kanalını açmadan fakat onun yerine kas lifinde sarkoplazmik retikulumda kalsiyum iyonlarının salınımı gibi internal bir değişikliğe neden olan bir membran reseptörünü aktive edebilir; kalsiyum da sonra kasılmayı başlatır. Hücre membranında adenilat siklaz veya guanilat siklazı uyararak kasılmayı inhibe eden başka reseptör mekanizmaları da bilinmektedir. Reseptörlerin hücre içine uzanan parçaları bu enzimlere bağlanarak hücre içinde ikinci haberciler denen siklik adenozin mono fosfat(cAMP) veya siklik guanozin monofosfatı (cGMP) oluştururlar. cAMP veya cGMP'nin dolaylı olarak kasılmayı inhibe eden çeşitli enzimlerin fosforilasyon derecesini değiştirmek gibi pek çok etkileri vardır. Kalsiyum iyonlarını sarkoplazmadan sarkoplazmik retikuluma pompalayan pompa kadar hücreden dışarı çıkaran hücre membran

pompası da aktive edilir. Bu etkiler sarkoplazmadaki kalsiyum konsantrasyonunu düşürerek kasılmayı inhibe eder.

Düz kaslar farklı hormonlara, nörotransmitterlere ve diğer maddelere yanıt olarak kasılma veya gevşemenin başlatılması açısından önemli farklılıklar gösterir. Bazı örneklerde, aynı madde farklı lokalizasyonlardaki düz kasların kasılmasına veya gevşemesine neden olabilir. Örneğin; norepinefrin bağırsakta düz kas kasılmasını inhibe ederken kan damarlarındaki düz kasları uyararak kasılmasını sağlar.

2.1.5 KASILMAYA NEDEN OLAN KALSİYUM KAYNAKLARI

-Hücre zarı

-Sarkoplazmik retikulum

Kasılma işlemi düz kasta da iskelet kasındaki gibi kalsiyum iyonları ile aktive olmasına rağmen, kalsiyum iyonlarının kaynağı farklıdır. İskelet kasında hemen hemen bütün kalsiyum iyonlarının kaynağı olan sarkoplazmik retikulum, pek çok düz kasta çok az gelişmiştir. Onun yerine kasılmaya neden olan kalsiyum iyonlarının hemen hepsi aksiyon potansiyeli veya diğer uyarılar sırasında ekstrasellüler sıvıdan kas hücresi içine girer. Ekstrasellüler sıvıda 10^{-3} molardan fazla olan kalsiyum iyon konsantrasyonu, düz kas hücresi içindeki 10^{-7} molara göre daha yüksektir. Bu durum hücre dışı sıvıdan hücre içine hızla difüzyona neden olur. Difüzyonun olabilmesi için gereken zaman genellikle 200-300 milisaniyedir ve buna kasılma başlamadan önceki latent dönem denir. Bu latent dönem düz kasta, iskelet kası kasılmasından yaklaşık 50 kat daha uzundur.

Büyük düz kas hücrelerindeki hücre membranına yakın uzanan az gelişmiş sarkoplazmik tübüller görülür. Hücre zarının küçük çukurcuk denen girintileri bu tübüllerin yüzeyine bitişiktir. Çukurcukların iskelet kasındaki transvers tübül sisteminin gelişmemiş bir eşdeğeri olduğu düşünülür. Çukurcuklarda bir aksiyon potansiyeli yayıldığı zaman, iskelet kasında transvers tübüllerin longitudinal sarkoplazmik retikulumdan kalsiyum serbestlenmesine neden olması gibi, bunların da bitişik sarkoplazmik tübüllerden kalsiyum

iyonlarının serbestlenmesini uyardığına inanılmaktadır. Genelde düz kas lifinde sarkoplazmik retikulum ne kadar gelişmişse kas o kadar hızlı kasılır.

2.1.6 EKSTRASELLÜLER KALSİYUM KONSANTRASYONUNDAKİ DEĞİŞİKLİKLERİN DÜZ KAS KASILMASINA ETKİSİ

Ekstrasellüler sıvının kalsiyum iyon konsantrasyonu normalde iskelet kasının kasılmasına çok az etki etse de bu çoğu düz kas için geçerli değildir. Ekstrasellüler sıvının kalsiyum iyon konsantrasyonu normalin 1/3 ile 1/10'una düştüğü zaman düz kas kasılması genellikle durur. Dolayısıyla düz kas kasılmasının gücü genellikle büyük oranda ekstrasellüler sıvının kalsiyum iyon konsantrasyonuna bağlıdır.

Düz kasın kasıldıktan sonra gevşemesi için kalsiyum iyonlarının hücre içi sıvıdan uzaklaştırılması gerekir. Bunu kalsiyum iyonlarını düz kas lifinden ekstrasellüler sıvıya ve sarkoplazmik retikuluma pompalayan bir kalsiyum pompası ile yapar. Bu pompa iskelet kasındaki hızlı etkili sarkoplazmik retikulum pompası ile karşılaştırıldığında yavaş etkilidir. Bu nedenle tek bit düz kas kasılması sıklıkla iskelet kasındaki gibi saniyenin onda veya yüzde biri gibi değil, saniyeler boyunca sürer.

2.2 OKSİTOSİN

Oksitosin, doğum ve laktasyonun düzenlenmesinde merkezi bir rolü olan bir nonapeptid hormondur. OTR, G proteinine bağlı reseptör süper ailesinin rhodopsin tipi (Sınıf 1) 'e aittir ve reseptör ekspresyonundaki değişiklikler, reseptör desensitizasyon ve oksitosin konsantrasyonundaki lokal değişikliklerle düzenlenir. Reseptör aktivasyonu, başta hücre içi kalsiyumu (Ca^{2+}) yükselterek kasılmayı uyarmak için bir dizi sinyal olayını tetikler. Bu, inositol-tri-fosfat aracılı kalsiyum salınımı, Ca^{2+} girişi ve voltajla çalışan Ca^{2+} girişini içerir.

Hipotalamusun supraoptik ve paraventriküler çekirdeklerinin magnasellular nöronları tarafından sentezlenen, aksonları hipofiz bezinin posterior lobunda son bulan dokuz amino asitli bir hipofizyal nöropeptid hormondur. Olgun peptidi üretmek için bir dizi modifikasyona tabi tutulan bir pre-propeptid olarak üretilir. Bu değişiklikler, aksonal transport sırasında terminallere doğru gerçekleşir; buradan çeşitli uyarılara yanıt olarak ekzositoz yoluyla dolaşıma salınır. (13,14)

2.2.1 OKSİTOSİNİN MYOMETRİUM ÜZERİNE ETKİLERİ

Uterusun stimülasyonu, oksitosinin en uzun bilinen fonksiyonlarından biri olduğu için, insanlardaki ve hayvanlardaki doğumdaki rolü kapsamlı olarak incelenmiştir. Oksitosin reseptörü (OTR), G-protein bağlı reseptör (GPCR) süper ailesinin rhodopsin tipi (Sınıf 1)'e aittir. Uterusta, Gαq / 11 proteini fosfoinositid-bi-fosfatın (PIP2) inositol-tri-fosfata (IP3) ve diaçilgliserol'e (DAG) hidrolizi kontrol eden fosfolipaz C-b'ye (PLC-b) bağlanır.

Bunlar sırasıyla, sarkoplazmik retikulum (SR) gibi hücre içi depolardan Ca^{2+} 'nin mobilizasyonunu ve protein kinaz tip C'nin (PKC) aktivasyonunu kontrol etmektedir. SR'den Ca^{2+} salınması, Ca^{2+} bağımlı kalmodulin uyarımı yoluyla düz kası kasılmasını sağlar ve bu da miyozin hafif zincir kinazı (MLCK) harekete geçirir. Düzenleyici miyozin hafif zincirlerinin MLCK tarafından fosforilasyonu, çapraz köprü döngüsü ve kuvvet üretir.(15)

2.2.2 Ca²⁺ GİRİŞİ

L-tipi Ca²⁺ kanalları olarak da adlandırılan voltajla çalışan Ca²⁺ kanalları (VOCC'ler), miyometriyumdaki Ca²⁺ girişinde rol alan başlıca Ca²⁺ kanallarıdır ve fazik, spontan aktivite için esastır. (16) Aksiyon potansiyelleri gibi membran potansiyelindeki değişiklikler, bu kanalların açılmasına ve Ca²⁺ girişine neden olur. Bununla birlikte, miyometriyal hücrelerde oksitosin stimülasyonu ile VOCC aktivitesinin katkısı ile ilgili çelişkili veriler vardır. Yapılan çalışmalar, oksitosinin L-tipi kanalların açılmasına ve dolayısıyla Ca²⁺ girişini arttırmasına yol açacak içe doğru akımın küçük bir artışını ortaya koyduğunu göstermiştir. (17) Gebe sıçanlardan miyometrial hücrelerde, Arnaudeau ve ark. (18), oksitosin ile uyarılan Ca²⁺ kanal blokeri oksodipinin kalsiyum geçici ve Ca²⁺ iyon artışını azalttığını ve oksitosin ile indüklenen global Ca²⁺ tepkisine VOCCs yoluyla Ca²⁺ akımının katılması sonucuna varmıştır. Inoue ve ark. (19) gebe sıçan miyometrial hücrelerinde oksitosin ile oksitosin tarafından inhibisyon bildirmiş ve miyometrial kökenli hücre hattından elde edilen veriler, oksitosin ile uyarılan kalsiyum akışının VOCC'lerden bağımsız olduğunu düşündürmektedir, çünkü bu kanalların kullanımının engellenmesi nifedipinin oksitosin stimülasyonu altında Ca²⁺ iyonundaki artış üzerinde herhangi bir etkisi yoktu. (20)

Oksitosin, diğer katyon kanallarının (örn. Ca²⁺ ile aktive Cl kanalları) veya kapasitif Ca²⁺ girişinin açılması yoluyla dolayısıyla, depolarizasyona ve ardından gelen VOCC'ye yol açması gibi, L-tipi kanal aktivitesini dolaylı olarak etkilediğini gösterilmiştir.

2.2.3 KAPASİTİF Ca²⁺ GİRİŞİ

Oksitosinin kapasitif Ca²⁺ girişi veya depo ile işletilen Ca²⁺ girişi (SOCE) olarak bilinen ve voltajla çalıştırılan Ca²⁺ girişinden farklı olan bir işlem yoluyla Ca²⁺ girişini arttırdığına dair hipotezi destekleyen önemli kanıt vardır ve iç Ca²⁺ depolarının tükenmesinin Ca²⁺ giriş yollarına bağlanır. Agonist stimülasyonu (21) gibi Ca²⁺ depo pompaları, sarkoplazmik ve endoplazmik retikulum Kalsiyum ATPaz (SERCA) inhibisyonu ile uyarılabilir. IP₃ ve DAG de dahil olmak üzere, GPCR aktivasyonundan kaynaklanan bir dizi akış sinyali efektörünün, oksitosine yanıt olarak miyometriyumda her ikisi de aktive olan,

depodaki Ca^{2+} girişine katkıda bulunduğu bilinmektedir. Miyometriyumdaki SOCE için kanıt, agonist stimülasyon sonrası Ca^{2+} iyon artışının, hücre dışı Ca^{2+} varlığında, sıfır Ca^{2+} koşullarına kıyasla daha fazla olduğunu gösteren bir dizi çalışmadan gelir. Bu Ca^{2+} akışı da nifedipine duyarsızdır ve dolayısıyla VOCC'lerden bağımsızdır. PLC inhibisyonu (22) ve daha önce SOCE çalışmalarında kullanılan bir Ca^{2+} kanal inhibitörü olan SKF96365 tarafından engellendi ve SERCA'nın inhibisyonunu takiben Ca^{2+} deposunun tükenmesiyle uyarıldı. (20) Ayrıca, bir dizi hücre tipinde çeşitli uyarılara yanıt olarak, non-spesifik katyon ve Ca^{2+} girişine aracılık ettiği bilinen, geçici reseptör potansiyeli süper ailesinin, özellikle TRPC alt ailesi ifadesi (23), miyometriyumda tespit edilmiştir ve bu da SOCE için yolların miyometriyumda var olduğunu ve oksitosin uyarımı sırasında Ca^{2+} akışı mekanizmasına katkıda bulunduğunu ileri sürmektedir.

2.2.4 SARKOPLAZMİK RETİKULUM Ca^{2+} SALINIMI

Oksitosin kaynaklı kontraksiyonlar sırasında depodan hücre içi Ca^{2+} salınımı, insan miyometriyumunun çalışmalardan önerilmiştir. Bununla birlikte, herhangi bir dokuda SR Ca^{2+} salınımı doğrudan göstermek zordur. (24) Bununla birlikte, uterus miyositlerinde, SR'yi düşük afiniteli Ca^{2+} duyarlı gösterge majörü Fluo-4 ile yüklemeyi ve agonistlerin lümen SR Ca^{2+} üzerine etkisini araştırmayı başarmıştır. (25) Sitosolik yüklemeye yüksek afiniteli Ca^{2+} göstergesi olan fura-2'yi kombine ederek lümen deposu ve sitosolik Ca^{2+} konsantrasyonlarındaki değişikliklerin eşzamanlı olarak incelenmesine olanak tanır. Bu yöntemlerin sıçan miyometriyum deneme hücrelerinde kullanılması sıfır Ca^{2+} koşullarında oksitosin uygulamasının ardından luminal SR Ca^{2+} 'da azalma ve sitozolik Ca^{2+} iyonunda geçici bir yükselme gözlenmiştir. (24,25) Böylece, oksitosin SR Ca^{2+} salınmasına ve yukarıda belirtildiği gibi kapasitif Ca^{2+} girişi tetikleyerek SR Ca^{2+} içeriğinin düşmesine neden olabilir. Bununla birlikte, Ca^{2+} sinyalleşmesinin dinamikleri normal fizyolojik koşullar (yani, harici Ca^{2+} varlığı) altında farklılaşacaktır ve sitozolik Ca^{2+} iyonunun daha uzun süre artması Ca^{2+} salınımını ve girişini gösteren bir durumdur.

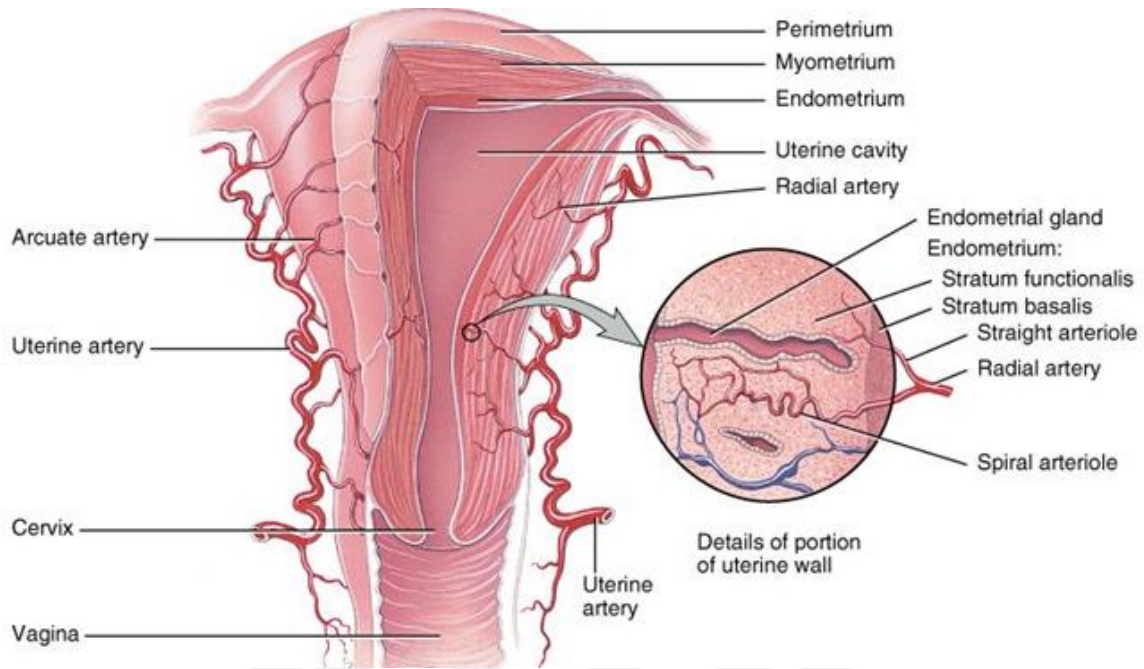
2.2.5 Ca²⁺ SENSİTİZASYONU

Uterus düz kas hücrelerinde, kasılma kuvveti MLCK ve miyozin hafif zincir fosfataz (MLCP) aktiviteleri arasındaki dengeye bağlıdır, çünkü bunlar miyozin fosforilasyon derecesini ve büzülmesini belirtir. Düzenleyici hafif zincirlerin MLCK tarafından fosforilasyonu, tutarlılığın sağlanmasından sorumludur, oysa MLCP ile defosforilasyon, gevşeme getirir. Reseptörüne oksitosin bağlanması, düz kasta kontraktıl proteinlerin aktomyozin etkileşimlerini ve Ca²⁺ duyarlılığını düzenleyen Rho proteinlerinin (Ras homolog protein ailesi) tetiklenmesini etkiler. Miyometriyumda, RhoA öncelikle Rho kinazın (ROCK) aktivasyonunu tetikleyen G₁₂ / 13 proteinlerinin aktivasyonu yoluyla aktive edilir. ROCK, MLCP'yi miyozin bağlayıcı alt biriminin fosforilasyonu ile inhibe eder (26,27) ve böylece miyozin hafif zincirlerinin defosforilasyonunu da engeller. (28) Oksitosinin, miyometriyumdaki kuvvet-kalsiyum ilişkisine direkt etkilerine ek olarak, oksitosin, kasılma aparatından bağımsız olarak, miyometriyal kontraksiyonu modüle eden diğer rollere de sahip olabilir.

2.3 NORMAL HEMOSTAZ MEKANİZMALARI

Miada yakın dönemde intervillöz alanda yaklaşık 600ml/dk kan akımı olduğu hatırlanmalıdır. Bu olağanüstü akım ortalama 120 adet spiral arter ile sağlanır. Ayrıca bu damarlarda endotrafoblastik şekillenmelerine bağlı olarak müküler tabaka bulunmamaktadır ve bu sayede düşük basınçlı bir sistemdir. (Şekil 4)

Şekil 4 Uterusun Damarsal Yapısı



Plasentanın ayrılması ile implantasyon alanındaki bu damarlar yırtılır ve hemostaz ilk olarak miyometriyum kontraksiyonu sonucu bu damarların basıya uğraması ile sağlanır. Doğum sonrası açığa çıkan implantasyon bölgesinde ve çevresinde miyometriyum etkin bir şekilde kasılırsa plasentanın ayrılma bölgesinden ölümcül kanama gelişmesi olasıdır. Normal koagülasyona rağmen uterin atoniye bağlı ölümcül postpartum kanama görülebilir. Yapışık kalan plasenta parçaları veya büyük kan pıhtıları etkin miyometrial kontraksiyonları engelleyerek implantasyon bölgesindeki hemostazın bozulmasına neden olabilir. Uterin atoni bimanuel muayenede yumuşak bir uterus ve uterin masaj sırasında büyük pıhtılarla yoğun kanama izlenmesi ile tanınır. Postpartum kanama ani masif bir kanama yerine sakin ve devamlı bir kanama şeklinde kendini gösterir. Uterin atoni devam ederse, belirlenen herhangi bir anda kanama ortalama bir düzeyde görülebilir fakat ciddi hipovolemi gelişene kadar kanama sürebilir. Postpartum kanamanın aldatıcı yanı büyük miktarlarda kan kaybı olana kadar nabız ve kan basıncında hafif değişiklikler dışında değişiklik olmamasıdır.

2.4 MİYOMETRİUMUN ETKİSİ

Miyometrium dahil, düz kasların iskelet kasları ile karşılaştırıldığında etkili uterin kontraksiyonlar ve fetüsün doğumunda miyometriuma büyük avantajlar sağlayabilen benzersiz özellikleri vardır. Birincisi kontraksiyonlarla birlikte düz kas hücrelerinin kısalma derecesinin çizgili kas hücresinde bulunandan çok daha fazla olmasıdır. İkincisi, kontraksiyonla oluşan güç düz kas hücrelerinde her yöne yayılabilirken, çizgili kasların oluşturduğu kontraksiyon gücü her zaman liflerin uzanımı doğrultusundadır. Üçüncüsü düz kaslar, çizgili kaslarla benzer şekilde düzenlenmemiştir. Miyometriumda kalın ve ince lifler hücre içinde uzunlamasına dağınık demetler halinde yer alır. Bu ağısı düzenlenme, daha fazla kısılmaya ve güç üretilmesine yardım eder.

3. YÖNTEM VE GEREÇLER

Çalışmamız Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar ve Etik Kurulu 16.06.2017 tarih2017/992 sayılı onayı ile yapılmıştır. Çalışmamız retrospektif bir çalışmadır.

Bu çalışma 01.01.2017- 01.01.2018 tarihleri arasında Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğinde elektif sezaryenolan 18-41 yaş arası, ek kanama bozukluğu olmayan, normal serum albumin düzeylerine sahip kadınlar üzerinde yapılmıştır. Çalışmaya prezentasyon anormalliği, baş pelvis uyumsuzluğu,geçirilmiş uterin cerrahi öyküsü olan hastalar dahil edilmiştir. Hastalar çalışmaya dahil edilirken aktif koryoamnionit durumunun olmaması, oral kalsiyum desteği almıyor olması, sezeryan sırasında ve sonrasında ek cerrahi müdahale (kare sütür, uterin arter ligasyonu, B-Lynch sütürü, hipogastrik arter ligasyonu) yapılmamış olması kriterleri göz önünde bulundurulmuştur.

Retrospektif olarak toplanan veriler; hastaların preoperatif hemoglobin düzeyleri, postoperatif hemoglobin düzeyleri, operasyon günü bakılan serum kalsiyum düzeyleri, intraoperatif kan kaybı miktarını, anestezi tipini ve sezeryan endikasyonlarını içerir.

Tahmini kan kaybı miktarı kirlenen batın kompres ve spanç sayısı ile belirlenmiştir.Tam dolu bir batın kompres 100 ml kan kaybı, tam dolu bir spanç 10 ml kan kaybı olarak hesaplanmıştır.

Hastaların operasyon gününe ve postoperatif 1. güne ait laboratuvar sonuçları, klinik takip çizelgeleri, operasyon notları ve kan ürünleri kullanılıp kullanılmadığı retropektif olarak incelenmiştir.

Uterin atoni tanısı alan hastalar kliniğimizde kullanılan kanama çizelgeleri ve operasyon notları incelenerek belirlenmiştir. Postoperatif 2. saatten sonra uterin tonusta gevşeme olan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir.

3.1 İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME

İstatistiksel analizler için SPSS 24 Statistical Software (USA) programı kullanılmıştır.

Veriler istatistik paket programında tanımlayıcı istatistikler (sayı, yüzde, ortalama, standart sapma) ile ki-kare ve bağımsız gruplarda T-testi kullanılarak analiz edilmiştir. $p < 0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'nde yapılan çalışmamıza 100 hasta dahil edilmiştir. Bu hastaların 50 tanesi uterin atoni tanısı almış elektif sezaryene alınan hastalardan, 50 tanesi de uterin atoni tanısı almamış elektif sezaryene alınan hastalardan seçilmiştir. Yapılan istatistiksel değerlendirmede hastaların tanımlayıcı özelliklerine bakacak olursak; hastaların yaşlarının 18 ile 41 yaş arasında, ortalama $29,5 \pm 5,5$ olduğu görülmüştür. Hastaların 24'üne (%24) genel, 76'sına (%76) spinal anestezi uygulandığı tespit edilmiştir. Popülasyonun %92'si tekil, %8'i çoğul gebelikten oluşmaktadır. Hastalara elektif sezaryen planlanmasında en sık endikasyon %45 ile geçirilmiş uterin cerrahi öyküsüdür. Hastaların %4'üne kan ürünleri replasmanı uygulandığı %96'sına ise herhangi bir kan ürünü verilmediği tespit edilmiştir. 4 hastaya toplam 8 ünite eritrosit süspansiyonu verilmiştir. Popülasyona dahil edilen hastaların bebeklerinin %85'inin baş geliş, %11'inin makat geliş, %3'ünün transvers geliş, %1'inin ayak geliş olduğu belirlenmiştir. Çalışmaya dahil edilen hastaların operasyon günü bakılan ortalama serum kalsiyum değerleri $8,9 \pm 0,5$ mg/dl'dir. Çalışma popülasyonunda preoperatif bakılan hemoglobin değerleri ortalaması $12,5 \pm 1,15$ g/dl, postoperatif hemoglobin değeri ise $10,8 \pm 1,2$ g/dl olarak saptanmıştır.

Tablo 1 Tanımlayıcı Özellikler

Yaş	29,5 ± 5,5 * (range18-41)
Preoperatif Hgb	12,5 ± 1,15 g/dL* (range 9,0-15,7g/dL)
Postoperatif Hgb	10,8 ± 1,2 g/dL * (range 7,9-14,2 g/dL)
Serum Kalsiyum	8,9 ± 0,5 mg/dL * (range 7,2 - 11,1)
Kan ürünleri kullanımı	Kullanıldı n:4 (% 4) Kullanılmadı n:96 (% 96)
Endikasyon	Uterin cerrahi öyküsü n:45 (% 45) CPD n:22 (% 22) Prezentasyon n:13 (% 13) Diğer n:20 (%20)
Parite	2,1 ± 0,9 * (range 1-5)
Anestezi türü	Spinal n:76 (% 76) Genel n:24 (%24)
Fetüs sayısı	Tekil n:92 (% 92) Çoğul n:8 (% 8)
Prezentasyon	Baş n:87 (%87) Makat n:10 (% 10) Transvers n:2 (% 2) Ayak n:1 (% 1)

* ortalama değer (mean)±Standart sapma

Bu verilerin istatistiğine göre uterin atoninin gelişimi bakımından baş geliş ve diğer prezantasyonlar arasında ilişki bulunmamıştır. Uterin atoni gelişimi ve elektif sezaryenendikasyonları arasında anlamlı farklılık saptanmıştır. (p:0,02) Fetüs sayısı ile uterin atoni gelişimi arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur. (p:0,003) Çoğul gebeliğe sahip hastalarda uterin atoni gelişme oranının daha yüksek olduğu izlenmiştir. Çoğul gebeliği olan hastaların %100'ünde atoni geliştiği görülmüştür. Uterin atoni gelişimi ile kan ürünleri replasmanı verilmesi arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. (p>0,05)

Uterin atoni gelişmesi ile sezaryen sırasında uygulanan anestezi yöntemi arasında ilişki saptanmamıştır. (p=0,3) Çalışma popülasyonundaki kadınların yaşları ile uterin atoni gelişmesi arasında ilişki olmadığı görülmüştür.(p=0,22) Parite sayısı ile uterin atoni gelişme riski arasında anlamlı ilişki bulunmuştur. (p=0,02) Parite arttıkça uterin atoni riski artmaktadır.

Tahmini kan kaybı miktarı ile uterin atoni arasında anlamlı ilişki saptanmıştır. (p<0,001) Uterin atoni ile geçirilmiş uterin cerrahi öyküsü arasında anlamlı ilişki bulunmuştur. (p=0,026) Geçirilmiş uterin cerrahisi olmayan hastalarda uterin atoni gelişme oranı yüksek bulunmuştur. Uterin atoni ile serum kalsiyum düzeyi arasında anlamlı bir ilişki yoktur. (p=0,125). Uterin atoni ile sezaryensirasındaki tahmini kan kaybı arasında anlamlı ilişki tespit edilmiştir. (p<0,001)

Tablo 2 Uterin atoni ile sezaryene alınan hastaların özellikleri arasındaki ilişki

Özellikler	Atoni		Total
	Var	Yok	
Geçirilmiş Uterin Cerrahi	17 %17**	28 %28**	p:0,026 ^{aa} %45**
Prezantasyon bozukluğu	10 %10**	3 %3**	p:0,002 ^{aa} %13**
Amnion anormalliği	10 %10**	10 %10**	p>0,05 ^{aa} %20**
CPD	11 %11**	11 %11**	p>0,05 ^{aa} %22**
Yaş	28,9 ± 5,38*	30,2 ± 5,7*	p:0,223 ^a 29,5 ± 5,5*
Parite	1,8 ± 0,8*	2,3 ± 1*	p:0,02 ^a 2,1 ± 0,9*
Giriş Hgb	12,7 ± 1 g/dl*	12,3 ± 1,2g/dl*	p: 0,075 ^a 12,5 ± 1,15 g/dl*
Çıkış Hgb	10,6 ± 1,3 g/dl*	11,09 ± 1,2 g/dl*	p: 0,091 ^a 10,8 ± 1,2 g/dl *
Serum Kalsiyum düzeyi	8,9 ± 0,5 mg/dl*	8,8 ± 0,4 mg/dl*	p: 0,12 ^a 8,9 ± 0,5 mg/dl*
Tahmini kan kaybı miktarı	1058 ± 170 ml*	926 ± 72 ml*	p<0,001 ^a 992 ± 146ml *

*ortalama± standart sapma** Sıklık^a T testi^{aa} Ki-kare testi

5. TARTIŞMA

Sezaryen günümüz koşullarında uygulama sıklığı hızla artan bir operasyondur. Uterin atoni ise doğum sonrası kanamaların en sık nedeni olarak dikkat çekmektedir. Uterin atoni sonrası hastalarda ciddi kan kaybı meydana gelmekte ve hastanın hemodinamik stabilitesinin sağlanması için yüksek maliyetli tedaviler (yoğun bakım, kan ürünleri transfüzyonu, hastanede uzun süre kalış) uygulanmaktadır. Araştırmamızda uterin atoninin öngürülebilir ya da önlenemez olup olmadığını tespit etmek ve daha düşük maliyetlerle sezaryene alınan vakalarda morbidite ve mortaliteyi azaltmak amaçlanmıştır.

Luckas ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada örneklenen miyometrium tabakalarının kasılması sırasında hücre içi ve hücre dışı Kalsiyum değerlerinin önem taşıdığını göstermişlerdir. (29) Uterin atoninin etiyolojisinde miyometriumun etkin şekilde kontrakte olamaması sonucu plasental yataktaki damarların uçlarının açık kalması ile ciddi kanama vardır. Luckas ve arkadaşlarının çalışması bu açıdan yol gösterici olmuştur.

Bergström ve arkadaşları ise 2006 yılında yaptıkları çalışmalarında, uterin atoni gelişen köpeklerde serum kalsiyum düzeylerini düşük bulmuşlardır.(30) Bu çalışmanın ışığında köpeklerde olduğu gibi insanlarda da uterin atoni gelişen grupta serum Kalsiyum seviyeleri anlamlı olarak farklı olup olmadığı araştırılmıştır. Literatürde insanlardaki uterin atoninin gelişiminde Kalsiyum 'un rolünün araştırılmadığı görülmüştür. Hastalarımız elektif sezaryene alınan grup içerisinde seçilmiştir. Literatürdeki diğer çalışmalar laboratuvar ortamında yapılan deneysel yöntemlere dayanmaktadır. Bizim çalışmamızda ise miyometrium kontraksiyonunda görev alan Kalsiyum 'un serumdaki düzeylerinin klinik bir yansıması olup olmayacağı retrospektif olarak araştırılmıştır.

Çalışmamızda karşılaştığımız değerler uterin atoni gelişen ve gelişmeyen hastalardaki serum Kalsiyum düzeyleri, preoperatif hemoglobin düzeyleri, postoperatif hemoglobin düzeyleri, intraoperatif tahmini kanama miktarı, elektif sezaryen endikasyonları, fetüs sayısı, fetüslerin prezantasyonlarıdır. Elde edilen veriler değerlendirildiğinde uterin atoni gelişimi ile elektif sezaryen endikasyonları arasında anlamlı bir ilişki saptanmıştır. Prezantasyon anormalliği nedeni ile sezaryene alınan hastalarda atoni gelişme oranı daha yüksek bulunmuştur. Ayrıca fetüs sayısı ile uterin atoni gelişimi arasında anlamlı ilişki bulunmuştur.

Çoğul gebeliklerde, tekil gebeliklere göre uterin atoni gelişme oranı daha yüksektir. Bu da WHO ve Postpartum Hemoraji Önleme ve Tedavi kılavuzundaki uterin atoni riskleri ile örtüşmektedir. (31,32, 33)

Gilstrap ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada uterin atoni gelişiminde Halotan içeren ajanların kullanılmasının etkisi olduğu gösterilmiştir. (34) Bizim çalışmamızda ise 76 hastaya spinal anestezi 24 hastaya genel anestezi uygulanmış ve anestezi türünün uterin atoni gelişimi ile ilişkili olmadığı bulunmuştur. Bunun sebebi genel anestetik madde olarak halotan yerine sevofluran kullanmamız olabilir.

Fuchs ve arkadaşlarının çalışmasında 7 ve daha fazla doğum yapmış 5000 üzeri kadını inceleyerek postpartum kanama ihtimalini normal popülasyona göre 4 kat fazla bulmuşlardır. (35) Nijerya'da yapılan bir çalışmada 204 kadın üzerinde yapılan bir çalışmada primipar ve grand multipar hastalarda kontrol grubuna göre uterin atoni riski daha yüksek bulunmuştur. (36) Bizim çalışmamızda da popülasyon sayısı kısıtlılığı olmasıyla beraber parite arttıkça uterin atoni gelişme oranının arttığı tespit edilmiştir.

Sherman ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, uterin atoni için risk taşıyan grupların önceden belirlenip bu hastalar için otolog kan transfüzyonu seçeneğini sunmuşlardır. (37) Otolog kan transfüzyonu oldukça yüksek maliyetli bir tedavi seçeneğidir. Bizim çalışmamızda uterin atoni ile kan ürünleri kullanımını arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Uterin atoni ile tahmini kan kaybı arasında anlamlı bir ilişki vardır. Ancak tedavi maliyetinin düşürülmesi için daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır.

Yaptığımız çalışmada uterin atoni gelişme oranı ile geçirilmiş uterin cerrahi öyküsü arasında ilişki saptanmamıştır. Popülasyonumuzda geçirilmiş uterin cerrahi öyküsü olanlarda uterin atoni gelişme oranı daha düşük çıkmıştır.

Farber ve arkadaşlarının hayvanlar üzerinde yaptığı araştırmalarda miyometriumun kontraksiyonunun başlaması ve kuvveti ile Kalsiyum arasında ilişki bulunmamıştır. Ancak oksitosin uygulanması ile birlikte miyometrial hücrelerde Kalsiyum duyarlılığının arttığı görülmüştür. (38) Yine Talati ve arkadaşları tarafından 2016 yılında yapılan bir laboratuvar çalışmasında normokalsemi durumunun hiperkalsemi ve hipokalsemiye göre uterin atoni ile daha az ilişkili bulunmuştur. (39) Bizim çalışmamızda serum Kalsiyum düzeyi ile uterin atoni gelişme oranı arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Çalışmamızın sonucunda çıkan

serum kalsiyum düzeylerinin uterin atoni üzerine anlamlı etkisinin olmayabileceği sonucu uterin atoninin multifaktöriyel gelişen bir süreç olması olabilir.Uterin atoninin biyokimyasal nedenleri üzerine daha ileri araştırmalar gerekmektedir.

6. SONUÇ

Sezaryen Dünya genelinde uygulama hızı artmakta olan cerrahi bir işlemdir. Vajinal yolla doğum ile birlikte sezaryenin da postpartum kanama riski oldukça yüksektir. Sezaryensirasında karşılaşılan uterin atoni yüksek morbidite ve mortalite oranına sahiptir. Sağlık hizmetlerinde maliyetin düşürülmesi amaçlı dizayn edilen bu çalışmada serum Kalsiyum düzeyinin uterin atoninin temel mekanizması olan miyometrium kontraktilitesini etkileyip etkilemediği araştırılmıştır. Serum Kalsiyum düzeyinin uterin atoniyi öngörmede yeterli olamayabileceği sonucuna ulaşılmıştır. Uterus miyometriumunun kontraksiyonunda Kalsiyuma olan duyarlılığın artırılması için daha geniş çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmamızda bulunan en önemli sonuçlardan biri de uterin atoni ile parite sayısının ilişkili olmasıdır. Parite arttıkça uterin atoni riski artmaktadır. Ayrıca geçirilmiş uterin cerrahi öyküsü olan kadınlarda uterin atoni gelişme riski hiç uterin operasyon geçirmeyen kadınlara göre daha düşüktür. Sezaryenin bir uterin cerrahi olması nedeniyle günümüzde artan sezaryen sayıları ile uterin atoninin azalıp azalmayacağı ilerleyen zamanda ortaya çıkacaktır. Geçirilen her cerrahi operasyon kadının mortalitesi ve morbiditesini uterin atoni dışında başka nedenlerle arttırabilir.

Serum Kalsiyum düzeyinin ölçümü uterin atoniyi öngörmese de elektif sezaryene alınacak hastaların risk faktörlerinin gözden geçirilmesi uterin atoniyi öngörebilir.

7. KAYNAKLAR

1. World Health Organization, WHO Statement on Caesarean Rates 2015. (Erişim Tarihi: 16/03/2018).
2. Hacettepe Üniversitesi Nüfus Etütleri Enstitüsü 2014.” 2013 Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması” Hacettepe Üniversitesi Nüfus Etütleri Enstitüsü, T.C. Kalkınma Bakanlığı ve TÜBİTAK, Ankara, Türkiye, ss.150.
3. T.C.Sağlık Bakanlığı Sağlık İstatistikleri Yıllığı 2015. (Erişim Tarihi : 16/03/2018) Erişim adresi: www.sagem.gov.tr/dosyalar/SIY_2015.pdf.
4. OECD (2017), Caesarean sections (indicator). doi: 10.1787/ adc3c39f-en (Accessed on 13 December 2017).
5. T.C. Sağlık Bakanlığı Ana Çocuk Sağlığı ve Aile Planlaması Genel Müdürlüğü, Doğum ve Sezeryan Eylemi Yönetim Rehberi Ankara 2010, ss 10.
6. American College of Obstetricians and Gynaecologists Practice Bulletin: Clinical management guidelines for obstetrician-gynaecologists Number 76, October 2006: postpartum haemorrhage. *Obstet Gynecol* 2006; 108:1039-47.
7. World Health Organization. WHO recommendations for the prevention and treatment of postpartum haemorrhage. Geneva: World Health Organization. 2012.
8. Active management of the third stage of labour: prevention and treatment of postpartum haemorrhage: No. 235 October 2009. *Int J Gynaecol Obstet* 2010; 108:258- 67.
9. Çağlıyan E. Postpartum kanamada yönetim . *Türkiye Klinikleri J Gynecol Obst - Special Topics* 2015; 8:19-24.

10. Pates JA, Hatab MR, McIntire DD, Cunningham FG, Twickler DM. Determining uterine blood flow in pregnancy with magnetic resonance imaging. *MagnReson Imaging* 2010; 28:507-10.
11. Lockwood CJ, Schatz F. A biological model for the regulation of peri-implantational haemostasis and menstruation. *J Soc Gynecol Investig* 1996; 3:159-65.
12. Lockwood CJ, Krikun G, Schatz F. The decidua regulates haemostasis in human endometrium. *SeminReprod Endocrinol* 1999; 17:45-51.
13. Brownstein MJ, Russell JT, Gainer H. Synthesis, transport, and release of posterior pituitary hormones. *Science* 1980; 207: 373–378.
14. Renaud LP, Bourque CW. Neurophysiology and neuropharmacology of hypothalamic magnocellular neurons secreting vasopressin and oxytocin. *Prog Neurobiol* 1991; 36: 131–169.
15. Wray S. Insights into the uterus. *Exp Physiol* 2007; 92: 621–631.
16. Wray S, Kupittayanant S, Shmygol A, Smith RD, Burdyga T. The physiological basis of uterine contractility: a short review. *Exp Physiol* 2001; 86: 239–246.
17. Mironneau J. Effects of oxytocin on ionic currents underlying rhythmic activity and contraction in uterine smooth muscle. *Pflugers Arch* 1976; 363: 113–118.
18. Arnaudeau S, Lepretre N, Mironneau J. Oxytocin mobilizes calcium from a unique heparin-sensitive and thapsigargin-sensitive store in single myometrial cells from pregnant rats. *Pflugers Arch* 1994; 428: 51–59.
19. Inoue Y, Shimamura K, Sperelakis N. Oxytocin actions on voltage-dependent ionic channels in pregnant rat uterine smooth muscle cells. *Can J PhysiolPharmacol* 1992; 70: 1597–1603.

20. Monga M, Campbell DF, Sanborn BM. Oxytocin-stimulated capacitive calcium entry in human myometrial cells. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 181: 424–429.
21. Floyd R, Wray S. Calcium transporters and signalling in smooth muscles. *Cell Calcium* 2007; 42: 467–476.
22. Shlykov SG, Sanborn BM. Stimulation of intracellular Ca^{2+} oscillations by diacylglycerol in human myometrial cells. *Cell Calcium* 2004; 36: 157–164.
23. Putney JW. Physiological mechanisms of TRPC activation. *Pflugers Arch* 2005; 451: 29.
24. Wray S, Burdyga T. Sarcoplasmic reticulum function in smooth muscle. *Physiol Rev* 2010; 90: 113–178.
25. Shmigol AV, Eisner DA, Wray S. Simultaneous measurements of changes in sarcoplasmic reticulum and cytosolic. *J Physiol* 2001; 531: 707–713.
26. Aguilar HN, Tracey CN, Tsang SC, McGinnis JM, Mitchell BF. Phos-tag-based analysis of myosin regulatory light chain phosphorylation in human uterine myocytes. *PLoS One* 2011; 6: e20903.
27. Hudson CA, Heesom KJ, Lopez Bernal A. Phasic contractions of isolated human myometrium are associated with Rho-kinase (ROCK)-dependent phosphorylation of myosin phosphatase-targeting subunit (MYPT1). *Mol Hum Reprod* 2012; 18: 265–279.
28. Lartey J, Lopez Bernal A. RHO protein regulation of contraction in the human uterus. *Reproduction* 2009; 138: 407–424.
29. Luckas MJ, Taggart MJ, Wray S. Intracellular calcium stores and agonist-induced contractions in isolated human myometrium. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 181: 468–476.

30. A. Bergström, B. Fransson et al. Primary uterine inertia in 27 bitches: aetiology and treatment. *Journal of Small Animal Practice* (2006) 47, 456-460.
31. WHO guidelines for the management of postpartum haemorrhage and retained placenta. WHO, 2009.
32. Postpartum haemorrhage. PATH, 2011.
33. Haeri S, et al. Maternal Mortality From Haemorrhage. *Seminars in Perinatology*, 2012.
34. Gilstrap LC, Hauth JC, Hankins GDV et al. Effect of type of anaesthesia on blood loss at caesarean section. *Obstet Gynecol* 1987; 69:328.
35. Fuchs K, Peretz BA, Marcovici R et al. The "grand multipara" Is it a problem? A review of 5785 cases. *Int J Gynecol Obstet* 1985; 23:321.
36. Adetoro OO. Primary postpartum haemorrhage at a university hospital in Nigeria. *West Afr J Med* 1992; 11:172-8.
37. Sherman JJ, Greenspoon JS, Nelson JM et al. The obstetric patient at risk of multiple unit blood transfusions. *J Reprod Med* 1992; 37:649-52.
38. M.K. Farber, R. Schultz, L. Lugo, X. Liu, C. Huang, L.C. Tsen. The effect of co-administration of intravenous calcium chloride and oxytocin on maternal hemodynamic and uterine tone following caesarean delivery: a double-blinded, randomized, placebo-controlled trial. *International Journal of Obstetric Anaesthesia* (2015) 24, 217–224.
39. Chiraag Talati, MBBS, BSc (Hons), Nivetha Ramachandran, Jose C. A. Carvalho. The Effect of Extracellular Calcium on Oxytocin-Induced Contractility in Naive and Oxytocin-Pretreated Human Myometrium In Vitro. *Anaesthesia & Analgesia*. (2016) 122(5):1498–1507.