



Tíðni og áhættuþættir mikillar blæðingar eftir fæðingu einbura á Íslandi árin 2013-2018

Karen Sól Sævarsdóttir

**Ritgerð til B.S. gráðu
Háskóli Íslands
Læknadeild
Heilbrigðisvísindasvið**



HÁSKÓLI ÍSLANDS

Tíðni og áhættuþættir mikillar blæðingar eftir fæðingu einbura á Íslandi árin 2013-2018

Karen Sól Sævarsdóttir¹

Leiðbeinandi: Jóhanna Gunnarsdóttir^{1,2,3}

Meðleiðbeinendur: Kristjana Einarsdóttir^{1,3} og Ragnheiður Ingibjörg Bjarnadóttir^{1,2}

¹Læknadeild Háskóla Íslands, ²Kvennadeild Landspítalans, ³Miðstöð í lýðheilsuvísindum

Ritgerð til B.S. gráðu í læknisfræði

Læknadeild, Heilbrigðisvísindasvið

Háskóli Íslands

Maí 2020

Ritgerð þessi er til BS gráðu í læknisfræði og er óheimilt að afrita ritgerðina á nokkurn hátt nema með leyfi réttihafa.

© Karen Sól Sævarsdóttir 2020

Prentun: Svansprent

Ágrip

Tíðni og áhættuþættir mikillar blæðingar eftir fæðingu einbura á Íslandi árin 2013-2018

Karen Sól Sævarsdóttir¹, Jóhanna Gunnarsdóttir^{1,2,3}, Kristjana Einarsdóttir^{1,3}, Ragnheiður Ingibjörg Bjarnadóttir^{1,2}

¹Læknadeild Háskóla Íslands, ²Kvinnadeild Landspítalans, ³Miðstöð í Lýðheilsuvísindum

Inngangur: Blæðing eftir fæðingu er ein algengasta orsök mæðradauða í heiminum. Aukinni tíðni blæðingar eftir fæðingu hefur verið lýst víðsvegar á undanförunum árum. Samkvæmt skýrslum Fæðingaskráningar gæti slíkur aukning einnig hafa orðið á Landspítala, en tölur skýrslanna byggðu á greiningarkóða (O72). Óljóst var hvort sams konar skilgreining var notuð til greininga á blæðingunum með kóðanum yfir allt tímabilið, en samkvæmt núverandi verklagi á Landspítala skal skrá greiningarkóðann O72 þegar magn blæðingar fer yfir 500 ml. Markmið rannsóknarinnar var að kanna tíðni blæðingar eftir fæðingu einbura á Íslandi á árunum 2013-2018 og varpa ljósi á áhættuþætti mikillar blæðingar eftir fæðingu sem skilgreind var sem 1000 ml blæðing eða meira.

Efniviður og aðferðir: Rannsóknin var ferilrannsókn sem náði til 23.375 einburafæðinga á árunum 2013-2018. Gögn fengust úr Fæðingaskrá og útkoma rannsóknarinnar, blæðing eftir fæðingu, var skilgreind annars vegar út frá skráðu magni blæðingar í millílítrum (ml) og hins vegar út frá ICD-10 greiningarkóðum. Gerð var tvíkosta aðhvarfsgreining til þess að reikna leiðrétt gagnlíkindahlutfall (OR) og 95% öryggisbil fyrir tíðni blæðingarmagns > 500 ml og mikillar blæðingar (≥ 1000 ml) á árunum 2014-2018 borið saman við árið 2013. Einnig voru tengsl áhættuþátta við mikla blæðingu eftir fæðingu metin með því að reikna óleiðrétt og leiðrétt OR og 95% öryggisbil fyrir hvern áhættuþátt.

Niðurstöður: Tíðni blæðingar eftir fæðingu hækkaði á tímabilinu 2013-2018. Mikil aukning var á tíðni blæðingar þegar blæðing var skilgreind með greiningarkóðum en aukningin var minni þegar hún var skilgreind sem magn blæðingar yfir 500 ml og sem 1000 ml eða meira. Konur sem fæddu einbura árin 2017 (OR 1,39; ÖB 1,13-1,71) og 2018 (OR 1,38; ÖB 1,12-1,70) voru tæplega 40% líklegri til þess að blæða 1000 ml eða meira borið saman við konur sem fæddu árið 2013. Áhættuþættir sem reyndust hafa sterkustu tengslin við mikla blæðingu eftir fæðingu voru: Fylgjuulos (OR 7,55; ÖB 4,46-12,36), fyrirsæt og/eða inngróin fylgja (OR 5,31; ÖB 3,14-8,58), þungburar (OR 2,32; ÖB 1,85-2,89), rifa hátt í leggöngum eða legháls (OR 5,17; ÖB 3,75-7,01), bráðakeisaraskurður (OR 2,83; ÖB 2,36-3,38) og 3. eða 4. gráðu spangarrifa (OR 2,70; ÖB 2,09-3,45).

Ályktun: Tíðni blæðingar eftir fæðingu jókst á rannsóknartímanum bæði þegar skoðuð var tíðni blæðingarmagns > 500 ml og mikillar blæðingar. Lítið samræmi var á milli skráninga á greiningarkóðum annars vegar og skráðu magni blæðingar í millílítrum hins vegar og niðurstöður benda til þess að skráningu greiningarkóða fyrir blæðingar eftir fæðingu hafi verið ábótavant. Niðurstöður um áhættuþætti mikillar blæðingar eftir fæðingu voru að mestu í samræmi við erlendar rannsóknir.

Þakkir

Sérstakar þakkir fær Jóhanna Gunnarsdóttir fyrir frábæra handleiðslu, góð ráð og stuðning á rannsóknartímabilinu. Kristjana Einarsdóttir og Ragnheiður Ingibjörg Bjarnadóttir fá einnig sérstakar þakkir fyrir leiðsögn og gagnlegar ábendingar. Kærar þakkir fær Benedikt Þorri Sigurjónsson fyrir ráðgjöf og aðstoð við tölfræðiúrvinnslu. Bekkjarfélagar og kennarar við Kvennadeild Landspítala fá þakkir fyrir stuðning og góð ráð. Að lokum vil ég þakka Aroni Bjarnasyni og fjölskyldu minni fyrir ómetanlegan stuðning á rannsóknartímabilinu.

Efnisyfirlit

Myndaskrá	1
Töfluskrá	1
Listi yfir skammstafanir	2
1 Inngangur	3
1.1 Faraldsfræði	3
1.2 Lífeðlisfræði meðgöngu og þriðja stig fæðingar	4
1.3 Orsakir mikillar blæðingar eftir fæðingu	4
1.4 Fylgikvillar mikillar blæðingar eftir fæðingu	5
1.5 Áhættuþættir mikillar blæðingar eftir fæðingu	5
1.5.1 Áhættuþættir fyrir fæðingu	6
1.5.1.1 Hærrí aldur móður	6
1.5.1.2 Frumbyrjur	6
1.5.1.3 Fimm eða fleiri fyrri fæðingar	6
1.5.1.4 Fyrri keisaraskurður	6
1.5.1.5 Offita	7
1.5.1.6 Þungburi	7
1.5.1.7 Fyrirsæt fylgja	7
1.5.1.8 Vöðvahnútar í legi	7
1.5.2 Áhættuþættir í fæðingu	7
1.5.2.1 Framköllun fæðingar	8
1.5.2.2 Keisaraskurður	8
1.5.2.3 Langdregin fæðing	8
1.5.2.4 Áhaldafæðing	9
1.6 Breytingar á hópi fæðandi kvenna	9
1.7 Samantekt	9
2 Markmið	10
3 Efni og aðferðir	11
3.1 Gögn	11
3.1.1 Rannsóknarpýði	11
3.1.2 Útkoma	11
3.1.3 Breytur	12
3.2 Tölfræðileg úrvinnsla	12
3.3 Leyfi	13
4 Niðurstöður	14
4.1 Tíðni blæðingar eftir fæðingu einbura á árunum 2013-2018	14

4.1.1	Áhrif áhættupátta á tíðni mikilla blæðinga eftir fæðingu	15
4.1.2	Áhætta á blæðingarmagni > 500 ml við fæðingu einbura eftir fæðingarári	16
4.1.3	Áhætta á mikilli blæðingu við fæðingu einbura eftir fæðingarári	17
4.1.4	Tíðni blæðingar eftir fæðingu og aðgerða vegna þeirra eftir fæðingarári.....	18
4.2	Tengsl áhættupátta við mikla blæðingu eftir fæðingu.....	19
4.2.1	Áhættupættir sem þekktir eru fyrir fæðingu.....	19
4.2.2	Áhættupættir sem upp koma í fæðingu.....	20
5	Umræða.....	21
5.1	Helstu niðurstöður	21
5.1.1	Ósamræmi skráninga á magni blæðingar yfir 500 ml og greiningarkóða.....	21
5.1.2	Tíðni og áhætta á blæðingarmagni > 500 ml við fæðingu eftir fæðingarári	21
5.1.3	Tíðni og áhætta á mikilli blæðingu við fæðingu eftir fæðingarári.....	22
5.1.4	Áhættupættir mikillar blæðingar eftir fæðingu	22
5.1.4.1	Áhættupættir þekktir fyrir fæðingu	22
5.1.4.2	Áhættupættir sem upp koma í fæðingu	24
5.2	Styrkleikar og veikleikar.....	25
5.3	Ályktanir og næstu skref	25
	Heimildaskrá	27

Myndaskrá

Mynd 1. Tíðni blæðingar eftir fæðingu einbura á Íslandi á árunum 2013-2018.....	14
Mynd 2. Tíðni ≥ 1000 ml blæðingar eftir fæðingu á árunum 2013-2018, lagskipt eftir a) upphafi fæðingar, b) fyrri fæðingarsögu, c) fæðingarþyngd og d) aldri móður.....	15
Mynd 3. Líkur á > 500 ml blæðingu eftir fæðingu einbura á árunum 2014-2018.....	16
Mynd 4. Líkur ≥ 1000 ml blæðingu eftir fæðingu einbura á árunum 2014-2018.....	17

Töfluskrá

Tafla 1. Tíðni blæðingar eftir fæðingu og aðgerða vegna þeirra á árunum 2013-2018.....	18
Tafla 2. Áhættuþættir fyrir fæðingu og tengsl þeirra við mikla blæðingu eftir fæðingu.	19
Tafla 3. Áhættuþættir í fæðingu og tengsl þeirra við mikla blæðingu eftir fæðingu.	20

Listi yfir skammstafanir

BMI	Body Mass Index (líkamsþyngdarstuðull)
CI	Confidence interval (öryggisbil)
DIC	Disseminated intravascular coagulation
GMP	Grand multiparity
ICD-10	International Classification of Diseases and Health Related Problems, 10th revision
NCSP	Nomesco Classification of Surgical Procedures
OR	Odds Ratio (gagnlíkindahlutfall)
PPH	Postpartum Haemorrhage (blæðing eftir fæðingu)
WHO	World Health Organization (Alþjóðaheilbrigðismálastofnun)
ÖB	Öryggisbil

1 Inngangur

Blæðing eftir fæðingu (*e. postpartum haemorrhage, PPH*) er ein algengasta orsök mæðradauða á heimsvísu. Talið er að alvarlegar blæðingar eftir fæðingar valdi um fjórðung tilfella mæðradauða í heiminum, eða um 140.000 dauðsföll árlega. ¹ Blæðingum eftir fæðingar má skipta í tvo flokka eftir því hvenær þær eiga sér stað. Blæðing sem verður innan við sólarhring frá fæðingu kallast snemmbúin blæðing eftir fæðingu (*e. primary PPH*) en blæðing sem verður eftir að sólarhringur hefur liðið frá fæðingu kallast síðbúin blæðing eftir fæðingu (*e. secondary PPH*). ² Blæðing eftir fæðingu hefur verið skilgreind af Alþjóðaheilbrigðismálastofnun (*e. World Health Organization, WHO*) sem yfir 500 ml blóðtap fyrsta sólarhringinn eftir fæðingu. ³ Aukinni tíðni blæðingar eftir fæðingu hefur verið lýst undanfarin ár m.a. í Kanada, Ástralíu og Bandaríkjunum, en samkvæmt skýrslum Fæðingaskráningar hefur einnig orðið aukning á tíðni blæðinga eftir fæðingar á Landspítala. ^{4,5} Tíðnin var stöðug á árunum 2009 til 2014 en þá var blæðing eftir fæðingu greind eftir um 5% allra fæðinga á Landspítala. Síðan þá hefur tíðnin hækkað og var hún tæplega 19% árið 2017. Þessar tölur byggja á ICD-10 greiningarkóðanum O72 fyrir blæðingu eftir fæðingu, en samkvæmt gæðahandbók Landspítala skal skrá þann greiningarkóða ef blæðing eftir fæðingu fer yfir 500 ml. Vitað er að flestar heilbrigðar konur þola allt að 1000 ml blæðingu eftir fæðingu en þegar magnið er meira en það veldur það klínískum einkennum og getur haft alvarlegar afleiðingar. ⁶ Til þess að koma í veg fyrir slíka atburði er mikilvægt að þekkja áhættuþætti mikillar blæðingar eftir fæðingu og tryggja viðeigandi meðferð strax í kjölfar fæðingar. Þannig væri hægt að minnka líkur á alvarlegum fylgikvillum mikillar blæðingar eftir fæðingu. Markmið rannsóknarinnar var að kanna tíðni blæðinga eftir fæðingu einbura á Íslandi á árunum 2013-2018 og varpa ljósi á áhættuþætti mikillar blæðingar eftir fæðingu sem skilgreind var sem 1000 ml blæðing eða meira.

1.1 Faraldsfræði

Aukinni tíðni blæðingar eftir fæðingu hefur verið lýst víðsvegar um heim, m.a. í Kanada, Bandaríkjunum og Ástralíu. Tölur þessara rannsókna byggja allar á ICD greiningarkóðum fyrir blæðingu eftir fæðingu. Tíðni blæðingar eftir fæðingu í Kanada jókst um 23% á tímabilinu 1991 til 2004, eða frá 4.1% upp í 5.1%. Rannsókn sem gerð var á tíðni blæðingar eftir fæðingu í Bandaríkjunum á tímabilinu 1994 til 2006 sýndi fram á 26% aukningu, frá 2,3% árið 1994 upp í 2,9% árið 2006. Í Ástralíu jókst tíðnin um tæp 28% á 9 ára tímabili, frá 1994 til 2002. ^{5, 7-10} Erfitt er að bera saman tíðni blæðingar eftir fæðingu á milli landa og heimsálfa annars vegar vegna þess að skortur er á alþjóðlegri skilgreiningu á blæðingu eftir fæðingu og hins vegar vegna þess að misjafnar aðferðir eru notaðar til þess að meta magn blóðtaps, sem yfirleitt er vanmetið. ¹¹ Calvert og félagar gerðu tilraun til þess að meta tíðni blæðingar eftir fæðingu á heimsvísu með því að gera stóra safngreiningu (*e. meta-analysis*). ¹² Með því að skoða niðurstöður fjölda greina, sem birtar voru á tímabilinu 1997 til 2009, komust þeir að því að algengi ≥ 500 ml blæðingu eftir fæðingu var 10,8% (95% ÖB; 9,6-12,1) á heimsvísu. Algengi ≥ 1000 ml blæðingu eftir fæðingu á heimsvísu var lægra, eða 2,8% (95% ÖB; 2,4-3,2). Einnig var skoðað algengi ≥ 500 ml og ≥ 1000 ml blæðinga þar sem magn blæðinga var mælt en ekki áætlað sjónrænt. Þá reyndist algengi bæði ≥ 500 ml og ≥ 1000 ml blæðinga hærra sem styður fyrri

rannsóknir um að magn blóðtaps sé yfirleitt vanmetið. Niðurstöður rannsóknarinnar sýndu einnig að algengi ≥ 500 ml blæðinga var misjafnt á milli heimsálfa. Í Afríku var það hæst, 25,7%, en lægst í Eyjaálfu, 7,2%. Algengi ≥ 500 ml blæðinga eftir fæðingu í Evrópu var 12,7% sem er hlutfallslega hærra en algengi ≥ 500 ml blæðinga eftir fæðingu á heimsvísu. Algengi ≥ 1000 ml blæðingu reyndist einnig vera hæst í Afríku, 5,1%, en lægst í Asíu, 1,9%. Í Evrópu var algengi ≥ 1000 ml blæðingu 2,8%.¹²

1.2 Lífeðlisfræði meðgöngu og þriðja stig fæðingar

Þriðja stig fæðingar er skilgreint sem tímabilið frá fæðingu barns fram að fæðingu fylgju.¹³ Þriðja stig fæðingar er að meðaltali 5-10 mínútur, en getur tekið allt að 30 mínútur undir eðlilegum kringumstæðum.¹⁴ Í fylgjubeðnum liggja æðar móður sem áður sáu fóstri fyrir súrefni og næringu en þær eru umluktar vöðvafrumum. Oxýtósín veldur samdrætti á vöðvafrumum legveggisins sem leiðir til lokunar æða í fylgjubeði og blæðing frá legi minnkar.¹³ Á meðgöngu verða ýmsar breytingar á jafnvægi blóðstorkuferksins sem leiða til segahneigðar. Slíkar breytingar eru eðlilegar og til þess fallnar að koma í veg fyrir miklar blæðingar við og eftir fæðingu fylgju.¹⁵ Eðlilegt er að blæðing verði frá legi móður í kjölfar þriðja stigs fæðingar.¹³ Blæðingin stafar m.a. af því að á meðgöngu eykst blóðflæði til legsins, en fyrir meðgöngu fer innan við 1% af afköstum hjartans (*e. cardiac output*) til legsins en undir lok meðgöngu er það komið upp í 15%.¹⁶ Gharoro og félagar skoðuðu meðal blóðtap eftir fæðingu þar sem magn blóðtapsins var metið sjónrænt en þá var það að meðaltali 217 ± 197 ml eftir fæðingu um leggöng.¹⁷ Í annarri rannsókn var þetta einnig skoðað en þá var notast var við krómat-merkt rauð blóðkorn og kom í ljós að meðal blóðtap við fæðingu um leggöng sé yfir 500 ml.¹¹ Aðrar rannsóknir hafa sýnt að blóðtap við fæðingu með keisaraskurði sé að meðaltali 1000 ml.⁶

1.3 Orsakir mikillar blæðingar eftir fæðingu

Blæðingum eftir fæðingar má skipta í fjóra flokka eftir orsökum blæðingarinnar. Flokkarnir eru vöðvaspenna (*e. tone*), vefur (*e. tissue*), áverki (*e. trauma*) og blóðstorkutruflun (*e. thrombin*), en oft er vísað í þá sem T-in fjögur.^{18, 19} Samdráttarleysi í legi (*e. uterine atony*) tilheyrir floknum vöðvaspenna. Rannsóknir hafa sýnt að skortur á samdrætti í legi við og eftir fæðingu fylgju sé algengasta orsök mikillar blæðingar eftir fæðingu.^{10, 18, 20} Samdráttarleysi í legi verður til þess að æðar í fylgjubeðnum lokast ekki nægilega fljótt sem veldur mikilli blæðingu.¹⁹ Aðrar sjaldgæfari orsakir í þessum flokki eru fylgjulos (*e. placental abruption*) og leghverfa (*e. uterine inversion*).

Fylgja eða fylgjubiti sem situr eftir í legi og inngróin fylgja (*e. placenta accreta / increta / percreta*) tilheyra floknum vefur.¹⁸ Fylgja eða fylgjubiti sem situr eftir í legi eftir fæðingu hindrar samdrátt legsins sem veldur blæðingu.¹⁹ Inngróin fylgja er fylgja sem vex óeðlilega djúpt inn í legvegginn. Inngróin fylgja orsakast af fjarveru eðlilegs grunnfellibelgs (*e. decidua basalis*) sem oftast er tilkomið vegna örs á legi eftir skurðaðgerðir, t.d. keisaraskurð.^{21, 22}

Áverkar geta orsakað blæðingar eftir fæðingar en það geta verið áverkar í fæðingarvegi, skurðáverkar við framkvæmd keisaraskurða eða legbrestur, þ.e. þegar rifa kemur í leg.¹⁸ Áverkar í fæðingarvegi eru algengir eftir leggangafæðingu en dæmi um slíka áverka eru spangarrifur, rifur hátt í leggöngum og rifur í leghálsi.²³ Japönsk rannsókn skoðaði tengsl alvarlegra spangar- og leggangarifa

við blæðingu eftir fæðingu og reyndust konur sem hlutu annan hvorn áverkann vera tvöfalt líklegri til þess að hljóta mikla blæðingu eftir fæðingu en þær konur sem ekki hlutu áverka við fæðingu.²⁴

Blóðstorkutruflanir eru sjaldgæfar orsakir blæðinga eftir fæðingu.¹⁸ Blóðstorkutruflanir geta verið arfgengar og til staðar fyrir meðgöngu en dæmi um arfgenga blóðstorkusjúkdóma eru dreyrasyki (e. *hemophilia*) og von Willebrand sjúkdómur.²⁵ Dreifð blóðstorknun (e. *disseminated intravascular coagulation, DIC*) og blóðflögufæð eru dæmi um kvilla sem upp geta komið á meðgöngu eða í fæðingu. Dreifð blóðstorknun getur í sumum tilvikum viðhaldið asablæðingu.¹⁸ Við dreifða blóðstorknun virkjast stór hluti þeirra blóðflagna og storkupátta sem eru til staðar í blóðrásinni og taka þátt í myndun fjölda lítilla blóðsega. Þetta veldur mikilli fækkun á blóðflögum og ofnýtingu á storkupáttum í blóðrásinni sem leiðir til skertrar getu til myndunar blóðstorku, sem er mikilvægt lífeðlisfræðilegt viðbragð við blæðingum. Dreifð blóðstorknun á meðgöngu skerðir því getu líkamans til þess að koma í veg fyrir mikla blæðingu eftir fæðingu fylgju.²⁶

1.4 Fylgikvillar mikillar blæðingar eftir fæðingu

Blæðing eftir fæðingu er ekki einungis ein algengasta orsök mæðradauða í heiminum, heldur er það líka ein helsta orsök alvarlegra fylgikvilla sem geta leitt til sjúkdómsástands móður í kjölfar fæðingar.²⁷ Blæðing eftir fæðingu er ein algengasta meðgöngutengda innlagnarástæða kvenna á gjörgæsludeildir.²⁸ Í rannsókn sem gerð var í Frakklandi á árunum 2006-2009 var blæðing eftir fæðingu algengasta meðgöngutengda innlagnarástæða kvenna á gjörgæsludeildir. Þá var um 34% meðgöngutengdra innlagna kvenna vegna alvarlegra blæðinga eftir fæðingar.²⁹

Mikil blæðing eftir fæðingu getur leitt til blóðþurrðarlosts (e. *hemorrhagic shock*) sem einkennist af minnkuðum súrefnisflutningi og blóðflæði til líffæra.³⁰ Við alvarlegar blæðingar er algengt að dreifð blóðstorknun og lostástand komi upp, sem getur leitt til bráðrar nýrnabilunar eða fjölkerfabilunar í alvarlegustu tilfellunum.^{26, 27, 31}

Sheehan heilkenni er sjaldgæfur fylgikvilli mikillar blæðingar eftir fæðingu en það einkennist af vanstarfsemi heiladinguls. Mikil blæðing getur valdið skertu blóðflæði til heiladingulsins sem í versta falli leiðir til drepmyndunar. Talið er að eðlileg stækkun heiladinguls á meðgöngu valdi því að hann verði viðkvæmari fyrir drepmyndun. Helstu einkenni Sheehan heilkennis eru lágþrýstingur, höfuðverkur, þreyta og vandamál við brjóstagjöf.³²

1.5 Áhættuþættir mikillar blæðingar eftir fæðingu

Rannsóknir fyrri ára hafa varpað ljósi á ýmsa áhættuþætti blæðingar eftir fæðingu, en þrátt fyrir það hefur komið í ljós að ekki allar konur sem blæða mikið eftir fæðingu hafa þekktan áhættuþátt. Engu að síður er mikilvægt að þekkja helstu áhættuþætti blæðingar eftir fæðingu til þess að hægt sé að fyrirbyggja miklar blæðingar eftir fæðingu hjá þeim konum sem eru í aukinni áhættu. Konur sem teljast vera í aukinni áhættu á mikilli blæðingu eftir fæðingu ættu m.a. að fæða á stofnun þar sem fæðingarlæknir og svæfingalæknir eru á vakt og skurðstofa til staðar.¹⁶ Hægt er að skipta áhættuþáttum upp í áhættuþætti sem hægt er að bera kennsl á fyrir fæðingu og áhættuþætti sem koma fram í fæðingu.

1.5.1 Áhættuþættir fyrir fæðingu

Lýst hefur verið ýmsum áhættuþáttum blæðingar eftir fæðingu sem hægt er að bera kennsl á áður en fæðing fer fram. Þetta geta verið þættir sem einkenna móður eða sem tengjast meðgöngunni. Fyrri rannsóknir hafa m.a. sýnt að hækkandi aldur móður og BMI stuðull hennar, fjöldi fyrri meðganga og það hvort hún hafi áður gengist undir keisaraskurð tengist aukinni áhættu á blæðingu eftir fæðingu. Einnig hefur verið sýnt fram á tengsl fyrirsætrar fylgju, fæðingarþyngdar barns og sléttvöðvahnúta í legi við aukna áhættu á blæðingu eftir fæðingu. ^{18, 20, 33-35}

1.5.1.1 Hærri aldur móður

Hærri aldur fæðandi kvenna hefur verið tengdur við aukin vandamál á meðgöngu og við fæðingu. Blæðing eftir fæðingu er vaxandi vandamál en rannsóknir sem gerðar hafa verið á tengslum aldurs móður við blæðingu eftir fæðingu sýna ólíkar niðurstöður. Niðurstöður hafa sýnt að eldri mæður séu allt frá því að vera 1,1 sinnum líklegri til þess að hljóta blæðingu eftir fæðingu í það að vera tvisvar sinnum líklegri. ^{20, 33-35} Í sumum rannsóknum hefur ekki tekist að sýna fram á slík tengsl. ^{8, 36} Sennilega skýrist þessi breytileiki í niðurstöðum að einhverju leyti vegna ósamræmis í skilgreiningum bæði á eldri mæðrum og blæðingu eftir fæðingu. ³⁶ Misjafnt er hvort að „eldri mæður“ séu skilgreindar sem konur sem náð hafa 35 ára aldri eða 40 ára aldri. ^{20, 33, 35, 36}

1.5.1.2 Frumbyrjur

Konur sem ganga með og fæða barn í fyrsta sinn kallast frumbyrjur en konur sem hafa áður gengið með barn kallast fjölbyrjur. Mikill munur er á fyrstu fæðingu kvenna og síðari fæðingum þeirra er varðar fæðingarútkomur, en ýmis inngrip eru algengari meðal frumbyrja. ^{37, 38} Erlendar rannsóknir hafa meðal annars borið saman áhættu á blæðingu eftir fæðingu hjá frumbyrjum annars vegar og fjölbyrjum hins vegar. Í rannsókn Girault og félagar var gerð fjölpátta greining til þess að meta áhættuþætti blæðingar eftir fæðingu. Eftir að leiðrétt var fyrir inngripum með áhöldum, spangarrifum og fleiri þáttum voru frumbyrjur 1,5 sinnum líklegri til þess að hljóta blæðingu eftir fæðingu en fjölbyrjur sem ekki höfðu sögu um fyrri keisaraskurð. ³⁹ Safngreining Durmaz og félagar sýndi einnig fram á að frumbyrjur væru tæplega 1,4 sinnum líklegri til þess að hljóta blæðingu eftir fæðingu en fjölbyrjur. ⁴⁰

1.5.1.3 Fimm eða fleiri fyrri fæðingar

Konur sem hafa gengið með og fætt fimm eða fleiri börn (e. *grand multiparity, GMP*) hafa verið sagðar í aukinni áhættu á neikvæðum fæðingarútkomum, þar á meðal blæðingu eftir fæðingu. ^{20, 41} Kawakita og félagar gerðu afturskyggna rannsókn til þess að meta áhættuþætti mikillar blæðingar eftir fæðingu meðal kvenna sem fæddu með keisaraskurði á tímabilinu 2012-2017. Í ljós kom að konur með sögu um fimm eða fleiri fæðingar um fæðingarveg voru 5,34 sinnum líklegri til þess að hljóta mikla blæðingu eftir fæðingu en þær sem höfðu fætt sjaldnar um fæðingarveg. ⁴² Aðrar rannsóknir hafa þó ekki sýnt fram á að tengsl séu á milli þess að hafa fætt fimm sinnum eða oftar og að vera í aukinni áhættu á blæðingu eftir fæðingu. ^{43, 44}

1.5.1.4 Fyrri keisaraskurður

Eftir keisaraskurð myndast ör á legi móður sem hefur tengsl við auknar líkur á ýmsum kvillum tengdum meðgöngu og fæðingu. Fyrirsæt fylgja, inngróin fylgja og blæðing eftir fæðingu eru dæmi um

vandamál sem talin eru algengari meðal kvenna með sögu um fyrri keisaraskurð. ^{20, 45, 46} Áhættan á mikilli blæðingu eftir fæðingu meðal kvenna með sögu um fyrri keisaraskurð er aukin um 30% miðað við konur sem ekki hafa gengist undir slíka aðgerð. ^{20, 34}

1.5.1.5 Offita

Samkvæmt Alþjóðaheilbrigðismálastofnun er offita skilgreind sem líkamsþyngdarstuðull (BMI) ≥ 30 kg/m². ⁴⁷ Algengt er að rannsóknir notist við BMI stuðul sem skráður er við upphaf meðgöngu. Fyrri rannsóknir hafa sýnt að offita kvenna á meðgöngu auki áhættu á ýmsum kvillum tengdum meðgöngu og fæðingu, þar á meðal blæðingu eftir fæðingu. Talið er að konur sem eru með BMI ≥ 30 kg/m² séu 1,39 sinnum líklegri þess að blæða ≥ 1000 ml og ≥ 1500 ml eftir fæðingu en konur í kjörþyngd. ^{34, 48}

1.5.1.6 Þungburi

Þungburi (*e. macrosomia*) er nýburi sem hefur háa fæðingarþyngd. Yfirleitt er miðað við fæðingarþyngd ≥ 4000 grömm eða ≥ 4500 grömm, óháð meðgöngulengd. ⁴⁹ Há fæðingarþyngd hefur verið tengd við auknar líkur á ýmsum fæðingarútkomum. ⁵⁰ Blæðing eftir fæðingu er ein þeirra og hafa erlendar rannsóknir sýnt að blæðing eftir fæðingu sé líklegri meðal kvenna sem fæða þungbura en þeirra sem ekki fæða þungbura. ^{18, 20, 34} Niðurstöður rannsóknar Nyflot og félaga sýndu að konur sem fæddu þungbura (skilgreint sem fæðingarþyngd yfir 4500 grömm) voru tæplega 1,5 sinnum líklegri til þess að fá asablæðingu eftir fæðingu (≥ 1500 ml) en þær konur sem fæddu börn með lægri fæðingarþyngd. ¹⁸

1.5.1.7 Fyrirsæt fylgja

Fylgja sem hylur innra op leghálsins að hluta eða að fullu kallast fyrirsæt fylgja (*e. placenta praevia*). ⁵¹ Fyrirsæt fylgja er óalgengur meðgöngukvilli en talið er hún sé til staðar í fimm af hverjum 1000 meðgöngum, eða í 0,5% meðgangna. ⁵² Rannsóknir hafa sýnt að fyrirsæt fylgja tengist verulega auknum líkum á blæðingu eftir fæðingu. Konur með fyrirsæta fylgju eru taldar vera allt að 10 sinnum líklegri til þess að hljóta blæðingu eftir fæðingu miðað við konur sem ekki hafa fyrirsæta fylgju. ^{20, 34}

1.5.1.8 Vöðvahnútar í legi

Vöðvahnútar í legi (*e. uterine fibroid*) er algengur góðkynja æxlisvöxur sem er upprunninn í sléttvöðvavef legsins. Vöðvahnútarnir samanstanda af sléttvöðvavef og bandvef og geta þeir verið misjafnir að stærð, staðsetningu og fjölda. Vöðvahnútarnir eru ýmist staðsettir innan vöðvalags legsins (*e. intramural*), í ytri hluta legveggs (*e. subserous*) eða í innri hluta legveggs (*e. submucous*). ⁵³ Konur með vöðvahnúta í legi eru taldar vera í aukinni áhættu á blæðingu eftir fæðingu. ^{18, 20} Lam og félagar skoðuðu áhrif stærðar, staðsetningar og fjölda vöðvahnúta á blæðingu eftir fæðingu. Þá reyndist tíðni blæðingar eftir fæðingu hærrí meðal kvenna sem voru með vöðvahnút í neðri hluta legsins eða á legháls borið saman við konur með vöðvahnút annars staðar í leginu. Einnig jókst tíðni blæðingar eftir því sem vöðvahnúturinn var stærri. ⁵⁴

1.5.2 Áhættuþættir í fæðingu

Í fæðingu geta komið upp ýmis atvik sem auka áhættu á því að móðir hljóti mikla blæðingu eftir fæðingu. Helstu atvik sem áður hafa verið tengd við aukna áhættu á blæðingu eftir fæðingu eru framköllun fæðingar, langdregin fæðing, áhaldafæðing (fæðing með aðstoð sogklukka eða tanga) og

keisaraskurður. ^{18, 20, 55, 56} Slík atvik geta haft afgerandi áhrif á áhættu móður m.t.t. blæðingar eftir fæðingu og í sumum tilvikum gæti þurft að auka skammta af fyrirbyggjandi meðferð og samhæfa skjót viðbrögð ef blæðing fer yfir 1000 ml.

1.5.2.1 Framköllun fæðingar

Framköllun fæðingar er ferli þar sem legið er örvað í þeim tilgangi að koma fæðingu af stað. Fæðingu má framkalla með ýmsum hætti, t.d. með því að gefa verðandi móður prostaglandín og oxytósín en stundum nægir að rjúfa líknarbelginn til þess að framkalla fæðingarsótt. ⁵⁷ Sennilega hefur framköllun fæðingar lítil áhrif á fæðingarmáta þó slíkt hafi áður verið talið vandamál. ⁵⁸ Niðurstöður fyrri rannsókna hvað varðar blæðingu eftir fæðingu eru þó nokkuð misvísandi. Nokkrar rannsóknir hafa sýnt fram á að framköllun fæðingar auki líkur á blæðingu eftir fæðingu. ^{18, 33, 59, 60} Aftur á móti var gerð safngreining sem sýndi fram á að enginn munur væri á áhættu á blæðingu eftir fæðingu hjá mæðrum þar sem fæðingin var framkölluð og mæðrum þar sem fæðingarsótt hófst sjálfkrafa. ⁶¹ Oxytósín er einnig notað til þess að örva fæðingarsótt eftir að fæðing er hafin. ⁶² Afturskyggn ferilrannsókn sem gerð var í Sviss og náði yfir 22 ára tímabil sýndi fram á að notkun oxytósíns til örvunar fæðingarsóttar hefði tengsl aukna áhættu á blæðingu eftir fæðingu. ⁶³

1.5.2.2 Keisaraskurður

Keisaraskurði má flokka í valkeisaraskurði og bráðakeisaraskurði eftir því hve langur tími líður frá ákvarðanatöku og hvort að fæðingarsótt er hafin. Valkeisaraskurðir eru ákveðnir hið minnsta 8 klukkustundum áður en þeir eru framkvæmdir og fara fram áður en fæðingarsótt hefst. Allir aðrir keisaraskurðir teljast vera bráðakeisaraskurðir, þ.e. þeir sem eru framkvæmdir innan við 8 klukkustundir frá ákvarðanatöku eða eftir að fæðingarsótt er hafin. ⁶⁴ Konur sem fæða með keisaraskurði eru um 1,4 sinnum líklegri til þess að hljóta mikla blæðingu eftir fæðingu en þær sem fæða um fæðingarveg. ²⁰ Konur sem fóru í keisaraskurð eftir að fæðingarsótt hófst eru einnig líklegri til þess að hljóta blæðingu eftir fæðingu en konur sem fóru í valkeisaraskurð. ^{10, 18}

1.5.2.3 Langdregin fæðing

Framgangi fæðingar er venjulega fylgt eftir með mati á legháls og stöðu kollsins í grindinni. ⁶⁵ Fyrsta stig fæðingar er skilgreint sem tímabilið frá upphafi sóttar þangað til að leghálsinn hefur náð fullri útvíkkun. Fyrsta stigi fæðingar má síðan skipta frekar niður í forstigi (*e. latent phase*) sem varir þangað til að legháls nær 3-4 cm útvíkkun og virkt stig (*e. active phase*) sem tekur við af forstigi og varir þangað til að legháls nær fullri útvíkkun, 10 cm. Fyrsta stig fæðingar telst lengt ef útvíkkun legháls er minni en 1,2 cm/klst. hjá frumbyrjum eða 1,5cm/klst. hjá fjölbyrjum. ⁶⁵ Le Ray og félagar gerðu rannsókn þar sem þeir skoðuðu lengd virka stigsins og tengsl þess við blæðingu eftir fæðingu. Niðurstaðan var sú að marktækt aukin áhætta var á mikilli blæðingu eftir fæðingu þegar virka stigið var lengra en 6 klst borið saman við það þegar virka stigið varði í 2-4 klukkustundir. ⁵⁵

Annað stig fæðingar hefst þegar fullri útvíkkun er náð og lýkur með fæðingu barns. Annað stig fæðingar telst lengt ef fæðingu barns er ekki lokið eftir um 3 klst. hjá frumbyrjum eða um 2 klst. hjá fjölbyrjum, en ef móðir fær mænurótardeygingu lengjast tímamörkin. ⁶⁶ Niðurstöður nýlegrar rannsóknar sýndu fram á aukna áhættu á blæðingu eftir fæðingu með hverri klukkustund sem líður á öðru stigi fæðingar borið saman við annað stig sem varir í minna en klukkustund. ⁵⁶

1.5.2.4 Áhaldafæðing

Þegar framgangur fæðingar er tepptur á öðru stigi fæðingar getur stundum verið nauðsynlegt að ljúka fæðingu með notkun áhalda, þ.e. tanga eða sogklukku.⁶⁷ Flestum rannsóknum ber saman um að slík inngríp auki áhættu á blæðingu eftir fæðingu og virðist slík áhættuaukning vera meiri við tangarfæðingar en sogklukkufæðingar.^{18, 20, 34} Þegar áhöld eru notuð til aðstoðar við fæðingu er talið að móðir sé 1,5 sinnum líklegri til þess að hljóta mikla blæðingu eftir fæðingu borið saman við fæðingu þar sem ekki þurfti aðstoð áhalda.^{18, 20} Í rannsókn Davey og félaga reyndist notkun tanga í fæðingu valda því að konur voru tvisvar sinnum líklegri til þess að hljóta mikla blæðingu eftir fæðingu en notkun sogklukku olli því að konur voru tæplega 1,3 sinnum líklegri til að hljóta mikla blæðingu eftir fæðingu samanborið við fæðingar um fæðingarveg án aðstoðar áhalda.³⁴

1.6 Breytingar á hópi fæðandi kvenna

Breytingar hafa orðið á hópi fæðandi kvenna á síðustu áratugum. Þar má helst nefna hækkandi aldur og aukna líkamsþyngd. Síðustu áratugi hefur meðalaldur fæðandi kvenna á Íslandi hækkað.⁶⁸ Frá árinu 1973 til ársins 2018 hefur meðalaldurinn hækkað um tæp 5 ár eða frá 25,7 árum upp í 30,4 ár.⁶⁸ Meðalaldur frumbyrja hefur hækkað enn frekar eða frá 21,6 árum árið 1973 upp í 28,2 ár árið 2018.⁶⁸ Offita er ört vaxandi heilbrigðisvandamál og hefur konum í ofþyngd fjölgað um allan heim.⁶⁹ Konur á Íslandi eru engin undantekning frá þessari þróun en samkvæmt upplýsingum frá embætti landlæknis hefur orðið aukning á offitu á meðal 18 til 44 ára kvenna. Árið 2007 voru 19,7% kvenna með BMI ≥ 30 kg/m² en árið 2017 voru 26,8% kvenna á aldrinum 18 til 44 ára með BMI ≥ 30 kg/m².⁷⁰

1.7 Samantekt

Aukinni tíðni blæðingar eftir fæðingu hefur verið lýst víðsvegar um heiminn og upplýsingar frá Fæðingaskráningu benda til sambærilegrar þróunar hérlandis.^{4, 5} Tölur Fæðingaskráningar varðandi blæðingu eftir fæðingu byggja á gögnum frá Landspítala en aðrar heilbrigðisstofnanir á Íslandi hafa ekki gefið út tölulegar upplýsingar fyrir blæðingu eftir fæðingu. Samkvæmt gæðahandbók Landspítala skal viðeigandi ICD-10 kóði fyrir blæðingu eftir fæðingu skráður ef blæðing fer yfir 500 ml. Flestar heilbrigðar konur þola allt að 1000 ml blæðingu eftir fæðingu en meiri blæðing getur leitt til klínískra einkenna og jafnvel alvarlegra fylgikvilla sem geta varað til lengri eða skemmri tíma.⁶ Ýmsir þættir meðgöngu eða atvik í fæðingu hafa tengsl við auknar líkur á blæðingu eftir fæðingu, en sambandið hefur lítið verið skoðað á Íslandi. Til þess að koma í veg fyrir alvarlega fylgikvilla er mikilvægt að þekkja áhættuþætti mikillar blæðingar eftir fæðingu og tryggja viðeigandi meðferð strax í kjölfar fæðingar.

2 Markmið

Markmið rannsóknarinnar var að kanna tíðni blæðinga eftir fæðingu einbura á Íslandi á árunum 2013-2018 og varpa ljósi á áhættuþætti mikillar blæðingar eftir fæðingu sem skilgreind var sem 1000 ml blæðing eða meira.

Rannsóknarspurningar voru eftirfarandi:

- I. Var samræmi á milli greininga á blæðingu eftir fæðingu (ICD kóða O72) í Fæðingaskrá annars vegar og hins vegar skráðu magni blæðingar yfir 500 ml yfir tímabilið?
- II. Hefur tíðni blæðinga yfir 500 ml eftir fæðingu aukist með árunum og ef svo er, hvaða þættir gætu skýrt aukninguna?
- III. Hefur tíðni mikilla blæðinga eftir fæðingu (≥ 1000 ml) aukist með árunum og ef svo er, hvaða þættir gætu skýrt aukninguna?
- IV. Hverjir eru sjálfstæðir áhættuþættir fyrir mikla blæðingu eftir fæðingu (≥ 1000 ml), þegar áhættan er metin annars vegar fyrir fæðingu og hins vegar í eða strax eftir fæðingu?

3 Efni og aðferðir

3.1 Gögn

Rannsókn þessi var ferilrannsókn (e. *cohort study*) en notast var við gögn úr Fæðingaskrá embætti landlæknis. Fæðingaskrá inniheldur gögn um allar fæðingar á Íslandi frá og með árinu 1972, en skráningin hefur verið rafræn frá árinu 1981. Tilgangur Fæðingaskrár er að fylgjast með ýmsum atriðum sem tengjast fæðingum, s.s. fæðingartíðni og tíðni keisaraskurða, ásamt því að safna saman tölfraeðiupplýsingum sem notaðar eru til samanburðar við önnur lönd eða til vísindarannsókna.⁷¹ Fæðingaskrá inniheldur gögn sem tengjast meðgöngu, fæðingu, vandamálum í fæðingu, inngrípum og heilsu nýbura. Skráð er m.a. fæðingarstaður og stund, meðgöngulengd, fyrri fæðingar, fæðingarútkomur, meðferð í fæðingu, þyngd og lengd barna og sjúkdómsgreiningar.⁷¹ Tegund fæðingar sem og fylgikvillar meðgöngu eða fæðingu eru skráðir samkvæmt ICD-10 (International Classification of Diseases and Health Related Problems, 10th revision) flokkunarkerfi.⁷²

3.1.1 Rannsóknarpýði

Rannsóknarpýðið nær til allra einburafæðinga á Íslandi á tímabilinu 2013 til 2018. Alls fæddust 24.311 einburar á þessu 6 ára tímabili. Einburafæðingar þar sem blæðing var ekki skráð í millílítrum voru undanskildar frá rannsókninni (n=936). Við ákvörðun þýðisins voru notaðar tvær breytur úr Fæðingaskrá, mæld blæðing og áætluð blæðing. Í þeim tilfellum þar sem bæði gildin voru skráð var notast við gildið fyrir mælda blæðingu frekar en áætlaða blæðingu, þar sem áætluð blæðing er yfirleitt vanmetin.¹¹ Endanlegt rannsóknarpýði samanstóð af 23.375 einburafæðingum.

3.1.2 Útkoma

Útkoma rannsóknarinnar var blæðing eftir fæðingu og var hún skilgreind á þrjá mismunandi vegu, annars vegar út frá skráðu magni blæðingar í millílítrum (ml) í Fæðingaskrá og hins vegar út frá ICD-10 greiningarkóðum. Skilgreiningarnar á blæðingu eftir fæðingu voru: 1) blæðing eftir fæðingu samkvæmt ICD-10 greiningarkóðunum O72.0 og O72.1 fyrir snemmkomna blæðingu eftir fæðingu, 2) blæðing eftir fæðingu skráð í Fæðingaskrá sem magn yfir 500 ml og 3) blæðing eftir fæðingu skráð í Fæðingaskrá sem 1000 ml eða meira sem skilgreint var sem mikil blæðing eftir fæðingu. Á meðal fæðinga með skilgreint magn blæðingar yfir 500 ml (skilgreining 2 að ofan) þá voru meðtaldar fæðingar þar sem magn blæðingar var skráð 1000 ml eða meira.

Blæðingu sem skráð var eftir greiningarkóðum var einnig skipt í blæðingu vegna samdráttarleysis (ICD-10 kóði O72.1) og blæðingu vegna fastrar fylgju (ICD-10 kóði O72.0). Aðgerðir vegna fastrar fylgju eða fylgjubita voru skilgreindar út frá NCSP (Nomesco Classification of Surgical Procedures) aðgerðarkóðunum MBSA30 fyrir skurðaáðgerð þar sem fylgja er sótt eftir fæðingu eða MBSA10 fyrir skurðaáðgerð til skoðunar á legi eftir fæðingu. Aðrar aðgerðir vegna blæðinga voru skilgreindar út frá NCSP aðgerðarkóðunum MBSC40 fyrir enduraðgerð vegna margúls (e. *hematoma*) í leggöngum eða á ytri kynfærum, MBSC90 fyrir áðgerð til þess að stöðva blæðingu eftir fæðingu, MCSA30, MCSA33 og MCSW00 fyrir legnám í kjölfar fæðingar eða MWSD00 og MWSE00 kóðum fyrir enduraðgerð vegna grunnra eða djúpra blæðinga í fæðingaraðgerð. Gjöf á blóðhlutum var skilgreind út frá NCSP

aðgerðarkóðunum WGX500 fyrir blóðgjöf á blóðkornabykkni, WGX508 fyrir blóðflögugjöf eða WGX509 fyrir blóðgjöf á fersku frosnu plasma.

3.1.3 Breytur

Aldri móður var skipt tvo flokka: eldri en 40 ára og 40 ára og yngri. BMI stuðli móður við fyrstu mæðraskoðun var skipt í tvo flokka: þær sem voru með BMI skráð 30 eða hærra og þær sem voru með BMI skráð lægra en 30. BMI stuðull var reiknaður með því að deila þyngd einstaklings í kílógrömmum með líkamshæð hans í metrum í öðru veldi (kg/m^2). Fæðingarþyngd barns var skipt í tvo flokka: fæðingarþyngd undir 4500 grömm og fæðingarþyngd 4500 grömm eða meira (þungburi). Fjöldi fyrri fæðinga móður var skipt í tvo flokka: þær sem höfðu fætt fimm sinnum eða oftar og þær sem höfðu fætt fjórum sinnum eða sjaldnar. Tvær breytur voru notaðar til að finna konur með sögu um fyrri keisaraskurð: 1) Fjöldi fyrri keisaraskurða skráður sem einn eða fleiri eða 2) ICD-10 kóðanum O34.2 fyrir fyrri keisaraskurð. Breyturnar fyrri keisaraskurður og frumbyrja/fjölbyrja voru sameinaðar í eina flokkabreytu, fyrri fæðingarsaga, með þrjá eftirfarandi flokka: 1) Frumbyrjur, 2) fjölbyrjur án sögu um fyrri keisara og 3) fjölbyrjur með sögu um fyrri keisaraskurð. Framköllun fæðingar var skilgreind út frá: 1) ICD-10 kóðanum O83.8, 2) upphaf fæðingar skráð sem framkölluð eða 3) NCSP kóðunum fyrir framköllun fæðinga með belgjarofi (MASC00), prostaglandíni (MAXC02) og blöðru (e. *balloon*) (MAXC09). ICD-10 kóðar voru notaðir til þess að skilgreina áhaldafæðingu (O81.0, O81.1, O81.2, O81.4 og O81.5), valkeisaraskurð (O82.0), bráðakeisaraskurð (O82.1), vöðvahnúta í legi (O34.1 og D25), 2. stigs spangarrifu (O70.1), 3. eða 4. stigs spangarrifu (O70.2 og O70.3), rifu hátt í leggöngum eða leghálsi (O71.4 og O71.3), lengt 1. stig fæðingar (O63.0), lengt 2. stig fæðingar (O63.1), fylgjulos (O45.0, O45.8 og O45.9) og fyrirsæta og/eða inngróna fylgju (O44.0, O44.1 og O43.2). Fyrirsæt fylgja og inngróin fylgja var sameinað í eina breytu vegna þess að þessi vandamál fylgjast oft að, þ.e. fyrirsæt fylgja á það til að verða inngróin hjá konum með ör á legi eftir fyrri keisaraskurð. ²¹

3.2 Tölfræðileg úrvinnsla

Tíðni á magni blæðinga > 500 ml og ≥ 1000 ml eftir fæðingu ásamt tíðni blæðinga eftir fæðingu samkvæmt ICD-10 kóðum var reiknuð sem fjöldi tilfella á ári deilt með heildarfjölda einburafæðinga ár hvert. (Mynd 1) Rannsóknarþýðinu var einnig lagskipt eftir upphafi fæðinga, fyrri fæðingarsögu, fæðingarþyngd og aldri móður og tíðni mikillar blæðingar eftir fæðingu ár hvert reiknuð fyrir hvern hóp. (Mynd 2) Til þess að meta hvort tíðni > 500 ml og ≥ 1000 ml blæðinga eftir fæðingar hafi aukist á árunum 2013-2018 var gerð tvíkosta aðhvarfsgreining (e. *binomial regression*) fyrir báðar útkomurnar þar sem skýribreytan var ár fæðingar. Reiknað var leiðrétt gagnlíkindahlutfall (e. *odds ratio*, OR) og 95% öryggisbil (e. *confidence interval*, CI) þar sem árið 2013 var notað sem viðmið. Leiðrétt var fyrir upphafi fæðinga (sjálfkrafa sótt / framköllun / keisari), fyrri fæðingarsögu (frumbyrja / fjölbyrja án sögu um fyrri keisara / fyrri keisari), fæðingarþyngd (≥ 4500 g / < 4500 g) og aldri móður (línuleg breyta). (Mynd 3 og 4) Einnig var reiknuð tíðni blæðinga vegna samdráttarleysis, blæðinga vegna fastrar fylgju, aðgerða vegna fastrar fylgju, annarra aðgerða vegna blæðinga og blóðhlutagjafa fyrir hvert ár. Tíðnin var reiknuð sem fjöldi tilfella á ári deilt með heildarfjölda einburafæðinga ár hvert. Kí-kvaðrat próf var gert til þess að meta hvort tölfræðilega marktækur munur væri á tíðni þessara útkoma milli ára. (Tafla 1)

Til þess að meta áhættuþætti mikillar blæðingar eftir fæðingu var gerð tvíkosta aðhvarfsgreining og reiknuð bæði óleiðrétt og leiðrétt gagnlíkindahlutföll ásamt 95% öryggisbili. Gerð voru tvö líkön, eitt fyrir áhættuþætti sem þekktir eru fyrir fæðingu og annað fyrir áhættuþætti sem upp koma í fæðingu. Breyturnar fyrri keisaraskurður ($p=0,21$), sléttvöðvahnútur í legi ($p=0,59$) og valkeisaraskurður ($p=0,24$) reyndust ekki hafa marktæk tengsl við útkomuna í einþátta greiningu og voru því ekki með í líkani við fjölþáttagreiningu. Endanlegt líkan fyrir áhættuþætti þekkta fyrir fæðingu innihélt breyturnar: móðir eldri en 40 ára, BMI ≥ 30 , frumbyrja, fyrirsæt og/eða inngróin fylgja, fylgjulos og þungburi (fæðingarþyngd ≥ 4500 grömm). (Tafla 2) Endanlegt líkan fyrir áhættuþætti sem upp koma í fæðingu innihélt breyturnar: framköllun fæðingar, áhaldafæðing, lengt 1. stig fæðingar, lengt 2. stig fæðingar, bráðakeisaraskurður, 2. gráðu spangarrifa, 3. eða 4. gráðu spangarrifa og rifa hátt í leggöngum eða legháls. (Tafla 3) Öll tölfræðileg úrvinnsla var unnin í tölfræðiforritinu R, útgáfu 3.6.2, með Rstudio, útgáfu 1.2.5033 fyrir MAC.⁷³

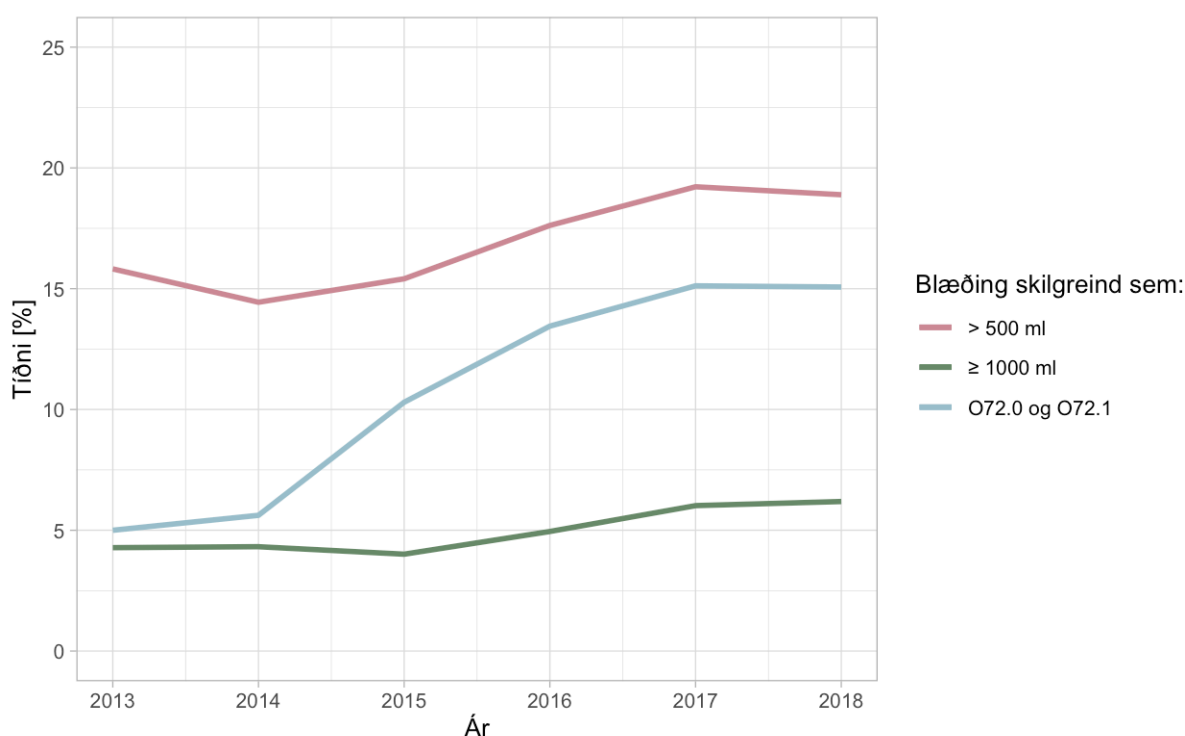
3.3 Leyfi

Við upphaf rannsóknar lágu fyrir leyfi frá Vísindasiðanefnd (tilvísun: VSNb2019020007/03.01).

4 Niðurstöður

4.1 Tíðni blæðingar eftir fæðingu einbura á árunum 2013-2018

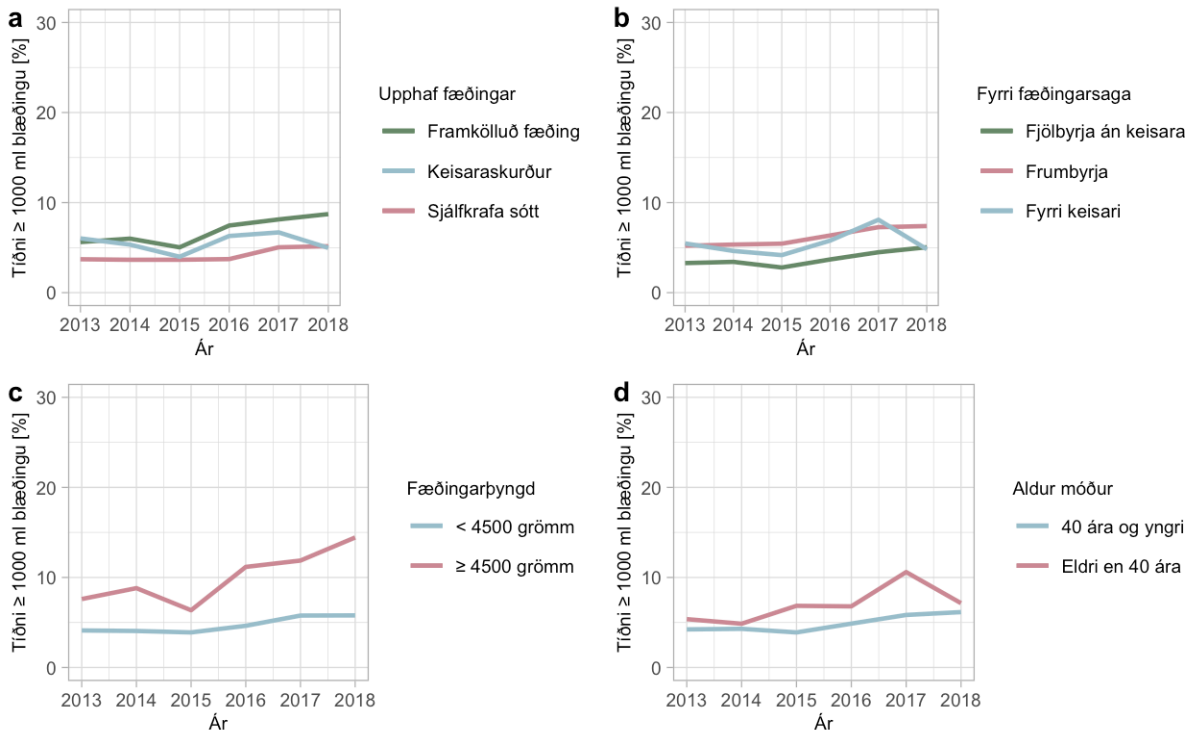
Mikil aukning sást á tíðni blæðingar eftir fæðingu þegar blæðing var skilgreind með greiningarkóðum, eða úr 5% allra einbura fæðinga árið 2013 í 15% allra einburafæðinga árið 2018. Aukningin var minni þegar blæðing eftir fæðingu var skilgreind samkvæmt skráðu magni blæðingar í fæðingarskrá, annars vegar yfir 500 ml og hins vegar 1000 ml eða meira. Tíðni blæðingar eftir fæðingu þar sem skráð magn blæðingar var yfir 500 ml jókst úr 15,8% árið 2013 í 18,9% árið 2018. Tíðni blæðingar eftir fæðingu þar sem skráð magn blæðingar var 1000 ml eða meira var 4,3% árið 2013 en hækkaði í 6,2% árið 2018. (Mynd 1)



Mynd 1. Tíðni blæðingar eftir fæðingu einbura á Íslandi á árunum 2013-2018. Blæðingartíðni er hér skilgreind sem skráð magn blæðingar í Fæðingarskrá > 500 ml annars vegar og ≥ 1000 ml hins vegar sem er borið saman við ICD-10 greiningarkóðana O72.0 og O72.1 fyrir blæðingu eftir fæðingu. Flokkurinn blæðingar > 500 ml inniheldur einnig fæðingar þar sem magn blæðingar var skráð ≥ 1000 ml.

4.1.1 Áhrif áhættupátta á tíðni mikilla blæðinga eftir fæðingu

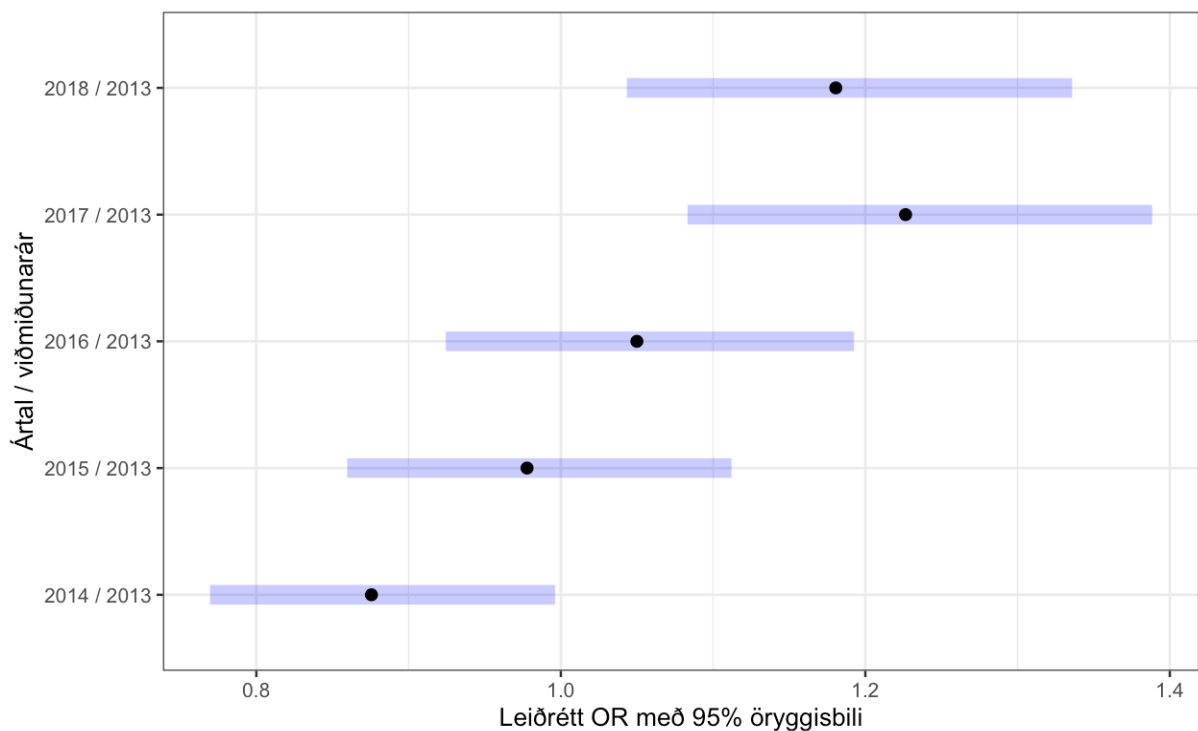
Tíðni mikillar blæðingar eftir fæðingu (≥ 1000 ml) virtist hærri hjá konum sem fæðingin var framkölluð hjá borið saman við þær sem fóru sjálfkrafa í sótt. (Mynd 2a) Tíðni mikillar blæðingar eftir fæðingu var lægst hjá fjölbyrjum sem höfðu einungis fætt um leggöng en virtist hliðstæð hjá frumbyrjum og fjölbyrjum sem höfðu áður farið í keisaraskurð. (Mynd 2b) Tíðni mikillar blæðingar eftir fæðingu virtist hærri hjá konum sem fæddu þungbura en hjá konum sem fæddu börn undir 4500 grömm. (Mynd 2c) Tíðni mikillar blæðingar eftir fæðingu virtist einnig hærri meðal kvenna eldri en 40 ára miðað við konur sem voru 40 ára eða yngri. (Mynd 2d)



Mynd 2. Tíðni ≥ 1000 ml blæðingar eftir fæðingu á árunum 2013-2018, lagskipt eftir a) upphafi fæðingar, b) fyrri fæðingarsögu, c) fæðingarþyngd og d) aldri móður. Sýnd er blæðingartíðni þar sem magn blæðingar var ≥ 1000 ml fyrir ólíka hópa.

4.1.2 Áhætta á blæðingarmagni > 500 ml við fæðingu einbura eftir fæðingarári

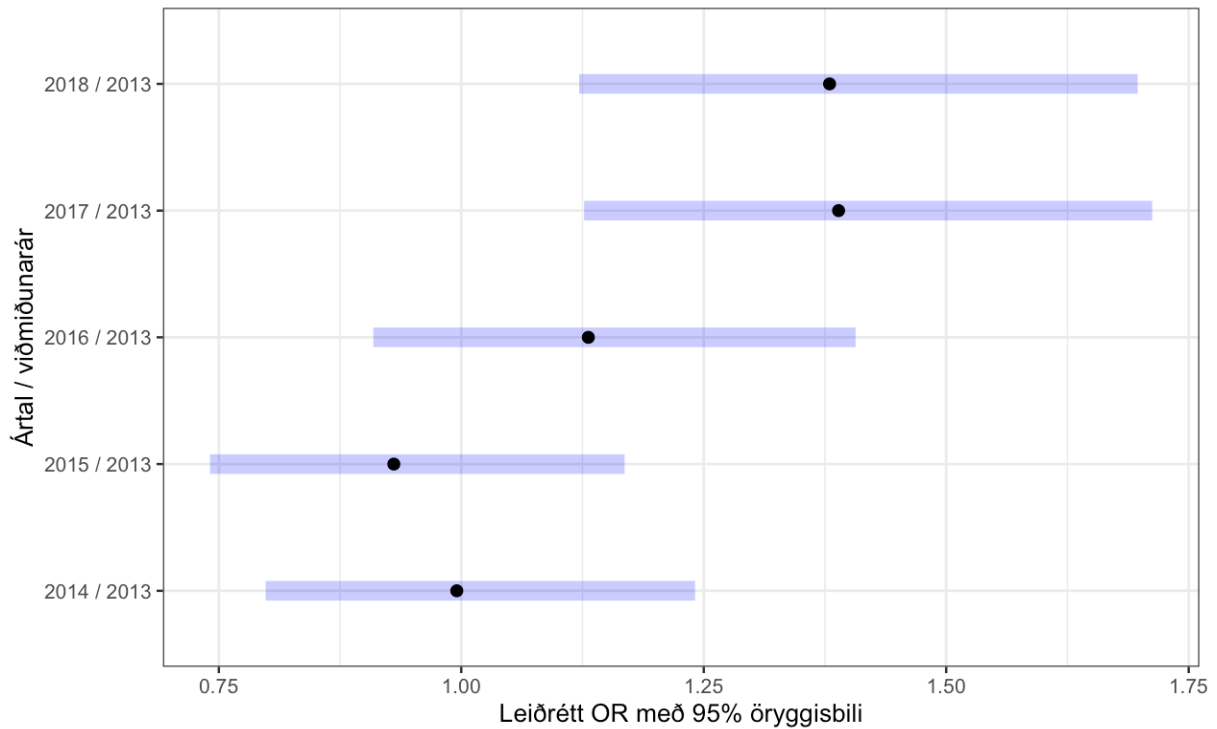
Þegar áhættan á blæðingu yfir 500 ml eftir fæðingu var skoðuð, þá reyndust marktækt auknar líkur á yfir 500 ml blæðingu árin 2017 og 2018 borið saman við árið 2013. Konur sem fæddu einbura árið 2017 voru 1,23 sinnum líklegri til þess að hljóta blæðingu yfir 500 ml en konur sem fæddu einbura árið 2013 (OR 1,23; ÖB 1,08-1,39). Konur sem fæddu einbura árið 2018 reyndust 1,18 sinnum líklegri til þess að hljóta blæðingu yfir 500 ml en konur sem fæddu einbura árið 2013 (OR 1,18; ÖB 1,04-1,34). (Mynd 3)



Mynd 3. Líkur á > 500 ml blæðingu eftir fæðingu einbura á árunum 2014-2018. Sýnt er leiðrétt gagnlíkindahlutfall (OR) fyrir hvert ár þar sem árið 2013 var notað sem viðmið. Leiðrétt var fyrir upphafi fæðinga, fyrri fæðingarsögu, fæðingarþyngd og aldri móður.

4.1.3 Áhætta á mikilli blæðingu við fæðingu einbura eftir fæðingarári

Þegar áhættan á mikilli blæðingu eftir fæðingu (skráð magn blæðingar 1000 ml eða meira) var skoðuð, þá reyndust marktækt auknar líkur mikilli blæðingu árin 2017 og 2018 borið saman við árið 2013. Konur sem fæddu einbura árin 2017 (OR 1,39; ÖB 1,13-1,71) og 2018 (OR 1,38; ÖB 1,12-1,70) voru tæplega 40% líklegri til þess að blæða 1000 ml eða meira en konur sem fæddu einbura árið 2013. (Mynd 4)



Mynd 4. Líkur á ≥ 1000 ml blæðingu eftir fæðingu einbura á árunum 2014-2018. Sýnt er leiðrétt gagnlíkindahlutfall (OR) fyrir hvert ár þar sem árið 2013 var notað sem viðmið. Leiðrétt var fyrir upphafi fæðinga, fyrri fæðingarsögu, fæðingarþyngd og aldri móður.

4.1.4 Tíðni blæðingar eftir fæðingu og aðgerða vegna þeirra eftir fæðingarári

Mögulegar ástæður blæðingar eftir fæðingu þegar hún var skilgreind út frá ICD-10 greiningarkóðum voru annars vegar samdráttarleysi (e. *atonia*) og hins vegar föst fylgja. Þegar tíðni þeirra var skoðuð fyrir hvert ár á tímabilinu 2013 til 2018 reyndist vera marktækur munur á tíðni blæðinga vegna samdráttarleysis ($p < 0,0001$). Ekki var marktækur munur á tíðni blæðinga vegna fastrar fylgju ($p = 0,77$), aðgerða vegna fastrar fylgju ($p = 0,89$) eða blóðhlutagjafa ($p = 0,21$). (Tafla 1)

Tafla 1. Tíðni blæðingar eftir fæðingu og aðgerða vegna þeirra á árunum 2013-2018.

Ártal fæðingar	2013	2014	2015	2016	2017	2018	p-gildi ^g
	%*	%*	%*	%*	%*	%*	
Blæðing vegna samdráttarleysis^a							
Blæðing vegna samdráttarleysis ^a	4,3	4,8	9,4	12,5	14,3	14,3	<0,0001
Blæðing vegna fastrar fylgju^b							
Blæðing vegna fastrar fylgju ^b	0,7	2,3	1,0	1,0	0,9	0,8	0,77
Aðgerð vegna fastrar fylgju^d							
Aðgerð vegna fastrar fylgju ^d	1,6	1,6	1,6	1,6	1,4	1,7	0,89
Aðrar aðgerðir vegna blæðingar^e							
Aðrar aðgerðir vegna blæðingar ^e	0,2	0,3	0,4	0,2	0,1	0,1	0,046
Gjöf á blóðhlutum^f							
Gjöf á blóðhlutum ^f	2,3	2,0	2,0	2,3	1,8	1,6	0,21

*Tíðni atvika er reiknuð sem fjöldi atvika á hverju ári deilt með heildarfjölda einburafæðinga ár hvert. ^aByggir á ICD-10 kóðanum O72.1; ^bByggir á ICD-10 kóðanum O72.0; ^dByggir á NCSP kóðunum MBSA30 og MBSA10; ^eByggir á NCSP kóðunum MBSC40, MBSC90, MCSA30, MCSA33, MCSW00, MWSD00 og MWSE00; ^fByggir á NCSP kóðunum WGX500, WGX508 og WGX509. ^gp-gildi var reiknað með kí-kvaðrat prófi

4.2 Tengsl áhættupátta við mikla blæðingu eftir fæðingu

4.2.1 Áhættupættir sem þekktir eru fyrir fæðingu

Skoðaðir voru áhættupættir sem þekktir eru fyrir fæðingu og tengsl þeirra við mikla blæðingu eftir fæðingu (≥ 1000 ml) samkvæmt skráðu magni í Fæðingaskrá. Áhættupættir sem reyndust hafa sterkustu tengslin við mikla blæðingu eftir fæðingu voru: fylgjulos (OR 7,55; ÖB 4,46-12,36), fyrirsæt og/eða inngróin fylgja (OR 5,31; ÖB 3,14-8,58) og þungburar (OR 2,32; ÖB 1,85-2,89). Áhættupættirnir frumbyrja, BMI ≥ 30 og aldur móður yfir 40 ára reyndust einnig auka líkur á mikilli blæðingu eftir fæðingu. Fimm eða fleiri fyrri fæðingar reyndist ekki vera sjálfstæður áhættupáttur fyrir mikla blæðingu eftir fæðingu (OR 1,74; ÖB 0,60-4,02). (Tafla 2)

Tafla 2. Áhættupættir fyrir fæðingu og tengsl þeirra við mikla blæðingu eftir fæðingu.

Mikil blæðing í kjölfar fæðingar (≥ 1000 ml)				
Áhættupættir fyrir fæðingu	Fjöldi kvenna	% ^d	OR (95% öryggisbil)	Leiðrétt OR ^e (95% öryggisbil)
Aldur móður > 40 ára	906	7,0	1,45 (1,11-1,88)	1,50 (1,12-1,98)
BMI ^a ≥ 30	4468	6,2	1,32 (1,15-1,52)	1,34 (1,16-1,55)
Frumbyrja	9826	6,2	1,57 (1,40-1,77)	1,67 (1,47-1,90)
≥ 5 fyrri meðgöngur	69	7,3	0,79 (0,74-0,84)	1,74 (0,60-4,02)
Fyrirsæt og/eða inngróin fylgja	108	20,4	4,97 (3,03-7,82)	5,31 (3,14-8,58)
Fylgjulos	83	27,7	7,44 (4,51-11,94)	7,55 (4,46-12,36)
Þungburi ^b	1106	10,0	2,25 (1,83-2,76)	2,32 (1,85-2,89)

^aBMI (Body Mass Index) skráð við fyrstu mæðraskoðun ^bÞungburi er nýburi með fæðingarþyngd ≥ 4500 grömm; ^dReiknuð sem fjöldi kvenna sem höfðu áhættupáttinn og fengu mikla blæðingu eftir fæðingu deilt með heildarfjölda kvenna með áhættupáttinn; ^eLeiðrétt var fyrir öllum þáttum líkansins.

4.2.2 Áhættuþættir sem upp koma í fæðingu

Skoðaðir voru áhættuþættir sem upp koma í fæðingu og tengsl þeirra við mikla blæðingu eftir fæðingu (≥ 1000 ml). Áhættuþættirnir sem höfðu sterkustu tengslin við mikla blæðingu eftir fæðingu voru: rifa hátt í leggöngum eða legháls (OR 5,17; ÖB 3,75-7,01), bráðakeisaraskurður (OR 2,83; ÖB 2,36-3,38) og 3. eða 4. gráðu spangarrifa (OR 2,70; ÖB 2,09-3,45). Konur sem fæddu einbura þar sem annað hvort voru notuð áhöld eða 2. stigið var lengt reyndust vera tæplega 60% líklegri til þess að hljóta mikla blæðingu eftir fæðingu. Konur sem fæddu barn eftir að fæðingin hafði verið framkölluð, höfðu lengt 1. stig fæðingar eða fengu 2. gráðu spangarrifu voru um 50% líklegri til þess að hljóta mikla blæðingu eftir fæðingu. (Tafla 3)

Tafla 3. Áhættuþættir í fæðingu og tengsl þeirra við mikla blæðingu eftir fæðingu.

Mikil blæðing í kjölfar fæðingar (≥ 1000 ml)				
Áhættuþættir í fæðingu	Fjöldi kvenna	% ^a	OR (95% öryggisbil)	Leiðrétt OR ^b (95% öryggisbil)
Framköllun fæðingar	6056	6,9	1,66 (1,47-1,88)	1,51 (1,33-1,71)
Áhaldafæðing	1915	19,3	2,12 (1,79-2,50)	1,59 (1,29-1,95)
Lengt 1. stig fæðingar	584	11,1	2,48 (1,89-3,21)	1,51 (1,13-1,99)
Lengt 2. stig fæðingar	1087	11,0	2,53 (2,07-3,08)	1,59 (1,26-2,01)
Bráðakeisaraskurður	2283	9,9	2,37 (2,03-2,75)	2,83 (2,36-3,38)
2. gráðu spangarrifa	7309	5,5	1,16 (1,03-1,32)	1,50 (1,30-1,72)
3. eða 4. gráðu spangarrifa	794	11,2	2,53 (2,00-3,17)	2,70 (2,09-3,45)
Rifa hátt í leggöngum eða legháls	250	22,8	5,89 (4,32-7,91)	5,17 (3,75-7,01)

^aReiknuð sem fjöldi kvenna sem höfðu áhættuþáttinn og fengu mikla blæðingu eftir fæðingu deilt með heildarfjölda kvenna með áhættuþáttinn; ^bLeiðrétt var fyrir öllum þáttum líkansins.

5 Umræða

5.1 Helstu niðurstöður

Helstu niðurstöður þessarar rannsóknar voru að tíðni blæðingar eftir fæðingu hækkaði á tímabilinu 2013-2018, bæði þegar blæðing var skilgreind sem skráð magn blæðingar í Fæðingaskrá yfir 500 ml og 1000 ml eða meira. Aukningin skýrðist að hluta til af upphafi fæðinga, fyrri fæðingarsögu, fæðingarþyngd og aldri móður en eftir að leiðrétt var fyrir þessum þáttum þá fannst enn aukin áhætta á bæði > 500 ml og \geq 1000 ml blæðingu árin 2017 og 2018 miðað við árið 2013. Ekki var samræmi í Fæðingaskrá á milli greininga á blæðingu eftir fæðingu (ICD kóða O72) annars vegar og skráðu magni blæðingar yfir 500 ml hins vegar, þó að slíkt magn sé alþjóðlega notað til að skilgreina blæðingu eftir fæðingu.³ Niðurstöður rannsóknarinnar veittu góða innsýn í tengsl ýmissa áhættuþátta við mikla blæðingu eftir fæðingu (\geq 1000 ml). Áhættuþættirnir sem höfðu sterkustu tengslin við mikla blæðingu eftir fæðingu voru fylgjuulos, fyrirsæt og/eða inngróin fylgja, þungburi, rifa hátt í leggöngum eða legháls, bráðakeisaraskurður og 3. eða 4. gráðu spangarrifa.

5.1.1 Ósamræmi skráninga á magni blæðingar yfir 500 ml og greiningarkóða

Á tímabilinu 2013-2018 mátti sjá mikla aukningu á notkun greiningarkóða fyrir blæðingu eftir fæðingu en aukningin reyndist mun minni þegar blæðing eftir fæðingu var skilgreind sem skráð magn blæðingar yfir 500 ml. Þetta bendir til misræmis í Fæðingaskráningu milli raunverulegs blæðingarmagns og skráningar greiningarkóða fyrir blæðingu eftir fæðingu. Samkvæmt núverandi verklagi á Landspítala þá skal viðeigandi ICD-10 greiningarkóði fyrir blæðingu eftir fæðingu skráður þegar magn blæðingar fer yfir 500 ml. Að því sögðu hefði mátt búast við samræmi á þeirri aukningu sem varð á tíðni blæðinga eftir fæðingu þegar hún var skilgreind með ICD-10 greiningarkóðum annars vegar og hins vegar sem magn blæðingar skráð yfir 500 ml í Fæðingaskrá. Niðurstöðurnar benda til þess að í byrjun tímabilsins hafi greiningarnúmer einungis verið sett við hluta fæðinga þar sem magn blæðingar var yfir 500 ml eftir fæðingu. Árin 2013 og 2014 var tíðni blæðingar eftir fæðingu sem skilgreind var með ICD-10 greiningarkóðum svipuð tíðni blæðinga sem voru 1000 ml eða meiri samkvæmt skráðu magni í Fæðingaskrá. Hugsanlega hefur skráningin á þeim tíma verið að hætti Svía sem ráðleggja notkun greiningarkóða fyrir blæðingu eftir fæðingu þegar magn blæðingar er 1000 ml eða meira.⁷⁴ Önnur hugsanleg skýring á misræmi gagnanna er að skráning hafi batnað vegna vitundarvakningar og aukinnar þátttöku ljósmæðra í skráningunni, en aukningin sést eingöngu á greiningum blæðinga vegna samdráttarleysis, en í mörgum tilfellum krefjast slíkar blæðingar ekki aðkomu lækna.

5.1.2 Tíðni og áhætta á blæðingarmagnni > 500 ml við fæðingu eftir fæðingarári

Í þessari rannsókn sást aukning á tíðni blæðingarmagns yfir 500 ml. Á rannsóknartímabilinu jókst tíðnin úr 15,8% árið 2013 í 18,9% árið 2018. Aukningin skýrðist að hluta til af upphafi fæðingar, fyrri fæðingarsögu, fæðingarþyngd barns og aldri móður en aukningin var til staðar þrátt fyrir að leiðrétt hafi verið fyrir þessum þáttum. Þessar niðurstöður samræmast niðurstöðum Flood og félaga sem skoðuðu tíðni blæðingar eftir fæðingu í Ástralíu á árunum 2009-2013.⁷⁵ Í rannsókninni var blæðing eftir

fæðingu skilgreind sem blæðing ≥ 500 ml fyrsta sólarhringinn eftir fæðingu, óháð fæðingarmáta. Niðurstöður rannsóknarinnar sýndu fram á 10% aukningu á tíðni blæðingar eftir fæðingu á rannsóknartímabilinu, en tíðnin jókst úr 20,9% árið 2009 í 23% árið 2013.⁷⁵ Flood og félagar leiðrétu ekki fyrir áhættuþáttum í sinni rannsókn og því ómögulegt að segja til um hvaða þættir útskýra þá aukningu sem átti sér stað í Ástralíu á tímabilinu.

Í þessari rannsókn var heildartíðni blæðingarmagns yfir 500 ml 15,6% á tímabilinu 2013-2018. Samkvæmt rannsókn Flood og félaga var heildartíðni blæðingar eftir fæðingu 21,8% í Ástralíu á tímabilinu 2009-2013, sem er hærra en í þessari rannsókn. Þetta skýrist líklega vegna ósamræmis á milli rannsókna í skilgreiningum á blæðingu eftir fæðingu. Í rannsókn Flood og félaga voru 500 ml blæðingar meðtaldar á meðan einungis blæðingar yfir 500 ml voru meðtaldar í þessari rannsókn. Í þessari rannsókn voru alls 1701 einburafæðingar þar sem magn blæðingar var skráð 500 ml en þegar þær voru meðtaldar þá reyndist heildartíðni blæðingu eftir fæðingu vera 22,9% á rannsóknartímanum.

5.1.3 Tíðni og áhætta á mikilli blæðingu við fæðingu eftir fæðingarári

Í þessari rannsókn sást aukning á tíðni mikillar blæðingar eftir fæðingu (≥ 1000 ml) á árunum 2013-2018. Tíðnin jókst úr 4,3% árið 2013 í 6,2% árið 2018. Van Stralen og félagar skoðuðu tíðni mikillar blæðingar eftir fæðingu í Hollandi á árunum 2000-2013, en þeir skilgreindu blæðingu eftir fæðingu sem magn yfir 1000 ml fyrsta sólarhringinn eftir fæðingu, óháð fæðingarmáta.⁷⁶ Í þeirri rannsókn var sýnt fram á aukningu á tíðni úr 4,1% árið 2000 í 6,4% árið 2013. Niðurstöður þessarar rannsóknar samræmast niðurstöðum van Stralen og félaga en báðar rannsóknirnar benda til þess að aukningin sé í kringum 50%. Þó má benda á það að í þessari rannsókn eru meðtaldar 1000 ml blæðingar í skilgreiningunni á mikilli blæðingu eftir fæðingu sem ekki var í rannsókn van Stralen og félaga. Í þessari rannsókn voru 29% (n=336) af heildarfjölda mikilla blæðinga eftir fæðingu með magn blæðingar skráð 1000 ml sem bendir til þess að tíðnin hér á landi á árunum 2013-2018 hafi jafnvel verið lægri en í Hollandi á árunum 2000-2013.

5.1.4 Áhættuþættir mikillar blæðingar eftir fæðingu

5.1.4.1 Áhættuþættir þekktir fyrir fæðingu

Í þessari rannsókn voru konur eldri en 40 ára 1,5 sinnum líklegri til þess að hljóta mikla blæðingu eftir fæðingu borið saman við konur 40 ára eða yngri. Rannsóknir sem gerðar hafa verið á tengslum aldur móður við blæðingu eftir fæðingu hafa sýnt ólíkar niðurstöður.^{20, 33-35} Oakley og félagar skoðuðu sérstaklega tengsl hækkandi aldur mæðra við mikla blæðingu eftir fæðingu. Niðurstöður þeirra sýndu að mæður 40 ára og eldri væru 2,4 sinnum líklegri til þess að hljóta mikla blæðingu eftir fæðingu. Það samræmist niðurstöðum þessarar rannsóknar en þó voru tengslin í rannsókn Oakley og félaga mun sterkari. Ekki eru augljósar skýringar á þessum styrkmun en hugsanlega skýrist hann að einhverju leyti af því að í þessari rannsókn var leiðrétt fyrir áhættuþáttunum fyrirsæt og/eða inngróin fylgja, fylgjulos og þungburi sem Oakley og félagar gerðu ekki.

Í þessari rannsókn voru frumbyrjur tæplega 1,7 sinnum líklegri til þess að hljóta mikla blæðingu eftir fæðingu borið saman við konur sem ekki voru að eignast sitt fyrsta barn. Þessar niðurstöður samræmast niðurstöðum rannsóknar Girault og félaga sem skoðuðu tengsl frumbyrja við mikla

blæðingu eftir fæðingu. Samkvæmt niðurstöðum þeirra voru frumbyrjur 1,5 sinnum líklegri til þess að hljóta mikla blæðingu eftir fæðingu.³⁹

Í þessari rannsókn reyndust ekki vera marktæk tengsl á milli þess að hafa sögu um fimm eða fleiri fæðingar og að hljóta mikla blæðingu eftir fæðingu. Það samræmist ekki niðurstöðum Kramer og félaga en samkvæmt þeirra rannsókn voru konur með sögu um fimm eða fleiri fæðingar 40% líklegri til þess að hljóta mikla blæðingu eftir fæðingu.²⁰ Hugsanlega skýrist þetta af einhverju leyti af ólíkum skilgreiningum á mikilli blæðingu eftir fæðingu. Kramer og félagar skilgreindu mikla blæðingu eftir fæðingu út frá ICD-9 kóðum fyrir blæðingu eftir fæðingu ásamt ICD-9 kóðum fyrir eftirfarandi greiningar: legnám, blóðgjöf og/eða enduraðgerð á legi. Önnur möguleg skýring á ólíkum niðurstöðum okkar miðað við rannsókn Kramer og félaga er að í þessari rannsókn var leiðrétt fyrir BMI stuðli móður við fyrstu mæðraskoðun en það var ekki gert hjá Kramer og félögum. Al-Zirqi og félagar skoðuðu einnig tengslin á milli þess að hafa sögu um fimm eða fleiri fæðingar og að hljóta mikla blæðingu eftir fæðingu.⁴⁴ Samkvæmt þeirra niðurstöðum voru ekki marktæk tengsl á milli þess að hafa sögu um fimm eða fleiri fæðingar og að hljóta mikla blæðingu eftir fæðingu, sem samræmist niðurstöðum þessarar rannsóknar. Al-Zirqi og félagar skilgreindu mikla blæðingu eftir fæðingu sem blæðingarmagn yfir 1500 ml eða þörf á blóðgjöf, sem er frábrugðið þeirri skilgreiningu sem notuð var í þessari rannsókn. Hafa ber í huga að einungis voru 69 fæðingar þar sem móðir hafði sögu um fimm eða fleiri fæðingar og því er ekki hægt að útiloka að rannsóknina okkar hafi skort styrk til að sýna fram á samband á milli þessa og mikillar blæðingar eftir fæðingu.

Í þessari rannsókn voru konur með BMI stuðul ≥ 30 við upphaf meðgöngu 1,3 sinnum líklegri til þess að hljóta mikla blæðingu eftir fæðingu borið saman við þær sem voru með BMI stuðul undir 30. Þessar niðurstöður samræmast niðurstöðum Sebire og félaga sem sýndu að konur með BMI ≥ 30 væru 1,4 sinnum líklegri til þess að hljóta mikla blæðingu eftir fæðingu.⁴⁸ Þrátt fyrir frekar veikt samband þá er þetta mikilvæg niðurstaða að líta til í ljósi þess að yfir fjögur þúsund konur (19%) voru með skráð BMI ≥ 30 við fyrstu mæðraskoðun á rannsóknartímanum. Því gæti 30% áhættuaukning meðal offeitra kvenna haft mikil áhrif á tíðni mikilla blæðinga til framtíðar.

Í þessari rannsókn voru konur sem fæddu þungbura 2,3 sinnum líklegri til þess að hljóta mikla blæðingu eftir fæðingu. Þessar niðurstöður samræmast niðurstöðum Kramer og félaga sem skoðuðu tengsl þungbura við mikla blæðingu eftir fæðingu.²⁰ Þeir komust að því að konur sem fæddu þungbura voru 1,4 sinnum líklegri til þess að hljóta mikla blæðingu eftir fæðingu. Tengslin reyndust vera sterkari í þessari rannsókn borið saman við rannsókn Kramer og félaga. Munurinn skýrist sennilega að einhverju leyti af ólíkum skilgreiningum á mikilli blæðingu ásamt því því að Kramer og félagar leiðréttu fyrir fleiri breytum í sínu líkani, m.a. meðgöngueitrun. Önnur möguleg skýring á ólíkum niðurstöðum okkar miðað við rannsókn Kramer og félaga er að rannsókn þeirra var gerð á tímabilinu 1999-2008, en síðan þá hefur offita orðið mun algengari. Offita hefur tengsl við fæðingu þungbura en jafnvel þó að leiðrétt hafi verið fyrir offitu má vera að víxláhrif offitu og þungbura á útkomuna séu til staðar, þ.e. að offeitur konum sem fæða þungbura sé hættara við blæðingu en offeitur konum sem fæða barn af eðlilegri stærð.

Í þessari rannsókn höfðu vandamál er varða fylgju sterkustu tengslin við mikla blæðingu eftir fæðingu, en það er í samræmi við erlendar rannsóknir af svipuðum toga. Konur með fylgju voru 7,5

sinnum líklegri til þess að hljóta mikla blæðingu eftir fæðingu. Konur með fyrirsæta og/eða inngróna fylgju voru um fimm sinnum líklegri til þess að hljóta mikla blæðingu eftir fæðingu. Niðurstöður rannsóknarinnar samræmast niðurstöðum Kramer og félaga hvað varðar fylgjuvandamál. ²⁰ Samkvæmt þeirra niðurstöðum hafði áhættuþátturinn fyrirsæt fylgja eða fylgjulos sterkustu tengslin við mikla blæðingu eftir fæðingu af þeim áhættuþáttum sem þekktir eru fyrir fæðingu. Þá voru konur með fyrirsæta fylgju eða fylgjulos 7 sinnum líklegri til þess að hljóta mikla blæðingu eftir fæðingu. ²⁰

5.1.4.2 Áhættuþættir sem upp koma í fæðingu

Í þessari rannsókn voru konur sem fæddu barn eftir að fæðingin hafði verið framkölluð um 1,5 sinnum líklegri til þess hljóta mikla blæðingu eftir fæðingu en þær konur sem fóru sjálfkrafa í sótt, jafnvel þó að leiðrétt hafi verið fyrir áhaldafæðingum, tepptum framgangi fæðinganna og áverkum við fæðingu. Þetta er mikilvæg niðurstaða í ljósi þess að yfir sex þúsund fæðingar (26%) voru framkallaðar á rannsóknartímanum. Þessar niðurstöður samræmast niðurstöðum Nyflot og félaga hvað varðar tengsl framköllunar fæðinga við mikla blæðingu eftir fæðingu. Rannsókn Nyflot og félaga sýndi að konur sem fæddu barn eftir framköllun fæðingar voru tæplega 1,7 sinnum líklegri til þess að hljóta mikla blæðingu eftir fæðingu. ¹⁸

Í þessari rannsókn voru konur sem fóru í bráðakeisaraskurð 2,8 sinnum líklegri til þess að hljóta mikla blæðingu eftir fæðingu en þær sem ekki fóru í bráðakeisaraskurð. Þessar niðurstöður samræmast niðurstöðum Nyflot og félaga sem sýndu fram á að konur sem fóru í bráðakeisaraskurð voru tæplega tvöfalt líklegri til þess að hljóta mikla blæðingu eftir fæðingu. ¹⁸ Tengslin reyndust sterkari í þessari rannsókn borið saman við rannsókn Nyflot og félaga en hugsanlega skýrist það að einhverju leyti af því að Nyflot og félagar skilgreindu mikla blæðingu eftir fæðingu sem magn blæðingar ≥ 1500 ml eða þörf á blóðgjöf.

Í þessari rannsókn voru konur með lengt 1. eða 2. stig fæðingar um helmingi líklegri til þess að hljóta mikla blæðingu eftir fæðingu, jafnvel þegar fæðingin var eðlileg um fæðingarveg, án aðstoðar áhalda og án mikilla áverka á spöng. Erfitt er að bera þessar niðurstöður saman við erlendar rannsóknir þar sem fyrri rannsóknir hafa yfirleitt metið tengsl heildartímalengdar fæðingarstiganna við mikla blæðingu eftir fæðingu. ^{55, 56} Í þessari rannsókn voru hins vegar ICD greiningarkóðar notaðir til að skilgreina lengt 1. og 2. stig fæðingar. Hér á landi og víða annars staðar er notað svokallað fæðingarrit (*e. partogram*) til þess að meta framgang fæðingar og það er notað til þess að greina lengt 1. og 2. stig fæðingar. Fæðingarrit tekur mið af útvíkkun legháls og stöðu kollsins í grindinni yfir tíma.

77

Í þessari rannsókn voru konur sem fæddu einbura með aðstoð áhalda 1,6 sinnum líklegri til þess að hljóta mikla blæðingu eftir fæðingu en þær sem fæddu einbura án aðstoðar áhalda. Það samræmist niðurstöðum Nyflot og félaga en samkvæmt niðurstöðum þeirra voru konur sem fæddu með aðstoð áhalda 1,5 sinnum líklegri til þess að hljóta mikla blæðingu eftir fæðingu. ¹⁸ Kramer og félagar skoðuðu einnig tengsl áhaldafæðinga við mikla blæðingu eftir fæðingu en niðurstöður þeirra sýndu einnig fram á það að konur sem fæddu einbura með aðstoð áhalda voru 1,5 sinnum líklegri til þess að hljóta mikla blæðingu eftir fæðingu. ²⁰

Í þessari rannsókn hafði rífa hátt í leggöngum eða legháls sterkustu tengslin við mikla blæðingu eftir fæðingu þegar skoðaðir voru þættir sem komu upp í fæðingu. Á rannsóknartímabilinu voru konur með rífu hátt í leggöngum eða legháls fimm sinnum líklegri til þess að hljóta mikla blæðingu eftir fæðingu. Þessar niðurstöður samræmast niðurstöðum Kramer og félaga sem lýstu tengslunum á milli leghálsrífu og mikillar blæðingar eftir fæðingu.²⁰ Sambandið var mun sterkara í þeirri rannsókn sem við má búast í ljósi þess að sameiginleg áhætta af leghálsrífu og háum leggangarífum var skoðuð í þessari rannsókn.

Í þessari rannsókn voru konur sem fengu 3. eða 4. gráðu spangarrífu í fæðingu 2,7 sinnum líklegri til þess að hljóta mikla blæðingu eftir fæðingu. Þessar niðurstöður samræmast niðurstöðum Davey og félaga í Ástralíu en þar voru konur sem fengu 3. eða 4. gráðu spangarrífu 2,4 sinnum líklegri til þess að hljóta mikla blæðingu eftir fæðingu.³⁴ Tengsl 2. gráðu spangarrífu við mikla blæðingu eftir fæðingu voru veikari á rannsóknartímabilinu en þá voru konur sem fengu 2. gráðu spangarrífu í fæðingu 1,5 sinnum líklegri til þess að hljóta mikla blæðingu eftir fæðingu en konur sem ekki fengu 2. spangarrífu.

5.2 Styrkleikar og veikleikar

Helstu styrkleikar rannsóknarinnar eru að rannsóknarþýðið var stórt, en það náði til rúmlega 96% (n=23.375) allra einburafæðinga á Íslandi á árunum 2013-2018. Góð skráning var á bakgrunnsbreytum í Fæðingaskrá en breytur aldur móður, fjöldi fyrri fæðinga og fæðingarþyngd barns voru skráðar í nær öllum fæðingunum. Undantekning frá þessu var breytan BMI stuðull við upphaf meðgöngu en skráningu á honum vantaði í 10% tilfella. Í rannsókn Davey og félaga sem fengu gögn frá fæðingaskráningu Viktoríufylkis í Ástralíu (Victorian Perinatal Data Collection) vantaði skráningu á BMI stuðli í 12,1% tilfella sem er hærra hlutfall en í þessari rannsókn. Einnig höfðum við upplýsingar um fyrri keisaraskurði, en slíkar upplýsingar eru ekki alltaf til staðar í erlendum fæðingaskráum.

Helsti veikleiki rannsóknarinnar er að magn blæðingar í Fæðingaskrá var áætlað sjónrænt í hluta tilfella, en ekki mælt. Áætlaðri blæðingu fylgir ónákvæmni en það hefur sýnt sig að magn blæðingar sem áætlað er sjónrænt er yfirleitt vanmetið. Vanmat á magni blæðingar getur leitt til þess að tíðni blæðingar eftir fæðingu virðist lægri en hún raunverulega er.¹¹ Einnig var magn blæðingar ekki skráð í Fæðingaskrá í öllum tilfellum sem varð til þess að tæplega 4% (n=936) einburafæðinga á árunum 2013-2018 voru undanskildar frá rannsókninni. Þetta virðist þó ekki hafa verið vandamál í þessari rannsókn þar sem tíðni greiningarkóða var hliðstæð þegar rannsóknarþýðið var borið saman við allan hópinn. Einnig hefði verið áhugavert að meta áhrif storkugalla og blóðflögufæðar á útkomuna en slík skráning er ábótavant í Fæðingaskrá.

5.3 Ályktanir og næstu skref

Út frá niðurstöðum rannsóknarinnar má álykta svo að raunveruleg aukning hafi átt sér stað á tíðni blæðingar eftir fæðingu á rannsóknartímabilinu. Á fyrri hluta rannsóknartímabilsins var skráningu greiningarkóða verulega ábótavant og því er sennilega ekki hægt að nota greiningarkóða með áræðanlegum hætti í rannsóknir sem meta eiga útkomuna blæðing eftir fæðingu. Þessar niðurstöður

undirstrika því mikilvægi þess að skrá magn blæðingar við enn hærra hlutfall fæðinga og gæta nákvæmni í skráningu með því að mæla magn blæðingar í stað þess að áætla það sjónrænt.

Áhættuþættir sem reyndust hafa tengsl við mikla blæðingu eftir fæðingu í þessari rannsókn eru áður þekktir fyrir tengsl við mikla blæðingu. Hins vegar er rétt að hafa það í huga að í ljósi þess hve sumir áhættuþættirnir eins og offita og framkallanir fæðinga verða sífellt algengari, þá verða heildaráhrifin sífellt meiri á fæðandi konur á Íslandi.

Í ljósi þess að niðurstöðurnar benda til aukningar á tíðni mikilla blæðinga þyrftu framtíðar rannsóknir að leggja mat á það hversu mikil áhrif þetta hafði á meðferð eða líðan kvenna. Hægt væri að meta það með því að kanna tíðni blóðgjafa og blóðleysis meðal kvenna eftir fæðingar. Einnig má vekja athygli á því að áhættuaukning á miklum blæðingum í tengslum við fæðingu þungbura jókst yfir tímabilið. Áhugavert framtíðarverkefni gæti verið að kanna hvort víxláhrif á milli líkamspýngdarstuðuls og fæðingu þungbura séu til staðar m.t.t. útkomunar mikil blæðing eftir fæðingu.

Heimildaskrá

1. Dahlke JD, Mendez-Figueroa H, Maggio L, Hauspurg AK, Sperling JD, Chauhan SP, Rouse DJ. Prevention and management of postpartum hemorrhage: a comparison of 4 national guidelines. *Am J Obstet Gynecol.* 2015;213(1):76.e1-.e10.
2. Edhi MM, Aslam HM, Naqvi Z, Hashmi H. "Post partum hemorrhage: causes and management". *BMC Res Notes.* 2013;6:236-.
3. World Health Organization. WHO recommendations: Uterotonics for the prevention of postpartum haemorrhage. Geneva, 2018.
4. Skýrslur Fæðingaskráningarinnar á Íslandi. Landspítali Háskólasjúkrahús. (Sótt 28. apríl 2020). Aðgengilegt á: <https://www.landspitali.is/default.aspx?pageid=8e5ee741-37cc-48a0-ae95-e25619d05eb3>
5. Knight M, Callaghan WM, Berg C, Alexander S, Bouvier-Colle MH, Ford JB, Joseph KS, Lewis G, Liston RM, Roberts CL, Oats J, Walker J. Trends in postpartum hemorrhage in high resource countries: a review and recommendations from the International Postpartum Hemorrhage Collaborative Group. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2009;9:10.
6. Magann EF, Evans S, Hutchinson M, Collins R, Lanneau G, Morrison JC. Postpartum hemorrhage after cesarean delivery: an analysis of risk factors. *South Med J.* 2005;98(7):681-5.
7. Joseph KS, Rouleau J, Kramer MS, Young DC, Liston RM, Baskett TF. Investigation of an increase in postpartum haemorrhage in Canada. *BJOG.* 2007;114(6):751-9.
8. Ford JB, Roberts CL, Simpson JM, Vaughan J, Cameron CA. Increased postpartum hemorrhage rates in Australia. *Int J Gynaecol Obstet.* 2007;98(3):237-43.
9. Callaghan WM, Kuklina EV, Berg CJ. Trends in postpartum hemorrhage: United States, 1994-2006. *Am J Obstet Gynecol.* 2010;202(4):353.e1-.e3536.
10. Bateman BT, Berman MF, Riley LE, Leffert LR. The Epidemiology of Postpartum Hemorrhage in a Large, Nationwide Sample of Deliveries. *Anesth Analg.* 2010;110(5):1368-73.
11. Oyelese Y, Ananth CV. Postpartum hemorrhage: epidemiology, risk factors, and causes. *Clin Obstet Gynecol.* 2010;53(1):147-56.
12. Calvert C, Thomas SL, Ronsmans C, Wagner KS, Adler AJ, Filippi V. Identifying regional variation in the prevalence of postpartum haemorrhage: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2012;7(7):e41114.
13. 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(2):CD007412-CD.
14. Bair ME, Williams J. Management of the third stage of labor. *J Midwifery Womens Health.* 2007;52(4):412-4.
15. Paidas MJ, Ku D-HW, Arkel YS. Screening and management of inherited thrombophilias in the setting of adverse pregnancy outcome. *Clin Perinatol.* 2004;31(4):783-vii.
16. McLintock C, James AH. Obstetric hemorrhage. *J Thromb Haemost.* 2011;9(8):1441-51.
17. Gharoro EP, Enabudoso EJ. Relationship between visually estimated blood loss at delivery and postpartum change in haematocrit. *J Obstet Gynaecol.* 2009;29(6):517-20.
18. Nyflot LT, Sandven I, Stray-Pedersen B, Pettersen S, Al-Zirqi I, Rosenberg M, Jacobsen AF, Vangen S. Risk factors for severe postpartum hemorrhage: a case-control study. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2017;17:9.
19. Edwards HM. Aetiology and treatment of severe postpartum haemorrhage. *Dan Med J.* 2018;65(3):B5444.
20. Kramer MS, Berg C, Abenhaim H, Dahhou M, Rouleau J, Mehrabadi A, Joseph KS. Incidence, risk factors, and temporal trends in severe postpartum hemorrhage. *Am J Obstet Gynecol.* 2013;209(5):449.e1-.e4497.
21. Belfort MA, Soc Maternal-Fetal M. Placenta accreta. *Am J Obstet Gynecol.* 2010;203(5):430-9.
22. Silver RM, Branch DW. Placenta Accreta Spectrum. *N Engl J Med.* 2018;378(16):1529-36.
23. ACOG Practice Bulletin No. 198: Prevention and Management of Obstetric Lacerations at Vaginal Delivery. *Obstet Gynecol.* 2018;132(3):e87-e102.

24. Fukami T, Koga H, Goto M, Ando M, Matsuoka S, Tohyama A, Yamamoto H, Nakamura S, Koyanagi T, To Y, Kondo H, Eguchi F, Tsujioka H. Incidence and risk factors for postpartum hemorrhage among transvaginal deliveries at a tertiary perinatal medical facility in Japan. *PLoS One*. 2019;14(1):e0208873.
25. Kulkarni R. Improving care and treatment options for women and girls with bleeding disorders. *Eur J Haematol*. 2015;95 Suppl 81:2-10.
26. Levi M, Ten Cate H. Disseminated intravascular coagulation. *N Engl J Med*. 1999;341(8):586-92.
27. Kilpatrick SK, Ecker JL. Severe maternal morbidity: screening and review. *Am J Obstet Gynecol*. 2016;215(3):B17-22.
28. Hung CY, Hu HC, Chiu LC, Chang CH, Li LF, Huang CC, Kao CC, Cheng PJ, Kao KC. Maternal and neonatal outcomes of respiratory failure during pregnancy. *J Formos Med Assoc*. 2018;117(5):413-20.
29. Chantray AA, Deneux-Tharoux C, Bonnet MP, Bouvier-Colle MH. Pregnancy-related ICU admissions in France: trends in rate and severity, 2006-2009. *Crit Care Med*. 2015;43(1):78-86.
30. Corredor C, Arulkumaran N, Ball J, Grounds MR, Hamilton MA, Rhodes A, Cecconi M. Hemodynamic optimization in severe trauma: a systematic review and meta-analysis. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2014;26(4):397-406.
31. Montagnana M, Franchi M, Danese E, Gotsch F, Guidi GC. Disseminated intravascular coagulation in obstetric and gynecologic disorders. *Semin Thromb Hemost*. 2010;36(4):404-18.
32. Diri H, Karaca Z, Tanriverdi F, Unluhizarci K, Kelestimur F. Sheehan's syndrome: new insights into an old disease. *Endocrine*. 2016;51(1):22-31.
33. Sheldon WR, Blum J, Vogel JP, Souza JP, Gülmezoglu AM, Winikoff B, Maternal WHOMSo, Newborn Health Research N. Postpartum haemorrhage management, risks, and maternal outcomes: findings from the World Health Organization Multicountry Survey on Maternal and Newborn Health. *BJOG*. 2014;121 Suppl 1:5-13.
34. Davey MA, Flood M, Pollock W, Cullinane F, McDonald S. Risk factors for severe postpartum haemorrhage: A population-based retrospective cohort study. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 2019.
35. Oakley L, Penn N, Pipi M, Oteng-Ntim E, Doyle P. Risk of Adverse Obstetric and Neonatal Outcomes by Maternal Age: Quantifying Individual and Population Level Risk Using Routine UK Maternity Data. *PLoS One*. 2016;11(10):e0164462.
36. Blomberg M. Maternal obesity and risk of postpartum hemorrhage. *Obstet Gynecol*. 2011;118(3):561-8.
37. Malkiel A, Pnina M, Aloni H, Gdanský E, Grisaru-Granovsky S. Primiparity: a traditional intrapartum obstetric risk reconfirmed. *Isr Med Assoc J*. 2008;10(7):508-11.
38. Hashim N, Naqvi S, Khanam M, Jafry HF. Primiparity as an intrapartum obstetric risk factor. *J Pak Med Assoc*. 2012;62(7):694-8.
39. Girault A, Deneux-Tharoux C, Sentilhes L, Maillard F, Goffinet F. Undiagnosed abnormal postpartum blood loss: Incidence and risk factors. *PLoS One*. 2018;13(1):e0190845.
40. Durmaz A, Komurcu N. Relationship Between Maternal Characteristics and Postpartum Hemorrhage: A Meta-Analysis Study. *J Nurs Res*. 2018;26(5):362-72.
41. Babinszki A, Kerenyi T, Torok O, Grazi V, Lapinski RH, Berkowitz RL. Perinatal outcome in grand and great-grand multiparity: effects of parity on obstetric risk factors. *Am J Obstet Gynecol*. 1999;181(3):669-74.
42. Kawakita T, Mokhtari N, Huang JC, Landy HJ. Evaluation of Risk-Assessment Tools for Severe Postpartum Hemorrhage in Women Undergoing Cesarean Delivery. *Obstet Gynecol*. 2019;134(6):1308-16.
43. Selo-Ojeme DO, Okonofua FE. Risk factors for primary postpartum haemorrhage. A case control study. *Arch Gynecol Obstet*. 1997;259(4):179-87.
44. Al-Zirqi I, Vangen S, Forsen L, Stray-Pedersen B. Prevalence and risk factors of severe obstetric haemorrhage. *BJOG*. 2008;115(10):1265-72.
45. Usta IM, Hobeika EM, Musa AA, Gabriel GE, Nassar AH. Placenta previa-accreta: risk factors and complications. *Am J Obstet Gynecol*. 2005;193(3 Pt 2):1045-9.
46. Valgeirsdóttir H, Harðardóttir H, Bjarnadóttir RI. Fylgikvillar við keisaraskurði. *Læknablaðið*. 2010;96:37-42.

47. World Health Organization. Body Mass Index - BMI. Geneva. (Sótt 23. mars 2020). Aðgengilegt á: <http://www.euro.who.int/en/health-topics/disease-prevention/nutrition/a-healthy-lifestyle/body-mass-index-bmi>
48. Sebire NJ, Jolly M, Harris JP, Wadsworth J, Joffe M, Beard RW, Regan L, Robinson S. Maternal obesity and pregnancy outcome: a study of 287,213 pregnancies in London. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2001;25(8):1175-82.
49. Vitner D, Bleicher I, Kadour-Peero E, Lipworth H, Sagi S, Gonen R. Does prenatal identification of fetal macrosomia change management and outcome? *Arch Gynecol Obstet.* 2019;299(3):635-44.
50. Ju H, Chadha Y, Donovan T, O'Rourke P. Fetal macrosomia and pregnancy outcomes. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2009;49(5):504-9.
51. Anderson-Bagga FM, Sze A. Placenta Previa. *StatPearls.* Treasure Island (FL): StatPearls Publishing Copyright © 2020, StatPearls Publishing LLC.; 2020.
52. Cresswell JA, Ronsmans C, Calvert C, Filippi V. Prevalence of placenta praevia by world region: a systematic review and meta-analysis. *Trop Med Int Health.* 2013;18(6):712-24.
53. Wallach EE, Vlahos NF. Uterine myomas: an overview of development, clinical features, and management. *Obstet Gynecol.* 2004;104(2):393-406.
54. Lam SJ, Best S, Kumar S. The impact of fibroid characteristics on pregnancy outcome. *Am J Obstet Gynecol.* 2014;211(4):395.e1-5.
55. Le Ray C, Fraser W, Rozenberg P, Langer B, Subtil D, Goffinet F. Duration of passive and active phases of the second stage of labour and risk of severe postpartum haemorrhage in low-risk nulliparous women. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2011;158(2):167-72.
56. Looft E, Simic M, Ahlberg M, Snowden JM, Cheng YW, Stephansson O. Duration of Second Stage of Labour at Term and Pushing Time: Risk Factors for Postpartum Haemorrhage. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2017;31(2):126-33.
57. World Health Organization. WHO recommendations: Induction of labour at or beyond term. Geneva, 2018.
58. Grobman WA, Rice MM, Reddy UM, Tita ATN, Silver RM, Mallett G, Hill K, Thom EA, El-Sayed YY, Perez-Delboy A, Rouse DJ, Saade GR, Boggess KA, Chauhan SP, Iams JD, Chien EK, Casey BM, Gibbs RS, Srinivas SK, Swamy GK, Simhan HN, Macones GA. Labor Induction versus Expectant Management in Low-Risk Nulliparous Women. *N Engl J Med.* 2018;379(6):513-23.
59. Grivell RM, Reilly AJ, Oakey H, Chan A, Dodd JM. Maternal and neonatal outcomes following induction of labor: a cohort study. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2012;91(2):198-203.
60. Khireddine I, Le Ray C, Dupont C, Rudigoz RC, Bouvier-Colle MH, Deneux-Tharaux C. Induction of labor and risk of postpartum hemorrhage in low risk parturients. *PLoS One.* 2013;8(1):e54858.
61. Middleton P, Shepherd E, Crowther CA. Induction of labour for improving birth outcomes for women at or beyond term. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;5(5):Cd004945.
62. Arrowsmith S, Wray S. Oxytocin: its mechanism of action and receptor signalling in the myometrium. *J Neuroendocrinol.* 2014;26(6):356-69.
63. Kaelin Agten A, Passweg D, von Orelli S, Ringel N, Tschudi R, Tutschek B. Temporal trends of postpartum haemorrhage in Switzerland: a 22-year retrospective population-based cohort study. *Swiss Med Wkly.* 2017;147:w14551.
64. Jónasdóttir E, Eiríksdóttir VH. Skýrsla frá Fæðingaskráningunni fyrir árið 2017. Reykjavík: Kvenna- og barnasvið Landspítala Háskólasjúkrahúss; 2019.
65. Mancuso MS, Rouse DJ. Cesarean delivery for abnormal labor. *Clin Perinatol.* 2008;35(3):479-90, ix.
66. Neal JL, Lowe NK, Schorn MN, Holley SL, Ryan SL, Buxton M, Wilson-Liverman AM. Labor Dystocia: A Common Approach to Diagnosis. *J Midwifery Womens Health.* 2015;60(5):499-509.
67. Keriakos R, Sugumar S, Hilal N. Instrumental vaginal delivery--back to basics. *J Obstet Gynaecol.* 2013;33(8):781-6.
68. Hagstofa Íslands. Meðal-, mið og tíðasti aldur mæðra og feðra 1961-2018. 2018. (Sótt 23. mars 2020). Aðgengilegt á: http://px.hagstofa.is/pxis/pxweb/is/lbuar/lbuar__Faeddirdanir__Faaddir__faedingar/MAN05103.px/?rxid=aa2b6934-085d-4b3a-81e6-a7ecef91b6cd

69. Finucane MM, Stevens GA, Cowan MJ, Danaei G, Lin JK, Paciorek CJ, Singh GM, Gutierrez HR, Lu Y, Bahalim AN, Farzadfar F, Riley LM, Ezzati M. National, regional, and global trends in body-mass index since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 960 country-years and 9·1 million participants. *Lancet*. 2011;377(9765):557-67.
70. Embætti Landlæknis. Líkamsþyngdarstuðull eftir kyni, aldri og menntun, 2007, 2012 og 2017. 2018. (Sótt 24. mars 2020). Aðgengilegt á:
https://www.landlaeknir.is/servlet/file/store93/item35880/49_50_zbmifl_BMI_UTGEFID.pdf
71. Embætti landlæknis. Fæðingaskrá (Birth Register). 2016. (Sótt 11. mars 2020). Aðgengilegt á:
<https://www.landlaeknir.is/tolfraedi-og-rannsoknir/gagnasofn/gagnasafn/item12340/Faedingaskra>
72. Jóhannsson M, Haraldsdóttir S. Rannsóknir í lyfjafaraldsfræði á Íslandi. *Læknablaðið*. 2012;217-22.
73. RStudio Team. RStudio: Integrated Development Environment for R. Boston, MA: RStudio Inc; 2019.
74. Västra Götalandsregionen Södra Älvsborgs Sjukhus. Postpartum-blödning. 2020. (Sótt 15. maí). Aðgengilegt á:
<https://alfresco.vgregion.se/alfresco/service/vgr/storage/node/content/23425/Postpartum%20-%20bl%C3%B6dning.pdf?a=false&guest=true>
75. Flood M, McDonald SJ, Pollock W, Cullinane F, Davey MA. Incidence, trends and severity of primary postpartum haemorrhage in Australia: A population-based study using Victorian Perinatal Data Collection data for 764 244 births. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 2019;59(2):228-34.
76. van Stralen G, von Schmidt Auf Altenstadt JF, Bloemenkamp KW, van Roosmalen J, Hukkelhoven CW. Increasing incidence of postpartum hemorrhage: the Dutch piece of the puzzle. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2016;95(10):1104-10.
77. Gísladóttir GÁ. Proactive support of labor - The challenge of normal childbirth. Háskóli Íslands. 2012.