

**T.C
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**POSTPARTUM KANAMANIN ÖNLENMESİNDE
PROSTAGLANDİN E₂ (DİNOPROSTON) ve OKSİTOSİN
ETKİNLİKLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr.Emel ÖZALP

Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ESKİŞEHİR

2008

T.C
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

POSTPARTUM KANAMANIN ÖNLENMESİNDE
PROSTAGLANDİN E₂ (DİNOPROSTON) ve OKSİTOSİN
ETKİNLİKLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Dr.Emel ÖZALP

Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŐMANI

Doç.Dr.H.Mete TANIR

ESKİŞEHİR

2008

TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI

T.C
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI'NA,

Dr.Emel ÖZALP'e ait 'Postpartum Kanamanın Önlenmesinde Prostaglandin E₂ ve Oksitosin Etkinliklerinin Karşılaştırılması' adlı çalışma jürimiz tarafından Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak oy birliği ile kabul edilmiştir.

Tarih :01/08/2008

Jüri Başkanı	Prof.Dr.Turgay ŞENER Kadın Hast. ve Doğum Anabilim Dalı	İmza
Üye	Prof.Dr.Ömer Tarık YALÇIN Kadın Hast. ve Doğum Anabilim Dalı	İmza
Üye	Doç.Dr.H.Mete TANIR Kadın Hast. ve Doğum Anabilim Dalı	İmza

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Yönetim Kurulu'nun / / /
Tarih ve / Sayılı Kararıyla onaylanmıştır.

Prof. Dr.Zübeyir KILIÇ
Dekan

TEŞEKKÜR

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'nda yapmış olduğum uzmanlık eğitimi süresince bana yol gösteren ve her zaman desteklerini hissettiğim değerli hocalarım Prof. Dr. Hikmet HASSA'ya, Prof. Dr. Sinan ÖZALP'e, Prof. Dr. Atilla YILDIRIM'a, Prof. Dr. Turgay ŞENER'e, Prof. Dr. Başar TEKİN'e, Prof. Dr. Ömer Tarık YALÇIN'a ve Doç. Dr. H. Mete TANIR'a teşekkürlerimi sunarım. Araştırma sürecinde her aşamada karşılıksız yardım ve desteklerini esirgemeyen Doç. Dr. H. Mete TANIR'a ayrıca teşekkürlerimi sunarım. Tezimin yazımı süresince bilimsel desteğini esirgemeyen Op. Dr. Bülent ÇAKMAK'a teşekkürlerimi sunarım. Tez istatistiklerinin hazırlanmasında yardımcı olan Yrd. Doç. Dr. Fezan Şahin MUTLU'ya teşekkürlerimi sunarım. Birlikte çalıştığım, hayatı paylaştığım tüm asistan arkadaşlarıma içten teşekkürlerimi sunarım.

ÖZET

Özalp, E. Postpartum kanamanın önlenmesinde prostaglandin E₂ (dinoproston)'ve oksitosin etkinliklerinin karşılaştırılması, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Tıpta Uzmanlık Tezi, Eskişehir, 2008. Postpartum kanama, tüm dünyada en önemli maternal mortalite nedenlerinden biridir. Çalışmamızda postpartum kanamayı önlemeye yönelik olarak prostaglandin E₂ analogu dinoprostonun etkinliğini araştırdık. Mevcut çalışmamızda klasik oksitosin tedavisinin kullanıldığı 100 olgu kontrol grubu olarak alınırken, 100 olguya prostaglandin E₂ verildi. Dinoproston grubunda vajinal doğum yapan 50 olguya fetüsün doğumunu takiben 10 İÜ oksitosin i.v puşe yapıldı ve olgular doğum masasından kalkmadan dinoproston vajinal ovül yerleştirildi, 12 saat sonra ovül vajenden çıkarıldı. Dinoproston grubundaki 50 sezaryen doğum olgusuna plasentanın doğurtulmasını takiben, 10 İÜ oksitosin puşe ve 10 İÜ oksitosin infüzyon şeklinde olmak üzere toplam 20 İÜ oksitosin verildi. Olgular ameliyat masasından alınmadan, vajen posterior fornikse bir adet dinoproston ovül yerleştirildi, 12 saat sonra bu ovül bir yenisiyle değiştirildi, son konulan ovül yerleştirildikten 12 saat sonra vajenden çıkarıldı. Klasik oksitosin protokolünde 50 vajinal doğum olgusuna fetüsün doğumunu takiben 10 İÜ oksitosin puşe, postpartum 20 IU infüzyon; 50 sezaryen olgusuna operasyon süresince 10 IU i.v puşe ve 10 IU infüzyon şeklinde, postoperatif dönemde ise toplam 60 IU oksitosin infüzyonu yapıldı. Tüm olgulara postpartum 24 saat boyunca ped takibi yapıldı. Her iki grubun prepartum hemoglobin düzeyleri, postpartum kanama miktarları ve postpartum 24. ve 36.saat hemoglobin düzeyleri çalışılarak aralarında fark olup olmadığı araştırıldı. Her iki grup arasında doğum sonrası kanama miktarı açısından anlamlı fark saptanmadı. Benzer şekilde gruplar arasında 24. saat ve 36. saat bakılan hemoglobin değerleri arasında da istatistiksel fark saptanmadı. Yan etkiler açısından dinoproston grubunda bulantı ve kusma daha fazla idi. Doğum sonrası kanamaların önlenmesinde prostaglandin E₂ yeni bir alternatif olarak önerilebilir. Bu konuda daha geniş çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: Postpartum kanama, oksitosin, prostaglandin E₂ , dinoproston,

ABSTRACT

Özalp, E. The comparison of the effect of prostaglandin E₂ (dinoprostone) and oxytocin in the prevention of postpartum hemorrhage. Postpartum hemorrhage is one of the leading cause of maternal mortality worldwide. In this prospective, randomized study we investigated the effect of prostaglandin E₂ in the prevention of postpartum hemorrhage. Current study enrolled two groups of cases; the first group (including 100 patients) was recruited to the oxytocin treatment arm, whilst the other group (including 100 patients) was enrolled to prostaglandin E₂ arm respectively. In the study group, following vaginal delivery, 50 women received 10 IU i.v oxytocin and dinoprostone vaginal insert was placed in posterior fornix following 12 hours of administration of dinoprostone the insert was than taken out. In dinoprostone group, 50 women scheduled for cesarean delivery received 20 IU oxytocin in the operating room and dinoprostone vaginal insert was placed in posterior fornix as to be changed with a new one following 12 hours of replacement. The second insert was taken out after 12 hours. In the oxytocin group, following vaginal delivery, 50 women received 10 IU oxytocin intrapartum and 20 IU in postpartum period. Fifty women scheduled to undergo cesarean delivery received 20 IU i.v oxytocin in the operating room and 60 IU postoperatively. Prepartum and postpartum hemoglobin levels, amount of postpartum blood loss, and postpartum hemoglobin levels on 24 and 36 hours were noted for both groups. There was no difference in terms of blood loss between two groups. Similarly, there were no significant differences between two groups with regard to hemoglobin levels at 24th and 36th hours. In terms of side effects, nausea and vomiting were more frequently seen in dinoprostone group. As a conclusion, taken into account of the results of current study, postpartum prostaglandin E₂ may be used as an alternative method to oxytocin treatment in prevention of postpartum hemorrhage. Further studies with large data set are needed to clarify this important issue.

Keywords: Postpartum hemorrhage, oxytocin, prostaglandin E₂ , dinoprostone,

İÇİNDEKİLER	SAYFA
TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ	x
TABLolar DİZİNİ	xi
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	
2.1 Tanım	6
2.2 İnsidans	7
2.2.1 Türkiye’de Anne Sağlığı’nın Durumu	9
2.3 Etyoloji	12
2.3.1 Tonus	13
2.3.2 Doku	20
2.3.2.1 Plasenta Retansiyonu	20
2.3.3 Travma	21
2.3.4 Pıhtılaşma Bozuklukları	22
2.4 PPK’ nın önlenmesi	23
2.4.1 Doğum öncesi proflaksi	23
2.4.2 Yüksek risk gruplarının tanımlanması	23
2.4.3 Doğumun 3. evresinin aktif yönetimi	24
2.5 Uterotonik Ajanlar	28
2.5.1 Oksitosin	28
2.5.2 Ergot Alkaloidleri	31
2.5.3 Prostaglandinler	32
3. GEREÇ VE YÖNTEM	38
4. BULGULAR	43
5. TARTIŞMA	50
6. SONUÇ	58

SİMGELER VE KISALTMALAR

cm	Santimetre
°C	Santigrad derece
ÇKS	Çocuk kalp sesi
DIC	Dissemine intravasküler koagülasyon
FDA	Food and Drug Administration
FIGO	Uluslararası Kadın Doğum Federasyonu
Hb	Hemoglobin
Htc	Hematokrit
ICM	Uluslararası Ebeler Konfederasyonu
IU	İnternasyonal Ünite
i.m	İntramusküler
i.v	İntravenöz
kg	Kilogram
mg	Miligram
MHRA	Avrupa Birliği Sağlık Otoritesi
ml	Mililitre
mm	Milimetre
µg	Mikrogram
PG	Prostaglandin
Pg	Pikogram
PPK	Postpartum kanama
TNSA	Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması
USG	Ultrasonografi
VWF	Von Willebrand Faktör
WHO	Dünya Sağlık Örgütü
YTL	Yeni Türk Lirası

ŞEKİLLER

SAYFA

Şekil 1.1. Anne ölümlerinin nedenlere göre dağılımı.	1
Şekil 1.2. Doğrudan nedenlerle meydana gelen anne ölümlerinin dağılımı.	2
Şekil 1.3. Dolaylı nedenlerle meydana gelen anne ölümlerinin dağılımı.	3
Şekil 1.4. Anne ölümlerine katkıda bulunan sağlık hizmeti ile ilgili faktörler.	4
Şekil 1.5. Anne ölümlerine katkıda bulunan sağlık personeli ile ilgili faktörler.	4
Şekil 2.1. Dünyada ve Türkiye’de anne ölüm oranları.	8
Şekil 2.2. Gebeliğe bağlı ölümlerin gerçekleştiği dönemler.	9
Şekil 2.3. Türkiye’de anne ölüm oranlarının bölgelere göre dağılımı.	11
Şekil 2.4. Türkiye’de anne ölümlerinin nedenlere göre dağılımı.	12
Şekil 2.5. Uterusun bimanuel kompresyonu.	15
Şekil 2.6. Uterin kompresyon sütürlerinden B-Lynch sütürü	16
Şekil 2.7. İnternal İliak Arterin anatomik lokalizasyonunun şematik görünümü ve ligasyon tekniği.	16
Şekil 2.8. Faktör VII’nin etki mekanizması.	17
Şekil 2.9. Postpartum kanama tedavi algoritması.	18
Şekil 2.10. Dinoproston vajinal ovül.	36
Şekil 4.1. Prepartum ve postpartum hemoglobin değerlerinin karşılaştırılması.	46
Şekil 4.2. Doğum şekilleri açısından grupların maliyet karşılaştırması.	48

TABLolar	SAYFA
Tablo 2.1. Postpartum kanama etiyolojisi.	13
Tablo 2.2. Postpartum kanama için risk faktörleri.	14
Tablo 2.3. Doğumun 3. Evresinin aktif ve pasif yönetimi.	26
Tablo 4.1. Olguların demografik özellikleri ve kanama açısından risk faktörleri.	44
Tablo 4.2. Doğum sonu kanama parametreleri açısından grupların karşılaştırılması.	45
Tablo 4.3. Hastanede kalış süresi, uygulama başarısızlığı ve maliyet açısından grupların karşılaştırılması.	47
Tablo 4.4. Yan etkiler açısından grupların karşılaştırılması.	48

1.GİRİŞ

Ülkemizde yılda 1.780.000 gebelik meydana gelmekte, bunların 1.378.000'i canlı doğumla sonlanmaktadır. Her 100.000 canlı doğuma karşılık, 28,9 anne ölümü olmaktadır. Bir başka deyişle her yıl yaklaşık 400 anne, gebelik, doğum ve doğum sonrası komplikasyonlar nedeniyle yaşamını yitirmektedir (1).

Uluslararası Kadın Doğum Federasyonu (FIGO) ve Dünya Sağlık Örgütü (WHO)'nün tanımlarına göre,

Anne ölümü : Gebeliğin süresine bakılmaksızın, kadının, gebe iken ya da gebeliğin sona ermesini izleyen 42 gün içerisinde, kazadan kaynaklanmayan, gebelik veya gebeliğin yönetimiyle ilgili olan veya bunların ağırlaştırdığı herhangi bir nedenle ölmesidir.

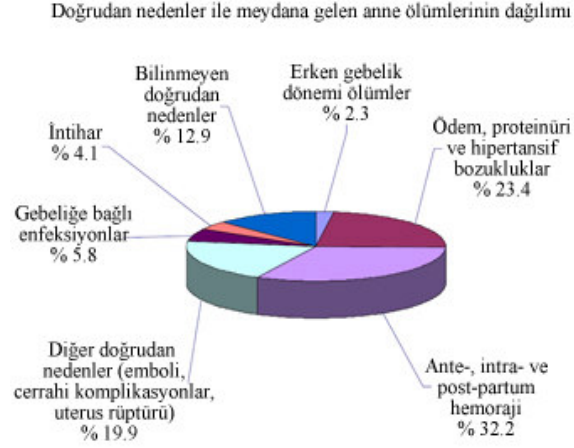
Anne ölümleri doğrudan ve dolaylı anne ölümleri olmak üzere sınıflandırılmaktadır. Şekil 1.1'de anne ölümlerinin nedenlerine göre dağılımı verilmiştir.



Şekil 1.1. Anne ölümlerinin nedenlere göre dağılımı.*

* : Hacettepe Üniversitesi Nüfus Etütleri Enstitüsü, Türkiye Ulusal Anne ölümleri çalışması, 2005

Doğrudan Anne Ölümü: Gebelik, doğum ve doğum sonrası dönemde obstetrik komplikasyonlardan, yapılan tıbbi müdahalelerden, ihmallerden, yanlış tedavilerden veya bunların birbirlerini etkilemesinden kaynaklanan ölümlerdir. Şekil 1.2’de doğrudan nedenlerle meydana gelen anne ölümlerinin nedenlerine göre dağılımı verilmiştir.



Şekil 1.2. Doğrudan nedenlerle meydana gelen anne ölümlerinin dağılımı.*

* : Hacettepe Üniversitesi Nüfus Etütleri Enstitüsü, Türkiye Ulusal Anne ölümleri çalışması, 2005

Dolaylı Anne Ölümü: Daha önceden gebede var olan veya gebelik sırasında meydana gelen, gebeliğe bağlı olmayan ancak gebeliğin fizyolojik etkisi ile artan nedenlerden meydana gelen ölümlerdir. (Örneğin sıtma, hepatit, anemi, HIV/AIDS, kalp hastalıkları). Şekil 1.3’te dolaylı nedenlerle meydana gelen anne ölümlerinin nedenlerine göre dağılımı verilmiştir.



Şekil 1.3. Dolaylı nedenlerle meydana gelen anne ölümlerinin dağılımı.*

* : Hacettepe Üniversitesi Nüfus Etütleri Enstitüsü, Türkiye Ulusal Anne ölümleri çalışması, 2005

Gebeliğe Bağlı Ölüm: Ölüm nedenine bakılmaksızın gebelik, doğum, doğum sonrası 42 gün içerisinde meydana gelen tesadüfi nedenleri de içeren tüm ölümlerdir.

Postpartum kanama (PPK), anne ölümlerinin en sık nedeni olup, tüm dünyada anne ölümlerinin 1/4'ünden sorumludur. PPK'ya bağlı anne ölümlerini önlemenin yolu, PPK'ya karşı önlem almaktan geçmelidir. PPK trajedisine dikkat çekmek üzere, Uluslararası Ebeler Konfederasyonu (ICM) ve FIGO beraberce, dünya çapında bir kampanya yürütmektedirler (2). Ülkemizde de Sağlık Bakanlığı Ana Çocuk Sağlığı ve Aile Planlaması Genel Müdürlüğünce 2007 yılında acil obstetrik bakım klinisyen eğitimi katılımcı rehberi hazırlanmıştır.

Hastane kayıtlarına dayalı yapılan anne ölüm nedenlerini belirleme araştırmasında, hastanede meydana gelen anne ölümlerinin 2/3'ünün mevcut koşullarda önlenebileceği belirlenmiştir. Bu kapsamda anne ölümlerine katkıda bulunan sağlık hizmeti ve sağlık personeli ile ilgili faktörler ve dağılımları şekil 1.4 ve 1.5'te verilmiştir.



Şekil 1.4. Anne ölümlerine katkıda bulunan sağlık hizmeti ile ilgili faktörler.*

* : Hacettepe Üniversitesi Nüfus Etütleri Enstitüsü, Türkiye Ulusal Anne ölümleri çalışması, 2005



Şekil 1.5. Anne ölümlerine katkıda bulunan sağlık personeli ile ilgili faktörler.*

* : Hacettepe Üniversitesi Nüfus Etütleri Enstitüsü, Türkiye Ulusal Anne ölümleri çalışması, 2005

Ülkemizde uzun yıllardır uygulanan Anasahlığı Programları, dünyanın birçok ülkesinde olduğu gibi, anne ölümlerini azaltabilmek için, komplikasyon riski taşıyan gebelerin tespit edilmesine odaklanmıştır. Bu tip yaklaşımların ana sağığına birçok olumlu katkısı olmasına karşılık, anne ölümlerinde arzu edilen düzeyde düşüş sağlanamamıştır. Araştırmalar, komplikasyon oluşan bir çok gebelikte bilinen bir risk faktörünün bulunmadığını göstermektedir. Bu nedenle, bir gebe yeterli düzeyde

doğum öncesi bakım olsa bile, doğumda komplikasyon oluşup oluşmayacağı ya da acil bakım hizmetine gereksinim olup olmayacağına önceden belirlenmesine yönelik bir yöntem bulunmamaktadır. Tüm gebelerin gerektiğinde kullanabileceği, etkin bir acil bakım sisteminin geliştirilmesi gereği vardır. Anne ölümlerinin bir çoğunun önlenilebileceği de dikkate alındığında, acil obstetrik bakım hizmetlerinde kalite iyileştirilmesi çalışmalarına gereksinim olduğu açıktır. Acil obstetrik bakım hizmetlerinin, kesintisiz ve en yüksek etkinlikte sunulması için yeniden yapılandırılmasına, ekip anlayışı içinde hizmet verilmesinin sağlanmasına gereksinim vardır (3).

Günümüzde her devlet, anne ölümlerini önlemek konusunda kendi önlemlerini alıp, kayıpları önlemek için gerekli adımları planlamalıdır. 2015 yılına kadar ulaşılması planlanan, Milenyum Gelişim Hedefleri kapsamında, maternal mortalitenin %75 azaltılması hedeflenmiş olsa da, 8 yıl kalmasına rağmen bu rakama ulaşamayacağı şimdiden öngörülebilmektedir. Maternal mortalite hızının günümüzde yılda 529.000 olduğu tahmin edilmektedir. Bu 100.000 canlı doğumda 400 anne ölümüne karşılık gelmektedir (3). Bu rakama karşılık gelen bir diğer ifade, çocuk sahibi olma isteği yüzünden her gün, her saat ve her dakika dünyada bir kadının öldüğü gerçeğidir (4).

Gerek Şah Cihan'ın çok sevgili eşini PPK'dan kaybettiğinde anısına yaptırdığı Tac Mahal, gerek anne ölümlerinde hedeflenen ancak ulaşamayan rakamlar PPK' nın obstetri acilleri içindeki önemini hatırlatmaktadır. Bu konuda yüzgüldürücü gelişmelerin, tedaviden çok, önlemeye yönelik gelişmelerle sağlanabileceği açıktır.

Bu çalışma PPK' yı önlemek amacıyla, daha önce bu konuda çalışılmamış bir ajan olan prostaglandin (PG) E₂'nin etkinliğini saptamak ve klasik protokollerde yeralan oksitosinin etkinliği ile karşılaştırmak amacıyla planlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Tanım

Gebeliğin fizyolojik değişiklikleri arasında yer alan, plazma hacminde % 40, eritrosit hacmindeki %25'lik artış, doğum sonrası kanamayı karşılamaya yöneliktir (5). Doğum sonrası kanamanın tek ve tatmin edici bir tanımı yoktur. Klasik tanım olarak PPK erken ve geç olmak üzere iki grupta incelenir. Ancak bu iki tanımın kliniğe yansması oldukça farklıdır. Erken PPK'da esas problem hemodinamik stabiliteyi sağlayabilmek iken, geç PPK septisemi açısından risklidir. Normal doğumu takiben 500 ml ve sezaryen doğumu takiben 1000 ml'yi aşan kan kaybı erken veya primer doğum sonrası kanama olarak tariflenmektedir. Doğumdaki tahmini kan kayıpları genellikle yanlış belirlenmekte olup, mevcut kanama miktarından daha az miktarlar raporlanmaktadır (6,7). Hematokrit düzeylerinde %10'luk azalma diğer bir PPK tanımı olsa da, hemoglobin ve hemotokrit düzeylerinin tespiti hastanın mevcut hematolojik durumunu yansıtmayabilir. Hipotansiyon, başdönmesi, solukluk, oligüri gibi bulgular total kan hacminin %10 ve üzeri kaybedildiğinde ortaya çıkar (8). Geç veya sekonder postpartum kanama ise doğumdan sonraki 24 saat ile 6 hafta arasındaki sürede oluşan kan kaybıdır. En sık sebebi gebelik ürünlerinin retansiyonu ve infekte olmasıdır. Genellikle hemodinamiyi tehdit etmeyen bu kanamalarda özellikle infeksiyon kontrolü ve septisemiye gidiş açısından dikkatli olunmalıdır.

WHO' nun tanımına göre erken veya primer PPK, doğum sonrası ilk 24 saatte, genital yapılardan kaynaklanan ve 500 ml'yi aşan kan kaybıdır (9). 600 ve 1000 ml'yi sınır değer kabul eden daha katı tanımlamalar da önerilmiştir (10). Sağlıklı bir kadında 1000 ml kan kaybı bile, hayatı tehdit edici olmayabilirken, 500 ml eşik değeri potansiyel tehlikeler açısından uyarıcı kabul edilmelidir. Öte yandan, anemi insidansının yüksek olduğu az gelişmiş ülkelerde, 500 ml kan kaybı bile hayatı tehdit edici olabilir (11). Özellikle Afrika ülkelerinde yüksek HIV/AIDS, sıtma pozitifliği, bağışıklık sistemi kısıtlanmış ve düşük trombosit seviyeli ve kanama bozukluklarına sahip anne adaylarının sayısını artırmıştır (12).

WHO, PPK tanımına netlik kazandırmak ve insidansını belirlemek amacıyla, 1997-2002 yılları arasında bu konuda yayınlanan çalışmalarını incelemiştir (6). Ancak mevcut kaynaklar (50 ülke, 116 çalışma, 155 veri seti) yeterli bulunmamıştır. Yayınlanan çalışmaların %58'inde PPK tanımı yetersiz bulunmuş, popülasyona

dayalı çalışmalarda, PPK hızları arasında ciddi farklılıklar izlenmiştir. Verilerde PPK gerçekleşme hızı %0.84 - %19.8 saptanırken, çoğu çalışmanın PPK tanımı ve tanısı konusunda çekinceli tutum gösterdiği belirlenmiştir (13).

En büyük sorunlardan biri kaybedilen kan miktarının kesin ölçümünün nasıl yapılacağıdır. Bu konuda mevcut sınırlı veri, altın standart bir yöntemin olmadığı yönündedir (14). En uygun yöntemle belirlenmiş olsa bile, PPK'yı basitçe 500 ml üzerinde kan kaybı olarak tanımlamak, kan kaybından sorumlu olan altta yatan sağlık faktörlerini tanımlamadığından ve kaybedilen miktardan çok, kaybın kişi üzerindeki etkisi önemli olduğu için; daha yararlı bir tanımın, kişide hayatı tehdit eden majör fizyolojik değişiklik yaratan tüm kan kayıplarını içermesi gerektiği öngörülmüştür.

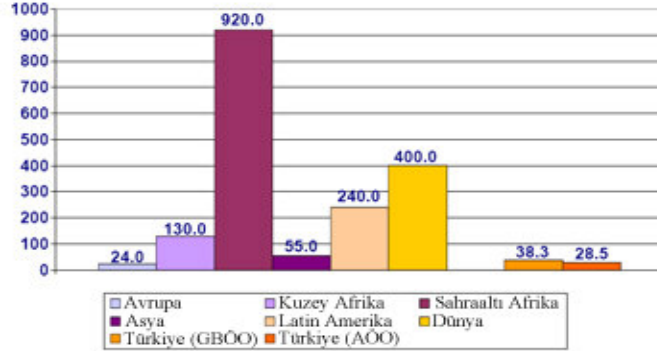
PPK nedeniyle ölüm sadece kaybedilen kan miktarına değil, aynı zamanda kan kaybetme hızına ve kadının gebelik süresindeki sağlık durumuna da bağlıdır. Yoksulluk, sağlıksız yaşam koşulları, malnütrisyon, kadınların üreme sağlıkları konusunda bilgi ve yönlendirme eksiklikleri maalesef kaçınılmaz ve değiştirilmesi pek de mümkün olmayan ana konular olarak karşımıza çıkmaktadır (15).

2.2 İnsidans

PPK'nın total insidansının saptanabilmesi uygunsuz kayıt sistemleri ve tahmini kan kaybını belirlemede zorluk nedeniyle zor olsa da rakamlar gözönüne alındığında yıllık PPK insidansının %10,5 olduğu tahmin edilmektedir, bu da PPK'sı olan 14 milyon kadına karşılık gelir. Gelişmiş ülkelerde maternal kanama hızı 580/100.000 kadın iken, bu rakam Sahraaltı Afrika ve Orta Doğu ülkelerinde sırasıyla 2370/100.000 ve 1826/100.000 kadındır (16).

2000 yılında tüm maternal ölümlerin yaklaşık %95'i Asya (253.000) ve Sahraaltı Afrika (251.000) ülkeleri arasında eşit dağılım göstermiştir. Afrika nüfusu daha az olduğundan buradaki riskin daha fazla olduğu söylenebilir. Sahraaltı Afrika 100.000 canlı doğumda 900 maternal ölüm sayısı ile on yıllardır maternal mortalite hızının en yüksek olduğu bölgedir. Afganistan dışında (1900 / 100.000) maternal mortalite hızının 1000/100.000 canlı doğumun üzerinde olduğu tüm ülkeler Afrika'dadır (17).

Dünyada ve Türkiye’de anne ölüm oranları



GBÖO: Gebeliğe bağlı ölüm oranı, AÖÖ: Anne ölüm oranı

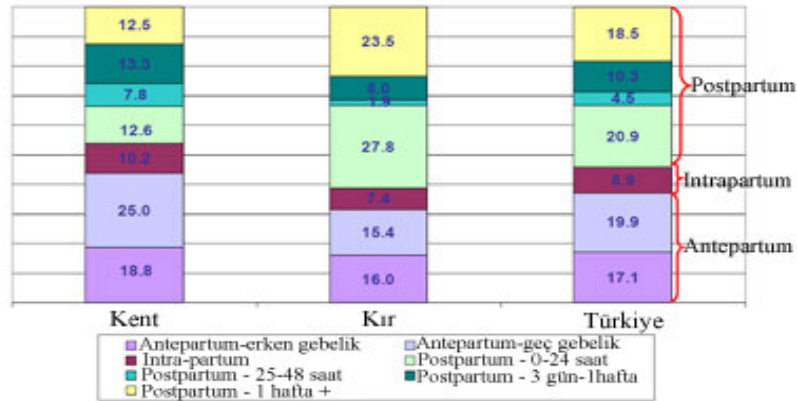
Şekil 2.1. Dünyada ve Türkiye’de anne ölüm oranları.

(Rakamlar ‘yüzbinde’ olarak verilmiştir).*

* : Türkiye Ulusal Anne Ölümleri Çalışması Ulusal Toplantısı, Ankara 2006

Tüm anne ölümlerinin %60’ı postpartum dönemde meydana gelir ve bunların %45’i doğum sonrası ilk 24 saatte gerçekleşmektedir (4). Gebeliğe bağlı ölümlerin gerçekleştiği dönemler Şekil 2.2’de verilmiştir.

Gebeliğe bağlı ölümlerin gerçekleştiği dönemler



Şekil 2.2. Gebeliğe bağlı ölümlerin gerçekleştiği dönemler. *

* : Türkiye Ulusal Anne Ölümleri Çalışması Ulusal Toplantısı, Ankara 2006

PPK'sı olan kadınların 2/3'ünde tanımlanmış hiçbir risk faktörü gösterilememiştir. Bu gözönüne alındığında PPK'nın, gelişmiş ve gelişmemiş ülkeler arasında görülme oranı açısından fırsat eşitliği gösterdiği ancak ölüm oranlarına bakıldığında aynı eşitliği korumadığı söylenebilir (17).

2.2.1 Türkiye'de Anne Sağlığı'nın Durumu

2003 yılı Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması (TNSA) sonuçlarına (1) göre, ülkemizdeki yıllık gebelik sayısı 1.780.000'dir. Bunların 1.378.000'i (% 77.4) canlı doğumla, 23.000'i ölüdoğum, 17.800'ü kendiliğinden düşük ile sonuçlanmaktadır. Her 100 gebelikten 11'i ise (toplam 201.000) isteyerek düşük ile sonlanmaktadır. İsteyerek düşük hızı ülkenin Batı ve Orta bölgelerinde en yüksek, Doğu bölgesindeki kadınlar arasında ise en düşüktür. Gelişmekte olan ülkelerde yapılan çalışmaların sonuçlarına göre anne ölümlerinin başlıca nedenleri ciddi kanama, enfeksiyon, toksemi, ilerlemeyen eylem ve sağlıklı olmayan koşullarda gerçekleşen düşüklüdür.

TNSA 2003 verilerine göre Türkiye verilerine bakıldığında bazı anne sağlık ölçütleri :

Doğum öncesi bakım: Türkiye'de en az bir kez doğum öncesi bakım alan kadınların oranı 1998'de %68 iken, 2003'te %81'e ulaşmıştır. Doğum öncesi bakım almada yeterli kriterler; ilk kontrolün gebeliğin ilk 3 ayı içinde gerçekleştirilmesi, bakımın sağlık personelinden alınmış olması ve en az dört veya daha fazla sayıda izlem yapılması olarak ele alınmaktadır. Yeterli düzeyde doğum öncesi bakım alan kadınların yüzdesi 1993'te 24.8 iken, 1998'de 30.9'a; 2003'te ise 46.4'e yükselmiştir.

Doğumun gerçekleştiği yer: Araştırma tarihinden önceki 5 yıl içerisinde gerçekleşen doğumlar incelendiğinde doğumların beşte biri evde gerçekleşmektedir. Doğumun gerçekleştiği koşullar, annenin ve bebeğin sağlığı açısından yaşamsal önem taşımaktadır. Doğumların %78'i bir sağlık kuruluşunda gerçekleşirken, 1998'de %24 olan evde sağlık personeli olmadan yapılan doğum

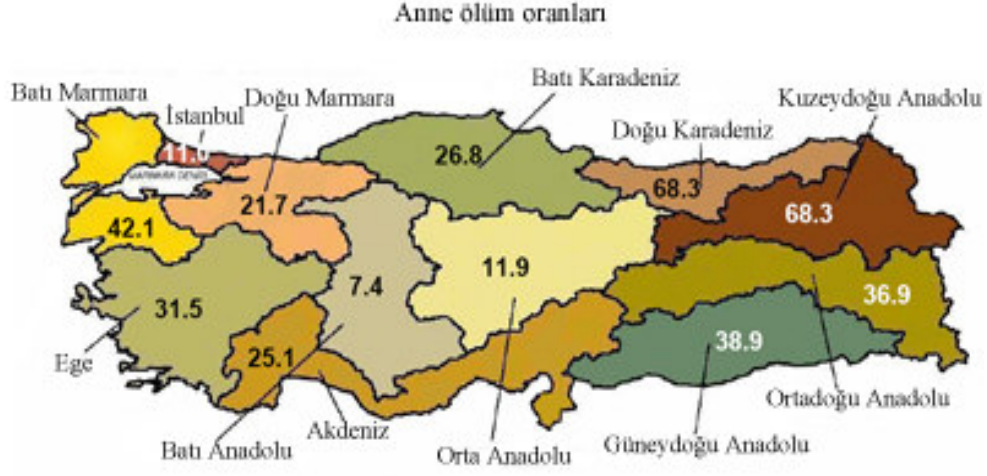
oranı da 2003'te %16.4'e düşmüştür. Annenin eğitim düzeyi arttıkça sağlık kuruluşunda doğum yapma oranı artmaktadır. Sağlık kuruluşunda doğum yapma oranı kentsel kesimde daha yüksektir. Doğumun gerçekleştiği yer açısından bölgeler arasında farklılıklar bulunmaktadır. Batı'da doğumların büyük çoğunluğu (% 91.0) bir sağlık kuruluşunda gerçekleşirken, Doğu'da bu oran %52.4'tür.

Doğumu yaptıran kişi: Tüm doğumların %9'u geleneksel ebeler tarafından yaptırılmaktadır. Doğum öncesi bakım alma oranı ve doğumun yapıldığı yer bakımından bölgesel farklılıklar bulunmaktadır. Doğumların yaklaşık yarısının evde gerçekleştiği Doğu bölgesi hariç tüm bölgelerde doğumların çoğu sağlık kuruluşlarında yapılmaktadır.

1998' de 53 ilde yapılan Hastane Kayıtlarına Dayalı Anne Ölümleri Ve Nedenleri Araştırması'nda, anne ölüm oranı 100.000 canlı doğum için 49.2 olarak bulunmuştur. Bu çalışmada belirlenen ana ölümlerinin %52'sinin mevcut koşullarda önlenilebileceği, %20'sinin daha iyi koşullarda önlenilebileceği ölümü tespit eden hekim tarafından ifade edilmektedir. Ayrıca bu çalışmada, anne ölümlerinin %83'ünün hastanede, %8'inin yolda ve %3'ünün evde olduğu belirlenmiştir. 2005 Ulusal Anne Ölümleri Çalışması' na göre ise bu oran her 100.000 canlı doğum için 28.5 olarak saptanmıştır.

Anne ölüm oranı kentlerde 100.000 canlı doğumda 20.7, kırsal alanlarda ise 40.3 tür. Bu çalışma, ana ölümlerinin yaş ile arttığını, 35 yaş sonrasında 100.000' de 66 ve üzerine çıktığını, gebelik sırasında ölen annelerin % 29'unun yüksek risk grubunda olduğunu ve ölen annelerin %58'inin en az bir risk faktörüne sahip olduğunu, ölümlerin %60'ının sağlık kuruluşunda, %10'unun yolda ve %21' inin evde meydana geldiğini göstermiştir. Ayrıca eksik tanı, sağlık personelinin sorunla baş etme becerisinde yetersizlik gibi sağlık hizmeti verenlere ait faktörlerin anne ölümlerinin %14'ünde rol oynadığı belirlenmiştir. Anne ölüm oranlarında kırsal alanlarla kentler arasında farklılıklar olduğu görülmektedir. En düşük anne ölüm oranı 100.000 canlı doğumda 7.4 ile Batı Anadolu'da, 68.3 oranıyla en yüksek Doğu

Karadeniz ile Kuzey Doğu Anadolu bölgelerindedir.



Şekil 2.3. Türkiye’de anne ölüm oranlarının bölgelere göre dağılımı.*

* TNSA 2003

Anne Ölümlerinin Nedenlerine Göre Dağılımı: Anne ölümlerine yol açan nedenlerin dörtte biri doğumdan hemen önce, doğum sırasında veya doğumdan sonra başlayan kanamalardan kaynaklanmaktadır. Anne ölümlerinin %15.7’si PPK’dan kaynaklanmakta olup, bu ölümler postpartum ölümlerin %50’den fazlasını oluşturmaktadır. Bu ölümlerin üçte biri doğum sonrası ilk 12 saat içerisinde gerçekleşmiştir. Ölümlerin nedenlerine bakıldığında çok büyük bir kısmının altında kan kaybı, enfeksiyonlar ve uygunsuz koşullarda yapılan doğum ve düşük girişimleri yatmaktadır. Bu faktörlerin tamamına yakını ileri teknoloji gerektirmeyen ekipman ve komplikasyon ile başedebilecek eğitimli personelin doğuma katılması ile engellenebilir. Doğum hastane dışında bir yerde yapılırsa bile 30 dakika içinde antibiyotik, kan nakli ve acil sezaryen olanaklarının bulunduğu bir kuruma sevkinin mümkün olması halinde anne ölümleri çok büyük oranda azalacaktır. Şekil 2.4’te Türkiye’de anne ölümlerinin nedenlere göre dağılımı verilmiştir.



Şekil 2.4 : Türkiye’de anne ölümlerinin nedenlere göre dağılımı .*

* TNSA 2003

2.3 Etyoloji

PPK bir tanı değil, bir olayın tanımıdır. Primer PPK’nın %80-90’ının sebebi uterin atonidir. Bununla birlikte uterin atonide kullanılan ilaçlardaki gelişmeler ve gelişmiş ülkelerde sezaryen oranlarının artması ile morbiditede plasenta akreatadan sonra ikinci sıraya kaymıştır (18).

PPK etyolojisi 4 ana başlık altında incelenebilir. Bu kısaca İngilizce başlıklarla ‘4 T’ olarak ifade edilir (19) :

1-Tone (Tonus)

2-Tissue (Doku)

3-Trauma (Travma)

4-Thrombosis disorders (Pıhtılaşma bozuklukları)

Tablo 2.1. Postpartum kanama etyolojisi.

Postpartum kanamanın etyolojisi
Tonus Uterin atoni Uterus inversiyonu
Tissue (Doku) Plasenta retansiyonu Plasentasyon anomalileri (Previa, Akreata) Bağ dokusu hastalıkları (Ehlers-Danlos, Marfan)
Trauma (Travma) Alt genital traktus laserasyonları Uterin rüptür
Thrombosis disorders (Pıhtılaşma bozuklukları) Koagülopatiler Kazanılmış koagülasyon defektleri HELLP DIC Antikoagülan kullanımı

2.3.1 Tonus

Uterin atoni : Uterusun doğum sonrasında uygun biçimde kontrakte olmasındaki başarısızlık, obstetrik hemorajinin sık bir nedenidir. Predispozan faktörler arasında, çoğul gebelik, iri fetüs, polihidroamnios gibi uterusun aşırı gerilmesi ile birlikte olan durumlar, uzamış doğum eylemi, yüksek parite, çok hızlı doğum eylemi, koryoamnionit varlığı, oksitosinle başlatılan ya da hızlandırılan doğum eylemi, myoma uteri ve plasenta previa gibi kontraksiyon ve retraksiyon olayının uyumsuz olduğu durumlar veya plasenta dekolmanı gibi myometriuma aşırı kanamanın olduğu durumlar, önceki gebeliklerde uterin atoni öyküsü ve uterusu gevşeten bazı genel anestezikler (halojenli hidrokarbonlar) sayılabilir (20).

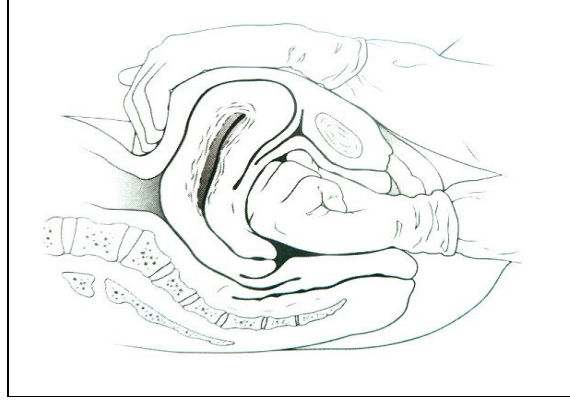
Tablo 2.2. Postpartum kanama için risk faktörleri.

POSTPARTUM KANAMA İÇİN RİSK FAKTÖRLERİ	
Tekrarlamayanlar	Tekrarlayanlar

Primigravida Makrozomi Polihidramnios Çoğul gebelikler Uzamış veya yardımcı doğum eylemi Uzamış 3. evre Koryoamnionit Antepartum hemoraji Operatif doğumlar	Fibroidler Maternal obezite Koagülasyon defektleri Grandmultiparite Spesifik medikal-genetik hastalıklar Önceki sezaryen Önceki postpartum hemoraji
---	---

Tedavide ilk yapılacak şey kontraksiyon oluşması için uterusu masaj yapılmasıdır. Masaja rağmen uterus atonik ise veya gevşiyorsa mesanenin boş olduğundan ve oksitosin verildiğinden emin olunmalıdır. Kontrendikasyon yoksa 2. doz ergot alkaloidi i.v enjeksiyon şeklinde verilir. Damar yolu açılıp, kros-match için kan alınır. 1 lt serum fizyolojik içine 40 Ünite oksitosin konulup, 150-250 ml/saat hızla infüzyona başlanır. Oksitosin veya synometrin gibi ilaçlar ve hemabate veya PG'ler kullanılarak daha uzun myometrial kontraksiyon sağlanabilir. Yurtdışında yaygın kullanılan PGF₂-alfa i.m enjeksiyonlar şeklinde uygulanabilir, ancak ülkemizde mevcut değildir. Alternatif olarak 1000 mikrogram (µg) misoprostol rektal yoldan uygulanabilir (21).

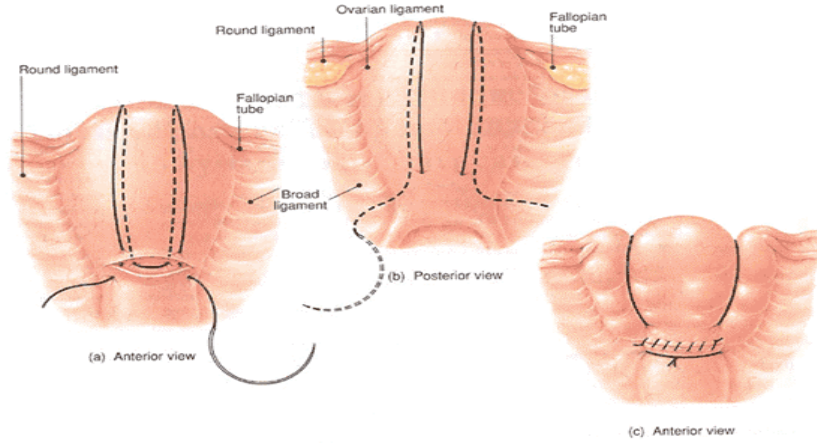
Eğer plasenta retansiyonu şüphesi varsa, uterin kavite gözden geçirilmeli, plasenta, zar ve pıhtılar küretajla temizlenmelidir. Bu önlemlere rağmen uterin atoni geçmiyorsa, bimanüel kompresyon uygulanır, uterus operatörün vajinadaki eli ile yukarıya itilir, uterin arterler gerilir ve abdomendeki el arasında sıkıştırılır. Sakral promontoryumdan aortaya bası uygulanabilir.



Şekil 2.5. Uterusun bimanuel kompresyonu.

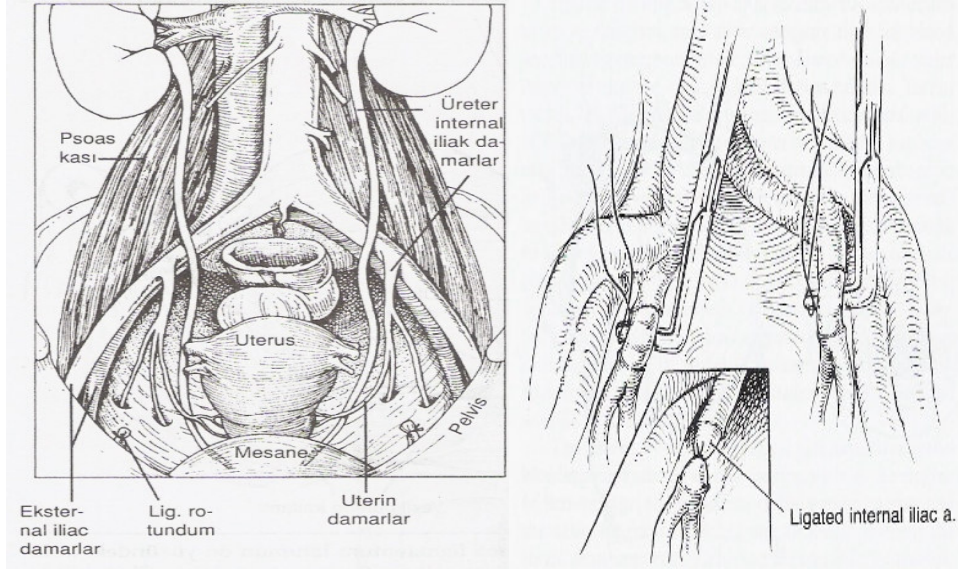
Uterusun tampona edilmesi, kanamayı basınç uygulayarak durdurmaya yöneliktir. Bu işlem özellikle fundusa göre daha az kas dokusu olan alt segmentteki plasental yataktan olan kanamalar nedeniyledir. Uterin perforasyon ve rüptür ekarte edilmelidir. Uterus uygun analjezi ve anestezi altında fundustan başlayarak, kuru veya serum fizyolojik ya da batikonla ıslatılmış gazlı bezle sıkıca tampona edilmelidir. İşlemi takiben oksitosin, geniş spektrumlu antibiyotik, kalıcı idrar sondası uygulanmalıdır. Kanama kontrol edilebildiyse, tampon 24-36 saat sonra, acil cerrahi şartlarında çıkarılmalıdır. Ayrıca Foley kateter ve Sangtaken-Blakemore tüpü ile balon tamponadın da başarılı olduğu bilinmektedir (21-23).

Uterin kompresyon sütürleri (B Lynch Sütürleri), en basit şekliyle uterusun alt segmentinde serviksin 1 cm üstünden ve uterin arterin 2 cm medialinden başlanarak önden arkaya doğru konulan ve yine karşı tarafta uterusun aynı hizasından çıkılan emilebilir sütürlerdir. Bu sütürler daha sonra uterusun üst kısmında bağlanırlar ve uterusu kompresyon yaparlar (böylece gevşek olan sütürlerin yanlardan kayması engellenir). Benzer yaklaşımla geliştirilmiş Hayman tekniği de uterin kompresyon sütürleri ile kanamayı durdurmaya amaçlar (24,25).



Şekil 2.6. Uterin kompresyon sütürlerinden B-Lynch sütürü.

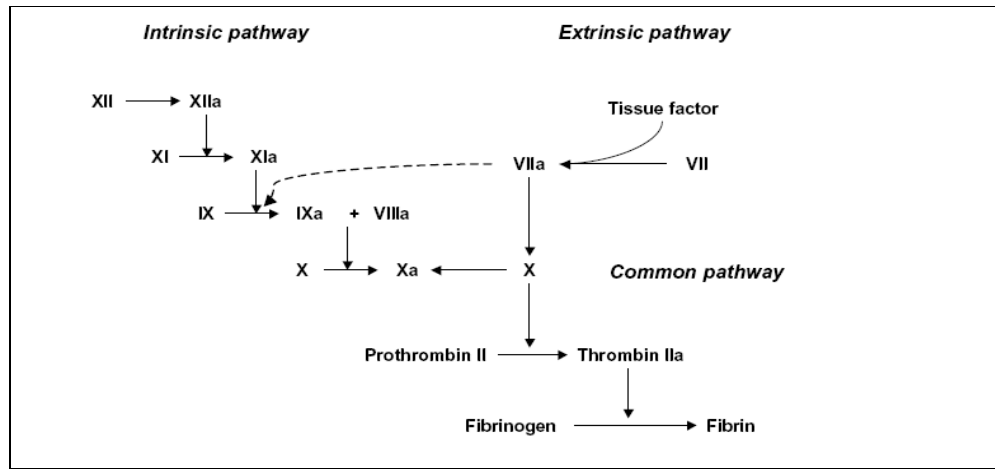
Konservatif tedavi seçenekleri arasında, bilateral uterin arter ligasyonunun başarısı %80-96 arasında gösterilmiştir. Ek olarak ovaryan damarların bağlanması başarı şansını artırdığı çalışmalarla desteklenmiştir (7). Bilateral internal iliak arter ligasyonu nabız basıncını düşürüp, normal koagülasyon mekanizmasının çalışmasını sağlayabilir, ancak bu işlemin gebelikte uygulanması hem teknik olarak zordur, hem de başarı oranları %50'nin altında raporlanmaktadır (26, 27).



Şekil 2.7. İnternal İliak Arterin anatomik lokalizasyonunun şematik görünümü ve ligasyon tekniği.

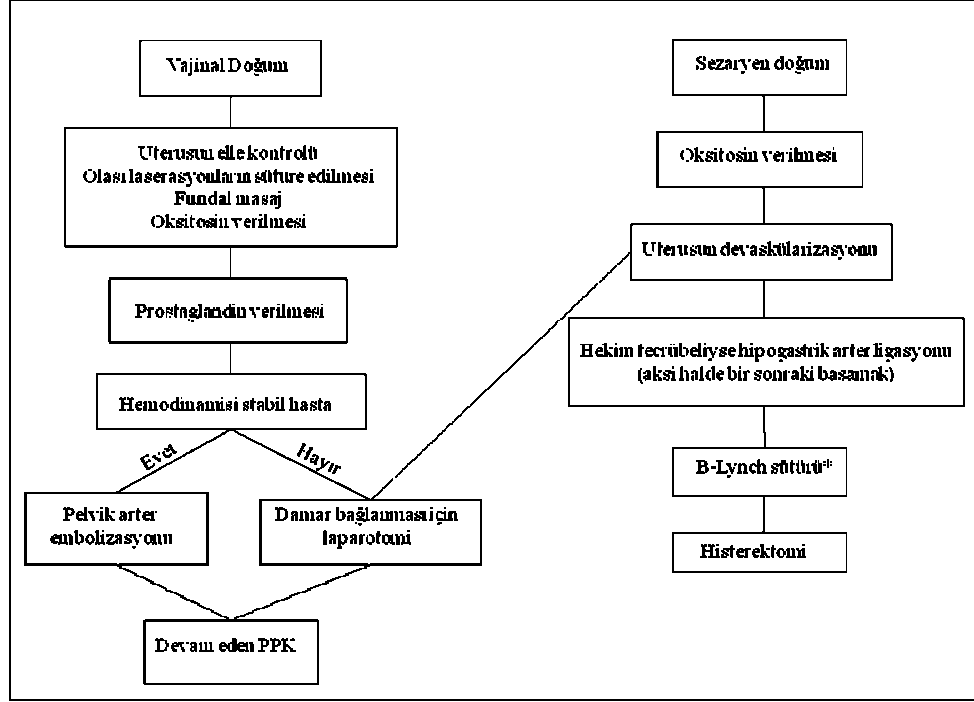
Uygun merkezlerde radyolojik olarak yapılan selektif arteriyel embolizasyon da çok etkili bir metoddur, %95'in üzerinde başarı şansına sahiptir. Ancak zaman, ekipman ve tecrübeli personel gerektirmesi dezavantajlarıdır (28).

Rekombinant aktive edilmiş Faktör VII, travmalarda, hemofilili hastaların cerrahi kanamalarında ve kanama ataklarında kullanılmaktadır. Son zamanlarda yaşamı tehdit eden masif obstetrik kanamalarda da kullanılmaya başlanmıştır. Başarı oranları yüz güldürücüdür. Kullanım dozu değişkendir (15-120 µg/kg). İstenmeyen yan etki oranı %0.6 olarak bildirilmekte olup başlıca miyokard infarktüsü, serebrovasküler düzensizlikler, barsak infarktı, pulmoner emboli ve tromboflebitir (29).



Şekil 2.8. Faktör VII'nin etki mekanizması.

Düzelmeyen atoninin kesin tedavisi histerektomidir. Şartlara bağlı olarak subtotal histerektomi de uygulanabilir. Ancak bu seçenek, diğer konservatif yöntemlerin başarısızlığında uygulanmalıdır (20).



Şekil 2.9. Postpartum kanama tedavi algoritması.*

* Sergent ve ark.ları (Human Reproduction pp 1-6, 2008)

(B Lynch suture algoritmaya 2003 yılında dahil edilmiştir.)

Uterin İnversiyon : Uterusun iç kısmının kısmen veya tamamen dışa doğru dönmesidir. Sıklığı 2000-2500 doğumda birdir (30,31). Uterin inversiyon 1’den 4’e kadar derecelendirilir; 1.derecede uterus fundusunun inversiyonu mevcuttur, 2.derecede fundusun inversiyonu servikal osu geçer ama, introitusa ulaşmamıştır, 3.derecede fundus introitusa uzanır, 4. derecede ise uterus ve serviksin inversiyonu, introitusu aşmıştır ve birlikte vajina inversiyonu da vardır (32).

Uterus inversiyonu aslında doğumun 3. evresinin bir komplikasyonudur ve en sık sebebi uterus gevşek iken umbilikal korda uygulanan traksiyondur. Doğumun 3. evresinin aktif yönetimi ile vajinal doğum sonrası akut uterin inversiyon insidansı 4 kat düşer (33). Plasentanın yapışık veya akreatik olduğu vakalarda ince ve gevşek olan myometrium traksiyon yapıldığı durumlarda inversiyona daha eğilimlidir (34). Bu özellikle plasentanın fundal olarak yerleştiği, plasentanın yerleşimi dolayısıyla da traksiyonun kontrakte olmamış kasların ortasına uygulandığı vakalarda izlenir (26).

Uterus inversiyonuna sıklıkla akut alt abdomen ağrısı ile nörojenik ve hemorajik orijinli şok eşlik eder. Şok genellikle kan kaybı miktarından bağımsız

olarak ortaya çıkar. İnversiyon sonrası plasentanın çıkmadığı vakalarda şok daha az izlenir. Bimanuel muayene ile tanı doğrulanır ve inversiyon derecesi ortaya konur.

Bu durumun önlenmesi tedavisinden daha kolaydır, bunun içinde travayın 3. safhasının yanlış yönetiminden kaçınılmalıdır (35).

Uterus inversiyonu tanısını koyar koymaz müdahale edilmelidir. Uterus ne kadar uzun süre inversiyonda kalırsa o kadar ödemli olur ve düzeltmek zorlaşır. İnversiyon tespit edildiğinde düzeltene kadar oksitosin infüzyonuna ara verilmelidir. Uterusun manüel olarak acil repozisyonu denenmelidir. Eğer plasenta uterusu yapışıkta uterus yerine oturtulmadan plasenta çıkartılmamalıdır. Olguların çoğunda maternal kollaps vardır ve acil anti-şok önlemler alınmalıdır. Tedavide ilk basamak uterusun uygun lokal veya genel anestezi altında elle düzeltilmesidir. Operatörün eli vaginadadır, yukarıya doğru basınç uygulayarak uterin ligamanların gerilerek yerlerine yerleşmelerini sağlar. 3-5 dakikalık basınç uygulaması sonucunda, servikal halkanın genişleyip, fundusun yukarıya doğru çıkması mümkün olacaktır. Plasenta hala uterusu yapışıkta, inversiyon düzeltildikten sonra elle çıkarılmalıdır. Bu esnada uterusu gevşetmek için tokolitik olarak ritodrin, magnezyum sülfat veya terbutalin uygulanabilir (36-38). Halotanla genel anestezi uterusu gevşetir ancak, ağır hipotansiyon ve refrakter atoniye sebep olduğundan önerilmemektedir (39). Elle yerleştirme başarısızsa salin infüzyonu ile yapılan ama çok başarılı olmamış hidrostatik metodu uygulanabilir veya buna ek olarak silastik vantuz kap uygulaması yapılabilir (40,41). Manüel repozisyon mümkün olmazsa, laparotomi uygulanır. İnversiyona uğramış fundusun yeri belirlenir, Allis forsepslerle fundus yukarıya çekilir. Eğer bu da başarılı olmazsa Haultain yöntemi ile, posteriordan servikal konstriksiyon halkası longitudinal kesilir, uterus replase edilir ve 2 kat olarak dikilir. Uterus repozisyonundan sonra, uterin tonusu sağlamak ve yeniden inversiyonu önlemek için oksitosik ajanlar uygulanmalıdır (42).

2.3.2 Doku

Plasenta Retansiyonu : Uzamış üçüncü evre tanısı koymak için kabul edilen eşik değer 30 dakikadır. Retansiyone plasentaların %42'si bundan sonra 30 dakika içinde spontan olarak doğarken, çok az bir kısmı da birinci saatten sonra spontan olarak doğmaktadır (43, 44). Doğumun üçüncü evresinde 30 dakikadan sonra PPK riskinde anlamlı artış olur ve bu nedenle 30 ile 60. dakikalar arasında plasentanın

doğumu için aktif müdahale akılcı gözükmetedir (45). Dombrowski ve ark.ları (46) term gebeliklerle karşılaştırıldığında plasenta retansiyonunun daha çok erken preterm doğumlarda (<27.hafta) ve preterm doğumlarda (<37 hafta) anlamlı olarak arttığını ve sırasıyla 20,8 ve 30,0 kat fazla olduğunu göstermişlerdir.

Plasenta retansiyonu terimi sıkışmış (yakalanmış) plasenta ve plasenta akreata terimlerini kapsar. İki durum farklı klinik yaklaşım gerektirdiğinden ayırılmelidir.

1-Sıkışmış (yakalanmış) plasenta: Genelde hızlı uterin kontraksiyonların başlangıcında i.v ergometrin verilmesine bağlı oluşur. İntravenöz ergometrin tedavisi plasental ayrılmanın olduğu zamanda serviksin kapanmasına ve böylece plasentanın sıkışmasına neden olur. Küçük ve kontrakte bir fundus vardır, kapalı servikal os kenarında plasenta palpe edilebilir (47). Yakalanmış plasentanın doğumu genellikle servikal dilatasyonu da destekleyen, kontrollü kord traksiyonu ile sağlanır. İntravenöz gliseril-trinitrat (100-200 µg) kısa etkili bir tokolitik ajan olup etkili ve güvenlidir ve genel anestezi ihtiyacını ortadan kaldırır (48).

2-Yapışık plasenta (akreata, inkreata, perkreata) : Plasenta akreata koryonik villusların myometrial invazyonundan dolayı, plasentanın tamamının veya bir kısmının uterus duvarına yapışık olması olarak tanımlanır. Desidua bazalisin primer yokluğu ya da sekonder olası zedelenmesine bağlı oluşabilir. Myometrial invazyon derinliğine göre üç derece tanımlanmıştır ;

Akreata : Desidua içinde sınırlanmak yerine koryonik villuslar myometriuma ulaşırlar (olguların %80'i).

İnkreata : Myometrium içine yaygın villus invazyonu (olguların %15'i).

Perkreata : Villuslar uterusun serozal yüzeyine ulaşır veya serozal yüzeyi geçer (olguların %5'i) (49).

Sıklığı 2500 doğumda bir olarak bildirilmiştir. Bu olay plasentanın alt uterin segmente yerleştiği durumlarda, daha önceden sezaryen skarı olan olgularda, önceden geçirilmiş uterin cerrahi varlığında daha sık görülür. Plasenta akreata genellikle plasenta previa ve ileri anne yaşı ile birlikte görülür. Uterin küretaj, multiparite risk faktörleri arasındadır (50).

Plasenta akreata tanısı ikinci trimesterde renkli akım doppler ultrasonografi ile konulabilir. Plasental yatakta sonolüsen alanın yokluğu tanı ile uyumludur. Renkli

doppler ultrasonografi (USG) ile myometrium ve bazal plasenta arasında sürekli kan akımı izlenir (51).

Eğer plasenta akreata total ise veya plasental yatağın büyük kısmı etkilenmişse, plasentanın elle çıkarılması plasenta ile uterus arasında klivaj olmadığından mümkün olmayacaktır. Ancak tedavi amacıyla plasentanın yerinde bırakılması enfeksiyon ve kanama riski nedeniyle önerilmemektedir. Kanama kontrolündeki en güvenli yol histerektomidir. Uygun antibiyotik tedavisi mutlaka yapılmalıdır (52).

2.3.3 Travma

Uterin Rüptür : Uterus rüptürü yani myometrium ve serozasının tüm katlarının yırtılması nadir bir obstetrik komplikasyondur. En sık sebebi özellikle gelişmiş ülkelerde daha önceki sezaryen skarına bağlı oluşan rüptürdür. Daha önceki alt segment sezaryen skarının %0,25-0,5; klasik sezaryendeki vertikal skarın ise %3-4 rüptür riski vardır. Predispozan diğer faktörler arasında myomektomi öyküsü, eksternal sefalik versiyon, operatif vajinal doğum, travma, oksitosik kullanımı, multiparite ve travayda duraklama yer alır. Rüptür komplet veya inkomplet olabilir. Komplet rüptürde serozaya dek tüm katlar ayrılmıştır.

Rüptür doğumdan önce olduysa, abdominal ağrı, vajinal kanama, fetal kalp hızı anormallikleri, fetal kısımların batından palpe edilmesi belirtiler arasındadır. Abdominal muayenede üst segment ve gros olarak distandü alt segment arasında retraksiyon (Bandl) halkası palpe edilebilir. Rüptür doğuma kadar saptanmadıysa, kollaps ve hipovolemik şok vajinal kanama ve alt abdominal ağrıya eşlik eder, hemoperitoneuma bağlı omuz ağrısı olabilir (53).

Tanıdan şüphelenildiğinde acil laparotomi yapılmalıdır. Klinisyen mümkünse uterusu tamir etmeli, aksi halde histerektomi yapılmalıdır. Alt uterin segment defektlerinde sonraki gebeliklerde rüptür ihtimali sezaryende olduğu kadarken, üst uterin segment yırtıkları daha fazla rüptür ihtimaline sahiptir, sterilizasyon değerlendirilmesi gereken bir seçenektir (54).

Alt Genital Yol Travması : Uterus kontrakte ise, plasenta ayrılmışsa ve tamsa devam eden kanamanın olası nedeni genital yoldaki travmadır. Epizyotomi, vajinal veya servikal yırtıklar, vulvar, vajinal hematomlar dikkatlice

değerlendirilmelidir. Hasta litotomi pozisyonunda, uygun analjezi veya anestezi ile hazırlanıp, alt genital yol inspeksiyonu yapılmalıdır. Özellikle kanamanın sık olduğu serviksın lateral kenarları incelenmelidir. Tespit edilen laserasyon uygun şekilde sütüre edilmelidir.

Broad ligament hematomları, şiddetli preeklampside karaciğer rüptürü, splenik arter anevrizması rüptürü diğer olası intraabdominal kanamalar nadir de olsa akılda tutulmalıdır (55).

2.3.4 Pıhtılaşma Bozuklukları

Karaciğer hastalıkları, otoimmün hastalıklar, kalıtsal vasküler, trombosit veya koagülasyon faktörlerinin eksikliği veya tıbbi nedenlerle antikoagülan kullanımı durumlarında koagülasyon bozukluğu olabilir. Bu durumda kanama yalnızca cerrahi önlemlerle durdurulamaz. Acil cerrahiden önce koagülopati düzeltilmelidir. En sık görülen koagülopatiler:

1-Von Willebrand Hastalığı : Kalıtsal koagülopatiler içinde en sık görülendir. Tüm populasyonda görülme sıklığı %1 'dir. Üç alt tipi arasında tip 1 en sık görülendir. Gebelikte faktör 8 ve vWF seviyeleri arttığı halde, doğum sonrası faktör düzeylerindeki ani düşüş yüzünden PPK için artmış risk söz konusudur. PPK oranları primer PPK için %16-29 ; sekonder PPK için %20-28 arasında raporlanmıştır. PPK, vWF antijeninin < %50 olduğu tip 2 ve 3'te daha sık görülür. Koagülopati varlığı ve klinik prezentasyonu bilinmiyorsa, klinisyen çok zor durumda kalabilir. İlk prenatal vizitte hastada ve ailesinde anormal kanama öyküsü olup olmadığı öğrenilmelidir. Menoraji, minör travma, cerrahi ya da dental girişimler sırasında veya sonrasında durdurulamayan kanamalar uyarıcı olmalıdır (56-58).

2-Diğer Koagülasyon Bozuklukları : Faktör 2, 7, 10' un konjenital eksiklikleri yanısıra, Hemofili A (Faktör 8 eksikliği), Hemofili B (Faktör 9 eksikliği), Hemofili C (Faktör 11 eksikliği) genetik geçişleri gösterilmiş koagülasyon bozukluklarıdır (59).

3-Bağ Doku Hastalıkları : Ehlers Danlos Sendromu, Gaucher Hastalığı, Osteogenesis İmprefekta, Marfan Sendromu varlığında PPK insidansı artar (60,61).

Koagülasyon bozuklukları; DIC, amniyotik sıvı embolisi, plasenta dekolmanı, uzamış missed abortus, sepsis, şiddetli preeklampsi, HELLP Sendromu'na bağlı

olarak görülebilir. Bu durumda pıhtılaşma zamanı anormal uzamış, fibrinojen azalmış, fibrin yıkım ürünleri artmıştır. DIC yönetiminde amaç, başlangıç uyarısını kaldırmak için altta yatan hastalıkla mücadele etmek, dolaşımdaki kan hacmini devam ettirmek, pıhtılaşma faktörleri ve eritrositleri yerine koymaktır (41).

2.4 PPK' nın Önlenmesi

PPK' nın primer önlenmesinde;

2.4.1 Doğum öncesi proflaksi: Doğum öncesi hemoglobin düzeylerinin uygun seviyede olması çok önemlidir. Bunun için gebelikte demir desteği mutlaka sağlanmalıdır (62). Ciddi anemik gebelerde hafif miktarlarda kan kayıpları bile hemodinamiyi bozabilir.

2.4.2 Yüksek risk gruplarının tanımlanması: Risk faktörleri arasında maternal obesite, antepartum kanama, uzamış doğum eylemi, iri fetüs, çoğul gebelik, ileri maternal yaş, grandmultiparite yer almaktadır. Özellikle operatif doğumlardan sonra veya acil sezaryen olgularında, plasenta previa olgularında, önceden uterin skarları olan olgularda, travay sırasında kanaması kontrol edilemeyen olgularda risk yüksektir (63). Koagülasyon bozukluğu olan, belirgin anemisi olan, dini veya başka nedenlerle kan transfüzyonunu reddeden kadınlar kanamaya bağlı belirgin risk altındadır.

Bu risk faktörleri değerlendirilip, gebe bilgilendirildikten sonra gerekirse doğum için gerekli önlemlerin alınabileceği merkezlere sevk edilmesi gerekir. Bu tür riskli doğumlar kadın hastalıkları ve doğum uzmanınca yaptırılmalıdır. Hastaya 2 geniş damar yolu açılmalı, en az 4 ünite kroslanmış kan hazır bulundurulmalıdır. Plasenta previa veya akreata olguları için deneyimli konsültan cerrah haberdar edilmelidir.

Tüm bu önlemlere rağmen, PPK her zaman öngörülemez. Bu nedenle özellikle 1. basamak hizmeti verilirken evde, ebe yardımı ile doğum yapacak olguları PPK açısından uyarmak gereklidir.

2.4.3 Doğumun 3. evresinin aktif yönetimi : Doğumun 3. evresinde gerçekleşen olayların yeterince anlaşılması, ayrıca plasental ayrılmanın mekanizmasının bilinmesi, bu evredeki komplikasyonları ve patolojik sonuçları

anlama açısından önemlidir. PGF₂-alfa ve oksitosin doğumun 3. evresinde primer yol oynayan biyokimyasal ajanlardır.

Doğumun 1. ve 2. evrelerinde PGF₂-alfa ve oksitosin, doğum öncesi konsantrasyonları ile karşılaştırıldığında, maternal plazmada anlamlı olarak yükselirler. Doğumdan 5 dakika sonra, maternal PGF ve PGF₂-alfa düzeyleri, 2. evrenin başına göre 2 kat bir artışla ifade edilebilecek bir tepe seviyesi yapar. Umbilikal kordun venöz dolaşımında, hızla artan PG seviyeleri, postpartum PG pikinin kaynağının plasenta olduğunu düşündürmektedir (64). Plasental ayrılmanın gerçekleşmesi ile konsantrasyonları azalır ancak PG'lerin metabolik klerensine kıyasla, bu azalma daha yavaş olur. Bu da desidua ve myometriumda PG yapımının devam ettiğini gösterir. Dışarıdan verilmediği sürece doğumdan sonra 30 dakika içinde plazma oksitosin seviyeleri de doğum eylemi öncesindeki seviyelerine iner.

Doğumun 3. evresi boyunca gerçek zamanlı USG yapıldığında, plasental ayrılmanın 4 döneme ayrıldığı görülür:

1- Latent : Plasental taraftaki uterin duvar ince kalır, plasentanın olmadığı yerler ise kasılır.

2- Kontraksiyon : Plasental taraftaki uterin duvar kalınlaşır.

3- Ayrılma : Plasentanın komşu uterin duvardan ayrılması gerçekleşir.

4- Atılma : Plasenta uterin duvardan dışarıya doğru kayar (47).

Latent fazdaki etkili uterin kasılmalar, uterin duvar ile sert plasental dokunun arasında, ayrışmalara yol açarak plasental ayrılmayı başlatıcı etki ederler. Ayrılma dalgası genelde bir plasental kutuptan başlar ki, bu genelde alt segmente yakın bir yerdir ve ayrılma kontraksiyon-ayrılma fazı ile birlikte fundusa doğru ilerler. Fundal plasentanın ayrılması birden çok plasental kutuptan başlar ve santral kısım en son ayrılır. Bu pek çok kaynakta tanımlanan Schultze ve Duncan tipi ayrılmalara zıt bir ayrılımdır. Önceden sezaryen olan vakaların hemen hemen yarısında ayrılma paterni tersine dönmüştür, fundustan başlar ki, bunun da uterin skar bölgesindeki zayıflama ile ilişkili olduğu düşünülür (65).

Plasentanın spontan doğması genelde bebeğin doğumunu izleyen 10 dakika içinde gerçekleşir. Ancak doğumun üçüncü evresinin süresi 30 dakikanın üzerine çıkmadığı sürece uzamadan bahsedilmez. Combs ve Laros (45), 11 yıl süren bir çalışmada 12979 tekiz vajinal doğumu incelemişler ve doğumun üçüncü evresinin

ortalama 6 dakika (4-10 dakika) sürdüğünü göstermişlerdir. Üçüncü evrenin 30 dk'yı geçme prevalansı %3,3'tür. Dombrowski ve ark.ının (46) yayınladığı daha geniş bir seride de (45.869 tekiz vajinal doğum) sonuçlar benzerdir ve doğumun üçüncü evresinin aktif yönetimi ile term plasentaların %90'ı spontan olarak 15 dakika içinde doğmuştur ve sadece %2.2'si 30 dakika geçmesine rağmen doğmamıştır. Chan ve arkadaşlarının (66) serilerinde üçüncü evrenin süresi benzer bulunmuş, değişik uterotonik ajanların kullanılmasına bağlı farklı uzamış üçüncü evre hızları izlenmiştir. Sırasıyla oksitosin için %1,4 - 1,8, oksitosin - ergometrin için %1,6 - 2,8 ve misoprostol için %1,4'tür.

1998-2006 yılları arasında yapılan dört geniş randomize kontrollü çalışmada (2'si Amerika Birleşik Devletleri, 1'i İrlanda, 1'i Birleşik Arap Emirlikleri) iyi donanımlı 4 hastanede, doğumun 3. evresinin aktif ve pasif olarak yönetildiği gruplar karşılaştırılmış, dört çalışmada da aktif yönetimin PPK miktarını azalttığı ve doğumun 3. evresini kısalttığı gösterilmiştir (67). Bu konudaki Cochrane verilerine göre, 3. evrenin aktif yönetimi, kan kaybını azaltması, 3. evrenin süresinin kısalmamasını sağlamakla beraber; postpartum anemiye ve kan transfüzyonu ve ek uterotonik ajan ihtiyacını azaltması yönünden önemlidir. Bristol çalışması aktif yönetim, Hinching-Brooke çalışması izlem tedavisini baz almış; her ikisinde de aktif yönetimle izlem tedavisi karşılaştırıldığında PPK insidansı aktif yönetimde daha düşük bulunmuştur. Rakamlar sırasıyla %5,9'a karşı %17,9 ve %6,8'e karşı %16,5 olarak verilmiş, her iki çalışma da iki grup arasında PPK açısından fark çok yüksek olduğu için ara değerlendirmeden sonra durdurulmuştur. Literatür verileri 3. evrenin aktif yönetimi ve oksitosik ajanların kullanımı ile PPK insidansının %40 oranında azaltıldığını gösterse de, bu birçok doğumun ebeler ya da eğitimsiz kişilerce yapıldığı gelişmemiş ülkeler için hala uzak bir yaklaşımdır (68).

2003 yılında FIGO'nun Şili Kongresi'nde, FIGO ve ICM , doğum sonrası kanamaları önlemek amacıyla, doğumun 3. evresinin aktif yönetimini ve ebe, hemşire ve hekimlerin PPK'nın medikal ve cerrahi tedavisi konusunda eğitimlerini destekleyen ortak bir adım atmışlardır. Buna göre doğumun 3. evresinin aktif yönetim basamakları için alternatif bir kılavuz tariflenmiştir.

Tablo 2.3. Doğumun 3. Evresinin aktif ve pasif yönetimi.

DOĞUMUN 3. EVRESİNİN YÖNETİMİ	
AKTİF YÖNETİM	İZLEM TEDAVİSİ
<ul style="list-style-type: none"> ✓ Bebeğin doğumundan sonraki 2 dakika içinde uterin kasılmaları indüklemek için proflaktik uterotonik ajanların kullanılması ✓ Plasental ayrılmayı artırmak için, kordonun hızla kesilmesi ve klemplenmesi ✓ Kontrollü kord traksiyonu ile plasentanın doğurtulması ✓ Plasentanın doğumundan sonra uterin masaj 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Proflaktik oksitosik ajan verilmez ✓ Pulsasyonlar kesilene kadar kordon klemplenmez ✓ Plasentanın doğumunun kordon traksiyonundan ziyade maternal efor ve yerçekimi sayesinde gerçekleşmesi beklenir.

Proflaktik uterotonik ajanların kullanılması

Postpartum kanamayı önlemek için uterotoniklerin rutin kullanımı maternal mortaliteyi %40 kadar azaltabilir. Uterotonik ajanlar; oksitosin, ergometrin, meterjin, misoprostol (PGE₁) ve diğer prostaglandinler PGE₂' 15-metil-PGF₂ (PGF_{2α})' dir. Klasik olarak doğumu takiben, i.m 10 IU oksitosin uygulaması önerilmektedir. Oksitosin diğer uterotonik ajanlara tercih edilmelidir, çünkü tüm kadınlarda kullanılabilir, etkisi 2-3 dakika içinde başlar ve minimal yan etki potansiyeline sahiptir. Oksitosin kullanılmayan durumlarda, ergometrin 0,2 mg i.m, syntometrin 1 ampul i.m, misoprostol 400-600 µg oral yoldan verilebilir. Oral misoprostol kullanımı, oksitosin ve ergot alkaloidlerinin uygun şekilde yapılamadığı ve saklanamadığı durumlar için tercih edilmelidir.

Uterotonikler özel saklama koşulları gerektirir. Oksitosin, 15-30 °C'de, donmaktan korunarak, ergometrin 2-8 °C'de, ışıktan ve donmadan korunarak, misoprostol, kapalı bir bölmede, oda sıcaklığında muhafaza edilmelidir. İlaçların yan etkileri hakkında mutlaka bilgilendirme yapılmalıdır (2).

Kontrollü kord traksiyonu ile plasentanın doğurtulması

Kordon traksiyonuna ait ilk tarihi kayıtlar Aristotle dönemine dayanır. Günümüzde kabul edilen ortak görüş, umbilikal korda traksiyonun uterin kontraksiyon sırasında yapılması ve bu arada uterin inversiyonu önlemek için de Brandt Andrews manevrası ile yani traksiyonla eş zamanlı uterusu abdominal olarak ters yönde kuvvet uygulanarak uterusun kontrol edilmesidir. Ancak PPK ‘ yı önlemek için yapılan erken kord klemplemenin ve rutin kontrollü kordon traksiyonunun faydası henüz randomize kontrollü çalışmalarla desteklenmemiştir (69).

Plasentanın doğumundan sonra uterin masaj

Uterus kontrakte olana kadar masaj yapılmalı, ilk 2 saat süresince her 15 dakikada uterin tonus kontrol edilmeli, gerekli ise masaja devam edilmelidir. Masaj bırakılınca uterin tonusun iyi olduğundan emin olunmalıdır (2).

Kordon Klempleme Zamanı

ICM/FIGO grubunun ortak şemasında, önceki çalışmalarda dahil olan erken kord klemplemesi ve kesilmesi bulunmamaktadır. Umbilikal kord, doğumdan hemen sonra veya pulsasyonlar kesildikten sonra klemplenebilir veya klemplenmeden kalabilir. Eğer kordon sıkı şekilde dolandıysa, doğumdan önce de klemplenebilir. Kordonun erken klemplenmesinin 3. evreyi anlamlı olarak azalttığı ortaya konmuş olsa da, bu sadece proflaktik oksitosin verilmeyen çalışmalarda ortaya konmuştur (70,71). Kordonun erken veya geç klemplenmesinin yenidoğan üzerine etkileri rölatif olarak azdır ve bazı farklı görüşlere göre rölatif risklerinin yanında faydaları da vardır. Doğumdan sonraki 3 dakika boyunca kordon klemplenmesinin ertelenmesi, plasentadan 80 ml kanın yenidoğana geçmesine neden olur (67). Bu 50 mg’lık demir desteği demektir ve bu yolla çocukluk dönemindeki demir eksikliği anemisi riski azaltılabilir (72). Bu transfüzyonun teorik yan etkileri; hipervolemi, polisitemi, hipervizkosite, ve hiperbilirubinemidir. Pratikte ise bunların yenidoğan morbiditesini artıran bir yönü bulunamamıştır. Bir uygulamanın diğerinden üstün olduğu konusunda net kanıtlar yoktur. Kord klempinin pulsasyonlar bitene kadar ertelenmesi fizyolojik bir işlemdir ve en azından bu işlemin normal doğumlarda olumsuz etkisi

gösterilememiştir. Kordonun erken klemplenmesi geleneksel inanışla çelişmektedir ve bu işlemin gerekçesi gösterilmelidir (73). Preterm infantlarda, kordon klemplenmesinin geciktirilmesinin gösterilmiş faydaları vardır ve yaşamın ilk 24 saati boyunca kan ihtiyacı ($p<0,001$) ile albümin ($p<0,03$) ihtiyacını azalttığı gösterilmiştir (74).

2.5 Uterotonik Ajanlar

2.5.1 Oksitosin

Oksitosin, Yunanca ‘çabuk doğum’ anlamına gelen ‘pitocin’, ‘ossitosin’ sözcüklerinden türetilmiştir. Bu ilaç 1948 yılında Theobald ve arkadaşları (75) tarafından doğumu indüklemek amacı ile intravenöz (iv) olarak kullanılmıştır. Daha sonra 1953 yılında Du Vigneud ve arkadaşları (76) tarafından oksitosin sentez edilmiştir ve sentez edilen ilk polipeptid hormon olarak 1955’te Nobel ödülü kazandırmıştır. Hipofiz arka lobunda, hipotalamusun supraoptik ve paraventricüler çekirdeklerinden gelen aksonların ucundan salgılanan, yapıcı vazopressine benzeyen, siklik yapıda nanopeptid bir hormondur. İnsanlarda oksitosin geni, 20. kromozom üzerinde, vazopressin ile aynı gen lokusunda bulunmaktadır. Oksitosinin arka lobda depolanma ve oradan salgılanma mekanizması vazopressininkine benzer. Oksitosin, hormonal olarak ve beyinde nörotransmitter olarak fonksiyon görmektedir.

Oksitosinin salgılanmasına yol açan etkenlerden biri, uterus ve vaginanın genişlemesi ve mekanik olarak uyarılmasıdır. Meme areolasındaki dokunma reseptörlerinin uyarılması ile de afferent sinirlerin ucundan kalkan impulslar hipotalamusta oksitosin salınması ile ilgili nöronları uyarırlar. Koitus sırasında vajinanın uyarılması nedeniyle oksitosin salgılanması artar. Morfin ve benzeri opioid ilaçlar salgılanmayı inhibe ederler. Çok şiddetli ağrı, vücut sıcaklığının artması ve fazla gürültü muhtemelen beyindeki opioderjik nöron sistemi aracılığıyla oksitosin salgılanmasının azaltır (77). Normal olarak oksitosin plazmada ancak saptanabilir düzeydedir (1-10 pg/ml). Ovülasyon, laktasyon, erkek ve kadınlarda bazı stres durumlarında plazmadaki miktarı artar. Gebelik sırasında, plazmadaki oksitosin konsantrasyonu giderek artar. Doğum eyleminin başlangıcından hemen önce ani bir yükselme olmaz; fakat eylem başladıktan sonra oksitosin salgılanması ve plazma düzeyi daha da artar. Oksitosin evre 0’ da ne dozda verilirse verilsin uterusu

uyarmamaktadır. Bu nedenle oksitosinin travayı başlatmadaki rolü şüphe ile karşılanmış ancak travayın seyrinde önemli rol oynadığı kesinleşmiştir. Muhtemelen oksitosinin etki edebilmesi için uterus oksitosin reseptörlerinin belli bir düzeye gelmesi gerekmektedir. Kısaca oksitonin bir uterotonindir. Çok küçük konsantrasyonlarda dahi uterus kasında kasılmaya sebep olmaktadır. Ancak bu kasılma belli bir doz aşılmadıkça sürekli yani tetanik değil, doğumun olmasına yönelik ritmik kasılmalardır. Önceden duyarlanmış yani oksitosin reseptörleri belli bir düzeye gelmiş myometriuma etkilidir. Diğer bir deyişle evre 1 ve daha sonraki dönemlerde etkindir (78).

Uterus düz kasları, kollajen liflerden yapılmış ve ekstrasellüler matriks içinde dağılmışlardır. Bunlar kas içi tendonları şeklinde görev yaparlar. Hücreler arasında "gap bileşke" adı verilen ve protein çöküntülerinden meydana gelmiş birleşim ve bağlantı noktaları bulunmaktadır. Bu bağlantı noktalarında konneksin adı verilen, altı proteinden oluşan ve madde geçişine izin veren silindirik kanallar bulunur. Bu bağlantı aralıkları, myometriyal hücreler arası elektrik akımının iletimi ve etkinliğin eşgüdümünü sağlar. Gap bileşke sayı ve büyüklükleri doğum eyleminin hemen öncesinde ve sırasında artar, doğumdan sonraki 24 saat içerisinde kaybolmaya başlar. Progesteronun gap bileşke oluşumunu engellediği, östrojenin ise arttırdığı bilinmektedir. PGE_2 ve $PGF_{2\alpha}$ gap bileşke oluşumunu artırırken, PGI_2 inhibe etmektedir. Oksitosinin bu oluşumu artırıcı etkisi yoktur (79,80).

Oksitosin oral olarak alındığında barsakta kimotripsin tarafından hidroliz ile inaktivite edilir. Burun veya ağız mukozasından veya doku içindeki enjeksiyon yerinden süratle emilir. Endojen oksitosin veya dışardan enjeksiyonla verilen hormon, karaciğer ve böbreklerdeki enzimler tarafından süratle inaktive edilir. Plazmadaki yarı ömrü 10 dakikadan daha kısadır. Oksitosin güçlü bir ilaçtır ancak ölümcül komplikasyonlar günümüzde nadirdir. Bunun nedeni, pek çok iyi yapılmış çalışmalar ile uygulama biçiminin bir sisteme bağlanması ve etkinliği ve güvenilirliğinin ölçülmüş olmasıdır (78).

Oksitosinin Fizyolojik ve Farmakolojik Özellikleri

Oksitosin myometriyal kontraksiyonlarının gücünü ve sıklığını artırır. Meme bezinin salgı yapan epitel hücrelerinden oluşan alveollerin çevresindeki myoepitelyal

hücreler oksitosin tarafından kasılır. Bu kasılma alveoller içindeki kan basıncını artırır ve sütün duktuslar üzerindeki sinüslere geçmesini sağlar. Oksitosin insanda ve deney hayvanlarında vazodilatatör etki yapar, bunun sonucu kan basıncını düşürür. İnsanda yeterli dozda verildiğinde sistolik ve özellikle diastolik kan basıncını düşürür. Cilt ve ekstremitelerden geçen kan akımını artırır. Kalp debisini artırır ve refleks taşikardi oluşturur.

Oksitosin antidiüretik hormon (ADH)'a göre zayıf antidiüretik etki gösterir. Doğumu başlatmada yüksek dozda infüze edilen oksitosinin antidiüretik etkisi ve su yüklenmesi sonucu su intoksikasyonuna neden olabilir. Bugün oksitosinin en yaygın kullanım alanı term gebelerin indüksiyonu ve uterus kontraksiyonlarını artırarak doğumun idamesi ve hipotonik uterus disfonksiyonunda uterusun aktive edilmesidir

Oksitosinin Yan Etkileri

Doğumla ilgili endikasyonlarda aşırı dozda oksitosin verilmesi uterus kontraksiyonlarını güçlendirerek uterus ve serviksin yırtılmasına ve serviksin çevresindeki dokuların zedelenmesine, hematoma ve fetüste asfiksiye ve ölüme neden olabilir. Yüksek dozda ve özellikle fazla miktarda sıvı ile oksitosin verilmesi su zehirlenmesine de neden olabilir.

Oksitosin verilenlerde yan etki olarak bulantı, kusma da görülebilir. Oksitosin infüzyonu altında doğan bebeklerde neonatal dönemde hiperbilirubinemi görülme olasılığının arttığı savunulmaktadır. Oksitosin, multiparlarda veya sezaryen geçirmiş hastalarda daha sık olarak uterus rüptürü yapar. Bu hastalarda kullanılırken çok dikkatli davranılmalıdır (81).

Oksitosinin sentetik injeksiyonluk müstahzarları Synpitan® 2Ü/1ml ve 5Ü/1 ml ampül ve Postuitrin® 10Ü/1 ml ampüldür. Aynı zamanda bir püfünde 0.1 ml (4Ü) oksitosin içeren 40Ü/ml'lik burun spreyi süt salgılanmasının uyarılmasında kullanılır. Ayrıca 100Ü sublingual tablet şeklinde oksitosin sitrat ve dezaminooksitosin preparatları ve saf oksitosin bulunmadığında kullanılmak üzere arka hipofiz tozu mevcuttur.

2.5.2 Ergot Alkaloidleri

Ergonovin ve yarı sentetik türevi metilergonovin bu gruptadır. Hepsinin oksitosik etkisi vardır. Ayrıca 5 HT1 parsiyel agonistik, zayıf alfa adrenerjik reseptör agonisti ve antidopaminerjik etkisi de vardır. Ergonovin ve metilergonovinin grubun diğer üyelerine üstünlükleri; hızlı etki sağlamaları, oral etkinliklerinin yüksek olması, vazokonstriksiyon ve endotel zedeleyici etki açısından düşük toksisitedir.

Uterus kasılmalarının gücünü ve/veya sıklığını artırır ve kasılmadan sonra yeterince gevşemeye izin verirler. Duyarlılık gebe olup olmama veya gebelik dönemine göre değişir. Aşırı dozda gevşeme tam olmaz, ritmik kasılmalar bozulur ve kontraktür oluşturabilirler. Oral yoldan hızlı ve tam olarak emilirler, bu nedenle oral ve parenteral dozları eşittir. Oral verildiğinde etki 10 dakika içinde başlar. Karaciğer yetmezliği, periferik damar hastalığı, koroner kalp hastalığı, puerperal sepsiste kontrendikedir. Karaciğerde elimine edilir. Yan etkileri arasında sık olarak bulantı, kusma, diyare, karın ağrısı, kaslarda kramp, yüksek dozda konfüzyon, bilinç kaybı, baş ağrısı, vazokonstriksiyon (ekstremitelerde ve koronerlerde), hipertansiyon, iskemi, gangren sayılabilir (82). Halen klinik kullanımda olan ergot alkaloidi preparatları ampül şeklinde metilergobasin maleat 0.2 mg/1 ml (Uterjin Ampul® ve Metiler Ampul®,) draje formunda 0,125 mg Methergin Draje® ve oral solüsyon formunda 0,25 mg'lık formülasyonlardır.

2.5.3 Prostaglandinler

Prostanoidler yirmi karbon atomlu yağ asitlerinden türeyen ve güçlü biyolojik etkinlik gösteren endojen maddelerdir. Yirmi karbon atomlu yağ asidi iskeleti üzerinde varolan yapı değişikliklerine göre, primer prostanoidler 4 alt grupta toplanırlar. Bunlardan ilk 3 alt gruptaki maddeler araşidonik asidi üzerine siklooksijenaz enziminin etkilemesi sonucu oluştuklarından siklooksijenaz ürünleri diye adlandırılırlar. Dördüncü alt gruptaki maddeler ise, lipooksijenaz ürünleridir. Prostaglandinler siklopenton halkasının yapısına göre A, B, C, D, E, F diye gruplara ayrılırlar. Hücre membranında araşidonik asidin diğer iki yağ asidine göre çok daha fazla bulunması nedeniyle vücutta en fazla oluşan prostaglandinler, prostasiklinler ve tromboksanlardır. Sentezin bundan sonraki basamağında araşidonik asit ve diğer yağ asitleri prostaglandin endoperoksit sentetaz enzimine maruz kalırlar. İlk oluşan PGG₂ ve PGH₂'dir. Bunlar siklik endoperoksitlerdir. Yarı ömrü 5 dakikadır, diğer tüm PG'

lerin temelini oluştururlar. Bundan sonraki basamaklar prostaglandinler, prostasiklinler ve tromboksanlar için farklıdır. Hücrelerde yaygın bulunan endoperoksid E-izomeraz enzimi PGH₂'den → PGE₂ oluşturur. PGH₂'den → non enzimatik olarak PGF_{2α} oluşur. PGH₂' den D izomeraz enzim ile PGD₂ oluşur. PGE₂' den ise PGA₂, PG C₂, PGB₂ oluşur. Bunların biyolojik aktiviteleri düşüktür. Esas olarak damar ve kapiller endotelinde yerleşmiş olan prostasiklin sentetaz enzimi PGH₂' yi PGI₂' ye çevirir. 6-Keto PGF_{2α} ve 6 Keto PGE metabolitlerdir. Trombositlerde bulunan tromboksan sentetaz enzimi PGH₂'yi Tromboksan (Tx) A₂'ye çevirir. Tx B₂ metabolitidir. PGE₂ ve F₂ ve bunların türevleri güçlü oksitosik etkili maddelerdir. Kendi reseptörlerini aktive ederek etki oluştururlar. Oksitosinle birlikte uygulandıklarında sinerjistik etki yaparlar. Doğal PGE₂ ve F₂ iv uygulandığında yarılanma ömrü 30 saniyedir.

PG'lerin yıkım enzimleri tüm vücuda yayılmıştır. Ancak en hızlı akciğer , dalak, yağ, dokusu ve barsaklarda yıkılır. Hızlı metabolize olduklarından etkili olabilmeleri için özellikle obstetrikte yüksek dozda verilmelidir. Bu da PG'lerin sistemik yan etkilerinin yüksek oranda görülmesine neden olmaktadır. PG'lerin yan etkilerini azaltabilmek için, hızlı metabolize olmalarını önlemek amacıyla bazı sentetik türevleri geliştirilmiştir. Bunlar daha potent ve daha uzun etkilidir. Bundan dolayı bu sentetik türevlerinin daha az yan etkileri vardır (83,84). PG'lerin sentetik preparatları ; Misoprostol, PGE₁, Cytotec[®], Dinoprost, PGE₂, Cerviprost jel[®] ülkemizde mevcutken, Gemoprost-PGE₁ ve PGF_{2α}- karboprost, sülproston, dinoprost trometamin, hemabate preparatları ülkemizde mevcut değildir.

Prostaglandinlerin oksitosine üstünlükleri serviksi yumuşatıp, servikal kanalı genişletmeleri, neonatal sarılık insidansını artırmamaları, su ve tuz retansiyonu yapmadıklarından hipertansif, eklampatik ve böbrek hastalığı olanlarda kullanılabilimleri ve uterusun tüm gebelik boyunca prostaglandinlere duyarlı olmasıdır (85).

Prostaglandinler, serviksin yumuşatılması, olgunlaştırılması için doğum indüksiyonunda, terapötik abortuslarda, missed abortus veya geç dönem fetal ölümlerde kavitenin boşaltılması amacıyla kullanılmaktadır. Intravajinal jel, iv veya ekstraamniyotik injeksiyon şeklinde uygulanmaya hazır preparatları mevcuttur. Yan etkileri, kusma (%60-75), diyare (%50), ciltte kızarma, baş ağrısı, baş dönmesi, ateş,

lökositoz, hipotansiyon, nadiren kardiovasküler kollaps (Dinoprostun ve diğer PGE₂ türevleri) tır. Dinoprost ve karboprost hipertansiyon oluşturabilir. Ayrıca dinoprostun aritmojenik potansiyeli vardır ve bronkospazm ve konvülsiyon oluşturabilir. Glukom, astma, aktif kalp hastalığı, karaciğer, böbrek yetmezliğinde prostaglandinler kontrendikedir (85).

Obstetri Pratiğinde Misoprostol

Misoprostol (15-deoksi-16-hidroksi-16-metil) sentetik PGE₁ analogudur. Esasen peptik ülser önleme ve tedavisi için geliştirilmiş bir ilaç olmasına rağmen, uterotonik ve servikal olgunlaştırıcı etkilerinden dolayı obstetri ve jinekoloji pratiğinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Misoprostol ucuz, yaygın ve oda sıcaklığında saklanabilir olduğundan ve yan etki potansiyeli az olduğundan diğer prostaglandin analoglarına göre avantajlıdır. Ancak birçok ülkede misoprostol obstetri ve jinekoloji pratiğinde lisans alamamıştır. 2003'te FDA, indüklenmiş abortuslarda misoprostol ve mifepriston kombinasyonunun kullanımını onaylamış ve misoprostol WHO'nun doğum ve abortusu indüklemek için kullanılan ilaçlar grubuna dahil olmuştur. 2006 yılında Nijerya, misoprostolün PPK'yı önleme ve tedavisindeki kullanımını onaylamıştır ve Etiyopya'da da ulusal bir dağıtım programı oluşturulmaktadır. Misoprostol, oral, vajinal, sublingual, bukkal, rektal yollardan uygulanabilir. Farmakokinetiğine bakıldığında, tek doz misoprostolün uterin kontraktilite üzerindeki etkisi oral yoldan verildiğinde 8 dakika, sublingual yoldan verildiğinde 11 dakika ve vajinal yoldan verildiğinde 20 dakikada gözlenir. Vajinal yolla karşılaştırıldığında, oral ve sublingual yolla maksimum tonus oluşma süresi de daha kısadır. Misoprostol uygulanmasından 1-2 saat sonra, uterin tonus azalmaya başlar. Bu oral yol için aktivitenin sonu demek iken, vajinal ve sublingual yollarda yerini düzenli uterin kontraksiyonlara bırakır. Rektal uygulamalar, tonus ve kontraktilite anlamında en düşük uterin aktivitenin izlendiği yoldur. Misoprostolün servikal olgunlaştırıcı etkisini oluşturduğu uterin kontraksiyonlar yanısıra, serviksin total kollojen içeriğini azaltarak, kollojen çözünürlüğünü artırarak ve kollojenolitik

aktiviteyi artırarak sağladığı belirlenmiştir. Misoprostol güvenli ve genellikle iyi tolere edilen bir ilaçtır. Diare, bulantı ve kusma en sık görülen yan etkileridir. Özellikle PPK'yı önlemeye yönelik kullanımında titreme ve ateş yan etki olarak bildirilmiştir. Geçirilmiş uterin cerrahisi olan kadınlarda uterus rüptürü açısından dikkatli olunmalıdır (86,87).

Obstetri Pratiğinde Dinoproston

Dinoproston (11,15s-dihidroksi-9-oksoprost-5z,13E-dien-1-oik asit), PGE₂'nin jenerik adıdır. Spontan doğum eylemi sırasında, PGE₂ doğum ile ilgili fizyolojik değişikliklerde rol almaktadır ve hem serviksin yumuşamasının ve genişlemesinin, hem de uterus kasılmalarının önemli mediyatörüdür. Halen servikal olgunlaştırma için bir çok dinoproston formülasyonu kullanılmaktadır. Sistemik uygulama, gastrointestinal yan etkileri nedeniyle ve pireksiyi içeren yan etkileri nedeniyle dinoprostonun lokal uygulanması sistemik uygulamaya tercih edilmektedir.

Ticari olarak mevcut olan, lokal uygulanan formülasyonlar, şunları içermektedir:

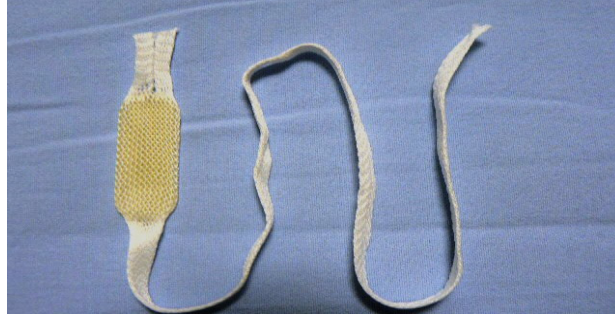
- 1- Her biri 3 mg dinoproston içeren (Prostin E₂), intravajinal tablet ve suppozituarlar*
- 2- Tek kullanımlık şırınga sistemi içeren 0.5 mg dinoproston içeren intraservikal jel (Prepidil[®], Cerviprost)*
- 3- Tek kullanımlık şırınga sistemi içinde 1-2 mg dinoproston içeren intravajinal jel (Prostin E₂)*
- 4- Yavaş salımlı intravajinal ovul (Propess 10mg[®] ovül)*

Dinoprostonun topikal uygulanmasının karakteristikleri kullanılan formülasyona bağlı olarak değişmektedir. Uzun süreli ve düşük doz devamlı dinoproston kontrollü salınımı, dokuların PG'e maruz kalmasını düzenleyerek, böylece uterus hiperstimülasyon oranı en aza indirilir. Dinoproston vajinal ovül, kullanımı kolay bir formülasyonda, düşük doz dinoprostonun devamlı, kontrollü salınımını sağlamak için geliştirilmiştir. Bu özellikleri de, servikal olgunlaşmayı

meydana getirmek için gerekli miktarın üzerindeki dozların uygulanmasını engellemektedir. Düşük dinoproston dozunun dokulardan hızla uzaklaştırılması ile yan etki potansiyelide azalır. 12 saatlik doz dönemi boyunca miktarı bilinen ve sabit dinoproston salınımı, kadınların çoğunda servikal olgunlaşmayı başarmak için tek dozun yeterli olduğu anlamına gelmektedir.

Dinoproston vajinal ovül, kontrollü servikal olgunlaşmaya izin veren, lokal olarak uygulanan, bir dinoproston formülasyonudur. FDA ve MHRA (Avrupa Birliği Sağlık Otoritesi) tarafından onaylıdır. 1987–1993 yılları arasında geliştirilip ilk defa 1995 yılında ABD ve İngiltere’de kullanılmaya başlanmıştır. Ovül, PGE₂ olan dinoproston içerir. Dinoproston serviksini açılması ve silinmesi üzerine etki ederken aynı zamanda uterusda myometriyumun kasılmasını da indükler. Her bir vajinal ovül depo olarak 10 mg dinoproston içerip bu miktar düzenli salınım için rezervuardır. Vajen içine yerleştirilip nemle temas edene kadar dinoproston rezervuar içinde kalmaktadır, vajene yerleştirildikten sonra 12 saat süreyle 0,33 mg/saat hız ile düzenli olarak dinoproston salar. PGE₂ çok çabuk yıkıldığından servikste etkili doz düzeyini sağlamak için sürekli ve kontrollü salınım çok önemlidir. Ürün tek parçalı polyester kese içerisinde ve geri çekme bandı içerisinde bulunan, ince dikkörtgen, yarı geçirgen hidrojen aparatından oluşmaktadır. Ovül 30 x 10 x 1.1 mm ölçülerindedir, yerleştirmeden önce yaklaşık 241 mg ağırlığındadır. Geri çekme sistemi 30 cm uzunluğundadır ve kolay ve güvenilir şekilde ürünün çıkarılmasını sağlamaktadır. Yerleştirildikten sonra vajina sıvısını absorbe ederek yaklaşık iki katına kadar şişer ve dinoprostonu serbestleştirmeye başlar. Tek bir dinoproston vajinal ovül servikal olgunlaşma için genellikle en fazla 12 saat kullanılır. 12 saat sonra yeterli servikal olgunlaşma meydana gelmezse, vajinal ovül çıkarılmalı gerekirse yeni ovül konulmalıdır, bu da maksimum 12 saat sonra çıkarılmalıdır. Tedavi sürecinde ikiden fazla vajinal ovül peşpeşe uygulanmamalıdır. Vajen içerisine ovül uygulanması ve çekilmesi basit bir işlemdir. İşaret ve orta parmakları arasında tutularak, posterior fornikse yüksek pozisyonda yatay olarak yerleştirilir. Çıkarmayı kolaylaştırmak için bandın ucu vajinadan 2-3 cm dışarıda olmalıdır. Ovülün hidrate olması ve şişmesi için hastalar 20-30 dakika sırt üstü yatırılır. Bu süre sonunda hastalar yürüyebilir. PGE₂ ovülden 12 saat boyunca salındığı için, uterus kasılmaları ve fetusun durumu aralıklarla izlenmelidir. Ayrıca akciğer karaciğer

böbrek
PGE₂
ve yıkımını
hastalıkları
kullanımı



hastalıkları gibi,
metabolizmasını
etkileyen
olanlarda
dinoproston
çalışılmamıştır.

Bu tip hastalarda kullanılmaması önerilmektedir.

Şekil 2.10. Dinoproston vajinal ovül.

Glokom veya astım öyküsü olanlarda dikkatle kullanılmalıdır. PGE₂ uygulamadan önce aspirin dahil olmak üzere, non-steroid antiinflamatuvar ilaçlar kesilmelidir (88-90) .

Yapılan üç plasebo kontrollü çalışmalardan toplanan verilerde, dinoproston ovülün anne ve fetüste çok az yan etki meydana getirerek iyi tolere edildiği gösterilmiştir. Bu çalışmalarda, fetal distres ile (%2.8) ve fetal distres olmadan (%4.7) uterus hiperstimülasyonu ve uterus hiperstimülasyonu olmadan fetal distres (%3.8), en sık olarak kaydedilen tedavi ile ilgili yan etkilerdi. Bulantı, kusma, ishal ve karın ağrısı ve ateş <%1 insidans ile meydana gelmiştir. Ayrıca 121 bebekte 3 yıllık takip çalışmasında fizik muayene ve psikomotor değerlendirmede hiçbir yan etki gözlenmemiştir (91, 92).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu prospektif randomize çalışma Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'nda yürütülmüştür. Çalışmaya kliniğimizde Ocak 2008 - Mayıs 2008 tarihleri arasında doğum yapmış olan 200 kadın dahil edilmiştir. Çalışma başlatılmadan önce Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul'undan 31/12/2007 tarih ve 30 sıra numarası ile izin alınmıştır. Çalışma kapsamında değerlendirilen hastalar, bilgilendirilmiş onam formunu imzalayarak, onayı alındıktan sonra çalışmaya dahil edilmişlerdir. Yüz olgudan oluşan çalışma grubuna doğumun 3. evresi sonrasında PGE₂ vajinal ovül uygulanırken 100 olgudan oluşan kontrol grubuna klasik yaklaşım olan oksitosin verilmiştir.

3.1. Hasta seçimi:

Çalışmaya katılma kriterleri:

1. Tekiz gebelik
2. 37 hafta üzeri gebelik
3. Çalışmaya katılmayı kabul edip onam formunu imzalamak

Çalışma dışı bırakılma kriterleri:

1. Doğum indüksiyonu uygulanmış olması
2. Polihidramnios

3. Trombositopeni
4. Doğum öncesi aktif vajinal kanama olması
5. Myoma uteri varlığı
6. Antikoagülan kullanımı
7. İntrapartum dönemde vajinal doğumda >500 ml, sezaryen doğumda >1000 ml kan kaybı olması

3.2. Randomizasyon

Çalışma kriterlerine uyan olgular başvuru sıralarına göre numaralandırılarak tek rakam olanlar bir gruba, çift rakam olanlar diğer gruba dahil olacak şekilde randomize edildi. Her iki grupta da 100 hasta olacak şekilde gruplar oluşturuldu.

3.3. Protokol

Hastaneye başvuran tüm olgular anamnez, fizik muayene ve pelvik muayene ile değerlendirildi. Anamnezde yaş, gravida, parite, abortus ve yaşayan çocuk sayısı kaydedildi. Önceki doğum şekilleri ve sonuçları, mevcut gebelik takibindeki özellikler, son adet tarihi ve gebelik haftası sorgulandı. Fizik muayenede tansiyon arteryel, nabız ve ateş ölçümü yapıldı. Tüm vücut sistemik muayenesi yapıldı. Pelvik muayenede, pelvik yapı, servikal açıklık, efasman, gelen kısım, gelen kısmın seviyesi, poşun intakt olup olmadığı, fundus yüksekliği ve çocuk kalp sesi (ÇKS) değerlendirildi. Tüm olgulara en az 20 dakikalık fetal kalp monitörizasyonu yapılarak bazal fetal kalp hızı, akselerasyon ve deselerasyon varlığı, variabilite ve uterin kontraksiyon sıklığı açısından değerlendirildi. Takipli ya da takipsiz bütün olgular ultrasonografi ile fetal biyometri, amniyotik sıvı indeksi ve plasenta lokalizasyonu açısından değerlendirildi. Gerekli görülen olgularda doppler ultrasonografi ile fetal kan akımı ölçümleri yapıldı. Tüm olgularda tam kan sayımı (hemoglobin, hematokrit, beyaz küre sayısı, trombosit sayısı), kan şekeri, Na, K, Cl, ALT, AST, BUN, kreatinin, HbsAg, HCV, HIV, PT, aPTT, INR, fibrinojen düzeyleri ve kan grubu bakıldı. Saptanan hemoglobin (Hb) düzeyi prepartum Hb olarak kaydedildi.

Yukarıda anlatılan değerlendirmeleri sonucunda sezaryen endikasyonu konan olgular ameliyathaneye yönlendirildi ve sezaryen ile doğumları yaptırıldı. Bunun

dışında doğum eylemi sırasında sezaryen endikasyonu ortaya çıkan olgular da ameliyathaneye yönlendirilerek sezaryen ile doğumları yaptırıldı. Sezaryende bazı olgulara genel anestezi, bazı olgulara rejional anestezi uygulandı. Sezaryende cilt kesisi olarak Pfannenstiel, uterus kesisi olarak Kerr insizyon yapıldı. Fetusun doğumunu takiben plasenta elle halas edildi. Plasentanın doğurtulmasını takiben tüm olgulara 10 İÜ oksitosin (Synpitan Fort® 5İÜ ampül, Deva, İstanbul, Türkiye) puşe ve 10 İÜ oksitosin infüzyon şeklinde olmak üzere toplam 20 İÜ oksitosin verildi.

Diğer olgular doğum eylemi takibi için eylem odasına alındılar. Lavman yapılmasından sonra sürekli fetal kalp hızı monitörizasyonu altında eylem takipleri yapıldı. Servikal açıklığı 4 cm üzerinde olan olgulara kontrollü amniotomi uygulandı. Sekonder ağrı zaafı gelişen olgulara %1'lik oksitosin ile eyleme yardım yapıldı. Servikal açıklık-silinmesi tam ve gelen kısım seviyesi +3 olduğunda olgular doğum masasına alındı. Gerekli olgulara lokal anestezi uygulanarak mediolateral epizyotomi ile doğum yaptırıldı. Fetusun doğumunu takiben tüm olgulara 10 İÜ oksitosin puşe yapılması ardından kontrollü kord traksiyonu ile plasenta doğurtularak doğumun üçüncü evresi tamamlandı. Serviks ve vajen laserasyon açısından kontrol edildikten sonra epizyotomi suture edildi.

Tüm spontan vajinal doğum ve sezaryen operasyonlar uzman gözetiminde, uzman doktor ve deneyimli bir araştırma görevlisi ile birlikte yapıldı.

Grup-I (Dinoproston grubu):

Vajinal doğum: Fetusun doğumunu takiben olgulara 10 İÜ oksitosin puşe yapıldı. Ardından kontrollü kord traksiyonu ile plasenta doğurtularak doğumun üçüncü evresi tamamlandı. Serviks ve vajen laserasyon açısından kontrol edildikten sonra epizyotomi suture edildi. Vajen temizliği yapıldıktan sonra vajen posterior fornikse bir adet dinoproston ovul (Propess 10mg® ovül, Vitalis, İsveç) yerleştirildi. 12 saat sonra dinoproston vajenden çıkarıldı. Postpartum 24 saat boyunca ped takibi yapıldı.

Sezaryen doğum: Fetusun doğumunu takiben plasenta elle halas edildi. Plasentanın doğurtulmasını takiben olgulara 10 İÜ oksitosin puşe ve 10 İÜ oksitosin infüzyon şeklinde olmak üzere toplam 20 İÜ oksitosin verildi. Vajen temizliğini takiben vajen posterior fornikse bir adet dinoproston ovul yerleştirildi. Hasta

yatağına alındıktan sonra 24 saat boyunca ped takibi yapıldı. Dinoprostun ovül 12 saat sonra vajenden çıkarılıp yeni bir dinoprostun ovül vajen posterior fornikse yerleştirildi. Son konulan ovül de yerleştirildikten 12 saat sonra vajenden çıkarıldı.

Grup-II (Oksitosin grubu):

Vajinal doğum: Fetusun doğumunu takiben olgulara 10 İÜ oksitosin puşe yapıldı. Ardından kontrollü kord traksiyonu ile plasenta doğurtularak doğumun üçüncü evresi tamamlandı. Serviks ve vajen laserasyon açısından kontrol edildikten sonra epizyotomi sütüre edildi. Hasta yatağına alındıktan sonra 1000 ml dengeli sıvı içerisine 20 İÜ oksitosin konularak 6 saat boyunca bitecek şekilde infüzyon yapıldı. Bunun dışında uterotonik ajan verilmedi. Postpartum 24 saat boyunca ped takibi yapıldı.

Sezaryen doğum: Fetusun doğumunu takiben plasenta elle halas edildi. Plasentanın doğurtulmasını takiben olgulara 10 İÜ oksitosin puşe ve 10 İÜ oksitosin infüzyon şeklinde olmak üzere toplam 20 İÜ oksitosin verildi. Hasta yatağına alındıktan sonra her 1000 ml dengeli sıvı içerisine 20 İÜ oksitosin konularak toplam 3000 ml (60 İÜ) sıvı 24 saatte bitecek şekilde oksitosin infüzyonu yapıldı. Bunun dışında uterotonik ajan verilmedi. Postpartum 24 saat boyunca ped takibi yapıldı.

Gerek vajinal doğum gerekse sezaryen doğumda çalışmamızda postpartum kanama miktarı olarak hasta yatağına alındıktan sonraki kanama miktarı baz alındı. Yani dinoprostun ve oksitosinin postpartum kanama miktarı karşılaştırılması, doğumun üçüncü evresi tamamlanıp hasta yatağına alındıktan sonraki ilk 24 saat iğerisindeki kanama miktarı açısından yapıldı. Hasta yatağına alındıktan sonra 24 saat boyunca ped takibi yapıldı.

Bir pedin kuru ve kan ile tam dolu ağırlıkları tartıldı. Gravimetrik yöntemle göre kuru ve tam dolu iken pedlerin ağırlıkları tartılarak hesaplandığında bir pedin tam dolu olduğunda 30 ml'lik kanamaya karşılılık geldiği belirlendi. 24 saatlik postpartum dönemde hasta pedleri tam dolu olduğunda değiştirildi. Böylece her bir hastanın bu süre içinde kaç ped kullandığı ve kaç ml kanama olduğu hesaplandı.

Olguların postpartum 24. ve 36. saatlere tam kan sayımları yapılarak Hb değerleri kaydedildi.

Postpartum ilk 24 saat içerisinde her iki ilaca bağlı gelişebilecek yan etkiler araştırıldı ve kaydedildi. Hastaların postpartum hastanede kalış süreleri ve her iki grubun postpartum uterotonik ajan kullanımı açısından maliyetleri hesaplandı. Dinoproston ovülün (Propess 10mg[®] ovl, Vitalis, İsveç) bir tanesinin fiyatı 2007 yılı itibari ile 87.71 YTL ve oksitosin ampln (Synpitan Fort[®] 5İÜ 3'l ampülü, Deva, Türkiye) fiyatı ise 3.07 YTL üzerinden hesaplandı.

İstatistiksel değerlendirmede Statistical Package for the Social Sciences (SPSS 13.0 IL, USA)for Windows 13.0 kullanıldı. İstatistiklerde aritmetik ortalama \pm standart hata, Wilcoxon test, Mann Whitney U testi, paired t test, independent t test kullanıldı. Veriler ortalama \pm standart hata olarak verildi. $p<0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4.BULGULAR:

Çalışmada dinoproston grubunda (Grup-I) 100 ve oksitosin grubunda (Grup-II) 100 olmak üzere toplam 200 olgu değerlendirildi. Tablo 4.1’de grupların demografik özellikleri ve postpartum kanama açısından risk faktörleri görülmektedir. Grup-I’de yaş ortalaması vajinal doğum yapanlarda 28.8 ± 5.1 , sezaryen ile doğum yapanlarda 29.7 ± 5.6 ve grup-II’de vajinal doğum yapanlarda 29.7 ± 5.9 , sezaryen ile doğum yapanlarda 29.9 ± 6.0 olup her iki grup arasında yaş ortalamaları açısından istatistiksel fark saptanmamıştır ($p>0.05$). Benzer şekilde her iki grup arasında gravida, parite ve abortus sayıları açısından da fark saptanmamıştır. Doğumda gebelik haftası ve bebeklerin doğum ağırlıkları da iki grupta farklı değildi (Gebelik haftası 37.7 ve 37.4, doğum ağırlığı 2985 gr ve 2915 gr) ($p>0.05$).

Her iki grupta da sezaryen doğum oranı %72, vajinal doğum oranı %28 idi. Vajinal doğum yapan olgularda epizyotomi uygulaması ve doğumun üçüncü evresi her iki grupta da benzer olarak saptandı. Her iki grupta da vajinal ve sezaryen doğumda uygulanan anestezi şekilleri açısından fark saptanmadı ($p>0.05$).

Tablo 4.1. Olguların demografik özellikleri ve kanama açısından risk faktörleri.

Klinik parametreler	Grup-I (Dinoproston) (n=100)		Grup-II (Oksitosin) (n=100)		P
	VD (n=28)	CS (n=72)	VD (n=28)	CS (n=72)	
Yaş (yıl)	28.8 ± 5.1	29.7 ± 5.6	29.7 ± 5.9	29.9 ± 6.0	> 0.05
Gravida (n)	2.1 ± 1.1	2.1 ± 1.2	2.1 ± 1.1	2.1 ± 1.1	> 0.05
Parite (n)	0.8 ± 0.7	0.8 ± 0.8	0.7 ± 0.8	0.7 ± 0.9	> 0.05
Abortus (n)	0.3 ± 0.7	0.3 ± 0.8	0.4 ± 0.8	0.4 ± 0.7	> 0.05
Yaşayan (n)	0.7 ± 0.7	0.7 ± 0.8	0.6 ± 0.8	0.6 ± 0.7	> 0.05
Gebelik haftası (n)	37.6 ± 2.4	37.8 ± 2.6	37.3 ± 2.9	37.4 ± 3.1	> 0.05
Doğum ağırlığı (gr)	2990 ± 660	2882 ± 652	2914 ± 770	2920 ± 780	> 0.05
Sezaryen (n,%)	72 (%72)		72 (%72)		> 0.05
Vajinal doğum (n,%)	28 (%28)		28 (%28)		> 0.05
Epizyotomi (n,%)	26 (%26)		25 (%25)		> 0.05
VD 3. evre (dakika)	10.2 ± 5.4		10.4 ± 5.5		> 0.05
Anestezi (n,%)	71 (%71)		71 (%71)		> 0.05
Genel	4 (%4)		5 (%5)		
Bölgesel	25 (%25)		24 (%24)		
Lokal					

VD: Vajinal doğum, CS: Sezaryen

Tablodaki veriler ortalama ± standart sapma değerleri ile verilmiştir.

Tablo 4.2’de de görüldüğü gibi grup-I’de doğum öncesi Hb değeri vajinal doğum yapanlarda 12.4 ± 1.3 gr/dl, sezaryen ile doğum yapanlarda 12.4 ± 1.2 gr/dl iken grup-II’de vajinal doğum yapanlarda 12.3 ± 1.2 gr/dl, sezaryen ile doğum yapanlarda 12.2 ± 1.2 gr/dl olarak saptanmış olup gruplar arasında doğum öncesi Hb değerleri açısından istatistiksel fark saptanmamıştır ($p>0.05$). Benzer şekilde gruplar arasında 24. saat ve 36. saat bakılan Hb değerleri arasında da istatistiksel fark saptanmamıştır ($p>0.05$).

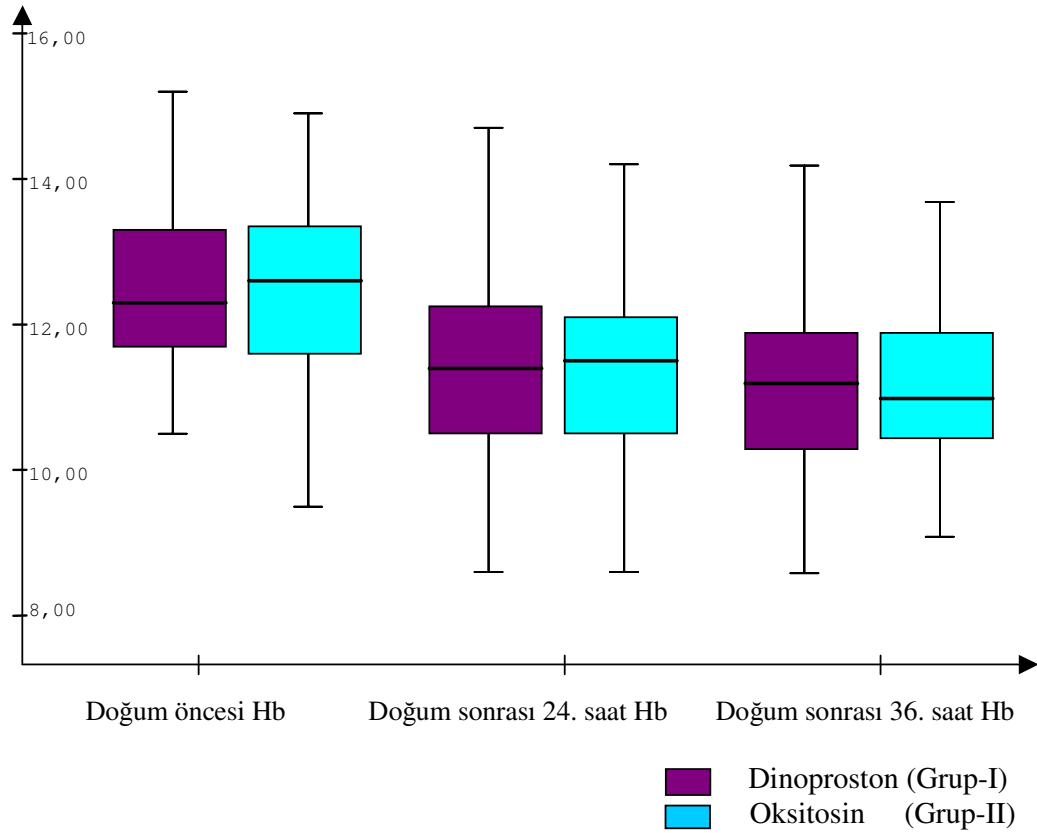
Tablo 4.2. Doğum sonu kanama parametreleri açısından grupların karşılaştırılması.

	Grup-I (Dinoproston) (n=100)		Grup-II (Oksitosin) (n=100)		P
	VD (n=28)	CS (n=72)	VD (n=28)	CS (n=72)	
Doğum öncesi Hb(gr/dl)*	12.4 ± 1.3	12.4 ± 1.2	12.3 ± 1.2	12.2 ± 1.2	> 0.05
Doğum sonrası* 24.saat Hb(gr/dl)	11.5 ± 1.5	11.2 ± 1.4	11.2 ± 1.3	11.1 ± 1.2	> 0.05
Doğum sonrası* 36.saat Hb(gr/dl)	11.3 ± 1.3	11.2 ± 1.2	11.1 ± 1.1	11.0 ± 1.1	> 0.05
Kan kaybı (ml)*	170 ± 54	173 ± 45	169 ± 37	171 ± 34	> 0.05
Kan kaybı (ped sayısı)*	5.8 ± 1.5	5.8 ± 1.4	5.6 ± 1.2	5.7 ± 1.1	> 0.05
Ek metilergonovin ihtiyacı	--	2(%2.7)	--	--	> 0.05

VD: Vajinal doğum, CS: Sezaryen

* : Ortalama \pm standart sapma

Şekil 4.1’de grupların doğum öncesi ve doğum sonrası 24. ve 36. saat Hb değerleri ortalamaları ile Hb değerlerinin alt ve üst değerleri gruplar arasında karşılaştırmalı olarak görülmektedir. Şekil 4.1’de gruplar arasında Hb değerleri açısından farkların bulunmadığı daha açık izlenmektedir.



Şekil 4.1. Prepartum ve postpartum hemoglobin değerlerinin karşılaştırılması.
(Grafikte % 95 güven aralıkları gösterilmektedir).

Dinoproston ve oksitosin grupları arasında postpartum kanama miktarları ped ve ml olarak tablo 4.2’de verilmiştir. Grup-I’de ortalama postpartum kan kaybı 5.7 ± 1.4 ped, 172 ± 47 ml ve grup-II’de 5.7 ± 1.3 ped, 169 ± 35 ml olup gruplar arasında

istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmamıştır. Postpartum kan kaybı açısından gruplar vajinal doğum ve sezaryen doğumlar ayrı ayrı incelendiğinde de Tablo 4.2’de görüldüğü gibi gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0.05$).

Dinoproston grubunda sezaryen olan iki olguda (%2.7) postpartum dönemde uterin tonusun yetersiz olması nedeniyle 0.2 mg metilergonovin maleat i.m yapıldı. Oksitosin grubunda ek metil ergonovin maleat ihtiyacı olmamıştır. Hastanede kalış süreleri Tablo 4.3’te verilmiştir. İki grup arasında hastanede kalış süreleri açısından fark saptanmamıştır (5.5 ± 3.2 gün ve 5.2 ± 3.3 gün; $p>0.05$).

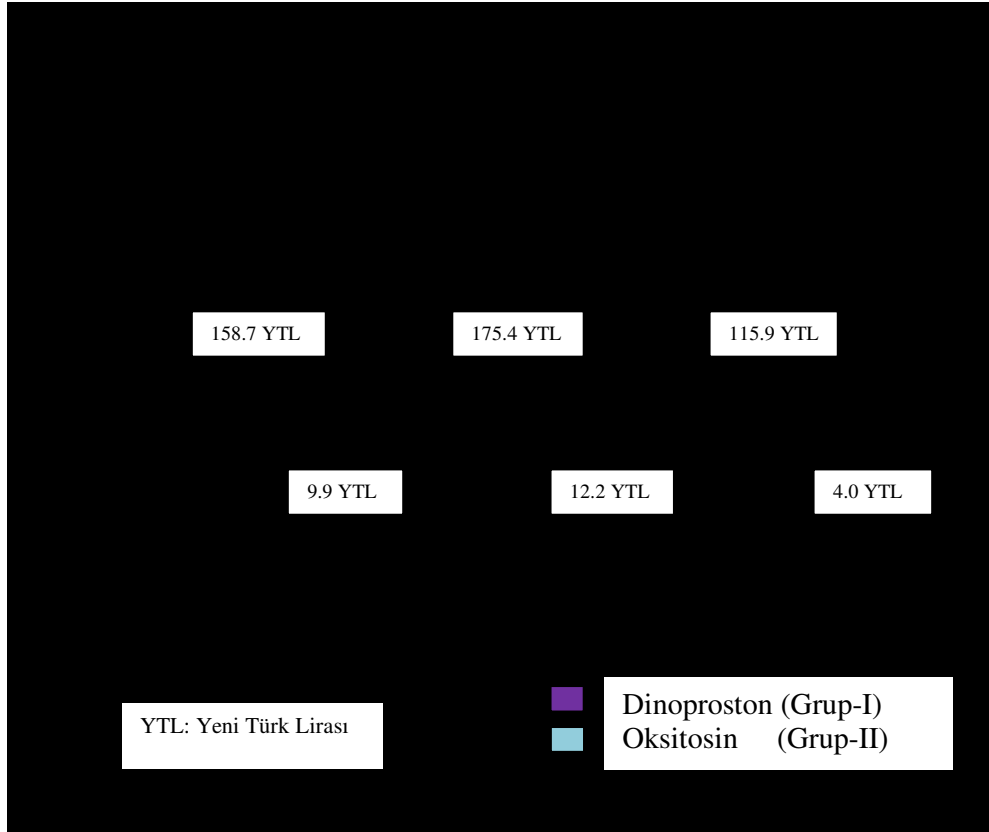
Dinoproston grubunda 9 hastada (%9) dinoprostonun vajen posterior fornikse yerleştirilmesinden sonra 12 saat içerisinde ovülün düştüğü saptanmıştır. Bu olay uygulama başarısızlığı olarak değerlendirilmiş olup oksitosin grubunda herhangi bir uygulama başarısızlığı saptanmamıştır. Uygulama başarısızlığı açısından iki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmıştır ($p<0.05$). Grup-I’de görülen uygulama başarısızlığının yalnızca vajinal doğum yapan olgularda postpartum 6-8 saatler arasında olduğu saptanmış olup, bu olgulara 12 saati tamamlayacak şekilde yeniden ovül yerleştirilmiştir.

Tablo 4.3. Hastanede kalış süresi, uygulama başarısızlığı ve maliyet açısından grupların karşılaştırılması.

	Grup-I (Dinoproston) (n=100)	Grup-II (Oksitosin) (n=100)	P
Hastanede kalış süresi (gün)	5.5 ± 3.2	5.2 ± 3.3	> 0.05
Uygulama başarısızlığı	9 (%9)	--	< 0.05
Maliyet (YTL)	158.7 ± 34.5	9.9 ± 3.6	< 0.05

Postpartum uterotonik kullanım maliyeti açısından iki grubun karşılaştırılması Tablo 4.3’de görülmektedir. Dinoproston grubunun maliyet açısından oksitosin grubundan belirgin derecede daha yüksek olduğu saptanmış olup istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0.05$). Grup-I’de uterotonik kullanılması açısından 158.7 ± 34.5 YTL maliyet varken; grup-II’de 9.9 ± 3.6 YTL maliyet ortaya çıkmaktadır.

Şekil 4.2’de de görüldüğü gibi, doğum şekilleri açısından vajinal ve sezaryen doğum olarak alt gruplar oluşturulduğunda da maliyet açısından dinoproston grubunun oksitosin grubuna göre daha yüksek olduğu saptanmıştır ($p<0.05$). Vajinal doğumda grup-I için ortalama maliyet 115.9 YTL, grup-II için 4.0 YTL olarak saptanmıştır. Sezaryen doğumda grup-I için ortalama maliyet 175.4 YTL, grup-II için 12.2 YTL olarak saptanmıştır ve ayrıntıları Şekil 4.2’de görülmektedir.



Şekil 4.2. Doğum şekilleri açısından grupların maliyet karşılaştırması.

Tablo 4.4. Yan etkiler açısından grupların karşılaştırılması.

Yan etkiler	Grup-I (Dinoproston) (n=100)	Grup-II (Oksitosin) (n=100)	P
Bulantı	9 (%9)	2 (%2)	< 0.05
Kusma	5 (%5)	--	< 0.05
Diare	1 (%1)	--	> 0.05
Ateş	1 (%1)	--	> 0.05
Titreme	1 (%1)	--	> 0.05

Tablo 4.4’de ilaçlara karşı oluşabilecek yan etkiler görülmektedir. Özellikle dinoproston grubunda yan etkiler daha fazla saptanmıştır. Bulantı grup-I’de %9 ve grup-II’de %2 oranında saptanmıştır. Bulantı grup-I’de grup-II’ye göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha fazla saptanmıştır ($p < 0.05$). benzer şekilde kusma da grup-I’de grup-II’ye oranla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fazla saptanmıştır ($p < 0.05$). Bununla birlikte diare, ateş ve titreme grup-I’de birer olguda saptanmış olup grup-II’de saptanmamıştır. Diare, ateş ve titreme açısından gruplar arasında istatistiksel fark saptanmamıştır ($p > 0.05$).

5.TARTIŞMA:

Yapılan bu prospektif, randomize, çalışmada prostaglandin E₂ analogu dinoprostonun postpartum kanamanın önlenmesinde oksitosin kadar etkin bir tedavi yöntemi olduğu saptanmıştır. Bununla birlikte, dinoprostonun postpartum kanamayı önlemede kullanımı oksitosine göre maliyetinin daha yüksek olduğu ve aynı zamanda yan etkilerinin daha fazla olduğu saptanmıştır.

Postpartum kanamanın akut ve kronik dönemde ciddi komplikasyonlara neden olmasından dolayı, postpartum kanamayı önlemeye yönelik birçok medikasyon araştırılmıştır. Bizim çalışmamızda postpartum kanamayı önlemeye yönelik klasik ajan olan oksitosin ile obstetri pratiğinde doğum indüksiyonu için FDA onayı almıştır. Ancak postpartum kanamada daha önce çalışılmamış olan prostaglandin E₂ dinoprostonun uterotonik etkileri karşılaştırılmıştır. Dinoproston postpartum kanamanı önlenmesinde ilk defa çalışmamızda kullanıldığından literatürde benzer çalışmalar bulunmamaktadır. Çalışmamız bu yönü ile literatürde ilk çalışma olacağından dolayı bu konudaki yeni çalışmaların planlanmasına katkıda bulunacağı düşünülmektedir. Postpartum kanamayı önlemeye yönelik etkileri açısından oksitosin, metil ergonovin ve prostaglandin E₁ birçok çalışmada karşılaştırılmıştır.

Literatürde PPK'nın önlenmesinde oksitosin ile ergot alkaloidlerinin etkinliklerinin karşılaştırıldığı bir çok çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmalardan, Saito ve ark. (93)'nin 343 gebe üzerinde oksitosin ve metil ergometrinin etkilerini karşılaştırdıkları çalışmalarında oksitosinin metil ergonovine göre daha etkili olduğunu saptamışlardır. Çalışmada 5 İÜ oksitosin i.m uygulaması ile 0.2 mg metil ergometrin i.m uygulaması karşılaştırılmıştır. Buna göre oksitosin grubunda ortalama postpartum kan kaybı miktarı, postpartum kanama sıklığı ve ek uterotonik ajan ihtiyacı metil ergometrine göre belirgin olarak daha az bulunmuştur. Orji ve ark. (94) postpartum kanamanın önlenmesine yönelik 600 gebe üzerinde oksitosin ve ergometrinin etkinliklerini karşılaştırdıkları çalışmada postpartum 48 saat izlem sonucunda hematokrit düzeyleri ve ek uterotonik ihtiyacı açısından her iki ilacın da aynı etkinlikte olduğunu saptamışlardır. Leung ve ark. (95) nın postpartum kanamayı önlemek amaçlı 329 gebede yaptıkları çalışmada, 100 mikrogram karbetosin (uzun

etkili oksitosin agonisti) ile 1 ml sintometrini (5 İÜ oksitosin, 0.5mg ergometrin) karşılaştırmışlar; ilk 48 saatteki Hb düşüşü, ek oksitosik ihtiyacı ve postpartum kanama miktarı açısından fark saptamamışlardır. Yine oksitosin ile uzun etkili oksitosin agonisti olan karbetosinin karşılaştırıldığı bir çalışmada 100 mikrogram i.v karbetosin ile sezaryen doğumlarda ek uterotonik ihtiyacının oksitosine göre daha az olduğu, ayrıca hem sezaryen hem de vajinal doğumda oksitosine göre uterin masaj ihtiyacının daha az olduğu saptanmıştır (96).

Yukarıda bahsi geçen çalışmalarda oksitosin ve ergot alkaloidlerinin PPK miktarı, hemoglobin düzeyi ve ek uterotonik ajan ihtiyacı açısından karşılaştırılmasında farklı sonuçlar elde edilmiştir. Çalışmamızda ise hemoglobin düzeyi, postpartum kanama miktarları açısından oksitosin ve dinoprostonun benzer etkinlikte olduğu saptanmıştır. Bununla birlikte dinoproston uygulanan sezaryen olgularından ikisinde ek uterotonik ajan ihtiyacı olmakla birlikte bu istatistiksel anlamda bir fark yaratmamıştır. Sonuç itibariyle dinoproston PPK önlenmesinde oksitosin kadar etkin bulunmuştur.

Oksitosin ile oral misoprostolün postpartum kanamayı önlemeye yönelik etkinliklerini karşılaştırmak amacıyla yapılan çalışmalarda, oral misoprostolün ve oksitosinin PPK'yı önlemede benzer etkinliklere sahip olduğu saptanmıştır. 600 µg oral misoprostol ile 10 İÜ i.v/i.m oksitosin karşılaştırmasında injektable oksitosin kullanıldığında postpartum kanama %3 oranında saptanırken oral misoprostol kullanımında bu oran %4 olarak saptanmıştır. Postpartum kanama oranları açısından oksitosinin istatistiksel olarak anlamlı derecede daha az kanamaya neden olduğu saptanmıştır (97). Baskett ve ark. (98) 622 gebe üzerinde yaptıkları çalışmada 400 µg oral misoprostol ve 5 İÜ i.v oksitosini postpartum kanama önlemesi açısından karşılaştırmışlar ve hematokrit düzeyleri arasında anlamlı fark saptamazken misoprostol grubunda ek oksitosin ihtiyacı anlamlı düzeyde yüksek bulmuşlardır. Benzer bir çalışmada Walley ve ark. (99) doğumun üçüncü evresinin rutin yönetiminde postpartum kanama açısından 400 µg oral misoprostol ile 10 İÜ i.m oksitosini karşılaştırmışlar, doğum öncesi ve doğum sonrası Hb konsantrasyonu açısından iki grup arasında istatistiksel fark saptamamışlardır. Postpartum kanama önlenmesinde misoprostol, oksitosin ve plasebo karşılaştırmasının yapıldığı başka bir çalışmada misoprostolün ek oksitosik ihtiyacını azaltmada plaseboya belirgin olarak

üstün olduğu gösterilmiştir. Ancak bu anlamda enjektale oksitosine üstünlüğü istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (100). PPK'nın önlenmesinde prostaglandin analogu olan misoprostolün oral uygulaması ile oksitosinin karşılaştırıldığı bu çalışmalarda iki grup arasında benzer sonuçlar elde edilmiştir.

Bizim çalışmamızda da bir prostaglandin analogu olan dinoprostonun PPK önlenmesinde oksitosin kadar etkin olduğu saptanmıştır. Ancak her ne kadar oksitosin kadar etkin olsa da misoprostolün oral uygulamasının özellikle genel anestezi uygulanmış olan sezaryen olgularında aspirasyon riski yaratacağı düşünülmektedir. Yukarıdaki çalışmalarda oral misoprostol uygulamasının aspirasyon riski açısından herhangi bir veri bildirilmemiş olmasına rağmen, per-oral dışı uygulamaların genel anestezi uygulanan olgularda daha az riske sahip olacağı düşünülmektedir. Nitekim çalışmamızda prostaglandin analogu olan dinoproston vajinal yolla uygulanmıştır. Çalışmamızda dinoproston grubunda dokuz olguda dinoprostonun düşmesi nedeni ile uygulama başarısızlığı olması da gözardı edilmemiştir. Ancak bu uygulama başarısızlığı olan olguların vajinal yolla doğum yapanlar içerisinde olduğu, sezaryen ile doğum yapanlarda uygulama başarısızlığı saptanmamıştır.

Çalışkan ve ark. (101) yaptıkları çalışmada 1606 gebe kadına doğumdan sonra randomize olarak 10 IU oksitosin ve rektal misoprostol , bir diğer gruba 10 IU oksitosin, bir diğer gruba da 10 IU oksitosin ve metilergometrin birlikte uygulanmış, postpartum kan kaybı ve postpartum Hb düzeyleri açısından fark saptanmamıştır. Benzer bir çalışmada 800 µg rektal misoprostol ve 10 IU i.m oksitosin 450 gebe üzerinde çalışılmış ve Hb düzeyleri, ek uterotonik ihtiyacı, tahmini kan kaybı ve transfüzyon ihtiyacı açısından fark saptanmamıştır. Gül ve ark. (102) farklı dozlarda rektal misoprostol ile oksitosini postpartum kanama açısından değerlendirmişlerdir. Bu çalışmada 240 gebe üzerinde 200 µg rektal misoprostol, 400 µg rektal misoprostol ve 10 IU oksitosin infüzyon uygulaması karşılaştırılmıştır. Sonuçta postpartum kan kaybı ve Hb düşüşü açısından üç grup arasında istatistiksel fark saptanmamıştır. Bamigboye ve ark. (103). 550 kadın üzerinde yaptıkları randomize plasebo kontrollü çalışmada, 400 µg rektal misoprostol ve konvansiyonel oksitosik tedaviyi karşılaştırmışlar, misoprostol alan olguların yalnızca %4,8'inde 1000 ml üzerinde kanama olduğunu ve %3,3'üne ek uterotonik tedavi gerektiğini belirtmişlerdir. Başka bir çalışmada 145 kadında 200 µg rektal misoprostol ve 400 µg

rektal misoprostol ve 5 ünite oksitosin + 0.2 mg ergometrin i.m kombinasyonunun etkileri karşılaştırılmış, misoprostol grubunda kanama ve ek uterotonik tedavi gereksiniminin daha az olduğu tespit edilmiştir. Sonuçta rektal misoprostolün doğumun üçüncü evresinde güvenle kullanılabilceği vurgulanmıştır (104). Lokugamage ve ark. (105) 800 µg rektal misoprostol ile 10 IÜ infüzyon oksitosini (500 ml salin içine 10 IÜ) karşılaştırdıkları çalışmada, rektal misoprostol grubunda daha az kanama ve ek uterotonik tedavi gereksiniminin daha az olduğunu saptamışlardır. Benzer bir çalışmada, Bugalho ve ark. (106) 663 kadında, 400 µg rektal misoprostol ve 10 IÜ i.m oksitosini karşılaştırmışlar ve sonuçta, kanama miktarı, ek oksitosik gereksinimi ve kan transfüzyonu gereksinimini her iki grupta benzer bulmuşlardır. Bunların tersine Gerstenfeld ve ark. (107) 325 kadında 400 µg rektal misoprostolün oksitosin ve metil ergonovin kullanımına üstünlüğü olmadığını bildirmişlerdir.

PPK önlenmesinde sıkça kullanılan rektal misoprostolün oksitosin ile karşılaştırılmasının yapıldığı -yukarıda ayrıntıları verilen- çalışmalarda her iki uygulamanın PPK önlenmesinde etkinlik olarak birbirlerine üstünlükleri saptanmamıştır.

Bunun dışında PG analogu olan misoprostolün bukkal kullanımı ile oksitosinin PPK önlenmesinde yapılan çalışmalarda da iki yöntem arasında etkinlik açısından fark saptanmamıştır . Bu konu ile ilgili Hamm ve ark. (108)' nın yaptığı çalışmada 352 kadında 200 µg bukkal misoprostol ve 10 IÜ oksitosin gruplarında (10 IÜ oksitosin IV, 30 dakika, 500 ml salin içinde) ek uterotonik ajan ihtiyacını karşılaştırmışlar, bukkal misoprostolün sezaryen doğumlarda ek uterotonik ajan ihtiyacını azalttığını saptamışlardır. Bunun yanı sıra Buhullar ve ark. (109) 756 kadına kord klemplenmesi sırasında 200 µg bukkal misoprostol tablet ya da plasebo vermişler postpartum kanama, ortalama kan kaybı ve 3. evrenin ortalama süresi açısından 2 grubu karşılaştırmışlardır. Sonuçta PPK insidansı bukkal misoprostol ve plasebo grupları için sırasıyla %3 ve %5 (p=0.22) olarak tespit edilmiş, ortalama tahmini kan kaybı ve 3. evrenin süresi açısından anlamlı fark saptanmamıştır. Yazarlar kord klempajı sırasında bukkal misoprostol uygulamasının PPK önlenmesinde plaseboya üstünlüğünün olmadığını bildirmişlerdir. Misoprostol birçok uygulama yolu alternatifini bulunan, ancak her farklı uygulamada farklı

farmakodinamik özellikler gösteren bir ilaçtır. Literatürdeki mevcut bilgiler misoprostolün değişik yollarda uygulamasında en fazla 6. saate kadar olan farmakodinamiğinin çalışıldığını göstermektedir. Bu konuda Aransson ve ark.larının (110) yaptığı yeni bir çalışmada, yavaş salımlı yeni bir oral misoprostol formu, vajinal ve sublingual uygulamanın etkileriyle karşılaştırılmış, farmakodinamik özellikler açısından uygulama sonrası 12. saat sonuçları not edilmiştir. 12. haftada çeşitli endikasyonlarla abortus yaptırılan 33 olguya randomize olarak 400 µg vajinal, 400 µg sublingual ya da 800 µg yavaş salımlı oral misoprostol verilmiş, 0.5, 1, 2, 3, 4, 6, 8, 10 ve 12. saatlerde kan örnekleri alınmıştır. Sonuçta, sublingual yolla uyguladığında ulaşılan maksimum serum konsantrasyonu en yüksek ve buna ulaşma süresinin en düşük olduğu saptanmıştır. Yavaş salımlı oral misoprostol daha düşük serum konsantrasyonları göstermiş ve eğri altında kalan alan daha az saptanmış olmasına rağmen tekrarlayan uygulamalara iyi bir alternatif olarak gösterilebilir. Yavaş salımlı tablet özellikle ev doğumlarında ya da enjekte edilebilen oksitosik uygulanamadığı durumlarda tekrarlayan uygulamalara alternatif olarak ya da klasik uygulamalarda idame tedavisi olarak kullanım alanı bulabilecektir .

PGE₁ olan misoprostolün bahsedildiği gibi gerek oral, gerek rektal ve gerekse bukkal uygulamaları ile oksitosinin karşılaştırıldığı çalışmalarda misoprostolün uygulama yollarının farklı olması ile etkinliğinde herhangi bir değişiklik olmamaktadır. Çalışmamızda yine bir PG analogu olan PGE₂ (dinoproston) 'nin vajinal yolla uygulanmasının PPK önleminde oksitosin kadar etkin olduğu saptanmıştır. Ancak çalışmamızda daha öncede belirtildiği gibi vajinal dinoproston uygulamasının vajinal doğum yapan dokuz olguda düşmesine bağlı uygulanma başarısızlığını engellemek için dinoprostonun farklı yollardan uygulanması geliştirilebilir. Çalışmamızın PPK önleminde dinoproston uygulamasının yapıldığı ilk çalışma olması, özellikle farklı yollardan dinoproston uygulaması açısından farklı çalışmalar yapılmasına yol gösterici olacağı düşünülmektedir.

Öte yandan diğer PG analoglarının PPK'yı önlemedeki etkinlikleri araştırılmaya devam edilmektedir. Wu ve ark.ları (111) yaptıkları çalışmada, PPK açısından yüksek riskli 457 kadında sezaryen doğum sonrası kanamaları önlemek amaçlı 250 µg hemabat intrauterin injeksiyon (PG F₂-alfa), 40 IU oksitosin (20 IU intrauterin injeksiyon + 20 IU i.v) ve 250 µg hemabat + 20 IU oksitosin intrauterin

injeksiyonu karşılaştırılmış ve ameliyat sırasındaki ve 2 saat sonrasındaki kanama miktarları ölçülmüştür. >1000 ml kanama saptanan 31 kadının %48'i oksitosin, %23'ü oksitosin + hemabat, %29'u yalnızca hemabat verilen grupta idi. Çalışma sonucunda hemabatin PPK açısından yüksek riskli sezaryen olgularında kanamayı belirgin olarak azalttığı ve oksitosinle birlikte ilk seçenek ilaç olarak kullanılabileceği belirtilmiştir .

Uterotonik ajanların yan etki profilleri değişiklikler göstermektedir. Oksitosin için hiperstimülasyon riski ve su intoksikasyonu üzerine durulurken, prostaglandinler için bulantı, kusma, diare, hipertansiyon, baş ağrısı, sıcak basması ve titreme, ergot alkaloidleri içinse hipertansiyon, bulantı ve kusma vurgulanmaktadır. Ancak uterotonik ajanların etkinliklerinin karşılaştırıldığı birçok çalışmada yan etki profilinde çeşitlilikler olmakla beraber, hiçbir çalışmada istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır (88).

Çalışmamızda özellikle dinoprostunun yan etkilerinin görülmesi dikkati çekmiştir. Özellikle bulantı ve kusma dinoprostun grubunda oksitosin grubuna göre belirgin oranda yüksek bulunmuştur. Bunun dışında ateş, titreme ve diare de dinoprostun grubunda gözlenmiştir. Her ne kadar dinoprostunun lokal -yani vajinal uygulanmasına rağmen- sistemik yan etkilerinin bu kadar fazla görülmesi dikkat çekmiştir.

PPK tüm bu profilaktik tedavilere rağmen önlenemediğinde oldukça dramatik sonuçlar yaratabilmektedir. Mortalite yanısıra, son seçenek cerrahi tedavi olan histerektominin getirdiği morbidite yadsınamaz. Ducarme ve ark.(112) nın Fransa kaynaklı verilerinde 1985-2007 yılları arasında peripartum acil cerrahi yapılan 16 olgu retrospektif incelenmiş, insidans %0,047 olarak belirtilmiştir. Olgularda etyolojide uterin atoni ilk neden olarak saptanırken, 3 olguya uterin kompresyon sütürü konmuş, arter ligasyonu uygulanan 7 olgudan sadece 1'inde başarılı sonuç alınmış, 12 olguda histerektomi yapılmıştır. Sonuçta peripartum hemoraji acil tedavisinde cerrahi yöntem seçimi hastanın durumu, merkezin olanakları ve ekibin tecrübesine bağlı olarak seçilmelidir. Kayabaşoğlu ve ark'nın (113) 28 acil histerektomi olgusunun retrospektif olarak değerlendirildiği çalışmalarında acil peripartum histerektomi insidansı %0,037 olarak saptanmış, anormal plasentasyon ve uterin atoni olguların %85'inin nedeni olarak belirtilmiştir. Bir olguda mortalite

kaydedilmiş, nedeninin ablasyo plasentaya bağlı koagülopati olduğu saptanmıştır. anormal plasentasyon için en önemli risk faktörü geçirilmiş uterin cerrahiler olarak belirtilmiştir. Yücel ve ark. (114) nın çalışmalarında 34 olguya uygulanan peripartum histerektomi ile insidans %0,029 olarak saptanmış, bunlardan 16'sı sezaryen sonrası, 18'i normal vajinal doğum sonrasında uygulanmıştır. 24 olguya total, 10 olguya subtotal histerektomi uygulanırken, endikasyonlar sırasıyla uterin rüptür (n=12), plasenta akreata (n=10), uterin atoni (n=7) ve kanama (n=5) dır. İki anne ölümü ve 6 fetal, 2 neonatal kayıp bildirilmiştir.

Çalışmamızda her grupta 100 hasta olacak şekilde toplam 200 olguda prostaglandin E₂ olan dinoproston ile oksitosin infüzyon şeklinin postpartum ilk 24 saat içindeki kanama miktarı ve Hb konsantrasyonları açısından karşılaştırılması yapılmış olup her iki grupta kanama miktarının ml ve ped olarak ölçümünde fark saptanmamıştır (p>0.05). Benzer şekilde her iki grup arasında doğum öncesi ve doğum sonrası 24. ve 36. saatler Hb değerleri karşılaştırılmasında fark saptanmamıştır (p>0.05). Ancak dinoproston uygulanan olgulardan ikisinde ek uterotonik ajan ihtiyacı olmasına rağmen bu fark istatistiksel olarak anlamlı derecede saptanmamıştır (p>0.05). Bununla birlikte dinoproston grubunda 9 olguda (%9) dinoproston ovülün düşmesi nedeniyle uygulama başarısızlığı gelişmiş olup bu olgulara yeniden ovül kullanılmıştır. Sonuç olarak, prostaglandin E₂ olan dinoproston postpartum kanama miktarı ve ek uterotonik ajan kullanımları açısından oksitosin infüzyonu kadar etkili bir ajan olmakla birlikte uygulama başarısızlığı gözönünde bulundurulması gereken bir faktördür. Diğer taraftan dinoprostonun soğuk zincirde saklanma gerekliliğinin olması, oksitosinde ise böyle bir gerekliliğin olmaması unutulmaması gereken bir özelliktir. Çalışmamızın dinoprostonun postpartum kanama kontrolünde ilk yapılan araştırma olması nedeniyle, gerek dinoprostonun değişik dozlarının gerekse farklı diğer uterotonik ajanlarla karşılaştırmalarının yapılacağı yeni çalışmalara gereksinim olduğu düşünülmektedir.

Postpartum kanama önlenmesinde daha önceden çalışılmamış olan dinoprostonun çalışmamızda oksitosin ile yapılan maliyet analizinde dinoprostonun oksitosine oranla gerek vajinal doğumda gerekse sezaryen doğumda maliyetinin daha fazla olduğu saptanmıştır (p<0.05). Bu konuda çalışma olmamasına rağmen dinoproston ile ilgili doğum indüksiyonu açısından diğer ajanlarla yapılmış

çalışmalar ve maliyet analizleri mevcuttur (88). Ramsey ve ark. (115) doğum indüksiyonunda dinoproston ve misoprostolle yaptıkları çalışmada, 10 mg dinoproston vajinal ovül ve toplam 600 µg misoprostol kullanılmış olup, misoprostolün dinoprostonu göre daha düşük maliyete ve benzer etkinliğe sahip olduğu vurgulanmıştır. Kliniğimizde 2006-2007 yılları arasında Tanır ve ark (88) tarafından yapılan ve doğum indüksiyonunda dinoproston, oksitosin + dinoproston ve misoprostol + oksitosinin etkinliklerinin karşılaştırıldığı çalışmada da, maliyet açısından dinoproston grupları dezavantajlı olarak belirtilmiştir.

Çalışmamızda, gerek vajinal doğum gerekse sezaryen ile doğumda PPK önlenmesi için yapılan maliyet analizleri incelendiğinde dinoproston grubunda maliyetin oksitosin grubuna göre belirgin olarak fazla olduğu saptanmıştır. Her ne kadar PPK önlenmesinde dinoproston en az oksitosin kadar etkin olmasına rağmen maliyetin fazla olması özellikle gelişmekte olan ülkelerde kullanımı açısından soru işaretleri oluşturmaktadır.

Sonuç olarak, dinoproston PPK önlenmesinde oksitosin kadar etkindir. Ancak yan etkilerinin oksitosinden daha fazla olması ve maliyetinin daha fazla olmasının kullanım açısından kısıtlamalar oluşturabileceği düşünülmektedir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER:

Prospektif randomize olarak yürütülen bu çalışmada obstetrikte en büyük trajedilerden biri sayılabilecek postpartum kanamayı önlemeye yönelik mevcut klasik tedavi yöntemleri ile bu konuda daha önce çalışılmamış bir ajan olan PGE₂ (dinoproston) etkinlik, yan etki ve maliyet açısından karşılaştırılmıştır.

Çalışmamızın sonuçları değerlendirildiğinde, postpartum kanamanın önlenmesinde, postpartum Hb düzeyleri ve kanama miktarları açısından oksitosinin infüzyon uygulaması ile dinoprostonun vajinal uygulaması arasında fark saptanmamıştır. Postpartum kanamanın önlenmesinde vajinal dinoproston uygulaması etkin bir yöntemdir.

Yan etki profili açısından dinoproston uygulamasında özellikle bulantı ve kusma olmak üzere yan etkiler oksitosin uygulamasına göre daha fazla görülmektedir.

İntravenöz infüzyona göre daha konforlu görünmesine karşın, vajinal dinoproston uygulamasında ovulün vajenden düşmesi nedeni uygulama başarısızlığı görülebilmektedir.

Her iki ajanla tedavi maliyetleri hesaplandığında dinoproston uygulamasının maliyeti oksitosine göre daha fazladır.

Bu çalışma postpartum kanamanın önlenmesinde dinoproston kullanımı açısından literatürde ilktir. Her ne kadar yan etki profili ve maliyet açısından dezavantajlı görünse de, dinoproston vajinal ovül postpartum kanamanın önlenmesinde oksitosin kadar etkin bulunmuştur. Uygulamadaki hasta konforu da göz önüne alınırsa, uygun merkez ve hastalarda oksitosine alternatif olarak kullanılabilir. Yine de uygulama başarısızlığını tam olarak dışlamak için, bu konuda yapılacak daha geniş çalışmalarla, farklı yollardan dinoproston verilmesi, bu formülasyonlar ve dozlarına göre maliyetin tekrar değerlendirilmesi mümkün olabilir.

Postpartum kanamayı tedaviye yönelik birçok ajan geliştirilmiş ve geliştirilmektedir. Ancak bu konudaki esas başarı, bu son derece dramatik olabilen durumu öngörebilmek ve önlemeye yönelik tedbir alabilmektir.

7. KAYNAKLAR

1. Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması 2003. 2. Baskı, Hacettepe Üniversitesi Nüfus Etütleri Enstitüsü, Ankara, 2005.

2. Lalonde A, Daviss B.A, Acosta A, Herschderfer K. Postpartum hemorrhage today: ICM/FIGO initiative 2004-2006. Int J Gynaecol Obstet. 2006; 94(3): 243-53.
3. Türkiye Üreme Sağlığı Programı Acil Obstetrik Bakım Klinisyen Eğitimi Katılımcı Rehberi, T.C Sağlık Bakanlığı, AÇSAP Genel Müdürlüğü,2007:1-5.
4. World Health Organization, Attending to 136 million births, every year: make every mother and child count: The World Report 2005, WHO, Geneva, Switzerland (2005): 61.
5. [Ireland R, Abbas A, Thilaganathan B, Melbye O, Snjiders R, Layton M, Nicolaides KH.](#) Fetal and maternal erythropoietin levels in normal pregnancy. Fetal Diagn Ther. 1992; 7(1): 21-5.
6. Doran J.R, O'Brien S.A, Randall J.H. Repeated postpartum haemorrhage. Obstet Gynecol. 1955; 5(2): 186-92.
7. Jansen D.J, Van Rhenen , E.A.P.Steegers. Postpartum haemorrhage and transfusion of blood and blood components. Obstet Gynecol Surv. 2005; 60(10): 663-71.
8. Roberts W.E. Emergent obstetric management of postpartum haemorrhage. Obstet Gynecol Clin North Am. 1995; 22(2): 283-302.
9. World Health Organization, The prevention and management of postpartum hemorrhage. WHO report of technical working group (1990) Report No: WHO/MCH/90.7.

10. [Dimitrov A.](#) Postpartal haemorrhage: definition, frequency, aspects, prophylaxis. *Akush Ginekol.* 2007; 46(3): 36-40.
11. Levy V and Moore J. The midwives management of the third stage of labour. *Nurs Times* 1985; 81(39): 47-50.
12. Pattinson B. Saving mothers: Second report on confidential enquiries into maternal deaths in South Africa 1999–2001, Department of Health, Pretoria (2002).
13. Gulmezoglu A.M, Postpartum hemorrhage (1997–2002). Monitoring and evaluation department of reproductive health and research. World Health Organization, Geneva, Switzerland, 2004.
14. Razvi K, Chua S, Arulkumaran SS and Ratnam SS. A comparison between visual estimation and laboratory determination of blood loss during the 3rd stage of labor. *Aust NZJ Obstet Gynaecol.* 1996; 36(2):152-4.
15. Coombs C.A, Murphy E.Z., Laros R.K. Factors associated with postpartum hemorrhage with vaginal birth. *Obstet Gynecol.* 1991; 77(1): 77-82.
16. World Health Organization, Make every mother and child count. The world health report, WHO Press, Geneva, Switzerland (2005).
17. World Health Organization, Maternal mortality in 2000: estimates developed by WHO, UNICEF, UNFPA, WHO, Geneva, Switzerland (2004).
18. Mousa HA, Walkinshaw S. Major postpartum haemorrhage. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2001; 13(6): 595-603.

19. [Kominiarek MA, Kilpatrick SJ](#). Postpartum hemorrhage: a recurring pregnancy complication. *Semin Perinatol.* 2007; 31(3): 159-66.
20. Rennie J, Cardozo L. The seven surgeons of King's a fable by Aesop. *BJOG* 1998; 105(12) : 1241.
21. Maier R. C. Control of postpartum haemorrhage with uterin packing. *Am J Obstet Gynecol.* 1993; 169: 317-21.
22. Katesmark M, Brown R, Raju K.S. Successful use of a Sengstaken-Blakemore tube to control massive postpartum haemorrhage. *BJOG* 1994; 101: 259-260.
23. DeLoor J.A , Van Dam P.A. Foley catheters for uncontrollable obstetric or gynecological haemorrhage. *Obstet Gynecol.* 1996; 88: 737.
24. B-Lynch C, Coker A, Lawal AH et al: The B-Lynch surgical technique for the control of massive postpartum haemorrhage: an alternative to hysterectomy ? Five cases reported. *BJOG* 1997; 104(3): 372-5.
25. Hayman RG, Arulkumaran S, Steer PJ. Uterine compression sutures: surgical management of postpartum haemorrhage. *Obstet Gynecol.* 2002; 99(3): 502-506.
26. O'Leary JA. Uterine artery ligation for control of postpartum haemorrhage. *J Reprod Med.* 1995; 40(3): 189-93.
27. AbdRabbo SA. Stepwise uterine devascularization: a novel technique for management of uncontrollable postpartum haemorrhage with preservation of the uterus. *Am J Obstet Gynecol.* 1994; 171: 694-700.

28. Dildy GA. Postpartum haemorrhage: New management options. Clin Obstet Gynecol. 2002; 45: 330-344.
29. [Haynes J, Laffan M, Plaat F](#). Use of recombinant activated factor VII in massive obstetric haemorrhage. Int J Obstet Anesth. 2007; 16(1): 40-9.
30. [Calder AA](#). Emergencies in operative obstetrics. Baillieres Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2000; 14(1): 43-55.
31. [Watson P, Besch N, Bowes WA Jr](#). Management of acute and subacute puerperal inversion of the uterus. Obstet Gynecol. 1980; 55(1): 12-6.
32. Wendel P.J ,Cox S. M. Emergent obstetric management of uterine inversion. Obstet Gynecol Clin North Am. 1995; 22(2): 261-74.
33. Baskett TF. Acute uterine inversion: a review of 40 cases. J Obstet Gynecol Canada 2002; 24(12): 953-6.
34. Brar HS, Greenspoon JS, Platt LD, Paul RH: Acute puerperal uterine inversion: new approaches to management. J Reprod Med.1989; 34(2): 173-7.
35. Geller SE, Gaudar SS, Adams MG, Naik Va, Patel A, Bellad MB et al. Factors associated with acute postpartum hemorrhage in low-risk women delivering in rural India. Int J Gynaecol Obstet. 2008; 101(1): 94-9.
36. Clark SL. Use of ritodrine in uterine inversion. Am J Obstet Gynecol. 1985; 151(5): 705.
37. Grossman R. Magnesium sulphate for uterine inversion. J Reprod Med. 1981; 26(5): 261-226.

38. [Achanna S, Mohamed Z, Krishnan M](#). Puerperal uterine inversion: a report of four cases. *J Obstet Gynaecol Res*. 2006; 32(3): 341-5.
39. [Abouleish E, Ali V, Joumaa B, Lopez M, Gupta D](#). Anaesthetic management of acute puerperal uterine inversion. *Br J Anaesth*. 1995; 75(4): 486-7.
40. [Ward HR](#). O'Sullivan's hydrostatic reduction of an inverted uterus: sonar sequence recorded. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 1998; 12(4): 283-6.
41. Ogueh O, Ayida G. Acute uterine inversion: a new technique of hydrostatic replacement. *Br J Obstet Gynecol*. 1997; 104(8): 951-2.
42. [Dali SM, Rajbhandari S, Shrestha S](#). Puerperal inversion of the uterus in Nepal: case reports and review of literature. *J Obstet Gynaecol Res*. 1997; 23(3): 319-25.
43. Carroli G, Bergel E. Umbilical vein injection for management of retained placenta *Cochrane Database Syst Rev*. 2001; (4): 115-116.
44. [Bider D, Ben-Rafael Z, Dulitzky M, Menashe Y, Mashiach S, Barkai G](#). Effect of intraumbilical prostaglandin F2 alpha injection on the third stage of labor. *J Reprod Med*. 1992; 37(4): 317-9.
45. Combs CA, Laros RK Jr. Prolonged third stage of labor: Morbidity and risk factors. *Obstet Gynecol*. 1991; 77(6): 863-7.
46. [Dombrowski MP, Bottoms SF, Saleh AA, Hurd WW, Romero R](#). Third stage of labor: analysis of duration and clinical practice. *Am J Obstet Gynecol*. 1995; 172(4 Pt 1): 1279-84.

47. Herman A, Weinraub Z, Bukovsky I, [Arieli S](#), [Zabow P](#), [Caspi E](#), [Ron-El Retal](#). Dynamic ultrasonographic imaging of the third stage of labor: new perspective into third stage mechanism. *Am J Obstet Gynecol*. 1993; 168(5): 1496-9.
48. Lowenwirt IP, Zauk RM, Handwerker SM. Safety of intravenous glyceryl trinitrate in management of retained placenta. *Aust NZJ Obstet Gynecol*. 1997; 37(1): 20-4.
49. Bider D, Dulitzky M, Goldenberg M, Lipitz S, Mashiach S. Intraumbilical vein injection of prostaglandin F2 alpha in retained placenta. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 1996; 64(1): 59-61.
50. [Zaki ZM](#), [Bahar AM](#), [Ali ME](#), [Albar HA](#), [Gerais MA](#). Risk factors and morbidity in patients with placenta previa accreta compared to placenta previa non-accreta. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 1998; 77(4): 391-4.
51. Krapp M, Baschat A, Hankeln M, Gembruch U. Gray scale and color Doppler sonography in the third stage of labor for early detection of failed placental separation. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2000; 15(2): 138-142.
52. Gibb DMF, Soothill PW, Ward KJ. Conservative management of placenta accreta. *Br J Obstet Gynecol*. 1994; 101(1): 79-80.
53. Thompson W, Harper M.A. Postpartum haemorrhage and abnormalities of the third stage labour. In Chamberlain G, Steer (eds) *Turnbull's Obstetrics*, 3rd Edition, 2001, Churchill Livingstone, London, Ch: 38, 619-633.
54. Eden RD, Parker RT, Gall SA. Rupture of the pregnant uterus: a 53-year review. *Obstet Gynecol*. 1986; 68(5): 671-4.

55. [Oyelese Y, Scorza WE, Mastrolia R, Smulian JC](#). Postpartum hemorrhage. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2007; 34(3): 421-41.
56. [Demers C, Derzko C, David M, Douglas J. Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada](#). Gynaecological and obstetric management of women with inherited bleeding disorders. *Int J Gynaecol Obstet*. 2006; 95(1): 75-87.
57. [Kadir RA, Lee CA, Sabin CA, Pollard D, Economides DL](#) et al. Pregnancy in women with von Willebrand's disease or factor XI deficiency. *Br J Obstet Gynecol*. 1998; 105(3): 314-21.
58. Greer IA, Lowe G.D.O and Walker J.J. Haemorrhagic problems in obstetrics and gynaecology in patients with congenital coagulopathies. *Br J Obstet Gynecol*. 1991; 98(9): 909-18 .
59. [Girolami A, Randi ML, Ruzzon E, Lombardi AM, Girolami B, Fabris F](#). Pregnancy and oral contraceptives in congenital bleeding disorders of the vitamin K-dependent coagulation factors. *Acta Haematol*. 2006; 115(1-2): 58-63.
60. Volkov N, Nisenblat V, Ohel G. Ehlers-Danlos syndrome: insights on obstetric aspects. *Obstet Gynecol*. 2007; 62(1): 51-7.
61. Rosnes J.S, Sharkey M.F, Veille J.C. Gaucher's disease in pregnancy. *Obstet Gynecol*. 1996; 51(9): 549-58.
62. [Lunet N, Rodrigues T, Correia S, Barros H](#). Adequacy of prenatal care as a major determinant of folic acid, iron, and vitamin intake during pregnancy. *Cad Saude Publica*. 2008; 24(5): 1151-1157.

63. [Stones RW](#), [Paterson CM](#), [Saunders NJ](#). Risk factors for major obstetric haemorrhage. Eur J Obstet Gynecol Reprod Med. 1993; 48(1): 15-8.
64. Husslein P, Fuchs AR, Fuchs F. Oxytocin and prostaglandin plasma concentrations before and after spontaneous labor: evidence of involvement of prostaglandins in the mechanism of placental separation. German Wien Klin Wochenschr. 1983; 95(11): 367-71.
65. Herman A, Zimerman A, Arieli S, et al. Down-up sequential separation of the placenta. Ultrasound Obstet Gynecol. 2002; 19(3): 278-81.
66. Yuen PM , Chan NST , Yim SF , Chang AMZ . A randomised double blind comparison of Syntometrine and Syntocinon in the management of the third stage labor. BJOG 1995; 102(5): 377-80.
67. [de Groot AN](#). Prevention of postpartum haemorrhage. Baillieres Clin Obstet Gynaecol. 1995; 9(3): 619-31.
68. Prendiville W, Harding J.E, Elbourne D.E, Stirrat G,M . The Bristol third stage trial: active versus physiological management of the third stage of the labor. BMJ 1988; 297(6659): 1295-300.
69. [Rogers J](#), [Wood J](#), [McCandlish R](#), [Ayers S](#), [Truesdale A](#), [Elbourne D](#). Active versus expectant management of third stage of labour: the Hinchingsbrooke randomised controlled trial. Lancet 1998; 351(9104): 693-9.
70. [Maughan KL](#), [Heim SW](#), [Galazka SS](#). Preventing postpartum hemorrhage: managing the third stage of labor. Am Fam Physician. 2006 ; 73(6): 1025-8.

71. Winter C, Macfarlane A, Deneux-Tharoux C, Zhang WH, Alexander S, Brocklehurst P, Bouvier-Colle MH, Prendiville W, Cararach V, van Roosmalen J, Berik I, Klein M, Ayres-de-Campos D, Erkkola R, Chiechi LM, Langhoff-Roos J, Stray-Pedersen B, Troeger C. Variations in policies for management of the third stage of labour and the immediate management of postpartum haemorrhage in Europe. *BJOG* 2007; 114(7): 845-54.
72. Pisacane A. Neonatal prevention of iron deficiency: placental transfusion is a cheap and physiological solution. *BMJ* 1996; 312(7024): 136-7.
73. [Armbruster D, Fullerton J](#). Cord clamping and active management of the third stage. *J Midwifery Womens Health* 2007; 52(5): 526.
74. Ibrahim HM , Krouskop RW , Lewis DF , Dhanireddy R. Placental transfusion: umbilical cord clamping and preterm infants. *J Perinatol.* 2000; 20(6): 351-4.
75. Thebald GW, Graham A, Campbell J, et al. The use of posterior pituitary extract in physiological amounts in obstetrics. *BMJ* 1948; 2: 123-25.
76. Du Vigneaud V, Ressler C, Swan JM, et al. The synthesis of an octapeptide amide with the hormonal activity of oxytocin. *J Am Chem Soc.* 1953; 75: 4879-80.
77. Kayaalp SO. *Tıbbi Farmakoloji*, Ankara 1990; cilt 3: 2786-2790.
78. [Seitchik J, Amico J, Robinson AG, Castillo M](#). Oxytocin augmentation of dysfunctional labor. IV. Oxytocin pharmacokinetics. *Am J Obstet Gynecol.* 1984; 150(3): 225-8.

79. Russel KP, Biswas MK. The course and conduct of normal labor and deliver. In: Pernol MC editors. Current Obstetric and Gynecologic Diagnosis and Treatment. Norwalk: Appleton and Lange, 1991: 198-224.
80. [Vidaeff AC, Ramin SM](#). Potential biochemical events associated with initiation of labor. *Curr Med Chem*. 2008; 15(6): 614-9.
81. [Ophir E, Solt I, Odeh M, Bornstein J](#). Water intoxication: a dangerous condition in labor and delivery rooms. *Obstet Gynecol Surv*. 2007; 62(11): 731-8.
82. [Krska R, Crews C](#). Significance, chemistry and determination of ergot alkaloids: a review. *Food Addit Contam*. 2008; 25(6): 722-31.
83. [Tang OS, Gemzell-Danielsson K, Ho PC](#). Misoprostol: pharmacokinetic profiles, effects on the uterus and side-effects. *Int J Gynaecol Obstet*. 2007; 99(2): 160-7.
84. Gilman's Ga. The Pharmacological Basis of Therapeutics 18th. Ed. Singapore: Pergamon pres, 2001; 413-7.
85. Katzung, Bertram G. Ed. Basic & Clinical Pharmacology. Lange Medical Books, McGraw-Hil, New York 2001, 931-42.
86. [Grapsas X, Liberis V, Vassaras G, Tsikouras P, Vlachos G, Galazios G](#). Misoprostol and first trimester pregnancy termination. *Clin Exp Obstet Gynecol*. 2008; 35(1): 32-4.
87. [Roberts LM, Homer CS, Davis GK, Miller TD](#). Misoprostol to induce labour: a review of its use in a NSW hospital. *Aust NZJ Obstet Gynaecol*. 2007; 47(4): 291-6.

88. [Tanir HM, Sener T, Yildiz C, Kaya M, Kurt I.](#) A prospective randomized trial of labor induction with vaginal controlled-release dinoprostone inserts with or without oxytocin and misoprostol+oxytocin. *Clin Exp Obstet Gynecol.* 2008; 35(1): 65-8.
89. [Kelly AJ, Kavanagh J, Thomas J.](#) Vaginal prostaglandin (PGE2 and PGF2a) for induction of labour at term. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003; (4): 101-4.
90. Lyneras S, Ingegerd C, Ulmsten U. In vivo controlled release of PG E2 from a vaginal insert (0.8 mm, 10 mg) during induction of labour. *BRJ Obstet Gynaecol.* 2001; 108: 169-178.
91. Witter FR, Mercer BM (for the Prostaglandin E2 Insert Study Group). Improved intravaginal controlled release prostaglandin E2 insert for cervical ripening at term. *J Matern Fetal Med.* 1996; 5: 64-69.
92. Rayburn WF, Wapner RJ, Barss VA, Spitzberg E, Molina RD et al. An intravaginal controlled-release prostaglandin E2 pessary for cervical ripening and initiation of labour at term. *Obstet Gynaecol.* 1992; 79: 374-379.
93. [Saito K, Haruki A, Ishikawa H, Takahashi T, Nagase H, Koyama M, Endo M, Hirahara F.](#) Prospective study of intramuscular ergometrine compared with intramuscular oxytocin for prevention of postpartum hemorrhage. *J Obstet Gynaecol Res.* 2007; 33(3): 254-8.
94. [Orji E, Agwu F, Loto O, Olaleye O.](#) A randomized comparative study of prophylactic oxytocin versus ergometrine in the third stage of labor. *Int J Gynaecol Obstet.* 2008; 101(2): 129-32.

95. [Leung SW](#), [Ng PS](#), [Wong WY](#), [Cheung TH](#). A randomised trial of carbetocin versus syntometrine in the management of the third stage of labour. *BJOG* 2006; 113(12): 1459-64.
96. [Su LL](#), [Chong YS](#), [Samuel M](#). Oxytocin agonists for preventing postpartum haemorrhage. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007 Jul 18(3).
97. [Gülmezoglu AM](#), [Villar J](#), [Ngoc NT](#), [Piaggio G](#), [Carroli G](#), [Adetoro L](#), [Abdel-Aleem H](#), [Cheng L](#), [Hofmeyr G](#), [Lumbiganon P](#), [Unger C](#), [Prendiville W](#), [Pinol A](#), [Elbourne D](#), [El-Refaey H](#), [Schulz K](#). WHO multicentre randomised trial of misoprostol in the management of the third stage of labour. *Lancet* 2001; 358(9283): 689-95.
98. [Baskett TF](#), [Persad VL](#), [Clough HJ](#), [Young DC](#). Misoprostol versus oxytocin for the reduction of postpartum blood loss. *Int J Gynaecol Obstet*. 2007; 97(1): 2-5.
99. [Walley RL](#), [Wilson JB](#), [Crane JM](#), [Matthews K](#), [Sawyer E](#), [Hutchens D](#). A double-blind placebo controlled randomised trial of misoprostol and oxytocin in the management of the third stage of labour. *BJOG* 2000; 107(9): 1111-5.
100. [Langenbach C](#). Misoprostol in preventing postpartum hemorrhage: a meta-analysis. *Int J Gynecol Obstet*. 2006; 92(1): 10-8.
101. [Çalışkan E](#), [Meydanlı MM](#), [Dilbaz B](#), [Aykan B](#), [Sönmezer M](#), [Haberal A](#). Is rectal misoprostol really effective in the treatment of third stage of labor? A randomized controlled trial. *Am J Obstet Gynecol*. 2002; 187(4): 1038-45.
102. Özlem Kemik Gül, Aslı Somunkıran, İsmail Özdemir, Oğuz Yücel, Fuat Demirci. Doğum Sonu Kanamayı Önlemede Rektal Misoprostol ve İntravenöz Oksitosinin Etkinliklerinin Karşılaştırılması *Türk Jinekoloji ve Obstetrik Derneği Dergisi*, 2006; 3 (3): 162-166.

103. [Bamigboye AA, Hofmeyr GJ, Merrell DA](#). Rectal misoprostol in the prevention of postpartum hemorrhage: a placebo-controlled trial. *Am J Obstet Gynecol*. 1998; 179(4): 1043-6.
104. [Bamigboye AA, Merrell DA, Hofmeyr GJ, Mitchell R](#). Randomized comparison of rectal misoprostol with Syntometrine for management of third stage of labor. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 1998; 77(2): 178-81.
105. [Lokugamage AU, Paine M, Bassaw-Balroop K, Sullivan KR, Refaey HE, Rodeck CH](#). Active management of the third stage at caesarean section: a randomised controlled trial of misoprostol versus syntocinon. *Aust NZJ Obstet Gynaecol*. 2001; 41(4): 411-4.
106. [Bugalho A, Daniel A, Faúndes A, Cunha M](#). Misoprostol for prevention of postpartum hemorrhage. *Int J Gynaecol Obstet*. 2001; 73(1): 1-6.
107. [Gerstenfeld TS, Wing DA](#). Rectal misoprostol versus intravenous oxytocin for the prevention of postpartum hemorrhage after vaginal delivery. *Am J Obstet Gynecol*. 2001; 185(4): 878-82.
108. [Hamm J, Russell Z, Botha T, Carlan SJ, Richichi K](#). Buccal misoprostol to prevent hemorrhage at cesarean delivery: a randomized study. *Am J Obstet Gynecol*. 2005; 192(5): 1404-6.
109. [Bhullar A, Carlan SJ, Hamm J, Lamberty N, White L, Richichi K](#). Buccal misoprostol to decrease blood loss after vaginal delivery: a randomized trial. *Obstet Gynecol*. 2004; 104(6): 1282-8.
110. [Aronsson A, Fiala C, Stephansson O, Granath F, Watzer B, Schweer H, Gemzell-Danielsson K](#). Pharmacokinetic profiles up to 12 h after administration of vaginal, sublingual and slow-release oral misoprostol. *Hum Reprod*. 2007: 1912-8.

111. [Wu LF](#), [Liu Y](#), [Ruan Y](#). Clinical study on prevention of postpartum hemorrhage of cesarean section using hemabate in high risk pregnant women. [Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi](#). 2007; 42(9): 577-81.
112. [Ducarme G](#), [Bargy S](#), [Grossetti A](#), [Bougeois B](#), [Levardon M](#), [Luton D](#). Surgical management of peripartum hemorrhage: a retrospective study. *Int Gynecol Obstet Fertil*. 2007; 35(12): 1209-14.
113. [Kayabasoglu F](#), [Guzin K](#), [Aydogdu S](#), [Sezginsoy S](#), [Turkgeldi L](#), [Gunduz G](#). Emergency peripartum hysterectomy in a Tertiary Istanbul Hospital. *Int J Arch Gynecol Obstet*. 2008. (Epub ahead of print).
114. [Yucel O](#), [Ozdemir I](#), [Yucel N](#), [Somunkiran A](#). Emergency peripartum hysterectomy: a 9-year review. *Arch Gynecol Obstet*. 2006; 274(2): 84-7.
115. [Ramsey PS](#), [Harris DY](#), [Ogburn PL Jr](#), [Heise RH](#), [Magtibay PM](#), [Ramin KD](#). Comparative efficacy and cost of the prostaglandin analogs dinoprostone and misoprostol as labor preinduction agents. *Am J Obstet Gynecol*. 2003; 188(2): 560-5.