

**T.C.  
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI**

**POSTPARTUM KANAMA RİSKİ YÜKSEK GEBELERİN  
SEZARYEN AMELİYATINDA TRANSAMİN'İN ETKİSİ**

**UZMANLIK TEZİ  
Dr. BURÇİN ÖZTÜRK**

**DANIŞMAN  
Dr. Öğr. Üyesi. ASLI METE YILDIZ**

**DENİZLİ - 2023**

**T.C.  
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI**

**POSTPARTUM KANAMA RİSKİ YÜKSEK GEBELERİN  
SEZARYEN AMELİYATINDA TRANSAMİN'İN ETKİSİ**

**UZMANLIK TEZİ  
Dr. BURÇİN ÖZTÜRK**

**DANIŞMAN  
Dr. Öğr. Üyesi. ASLI METE YILDIZ**

**DENİZLİ – 2023**

## TEŐEKKÖRLER

Tezimin tüm aŐamalarında desteklerini hep hissettiğim tez danıŐmanım sevgili hocam Dr. Öğr. Üyesi Aslı METE YILDIZ'a, tez jüri üyeleri saygıdeğer hocalarım Prof. Dr. Erkan TOMATIR ve Prof.Dr. Simay KARADUMAN'a, asistanlık hayatımda bana tecrübe ve bilgilerini aktaran diğer tüm hocalarıma, tüm anestezi ekibine, her zaman bana destek olan kardeŐim Levent ÖNDER'e, anneme, babama ve eŐim Ubeydullah ÖZTÖRK'e sonsuz teŐekkürlerimi sunarım.

Burçin ÖZTÖRK

## İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
TEŞEKKÜRLER.....	İV
İÇİNDEKİLER.....	V
SİMGELER VE KISALTMALAR .....	VII
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	İX
TABLolar DİZİNİ .....	X
ÖZET .....	XI
SUMMARY .....	XII
GİRİŞ VE AMAÇ .....	1
GENEL BİLGİLER .....	2
SEZARYEN DOĞUM .....	2
SEZARYENLERDE ANESTEZİ SEÇİMİ.....	2
<i>Spinal Anestezi</i> .....	3
<i>Spinal Anestezi Komplikasyonları</i> .....	4
<i>Genel Anestezi</i> .....	5
POSTPARTUM KANAMA .....	7
<i>Postpartum Kanamanın İlk Yönetimi</i> .....	7
HEMOSTAZ VE KAN PIHTILAŞMASI.....	11
<i>Vazokonstriksiyon</i> .....	11
<i>Trombosit Tıkaçı Oluşumunun Mekanizması</i> .....	11
<i>Kan Pıhtılaşma Mekanizması</i> .....	11
<i>Trombinin Fibrinojen Üzerinde Fibrin Oluşturma Etkisi</i> .....	12
<i>Plazminojenin Plazmin Oluşturmak İçin Aktivasyonu</i> .....	12
ANTİFİBROLİTİK AJANLAR .....	12
<i>Traneksamik Asit</i> .....	13
GEREÇ VE YÖNTEM .....	15
VERİLERİN İSTATİSTİKSEL ANALİZİ.....	17
BULGULAR.....	19
TARTIŞMA.....	26

<b>SONUÇ .....</b>	<b>37</b>
<b>KAYNAKLAR .....</b>	<b>38</b>

## SİMGELER VE KISALTMALAR

<b>ADP</b>	: Adenozin difostat
<b>ark</b>	: Arkadaşları
<b>ASA</b>	: <i>American Society of Anesthesiologists</i> (Amerikan Anesteziyologlar Derneği)
<b>ASRA</b>	: <i>American Society of Regional Anesthesia</i> (Amerikan Bölgesel Anestezi Derneği)
<b>CS</b>	: Sezaryen doğum
<b>CVP</b>	: Santral venöz basınç
<b>DSÖ</b>	: Dünya Sağlık Örgütü
<b>EKG</b>	: Elektrokardiyogram
<b>G</b>	: <i>Gauge</i>
<b>HES</b>	: Hidroksietil nişasta
<b>g</b>	: Gram
<b>Hb</b>	: Hemoglobin
<b>Htc</b>	: Hematokrit
<b>n</b>	: Hasta sayısı
<b>Ort</b>	: Ortalama
<b>PAF</b>	: trombosit aktive edici faktör
<b>PDBA</b>	: Postdural baş ağrısı
<b>PPK</b>	: Postpartum kanama
<b>RKÇ</b>	: Randomize kontrollü çalışma
<b>SSA</b>	: Sürekli spinal anestezi

<b>SpO<sub>2</sub></b>	: Periferik oksijen saturasyonu
<b>SPSS</b>	<i>Statistical Package for the Social Sciences</i> (Sosyal Bilimler için İstatistik Programı)
<b>TA</b>	: Traneksamik asit
<b>t-PA</b>	: Doku plazminojen aktivatörü
<b>vWF</b>	: Von Willebrand faktörü

## ŞEKİLLER DİZİNİ

	<b>Sayfa No</b>
<b>Şekil 1.</b> Çalışmanın akış şeması.....	15
<b>Şekil 2.</b> Tahmini kan kaybı .....	19
<b>Şekil 3.</b> Hb değerleri (g/dl) .....	21
<b>Şekil 4.</b> Htc değerleri (%) .....	22



## TABLolar DİZİNİ

	<b>Sayfa No</b>
<b>Tablo 1.</b> Demografik veriler (Ort±SS) .....	18
<b>Tablo 2.</b> Tahmini kan kaybı (ml) .....	18
<b>Tablo 3.</b> Parametrelerin tahmini kan kaybına etkisi.....	19
<b>Tablo 4.</b> Vücut ağırlığına göre düzeltilmiş tahmini kan kaybı.....	20
<b>Tablo 5.</b> Transfüzyon miktarı .....	20
<b>Tablo 6.</b> PPK insidansı .....	20
<b>Tablo 7.</b> Hb değerleri (Ort±SS) .....	21
<b>Tablo 8.</b> Htc değerleri (Ort±SS) .....	22
<b>Tablo 9.</b> Hb ve Htc değişikliği .....	23
<b>Tablo 10.</b> Uterotonik kullanımı .....	23
<b>Tablo 11.</b> Yan etkiler.....	23
<b>Tablo 12.</b> Tromboembolik olay .....	24

## ÖZET

### **Postpartum Kanama Riski Yüksek Gebelerin Sezaryen Ameliyatında Transamin'in Etkisi**

Dr. Burçin ÖZTÜRK

Postpartum kanama sezaryen ameliyatlarında yaşamı tehdit eden bir komplikasyon olmaya devam etmektedir. Traneksamik asit kullanımı postpartum kanama tedavisinde rutin olarak önerilmekle birlikte profilaktik kullanımına dair net bir kanıt yoktur. Bu çalışmada postpartum kanama açısından riskli olan hastalarda transaminin tahmini kan kaybı, postpartum kanama insidansı ve transfüzyon ihtiyacına olan etkisini gözlemlemeyi hedefledik.

Etik Kurul onayı ve hasta onamı alındıktan sonra elektif sezaryen planlanmış olan 20-41 yaş arasında ve ASA II fiziksel durumundaki postpartum kanama riski yüksek (çoğul gebelik, geçirilmiş sezaryen öyküsü, gebeliğe bağlı hipertansiyon, makrozomi, PPK öyküsü, doğum sırasında sezaryen, anemi, plasenta previa, plasenta invazyon anomalileri) 83 hasta dahil edildi. Hem genel anestezi hem de spinal anesteziye traneksamik asit etkisini incelemek için kontrollerle birlikte dört grup oluşturuldu. Çalışma gruplarına kord klemplendikten sonra intravenöz 1 gram traneksamik asit uygulandı ve tahmini kan kaybı bir formül ile hesaplandı. Ayrıca hastanın transfüzyon ihtiyacı, postpartum kanama insidansı, hemoglobin ve hematokrit değişiklikleri, traneksamik asit yan etkileri ve uterotonik kullanımı kaydedildi.

Çalışmamızda tahmini kan kaybı traneksamik asit gruplarından Grup 1'de 511 ml, Grup 3'te 579 ml; kontrol gruplarından Grup 2'de 590 ml, Grup 4'te 617 ml olarak hesaplandı. Tahmini kan kaybı, kan transfüzyon ihtiyacı ve postpartum kanama insidansı bakımından gruplar arasında anlamlı fark bulunmadı ( $p>0,05$ ). İkincil sonuçlar incelendiğinde; postoperatif hemoglobin-hematokrit değişiklikleri, yan etkiler ve uterotonik kullanımı açısından gruplar arasında fark saptanmadı ( $p>0,05$ ). Traneksamik asit uygulanan hastaların hiçbirinde tromboembolik olay izlenmedi.

Sonuç olarak; profilaktik traneksamik asit kullanımının hem genel anestezi hem de spinal altındaki sezaryen operasyonlarında kan kaybı ve kan tranfüzyonunda etkili olmadığı sonucuna varıldı.

**Anahtar kelimeler:** sezaryen, traneksamik asit, postpartum kanama

## SUMMARY

### **The Effect of Tranexamic Acid in Cesarean Section Surgery of Pregnant Women with High Risk of Postpartum Hemorrhage**

Dr. Burçin ÖZTÜRK

Postpartum hemorrhage continues to be a life-threatening complication in cesarean deliveries. Although the use of tranexamic acid is routinely recommended for the treatment of postpartum hemorrhage, there is no clear evidence for its prophylactic use. In this study, we aimed to observe the estimated blood loss, incidence of postpartum hemorrhage, and transfusion requirements of patients at high risk for postpartum hemorrhage who underwent elective cesarean section, focusing on the effect of tranexamic acid.

After obtaining ethical approval and patient consent, a total of 83 patients between the ages of 20 and 41 years old with high risk of postpartum hemorrhage (multiple pregnancies, previous history of cesarean section, pregnancy-induced hypertension, macrosomia, history of postpartum hemorrhage, cesarean section during delivery, anemia, placenta previa, placental invasion anomalies) and ASA II physical status were included in the study. Four groups with controls were formed to examine the effect of tranexamic acid in both general anesthesia and spinal anesthesia. In the study groups, 1 gram of tranexamic acid was administered intravenously after clamping the cord, and estimated blood loss was calculated using a formula. Additionally, the patient's transfusion requirements, the incidence of postpartum hemorrhage, changes in hemoglobin and hematocrit levels, side effects of tranexamic acid and use of uterotonics were noted.

In our study, the estimated blood loss was calculated as 511 ml in Group 1 and 579 ml in Group 3 from the tranexamic acid groups, and 590 ml in Group 2 and 617 ml in Group 4 from the control groups. There were no significant differences among the groups in terms of estimated blood loss, transfusion requirements, and incidence of postpartum hemorrhage ( $p>0,05$ ). When secondary outcomes were examined, there were no differences among the groups in terms of postoperative changes in hemoglobin and hematocrit levels, side effects and use of uterotonics ( $p>0,05$ ). No

thromboembolic events were observed in any of the patients who received tranexamic acid.

In conclusion, it was determined that the prophylactic use of tranexamic acid was not effective in reducing blood loss and transfusion requirements in both general anesthesia and spinal anesthesia during cesarean operations

**Keywords:** cesarean, tranexamic acid, postpartum hemorrhage

## GİRİŞ VE AMAÇ

Postpartum kanama (PPK) sık görülen bir obstetrik acil durum olmaya devam etmektedir ve anne ölümlerinin önde gelen nedenidir. Bir kadının hamileyken, doğumda veya doğum sonrası 42 gün içinde ölmesi anne ölümü olarak tanımlanır (1). Sistematik bir analize göre, 2015 yılında dünyada tahmini anne ölümü sayısı 275.000 olup, bunun neredeyse üçte biri kanama kaynaklıdır (2). PPK'nın farklı tanımları mevcuttur, Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) PPK'yı doğumdan sonraki ilk 24 saat içinde 500 mL veya daha fazla kan kaybı olarak tanımlarken, şiddetli PPK ise 1.000 mL veya daha fazla kan kaybı olarak tanımlamıştır. Masif PPK ise 2.500 mL'den fazla ya da hipovolemik şoka neden olan kan kaybı olarak tanımlanmıştır (3).

Son yıllarda hem gelişmiş hem de gelişmekte olan ülkelerde sezaryen oranı (CS) artmıştır (4). CS ile doğumda, vajinal doğumlara göre daha fazla komplikasyonla karşılaşmaktadır. En sık görülen komplikasyonlardan biri olan PPK, dünya çapında önlenebilir anne ölümlerinin başında kabul edilmiştir (5).

Sentetik bir lizin reseptör inhibitörü olan traneksamik asit (TA) kanamayı kontrol etmek için 1965'te Japonya'da geliştirilmiş eski bir antifibrinolitik ajandır. TA antifibrinolitik etkisini plazminojen molekülleri üzerinde bulunan lizin bağlanma bölgelerine geri dönüşümlü bağlanarak ve plazminojenin plazmine dönüşmesini engelleyerek gösterir (6). Birçok çalışma TA'nın kardiyovasküler, artroplastisi, travma ve karaciğer transplantasyonu gibi özellikli ameliyatlarda intraoperatif ve postoperatif kan kaybını önlemede veya azaltmada önemli rolü olduğunu göstermiştir (7). 2004 yılında Gai ve ark. da ilk kez TA'yı CS'lerde uygulayarak toplam kan kaybı ve doğum sonrası kan kaybında önemli bir azalma olduğunu bildirmiştir (8). TA'nın sezaryen doğum sırasında ve sonrasında kanamayı azaltmadaki klinik etkinliğini belirlemek için farklı çalışmalar yürütülmüştür ancak fikir birliği sağlanamamıştır (9).

PPK tedavisinde TA kullanımı kılavuzlarda geçmesine karşın profilaktik kullanımı ile ilgili yeterli veri bulunmamaktadır. Bu çalışmamızda amacımız Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Hastanesi'nde PPK riski yüksek gebelerde postpartum kanama miktarı ve transfüzyon ihtiyacını azaltmak amacıyla intraoperatif TA uygulanmasının etkinliğini incelemek ve bu hastalarda TA'nın yan etkilerini gözlemlemektir.

## GENEL BİLGİLER

### SEZARYEN DOĞUM

Sezaryen kelimesi, "kesmek" anlamına gelen latince sezar kelimesinden gelmektedir. İlk belgelenmiş CS, MS 1020'de gerçekleşmiştir. CS ile doğum son 50 yılda deneyimlerin artması ve antibiyotiklerin tanıtılması ile daha güvenli hale gelmiştir (10). Sezaryen, dünya genelinde en sık yapılan ameliyatlardan biridir. Sezaryen doğum oranı ülkeler arasında değişiklik göstermekte olup, DSÖ CS doğum oranının %10-15 aralığında olmasını önerse de gelişmiş ülkelerde bile bu oran yaklaşık %25'tir. Gelişmiş sezaryen teknikleri intraoperatif ve postoperatif komplikasyonları azaltıp, sonuçları iyileştirebilir. Sezaryen tekniklerinin optimizasyonu (ameliyat süresi ve hastanede kalış süresinin kısa olması, daha düşük komplikasyon oranları) hem fetüsün hem de annenin ameliyat sonrası morbiditesini azaltmak için önemlidir (11).

### SEZARYENLERDE ANESTEZİ SEÇİMİ

Sezaryen doğum için anestezi tipinin seçimi fetüsün durumuna, doğumun aciliyetine, maternal komorbiditelere, doğum analjezisi için önceden yerleştirilmiş bir epiduralin varlığına, cerrahi hususlara ve annenin isteğine bağlıdır. Günümüzde gelişmiş ülkelerde sezaryen doğumların çoğunda nöraksiyel teknikler uygulanmaktadır. Sezaryenle doğum için genel anestezi uygulanan gebeler, mide içeriğinin aspirasyonu, trakeanın başarısız entübasyonu veya yetersiz postoperatif ventilasyon riski altındadır. Fakat genel anestezi ile ilişkili risklerin gelişen tekniklerle önemli ölçüde azaldığı ve genel anesteziden kaçınmanın anne ölümlerini önlediği söylenemez.

Sezaryen doğum için nöraksiyel anestezi kullanımı yenidoğanın ve annenin anestezik ajanlara maruziyetini azaltır, hava yolu manipülasyonunu önler, postoperatif ağrı yönetimini kolaylaştırır ve annenin doğumdan hemen sonra çocuğunu görmesini sağlar. Planlanan doğum şekline ya da anestezi tekniğinin tipine bakılmaksızın tüm hamile kadınlar preoperatif değerlendirmeden geçmelidir. Anestezi planı oluşturulurken fetüsün mevcut durumu ve obstetrik yönetim planı değerlendirilmelidir. Acil veya beklenmeyen bir durumda sezaryen doğumu güvenli

bir şekilde sağlamak için uygun ilaçlar ve ekipmanlar her zaman hazır bulundurulmalıdır (12). Sezaryen doğum için T4 dermatoma kadar blokaj gereklidir. Tek seferde veya sürekli spinal, epidural veya kombine spinal epidural (KSE) anestezi gibi farklı nöroaksiyel anestezi (NA) teknikleri bulunmaktadır.

### **Spinal Anestezi**

Spinal anestezi, sezaryen doğumda en çok kullanılan NA tekniğidir. Spinal anestezinin başlangıç hızı epidural anesteziden daha kısadır ve düşük dozda ilaç kullanılarak güvenilir anestezinin başlamasını sağlar. Ancak spinal anestezinin süresi öngörülemeden uzun vakalar için yeterli olmayabilir.

Sürekli spinal anestezi (SSA) bazı komorbiditeleri olan gebelerde (örn., önemli kardiyak hastalıklar), anatomik nedenlerle epidural kateterin yerleştirilmesinin zor olduğu veya epidural dermatom yayılımının öngörülemediği durumlarda kullanılabilir. Epidural kateter yerleştirme sırasında istenmeyen bir dural ponksiyon durumunda epidural kateter intratekal aralığa gönderilerek SSA uygulanabilir. Fakat bilinmelidir ki obstetrik hastalarda büyük çaplı sürekli spinal kateterler (18 g veya 19 g) kullanıldığında postdural baş ağrısı (PDBA) riski yüksektir ve bu durum SSA tekniğinin kullanımını kısıtlamaktadır (13).

### ***Intraoperatif Yönetim***

Günümüzde 20 haftadan büyük gestasyonel yaşı olan gebelerde 15 derece sol lateral pozisyon uygulaması sıklıkla kullanılmaktadır. Güncel iki çalışmada spinal anestezi alan hastalarda 15 derecelik bir eğimin kardiyovasküler etkilerini incelemiş olup, eğimin uygulanması neonatal asidozda anlamlı bir değişiklik göstermemiş ancak her iki çalışmada da sonucu etkileyebileceği düşünülen agresif sıvı tedavisi ve vazopresör uygulaması kullanılmıştır (14, 15). Sonuç olarak her iki yazar da mümkün olduğunca hastalarda sol lateral pozisyon uygulamasını tavsiye etmektedir.

Sezaryen doğum için gerekli olan duyuşal blok seviyesi (T4 dermatom) sempatik blok, karşılanamayan parasempatik yanıt ve vazodilatasyona neden olabilir, bu durumlar vazopresör ile uygun şekilde tedavi edilmezse ciddi dereceye kadar varan hipotansiyon ile sonuçlanabilir (16). Sağlıklı gebeler için genellikle sistolik kan basıncını  $\geq 100$  mmHg veya başlangıç değerinin  $\geq$  yüzde 80'inde tutmak gibi öneriler olsa da kan basıncı yönetimi için optimal hedef belirsizliği devam etmektedir (17).

Yeterli sıvı uygulaması, vazopresör ilaçların kullanımı ve sol uterin yer değiştirme hipotansiyonu azaltabilir. İntravenöz kristalloid veya kolloid uygulaması sezaryen doğum için spinal anesteziden sonra hipotansiyon derecesini azaltabilir (18). Kristalloid solüsyonlar, daha ucuz ve daha kolay bulunabilmeleri nedeniyle sezaryen doğum için kolloid solüsyonlardan daha yaygın olarak kullanılır. Ayrıca mevcut veriler kolloidlerin kristalloidlere karşı herhangi bir üstünlüğünün olmadığını belirtmişlerdir (19).

Sezaryen doğum sırasında fetüs çıkışının ardından uterotonik ilaç verilmesi rutindir. Uterotonik ilaçların elektif ve acil sezaryen doğumlarda doz gereksinimleri arasında önemli farklılıklar belirtilmiştir. Standart kullanılan dozların konsensusta önerilen dozlardan fazla olduğu ve bu durumun uterotoniklere bağlı akut kardiyovasküler yan etkileri arttıracığı dikkate alınmalıdır (20).

### **Spinal Anestezi Komplikasyonları**

#### ***Postdural Baş Ağrısı***

Postdural baş ağrısı (PDBA) spinal sonrası sık görülen ve hasta memnuniyetini etkileyen önemli bir durumdur. PDBA ortaya çıkış mekanizmasının, BOS (beyin omurilik sıvısı) sızıntısının vasküler hiperemiye neden olması, migren fiziyojisine benzer etki oluşturması ve ağrıya duyarlı lifleri uyarması ile olduğu düşünülmektedir. PDBA'nın insidansı, şiddeti ve süresi; iğnenin boyutu ve şekli ile ilişkilidir. Spinal anestezide kullanılan spinal iğneler 25 ila 29 arasında değişir. PDBA'yı azaltmak için 25 G'den küçük kalem uçlu spinal iğneler kullanılmalıdır (21).

#### ***Epidural Hematom***

Epidural boşluk oldukça vasküler bir yapıdır ve iğne yerleşimi sırasında vasküler yaralanmalar görülebilir. Bu vasküler yapılanmaya rağmen, normal trombositler ve pıhtılaşma faktörleri ile epidural hematoma oluşma ihtimali son derece nadirdir (22). Nadir görülmesine rağmen epidural hematoma ihtimaline karşı motor blokaj postoperatif dönemde yakın takip edilmelidir. Hastalar motor blokaj tamamen çözülene kadar izlenmeli, kalıcı motor blokaj durumunda hızlı tanı ve tedavi planlanmalıdır. Koagülopati ve antikoagülasyon kullanımı durumunda hematoma gelişme riskinin arttığı bilinmelidir. Spinal hematoma önleme amacıyla obstetrik



hastalarda Amerikan Bölgesel Anestezi Derneği'nin (ASRA) kılavuzundan yararlanılmalıdır (23).

### ***Nörolojik Yaralanma***

Obstetride nöraksiyel anestezi prosedürleri tipik olarak konus medullaris seviyesinin altında gerçekleştirildiği için spinal ya da epidural iğne ile spinal kord hasarı nadirdir. Ancak istem dışı yüksek seviyelerde yapılan spinal anestezi girişimleri ile spinal kord hasarı oluşabileceği unutulmamalıdır. Yedi vakadan oluşan bir seride, bu komplikasyonu yaşayan hastaların tümü enjeksiyon sırasında ağrı tariflemişler; bu nedenle bir hasta nöraksiyel ilaç enjeksiyonu sırasında şiddetli ağrıdan şikayetçiye enjeksiyon derhal durdurulmalıdır (24).

### ***Total Spinal Blok***

Total spinal blok BOS'ta lokal anesteziklerin aşırı sefalik yayılımından sonra ortaya çıkan, ciddi solunum ve kalp yetmezliği ile sonuçlanan nadir ancak hayatı tehdit eden bir durumdur. Tek bir spinal enjeksiyondan sonra veya epidural ilacın yanlışlıkla intratekal alana yayılmasının bir sonucu olarak ortaya çıkabilir. Yüksek nöraksiyel blokaj ile ilişkili risk faktörleri arasında obezite, başarısız epidural anestezi sonrası spinal teknik uygulanması, kısa boy, epidural ve spinal deformiteler yer alır (22).

### ***Genel Anestezi***

Sezaryen doğum için NA daha çok tercih edilmesine rağmen, hızlı başlaması gereken bazı durumlarda (örneğin, fetal bradikardi, maternal kanama veya koagülopati, uterus rüptürü, maternal travma) genel anestezi gerekebilir. Ayrıca yoğun kanama beklenen bazı senaryolarda kontrollü bir hava yolu, kontrollü ventilasyon ve gelişmiş hemodinamik kontrol nöraksiyel anesteziye kıyasla genel anestezi stres yönetimini kolaylaştırabilir. Genel anestezi uygulanan gebelerde zor hava yolu algoritmasını da içeren kılavuzlar yayınlanmıştır (25).

Gebelerde mide boşalması yavaşladığı için açlık süresi uygun olsa bile gebeler dolu mide olarak kabul edilir. Hızlı sıralı indüksiyon preoksijenasyon ile başlar. Ardından krikoid basınç uygulaması, intravenöz indüksiyon ilacı (genellikle propofol) ve nöromüsküler bloke edici bir ilaç (genellikle süksinilkolin veya rokuronyum) ile devam eder. Eğer endotrakeal entübasyon başarısız olursa laringeal maske hava yolu

gibi supraglottik bir hava yolu cihazı yerleřtirmek veya maske ve krikoid bası ile havalanma dūřunūlmelidir (26).

### ***Anestezi İndüksiyonunda Kullanılan İlaçlar***

Sezaryen doğumda fetal maruziyeti sınırlamak için lidokain veya fentanil ile premedikasyondan genellikle kaçınılır. Preeklampsi veya kalp hastalığı gibi hemodinaminin stabil olması gereken durumlarda, remifentanil 1-2 µg/kg uygulanabilir veya esmolol, labetalol gibi hızlı etkili antihipertansifler kullanılabilir .

Propofol, sezaryen doğum için genel anestezi indüksiyonunda yaygın olarak kullanılan bir ajan olup, yaklaşık 45 saniyede bilinç kaybı oluşturur. Hipnotik, amnezik ve antiemetik etkileri olan bir ajandır. Sodyum tiyopental ise 4 ila 6 mg/kg intravenöz olarak günümüzde birçok ülkede halen anestezi indüksiyonu için kullanılmaktadır. Propofolun hipotansiyon etkisi göz ardı edilmemelidir (27). Propofolun intravenöz indüksiyon dozları (2-2,5 mg/kg) ile neonatal Apgar skorları etkilenmese de tekrarlanan veya daha yüksek kümülatif dozlarda (9 mg/kg) yenidoğan depresyonuna neden olabileceği unutulmamalıdır (28).

Ketamin, N -metil- d - aspartat reseptör antagonistidir. Minimum solunum depresyonu yapan, analjezik, amnezik ve hipnotik özellikleri olan bir intravenöz anesteziktir. Tipik indüksiyon dozlarında (1-1,5 mg/kg), ketamin sempatik sinir sisteminin merkezi stimülasyonuna neden olur ve norepinefrinin geri alımını engeller. Bu durum arter basıncının, kalp hızının ve kalp debisinin korunmasına yardımcı olur. Ketaminin preeklamptik hastada hipertansiyona neden olabileceği akılda tutulmalıdır. Ketamin kanaması olan hemodinamisi stabil olmayan hastalarda ideal bir indüksiyon ajanıdır. Standart indüksiyon dozlarında yenidoğan solunum depresyonu gözlenmez (29, 30).

### ***Kas gevşeticiler***

Uterin tonus kas gevşeticilerden etkilenmez ve standart dozlarda tüm kas gevşeticilerin fetüse geçişleri zayıftır. Depolarizan kas gevşeticilerden süksinilkolinin intravenöz uygulanması ( 1 ila 1,5 mg/kg ) entübasyon için hızlı bir başlangıç (30-45 saniye) sağlar ve ilaç kısa etki süresine sahiptir. Yüksek oranda iyonize olması ve yağda az çözünmesi nedeniyle ilacın sadece küçük miktarları fetüse geçer(12). Süksinilkolin daha yüksek maternal dozlar (2-3 mg/kg) uygulanmadıkça ve

neonatal nöromüsküler blokaj oluşturmak için aşırı yüksek maternal dozlar (10 mg/kg) gerekmedikçe göbek kordonu örneklerinde saptanamaz (31).

Roküronyum kas gevşemesi için süksinilkolin'e bir alternatif olarak düşünülebilir ve 0,9 ila 1,2 mg/kg intravenöz dozlarda 60 saniyeden daha kısa sürede endotrakeal entübasyon için yeterli koşulları sağlar (32). Süksinilkolinle karşılaştırıldığında ilacın antidotunun olması avantaj sağlar. Örneğin 0,9 ila 1,2 mg/kg gibi yüksek dozda kullanımından sonra bile etkisi yüksek miktarda intravenöz sugammadeks dozu (12-16 mg/kg vücut ağırlığı) ile hızla tersine çevrilebilir (12).

Nondepolarizan kas gevşeticiler de süksinilkolin gibi fetal dolaşıma geçmezler (33). Ancak uzun süreli yüksek dozlarda nondepolarizan nöromüsküler bloker kullanımı, neonatal nöromüsküler zayıflıklara neden olabilir. Kas gevşeticilerin neonatal eliminasyonu yetişkinlerdeki eliminasyonuna kıyasla çok daha uzun sürebilir (12).

## **POSTPARTUM KANAMA**

Doğum sonu kanama yaygın bir obstetrik acil durum olmaya devam etmektedir ve dünya çapında anne ölümlerinin önde gelen nedenleri arasındadır. Bir kadının hamileyken doğumda veya doğum sonrası 42 gün içinde ölmesi anne ölümü olarak tanımlanır. Sistematik bir analize göre 2015 yılında tahmini küresel anne ölümü sayısı 275.000 olup, bunun %34'ü kanamadan kaynaklanmaktadır (2).

PPK'nın öngörülmesi zordur ve pek çok risk faktörü vardır. Bununla birlikte birkaç risk faktörü PPK riskini artırır ancak bunlar evrensel olarak öngörücü değildir. Klinisyeni tanıda kesin bir sonuca ulaştırmaz. Bahsedilen bu risk faktörleri; çoğul gebelik, PPK öyküsü, preeklampsi, koryoamniyonit, epizyotomi, daha önce sezeryan öyküsü, intrapartum sezeryan, makrozomidir (34).

### **Postpartum Kanamanın İlk Yönetimi**

Şiddetli kanamanın yönetiminde kanamanın erken tespiti büyük öneme sahiptir. Tanı sonrasında tedavi protokolleri uygulanmalıdır. Tedavi yönetiminde hem hastanın hemodinamisini stabilize etmek hem de kanamanın kaynağını belirlemek önemlidir. PPK'nın nedenleri mutlaka değerlendirilmelidir. Bu bahsedilen nedenlerin başında uterin tonus, travma (vulva, vajina, serviks ve uterus hasarı içeren genital

travma), uterus dokusu (invaziv plasenta anomalileri) ve trombin miktarı (koagülopati) gelmektedir (1).

PKK şiddeti değerlendirilirken sadece kanama miktarına bakılmamalı hastanın klinik bulguları ve semptomları da dahil edilmelidir. Bununla birlikte, gebelikte değişen fizyoloji (plazma hacminin artması) nedeniyle hipovoleminin klinik belirtileri (taşikardi ve hipotansiyon) gebelikte yanıltıcı olduğu ve kan kayıpları 1.000-1.500 mL'ye ulaşana kadar ortaya çıkmayabileceği unutulmamalıdır. Kanamanın 1.500ml'yi aştığı durumlarda sistolik kan basıncı düşüklüğü (<80mmHg) , taşikardi, takipne ve mental durum değişikliği ortaya çıkar (1).

### ***Anestezi Yönetimi***

Kardiyovasküler instabilite olmasa bile kanama beklenenden daha yüksek olduğunda PPK yönetimine erken başlanmalıdır. Kan kaybının orta (>500 mL) veya şiddetli (>1.000 mL) olduğu durumlarda uyarının ciddiyetini belirleyen hastanın klinik durumudur. Anestezi ekibi ile obstetrik ekip arasındaki yakın iş birliği PPK yönetiminin önemli bir bileşenidir. Anestezik yönetiminin ilk basamağı gebenin hızlı bir şekilde değerlendirilmesi, monitörizasyonun başlatılması, normovolemi ve hemodinamik stabilitenin sağlanması için intravasküler hacmin yeniden yerine konulması, gerekiyorsa inotrop desteğinin başlanmasıdır (1).

### ***Hemodinamik Yönetim***

İyi bir hemodinamik yönetimin amacı normovolemiyi sürdürmek, böylece PPK'nin aktif fazı sırasında normal perfüzyonu sağlayarak organları iskemiye karşı korumaktır. Hipovolemi belirtilerini değerlendirirken kan basıncıyla birlikte kalp atış hızı , solunum sayısı (SS), periferik oksijen saturasyonunu (SpO<sub>2</sub>) , cilt rengi ve sıcaklık gibi diğer belirteçler dikkate alınmalıdır. Şiddetli PPK durumunda laktata bakılarak doku perfüzyon değerlendirilebilir (1).

Şiddetli perioperatif kanama yönetimi için Avrupa Anestezi Birliği 2016 güncel kılavuzunda, sıvı tedavisinde santral venöz basınç (CVP) ve pulmoner arter basıncının kullanılması önerilmemiştir. Bunun yerine sıvı yanıtının dinamik değerlendirmesi ve kalp debisinin invazif olmayan yöntemlerle ölçümü düşünülmelidir (35). Dengeli solüsyonlar ile sıvı resüsitasyonu pıhtılaşma faktörlerinin seyrelmesine, hipotermiye ve koagülopatinin daha da şiddetlenmesine

neden olabilir. Son on yılda travma hastalarında hasar kontrollü resüsitasyon yöntemine göre ılımlı hipotansiyon, kısıtlı sıvı ve kan ürünlerinin erken kullanımının ölümcül triad olan hipotermi, koagulapati ve asidozu engellediği görülmüştür (36).

### ***Sıvı resüsitasyonu***

PPK durumlarında kristaloidler veya kolloidler ile ilgili karşılaştırmalı sıvı resüsitasyonu çalışmaları literatürde yer almamaktadır. İnsan albümini ve hidroksietil nişasta (HES) gibi kolloidler kristaloidlerle karşılaştırıldığında intravasküler alanda daha fazla kaldığı için; hem hemodinamik stabilizasyonu daha fazla sağlar hem de daha az doku ödemeine neden olur. Bununla birlikte, elektif sezaryen geçiren kadınları içeren bir RKC kristaloidler ve kolloidler arasında hemodinamik stabilite açısından herhangi bir fark bulamamıştır (37).

Travmada majör kanama ve koagülopati yönetimini ele alan Avrupa kılavuzu, hipotansif travma hastalarında başlangıç aşamasında kristaloidlerin kullanılmasını önermektedir (38). Opere olan hastalarda ilk sıvı replasmanı olarak dengeli kristalloid solüsyonları önerilir. PPK'da kolloidlerin kullanımına yönelik öneri bulunmamaktadır. Kristaloid ya da kolloid kullanımında ekstrasvasküler alana kaçan sıvı konusunda dikkatli olunmalı, hipervolemi ve ödemden kaçınılmalıdır (35).

### ***Hipoterminin Önlenmesi***

Hipotermi kanama yönetiminde çok önemlidir. Hipotermi koagülasyon kaskadını bozarak kanamaya eğilimi artırır. Yapılan bir metaanalize göre hafif hipotermimin bile transfüzyon oranını anlamlı oranda arttırdığı bulunmuştur (39). Sezaryen operasyonu geçiren kadınlarda yapılan bir çalışmada, intravenöz sıvıların ısıtılarak verildiği grupta, diğer gruba göre postoperatif Hb düşüşünün daha az olduğu görülmüştür (40).

### ***Asidoz***

Asidoz, hipotermi ile birlikte hemostazı etkiler ve kanamalı hastaların morbidite ve mortalitesini arttırabilir. Asidoz koagülasyon sürecini bozar ve kanama durumunda asidozun bu etkilerini sınırlamak için erken müdahale hayati önem taşımaktadır (35). Asidoz gelişirken koagülasyon süreci normal olarak başlar, ancak koagülasyon oluşumunda gecikme ve koagülasyon gücünde azalma olur. Hayvan

modellerinde yapılan çalışmalarda asidozun (pH 7.1) fibrinojen konsantrasyonu, trombosit sayısı ve trombin oluşumunda önemli miktarda azalmaya neden olduğu bildirilmiştir. Bikarbonat infüzyonu ile pH düzeltilmesinden sonra koagulasyon bozukluğu devam etmiştir. Asidoz varlığında fibrinojen sentezinden bağımsız olarak fibrinojen yıkım hızında artış gözlenir ve asidoz düzeltilse bile fibrinojen seviyeleri bir süre düşük seyreder. Asidozun trombositlere etkisine bakıldığında pH'ın 7,4'ün altına düşmesi trombositlerin yapı ve şekillerindeki değişiklikler nedeniyle dolaşımdan daha hızlı atılmaları veya agregasyon yeteneklerinin değişmesi, trombosit sayısındaki azalmanın sebebi olarak düşünülmüştür (41).

### ***Uterotonik İlaçlar***

Sezaryen sırasında PPK ve uterus atonisini önlemek için fetüs çıkarıldıktan hemen sonra rutin olarak oksitosin veya karbetosin önerilir. Yüksek riskli sezaryen doğumlarda oksitosin ve karbetosin doz gereksinimleri, düşük riskli elektif sezaryen için gerekenden birkaç kat daha fazladır ve bu nedenle tüm hastalarda aynı dozu uygulamak doğru değildir. Oksitosin, hızlı yüksek doz bolus olarak verildiğinde önemli yan etkilere sahip olup bu etkileri azaltmak için intravenöz uygulama otuz saniyeden uzun olacak şekilde verilmelidir (20).

Küçük bir başlangıç dozu sonrası kontrollü bir infüzyon optimum yaklaşımdır. Oksitosin/karbetosin yeterli uterus tonusu sağlamıyorsa, ikinci basamak bir ilaç (ergot alkaloidleri veya bir prostaglandin) uygulaması düşünülmelidir. İkinci basamak ajan gebenin mevcut klinik durumu ve hastalıkları göz önünde bulundurularak seçilmelidir (20).

### ***Antifibrinolitik İlaçlar***

Vajinal doğum sonrası PPK'lı kadınlara profilaktik TA uygulayan bir çalışmada; TA'nın kanamaya bağlı ölümü plaseboya oranla önemli ölçüde azalttığı tespit edilmiştir. Özellikle doğumdan sonraki ilk üç saat içindeki TA uygulamasının kadınlardaki kanamaya bağlı ölüm oranını plaseboya göre belirgin azalttığı bildirilmiştir. Histerektomi oranlarında ve komplikasyon (tromboembolik olaylar dahil) insidansında gruplar arasında fark görülmemiştir (42). Uygulama zamanının sağkalım üzerine etkisi analiz edildiğinde ise TA uygulamasındaki gecikmenin ilacın yararını azalttığı ve üç saatten sonra uygulanan TA'nın hiçbir faydasının olmadığı

gösterilmiştir. DSÖ, TA'nın hayat kurtaran bir müdahale olarak kabul edilmesi gerektiği ve sağlık hizmeti düzeyi ne olursa olsun, acil obstetrik bakımın sağlandığı sağlık kuruluşlarında PPK'nın yönetimi için hazır hale getirilmesi gerektiğini önermektedir (43).

## **HEMOSTAZ VE KAN PIHTILAŞMASI**

Hemostaz terimi kan kaybının önlenmesi anlamına gelir. Bir damarın bütünlüğü bozulduğunda çeşitli mekanizmalarla hemostaz sağlanır. Bunlar vasküler vazokonstriksiyon, trombosit tıkaçının oluşumu, kan pıhtısının oluşumu ve fibröz dokunun kan pıhtısına dönüşmesidir (44).

### **Vazokonstriksiyon**

Bir vasküler yapı kesildikten hemen sonra düz kaslar kasılır bu mekanizma zedelenen damardaki kan akışını azaltır. Damar duvarına doğrudan hasar verilmesiyle salınan tromboksan A2 vazokonstriksiyonun büyük kısmından sorumludur. Bir damar ne kadar ciddi şekilde travmatize edilirse vazokonstriksiyonun derecesi o kadar artar. Spazm dakikalarca hatta saatlerce sürebilir ve bu sırada trombosit tıkaç oluşumu ve kan pıhtılaşma süreçleri gerçekleşir (44).

### **Trombosit Tıkaçı Oluşumunun Mekanizması**

Vasküler açıklıkların trombosit ile onarımını trombositin işlevleri sağlar. Trombositler hasarlı bir vasküler yüzeyle özellikle vasküler duvardaki kollajen liflerle temas ettiğinde kendi özelliklerini hızla değiştirirler. Von Willebrand faktörü (vWF) adı verilen bir protein plazmadan travmatize dokuya sızar. Trombosit vWF'ye bağlanır ve trombositler daha sonra artan miktarlarda adenosin difosfat (ADP) ve trombosit aktive edici faktör (PAF) salgılar ve tromboksan A2 oluştururlar. Tromboksan A2 bir vazokonstriktördür. ADP ve PAF ile birlikte, yakındaki trombositleri de aktive etmek için etki eder. Bu aktive edilmiş trombositlerin yapışmasına neden olur (44).

### **Kan Pıhtılaşma Mekanizması**

Kan ve dokularda kanın pıhtılaşmasına neden olan veya onu etkileyen 50'den fazla önemli madde bulunmuştur. Bazıları pıhtılaşmayı teşvik ederler ve

prokoagülanlar olarak adlandırılırlar. Pıhtılaşmayı engelleyenler ise antikoagülanlar olarak adlandırılır. Kanın pıhtılaşp pıhtılaşmaması bu iki madde grubu arasındaki dengeye bağlıdır.

Pıhtılaşma üç temel adımda gerçekleşir:

1. Vasküler yapının bozulması ile 12'den fazla pıhtılaşma faktörünü içeren karmaşık bir kimyasal reaksiyonlar dizisi meydana gelir. Sonuç protrombin aktivatörü olarak adlandırılan bir aktif madde kompleksinin oluşumudur .

2. Protrombin aktivatörü protrombinin trombine dönüşümünü katalize eder.

3. Trombin fibrinojenden pıhtı oluşturarak trombositleri, kan hücrelerini ve plazmayı birbirine bağlayarak fibrin liflerine dönüştürmek üzere bir enzim görevi görür (44).

### **Trombinin Fibrinojen Üzerinde Fibrin Oluşturma Etkisi**

Trombin zayıf proteolitik yeteneklere sahip bir protein enzimidir . Her bir fibrinojen molekülünden dört adet düşük moleküler ağırlıklı peptidi uzaklaştırır. Fibrin liflerini oluşturmak için polimerize olma özelliğine sahip bir fibrin monomer molekülü oluşturur. Birçok fibrin monomer molekülü saniyeler içinde kan pıhtısını oluşturan uzun fibrin liflerine polimerize olur (44).

### **Plazminojenin Plazmin Oluşturmak İçin Aktivasyonu**

Bir pıhtı oluştuğunda diğer plazma proteinleriyle birlikte büyük miktarda plazminojen pıhtı içinde tutulur. Bu plazminojen, plazmin haline gelmeyecek veya aktive olana kadar pıhtının parçalanmasına neden olmayacaktır. Yaralı dokular ve vasküler endotel çok yavaş bir şekilde doku plazminojen aktivatörü (t-PA) adı verilen güçlü bir aktivatörü serbest bırakır. Birkaç gün sonra pıhtı kanamayı durdurduktan sonra t-PA plazminojeni plazmine dönüştürür ve geriye kalan gereksiz kan pıhtısını ortadan kaldırır (44).

### **ANTİFİBROLİTİK AJANLAR**

Antifibrinolitik ajanlar sentetik lizin analogları ve serin proteaz inhibitörü aprotinini içerir. Hem aminokaproik asit hem de TA plazminojen üzerindeki lizin bağlanma bölgelerine geri dönüşümlü olarak bağlanır. Bu bağlanma plazminojenin aktiflenmesini engelleyerek fibrine bağlanma kapasitesini azaltır. TA aminokaproik



asitten yaklaşık 10 kat daha güçlü olması ve daha uzun bir yarı ömre sahip olmasına rağmen, her iki ilacın da benzer hemostatik etkileri vardır (45).

Aminokaproik asit ve TA'nın en çok kullanıldığı alanlar kardiyovasküler ve ortopedik cerrahilerdir. Literatürdeki çalışmalarda tutarlı bir şekilde kardiyovasküler cerrahi hastalarının aminokaproik asit ile profilaktik tedavisinin tromboembolik komplikasyonlarda bir artış olmaksızın postoperatif kanamada %30-40'lık bir azalma ile sonuçlandığını göstermiştir (46).

Aminokaproik asit ve TA riski olmayan ilaçlar değildir. Hem aminokaproik asit hem de TA ile ilişkili tromboz vaka raporları vardır. Bununla birlikte kardiyovasküler cerrahi, karaciğer nakli veya ortopedik cerrahi geçiren hastalarda kullanıldığında trombotik komplikasyonlarda önemli bir artış gözlenmemiştir. Ancak TA 80 mg/kg'ı aşan dozlarda kullanıldığında kardiyovasküler cerrahi geçiren bazı hastalarda konvülsif nöbetlerle ilişkilendirilmiştir (47).

### **Traneksamik Asit**

TA hemostatik bir ajandır ve lizinin sentetik bir türevidir. Bu ajan plazminojen molekülü üzerindeki lizin bölgesine bağlanır. Plazminojen TA için düşük afiniteli 4 ila 5 bağlanma bölgesine ve 1 yüksek afiniteli bağlanma bölgesine sahiptir. Yüksek afiniteli bağlanma bölgesi plazminojenin fibrine bağlanmasıyla ilgilidir. Bu yüksek afiniteli bağlanma bölgesinin TA tarafından doldurulması plazminojeni fibrin yüzeyinden uzaklaştırır. Bu, fibrinin plazmine bağlanmasını önler. Fibrinin matris yapısını korur ve stabilize eder. Plazminin fibrin pıhtılarını parçalama yeteneğini azaltır. TA oral ve intravenöz olarak uygulanır. Sadece az miktarda TA metabolize edilir. Esas olarak glomerüler filtrasyon yoluyla idrarla atılır. Genel klirens plazma klirensine eşdeğerdir ve dozun %95'inden fazlası değişmeden atılır. Eliminasyon yarı ömrü yaklaşık 2 saattir ve ortalama terminal yarı ömrü yaklaşık 11 saattir (48).

Oral yolla alınan TA pik plazma konsantrasyonuna tek bir oral dozdan yaklaşık 3 saat sonra ulaşılır. Mutlak biyoyararlanım yaklaşık %45'tir. Yiyecekler emilimi önemli ölçüde etkilemez. 25 ila 100 mikromolarlık in vitro konsantrasyonlarda TA doku plazminojen aktivatörü tarafından katalize edilen fibrin plazmin lizinin maksimum hızını %20 ile %60 oranında azaltır (48).

İntravenöz yolla alınan TA 10 mg/kg'lık bir dozdan sonra atılımı 24 saatte yaklaşık %90'dır ve çoğu eliminasyon ilk 10 saatte meydana gelir (48).

## GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma; Pamukkale Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 11.08.2020 tarih ve 15 sayılı kurul toplantısının 60116787-020/48516 sayılı onayı sonrası Pamukkale Üniversitesi Hastanesi ameliyathanelerinde spinal ya da genel anesteziyle elektif sezaryenle doğum planlanmış olan 18 - 45 yaş arası, ASA II, 37-42 gestasyon haftaları arasındaki , PPK riski bulunan 84 kadın üzerinde gerçekleştirildi. PPK riskleri ise çoğul gebelik, daha önce geçirilmiş sezaryen öyküsü, gebeliğe bağlı hipertansiyon,makrozomi, PPK öyküsü, doğum sırasında sezaryen, anemi (Hb<10), plasenta previa ve plasenta invazyon anomalileri olarak belirlendi.

Tüm hastalar ameliyat öncesinde açık bir şekilde bilgilendirilerek yazılı onamları alındı ve hastalar dört gruba ayrıldı. Çalışma dışı bırakılan hasta grubu; işlemleri ve testleri kabul etmeyenler, 18 yaşından küçük, 45 yaşından büyük olanlar, kardiyovasküler, serebrovasküler ve tromboembolik hastalığı olanlar, koagulopatisi olanlar, kullanılacak ilaçların herhangi birine bilinen alerji öyküsü olanlar, doğumdan bir hafta önce düşük moleküler ağırlıklı heparin veya antiplatelet ajan kullanımı olanlar idi.

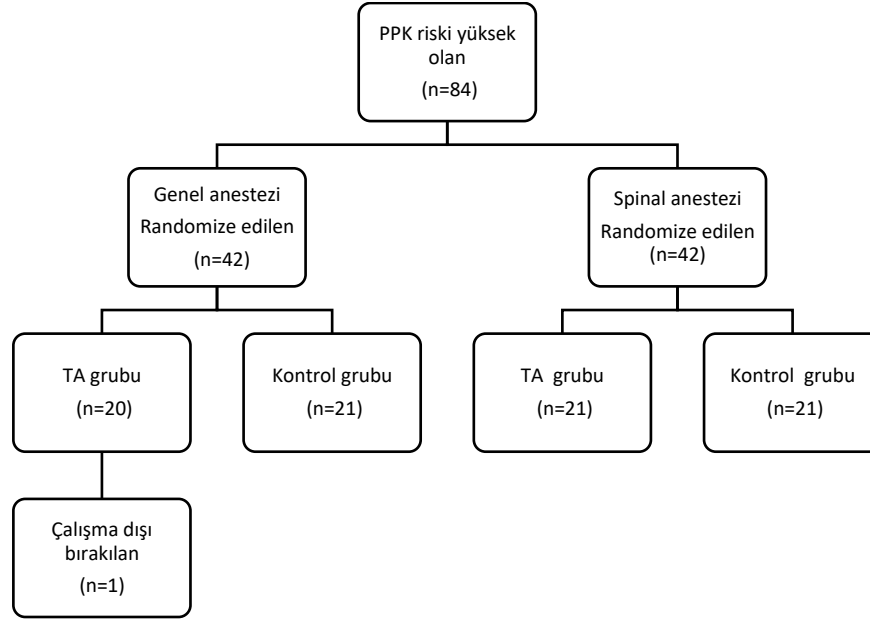
Çalışmaya dahil edilme kriterlerini sağlayan tüm hastalar öncelikle anestezi türüne göre spinal ve genel anestezi olmak üzere iki gruba ayrıldı. Daha sonra çalışma ve kontrol grubu olarak randomize edilerek alt gruplar oluşturuldu. Gruplar şu şekilde belirlendi;

**Grup 1:** Spinal anestezi altında TA uygulanan hastalar

**Grup 2:** Spinal anestezi altında kontrol grubu hastalar

**Grup 3:** Genel anestezi altında TA uygulanan hastalar

**Grup 4:** Genel anestezi altında kontrol grubu hastalar



**Şekil 1.** Çalışmanın akış şeması

Hasta ameliyathane salonuna alındıktan sonra açlık süresinin 6-8 saat olduğu doğrulandı. Hasta supin pozisyonda 15 derece sol lateral yatırılarak standart monitorizasyon uygulandı. İnvaziv olmayan arteriyel kan basıncı, kalp atım hızı, elektrokardiyografi , SpO<sub>2</sub>, solunum sayısı kaydedildi. Oksijen değeri %95 altında olanlara nazal kanül ile 3-4 l/dk'dan oksijen verildi. Hastalara antekübital bölgeden 18 G intravenöz kanülasyon yapıldı. Hastaların preoperatif Hb ve Htc değerleri kaydedildi. Hastalara 15ml/kg (yaklaşık 1 l) iv isolayt kristaloid infüzyonuna başlandı. Çalışmaya dahil olan hastalara kordon kleplendikten sonra 3 IU oksitosin yavaş puşe (>30 sn) , sonrasında 10 IU/sa hızla oksitosin infüzyonu başlatıldı. Kordon kleplenenince çalışma gruplarına oksitosinle eş zamanlı olarak 1 gram (g) transamin iv olarak yavaş bir şekilde uygulandı. 2 dk sonra gerekirse aynı dozda oksitosin tekrar verildi. Bu rejim yeterli uterus tonusunu sağlamazsa ikinci basamak ajana geçildi. İkincil basamak ajan için metilergometrin 0,2 mg im veya istisnai durumda yavaş iv infüzyon şeklinde uygulandı.

Hastaların tahmini kan kaybı aşağıdaki formüle göre hesaplandı .Hastanın 4. saat Htc değeri kaydedildi.

$$TKK = TKV \times \frac{\text{Operasyon öncesi Htc} - \text{Operasyon sonrası Htc}}{\text{Operasyon öncesi Htc}}$$

TKH: Tahmini kan hacmidir (mL; kg × 85 cinsinden ağırlık)

TKK: Tahmini kan kaybı

Çalışmamızda sezaryen sırasındaki tahmini kan kaybı, hastanın kan transfüzyonu ihtiyacı, kan kaybı>1000ml insidansı, ve kan kaybı>500ml insidansı, ek uterotonik ilaç ihtiyacı, postoperatif hemoglobin (Hb) ve hematokrit değişikliği (Htc), TA'nın (baş ağrısı, yorgunluk, karın ağrısı, bulantı, kusma, ishal, nöbetler, anafilaksi, görme bozuklukları, miyokard enfarktüsü, serebrovasküler kazalar) minör veya majör yan etkileri incelendi. Operasyondan 3 ay sonra hastalarla iletişime geçildi, tromboembolik olaylar sorgulandı.

## VERİLERİN İSTATİSTİKSEL ANALİZİ

Referans olarak, yaptığımız çalışmaya benzer bir çalışmadan (49) elde edilen bilgiler doğrultusunda yapılan güç analizinde, kan kaybındaki % 20'lik azalma eşik değer kabul edildiğinde, etki büyüklüğünün kuvvetli düzeyde olduğu (d=1,12) görüldü. Etki büyüklüğünün daha düşük düzeyde de elde edilebileceği düşünülerek yapılan güç analizi sonucunda; etki büyüklüğü d=0,9 olduğunda, çalışmaya en az 42 kişi (her grup için en az 21 kişi) alındığında %95 güven düzeyinde %80 güç elde edilebileceği hesaplandı. Aynı uygulama iki farklı anestezi türü genel anestezi ve spinal anestezi için de yapılacağından 42 kişi daha dahil edilmesi planlandı. Çalışmanın toplamda en az 84 kişi ile yapılması düşünüldü.

Sürekli verilere ilişkin tanımlayıcı istatistiklerde ortalama standart sapma, ortanca , minimum, maksimum değerleri, kesikli verilerde ise sayı ve yüzde değerleri verildi. Verilerin normal dağılıma uygunluğunun incelenmesinde Kolmogorov Smirnov testinden yararlanıldı.

Hb ve Htc değerlerinin preoperatif ve postoperatif farklılığı bağımlı gruplarda t testi ile incelendi.

Sürekli verilerin ikiden fazla grupta karşılaştırılmasında normal dağılım gösteren verilerde Tek Yönlü Varyans Analizi (ANOVA), normal dağılıma uymayan verilerde Kruskal Wallis Varyans Analizi kullanıldı. ANOVA sonucunda fark bulunan değişkenlerde farklılığın hangi gruplardan kaynaklandığı Tukey post hoc test ile incelendi.

Nominal değişkenlerin grup karşılaştırmalarında (çapraz tablolarda) Ki-Kare/Fisher's Exact test kullanıldı. Değerlendirmelerde IBM SPSS (Sosyal Bilimler için İstatistik Programı) version 20 (Chicago, IL, USA) programı kullanıldı ve istatistiksel anlamlılık sınırı olarak  $p < 0,05$  kabul edildi.

## BULGULAR

Çalışmamızda hem genel anestezi hem de spinal anestezi altında sezaryen operasyonu olan hastalarda TA etkinliğini inceledik.

**Tablo 1.** Demografik veriler (Ort±SS)

	Grup 1 (n=21)	Grup 2 (n=21)	Grup 3 (n=20)	Grup 4 (n=21)	p
Yaş (yıl)	32,52±4,79	31,62±5,01	31,65±4,88	29,33±5,53	0,216
Vücut ağırlığı (kg)	78,33±11,19	86,76±17,30	76,45±9,4	75,57±13,46	0,030
Boy (cm)	162,05±6,28	163,57±4,21	158,90±5,12	158,90±5,10	0,020
VKI (kg/m <sup>2</sup> )	30,00±5,26	32,37±6,08	28,75±3,83	29,91±5,05	0,154

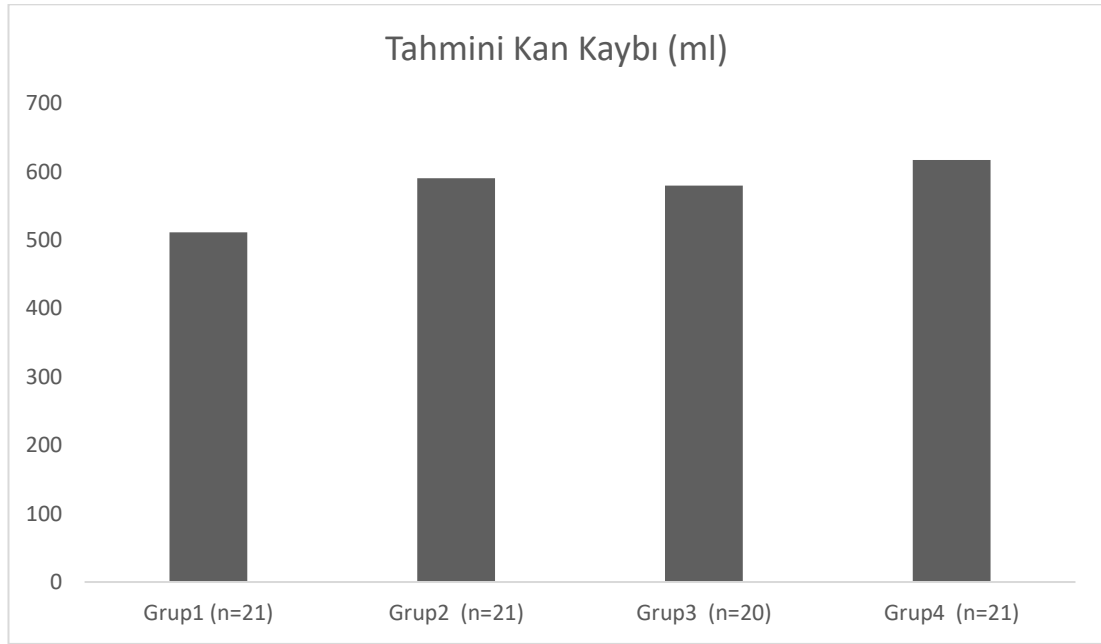
Çalışmamızda spinal anestezi altında TA ve kontrol grubu ile genel anestezi altında TA ve kontrol grubu olmak üzere 21'şer hasta , toplamda 84 hasta dört ayrı grup halinde incelendi. Grup 3'teki olgulardan biri kanama miktarı çok fazla olduğu için normal dağılıma engel teşkil edebileceği düşünülerek çalışmadan çıkartıldı.

Hastaların yaşları ve VKI indeksleri arasında istatistiksel anlamda fark bulunmadı (p>0,05). Gebelerin boy ve vücut ağırlığı ortalamaları arasında fark saptandı (p<0,05). Vücut ağırlığındaki farklılığın hangi gruplardan kaynaklandığı Tukey test ile incelendiğinde; Grup 2'nin vücut ağırlığı değerleri Grup 4'den daha yüksek idi. Diğer gruplar arasında fark bulunmadı. Boy ortalamalarına baktığımızda ; farklılığın hangi gruplardan kaynaklandığı Tukey test ile incelendiğinde; Grup 2'nin boy değerleri Grup 4'e göre daha yüksek idi. Diğer gruplar arasında fark bulunmadı.

**Tablo 2.** Tahmini kan kaybı (Ort±SS)

	Grup 1 (n=21)	Grup 2 (n=21)	Grup 3 (n=20)	Grup 4 (n=21)	p
Kan Kaybı (ml)	511,38±310,91	590,15±400,99	579,67±379,17	617,26±288,28	0,649

Tahmini kan kaybı değerleri gruplar arasında istatistiksel olarak benzerdi ( $p>0,05$ ) (Tablo2).



**Şekil 2.** Tahmini kan kaybı

**Tablo 3.** Parametrelerin tahmini kan kaybına etkisi (ml)

	Grup 1 (n=21)	Grup 2 (n=21)	Grup 3 (n=20)	Grup 4 (n=21)	p
Postop. Htc (g/dl)	-171,369±6,612	-175,429±5,855	195,287±18,925	152,981±5,925	0,001
Preop. Htc (g/dl)	158,923±6,267	166,976±5,160	-214,414±15,981	-166,946±6,243	0,001
Vücut ağırlığı (kg)	5,986±1,025	7,927±0,765	8,815±3,617	8,812±0,757	0,001

Tüm gruplarda preoperatif Htc, postoperatif Htc ve vücut ağırlığı ile tahmini kan kaybı arasında anlamlı ilişki vardı ( $p<0,05$ ). Grup 2'deki ortalama vücut ağırlığı 86,76 kg iken tüm hastaların ortalama vücut ağırlığı 79,27 kg'dı. Grup 2'ye ait vücut ağırlığı ortalaması tüm populasyonun ortalama vücut ağırlığından 7,49 kg daha fazlaydı. Tablo 3'de belirtildiği gibi Grup 2'ye ait çoklu doğrusal regresyon analizinde kg başına tahmini kan kaybı 7,9 ml'ydı (Tablo 3).



**Tablo 4.** Vücut ağırlığına göre düzeltilmiş tahmini kan kaybı

	Grup 1 (n=21)	Grup 2 (n=21)	Grup 3 (n=20)	Grup 4 (n=21)	p
Kan Kaybı (ml)	517,68	530,83	604,51	649,86	0,685

Tüm hastaların vücut ağırlığını standardize edilip düzeltilmiş tahmini kan kaybı hesaplandı (Tablo 4).

**Tablo 5.** Transfüzyon miktarı

	Grup 1 (n=21)		Grup 2 (n=21)		Grup 3 (n=20)		Grup 4 (n=21)		p
	n	%	n	%	n	%	n	%	
Kan Transfüzyonu									
Yok	21	100	21	100	18	90	21	100	0,091
Var	0	0	0	0	2	10	0	0	

Kan transfüzyonu oranlarında gruplar arasında fark bulunmadı ( $p>0,05$ ). Kan transfüzyonu sadece Grup 3'deki 3 hastaya postoperatif dönemde takip edildiği serviste uygulandı. Diğer hastalarda kan transfüzyonu uygulanmadı. Transfüzyon uygulanan bu üç hastanın birinde plasenta akreata diğer ikisinde plasenta previa olduğunu ve transfüzyon ihtiyacının buna bağlı olabileceği düşünüldü. Kanama miktarı çok yüksek olan plasenta akreatalı hasta normal dağılımı bozduğu için dışı bırakıldı.

**Tablo 6.** PPK insidansı

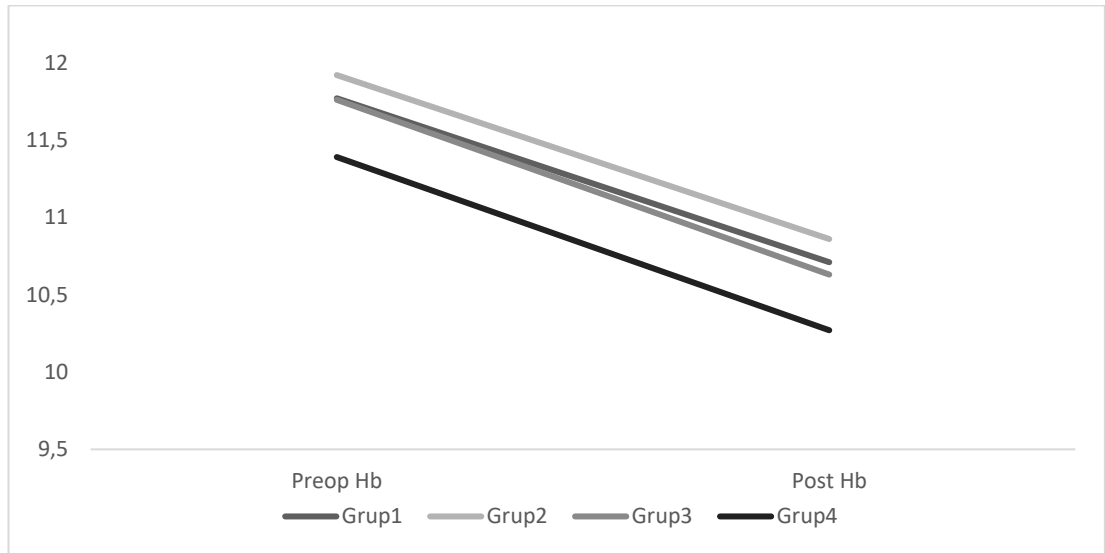
	Grup 1 (n=21)		Grup 2 (n=21)		Grup 3 (n=20)		Grup 4 (n=21)		p
	n	%	n	%	n	%	n	%	
Kan kaybı									
<500ml	12	57,1	8	38,1	11	52,4	9	42,9	0,543
>500ml	9	42,9	13	61,9	9	47,6	12	57,1	
Kan kaybı									
<100ml	20	95,2	19	90,5	17	81	20	95,2	0,597
>1000ml	1	4,8	2	9,5	3	19	1	4,8	

Tahmini kan kaybı değerlerinin >500ml ve >1000ml'den olma oranları bakımından gruplar arasında fark bulunmadı ( $p>0,05$ ) (Tablo 6).

**Tablo 7.** Hb değerleri (Ort±SS)

	Preop. Hb (g/dl)	Postop. Hb (g/dl)	P
Grup 1 (n=21)	11,77±1,36	10,71±1,27	<0,001
Grup 2 (n=21)	11,92±1,75	10,86±1,59	<0,001
Grup 3 (n=20)	11,76±1,27	10,63±1,4	<0,001
Grup 4 (n=21)	11,39±1,39	10,27±1,29	<0,001
p	0,679	0,575	

Preoperatif ile postoperatif Hb değerleri gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ( $p<0,001$ ). Grupların hepsinde postoperatif Hb değerleri preoperatif Hb değerlerine göre daha düşük bulundu. Preoperatif ve postoperatif Hb değerleri bakımından gruplar benzerdi ( $p>0,05$ ) (Tablo7, Şekil3).

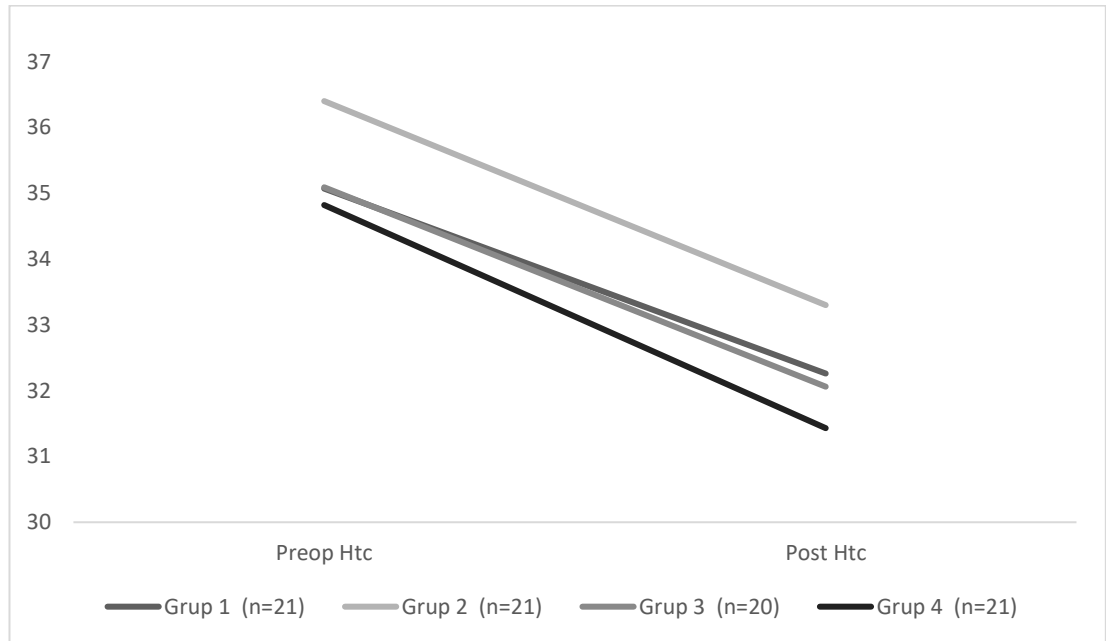


**Şekil 3.** Hg değerleri (g/dl)

**Tablo 8.** Htc değerleri (%)

	Preop Htc (%)	Postop Htc (%)	p
Grup 2 (n=21)	35,07±3,35	32,26±3,18	<0,001
Grup 2 (n=21)	36,40±4,87	33,30±4,47	<0,001
Grup 3 (n=20)	35,09±3,32	32,06±3,79	<0,001
Grup 4 (n=21)	34,82±3,16	31,43±3,44	<0,001
P	0,541	0,447	

Preoperatif ile postoperatif Htc değerleri bakımından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ( $p<0,001$ ). Postoperatif Htc değerleri preoperatif Htc değerlerine göre daha düşük bulundu. Preoperatif ve postoperatif Htc değerleri bakımından gruplar benzerdi ( $p>0,05$ ).



**Şekil 4.** Htc değerleri (%)

**Tablo 9.** Hb Htc değışikliği (Ort±SS)

	Grup 2 (n=21)	Grup 2 (n=21)	Grup 3 (n=20)	Grup 4 (n=21)	p
Hb (g/dl)	-1,06±0,79	-1,06±0,73	-1,12±0,61	-1,11±0,53	0,985
Htc (%)	-2,80±1,83	-3,09±2,38	-3,03±1,61	-3,95±1,67	0,799

Hb ve Htc değışim oranları karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı fark bulunmadı ( $p>0,05$ ) (Tablo 9).

**Tablo 10.** Uterotonik kullanımı

	Grup 1 (n=21)		Grup 2 (n=21)		Grup 3 (n=20)		Grup 4 (n=21)		p
	n	%	n	%	n	%	n	%	
Ek uterotonik ajan									
Yok	15	71,4	12	57,1	12	60	10	47,6	0,475
Var	6	28,6	9	42,9	8	40	11	52,4	

Uterotonik kullanım miktarı incelendiğinde gruplar arasında anlamlı bir farklılık görölmedi.

**Tablo 11.** Yan etkiler

	Grup 1 (n=21)		Grup 2 (n=21)		Grup 3 (n=20)		Grup 4 (n=21)		p
	n	%	n	%	n	%	n	%	
Baş Ağrısı									
Yok	18	85,7	18	85,7	16	80	19	90,5	0,823
Var	3	14,3	3	14,3	4	20	2	9,5	
Halsizlik									
Yok	19	90,5	14	66,7	16	80	18	85,7	0,232
Var	2	9,5	7	33,3	4	20	3	14,3	
Karın Ağrısı									
Yok	16	57,1	16	76,2	18	90	18	85,7	0,569
Var	5	42,9	5	23,8	2	10	3	14,3	
Bulantı									
Yok	19	90,5	21	100	17	85	18	85,7	0,331
Var	2	9,5	0	0	3	15	3	14,3	
Nöbet									
Yok	21	100	21	100	20	100	21	100	-
Var	-	-	-	-	-	-	-	-	

Baş ağrısı, halsizlik, karın ağrısı ve kusma oranları değerlendirildiğinde gruplar arasında fark bulunmadı ( $p>0,05$ ). TA'nın yan etkilerini araştırmayı planladığımız çalışmada aynı yan etkileri ortaya çıkarabilecek cerrahi ve anestezi prosedürler de eş zamanlı uygulandı. Hastaların hiçbirinde nöbet görülmedi. Bu durum gruplar arasında TA'nın yan etkilerine ilişkin bulgularımızın kanıt değerini düşürdü.

**Tablo 12.** Tromboembolik olay (Ort±SS)

	Grup 1 (n=21)		Grup 2 (n=21)		Grup 3 (n=20)		Grup 4 (n=21)		p
	n	%	n	%	n	%	n	%	
Tromboembolik olay									
Yok	21	100	21	100	20	100	21	100	-
Var	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Çalışmamızda 83 hasta tromboemboli açısından incelenmiş, hiçbir hastamızda tromboembolik olaya rastlanmamıştı.

## TARTIŞMA

PPK'nın standart tanımı doğum şekline bakılmaksızın doğumdan sonraki ilk 24 saat içinde 500 mL veya daha fazla kan kaybıdır. Dünya çapındaki tüm anne ölümlerinin yaklaşık %25'ine neden olur (3). Kanamanın en yaygın nedenleri uterus atonisi, anormal plasenta yerleşimi, uterin kavite içerisinde rezidü plasenta kalması ve alt genital sistemin laserasyonudur (50). PPK'nın tıbbi ve sosyal yükü düşünüldüğünde obstetrik müdahalelerin ve uterotonik ilaç kullanımının bilimsel toplulukların önerilerine uygun yapılması gerekmektedir (35).

CS vajinal doğumun zor olduğu hastalar için önemli ve nispeten güvenli bir alternatiftir. Son zamanlarda hem gelişmiş hem de gelişmekte olan ülkelerde CS oranı artmıştır. Bu durum özellikle acil ve multipar gebelerin sezaryeninde PPK riskinde artışa neden olmuştur (51). Ayrıca PPK'larda uygulanan allojenik kan transfüzyonunun akut veya gecikmiş hemolitik reaksiyon, ateş, ürtikeryal ve anafilaktik reaksiyon, uygulama hataları ve transfüzyona bağlı enfeksiyonlar gibi bazı potansiyel riskleri vardır (52). Bunlara ek olarak allojenik kan transfüzyonu postoperatif enfeksiyon, hemoliz, immünosupresyon ve transfüzyona bağlı akut akciğer hasarı riskinde artışa sebep olur (53). Bu sebeplerden dolayı sezaryen geçiren hastalarda kan kaybını azaltmak ve kan kaybına bağlı komplikasyonların önüne geçmek için yeni yaklaşımlar gerekmektedir.

Çok sayıda çalışma TA'nın kardiyovasküler cerrahiler, artroplasti, ortognatik operasyonlar ve karaciğer transplantasyonu gibi çeşitli ameliyatlarda intraoperatif ve postoperatif kan kaybını önlemede hayati bir rolü olduğunu göstermiştir (7). Bununla birlikte 2022'de yayınlanmış perioperatif kanama yönetimi kılavuzunda yüksek riskli CS ve vajinal doğumlardan önce TA'nın profilaktik kullanılabileceği önerilmiştir (54). Biz de kliniğimizde travma cerrahilerinde, kardiyovasküler ve ortopedik cerrahilerde kan kaybını ve kan transfüzyon ihtiyacını azaltmak amacıyla bu ajanı kullanmaktayız.

İntraoperatif kanama miktarının değerlendirildiği Naeiji ve ark'nın çalışmasında elektif sezaryen planlanan 200 term gebe değerlendirilmiştir. Vücut ağırlığı 90 kg'ın altında olan hastalara 1 g bolus; 90 kg'ın üstünde olanlara ise 1,5 g 15 ml %5'lik TA seyreltilmiş olarak uygulanmıştır. Ameliyat sırasında ve sonrasındaki kan kaybı ile Hb düzeyleri karşılaştırılmıştır. Ortalama intraoperatif kan kaybı TA grubunda 391,1 ml

ve kontrol grubunda 523,8 ml olarak hesaplanmıştır. TA grubunda kanama miktarı anlamlı derecede daha düşük bulunmuş ve TA'nın kan kaybını %25,3 oranında azalttığı gösterilmiştir. Ameliyat sonrası kan kaybı TA grubunda plasebo grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur (49). Bizim popülasyonumuzda düşük PPK riski bir dışlama kriteriydi. Ayrıca hastaların vücut ağırlığına göre TA doz ayarlaması yapılmaksızın her hastaya 1 g TA uygulandı. Naeji ve ark.'nın çalışmasıyla uyumsuz bu iki uygulama nedeniyle çalışmamızda gruplar arasında tahmini kan kaybı açısından anlamlı istatistiksel fark bulamadığımızı düşünmekteyiz.

Li ve ark. tarafından 2017 yılında yapılmış metaanalize farklı zamanlarda ve farklı dozlarda TA uygulanan 15 CS ile 3 VD (vajinal doğum) grubuna ait 4747 olgu dahil edilmiştir. TA uygulamasının CS'de ortalama kan kaybını 154,25 ml azalttığı, VD'de ise kan kaybında 84,79 mL azalma olduğu gösterilmiştir. TA uygulamasının toplam kan kaybını azaltmadaki etkinliğinin anlamlı olduğu sonucuna varılmıştır. Profiltik TA kullanımının ortalama kan kaybına etkisini inceleyen bu çalışmada TA'nın kanamayı azaltmada etkili olduğu sonucuna varılmıştır (55). Li ve ark.'nın(55) derlemesine göre popülasyonumuzdaki hasta sayısının oldukça kısıtlı olması çalışmamızın dezavantajlarından. Ayrıca kan kaybı hesaplamasında Li ve ark. gravimetrik hesaplama yöntemi kullanırken; bizim çalışmamızda Hb, Htc ve kan volümüne dayalı matematiksel bir formül kullanıldı. Hesaplama yöntemi farklılığı ve hasta sayımızın kısıtlılığı nedeniyle farklı sonuçlar bulduğumuzu düşünmekteyiz.

Wang ve ark.'nın 2015 yılında yaptığı dokuz RKC'nin dahil edildiği bir metaanalizde ise sekiz RKC'ye göre TA intravenöz olarak uygulandığında kontrol grubuna kıyasla toplam kan kaybında önemli bir azalma olduğu görülmüştür. Bu analizin bütünsel olarak değerlendirilmesi sonucunda, toplam kan kaybı hacmi TA grubunda kontrol grubuna göre 141.61 ml daha az olarak tespit edilmişti (56). Wang ve ark.'nın çalışmasında hem TA dozlarında hem de ölçüm yöntemlerinde heterojenlik bulunmaktadır. Ayrıca TA'nın çoğunlukla insizyon öncesinde uygulanmış olması iki çalışma arasındaki tutarsızlığın nedeni olabilir.

Ahmed ve ark.'nın yaptığı 124 gebenin dahil edildiği bir randomize kontrollü çalışmada (RKC) çalışma grubuna cilt insizyonundan 5 dakika önce intravenöz olarak 10 mg/kg TA verilmiş, kontrol grubuna ise herhangi bir ilaç verilmemiştir. Her iki

grupta da kan kaybı plasental doğumdan cerrahinin sonuna kadar ve cerrahinin sonundan doğum sonrası 2 saate kadar ölçülmüştür. Hb, Htc değerleri ameliyat öncesi ve postpartum üçüncü gün sonunda karşılaştırılmıştır. Çalışma grubunda kan kaybı (391 ml), kontrol grubu (597 ml) ile karşılaştırıldığında daha düşük bulunmuştur. Hem intraoperatif hem postoperatif kan kaybı miktarı çalışma grubunda anlamlı olarak daha düşük saptanmıştır (57). Ahmed ve ark.'nın (57) yaptığı çalışmada literatürdeki TA ile ilgili çoğu çalışmada olduğu gibi kanama riski yüksek hastalar dışlama kriteri olarak kabul edilmiştir. Literatürdeki çalışmalarda ekseriyetle TA ve kontrol grupları arasında fark görülmüştür. Bizim çalışmamızda PPK riski yüksek hastalar arasında ise fark saptanmadı. Bu kanama riski yüksek hastalara uyguladığımız dozun yetersiz gelmesi ile ilişkilendirilebilir. PPK riski yüksek olan gruplarda daha yüksek doz TA uygulanması sonucunda anlamlı fark bulunabileceğini düşünmekteyiz.

Sentilhes ve ark. yaptığı çok merkezli bir çalışmada TA grubu ile kontrol grubu tahmini kan kaybı bakımından karşılaştırıldığında anlamlı fark görülmemiştir (58). Bizim çalışmamızdan farklı olarak gravimetrik yöntemler kullanmasına karşın TA'nın kanama miktarına etkisinde benzer sonuçlara ulaştık.

Transfüzyon oranlarının karşılaştırıldığı, Bellos ve ark.'nın yaptığı, 36 çalışmanın dahil edildiği bir metaanalizde proflaktik transamin kullanımının kan tranfüzyonunu önemli ölçüde azalttığı görülmüştür. Alt gruplar arasında anlamlı bir fark kaydedilmemiş olup kanama riski az olan kadınlar arasında transfüzyon riski anlamlı olarak daha düşük tespit edilmiştir (59). Bizim çalışmamızda ise kontrol grubunda transfüzyon ihtiyacı doğmazken, TA grubunda 3 hastaya transfüzyon uygulanmış, transfüzyon uygulanan hastalardan biri kanama miktarı ciddi düzeyde olduğu için çalışmadan çıkartılmıştır. Bu tutarsızlığın çalışma gruplarımız arasındaki heterojeniteden kaynaklandığını düşünmekteyiz.

Shalaby ve ark.'nın 160 PPK riski yüksek gebe ile yaptığı çalışmada TA'nın kan transfüzyonuna etkisi araştırılmıştır. İntraoperatif kan transfüzyonu miktarı kontrol grubunda daha fazla olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır. (60). Bizim çalışmamızla benzer sonuç elde edilmesinin nedeninin çalışmalardaki hasta sayısının kısıtlılığı ve dahil edilen hasta popülasyonunun benzerliği olduğunu düşünmekteyiz.



Ahmed ve ark.'nın yaptığı 124 hastanın dahil edildiği bir çalışmada TA toplam kan kaybını düşürmesine rağmen hiçbir kadına operasyon sırasında veya hemen sonrasında kan transfüzyonu yapılmamış sadece birkaç kadına ilk 3 gün içinde kan transfüzyonu uygulanmıştır. Bu çalışmada iki grup arasında kan transfüzyonu açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır (57).

On dört çalışmanın gözden geçirildiği Heesen ve ark.'nın yaptığı sistematik incelemede kan transfüzyonu açısından dokuz grup incelenmiştir. Heesen ve ark. metaanalizlerinde, hem vajinal hem de sezaryen doğumlarda kullanılan TA'nın transfüzyon oranını önemli ölçüde azalttığı sonucuna varmıştır. Ancak dahil edilen iki çalışmada transfüzyon oranı çok yüksek bulunmuştur. Bu iki çalışma metaanaliz grubundan çıkarıldığında transfüzyon açısından anlamlı fark olmadığı görülmüştür (61). Ahmet ve ark.'nın (57) çalışması ile Heesen ve ark.'nın (61) çalışması bizim popülasyonumuzdan farklı olarak sadece PPK riski düşük olan kadınları içermektedir. Çalışmamızda transfüzyon yapılan üç hastanın ikisinde plasenta previa birinde ise plasenta akreata mevcut olup bu PPK risk faktörleri bulunan hastalarda transfüzyon ihtiyacı beklendik bir durumdur. Bu durum popülasyonumuzdaki gruplar arasında transfüzyon ihtiyacı açısından anlamlı istatistiksel fark oluşturmamasına rağmen, TA grubundaki 3 olgunun transfüzyon sebebini açıklamaktadır. Ayrıca literatürde TA'nın kanama miktarını azaltmaya yönelik faydalı olduğuna dair pek çok çalışma bulunmasına ve postpartum kanama kılavuzunda kullanımının önerilmesine rağmen, transfüzyon ihtiyacı olacak kadar ciddi miktarda kanamayı tek başına engelleyeceğine kanıt gösterilememiştir.

Hurskainen ve ark.'nın yaptığı TA'nın kan transfüzyonu insidansına etkisi değerlendirilen 9 çalışmanın dahil edildiği sistematik incelemede 7 çalışmada TA kullanımının transfüzyon ihtiyacını orta derecede azalttığı sonucuna varılmıştır. Ancak bu incelemenin ve dahil edilen araştırmaların bazı noktalarında yanlılık bulunması nedeniyle sezaryen doğumda TA uygulamasının yeniden gözden geçirilmesi veya en azından araştırmaya devam edilmesi gerektiği düşünülmüştür (62). Bu sistematik incelemenin 7 çalışmasında tespit edilmiş olan TA'nın transfüzyon ihtiyacı insidansını azalttığı sonucu bizim çalışmamız ile farklılık göstermektedir. Ancak sistematik incelemede bahsedilen klinikler arası transfüzyon endikasyonlarının farklı kabul edilmesi yanı sıra gruplar arası heterojenliğin bu duruma sebep olabileceğini

düşünmekteyiz. Ayrıca popülasyonumuzdaki hasta sayısının kısıtlılığı ve yalnızca üç hastada transfüzyon ihtiyacı doğmuş olması bizim çalışmamızın kısıtlayıcı yönlerindedir.

Hurskainen ve ark.'nın yaptığı çoğu elektif CS ile doğum yapan düşük kanama riski taşıyan 10659 hastanın dahil edilip 36 çalışmanın analiz edildiği sistematik incelemede PPK oranı (kan kaybı>1000 mL) TA grubunda önemli ölçüde azalmıştır. Çalışmalardaki hasta grupları orta-yüksek heterojenite göstermiştir. Tutarsızlık ve yayın yanlılığı endişeleri nedeniyle kanıt kalitesinin düşük olduğuna karar verilmiştir (62). Hurskainen ve ark.'nın (62) yaptığı çalışmada PPK insidansının TA grubunda daha az olduğu belirtilmekle birlikte, bu çalışmadaki örneklemin genişliği dikkat çekiciydi. Bizim çalışmamızda PPK insidansında kontrol grup ile çalışma grubu arasında fark bulunmamıştır. Bu durumun kohortumuzdaki hasta sayısının az olması ile ilgili olduğunu düşünmekteyiz.

Cheema ve ark.'nın yaptığı çalışmada TA'nın yapılma zamanları kıyaslanmış ve cilt insizyonundan önce TA uygulanan grupta PPK insidansı bakımından anlamlı fark bulurken; TA'nın kord kleplendikten sonra uygulandığı grupta ise PPK insidansında anlamlı fark tespit edilmemiştir (63). Çalışmamızda TA'nın PPK insidansına etkisi değerlendirildi. Kontrol grubu ile TA grubu arasında sonuçlar benzerdi. Cheema ve ark.'nın çalışmasına benzer şekilde kord kleplendikten sonra uygulanan TA'nın PPK insidansına etkili olmadığı sonucuna ulaştık.

Preoperatif ve postoperatif Hb ve Htc değerlerini inceleyen Abdel-Aleem ve ark.'ın yaptığı çalışmada elektif sezaryen geçiren 37 ve üstü gebelik haftasındaki hastalar randomize edilmiştir. Rastgele seçilen 373'ü çalışma grubu ve 367'si kontrol grubu olan 740 kadın hasta çalışmaya alınmıştır. Çalışma grubuna indüksiyondan 10 dakika önce 1 g TA verilmiştir. TA enjeksiyonu 20 ml %5 glukoz ile seyreltilerek hazırlanmıştır. Kontrol grubu hiçbir şey almamıştır. Ameliyat sırasında ve ameliyattan sonraki iki saat boyunca kan kaybı ölçülmüştür. Hem Hb hem de Htc değerleri operasyondan 24 saat sonraki değerlerle karşılaştırılmış, kontrol grubu çalışma grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş göstermiştir. TA sezaryen sırasında ve sonrasında kan kaybını azaltmak için özellikle anemik kadınlarda, kan transfüzyonunun mümkün olmadığı durumlarda veya uzun süreli cerrahi öngörülüyorsa faydalı olabileceği şeklinde yorumlanmıştır (64).

Doksan hasta üzerinde yürütülen Sekhavat ve ark.'nın yaptığı prospektif bir başka RKÇ'da 45 kadından oluşan çalışma grubu CS'den hemen önce TA alırken kontrol grubu olan 45 kadın ise plasebo almıştır. TA grubunda insizyondan 10 dakika önce TA 1 g/10 mL IV yavaş infüzyon (5 dakikadan fazla) uygulanmıştır. Tüm hastalara genel anestezi verilmiş ve tüm ameliyatlar aynı ekip tarafından yapılmıştır. Hb ve Htc CS'den 24 saat sonra kaydedilmiş ve iki grup karşılaştırılmıştır. Sonuçta ameliyat öncesi ortalama Hb ve Htc bakımından gruplar arasında istatistiksel anlamlı bir fark izlenmemiştir. TA grubunun ameliyattan 24 saat sonra ( $12,6 \pm 1,3$ ) plasebo grubuna ( $11,7 \pm 1,1$ ) göre daha yüksek ortalama Hb'e sahip olduğu görülmüştür. Ayrıca ameliyattan 24 saat sonra ortalama Hct ( $37,4 \pm 3,5$ ) plasebo grubuna ( $34,9 \pm 2,7$ ) göre daha yüksekti. Hb ve Htc ortalamaları karşılaştırıldığında ameliyattan 24 saat sonra iki grup arasında ortalama Hb ve Htc değerleri arasında anlamlı bir fark olduğu gösterilmiştir (65). Çalışmamızda yukarıdaki iki çalışmadan farklı olarak Hb ve Htc değerlerinin objektifliği ve bireysel faktörlerden etkilenmemesi için postoperatif daha erken saatte bakılması uygun bulundu. Dördüncü saatte alınan kan örneğine göre Hb, Htc karşılaştırması yapıldı. Ancak akut kan kaybında erken dönemde alınan Hb, Htc oranının yanıltıcı olabileceği bu durumdaki kısıtlayıcıymızdı. Ayrıca bu iki çalışmada da TA insizyon önce uygulandı. Bu iki çalışma ile çalışmamız arasındaki farklılığın nedeninin bu durumlar olabileceği düşünüldü.

İbrahim ve ark.'nın 46 plasenta akreatalı hastaları dahil ettiği çalışmada TA uygulanan olgular arasında preoperatif ve postoperatif Hb, Htc değişiklikleri açısından anlamlı fark bulunmamıştır (66). Bizim çalışmamız ile İbrahim ve ark.'nın (66) çalışmasında TA uygulaması kord klemplendikten sonra uygulandı. Cheema ve ark.'nın (63) oldukça geniş katımlı çalışmasında belirtildiği üzere TA uygulamasının kord klemplendikten sonra yapılması bu ajanın etkinliğini azaltmış olabileceğini düşünmekteyiz.

Şentürk ve ark.'nın yaptığı bir başka çift kör RKÇ'ya iki yüz yirmi üç hasta dahil edilmiştir. Çalışma grubuna ( $n = 101$ ) 20 cc TA, kontrol grubuna ( $n = 122$ ) 20 cc %5 dekstroz solüsyonu sezaryen başlamadan 10 dakika önce intravenöz olarak enjekte edilmiştir. Postoperatif dönemde kan kaybı miktarı, Hb ve Htc düzeylerindeki değişiklikler ölçülmüş, TA enjeksiyonu yapılan ve yapılmayan iki grup arasında yaş,

gravidite, ağırlık, sistolik, diyastolik kan basıncı ve ortalama operasyon süreleri açısından istatistiksel fark gözlenmemiştir. Çalışma grubunda ameliyat öncesi ortalama Hb değeri  $11,66 \pm 1,02$  g/dL ve ameliyat sonrası ortalama  $10,55 \pm 0,97$  g/dL iken kontrol grubu için bu değerler sırasıyla  $11,86 \pm 1,32$  g/dL ve  $10,52 \pm 1,24$  g/dL idi. Ameliyat öncesi ve sonrası Hb değerleri arasındaki ortalama fark çalışma grubunda  $1,11 \pm 0,62$ , kontrol grubunda  $1,27 \pm 0,66$  olarak hesaplanmıştır. İki grup karşılaştırıldığında kontrol grubunda çalışma grubuna göre daha fazla Hb kaybı gözlenmiştir. Hem Hct hem de RBC kaybı kontrol grubunda çalışma grubuna göre daha yüksek bulunmuştur (67).

Binyamın ve ark.'nın yaptığı tek merkezli 2000 hastanın dahil edildiği retrospektif bir çalışmada hastalar ameliyattan önce 1 g TA'yı profilaktik alanlar ( $n = 1000$ ) ve almayanlar ( $n = 1000$ ) olarak iki gruba ayrılmıştır. Çalışmanın birincil sonuçları CS'den sonraki 24 saat içinde preoperatif değerine göre %10'dan veya 2 g/dL'den fazla Hb düşüşü yaşayan kadınların oranı olarak belirtilmiştir. Çalışma verilerine göre TA almayan gruptaki kadınlar TA grubundakilere göre daha yüksek bir Hb düşüşü göstermiştir (68). Bizim popülasyonumuzda ise TA alan grupta preoperatif Hb değeri 11,76 g/dl, kontrol grubunda ise 11,65 g/dl olarak ölçüldü. Operasyon sonrası 4. saat Hb değeri TA grubunda 10,67 g/dl kontrol grubunda ise 10,56 g/dl olarak hesaplandı. Kohortumuzda TA grubu ile kontrol grubunun operasyon öncesi ve sonrası Hb değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı. Bu durumun sebebi olarak gruplar arasında PPK riski açısından heterojenlik göstermesi, buna bağlı olarak bazı hastalarda transfüzyon ihtiyacı doğacak kadar ciddi kanama görülmesi olduğu düşünüldü.

Uterotonik kullanımının incelendiği Mocafeg ve ark. yaptığı bir çalışmada plasentanın çıkarılmasını takiben tüm hastalara 500 mL normal salin içinde 10 ünite oksitosin verilmiştir. Akabinde intravenöz olarak 20 dakika boyunca infüzyona devam edilmiştir. Ayrıca tüm hastalara postoperatif ilk 8 saat içinde 30 ünite oksitosin uygulanmıştır. Uterin atoni durumunda ise ilave olarak 10 ünite oksitosin daha infüze edilmiştir. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında TA grubunda uygulanan oksitosin miktarı önemli ölçüde daha az saptanmıştır (69).

Simonazzi ve ark. yaptığı çalışmada 2365 hastanın bulunduğu 9 çalışmanın dahil edildiği bir sistematik incelemede TA kullanımının ek uterotonik ihtiyacına etkisi

incelenmiştir. Ek uterotonik ajanlara ihtiyaç duyan kadın sayısı, TA grubunda kontrol gruplarına göre anlamlı derecede düşük olduğu görülmüştür (70).

Maged ve ark. yaptığı TA kullanımının uterotonik tedaviye etkisinin incelendiği çalışmada ise her iki gruptaki hastalara intravenöz bolus 5 IU oksitosin , 1 mL (0,2 mg) intramüsküler ve 500 mL salin içerisinde 20 IU oksitosin rutin olarak uygulanmıştır. Bu çalışmanın sonucunda plasebo grubunda daha fazla hastanın postoperatif dönemde uterotonik tedaviye ihtiyacı olduğu sonucuna varılmıştı (71). Biz çalışmamızda güncel kılavuzlara dayalı sistematik bir uterotonik uygulama şemasını takip ettik. Plasentanın çıkarılmasını takiben 3 IU oksitosin uyguladık. İhtiyaç halinde ise aynı dozda oksitosini iki dakika sonra tekrarladık. Kanamanın devam etmesi halinde ya da yeterli uterin tonusun sağlanmaması durumunda 0,2 mg metiler tedavisine geçtik. Olası yan etkiler nedeniyle rutin metiler kullanımından kaçındık. Rutin uygulama dozları sonrasında ihtiyaç duyulan ek uterotonik kullanımını kaydettik. Sonuçları incelediğimizde gruplar arasında ek uterotonik kullanımı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptamadık. Yukarıda bahsedilen üç çalışmada TA kullanımının uterotonik kullanım dozunu azalttığı konusunda ortak sonuç bildirmiştir. Bizim çalışmamızdaki farklılığın popülasyonumuzdaki hasta sayısının kısıtlılığından kaynaklandığı düşünüldü.

Naeji ve ark. yaptığı RKÇ'de TA'nın minör veya majör yan etkileri (baş ağrısı, yorgunluk, karın ağrısı, bulantı, kusma, ishal, nöbet, anafilaksi, görme bozuklukları, pulmoner emboli, derin ven trombozu, miyokard enfarktüsü, serebrovasküler olay) araştırılmıştır. Çalışma sonucunda TA grubunda sezaryen sonrası hiçbir minör veya majör yan etki rapor edilmemiştir (49).

On iki çalışmanın dahil edildiği Novikova ve ark. yaptığı sistemik incelemede elektif sezaryen (dokuz araştırma, 2453 katılımcı) veya vajinal doğum (üç çalışma, 832 katılımcı) geçiren kanama riski düşük 3285 sağlıklı kadın dahil edilmiştir. Tüm katılımcılara TA veya plaseboya ek olarak yerel kılavuza uygun rutin profilaktik uterotonik verilmiştir. Çalışma sonuçlarına göre bulantı, kusma, baş dönmesi gibi hafif yan etkiler TA kullanan grupta daha yaygın olduğu görülmüştür. TA'nın maternal mortalite, şiddetli morbidite ve tromboembolik olaylar üzerindeki etkisi ise belirsizlik göstermiştir (72). Minor ve majör yan etkilerin değerlendirildiği çalışmamızda karın ağrısı, bulantı, baş ağrısı ve halsizlik gibi minör yan etkiler görülürken, hiçbir hastada

major yan etki saptanmadı. Cerrahi işlem ile anesteziye bağlı ortaya çıkabilecek yan etkilerin, TA kullanımına bağlı ortaya çıkabilecek yan etkiler ile benzer olması ve ayırımının yapılamaması, verileri yorumlamamızı güç kılmaktadır ve çalışmamızın bir diğer kısıtlılığıdır.

Yan etkilerden tromboembolilerin araştırıldığı Tauber ve ark. yaptığı sistematik incelemede 125550 hastayı içeren toplam 216 uygun araştırma analiz edilmiştir. TA alan grupta 1020 (%2,1) ve kontrol grubunda toplam 900 (%2,0) tromboemboli vakası görülmüş olup iki grup arasında tromboemboli açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Aynı zamanda bu çalışma venöz tromboz, pulmoner emboli, venöz tromboemboli, miyokard enfarktüsü, iskemi ve serebral enfarktüs açısından incelendiğinde iki grup arasında fark görülmemiştir. Tromboemboli öyküsü olan hastalar ayrıca incelendiğinde, yeni oluşacak trombotik olaylar açısından TA'nın artmış bir risk oluşturmadığı tespit edilmiştir. Bu sistematik derlemeden ve 216 çalışmanın meta-analizinden elde edilen bulgular dozdan bağımsız olarak intravenöz TA'nın tromboembolik olaylar ile ilişkili olmadığını göstermiştir (73). Tauber ve ark. yaptığı bu çalışmada pek çok farklı cerrahi yöntem tromboemboli açısından incelenmiştir. Biz bu çalışmada tromboembolik olayları sadece sezaryen operasyonu geçiren hastalarda inceledik. Tromboemboli riskinin arttığı bilinen gebelerde TA kullanımına kar zarar oranı dikkatlice hesaplanarak karar verilmesi gerekmektedir. Ancak biz operasyon sonrası ilk üç ay içinde hiçbir hastada tromboembolik olaya rastlamadık.

Movafegh ve ark.'nın yaptığı yüz hastayı içeren başka bir çalışmada insizyondan 20 dakika önce intravenöz olarak uygulanan 10 mg/kg TA plasebo ile karşılaştırılarak randomize edilmiştir. Bu çalışmada örneklem büyüklüğünün kısıtlı olması nedeniyle tromboembolik olaylar istatistiksel olarak değerlendirilmemiş, ancak olguların hiçbirinde tromboembolik olaya rastlanmamıştır. Her iki gruptaki hastalarda ameliyat sırasında herhangi bir komplikasyon gerçekleşmemiş ve yenidoğanların 5 dakikalık Apgar skorunda da ilaca bağlı değişiklik gözlenmemiştir (69). Movafegh ve ark.'nın çalışmasıyla bizim çalışmamızdaki benzerlik hasta sayısının azlığı nedeniyle tromboembolinin istatistiksel olarak değerlendirmemesidir. Bu çalışmada olduğu gibi bizim popülasyonumuzda da hiçbir hastada tromboembolik olay görülmedi. Çalışmamızın Movafegh ve ark.'nın çalışmasından farklı yönü ise Apgar skorununun

değerlendirilmemesiydi. Bu değerlendirmeyi gerçekleştirilmememizin nedeni TA uygulamasının göbek kordonu klempleme işlemi gerçekleştirildikten sonra yapılmasıdır.

Maged ve ark. yaptığı Mısır Kahire'deki bir merkezde 2013 ile 2014 tarihleri arasında elektif sezeryana alınan tekil gebe kadınlar üzerinde tek kör RKÇ'de hastalar ameliyattan 15 dakika önce 1 g TA veya plasebo ( %5 glukoz) alan olmak üzere rastgele iki gruba ayrılmıştır. Taburcu olurken TA alan hastalara tromboembolik olayların semptom ve bulguları hakkında kısa bir bilgi verilmiş ve herhangi bir yan etki ortaya çıkması halinde derhal araştırmacılarla iletişime geçilmesi talimatı verilmiştir. Tüm hastalar 1 ve 4 haftalık takip ziyaretlerinde tromboembolik olaylar açısından incelemiştir. Bu çalışmada TA grubunda ameliyattan sonraki 4 haftaya kadar tromboembolik olay bildirimi olmamıştır (71).

Simonazzi ve ark. tarafından 2015 yılında yapılan 2365 hastayı içeren sistematik incelemede ise tromboembolik olaylar incelenmiş ve dahil edilen bir çalışma dışında diğer çalışmalarda tromboembolik olay görülmemiştir (70). Çalışmada tromboembolinin tanı koyma metodundan bahsedilmemektedir. Biz çalışmamıza katılan tüm hastalara ilk 3 ayda tromboembolik olay geçirip geçirmediği sorguladık. Çalışmamızdaki kısıtlılıklardan biri tromboembolik olayları sorgularken görüntüleme yöntemleri kullanmamızdı.

Sonuç olarak TA kullanımının sezaryen operasyonlarında intraoperatif kanama miktarını azaltmada, postoperatif Hb ve Htc değerlerindeki düşüşü kontrol altında tutmada faydalı olduğunda dair literatürde ortak bir görüş hakimdir. Ancak bizim çalışmamızda kontrol ve TA grupları arasında anlamlı farklılık görülmedi ve bunun sebebinin öncelikle TA'nın uygulama zamanı olduğu düşünüldü. TA kullanımının transfüzyona etkisi ile ilgili literatürde farklı sonuçlar bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda ise transfüzyon ihtiyacı açısından gruplar arasında anlamlı fark görülmedi. Yan etkiler açısından çalışmamızda literatür ile uyumlu şekilde anlamlı farklılık saptanmadı. Ancak yan etki değerlendirmesinde çalışmamızda bazı kısıtlamalar vardı.

Bu çalışmanın kısıtlılıkları; TA'nın uygulanma zamanı, popülasyondaki hasta sayısının azlığı, gruplar arası heterojenlik, ölçüm yöntemi olarak tek bir matematiksel formül kullanılıp gravimetrik yöntemlerden faydalanılmamasıdır. Ayrıca yan etkilerin

değerlendirilmesi noktasında tromboembolik olayların tespitinde görüntüleme yöntemlerinin kullanılmaması çalışmamızın bir diğer kısıtlılığıdır.



## SONUÇ

Sonuç olarak bu çalışmada görülmüştür ki; hem genel anestezi hem de spinal anestezi altındaki sezaryen cerrahisinde TA'nın iv 1 g dozunda kullanımının PPK riski yüksek olan gebelerde kan kaybı, tranfüzyon ihtiyacı ve PPK insidansına etkili olmadığı tespit edildi. Bu durumun ortaya çıkmasındaki en önemli nedenin TA'nın uygulama zamanı olduğu düşünüldü. Ayrıca Hb,Htc değişimi, ek uterotonik kullanımı ve advers olaylar açısından TA alan grupla kontrol grubu arasında fark olmadığı sonucuna ulaşıldı. TA grubunda kontrol grubuyla kıyaslandığında tromboemboli açısından risk artışı gözlenmedi. Literatürdeki verilere göre rutin kullanımını önermek için daha fazla yüksek kaliteli destekleyici verilere ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

## KAYNAKLAR

1. Muñoz, M., et al., Patient blood management in obstetrics: prevention and treatment of postpartum haemorrhage. A NATA consensus statement. *Blood Transfus* 2019;17:112-136.
2. Global, regional, and national levels of maternal mortality, 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet* 2016;388:1775-812.
3. World Health Organization (WHO).  
[https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/75411/9789241548502\\_eng.pdf](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/75411/9789241548502_eng.pdf). Erişim tarihi 29.12.2022
4. Betrán, A.P., et al., Rates of caesarean section: analysis of global, regional and national estimates. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2007;21:98-113.
5. Högberg, U., The World Health Report 2005: "make every mother and child count" - including Africans. *Scand J Public Health* 2005;33:409-11.
6. Prudovsky, I., et al., Tranexamic acid: Beyond antifibrinolysis. *Transfusion* 2022;62:301-12.
7. Dunn, C.J. and K.L. Goa, Tranexamic acid: a review of its use in surgery and other indications. *Drugs* 1999;57:1005-32.
8. Gai, M.Y., et al., Clinical observation of blood loss reduced by tranexamic acid during and after caesarian section: a multi-center, randomized trial. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2004;112:154-7.
9. F, Ş., Total Kalça Protezi Ameliyatlarında Traneksamik Asit Uygulamasının Kanama ve Kan Tranfüzyonu Üzerine Etkinliğinin Değerlendirilmesi. 2020, Hatay-Mustafa Kemal Üniversitesi.
10. Berghella, V., J.K. Baxter, and S.P. Chauhan, Evidence-based surgery for cesarean delivery. *Am J Obstet Gynecol* 2005;193:1607-17.

11. Hasdemir, P.S., H. Terzi, and T. Guvenal, What are the best surgical techniques for caesarean sections? A contemporary review. *J Obstet Gynaecol* 2016;36:141-5.
12. Emily E. Sharpe, K.W.A., *Miller's Anesthesia*, Ninth Edition. *Anesthesia for Obstetrics* 2020:2006-41.
13. Lee, S., et al., Failure of augmentation of labor epidural analgesia for intrapartum cesarean delivery: a retrospective review. *Anesth Analg* 2009;108:252-4.
14. Tsai, S.E., et al., Continuous haemodynamic effects of left tilting and supine positions during Caesarean section under spinal anaesthesia with a noninvasive cardiac output monitor system. *Eur J Anaesthesiol* 2019;36:72-5.
15. Lee, A.J., et al., Left Lateral Table Tilt for Elective Cesarean Delivery under Spinal Anesthesia Has No Effect on Neonatal Acid-Base Status: A Randomized Controlled Trial. *Anesthesiology* 2017;127:241-9.
16. Banerjee, A., et al., Preload or coload for spinal anesthesia for elective Cesarean delivery: a meta-analysis. *Can J Anaesth* 2010;57:24-31.
17. Klöhr, S., et al., Definitions of hypotension after spinal anaesthesia for caesarean section: literature search and application to parturients. *Acta Anaesthesiol Scand* 2010;54:909-21.
18. Chooi, C., et al., Techniques for preventing hypotension during spinal anaesthesia for caesarean section. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;8:2251.
19. Loubert, C., Fluid and vasopressor management for Cesarean delivery under spinal anesthesia: continuing professional development. *Can J Anaesth* 2012;59:604-19.
20. Heesen, M., et al., International consensus statement on the use of uterotonic agents during caesarean section. *Anaesthesia* 2019;74:1305-19.
21. Theunis van Zyl, G.K. An Update on Effective Management of the Postdural Puncture Headache. <https://resources.wfsahq.org/atotw/an-update-on-effective-management-of-the-postdural-puncture-headache/>. Erişim tarihi: 1 Ocak 2023.

22. D'Angelo, R., et al., Serious complications related to obstetric anesthesia: the serious complication repository project of the Society for Obstetric Anesthesia and Perinatology. *Anesthesiology* 2014;120:1505-12.
23. Kietaihl, S., et al., Regional anaesthesia in patients on antithrombotic drugs: Joint ESAIC/ESRA guidelines. *Eur J Anaesthesiol* 2022;39:100-32.
24. Reynolds, F., Damage to the conus medullaris following spinal anaesthesia. *Anaesthesia* 2001;56:238-47.
25. Balki, M., et al., Unanticipated difficult airway in obstetric patients: development of a new algorithm for formative assessment in high-fidelity simulation. *Anesthesiology* 2012;117:883-97.
26. Practice Guidelines for Obstetric Anesthesia: An Updated Report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Obstetric Anesthesia and the Society for Obstetric Anesthesia and Perinatology. *Anesthesiology* 2016;124:270-300.
27. Dailland, P., et al., Intravenous propofol during cesarean section: placental transfer, concentrations in breast milk, and neonatal effects. A preliminary study. *Anesthesiology* 1989;71:827-34.
28. Gregory, M.A., et al., Propofol infusion anaesthesia for caesarean section. *Can J Anaesth* 1990;37:514-20.
29. Mion, G., History of anaesthesia: The ketamine story – past, present and future. *European Journal of Anaesthesiology* 2017; 34:571-5.
30. Little, B., et al., Study of ketamine as an obstetric anesthetic agent. *Am J Obstet Gynecol* 1972;113:247-60.
31. Kvisselgaard, N. and F. Moya, Investigation of placental thresholds to succinylcholine. *Anesthesiology* 1961;22:7-10.
32. Abouleish, E., et al., Rocuronium for caesarean section. *Br J Anaesth* 1994;73:336-41.

33. Kivalo, I. and S. Saarikoski, Placental transmission and foetal uptake of 14 C-dimethyltubocurarine. *Br J Anaesth* 1972;44:557-61.
34. Knight, M., et al., Trends in postpartum hemorrhage in high resource countries: a review and recommendations from the International Postpartum Hemorrhage Collaborative Group. *BMC Pregnancy Childbirth* 2009;9:55.
35. Kozek-Langenecker, S.A., et al., Management of severe perioperative bleeding: guidelines from the European Society of Anaesthesiology: First update 2016. *Eur J Anaesthesiol* 2017;34:332-95.
36. Holcomb, J.B., et al., Damage control resuscitation: directly addressing the early coagulopathy of trauma. *J Trauma* 2007;62:307-10.
37. McDonald, S., et al., Maternal cardiac output changes after crystalloid or colloid coload following spinal anesthesia for elective cesarean delivery: a randomized controlled trial. *Anesth Analg* 2011;113:803-10.
38. Rossaint, R., et al., The European guideline on management of major bleeding and coagulopathy following trauma: fourth edition. *Crit Care* 2016;20:100.
39. Rajagopalan, S., et al., The effects of mild perioperative hypothermia on blood loss and transfusion requirement. *Anesthesiology* 2008;108:71-7.
40. Yokoyama, K., et al., Effect of administration of pre-warmed intravenous fluids on the frequency of hypothermia following spinal anesthesia for Cesarean delivery. *J Clin Anesth* 2009;21:242-8.
41. Martini, W.Z., et al., Does bicarbonate correct coagulation function impaired by acidosis in swine? *J Trauma* 2006;61: 99-106.
42. Effect of early tranexamic acid administration on mortality, hysterectomy, and other morbidities in women with post-partum haemorrhage (WOMAN): an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2017;389:2105-16.

43. WHO Recommendation on Tranexamic Acid for the Treatment of Postpartum Haemorrhage . Geneva: World Health Organization 2017. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK493081/>. Erişim tarihi: 1 Ocak 2023.
44. John E. Hall , M.E.H., Hemostasis and Blood Coagulation. In: Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology ed. Elsevier 2021.
45. Verstraete, M., Clinical application of inhibitors of fibrinolysis. *Drugs* 1985;29:236-61.
46. Henry, D.A., et al., Anti-fibrinolytic use for minimising perioperative allogeneic blood transfusion. *Cochrane Database Syst Rev*, 2001;1:1886.
47. Lecker, I., et al., Tranexamic acid-associated seizures: Causes and treatment. *Ann Neurol* 2016;79:18-26.
48. Food and Drug Administration (FDA). [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2019/212020lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/212020lbl.pdf). Erişim tarihi: 1 Ocak 2023
49. Naeiji, Z., et al., Prophylactic use of tranexamic acid for decreasing the blood loss in elective cesarean section: A placebo-controlled randomized clinical trial. *J Gynecol Obstet Hum Reprod* 2021;50:1019-73.
50. Abdul-Kadir, R., et al., Evaluation and management of postpartum hemorrhage: consensus from an international expert panel. *Transfusion* 2014;54:1756-68.
51. Al-Zirqi, I., et al., Prevalence and risk factors of severe obstetric haemorrhage. *Bjog* 2008;115:1265-72.
52. Bolton-Maggs, P.H. and H. Cohen, Serious Hazards of Transfusion (SHOT) haemovigilance and progress is improving transfusion safety. *Br J Haematol* 2013;163:303-14.
53. Goodnough, L.T. and J.M. Shuck, Risks, options, and informed consent for blood transfusion in elective surgery. *Am J Surg* 1990;159:602-9.

54. Kietaiabl, S., et al., Management of severe peri-operative bleeding: Guidelines from the European Society of Anaesthesiology and Intensive Care: Second update 2022. *Eur J Anaesthesiol* 2023;40:226-304.
55. Li, C., et al., Is prophylactic tranexamic acid administration effective and safe for postpartum hemorrhage prevention? A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2017;96:56-3.
56. Wang, H.Y., et al., Tranexamic acid and blood loss during and after cesarean section: a meta-analysis. *J Perinatol* 2015;35:818-25.
57. Ahmed, M.R., et al., Efficacy of tranexamic acid in decreasing blood loss in elective caesarean delivery. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2015;28:1014-8.
58. Sentilhes, L., et al., Tranexamic Acid for the Prevention of Blood Loss after Cesarean Delivery. *N Engl J Med* 2021;384:1623-34.
59. Bellos, I. and V. Pergialiotis, Tranexamic acid for the prevention of postpartum hemorrhage in women undergoing cesarean delivery: an updated meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2022;226:510-23.
60. Shalaby, M.A., et al., Safety and efficacy of preoperative tranexamic acid in reducing intraoperative and postoperative blood loss in high-risk women undergoing cesarean delivery: a randomized controlled trial. *BMC Pregnancy Childbirth* 2022;22:201.
61. Heesen, M., et al., Prophylactic tranexamic acid in parturients at low risk for post-partum haemorrhage: systematic review and meta-analysis. *Acta Anaesthesiol Scand* 2014;58:1075-85.
62. Hurskainen, T., et al., Tranexamic acid for prevention of bleeding in cesarean delivery: An overview of systematic reviews. *Acta Anaesthesiol Scand* 2022;66:3-16.
63. Cheema, H.A., et al., Tranexamic acid for the prevention of blood loss after cesarean section: an updated systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Obstet Gynecol MFM* 2023;5:1010-49.

64. Abdel-Aleem, H., et al., Effectiveness of tranexamic acid on blood loss in patients undergoing elective cesarean section: randomized clinical trial. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2013;26:1705-9.
65. Sekhavat, L., et al., Efficacy of tranexamic acid in reducing blood loss after cesarean section. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2009;22:72-5.
66. Ibrahim, T.H., Efficacy of tranexamic acid in reducing blood loss, blood and blood products requirements in Cesarean sections for patients with placenta accreta. *Ain-Shams Journal of Anesthesiology* 2019;11:31.
67. Sentürk, M.B., et al., Tranexamic acid for cesarean section: a double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trial. *Arch Gynecol Obstet* 2013;287:641-5.
68. Binyamin, Y., et al., The effect of prophylactic use of tranexamic acid for cesarean section. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2022;35:9157-62.
69. Movafegh, A., L. Eslamian, and A. Dorabadi, Effect of intravenous tranexamic acid administration on blood loss during and after cesarean delivery. *Int J Gynaecol Obstet* 2011;115:224-6.
70. Simonazzi, G., et al., Tranexamic acid for preventing postpartum blood loss after cesarean delivery: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2016;95:28-37.
71. Maged, A.M., et al., A randomized placebo-controlled trial of preoperative tranexamic acid among women undergoing elective cesarean delivery. *Int J Gynaecol Obstet* 2015;131:265-8.
72. Novikova, N., G.J. Hofmeyr, and C. Cluver, Tranexamic acid for preventing postpartum haemorrhage. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;6:78-72.
73. Taeuber, I., et al., Association of Intravenous Tranexamic Acid With Thromboembolic Events and Mortality: A Systematic Review, Meta-analysis, and Meta-regression. *JAMA Surg* 2021;156:2108-84.