



Sezaryenlerde Oksitosin Uygulaması İçin Güncel Bilgiler ve Kanıtlar Bize Ne Öneriyor?

What Do Current Information and Evidence Suggest to Us for Oxytocin Use During Caesarean Section?

Berrin Günaydın¹, Ayça Taş Tuna²

¹Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

²Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Sakarya, Türkiye

Oksitosin, uterus atonisinin önlenmesi ile tedavisinde ve tonusun idamesinde ilk seçenek ilaçtır. Sezaryen ameliyatlarında oksitosin kullanımıyla ilgili bir çok farklı uygulamalar yapıldığından, akılcı oksitosin kullanımı için güncel bilgi ve kanıtları paylaşmak istedik.

Oxytocin is the first-line agent in the prevention and treatment of uterine atony and maintenance of uterine tone. Since there are several different practices related to the use of oxytocin during caesarean sections, we would like to address the latest information and evidence for rational oxytocin use.

Anahtar Kelimeler: Oksitosin, sezaryen, güncel bilgiler

Keywords: Oxytocin, caesarean section, current information

iki bin on bir yılında 45. Türk Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kongresi (TARK) bilimsel programında ilk kez geliştirme kursu kapsamında yer verilen “Uterotonikler” başlıklı sunudan bugüne kadar hem TARD hem de Rejyonel Anestezi Derneği (RAD) tarafından düzenlenen kongrelerin hemen hepsindeki obstetrik anestezi panellerinde oksitosin kullanımıyla ilgili kanıta dayalı bilgiler sürekli paylaşıldı (1, 2). Ancak bu güncel bilgilerin çoğunun halen yeterince özümsemediğini bu seneki 48. Türk Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kongresi sırasında yine “Uterotonikler” başlıklı bir konuşmayı da içeren “Sezaryende Nöroaksiyal Blok ve Tartışmalı konular” adlı panel sonunda sorulan sorulardan anladık (3). Bu nedenle Türk Anesteziyoloji ve Reanimasyon Derneği'mizin ana yayın organı olan dergimizde bu konuya açıklık getirmek ve kanıta dayalı bir kez daha bu konuya dikkati çekmek istedik.

Endojen oksitosin, arka hipofizde yapılan 9 amino asitli bir polipeptittir. Sir Henry Dale tarafından keşfedilen oksitosini, sentetik olarak 1953'te ilk kez Du Vigneaud sentezlemiştir.

Uterus atonisinin önlenmesi ve tedavisinde ve tonusun idamesinde ilk seçenek oksitosindir. Ergo türevleri ve prostaglandinler (E1, F2a ve E2) ise ikinci ve üçüncü sırada gelmektedir.

Oksitosinin etki mekanizması; uterus miyosit yüzeyindeki G-proteinlerine bağlanarak fosfolipaz-C (FLC) aracılı 1,2 diaçil gliserol (DAG) ve 1,4,5 inozitol-trifosfat (İF3) oluşturarak artan hücre içi kalsiyum ile kalmodüline bağlanıp uterus düz kasının kasılmasından sorumlu hafif zincirli miyozin kinaz (MLCK) aktivasyonu ile gerçekleşir (4).

İngiltere'de 1997-1999 yıllarında 10 İÜ intravenöz (İV) bolus oksitosin sonrası bildirilen 2 anne ölümünün ardından oksitosinin bolus İV dozunun 5 İÜ'ye düşürülmesi kararı alınmıştır. Ancak bu dozun yarıya indirilmesinden sonra bile hipotansiyon, taşikardi, serbest su klirensinde azalma, periferik *flushing*, bulantı-kusma ile miyokard iskemi belirtileri izlenmiştir (5-8).

Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç İdaresi (FDA) oksitosin için “black box” uyarısı koyarak spesifik dozaj formuna dikkati çekerken, Güvenli Tıp Uygulamaları Enstitüsü (Institute for Safe Medical Practice: ISMP) ise oksitosini “çok dikkat edilmesi” (high alert medication) gereken ilaçlar listesine eklemiştir (9, 10).

Yeterli uterus tonusunun sağlanması amacıyla oksitosin, bolus veya infüzyonla uygulanabilir. 1997 yılında elektif sezaryenlerde (eylemde olmayan gebede) 5 İÜ oksitosinle tavan etkisi gözlemlendiği bildirilmiştir (11). Bunun üzerine yapılan araştırmalarda eylemde olmayan gebelerde elektif sezaryenler için İV bolus yükleme oksitosin dozu ED90=0,35 iken, eylemde gebelerde

Tablo 1. Üçler kuralına göre sezaryenlerde oksitosin uygulama protokolü

3 İÜ İV yükleme dozu (15 saniyeden daha hızlı verilmez)
3 dakikada bir değerlendirilir, eğer yetersizse 3 İÜ İV daha verilir
3 kez oksitosin verilir (başlangıç yükleme + 2 kez daha)
3 İÜ oksitosin idame dozu (3 İÜ L ⁻¹ , 100 mL saat ⁻¹ hızında)
3 Eğer hala uterus tonusu yetersizse diğer farmakolojik seçenekler düşünülür
(örneğin; ergonovin, karboprost, misoprostol)
İÜ: internasyonal ünite; İV: intravenöz

ise bu dozun göreceli olarak biraz daha fazla (ED90=2,99) olduğu gösterilmiştir (12, 13). Buradan yola çıkarak, eylemde olan ve olmayan gebelerde hem profilaktik hem de terapötik oksitosin dozlarıyla ilgili bir protokole gereksinim olduğu ortaya çıkmıştır. Böylece Tsen ve Balki (14) tarafından sezaryenle doğum için kanıta dayalı ve aynı zamanda hatırlanması kolay olan “Üçler Kuralı” başlıklı bir protokol yayınlanmıştır (Tablo 1).

Bu protokole göre oksitosin uygulanırken dikkat edilecek noktalar şunlardır:

- Başlangıç dozunun <5 İÜ olması
- Hızlı İV bolus verilmemesi
- Hızlı başlangıç infüzyon + yavaş idame infüzyonla uygulanması
- Serum fizyolojik veya laktatlı Ringer çözeltileri ile verilmesi
- Hipotonik sıvıyla verilmemesi, yoksa dilüsyonel hiponatremiyle sonuçlanacağı
- Halen efektif uterus kontraksiyonları yoksa farklı yollarla etkili diğer uterotoniklerin düşünülmesi önerilmektedir (14).

Uterus atonisine bağlı postpartum kanamalarda tercih edilen infüzyonla oksitosin uygulaması için ise İngiltere Kraliyet Obstetrik ve Jinekologlar Birliği (Royal College of Obstetricians and Gynecologists) No. 52 kılavuz ile 40 İÜ/500 mL kristalloid içinde 125 mL st⁻¹ olarak verilmesini önermektedir (15).

Plazmada oksitosinle yıkılan oksitosinin *in vivo* yarı ömrü 10-15 dk gibi kısa olsa da sezaryenlerde oksitosin uygulamasından sonra maternal, fetal ve neonatal birtakım advers etkiler gözlenir (Tablo 2) (16). Annede en sık gözlenen kardiyovasküler yan etkilerden hipotansiyon ve taşikardi doza bağlıdır. Koroner vazokonstriksiyon ve miyokard iskemisi ST segment değişikliği ile kendini göstermektedir. Spinal anestezi ile yapılan elektif sezaryenlerde vektör kardiyografi/holter monitörizasyonu ile 10 İÜ İV bolus oksitosinle ST depresyonu izlenmiştir (17, 18).

Tablo 2. Oksitosinin yan etkileri (advers etkileri)

Maternal	Fötal
Aritmi	Kontraksiyon sıklığına bağlı SaO ₂ 'de azalma
Hipotansiyon	Neonatal
Taşikardi	Nöbet
Miyokard iskemisi	Hiperbilirubinemi
Bulantı-kusma	Retina kanaması
Baş ağrısı	
Uterus hiperstimülasyonu	
Vazopressine yapısal benzerliğine bağlı yüksek dozlarda nadir de olsa su retansiyonu, hiponatremi, nöbet, koma	

Oksitosin ile ilgili *in vitro* ve *in vivo* araştırmalarda uterus kasında oksitosin reseptör desensitizasyonu bildirilmiştir. Travay indüksiyonu için yüksek doz oksitosin kullanımına rağmen atoniye bağlı kanamanın devam ettiği ya da arttığı gözlenmiştir. Bu durumun oksitosin reseptörlerinde zaman ve konsantrasyon bağımlı desensitizasyon gelişmesinden kaynaklandığı ve postpartum yüksek doz oksitosinin de yine akut reseptör desensitizasyonu sonucu uterus kasını oksitosine yanıtız hale getirmesiyle açıklanmıştır (19, 20).

Tip pratiğinde herhangi bir protokolün etkin bir şekilde uygulanması ancak multidisipliner bir yaklaşımla sağlanabilir. O nedenle öncelikle biz anestezi uzmanları oksitosinle ilgili güncel kanıtları bilmek ve bu kanıtları yaygın şekilde paylaşarak farkındalığı artırabiliriz. Ayrıca ülke bazında sezaryenlerde akılcı oksitosin kullanımı sağlamak amacıyla da Türkiye Jinekoloji ve Obstetrik Derneği (TJOD) ile işbirliği yaparak bu konuya dikkat çekilmesine gereksinim olduğunu düşünüyoruz.

Hakem değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Yazar Katkıları: Fikir - B.G., A.T.T.; Tasarım - B.G.; Denetleme - B.G., A.T.T.; Kaynaklar - A.T.T.; Malzemeler - B.G., A.T.T.; Veri toplanması ve/veya işlemesi - B.G., A.T.T.; Analiz ve/veya yorum - B.G.; Literatür taraması - A.T.T., B.G.; Yazıyı yazan - B.G., A.T.T.; Eleştirel İnceleme - B.G., A.T.T.; Diğer - B.G., A.T.T.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Author Contributions: Concept - B.G., A.T.T.; Design - B.G.; Supervision - B.G., A.T.T.; Funding - A.T.T.; Materials - B.G., A.T.T.; Data Collection and/or Processing - B.G., A.T.T.; Analysis and/or Interpretation - B.G.; Literature Review - A.T.T., B.G.; Writer - B.G., A.T.T.; Critical Review - B.G., A.T.T.; Other - B.G., A.T.T.

Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.

Financial Disclosure: The authors declared that this study has received no financial support.

Kaynaklar

1. TARK 2011 Scientific Programme TARD. The website:<http://www.tard.org.tr/tark2011/eng/?bolum=programme>
2. Rejyonel Anestezi Derneği. The website:http://www.rad.org.tr/Preeklampsi_PBL.pptx
3. KONU-TARD. The website:<http://www.tard.org.tr/tark2014/program.pdf>
4. Arthur P, Taggart MJ, Mitchell BF. Oxytocin and parturition: a role for increased myometrial calcium and calcium sensitization? *Front Biosci* 2007; 12: 619-33. [\[CrossRef\]](#)
5. Why Mothers Die. The Confidential Enquiries into Maternal Deaths in the United Kingdom 1997-1999. London: RCOG Press; 2001.
6. Dyer RA, van Dyk D, Dresner A. The use of uterotonic drugs during cesarean section. *Int J Obstet Anesth* 2010; 19: 313-9. [\[CrossRef\]](#)
7. Thomas JS, Koh SH, Cooper GM. Haemodynamic effects of oxytocin given as i.v. bolus or infusion on women undergoing Caesarean section. *Br J Anaesth* 2007; 98: 116-9. [\[CrossRef\]](#)
8. Pinder AJ, Dresner M, Calow C, Shorten GD, O'Riordan J, Johnson R. Hemodynamic changes caused by oxytocin during caesarean section under spinal anaesthesia. *Int J Obstet Anesth* 2002; 11: 156-9. [\[CrossRef\]](#)
9. Formweb. FDA black box warnings. <<http://www.blackboxrx.com/app/display.php?id=277/>>; 2003 accessed 5.10.10.
10. Institute for Safe Medical Practices. High alert medications. <<http://www.ismp.org/>>; 2010 (accessed 1.11.10.)
11. Sarna MC, Soni AK, Gomez M, Oriol NE. Intravenous oxytocin in patients undergoing elective cesarean section. *Anesth Analg* 1997; 84: 753-6. [\[CrossRef\]](#)
12. Carvalho JZ, Balki M, Kingdom R, Windrim. Oxytocin requirements at elective cesarean delivery: a dose finding study. *Obstet Gynecol* 2004; 104: 1005-10. [\[CrossRef\]](#)
13. Balki M, Ronayne M, Davies S, Fallah S, Kingdom J, Windrim R, et al. Minimum oxytocin dose requirement after cesarean delivery for labor arrest. *Obstet Gynecol* 2006; 107: 45-50. [\[CrossRef\]](#)
14. Tsen LC, Balki M. Oxytocin protocols during cesarean delivery: time to acknowledge the risk/benefit ratio? *Int J Obstet Anesth* 2010; 19: 243-5. [\[CrossRef\]](#)
15. Green-top Guideline No. 52 - Rco.org.uk. The website <https://www.rcog.org.uk/en/guidelines-research-services/guidelines/gtg52>
16. Dyer RA, Butwick AJ, Carvalho B. Oxytocin for labour and caesarean delivery: implications for the anaesthesiologist. *Curr Opin Anesthesiol* 2011; 24: 255-61. [\[CrossRef\]](#)
17. Svanstorm MC, Biber B, Hanes M, Johansson G, Naslund U, Balfors EM. Signs of myocardial ischaemia after injection of oxytocin: a randomized double-blind comparison of oxytocin and methylethylmeprobamate during Caesarean section. *Br J Anaesth* 2008; 100: 683-9. [\[CrossRef\]](#)
18. Jonsson M, Hanson U, Lidell C, Norden-Lindeberg S. ST depression at caesarean section and the relation to oxytocin dose. A randomised controlled trial. *Br J Obstet Gynecol* 2010; 117: 76-83. [\[CrossRef\]](#)
19. Balki M, Cristian AL, Kingdom J, Carvalho B. Oxytocin pretreatment of pregnant rat myometrium reduces the efficacy of oxytocin but not of ergonovine maleate or prostaglandin F 2 alpha. *Reprod Sci* 2010; 17: 269-77. [\[CrossRef\]](#)
20. Grotegut CA, Paglia MJ, Johnson LN, Thames B, James AH. Oxytocin exposure during labor among women with postpartum hemorrhage secondary to uterine atony. *Am J Obstet Gynecol* 2011; 204: 56.e1-6.