

# SEZARYEN DOĞUM SONRASINDA POSTPARTUM HEMORAJİNİN ÖNLENMESİNDE UYGULANAN KARBETOSİN VE OKSİTOSİNİN ETKİNLİĞİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

## *Comparison of the Efficacy of Carbetocin and Oxytocin to Prevent Postpartum Hemorrhage After Cesarean Delivery*

Ramazan BÜLBÜL<sup>1</sup>, Mehmet Murat IŞIKALAN<sup>2</sup>, Ali ACAR<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Aksaray Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, AKSARAY, TÜRKİYE  
<sup>2,3</sup>Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum A.D., KONYA, TÜRKİYE

### ÖZ

**Amaç:** Bu çalışmanın amacı rejyonal anestezi altında elektif sezaryen ile doğum yapan hastalarda postpartum karbetosin ile oksitosin uygulamasının tahmini kanama miktarı, ek oksitosin ihtiyacı ve hemoglobin değerleri üzerindeki etkisini karşılaştırmaktır.

**Gereç ve Yöntemler:** Çalışmamız 2017 Ocak ile 2019 Eylül tarihleri arasında hastanemizde rejyonal anestezi altında elektif sezaryen operasyonu ile doğum yapan ve karbetosin uygulanan hasta grubu (vaka grubu) ile, oksitosin uygulanan (kontrol grubu) kadınlar arasında retrospektif olarak yapıldı. Çalışmaya 37 ile 40 gebelik haftaları arasındaki rejyonal anestezi altında elektif sezaryen doğum gerçekleştirilen, postpartum kanama açısından düşük riskli tekil gebe kadınlar dahil edildi. Hastalar, doğum öncesi ve sonrası tahmini kanama miktarı, ek oksitosin ihtiyacı ve hemoglobin değerleri bakımından karşılaştırıldı.

**Bulgular:** Karbetosin ve oksitosin gruplarının tahmini perioperatif kanama miktarları sırasıyla 600±328 cc ve 541±215 cc olarak saptandı (p=0.713). Her iki grupta hemoglobin düşüşü ve ek uterotonik ihtiyacı bakımından da anlamlı fark saptanmadı (Sırasıyla; p=0.65, p=0.69).

**Sonuç:** Kanama riski yüksek olmayan hasta grubunda, daha düşük maliyetli olması ve çalışmalarda benzer etkinlik göstermesi nedeniyle oksitosinin hala ilk seçenek olarak kullanılması uygun gözükmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Karbetosin, oksitosin, postpartum kanama, sezaryen

### ABSTRACT

**Objective:** This study aimed to compare the effect of postpartum carbetocin and oxytocin administration on the estimated amount of bleeding, need for additional oxytocin and alteration of hemoglobin levels in patients undergoing elective cesarean section under regional anesthesia.

**Material and Methods:** This study was performed retrospectively between January 2017 and September 2019 in women who delivered by elective cesarean section under regional anesthesia and were administered carbetocin (study group) or oxytocin (control group). Singleton pregnant women at low risk for postpartum hemorrhage who underwent elective cesarean section under regional anesthesia between 37 and 40 weeks of gestation were included in the study. Patients were compared in terms of the estimated amount of bleeding before and after delivery, the need for additional oxytocin and hemoglobin values.

**Results:** Perioperative estimated bleeding amounts of carbetocin group and oxytocin group were 600±328 cc and 541±215 cc, respectively (p=0.713). There was no significant difference in hemoglobin decrease and additional uterotonic requirement in both groups (p=0.65, p=0.69, respectively).

**Conclusion:** It seems appropriate to use oxytocin as the first choice in patients with low risk of bleeding, because of its lower cost and similar efficacy in studies.

**Keywords:** Cesarean section, carbetocin, oxytocin, postpartum hemorrhage



Yazışma Adresi / Correspondence:

Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum A.D., KONYA, TÜRKİYE

Tel / Phone: +90 505 6167184

Geliş Tarihi / Received: 10.07.2020

ORCID NO: <sup>1</sup>0000-0003-3321-3718, <sup>2</sup>0000-0002-5766-7063

Dr. Mehmet Murat IŞIKALAN

E-posta / E-mail: muratisikalan@gmail.com

Kabul Tarihi / Accepted: 21.12.2020

<sup>3</sup>0000-0001-6478-2206

## GİRİŞ

Postpartum kanama (PPK), hem vajinal hem de sezaryen doğumun potansiyel olarak yaşamı tehdit edici bir komplikasyondur. PPK özellikle gelişmekte olan ülkelerde maternal morbidite ve mortaliteye katkıda bulunan en önemli faktörlerden biri olup, tüm dünyadaki maternal ölümlerin dörtte birini oluşturmaktadır (1). Tüm doğumların yaklaşık %6'sında PPK oluşmaktadır. PPK, yönetiminde kayda değer bir iyileşme olmasına rağmen hala dünyadaki tüm anne ölümlerinin önemli bir nedenidir (2). Sezaryen PPK için kabul edilmiş bir risk faktörüdür. Son dört yılda sezaryen doğum oranları gelişmiş ülkelerde %20-30'a, ülkemizde ise %51.9'a yükselmiştir (2-4). Geleneksel olarak PPK, vajinal doğumdan sonra 500 mL'yi veya sezaryen doğumdan sonra 1000 mL'yi geçen kan kaybı olarak tanımlanmıştır. Amerikan Obstetri ve Jinekoloji Cemiyeti, PPK tanısında farklı kriterlerin kullanılmasını önermiştir (5). Bunlara %10'dan daha fazla bir hematokrit düşüşü, kan transfüzyonu ihtiyacı ve hemodinamik dengesizlik dahildir (6,7).

PPK'nın en sık nedeni uterin atonidir. Bu nedenle, doğumun 3. evresinin aktif yönetimi ve özellikle uterotonik ajanların profilaktik kullanımı beklenen kanama insidansını anlamlı derecede azaltmakta anahtar rol almaktadır (8). PPK kontrolünde profilaktik amaçlı en yaygın kullanılan uterotonik ajan olan oksitosin, hem sezaryen hem de vajinal doğumlardan sonra PPK'nın önlenmesinde tercih edilen ve etkinliği kanıtlanmış bir ilaçtır. Oksitosinin alternatifleri vardır, ancak yapılan çalışmalarda bir ilacın bir başkasına göre net bir üstünlüğü saptanmamıştır (9,10). Karbetosin ise intravenöz veya intramüsküler yoldan tek bir doz enjeksiyon halinde uygulanabilen uzun etkili bir sentetik oksitosin analogudur. Oksitosin ile karşılaştırıldığında, karbetosin, doğum sonrası uygulandığında daha uzun süreli uterus aktivitesi üretir.

Karbetosin iyi tolere edilir ve güvenlik profili oksitosininkine benzerdir (11).

Literatürde PPK profilaksisinde oksitosin veya karbetosin kullanımda farklı görüşler olması nedeniyle yaptığımız bu retrospektif çalışmada bu iki ilacın etkinliğini değerlendirmeyi amaçladık.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız retrospektif olarak tasarlanmış olup, üniversite etik kurulu tarafından onaylanmıştır (Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi, İlaç ve Tıbbi Cihaz Dışı Araştırmalar Etik Kurulu, tarih: 22.11.2019; no: 2019/2185).

2019 Ocak ile 2019 Mayıs tarihleri arasında hastanemizde elektif sezaryen operasyonu ile doğum yapan hastaların dosyaları taranmıştır. Çalışmaya 37 ila 39 gebelik haftasında elektif koşullarda ve rejyonel anestezi altında alt segment transvers kesi ile sezaryen operasyonu uygulanan hastalar dahil edilmiştir. Plasenta previa/akreata ve plasenta dekolmanı tespit edilmiş 9 hasta; çoğul gebeliği bulunan 12 hasta; myoma uteri olan 10 hasta; kanama diyatezi olan, aspirin veya düşük molekül ağırlıklı heparin kullanan 23 hasta; kardiyak hastalığı olan 2 hasta; karaciğer, böbrek veya endokrin hastalığı olan 14 hasta; kronik hipertansiyon olan 14 hasta ve Tip 1 veya Tip 2 diyabet hastalığı olan 9 hasta çalışmaya dahil edilmemiştir. Ayrıca sonradan genel anesteziye dönen 7 hasta çalışma dışı bırakılmıştır. Tüm vakalarda plasenta kord traksiyonu ve uterin masaj yapılarak çıkartılmıştır. PPK profilaksisi için karbetosin (*Pabal®*, *Ferring GmbH, Almanya*) uygulanan hasta grubu (vaka grubu) ile, oksitosin (*Synpitan Forte®*, *Deva ilaç, Türkiye*) uygulanan hasta grubu (kontrol grubu) oluşturulmuştur. Plasentanın çıkarılmasından hemen sonra 10 IU intravenöz hızlı infüzyon sonrası postpartum 2. saate kadar toplam 20 IU oksitosin uygulanan hastalar (infüzyon şeklinde) ile plasenta çıkarıldıktan sonra 100 mikrogram tek doz karbetosin uygulanan ve aynı

operatör (A.A) tarafından operasyon yapılan toplam 80 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Profilaksidede kullanılacak ilaç seçimi (oksitosin veya karbetosin) için hastalara ilaçların maliyeti ve faydaları anlatılmış ve seçim hastalara bırakılmıştır. Karbetosin geri ödeme kapsamında olmadığı için bu ilacın maliyeti hastalar tarafından karşılanmıştır. İlaçlar hastalara plasenta çıkarıldıktan sonra anestezi tarafından uygulanmıştır. Postpartum dönemde uterus tonusu yeterli olmayan hastalara ek uterotonik verilmiştir. Postpartum 24 saat içerisinde ek uterotonik verilip verilmediği (ergot alkaloidleri, misoprostol vs) kaydedilmiştir. Hastalar tahmini kanama miktarı, ek oksitosin ihtiyacı ve hemoglobin değerleri bakımından değerlendirilmiştir. Hastaların tahmini kanama miktarı operasyon kayıtları incelenerek daha önce Stafford ve arkadaşları tarafından tanımlanmış olan bir yöntemle hesaplanmıştır. Bu yöntemde tahmini kanama miktarı, tahmini gebelik kan hacmi ile tahmini kan kaybı yüzdesinin ( $\{preoperatif hematokrit - postoperatif hematokrit\} / preoperatif hematokrit$ ) çarpılmasıyla elde edilmiştir (12).

*İstatistik:* İstatiksel analiz için toplanan tüm veriler *Statistical Package for the Social Sciences*, sürüm 23, SPSS Inc., Chicago, IL (SPSS) ile analiz edildi. Her iki grubun değerlerinin normal dağılım gösterip göstermediği Kolmogorov Smirnov testi ile değerlendirildi. Normal dağılıma uyan veriler Student T testi ile karşılaştırırken, normal dağılıma uymayan veriler için Mann Whitney U testi kullanıldı. P değeri 0,05 altında olan değerler anlamlı olarak tanımlandı.

## BULGULAR

Çalışmada karbetosin alan hasta grubu (n=40) ve oksitosin alan hasta grubu (n=40) olmak üzere iki grup değerlendirildi. Her iki grubun yaş, parite, preoperatif hemoglobin değerleri, geçirilmiş sezaryen sayıları ve doğum kiloları, beden kitle indeksleri ve gelir düzeylerini içeren demografik verileri arasında anlamlı fark saptanmadı (Sırasıyla; p=0.637, p=0.083, p=0,379, p=0.204, p=0,746, p=0.789, p=0.532) (Tablo 1).

**Tablo 1:** Gruplar arası demografik verilerin ve hemoglobin değerlerinin karşılaştırılması

|                                | Karbetosin grubu (n=40) | Oksitosin Grubu (n=40) | p değeri |
|--------------------------------|-------------------------|------------------------|----------|
| Yaş (yıl)*                     | 29.27 ± 5.80            | 28.20 ± 5.96           | 0.637    |
| Vücut Kitle indeksi(kg/m2) *   | 28.42 ± 4.55            | 29.26 ± 4.36           | 0.789    |
| Parite**                       | 1 (0-3)                 | 2 (1-4)                | 0.083    |
| Preoperatif Hb değeri(g/dL) *  | 11.77 ± 1.17            | 11.91 ± 1.25           | 0,379    |
| Doğum ağırlığı (g) *           | 2685 ± 676              | 2930 ±630              | 0,746    |
| Geçirilmiş sezaryen Sayısı *** | 8 (20)                  | 13 (32.5)              | 0.204    |
| Nullipar***                    | 18 (45)                 | 13 (32.5)              | 0.251    |
| Multipar***                    | 22 (55)                 | 27 (67.5)              |          |
| Gelir seviyesi ***             |                         |                        |          |
| Düşük                          | 20 (50)                 | 16 (40)                |          |
| Orta                           | 16 (40)                 | 21 (52.5)              | 0.532    |
| Yüksek                         | 4 (10)                  | 3 (7.5)                |          |

Hb: hemoglobin Veriler ortalama  $\pm$  standart sapma\*, ortanca (interquartile range) \*\* veya sayı (%) \*\*\* olarak ifade edilmiştir

**Tablo 2:** Gruplar arasındaki peroperatif sonuçların karşılaştırılması

|   | Karbetosin grubu (n=40) | Oksitosin Grubu (n=40) | p değeri |
|---|-------------------------|------------------------|----------|
| Tahmini kanama miktarı (mL)*                | 600 $\pm$ 328           | 541 $\pm$ 215          | 0.713    |
| Ek oksitosin ihtiyacı**                     | 4 (10)                  | 3 (7.5)                | 0.69     |
| Hb düşüşü (g/dL) *                          | 1.26 $\pm$ 0.58         | 1.15 $\pm$ 0.55        | 0.461    |
| %10 dan fazla Hb düşüşü olan hasta sayısı** | 21 (52.5)               | 19 (47.5)              | 0.655    |

Hb: hemoglobin Veriler ortalama  $\pm$  standart sapma\*, veya sayı (%) \*\* olarak ifade edilmiştir

Karbetosin grubu ve oksitosin grubunun perioperatif kanama miktarları sırasıyla 600 $\pm$ 328 cc ve 541 $\pm$ 215 cc olarak saptandı (p=0.713). Her iki grupta hemoglobin düşüşü ve ek uterotonik ihtiyacı bakımından anlamlı fark saptanmadı (Sırasıyla; p=0.461, p=0.69) (Tablo 2).

Karbetosin grubunda 2 (%5), oksitosin grubunda ise 1 (%2.5) hastaya kan transfüzyonu yapıldı (p=0.556).

## TARTIŞMA

Bu çalışmada rejyonal anestezi ile elektif sezaryen doğum yapan kadınlarda profilaksi amacıyla verilen karbetosin ve oksitosin; peripartum kanama miktarı, hemoglobin düşüşü ve ek uterotonik ihtiyacı açısından karşılaştırıldı. Gruplar arasında anlamlı bir fark tespit edilmedi.

Bu çalışma, ülkemizde karbetosin ve oksitosinin postpartum kanama profilaksini karşılaştıran ilk çalışma olma niteliği taşımaktadır. 2014 yılında yapılan bir çalışmada yüksek doz oksitosin ile karşılaştırıldığında, düşük dozda karbetosinin, hem daha yüksek amplitud hem de kontraksiyon sıklığı bakımından uterin aktivite üzerinde daha uzun süreli bir etkiye sahip olduğu belirtilmiştir (13). Son dönemlerde yapılan çalışmalarda PPK' nın önlenmesi ve terapötik uterotonik gereksinimini azaltmak için

elektif sezaryen doğumlarda sürekli oksitosin infüzyonu yerine karbetosin kullanımının bireyselleştirilmesi gerektiği öne sürülmüştür (14,15).

2017 yılında, elektif veya acil sezaryen ile doğum yapan 1500 kadın üzerinde yapılan bir metaanalizde karbetosin kullanımının postpartum kanama olaylarını azalttığı belirtilmiştir. Ancak bu çalışmada acil ve elektif sezaryenler bir arada değerlendirilmiş ve subgroup analizi yapılmamıştır. Mevcut çalışmada bu çalışmadan farklı olarak, 10 IU oksitosin kullanımı analiz edilmiştir (16).

Kanada'da rejyonal anestezi altında elektif sezaryen yapılan 694 hastanın değerlendirildiği çok merkezli bir çalışmada karbetosin ile oksitosin infüzyonu ek uterotonik ihtiyacı bakımından karşılaştırılmış ve tek doz karbetosinin oksitosin infüzyonundan daha etkili olduğu belirtilmiştir (17). Bu sonuç bizim çalışmamızla çelişmektedir ancak bu çalışmada oksitosin bizim çalışmamızdan farklı dozlarda ve farklı şekilde (5 IU bolus ve 10 IU infüzyon olmak üzere toplam 15 IU) verilmiştir.

Attilakos ve ark. 2010 yılında elektif ve acil sezaryen doğum yapan 377 kadın üzerinde yaptıkları bir çalışmada karbetosinin, azaltılmış ek uterotonik kullanımı ile ilişkili olduğunu belirtmişlerdir. Bu çalışmada bizim çalışmamızdan farklı olarak daha

düşük doz oksitosin (5 IU) kullanılmıştır. Ayrıca bu çalışmada elektif ve acil sezaryen doğumlar bir arada değerlendirilmiştir (18). Sadece elektif sezaryen yapılan hastalar üzerinde yapılan bir başka çalışmada 100 µg karbetosinle 5 IU oksitosin karşılaştırılmış ve karbetosinin oksitosin infüzyonuna göre daha az uterotonik kullanılmasıyla ilişkili olduğunu belirtilmiştir (17). Ancak hemoglobin düşüşü ve postpartum kanama oranlarında anlamlı bir fark bulunmamıştır. Epidural anestezi altında elektif sezaryen yapılan 57 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada, tek doz 100 mikrogram intravenöz karbetosin enjeksiyonu ile standart sürekli oksitosin infüzyonun karşılaştırılmıştır. Her iki grup arasında ortalama perop kanama miktarları arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Ancak bizim çalışmamızdan farklı olarak karbetosin alan grupta ek uterotonik ihtiyacı daha az bulunmuştur (19). Bu çalışmalarda karbetosin kullanan hastalarda ek uterotonik ihtiyacının oksitosine göre daha az olduğu belirtilmiştir.

El Behery ve ark.nın yaptıkları bir çalışmada acil sezaryen operasyonu geçiren obez nullipar hastalar incelenmiştir. Bu hasta grubunda postpartum kanamanın önlenmesi ve yeterli uterin tonusun sağlanması için tek doz 100 µg IV karbetosinin, IV oksitosin infüzyonundan daha etkili olduğu rapor edilmiştir (20). Anılan çalışmalardaki sonuçlar mevcut çalışmayla uyuşmamaktadır. Mevcut çalışmada karbetosin grubu ve oksitosin grubu arasında ek oksitosin ihtiyacı bakımından bir fark bulunmamıştır.

Borruto ve ark. postpartum kanama profilaksisinde karbetosin ve oksitosinin birbirlerine üstünlükleri olmadığını belirtmişlerdir. Anılan çalışmada iki saatlik bir oksitosin infüzyonu ile tek doz karbetosin karşılaştırılmış ve hem elektif hem de acil sezaryen doğumlar dahil edilmiştir (21). Uterin tonusun korunmasında, ek uterotonik ihtiyacında ve kan kaybının sınırlandırılmasında oksitosinin, karbetosin kadar etkili olduğu sonucuna varılmıştır. Ayrıca Whigham ve ark.nın 2016 yılında 114 kadın üzerinde

yaptıkları bir çalışmada; oksitosin ve karbetosinin ek uterotonik ihtiyacı, tahmini kan kaybı, hemoglobin düşüşü ve kan transfüzyonu ihtiyacı bakımından benzer etkilere sahip olduğunu ve oksitosin yerine karbetosin kullanılmasının bir yararı olmadığını rapor etmişlerdir (22). Bu çalışmalar bizim çalışmamızdaki sonuçları desteklemektedir.

Yakın zamanda yapılan bir meta analizde sadece sezaryen yapılan hastalar üzerinde yapılan 7 çalışma incelenmiş ve oksitosin yerine karbetosin kullanıldığında postpartum hemoraji, ek uterotonik ihtiyacı ve transfüzyon oranlarının anlamlı olarak düştüğü belirtilmiştir (23). Bizim çalışmamızda ise bir fark saptanmamıştır.

Bu çalışmaların çoğunda mevcut çalışmada araştırdığımız toplam 30 IU oksitosinden daha düşük dozlar kullanılmıştır. Mevcut çalışmada oksitosinin karbetosin kadar etkin olmasının nedeni bu farklılık olabilir. Ancak daha önce Tita ve ark.nın yaptıkları bir çalışmada 80 IU oksitosinin 10 IU oksitosine göre ek uterotonik ihtiyacı azalttığı ve hematokrit değerlerinde %6 veya daha fazla düşüş sağladığı belirtilmiştir. Ancak 10 IU ile karşılaştırıldığında, 80 IU veya 40 IU profilaktik oksitosinin 1 saat boyunca 500 ml mayi ile uygulandığında doğum sonrası kanamayı azaltmadığı belirtilmiştir (24). Ancak bu çalışmalar vajinal doğum için yapılmıştır. Tüm bunların yanı sıra tek doz karbetosin 30 IU oksitosine göre maliyeti yaklaşık üç kat daha fazladır.

Bu çalışmanın sınırlamalarından en önemlisi, çalışmada kullanılan ek uterotonik ajanlar ayrı ayrı belirtilememiş ve bunların alt grup analizi yapılamamıştır. Ayrıca ek uterotonik başlama endikasyonlarında net standartlar tanımlanamamıştır. İlacın yan etki profilleri de analiz edilmemiştir.

Sonuç olarak, postpartum kanama riski yüksek olmayan hasta grubunda, daha düşük maliyetli olması ve çalışmalarda benzer etkinlik göstermesi nedeniyle

oksitosinin hala ilk seçenek olarak kullanılması uygun gözükmemektedir.

**Çıkar Çatışması:** Yazarların deklare edeceği çıkar çatışmaları yoktur.

**Etik Kurul Onam:** Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi, İlaç ve Tıbbi Cihaz Dışı Araştırmalar Etik Kurulu, tarih: 22.11.2019; no: 2019/2185)

## KAYNAKLAR

1. Khan KS, Wojdyla D, Say L, Gülmezoglu AM, Van Look PF. WHO analysis of causes of maternal death: a systematic review. *Lancet*. 2006;367(9516):1066-74.
2. Carroli G, Cuesta C, Abalos E, Gulmezoglu AM. Epidemiology of postpartum haemorrhage: a systematic review. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2008;22(6):999-1012.
3. Thomas J, Paranjothy S. RCOG Clinical Effectiveness Support Unit. The National Sentinel Caesarean Section Audit Report. London. UK: RCOG Press, 2001.
4. Santas G, Santas F. Trends of caesarean section rates in Turkey. *J Obstet Gynaecol*. 2018;38(5):658-62. Doi:10.1080/01443615.2017.1400525
5. Practice Bulletin No. 183: Postpartum Hemorrhage. *Obstet Gynecol*. 2017;130(4):e168-e86.
6. Jin B, Du Y, Zhang F, Zhang K, Wang L, Cui L. Carbetocin for the prevention of postpartum hemorrhage: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2016;29(3):400-7. Doi:10.3109/14767058.2014.1002394
7. Begley CM, Gyte GM, Devane D, McGuire W, Weeks A. Active versus expectant management for women in the third stage of labour. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015(3):CD007412. Doi:10.1002/14651858.CD007412.pub4.
8. Begley CM, Gyte GM, Devane D, McGuire W, Weeks A, Biesty LM. Active versus expectant management for women in the third stage of labour. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019(2):CD007412. Doi:10.1002/14651858.CD007412.pub5.
9. Kalafat E, Gokce A, O'Brien P, Benlioglu C, Koc A, Karaaslan O et al. Efficacy of carbetocin in the prevention of postpartum hemorrhage: a systematic review and Bayesian meta-analysis of randomized trials. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2019;1-14: Doi:10.1080/14767058.2019.1664463
10. Chong YS, Su LL, Arulkumaran S. Current strategies for the prevention of postpartum haemorrhage in the third stage of labour. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2004;16(2):143-50. Doi:10.1097/00001703-200404000-00008
11. Dansereau J, Joshi AK, Helewa ME, Doran TA, Lange IR, Luther ER et al. Double-blind comparison of carbetocin versus oxytocin in prevention of uterine atony after cesarean section. *Am J Obstet Gynecol*. 1999;180(3 Pt 1):670-6. Doi:10.1016/s0002-9378(99)70271-1
12. Stafford I, Dildy GA, Clark SL, Belfort MA. Visually estimated and calculated blood loss in vaginal and cesarean delivery. *Am J Obstet Gynecol*. 2008;199(5):519.e1-7.
13. Amsalem H, Aldrich CJ, Oskamp M, Windrim R, Farine D. Postpartum uterine response to oxytocin and carbetocin. *J Reprod Med*. 2014;59(3-4):167-73.
14. Gizzo S, Patrelli TS, Gangi SD, Carrozzini M, Saccardi C, Zambon A et al. Which uterotonic is better to prevent the postpartum hemorrhage? Latest news in terms of clinical efficacy, side effects, and contraindications: a systematic review. *Reprod Sci*. 2013;20(9):1011-9.

15. Manrique Muñoz S, Munar Bauzà F, Francés González S, Suescun López MC, Montferrer Estruch N, Fernández López de Hierro C. Actualización en el uso de uterotónicos. *Rev Esp Anesthesiol Reanim.* 2012;59(2):91-7. Spanish. Doi:10.1016/j.redar.2012.02.019.
16. van der Nelson HA, Draycott T, Siassakos D, Yau CWH, Hatswell AJ. Carbetocin versus oxytocin for prevention of post-partum haemorrhage at caesarean section in the United Kingdom: An economic impact analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2017;210:286-91.
17. Dansereau J, Joshi AK, Helewa ME, Doran TA, Lange IR, Luther ER et al. Double-blind comparison of carbetocin versus oxytocin in prevention of uterine atony after cesarean section. *Am J Obstet Gynecol.* 1999;180(3 Pt 1):670-6.
18. Attilakos G, Psaroudakis D, Ash J, Buchanan R, Winter C, Donald F et al. Carbetocin versus oxytocin for the prevention of postpartum haemorrhage following caesarean section: the results of a double-blind randomised trial. *Bjog.* 2010;117(8):929-36.
19. Boucher M, Horbay GL, Griffin P, Deschamps Y, Desjardins C, Schulz M et al. Double-blind, randomized comparison of the effect of carbetocin and oxytocin on intraoperative blood loss and uterine tone of patients undergoing cesarean section. *J Perinatol.* 1998;18(3):202-7.
20. El Behery MM, El Sayed GA, El Hameed AA, Soliman BS, Abdelsalam WA, Bahaa A. Carbetocin versus oxytocin for prevention of postpartum hemorrhage in obese nulliparous women undergoing emergency cesarean delivery. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2016;29(8):1257-60.
21. Borruto F, Treisser A, Comparetto C. Utilization of carbetocin for prevention of postpartum hemorrhage after cesarean section: a randomized clinical trial. *Arch Gynecol Obstet.* 2009;280(5):707-12.
22. Whigham CA, Gorelik A, Loughnan TE, Trivedi A. Carbetocin versus oxytocin to reduce additional uterotonic use at non-elective caesarean section: a double-blind, randomised trial. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2016;29(23):3866-9.
23. Voon HY, Suharjo HN, Shafie AA, Bujang MA. Carbetocin versus oxytocin for the prevention of postpartum hemorrhage: A meta-analysis of randomized controlled trials in cesarean deliveries. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2018;57(3):332-9. doi:10.1016/j.tjog.2018.04.002
24. Tita AT, Szychowski JM, Rouse DJ, Bean CM, Chapman V, Nothorn A et al. Higher-dose oxytocin and hemorrhage after vaginal delivery: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol.* 2012;119(2 Pt 1):293-300.