

12. Gebelikte Amniyon Sıvısı Embolisi

Prof. Dr. Nuri TUTAR, Dr. Öğr. Üyesi Bilal RABAHOĞLU

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Kayseri

ÖZET

Amniyon sıvısı embolisi doğum eylemi, doğum veya erken postpartum dönemde ani kardiyopulmoner kollaps ve dissemine intravasküler koagülasyon ile karakterize, nadir, ancak yaşamı tehdit eden bir obstetrik acil durumdur. Güncel kanıtlar, amniyon sıvısı embolisi'nin fetal ve amniyotik sıvı bileşenlerine karşı gelişen anormal maternal yanıt sonucunda ortaya çıktığını; bunun da sistemik inflamasyon, kardiyopulmoner disfonksiyon ve ciddi koagülasyon bozukluklarına yol açtığını düşündürmektedir.

Sendrom tipik olarak akut hipoksemi, solunum sıkıntısı, hipotansiyon, kardiyovasküler kollaps ve kanama ile kendini gösterir. Tanıyı kesin olarak doğrulayan özgül bir tanısal test bulunmadığından, tanı esas olarak klinik bulgulara dayanmakta ve maternal kollapsın diğer nedenlerinin dışlanmasını gerektirmektedir. Tedavi temel olarak destekleyici olup, hızlı hava yolu stabilizasyonu, hemodinamik destek, koagülopatinin düzeltilmesi, gerekli durumlarda masif transfüzyon uygulanması ve yoğun bakım yönetimini içermektedir. Refrakter kardiyopulmoner yetmezliği bulunan seçilmiş hastalarda ekstrakorporeal membran oksijenasyonu yaşam kurtarıcı destek sağlayabilmektedir.

Maternal resüsitasyon ve kritik bakım alanındaki gelişmelere rağmen amniyon sıvısı embolisi, hâlen önemli maternal ve neonatal morbidite ve mortalite ile ilişkili olmaya devam etmektedir. Tanısal belirteçlerin geliştirilmesine, tanı kriterlerinin standardizasyonuna ve ileri destek tedavilerine odaklanan araştırmaların sürdürülmesi, klinik sonuçların daha da iyileştirilmesi açısından büyük önem taşımaktadır.

I. Giriş

Amniyon sıvısı embolisi (ASE), gebelik, doğum eylemi, doğum veya erken postpartum dönemde ortaya çıkan ani kardiyorespiratuvar bozulma, bilinç durumunda değişiklik ve dissemine intravasküler koagülasyon (DİK) ile karakterize, nadir, ancak yıkıcı sonuçlara yol açabilen bir obstetrik acil durumdur (1,2). Obstetrik ve kritik bakım alanlarında kaydedilen önemli gelişmelere rağmen ASE, gelişmiş ülkelerde maternal mortalite ve ağır maternal morbiditenin önde gelen nedenlerinden biri olmaya devam etmektedir (3,4).

Tarihsel olarak ASE, amniyotik sıvı, fetal skuamöz hücreler, lanugo, vernix kazeoza ve diğer fetal kalın-

tıların maternal dolaşıma geçerek pulmoner vasküler yatakta mekanik obstrüksiyona neden olması sonucu gelişen bir durum olarak kabul edilmiştir. Ancak daha sonraki klinik, patolojik ve laboratuvar çalışmaları, ASE'ye ait klinik bulgular bulunmayan kadınlarda da fetal materyalin saptanabileceğini göstermiştir. Bu durum, mekanik obstrüksiyonun tek başına etkilenen hastalarda gözlenen derin kardiyovasküler kollapsı ve koagülopatiyi açıklamakta yetersiz kaldığını düşündürmektedir (1,5).

Güncel kanıtlar; maternal immün aktivasyon, kompleman kaskadının disregülasyonu, endotelial hasar, pulmoner vazokonstriksiyon, miyokardiyal disfonksiyon ve koagülasyon yollarının aktivasyonunu içe-

ren daha karmaşık bir patofizyolojik süreci desteklemektedir. Bu nedenle ASE, giderek artan şekilde, yalnızca embolik bir olaydan ziyade fetal ve amniyotik sıvı bileşenlerine karşı gelişen anormal bir maternal yanıt sonucunda ortaya çıkan bir sendrom olarak kabul edilmektedir (5,6).

ASE araştırmalarındaki temel güçlüklerden biri, evrensel olarak kabul edilmiş bir tanısal testin bulunmamasıdır. Tanı büyük ölçüde klinik olup, alternatif bir açıklamanın bulunmadığı durumlarda karakteristik belirti ve bulguların ani başlangıcına dayanmaktadır (2,7). Tanı kriterlerindeki farklılıklar, çalışmalar ve coğrafi bölgeler arasında bildirilen insidans ve mortalite oranlarında belirgin değişkenliklere yol açmıştır (3,7).

II. EPİDEMİYOLOJİ

ASE, nadir görülen bir klinik durum olup bildirilen insidans tahminleri; kullanılan olgu tanımları, çalışma metodolojileri ve incelenen popülasyonların özelliklerine göre değişkenlik göstermektedir (3,4,7). Kuzey Amerika, Avrupa ve uluslararası obstetrik surveyans ağlarından elde edilen toplum temelli çalışmalar, insidansın genel olarak 100.000 doğumda yaklaşık bir ila altı olgu arasında değiştiğini bildirmektedir (2-4).

Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde üç milyondan fazla doğumu değerlendiren en büyük toplum temelli çalışmalardan birinde, insidans yaklaşık 100.000 doğumda 7,7 olgu olarak saptanmış; ileri maternal yaş, sezaryen doğum, plasental anomaliler ve eşlik eden tıbbi komorbiditeler önemli risk faktörleri olarak tanımlanmıştır (8). Daha yakın dönemde, International Network of Obstetric Survey Systems (INOSS) aracılığıyla yürütülen çok uluslu toplum temelli bir araştırmada, katılımcı ülkeler arasında bildirilen insidans oranlarında belirgin farklılıklar olduğu gösterilmiş ve bu farklılıkların büyük ölçüde olgu saptama yöntemleri ile tanısal tanımlardaki değişkenlikten kaynaklandığı bildirilmiştir (3).

United Kingdom Obstetric Surveillance System (UKOSS) verileri, insidansı yaklaşık 100.000 maternitede 1,7 olgu olarak bildirmiş; ASE ile kardiyak arrest, koagülopati ve majör obstetrik kanama gibi ağır maternal morbidite göstergeleri arasındaki güçlü ilişkinin devam ettiğini ortaya koymuş ve maternal olgu-fatalite oranını %19 olarak rapor etmiştir (4). Benzer bulgular, ABD'den elde edilen büyük güncel kayıt çalışmaları tarafından da desteklenmekte olup, kritik bakım uygulamalarındaki gelişmelere rağmen maternal mortalitenin hâlen önemli düzeylerde seyrettiği bildirilmektedir (2,9).

ABD Uluslararası ASE Kayıt Sistemi'nin analizleri, güncel hastalık özelliklerine ilişkin önemli bilgiler sağlamış ve kardiyopulmoner kollaps, DİK ve ciddi hemorajinin hastalığın baskın klinik bulguları olma-ya devam ettiğini göstermiştir (2). Ayrıca, ulusal veri tabanlarından elde edilen güncel analizler, son 20 yılda insidans oranlarının görece stabil kaldığını, buna karşın olgu-fatalite oranlarında azalma eğilimi bulunduğunu ortaya koymaktadır. Bu durumun, maternal resüsitasyon ve kritik bakım uygulamalarındaki gelişmeleri yansıttığı olabileceği düşünülmektedir (10).

İleri maternal yaş, doğum indüksiyonu, sezaryen doğum, plasenta previa, plasental abrupsiyon, gebeliğin hipertansif hastalıkları ve operatif doğum gibi çok sayıda risk faktörü ASE ile ilişkilendirilmiş olmakla birlikte, hastalıktan etkilenen kadınların çoğunda gelişimi güvenilir biçimde öngörebilecek özgün bir klinik profil bulunmamaktadır (3,4,8). Bu nedenle ASE büyük ölçüde öngörülemez bir durum olmaya devam etmekte olup, hastalıktan şüphelenildiğinde hızlı tanıma ve derhal multidisipliner müdahalenin önemini vurgulamaktadır (2,9).

III. PATOFİZYOLOJİ

ASE patofizyolojisi henüz tam olarak aydınlatılamamış olmakla birlikte, güncel kanıtlar bunun yalnızca mekanik bir embolik olay olmadığını göstermektedir. Erken dönem kayıt sistemi verileri, ASE'nin tipik olarak hipoksemi, kardiyovasküler kollaps, koagülopati, hemoraji ve nörolojik bozulmayı içeren ani başlangıçlı multisistemik bir sendrom şeklinde ortaya çıktığını göstermiş; bu durum izole pulmoner vasküler obstrüksiyondan ziyade kompleks bir sistemik reaksiyon kavramını desteklemiştir (1,2).

Tarihsel olarak ASE, amniyotik sıvı, fetal skuamöz hücreler, lanugo, münin veya diğer fetal kalıntıların maternal dolaşıma geçmesine bağlanmıştır. Bununla birlikte, birçok hastada gözlenen kardiyovasküler kollapsın şiddeti ve hızlı gelişimi yalnızca mekanik obstrüksiyon ile açıklanamamaktadır (1). Güncel klinik ve laboratuvar çalışmaları, amniyotik sıvı veya fetal antijenlere maruziyetin, koagülasyon ve fibrinolitik yolların aktivasyonu ile birlikte anormal maternal immün aktivasyonu tetiklediğini; bunun sonucunda kardiyopulmoner disfonksiyon ve koagülopatinin geliştiğini desteklemektedir (Şekil 1) (2,11-13).

İmmün sistem ve kompleman aktivasyonunun ASE patogenezinde önemli rol oynadığı düşünülmektedir. C1 esteraz inhibitör aktivitesini değerlendiren bir klinik çalışmada, ASE hastalarında kontrol grubundaki

Genel olarak güncel patofizyolojik model; maternal-fetal arayüzün bozulması, amniyotik sıvı veya fetal antijenik materyalin maternal dolaşıma geçmesi, immün ve kompleman aktivasyonu, sistemik inflamasyon, kardiyopulmoner disfonksiyon ve ağır koagülasyon-fibrinoliz bozukluğunu içermektedir (1,2,11-15). Bu bütünleşik model, ASE'nin klasik klinik üçlüsü olan ani hipoksemi, kardiyovasküler kollaps ve dissemine intravasküler koagülasyonu açıklamaktadır (1,2,6,13).

IV. KLİNİK BULGULAR

ASE, doğum eylemi, doğum veya erken postpartum dönemde ani kardiyorespiratuar bozulma ve koagülopati ile karakterize, öngörülemeyen bir obstetrik acil durumdur. Kritik bakım ve obstetrik yönetimdeki gelişmelere rağmen ASE, dünya genelinde maternal morbidite ve mortalitenin önde gelen nedenlerinden biri olmaya devam etmektedir. Güncel kanıtlar, ASE'nin basit bir mekanik emboli kolaydan ziyade fetal ve amniyotik sıvı bileşenlerine karşı gelişen anormal maternal yanıt sonucu ortaya çıkan bir sendrom olduğunu desteklemektedir (16).

Klinik tablo genellikle ani başlangıçlı ve dramatiktir. En sık görülen bulgular arasında akut hipoksemi, solunum sıkıntısı, hipotansiyon, kardiyovasküler kollaps ve DİK yer almaktadır. Hızlı klinik kötüleşme sık görülmekte olup, ağır hemodinamik instabiliteye veya kardiyak arreste ilerleyebilmektedir. ABD Uluslararası ASE Kayıt Sistemi'nin analizleri, solunumsal bozulma ve kardiyovasküler kollapsın olguların çoğunda baskın başlangıç bulguları olmaya devam ettiğini göstermiştir (2).

Solunumsal bulgular sıklıkla hastalığın en erken belirtilerini oluşturmaktadır. Hastalarda ani dispne, takipne, siyanoz, oksijen satürasyonunda düşme veya akut pulmoner ödem gelişebilir. Şiddetli pulmoner vazokonstriksiyon ve sağ ventrikül disfonksiyonu kısa sürede derin hipoksemiye ve dolaşım yetmezliğine yol açabilir. Solunumsal bozulmaya sıklıkla kardiyovasküler kollaps eşlik etmekte veya bunu takiben gelişmektedir (16).

Kardiyovasküler tutulum, geçici hipotansiyondan refrakter şok ve kardiyak arreste kadar geniş bir klinik spektrum gösterebilir. Elektrokardiyografik anormallikler, aritmiler ve nabızsız elektriksel aktivite bildirilmiştir (2). Güncel patofizyolojik modeller, sendromun başlangıç hemodinamik fazının akut pulmoner hipertansiyon ve sağ ventrikül yetmezliği ile karakterize olduğunu; bunu sol ventrikül disfonksiyonu ve sistemik dolaşım kollapsının izlediğini göstermektedir (16).

Nörolojik semptomlar kardiyorespiratuar kötüleşmeden önce veya bu süreç sırasında ortaya çıkabilir. Bilinç durumunda değişiklik, ajitasyon, konfüzyon, nöbet ve bilinç kaybı bildirilmiş bulgular arasındadır. Anksiyete ve huzursuzluk gibi nonspesifik prodromal belirtiler maternal kollaps öncesinde görülebilmekle birlikte, bu bulgular ne duyarlı ne de özgündür (16).

ASE'nin ayırt edici özelliklerinden biri koagülopatinin hızla gelişmesidir. DİK, semptomların başlamasından kısa süre sonra ortaya çıkabilir ve ağır postpartum hemoraji, uterin atoni, aşırı cerrahi kanama veya bölgelerinden kanama şeklinde kendini gösterebilir (2,17). Son yıllarda yayımlanan çalışmalar, minimal veya hiç kardiyopulmoner semptom bulunmamasına rağmen ağır tüketim koagülopatisi ve masif hemorajinin baskın ya da başlangıç bulgusu olabildiği atipik, koagülopati-dominant ASE formlarına dikkat çekmiştir (18).

Ani kardiyopulmoner kollaps, dissemine intravasküler koagülasyon, ağır postpartum hemoraji, yoğun bakım gereksinimi ve bazı olgularda ölümlü sonuçlanan klinik seyir gibi benzer bulgular, Türkiye'den bildirilen olgu sunumları ve küçük olgu serilerinde de tanımlanmış olup, bu gözlemler daha büyük uluslararası kayıt çalışmalarının sonuçlarıyla uyumludur (19-21).

ASE doğum gerçekleşmeden önce ortaya çıktığında fetal etkilenim sık görülmekte olup, bunun temel nedeni akut maternal hipoksemi ve hemodinamik instabilitedir. Fetal bulgular arasında fetal bradikardi, anormal fetal kalp hızı paternleri ve ağır olgularda fetal ölüm yer alabilir (2,3). Dikkat çekici olarak, fetal distres doğum eylemindeki hastalarda maternal ASE'nin gözlemlenen erken belirtilerinden biri olabilir (22).

Tanıyı kesin olarak doğrulayan herhangi bir laboratuvar testi bulunmadığından, ASE tanısı; hipoksi, hipotansiyon veya kardiyak arrest ile birlikte koagülopatinin başka bir açıklama olmaksızın ani ortaya çıkmasına dayanır. Clark ve arkadaşları tarafından önerilen tanı kriterleri, araştırma amaçlı en yaygın kabul gören olgu tanımı olmaya devam etmekte ve güncel ASE çalışmalarında kullanılmaktadır (17,23).

V. AMNİYON SIVISI EMBOLİSİNDE TANI VE AYIRICI TANI

Tanı

ASE tanısı temel olarak klinik; çünkü hiçbir laboratuvar testi, görüntüleme yöntemi veya histopatolojik bulgu tanıyı kesin olarak doğrulayamaz. Tarihsel olarak ASE tanısı, otopsi sırasında maternal pulmoner dolaşım içerisinde fetal skuamöz hücrelerin veya

diğer fetal kalıntıların gösterilmesine dayandırılmıştır. Ancak daha sonraki çalışmalar, ASE'ye ait klinik bulgular bulunmayan kadınlarda da fetal materyalin saptanabileceğini göstermiş ve bu yaklaşımın tanısal özgüllüğünü sınırlandırmıştır. Bu nedenle güncel yaklaşımlar ASE'yi, doğum eylemi, doğum veya erken postpartum dönemde ani kardiyorespiratuvar bozulma ve tüketim koagülopatisi ile karakterize klinik bir sendrom olarak tanımlamaktadır (5).

Standartlaştırılmış tanı kriterlerinin geliştirilmesinden önce, yayımlanmış çalışmalar ve ulusal kayıt sistemleri arasında belirgin heterojenite bulunmaktaydı. Bu durum bildirilen insidans, mortalite ve klinik sonuçlarda önemli farklılıklara yol açmıştır (2). Bu sorunu çözmek amacıyla Clark ve arkadaşları, Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM) ve Amniotic Fluid Embolism Foundation tarafından desteklenen bir uzman paneli oluşturmuştur. Bu çalışmanın sonucunda 2016 yılında yayımlanan öneri, günümüzde en yaygın kabul gören standart araştırma tanımını ortaya koymuş ve çağdaş ASE araştırmalarında kullanılmaya devam etmiştir (23-25).

Güncel tanı kriterleri: Clark ve arkadaşlarının önerdiği araştırma tanımına göre, ASE tanısı için aşağıdaki dört kriterin tamamının bulunması gerekmektedir (23):

1. Kardiyak arrest veya hipotansiyon (sistolik kan basıncı < 90 mmHg) ile birlikte solunum sıkıntısı, hipoksemi veya siyanozun eşlik ettiği ani kardiyorespiratuvar bozulmanın ortaya çıkması.
2. Belirgin DİK'in, dilüsyonel veya şoka bağlı tüketim koagülopatisini açıklayabilecek düzeyde kan kaybı gelişmeden önce saptanması.
3. Klinik başlangıcın doğum eylemi sırasında veya plasentanin doğumundan sonraki ilk 30 dakika içinde gerçekleşmesi.
4. İntrapartum ateşin ($\geq 38^{\circ}\text{C}$) bulunmaması.

Bu kriterler tanısal özgüllüğü artırmak ve epidemiyolojik araştırmalarda standardizasyon sağlamak amacıyla geliştirilmiştir. Bununla birlikte, doğrulama çalışmaları bazı klinik olarak şüpheli ASE olgularının bu dört kriterin tamamını karşılamadığını göstermiştir. Özellikle koagülopatinin baskın olduğu veya kardiyorespiratuvar bulguların daha az belirgin olduğu atipik olgularda bu durum daha sık görülmektedir (24,25). Bu nedenle Clark kriterleri günümüzde araştırmalar için geçerli olgu tanımı olmaya devam etmekle birlikte, şüpheli ASE olgularının değerlendirilmesinde klinik yargı hâlen temel öneme sahiptir.

Tanıyı destekleyen laboratuvar bulguları: Hiçbir laboratuvar belirteci tek başına amniyon sıvısı embolisi tanısını koydurucu değildir. Bununla birlikte laboratuvar incelemeleri, Clark kriterlerinde yer alan belirgin DİK gösterilmesi açısından büyük önem taşımaktadır. Karakteristik koagülasyon profili fulminan bir tüketim koagülopatisini yansıtır ve genellikle fibrinojen düzeyinde hızlı düşüş, trombositopeni, uzamış protrombin zamanı (PT), yükselmiş uluslararası normalize oran (INR), uzamış aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT) ile belirgin derecede artmış D-dimer veya fibrin yıkım ürünlerini içerir (17,26).

Fibrinojen özellikle önemlidir; çünkü gebelik fizyolojik olarak yükselmiş fibrinojen düzeyleri ile ilişkilidir ve fibrinojen konsantrasyonu genellikle 400-600 mg/dL arasında değişmektedir. Bu nedenle 200 mg/dL'nin altındaki fibrinojen düzeyleri ileri derecede anormal kabul edilmekte ve ciddi tüketim koagülopatisini güçlü şekilde düşündürmektedir (26). ASE'de ağır hipofibrinojenemi kısa sürede gelişebilir ve yaşamı tehdit eden hemorajiye katkıda bulunabilir (17,18).

Koagülasyon faktörleri ve trombositlerin tüketilmesine bağlı olarak trombosit sayısında sıklıkla azalma görülürken, PT ve aPTT sürelerindeki uzama koagülasyon kaskadının devam eden aktivasyonunu ve tüketimini yansıtmaktadır (26). Aynı zamanda D-dimer ve fibrin yıkım ürünlerindeki belirgin artışlar, koagülasyon ve fibrinolizin yaygın aktivasyonunu göstermektedir. Sonuç olarak hipofibrinojenemi, trombositopeni, uzamış pıhtılaşma süreleri ve yükselmiş fibrinolitik belirteçlerin birlikte bulunması, ASE'ye bağlı DİK için güçlü destekleyici kanıt sağlar ve ASE'nin maternal kollapsın diğer nedenlerinden ayırt edilmesine yardımcı olabilir (17,26).

Tanıyı kesin olarak doğrulayan bir test bulunmadığından ASE bir dışlama tanısıdır. Başka bir neden saptanamayan peripartum hastalarda, hipoksemi ile birlikte hipotansiyon veya kardiyak arrest ve dissemine intravasküler koagülasyonun ani gelişimi durumunda ASE tanısından şüphelenilmelidir (17,23).

Ayırıcı Tanı

ASE klinik görünümünü taklit edebilen çok sayıda obstetrik ve obstetrik olmayan acil durum bulunmaktadır ve tanısal değerlendirme sırasında bu durumlar mutlaka göz önünde bulundurulmalıdır. ASE için kesin doğrulayıcı bir test bulunmadığından, klinik bağlamın, semptom başlangıç zamanının, eşlik eden laboratuvar anormalliklerinin ve tedaviye yanıtın dikkatli şekilde değerlendirilmesi, ASE'nin mater-

nal kollapsın diğer nedenlerinden ayırt edilmesinde kritik öneme sahiptir (17,23).

Pulmoner tromboembolizm: Akut pulmoner tromboembolizm (PTE), ani hipoksemi, dispne, sağ ventrikül disfonksiyonu, hipotansiyon ve kardiyovasküler kollaps ile ortaya çıkabilir ve bu nedenle ASE'nin kardiyopulmoner bulgularını yakından taklit edebilir. Bununla birlikte, belirgin DİK akut PTE'de nadir görülmektedir. Bu nedenle, fibrinojen düzeylerinde hızlı düşüşle birlikte seyreden ağır tüketim koagülopatisinin varlığı, pulmoner tromboembolizmden ziyade ASE tanısını güçlü biçimde desteklemektedir (27).

Şiddetli anafilaksi: Şiddetli anafilaksi ani hipotansiyon, bronkospazm, solunum yetmezliği ve kardiyovasküler kollaps ile prezente olabilir. İlaç uygulanması ile semptom başlangıcı arasındaki zamansal ilişki ile birlikte ürtiker, anjiyoödem, flushing veya yüksek serum triptaz düzeyleri gibi klinik bulgular, ASE'den ziyade alerjik bir etiyolojiyi düşündürülebilir. ASE'den farklı olarak anafilaksi, genellikle sendromun karakteristik özelliği olan ağır tüketim koagülopatisi ile ilişkili değildir (28).

Eklampsi: Gebelik veya postpartum dönemde nöbet, bilinç durumunda değişiklik ya da bilinç kaybı ile başvuran hastalarda eklampsi mutlaka ayırıcı tanıda düşünülmelidir. ASE'nin aksine eklampsi sıklıkla hipertansiyon, proteinüri veya preeklampsinin diğer bulguları ile birliktedir. Her iki durumda da nörolojik belirtiler görülebilmekle birlikte, ani kardiyorespiratuvar kollaps ve ağır koagülopatinin gelişimi ASE için daha karakteristikdir (29).

Septik şok: Septik şok; hipotansiyon, koagülopati, çoklu organ disfonksiyonu ve kardiyovasküler instabiliteye neden olabilir. Bununla birlikte ateş, enfeksiyon bulguları, yüksek inflamatuvar belirteçler veda ha progresif bir klinik seyir genellikle sepsisi ASE'den ayırt etmeye yardımcı olur. Ayrıca, Clark tanı kriterlerinde intrapartum ateşin ($\geq 38^\circ\text{C}$) bulunmaması şart koşulmuştur; çünkü ateş varlığı enfeksiyona bağlı maternal kollaps da dâhil olmak üzere alternatif tanıları düşündürmektedir (23).

Majör obstetrik hemoraji: Plasental abrupsiyon, plasenta akreta spektrum bozuklukları, uterin rüptür veya ağır postpartum hemorajiye bağlı gelişen majör obstetrik kanamalar, derin hipovolemik şok ve sekonder koagülasyon bozukluklarına yol açabilir. Özellikle masif kanamanın eşlik ettiği durumlarda bu tabloların ASE'den ayırt edilmesi güç olabilir. Çoğu obstetrik hemorajik durumda kanama primer olay olup, koagülopati ilerleyen kan kaybına sekonder

olarak gelişmektedir. Buna karşılık ASE'de, sistemik inflamatuvar ve hemostatik yanıtın bir parçası olarak erken dönemde ortaya çıkan ve sıklıkla kanama şiddetiyle orantısız düzeyde olan tüketim koagülopatisi karakteristikdir (17).

Peripartum kardiyomiyopati ve akut miyokart enfarktüsü: Peripartum kardiyomiyopati ve akut miyokart enfarktüsü; hipotansiyon, kardiyojenik şok ve kardiyak arrest gibi ASE'nin kardiyovasküler bulgularını taklit edebilir. Ancak klasik ASE'den farklı olarak bu hastalıklar genellikle ani başlangıçlı belgin dissemine intravasküler koagülasyon ile ilişkili değildir. Bu özellik, ayırıcı tanıda önemli bir ayırt edici noktayı oluşturmaktadır (17,23).

Klinik uygulamada ASE tanısı; ani kardiyorespiratuvar bozulma, belirgin DİK ve doğum eylemi veya doğum ile zamansal ilişki gösteren karakteristik bulguların tanınmasına, aynı zamanda maternal kollapsı açıklayabilecek diğer nedenlerin dışlanmasına dayanmaktadır (23).

VI. TEDAVİ VE KRİTİK BAKIM YÖNETİMİ

ASE, ani kardiyorespiratuvar bozulma ve koagülopati ile karakterize, yaşamı tehdit eden bir obstetrik acil durumdur. Altta yatan hastalık sürecini tersine çevirdiği kanıtlanmış özgül bir tedavi bulunmadığından, yönetim temel olarak destekleyici tedavilere dayanmakta ve solunumsal stabilizasyon, hemodinamik destek, koagülopatinin düzeltilmesi ve hemorajinin kontrolüne odaklanmaktadır. Güncel kayıt sistemi verileri, başarılı yönetimin sıklıkla yoğun bakım desteği ve çok sayıda resüsitatif girişimin hızla uygulanmasını gerektirdiğini göstermektedir (2).

1. Başlangıç Resüsitasyonu ve Hava Yolu Yönetimi

ASE'den klinik olarak şüphelenildiği anda tedaviye başlanmalıdır. Yüksek akımlı oksijen gecikmeksizin uygulanmalı ve ağır hipoksemi ile solunum yetmezliği semptom başlangıcından kısa süre sonra gelişebileceğinden erken endotrakeal entübasyon sıklıkla gerekli olmaktadır. Oksijen satürasyonu, arteriyel kan basıncı, kardiyak ritim ve son organ perfüzyonunun sürekli izlenmesi büyük önem taşımaktadır. Kardiyak arrest gelişen hastalarda, standart ileri kardiyak yaşam desteği (Advanced Cardiac Life Support, ACLS) protokolleri gecikmeden uygulanmalı; aynı zamanda gerekli durumlarda acil doğum da dahil olmak üzere obstetrik yaklaşımlar eş zamanlı olarak değerlendirilmelidir. Kayıt sistemi analizleri, solunum yetmezliği ve kardiyovasküler kollapsın erken maternal kötüleşmenin başlıca nedenleri olduğunu göstermekte ve

acil hava yolu ile dolaşım desteğinin önemini vurgulamaktadır (2,17).

2. Hemodinamik Stabilizasyon

ASE'de kardiyovasküler kollaps genellikle akut pulmoner hipertansiyon, sağ ventrikül disfonksiyonu, bozulmuş sol ventrikül doluşu ve derin hipotansiyon ile karakterizedir. Başlangıç tedavisi, sıvı yüklenmesinden kaçınırken yeterli organ perfüzyonunu sağlamayı amaçlayan dikkatli sıvı resüsitasyonu ve hemodinamik desteği içermektedir. Ağır olgularda vazopressör ve inotropik tedavi sıklıkla gereklidir. Yatak başı eko-kardiyografi; ventrikül fonksiyonları, sağ ventrikül basınç yükü ve volüm durumu hakkında değerli bilgiler sağlayabilir ve bireyselleştirilmiş tedavinin yönlendirilmesine yardımcı olabilir. Erken ve agresif kardiyovasküler destek, güncel ASE yönetiminin temel taşlarından biri olmaya devam etmektedir (2,17,30).

3. Koagülopati ve Masif Hemorajinin Yönetimi

DİK, klasik ASE'nin tanımlayıcı özelliklerinden biridir ve sıklıkla kardiyopulmoner bozulmanın başlamasından kısa süre sonra gelişir. Bu nedenle masif transfüzyon protokolünün hızla aktive edilmesi sıklıkla gerekmektedir. Tedavi genellikle eritrosit süspansiyonu, taze donmuş plazma, trombosit süspansiyonu ve kriyopresipitat veya fibrinojen konsantresi aracılığıyla fibrinojen replasmanını içermektedir. Özellikle fibrinojen düzeylerine dikkat edilmelidir; çünkü ağır hipofibrinojenemi kısa sürede gelişebilir ve katastrofik hemorajiye katkıda bulunabilir. Koagülopati-dominant ASE olgularına ilişkin güncel bildiriler, fibrinojen düzeyleri ve trombosit sayılarında dakikalar içinde gelişebilen belirgin düşüşleri göstermiş olup, erken laboratuvar izlemi ve koagülasyon bozukluklarının hızlı düzeltilmesinin önemini ortaya koymuştur (17,18).

Adjuvan traneksamik asit (TXA), güncel obstetrik hemoraji protokollerinde sıklıkla yer almakta olup, özellikle hiperfibrinolizden şüphelenilen ve ASE'ye bağlı belirgin hemorajisi bulunan hastalarda düşümlenebilir (31,32). ASE'de TXA kullanımını doğrudan değerlendiren randomize çalışmalar bulunmamakla birlikte, postpartum hemoraji çalışmalarından elde edilen veriler, TXA'nın kanama başlangıcından sonra erken uygulanmasının mortaliteyi azalttığını göstermektedir. TXA; kan ürünü transfüzyonu ve fibrinojen eksikliğinin düzeltilmesi gibi yerleşik hemoraji yönetimi stratejilerine ek olarak kullanılmalıdır. Mevcut kanıtlar, majör obstetrik hemorajinin ilk üç saati içerisinde uygulanan TXA'nın en yüksek klinik faydayı sağladığını, gecikmiş uygulamanın ise daha az etkili olduğunu göstermektedir (32).

Rotasyonel tromboelastometri (ROTEM), tromboelastografi (TEG) ve diğer yeni viskoelastik sistemleri içeren hasta başı viskoelastik testler, ASE ile ilişkili ağır obstetrik hemorajide hedefe yönelik transfüzyon tedavisini kolaylaştırabilir. Viskoelastik monitörizasyon; fibrinojen eksikliği, hiperfibrinoliz ve pıhtı instabilitesinin hızlı şekilde belirlenmesine olanak sağlayarak ampirik transfüzyon stratejileri yerine kan ürünleri ve koagülasyon faktörlerinin bireyselleştirilmiş kullanımını desteklemektedir. Ayrıca, viskoelastik testler, fibrinojen replasmanı ve adjuvan antifibrinolitik tedaviden en fazla fayda görebilecek hastaların belirlenmesine yardımcı olabilir (31,33).

4. Ekstrakorporeal Membran Oksijenasyonu ve Ekstrakorporeal Kardiyopulmoner Resüsitasyon

Şiddetli ASE'nin yönetimindeki en önemli güncel gelişmelerden biri, venoarteriyel ekstrakorporeal membran oksijenasyonunun (VA-ECMO) giderek daha yaygın kullanılmasıdır. Refrakter kardiyojenik şok, persistan hipoksemi, ağır sağ ventrikül yetmezliği veya konvansiyonel resüsitasyona yanıt veremeyen kardiyak arrest gelişen hastalarda VA-ECMO, ASE'nin akut inflamatuvar ve hemodinamik etkileri gerileye kadar geçici dolaşım ve solunum desteği sağlayabilmektedir (34,35). Extracorporeal Life Support Organization (ELSO) Kayıt Sistemi verileri, ECMO'nun ağır ASE olgularında giderek daha sık kullanıldığını ve ileri derecede kardiyopulmoner yetmezliğe rağmen anlamlı maternal sağkalım ile ilişkili olabileceğini göstermektedir (34).

Daha güncel olgu serileri ve vaka bildirimleri, ECMO'nun erken dönemde uygulanmasının potansiyel yararlarını daha da ortaya koymuştur. Çok merkezli deneyimler, VA-ECMO'nun zamanında uygulanmasının, başka türlü kontrol altına alınamayan refrakter şoku stabilize edebildiğini ve ventrikül fonksiyonlarının iyileşmesini kolaylaştırabildiğini göstermektedir. Yeni veriler, özellikle yerleşik ECMO programlarına sahip merkezlerde, konvansiyonel resüsitasyon girişimlerinin başarısız olduğu ASE ile ilişkili kardiyak arrest olgularında ekstrakorporeal kardiyopulmoner resüsitasyonun (ECPR) seçilmiş hastalarda değerlendirilebileceğini düşündürmektedir (35,36).

5. Resüsitasyon Sonrası Yoğun Bakım Yönetimi

Başlangıçtaki akut dönemi atlatan hastalar, ağır ASE sonrasında sekonder organ disfonksiyonu sık görüldüğünden kapsamlı yoğun bakım yönetimine ihtiyaç duyarlar. Yeterli oksijenizasyon ve solunum desteğinin sağlanabilmesi için mekanik ventilasyon sıklıkla gereklidir. Ayrıca, dolaşım yönetiminin yön-

lendirilmesi amacıyla sürekli hemodinamik monitörizasyon büyük önem taşımaktadır. Kardiyovasküler durumun düzenli olarak değerlendirilmesi, metabolik bozuklukların düzeltilmesi ve yeterli son organ perfüzyonunun sürdürülmesi, resüsitasyon sonrası bakımın temel bileşenleridir. Uzamış şok veya kardiyak arrest sonrasında akut böbrek hasarı, hepatik disfonksiyon ve nörolojik hasar gelişebileceğinden bu komplikasyonlar açısından yakın takip yapılmalıdır. Ağır böbrek yetmezliği gelişen seçilmiş hastalarda renal replasman tedavisi gerekli olabilir. Güncel klinik seriler, agresif resüsitasyon sonrası yoğun bakım tedavisinin erken koagülopati düzeltimi ve zamanında dolaşım desteği ile birleştirildiğinde, olumlu maternal sonuçların elde edilebileceğini göstermektedir (2,17,35) (Şekil 2).

VII. GELECEK PERSPEKTİFLERİ

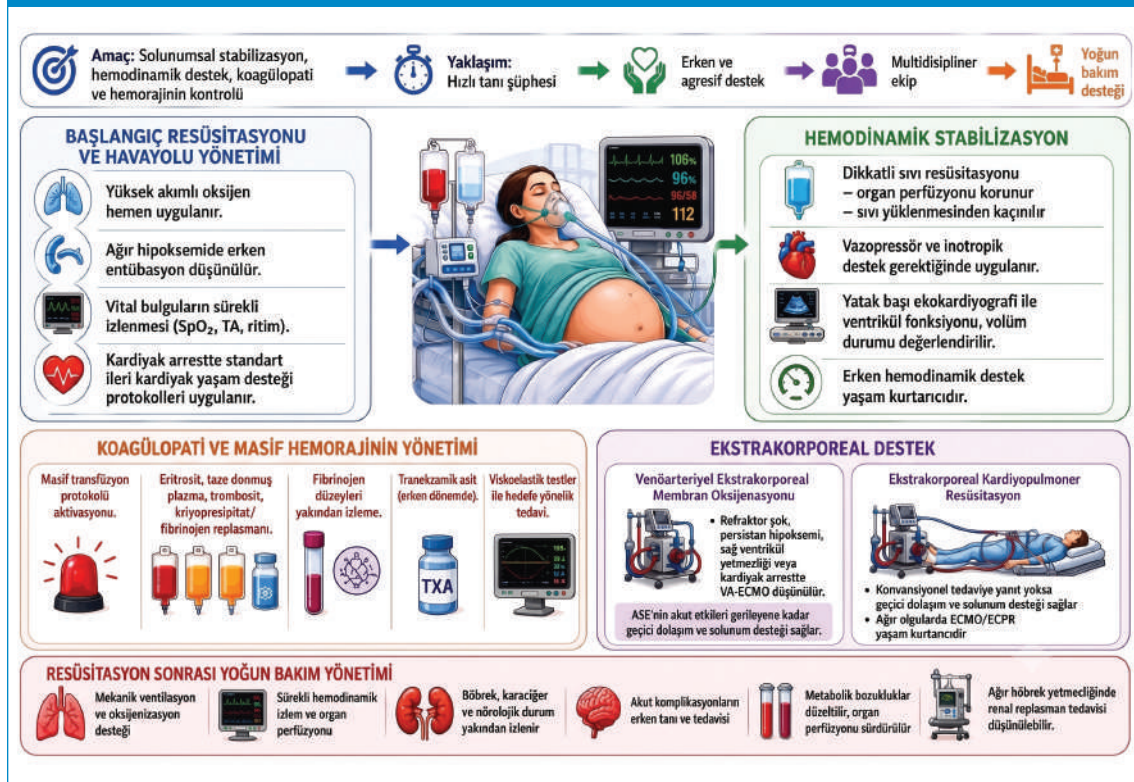
Kritik bakım alanındaki önemli gelişmelere rağmen ASE yönetimi büyük ölçüde destek tedavilerine dayanmaya devam etmektedir. Güncel çalışmalar; koagülopatinin daha erken tanınması, transfüzyon stratejilerinin optimize edilmesi, viskoelastik testlerin obstetrik hemoraji yönetimine entegrasyonu ve ECMO temelli kurtarma tedavilerinin yaygınlaştırılmasının potansiyel önemine dikkat çekmektedir.

Biriken klinik deneyim, fibrinojen eksikliğinin erken düzeltilmesinin, viskoelastik testler rehberliğinde hedefe yönelik koagülasyon yönetiminin ve uygun hastalarda ekstrakorporeal yaşam desteğine zamanında geçilmesinin ağır ASE olgularının başarılı yönetimine katkı sağlayabileceğini düşündürmektedir. Bununla birlikte, standart tedavi algoritmalarının oluşturulması ve bu yaklaşımların maternal sonuçlar üzerindeki etkilerinin belirlenebilmesi için daha geniş ölçekli çok merkezli çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır (18,31,34,35).

VIII. İZLEM VE PROGNOZ

ASE, güncel kayıt sistemi ve toplum temelli çalışmalar tarihsel verilerle karşılaştırıldığında sağkalım oranlarında iyileşme olduğunu göstermesine rağmen, hâlen önemli maternal morbidite ve mortalite ile ilişkili bir klinik tablodur. Prognoz büyük ölçüde başlangıçtaki klinik tablonun şiddetine, özellikle kardiyak arrest, derin hipoksemi, koagülopati ve masif hemoraji varlığına bağlıdır (1,2,4). Kardiyopulmoner açıdan ASE; akut pulmoner vazokonstriksiyon, pulmoner hipertansiyon, sağ ventrikül yetmezliği, ağır hipoksemi ve dolaşım kollapsı ile seyredebilir (37,38). Özellikle kardiyak arrest, uzamış şok, ağır hipoksemi veya masif hemoraji ile komplike olan ağır ASE olgularından

Şekil 2. Amniyon sıvısı embolisinde tedavi ve kritik bakım yönetimi (2,17,35 no'lu kaynaklardan derlenmiştir).



sağ kurtulan hastalarda, hastane taburculuğu sonrasında gelişebilecek nörolojik, kardiyopulmoner, renal ve fonksiyonel sekeller açısından bireyselleştirilmiş takip gerekebilir (1,2,4,37-39).

Neonatal sonuçlar, maternal kollapsın doğum öncesinde gelişip gelişmediği ve fetal hipoksinin süresi ile yakından ilişkilidir. Kayıt sistemi verileri, hızlı maternal resüsitasyon ve zamanında gerçekleştirilen doğumun neonatal sağkalım ve sonuçlar üzerinde belirleyici olduğunu göstermektedir (1,2,4). Tam iyileşme mümkün olmakla birlikte, ağır olgularda kalıcı nörolojik, kardiyopulmoner, renal veya fonksiyonel bozukluklar gelişebilmektedir. Bu durum, hastane taburculuğu sonrasında multidisipliner izlemin önemini ortaya koymaktadır (1,2,4,37-39).

ASE'nin nadir görülmesi nedeniyle rekürrens riski konusundaki kanıtlar sınırlıdır. Bununla birlikte, başarılı sonraki gebelikler bildirilmiş olup, yakın tarihli bir olgu serisinde sonraki gebelik yaşayan kadınlarda tekrarlayan ASE olgusu gözlenmemiştir. Bu bulgu, rekürrensin nadir olabileceğini düşündürmektedir (25). Bununla birlikte, mevcut verilerin sınırlı olması ve sendromun potansiyel olarak katastrofik seyri nedeniyle, sağ kalan hastalara gelecekteki gebelik planlaması konusunda bireyselleştirilmiş danışmanlık verilmelidir.

IX. SONUÇ

ASE'nin tanınması ve yönetiminde önemli ilerlemeler kaydedilmiş olmasına rağmen, hâlen çözülmesi gereken önemli sorunlar bulunmaktadır. Hastalığın nadir görülmesi, yüksek kalitede kanıt elde edilmesini güçleştirmekte ve mevcut önerilerin büyük bölümü kayıt sistemi verileri, gözlemsel çalışmalar ve olgu serilerine dayanmaktadır. Gelecekteki araştırmaların; yeni biyobelirteçlerin doğrulanmasına, tanı kriterlerinin geliştirilmesine ve hastalığın klinik özellikleri, yönetimi ve sonuçlarının daha iyi tanımlanabilmesi amacıyla iş birliğine dayalı kayıt sistemlerinin genişletilmesine odaklanması gerekmektedir (2,16,40).

Sonuç olarak ASE, hızlı tanınma ve multidisipliner yaklaşım gerektiren, nadir, ancak yıkıcı sonuçlara yol açabilen bir obstetrik acil durumdur. Mevcut bilgi boşluklarının giderilmesi, tanısal yaklaşımların geliştirilmesi ve seçilmiş hastalarda ileri hemodinamik destek ile ekstrakorporeal yaşam desteği gibi yeni tedavi stratejilerinin değerlendirilmesi için uluslararası iş birliği ve kayıt sistemi temelli araştırmaların sürdürülmesi büyük önem taşımaktadır (2,35).

KAYNAKLAR

1. Clark SL, Hankins GD, Dudley DA, et al. Amniotic fluid embolism: analysis of the national registry. *Am J Obstet Gynecol.* 1995;172(4 Pt 1):1158-1169. doi:10.1016/0002-9378(95)91474-9
2. Stafford IA, Moaddab A, Dildy GA, et al. Amniotic fluid embolism syndrome: analysis of the United States International Registry. *Am J Obstet Gynecol MFM.* 2020;2(2):100083. doi:10.1016/j.ajogmf.2019.100083
3. Fitzpatrick KE, van den Akker T, Bloemenkamp KWM, et al. Risk factors, management, and outcomes of amniotic fluid embolism: A multicountry, population-based cohort and nested case-control study. *PLoS Med.* 2019;16(11):e1002962. Published 2019 Nov 12. doi:10.1371/journal.pmed.1002962
4. Fitzpatrick KE, Tuffnell D, Kurinczuk JJ, Knight M. Incidence, risk factors, management and outcomes of amniotic fluid embolism: a population-based cohort and nested case-control study. *BJOG.* 2016;123(1):100-109. doi:10.1111/1471-0528.13300
5. Benson MD. Current concepts of immunology and diagnosis in amniotic fluid embolism. *Clin Dev Immunol.* 2012;2012:946576. doi:10.1155/2012/946576
6. Ide, R., Oda, T., Todo, Y. et al. Comparative analysis of hyperfibrinolysis with activated coagulation between amniotic fluid embolism and severe placental abruption. *Sci Rep* 14, 272 (2024). <https://doi.org/10.1038/s41598-023-50911-w>
7. Stafford IA, Moaddab A, Dildy GA, et al. Evaluation of proposed criteria for research reporting of amniotic fluid embolism. *Am J Obstet Gynecol.* 2019;220(3):285-287. doi:10.1016/j.ajog.2018.11.1099
8. Abenhaim HA, Azoulay L, Kramer MS, Leduc L. Incidence and risk factors of amniotic fluid embolisms: a population-based study on 3 million births in the United States. *Am J Obstet Gynecol.* 2008;199:49.e1-49.e498. doi:10.1016/j.ajog.2007.11.061
9. Mazza GR, Youssefzadeh AC, Klar M, et al. Association of Pregnancy Characteristics and Maternal Mortality With Amniotic Fluid Embolism. *JAMA Netw Open.* 2022;5:e2242842. Published 2022 Nov 1. doi:10.1001/jamanetworkopen.2022.42842
10. Suissa N, Czuzoj-Shulman N, Abenhaim HA. Amniotic fluid embolism: 20-year incidence and case-fatality trends in the United States. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2024;294:92-96. doi:10.1016/j.ejogrb.2023.12.034
11. Tamura N, Kimura S, Farhana M, et al. C1 esterase inhibitor activity in amniotic fluid embolism. *Crit Care Med.* 2014;42(6):1392-1396. doi:10.1097/CCM.0000000000000217
12. Todo Y, Tamura N, Itoh H, et al. Therapeutic application of C1 esterase inhibitor concentrate for clinical amniotic fluid embolism: a case report. *Clin Case Rep.* 2015;3(7):673-675. doi:10.1002/ccr3.316
13. Schröder L, Hellmund A, Gembruch U, Merz WM. Amniotic fluid embolism-associated coagulopathy: a single-center observational study. *Arch Gynecol Obstet.* 2020;301(4):923-929. doi:10.1007/s00404-020-05466-w
14. Brazhnikov A, Zotova N, Solomatina L, et al. Shock-Associated Systemic Inflammation in Amniotic Fluid Embolism, Complicated by Clinical Death. *Pathophysiology.* 2023;

- 30(1):48-62. Published 2023 Feb 21. doi:10.3390/pathophysiology30010006
15. Matsunaga S, Masuko H, Takai Y, et al. Fibrinogen may aid in the early differentiation between amniotic fluid embolism and postpartum haemorrhage: a retrospective chart review. *Sci Rep*. 2021;11(1):8379. Published 2021 Apr 16. doi:10.1038/s41598-021-87685-y
 16. Andonotopo W, Bachnas MA, Dewantiningrum J, et al. Amniotic Fluid Embolism: a comprehensive review of diagnosis and management. *J Perinat Med*. Published online August 22, 2025. doi:10.1515/jpm-2025-0161
 17. Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM). Electronic address: pubs@smfm.org, Pacheco LD, Saade G, Hankins GD, Clark SL. Amniotic fluid embolism: diagnosis and management. *Am J Obstet Gynecol*. 2016;215:B16-B24. doi:10.1016/j.ajog.2016.03.012
 18. Huang X, Zhong X, Long J, Liu X. Atypical amniotic fluid embolism presenting with isolated coagulopathy: a case report. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2026;26(1):243. Published 2026 Feb 5. doi:10.1186/s12884-026-08733-x
 19. Şentürk Ş, Kara M. Amniotic Fluid Embolism: Case Report. *Medeniyet Med J*. 2009;24:145-148.
 20. Özcan Temizkan R, Çelen Ş, Sucak A, Hamdemir S. Remaining Alive After Amniotic Fluid Embolism: A Case Report (Amniyon Sıvı Embolisi Sonrası Sağ Kalım: Olgu Sunumu). *Zeynep Kamil Tıp Bülteni*. 2012;43(1):34-37.
 21. Kara DÖ. Amniotic Fluid Embolism: A Catastrophic Incident in Pregnancy. *The Injector*. 2023;2:222-228.
 22. Wang V, Dhoo TQ, Steller J, et al. An Unusual Presentation of an Amniotic Fluid Embolism: Fetal Bradycardia As the First Sign. *Cureus*. 2024;16(8):e67222. Published 2024 Aug 19. doi:10.7759/cureus.67222
 23. Clark SL, Romero R, Dildy GA, et al. Proposed diagnostic criteria for the case definition of amniotic fluid embolism in research studies. *Am J Obstet Gynecol*. 2016;215(4):408-412. doi:10.1016/j.ajog.2016.06.037
 24. Ponzio-Klijanienko A, Vincent-Rohfritsch A, Girault A, et al. Evaluation of the 4 diagnosis criteria proposed by the SMFM and the AFE foundation for amniotic fluid embolism in a monocentric population. *J Gynecol Obstet Hum Reprod*. 2020;49(9):101821. doi:10.1016/j.jogoh.2020.101821
 25. Cahan T, De Castro H, Kalter A, Simchen MJ. Amniotic fluid embolism - implementation of international diagnosis criteria and subsequent pregnancy recurrence risk. *J Perinat Med*. 2021;49(5):546-552. Published 2021 Jan 19. doi:10.1515/jpm-2020-0391
 26. Erez O, Mastroli SA, Thachil J. Disseminated intravascular coagulation in pregnancy: insights in pathophysiology, diagnosis and management. *Am J Obstet Gynecol*. 2015;213(4):452-463. doi:10.1016/j.ajog.2015.03.054
 27. Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). *Eur Heart J*. 2020;41(4):543-603. doi:10.1093/eurheartj/ehz405
 28. Turner PJ, Campbell DE, Motosue MS, Campbell RL. Global Trends in Anaphylaxis Epidemiology and Clinical Implications. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2020;8(4):1169-1176. doi:10.1016/j.jaip.2019.11.027
 29. Mol BWJ, Roberts CT, Thangaratinam S, et al. Pre-eclampsia. *Lancet*. 2016;387:999-1011. doi:10.1016/S0140-6736(15)00070-7
 30. Simard C, Yang S, Koolian M, et al. The role of echocardiography in amniotic fluid embolism: a case series and review of the literature. *Le rôle de l'échocardiographie dans l'embolie de liquide amniotique : une série de cas et une revue de la littérature*. *Can J Anaesth*. 2021;68(10):1541-1548. doi:10.1007/s12630-021-02065-4
 31. Fradin E, Belin O, Bonnet D, et al. Amniotic Fluid Embolism Coagulopathy Guided by the Point-of-Care Quantara QStat® Hemostasis System: A Case Report. *Cureus*. 2024;16(3):e55387. Published 2024 Mar 2. doi:10.7759/cureus.55387
 32. WOMAN Trial Collaborators. Effect of early tranexamic acid administration on mortality, hysterectomy, and other morbidities in women with post-partum haemorrhage (WOMAN): an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2017;389(10084):2105-2116. doi:10.1016/S0140-6736(17)30638-4
 33. Collins PW, Cannings-John R, Bruynseels D, et al. Viscoelastic-guided early fibrinogen concentrate replacement during postpartum haemorrhage: OBS2, a double-blind randomized controlled trial. *Br J Anaesth*. 2017;119(3):411-421. doi:10.1093/bja/aex181
 34. Buda KG, Urbach J, Saxena R, et al. Veno-Arterial Extracorporeal Membrane Oxygenation for Amniotic Fluid Embolism: A Report From the Extracorporeal Life Support Organization Registry. *ASAIO J*. 2024;70(1):e6-e8. doi:10.1097/MAT.0000000000002011
 35. Aissi James S, Klein T, Lebreton G, et al. Amniotic fluid embolism rescued by venoarterial extracorporeal membrane oxygenation. *Crit Care*. 2022;26(1):96. Published 2022 Apr 7. doi:10.1186/s13054-022-03969-3
 36. Su J, Luo J, Chen H, et al. The importance of early veno-arterial extracorporeal membrane oxygenation in the management of amniotic fluid embolism complicated by cardiac arrest: a case report and literature review. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2025;26(1):89. Published 2025 Dec 23. doi:10.1186/s12884-025-08601-0
 37. Moore J, Baldisseri MR. Amniotic fluid embolism. *Crit Care Med*. 2005;33(10 Suppl):S279-S285. doi:10.1097/01.ccm.0000183158.71311.28
 38. Conde-Agudelo A, Romero R. Amniotic fluid embolism: an evidence-based review. *Am J Obstet Gynecol*. 2009;201(5):445.e1-445.13. doi:10.1016/j.ajog.2009.04.052
 39. Susanu C, Harabor A, Vicoveanu P, et al. Anesthetic Considerations and Outcomes in Amniotic Fluid Embolism: A Retrospective Study over a 15-Year Period. *J Clin Med*. 2024;13(10):2916. Published 2024 May 15. doi:10.3390/jcm13102916
 40. Ma J, Zhang R, Hu S, et al. Analysis of immune-related biomarkers in amniotic fluid embolism by sequencing data and bioinformatics. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2025;25(1):1341. Published 2025 Dec 5. doi:10.1186/s12884-025-08534-8