

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

Prof.Dr. Şeref OTELCİOĞLU  
**ANABİLİM DALI BAŞKANI**

**DOĞUM ANALJESİ İÇİN KOMBİNE SPİNAL-  
EPİDURAL ANALJEZİ YÖNTEMİ İLE FENTANİL İLAVE  
EDİLMİŞ İKİ FARKLI LOKAL ANESTEZİĞİN (BUPİVAKAİN VE  
LEVOBUPİVAKAİN) KARŞILAŞTIRILMASI**

**UZMANLIK TEZİ**

Dr. Işıl DAVARCI

**TEZ DANIŞMANI**

Doç. Dr. Ruhiye REİSLİ

**KONYA-2008**

## İÇİNDEKİLER

<b>İÇİNDEKİLER</b> .....	I
<b>KISALTMALAR</b> .....	II
1. <b>GİRİŞ</b> .....	1
2. <b>GENEL BİLGİLER</b> .....	3
2.1. Ağrısız Doğumun Tarihçesi.....	3
2.2. Doğum Fizyolojisi.....	4
2.3. Doğum Ağrısının Nörofizyolojisi.....	4
2.4. Doğum Ağrısının Maternal-Uterin-Fetal Etkiler.....	6
2.5. Vajinal Doğumda Anestezi ve Analjezi.....	7
2.6. Epidural Analjezi.....	10
2.7. Kombine Spinal Epidural Analjezi .....	14
2.8. EP ve KSE Analjezi Yöntemlerinin Endikasyonları ve Kontrendikasyonları....	15
2.9. Sürekli EP ve KSE Analjezi Komplikasyonları .....	15
2.10. EP ve KSE Doğum Analjezisinin Maternal-Uterin-Fetal Etkileri.....	16
2.11. Sürekli EP ve KSE Analjezinin Doğum Üzerine Olan Etkileri.....	18
2.12. Doğum Analjezisinde Kullanılan Epidural Ajanlar.....	19
2.13. Opioidler.....	25
3. <b>MATERYAL VE METOD</b> .....	28
4. <b>BULGULAR</b> .....	33
5. <b>TARTIŞMA</b> .....	41
6. <b>ÖZET</b> .....	53
7. <b>SUMMARY</b> .....	55
8. <b>KAYNAKLAR</b> .....	57
9. <b>TEŞEKKÜR</b> .....	61

## KISALTMALAR

<b>APGAR</b>	: Activity-Pulse-Grimace-Appearance-Respiration
<b>EP</b>	: Epidural
<b>SAB</b>	: Sistolik Arter Basınçları
<b>DAB</b>	: Diyastolik Arter Basınçları
<b>OAB</b>	: Ortalama Arter Basınçları
<b>KSEA</b>	: Kombine Spinal-Epidural Analjezi
<b>LA</b>	: Lokal Anestezikler
<b>PCO<sub>2</sub></b>	: Karbondioksit Basıncı
<b>PO<sub>2</sub></b>	: Oksijen Basıncı
<b>TENS</b>	: Transkütanöz Elektriksel Sinir Stimülasyonu
<b>HKA</b>	: Hasta Kontrollü Analjezi
<b>MOF</b>	: Metoksifluran
<b>HKEA</b>	: Hasta Kontrollü Epidural Analjezi Yöntemi
<b>VAS</b>	: Visual Analog Skala
<b>MVPS</b>	: Modifiye Verbal Pain Skor
<b>KAH</b>	: Kalp Atım Hızları
<b>SpO<sub>2</sub></b>	: Oksijen Saturasyonları
<b>FKH</b>	: Fetal Kalp Hızı
<b>IT</b>	: İntratekal
<b>PDPB</b>	: Postdural Ponksiyon Başağrısı
<b>TSH</b>	: Troid Stimulan Hormon
<b>ACTH</b>	: Adreno Kortikotropik Hormon
<b>PGF<sub>2</sub><math>\alpha</math></b>	: Prostaglandin F 2 Alfa
<b>Na<sup>+</sup></b>	: Sodyum
<b>K<sup>+</sup></b>	: Potasyum
<b>SSS</b>	: Santral Sinir Sistemi
<b>BOS</b>	: Beyin Omurilik Sıvısı
<b>CYP p450</b>	: Sitokrom P450
<b>EKG</b>	: Elektrokardiyografi
<b>MSS</b>	: Merkezi Sinir Sistemi
<b>G</b>	: Gouge
<b>NSAİ</b>	: Non Steroid Antiienflematuar İlaçlar
<b>ASA</b>	: American Societiy of Anesthesiologists

## 1. GİRİŞ

Doğum ağrısı kendine has özellikleri olan, bilinen en şiddetli ve kontrolü zor olan çok yönlü bir ağrıdır. Özellikle primiparlarda uterin kontraksiyon ağrısı ve doğum, karşılaşılan en şiddetli ağrı deneyimi olmakta ve tolere edilmesi güçleşmektedir (1, 2).

Ağrının mutlaka doğuma eşlik etmesi gerekmez. Her ne kadar ağrı doğumun başladığını bildiren önemli bir biyolojik işaretse de, bu görevi bittikten sonra sonlandırılması gerekir (2). Çünkü diğer akut ağrılar gibi solunum sistemi, kardiyovasküler sistem, nöroendokrin ve limbik sistemler üzerine olumsuz etkilere sahiptir. Doğum ağrısı, stres ve anksiyeteye cevap olarak sempatik stimülasyon ve bunun oluşturduğu değişiklikler sonucunda annede metabolik asidoz ve uteroplental kan akımında azalmaya neden olur ve fetal oksijenasyon bozulur. Ayrıca anneyi aşırı şekilde yoran, strese ve anksiyeteye neden olan bu olay maternal hiperventilasyon oluşturur ve katekolamin serbestleşmesini, oksijen gereksinimini ve mekanik işi artırır (2,3). Ağrı çeken gebede etkin analjezi sağlanırken, vital fonksiyonlarının bozulmaması ve doğuma aktif katılımının engellenmemesi gerekir. Obstetrik analjezide temel ilke, anne-doğum-yeni doğan üçlüsünün her ögesine ayrı ayrı özen gösterilmesidir (1).

Anneye rahat ve ağrısız bir doğum yaptırma arzusu, hiçbir zaman bebek ve anne güvenliğini tehlikeye atmamalıdır (4). Doğum ağrısını gidermede ideal yaklaşım, hastanın bilincinin açık olmasını sağlayacak anne ve fetusda yan etki ve toksisite yaratmayacak güvenilir bir yöntem seçebilmektir (5). Hiçbir anestetik ajan bütün gebeler için ideal değildir. Analjezi seçimi gebenin isteğine, obstetrik gerekliliğe ve anesteziistin tercihinine bağlıdır. Günümüzde anne adaylarının travay hakkında bilgilendirilmeleri ve bebekleriyle doğar doğmaz temas etmek istemeleri ağrısız doğum uygulamalarını giderek arttırmaktadır (6).

Bunun için ağrılı uyarıların başlangıç yerinden beyine kadar olan seyri sırasında; sinir aksiyon potansiyelinin herhangi bir noktada kesilmesi gerekir. Bu da periferden başlayarak, perine cildinin lokal infiltrasyonu, paraservikal, pudental, kaudal epidural, lumbal epidural, spinal bloklar veya sistemik etkili analjezik ve anestetiklerle sağlanabilir (4).

Doğum ağrısını gidermenin en etkin yolu santral reyonel bloklardır. Günümüzde doğum analjezisinde kullanılmakta olan en popüler teknik epidural (EP) analjezidir (5). EP analjezi, doğum yapan kadınların pek çoğu için uygundur ve bebeğinin doğumu sırasında tam şuurlu ve ağrısız olarak bu anın keyfini çıkarmasını sağlar. Fakat doğumu geciktirmesi ve motor blokaj gibi yan etkileri vardır. Kombine spinal-epidural analjezi (KSEA) ise,

analjezik etkinin çabuk başlaması ve motor işlevlerde belirgin bir azalma olmaksızın mükemmel bir analjezi sağlaması nedeniyle son yıllarda doğum analjezisinde giderek daha popüler olmuştur (2,6,7).

Ağrısız doğum amacıyla epidural yolla en sık kullanılan ilaçlar lokal anestezipler (LA) ve opioidlerdir. Opioidlerin ve lokal anestetiklerin tek başlarına kullanımlarında saptanan olumsuzluklar, her iki ilaç grubunun daha az dozda beraber kullanımını gündeme getirmiştir. Aralarındaki sinerjizm nedeni ile daha etkin, daha uzun süreli ve daha az yan etkiye yol açan rejyonel analjezi elde edilmektedir (8,9).

Bu çalışmada doğum analjezisinde, kombine spinal-epidural analjezi yöntemi ile fentanil ilave edilmiş bupivakain ve levobupivakain gibi iki farklı lokal anesteziğin birbirlerine olan üstünlükleri, total kullanılan ilaç miktarları, anne hemodinamisi ve yenidoğan üzerine olabilecek etkilerinin araştırılması hedeflendi.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2. 1. Ağrısız Doğumun Tarihçesi

Doğum ağrısı, toplum kültüründe son derece önemli bir yere sahip olduğundan, bu ağrıyı giderici yöntemlerin geliştirilmesi her zaman gündemde olmuştur. Ocak 1847’de İskoç hekim James Young Simpson doğumda kullanımına öncülük ettiği eterden daha iyi bir seçenek arayışına girdikten sonra Kasım 1847’de bir hekim kızı olan Wilhelmina Carstairs’in doğumunu kloroform anestezisi ile gerçekleştirmiştir (10). Kültürel tüm direnmelere rağmen, John Snow’un Nisan 1853’te kloroform vererek Kraliçe Victoria’nın ağrısının hafifletildiği bir travay sonunda Prens Leopold’ü, bundan dört yıl sonra da Prenses Beatrice’i doğurması ile ağrısız doğuma direniş bir ölçüde kırılmış oldu (10). Doğumda ilk kez 1846 yılında inhalasyon anestezisini uygulayan James Simpson “Eğer bilinç kaybına neden olmayan lokal anesteziyi uygulayabilirsek doğum anestezisi daha fazla taraftar bulacaktır” demiştir (11, 12). 1900 yılında İsviçre’li jinekolog Oscar Kreis doğum yapan altı kadının omuriliğine kokain vererek omurilik anestezisi uyguladı (10).

Stoeckel obstetride rejonel anestezinin kullanılabilceği düşüncesiyle 1909’da kaudal yoldan prokain vermiştir (10). EP aralığa interspinal girişimi ilk tanımlayan ve uygulayan 1921’de Pages olmuştur. Curbello ise 1949’da Tuohy kateter tekniğini EP anestezide kullanmıştır. Spinal analjezinin 1950’li yıllarda popülaritesini kaybetmeye başlaması, spinal analjezi kadar avantajlı, fakat onun risklerini taşımayan EP analjeziyi gündeme getirmiş ve 1970’li yıllardaki teknolojik ilerlemeler, yeni lokal anestetiklerin kullanılmaya başlaması bu yöntemin önemini her geçen gün arttırmıştır. Son 15-20 yıldır da obstetride yaygın olarak kullanılmaktadır (13). Altmışlı yıllarda İngiltere’de Entonox adı verilen ve travay boyunca kadına otomatik olarak düzenli aralıklarla N<sub>2</sub>O ve O<sub>2</sub> verebilen bir cihaz kullanılmıştır. Benzer sistemlerle aynı zamanda triklor etilen, metoksifluran ve enfluran da kullanılarak annenin kasılma sırasında gazı inhale etmesi sağlanarak analjezi etkisinden faydalanılmıştır (10).

KSEA ilk kez 1937 yılında Soresi tarafından tanımlanmıştır. Spinal ve kateterli epidural anesteziyi ilk kez Curelaru 1979’da kombine etmiştir. Coetes ve Mümtaz ve arkadaşları 1982’de tek segment tekniğini geliştirmişlerdir. İlk kez 1990 yılında, yapılan bazı çalışmalarla doğumun ayakta yaptırılması ile yürünebilen (walking epidural analjezi) terimi kullanılmıştır. Vajinal doğum analjezisinde kullanılan paraservikal ve uterosakral bloklar ilk olarak 1930’lu yıllarda Fransa ve Almanya’da uygulanmıştır. Pudental blok ise 1908 yılında; W.B. Muller tarafından obstetrik blokların başlangıcı ve temeli olarak tarif edilmiştir (11).

## 2. 2. Doğum Fizyolojisi

Doğum eylemi, fetusun dış ortamda yaşama yeteneğini kazanmasından sonra uterus içinden dışarı çıkmasını sağlayan ritmik kontraksiyonların başlangıcından, bebek ve plasentanın çıkmasına kadar olan süreyi içerir. Normal doğum için uterin kontraksiyon ve progresif servikal dilatasyon gereklidir (2, 14).

Doğum 3 evreye ayrılır;

**1. Evre:** Düzenli uterus kontraksiyonları ile başlar, servikal dilatasyonun tamamlanması ile sonlanır. Birinci evre travayın en uzun evresidir ve primigravidalarda ortalama 8-12, multigravidlerde ise 6-8 saat sürmektedir (11, 15).

**2. Evre:** Servikal dilatasyonun tamamlanmasından fetusun doğumuna kadar geçen süredir. İkinci evre fetal ve maternal faktörlere bağlı olarak birkaç dakikadan birkaç saate kadar uzayabilmektedir. Normal travayda genellikle iki saati geçmemektedir (11, 15).

**3. Evre:** Bebeğin doğumundan plasenta ve eklerinin çıkımına kadar olan evredir (16). Travayın birinci evresi bazen yukarıda belirtilen süreçlerle uyumlu olmayabilir ve bir saatten az olabildiği gibi 24 saatten fazla da olabilir. Bunun sebepleri; parite, uterus kontraksiyonlarının sıklığı, şiddet ve süresi, serviksin efesman ve dilatasyon özelliği, fetal ve pelvik çaplar, fetusun prezantasyon ve pozisyonudur. İkinci evre birkaç dakikadan birkaç saate kadar değişebilir. Bunun sebepleri; fetusun prezantasyon ve pozisyonu, fetal ve pelvik çaplar, doğum yolunun yumuşak kısımlarındaki direnç, uterus kontraksiyonlarının sıklığı, şiddeti, süresi ve maternal ıkınmaların etkinliğidir (11, 15).

## 2. 3. Doğum Ağrısının Nörofizyolojisi

Ciddi visseral ağrının en sık görüleni ve tedavi edileni olmasına rağmen doğum ağrısının nörofizyolojik mekanizmaları ve nöromodülasyonu büyük oranda bilinmemektedir (2).

Ağrının algılanması ve ağrıya yanıt kişiden kişiye farklılık göstermektedir. Bu nedenle her ağrı bireysel olarak değerlendirilmelidir. Genellikle multiparlar, primiparlara göre daha çabuk doğururlar ve özellikle doğumun 2. evresinde daha az ağrı duyarlar, ancak ağrı duygusu kişinin geçmiş tecrübeleri ile de ilgilidir. Bu nedenle bazı multiparlar daha şiddetli travay geçirebilirler (2, 3, 16). Doğum sırasında ağrı; uterusun ritmik kasılmaları, serviksin ve uterusun alt kısmının dilatasyonu ve doğum kanalı ile vulvanın gerilmesi sonucu ortaya çıkar (11).

Doğumun 1. evresindeki ağrı daha çok serviks ve alt uterin segmentlerinin dilatasyonuna bağlıdır. Kontraksiyonlar sırasında gerilen bu yapılar ağrı yapmaktadır.

Serviks ve uterustan kaynaklanan ağrılı uyarılar afferent yollar ve eşlik eden sempatik sinir sistemi lifleri ile birlikte lomber sempatik zinciri takip ederek T10-11-12 ve L1 spinal sinirlerinin arka kökleri ile santral sisteme ulaşır. Uyarılar erken dönemde yalnızca T11-T12 düzeyinde iken travay ilerledikçe T10-L1 arası tutulmuş olur. Bu dönemdeki ağrı, belden sırta ve bacaklara yayılan, iyi lokalize edilemeyen ve gittikçe şiddetlenen visseral ağrı şeklindedir. Düz kaslardaki gerilmelerin visseral ağrı stimulusunu başlattığı düşünülmektedir. Ağrı şiddeti serviks ve alt uterin segmentlerin dilatasyon derecesi ile ilgilidir ve uterus kontraksiyonlarının başlaması ile eş zamanlıdır (3,15,16).

Doğum ağrısı, akut bir ağrıdır ve diğer ağrılı durumlarda olduğu gibi periferik sistem, spinal kord, çıkan yollar, lateral ve medial sistemler ile korteks ağrı nörofizyolojisinde rol oynamaktadır. Pelvik organlar hem sinirsel hem de hormonal kontrol altındadır. Sinirsel kontrol, formasyo retikularis yolu ile hipotalamus tarafından yönetilir. Hipotalamus, strese karşı nöroendokrin cevabı ve otonom sinir sistemi fonksiyonlarını, visseral ve somatik reaksiyon paternlerini düzenler (15,17).

Doğumun ikinci devresinde tam dilate olmuş olan serviksten gelen nosiseptif stimülasyon azalır. Fetüsün önde gelen kısmının pelvis ve perinedeki ağrıya duyarlı bölgeleri geçerken oluşturduğu ağrı, mevcut ağrıya eklenir (2). Yani doğumun 2. evresindeki ağrılar, pelvisin ağrıya hassas yapılarının giderek artan bir basınç ile karşı karşıya kalması ve perinenin distansiyonundan kaynaklanmaktadır. Perinenin hem duyuşal hem de motor lifleri pudental sinir aracılığı ile S2-3-4 seviyesinden santral sisteme ulaşır. Vajinadan kalkan duyuşal yollar ise ilioinguinal ve genitofemoral sinirlerin terminal dallarıdır. Bu yapılardan arka boynuza, daha sonra spinal kordun diğer bölümlerine ve beyne yükselen sistemlere çıkan nosiseptif bilginin tanınması tahminen diğer akut ağrıların iletimine benzemektedir. Ağrının serviks ve perinede gerilmeye uğrayan dokularda ortaya çıkan uyarının A-delta ve C sinir lifleri yolu ile arka boynuza taşınması sonucu olduğu düşünülmektedir (3,15). Ayrıca bazı hastalar uyluk ve bacaklarında muhtemelen L1-L3 ve S2 dermatomlarının etkilenmesini yansıtan yanıcı, sızlayıcı ve kramp tarzında ağrı duyabilirler (2).

Doğumun üçüncü devresindeki ve doğumdan sonraki ilk saat içinde görülen ağrı, daha önce fetüsün aşağı iniş ve plasentanın ayrılışına eşlik eden ağrılı uyarıları yansıtır. Bu devrede normalde çıkımda oluşan santral ve periferik hiperaljezik durum azalır, ancak A-beta liflerinin oluşturduğu epizyotomi gibi kesici insizyon sonucu oluşan mekanik hiperaljezi birkaç gün sürebilir (2).

## **2. 4. Doğum Ağrısının Maternal-Uterin-Fetal Etkileri**

Doğum ve çıkım akut ağrılarda olduğu gibi doku yaralanması oluşturur. Buna bağlı olarak ortaya çıkan ağrı, lokal, segmental, suprasedimental ve kortikal yanıtlara neden olur. Bu yanıtlar solunum, dolaşım, hipotalamustaki otonomik (özellikle sempatik) nöroendokrin fonksiyon merkezlerinin, limbik yapıların, korku ve anksiyetenin psikodinamik mekanizmalarının uyarılmasına neden olarak, stres yanıt olarak bilinen sonuca yol açar. Bu maternal değişikliklerin fetus ve yenidoğan üzerinde zararlı etkileri olabilir (2).

### **2. 4. 1. Maternal Etkiler**

Doğum ağrısı tidal hacimde ve dakika ventilasyonunda belirgin bir artışa yol açan güçlü bir solunum uyarandır. Hiperventilasyon sonucu parsiyel karbondioksit basıncı (PCO<sub>2</sub>) 16-20 mmHg'ya kadar düşer. pH 7.55-7.60'a kadar yükselebilir. Uterusun gevşemesi sırasında ise hipoventilasyon olur ve parsiyel oksijen basıncı (PO<sub>2</sub>) düşer. Sonuç olarak, aralıklı hipoksemi oluşur (3,15).

Travayın aktif döneminde şiddetli ağrı ve endişe sonucu epinefrin düzeylerinde % 300-600 artış, norepinefrin düzeyinde % 200-400 artış, kortizol düzeyinde % 200-300 artış olur (3,18). Doğum sırasında beta endorfin, beta lipotropin ve adrenokortikotrop hormon miktarlarında belirgin artış olur. Troid stimulan hormon (TSH) miktarı sabit kalır (11).

Uterin kontraksiyonlar analjezi yokluğunda, sistolik ve diyastolik basınçta 20-30 mmHg'lık artışlara neden olur. Doğum sırasında kardiyak output ve diyastolik basınçtaki artış sol ventrikülün işini artırır. Kalp hastalığı, preeklampsi, esansiyel hipertansiyon, pulmoner hipertansiyon varlığında bu artış tolere edilemez. Doğum ağrısı ve anksiyete nedeni ile artmış sempatik aktivite metabolizmayı ve oksijen tüketimini artırır, gastrointestinal sistem ve mesane motilitesini azaltır (2,15).

Şiddetli doğum ağrıları, kişinin ruh sağlığını bozan ciddi ve uzun süreli rahatsızlıklara yol açabilir. Doğumun psikolojik cephesi "korku, gerginlik, ağrı" üçlüsü ile tanımlanır. Bunlar uterin aktivitede azalmaya ve doğumun süresinde uzamaya yol açar. Hem anksiyete hem de ağrının şiddeti doğum komplikasyonları ve sürenin artımı ile uyumludur. Geç travayda anne, ne kadar sıkıntıya maruz kalırsa, doğum süresi o kadar uzar ve anormal fetal kalp hızı ve sezaryen riski artar (2,3).

### **2. 4. 2. Uterin Aktivite Üzerine Olan Etkileri**

Ağrı ve emosyonel strese bağlı olarak artan kortizol ve katekolamin sekresyonu, uterin kontraktileti artırabilir veya azaltabilir ki bu da doğumun süresini etkiler. Norepinefrin uterin aktiviteyi artırırken, epinefrin ve kortizol azaltır (3,19).

### **2. 4. 3. Fetusa Etkileri**

Visseral ağrının diğer formları gibi doğum ağrısı otonomik yanıtı uyarır. Bu yanıtlar fetusa olacak ters etkilerinden dolayı obstetride önemlidir. Kontraksiyonlar sırasında hiperventilasyon maternal-fetal oksijen transferini bozar, kontraksiyonlar arasındaki maternal hipoventilasyon maternal ve fetal hipoksemiye neden olabilir (1).

Sempatik sinir sisteminin eksitasyonu ve dolaşan katekolaminlerin artması maternal taşikardi, hipertansiyon, uterin arter kontraksiyonu ve fetal asfiksiye yol açabilir. Efektif maternal analjezi bu yanıtları kaldırır ve fetus sağlığına katkıda bulunur (2).

Doğumda kontraksiyonun en güçlü olduğu dönemde intervillöz mesafede kan akımının aralıklı olarak düşmesi, plasental gaz değişiminde geçici bir azalmaya yol açar. Bu bozulma ağrının indüklediği solunumsal alkaloz ile kötüleşir (3,15). Oluşan ciddi solunumsal alkaloz, maternal oksijen disosiyasyon eğrisinin sola kaymasına ve anneden fetüse oksijen geçişinin azalmasına yol açar (2). Umblikal vazokonstriksiyon sonucu, umblikal kan akımı azalır. Uterin gevşeme sırasında maternal hipoksemi olur. Uterin kan akımında azalma olur. Bu durum artan norepinefrin ve kortizol salınımı tarafından uyarılır. Ağrılı ve anksiyeteli hastalarda anormal fetal kalp ritmi daha yüksek oranda görülür (18). Maternal metabolik asidoz fetüse geçerek, onun kord kompresyonu, prolapsus ve diğer obstetrik komplikasyonların neden olduğu asfiksiden daha çok zarar görmesine yol açabilir (2).

### **2. 5. Vajinal Doğumda Anestezi ve Analjezi**

Doğum ağrısı, ağrılı uyaranların başlangıç yerinden beyne kadar olan seyri sırasında, periferden başlayarak, perine cildinin lokal infiltrasyonu, paraservikal, pudental, kaudal epidural, lumbal epidural, spinal bloklar veya sistemik etkili analjezik ve anesteziklerle sinir aksiyon potansiyelinin herhangi bir noktada kesilmesi ile ortadan kaldırılabılır. Bu amaçla, hangi yöntem kullanılırsa kullanılsın, anne ve fetus için zararlı olmaması, eylemin seyrini etkilememesi gerekir (4).

#### **2. 5. 1. Nonfarmakolojik Yöntemler**

1. Psikolojik Analjezi (doğal eylem ve doğum, psikoproflaktik yöntem, hipnotik yöntem, biofeedback, akupunktur).

2. Transkütanöz Elektriksel Sinir Stimülasyonu (TENS) (1,2,4).

## 2. 5. 2. Farmakolojik Yöntemler

### 2. 5. 2. 1. Sistemik Etkili Yöntemler

**a. Sedatif Trankilizanlar:** Eylemin başlangıcı ve 1.devrenin erken döneminde ağrı şiddetli değildir (4). Barbitüratlar, fenotiyazin türevleri ve benzodiazepinler bu amaçla kullanılan sedatif trankilizanlardır. Ağrı şiddetlenmeye başladığında ise analjezi sağlanması gerekir. Bunun için de sistemik etkili analjezikler veya epidural anestezi yöntemleri kullanılır (1,2,6,20).

**b. Parenteral Opioidler:** Rejyonel analjezi yöntemlerinin uygulanmadığı doğumlarda ağrıyı gidermek için kullanılan primer ajanlardır. Sistemik verilen opioidler, santral sinir sistemindeki opioid reseptörlerine bağlanarak, etkinliklerini gösterirler. Etki mekanizmasında ileri sürülen bir diğer teori de, kardiyak atriyumda lokalize opioid reseptörlerin sistemik opioid ile aktive olması ve vagal afferent stimülasyon ile desendan inhibe edici sistemi aktive etmesidir (spinal enjeksiyonsuz spinal analjezi). Artmış endojen opioidleri ile doğal olarak hazırlıklı olan gebede, travay sırasında verilen eksojen opioid de ağrıyı olması gerektiği gibi kontrol altında tutamamaktadır. Keskin ağrı olan doğum ağrısında, sistemik opioidler ancak annenin ağrıya karşı toleransını arttırmaktadırlar. Tüm opioidler plasentayı kolaylıkla geçerler ve yeni doğanda başta solunum depresyonu ve bradikardi olmak üzere, aktivite azalması, nöro-adaptasyon zorluğu gibi yan etkilere yol açabilirler. Anne ve yeni doğandaki yan etkilerin oluşma olasılığı, opioidin farmakolojik özelliklerine ve dozuna bağlıdır. Meperidin obstetrikte yakın zamana kadar en sık kullanılan opioiddir. Etkisi 3-4 saat sürer. Yedi dakika içinde fetal kan düzeyi annedeki düzeye eşitlenir. Eylemin ikinci döneminde bebekte solunum depresyonu yapabileceğinden daha az dozda verilmelidir. Analjezik etkisi yanında uterus tonusu ve kontraksiyon sayısını azaltıp amplitüdünü artırdığı ve anneyi dinlendirdiği için özellikle uzamış eylemde faydalıdır. Özellikle tekrarlanan dozlarda meperidin alınması, fetus için tehlikeyi büyütmektedir. Bu nedenle son iki saatte uygulanmamalıdır. Morfin obstetrik analjezide, anne ve fetus üzerindeki oldukça fazla depresan etkisinden dolayı meperidin kadar yaygın kullanım alanı bulamamıştır. Uterus kontraksiyonlarından hemen önce verildiğinde fetüse daha az geçebilir. Nalbufinin doğum ağrısının giderilmesinde iv enjeksiyondan sonra 2-3 dakika olan etki başlama süresi ile depresan özelliğinin tavan etkisi oluşturması morfinin % 80'i kadar potent olmasına rağmen onu morfinden avantajlı kılmıştır. Fentanilin morfinden daha kısa etki süreli olmasına rağmen ondan 100 kat daha güçlü ve çabuk etki etmesinden dolayı fentanile ilgi obstetride giderek artmaktadır. Plasental geçişi düşüktür. Sistemik kullanılması zorunlu ise, tercih edilecek olan opioid, fentanil olmalı, yöntem de

ideal olarak iv Hasta Kontrollü Analjezi (HKA) olmalı ve uygulama I. evre sonunda da sonlandırılmalıdır (1,2,4,6,20,21).

Son yıllarda ise epidural analjezinin kontrendike olduğu koagulasyon veya trombosit bozukluğu anormalitesi veya sepsis gibi komplikasyonların varlığında veya anne tarafından rejyonel analjezinin istenmemesi durumunda doğum analjezisi için remifentanil HKA başarıyla kullanılmaktadır. Karşılaştırmalı çalışmalar remifentanil HKA'nın analjezik etkisinin iv ve im meperidinden daha fazla olduğunu göstermiştir (22).

Prometazin (25-50mg im) ve hidrosizin (50-100mg im) tek başına kullanılabilir ya da meperidinle kombine edilebilirler. Anksiyeteyi, opioid ihtiyacını ve kusma sıklığını azaltır; yenidoğanda depresyonu arttırmazlar (16).

Non steroid antienflamatuar (NSAİ) ajanlar uterin kontraksiyonları baskıladığından ve fetal duktus arteriozusun kapanmasına neden olduğundan önerilmez (16).

**c. Ketamin:** Obstetrikte, düşük doz (0.25-0.50 mg/kg) ketamin iv kullanılabilir. Ancak, 1 mg/kg üzerindeki dozlarda, düşük Activity-Pulse-Grimace-Appearance-Respiration (APGAR) skorları ve yenidoğanda hipertoni olduğu gösterilmiştir. Düşük doz ketamin özellikle rejyonel anesteziye ek olarak doğum sürecinde tercih edilir (6,20).

**d. İnhalasyonel Analjezi:** Günümüzde doğum ağrısının giderilmesinde hala popüler bir yöntemdir, çünkü şuuru kaybettirmeksizin, önemli derecede maternal/neonatal depresyona neden olmadan, orta derecede etkin bir şekilde, en çok gerektiği zamanda, ağrıyı hızla giderebilir. En sık uygulanan ajanlar % 40-50 oksijen içinde verilebilen azot protoksit (Entonox) veya yine oksijenle verilebilen sevofluran ve desflurandır. Sevofluran ve desfluranın analjezik etkilerinden ziyade servikal dilatasyon etkileri ön plandadır. Bu yöntem; hızlı uygulanabilmesi, maksimum derinlik ve etki süresi kontrolü, hızlı eliminasyonu gibi avantajlarına rağmen genel anestezi; zor entübasyon ve onu izleyen asfiksünün neden olduğu maternal mortalite riski taşıdığı için tehlikeli olabilir. Çok düşük dozda uygulanan Metoksifluran (MOF) da analjezik olarak kullanılmıştır (1,2,3,6,20,21).

## **2. 5. 2. 2. Lokal Anestezik Teknikler (Rejyonel Analjezi)**

### **a. Periferik Bloklar**

*Lokal İnfiltrasyon:* % 0,5-1'lik lidokain epizyotomi ve onarımı için kullanılır. 4. derece laserasyon ve derin dokuların analjezisinde yetersizdir.

*Pudental Blok:* Transperineal veya transvajinal yolla bloke edilebilir. Sadece perine analjezisi ve gevşekliği sağlar. Bu teknik doğumun ikinci evresinde etkilidir.

*Paraservikal Blok:* Uterus ve serviksten kaynaklanan ağrıları bloke eder. (1. evre ağrıları); vulva vajina ve perine ağrılarını (2. evre ağrıları) etkilemez. Bu yöntemin en

önemli sakıncası, fetal bradikardiye neden olabilmesidir. Uterus kontraksiyonu ve servikal dilatasyonda etkisizdir (6,16,20).

#### **b. Santral Bloklar**

Kaudal Analjezi

Spinal Analjezi

Epidural Analjezi

Kombine Spinal-Epidural Analjezi

Vajinal doğumda reyonel bloklar, en sık kullanılan analjezi teknikleridir. Hastanın bilincini etkilemeden ve doğuma katkı sağlayarak ağrıyı giderirler. Fetus ve yenidoğan üzerinde daha az depresan etkilidir ve annede Mendelson Sendromu gelişme olasılığını azaltırlar (1,6,20).

### **2. 6. Epidural Analjezi**

#### **2. 6. 1. Epidural Aralığın Anatomisi**

EP aralık, dural kılıf ve uzantılarını çevreleyen potansiyel bir aralık olup, dura ile vertebral kanalı döşeyen periost ve bunun ligamentlere verdiği fibröz uzantılar arasında yer alır. Üst sınırını, foramen magnum hizasında periostla kaynaşan dura, alt sınırını ise sakrokoksigeal membran oluşturur. Yanlarda vertebra pediküllerinin periostu ve intervertebral foraminaller, önde ise posterior longitudinal ligaman ve intervertebral diskler ve vertebralardan çıkan sinir kökleriyle, arkada ligamentum flavumla sınırlanmıştır (11). Bu aralıkta areolar yağ dokusu, vertebral kanalın iç periostu, lenfatikler, spinal arterler, epidural ven pleksusu ve spinal sinir kökleri bulunur. Buradaki spinal sinirler intervertebral foramenlerden paravertebral aralığa geçer. EP aralıktaki negatif basınç her solunumda değişir. Çünkü paravertebral aralıklar göğüste plevra boşluğundan sadece parietal plevra ile ayrılmışlardır. Paravertebral aralıklar epidural mesafe boyunca birbiriyle ilişkili olduklarından derin inspirasyon EP aralıkta negatif basıncın artmasına, öksürük ise pozitif bir basınca neden olur. Lumbal bölgede EP aralık arka ortada en derin olup, yaklaşık 5 mm'dir. Bu bölgede cilt ile EP aralık arası yaklaşık 3-5 cm'dir. Burada iki spina arasında, sıra ile cilt, cilt altı yağ dokusu, supraspinöz ligament, intraspinöz ligament, ligamentum flavum ve epidural aralık mevcuttur. Spinal kolon ise vertebral kanalda L1 veya L2 düzeyinde sonlanır (2,23).

## 2. 6. 2. Gebede Epidural Bölge

Uterusun, vena kava inferior üzerine intermittant obstrüksiyonu nedeni ile venöz drenaj epidural venlere doğru olur. Anne supin pozisyonunda veya uterus kontraksiyon halinde iken bu venler özellikle genişler. Genişlemiş venler epidural bölgenin hacmini azaltarak gebede ihtiyaç duyulan ilaç miktarında azalmaya neden olur. Normalde EP bölgede (-1cmH<sub>2</sub>O) negatif basınç varken, gebede sırt üstü ve yan yatar pozisyonda pozitif basınç vardır. Bu basınç doğumun 1. döneminin sonunda daha da artar. Bu nedenle gebede, aralığı belirlemek ve epidural kateter koymak için negatif basınç tekniği kullanılmamalıdır (2,24).

Uterus kontraksiyonu sırasında, abdominal kas tonusundaki refleks artış, kontrakte miyometriyumda kanın aniden venöz sistem içine atılmasına, EP bölgedeki pozitif basıncın artmasına, aralığın daha da daralmasına ve enjekte edilen lokal anesteziğin yayılımında artışa neden olur. Kontraksiyon sırasında, epidural venler daha fazla genişleyeceğinden iğne veya kateter ile delinme ihtimali artar. Bu nedenle, EP bölgenin identifikasyonu ve kateter konulması iki kontraksiyon arasında yapılmalıdır (2,24). Hormonal değişikliklere bağlı olarak vertebra ligamanlarında da değişiklik meydana gelir. Ligamentum flavum daha yumuşak olarak hissedilir (11).

Obstetrik hastalarda lomber epidural orta hatta, ciltten EP bölgeye olan uzaklık ortalama 5,26cm olarak bulunmuş ise de 2-9cm'ye kadar değişkenlik gösterebilir. Penetrasyon için gerekli uzaklık lateral pozisyon ve ödem varlığı ile de artabilir (2).

EP bölgenin identifikasyonu, rezistansın kayboluş tekniğine göre yapılır. EP bölge, identifiye edildikten sonra test doz LA verilir. Test dozu 2-3 dk içinde blok meydana getirebilecek miktarda LA içermelidir. Genelde, bupivakain 2-3 ml (7,5-10 mg) veya lidokain 3 ml (45 mg) dozlarında yeterli olabilir. Test dozu olarak 15 mg epinefrin de tavsiye edilmektedir. 1 dk veya üzerinde, kalp atım hızında dakikada 30 atımlık bir artış olması, intravasküler delinmenin işareti kabul edilir. Test dozlarda pozitif işaret saptanırsa geri kalan dozdan kaçınılır, iğne çıkarılarak başka alternatifler düşünülür. Terapötik dozu vermeden önce test doz yapılması zorunludur (2,24).

## 2. 6. 3. Epidural Analjezi Uygulama Yöntemleri

EP analjezi spinal sinirlerin duradan çıkıp intervertebral foramenlere uzanırken EP aralıkta LA'lerle bloke edilmesi ile oluşturulan bir tür rejyonal anestezi yöntemidir. Başlıca duyuşal sempatik lifler bloke olurken, motor sinirleri de kısmen veya tamamen bloke edebilir (4).

EP aralığa verilen LA solüsyonu, hacim ve pozisyona bağlı olarak yukarıya veya aşağıya doğru yayılır. LA'in bir kısmı vasküler emilimle sistemik dolaşıma katılır ve

enjeksiyonlarından 20-30 dk sonra kanda en üst düzeye ulaşır. EP enjekte edilen LA'in bir bölümü duradan diffüzyonla subaraknoid aralığa geçer ve spinal anestezide olduğu gibi etki gösterir. Ayrıca LA'ler paravertebral foramen yoluyla spinal sinirleri paravertebral alanda da etkiler (4).

EP analjezi, doğum sırasındaki fizyolojik cevapları en aza indirdiğinden anne için elverişli koşullar oluşturmaktadır. Annede oluşan stres ve ağrı, katekolaminlerin salınımına ve sempatik uyarıya neden olur ve uterin kan akımını azaltır, fetusta hipoksiye neden olabilir. EP analjezi bu stres yanıtı ortadan kaldırmaktadır (11).

**a. İntermitant Enjeksiyon:** İlacın epiduralden aralıklı olarak uygulanmasıdır. Ağrıyı azaltmadaki dalgalanma, zaman kaybettirici test dozu tekrarı ve her enjeksiyondan sonraki 20 dakikalık sıkı takibi sürekli EP infüzyon tekniğine göre dezavantajlarıdır.

**b. Sürekli EP İnfüzyon:** EP alana düşük doz LA'nın devamlı infüzyonu, sürekli stabil bir anestezik seviye sağlar. Dilüe LA solüsyonlarının kullanılması ile motor blok miktarı azalır. Bu sayede pelvik kas tonusunun korunması, malpozisyon insidansını azaltmakta ve gebenin 2. evrede daha iyi efor göstermesini sağlamaktadır (2,6).

EP analjezinin diğer yöntemlere üstünlükleri;

1. Anne uyanık olduğu için, havayolu refleksleri korunarak mide muhtevasının aspirasyonu önlenir.
2. Uygun şekilde verildiğinde doğumun normal seyrini bozmadır.
3. Anne ve fetusta depresyon yapan hipnotik ve inhalasyon anesteziklerine ihtiyaç duyulmadan tüm doğum süresinde etkili olur.
4. Annenin uyanık olması, doğum olayını yaşayabilmesi, doğumdan hemen sonra yavrusuyla kontakt kurabilmesi mümkün olur.
5. Kadın doğum hekimi, kontrollü vakum ve forseps uygulayacaksa bunu rahatlıkla yapar.
6. Epizyotomi ve postpartum muayene rahatlıkla yapılabilir.
7. Sezaryen gerekirse bloğun seviyesi ve şiddeti kolaylıkla artırılarak cerrahiye imkan tanınır .

Bu avantajları nedeniyle kullanımı oldukça popüler hale gelen EP analjezinin uygulanabilmesi için bazı kriterler vardır;

1. Doğum eylemi başlamış, ağrılar 50-70 mmHg'lık güçlü kontraksiyonlar ile, 3-4 dk ara ile düzenli olarak gelmeli ve bir dakika sürmeli,
2. Fetal distress olmamalı,

3. Primiparlar için 5-6 cm, multiparlar için 4-5 cm servikal açıklığa ulaşılmış olmalıdır. Yani aktif doğum eylemi başlamış olmalıdır.

Pek çok Kadın-Doğum uzmanı EP analjezinin doğum ağrısını önlemede, inkoordine uterus kontraksiyonlarını düzeltmedeki olumlu etkilerini bilmektedir. Bunun yanında presente olan kısmın rotasyonunu engellediği ve buna bağlı olarak müdahaleli doğuma ihtiyaç duyulduğu konusunda kuşkusu olan hekim sayısı az değildir. Bu ve buna benzer yargılar epidural doğum analjezisinde yeni yöntemlerin geliştirilmesine yol açmıştır (2,24).  
Bu yöntemler;

1. LA'lerin düşük dozda kullanılması,
2. Spinal segmentlerde analjezinin yayılımını doğumun birinci evresinde T10-L1 dermatomlarda sınırlamak ve daha sonra doğumun 2. ve 3. evresinde sakral segmentlere yayılımını sağlamak,
3. EP uygulanan lokal anestezi ajanının içine epinefrin ilavesi,
4. LA'lerin düşük konsantrasyonlarda infüzyon şeklinde uygulanması,
5. LA'lerin düşük konsantrasyonlarında hazırlanıp opioidlerle kombine edilerek sürekli EP analjezi tekniği şeklinde uygulanmasıdır.

Bu tekniklerle analjezi oldukça stabil devam ettirilir. Daha az sıklık ve yoğunlukta hipotansiyon görülür. Sistemik toksik reaksiyon oluşma riski azalır, ayrıca yüksek veya total spinal anestezi komplikasyonları da anlamlı derecede önlenir. Özellikle son iki modifikasyonla motor blok insidansı azalmaktadır. Bu özellik doğumun 2. evresi için avantaj sağlar, böylece fetusun önde olan kısmın rotasyon anomalileri önlenir, annenin spontan doğumu sağlaması için gönüllü olarak ekspulsiyona katılımı sağlanmış olur (2,24).

**c. Hasta Kontrollü Epidural Analjezi (HKEA):** Bu teknikte epidural katetere bir pompa bağlanmıştır. Hasta gerek duydukça bu pompa aracılığı ile kendisine bolus tarzında uygulama yapabilmektedir.

- Avantajları;
1. Hastanın ihtiyacı esas alınarak analjeziyi titre etmek mümkündür.
  2. Doz gecikmesinden kaçınılarak "feed-back" zinciri azaltılır.
  3. LA'in dilüe küçük dozlarının kullanılmasından dolayı büyük bolus dozlarının yan etkisinden kaçınılır.
  4. Sürekli infüzyona göre daha düşük LA ihtiyacı oluşturulur.
  5. İntermittant bolus tekniğine göre daha hızlı ve etkilidir. Ayrıca daha az yan etki oluşturur (2,6,24).

## 2. 7. Kombine Spinal Epidural Analjezi

KSEA obstetrik anestezide 1990'lardan beri gittikçe popülerite kazanan, tek doz spinal ile devamlı lomber epidurali, her ikisinin de avantajlarından yararlanmak üzere kombine eden bir tekniktir (2). Bu şekilde spinal anestezinin kas gevşemesi de sağlayan hızlı ve güvenilir etkisi ile epidural anestezinin uzun süren analjezik etkisi kombine edilmiş olmaktadır. Ayrıca yerleştirilen epidural kateter ile postoperatif analjezi de planlanabilir (4).

KSE teknikte değişik araç gereç gerektiren ve her birisinin farklı avantaj ve kısıtlamaları olan dört yaklaşım şekli vardır:

*a. Tek iğne-tek aralık tekniği:* İğne ile epidural bölgeye girildikten sonra lokal anestezi enjekte edilir. Daha sonra iğne ilerletilerek dura delinir ve intratekal bölgeye lokal anestezi verilir.

*b. İki iğne-iki aralık tekniği:* Epidural iğne ve kateter bir aralıktan, spinal enjeksiyon diğer aralıktan yapılır. Genellikle epidural girişim daha üst, spinal girişim daha alttaki aralıktan uygulanır. Epidural kateterin spinal etkiden önce test edilebilmesini sağlar.

*c. İğne içinden iğne-tek aralık tekniği:* KSE'nin en popüler tekniğidir. Epidural bölgeye uygun yöntemle girilir ve küçük çaplı spinal iğne büyük çaplı epidural Touhy iğnesi içinden geçirilerek serebrospinal sıvı akışı teyid edilerek subaraknoid bölgeye ulaşılır ve subaraknoid bölgeye opioid, LA solüsyonu veya ikisinin kombinasyonu enjekte edildikten sonra spinal iğne çekilir. Daha sonra EP kateter yerleştirilir. İntratekal dozun analjezik etkisi geçince, analjezi için epidural kateter kullanılır. Kateterin test edilememesi bu tekniğin dezavantajıdır.

*d. İğne yanından iğne-tek aralık tekniği:* Epidural iğneye bitişik bir açıklıktan spinal iğne girilerek ilerletilir ve intratekal enjeksiyon yapılır (2,25).

***KSE analjezinin, geleneksel EP analjeziye üstünlükleri;*** Hızlı ve etkili analjezi, ilacın başlangıç ve total dozunun daha az olması, doğum eyleminin hızlı olması, minimal motor blokaj gözlenmesi, minimal sempatik blok gelişmesi, selektif duyuşal blok, BOS'un görülmesi ile işlemin kolaylaşması, güvenilirlik, doğumun erken evresinde ambulasyona izin vermesidir (25).

***KSE analjezinin, geleneksel EP analjeziye dezavantajları ise;*** daha invazivdir, postdural delinmeye bağlı olarak başağrısı insidansı EP tekniğe göre daha fazladır (25).

KSE tekniğinin hızlı ve efektif olduğunu, EP teknikte ise analjezinin efektif duruma ulaşmasının 30-40 dk'yı bulduğunu ve birçok ek bolus dozların kullanıldığı saptanmıştır (26). Rejyonel anestezi yapılan annelerde mobilitayı sağlamak oldukça önemlidir. KSE

analjezi düşük motor blokaj gerçekleştirdiğinden, hasta hareket edebilmekte, yeterli analjezi sağlanabilmekte, komplikasyonlar ve acil sezaryen riski azalmaktadır (6).

## **2. 8. EP ve KSE Analjezi Yöntemlerinin Endikasyonları ve Kontrendikasyonları**

**Sürekli EP ve KSE analjezinin özellikli doğumda endike olduğu hastalık ve durumlar;** Esansiyel hipertansiyon, pulmoner hipertansiyon, gebeliğin indüklediği hipertansiyon, diabetes mellitus, renal ve hepatik hastalıklar, astma, intrakranial basıncın yükselme riskinin olduğu hastalıklardır (21,27).

**Sürekli EP ve KSE analjezinin endike olduğu fetusa ait problemler;** Prematürite, postmaturite, çoğul gebelik, depresan faktörlere bağlı fetal distres, sistemik opioidlerden, sedatiflerden ve genel anesteziden kaçınılması gereken durumlardır (2,24).

**Sürekli EP ve KSE analjezinin endike olduğu obstetrik problemler;** Anormal uterin kontraksiyonlar veya distosiler, induksiyon uygulanan gebeler, forseps uygulamaları, makat geliş, bozulmuş plasental kan akımı veya bozulmuş plasental sirkülasyon durumlarıdır (27).

**Sürekli EP ve KSE analjezinin mutlak kontrendikasyonları;** Malnutrisyon, hemoraji veya dehidratasyona bağlı şiddetli hipovolemi, koagülopati, EP sahadaki cilt enfeksiyonları, uygulayıcının yalnızca prosedürü başarması açısından değil, aynı zamanda travayı yönetebilmesi ve komplikasyonları doğru tedavi edebilmesi açısından beceri sahibi olmayışı, gebenin uygulamayı reddetmesi, resüsitasyon ekipmanının hazır olmayışı veya hemen ulaşılacak alanda olmaması sayılabilir (27).

**Sürekli EP ve KSE analjezinin rölatif kontrendikasyonları;** Kadın-Doğum uzmanının, uygulanan prosedürün travayın ne şekilde etkileyebileceğini bilememesi ve değerlendirememesi, hızlı başlamış veya hızlı ilerleyen travay veya acil anestezi ihtiyacının ortaya çıkması, fetal distres, anatomik veya teknik güçlüklerdir (21,27).

## **2. 9. Sürekli EP ve KSE Analjezi Komplikasyonları**

Obstetrik anestezi ve analjezik teknikler çok emniyetli görünmekle birlikte, birtakım majör ve minör komplikasyonlar içerebilir (2):

- Hipotansiyon
- Lokal anestezi ve opioidlere bağlı nörotoksisite
- Yüksek veya total spinal anestezi
- EP kateterin yanlış yerleşimi veya kateterin yer değiştirmesi
- Sırt ağrısı
- Baş ağrısı

- İdrar retansiyonu
- Maternal ateş
- Geçici nörolojik semptomlar
- Subdural enjeksiyon
- Kardiyak arrest
- Menenjit ve araknoidit
- Tek bir spinal sinir hasarı
- Epidural hematoma ve abse oluşumu
- Belirgin motor blok

Ayrıca sagittal plandan iğnenin deviasyonu, epidural ve spinal iğnelerdeki uzunluk farkı ile subaracnoid aralığa ulaşamama ile başarısız spinal blok da bir başka sık rastlanan komplikasyondur (2,11).

## **2. 10. EP ve KSE Doğum Analjezinin Maternal-Uterin-Fetal Etkileri**

### **2. 10. 1. Maternal Etkiler**

Spinal analjezi ile ağrının tamamen ortadan kaldırılması, kontraksiyon sırasında meydana gelen geçici hiperventilasyon ile gevşeme sırasında hipoventilasyon periyodlarını önler. EP analjezinin, nosiseptif girişleri ve sempatik afferentleri bloke ederek katekolamin, beta-endorfin, adreno kortikotropik hormon (ACTH) ve kortizon salınımını azalttığı yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Bu nöroendokrin etki, doğum ağrısını azaltılmasına bağlıdır. Ancak EP analjezi fetusun ekstrauterin çevreye adaptasyonu için gerekli olan katekolamin ve beta endorfin salınımını azaltmaz (28). Ağrının indüklediği sempatik hiperaktivite ve nöroendokrin cevabın azaltılması, ağrının sebep olduğu kan basıncı ve kardiyak output artışını engeller (3,15). Devamlı EP analjezi ile ağrı ve anksiyetinin giderilmesi, maternal metabolizmayı ve oksijen tüketimini azaltır (3).

### **2. 10. 2. Uterin Aktivite Üzerine Etkileri**

Sempatik hiperaktivitenin azaltılması, sedasyon ve komplet analjezi, uterin hipoaktivite veya hiperaktiviteyi ortadan kaldırabilir, azaltabilir veya inkoordine uterin kontraksiyonları normal şekline sokabilir (2).

EP analjezi ilk devrede uygulandığında, uterin aktivitenin gelişmesini sağlayan Prostaglandin F<sub>2</sub> alfa (PGF<sub>2</sub>α) salgılanmasını azaltmaktadır (29). Bu bulgunun tam tersi olarak da Nielsen ve ark. nullipar gebelerde uterusun alt ve üst segment kontraksiyon durumlarını incelemişler ve fark bulamamışlardır. Kontraksiyon sayısı ve gücü analjezi öncesi ve sonrasında değişmemektedir. Ek olarak araştırmacılar “fundal dominans” olarak

tariflenen üst segment kontraksiyon gücünün EP analjeziden sonra arttığını ortaya koymuşlardır (30).

### **2. 10. 3. Fetusa Etkileri**

Kullanılan ilaçların fetusa etkisi; intrapartum fetal atım, kalp atım hızı değişiklikleri veya asit baz dengesiyle, postpartum ise APGAR skoru veya nörolojik muayene ile anlaşılır. Doğumda anestezi uygulanmasında esas olan, plasental geçişi olan ilacın fetusta minimal etkiye sahip olmasıdır. Tiopental, ketamin, propofol, benzodiyazepinler, meperidin, fentanil, sufentanil, alfentanil, butarfenol, nalburfin plasentadan kolayca geçebilir. Morfinin yenidoğanda solunum depresyonu etkisi çok olduğu için gebelerde kullanılmamalıdır. Proteine en çok bağlanan bupivakain plasentadan difuzyonu az olacağı için en uygun ajandır. Klorprokain annenin dolaşımında plazma kolinesterazı tarafından kolayca parçalandığı için, plasenta transferi en az olan lokal anesteziktir. Efedrin, beta adrenerjik blokerler, vazokonstrüktörler, fenotiyazinler, antihistaminikler ve metoklopramid fetusa geçebilir. Atropin ve skopolamin plasentadan geçerken glikoprolat geçemez (11).

Doğum ağrısının giderilmesinde EP yoldan LA'lerin kullanımı en sık kullanılan yöntemlerden biridir. Yenidoğan üzerine bu işlemin bazı etkileri vardır; maternal sempatolitik etki ile hipotansiyon oluşması ve buna bağlı olarak plasental kan akımının azalmasıdır. Venöz dönüş gebelerde zaten büyük boyutlardaki uterus nedeniyle azalmıştır. Buna ek olarak alt ekstremitedeki sempatik tonusun kaybedilmesi, venöz dönüşü daha da bozmakta ve iyi hidrasyon sağlanmadıysa hipotansiyona neden olmaktadır. Bütün LA'ler uterin kan akımı üzerine azaltıcı yönde etki gösterirler. Uterin kan akımının azalması fetus üzerinde istenmeyen etkilere neden olmakta ve fetusu strese sokabilmektedir. Bu yüzden bu gebelerde fetal kalp hızı takibi yapılmalı, deselerasyonlar olduğu an müdahale edilmelidir. Hipotansiyonun önlenmesi için girişim öncesi kristalloidler ile sıvı yüklenmesi yapılmalıdır (2,6,28). EP analjezi vazomotor blok etkisi ile preeklampsi, hipertansiyon, diyabet gibi plasental kan akımını azaltan durumlarda intervillöz kan akımını artırır (19).

Kombine Spinal-Epidural (KSE) analjezi uygulanan hastaların % 10'unda görülen fetal bradikardi, ağrının hızla giderilmesi sonucu, maternal katekolamin düzeyindeki ani azalmanın sonucudur. Beta adrenerjik agonistler uterus relaksasyonuna neden olurlar ve bu nedenle katekolamin düzeyleri aniden düşerse, uterus tonusu geçici olarak artabilir. Bu durum epidural analjezide görülenden farklı değildir. Her iki teknikte de fetal bradikardi genellikle geçicidir ve iv efedrin, uterusun sola deviasyonu ve maternal oksijen tedavisi ile tedavi edilebilir (2).

## 2. 11. Sürekli EP ve KSE Analjezinin Doğum Üzerine Olan Etkileri

Aktif eylem başladıktan sonra, usulüne uygun şekilde yapılan epidural anestezinin eylem seyrini değiştirdiğine ilişkin bilgi yoktur. Ancak blok T10 üzerine çıktığında uterusu gelen motor liflerin (T5-10) blokajı; hipotansiyon nedeniyle uterin kan akımının azalması; yüksek dozlarda verilen lokal anesteziklerin direk etkisi; lokal anesteziyle birlikte verilen epinefrinin etkisi; pelvis tabanının gevşemesi ile başın yeterli rotasyon yapamaması; annenin ıkmaması gibi nedenlerle eylem uzayabilir (4).

Rejyonel analjezide tekniğin seçiminde doğumun hangi evresinde başlatıldığı önem kazanmaktadır. Doğumun erken dönemlerinde olan ve basit bir doğumda ağrı, düşük doz EP ile başarıyla tedavi edilirken, çok ağrılı ve stresli olan bir diğerinde erken bir dönemde de olsa, EP daha az etkili olabilir. Hızlı ilerleyen, fetal malpresentasyonunun neden olduğu, ileri derecede rektal basıya bağlı ağrı veya kemik ağrısı, düşük doz EP blok ile pek kolay tedavi edilemez. İntratekal enjeksiyon daha komplet bir blok oluştururken, EP analjezi sakral köklere daha yavaş yayılır (27). Oturur pozisyonda 1ml lidokain veya bupivakain verdikten sonra hasta 3-5 dakika oturtulursa lokal anestezi sakral sinirlere fiske olur (Saddle Blok). Bu şekilde perine analjezisi daha iyi olup, hipotansiyon da daha az görülür (4). Doğumun 1. evresinde epidural analjezi uterus kontraktilesini azaltmaz, ancak servikal dilatasyonu yavaşlatabilir. Rejyonel analjezi öncesi verilen sıvı uterus aktivitesini geçici olarak azaltır. Doğumun 2. evresinde epidural analjezinin endojen oksitosin üretimini (Ferguson refleksi) hızlandırdığı konusunda bulgular vardır.

Doğumun ilk döneminde opioid kullanımı orta derecede bir analjezik etkinlik gösterirken, analjezi seviyesini arttırmak için yapılan doz artırımını ciddi sistemik opioid yan etkilerinin ortaya çıkmasına neden olur. 2. ve 3. evrelerde ise opioid etkinliği tek başına yeterli olmamaktadır. Opioid ajanların seyreltilmiş LA'ler ile birlikte kullanımı yeterli analjezi oluştururken daha az motor blok ve yan etki meydana getirmektedir. Kombine ilaç kullanımı, ilaç dozlarını ve yan etki insidansını azaltmaktadır. Doğumun her evresinde lokal anestezikler etkili dozlarda verildikleri zaman yeterli analjezi oluştururken, etkin dozlarında genellikle ciddi bir motor blok oluşmaktadır (6,15).

Doğumun 2. evresi ağrı karakterinin değişmesi ve daha ciddi bir ağrı düzeyi ile ilk evreden ayrılmaktadır ve klinisyenlerce değerlendirilerek ortadan kaldırılmalıdır. Bu evredeki ağrıyı tedavi etmek için çok farklı metotlarda çalışmalar yapılmıştır. Ortak noktalar sürenin nasıl etkilendiği ve müdahaleli doğum oranı şeklindedir. EP analjezinin 2. evrede devam ettirilmesinin, doğumun bu evresinin uzamasına neden olduğu bildirilirken, bu hastalarda daha fazla müdahaleli doğum gözlenmiştir. Doğumun 2. evresinin uzaması

fetusta progressif asidoza neden olabilmektedir. Günümüzde anne iyi hidrate edilmiş ise, fetus başı yavaş da olsa ilerliyorsa ve fetal kalp atımları monitörize edilebiliyor ise eylemin uzaması önemini yitirmektedir (27).

Son yıllarda hastanın ihtiyacı esas alınarak, analjeziyi titre etmenin mümkün olduğu HKEA yöntemi doğumda kullanıma girmiş böylece ilaç kullanımı ve insan gücü ihtiyacı azalmıştır. Bu yöntemin kullanıldığı bir araştırmada % 0.05 konsantrasyondaki bupivakain ile 1.5 µg/ml fentanil kombinasyonunun kullanımı ile etkin ve güvenilir doğum analjezisi sağladığı rapor edilmiştir (31).

## **2. 12. Doğum Analjezisinde Kullanılan Epidural Ajanlar**

Bu amaçla kullanılacak olan ajanlar efektif analjezi sağlamakla beraber anne ve fetus için güvenli olmalıdır. Kullanılan ajan minimal maternal kas gevşemesine neden olmalı, böylece fetus başının normal fleksiyon ve internal rotasyonuna izin vermeli ve doğumun 2. evresi süresince yeterli maternal itmeye olanak sağlamalıdır. Doğum analjezisinde epidural lokal anestezi, opioid ve bunların kombinasyonları kullanılır (16).

### **2. 12. 1. Lokal Anestezikler**

LA'ler, doku membranlarında elektrofizyolojik aktiviteyi yani aksiyon potansiyelini, reversibl bloke ederek iletiyi engelleyen sentetik maddelerdir (11,29). Sadece sinir dokusunda değil, myokard, beyin, çizgili ve düz kaslar gibi uyarılabilen diğer dokularda da iletiyi bloke edebilirler. İyi bir membran stabilizatörü olan LA'ler, bölgesel anestezi sağlama amacı dışında, antiaritmik olarak da kullanılırlar (11,32,33).

LA'lerin terapötik etki yerleri, sinir dokusunda aksiyon potansiyelinin olduğu akson membrandır. LA'ler önce akson membranını (noniyonize halde) diffüzyon ile aşar, aksoplazma içinde pH'a bağlı olarak iyonize olur ve membrandaki protein yapıdaki Sodyum (Na<sup>+</sup>) kanalına bağlanır. Bu kanalı hem fiziksel hem de kimyasal olarak bloke eder, Na<sup>+</sup> hücre içine giremez ve aksiyon potansiyeli oluşamaz. Böylece LA'lerin enjekte edildiği bölgede nöral ileti bloke edilmiş olur. Na<sup>+</sup> kanallarına ilave olarak, diğer membran proteinlerine de bağlanabilirler. Kısmen potasyum (K<sup>+</sup>) kanallarını da bloke edebilirler (32,33).

Lokal anestezi verildikten sonra, kan düzeyleri ve toksisite; ilacın dozu, fizikokimyasal özellikleri, vazokonstriktör eklenmesi, metabolizması ve verildiği bölgenin damarlanması gibi çeşitli faktörler tarafından etkilenir. Klorprokain ve lidokain, erken santral sinir sistemi (SSS) uyarı bulguları bakımından, diğer lokal anesteziklere göre daha güvenilirdir. Ropivakain, levobupivakain veya bupivakain ile SSS uyarı bulguları daha gizlidir ve iv ilaç verilmesinin ilk bulguları nöbet ve kardiyak arrest olabilir (2).

LA'lerin epidural ve spinal anestezide klinikte kullanılan dozlarda, uterin tonüs ve kan akımı üzerine istenmeyen etkileri yoktur. Ancak kazara yapılan iv enjeksiyonlar sonucu oluşan yüksek konsantrasyonlarda, uterin arterde vazokonstriksiyon ve uterin hipertoni görülebilir. İyonize olmayan lokal anestetikler plasentayı kolayca geçip, fetal sirkülasyonda birikerek deprese ve asidotik bir fetüste daha belirgin olan iyon tuzağına neden olur (2).

Toksisiteyi önlemenin en iyi yolu; epidural kateteri yerleştirdikten sonra test etmek, dozu 5ml'lik bolus dozlara bölerek, en az 30-60 dakika aralıklarla verdikten sonra hastayı toksisite yönünden izlemek ve mümkün olan en düşük dozu kullanmaktır. 1:200.000-400.000 adrenalin eklemek de plazma lokal anestetik konsantrasyonunu düşürür, analjeziyi artırır ve blok süresini uzatır (2).

LA'lerin etki süreleri birbirinden oldukça farklıdır. Prokain ve klorprokain, kısa etki süresi gösterir. Lidokain, mepivakain ve prilokain orta etki süreli iken; tetrakain, bupivakain, etidokain ve ropivakain ise uzun etki süresine sahiptir. LA'lerin etki sürelerini belirleyen primer faktör, proteine bağlanmadır. Prokain gibi, proteine az bağlanan ve kısa sürede etki yerinden uzaklaştırılan bir LA'in etkisi 30-60 dk sürerken, bupivakain gibi proteine yüksek oranda bağlanan LA'lerin etki süresi 10 saat kadar sürmektedir. Klinik olarak diğer önemli bir nokta, LA'in duyuşal ve motor lifleri farklı derecelerde etkilemesiyle oluşan diferansiyel bloktur. Bupivakain, rejyonal anestezi tekniklerinde en fazla kullanılan LA olup, düşük konsantrasyonlarda anlamlı motor blok yapmaksızın, yeterli anti-nosisepsiyon sağlamaktadır. Etidokain ise, düşük konsantrasyonlarda da duyuşal blok yanında, derin motor blok meydana getirir (4,33).

Gebede progesteron nedeni ile nöral sensibilitate artmıştır. Gebelikteki hormonal değışiklikler (progesteron artması), beyin omurilik sıvısı (BOS) pH'sının ve bikarbonat seviyesinin yüksekliğı, LA'lerin sinir kılıfını daha yüksek oranda geçebilmesi daha az doz ile daha iyi cevap alınabileceğini göstermektedir (34). LA'lerin bağlandığı proteinler alfa-1-asid glikoprotein ve albumindir. Gebede alfa-1-asid glikoprotein seviyesi yarı yarıya düşer, aynı miktar LA gebede daha fazla oranda serbest kalır (2,4,6,27).

Uteroplantal yapı annenin kardiak outputunun % 10 kadarını alır. İntervillöz mesafeye gelen serbest LA, moleköl ağırlığına, noniyonizasyonuna, yağda erirliliğine, membranın kalınlığına ve en önemli olarak da anneye verilen dozun belirlediğı konsantrasyon farkına göre fetal dolaşıma geçerler. Önemli olan anneye verilen LA miktarının fetusa geçen LA miktarını belirlemesidir. Fetus kanında LA'in proteine bağlanma oranı yetişkine göre 3-4 kat daha azdır. Ayrıca fetusun düşük pH'sı bu bağlanma oranını daha da düşük düzeyde

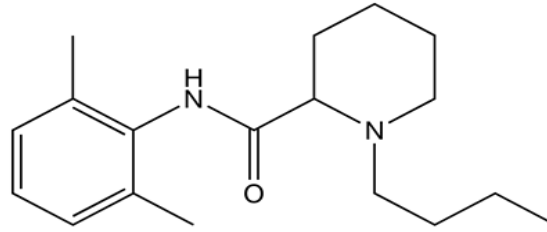
tutar. Tüm bunlar, fetusun anneye göre daha yüksek serbest LA miktarına sahip olduğunu gösterir (2,4,6,27).

## 2. 12. 2. Bupivakain

Bupivakain, amid tipi bir LA olup, ilk kez 1963 yılında Ekenstom ve ark. tarafından bulunmuştur. Lidokain ile benzer yapıdadır. Lidokaine göre 3-4 kez daha potenttir ve etki süresi uzundur (32,33). Bupivakain rasemik veya L ve D izomerlerinin eşit miktarlarından oluşan karışık solüsyon şeklindedir. Levobupivakain, sadece L izomer formunu içerir. Uzun etkili oluşu ve duyuşal sinir liflerine motor sinir liflerine oranla daha belirgin derecede seçici etki (diferansiyel blok) yapması nedeniyle obstetrikte epidural anestezi için tercih edilir (32).

Kimyasal adı: 1-butyl-N-(2,6-dimethylphenyl) piperidin-2-carboxamide. Bupivakain mepivakainin bir homologudur ve molekül formülü:  $C_{18}N_2OH_{28}HCL$ . Mepikainden farkı piperidin nitrojen atom molekülüne butil grubu gelmesidir. Kimyasal yapı formülü Şekil 1'da görülmektedir.

Şekil 1. Bupivakain'in açık kimyasal formülü.



Yağda erirliliği yüksek olup, sistemik absorpsiyonu yavaştır. Proteinlere % 95 oranında bağlanmaktadır. pKa değeri; 8.1'dir. Piyasada HCl tuzu olarak bulunur. Bupivakain etkisi 5-10 dk'da başlar. Bu süre kaudal ve peridural injeksiyonda 20 dk'yı bulur. Motor ve duyuşal blokaj 3 saate kadar uzayabilir. Plazmada en üst düzeye 30-45 dk sonra ulaşır. Karaciğerde glukuronid konjugasyonu ile metabolize olur. Yarı ömrü erişkinde 9, fetusta ise 8 saattir (32,33).

Bupivakain sürdozajı uzun etkisi dolayısı ile çok tehlikelidir. Kardiyak depresan etkisi diğer lokal anestetik ajanlardan fazladır. Ventriküler aritmi ve myokardiyal depresyon görülür (11). Tüm LA'ler doza bağlı olarak, kardiyak  $Na^+$  kanallarını bloke ederek miyokardın kontraksiyonunu deprese ederler. Bu etki lokal anestetik gücü daha fazla olan bupivakainde, lidokainden daha belirgindir. Lidokain, sodyum kanallarına hızla bağlandığı gibi diastolde hızlı ayrılır, birikime neden olmaz. Oysa bupivakain hızlı bağlanır, ama

kanalı yavaş terk eder. Bupivakain, bu etkisi ile myokardın izometrik kontraksiyonunu %33 oranında düşürmektedir. Yüksek doz bupivakainin intravasküler verilmesinden sonra, şiddetli ventriküler aritmiler ve myokardial depresyon meydana gelmektedir (27). Maksimum tek dozu 200mg olup, 3 saatten önce doz tekrarlanmamalıdır. Günlük doz ise 600-800mg'ı geçmemelidir. Bupivakain toksisitesinin tedavisi oldukça zordur. Asidoz, hiperkarbi ve hipoksemi gelişir (11).

Gebe ve gebe olmayan kadınlarda EP yol ile uygulanan bupivakainin klinik parametrelere olan etkileri incelenmiştir. Bupivakainin emilim hızı, miktarı, konsantrasyon-zaman eğrisi ve eliminasyon yarı ömrü benzer bulunmuş, EP yoldan sürekli infüzyon yöntemi kullanıldığında kan bupivakain düzeylerinin, iv kullanımdaki seviyelere kadar çıktığı bulunmuştur. Bupivakainin proteine bağlanma oranı gebede % 30 oranında azalmaktadır. Gebede bupivakainin kardiyotoksik etkilerine duyarlılık artmaktadır (33).

LA'lerin tümü plasentayı çok rahat geçerler. Önemli olan anneye verilen LA miktarının fetusa geçen LA miktarını belirlemesidir. Bu nedenle yüksek doz LA'ler yalnız anne için değil, fetus için de tehlike oluşturmaktadır. Bu farmakolojik bilgilere göre pKa değeri yüksek olan ve proteine yüksek oranda bağlananan lipofilik LA'ler (bupivakain, ropivakain) plasentayı en az geçen LA'leri oluştururlar. Bupivakain obstetride düşük konsantrasyonda belirgin motor bloğa sebep olmadan, kaliteli ve uzun süre analjezi sağlaması, proteine bağlanma oranının yüksek olması, fetustaki LA seviyesinin az olması gibi önemli avantajlar sağlamaktadır. Dezavantajı ise, etkisinin başlama süresinin uzun olması (özellikle L5-S1 segmentlerinde) ve intoksikasyon riskinin fazla olmasıdır (8).

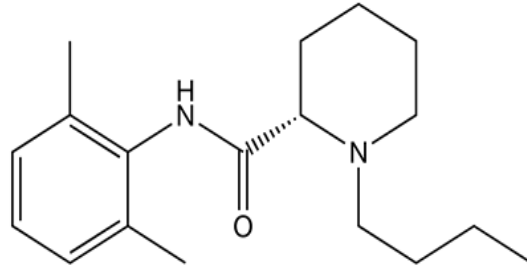
Bupivakainin dilüe konsantrasyonları fentanille kombine edilerek doğum ağrısı ve postoperatif ağrı tedavisinde analjezi amaçlı kullanılmaktadır (2).

### **2.12.3. Levobupivakain**

Levobupivakain, bupivakain hidrokloridin saf S(-) enantiomeri olan uzun etkili aminoamid yapıda lokal anesteziktir. Bütün lokal anestetik ajanlarda olduğu gibi, levobupivakain nöron membranlarında voltaja duyarlı iyon kanallarının blokajıyla etki göstererek sinir impulslarının iletilmesine engel olmaktadır. Lokalize ve reversible anestezi sodyum kanalının açılmasıyla etkileşim sonucunda duysal ve motor aktivite ve sempatik aktiviteyle ilgili sinirlerde aksiyon potansiyelinin iletilmesine engel olur (35).

(S) -1- butyl- N- (2, 6- dimetylphenyl) piperidine -2- carboxamide. Molekül formülü:  $C_{18}H_{28}N_2O.HCl$ . Kimyasal yapı formülü Şekil 2'da görülmektedir.

**Şekil 2.** Levobupivakainin açık kimyasal formülü.



Bupivakain ve levobupivakainin moleküler yapıları tek bir farkla aynıdır. Ortadaki hidrokarbon zincirinin tersiyer amin strüktürüne bağlandığı noktada, molekül bir stereoizomer veya onun aynadaki aksi şeklinde bulunabilir. Karbon atomundaki hidrojen kısmı önde veya arkada yer alarak, molekülün iki aynı ayna imajı şeklinde olmasını veya L ve D izomeri şeklinde olmasını sağlayabilir. Bupivakain, levobupivakainden daha çok kardiyotoksiktir, çünkü kardiyak sodyum kanallarına daha sıkı bağlanan D izomer şeklinin %50'sini içerir ve bu da iletim bozukluklarına yol açabilir (2). Levobupivakainin letal dozu bupivakainin 1.3-1.6 katı olarak tespit edilmiştir (11).

### **2. 12. 3. 1. Farmakokinetik ve Farmakodinamik Özellikleri**

Solüsyonun pH'sı 4.0-6.5 olup, moleküler ağırlığı 324.9'dur. Terapötik uygulamayı takiben, levobupivakainin plazma konsantrasyonu doza ve uygulama yoluna bağlı olup uygulama yerindeki emilim, dokunun vaskülaritesi ile ilgilidir (35,36). Levobupivakain yüksek oranda plazma proteinlerine bağlanır (% 97). Dağılım volümü 66.9 L, ortalama yarılanma ömrü 1.423 saattir. Total plazma klirensi intravenöz infüzyondan 8 dk sonra 39 L/saattir. İnfüzyondan 15 dk sonra eliminasyon yarı ömrü 2.06 saattir (36,37).

Levobupivakain bupivakaine benzer farmakodinamik özellikler gösterir. Toksik dozlarda erişilen kan konsantrasyonlarında kalpte iletim, eksitabilite, kontraktilite ve periferik vasküler dirençte değişimler yaptığı bildirilmiştir. Levobupivakainin bupivakainden daha uzun süreli duyuşal blok oluşturduğuna dair çalışmalar da mevcuttur (36).

Doğum sırasında epidural analjezi uygulanan kadınlarda % 0.25'lik konsantrasyonda levobupivakainin % 0.25'lik konsantrasyonda bupivakain kadar etkili olduğu rapor edilmiştir (36).

### **2. 12. 3. 2. Anestezik Etki**

Hayvan çalışmalarında, levobupivakain ve bupivakain için duyusal ve motor blok sürelerinin benzer olduğu gösterilmişse de klinik çalışmalarda epidural levobupivakainin bupivakaine kıyasla daha uzun süreli bir duyusal blok yaptığı ve levobupivakainin düşük dozlarda da daha fazla vazokonstriktör etki yaptığı ileri sürülmüştür. Levobupivakainin vazokonstriktör etkisinin daha çok oluşu, ortaya çıkan duyusal bloğun daha uzun sürmesini ve SSS toksisitesinin daha düşük olmasını açıklamaktadır (36,37).

### **2. 12. 3. 3. Metabolizması**

Levobupivakainin ana metaboliti olan 3-hidroksi levobupivakain, glukuronik asid ve sülfat ester konjugatlara çevrilir ve idrarla atılır. Böbrek yetmezliğinde levobupivakain plazmada birikmediği halde idrarla atılan metabolitleri birikebilir. Levobupivakain, sitokrom p450 (CYP) sistemi tarafından metabolize edilir. Hepatik disfonksiyonlu hastalarda eliminasyon uzar (36,37).

### **2. 12. 3. 4. Kardiyovasküler Sisteme Etkileri**

Toksisite durumlarında kardiyak  $Na^+$  ve  $K^+$  kanallarının blokajı depolarizasyon hızını maksimal düzeyde azaltır, atriyoventriküler iletimi ve QRS interval süresini uzatır. Kalp debisinde düşme, hipotansiyon ve kalp bloğu, bradikardi veya kardiyak arreste neden olabilen ventriküler taşiaritmiler de diğer elektrokardiyografi (EKG) değişimleridir (35.)

### **2.12.3.5. Santral Sinir Sistemine Etkileri**

Gönüllülerde yapılan çalışmalarda, SSS toksisite riskinin levobupivakainde bupivakaine göre daha az olduğu gösterilmiştir. Merkezi sinir sistemi (MSS) eksitasyon belirtileri bupivakainle daha çabuk başlamakta ve daha uzun sürmektedir (33). Uyuşukluk, konvülsiyonlar, bilinç kaybı ve solunum durmasına da ilerleyebilen dil uyuşması, sersemlik, baş dönmesi, bulanık görme ve kas seyirmesi ile kendini belli eden MSS toksisitesi bulguları gelişebilir (35).

### **2. 12. 3. 6. Terapötik Kullanımı**

Levobupivakain epidural yoldan verildiğinde etki başlangıcı 15 dk'dan kısa olan uzun etkili bir lokal anesteziktir. Etki süresi doza bağlıdır ve anestezik tekniklere göre farklılık gösterir (36).

Levobupivakainin epidural yoldan verilişinden sonra duyusal blok zamanı % 0.75 konsantrasyonda (112.2 ile 202.5 mg) 8-9 saat, % 0.5 konsantrasyonda (150 mg) 7.5 saat iken, % 0.25 konsantrasyondaki (75 mg) ile 6 saattir. 15 mg levobupivakainin intratekal verildikten sonra duyusal blok zamanı 6.5 saattir. Levobupivakain epidural yoldan verildiğinde duyusal bloktan daha kısa motor blok zamanı oluşturur (29,36).

### **2. 12. 3. 7. Ağrı Tedavisinde Kullanım**

Levobupivakain çeşitli anestezi tekniklerinde <15 dakikalık etki başlama süresiyle uzun etkiye sahiptir. Doğum sırasında ağrı tedavisi için genel olarak bupivakain kadar etkilidir ve özellikle klonidin, morfin veya fentanil ile kombine edildiğinde postoperatif ağrı tedavisi için etkili olmuştur. Bupivakain gibi levobupivakain epidural veya intratekal yoldan uygulandığında diferansiyel duysal ve motor blok yapmaktadır, yani duysal blok daha hızlı başlamakta ve motor bloktan daha uzun süreli olmaktadır. Bu durum özellikle doğumdaki kadınlar için avantajdır çünkü, doğurma sürecine aktif olarak katılabilirler ve lokal anestetik postoperatif analjezi için kullanıldığında rehabilitasyon daha kolay olabilir (35).

### **2. 12. 3. 8. Dozaj ve Verilişi**

Levobupivakain için endikasyonlar; erişkin hastalarda epidural, intratekal, periferik sinir bloğu, peribulbar ve cerrahi anestezi için lokal infiltrasyon şeklinde veriliş yollarını içerir (35,36). Obstetrik hastalarda, sezaryen ameliyatlarında maksimum % 0.5'lik (150 mg) konsantrasyonda kullanılabilir. İntratekal veriliş için maksimum tek doz 15 mg'dır. Doğum analjezisi için epiduralden maksimum 50 mg dozlarında verilebilir ve postoperatif analjezi için 5-12.5 mg/saat verilmelidir (36,38).

### **2. 12. 3. 9. Levobupivakainin Kontrendike Olduğu Durumlar**

Obstetrik hastalarda % 0.75 (7.5mg/ml) konsantrasyonda kullanımı, amid tipi lokal anesteziklerle bilinen hipersensitivite reaksiyonları, şiddetli hipotansiyonu olan hastalar, obstetrik paraservikal blok ve intravenöz reyonel anestezide kullanımı kontrendikedir.

Levobupivakain kardiyovasküler ve karaciğer fonksiyonu bozuk veya azalmış karaciğer kan akımı olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır. Bütün lokal anesteziklerde olduğu gibi epidural levobupivakain hipotansiyon, bradikardi ve belki de kardiyak arreste neden olabilir (36).

### **2. 13. Opioidler**

Kombine spinal epidural anestezide opioid kullanımı gerek kullanılan lokal anestetik dozunda indirim sağlaması gerekse postoperatif dönemde analjezi amacıyla birçok araştırmacı tarafından önerilmektedir. Bu ilaçlar opioid reseptörlerine bağlanarak ve endojen ağrı baskılayıcı sistemleri aktive ederek, hem periferik hem de santral yolla etki gösterirler (4).

Opioidlerin SSS'deki etkileri daha selektiftir. Genel depresyon yerine SSS'ne afferent girişi kontrol etmektedirler. Etkileri yapı aktivite ilişkisi, spesifik opioid reseptörlerine

bağlanma ve endojen opioidlerle etkileşme sonrasında ortaya çıkmaktadır (4). Opioidler ağrı yollarını hem spinal, hem de supraspinal düzeyde etkiler. Spinal düzeyde opioidlerin etki yeri omuriliğin arka boynuzunda 1. ağrı (duyusal) nöronu ile 2. nöron arasındaki sinaps olduğu sanılmaktadır. Bu sinapsta presinaptik opioid reseptörleri, inici inhibitör sistemin stimülasyonu sonucu ara nöronların ucundan salıverilen enkefalinlerin aktive ettikleri reseptörlerdir. İntratekal ve EP verilen opioidler spinal kord opioid reseptörlerine bağlanmaktadır. Bu reseptörler sırasıyla; mü, delta ve kappa reseptörleridir. Supraspinal analjeziye mü1 reseptörleri aracılık eder. Postsinaptik nöronların üzerine olan etkilerinin yanı sıra opioidler, presinaptik sinir uçlarından P maddesi ve glutamat salınımını da azaltabilirler (2,11,27,32).

Doğum ağrısını taşıyan visseral ve somatik ağrı lifleri spinal korda dorsal boynuzdan girerler ve ağrının ilk modülasyonu bu seviyede olur. Küçük dozlarda kullanılan opioidlerin, intratekal veya EP enjeksiyonu ile segmental analjezi meydana geldiği gözlenmiştir (1,2,4,6,23,27). Lokal anestezi özellikleri olan ve bu sebeple kan basıncını azaltan meperidin hariç spinal opioidler tek başına motor blokaj veya maternal hipotansiyon oluşturmazlar (2).

LA'e opioid ilavesi ile ihtiyaç duyulan LA dozun azaldığı, yeterli analjezi sağlanırken daha az motor blok olduğu, doğumun safhalarında uzama olmadığı, sezaryen ve vajinal doğum insidansında artışa neden olmadığı bildirilmiştir (2).

Spinal etkinliği belirleyen en önemli özellik, opioidin lipofilliğidir. Lipofilliği yüksek olan fentanil ve sufentanilin, sinir dokusuna penetrasyonu ve reseptöre bağlanması çabuk olduğu için etkileri hızlı başlar, kısa sürede ortadan kalkar. Lipid erirliği daha az olan morfinin etkisi ise geç başlamakta, 24 saate kadar etkisi sürmektedir. Doğum sırasında tatminkar analjezi için morfinin nispeten yüksek dozları gerekir ve analjezi doğumun erken ilk evresinde etkindir (2).

EP opioidler, sempatik sinirlerdeki iletiyi etkilemezler. Bu nedenle hemodinamik stabiliteyi bozmazlar (15). Opioidlerden alfentanil ile yenidoğanda hipotoni gözlenmiştir. Ayrıca yapılan çalışmalarda doğum sırasında intratekal sufentanil kullananlarda, fetal kalp hızı anormallikleri ve maternal hipotansiyon oranlarında artma gözlenmiştir (39). Bugünkü deneyimlere göre gebelik söz konusu olduğunda fetus için en güvenli ajan plasental geçişi düşük, proteine bağlanma oranı yüksek olan fentanildir (1,2,27,31). Epidural analjezide, opioidler ancak lokal anestezikler ile kombine kullanıldıklarında etkin olurlar. Fentanilin bupivakaine eklenmesi mükemmel bir doğum analjezisi oluşturur ve lokal anestezi gereksinimini %25-30 düşürerek motor blokajın azalmasına neden olur (2).

Doğum ve çıkımda santral opioid kullanımına bağlı olarak görölen yan etkiler; kaşıntı, hipotansiyon, bulantı, üriner retansiyon ve solunum depresyonudur. Kaşıntı için iv olarak difenhidramin, nalbufin veya naloksan; hipotansiyon için iv efedrin; bulantı için droperidol, metoklopramid, ondansetron veya daha ciddi vakalarda naloksan verilir. Genel olarak opioide bağlı yan etkiler yüksek ve tekrarlayan dozlarla daha belirgindir. Bu nedenle, mümkün olan en düşük doz kullanılmalı ve bloktan sonra kan basıncı ve yan etkilerin izlenmesi açısından 20-30 dakika hastanın yanında kalınmalıdır (2).

### **2. 13. 1. Fentanil**

Sentetik bir opioid olup, fenilpiperidin türevidir. Primer olarak  $\mu$  reseptör agonistidir. Analjezik etkisi, morfinden 100 kez daha potenttir. Meperidinden daha potent, daha kısa etkilidir. Oldukça lipofilik bir ajandır. Kan-beyin bariyerini hızla geçer. Metabolizması, primer olarak karaciğerde gerçekleşir. N-dealkilasyon ve hidroksilasyon ile metabolize edilir. Çok az bir kısmı idrarla atılır. Tekrarlanan dozları birikici etki ile uzun süreli sedasyon ve solunum depresyonu yapabilir (4). SSS üzerindeki etkilerinin sona ermesinde metabolik inaktivasyondan ziyade, redistribüsyonla beyinden uzaklaşması rol oynamaktadır (32). Fentanil 1-4  $\mu\text{g/ml}$  olacak şekilde % 0.125-% 0.0625 bupivakain ile kombine edilerek doğum analjezisinde başarı ile kullanılmaktadır (40).

### 3. MATERYAL METOD

Bu çalışma, fakülte etik kurul onayı alınarak Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim dalı tarafından takip edilen ASA I-II risk grubuna giren, 20-35 yaş grubunda 40 primipar veya multipar gebede gerçekleştirildi. Doğum analjezisi için kombine spinal-epidural analjezi yöntemi ile fentanil ilave edilmiş iki farklı lokal anesteziğin (bupivakain ve levobupivakain) karşılaştırıldı. Çalışmaya 36-42 haftalık, tek fetus, verteks presentasyonu olan, rejyonal anestezi için kontrendikasyonu bulunmayan, aktif kontraksiyonları başlamış, serviks açıklığı 4-6 cm arasında olan gebeler alındı. Medikal ve obstetrik problemi olan, 100 kg üzeri, 155 cm'den kısa, preeklampsi, multipl gebe, diabetes mellitus, malpresentasyon, epidural ve spinal analjezi için medikal kontrendikasyonu olanlar çalışma kapsamına alınmadı.

Olgular rastgele iki gruba ayrıldı. Grup I levobupivakain+fentanil grubu; GrupII bupivakain+fentanil grubu olarak belirlendi. Gebelere yapılacak işlem hakkında bilgi verilip onayları alındıktan sonra, hasta kontrollü analjezi pompasının (Abbott Pain Manager, Abbott Laboratories, Chicago, IL) kullanılması öğretildi. Ayrıca travay boyunca ağrılarını değerlendirecekleri Vizüel Analog Skala (VAS) (Tablo1) ve Modifiye Verbal Pain Skala (MVPS) (Tablo 2) hakkında bilgi verildi ve öğretildi.

**Tablo 1.** Vizüel Analog Skala.

<b>0</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>	<b>6</b>	<b>7</b>	<b>8</b>	<b>9</b>	<b>10</b>
<b>0 = Ağrı Yok</b>			<b>Ağrı</b>				<b>10 = Dayanılmaz</b>			

Hastanın ağrısını 0'dan 10'a kadar numaralandırması istenir.

**Tablo 2.** Modifiye Verbal Pain Skala.

<b>0</b> = Ağrı, basınç ve sıkışma yok.
<b>1</b> = Sıkışma ve basıncın farkında fakat ağrı yok.
<b>2</b> = Hafif ağrı ve basınç var fakat sıkıntı olmuyor.
<b>3</b> = Rahatsız edici ağrı ve basınç.

Hastanın sözlü ağrı tarifine göre numaralandırma yapılır.

Olguların yaş, ağırlık ve boyları ölçülerek kaydedildi. Bütün gebelere, doğum analjezisine başlamadan önce, 20 gauge (G) intraket ile antekübital bölgeden damar yolu açılarak 10ml/kg %0.9 NaCl solüsyonu 30 dk içerisinde iv olarak infüze edildi. Uygulamadan önce gebelerin sistolik arter basıncı (SAB) ve diyastolik arter basınçları (DAB), kalp atım hızları (KAH) ve periferik oksijen saturasyonları (SpO<sub>2</sub>), VAS değerleri supin pozisyonda sol tarafa 15° yatırılarak ölçüldü ve kontrol değeri olarak kaydedildi. Uterus kontraksiyonları ve fetal kalp hızları (FKH) kardiyotakograf monitörü (Hewlett Packard 50A) ile takip edildi. Gebelik haftası, başlangıç servikal dilatasyonu ve oksitosin kullanımları not edildi. Olgulara servikal açıklıkları 4-6 cm, VAS 4 veya daha yüksek ve effesmanları % 80 olduğunda analjezi başlaması planlandı.

Servikal dilatasyonu  $\geq 4-6$ cm, fötal distres olmaması, 3-4 dakika aralıklı ve 1 dakika süren iyi regüler kontraksiyonlar varlığı ve fötal başın angajmanından sonra tüm gebelere oturur pozisyonda uygun antiseptik solüsyon ile cilt dezenfeksiyonu sağlandıktan sonra, L3-L4 veya L4-L5 aralığından cilde ve cilt altına 20 mg lidokain infiltrasyonu ile lokal anestezi yapıldı. Her iki gruptaki gebelere 18 G Touhy epidural iğnesi ile (Escopan Set, Braun, Melsungen AG, Germany) orta hattan direnç kaybı tekniği kullanılarak epidural aralığa ulaşıldı. Daha sonra 27 G, 125.5 mm spinal iğne ile, iğne içinden iğne tekniği kullanılarak subaraknoid aralığa girildi ve berrak BOS geldiği görüldükten sonra; Grup I'deki gebelere 2.5 mg levobupivakain (Marcaine % 0.5 ampul, Astra Zeneca PLC, Eczacıbaşı İlaç Sanayi, Levent-İstanbul) + 12.5 µg fentanil (Fentanyl Citrate 500 µg Fentanyl/10 ml Janssen Pharmaceutica, Beerse/Belgica); Grup II'deki gebelere ise 2.5mg bupivakain (Levobupivacaine HCL 50mg/10ml Nycomed Pharma AS, Elverum, NORVEÇ) + 12.5 µg fentanil ( Fentanyl Citrate 500 µg Fentanyl/10 ml Janssen Pharmaceutica, Beerse/Belgica) toplam volüm 2 ml olacak şekilde intratekal doz olarak 15 sn'den uzun sürede enjekte edildi. Hemen ardından spinal iğne çıkarılarak 20 G EP kateter Touhy iğnesi içinden geçirilerek sefala doğru yönlendirildi, negatif aspirasyonla intravasküler ve intratekal yerleşim olmadığı gözlenerek, 3-4 cm epidural bölgede olacak şekilde yerleştirilerek tespit edildi. Bu işlemler epidural kateterler, tüm olgularda iki kontraksiyon arasındaki ağrısız dönemde yerleştirildi.

Kombine spinal-epidural'den sonra hasta supin pozisyonda sol tarafa 15° yatırılarak, EKG ve fetal KAH sürekli monitörize edildi. Maternal kalp hızı, kan basıncı, VAS, dermatomal sensoryal blok (cold ve pinprick testi ile), maksimum motor blok (Modifiye Bromage Skala ile) ve analjezi kalitesi ilk 20dk, 5 dk aralıklarla; daha sonra 10dk ara ile takip edilerek kaydedildi. İntraspinal lokal anestezi ve opioid uygulamasından sonra VAS

skoru < 5 oluncaya kadar geçen süre veya ilk ağrısız kontraksiyon analjezi başlama zamanı olarak kaydedildi. İntratekal (IT) enjeksiyonla ek analjezik uygulanana kadar geçen süre analjezi süresi olarak not edildi. Kaşıntı, bulantı ve sedasyon skalalara göre değerlendirildi. VAS skoru > 4-5 olunca kateterin subaraknoid yerleşimini ekarte etmek için 3ml %2'lik lidokain enjekte edildi. Subaraknoid enjeksiyon (hızla yoğun bir blok oluşması) yapıldığına dair bulgular 5 dk içinde gelişmezse; Grup I'deki gebelere %0.125 levobupivakain (10ml.) solüsyonuna 50µg. fentanil eklenerek total volüm 11ml. olacak şekilde bolus doz olarak epidural kateterden verildi. Bolus dozundan hemen sonra, hazırlanan infüzyon solüsyonları HKA cihazlarına bağlanarak %0.050 levobupivakain + % 0.00015 fentanil ( 10 ml % 5levobupivakain + 3 cc fentanil total 100 ml olacak şekilde ) 10 ml /h bazal infüzyon hızında başlandı. Grup II'deki gebelere ise VAS skoru > 4-5 olunca kateterin epidural aralıkta olduğu doğrulandıktan sonra; % 0.125 bupivakain (10 ml) solüsyonuna 50 µg fentanil eklenerek total volüm 11 ml olacak şekilde bolus doz olarak epidural kateterden verildi. Bolus dozundan hemen sonra hazırlanan infüzyon solüsyonları HKA cihazlarına bağlanarak %0.0500 bupivakain + %0.00015 fentanil ( 10ml %5 bupivakain + 3cc fentanil total volüm 100ml olacak şekilde ) 10ml/h bazal infüzyon hızında başlandı. Her iki gruptaki gebelere ise ihtiyaç duyduklarında bu solüsyondan 10ml bolus doz uygulayabilmeleri sağlandı. Kilitlenme zamanı 20dk olarak belirlendi. Dört saat içinde bolus + infüze edilecek total ilaç miktarı 80ml olarak ayarlandı.

Analjeziye başlandıktan sonra tüm gebelere önce sol lateral pozisyon verildi. Tek taraflı blok oluşmaması için 10-15 dk'da bir, lateral olmak şartıyla, pozisyon değiştirilmesi sağlandı. Tam servikal dilatasyon oluştuğunda gebeler doğum masasına alınıp oturtularak perineal analjezi oluşması sağlandı. Doğum sonlanıncaya kadar bazal EP infüzyona devam edildi. Olgularda yetersiz analjezide izlenecek yol; epidural bolus dozundan 30 dk sonra VAS değeri 2'nin üzerinde ise % 0.05 bupivakain/levobupivakain + % 0.0015 fentanil içeren epidural infüzyon solüsyonundan 10 ml uygulanması ve 20 dk sonra hastada yine rahatlama olmazsa (VAS>2) yine epidural solüsyondan 10 ml bolus tekrarlanması ve yeterli analjezi sağlanırsa çalışmaya devam edilmesi, aksi taktirde alternatif analjezi yöntemlerinin uygulanması ve olguların çalışma dışı bırakılması planlandı.

Tüm gebelerde SAB, DAB, KAH ve FKH analjezi başlamadan önce ve 5, 10, 15, 20, 30, 40, 50, 60 dakikalar ile sonrasında her 30 dk'da bir doğum sonlanıncaya kadar ölçülerek kaydedildi. SAB 90 mmHg'nın altına düşmesi ya da bazal değerlerinden %30 düşüş göstermesi hipotansiyon olarak tanımlandı. Hipotansiyonun tedavisinde hızlı bir

şekilde sıvı infüzyonu, hastanın sol lateral pozisyona getirilmesi, gerekirse uterusun sola yer değiştirmesi, bir iki dakika içinde düzelmezse efedrin iv 5-10 mg bolus uygulanması planlandı.

Kontraksiyon ağrısı, analjezi başlamadan önce ve 5, 10, 15, 20, 30, 40, 50, 60 dakikalarda ve sonrasında her 30 dk'da bir doğum sonlanıncaya kadar VAS ve MVPS ile değerlendirildi ve kaydedildi.

Gebelere analjezi başlangıç dozu verildikten sonra başlangıç VAS değerlerinin 5 olma süreleri (ağrının tamamen kaybolma süresi veya ilk ağrısız kontraksiyon) “analjezi başlama zamanı” olarak ölçüldü ve kaydedildi.

Her iki grupta gebelere intratekal enjeksiyon ile, ağrılarının tekrar başlayıp, (VAS değerlerinin “3-4” olması) EP infüzyona başlayana kadar geçen süre “analjezi süresi” olarak ölçüldü ve kaydedildi.

Alt ekstremitelerdeki motor blok, Modifiye Bromage Skalası kullanılarak bacak hareketlerinin değerlendirilmesi ile yapıldı (Tablo 3).

**Tablo 3.** Modifiye Bromage Skalası.

<b>0</b>	Bilateral olarak bacaklar düz şekilde kalçadan kaldırılabilir
<b>1</b>	Sadece kalça ve dize fleksiyon yaptırılabilir
<b>2</b>	Dizlere fleksiyon yaptırılabilir
<b>3</b>	Sadece ayak bileği veya ayağa hareket yaptırılabilir

Duyusal blok düzeyleri iğne ucu batırma (pinprick) yöntemi ile değerlendirildi. Duyusal motor blok, 5, 10, 15, 20, 30, 40, 50, 60 dk'larda ve sonrasında her 30 dk'da bir, tam servikal dilatasyona erişilinceye kadar değerlendirildi. Duyusal bloğun T7 düzeyine ulaşması durumunda infüzyonun durdurulması planlandı.

Epizyotomi açılanlar ve epizyotomi için LA ihtiyacı olanlar not edildi. Doğum şekli spontan, enstrümental ve sezaryen olarak kaydedildi. Doğumun 1, 2 ve 3. dönem süreleri , total epidural infüzyon süresi, total epidural infüzyon miktarı, tüketilen bupivakain ve levobupivakain miktarları, travayda ve postpartum dönemde gelişen yan etkiler (kaşıntı, maternal hipotansiyon, fetal bradikardi, sedasyon, titreme, bulantı-kusma, başağrısı, sırt ağrısı, idrar retansiyonu) kaydedildi.

Doğum süresi: Servikal açıklığın 4-6 cm olmasını takiben başlangıç dozunun yapıldığı an ile açıklığın tam olduğu zaman 1. evre, tam açıklık ile bebek çıkıncaya kadar olan süre 2. evre, bebeğin doğumundan plasenta ve eklerinin çıkımına kadar geçen süre ise 3. evre olarak değerlendirildi ve bu süreler her iki grupta kaydedilerek birbiri ile karşılaştırıldı.

Yeni doğanın 1. ve 5. dk APGAR skorları değerlendirilerek kaydedildi. Doğumu takiben umbilikal arterden heparinli enjektörle kan örneği alınarak kan gazı tayini yapıldı.

Bebeğin çıkımından sonra annenin doğum sırasındaki analjezi kalitesi ve memnuniyeti dört nokta skalası (0 = zayıf, 1 = orta, 2 = iyi, 3 = mükemmel) ile değerlendirildi. Ayrıca “tekrar doğum yapsanız aynı yöntemi tercih eder misiniz?”, “bu yöntemi başkalarına da önerir misiniz?” sorularıyla da hasta memnuniyeti araştırıldı. Kadın-Doğum uzmanı ve Anestezist memnuniyeti de dört nokta skalası ( 0 = zayıf, 1 = orta, 2 = iyi, 3 = mükemmel ) ile değerlendirildi.

İstatiksel değerlendirmede SPSS 10.0 for windows bilgisayar paket programı kullanıldı. Gruplar arası demografik ve parametrik verilerin değerlendirilmesinde, Independent Samples T Test, Paired-Samples Test ve Chi-Square Test kullanıldı.  $p < 0.05$  düzeyi anlamlı kabul edildi. Değerler ortalama  $\pm$  standart sapma olarak belirtildi

#### 4. BULGULAR

Olguların demografik verileri her iki grupta benzer bulundu ( $p>0.05$ ). Gebelik haftası, başlangıç servikal açıklık ölçümü ortalamaları ve oksitosin kullanımı karşılaştırıldığında, gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark yoktu ( $p>0.05$ ) (Tablo 4).

**Tablo 4.** Maternal demografik veriler, gebelik haftası ve servikal dilatasyon değerleri (Ort±SD).

	<b>Grup I (L) n=20</b>	<b>Grup II (B) n=20</b>
<b>Yaş (yıl)</b>	26.85 ± 5.13	25.80 ± 4.93
<b>Ağırlık (kg)</b>	73.30 ± 6.40	69.95 ± 9.66
<b>Boy (cm)</b>	160.85 ± 5.00	162.65 ± 6.88
<b>Gebelik Haftası</b>	39.95 ± 0.39	39.65 ± 0,42
<b>Servikal Dilatasyon (cm)</b>	5.00 ± 0.00	5.10 ± 0.44
<b>Multipar (n)</b>	9 (%45)	14 (%75)
<b>Nullipar (n)</b>	11 (%55)	6 (%30)

Olguların SAB ölçüm değerleri gruplar arası karşılaştırıldığında, gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark yoktu ( $p>0.05$ ). Her iki grup kendi aralarında kontrol değerine göre SAB değerleri açısından karşılaştırıldığında Grup I'de 10, 15 ve 20. dakikalarda anlamlı düşüş mevcuttu ( $p<0.05$ ). Grup II'de istatistiksel anlamlı fark yoktu ( $p>0.05$ ) (Tablo 5).

**Tablo 5.** Maternal SAB değerleri (Ort±SD)

	<b>Grup I (L) n=20</b>	<b>Grup II (B) n=20</b>
<b>0. dk</b>	121.00 ± 13.33	116.50 ± 10.89
<b>5. dk</b>	116.25 ± 11.10	113.00 ± 12.60
<b>10. dk</b>	110.25 ± 11.05*	111.00 ± 14.10
<b>15. dk</b>	107.50 ± 11.18*	111.50 ± 13.48
<b>20. dk</b>	106.50 ± 15.31*	113.50 ± 16.63
<b>30. dk</b>	107.00 ± 16.88	113.00 ± 15.92
<b>40. dk</b>	110.00 ± 16.22	113.50 ± 16.63
<b>50. dk</b>	111.00 ± 14.10	116.00 ± 14.29
<b>60. dk</b>	117.77 ± 12.15	115.62 ± 12.63
<b>90. dk</b>	114.28 ± 9.75	117.50 ± 18.15
<b>120. dk</b>	113.33 ± 5.16	117.14 ± 18.89
<b>150. dk</b>	112.00 ± 8.36	122.50 ± 18.92
<b>180. dk</b>	110.00 ± 10.00	135.00 ± 21.21

\*Grup içi verilerin başlangıç değerine göre istatistiksel karşılaştırılması ( $p<0.05$ ).

Olguların DAB ölçüm değerleri gruplar arası karşılaştırıldığında sadece 150.dk'da Grup I'de, Grup II'ye göre daha düşüktü ve gruplar arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p<0.05$ ). Olguların DAB ölçüm değerleri, kontrol değeri ile grup içi karşılaştırıldığında Grup I'de 10, 15 ve 20. dakikalarda daha düşük olduğu tespit edildi ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi ( $p<0.05$ ). DAB değerleri kontrol değerine göre karşılaştırıldığında Grup II'de ise istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ( $p>0.05$ ) (Tablo 6).

**Tablo 6.** Maternal DAB değerleri (Ort±SD).

	<b>Grup I (L) n=20</b>	<b>Grup II (B) n=20</b>
<b>0. dk</b>	79.50 ± 6.86	78.50 ± 10.39
<b>5. dk</b>	76.50 ± 7.45	79.00 ± 11.19
<b>10. dk</b>	72.50 ± 8.50*	75.00 ± 10.51
<b>15. dk</b>	70.50 ± 8.87*	75.75 ± 12.06
<b>20. dk</b>	70.50 ± 10.50*	75.50 ± 14.31
<b>30. dk</b>	72.00 ± 11.51	77.50 ± 14.09
<b>40. dk</b>	72.00 ± 11.51	76.50 ± 11.36
<b>50. dk</b>	75.00 ± 9.45	80.00 ± 10.25
<b>60. dk</b>	78.336 ± 6.18	81.87 ± 9.81
<b>90. dk</b>	78.57 ± 6.90	81.66 ± 11.93
<b>120. dk</b>	76.66 ± 8.16	80.00 ± 10.00
<b>150. dk</b>	72.00 ± 4.47#	85.00 ± 5.77
<b>180. dk</b>	70.00 ± 10.00	85.00 ± 7.07

\* Grup içi verilerin başlangıç değerine göre istatistiksel karşılaştırılması ( $p<0.05$ )

# Gruplar arası verilerin istatistiksel karşılaştırması ( $p<0.05$ )

Olguların OAB ölçüm değerleri gruplar arası karşılaştırıldığında her iki grupta da istatistik olarak anlamlı fark yoktu ( $p>0.05$ ). Grup içi OAB ölçüm değerleri başlangıç değerlerine göre karşılaştırıldığında ise Grup I'de 10, 15 ve 20. dakikalarda düşük bulundu ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p<0.05$ ) (Tablo 7).

**Tablo 7.** Maternal OAB değerleri (Ort±SD).

	<b>Grup I (L) n=20</b>	<b>Grup II (B) n=20</b>
<b>0. dk</b>	174.00 ± 17.05	168.83 ± 16.48
<b>5. dk</b>	167.25 ± 13.23	165.66 ± 18.19
<b>10. dk</b>	158.58 ± 14.11*	161.00 ± 19.52
<b>15. dk</b>	154.50 ± 15.90*	162.00 ± 20.07
<b>20. dk</b>	153.50 ± 20.98*	163.83 ± 23.92
<b>30. dk</b>	155.00 ± 23.87	164.66 ± 23.28
<b>40. dk</b>	158.00 ± 22.92	164.50 ± 22.94
<b>50. dk</b>	161.00 ± 19.46	169.33 ± 19.60
<b>60. dk</b>	170.00 ± 14.64	170.20 ± 16.35
<b>90. dk</b>	166.66 ± 13.87	171.94 ± 21.99
<b>120. dk</b>	164.44 ± 10.03	170.47 ± 24.52
<b>150. dk</b>	160.00 ± 10.27	179.16 ± 20.97
<b>180. dk</b>	156.66 ± 14.52	191.66 ± 25.92

\*Grup içi verilerin başlangıç değerlerine göre istatistiksel karşılaştırılması ( $p>0.05$ ).

Olguların KAH ölçüm değerleri grup içi ve gruplar arası karşılaştırıldığında her iki grupta da istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ( $p>0.05$ ) (Tablo 8).

**Tablo 8.** Maternal KAH değerleri (Ort±SD).

	<b>Grup I (L) n=20</b>	<b>Grup II (B) n=20</b>
<b>0. dk</b>	94.15 ± 14.92	89.85 ± 14.55
<b>5. dk</b>	91.75 ± 13.23	87.45 ± 13.19
<b>10. dk</b>	89.70 ± 13.87	86.05 ± 13.50
<b>15. dk</b>	89.70 ± 14.71	84.45 ± 14.35
<b>20. dk</b>	88.75 ± 9.95	88.70 ± 15.21
<b>30. dk</b>	86.45 ± 11.90	88.65 ± 13.28
<b>40. dk</b>	89.85 ± 12.47	92.35 ± 11.96
<b>50. dk</b>	89.35 ± 12.95	93.85 ± 16.37
<b>60. dk</b>	87.94 ± 12.25	89.68 ± 18.34
<b>90. dk</b>	86.28 ± 19.08	91.25 ± 12.77
<b>120. dk</b>	93.83 ± 24.45	92.14 ± 12.94
<b>150. dk</b>	100.80 ± 25.70	99.50 ± 9.00
<b>180. dk</b>	99.33 ± 31.56	100.50 ± 16.26

Olguların SpO<sub>2</sub> ölçüm değerleri grup içi ve gruplar arası karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p>0.05) (Tablo 9).

**Tablo 9.** Maternal SpO<sub>2</sub> değerleri (Ort±SD).

	<b>Grup I (L) n=20</b>	<b>Grup II (B) n=20</b>
<b>0.dk</b>	97.55 ± 1.14	98.25 ± 0.85
<b>5.dk</b>	97.45 ± 1.27	98.00 ± 1.25
<b>10.dk</b>	97.25 ± 1.58	98.10 ± 1.07
<b>15.dk</b>	97.35 ± 1.59	97.85 ± 1.46
<b>20.dk</b>	97.50 ± 1.27	98.00 ± 1.29
<b>30.dk</b>	97.55 ± 1.27	98.35 ± 0.81
<b>40.dk</b>	97.55 ± 1.27	98.45 ± 0.68
<b>50.dk</b>	97.65 ± 1.22	98.30 ± 0.86
<b>60.dk</b>	97.50 ± 1.20	98.43 ± 0.72
<b>90.dk</b>	97.57 ± 1.51	98.25 ± 1.13
<b>120.dk</b>	97.50 ± 1.64	98.42 ± 0.53
<b>150.dk</b>	97.20 ± 1.64	97.50 ± 1.73
<b>180.dk</b>	97.33 ± 2.08	97.00 ± 2.82

Olguların FKH ölçüm değerleri gruplar arası karşılaştırıldığında, 90, 120 ve 150. dk'larda Grup II'de daha düşüktü ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p<0.05). Olguların FKH ölçüm değerleri, kontrol değeri ile grup içi karşılaştırıldığında her iki grupta da istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (p>0.05) (Tablo10).

**Tablo 10.** FKH değerleri (Ort±SD).

	<b>Grup I (L) n=20</b>	<b>Grup II (B) n=20</b>
<b>0. dk</b>	143.55 ± 14.94	140.30 ± 8.70
<b>5. dk</b>	141.45 ± 13.27	136.25 ± 14.20
<b>10. dk</b>	141.00 ± 13.96	135.80 ± 12.64
<b>15. dk</b>	142.50 ± 13.20	134.80 ± 13.35
<b>20. dk</b>	140.00 ± 13.65	141.55 ± 11.40
<b>30. dk</b>	141.65 ± 18.57	141.55 ± 11.65
<b>40. dk</b>	141.35 ± 16.48	141.50 ± 10.10
<b>50. dk</b>	143.45 ± 12.03	136.35 ± 12.24
<b>60. dk</b>	145.94 ± 12.35	141.62 ± 10.84
<b>90. dk</b>	153.71 ± 8.44	140.25 ± 8.30#
<b>120. dk</b>	150.00 ± 4.19	138.14 ± 5.33#
<b>150. dk</b>	152.00 ± 4.47	135.25 ± 8.95#
<b>180. dk</b>	155.66 ± 12.89	136.50 ± 23.33

# Gruplar arası verilerin istatistiksel karşılaştırılması (p<0.05)

Olgular MVPS açısından değerlendirildiğinde; kontrol, 5.ve10. dakika değerleri benzerken;15.dakikadan 50.dakikaya kadar ve 150. dakikada grup1’de MVPS değerleri Grup II’ye göre anlamlı derecede düşüktü; bu düşme istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p<0.05$ ) (Tablo 11) .

**Tablo 11.** MVPS değerleri (Ort±SD).

	<b>Grup I (L) n=20</b>	<b>Grup II (B) n=20</b>
<b>0. dk</b>	3.00 ± 0.00	3.00 ± 0.00
<b>5. dk</b>	1.75 ± 0.63*	1.75 ± 0.63
<b>10. dk</b>	0.90 ± 0.55*	0.75 ± 0.71
<b>15. dk</b>	0.15 ± 0.36*	0.30 ± 0.65
<b>20. dk</b>	0.0*	0.25 ± 0.63
<b>30. dk</b>	0.0*	0.20 ± 0.52
<b>40. dk</b>	0.15 ± 0.36*	0.35 ± 0.58
<b>50. dk</b>	0.45 ± 0.75*	0.52 ± 0.84
<b>60. dk</b>	0.77 ± 0.94	0.68 ± 1.07
<b>90. dk</b>	1.85 ± 1.06	1.50 ± 1.24
<b>120.dk</b>	1.00 ± 1.09	0.71 ± 0.75
<b>150.dk</b>	0.60 ± 0.54*	1.00 ± 0.81
<b>180.dk</b>	1.33 ± 1.15	1.00 ± 1.41

\*Gruplar arası verilerin istatistiksel karşılaştırılması ( $p<0.05$ )

Olguların VAS değerleri karşılaştırıldığında, kontrol VAS değerleri benzer bulundu. Olguların VAS ölçüm değerleri grup içi ve gruplar arası karşılaştırıldığında her iki grupta da istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ( $p>0.05$ ) (Tablo12).

**Tablo 12.** VAS değerleri (Ort±SD).

	<b>Grup I (L) n=20</b>	<b>Grup II (B) n=20</b>
<b>0. dk</b>	10.00 ± 0.00	10.00 ± 0.00
<b>5. dk</b>	3.65 ± 1.69	3.60 ± 1.72
<b>10. dk</b>	0.40 ± 0.99	0.90 ± 1.55
<b>15. dk</b>	0.0	0.45 ± 1.14
<b>20. dk</b>	0.0	0.40 ± 1.09
<b>30. dk</b>	0.0	0.30 ± 1.12
<b>40. dk</b>	0.10 ± 0.30	0.45 ± 1.05
<b>50. dk</b>	0.25 ± 0.78	0.40 ± 1.09
<b>60. dk</b>	0.50 ± 1.29	0.75 ± 1.73
<b>90.dk</b>	2.57 ± 2.50	1.58 ± 2.19
<b>120. dk</b>	1.33 ± 1.75	0.42 ± 1.13
<b>150. dk</b>	0.80 ± 1.30	0.50 ± 1.00
<b>180.dk</b>	1.33 ± 1.52	0.0

Olgular motor blokaj düzeyleri açısından karşılaştırıldığında, gruplar arasında motor blokaj oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi ( $p<0.05$ ) (Tablo 13).

“

**Tablo 13.** Motor blokaj düzeyleri.

	0	1	2	3
<b>Grup 1 (L) n = 20</b>	12(%60)	7(%35)	1(%5)	0
<b>Grup 2 (B) n = 20</b>	3(%15)	14(%70)	2(%10)	1(%5)

Analjezi başlama zamanının Grup I’de Grup II’ye göre hızlı , spinal anestezi süresinin ise Grup I’de GrupII’ye göre daha kısa olduğu gözlemlendi. Birinci evre süresi Grup II’de; ikinci evre süresi ise Grup I’de daha kısaydı. Grupların 3. evresi benzerdi. Doğum süresi, total infüzyon süresi Grup II’de daha kısayken, total infüzyon miktarı ve total ilaç miktarı Grup I’de daha düşük bulundu. Yetersiz analjezi nedeniyle ek doz uygulanan ve çalışma dışı bırakılan hasta olmadı. Grup I’de 13 hastaya, Grup II’de ise 12 hastaya epizyo açıldı ve her iki grupta da ikişer hastada ek lokal anestezi ihtiyacı oldu (Tablo14).

**Tablo 14.** Analjezi başlama zamanı, spinal anestezi süresi, doğum süreleri, infüzyon süre ve miktarları, tüketilen lokal anestezi miktarı değerleri (Ort±SD).

	<b>Grup I (L) n=20</b>	<b>Grup II (B) n=20</b>
<b>Analjezi Başlama Zamanı (dk)</b>	2.85 ± 1.08	3.90 ± 1.83
<b>Spinal Anestezi Süresi (dk)</b>	67.75 ± 16.97	70.00 ± 14.59
<b>1. Evre Süresi (dk)</b>	92.50 ± 80.69	80.50 ± 41.73
<b>2. Evre Süresi (dk)</b>	20.90 ± 9.94	23.65 ± 13.06
<b>3. Evre Süresi (dk)</b>	5.10 ± 1.74	5.90 ± 2.59
<b>Doğum süresi (dk)</b>	118.50 ± 81.82	110.05 ± 47.66
<b>Total İnfüzyon Süresi (dk)</b>	38.00 ± 44.65	34.45 ± 64.82
<b>Total İnfüzyon Miktarı (ml)</b>	15.47 ± 11.64	13.23 ± 14.65
<b>Total Lokal Anestezi Miktarı (mg)</b>	13.78 ± 8.96	11.61 ± 10.38

Doğum şekilleri karşılaştırıldığında, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ( $p>0.05$ ) (Tablo15).

**Tablo 15.** Doğum şekillerinin gruplara göre dağılımı (n %).

	<b>Grup I (L) n=24</b>	<b>Grup II (B) n=24</b>
<b>Spontan Vajinal</b>	20 (%100)	20 (%100)
<b>Enstrumental Vajinal</b>	-	-
<b>Acil Sezaryen</b>	4 (%20)	4 (%20)

APGAR skorları değerlendirildiğinde gruplar arasında anlamlı fark bulunmadı ( $p>0.05$ ). Grup II'de yenidoğanlardan sadece bir bebekte APGAR 1.dk'da 4 olarak gözlemlendi. Bu hastada yapılan ileri incelemede bebekte kompleks kardiyak anomali tespit edildi. Bu değişikliğin anestezi ve lokal anesteziye bağlı olmadığı düşünüldü.

Umbilikal arter kan gazı değerleri, her iki grupta normal sınırlarda idi (Normal umbilikal arter kan gazı değerleri; pH  $7.28\pm 0.05$ , PaO<sub>2</sub>  $18.00\pm 6.20$  mmHg, PaCO<sub>2</sub>  $49.20\pm 8.40$  mmHg, HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>  $22.30\pm 2.50$  mmol/L). Umbilikal arter kan gazı değerleri karşılaştırıldığında, pH, PaCO<sub>2</sub>, PaO<sub>2</sub> ve HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> ortalama değerlerindeki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ( $p>0.05$ ) (Tablo16).

**Tablo 16.** Umbilikal arter kan gazı ve APGAR skoru değerleri (Ort±SD).

	<b>Grup I (L) n=20</b>	<b>Grup II (B) n=20</b>
<b>pH</b>	$7.30 \pm 0.08$	$7.31 \pm 0.05$
<b>PaO<sub>2</sub></b>	$20.34 \pm 7.08$	$18.87 \pm 8.41$
<b>PaCO<sub>2</sub></b>	$46.93 \pm 8.97$	$45.86 \pm 6.16$
<b>HCO<sub>3</sub><sup>-</sup></b>	$22.44 \pm 2.16$	$22.90 \pm 2.22$
<b>APGAR 1.dk</b>	$8.00 \pm 1.45$	$7.55 \pm 1.27$
<b>APGAR 5.dk</b>	$10.00 \pm 0.0$	$10.00 \pm 0.0$

Gebeler tarafından değerlendirilen analjezi kalitesinde gruplar arasında 10, 15, 20 ve 90. dk'larda istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi ( $p<0.05$ ).

Gebelerin, yapılan analjezi işleminden memnuniyet dereceleri karşılaştırıldığında, grup I'de 16 hasta mükemmel, 3 hasta iyi, 1 hasta orta iken, Grup II'de 19 hasta mükemmel, 1 hasta iyi olarak değerlendirdi ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ( $p>0.05$ ) (Tablo 17).

**Tablo 17.** Analjezi memnuniyet dereceleri.

	0	1	2	3
<b>Grup I (L) n = 20</b>	-	1	3	16
<b>Grup II (B) n = 20</b>	-	-	1	19

Bebeğin çıkışından sonra, ilk 24 saat içinde sorulan “Bu yöntemi tekrar tercih eder misiniz?” ve “Bu yöntemi önerir misiniz?” sorularına Grup I'de sadece 1 hastada hayır cevabı alındı.

Obstetrisyen memnuniyeti açısından gruplar değerlendirildiğinde, her iki grupta da olguların tamamı mükemmel olarak değerlendirildi ve istatistiksel olarak gruplar arası fark yoktu ( $p>0.05$ ).

Olguların hiçbirisinde üriner retansiyon, titreme, fetal bradikardi ve tedavi gerektirecek hipotansiyon olmadı. Duyusal bloğu T7 üzerine çıkan olgu tespit edilmedi. Her iki grupta da en sık görülen yan etki tedavi gerektirmeyen hafif kaşıntı olarak tespit edildi. Kaşıntı açısından gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Bulantı Grup II'de sadece bir hastada gözlenirken, başağrısı ise Grup I'de bir hastada gözlemlendi. Başağrısı ve bulantı açısından gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ( $p>0.05$ ) (Tablo 18).

**Tablo 18.** Yan etkilerin dağılımı.

	<b>Grup I (L) n=20</b>	<b>Grup II (B) n=20</b>
<b>Bulantı</b>	-	1
<b>Kaşıntı</b>	8	2
<b>Üriner retansiyon</b>	-	-
<b>Titreme</b>	-	-
<b>Fetal bradikardi</b>	-	-
<b>Baş ağrısı</b>	1	-

## 5. TARTIŞMA

KSE analjezi etkinin çabuk başlaması ve motor etkinlikte belirgin bir azalma olmaksızın mükemmel analjezi sağlanması nedeni ile son yıllarda doğum analjezisinde daha sık kullanılmaya başlanmıştır. Bu çalışmada doğum analjezisi için kombine spinal-epidural analjezi yöntemi ile fentanil ilave edilmiş levobupivakain ve bupivakainin anne ve bebek hemodinamisi, anestezi kalitesi ve yan etkiler açısından karşılaştırılması planlandı.

Lumbal epidural analjezi doğum ağrısını gidermek için uzun süredir kullanılmaktadır. Epidural analjezide karşılaşılan bir dizi problemler alternatif tekniklerin araştırılmasına neden olmuştur (40). Obstetrik analjezide istenilen amaç servikal dilatasyon ve uterin kontraksiyonların hissedilmesinden kaynaklanan ağrı azaltılırken minimal motor blok oluşturulmasıdır (41). Bu nedenle spinal ile epidural anestezinin dezavantajlarını azaltarak, spinal anestezinin hızlı ve güvenilir etkisi ile epidural anestezinin uzun süren analjezik etkisini birleştiren KSE tekniği, obstetrik analjezide epidural tekniğe iyi bir alternatif olarak uygulanmaktadır (42). Norris ve ark.'nın doğum EP ve kombine spinal epidural tekniklerini karşılaştırmak amacıyla 1994'te ve 2001'de yaptıkları 1022 ve 2183 olguluk iki çalışmada, hem EP, hem KSE analjezi yöntemleriyle efektif doğum analjezisi sağlandığı, doğum şekli ve neonatal çıkışın değişmediği, minör komplikasyon insidanslarının her iki teknikten sonra da düşük olduğu, IT opioid veya EP lokal anestetik ile benzer oranlarda hipotansiyon görüldüğü ve KSE uygulanırken küçük çaplı spinal iğne kullanılmasının postpartum başağrısı riskini artırmadığı saptanmıştır. Sonuç olarak, KSE analjezinin EP'e, güvenli ve efektif bir alternatif olduğu öne sürülmüştür (43,44). EP analjezide kullanılan LA ve LA konsantrasyonuna bağlı olarak motor işlevlerde belirgin bir azalma, doğum esnasında kendi kontrolünü kaybetme, yatağa bağlılık ve doğumun uzaması şeklinde kendini gösterebilmektedir (45). Doğumun erken evresinde yürüme hem annenin hem de bir çok Kadın-Doğum uzmanının isteğidir. Doğum süresince yürüme servikal genişlemenin hızını etkileyecek, annenin pelvis hareketleri fetal basının doğru pozisyonunu sağlayarak doğum hızını artıracaktır. Ayrıca aorta-kaval basıncı bu şekilde azaltarak doğumun daha yüksek APGAR skoru ile sonuçlanması sağlayacaktır. Motor blokajın az olması için intratekal lokal anestetik dozu düşürüldüğünde de analjezi süresi problem haline gelmektedir (46). Stacey ve ark.'nın IT 5 mg % 0.25 bupivakain ile yaptıkları 30 olguluk doğum analjezisi çalışmasında, IT bupivakain verildikten 10 dakika sonra % 16 olguda yetersiz analjezi saptanmıştır (42). Oldukça kısa ortalama analjezi süresi (72±21 dk) ile birlikte % 40 olguda komplet motor blok saptanmıştır. Stacey ve ark. bu çalışmanın sonuçlarına göre, daha düşük doz bupivakain kullanımı ile, belki bir opioid

ile birlikte, fazla motor blok olmadan yeterli analjezi sağlanabileceğini belirtmişlerdir. Campbell ve ark.'nın IT 2.5 mg bupivakain ile yaptıkları çalışmada, yeterli ama 5 mg bupivakaine benzer şekilde kısa süreli (70±34) analjezi ile beraber hiçbir olguda motor blok saptanmamıştır (47).

Bu amaçla hem motor gücün etkilenmemesi hem de analjezi süresini uzatmak için opioidler ile LA'ler birlikte kullanılmış, sinerjik etkilerinden de yararlanılmıştır (46). Modern obstetrik analjezide, epidural opioidler lokal anestetiklerin potenslerini arttırmak için kullanılırlar. Opioidler doza bağımlı olarak epidural olarak uygulanan lokal anestetiklerin minimum lokal analjezik dozlarını düşürürler (48). Bu yüzden fentanil veya sufentanil gibi opioidler, KSE tekniğın bir komponenti olarak yaygın biçimde kullanılırlar. Lipofilik opioidler doğum analjezisini daha hızlı başlatması ve motor bloğa neden olmamaları ile avantaj sağlarken, analjezik etkinin kısa sürmesi dezavantajlarıdır. İntratekal opioidlere lokal anestetik olarak özellikle bupivakain eklenmesinin minimal maternal veya fetal yan etki ile etkisi ilk 5 dakika içinde başlayan ve belirgin olarak uzayan doğum analjezisi sağladığı bildirilmiştir (47). Bupivakain diğer lokal anestetiklerle karşılaştırıldığında relatif motor güçsüzlük ve uzun etki süresinden dolayı epidural doğum analjezisinde yaygın kullanılmaktadır (49). Son yıllarda ise en yeni lokal anestetiklerden olan levobupivakain, rasemik bupivakain kadar efektif olmasına karşın, bupivakainden önemli derecede daha az nörotoksik ve kardiyotoksik etkisiyle doğumda kadınlarda ağrının azaltılmasında daha fazla elverişli gibi görünmektedir (50).

KSE doğum analjezisinde intratekal düşük doz bupivakain ve fentanilin hangi dozlarda kombine edilmesinin en iyi sonucu vereceğini araştıran çalışmalar yapılmıştır. Stocks ve ark. (51), 2.5 mg bupivakaine 5, 15 ve 25 µg fentanil ekledikleri çalışmalarında, intratekal fentanilin dozu arttıkça kaşıntı ve analjezi süresinin arttığını, düşük doz fentanilin hızlı ve etkin analjezi sağlamada yüksek dozlarla benzer olduğunu, fakat analjezi süresinin kısaldığını ve yan etki insidansının azaldığını rapor etmişlerdir. Celeski ve ark. (52) 25 µg fentanili aşan dozlarda analjezi süresinin artacağı hipotezinden yola çıkarak 25, 37.5 ve 50 µg fentanili intratekal uygulamışlar ve 25 µg'dan sonraki doz artışlarının analjezi süresini arttırmadığını buna karşın kaşıntı ve diğer yan etkileri arttırdığını bildirmişlerdir. Düşük doz opioid kullanımı ile yüksek doz opioid kullanımına benzer analjezik etki sağlanırken, yan etki insidansı azalmaktadır, bu nedenle etkin olan en düşük doz opioid kullanılmalıdır (53). İntratekal 12.5 µg fentanil ve 2 mg bupivakainin kullanıldığı bir çalışmada herhangi bir yan etkiye neden olmadan analjezinin hızlı başladığı etkin analjezi sağlandığı bildirilmiştir (54). KSE teknikte en uygun intratekal bupivakain dozunun belirlenmesi

amacı ile Palmer ve ark. (55) intratekal fentanil dozunu sabit tutup (25 µg) bupivakain dozunu, 1.25 ve 2.5 mg uygulayarak yaptıkları bir çalışmada 2.5 mg uygulanan grupta analjezi süresinin 1.25 mg uygulanan gruptan daha uzun, fakat analjezi başlangıç sürelerini benzer bulduklarını bildirmişlerdir. Lee ve ark. (56) yine intratekal fentanil dozunu sabit tutarak (25 µg) 1.25 ve 2.5 mg bupivakain uyguladıkları bir çalışmada, her iki gruptaki gebelerde analjezi başlangıç süresi ve kalitesinin benzer olduğu, 2.5 mg kullanılan grupta analjezi süresinin daha uzun olduğunu rapor etmişlerdir. Minimal motor blok ile mükemmel analjezi 2.5 mg bupivakain ve 12.5 - 25 µg fentanil veya 10 µg sufentanil ile sağlanmış ve düşük doz kullanımını KSE analjezi tekniğinde rutin uygulama haline getirmiştir. Sonuç olarak bu ilaçların tek başına kullanımlarına göre dozları azaltılarak kombine edilmesiyle yeterli analjezi sağlanırken, aynı zamanda yan etki ve toksisite insidansının azaldığı saptanmıştır (57). Çalışmamızda bu çalışmalardan elde edilen sonuçlara göre, analjezi süresini ve kalitesini arttırırken, motor blok oluşumunu en aza indirmek amacıyla IT 12.5 µg fentanil ilavesi ile 2.5 mg bupivakain ve 2.5 mg levobupivakain kombine edilerek kullanıldı.

Çelik ve ark. (58) 2.5 mg bupivakain ve 25 µg fentanil kullandıkları KSE analjezide analjezi başlama süresini  $4.26 \pm 0.8$  dk bulmuşlardır. Biz de çalışmamızda analjezi başlama süresini bupivakain grubunda  $3.90 \pm 1.83$ , levobupivakain grubunda ise  $2.85 \pm 1.08$  bulduk. Sonuçlarımız bu yönden literatürlerle uyumludur.

Stocks ve ark. (51) KSE analjezide 2.5 mg bupivakaine 5, 15 ve 25 µg fentanil ekledikleri çalışmalarında analjezi süresini sırası ile  $56.1 \pm 17.26$ ,  $68.5 \pm 33.43$ ,  $77.2 \pm 25.95$  bulmuşlardır. Başka bir çalışmada ise 12.5 µg fentanil + 2 mg bupivakain uygulanan KSE analjezide analjezi süresi 85 dk olarak bildirilmiştir (54). Chan ve ark. (59) 2.5mg levobupivacain + 25µg fentanilin yarı dozlarıyla karşılaştırıldığı çalışmada istatistik ve klinik olarak gruplar arasındaki fark önemli olmasa da analjezi süresi yüksek doz grubunda 101.4 dk iken düşük doz grubunda 90.6 dk bulunmuştur. Çalışmamızda ise analjezi süresi levobupivakain grubunda ( $67.75 \pm 16.97$ ) bupivakain grubuna ( $70.00 \pm 14.59$ ) göre daha kısa olarak tespit edildi. Analjezi süresinin levobupivakain grubunda daha kısa olmasını; literatürlerde ilk ağrı başlama süresinin bakılma metodlarının farklılığına, kullanılan lokal anestetik ve fentanil dozlarının daha düşük olmasına, levobupivakainin bupivakainden kısmen daha az potent bir lokal anestetik olmasına bağlayabiliriz.

LA'ler ile birlikte kullanılan fentanilin, doğumun 1. evresinde daha iyi analjezi sağlama ve uterus kontraksiyonlarını inhibe eden maternal katekolaminlerin (özellikle epinefrin) salınımının azalmasına neden olarak doğumun 1. evresini kısalttığı

gözlenmektedir (60). KSE analjezi yönteminde doğumun 1. evresinde plazma epinefrin konsantrasyonlarında hızlı düşmeye bağlı olarak, servikal dilatasyon hızında ve uterin aktivitede artış olmaktadır (60,61). Tsen ve ark. (61) yaptıkları çalışmada KSE analjezi yöntemi uygulanan gebelerde başlangıç servikal dilatasyonunda hızlanma ve indüksiyondan tam servikal dilatasyona kadar geçen sürede kısılma olduğu rapor edilmiştir. Yine Tsen ve ark yaptıkları çalışmada 8 (% 8) gebe sadece spinal analjezi ile doğurtulmuştur. Sah ve arkadaşlarının (62) epidural olarak 100 µg fentanil ilave edilmiş 8 ml lokal anestetik başlangıç dozunu izleyen 2 µg/ml fentanil ile % 0.125 lokal anesteziğin 12 ml/h infüzyonu ile yaptıkları çalışmada; doğumun birinci evre süreleri bütün gruplarda benzerken; doğumun ikinci evresi ropivakain ve levobupivakainle karşılaştırıldığında bupivakainle önemli derecede daha kısa bulunmuştur. Bizim çalışmamızda ikinci evre süresi Grup I'de daha kısaydı. İkinci evrenin levobupivakainde daha kısa olmasını gebelerde gelişen motor bloğun az veya hiç olmaması ve dolayısıyla aktif eyleme katılabilmesiyle açıklayabiliriz. Grupların 3. evresi benzerdi.

Beilin ve ark (63) 2 µg/ml fentanil ilave edilmiş % 0.0625 (bupivakain, ropivakain ve levobupivakain) lokal anesteziğin 15ml başlangıç bolus dozunu takiben yine benzer solüsyonun 10ml/h infüzyonu ile yaptıkları çalışmada, üç lokal anesteziğin de yeterli analjezi sağladığı ve doğumun şekli üzerine etkisinin olmadığı sonucuna varılmıştır. Bu çalışmada ise her iki grupta da bütün olgularda spontan vajinal doğum gerçekleşmiştir.

Lim ve arkadaşlarının (64) intratekal 25 µg fentanil ve 2.5mg levobupivakain kullanarak yaptıkları çalışmada KSE uygulamasından hemen sonra test doz olarak 3 ml %1.5'lük epidural lidokain ve arkasından sürekli epidural infüzyon uyguladıkları grupta, normal salin kullandıkları ve kontrol grubuna göre alevlenme ağrı insidansında azalma tespit etmemişlerdir. Aynı çalışmada motor blok ise kontrol grubunda daha düşük bulunmuştur. Lim ve ark (65) yaptığı başka bir çalışmada ise; doğum analjezisinde KSE yöntemi ile 25 µg fentanil ilave edilmiş 2.5 mg levobupivakainin intratekal uygulamasından hemen sonra 10ml/h hızla %0.125 levobupivakain ve 2 mikrogram/ml fentanilin epidural infüzyonuna başlanmış ve doğumda hem alevlenme ağrısı insidansında azalma, hem de doğum ağrısından rahatlamamanın daha uzun süreli olduğunu bildirmişlerdir. Aynı çalışmada levobupivakain ve fentanilin birlikte kullanıldığı grupta, tek başına levobupivakain kullanıldığı gruba göre ek analjezi gerektirmeyen başarılı bloklu hastaların yüzdesi ve analjezi süresi anlamlı derecede fazla bulunduğu rapor edilmiştir. Lim ve ark.(66) epidural analjezi için 10ml/h'te 2 µg/ml fentanil ile % 0.1 levobupivakainin sürekli infüzyonu ile her yarım saatte 5ml düzenli otomatik bolus yöntemlerinin

karşılaştırdığı başka bir çalışmada ise; düzenli otomatik bolus uygulanan grupta infüzyon grubuna göre alevlenme ağrısı insidansında azalma ve anne memnuniyetinde artma tespit etmişlerdir. Bolus grubundaki alevlenme ağrı insidansındaki azalmayı epidural alandaki analjeziklerin daha etkili yayılımına bağlamışlardır. Ayrıca bu durumu Mardirosoff ve ark. (67) yaptıkları çalışmada; intermittant bolus uygulamasında meydana gelen yüksek basınç ile subaraknoid alana analjezik maddenin direk geçişiyle mümkün olabileceğini açıklamışlardır. Purdie ve ark. (68) doğum analjezisi için hasta kontrollü analjezi yöntemiyle epidural bolus olarak % 0.0002 fentanil ilave edilmiş % 0.1 ropivakain ve levobupivakainin karşılaştırıldığı çalışmada her iki grupta da 30 dk.dan fazla analjezi başlama zamanı beklenenden daha uzun tespit edilmiştir. Yaptığımız çalışmada ise her iki grupta da analjezi başlama zamanları benzer bulundu. IT dozların etkisi bittikten sonra EP lokal analjezik ve fentanil idamesi yapılırken, spinal analjezi sırasındaki duyuşal blok seviyelerine benzer blok seviyeleri saptandı. Çalışmamızda doğum süresi, total infüzyon süresi Grup 2'de grup 1'den daha kısa bulundu. Bu durumu Grup II'de multipar sayısının fazla olması ile açıklayabiliriz Yetersiz analjezi nedeniyle ek doz uygulanan ve çalışma dışı bırakılan hasta olmadı.

Beilin ve ark (63) fentanil ilave edilmiş bupivakain, ropivakain ve levobupivakain ile yaptıkları çalışmada bütün olgularda arteriyel kan basıncında orta derecede azalma tespit edip 10 mg efedrinle tedavi ettiklerini bildirmişlerdir. Sheila ve ark. (69) yükleme dozu 10 ml % 0.125 bupivakain ile infüzyon olarak da % 0.0625 bupivakain + 10 µg sufentanil kullandıkları çalışmalarında blok sonrasında hipotansiyon oranının % 33 olduğunu bildirmişlerdir. Collis ve ark. (70) başlangıç dozu olarak intratekal 2.5 mg bupivakain ve 25 µg fentanil kullanarak KSE analjezi uyguladıkları bir çalışmada ise başlangıç dozundan sonra hipotansiyon oranlarının EP gruba oranla düşük olduğunu bildirmişlerdir. Çelik ve ark. (58) 2.5 mg bupivakain ve 25 µg fentanil kullanarak KSE analjezi uyguladıkları bir çalışmada hipotansiyon oranlarını % 6.6 bulmuşlardır. Chan ve ark. (59) 2.5mg levobupivacain+25µg fentanilin yarı dozlarıyla karşılaştırıldığı çalışmada yüksek dozun kullanıldığı grupta 2, düşük dozun kullanıldığı grupta ise 1 hastada efedrin tedavisi gerektirecek hipotansiyon gözlemlenmişler. Çalışmada hiçbir gebede müdahale gerektirecek hipotansiyon görmedik ve bunun intratekal yoldan verdiğimiz daha düşük dozda LA + opioid kombinasyonuna ve toplam tüketilen lokal anestetik miktarlarına bağlı olduğunu düşünüyoruz.

Doğum analjezisinde IT opioid ve lokal anestetik kullanımının maternal etkileri yanında fetus üzerine olan etkileri de önemlidir. Clarke ve ark.'nın (71) IT 50 µg fentanil ile

yaptıkları çalışmada, % 23 (7/30) oranında fetal bradikardi saptanmıştır. Opioidlerin özellikle fentanilin IT uygulanmasından sonra, maternal katekolaminlerin aniden azalmasının özellikle oksitosin stimülasyonu varlığında, uzamış ve kuvvetli uterus kontraksiyonlarına ve uterusun bazal tonusuna dönmesinde azalmaya neden olduğu ve bütün bunların plasental perfüzyonu azaltarak fetal bradikardiye neden olabileceği bildirilmiştir (71). Ayrıca fetal bradikardi genellikle geçicidir veya uterin hiperaktivite veya KSE ile ilişkili hipotansiyon sonucu olur ve genellikle kendiliğinden geriler veya düşük doz tokolitik verilmesi veya hipotansiyonun düzeltilmesiyle kolaylıkla tedavi edilir (72). Honet ve ark.'nın (46) IT fentanil, meperidin ve sufentanili karşılaştırdıkları çalışmada, fentanil ve meperidin gruplarında daha fazla variable deselerasyonlar saptanmış, buna rağmen yenidoğan APGAR skorları veya umbilikal kord kan gazı analizleri normal bulunmuştur. Palmer ve ark. (53) 25 µg intratekal fentanil ile birlikte sürekli EP infüzyon olarak % 0.125 bupivakain + 1.25 µg fentanil uygulanan KSE grubu ile, başlangıç dozu olarak 10 ml % 0.25 bupivakain + 5 µg/ml fentanil ile aynı infüzyon dozları kullandıkları EP grubu karşılaştırmışlar; FKH anormalliklerini EP analjezi grubunda % 6, KSE analjezi grubunda ise % 12 olarak bildirmişlerdir. Çelik ve ark. (58) yaptıkları çalışmada KSE analjezi grubunda 25 µg intratekal fentanil + 2.5 mg bupivakain ile birlikte sürekli EP infüzyon olarak % 0.05 bupivakain + 1.5 µg/ml fentanil uygulanan gebelerle, başlangıç dozu olarak 10 ml % 0.125 bupivakain + 50 µg fentanil ile aynı infüzyon dozları kullanılan EP analjezi grupları arasında FKH anormallikleri karşılaştırmışlar ve EP analjezi grubunda % 6.7, KSE analjezi grubunda ise % 13.6 olarak tespit etmişlerdir. Velde ve ark. (73) KSE analjezi tekniğinin intratekal komponentinde yüksek doz opioid kullanımı ile FKH anormalliklerinin ilişkili olduğunu ve intratekal fentanilin 25 µg ile sınırlandırılması gerektiğini bildirmişlerdir. Chan ve ark.(59) 2.5mg levobupivacain+25µg fentanilin yarı dozlarıyla karşılaştırıldığı çalışmada ise yüksek 4 dozun kullanıldığı grupta spontan olarak düzelen fetal bradikardi (FKH<110) bildirilmiştir. Çalışmada FKH ölçüm değerleri gruplar arası karşılaştırıldığında, 90, 120 ve 150.dk'larda Grup II'de daha düşükken, kontrol değeri ile grup içi karşılaştırıldığında her iki grupta da istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Biz Grup II'deki bu düşüklüğü bu dakikalardaki anne VAS değerlerinin daha düşük olmasına ve bu durumun bebeğe yansması olduğu kanaatine vardık.

Nagoette ve ark. (74) 10µg sufentanil + 2.5 mg bupivakain ve % 0.0625 + % 0.002 fentanil uyguladıkları KSE analjezi ile % 72 oranında spontan vajinal doğum ve düşük oranlarda da (% 18) enstrümental vajinal doğum tespit etmişlerdir. Benzer şekilde KSE analjezi uygulanan, infüzyon şeklinde ve düşük konsantrasyonlarda (% 0.0625 - % 0.125)

bupivakain kullanılan gebelerde spontan vajinal doğum oranlarının % 74.8 olduğu tespit edilmiştir (75). Çalışmada spontan vajinal doğum oranları daha önce yapılan araştırmalardan daha yüksek bulundu. Enstrumental doğum ise hiç gözlenmedi. Bu durumun her iki grupta da kullandığımız LA konsantrasyonlarının diğer çalışmalardan daha düşük olmasına bağlı olarak gebenin ıkınma çabalarını, pelvik ve alt batin kas tonusunu etkilemediği için spontan internal rotasyonun engellenmemesine bağlı olduğunu düşünüyoruz.

İntratekal verilen opioidlerle yapılan KSE analjezi tekniği (lokal anestetik olsun veya olmasın) “walking epidural” olarak bilinir (69). Paech ve ark. (76) % 0.125 ve daha düşük konsantrasyonlarda bupivakainin minimal motor blok oluşturduğunu rapor etmişlerdir. Huges ve ark. (77) 2.5mg bupivakain + 25µg fentanil ve 2.5mg ropivakain + 25µg fentanili karşılaştırdıkları KSE analjezi tekniğinde birinci grupta ambulasyonu engelleyen motor blokajı % 43, ikinci grupta ise % 10 bulmuşlardır. Motor bloğun derecesindeki azalma doğumun ikinci evresindeki hasta eforuyla en iyi ilişkilidir. Sah ve ark.larının (62) yaptığı çalışmada, bupivakain grubunda ikinci evre önemli derecede daha kısa olup, motor skorlarda farklılık bulunmamıştır. Vercauteren ve ark.larının (78) doğum analjezisi için intratekal 1.25 µg/ml epinefrin ve 0.75 µg/ml sufentanil ilave ettikleri % 0.125 bupivakain ile % 0.125 levobupivakainin karşılaştırdıkları çalışmada levobupivakainde, bupivakain ile olandan daha az motor güçsüzlük gözlenmiştir. Chan ve ark.nın (59) 2.5mg levobupivacain ile 25µg fentanil’in yarı dozlarıyla karşılaştırıldığı çalışmada, hastaların çoğunda analjezi başlama zamanı, analjezi süresi ve analjezi kalitesi açısından önemli fark yokken, yarı dozlarının kullanıldığı grupta daha az motor blokaj görülmüştür. Levobupivakainin teorik olarak daha düşük doz kullanımının temelinde rasemik formundan daha aktif moleküle sahip olduğu düşünülmesine rağmen aynı çalışmada daha düşük dozun kullanıldığı grupta 2 hastada parsiyel analjezi görülmüştür. Lyons ve ark.nın (79) % 0.07 konsantrasyonda başlangıç dozunu takiben bolus olarak 20 ml dilüe konsantrasyonda levobupivakain ve bupivakainin minimum lokal anestetik dozunu tespit etmek için yaptıkları çalışmada, levobupivakain ve bupivakain arasında potens açısından sadece % 2’lik bir fark olduğu tespit edilmiştir. Camorcia ve ark. nın (80) intratekal doğum analjezisinde ropivakain, levobupivakain ve bupivakainin minimum lokal analjezik dozlarının tespiti için yaptıkları çalışmada minimum lokal analjezik doz bupivakainde 2.37 mg, levobupivakainde 2.94 mg ve ropivakainde 3.64 mg olarak bulunmuştur. Lim ve ark.nın (64) yaptığı çalışmada 3ml %1.5’luk epidural lidokain uygulanan grupta yüksek motor blokaj insidansındaki artmadan dolayı hastaların yeniden hareketlendirilmesindeki

kısıtlamadan önemli başka bir yan etki tespit edilmemiştir. Purdie ve ark.nın (68) yaptığı hasta kontrollü analjezi yöntemiyle fentanil ilave edilmiş ropivacain ve levobupivakainin karşılaştırıldığı çalışmada ise gruplar arasında motor bloğun şiddeti ve insidansında istatistiksel olarak önemli farklılık tespit edilememiş olup; bu uygulama şekliyle ilaçların farmakolojik ve klinik olarak eşit potence olduğu sonucuna varılmış. Beilin ve ark. (63) yaptığı çalışmada; ropivacain ve bupivacain grupları ile karşılaştırıldığında levobupivacain grubunda daha az motor blok saptamışlardır. Pek çok çalışmada saptanan farklı motor blok dereceleri, çalışmalardaki olguların demografik verilerinin farklı olmasına bağlı olabilir. Aynı zamanda Bromage skalasının kategorik bir sınıflama olması, motor blok ölçümünün objektif olarak yapılamamasına ve değerlendirmenin gözlemciden gözlemciye değişmesine de bağlı olabilir. Bununla beraber mekano-transdüser ile alınan izometrik ölçümler daha hassastır ama bizim çalışmamız da dahil olmak üzere pek çok çalışmada kullanılmamıştır.

Çalışmamızda ise bupivacain grubunda gebelerden sadece birinde 3.derecede blok gözlenirken levobupivacain grubunda sadece 7 olguda hafif düzeyde (Bromage 1) motor blok gözlendi. Diğer çalışmalardan daha düşük bulmamızın nedenini, her iki grupta kullanılan LA miktarı ve konsantrasyonunun düşük olmasına bağlı olduğunu düşünüyoruz.

Doğum asfiksisinin belirlenmesinde APGAR skorlamasının tek başına kullanımı önerilmektedir ama bu skor yenidoğanın nörolojik durumunun belirlenmesinde yetersizdir. Erken dönemde yenidoğanın objektif olarak değerlendirilmesi amacıyla birçok araştırmacı, umblikal kan asit-baz dengesini kullanmaktadır. Umblikal kan pH değerinin  $>7,20$  olması normal,  $pH <7,20$  olması ise yenidoğan asidozunu gösterir (81).

Fetal umblikal arter kan gazı değerleri fetusun intrapartum durumunu göstermekte ve spesifik olarak yenidoğan depresyonunun fetal asidoza bağlı olup olmadığının anlaşılmasına yardımcı olmaktadır. Umblikal arter kanı pH'ı doğum asfiksisinin en duyarlı indikatörüdür ve pH tayini yeni doğan depresyonunun fetal asfiksiye bağlı olup olmadığını anlamak açısından gereklidir (82). Umblikal arter kan pH'sı ile doğumun 2. evresi arasında önemli bir korelasyon vardır (83). Umblikal arter kan gazı değerleri her iki grupta da normal sınırlarda idi.

Travayın ikinci safhasının uzaması fetusta progressif asidoza neden olabilmektedir. EP doğum analjezisinin fetal metabolik asidozu azalttığı ve buna bağlı olarak yeni doğan APGAR skorlarının daha iyi olduğu bilinmektedir (84). Sah ve ark.nın (62) yaptığı çalışmada 1. ve 2.dakika APGAR skorları üç grupta da benzer bulunmuştur. Çalışmada her iki grupta da yeni doğanların 1. dakika APGAR skorları 7'nin üzerinde bulundu ve umblikal kan gazı değerleri metabolik asidozu destekler nitelikte değildi. APGAR skorları

değerlendirildiğinde gruplar arasında anlamlı fark bulunmadı ( $p>0.05$ ). Grup II' de yeni doğanlardan sadece bir bebekte APGAR 1.dk'da 4 olarak gözlemlendi. Bu hastada yapılan ileri incelemede bebekte kompleks kardiyak anomali tespit edildi. Bu değişikliğin anestezi ve lokal anesteziye bağlı olmadığı düşünüldü. Uyguladığımız ilaçların, doğumun ikinci evre süresini uzatmadığı için yeni doğan APGAR skorları ve umbilikal arter kan gazı değerleri üzerine olumsuz etki yapmadığı kanısındayız.

Anderson ve ark.'nın (85) KSE ile doğum analjezisinde sivri ve kalem uçlu spinal iğneleri karşılaştırarak yaptıkları çalışmada, sivri uçlu iğnelerle subaraknoid alana daha rahat girilebildiği bulunmuştur. Gültekin'in çalışmasında ise özellikle atravmatik kalem uçlu spinal iğnelerle durayı çadırlaştırmasına rağmen subaraknoid aralığa kolay girilemediği belirtilmiştir (86). Westbrook ve ark.'ı (87) lateral pozisyonadaki olgularda, gerek orta hattı identifiye etmedeki zorluktan, gerekse lumbal BOS basıncının bu pozisyonda düşük olmasından dolayı, spinal iğnenin ilk geçişinde serbest BOS akışı oranının sadece %86-92 olduğunu belirtmişlerdir. Yun ve ark.'ı (88) lateral pozisyonda sıklıkla epidural iğne lateral yerleşimde olduğu için spinal ponksiyonun zorlaştığını ama özellikle obez olgularda ve teknik zorlukla karşılaşıldığında oturur pozisyonda orta hat yapılarının identifikasyonunun daha kolaylaştığını ve daha iyi spinal fleksiyon imkanı sağlandığını, bununla beraber oturur pozisyonda KSE uygulandığında daha ciddi ve daha zor tedavi edilen hipotansiyonla karşılaşıldığını belirtmişlerdir. Norris ve ark.'ı (43) çalışmalarında, % 4.9 olguda BOS akışı elde edemedikleri için EP analjeziye geçtiklerini belirtmişlerdir. Urmey ve ark.(89) spinal iğnenin epidural iğneden en az 12 mm uzun olması gerektiğini, fakat 15 mm'den de uzun olmamasını önermişlerdir. Çalışmamızda 27-gauge sivri uçlu spinal iğne kullanıldı, spinal iğnemiz epidural iğneden en az 12 mm uzundu ve KSE girişimi tüm olgularda oturur pozisyonda uygulandı ve hemen tüm olgularda rahatlıkla subaraknoid aralığa ulaşıldı.

Lim ve ark.nın (65); doğum analjezisinde KSE yöntemi ile 25 µg fentanil ilave edilmiş 2.5 mg levobupivakainin intratekal uygulamasından hemen sonra 10ml/h hızla %0.125 levobupivakain ve 2 µg/ml fentanilin epidural infüzyonuna başlanarak yaptıkları çalışmada fentanil ilaveli grupta kaşıntının anlamlı derecede yüksek olduğu bildirilmiştir. Beilin ve ark (63) fentanil ilave edilmiş bupivakain, ropivakain ve levobupivakain ile yaptıkları çalışmada ise bupivakain grubu ile karşılaştırıldığında bupivakain ve ropivakain gruplarında önemli derecede kaşıntı tespit etmişlerdir. Nagoette ve ark. (74) 10 µg sufentanil kullandıkları KSE analjezi grubu ile 6 ml % 0.25 bupivakain + 50 µg fentanil bolus doz ve infüzyon olarak % 0.125 bupivakain + 2 µg/ml fentanil kullandıkları EP

analjezi grubu arasında karşılaştırma yaptıkları bir çalışmada, KSE analjezi grubunda kaşıntı insidansını % 47, EP analjezi grubunda ise % 8 olarak bildirmişlerdir. Çelik ve ark. (58) 25 µg fentanil uyguladıkları KSE analjezi grubunda kaşıntı insidansını % 40, infüzyon olarak % 0.05 bupivakain + 1.5 µg fentanil uyguladıkları EP analjezi grubunda ise % 13,6 olarak bulmuşlardır.). Chan ve ark.(59) 2.5mg levobupivacain+25µg fentanilin yarı dozlarıyla karşılaştırıldığı çalışmada her iki grupta da kaşıntı görülme sıklığı benzer bulunmuştur. Asokumar ve ark.'nın (90) yaptığı çalışmada, bizim bulgularımıza paralel, IT bupivakain ve fentanilin kombine edilmesi ile hem analjezi süresinin uzadığı hem de kaşıntı insidansının belirgin olarak azaldığı saptanmıştır. Literatürde de obstetride spinal opioidlerin tek başlarına veya bupivakain ile birlikte kullanımlarının % 80 gibi yüksek kaşıntı insidansı ile ilişkili olduğu bildirilmesine rağmen (91); bizim çalışmamızda ise levobupivacain grubunda 8 hastada kaşıntı görülürken; bupivakain grubunda ise 2 hastada kaşıntı gözlemlendi ve tedavi gerektirmedi.

Sadece spinal opioidlerle veya bupivakain ile kombinasyonlarında, maternal solunum depresyonu görülme sıklığı % 0.1 olarak belirtilmiştir (91). Sufentanil ve fentanilin BOS'ta hızlı yayılımına bağlı olarak hızlı başlangıçlı solunum depresyonu görüldüğü ve derin sedasyon ile birliktelik gösterdiği saptanmıştır. Çelik ve ark. (58) çalışmalarında KSE analjezi grubunda sedasyon insidansını % 10, EP analjezi grubunda ise % 3.3 olarak bildirmişlerdir. Çalışmamızda ise her iki grupta belirgin sedasyon görülmedi. Olgularımızın hiçbirinde % 94'ün altında oksijen saturasyonu ve 16'nın altında dakika solunum sayısı saptanmadı. Bunu başlangıçta verilen ve total tüketilen ilaç miktarlarının diğer çalışmalarda kullanılanlardan düşük olmasına bağladık. Sufentanil ve fentanilin BOS'ta hızlı yayılımına bağlı olarak hızlı başlangıçlı solunum depresyonu görüldüğü ve derin sedasyon ile birliktelik gösterdiği saptanmıştır. Literatürde IT sufentanil ve IT sufentanil+bupivakain kullanımı ile ilgili yutkunma zorluğu, derin nefes alıp vermede zorlanma ve solunum depresyonu rapor edilmiştir (92). Cohen ve ark.'da (39), IT 10 µg sufentanilden sonra 3 dakika içinde orta derecede sedasyonla birlikte derin nefes alma ve yutkunma zorluğundan yakınan bir olguyla karşılaşmış ve semptomların 5 dakika içinde kendiliğinden düzeldiğini saptamışlardır. Chan ve ark.(59) 2.5mg levobupivacain+25µg fentanilin yarı dozlarıyla karşılaştırıldığı çalışmada hastaların hiçbirinde solunum depresyonu veya sedasyon gözlenmedi. Çalışmamızda bir çok olguda hafif sedasyona rastlamamıza rağmen hiçbir olguda nefes alma ve yutkunma zorluğu ile klinik olarak belirgin solunum depresyonuna rastlanmadı. Bulgularımız literatürlerle uyumludur.

Spinal anestezinin obstetrideki majör dezavantajlarından biri postdural ponksiyon başağrısı (PDPB) insidansının yüksek olmasıdır. Kullanılan anestetik ilaçlar postpartum postdural ponksiyon başağrısının şiddetini ve insidansını etkilememektedir (93). Abouleish ve ark.'nın yaptığı çalışmada (94), diğer çalışmalarda (47,42) olduğu gibi hiçbir hastada PDPB görülmemiştir. Westbrook ve ark.'nın (87) sezaryen olgularında 26-gauge kalem uçlu spinal iğne kullanarak yaptıkları KSE çalışmasında, % 6 (9/150) total başağrısı insidansı ile % 2 postdural başağrısı insidansı bulmuşlardır. Cohen ve ark.(39)'nın 24-gauge spinal iğne ile 108 olguluk KSE doğum analjezisi çalışmasında, bir olguda hafif pozisyonel başağrısı saptanmıştır. Rowley ve ark.'nın (95), EP, spinal ve KSE uygulanan 2086 obstetrik olgusunda yaptıkları retrospektif çalışmada, KSE analjezinin klinik olarak ciddi başağrısı insidansını arttırmadığını ve ciddi başağrısı görülen olguların çoğunluğunu Tuohy iğneyle dural ponksiyona maruz kalanlar olduğu bildirilmektedir. Norris ve ark.'ı 1994'te KSE teknikle PDPB'ı insidansının artmadığını bulmuşlardır (43). Aynı çalışmada doğum analjezisi olgularında KSE metodu ile istenmeyen dural ponksiyon insidansının daha düşük olduğunu ve IT kateter migrasyon insidansının, EP uygulananlarla farklı olmadığı saptanmıştır. Norris ve ark.'ının (93) yaptığı başka bir çalışmada ise EP analjezi uygulananlara göre, KSE analjezi uygulananlarda hatalı epidural kateter yerleşim riskinin daha düşük olduğunu bulmuşlardır. Bununla beraber KSE analjezisinde EP bloğun başarısı hemen test edilemediği için, kötü havayolu anatomisi bulunan, şişman ve genel anestezi için yüksek risk taşıyan olgularda, KSE uygulanmamasının daha doğru olacağı belirtilmiştir. Holmström ve ark.'nın (96) perkutanöz epiduroskopi ile yaptıkları çalışmada, komplikasyonsuz bir KSE uygulamasında epidural kateterin subaraknoid yerleşim riski, oldukça düşük bulunmuştur. Aynı çalışmada, spinal iğneyle multipl dural ponksiyon sonrası epidural kateterin subaraknoid aralığa migrasyon riskinin arttığı ve aynı şekilde Tuohy iğneyle bir dural ponksiyon sonrası bile epidural kateterin duraya penetrasyon olasılığının arttığı saptanmıştır. Robbins ve ark.'ı (97), epidural iğneyle farkedilmeyen dura ponksiyonu sonrası, subaraknoid aralığa kateter migrasyonu sonucu hızlı ve ilerleyici motor blok ve duyuşsal blok saptamışlardır. Çalışmamızda ise başağrısı sadece levobupivakain grubunda 1 hastada gözlemlendi.

Chan ve ark. (59) 2.5mg levobupivacain+25 µg fentanilin yarı dozlarıyla karşılaştırıldığı çalışmada yüksek duyuşsal seviye uygulamadan 5dk sonra yüksek doz kullanılan grupta T5 iken düşük doz kullanılan grupta ise T7, 15. ve 30. dakikalarda ise her iki grupta da T4 bulunmuştur. Çalışmamızda T7'nin üzerine çıkan duyuşsal blok tespit edilmedi.

Kusma doğum esnasında oldukça sık ve yaygın görünen bir komplikasyondur. Epidural opioidler, intravenöz oksitosine bağlı yan etkiler veya hipotansiyon kusma sebepleri arasında sayılabilir. Purdie ve ark.nın (68) yaptığı çalışmada ropivakain grubunda levobupivakain grubuna göre kusma insidansı oldukça fazla bulunmuş olup hiçbir kadında antiemetik tedavi gerektirmemiştir. Çalışmamızda ise bupivakain grubunda sadece 1 hastada bulantı görüldü.

Doğum sırasındaki annedeki stres, hastanın beklentileri, eğitim düzeyi, doğum ağrısının şiddeti, yardımcı birinin bulunması ve doğum odasını içine alan bir çok faktörden etkilenen kompleks psikolojik bir tepkidir. Yapılan çalışmalarda, doğum analjezisi uygulanan gebelerin, yalnız kalma korkusu, ayaklarındaki uyuşukluk hissi ve hareket ettirememe ve ıkınma isteğini hissetmemekten yakındıkları rapor edilmiştir (98). Ayrıca doğum sürecinde yürümek, yatakta hareket etmek ve doğuma aktif katılmak istediklerini belirtmişlerdir (99). Chan ve ark. (59) tarafından intratekal olarak düşük doz lokal anestetik kullanılan bir çalışmada kısa analjezi süresi gözlenmesine rağmen hasta memnuniyeti ve VAS ile değerlendirilen analjezi kalitesi iki grup arasında benzer bulunmuştur. Lim ve ark.nın (64) yaptığı çalışmada 3ml %1.5'lük lidokain verilen grupta hasta memnuniyeti oldukça fazla bulunmuştur. Purdie ve ark.nın (68) yaptığı çalışmada ise maternal analjezi memnuniyet skoru her iki grupta da benzerdi. Çalışmamızda ise basit sorularla olgulardan analjezi kalitesini, memnuniyet derecelerini değerlendirmeleri istendi. Gebeler tarafından değerlendirilen analjezi kalitesinde gruplar arasında 10, 15, 20. ve 90. dk'larda istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi. Memnuniyet dereceleri karşılaştırıldığında ise Grup I'de 16 hasta mükemmel, 3 hasta iyi, 1 hasta orta iken, Grup II'de 19 hasta mükemmel, 1 hasta iyi olarak değerlendirdi ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Bununla beraber analjezi süresinin uzaması ve spinal analjezinin etkisi biter bitmez epidural analjezinin başlatılması ile olgu memnuniyet skorlarının değişmediği saptanmıştı.

Sonuç olarak; KSE teknik analjezik etkinin çabuk başlaması ve motor etkinlikte belirgin bir azalma olmaksızın mükemmel analjezi sağlaması nedeni ile son yıllarda doğum analjezisinde daha sık kullanılmaya başlanmıştır. KSE teknikle uyguladığımız, fentanil ilave edilmiş levobupivakain ve bupivakain annelerde yeterli ve güvenli analjezi sağlamış; annede ve yenidoğanda önemli yan etkiler gözlenmemiştir. Çalışmada kullanılan her iki lokal anesteziğin de KSE teknikle doğum analjezisinde güvenle kullanılabileceği; levobupivakainin kısa analjezi başlama süresi ve düşük motor blok dereceleri ile doğum analjezisinde tercih edilebileceği kanaatindeyiz.

## 6. ÖZET

Bu çalışmanın amacı doğum analjezisi için kombine spinal-epidural analjezi yöntemi ile fentanil ilave edilmiş levobupivakain ve bupivakaini karşılaştırmaktır.

Fakülte etik kurul onayı alındıktan sonra ASA I-II risk grubuna giren, 20-35 yaş grubunda 40 gebe rastgele iki eşit gruba ayrıldı. Gebelere ağrılarını değerlendirecekleri VAS ve MVPS hakkında bilgi verildi. Rejyonel anestezi için kontrendikasyonu olmayan, aktif kontraksiyonu ve servikal dilatasyonu 4-6 cm olan gebelere intratekal olarak Grup I'de 2.5 mg levobupivakain + 12.5 µg fentanil; Grup II'de ise 2.5mg bupivakain +12.5µg fentanil total volümü 2ml olacak şekilde uygulandı. Epidural kateterleri intratekal enjeksiyonları sonrasında yerleştirdi. Gebelere vajinal tuşe ile ağrı duyduklarında, epidural kateterlerinden Grup I'de 10ml %0.125 bupivakain + 50µg fentanil, Grup II'de ise 10ml % 0.125 levobupivakain + 50µg fentanil verildi. Bolus dozundan sonra, Grup I için % 0.005 levobupivakain + 1.5 µg/ml fentanil, Grup II için % 0.005 bupivakain + 1.5 µg/ml fentanil solusyonu hazırlanarak 10 ml.h<sup>-1</sup> bazal infüzyon hızında başlandı. Hasta kontrollü epidural analjezi için aynı konsantrasyon, 10 ml bolus, 20 dakika kilitlenme zamanı olarak ayarlandı. Sistolik, diastolik ve ortalama arter basınçları, maternal kalp hızları, puls oksimetri, fetal kalp hızları analjezi öncesi ile 5, 10, 15, 20, 30, 40, 50, 60. dakikalar ve her 30 dakikada bir doğum gerçekleştirilene kadar kaydedildi. Aynı zamanlarda VAS ve MVPS skorları kaydedildi. Sensoriyal blok pin prik ve motor blok ise Modifiye Bromage Skala ile değerlendirildi. Doğum şekli spontan, enstrumetal ve sezaryen olarak kaydedildi. Analjezi başlama zamanı, doğumun 1. ve 2. evre süreleri, total epidural infüzyon süresi, total kullanılan lokal anestezi miktarı, maternal ve neonatal yan etkiler kaydedildi. Gruplar arası demografik ve parametrik verilerin değerlendirilmesinde, Independent Samples T Test, Paired-Samples Test ve Chi-Square Test kullanıldı. p<0.05 düzeyi anlamlı kabul edildi.

İki grup arasında demografik ve hemodinamik değerler arasında anlamlı fark yoktu. Yetersiz bloğa rastlanmadı. Analjezi tüm olgularda yeterliydi. Olguların VAS ve MVPS skorları benzerdi. Analjezi başlama zamanı Grup I'de daha hızlı ve analjezi süresi Grup II'den daha kısaydı (67.75 ± 16.97, 70.00 ± 14.59 ). Grup I'de daha düşük motor blokaja rastlandı (p<0.05). Tüketilen lokal anestezi ve total epidural infüzyon miktarı Grup II' de daha düşük bulundu ve bu lokal anestezi miktarının daha düşük olması Grup II' deki multipar sayısının fazla olmasına bağlandı. Olguların hiçbirisinde tedavi gerektirecek yan etkiye rastlanmadı. Gebe, obstetrisyen ve anestezi memnuniyetleri her iki grupta benzerdi.

Sonuç olarak doğum analjezisi için KSE teknikle uyguladığımız fentanil ilave edilmiş levobupivakain ve bupivakain yan etki olmaksızın yeterli analjezi sağlamıştır. Hızlı etki başlangıcı ve dūřuk motor blok skorları avantajı ile levobupivakainin tercih edilebileceği kanaatindeyiz.

## 7. SUMMARY

The aim of this study is to compare fentanyl added levobupivacaine and bupivacaine with combined spinal-epidural technique in labor analgesia.

After Faculty ethical committee approval, forty ASA I-II pregnant, aged between 20-35 years randomly divided into two groups. VAS and MVPS were informed to the patients. Patients with active contractions and cervical dilatation between 4-6 cm without any contraindications for regional analgesia received 2.5 mg levobupivacaine + 12.5 µg fentanyl for group I and 2.5 mg bupivacaine + 12.5 µg fentanyl for group II intrathecally in a total volume of 2 ml. Epidural catheters have been placed following intrathecal injections. A loading dose of 10 ml 0.125 % levobupivacaine and 1 ml 50 µg fentanyl for group I and 10 ml 0.125 % bupivacaine and 1 ml 50 µg fentanyl for group II have been given from epidural catheter to the women when they feel pain with per vaginal examination.

Epidural infusion have been prepared with 0.05 % levobupivacaine (0.5mg) in group I and 0.05 mg % bupivacaine (0.5mg) in group II with 0.00015 fentanyl (1.5µg/ml) in 100ml saline for use. Loading dose 10ml 0.125 % levobupivacaine /bupivacaine and 50 µg fentanyl, basal infusion rate of 10 ml/hour . Women have been provided to able to apply a bolus dose of 10 ml when they need the interval between the bolus dose have been restricted to 20 minutes.

Systolic, diastolic and mean arterial pressures, maternal heart rates, puls oxymetry, fetal heart rate have been recorded before the analgesia with 5th, 10th, 15th, 20th, 30th, 40th, 50th, 60th minutes and every 30 minutes to accomplished of delivery in all pregnant. VAS and MVPS were also recorded at that times. Sensorial block was evaluated with pin prick and motor block was evaluated with Modified Bromage Scala. The route of labor is recorded as spontaneous, instrumental and cesarean. The beginning time of analgesia, the duration of first and second stages of labor, total duration of epidural infusion, total amount of consumed local anesthetics, maternal and fetal side effects have all been recorded.

Independent Sample T Test, paired Sample Test and Chi Square test were used for comparison of data between the two groups.  $p < 0.05$  was considered to be statistically significant.

No demographic and hemodynamic differences among the two groups were observed. There were no ineffective blocks. Analgesia was effective in all patients. There were no differences in the serial VAS and MVPS. The beginning time of analgesia was faster in group I, the duration of analgesia was shorter in group I than group II ( $67.75 \pm 16.97$ ,

70.00±14.59 respectively). Group I had lowest incidence of lower limb motor block ( $p<0.05$ ). The amount of consumed local anesthetic and total amount of epidural infusion were found to be lower in group II. A smaller dose of local anesthetic found in group II may be due to the larger number of multipar parturients in this group. No patient had any side effects required treatment .

The partuירים, the obstetrician and the anasthetists satisfactions were similiar in both groups.

In conclusion, combined spinal-epidural technique with both fentanyl added levobupivacaine and bupivacaine for labour analgesia able to provide sufficient analgesia without any side effects. Levobupivacaine may be profreed if foster onset time and lower motor block scores were desired.

## 8. KAYNAKLAR

1. McDonald JS, Noback CR. (çeviri, Şahin Ş.). Obstetrik Ağrı. Melzack R, Wall PD editors (Erdine S, çeviri editörü). Ağrı Tedavisi El Kitabı. Ankara: Güneş kitabevi, 2006: 147-61.
2. Şahin Ş, Owen MD. Ağrısız Doğum ve Sezaryende Anestezi. İstanbul. Motif Matbaacılık, 20063. Erdine S. Doğum ağrısı nörofizyolojisi. 6.Kış Sempozyumu özet kitabı. Bursa. 1996.
3. Bonica JJ. The nature of the pain of partrution. Bonica JJ editör. Principles and practice of obstetric analgesia and anesthesia. Second edition. Baltimore:Williams&Wilkins, 1995;243-73.
4. Kayhan Z. Klinik Anestezi 3. baskı. Ankara: Logos yayıncılık, 2004.
5. Beilin Y. Advances in Labor Analjezia. Mt Sinai J Med 2002;69(1-2):38-44.
6. Varassi G, Marinangeli F, Beltrutti D. Doğum Ağrısı ve Analjezisi. Erdine S editör. Ağrı. 2.baskı. İstanbul: Nobel tıp kitapevleri, 2002:136-43.
7. Collis RE, Davies DWL, Aveling W. Randomised comprasion of combined spinal-epidural and standart epidural analgesia in labour. Lancet 1995;345:1413-16.
8. Woods AM, Difazio CA, Pharmacology of local anesthetics and releated drugs. Bonica JJ editör. Principles and practice of obstetric anesthesia. Second edition. Baltimore: Williams&Wilkins, 1995: 297-323.
9. Aydınlı I, Obstetride ilaç farmakolojisi. 6. Kış Sempozyumu Özet Kitabı Bursa. 1996.
10. Ronal D. Miller, M.D. Miller's Anesthesia. 6 th ed. History of Anesthetic Practice. Elsever Churchill Livingstone 2005:3-41.
11. Erdine S. Regional Anestezi. İstanbul.Nobel tıp kitapevleri,2005.
12. Aitkenhead AR. Textbook of Anesthesia. Third Edition. New York. Churchill Livingstone, 1996:23-541.
13. Westmore MD. Epidural opioids in obstetrics a review.Anesth İntens Care 1990;18:292-300.
14. Kadayıfçı O. Evrüke İC,Yazır M. Doğum fizyolojisi ve normal doğum. Temel kadın hastalıkları ve doğum bilgisi. İstanbul: Güneş kitabevi, 1996:259-89.
15. Glosten B. Anesthesia for Obstetrics. Miller RD editör. Anesthesia. San Francisco:Churchill Livingstone.2000:2004-68.
16. Atmaca DG, Özyalçın NS.Doğum Analjezisi. Önal A editör. Algoloji. İstanbul:Nobel tıp kitapevleri, 2004:109-23.
17. Casey KL. Reticuler formation and pain: Toward a unifying concept in pain. Bonica JJ editör. New York: Raven Pres, 1980:93-105.
18. Morishima HO, Pedersen H, Finster M. Effects of pain on mother, labour and fetus. Marks GF, Bassel GM editors. Obstetric Analgesia and Anesthesia.Amsterdam: Elsevier North Holland, 1980:197-200.
19. Falconer AD, Powles AB. Plasma noradrenalin levels during labour. Anesthesia 1982;37(4): 416-20.
20. Şahin N, Evren Ç: Obstetrik Anestezi. Öztamer O ve ark.editörler. Anestezide Güncel Konular. Ankara: Nobel tıp kitapevleri; 2002: 159-77.
21. Ronald Melzack, Patrick D. Wall. Çeviri Editörü:Serdar Erdine. Ağrı Tedavisi El Kitabı Güneş Kitabevi (147-159)
22. Volikas I, Butwick A, Wilkinson C, Fleming A, Nilholsan G. Maternal and neonatal side effects of remifentanil patrent-controlled analgesia in labor. Brj Anasth.2005 oc; 95 (4): 504-9 Epub 2005 Aug 19.
23. Kleinman W.(çeviri,Ateş Y) Spinal, Epidural ve Kaudal Bloklar. Morgan GE, Mikhail MS, Murray MJ, editörler. (Tulunay M, Cuhruk H, çeviri editörleri). Klinik Anesteziyoloji. 3.Baskı. Ankara: Güneş Kitabevi, 2004: 253-82.
24. Tanrıverdi, B. Doğum Analjezisi. Türk Anest Rean Cem Mecmuası 1998; 26:40-51.
25. Stoelting RK, Miller RD. Basics of Anesthesia.Fourth edition. San Francisco. Churchill Livingstone. 2000: 341-62.
26. Collis RE. Combined spinal epidural analgesia is the preffered technique for labour pain relief. Acta Anesth Belg 2002; 53: 283-87.
27. Çelik M. Sürekli infüzyonla kombine spinal epidural ile analjezi tekniklerinin doğum analjezisinde karşılaştırılması(Uzmanlık Tezi). Gaziantep G.Ü.Tıp Fakültesi, 2004.

28. Browning AJ. Maternal and cord plasma concentrations beta lipoprotein, beta-endorphin, lipotrophin at delivery: Effect of analgesia. *Br J Obstetric Gynecol* 1983; 90: 1152-6.
29. Behrens O, Goeschen K, Luck HJ. Effects of lomber epidural analgesia on PGF2alfa release and oxytocin secretion during labor. *Prostaglandins* 1993; 45: 285-96.
30. Nielsen PE, Abouleish E, Meyer BA. Effect of epidural analgesia on fundal dominance during spontaneous active phase nulliparous labor. *Anesthesiology* 1996;84:540-4.
31. Pirbudak L, Tuncer S, Kocoğlu H, Göksu S, Celik C. Fentanyl added to bupivacaine 0,05% in patient-controlled epidural analgesia in labour. *Eur J Anaesthesiol* 2002;19(4):271-5.
32. Kayaalp SO. Lokal anestetikler. *Tibbi farmakoloji*. 6.Baskı. Ankara Feryal matbaacılık, 1992;1759-81.
33. Strichartz GRiBerde CB. Local Anesthetics. Miller RD editör. *Anesthesia*. New York: Churchill Livingstone, 1994:48521.
34. Dutenhahn DL, Fagraeus L. Acid-base changes of spinal fluid during pregnancy. *Anesth Analg* 1984;63:204-10.
35. Foster RH, Markham A. Levobupivacaine: A review of its pharmacology and use a local anesthetics. *Drugs* 59: 531-579, 2000.
36. McCellan KJ, Spencer CM. Levobupivacaine. *Drugs* 56: 355-62, 1998.
37. McLeod GA, Burke D. Review Article: Levobupivacaine. *Anaesthesia* 56: p: 331-41, 2001
38. Bader AM, Tsen LC, Camann WR, et al. Clinical effects and maternal and fetal plasma concentrations of 0.5 % epidural levobupivacaine versus bupivacaine for cesarean delivery. *Anesthesiology* 90: 1596-601, 1999.
39. Cohen SE, Chery CM, Holbrook H. Intrathecal sufentanil for labor analgesia-sensory changes, side effects and fetal heart rate changes. *Anesth Analg* 1993;77:1155-60.
40. Beilin Y, Leibowitz AB, Bernstein HH, Abramovitz SE: Controversies of labor epidural analgesia. *Anesth Analg* 1999; 89:969-78.
41. Lacassie H.J, Habib A.S, Lacassie H.P, Columb M.O: Motor blocking minimum local anesthetic concentrations of bupivacaine, levobupivacaine, and ropivacaine in labor, *Reg Anesth Pain Med* 2007Aug;(32)4:323-9.
42. Stacey RGW, Watt S, Kadim MY, Morgan BM. Single space combined spinal-extradural technique for analgesia in labour. *Br J Anaesth* 1993; 71:499-502.
43. Norris MC, Grieco WM, et al: Complications of labor analgesia: epidural versus combined spinal epidural techniques. *Anesth Analg* 1994; 79:529-38.
44. Norris MC, Fogel ST, Conway-Long C. Combined spinal-epidural versus epidural labor analgesia. *Anesthesiology* 2001; 95:913-20.
45. Detwiller P. New epidural procedure gaining in popularity. UCSD anesthesiologist helps women "walk away" from the pain of labor. *Physicians Practice* 2002;12:3
46. Honet JE, Arkoosh VA, Norris MJ, Huffnagle J, Silverman NS, Leighton BL. Comparison among intrathecal fentanyl, meperidine, and sufentanil for labor analgesia. *Anesth Analg* 1992;75:734-9.
47. Campbell DC, Camann WR, Datta S: The addition of bupivacaine to intrathecal sufentanil for labor analgesia. *Anesth Analg* 1995; 81:305-9.
48. Buyse W, Stockman M, Columb E, Vandermeersch and M. Van de Velde Effect of sufentanil on minimum lokal analgesic concentrations of epidural bupivacaine, ropivacaine and levobupivacaine in nullipara in early labour, *International Journal of Obstetric Anesthesia* 2007;16(1):22-28.
49. Reynolds F. Does the left hand know what the right hand is doing? An appraisal of single enantiomer local anesthetics. *Int J Obstet Anesth* 1997;6:257-69.
50. Parpaglioni R, Frigo MG; Lemma A, Sebastiani M, Barbati G, Celleno D. Minimum Local Analgesic Dose: Effect of Different Volumes of Intrathecal Levobupivacaine in Early Labor, *Anesthesiology* 2005;103:1233-7
51. Stocks GM, Hallworth SP, Fernando R, England AJ, Columb MO, Lyons G. Minimum local analgesic dose of intrathecal bupivacaine in labor and the effect of intrathecal fentanyl. *Anesthesiology* 2001;94:593-8.
52. Celeski DC, Heindel L, Haas J, Vacchiano CA. Effect of intrathecal fentanyl dose on the duration of labor analgesia. *AANA J* 1999;67:239-44.

53. Palmer CM, Cork RC, Hays R, et al. The dose-response relation of intrathecal fentanyl for labor analgesia. *Anesthesiology* 1998;88:355-61.
54. Hess PE, Vasudevan A, Snowman C, Pratt SD. Small dose bupivacaine-fentanyl spinal analgesia combined with morphine for labor. *Anesth Analg* 2003;97(1):247-52.
55. Palmer CM, Van Maren G, Nogami WM, Alves D. Bupivacaine augments intrathecal fentanyl for labor analgesia. *Anesthesiology* 1999;91:84-9.
56. Lee BB, Ngan Kee WD, Hung VYS, Wong ELY. Combined spinal epidural analgesia in labor: comparison of two doses of intrathecal bupivacaine with fentanyl. *Br J Anesth* 1999;83:868-71.
57. Camann W, Abouleish A, Eisenach J, Hood D, Datta S. Intrathecal sufentanil and epidural bupivacaine for labor analgesia: dose-response of individual agents and in combination. *Reg Anesth Pain Med (Abstract)* 1998; 23(5):457-62.
58. Çelik M, Pırbudak L, Öner Ü, Balat Ö, Uğur MG, Şahinöz S. Doğum analjezisinde sürekli infüzyon ile hasta kontrollü analjezi yönteminin KSE ile EA tekniklerinde klinik etkinliklerinin karşılaştırılması. *Türk Anest Rean Cem Mecmuası* 2004;32(1):21-2.
59. Chan S.Y, Chiu JW . Intrathecal labor analgesia using levobupivacaine 2,5 mg with fentanyl 25 µg-would half the dose suffice? *Med Sci Monit*, 2004;10(10):110-114
60. Cascio M, Pygon B, Bennett C, Ramanathan S. Labour analgesia with intrathecal fentanyl decreases maternal stress. *Can J Anesth* 1997;44:605-9.
61. Tsen LC, Thue B, Datta S, Segal S. Is combined spinal-epidural analgesia associated with more rapid cervical dilatation in nulliparous patients when compared with conventional epidural analgesia?. *Anesthesiology* 1999;91:920-5.
62. Sah N, Vallejo M, Phelps A, Finegold H, Mandell G, Ramanathan S. Efficacy of ropivacaine, bupivacaine and levobupivacaine for labor epidural analgesia. *J Clin Anesth*. 2007 May;19(3):214-7.
63. Beilin Y, Guinn NR, Bernstein HH, Zahn J, Hossain S, Bodian CA. Local anesthetics and mode of delivery: Bupivacaine versus ropivacaine versus levobupivacaine, *Anesth Analg* 2007;105:756-63
64. Lim Y, Sia AT, Ho KY, Alven T. Combined spinal epidural analgesia for labor with and without 3 ml of 1.5% epidural lidocaine. *Med Sci Monit*, 2007;13(1):9-13
65. Lim Y, Sia AT, Ocampo CE. Comparison of intrathecal levobupivacaine with and without in combined spinal epidural for labor analgesia. *Med Sci Monit*, 2004;10(7):87-91.
66. Lim Y, Sia AT, Ocampo CE. Automated regular boluses for epidural analgesia: a comparison with continuous infusion. *Int J Obs Anesth* 2005;14:305-309 .
67. Mardirosoff C, Dumond L, Lemedioni P, Pauwels P, Massaut J. Sensory block extension during combined spinal and epidural. *Reg Anesth Pain Med* 1998;23:92-95.
68. Purdie NL, McGrady EM. Comparison of patient-controlled epidural bolus administration of 0.1% ropivacaine and 0.1% levobupivacaine, both with 0.0002% fentanyl, for analgesia during labour. *Anesthesia* 2004;59:133-137 .
69. Sheila EC, Julie Y, Edward TR, Tracey MV. Walking with labor epidural analgesia. *Anesthesiology* 2000;92:387-92.
70. Collis RE, Plaat FS, Morgan BM. Comparison of midwife top-ups, continuous infusion and patient controlled epidural analgesia for maintaining mobility after a low-dose combined spinal epidural. *Br J Anaesth* 1999;82:233-6.
71. Clarke VT, Smiley RM, Finster M: Uterine hyperactivity after intrathecal injection of fentanyl for analgesia during labor: a cause of fetal bradycardia? *Anesthesiology* 1994; 81:1083.
72. D'Angelo R, Eisenach JC. Severe maternal hypotension and fetal bradycardia after a combined spinal epidural anesthetic . *Anesthesiology*, 1997;87:166-168
73. Velde VM, Vercauteren M, Vandermeersch E. Fetal heart rate abnormalities after regional analgesia for labor pain: The effect of intrathecal opioids. *Regional Anesthesia and Pain Medicine* 2001;26(3):257-62.
74. Nageotte MP, Larson D, Rumney PJ, Sidhu M, Hollenbach K. Epidural analgesia compared with combined spinal-epidural analgesia during labor in nulliparous women. *N Eng J Med* 1997;337:1715-9.
75. Olofsson CH, Ekblom G, Ekman-Ordeberg G, Irested L. Obstetric outcome following epidural analgesia with bupivacaine-adrenaline 0.25% or bupivacaine 0.125% with sufentanil. *A*

- prospective randomized controlled study in 1000 parturients. *Acta Anaest Scand* 1998;42:284-92.
76. Paech MJ. Epidural analgesia in labour: constant infusion plus patient-controlled boluses. *Anaesth Intensive Care* 1991;19:32-9.
  77. Huges D, Hill D, Fee JPH. Intrathecal ropivacaine or bupivacaine with fentanyl for labour. *Br J Anesth* 2001;87(5):733-37.
  78. Vercauteren MP, Hans G, De Decker K, Adriaensen HA. Levobupivacaine combined with sufentanil and epinephrine for intrathecal labour analgesia: A comparison racemic bupivacaine. *Anesth Analg*, 2001;93:996-1000
  79. Lyons G, Columb M, Wilson RC. Epidural pain relief in labour; potencies of levobupivacaine and racemic bupivacaine. *Br J Anesth* 1998;81:899-901
  80. Camorcia M, Capogna G et al. Minimum LA doses of ropivacaine, levobupivacaine and bupivacaine for intrathecal labor analgesia. *Anesthesiology*. 2005
  81. Morgan EG, Mikhail MS: *Obstetrik anestezi*. *Clinical Anesthesiology*. 2<sup>nd</sup> ed., Appleton & Lange, USA, 1996; 705-724.
  82. Thorp JA, Sampson JE, Parisi VM. Rountine umbilical cord blood gas determinations. *Am J Obstet Gynecol* 1989;161:600-5.
  83. Mongelli M. Oxygen free radical activity in the second stage of labor. *Acta Obstet Gynecal Scand* 1997;76(8):765-8.
  84. Shyken JM, Smeltzer JS, Baxi LV. A comparison of the effect of epidural, general and no anesthesia on funic acid-base values by stage of labor and type, ef delivery. *Am J Obstet Gynecol* 1990;163:802-7.
  85. Anderson M, D'Angelo R, Philip J, et al: İnathecal sufentanil compared to epidural bupivakain for labor analgesia. *Anesthesiology* 1993; 79:970.
  86. Gültekin S: Kombine spinal epidural anestezi iki farklı tekniğin değerlendirilmesi. *Türk Anest Rean Cem Mecmuası* 1998; 26:64-71.
  87. Westbrook JL, et al: An evaluation of a combined spinal/epidural needle set utilising a 26-gauge pencil point spinal needle for Caesarean section. *Anaesthesia* 1992; 47:990-2
  88. Yun EM, Marx GF, Santos AC: The effects of maternal position during induction of combined spinal-epidural anesthesia for cesaerean delivery. *Anesth Analg* 1998; 87:614-8.
  89. Urmev WF, Joshi GP, Stanton J, Sharrock NE: Combined spinal-epidural anaesthesia for outpatient surgery (reply). *Anesthesiology* 1996; 84:481
  90. Asokumar B, Newman LM, McCarthy RJ, et al: İnathecal bupivacaine reduces pruritus and prolongs duration of fentanyl analgesia during labor. *Anesth Analg* 1998; 87:1309-15.
  91. Eisenach JC, Weiskopf RB, James FM: Combined spinal epidural analgesia in obstetrics. *Anesthesiology* 1999; 91:299-302.
  92. Hamilton CL, Cohen SE: High sensory block after intrathecal sufentanil for labor analgesia. *Anesthesiology* 1995; 83:1118-20.
  93. Norris MC, Fogel ST, Dalman H, et al: Labor epidural analgesia without an intravascular "test dose". *Anesthesiology* 1998; 88:1495-501.
  94. Abouleish A, Abouleish E, Camann W: Combined spinal epidural analgesia in advanced labor. *Can J Anaesth* 1994; 41:575-8.
  95. Rowley C, Jeyapalan I, Elton CD: Postdural puncture headache after combined spinal-epidural analgesia and anaesthesia. *Br J Anaesthesia* 1998; 81:658-9.
  96. Holmström B, Rawal N, Arner S: Risk of catheter migration during combined spinal-epidural block percutaneous epiduroscopy study. *Anesth Analg* 1995; 80:747-53.
  97. Robbins PM, Fernando R: Accidental intrathecal insertion of an extradural catheter during combined spinal-extradural anaesthesia for caesarean section. *Br J Anaesthesia* 1995; 75:355-7.
  98. Murphy JD, Henderson K, Bowden MI, Lewis M, Cooper GM: Bupivacaine versus bupivacaine plus fentanyl for epidural analgesia: effect on maternal satisfaction. *Br Med J* 1991;302:564-7.
  99. Morgan BM, Kadim MY. Mobile regional analgesia for labour. *Br J Obstet Gynecol* 1994;101:831-41.

## 9.TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince çok değerli bilgi ve deneyimleriyle eğitimime olan katkılarından dolayı değerli hocalarım Prof.Dr.Şeref Otelcioğlu, Prof.Dr.Selmin Ökesli, Doç.Dr. Alper Yosunkaya, Doç.Dr.Cemile Öztin Öğün, Doç.Dr.Ateş Duman, Doç.Dr.Jale Bengi Çelik, Doç.Dr.Aybars Tavlan, Yrd.Doç.Dr.Atilla Erol, Yrd.Doç.Dr.Ahmet Topal, Yrd.Doç.Dr.Gamze Sarkılar, Yrd.Doç.Dr.Tuğba Berra Erdem, Yrd.Doç.Dr.Hale Borazan'a, bu tez çalışmasının yürütülmesinde yol gösterici, yardımcı ve destekleyici tutumlarından dolayı sayın hocam Doç.Dr.Sema Tuncer'e, tez danışman hocam Doç.Dr.Ruhiye Reisli'ye, yaptığımız çalışmada her türlü kolaylığı sağlayan Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı öğretim üyeleri ve asistanlarına, ihtisasım süresince birlikte çalıştığım asistan arkadaşlarıma ve tüm klinik çalışanlarına teşekkürlerimi ve saygılarımı sunarım.

Ayrıca asistanlığım süresince destek ve sabırlarından dolayı eşim Mürsel Davarcı'ya teşekkür ederim.

Dr.İşıl DAVARCI