



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

**DOĞUM ANALJEZİSİ İÇİN HASTA KONTROLLÜ
ANALJEZİDE BOLUS VE DEVAMLI REMİFENTANİL
İNFÜZYONLARININ KARŞILAŞTIRILMASI**

DR. SÜLEYMAN GÜNEŞ

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

PROF.DR. HAKKI ÜNLÜGENÇ

ADANA-2011



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

**DOĞUM ANALJESİ İÇİN HASTA KONTROLLÜ
ANALJEZİDE BOLUS VE DEVAMLI REMİFENTANİL
İNFÜZYONLARININ KARŞILAŞTIRILMASI**

DR. SÜLEYMAN GÜNEŞ

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

PROF.DR. HAKKI ÜNLÜGENÇ

ADANA-2011

TEŞEKKÜR

Anesteziyoloji ve Reanimasyon uzmanlığı eğitimim süresince katkılarını esirgemeyen Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Geylan Işık'a, tezimin hazırlanmasında bana yardımcı olan değerli hocam ve tez danışmanım Prof. Dr. Hakkı Ünlügenç'e, Anabilim Dalı öğretim üyeleri; Prof. Dr. Dilek Özcengiz'e, Prof. Dr. Hayri T. Özbek'e, Prof. Dr. Yasemin Güneş'e, Doç. Dr. Mehmet Özalevli'ye, Doç. Dr. Murat Gündüz'e, Uzm. Dr. Mediha Türktan'a, Uzm. Dr. Ersel Güleç'e, kısa bir süre önce emekli olan Prof. Dr. Tayfun Güler'e teşekkür ederim.

Ayrıca birlikte uzun bir süreyi beraber paylaştığımız başta araştırma görevlisi doktor arkadaşlarıma olmak üzere, Ameliyathane, Algoloji ve Reanimasyon ünitesinde görevli hemşire, teknisyen ve personel arkadaşlarıma ve tez çalışmalarım döneminde yardımlarından dolayı Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Öğretim üyeleri hocalarıma ve araştırma görevlisi doktor arkadaşlarıma, doğumhane ünitesinde çalışan hemşire ve personel arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Tüm öğrenim hayatım boyunca bana maddi- manevi desteklerini esirgemeyen çok değerli aileme ve asistanlığım boyunca her anımda yanımda olan, sevgisiyle bana güç veren sevgili eşim, Ecem'e teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	I
İÇİNDEKİLER	II
TABLO LİSTESİ.....	IV
ŞEKİL LİSTESİ.....	V
ÖZET	VI
ABSTRACT.....	VII
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Tarihçe	2
2.2. Doğum Fizyolojisi ve Normal Doğumun Klinik Seyri.....	3
2.2.1. Latent Faz	3
2.2.2. Aktif Faz	4
2.3. Doğum Ağrısı ve Periferik Ağrı Yolları	4
2.3.1. Visseral Ağrı	5
2.3.2. Somatik Ağrı.....	6
2.3.3. Ağrı Yolları.....	6
2.4. Doğum Esnasında Ağrı Nedeniyle Oluşan Fizyolojik Değişiklikler.....	8
2.4.1. Respiratuar Sistem	8
2.4.2. Kardiyovasküler Sistem.....	9
2.4.3. Diğer Sistemler	9
2.5. İlaçların Plasental Geçişi	11
2.5.1. İlaçların Plasental Geçişini Etkileyen Faktörler.....	12
2.6. Ağrısız Doğumda Uygulanan Yöntemler	12
2.6.1. Non-Farmakolojik Yöntemler.....	12
2.6.2. Farmakolojik Yöntemler.....	13
2.6.2.1. Sistemik Etkili Yöntemler	13
2.6.2.2. Bölgesel Yöntemler	15
2.7. Opiyoid Analjezikler.....	17
2.7.1. Opiyoidlerin Sınıflandırılması	17
2.7.1.1. Doğal Opiyoidler	18
2.7.1.2. Sentetik Opiyoidler	18
2.7.1.3. Yarı Sentetik Opiyoidler	18
2.7.2. Sistemik Etki Mekanizmaları.....	18
2.7.3. Opiyoid Reseptörleri.....	18
2.7.4. Remifentanil.....	19
2.7.4.1. Kimyasal Yapısı.....	19
2.7.4.2. Remifentanil Metabolizması.....	20
2.7.4.3. Sistemlere Etkisi	21
2.8. Hasta Kontrollü Analjezi (HKA).....	22
2.8.1. Avantajları	22
2.8.2. Uygulama Yolları	22
2.8.3. Uygulama Yerleri	23
2.8.4. Hasta Kontrollü Analjezide Kullanılan Kavramlar	23
2.8.5. Hasta Kontrollü Analjezide Komplikasyonlar.....	24
3. GEREÇ ve YÖNTEM	25

3.1. Hasta Seçimi	25
3.2. Preoperatif Dönem	25
3.3. Monitorizasyon	25
3.4. Randomizasyon ve Çalışma Ajanlarının Uygulanması	26
3.5. Ağrı Tedavi Protokolü	26
3.6 Parametrelerin Kaydı	27
3.6.1 Ağrının Değerlendirilmesi	27
3.6.2. Sedasyon Düzeyinin Değerlendirilmesi.....	27
3.6.3. Postoperatif Hasta Konforunun Değerlendirilmesi.....	27
3.7.İstatistiksel Analiz ve Verilerin Sunumu	28
4. BULGULAR.....	29
5. TARTIŞMA	42
6. SONUÇ	49
7. KAYNAKLAR	51
8. ÖZGEÇMİŞ	58

TABLO LİSTESİ

<u>Tablo No</u>	<u>Sayfa No</u>
Tablo 1. Gebelikte respiratuar sistem değişiklikleri	8
Tablo 2. Gebelikte kardiyovasküler sistem değişiklikleri.....	9
Tablo 3. Opioid reseptörleri ve klinik etkileri	19
Tablo 4. Sedasyon Skoru	27
Tablo 5. Grupların yaş, ağırlık ve gestasyonel süre ortalama değerleri	29
Tablo 6. Grupların ortalama kalp atım hızları (KAH) değerleri	29
Tablo 7. Grupların ortalama sistolik arter basınçları (SAB) değerleri.....	30
Tablo 8. Grupların ortalama diastolik arter basınçları (DAB) değerleri	32
Tablo 9. Grupların ortalama solunum sayısı değerleri	32
Tablo 10. Grupların ortalama sedasyon skorları değerleri.....	33
Tablo 11. Grupların ortalama VRS skorları değerleri	34
Tablo 12. Grupların ortalama hasta konforu skorları (HKS) değerleri	36
Tablo 13. Grup B ve Grup İ'nin talep edilen remifentanil bolus sayısı	37
Tablo 14. Grup B ve Grup İ'nin verilen remifentanil bolus sayısı	38
Tablo 15. Grup B ve Grup İ'nin verilen remifentanil miktarı.....	39
Tablo 16. Grupların 1. ve 5. dk. APGAR skorları ortalamaları	40

ŞEKİL LİSTESİ

<u>Şekil No</u>	<u>Sayfa No</u>
Şekil 1. Partirüsyon ve travayın başlangıcı	3
Şekil 2. Doğum evrelerine göre ağrı yolları	7
Şekil 3. Evrelere göre hissedilen doğum ağrısı şiddeti ve yeri.....	7
Şekil 4. Gebelerde ağrıya sekonder fizyolojik değişiklikler	11
Şekil 5. Uterus ve doğum kanalı innervasyonu ve doğum analjezisi amacıyla uygulanabilecek sinir blokları	17
Şekil 6. Remifentanilin kimyasal yapısı	20
Şekil 7. Grupların ortalama kalp atım hızları değerleri grafiği	30
Şekil 8. Grupların ortalama sistolik arter basınçları değerleri grafiği	31
Şekil 9. Grupların ortalama solunum sayısı değerlerinin grafiği	33
Şekil 10. Grupların ortalama sedasyon skorları değerlerinin grafiği	34
Şekil 11. Grupların ortalama VRS skorları değerlerinin grafiği.....	35
Şekil 12. Grupların ortalama hasta konforu skorları değerlerinin grafiği.....	37
Şekil 13. Grup B ve Grup İ'nin talep edilen remifentanil bolus sayısı grafiği.....	38
Şekil 14. Grup B ve Grup İ'nin verilen remifentanil bolus sayısı grafiği	39
Şekil 15. Grup B ve Grup İ'nin toplam kullanılan remifentanil grafiği	40

ÖZET

Doğum Analjezisi İçin Hasta Kontrollü Analjezide Bolus Ve Devamlı Remifentanil İnfüzyonlarının Karşılaştırılması

Amaç: Travay sırasındaki doğum ağrısını önlemek için kullanılan intramuskuler meperidin'in (1 mg/kg) neden olduğu analjezik etkinliğin ve yan etkilerin iki farklı protokolda (bolus ve bolus+infüzyon) uygulanan hasta kontrollü remifentanil uygulaması ile karşılaştırmak.

Gereç ve Yöntem: Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'nun izni alınarak, vajinal doğum planlanan 90 gebe, 3 ana gruba ayrıldı. 15 primipar ve 15 multipar olgudan oluşan Grup M'e 1 mgr/kg i.m. meperidin verildi. 15 primipar ve 15 multipar olgudan oluşan Grup B'ye bir HKA cihazı yardımıyla 0,25 mikrogram/kg i.v. remifentanil 2 dk kilitli kalma süresi içerisinde bolus dozda verilirken, 15 primipar ve 15 multipar olgudan oluşan Grup İ'e 0,025 mikrogram/kg/dk i.v. remifentanil infüzyonuna ek olarak 0,25 mikrogram/ kg i.v. remifentanil 2 dk kilitli kalma süresi içerisinde bolus dozda verildi. HKA, yenidoğanın çıkımını takiben sonlandırıldı. Travay süresince sistolik-diastolik arter basınçları, anne kalp atım hızları, ağrı VRS, hasta konfor ve sedasyon skorları değerlendirildi. Doğumu takiben 1. ve 5. dk APGAR skorları kaydedildi.

Bulgular: Tüm gruplarda, travay boyunca ve doğum anında ortalama ağrı VRS skorunda, başlangıç ağrı VRS skoruna göre istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş belirlendi ($p<0,05$). Travay süresince ortalama ağrı VRS skoru Grup B ve Grup İ'de, Grup M'den düşük bulundu ($p<0,05$). Travay süresince ortalama ağrı VRS skoru Grup İ'de, Grup B'den düşük bulundu ($p<0,05$). Doğum anında ortalama ağrı VRS skoru Grup B ve Grup İ'de benzerdi ($p>0,05$). Tüm gruplarda travay süresince ve doğum anında ortalama sedasyon skorları benzerdi ($p>0,05$). Travay süresince ortalama hasta konfor skoru Grup B ve Grup İ'de, Grup M'den düşük bulundu ($p<0,05$). Travay süresince ortalama hasta konfor skoru Grup İ'de, Grup B'den düşük bulundu ($p<0,05$). Doğum anında ortalama hasta konfor skoru Grup B ve Grup İ'de benzerdi ($p>0,05$). Hiçbir olguda hipotansiyon ve bradikardi gözlenmedi. Hiçbir olguda oksijen saturasyon değerleri % 96'nın altına düşmedi. Tüm gruplarda 1 ve 5. dk APGAR skorları normal sınırlardaydı.

Sonuç: Rejyonel analjeziyi kabul etmeyen ya da kontrendike olduğu bilinen olgularda doğum analjezisi için i.v. hasta kontrollü remifentanilin, i.m. meperidine göre daha fazla yan etkilere neden olmadan daha etkin ve konforlu analjezi sağlaması nedeniyle doğum analjezisinde tercih edilebileceği kanısına varıldı.

Anahtar kelimeler: Ağrısız doğum, remifentanil, hasta kontrollü analjezi

ABSTRACT

Comparison of Bolus and Continuous Remifentanil Infusions At Patient Controlled Analgesia For Labour Analgesia

Aim: To compare the analgesic efficacy and side effects of two different protocols of patient controlled remifentanil application (bolus and bolus + infusion) with intramuscular meperidine (1 mg/kg) used to avoid the labor pain during the birth.

Material and method: Cukurova University Faculty of Medicine Ethics Committee consent, 90 pregnant women scheduled for vaginal birth, were divided into 3 main groups. 1 mg/kg i.m. meperidine was given to group M which consists 15 primiparous and 15 multiparous cases. 0.25 micrograms/kg i.v. remifentanil bolus dose was given, with the help of a PCA device, to group B consisting of 15 primiparous and 15 multiparous patients. 0.25 micrograms/kg i.v. remifentanil bolus dose and 0.025 micrograms/kg/dk i.v. remifentanil infusion was given, with the help of a PCA device, to group B consisting of 15 primiparous and 15 multiparous patients. PCA was terminated after the birth of the newborn. The systolic-diastolic arterial pressure, maternal heart rate, pain VRS, patient comfort and sedation scores were evaluated during the labor. 1. and 5. min. APGAR scores were recorded following the birth.

Results: There were a statistically significant drop in the mean pain VRS scores during labor and at birth according to the initial pain VRS scores ($p < 0.05$). The mean pain VRS scores during labor in Group B and Group I were found lower than group M ($p < 0.05$). During the labor, average pain VRS scores in Group I were lower than Group B ($p < 0.05$). Average pain VRS scores were similar in Group I and Group B at birth ($p > 0.05$). Mean sedation scores were similar during labor and at birth in all groups ($p > 0.05$). The mean patient comfort scores during labor in Group B and Group I were found lower than group M ($p < 0.05$). During the labor, average patient comfort scores in Group I were lower than Group B ($p < 0.05$). Average patient comfort scores were similar in Group I and Group B at birth ($p > 0.05$). There were no cases of hypotension and bradycardia. None of the cases did not fall below 96% oxygen saturation values. In all groups, 1 and 5 min. APGAR scores were within normal limits.

Conclusion: It was considered to be preferable i.v. patient controlled remifentanil for labor analgesia instead of i.m. meperidine because of its more efficient and comfortable without causing more side effects than meperidine.

Key words: Painless birth, remifentanil, patient-controlled analgesia

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Doğum eylemi, bugün bilinen ve tanımlanan en şiddetli ağrı kaynaklarından biridir.¹ Özellikle primiparlardaki uterus kontraksiyonu ve doğum eylemi şiddetli ağrı nedenidir. Melzack doğum ağrısını parmak amputasyonu ve kozaljiden sonra en şiddetli ağrı olarak bildirilmiştir.

Obstetrik ağrının şiddeti iyi bilinmesine karşın halen dünyada analjezi amaçlı çok farklı yöntemler kullanılmaktadır. Günümüzde bu amaçla sık kullanılan en etkin ve güvenli analjezi yöntemi epidural analjezidir.^{2,3} Ancak koagülasyon defekti olan veya antikoagülan kullanan hastalarda, enfeksiyon hikayesi bulunan hastalarda veya epidural analjeziyi istemeyen hastalarda etkin bir analjezi yöntemi arayışı devam etmektedir.

Günümüzde doğum analjezisi için sık kullanılan geleneksel yöntemlerden biri orta etkili bir opiyoid olan meperidinin intramuskuler kullanımınıdır. Ancak, meperidinin doğum öncesi özellikle yüksek dozlarda ve doğumdan 2-3 saat önce kullanıldığında neonatal depresyona neden olduğu gösterilmiştir. Bu anlamda son yıllarda doğum analjezisi için hasta kontrollü analjezi yöntemi bir alternatif olarak sunulmuş ve bu hasta grubu için popülerite kazanmıştır.

Hasta kontrollü analjezi için birçok opiyoid analjezik kullanılmış olmasına karşın hızlı etki başlangıcı ve kısa yarılanma ömrü nedeniyle remifentanil obstetrik analjezide popüler olma özelliğini korumaktadır. Ek olarak plasentayı geçerek fötüs tarafından da hızla metabolize edilmesi remifentanil'in doğum analjezisinde kullanılmasında avantajlar sağlamaktadır. Hasta kontrollü analjezi yöntemiyle remifentanilin i.v. uygulandığı çalışmalarda, meperidin ve fentanilden daha üstün bulunmuşken,⁴ epidural analjeziye üstünlüğü gösterilememiştir.⁵ Çalışmalarda hasta kontrollü remifentanil bolus, infüzyon veya kombine şekillerde kullanılmaktadır. Ancak hasta kontrollü analjezik olarak kullanıldığında remifentanilin nasıl bir analjezi protokolü içerisinde kullanılacağı konusunda yeterli kaynak bulunmamaktadır.

Bu çalışmamızda travay sırasındaki doğum ağrısını önlemek için kullanılan intramuskuler meperidin'in (1 mg/kg) neden olduğu analjezik etkinliğin ve yan etkilerin iki farklı protokolde (bolus ve bolus+infüzyon) uygulanan hasta kontrollü remifentanil uygulaması ile karşılaştırılması planlandı.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tarihçe

Ağrı tarihi insanlık tarihi kadar eskidir. İnsanoğlu bu ağrıları gidermek için çeşitli içgüdüsel yöntemler uygulamıştır. Mesela ağrıyan organlarına güneşte kızdırılmış taş bastırırlardı.⁶

Bazı toplumlar ağrıyı tanrının bir gazabı oluşuna inanırlardı. Doğum ağrısı toplum kültüründe çok önemli bir yere sahipti. Bu ağrının giderilebilmesi için çok çeşitli uygulamalar yapılmıştır. Afrika'da hamile kadının karnına bitkisel özlerin sürülmesi gibi yöntemler uygulanırken Germen kültüründe gebeye bol bira içirilmesi sık kullanılmıştır.

Her toplum ağrıyı giderilmesi gereken hoş olmayan bir duygu olarak görmemiş aksine ağrının “şeytan işi” olduğu ve bu ağrıya dayanma sonunda cennete gidileceği inancı yerleşmiştir.

Tüm bu kültürel ve dini baskılara rağmen tıp alanında gelişmeler genelde akut ağrıyı, daha özelde ise doğum ağrısını ortaya çıkaran temel nedenlere ilgi duymuştur. 1811-1870 yılları arasında yaşayan James Young Simpson kloroformun da eter kadar etkili olabileceğini gösterdi ve doğum anesteziinde kullandı.⁷ Kraliçe Viktoria'nın 1853'te Prenses Leopold ve 1857 yılında Prenses Beatrix'in doğumunda anestezi alması ile doğum analjezisi soylular ve alt sınıf arasında yaygın taraftar bulmaya başladı.⁸ İlk olarak 1900 yılında Kreis Basel'de bir obstetrisyen, spinal aralığa kokain enjekte ederek doğum ağrısının azalacağını belirtmiştir.⁹

1921 yılında Sicard ve Forester, 1926'da Jansen isimli araştırmacılar epidural aralıktaki negatif basıncı bulunmuştur.

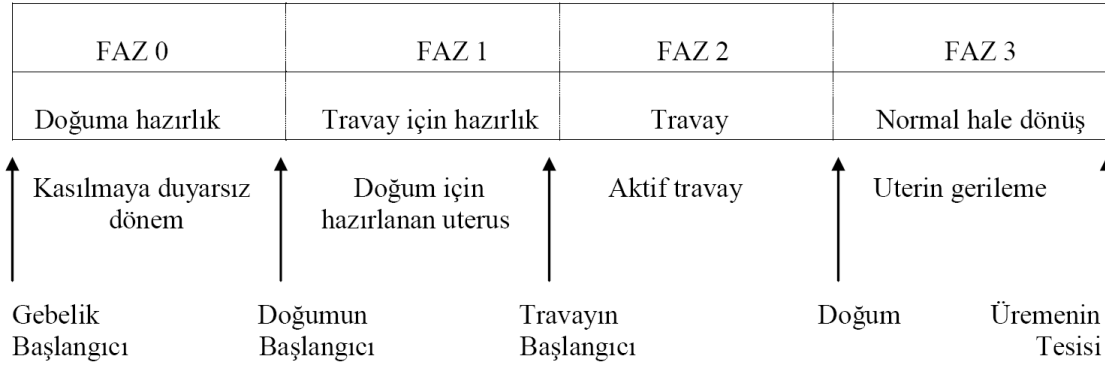
Cleland adlı araştırmacı tarafından torakolomber bölgeye ve sakral hiatusa katater yerleştirilerek etkili bir doğum analjezisi sağlanmıştır.

James Simpson; eğer “bilinç kaybına neden olmayan lokal anesteziyi uygulayabilirsek doğum anestezi daha fazla taraftar bulacaktır” demiştir. Tarih Simpson'u haklı çıkarmış ve 1960'lı yıllardan sonra epidural anestezi yöntemin yaygınlaşmasıyla doğum analjezisi yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır.⁸

2.2. Doğum Fizyolojisi ve Normal Doğumun Klinik Seyri

Doğum uterustan çıkıp vajinaya ulaşan gebelik ürünleri ile oluşan fizyolojik süreci tanımlayan bir terimdir. Normal doğum için uterin kontraksiyon ve progressif servikal dilatasyon gereklidir. Doğumun oluşabilmesi için normal bir travayda olması gereken ana unsurlardan itici güç, doğum kanalı, fetus ve anne adayının psikolojik yapısı olarak dörde ayırabiliriz.¹⁰

Günümüzde travayın ne zaman başladığını kesin olarak gösterecek objektif bir belirti yoktur. Travayın başlangıcı anlık bir olay değildir. Başlangıçta uzun bir süre kendini hissettirmeyen kasılmalarla karakterizedir. Daha sonra ağırlı kasılmalarla eylem devam eder. Travayın uterustaki safhasında myometriyum ve servikte belli olaylar belirli bir düzene göre birbirini takip etmelidir. Bu olaylar 4 fazda değerlendirilir. Her fazda morfolojik ve fonksiyonel olarak belirgin farklılıklar vardır ve belirli zaman aralıkları ile birbirini takip eder.¹⁰



Şekil 1. Partirüsyon ve travayın başlangıcı

Doğumun başlangıcı uterusun faz 0'dan faz 1'e geçişidir ve bu dönem geriye dönüşümlü olarak kabul edilir. Faz 2 ise aktif travayın başladığı safhadır. Bu safhada uterustaki kasılmalar gittikçe sıklaşır ve artar. Serviks dilate olamaya başlar. Fetus doğum kanalına doğru ilerler ve doğum gerçekleşir.

Klinikte servikal dilatasyon iki ayrı safhada incelenir.

2.2.1. Latent Faz

Latent faz travaydan travaya değişkenlik gösterir ve dış etkenlerle yönlendirilebilir. Örneğin myometriyumun uyarılması ile latent faz süresi kısaltılabilir.

Latent fazın uzunluğu doğumun daha sonraki seyri konusunda bizi yönlendiremez.¹¹ Bu evrede serviks genellikle 2-2,5 cm'e kadar açılır. Uzamış latent faz tek başına fetal distres ya da baş pelvis uyumsuzluğunun bir göstergesi olarak kabul edilemez.¹⁰

2.2.2. Aktif Faz

Genellikle 3 bölümde incelenir. Servikal dilatasyon 3 cm olunca başlar.

Birinci evre: Servikte silinme ve dilatasyona neden olacak sıklıkta, güçte ve sürede kontraksiyonların oluşması ile başlar. Serviksin tamamen açılması ve silinmesiyle sona erer (yaklaşık 10 cm açıklık - % 100 silinme). Nullipar anne adaylarında serviksin dilatasyon hızı 1.2 cm/saat, multiparlarda ise yaklaşık 1.5 cm/saat olmalıdır. Servikal dilatasyonun 2 saatten uzun süreli durması dilatasyonun ikincil sonlanması olarak kabul edilir. Aktif fazda disfonksiyonel eylem ve servikal dilatasyonun durması halinde öncelikle baş pelvis uyumsuzluğu akla getirilmelidir.^{12,13}

İkinci evre: Serviksin tam dilatasyonu ile başlar. Önde gelen çocuk kısımlarının yaptığı bası sonucu oluşan tipik bir ıkınma ve defekasyon hissi mevcuttur. Uterus kasılmaları 1-1.5 dakika kadar uzun sürebileceği gibi kontraksiyon arasındaki süre 1 dakikanın altına düşebilir. Aktif fazın ikinci evresi nulliparlarda ortalama 50 dakika multiparlarda ise 20 dakika civarındadır. Çok doğum yapmış kadınlarda 5-10 dakika kadar sürebilir. Primiparlar için üst sınır 2 saat multiparlar için 1 saat kadardır.^{13,14} Baş pelvis uygunsuzluğu var ise bu evre uzar ve operatif vajinal doğum ve ciddi fetal travma riski mevcuttur.¹³

Üçüncü evre: Doğumdan hemen sonra başlar plasenta ve zarların çıkması ile sona erer. Genellikle plasenta doğumdan sonraki 5 dakika içerisinde ayrılır.¹⁰

2.3. Doğum Ağrısı ve Periferik Ağrı Yolları

Doğum ağrısı kendine has özellikleri olan çok yönlü bir ağrıdır. Doğum olayı hemen her zaman fiziksel ve psikolojik açıdan stres yaratan bir süreçtir. Sonuçta annede solunum, dolaşım ve metabolizmada önemli değişiklikler oluşur ve diğer vücut fonksiyonları değişir.

Bu maternal değişikliklerin fetus ve yenidoğan üzerine zararlı etkileri olabilir. Anesteziyolog, doğum ve çıkımdaki ağrı şiddetini, süresini, yayılımını ve kalitesini iyi bilmelidir. Doğum ağrısı, myometriyumun perine ve serviksin direncine karşı

kontraksiyonu ve alt uterus segmenti ve serviksin ilerleyici dilatasyonu ile perineal ve pelvik yapıların gerilmesi ve baskılanmasından doğar.¹⁵ Doğum ağrısı; bel ağrısı, kanser ağrısı, fantom ağrısı, fantom ağrı ve postherpetik nevralji gibi çeşitli kronik ağrılardan ve kırık veya laserasyon gibi akut ağrılardan daha şiddetli bulunmuştur.¹⁶

Doğumun başarılı olması ve ağrının etkin bir şekilde giderilebilmesi için bazı önemli bilgilerin bilinmesi gerekir.¹⁷

- Doğum ağrısının özelliği,
- Uterus, perine ve pelviste ağrı iletimini başlatan mekanizmalarının kapsamı ve değerlendirilmesi,

- Ağrıyı etkileyen faktörler,
- Doğum ağrısını anne üzerindeki etkileri,
- Doğum kuvvetleri plasenta kompleksi ve fetus

Travay ve vajinal doğumun çeşitli evrelerinde oluşan ağrının nörofizyolojik ve kimyasal mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Ancak ağrının şu faktörlerle bağlantılı olduğu düşünülmektedir.

- serviksin dilatasyonu,
- uterusun kontraksiyon ve gerilmesi,
- vulva ve perinenin gerilmesi,
- heterojen bir grup olan diğer faktörler

Doğum eylemi sırasında aktive olan periferik ağrı yolları ilk kez Cleland tarafından 1993'te tariflenmiştir.¹⁸

Doğum ağrısı primer olarak uterus ve perinedeki nosiseptörlerden kaynaklanır. Doğumdaki ağrı orijini gereği iki farklı tipte ağrıya neden olur (Visseral-Somatik).

Uterus kontraksiyonları; Kontraksiyon ağrısı uterus içerisindeki sinir uçlarının irritan substansların (histamin, 5-hidroksitriptamin, bradikinin, substans P ve prostoglandin) salınımı veya iskemi ile ilişkili olduğu ileri sürülmüştür.

2.3.1. Visseral Ağrı

Ağrı tam olarak lokalize edilemez ve genellikle kontraksiyonlar sırasında sıklıkla kaynaklandığı yerden farklı bir bölgede hissedilir. Kontraksiyon sırasında ağrı sıklıkla sakrum ve sırtın alt bölgelerinde hissedilir (Abdomenden çok sırtta). Bu dağılım uterusu taşıyan sinir trasesine uyar.

2.3.2. Somatik Ağrı

Alt doğum kanalı ve perinedeki nosiseptörlerin uyarılması nedeniyle gelişir. Doğuma yakın zamanda fötusun aşağı doğru hareketi alt doğum kanalındaki yapıları sıkıştırarak ağrı oluşturur. Ağrı keskin veya batıcı karakterde olup vagina, rektum ve perinede lokalize edilir.

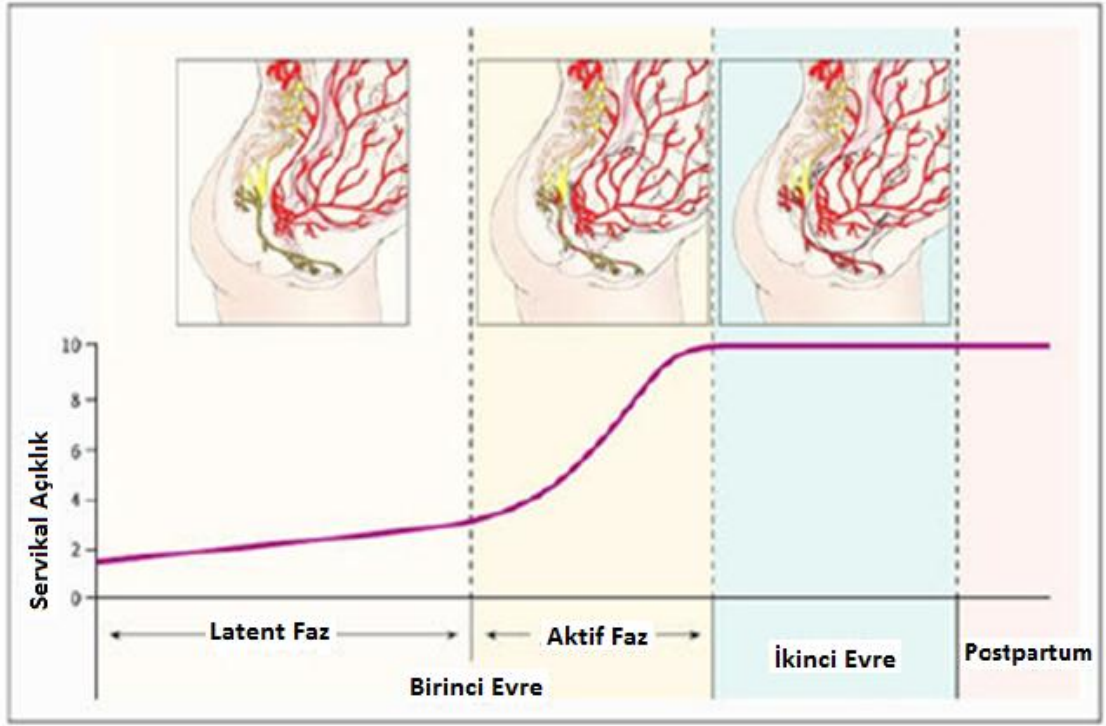
2.3.3. Ağrı Yolları

Doğumun aktif fazının birinci evresinde ağrı genelde visseral kökenlidir ve primer olarak uterus kontraksiyonuna ve serviksin dilatasyonundan kaynaklanır. Ağrının yoğunluğu kontraksiyon şiddeti ve yarattığı basınçla ilişkilidir. Ağrı inferior, orta ve süperior hipogastrik pleksus ile iletilir (T10-L1). Bu sinirler tarafından taşınan uyarılar spinotalamik traktuslar ile beyin sapına çıkar.^{19,20} Pelvik parasempatik uyarının utero-servikal kökenli ağrıda önemi yoktur.¹⁸

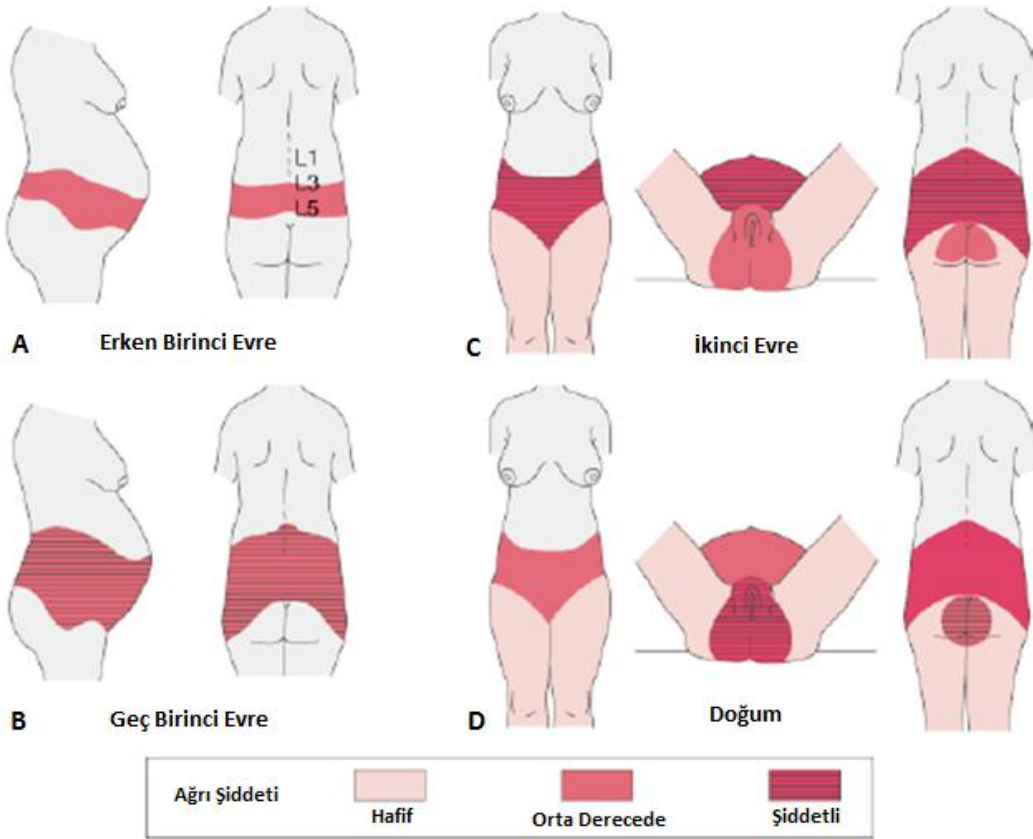
Kontraksiyon ağrısının yeri tam olarak belirlenemez, genellikle abdomen, belin alt kısmı ve makatta hissedilir.^{1,17,21}

Serviksin tam dilatasyonundan doğumun gerçekleşmesine kadar geçen evre olan aktif fazın 2. evresinde ağrı doğum kanalının ve perinenin gerilmesinden kaynaklanır. Somatik kökenli bir ağrıdır. Yoğun olarak hissedilir, keskindir ve lokalize edilebilir. Tam dilate olmuş serviksten gelen nosiseptif stimülasyon azalmıştır. Fetusun önde gelen kısmının pelvis ve perinede oluşturduğu ağrı mevcut ağrıya eklenir. ikinci dönem ağrısı, pudental sinirlerle S2-S4 segmentler seviyesinde medulla spinalise giren daha kalın somatik sinirler ile taşınmaktadır. Perinenin duyuşal innervasyonu pudental sinir (S2-S4) tarafından sağlanır, bu nedenle doğumun ikinci evresindeki ağrı T10-S4 dermatomunu tutar.²²

Doğumun üçüncü evresi; Bebeğin doğumundan plasentanın çıkışına kadar olan evredir. Bu evrede ağrı uterusun kasılması ve plasentanın serviksten geçmesine bağlı oluşur. İkinci evredeki çıkımda oluşan santral ve periferik hiperaljezik durum bu evrede azalır.



Şekil 2. Doğum evrelerine göre ağrı yolları



Şekil 3. Evrelere göre hissedilen doğum ağrısı şiddeti ve yeri⁸

Gebelerin doğum sonrasındaki ağrı ve sıkıntılarının şiddeti oldukça değişkenlik gösterir. Aynı gebe travayın değişik evrelerinde farklı şiddette ağrı hissedilebilir. Bu farklılıklar fiziksel psikolojik ve bu iki faktörün değişkenliğinden kaynaklanabilir. Fiziksel faktörler; uterus kontraksiyon şiddeti ve süresi, travayın başlangıcında serviksin durumu ve dilatasyonu, peranal dokuların distansiyonu, parite, yaş, doğum kanalının fetus ile ilişkisinden köken alır. Yorgunluk, uykusuzluk açlık, anemi, genel düşkünlük, daha önce egzersiz ile doğuma hazırlanıp-hazırlanmama hali ise anne adayının ağrıya toleransını etkileyen psikolojik faktörlerdir.

2.4. Doğum Esnasında Ağrı Nedeniyle Oluşan Fizyolojik Değişiklikler

2.4.1. Respiratuar Sistem

Ağrının ciddiyeti arttıkça ağrısı kontrol altına alınmamış gebede dakika ventilasyonu doğum aktif fazının 1. Evresinde % 75-150 artar iken aktif fazın 2. evresinde bu oran % 150-300 kadar artar.^{23,24} Bu annede belirgin hipokarbi ($\text{PaCO}_2 \leq 20$ mmHg) ve solunumsal alkaloz (pH \geq 7,55) neden olur.²⁵ Kontraksiyonlar sırasında hipokarbi hipoventilasyona neden olabilir. Bunun sonucunda anne ve bebekte hipoksemi, annede bilinç kaybı olabilir.²⁶

Tablo 1. Gebelikte respiratuar sistem değişiklikleri

Parametre	% Değişiklik
Akciğer volümleri	
Fonksiyonel rezidüel kapasite	↓ % 20
Ekspiratuar rezerv volüm	↓ % 20
Rezidüel volüm	↓ % 20
Vital kapasite	Değişmez veya ↑ % 5
Total akciğer kapasitesi	Değişmez veya ↓ % 5
Dakika ventilasyonu	↑ % 50
Tidal volüm	↑ % 40
Solunum hızı	↑ % 10
Arteriyel kan gazları	
PaO ₂	↑ 10 mmHg
PaCO ₂	↓ 10 mmHg
Ph	Değişmez
Oksijen tüketimi	↑ % 20-40

Annedeki hiperventilasyon uteroplental ve fetoplental vasokonstriksiyona neden olur. Bu annenin oksijen-hemoglobin dissosiasyon eğrisini sola kaydırır. Annenin

oksijeni anne hemoglobinine daha sıkı bağlanır, oksijenin fetusa plasenta yolu ile transferi güçleşir. Etkin bir doğum analjezisi uygulanması durumunda annede oksijen tüketimi ve hiperventilasyon azalır.^{25,27,28}

2.4.2. Kardiyovasküler Sistem

Doğum eylemi sırasında her uterus kontraksiyonu ile kardiyak debi aktif fazın 1. evresinde % 25, 2. evresinde % 40 oranında artarken, kan basıncı ise % 5-20 oranında artar. Sempatik sinir sisteminin giderek artan aktivitesi sonucu myokard kontraktilesinde, sistemik vasküler rezistansta, venöz dönüşte ve santral venöz basınçta artış olmaktadır.

Tablo 2. Gebelikte kardiyovasküler sistem değişiklikleri

Parametre	% Değişiklik
İntravasküler sıvı volümü	
Plazma volümü	↑ % 45
Eritrosit volümü	↑ % 20
Kalp debisi	
Atım volümü	↑ % 40
Kalp hızı	↑ % 30
Periferik dolaşım	↑ % 15
Sistolik kan basıncı	Değişmez / ↓
Diyastolik kan basıncı	% 20 ↓
Periferik vasküler rezistans	% 15 ↓
Santral venöz basınç	Değişmez

Başarılı doğum analjezisi uygulandığında sempatik sinir sistemi aktivasyonunun baskılanması sonucu kardiyak debideki artış % 10-15 düzeyinde tutulabilir.²⁹

2.4.3. Diğer Sistemler

Analjezi sağlanmamış anne adayında doğum eylemi sırasında beta endorfin, beta lipotrofin, gama lipotrofin ve adrenokortikotropik hormon artarken, tiroid stimulan hormon seviyesi değişmez.^{30,31} Plazma katekolaminlerinde de 3-5 kat artış olur.²⁹

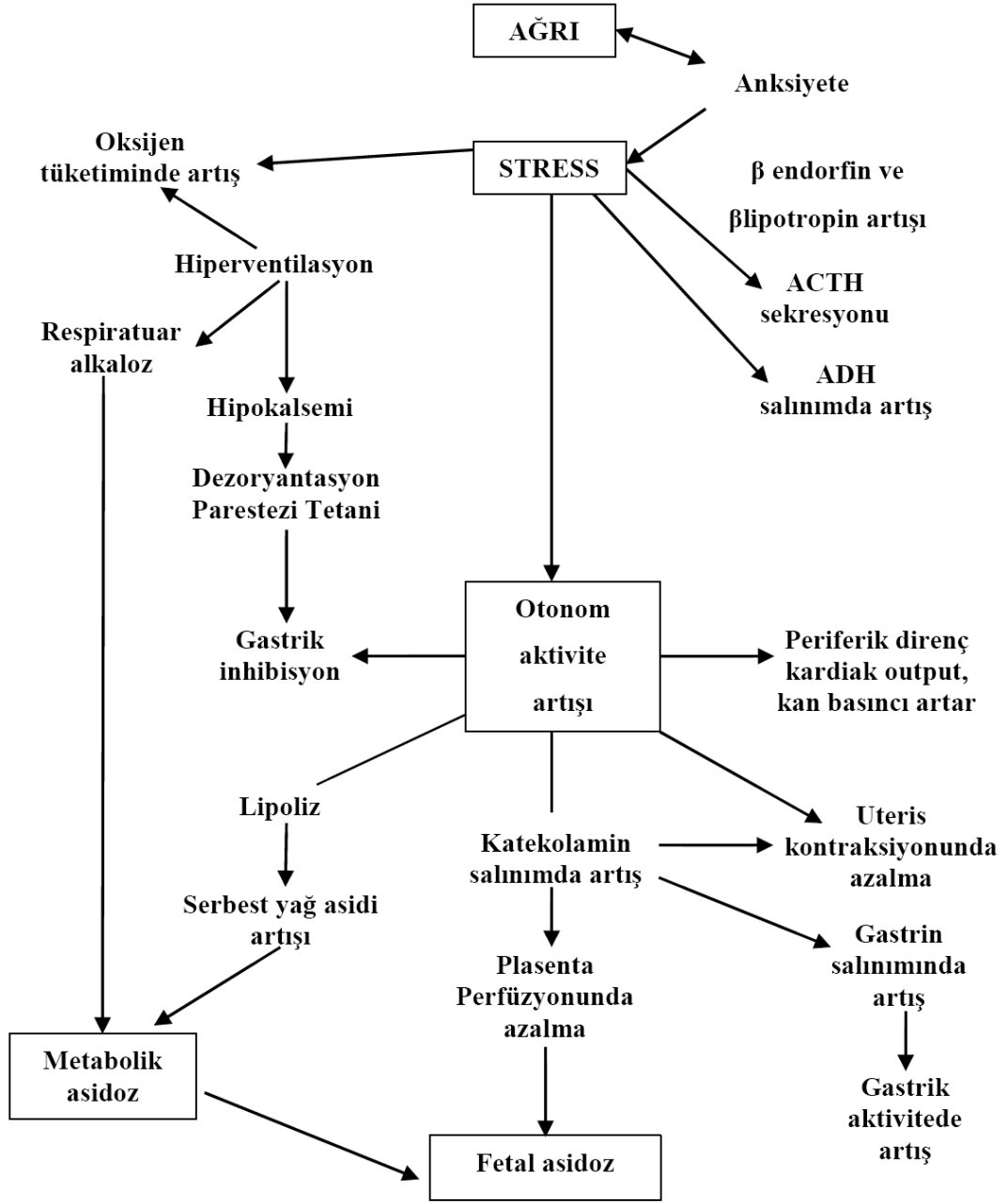
Bu hormonların salınımı adreno-sempatik aktiviteyi şiddetlendirir. Anne adayının kan basıncı ve periferik rezistansını artırır. Bu etkiler ağrısız doğum uygulaması ile azaltılabilir.^{32,33}

Norepinefrin gebe uterusu uterotonik, epinefrin ise tokolitik etki göstermektedir.^{32,33} Alfa ve beta adrenerjik reseptörlerden zengin uterusu aşırı artmış sempatik aktivite (epinefrin ve norepinefrin seviyesinde yükselme) nedeni ile düzensiz kasılmalar şiddetlenebilir, doğum eyleminin süresi uzayabilir. Ağrısız doğum uygulaması ile epinefrin seviyesi azalırken norepinefrin seviyesinde pek değişme gözlenmez.^{32,33} Böylece düzensiz kontraksiyonlar engellenip daha düzenli bir uterus aktivitesi ve servikal genişleme sağlanır.^{18,34}

Aktif travay sırasında anne adayında metabolik değişiklikler de oluşur. Serbest yağ asitleri ve laktat giderek artarak doğum esnasında pik yapar. Ağrılı doğumda anne adayında giderek artan metabolik asidoz; katekolamin artışının tetiklediği lipolitik mekanizma ve azalmış tamponlama kapasitesi nedeniyle oluşmaktadır.

Doğumun 2. evresinde annenin ıkınması ile birlikte harcanan güç ile metabolik asidoz arasında pozitif bir ilişki vardır. Ağrısız doğum uygulandığı durumlarda doğumun 1. evresinde oluşan metabolik asidoz azaltılırken, aktif fazın 2. evresindeki asidoz ise analjeziden pek fazla etkilenmez. Bu dönemde asidoz; ıkınma ve 2. evrenin uzaması halinde artar.¹⁸ Uterus kontraksiyonları ile oluşan ağrıya bulantı, aşırı yorgunluk, mental konfüzyon, terleme, baş dönmesi gibi hoş olmayan bulgular da eşlik etmektedir.^{5,18}

Yine anne adayında artmış sempatik aktivite varlığı plasental perfüzyonu bozabilir.^{35,36} Ağrısız doğum uygulanması halinde serum katekolamin seviyesi azalır uterusu vasküler rezistans düşer ve utero-plasental perfüzyon düzelir.^{18,37}



Şekil 4. Gebelerde ağrıya sekonder fizyolojik değişiklikler

2.5. İlaçların Plasental Geçişi

Plasental materyal değişiminde 5 mekanizma geçerlidir.

Difüzyon: Solunum gazları ve küçük iyonlar difüzyon ile yer değiştirir. Anestezide kullanılan ilaçların çoğunun molekül ağırlıkları <1000 olup plasentadan geçebilir.

Kitle akımı: Suyun hareketini sağlar.

Aktif transport: Amino asitleri vitaminler ve bazı iyonlar (kalsiyum ve demir) bu mekanizmayı kullanır.

Pinositozis: İmmunglobulin gibi büyük moleküllerin transportunu sağlar.

Membran bozuklukları: Plasental membranlardaki yırtıklardan anne ve fetus kanı birbirine karışır. Rh duyarlılığının oluşumundan sorumludur.

İlaçların transferi annenin venöz kandaki ve fetal umbilikal ven kanındaki kontraksiyonlarının farkına bağlıdır.

2.5.1. İlaçların Plasentadan Geçişini Etkileyen Faktörler

a) İlacın fiziksel ve kimyasal özelliği:

- Molekül ağırlığı (<5000),
- Lipid solubilitesi
- Noniyonize veya iyonize form

b) Kontraksiyon Gradiyenti:

- uygulanan doz
- uterin kontraksiyonlara bağlantılı olarak i.v. uygulamanın zamanlaması
- vazokonstiktörlerin kullanımı

c) Hemodinamik faktörler:

- aortokaval bası
- rejyonel bloğa bağlı hipotansiyon

Ayrıca fetal karaciğerin, umbilikal venin perfüze ettiği ilk organ olması, umbilikal ven kanının gastrointestinal traktüs, baş ve ekstremitelerden gelen fetal venöz kan ile dilüe olması nedeniyle fetal dolaşımda arteriel ve venöz kan arasında denge oluşması gecikir.³⁸

2.6. Ağrısız Doğumda Uygulanan Yöntemler

Doğum analjezisinin seçiminden önce yöntemin anne ve fetusa güvenliği ve doğumdaki etkisi düşünülmelidir.

2.6.1. Non-Farmakolojik Yöntemler

- Psikoprofilaksi (doğal eylem ve doğum)
- Transkütanöz Elektriksel Sinir Simülasyonu (TENS)

- Hipnoz
- Akupunktur

Hipnoz, psikoprofilaksi, akupunktur ve transkutanöz elektriksel sinir stimülasyonu (TENS) gibi yöntemleri içeren birçok psikolojik analjezi yöntemi kullanılmıştır.

Aşırı anksiyeteden, belirgin psikoza kadar değişen potansiyel psikolojik tehlikeleri ve hastanın hazırlanması için gereken sürenin uzun olması nedeniyle hipnoz nadiren kullanılır. Birçok araştırmacı tarafından düşük bir başarı oranı ile uygulanan akupunktur ve TENS çok fazla tercih edilmez.³⁹

Lamaz'ın psikoprofilaktik metodu, psikolojik anestezinin son yıllardaki en güncel tedavi metodudur.⁴⁰ Hasta eğitimi ve pozitif düşünce ile; doğum eyleminin başlaması veya doğumun neden olduğu ağrının serebral kortikal aktivasyonda oluşturulan reorganizasyon ile suprese edilebileceği inancı üzerine kurulmuştur.

2.6.2. Farmakolojik Yöntemler

2.6.2.1. Sistemik Etkili Yöntemler

Parenteral opiyoid analjezikler ve sedatifler plasentayı kolayca geçerler ve fetüsü etkileyebilirler. Fötal depresyon kaygıları bu ilaçların kullanımını sınırlar. Uygun psikolojik hazırlık ve sürekli destekleyen katılımcıların mevcudiyetinde, anne adayının doğum sancısı ve doğum eylemi sırasında duyacağı korku ve anksiyeteyi sıklıkla minimize eder. Bazen bu faktörlerin mevcudiyetinde bile birçok kadın anksiyetelerinin azaltılması için farmakolojik destek talep etmektedirler.⁴¹

İnhalasyonel Analjezi

Doğumun birinci veya ikinci evresinde ağrının giderilmesi için subanestetik dozlarda inhalasyon anestetikleri, ya tek başlarına veya bölgesel ya da lokal anesteziye ilaveten uygulanabilir. Bu teknikte anne adayının uyanık, koopere olmasına ve laringeal reflekslerinin korunmasına dikkat edilmelidir.⁴²

Bu teknikte anestezi, sıklıkla bir maske ile ya kendi başına ya da anesteziyoloğun yardımıyla uygulanır. Bu uygulama şekli inhalasyon anesteziğin, hastada bilinçsizlik oluşturan “inhalasyon anestezisi” ile karıştırılmamalıdır. Bu amaçla

en fazla, nitroz oksit oksijen karışımını kullanılmaktadır (Entonox®, Nitronox®; % 50 O₂, % 50 N₂O).⁴²

Desfluran % 0,2, enfluran % 0,2 ve isofluran % 0,25 konsantrasyonlarda kullanılmış, N₂O kadar etkili bulunmamışlardır. Sevofluran % 0,8 konsantrasyonda etkili bir doğum analjezisi sağlarken, N₂O'den daha fazla sedasyon yapmaktadır.⁴³

Sedatif Trankilizanlar

- **Barbitüratlar:** Sekobarbital, pentobarbital veya amobarbital gibi kısa veya orta etki süreli barbitüratlar günümüzde popülaritelerini kaybetmişlerdir. Temel kullanılmama nedenleri, yenidoğanlarda oluşturduğu uzamış depresyondur. Apgar skorları ile değerlendirilen ve klinik depresyon ile sonuçlanmayan düşük dozların kullanımında bile yeni doğanların dikkat süreleri, 2-4 gün süreyle azalmaktadır.⁴¹

- **Benzodiyazepinler:** Diazepam; intravenöz uygulama sonrası plasentayı hızla geçerek birkaç dakika içerisinde anne ve bebekte eşit konsantrasyona ulaşır. Her ne kadar fötüs, düşük dozlardaki diazepamı metabolize edebilirse de; doğumdaki total doz 30 mg'ı aşarsa, ilaç ve aktif metabolitleri erken yenidoğan döneme kadar aktif kalır.⁴⁴

Lorazepam, diazepamdan daha kısa etki süresine sahip olması ve aktif metabolitlerine % 1'den az bir kısmının değişmesiyle ayırt edilebilir. Yine de lorazepamın anneye 1- 2 mg uygulanmasının yenidoğanlarda nörolojik, beslenme ve respiratuar sistem üzerine zararlı etkileri bildirilmiştir.⁴⁵

Midazolam'ın hızlı intravenöz uygulanması respiratuar depresyon ve arreste neden olduğundan yavaş ve 1 mg artan dozlarla uygulanmalıdır. Olası zararlı etkilerine ilaveten sezaryen öncesi 5 mg'lık tek doz uygulanmasının, yenidoğanda depresyona neden olduğu bildirilmiştir.⁴⁵

Parenteral Opioidler

Opioidler, ağrının ortadan kaldırılmasında en etkin sistemik ajanlardır. Birçok opioid, mevcut olmasına karşın bunlardan yalnızca küçük bir kısmı son zamanlarda obstetride kullanılmaktadır. İlacın seçimi potansiyel yan etkilerine, etki başlangıcına ve etki süresine bağlıdır.

Meperidin, son yıllarda obstetride yaygın olarak kullanılan bir opioiddir. İntramuskuler (im) doz 50 ile 100 mg, intravenöz (iv) doz ise 25-50 mg'dır. Pik

analjezik etki im uygulama sonrasında 40-50 dk, iv uygulama sonrasında 5-10 dk'da elde edilir. Etki süresi 3-4 saattir. Maternal uygulanan meperidin, dakika ventilasyonunda azalma, düşük Apgar skoru, düşük O₂ saturasyonu, respiratuvar asidoz ve nörolojik durumda bozulma ile karakterize depresif etkilere neden olur.⁴⁶

Morfinin pik analjezik etkisi im uygulama sonrasında 1-2 saat ve iv uygulama sonrasında ise 20 dakikada elde edilir. Etki süresi 4-6 saattir. Eş analjezik dozlarda morfin, meperidinden daha fazla yenidoğan solunum depresyonuna neden olur. Bu nedenle obstetrik analjezik olarak meperidin, morfinin yerini almıştır.⁴⁷

Fentanilin 100 µg'lık iv dozunun morfinin 10 mg'lık iv dozuna eşit analjezi oluşturduğu bildirilmiştir, Doğum analjezisinde im olarak 50-100 µg, iv olarak 25-50 µg verilebilir. İv uygulama sonrası pik etkisi, 3-5 dakikada gelişir, etki süresi 30-60 dakika sürer. Fentanil düşük dozlarda yenidoğanda depresyon yapmasa da, plasental transferi hızlıdır ve yüksek dozlarda annede solunum depresyonu, yenidoğanda da depresyona neden olduğu için obstetride parenteral analjezik olarak kullanımı sınırlıdır.⁴⁸

Butarfenol ve Nalbufin, karışık agonist-antagonist etkili ilaçlar olup, im veya iv butarfenol 1-2 mg, nalbufin 10-20 mg kullanılabilir. Annede nadir solunum depresyonu yaparlar ancak, tekrarlanan dozlarda aşırı sedasyon görülebilir.⁴⁹

Remifentanil (4-anilido-piperidin) yeni bir opiyoid olup yapısındaki ester bağı nedeniyle plazma ve doku esterazları tarafından hızla metabolize edilir. Öyleki, yarılanma ömrü infüzyon süresinden bağımsız olarak ortalama 3 dk'dır. Etkisi 30-60 saniyede başlar, 2,5 dk'da pik yapar. Analjezik yarı ömrü 6 dk'dır. Hasta kontrollü analjezi yöntemiyle remifentanilin iv uygulandığı çalışmalarda, meperidin ve fentanilden daha üstün bulunmuşken,⁶ epidural analjeziye üstünlüğü gösterilememiştir.⁷ Remifentanil plasentayı geçer ve fötüs tarafından da hızla metabolize edilir. Bu farmakokinetik özelliği remifentanilin doğum analjezisinde kullanılmasında avantaj sağlar.

2.6.2.2. Bölgesel Yöntemler

Güvenli olması ve etkinliği sayesinde geniş kullanım alanı bulmuştur. Hastanın bilincini etkilemeden, ağrıyı gidererek eylem ve doğum olayına katkısını sağlar.

Bölgesel anestezi teknikleri şunlardır;

- Perinenin lokal infiltrasyonu

- Pudental blok
- Paraservikal blok
- Spinal blok
- Kaudal Epidural blok
- Lomber Epidural blok
- Kombine Spinal Epidural blok.

Perinenin Lokal İnfiltrasyonu: Genellikle epizyotomi için kullanılır. İskiorektal bölgeye yelpaze şeklinde cilt altı infiltrasyon yapılır. Lidokainin % 0,5-1'lik veya klorprokainin % 2'lik solüsyonundan ortalama 10 mL kullanılabilir.⁵⁰

Pudental Blok: Doğumun ikinci döneminde perine anestezisi için kullanılabilir. Bu yöntemle uterus kasılmasının oluşturduğu ağrı önlenemez. Litotomi pozisyonunda iskiyal spina belirlenip, kılavuz iğne spinanın 1 cm altına ve mediyaline yerleştirilir. Vajinal mukozaya girilip, dirençle karşılaşılan kadar ilerletilir ve sakrospinal ligament geçilip, aspire edilerek. 5-7 mL lokal anestezi enjekte edilir. Vajinal hematoma, retrosoas ve pelvik apse başlıca komplikasyonlardır.⁵⁰

Paraservikal Blok: Serviksin lateraline 4-8 pozisyonlarında, vajina forniksine submukozal olarak uygulanır ve kullanılan lokal anestezije göre değişmek üzere en az 5, en çok 10 mL enjekte edilir. Böylece; üst vajina, serviks, uterustan kalkan visseral duyu sinirleri bloke edilmiş olur. Başlıca komplikasyonları; fetal bradikardi ve lokal anestezinin direkt fetal başa enjeksiyonu ile perinatal ölümlerdir.⁵¹

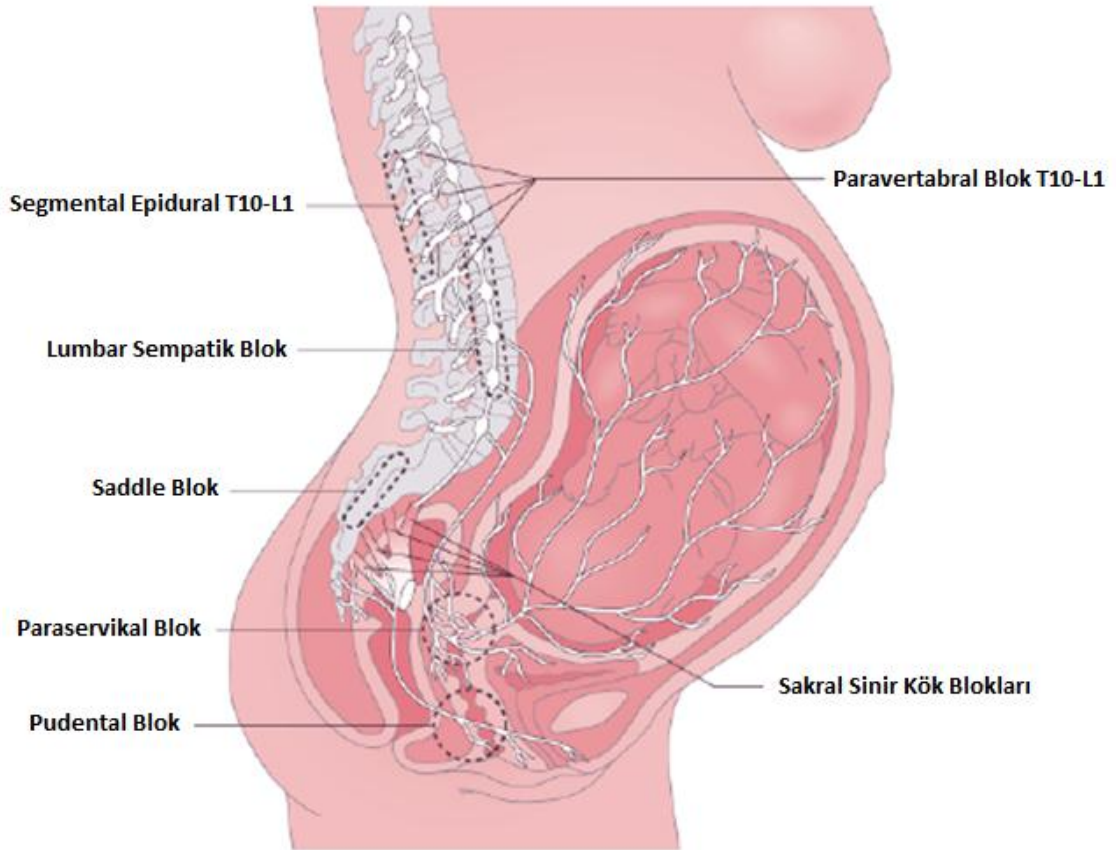
Spinal Blok: Lokal anestezinin L2-5 arası intervertebral aralıkların birinden doğrudan serebrospinal sıvıya enjeksiyonu ile elde edilir. Sakral anestezisi (saddle blok) oluşturmak için lokal anestezinin küçük dozlarda oturur pozisyonda spinal aralığa uygulanması gereklidir.

Epidural analjeziye göre dezavantajları; derin hipotansiyon ve uteroplental kan akımındaki düşümlere daha sık rastlanması, yüksek blok oluşma sıklığının ve dural ponksiyonla daha fazla baş ağrısına neden olmasıdır. Epidural analjeziye göre avantajı ise; etkinin daha hızlı başlaması ve teknik olarak daha kolay olmasıdır.⁵²

Kaudal Epidural Blok: Hastalara ya yan ya da pron pozisyonda uygulanabilir. Koksiks orta işaret noktası olarak ele alınarak, sakral kornu ve sakrokoksigeal ligamentler palpe edilip, iğne ile kaudal alana girilir ve aspirasyon sonrasında, lokal

anestezik uygulanır. Oluşturulacak bloğun seviyesini T10 düzeyine çıkartmak için 10-20 mL, analjezinin idamesi için ise 15 mL volüm yeterlidir.⁵³

Lomber Epidural Blok: Epidural analjezi; ekstradural aralığa verilen lokal anestezik ile sinir köklerini, dura mater dışından bloke ederek analjezi sağlayan bir yöntemdir.⁵⁴ Başlıca sensoriyel ve sempatik lifler bloke olurken, motor lifler de kısmen veya tamamen bloke olabilirler.



Şekil 5. Uterus ve doğum kanalı innervasyonu ve doğum analjezisi amacıyla uygulanabilecek sinir blokları⁸

2.7. Opiyoid Analjezikler

2.7.1. Opiyoidlerin Sınıflandırılması

Opiyoidler, papaver somniferumdan elde edilen ve başta analjezik olarak bir çok amaçla kullanılan ilaçlardır. Opiyoidler; genellikle doğal, sentetik ve yarı sentetik olarak sınıflandırılırlar.

2.7.1.1. Doğal Opiyoidler

Afyon, papaver somniferum (haşhaş) bitkisinin kurutulmuş öz suyudur. Doğal opiyoidler afyondan elde edilir ve iki kimyasal gruba ayrılır.

Fenantren türevleri: Morfin, kodein, tebain

Benzilizokinolin türevleri: Papaverin

2.7.1.2. Sentetik Opiyoidler

Bu gruptaki ajanların çoğu analjezi ve anestezi için intravenöz olarak kullanılır, anestezide yalnız fenilpiperidin türevleri önemli rol oynar.

Morfinan türevleri: Levorphanol

Difenilpropilamin veya metadon türevleri: Metadon, d-propoksifen

Benzomorfan türevleri: Pentazosin, fenazosin

Fenilpiperidin türevleri: Fentanil, sulfentanil, alfentanil, remifentanil, meperidin

2.7.1.3. Yarı Sentetik Opiyoidler

Tebain türevleri (oxymorfon ve oxycodone) klinikte analjezik amaçla kullanılır. Etorfin morfinden birkaç bin kat daha potent bir ajandır ve anestezi ve immobilizasyon istenen hastalarda kullanılır.

2.7.2. Sistemik Etki Mekanizmaları

Santral sinir sisteminde ve diğer dokularda presinaptik ve postsinaptik alanlardaki sterospesifik opiyoid reseptörlerinde agonistik olarak etki gösterirler. Etkileri; yapı-aktivite ilişkisi spesifik opiyoid reseptörlerine bağlanma ve endojen opiyoidlerle etkileşimleri sonucu ortaya çıkmaktadır.⁵⁵⁻⁵⁸ Etkilerinin çoğu hücre membranındaki spesifik reseptörlere bağlanarak kompleks oluşturmaları ile başlar. Bu opiyoid reseptörleri endorfinler tarafından aktive edilen reseptörlerdir. Opiyoidler reseptörlere bağlanarak endorfinin etkilerini taklit ederler. Reseptöre afinite ile analjezik potens arasında paralellik vardır.⁵⁹

2.7.3. Opiyoid Reseptörleri

Opiyoid reseptörleri 1973'de tanımlanmıştır. Bir kaç yıl sonrada opiyoidler bulunmuştur. Bugüne kadar 5 tip reseptör kanıtlanmıştır. Bunlar mü, kappa, sigma, delta

ve epsilon reseptörleridir. Opiyoidler kendilerine özgü reseptörlere bağlanarak etkilerini gösterirler.

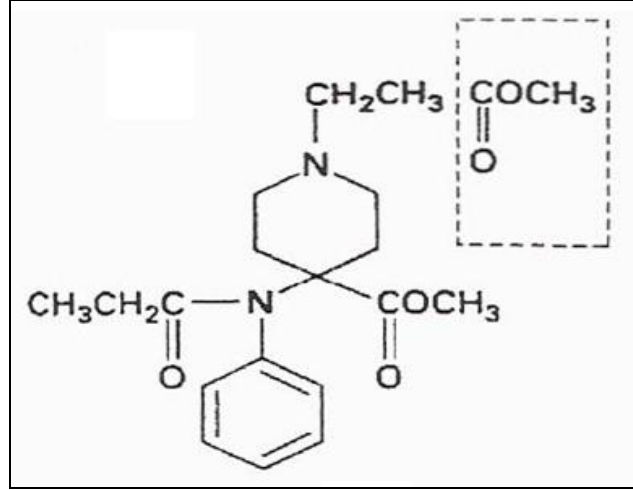
Tablo 3. Opiyoid reseptörleri ve klinik etkileri

Reseptör	Klinik etki	Agonistler
Mü	Supraspinal analjezi mü1 Respiratuar depresyon mü 2 Kas rijiditesi Fiziksel bağımlılık	Morfin Met-enkefalin Beta-endorfin
Kappa	Respiratuar depresyon Spinal analjezi Sedasyon	Morfin Nalbufin Butarfanol Dinorfin
Delta	Analjezi Davranışsal ve Respiratuar depresyon Epileptojenik etki	Lö-enkefalin Beta-endorfin
Sigma	Disfori, deliryum, midriazis Taşikardi, hipertansiyon Halüsinasyonlar Respiratuar stimülasyon	Pentazosin Nalorfin

2.7.4. Remifentanil

2.7.4.1. Kimyasal Yapısı

Remifentanil bir piperidin türevidir, 3-(4-metoksikarbonil-4-[(L-oksopropil)-fenilamino]-L-piperidin) propanoik asit, metil esterdir. Remifentanil hidroklorür olarak, beyaz liyofize toz şeklinde üretilip muhafaza edilir. Uygulamadan önce hazırlanması ve 25 ya da 50 mcg/ml'lik çözeltiye sulandırılması gerekir. Hazırlandıktan sonra pH=3,0 ve pKa 7,07'dir. Kendiliğinden yıkılmakla birlikte, <4 pH'da 24 saat süreyle kararlı kalır.⁶⁰



Şekil 6. Remifentanilin kimyasal yapısı

Remifentanil selektif mü reseptör agonistidir. Opiyoid bağlanma çalışmaları, remifentanilin mü- opiyoid reseptörüne afinitesinin güçlü, delta ve kapa reseptörlerine afinitesinin ise daha az olduğu göstermiştir.^{61,62} Remifentanil opiyoid reseptörü olmayan yapılara önemli düzeyde bağlanmamaktır. Naloksan, remifentanilin etkilerini kompetitif olarak antagonize eder.⁶³ Çok kısa etkili bir ajandır. Nonspesifik presinaptik eksitatör nörotransmitter salınımını azaltan g-proteinine bağlanarak analjezik etki oluşturur. Yine g-proteinine bağlanarak postsinaptik CAP (siklik adenosin monofosfat) salınımını azaltır. Voltaja duyarlı kalsium kanallarını suprese ederek postsinaptik membranda potasyumu arttırmak suretiyle hiperpolarizasyona neden olurlar.

2.7.4.2. Remifentanil Metabolizması

Remifentanil 2 şekilde metabolize olur. Minor metaboliti N-dealkilasyon yolu ile oluşan GI-94219'dir. Major metaboliti ise nonspesifik plazma ve doku esterazları tarafından ekstrahepatik hidrolize olarak oluşan remifentanil asittir (GI-90291).⁶⁴⁻⁶⁶

Remifentanil asit, benzer şekilde mü, delta ve kapa reseptörlerine bağlanır, fakat afinitesi remifentanilden daha azdır. Remifentanil asitin potensinin remifentanile göre 800-1200 kat daha az olduğu gösterilmiştir.⁶⁷ Spesifik plazma esterazları tarafından hidrolize olmadıklarından psödokloinesteraz aktivitenin azaldığı durumlarda doz ayarlaması gerekmez.^{67,68} Aynı şekilde remifentanil, süksinilkolin ya da esmolol gibi esterazlarla metabolize edilen diğer bileşiklerin yıkılmasını ya da süresini değiştirmemektedir.⁶⁹

Remifentanilin hızla etki gösterdiği, plazma ile etkide bulunduğu kompartman arasındaki dengelenme yarı ömrünün kısalığından ($t_{1/2ke0}=1,0-1,5$ dk) da bellidir.^{70,71} Bu kısa $t_{1/2ke0}$, hızlı yeniden dağılımla birlikte bolus uygulamadan sonra etkinin doruğa erişme süresinin 1,5 dakika olmasına yol açmaktadır.

Koşullara duyarlı yarılanma ömrü (Context-sensitive half time) ajanların belli bir süre kararlı durum konsantrasyonu oluşturacak ve sürdüreceği bir infüzyon şeması tasarlandıktan sonra, plazma ilaç konsantrasyonunun % 50 azalması için gereken süreyi belirleyen bilgisayar simülasyonlarından elde edilmektedir. Bu süre remifentanilde infüzyon süresine bağlı olarak yaklaşık 3-5 dk kadardır.⁷² Terminal yarılanma ömrü 8,8-40 dk iken toplam klirensi $40-60 \text{ ml} \cdot \text{dk}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1}$ ($2,2-3,8 \text{ L/dk}$)'dır.⁶⁰

2.7.4.3. Sistemlere Etkisi

Kardiyovasküler sistem üzerine etkileri: Hemodinamik etkileri diğer u-opioidleri grubu ilaçlara benzerdir. Doza bağımlı olarak kalp atım hızını, kan basıncını ve kardiyak outputu düşürürler. Bu etkilerin santral olarak vagal sinir aktivitesinin artmasından kaynaklandığı düşünülmektedir. Ancak remifentanil ile yapılan çalışmalarda 2 ug/kg 'lık dozlara kadar, sistemik kan basıncı ve kalp hızında çok az değişikliğe neden olduğu saptanmıştır. Remifentanil $\leq 5 \text{ ug/kg}$ dozlarında histamin salınımına yol açmaz.⁷³

Solunum sistemi üzerine etkileri: Diğer u-opioidleri gibi remifentanilde, doza bağlı solunum depresyonuna yol açmaktadır. Herhangi bir remifentanil dozundan kaynaklanan solunum depresyonu derecesinin yalnızca doza değil, yaş, genel tıbbi durum, ağrı bulunması ve çok sayıda etmene bağlı olduğu açıktır.⁶⁰ Solunum depresyonu ilacın özelliklerinden dolayı kısa sürelidir.

Santral sinir sistemi üzerine etkileri: Remifentanil EEG'de doza bağlı bir baskılanmaya neden olur. İnsanlarda remifentanil infüzyonu sırasında konvülsiyon bildirilmemiştir. Merkezi kan akışı, kafa içi basıncı ve serebral metabolizma hızı diğer mü-opioidlerinkine benzer.⁷⁴

Diğer opioidler gibi remifentanil de, kas rijiditesi insidansı ve şiddetinde doza bağlı artışa neden olur. Remifentanilde etki çok hızlı ortaya çıktığından, rijidite gelişme olasılığı fentanil ve sufentanilinkinden daha yüksektir. Eşdeğer güçteki dozlar

karşılaştırıldığında, remifentanil ve alfentanilde rijidite insidansı ve şiddeti birbirine yakındır. Bir dakikada verilen $<2\mu\text{g}/\text{kg}$ 'lık dozları rijiditeye yol açtığı bildirilmemiştir.⁶⁰

Plasental Transferi: Yüksek lipid solubilitesine sahiptir. Ortalama Umblikal Ven/Maternal Arter oranı $0,88\pm 0,78$ 'dir. Bu plasentadan belirgin derecede geçtiğinin göstergesidir. Yine Umblikal Arter/Umblikal Ven oranı $0,29\pm 0,07$ 'dir. Bu da hızlı metabolizmayı ve fetusa hızlı redistribüsyon göstergesidir.

Preklinik hayvan çalışmalarında fetal/maternal remifentanil konsantrasyonunun 1/5 kadar olduğu gözlenmiş, bu azalmanın plasental esterazlar yoluyla remifentanilin yıkılmasından kaynaklandığı düşünülmüştür. Bu çalışmalarda tek doz i.v. remifentanili takiben 30. dk.'da ölçümler yapılmıştır. İv infüzyon yapılırken bu oranın daha yüksek olacağı düşünülmüştür.^{75,76} Yine yapılan çalışmalarda ortalama klirens hızı gebe olgular ile gebe olmayan olgular karşılaştırıldığında gebe olgularda 2 kat arttığı gözlenmiştir. ($93,1 \text{ ml}\cdot\text{dk}^{-1}\cdot\text{kg}^{-1}$ ile $41,2 \text{ ml}\cdot\text{dk}^{-1}\cdot\text{kg}^{-1}$).⁷⁷

2.8. Hasta Kontrollü Analjezi (HKA)

Hekimin daha önceden programladığı doz ve ilacı; hastanın ağrısı oldukça kendi kendine uygulayabileceği, ağrı kontrolünde hastanın aktif rol oynadığı kapalı devre bir analjezi sistemidir.⁷⁸

2.8.1. Avantajları

- Plazmadaki ilaç konsantrasyonunda sabit bir düzey sağlanır.
- Daha az dozda ilaçla ve yan etki ile etkin analjezi sağlanır.
- Hasta fiziksel aktivitesini daha hızlı kazanır.

2.8.2.Uygulama Yolları

- intravenöz
- intramüsküler
- subkutan
- rektal
- Santral Sinir Sistemi (epidural-intratekal)

2.8.3. Uygulama Yerleri

Akut ağrı

- Postoperatif ağrı
- Posttravmatik ağrı
- Yanık ağrısı
- Doğum ağrısı

Kronik ağrı

- Kanser ağrıları
- Hastanede
- Evde
- Yoğun bakım hastalarında

2.8.4. Hasta Kontrollü Analjezide Kullanılan Kavramlar

Doz: Sistemle hastaya infüze edilen ilacın, miligram, mikrogram veya ml olarak miktarıdır.

Bazal doz: Cihaz tarafından 1 saatte sürekli olarak infüze edilen ilacın miktarıdır.

Sistemin kapalı kalma süresi (lock out time): Verilen bolus dozlardan sonra sistemin kilitli kaldığı süredir. Hastanın devam eden yeni isteklerine cevap vermediği dönemdir. Bu süre hastanın daha önce almış olduğu dozun etkisi tam olarak ortaya çıkana kadar yeni bir doz alımını engelleyen gerekli bir emniyet dönemidir. Doz aşımı riskini engeller. Kilitli kalma süresi; aşağıdakiler göz önüne alınarak ayarlanmalıdır.

- **Ajanın etki başlangıç hızı ön/etkisi:** hızlı başlayan ve etkili olduğu kompartmandan çabuk diffüze olan bir ajan kullanılmış ise süre kısa tutulmalıdır.

- **Bolus miktarı:** Bolus doz yüksekse uzayabilir

Bolus doz (Demand doz): PCA cihazları hastanın kendisine belirli aralıklarla verebildiği bir bolus doz içerir. Buna PCA dozu veya idame dozu da denir. Cihaza bağlı seyyar bir düğmeye ya da cihazın üzerinde bulunan düğmeye basılarak bu doz verilebilir.

Bolus dozun hasta için optimal miktarda ayarlanması önemlidir. Bu miktardan daha az verilirse yetersiz analjezi daha fazla verilirse yan etkiler ortaya çıkar.

Başarılı isteklerin sayısı kadar başarısız istek sayısı da önemlidir. Bu istek bolus oranı (demand/delivey) hastanın ağrı düzeyi, PCA'yi anlama düzeyi ve ağrı anksiyete derecesi hakkında bilgi verir.

4 saat veya 1 saatlik limit PCA cihazlarında emniyeti sağlamak için mevcuttur. 1 veya 4 saatlik doz sınırına ulaşıldığında devreye girerler. Bu limitler değiştirilebilir. Ama önce hastanın ağrısının kaynağı dikkatle değerlendirilmelidir.

2.8.5. Hasta Kontrollü Analjezide Komplikasyonlar

Teknik komplikasyonlar

Programa ait komplikasyonlar

- Bolus dozunun çok yüksek ya da düşük ayarlanması
- Kilitli kalma süresinin çok uzun ya da kısa olması
- İlaç konsantrasyonunda yanlış ayarlama
- Bazal infüzyon eklenmesi sırasında hatalar
- Klempli setlerde set klempinin az ya da çok açılması
- Enjektör ya da kartuşlu cihazlarda
- Pompa kilidinin yanlış ayarlanması
- Alarmlara karşı kayıtsız kalınması

Hastaya ait hatalar

- Uygulamanın iyi anlaşılması
- Hastanın bilerek pompa ayarıyla oynaması

Mekanik sorunlar

- Bolus dozun verilmemesi
- Rezervuarlı cihazlarda rezervuarın çatlaması ya da kırılması
- Aletin kendiliğinden kilitlenmesi
- IV kanülün tıkanması, sette king ya da diskonneksiyon oluşması
- Pil bitmesi

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmamız Aralık 2010 ile Mayıs 2011 tarihleri arasında Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji Anabilim Dalı tarafından yürütüldü.

3.1. Hasta Seçimi

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu ile anne adaylarının sözlü ve yazılı izinleri alınarak normal vajinal doğum planlanan ve gebelik patolojisi bulunmayan ASA I - II grubu toplam 90 anne adayı çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya doğumhane ünitesine normal vajinal doğum amacı ile kabul edilen, gebelik yaşı 270 ± 10 gün arasında ve aktif travayda olan, 45'i primer, 45'i multipar olan toplam 90 anne adayı seçildi. Pre-eklampsi, hepato-renal hastalık, opiyoid allerjisi, uzun süre opiyoid kullanımı veya kronik ağrısı olan anne adayları çalışma dışında bırakıldı.

3.2. Preoperatif Dönem

Anne adayları çalışmaya kabul edildikten sonra ağrı (Verbal rating skala (VRS)=sözel ağrı skalası(SAS), sedasyon, hasta konforu skorlaması, postoperatif dönemde kullanılacak infüzyon pompalarının kullanımı ve uygulanacak işlemler hakkında bilgi verildi. Doğumhaneye alınan tüm anne adaylarında ön kol veya el sırtından 20 gauge intraket ile damar yolu açılarak 1-3 ml/kg/saat Ringer Laktat infüzyonuna başlandı. Anne adaylarına çalışma ajanları haricinde premedikasyon için ek ajan uygulanmadı.

3.3. Monitorizasyon

Travay odasına alınan hastalar noninvaziv kan basıncı (NIKB) (Colin press- mate Non Invasive Blood Pressure Monitor ®) dakika kalp atım sayısı, solunum sayıları ve oksijen saturasyonları pulse oksimetre (Mellcor Oxsimax N-600X) ile devamlı olarak takip edildi. Monitorizasyonu takiben sistolik arter basıncı (SAB), diastolik arter basıncı (DAB) ve kalp atım hızı (KAH) bazal değerleri kaydedildi.

3.4. Randomizasyon ve Çalışma Ajanlarının Uygulanması

Olgular rasgele ardışık olarak üç ana gruba ayrıldı. Her grup kendi içinde kullanılacak olan meperidin veya remifentanil uygulanma sırasına göre meperidin (Grup M), bolus remifentanil (Grup B) ve infüzyon + bolus remifentanil (Grup İ) olmak üzere toplam 3 gruba ayrıldı. Buna göre travay sırasında VRS skorları >3 olması ve analjezik talep etmeleri durumunda randomize olarak 1mgr i.m. meperidin veya 0.25 mikrogr/kg i.v. remifentanil yükleme dozları uygulandı. Daha sonra intravenöz HKA de kullanılmak üzere ve 100 ml salin içerisinde 2 miligram=2000 mikrogram olacak şekilde hazırlandı. Böylece 1 ml'sinde 20 mikrogram remifentanil bulunan % 0,02 lik solüsyon elde edilmiş oldu. İntravenöz yoldan HKA yöntemiyle uygulanacak olan bu karışım için HKA cihazı 2 dakika kilitli kalma süresi ve bolus (0,25 mikrogr/kg dozlarda intravenöz hasta kontrollü remifentanil) veya infüzyon+bolus (0,025 mikrogr/kg devamlı infüzyon ve gerektiğinde 0,25 mikrogr/kg bolus dozlarda intravenöz hasta kontrollü remifentanil) uygulama olacak şekilde kuruldu. Remifentanil solüsyonu ve HKA cihazının kurulumu hastanın hangi grupta olduğunu bilmeyen bir anesteziist tarafından hazırlandı.

3.5. Ağrı Tedavi Protokolü

Birinci gruptaki (Grup M) anne adaylarına (n= 30; 15 primipar ve 15 multipar) VRS skorları >3 olması ve analjezik talep etmeleri durumunda 1 mg/kg intramuskuler meperidin uygulandı.

İkinci gruptaki (Grup B) anne adaylarına (n= 30; 15 primipar ve 15 multipar) VRS skorları >3 olması ve analjezik talep etmeleri durumunda 0,25 mikrogr/kg intravenöz remifentanil yükleme dozu sonrasında 2 dk kilitli kalma süresi (maksimum doz limiti olmadan) olacak şekilde 0,25 mikrogr/kg bolus dozlarda intravenöz hasta kontrollü remifentanil (Body Guard 575, Pain Menager Provider) uygulandı.

Üçüncü gruptaki (Grup İ) anne adaylarına (n= 30; 15 primipar ve 15 multipar) VRS skorları >3 olması ve analjezik talep etmeleri durumunda 0,25 mikrogr/kg intravenöz remifentanil yükleme dozu sonrasında, 0,025 mikrogr/kg devamlı infüzyon ve gerektiğinde 2 dk kilitli kalma süresi (maksimum doz limiti olmadan) olacak şekilde 0,25 mikrogr/kg bolus dozlarda intravenöz hasta kontrollü remifentanil (Body Guard 575, Pain Menager Provider) uygulandı.

3.6 Parametrelerin Kaydı

Hasta kontrollü remifentanil uygulaması doğum eylemi sonlanana kadar travay boyunca aynı anesteziyolojist tarafından sürekli yakından takip edilerek sağlandı. Yaş, ağırlık gibi demografik veriler ile gestasyon süresi ve gebelik sayıları kaydedildi. Tüm olgularda sistolik – diyastolik arter basınçları (Colin press- mate Non Invasive Blood Pressure Moniter ®), dakika kalp atım sayısı, solunum sayıları ve oksijen saturasyonları pulse oksimetre (Mellcor Oxsimax N-600X) ile travay süresince devamlı olarak takip edildi. Solunum depresyonu gibi komplikasyonlar için her türlü ekipman (Ambu, laringoskop, tüp, maske gibi) odada hazır bulunduruldu.

3.6.1 Ağrının Değerlendirilmesi

Annelerde ağrı verbal rating skalası (VRS) = sözel ağrı skalası (SAS) ile değerlendirildi. Verbal rating skala, ağrı şiddetinin değerlendirilmesinde yaygın olarak kullanılan yöntemlerden bir tanesidir. VRS sözel olarak 0 ile 10 arasında numaralandırılmış bir skaladır.⁷⁹ Buna göre 0 değeri “ağrı yok” olarak değerlendirilirken 10 “hayal edilebilen” ya da “olabilecek en kötü ağrı” derecesi olarak sınıflandırılır. Buna göre hastalarda ağrı derecesi bu skala kullanılarak sözel iletilmesi istenir.

3.6.2. Sedasyon Düzeyinin Değerlendirilmesi

Annelerde sedasyon düzeyi 5 puanlı sedasyon skoru ile değerlendirildi. Buna göre sedasyon düzeyleri Tablo 4’de gösterildiği gibi derecelendirildi.

Tablo 4. Sedasyon skoru

1. Uyanık
2. Hafif sedasyon
3. Uykuya meyilli
4. Uyuyor, fakat uyandırılabilir
5. Derin uyku, uyandırılmıyor

3.6.3. Postoperatif Hasta Konforunun Değerlendirilmesi

Hasta konfor skalası sözel olarak 0 ile 10 arasında numaralandırılmış bir skaladır.

Buna göre 0 değeri “hasta rahat” olarak değerlendirilirken, 10 derecesi “hasta son derece rahatsız” olarak sınıflandırılır. Hastadan konfor derecesini bu skalayı kullanarak sözel olarak iletmesi istenir. VRS ile hastanın belirlediği rakam ağrı şiddeti hakkında fikir verir ancak hasta konforu hakkında (hastanın ağrı dolayısıyla kendini nasıl hissettiği) net bilgiler vermediği için hasta konforunun değerlendirilmesinde çok kullanılan bir değerlendirme yöntemidir.⁷⁹

Tüm olgularda VRS, hasta konforu ve sedasyonları ile sistolik ve diyastolik kan basınçları, kalp atım hızları, solunum sayıları, oksijen saturasyonları sürekli izlenmesine karşın yalnızca 1. 15., 30., 60., 120. dakikalarda ve doğum anında kaydedildi. Benzer olarak olguların talep edilen ve verilen remifentanil bolus doz sayıları ve toplam kullanılan remifentanil miktarları yalnızca 1., 15., 30., 60., 120. dakikalarda ve doğum anında kaydedildi.

Çalışma süresince anne adayında sistolik arter basıncının 100 mgHg'nin altına düşmesi veya kontrol değere göre % 30 azalması hipotansiyon olarak, kalp atım hızının ise 60 dk'nın altına düşmesi bradikardi olarak kabul edildi. Kan basıncı, bazal değerine yükselineye kadar tekrarlayan dozlarda iv. 10 mg efedrin ve iv. sıvı infüzyonu uygulandı. Ayrıca kalp atım sayısı 50 atım/dk altına düşünce 0.5 mg atropin uygulandı. Hastaların tümüne çalışma süresince intravenöz yoldan uygulanan sıvıların ve ajanların ısısının vücut ısısına yakın olmasına özen gösterildi.

Doğum gerçekleşikten sonra intravenöz hasta kontrollü analjezi sonlandırıldı. Çalışma süresince tüm hastalarda bulantı, üşüme, titreme gibi yan etkiler kaydedildi. Doğan bebeklerde 1. ve 5. dakikalardaki APGAR skorları hangi grupta olduğunu bilmeyen bir yenidoğan uzmanı tarafından kaydedildi.

3.7. İstatistiksel Analiz ve Verilerin Sunumu

Çalışmamızda elde ettiğimiz veriler SPSS paket program (SPSS for Windows 15.0) ile ortalama \pm standart sapma, Mauchly's test of sphericity, Bonferroni testleri kullanılarak istatistiksel olarak değerlendirildi. $p < 0,05$ olması farkın istatistiksel olarak anlamlı göstergesi, $p > 0,05$ ise farkın istatistiksel olarak anlamsız göstergesi olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Gruplar arasında yaş, ağırlık ve gestasyonel süreleri ortalamaları açısından istatistiksel olarak bir fark bulunamadı ($p > 0,05$) (Tablo 5). Primipar ve multipar hastaların demografik verileri ve tekrarlayan analizleri benzer olup gruplar arasında istatistiksel fark tespit edilmedi.

Tablo 5. Grupların yaş, ağırlık ve gestasyonel süre ortalama değerleri

	Grup M	Grup B	Grup İ
Yaş	26,6±4,6	25,4±4,6	25,6±4,6
Gestasyonel süresi (gün)	274±5,5	278±3,6	275,6±3,4
Ağırlık	72,8±9,5	73,9±7,6	74,1±7,0

Grupların 1. dk, 15. dk, 30. dk, 60. dk, 120. dk, doğum anında ve travay süresince ortalama kalp atım hızları (KAH) Tablo 6'de gösterildi.

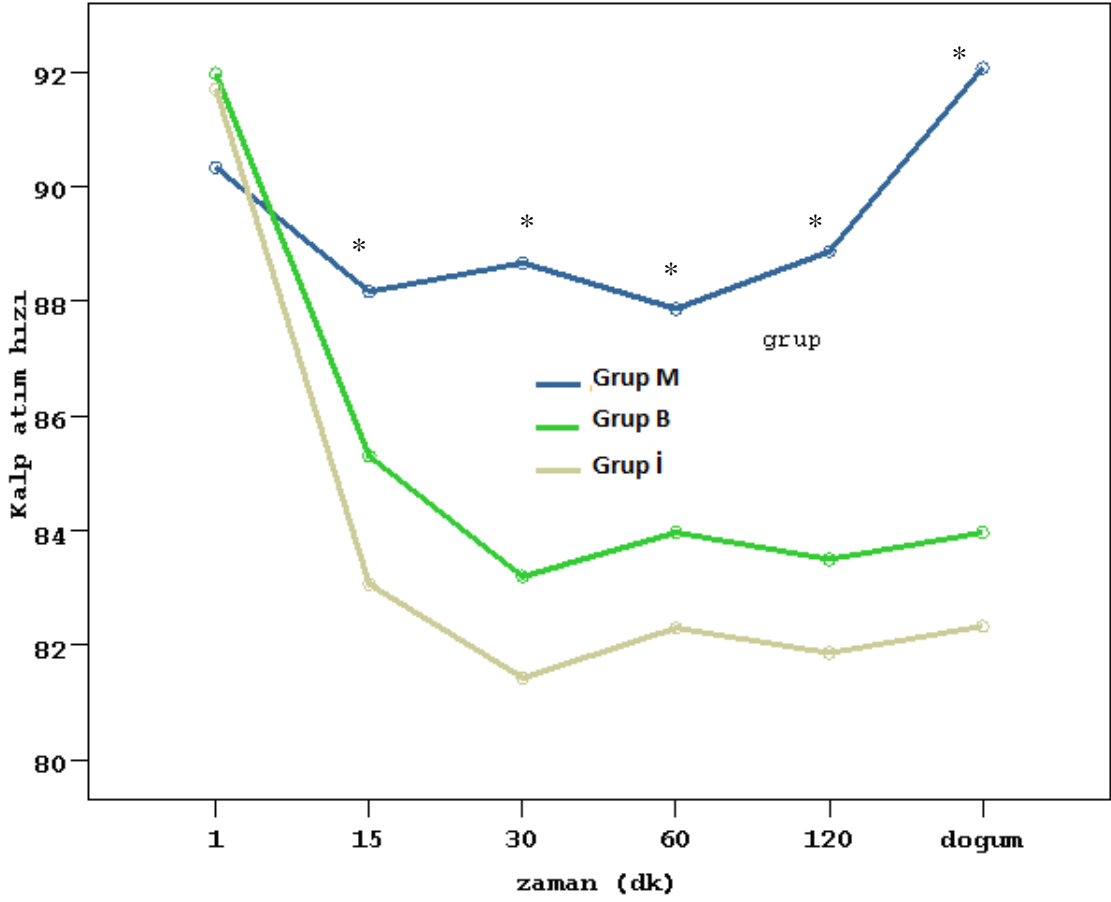
Tablo 6. Grupların ortalama kalp atım hızları (KAH) değerleri

	Grup M	Grup B	Grup İ
1. dk	90,3±11,8	91,9±7,4	91,7±5,9
15. dk	88,1±10,7	85,3±7,0	83,07±6,4
30. dk	88,6±11,2	83,2±6,6	81,43±6,2
60.dk	87,8±9,8	83,9±5,9	82,3±6,1
120. dk	88,8±10,9	83,5±5,0	81,8±5,5
Doğum anında	92,0±12,1*	83,9±6,2	82,3±6,0
Travay süresince ortalama	89,3±1,4*	85,3±1,4	83,7±1,4

* Grup İ ile karşılaştırıldığında ($p < 0,05$)

Grupların 1. dk ortalamaları kalp atım hızları arasındaki istatistiksel olarak fark bulunmadı ($p > 0,05$). Travay süresince ortalama kalp atım hızı Grup M'de ($89,3 \pm 1,4$ dk) Grup İ'e göre ($83,7 \pm 1,4$) istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu ($p < 0,05$). Benzer olarak doğum anında da ortalama kalp atım hızı Grup M'de ($92,0 \pm 12,1$ dk) Grup İ'e göre ($82,3 \pm 6,0$) istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu ($p <$

0,05). Grup M ile Grup B ve Grup B ile Grup İ arasında ortalama kalp atım hızları travay süresince veya doğumda istatistiksel olarak benzerdi ($p > 0,05$). (Şekil 7).



* Grup İ ile karşılaştırıldığında ($p < 0,05$)

Şekil 7. Grupların ortalama kalp atım hızları değerlerinin grafiği

Grupların 1. dk, 15. dk, 30. dk, 60. dk, 120. dk, doğum anında ve travay süresince ortalama sistolik arter basınçları (SAB) Tablo 7’de gösterildi.

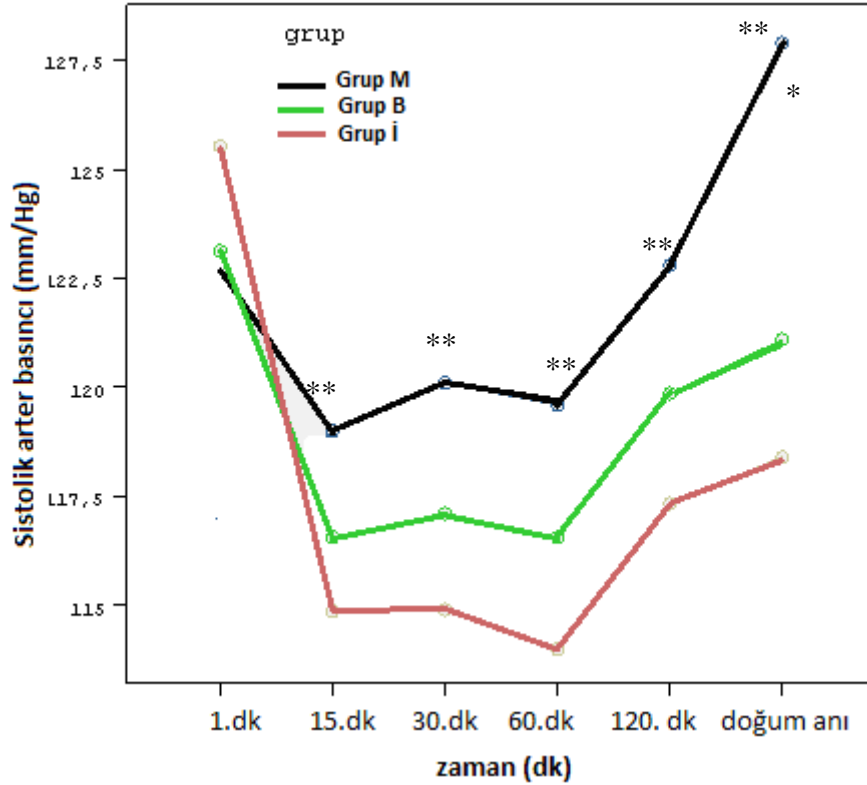
Tablo 7. Grupların ortalama sistolik arter basınçları (SAB) değerleri

	Grup M	Grup B	Grup İ
1. dk	122,8±6,5	123,1±5,5	125±5,6
15. dk	119±8,4	116,5±4,0	114,8±4,2
30. dk	120,1±7,7	117,1±5,5	114,9±5,1
60.dk	119,6±8,5	116,5±6,5	114,0±5,3
120. dk	122,8±7,6	119,8±5,7	117,3±5,5
Doğum anı	127,9±8,2*	121,1±3,1	118,4±3,6
Travay süresince ortalama	121,0±0,9**	119,0±0,9	117,5±0,9

* Grup B ve İ ile karşılaştırıldığında ($p < 0,05$)

** Grup İ ile karşılaştırıldığında ($p < 0,05$)

Grupların 1.dk sistolik ortalama arter basınçları benzer olarak bulundu ($p > 0,05$) (Şekil 8). Doğum anı ortalama SAB'ları Grup M'de $127,9 \pm 8,2$ mmHg Grup B'de $121,1 \pm 3,1$ Grup İ de ise $118,4 \pm 3,6$ mmHg olarak belirlendi. Grup M ile Grup İ arasındaki fark anlamlı bulundu ($p < 0,05$). Travay süresince ortalama SAB'ları Grup M'de $121 \pm 0,9$, Grup B'de $119 \pm 0,9$ ve Grup İ de ise $117,5 \pm 0,9$ mmHg olarak bulundu. Travay süresince ortalama SAB'ları Grup M de Grup İ'ye göre istatistiksel olarak anlamlı dercede yüksek bulundu ($p < 0,05$). Grup B ile Grup İ'nin travay süresince ortalama SAB'ları ve doğum anında SAB'ları arasındaki fark istatistiksel olarak benzer olarak tespit edildi. (Şekil 8).



* Grup B ve İ ile karşılaştırıldığında ($p < 0,05$)

** Grup İ ile karşılaştırıldığında ($p < 0,05$)

Şekil 8. Grupların ortalama sistolik arter basınçları değerleri grafiği

Grupların 1. dk, 15. dk, 30. dk, 60. dk, 120. dk doğum anı ve travay süresince diyastolik arter basınçları tablo 8'de gösterildi. Grupların çalışma periyotlarında, doğum anı ve travay süresince ortalama diyastolik arter basınçları benzer olarak tespit edildi ($p > 0,05$).

Tablo 8. Grupların ortalama diyastolik arter basınçları (DAB) değerleri

	Grup M	Grup B	Grup İ
1. dk	75,4±5,9	77,6±4,2	77,4±4,2
15. dk	76,1±5,5	75,63±3,8	75,0±3,7
30. dk	75,6±5,1	75,6±2,9	74,0±2,9
60. dk	76,5±4,6	76,3±1,6	75,5±2,5
120. dk	76,8±4,8	74,5±3,9	73,8±3,9
Doğum anı	80,3±5,4	76,8±3,1	76,0±4,5
Travay boyunca ortalama	76,8±6,3	76±6,3	75,3±6,3

Grupların 1. dk, 15. dk, 30. dk, 60. dk, 120. dk doğum anı ve travay süresince ortalama solunum sayısı değerleri Tablo 9’de gösterildi.

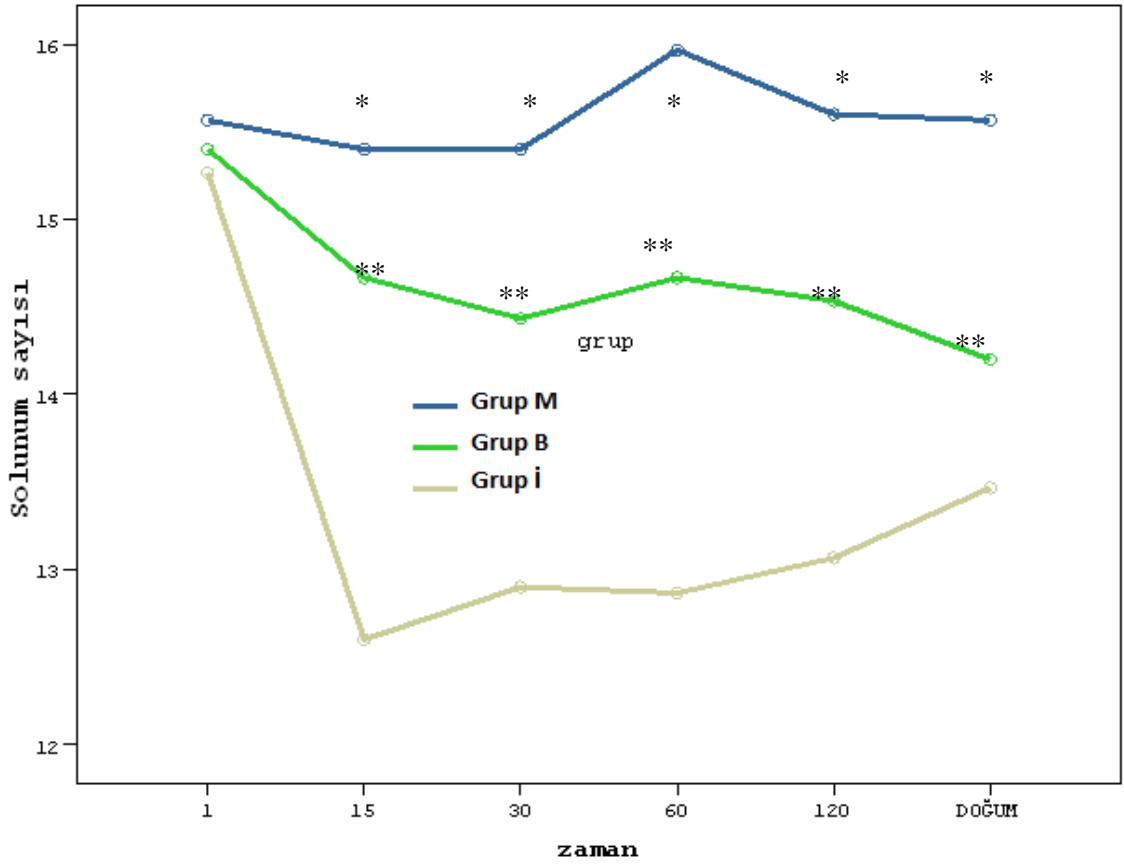
Tablo 9. Grupların ortalama solunum sayısı değerleri

	Grup M	Grup B	Grup İ
1. dk	15,5±0,8	15,4±0,9	15,2±0,9
15. dk	15,4±0,8	14,6±1,1	12,6±1,1
30. dk	15,4±1,1	14,4±0,9	12,9±1,3
60. dk	15,9±1,1	14,6±1,2	12,8±1,3
120. dk	15,6±0,9	14,5±1,1	13,0±1,2
Doğum anı	15,5±1,1*	14,2±0,9**	13,4±1,1
Travay boyunca ortalama	15,5±0,1*	14,6±0,1**	13,3±0,1

* Grup B ve İ ile karşılaştırıldığında ($p < 0,05$)

** Grup İ ile karşılaştırıldığında ($p < 0,05$)

Grupların doğum anı ve travay haricinde tüm çalışma periyotlarında ortalama solunum sayıları benzer olarak belirlendi ($p > 0,05$). Doğum anı ve travay boyunca Grup M ve Grup B de Grup İ’ ye göre ortalama solunum sayılarının istatistiksel olarak önemli derecede daha yüksek olduğu tespit edildi ($p < 0,05$). Yine doğum anı ve travay boyunca Grup M’de Grup B göre ortalama solunum sayılarının istatistiksel olarak önemli derecede daha yüksek olduğu tespit edildi ($p < 0,05$).



* Grup B ve İ ile karşılaştırıldığında ($p < 0,05$)

** Grup İ ile karşılaştırıldığında ($p < 0,05$)

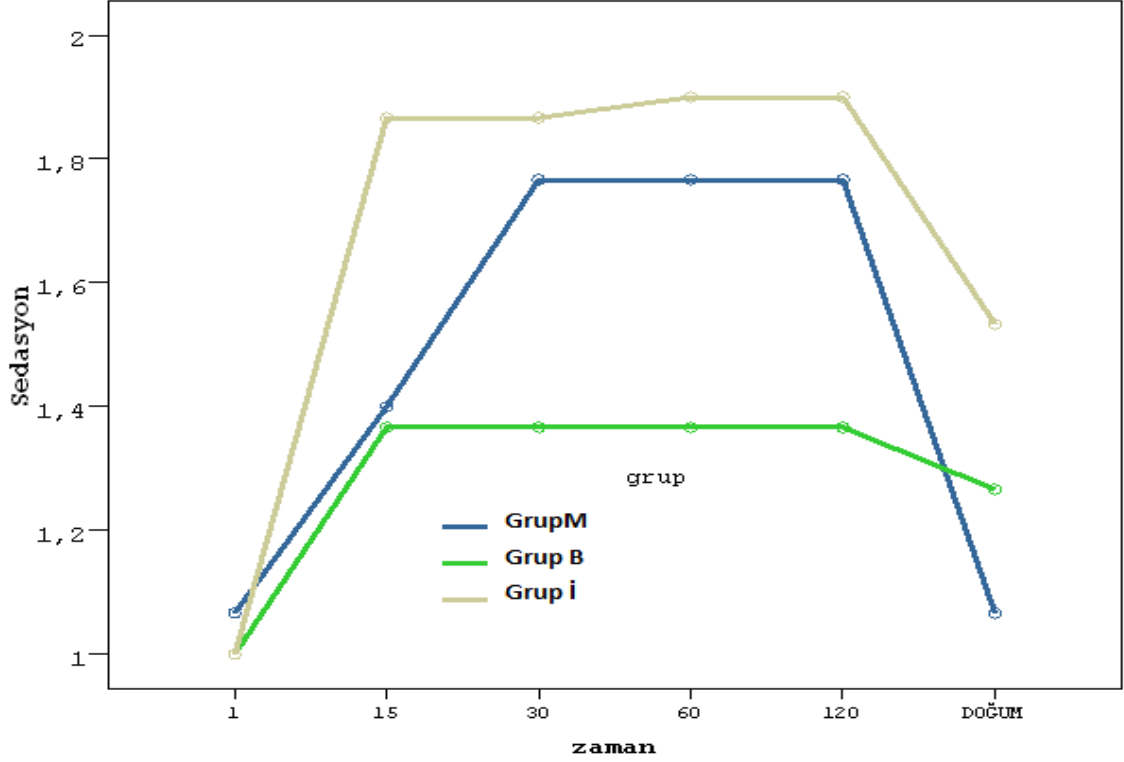
Şekil 9. Grupların ortalama solunum sayısı değerleri grafiği

Grupların 1. dk, 15. dk, 30. dk, 60. dk, 120. dk doğum anı ve travay süresince ortalama sedasyon skorları değerleri Tablo 10'da gösterildi.

Tablo 10. Grupların ortalama sedasyon skorları değerleri

	Grup M	Grup B	Grup İ
1. dk	1,0±0,2	1,0±0	1,0±0
15. dk	1,4±0,6	1,3±0,6	1,8±0,7
30. dk	1,7±0,7	1,3±0,6	1,8±0,7
60.dk	1,7±0,7	1,3±0,6	1,9±0,7
120. dk	1,7±0,7	1,3±0,6	1,9±0,7
Doğum anında	1,0±0,2	1,2±0,4	1,5±0,5
Travay süresince	1,4±0,1	1,2±0,1	1,6±0,1

Grupların tüm çalışma periyotlarında, doğum anı ve travay süresince ortalama sedasyon skorları benzer olarak belirlendi ($p > 0,05$). Doğum anında en düşük sedasyon skoru Grup M’de gözlenmesine karşın gruplar arasında istatistiksel olarak fark tespit edilmedi ($p > 0,05$) (Şekil 10).



Şekil 10. Grupların ortalama sedasyon skorları değerleri grafiği

Grupların 1. dk, 15. dk, 30. dk, 60. dk, 120. dk doğum anı ve travay süresince ortalama VRS skorları Tablo 11’da gösterildi.

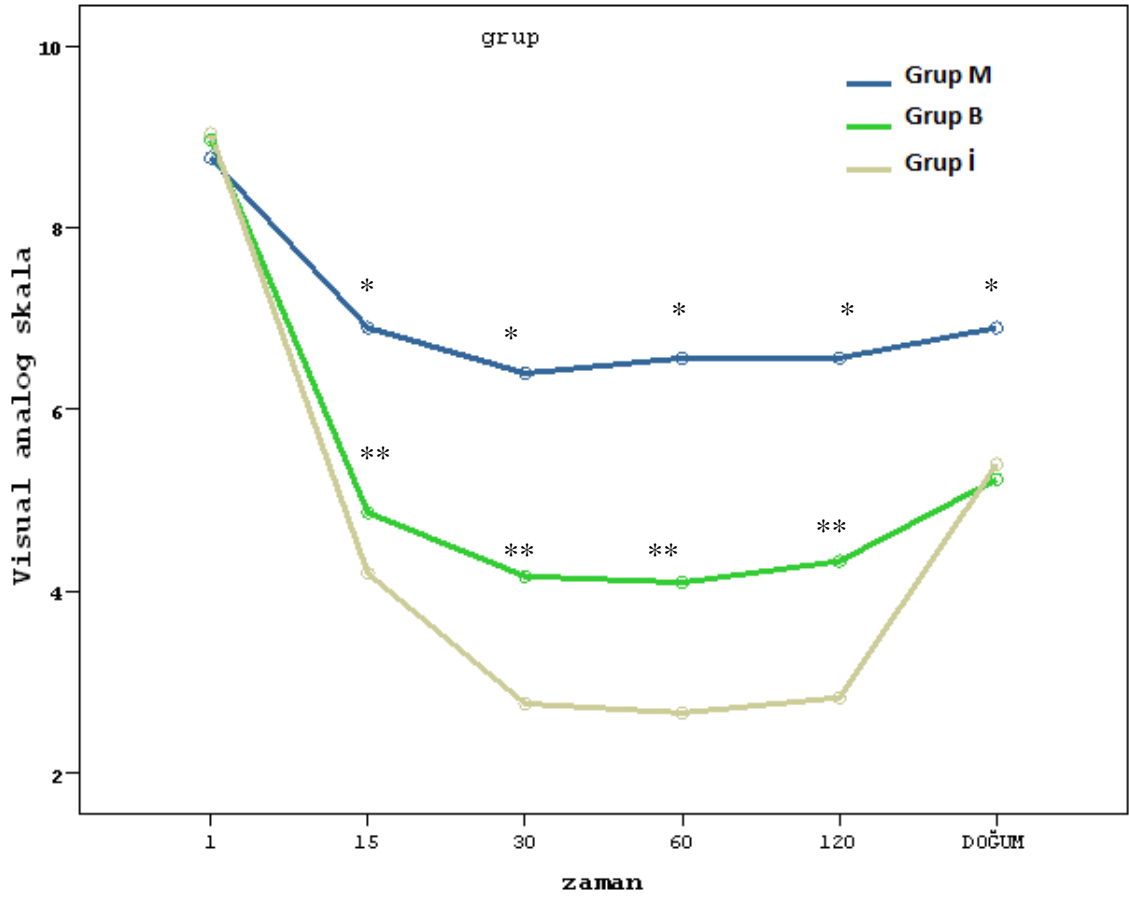
Tablo 11. Grupların ortalama VRS skorları değerleri

	Grup M	Grup B	Grup İ
1. dk	8,7±0,8	8,9±0,8	9,0±0,8
15. dk	6,9±1,0	4,8±0,9	4,2±1,0
30. dk	6,4±1,1	4,1±0,8	2,7±0,6
60.dk	6,4±1,1	4,1±0,8	2,6±0,6
120. dk	6,5±1,1	4,3±0,7	2,8±0,7
Doğum anı	6,9±1,3*	5,2±1,2	5,4±0,8
Travay boyunca ortalama	7,0±0,1*	5,2±0,1**	4,4±0,1

* Grup B ve İ ile karşılaştırıldığında ($p < 0,05$)

** Grup İ ile karşılaştırıldığında ($p < 0,05$)

Grupların doğum anı ve travay haricinde tüm çalışma periyotlarında ortalama VRS skorları benzer olarak belirlendi ($p > 0,05$). Doğum anında ve travay süresince VRS skorlarının grup M de Grup B ve İ ye göre istatistiksel olarak önemli derecede daha yüksek olduğu tespit edildi ($p < 0,05$). Yine travay boyunca VRS skorlarının Grup B’de Grup İ’ye göre istatistiksel olarak önemli derecede daha yüksek olduğu tespit edildi ($p < 0,05$) (Şekil 11).



* Grup B ve İ ile karşılaştırıldığında ($p < 0,05$)

** Grup İ ile karşılaştırıldığında ($p < 0,05$)

Şekil 11. Grupların VRS skorları değerleri grafiği

Grupların 1. dk, 15. dk, 30. dk, 60. dk, 120. dk doğum anı ve travay süresince ortalama hasta konforu skorları (HKS) değerleri Tablo 12’de gösterildi.

Tablo 12. Grupların ortalama hasta konforu skorları (HKS) değerleri

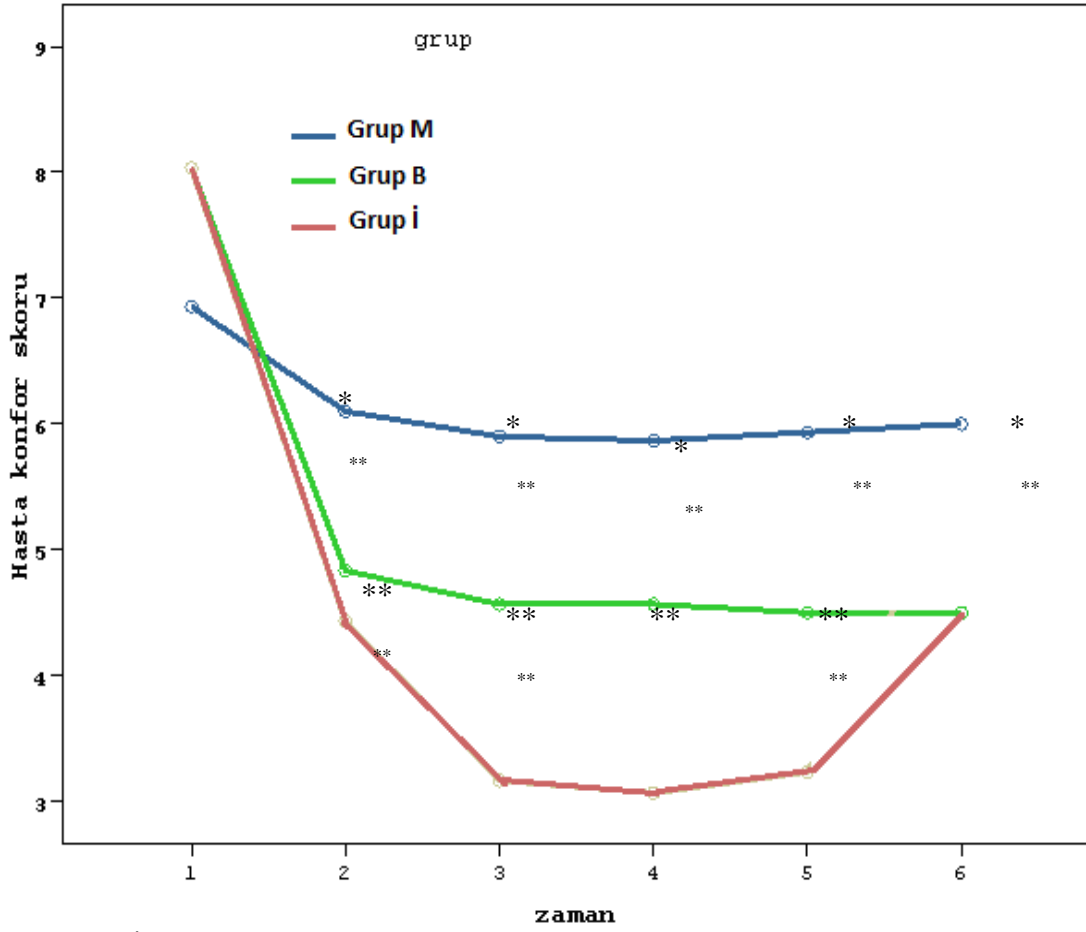
	Grup M	Grup B	Grup İ
1. dk	6,9±1,5	8,0±1,2	8,0±1,2
15. dk	6,1±1,1	4,8±1,1	4,4±1,0
30. dk	5,9±1,3	4,5±1,0	3,1±0,6
60.dk	5,8±1,3	4,5±1,0	3,0±0,7
120. dk	5,9±1,3	4,5±1,0	3,2±0,7
Doğum anı	6,0±1,2	4,5±1,0	4,5±0,9
Travay boyunca ortalama	6,1±0,1*	5,1±0,1	4,4±0,1

* Grup B ile karşılaştırıldığında ($p < 0,05$)

** Grup İ ile karşılaştırıldığında ($p < 0,05$)

Grupların 1. dk hasat konfor skorları arasındaki fark anlamlı değildi ($p > 0,05$).

Grupların doğum anı ve travay haricinde tüm çalışma periyotlarında ortalama hasta konforu skorları (HKS) benzer olarak belirlendi ($p > 0,05$). Doğum anında ve travay süresince HKS'nın grup M de Grup B ve İ ye göre istatistiksel olarak önemli derecede daha yüksek olduğu tespit edildi ($p < 0,05$). Yine travay boyunca HKS'nın Grup B'de Grup İ'ye göre istatistiksel olarak önemli derecede daha yüksek olduğu tespit edildi ($p < 0,05$) (şekil 12).



* Grup B ve İ ile karşılaştırıldığında ($p < 0,05$)

** Grup İ ile karşılaştırıldığında ($p < 0,05$)

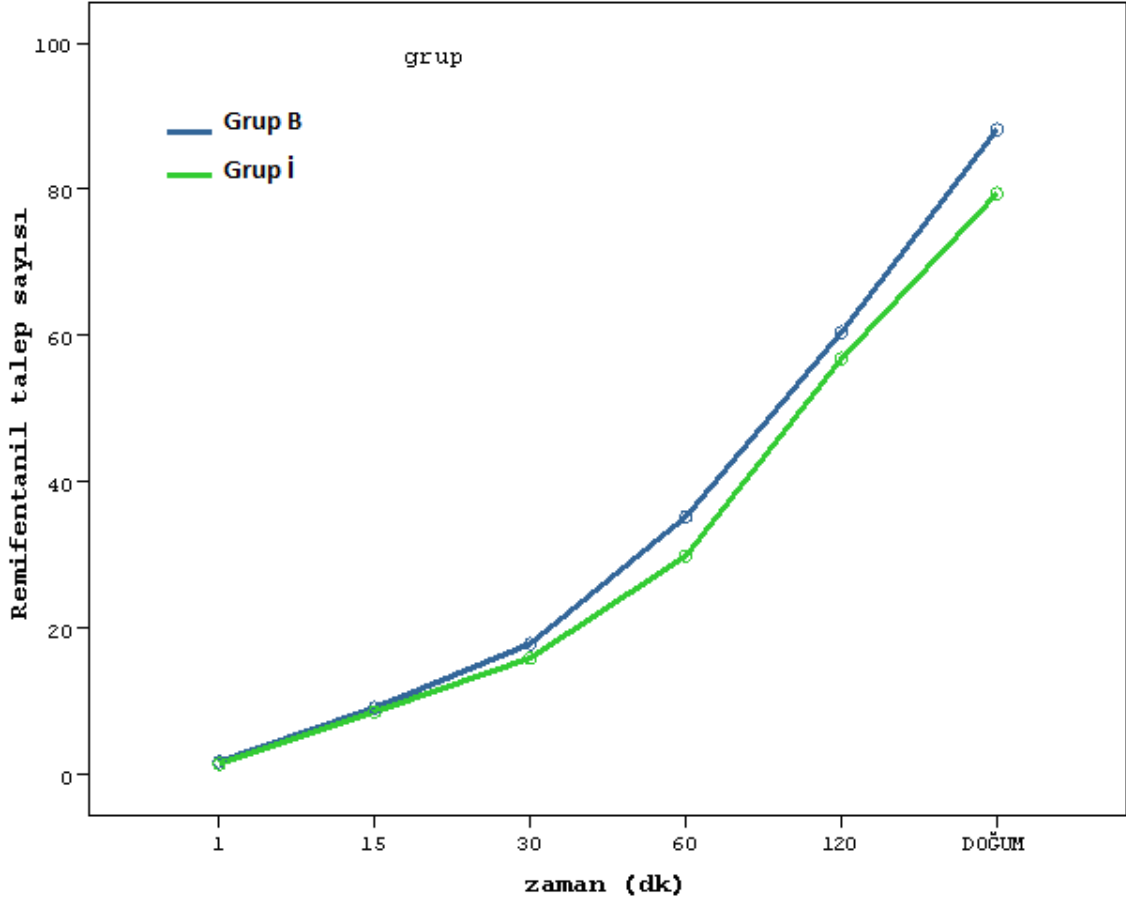
Şekil 12. Grupların ortalama hasta konforu skorları değerlerinin grafiği

Grup B ve Grup İ'nin 1. dk, 15. dk, 30. dk, 60. dk, 120. dk ve doğum anına kadar talep edilen remifentanil bolus doz sayıları tablo 13'de gösterildi (Tablo 13).

Tablo 13. Grup B ve İ'de talep edilen bolus remifentanil sayısı

	Grup B	Grup İ
1. dk	1,8+0,4	1,5+0,5
15. dk	9,1+1,6	8,6+1,4
30. dk	17,9+2,8	15,9+2,1
60. dk	35,2+2,7	29,9+3,1
120. dk	60,47+6,14	56,8+4,4
Doğum anıda	88,1+14,5	79,4+12,1

Doğum anına kadar talep edilen bolus doz sayısı Grup İ'deki hastalarda Grup B'ye göre daha az bulunmasına karşın aradaki fark istatistiksel olarak önemli değildi ($p>0,05$) (Şekil 13).



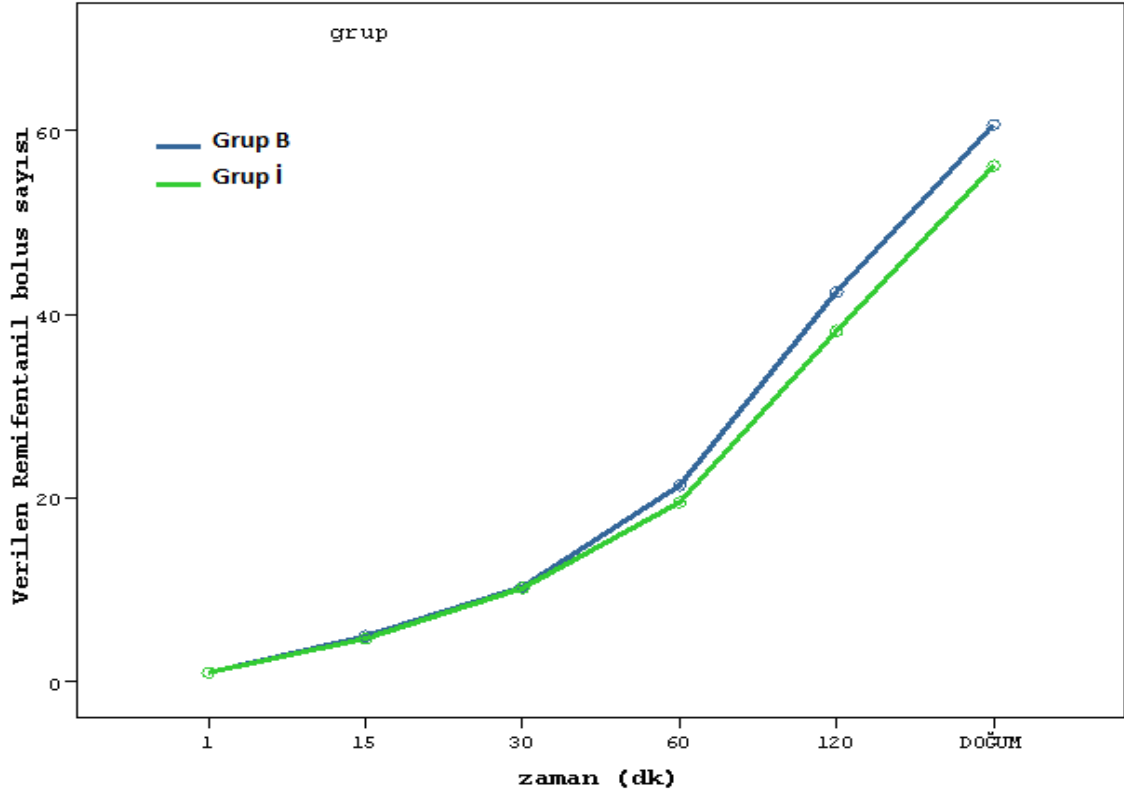
Şekil 13. Grup B ve İ'de talep edilen bolus remifentanil sayısı grafiği

Grup B ve Grup İ'nin 1. dk, 15. dk, 30. dk, 60. dk, 120. dk ve doğum anına kadar verilen remifentanil miktarı tablo 14'de gösterildi (Tablo 13).

Tablo 14. Grup B ve Grup İ'de verilen bolus remifentanil sayısı

	Grup B	Grup İ
1. dk	1,0±0,0	1,0±0,0
15. dk	4,9±0,9	4,7±0,7
30. dk	10,3±1,8	10,2±0,7
60. dk	21,3±3,8	19,5±2,9
120. dk	42,4±7,6	38,2±5,0
Doğum anında	60,63±13,1	56,1±10,3

Doğum anına kadar verilen bolus doz sayısı Grup İ'deki hastalarda Grup B'ye göre daha az bulunmasına karşın aradaki fark istatistiksel olarak önemli değildi ($p>0,05$) (Şekil 14).



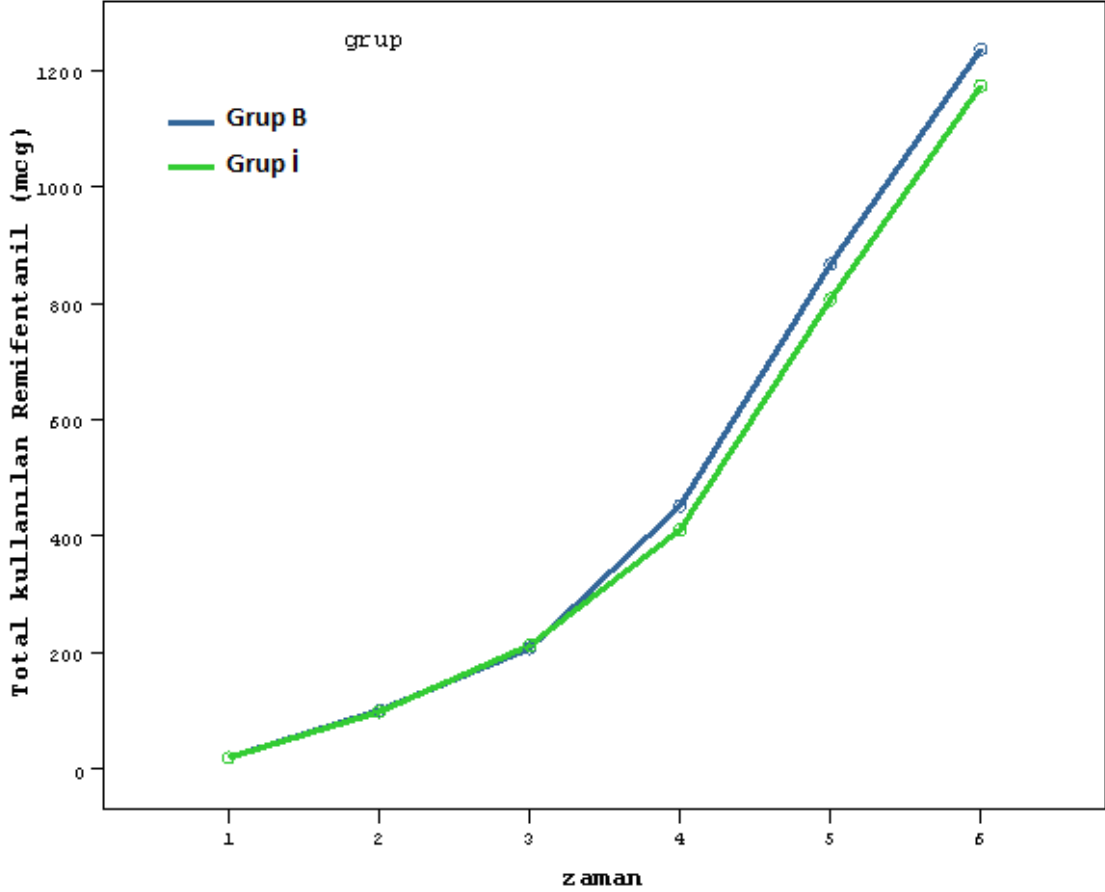
Şekil 14. Grup B ve Grup İ'nin verilen remifentanil bolus sayısı grafiği

Grup B ve Grup İ'nin 1. dk, 15. dk, 30. dk, 60. dk, 120. dk ve doğum anına kadar toplam verilen (Bolus veya bolus+infüzyon) remifentanil miktarları Tablo14'de gösterildi (Tablo 15, Şekil 14).

Tablo 15. Grup B ve Grup İ'de toplam verilen remifentanil miktarı (mikrogram)

	Grup B	Grup İ
1. dk	20,1+1,6	20,1+1,6
15. dk	100,8+17,5	98,5+14,1
30. dk	207,7+38,3	212,6+31,3
60.dk	452,3+71,1	411,2+59,5
120. dk	866,7+147,8	806,7+107,7
Doğum anına kadar	1236,4+273,2	1173,6+215,5

Doğum anına kadar verilen total remifentanil miktarı Grup İ'deki hastalarda Grup B'ye göre daha az bulunmasına karşın aradaki fark istatistiksel olarak önemli olmadığı tespit edildi ($p>0,05$) (Şekil 15).



Şekil 15. Grup B ve Grup İ'nin toplam kullanılan remifentanil grafiği

Yenidoğanın değerlendirilen 1. ve 5. Dk APGAR skorları; grup M'de 1. dk'da $8,0 \pm 0,2$, 5. dk'da $9,0 \pm 0,2$, grup B'de 1. dk'da $8,0 \pm 0,4$, 5. dk'da $9,1 \pm 0,3$ ve grup İ'de 1. dk'da $8,0 \pm 0,5$, 5. dk'da ise $9,2 \pm 0,4$ olarak bulundu. Yenidoğanın değerlendirilen 1. ve 5. Dk APGAR skorları gruplar arasında önemli farklılık göstermedi ($p > 0,05$) (Tablo 16).

Tablo 16. Grupların 1. ve 5. dk. APGAR skorları ortalamaları

APGAR Skorları	Grup M	Grup B	Grup İ
APGAR 1. dk	$8,0 \pm 0,2$	$8,0 \pm 0,4$	$8,0 \pm 0,5$
APGAR 5. dk	$9,0 \pm 0,2$	$9,1 \pm 0,3$	$9,2 \pm 0,4$

Yenidoğanların hiçbirinde solunum depresyonu tespit edilmedi ve opiyoid antagonisti (naloksan) ihtiyacı olmadı. Çalışmaya alınan anne adaylarının hiçbirisinde hipotansiyon(uygulama süresince sistolik kan basınçlarında 100 mmHg'nin altına düşüş veya giriş değerlerine göre % 30'a ulaşan azalma), bradikardi (kalp atım hızları 60 dk'nın altına inmesi) bulantı ve kusma gibi yan etkiler gözlenmedi. Çalışma süresince tüm olgularda oksijen saturasyonu % 96'nın üzerinde seyretti.

5. TARTIŞMA

Doğum eylemi bugün bilinen ve tanımlanan en şiddetli ağrı kaynaklarından biridir.¹ Ağrısız doğum uygulamalarında amaç; doğum ağrısını anne adayının kabul ettiği, anne ve fetusa mümkün ise yan etkileri olmayan veya en az yan etkilere neden olan ilaç veya yöntemlerle gidermektir. Uygulanacak yöntem mevcut olanaklara, uygulayıcının deneyimine ve anne adaylarının isteğine göre değişiklik gösterir.

Günümüzde ağrısız doğum uygulamaları çeşitli farmakolojik ve non-farmakolojik yöntemler ile sağlanmaktadır. Epidural analjezi bu amaçla en sık kullanılan, en etkin yöntemlerden biridir.^{4,5} Ancak anne adayının rejyonel analjezi yöntemlerini kabul etmemesi veya girişimin kanama diyatezi veya enfeksiyon gibi kontrendike olduğu durumlarda hasta kontrollü intravenöz (i.v) analjezi uygulanması alternatif bir yöntem olabilir. Jones ve arkadaşlarının yaptığı trombositopenik 3 primipar olguyu içeren bir çalışmada 2-3 dk kilitli kalma süresi ile 40, 50 ve 75 mikrogr bolus doz i.v. hasta kontrollü remifentanil uygulamasını karşılaştırmış ve travay süresince 3 olguda da ağrının azaldığını ancak en başarılı uygulamanın 50 mikrogr bolus doz ile sağlandığı kanaatine varmışlardır.⁸⁰ Yine Thurlow ve arkadaşlarının yaptıkları trombositopenisi olan 2 primipar olguyu içeren çalışmada, bazal infüzyon olmaksızın 20 mgr ile 3 dakika kilitli kalma süresi olacak şekilde hasta kontrollü i.v. remifentanil kullanmışlar ve doğum sonrasında anne adaylarında etkin bir analjezi sağlandığını bildirmişlerdir.⁸¹ Roelants ve arkadaşları koagülasyon veya enfeksiyon problemi nedeniyle epidural analjezi uygulanamayan hastalarda 5 dakika kilitli kalma süresiyle 0,25 mikrogr/kg bolus dozlara uygulanan remifentanil 0,05 mikrogr/kg/dk hızında devamlı infüzyon eklemişlerdir. Tüm hastalarda etkin bir analjezi sağlarken uyandırılabilir bir sedasyon geliştiğini gözlemlemişler ve epidural analjezinin kontrendike olduğu hastalarda kullanılabilir bir yöntem olduğunu bildirmişlerdir.⁸² Roelants ve arkadaşları ise epidural analjezinin kontrendike olduğu 6 farklı paritedeki olguyu içeren çalışmalarında 50 mikrogr i.v. remifentanil yükleme dozunu takiben 0,05 mikrogr/kg/dk bazal infüzyon ve 25 mikrogr bolus doz uygulamasını 5 dakika kilitli kalma süresi ile anne adaylarına uygulanmışlardır. Tüm olguların açıklıkları 10 cm ve silinmeleri % 100 olunca remifentanil infüzyonu sonlandırılmış. Anne adayları uterus kontraksiyonları sırasında orta derecede ağrı hissettiklerini ifade etmişlerdir. Sonuç olarak yaptıkları çalışmanın

benzer çalışmaların aksine hasta kontrollü remifentanil uygulamasının etkin bir analjezi oluşturduğunu ve epidural analjeziye alternatif bir yöntem olabileceğini öne sürmüşlerdir.⁸²

Fizyolojik bir travayda uterus kasılmaları doğumun ilerleyen döneminde (2. evrede) 1 – 1,5 dakika sürebileceği gibi, bu kasılmalar arasındaki süre 1 dakikanın altına düşebilir. Bu nedenle doğum analjezisinde sistemik olarak kullanılacak ajan hızlı etki başlangıçlı, kasılmalar sırasında yeterli analjezi sağlayabilen, hızla metabolize olarak kümülatif etki göstermeyen ve fetüsta yan etki oluşturmayan özelliklere sahip olması gerekmektedir. Bu anlamda diğer opiyoid ve non-opiyoid ajanlarla kıyaslandığında remifentanil belirgin avantajlara sahiptir. Opiyoidler arasında hızlı etki başlangıcı ve hızlı metabolize olabilme özelliği ile yan etki oluşturmadan etkin bir analjezi elde edilebilir. Yaklaşık 60-80 saniye içerisinde maksimal analjezik etki oluşturabilir.⁸³ Koşullara duyarlı yarılanma ömrü yaklaşık 3-5 dakika olup remifentanil infüzyonu sonrası kümülatif bir etki görülmemektedir.^{68,72} Kardiyovasküler sistem yan etkileri fentanil'e benzer.⁸³ Aynı zamanda organdan bağımsız doku esterazları ile metabolize edilişi organ yetmezlikli olgularda da kullanılabilme özelliği sağlamaktadır.⁸²

Doğum analjezisinde; hasta kontrollü analjezi yöntemi ile remifentanil kullanımına ait sınırlı literatür bilgisi mevcuttur. Yapılan çalışmalar genellikle sınırlı sayıda, ön çalışma niteliğinde ve rejyonel analjezi uygulanamayan gebeleri içermektedir. Çalışmamızda aktif travaydaki anne adaylarında analjezi sağlamak amacıyla iv. farklı iki hasta kontrollü remifentanil yönteminin (bolus, bolus+infüzyon) intramuskuler meperidin uygulamasıyla karşılaştırılması amaçlandı. Hasta kontrollü analjezi yöntemiyle i.v. remifentanil uyguladığımız hastalarda i.m. meperidin uyguladığımız hastalara göre daha etkin analjezi ve hasta konforunun sağlandığı ancak sedasyon skorlarının ve yan etkilerin benzer olduğu belirlendi. İki remifentanil grubu arasında ise infüzyon + bolus remifentanil uyguladığımız grup I'de yalnızca bolus remifentanil uyguladığımız grup B'ye göre travay süresince sedasyon skorlarının benzer olduğu, daha etkin analjezi ve hasta konforu sağlandığı ancak doğum anında analjezi, sedasyon ve hasta konforunun iki grup arasında benzer olduğu tespit edildi.

Douma ve arkadaşları doğum analjezisi için hasta kontrollü remifentanil, fentanil ve meperidini karşılaştırdıkları çalışmalarında hasta kontrollü remifentanilin hasta kontrollü fentanil ve meperidinden yalnızca tedavinin ilk birinci saatinde daha etkin bir

analjezi sağladığını ancak tedavi başladıktan 3. saat sonra ağrı skorlarının tedavi öncesi değerlere döndüğünü bildirmişlerdir.⁸⁴

Meperidin uygulamasına göre remifentanil gruplarında daha etkin ve konforlu analjezi sağladığımız çalışmamız; meperidine göre önemli derecede daha etkin analjezi sağlayan remifentanil uygulamalarının karşılaştırıldığı Volikas ve Male, Evron ve arkadaşlarının çalışmalarıyla uyumludur.^{85,86}

Douma ve arkadaşları bu çalışmada 3 saat sonra ağrı skorlarının tedavi öncesi değerlere dönüşünü ilaçların etkisiz olmasından değil doğum süresi arttıkça ağrı skorlarının da artmasına bağlamaktadırlar.⁸⁴

Çalışmamızda grupların doğum anı ve travay haricinde tüm çalışma periyotlarında ortalama VRS skorları benzer olarak belirlendi. Doğum anında ve travay süresince VRS skorlarının grup M de Grup B ve İ ye göre ve travay süresince ise Grup B’de Grup İ’ye göre istatistiksel olarak önemli derecede daha yüksek olduğu tespit edildi. Bu anlamda çalışmamızda benzer olarak travay süresince ağrı skorlarının tedricen azaldığını ancak doğum sırasında yeniden arttığını gözlemledik. Doğumda ağrı skorlarındaki bu artışın doğum ilerledikçe ağrı şiddetindeki artışa paralel seyrettiğini düşündürdü. Bu anlamda doğum anında kullanılacak olan analjezik ajanın doze edilmesi çok önemlidir. Verilen doz çok düşük ise yeterli analjezi elde edilemez ve hastanın yöntem güveni azalır aksine yüksek olursa ajana bağlı yan etkiler ortaya çıkar.⁸⁰ Yüksek bolus doz uygulanmasında ise doğum sırasında annede solunum depresyonu ve sedasyon, neonatlarda ise solunum depresyonu ve kalp atım hızında azalma izlenebilir. Bu nedenle birçok çalışmada hasta kontrollü remifentanil kullanılan gebelerde solunumun yakından takip edilerek anne adaylarının monitorize edilmesi gerektiği bildirilmektedir. Biz de çalışmamızda tüm olguları HKA uygulaması sırasında devamlı monitoriz ederek yakından takip ettik.

Böyle bir komplikasyon gelişmesi durumunda remifentanilin farmakokinetik özellikleri göze alındığında bu ajanın majör yan etkileri ortaya çıksa dahi anne ve yenidoğan için uzun süreli yoğun bir tedavi gerekmeyecektir.⁸² Thurlow ve arkadaşları hasta kontrollü i.v. remifentanil ile intramusküler meperidini karşılaştırdıkları bir çalışmada 60. dk VAS değerini meperidin için 7,2 cm remifentanil için ise 4,8 cm olarak bildirmişlerdir. Aynı şekilde 2. saatte ortalama VAS değerlerini meperidin için 8,2 cm remifentanil için 6,6 cm tespit etmişlerdir. Sonuçta hasta kontrollü i.v.

remifentanilin intramuskular meperidinden daha etkin analjezi sağladığını ancak remifentanilin solunum depresyonu etkisi açısından devamlı monitörizasyonun sağlanması gerektiğini savunmuşlardır.⁸⁷ İki farklı hasta kontrollü remifentanil yöntemini (bolus, bolus+infüzyon) intramuskuler meperidin uygulamasıyla karşılaştırdığımız çalışmamızda Thurlow ve arkadaşlarının çalışmalarına benzer olarak i.v. remifentanil uyguladığımız hastalarda i.m. meperidin uyguladığımız hastalara göre daha etkin analjezi ve hasta konforunun sağlandığı belirlendi. Blair ve arkadaşları doğum için hasta kontrollü analjide petidin ile remifentanilin etkilerin araştırdıkları bir çalışmada 20 olguya 40 mikrogram remifentanil'i 2 dk kilitli kalma süresiyle kullanmışlar ve 15 mgr petidini 10 dk kilitli kalma süresiyle karşılaştırmışlardır. Ortalama ağrı skorları benzer iken hasta memnuniyetinin remifentanil grubunda daha iyi olduğu, maternal arterial oksijen saturasyonunun benzer bulunduğu ancak 30. dakikadaki nöroadaptif kapasite skorunun remifentanil grubunda daha yüksek olduğu bildirilmiştir.⁸⁸ 1 mgr/kg IM meperidin uyguladığımız grup M ile 0,25 mikrogram/kg remifentanili 2 dk kilitli kalma süresiyle uyguladığımız grup B'yi karşılaştırdığımız çalışmamızda ağrı skorları grup B ve İ'de anlamlı derece de düşük bulunurken, oksijen saturasyon değerlerinin Blair ve arkadaşlarının çalışmalarına benzer olarak remifentanil ve meperidin gruplarında benzer bulundu. Olofsson ve arkadaşları ise doğum analjesisinde petidinin etkinliğini inceledikleri çalışmalarında; aslında meperidinin analjeziden çok, sağladığı sedasyon ile doğuma katkıda bulduklarını iddia etmişlerdir. Ayrıca petidin uygulanma süresinin önemli olduğunu ve doğuma yakın uygulamanın neonatal yan etkilere neden olabileceğini bildirmişlerdir.⁸⁹ Bu anlamda çalışmamızda meperidine göre hasta kontrollü remifentanil ile elde ettiğimiz analjezi kalitesinin daha iyi bulunması Olofsson ve arkadaşlarının çalışması ile uyumludur.

Hasta kontrollü analjezi uygulamalarında analjezik ajan yalnızca infüzyon, yalnızca bolus veya hem bolus hem de infüzyon şeklinde uygulanabilir. Ancak hangi yöntemin en etkin analjeziyi sağlarken en az yan etkiye neden olacağı konusunda fikir birliği yoktur. D'onofrio ve arkadaşlarının 205 gebe üzerinde hasta kontrollü i.v. remifentanilin etkinliğini ve güvenliğini araştırdığı bir çalışmada, remifentanilin bazal infüzyon hızını 0,025 mikrogram/kg/dk olarak başlayıp kademeli olarak 0,15 mikrogram/kg/dk'ya kadar yükseltmişlerdir. İnfüzyon öncesi ortalama VAS değerleri $9,4 \pm 1,2$ iken infüzyon başladıktan sonraki 5. dakikada $5,1 \pm 0,4$ cm'ye, 30. dk'da ise

3,6±1,5 cm'ye düştüğünü ancak yüksek dozlarda solunum depresyonu geliştiğini bildirmişlerdir. Sonuç olarak doğum analjezisinde sabit bir remifentanil dozunun devamlı uygulanmasının doz eksikliği veya yetersiz analjeziye neden olabileceğini daha yüksek dozların ise maternal oksijen saturasyonunda düşmeye neden olabileceğini belirtmişlerdir⁹⁰. Adeyemi ve arkadaşları ise doğum analjezisi için 4 olguda 5 dakika kilitli kalma süresi ile i.v. yalnızca bolus 0,25 mikrogram/kg dozunda remifentanil kullanmışlardır. Analjezinin yetersiz olması durumunda remifentanilin bolus dozu 0,5 mikrogram/kg dozuna kadar yükseltilmiştir. İhtiyaç durumunda (ağrılı uterus kontraksiyonları esnasında) ek olarak eşlik eden anesteziist tarafından 0,125 mikrogram/kg dozunda remifentanil kullanımına izin verilmiştir. Tüm tedavi protokolüne karşın bu olgularda yeterli analjezi sağlanamamış ancak yan etkilerin artması nedeniyle mevcut protokolün doğum analjezisi için uygun olmadığı kanısına varmışlardır.⁹¹

Doğumda analjezi amacıyla uygulanan hasta kontrollü analjezi uygulamalarındaki bir diğer tartışma bolus uygulamalara devamlı infüzyon uygulamasının ilavesinin faydalı olup olmayacağı konusudur.^{80,91,92} Balki ve arkadaşları 20 hasta üzerinde yaptıkları bir çalışmada iki farklı hasta kontrollü i.v. remifentanil uygulamasını karşılaştırmışlardır. Birinci gruba sabit 2 dk kilitli kalma süreli 0,25 mikrogram/kg bolus dozlarına ek olarak 0,025 mikrogram/kg/dk infüzyon başlamış ve infüzyon dozunu kademeli olarak 0,05, 0,075 ve 0,1 mikrogram/kg/dk'ya yükseltmişlerdir. İkinci gruba 0,025 mikrogram/kg/dk sabit infüzyon dozuna ek olarak 0,25 mikrogram/kg bolus dozlar uygulamış ve bolus dozlar kademeli olarak 0,5, 0,75 ve 1 mikrogram/kg'a kadar yükseltilmiştir. Ağrı skorları ve hasta memnuniyeti her iki grupta benzer bulunurken ikinci grupta yan etkilerin daha çok olduğu gözlemlenmiştir. Blair ve arkadaşları ise değişik paritedeki 21 anne adayını içeren çalışmalarında doğum analjezisi için 2 dk kilitli kalma süresi ile artan bolus dozlarda (0,25 – 1 mikrogram/kg) veya bazal infüzyon (0,025 – 0,05 mikrogram/kg/dk) eklenerek i.v. remifentanil uygulamalarını karşılaştırmışlardır. Başlangıç ağrı skorlarına göre olguların % 90'ında (21 hastanın 19'unda) ağrı skorlarında (VAS) anlamlı bir azalma elde edildiği, bazal infüzyon uygulamadan 0,25 – 0,5 mikrogram/kg bolus doz ve 2 dakika kilitli kalma süreli hasta kontrollü intravenöz remifentanil uygulamasının güvenli ve etki bir yöntem olduğunu, özellikle devamlı infüzyon ilave edilen olgularda daha fazla bir analjezi elde etmeden olgularda sedasyon skorunun yükseldiğini ve respiratuar depresyonu artırdığını

bildirmişlerdir. Sonuçta bazal infuzyon uygulamadan 0,25 – 0,5 mikrogr/kg bolus doz ve 2 dakika kilitli kalma süreli hasta kontrollü intravenöz remifentanil uygulamasının tek başına % 73 multipar olgularda tek başına etkin olduğunu bildirmişlerdir.⁹²

Opiyoid kullanımında doza bağlı olarak yan etkiler ortaya çıkar. Bu anlamda etkin analjezi sağlarken yan etkilerin ortaya çıkmayacağı dozları belirlemek çok önemlidir. Doğum analjezisi için remifentanilin kullanıldığı çalışmalarda bu amaca hizmet edecek doz aralığının 0.25 ile 0.5 mikrogr/kg doz aralığı arasında olduğu bildirilmiştir.⁹²

Blair ve arkadaşları bazal infuzyon uygulamadan 0,25 – 0,5 mikrogr/kg bolus doz ve 2 dakika kilitli kalma süreli hasta kontrollü intravenöz remifentanil uygulamasının etkin analjezi yöntemi olduğunu bildirmiştir.⁸⁸ Bu nedenle çalışmamızda seçtiğimiz remifentanil dozları Blair ve arkadaşlarının önerdiği aralıklarda kullanılmıştır.⁹²

Doğumda analjezi amacıyla hangi ajan kullanılırsa kullanılsın hekim ve annelerin önemli endişelerinden birisi de kullanılan ilacın plasenta yoluyla fetusa geçerek onu etkilemesidir. Volikas ve arkadaşları 50 gebe üzerinde yaptıkları çalışmalarında hasta kontrollü 0,5 mikrogr/kg bolus dozlarda i.v. remifentanili 2 dakika kilitli kalma süresiyle kullanmışlardır. Anne adaylarında ağrı skorlarının anlamlı şekilde düştüğünü, kardiyovasküler ve respiratuar yan etkilerin gözlenmediğini bildirmişlerdir. Neonatlarda 1. ve 5. dakikaki APGAR skor ortalamalarının 9 olduğunu belirlemişlerdir. Sonuç olarak kullanılan dozlarda hasta kontrollü i.v. remifentanil'in anne ve fetusa minimal yan etki oluşturduğunu ayrıca remifentanilin plasentayı geçtiğini ancak metabolizma ve redistribüsyonunun fetusta çok hızlı olduğunu gözlemlemişlerdir.⁹³ Kan ve arkadaşlarının sezaryen olgularında remifentanilin plasental geçişini ve neonatal etkilerini araştırdıkları çalışmada, epidural anestezi ile sezaryene alınan gebelere cilt insizyonundan 15 dakika önce 0,1 µg/kg/dk dozunda intravenöz remifentanil infüzyonu uygulamışlardır. Remifentanilin plasental hızla geçerek özellikle ağrılı uyarının olmadığı dönemlerde uygulanan remifentanilin anne sedasyon skorunu arttırdığını gözlemişlerdir. Buna karşın fetal metabolizmanın ve redistribüsyonunun da hızlı olması nedeniyle annede sedasyon ve resepiratuar değişiklikler izlenmesine karşın neonatal yan etkilerin gözlenmediğini bildirmişlerdir.⁹⁴ Çalışmamızda kullandığımız remifentanil bolus ve infuzyon dozları sabit tutuldu ve üç gruptaki anne adaylarında sedasyon skorları ve oksijen saturasyon değerleri % 96'nın üzerinde olduğu gözlemlendi.

Thurlow ve arkadaşları trombositopeli 2 primipar olguyu içeren ve bazal infüzyon olmadan 20 µg i.v. remifentanili 3 dakika kilitli kalma süresi içerisinde uyguladıkları çalışmalarında⁸⁷; Jones ve arkadaşları trombositopenik 3 primipar olguyu içeren ve bazal infüzyon olmadan 2-3/dk kilitli kalma süresi ile 40 µg, 50 µg ve 75 µg i.v. bolus hasta kontrollü remifentanil uyguladıkları çalışmalarında⁸⁰ ve Roelants ile arkadaşlarının 50 µg i.v. remifentanil yükleme dozunu takiben 5 dakika kilitli kalma süreli 0,05 µg/kg/dk bazal infüzyon + 25 µg bolus doz uyguladıkları çalışmalarında,⁸² yenidoğanların 1. ve 5. dakikadaki APGAR skorlarında bir düşüş gözlemediklerini belirtmişlerdir. Yukarıdaki çalışmalardaki dozlara benzer oranlarda remifentanil kullandığımız çalışmamızda, yenidoğanın değerlendirilen 1. ve 5. Dk APGAR skorları gruplar arasında önemli farklılık göstermedi.

6. SONUÇ

Doğum analjezisi için anne adaylarının ağrı tedavisinde hasta kontrollü analjezi yöntemiyle uyguladığımız i.v. remifentanilin i.m. meperidin uygulanan anne adaylarına göre benzer sedasyon ve yan etki profili ile daha etkin bir analjezi ve hasta konforu sağladığı kanısına varıldı. İnfüzyon + bolus remifentanil uyguladığımız grup İ'de yalnızca bolus remifentanil uyguladığımız grup B'ye göre doğum anında benzer analjezi, sedasyon ve hasta konforu sağlamasına karşın travay süresince daha etkin analjezi ve hasta konforu sağladığı kanısına varıldı.

Sonuç olarak rejyonel analjeziyi kabul etmeyen ya da kontrendike olduğu bilinen olgularda doğum analjezisi için i.v. hasta kontrollü remifentanil i.m. meperidine göre daha fazla yan etkilere neden olmadan daha etkin ve konforlu analjezi sağlaması nedeniyle doğum analjezisinde tercih edilebileceği kanısına varıldı.

7. KAYNAKLAR

1. **Vincent RD, Chesnut HD.** Analgesia during labor. In: Brown DL. *Regional Anesthesia and Analgesia*, 2th edition, Philadelphia, **1996**; 588-608.
2. **Thorp JA, Hu DH.** The effect of ntrapartum epidural analgesia on nulliparous labour: A randomized, controlled, prospective trial, *Am J Obstet Gynecol*, **1993**: 169-851-8.
3. **Glosten B.** Epidural and Spinal Analgesia/Anesthesia; Local Anesthetic Techniques. In: Chestnut DH *Obstetric Anesthesia*. 2nd Ed, Missouri: West Line Industrial Drive, **1999**; 360-386.
4. **Hinova A, Fernando R.** Systemic remifentanil for labor analgesia. *Anesth Analg* **2009**;109: 1925-9.
5. **Volmanen P, Sarvela J, Akurel EI.** Intravenous remifentanil vs.epidural levobupivacaine with fentanyl for pain relief in early labour: a randomised, controlled, double-blinded study. *Acta Anaesthesiol Scand* **2008**; 52:249-55.
6. **Erdine S.** Ağrı, İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri, **2007**:142.
7. **Miller RD.** *Miller's Anesthesia*, 6th edition, Elsevier Churchill Livingstone, Philadelphia, Pennsylvania. **2005**: 16.
8. **Şahin Ş, Owen MD:** Ağrısız Doğum ve Sezaryende Anestezi, İstanbul, Nobel &Güneş, **2006**.
9. **Erdine S.** Obstetrik anestezi ve analjezi uygulamaları. Rejyonel Anestezi. Nobel Tıp Kitabevi İstanbul, **2005**;253-70.
10. **Kadayıfçı O, Evrücke İC, Yazır M.** Doğum fizyolojisi ve normal doğum, In: Kişnişçi H, Eflatun G, Tekin D. *Temel Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi*, Ankara: Güneş Kitabevi, **1996**; 259-90.
11. **Boylan P, Parisi V.** Effect of active management of latent phase labor, *Am J Perinatol*, **1990**; 7:363.
12. **Bottions SF, Sokol RJ, Rosen MG.** Short arrest of cervical dilatation: A risk for maternal/fetal/infant morbidity. *Am J Obstet Gynecol*, **1987**: 156:935-9.
13. **Zlatnik FJ.** Obstetrik Management Labor and Vaginal Delivery, In: Chestnut DH. *Obstetric Anesthesia*, 2nd Ed. Missouri: West Line Industrial Drive, **1999**; 303-19.
14. **Pritchard J, MacDonald P, Gant N.** Williams Obstetrics, In: Yılmaz İ, Aydemir V. *Williams Doğum Bilgisi*: Ankara: Güneş Kitapevi, **1989**.

15. **Morgan GE, Mikhail MS, Murray JM.** Klinik Anesteziyoloji, 3.Baskı, Ankara, Güneş Tıp Kitabevleri, **2008**:272,875-921.
16. **Miller RD.** Miller's Anesthesia, 6th edition, Elsevier Churchill Livingstone, Philadelphia, Pennsylvania. **2005**: 2315.
17. **Bonica JJ.** Peripheal mechanism and pathways of parturition pain. *Br J Anaesth*, **1979**; 51:35.
18. **Brownridge P, Cohen SE, Word ME.** Neural blockade for obstetric and gynecologic surgery. In: Cousins JM, Bridgenbaugh. *Neural blockade in clinical anesthesia and management of pain* Philadelphia Lippincott Raven Publisher, **1998**; 558-65.
19. **Zhang J, Klebanoff MA, DerSimonian R.** Epidural analgesia in association with duration of labor and mode of delivery: A quantitative review. *Am J Obstet Gynecol* **1999**; 180: 970-7.
20. **Zhang J, Yancey MK, Klebanoff MA.** Does epidural analgesia prolong labor and increase risk of cesarean delivery? A natural experiment. *Am J Obstet Gynecol* **2001**; 185: 128-34.
21. **Warwick R, Williams PL.** Dorsal rami of the spinal nerves. In: *Gray's Anatomy*, 3th ed. Norwich, Longman, **1973**; 1032.
22. **Uyar M, Karaman S.** Doğumda Rejyonel Analjezi Uygulamaları. In: Özyalçın S: Akut Ağrı. Ankara: Güneş Kitapevi; **2005**:161-76.
23. **Bonica J.** Maternal Physiologic Changes During Pregnancy and Anesthesia. In: Shnider SM, Moya F. *The Anesthesiologist, Mother and Newborn*. Baltimore: Williams & Wilkins, **1974**: 3-19.
24. **Cole PV, Nainby-Lumore RC.** Respiratory volums in labor. *Br Med J*. **1962**; 1: 1118.
25. **Bonica JJ.** Labor pain. In: Wall PD, Melzack R. *Textbook of pain*. Edinburg: Churchill Livingstone, **1984**; 377-92.
26. **Burden RJ, Janker EL, Brighthouse D.** Hyperventilation induces unconsciousness during labour. *Br J Anaesth.*, **1994**; 73:838-9.
27. **Cheek GT, Gutsche BB, Gaiser RR.** The Pain of Childbirth and its Effect on the Mother and Fetus In: Chestnut DH. *Obstetric Anesthesia*, 2nd Ed, Missouri. West Line Industrial Drive, **1999**; 320-35.
28. **Peabody JL.** Transcutaneous oxygen measurement to evaluate drug effects, *Clinical Permatol*, **1979**; 6:109-21.
29. **Conklin KA, Backus AM.** Physiologic Changes of Pregnancy. In: Chestnut DH. *Obstetric Anesthesia*, 2nd Ed, Missouri: West Line Industrial Drive, **1999**; 17-29.

- 30. Brownning AJ, Butt WR, Lynch SS.** Maternal and cord plasma concentrations of betalipotrophin, beta-endorphin and gamma-lipotrophin at delivery: Effects of analgesia, *Br J Gynecol*, **1983**; 90:1152.
- 31. Abboud TK, Nagappala S, Murakawa K, David S.** Comparison of the effects of general and regional anesthesia for the cesarean section on neonatal neurologic and adaptive capacity scores, *Anesthesia Analgesia*. **1985**; 64:996.
- 32. Abboud T, Artar R, Sarkis F.** Sympathoadrenal activity, maternal, fetal and neonatal responses after epidural anesthesia in the preeclamptic patient, *Am J Obstet Gynecol*, **1982**; 144: 915-8.
- 33. Neumark J, Hammerle AF, Bieflemayer CH.** Effect of epidural analgesia on plasma catecholamines and cortisol in parturition. *Acta Anaesthesiol Scand*, **1985**; 29:555-9.
- 34. Maltau JM, Andersen HT.** Epidural anesthesia as an alternative to cesarean section in the treatment of prolonged, exhaustive labour, *Acta Anaesthesiol Scand*, **1975**; 19:349.
- 35. Iredst L, Lagererant H, Beforge P.** Causes and consequences of maternal and fetal sympathoadrenal activation during parturition, *Acta Obstet Gynecol Scand*, **1984**; 118:111.
- 36. Rosenfeld CR, West J.** Circulating response to the systemic infusion of norepinephrine in the pregnant ewe. *Am J Obstet Gynecol*, **1977**; 127:376.
- 37. Jouppila P, Jouppila R, Hollmen A, Koivula A.** Lumbar epidural analgesia to improve intervillous blood flow during labor in severe preeclampsia, *Obstet Gynecol*, **1982**; 59:158-61.
- 38. Santos AC, Pederson H, Finster M.** Obstetric Anesthesia. In: Barash PG. *Handbook of Clinical Anesthesia*, 3rd Ed, Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers, **1997**; 1061-90.
- 39. Lawrence CT, Thomas J, Segal S, Data S, Bage AM.** Transcutaneous electrical nerve stimulation does not augment epidural labor analgesia. *J Clin Anesth* **2001**; 13: 571-5.
- 40. Zwelling E.** The History of Lamaze Continues: An interview with sunnye Strickland. *J Perinat Educ* **2001**; 10:13-20.
- 41. Walter AB, Manning T, Grodin J.** The relationship of antenatal and perinatal psychologic variables to the use of drugs in labor. *Psychosomatic Medicine* **1972**; 34: 119-28.
- 42. Judith TB.** Administration of nitrous oxide in labor: expanding the options for women. *J Midwife Womens Health* **2007**; 52: 308-9.
- 43. Yeo ST, Holdcroft A, Yentis SM.** Analgesia with sevoflurane during labour. Sevoflurane compared with entonox for labour analgesia. *Br J Anaesth* **2007**; 98: 110-5.

44. Cree IE, Meyer J, Hailey DM. Diazepam in labour: Its Metabolism and effect on the clinical condition and thermogenesis of the newborn. *Br Med J* **1973**; 4: 251-4.
45. Mc Auley DM, O' Neil MP, Moore J, Dundee JWA. Lorazepam premedication for labour. *Br J Obstet Gynecol* **1982**; 89:149-52.
46. Khooshideh M, Shahriari A. Comparison of tramadol and pethidine analgesia on the duration of labour. *Aus J Obstet Gynecol* **2009**; 49: 59-63.
47. Olofsson C, Ekblom A, Ekman-Ordeberk G, Hjelm A, Irestedt L. Lack of analgesic effect of systemically administered morphine or pethidine on labour pain. *Br J Obstet Gynecol* **1996**; 103: 968-72.
48. Barros DL, Dantas EC, Carvalho CR, Lanchote VL, Duarte G, Cunha SP. Distribution of fentanyl in the placental intervillous space and in the different maternal and fetal compartments in term pregnant women. *Eur J Clin Pharmacol* **2009**; 65: 803-8.
49. Hatjis CG, Meis PJ. Sinusoidal fetal heart rate pattern associated with butanorphanol administration. *Anesthesiology* **1986**; 67: 377-8.
50. Caterina MP, Aurilho C, Bulletti C. A Comparison of subarachnoid analgesia and pudendal block in advanced labor: Analgesic quality and obstetric outcome. *Ann N Y Acad Sci.* **2004**; 34: 356-63.
51. Mark AR. Paracervical block for labor analgesia: A brief historic review. *Am J Obstet Gynecol* **2002**; 186: 127-30.
52. Minty RG, Kelly L, Hammett DC. Single-dose intrathecal analgesia to control labour pain. *Can Fam Physician* **2007**; 53: 437-42.
53. Macarthur A. Other techniques for obstetric pain: Caudal, paracervical and pudendal blocks. *Reg Anesth and Pain Manag* **2001**; 5: 18-23.
54. Kayhan Z. Santral Bloklar Spinal ve Epidural Anestezi, *Klinik Anestezi*, Logos Yayıncılık, Ankara **2004**; 21:552-9.
55. Esener Z. *Klinik Anestezi*, Samsun: Logos Yayıncılık, **1991**.
56. Kayaalp O. *Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji*, 8. Baskı, Ankara: Feryal Matbaacılık San. ve Tic. Ltd. Şti. **1988**.
57. Morgan EG, Mikhail SM. *Clinical Anesthesiology*, 2nd Ed. Appleton and Lange, **1996**.
58. Slover RB, Phelps RW. Opioid and nonopioid analgesics, In: Brown DL. *Regional Anesthesia and Analgesia*, 2nd edition, Philadelphia-Pennsylvania: Mayo foundation: **1996**; 319-56.

- 59. Duman H.** Koroner arter cerrahisinde remifentanil ve propofol anestezisinin hemodinami, plazma kortizol ve glukoz düzeylerine etkisi, *Uzmanlık tezi*, Çukurova üniversitesi Anesteziyoloji AD, Adana, **2001**.
- 60. Glass PSA, Gan TJ, Howell S.** A review of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanil, *Anesthesia Analgesia*, **1999**; 89:7-14.
- 61. James MK, Young A, Grizzle MK.** Hemodynamic effects of G187084B, an ultra-short acting μ -opioid analgesic, in anesthetized dogs, *J Pharmacol Exp Ther*, **1992**; 263:84-91.
- 62. James MK, Feldman PI, Schuster SV.** Opioid reseptör activity of G187084B, a novel ultra-short acting analgesic, in isolated tissues, *J Pharmacol Exp Ther*, **1991**; 259:712-8.
- 63. Amin HM, Sopchak AM, Esposito BF.** Naloxone – induced and spontaneous reversal of depressed ventilatory responses to hypoxia during and after continuous infusion remifentanil and alfentanil, *J Pharmacol Exp Ther*, **1995**; 274:34-9.
- 64. Egan TD, Lemmens HJM, Fiset P.** The pharmacokinetics of the new short-acting opioid remifentanil (G187084B) in healthy adult male volunteers, *Anaesthesiology*, **1993**; 79:881-92.
- 65. Glass PSA, Hardman D, Kamiyama Y.** Preliminary pharmacokinetics and pharmacodynamics of an ultra-short acting opioid: remifentanil (G187084B). *Anesthesia Analgesia*, **1993**; 77:1031-40.
- 66. Westmoreland CL, Hoke JF, Sebel PS.** Pharmacokinetics of remifentanil (G187084B) and its major metabolite (G190291) in patients undergoing elective inpatient surgery. *Anaesthesiology*, **1993**; 79: 107-13.
- 67. Talmage DE.** Remifentanil pharmacokinetics and pharmacodynamics, *Clin Pharmacokinetics*, **1995**; 29(2):80-94.
- 68. Stiller RL, Davis PJ, McGowan FX.** In vitro metabolism of remifentanil the effects of pseudocholinesterase deficiency, *Anaesthesiology*, **1995**; 83:4381.
- 69. Hoke JF, Cunningham F, James MK.** Comparative pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanil, its principle metabolite (GR90291) and alfentanil in dogs, *J Pharmacol Exp Ther*, **1997**; 281:226-32.
- 70. Egan TD, Lemmens HJM, Fiset P.** The pharmacokinetics of the new short-acting opioid remifentanil (G187084B) in healthy adult male volunteers, *Anesthesia Analgesia*, **1993**; 77:881-92.
- 71. Glass PSA, Hardman D, Kamiyama Y.** Preliminary pharmacokinetics and pharmacodynamics of an ultra-short-acting opioid remifentanil (G187084B) *Anesthesia Analgesia*, **1993**; 77:1031-40.
- 72. Bürkle H, Dunder S, Van Aken H.** Remifentanil A novel, short-acting, μ -opioid. *Anesthesia Analgesia*, **1996**; 83:646-51.

- 73. Sebel PS, Hoke JF, Westmoreland C.** Histamine concentrations and hemodynamic responses after remifentanil *Anesthesia Analgesia*, **1995**; 80:990-3.
- 74. Warner DS, Hindman BJ, Tood MM.** Intracranial pressure and hemodynamic effects of remifentanil versus alfentanil in patients undergoing supratentorial craniotomy, *Anesthesia Analgesia*, **1996**; 83:348-53.
- 75. Camu F, Breivik H, Hagelberg A.** A double-blind, placebo controlled study of the safety and efficacy of remifentanil used as an adjunct sedative in patients receiving regional anesthesia, *Anaesthesiology*, **1995**; 83: A847.
- 76. Smith I, White PF.** Monitored anaesthesia care: Use of adjuvant drugs. *Minimally Invasive Ther*, **1994**; 3(2):9-16.
- 77. Gerdin A, Solmonson T, Linderg B, Rance A.** Maternal kinetics of morphine during labor, *J Perinatol Med*, **1990**; 18:479-87.
- 78. Yücel A.** *Hasta Kontrollü Analjezi PCA*. 2. Baskı, İstanbul: Ufuk Reklamcılık & Matbaacılık, **1998**.
- 79. Morgan GE, Mikhail MS.** *Clinical Anesthesiology*. 3th Ed., London: Appleton and Lange Publishing, **2004**.
- 80. Jones R, Pegrum A, Stacey RGW.** Patient-controlled analgesia using remifentanil in two parturient with platelet abnormalities, *Anaesthesia*, **1999**; 54:461-5.
- 81. Thurlow JA, Waterhouse P.** Patient-controlled analgesia in labour using remifentanil in two parturient with platelet abnormalities, *Br J Anaesth*, **2000**; 84:411-3.
- 82. Roelants F, De Francheschi E, Veyckemans F, Lavand'homme P.** Patient-controlled analgesia using remifentanil in the parturient, *Can J Anaesth*, **2001**; 48: 175-8.
- 83. Rosow CE.** An overview of remifentanil, *Anesthesia Analgesia*, **1999**; 89:1-3.
- 84. Douma MR, Verwey RA, Kam-Endtz CE, van der Linden PD, Stienstra R.** Obstetric analgesia: a comparison of patient-controlled meperidine, remifentanil, and fentanyl in labour. *Br J Anaesth*. **2010** Feb;104(2):209-15.
- 85. Volikas I, Male D.** A comparison of petidine and remifentanil patient-controlled analgesia in labour. *Int J Obstet Anesth* **2001**;10:86-90
- 86. Evron S, Glezerman M, Sedan O, Boaz M, Ezri T.** Remifentanil: a novel systemic analgesic for labor pain. *Anesthesia Analgesia*, **2005**; 100:223-8.

- 87. Thurlow JA, Laxton CH, Dick A, Waterhouse P, Sherman L, Goodman NW.** Remifentanyl by patient-controlled analgesia compared with intramuscular meperidine for pain relief in labour, *Br J Anaesth*, **2002**; 88(3):374-8.
- 88. Blair JM, Dobson GT, Hill DA, McCracken GR, Fee JP.** Patient controlled analgesia for labour: a comparison of remifentanyl with pethidine, *Anaesthesia*, **2005**;60(1):22-7.
- 89. Olofsson C, Ekblom A, Ekman-Ordeberg G, Hjelm A, Irestedt L.** Lack of analgesic effect of systemically administered morphine or pethidine on labour pain. *Br J Obstet Gynaecol*, **1996**; 103:968-72
- 90. D'Onofrio P, Novelli AMM, Mecacci F, Scarselli G.** The efficacy and safety of continuous intravenous administration of remifentanyl for birth pain relief: an open study of 205 parturients, *Anesth Analg*, **2009**; 109:1922-4.
- 91. Adeyemi J, Booth JY, Wakeling H, Glass PS, Penning DH, Reynolds JD.** A preliminary investigation of remifentanyl as a labor analgesic. *Anesthesia Analgesia*, **2000**; 91:606-8.
- 92. Blair JM, Hill DA, Fee JPH.** Patient-controlled analgesia for labour using remifentanyl: a feasibility study, *Br J Anaesth*, **2001**; 87:415-20.
- 93. Volikas I, Butwick A, Wilkinson C, Fleming A, Nicholson G.** Maternal and neonatal side-effects of remifentanyl patient-controlled analgesia in labour, *Br J Anaesth*, **2005**;95(4):504-9.
- 94. Kan RE, Hughes SC, Rosen MA, Kessin C, Preston PG, Lobo EP.** Intravenous remifentanyl placental transfer, maternal and neonatal effects, *Anesthesiology*, **1998**; 88:1467-74.

8. ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı	: Süleyman GÜNEŞ
Doğum tarihi ve Yeri	: 01.01.1980 - Mersin
Medeni Durumu	: Evli
Adres	: Mahfesiğmaz Mh. 79005 Sokak Andırın Apt. 4/7 Çukurova / ADANA
Tlf	: 0 505 950 04 75
E-Mail	: drsuleymangunes@hotmail.com
Mezun Olduğu Tıp Fakültesi	: Erciyes Üniversitesi KAYSERİ
Görev Yerleri	: Gaziantep Nizip 2. No'lu Sağlık Ocağı Ç.Ü. Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon A.D. / ADANA
Alınan Burslar	: -
Yabancı Dil	: İngilizce