

**T.C.
FIRAT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON
ANABİLİM DALI**

**EPİDURAL ANESTEZİ ALTINDA GERÇEKLEŞTİRİLEN
SEZARYENLERDE LEVOBUPİVAKAİNİN ANNE SÜTÜNE
GEÇİŞİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Eşef BOLAT

TEZ DANIŞMANI

Yrd. Doç. Dr Azize BEŞTAŞ

ELAZIĞ 2008

DEKANLIK ONAYI

Prof. Dr. Ömer Lütfi ERHAN -----

DEKAN

Bu tez Uzmanlık Tezi standartlarına uygun bulunmuştur.

Prof. Dr. Ömer Lütfi ERHAN-----

Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı Başkanı

Tez tarafımızdan okunmuş, kapsam ve kalite yönünden Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Yrd. Doç. Dr. Azize BEŞTAŞ -----

Danışman

Uzmanlık Sınavı Jüri Üyeleri

Babama...

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince engin bilgi ve tecrübelerini bizlerle paylaşan, uygulamalarıyla ilke ve kuralların önemini gösteren Anabilim Dalı Başkanımız, değerli hocam, sayın Prof. Dr. Ömer Lütfi ERHAN'a teşekkürlerimi ve saygılarımı sunarım.

Uzmanlık eğitimim boyunca ve tezimin hazırlanmasında ilgi ve emeklerini esirgemeyen, her zaman yanımda olan sayın Yrd. Doç. Dr. Azize BEŞTAŞ'a, engin bilgi ve deneyimlerini paylaşan kıymetli hocalarım sayın Prof. Dr. S. Ateş ÖNAL'a, sayın Prof. Dr. M. Akif YAŞAR'a, sayın Prof. Dr. M. Kemal BAYAR'a teşekkürlerimi ve saygılarımı sunarım. Beraber çalışmaktan onur ve mutluluk duyduğum hocam sayın Yrd. Doç. Dr. A. Belin ÖZER'e teşekkürlerimi ve saygılarımı sunarım.

Uzmanlık eğitimim boyunca beraber çalıştığım Araştırma Görevlisi Doktor arkadaşlarıma, Ameliyathane, Anestezi Yoğun Bakım Ünitesi ve Algoloji kliniği çalışanlarına teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
1 ÖZET	1
2 ABSTRACT	3
3 GİRİŞ	5
3.1 SEZARYEN	6
3.1.1 Sezaryen'in endikasyonları	7
3.2 SEZARYEN İÇİN ANESTEZİ TEKNİKLERİ	7
3.2.1 Genel Anestezi	8
3.2.2 Rejyonel Anestezi	9
3.2.2.1 Spinal Anestezi	9
3.2.2.2 Epidural Anestezi	10
3.2.2.2.1 Epidural Aralığın Anatomisi	10
3.2.2.2.2 Epidural Anestezinin Fizyolojisi	11
3.2.2.2.3 Epidural Anestezi Düzeyini Etkileyen Faktörler	12
3.2.2.2.5 Epidural Anestezinin Komplikasyonları	13
3.2.2.2.5 Epidural Anestezinin Endikasyonları	15
3.2.2.2.6 Epidural Anestezinin Kontrendikasyonları	16
3.2.2.3 Kombine Spinal-Epidural Anestezi	16
3.3 LOKAL ANESTEZİKLER	17
3.3.1 Lokal Anesteziklerin Etki Mekanizması	17
3.3.2 Lokal Anesteziklerin Yapısı	18
3.3.3 Lokal Anesteziklerin Kimyasal Yapılarına Göre Sınıflandırılması	18

3.3.4 Lokal Anesteziklerin Farmakokinetiği	19
3.3.5 Kullanılan Lokal Anestezikler	19
3.4 ANNE SÜTÜ	27
3.4.1 Anne Sütü Miktarı	27
3.4.2 Anne Sütünün Major Komponentleri ve Fonksiyonları	27
3.4.3 Anne Sütü ile Beslenmede Özel Durumlar	29
3.5 EMZİRME DÖNEMİNDE İLAÇ KULLANIMI	29
3.5.1 İlaçların Anne Sütüne Geçişı	31
3.5.1.1 İyon Tuzağı	34
3.5.1.2 Moleküler Ağırlık	35
3.5.1.3 Lipofilité	35
3.5.1.4 Aktif Transport	35
3.5.2 Biyoyararlanım	36
3.5.3 İlaç Metabolitleri	36
3.5.4 İnfanta Bağlı Faktörler	36
3.5.5 Maternal Faktörler	38
3.5.6 İnfantın Maruz Kaldığı İlaç Miktarı ile İlgili Parametreler	39
3.5.6.1 İlacın Süt/Plazma oranı	39
3.5.6.2 İnfantın Aldığı Miktarın Hesaplanması	39
3.5.6.3 Rölatif İnfant Dozu	40
3.5.7 Emzirilen İnfanttaki Riskin Azaltılması	40
3.5.8 Emzirme Döneminde Anestezi ve Analjezi için Spesifik Ajanların Kullanımı	41
3.5.8.1 Anestezik Ajanlar	41
3.5.8.2 Analjezikler	41

3.5.8.2.1 Opioidler	41
3.5.8.2.2 Non-steroid Antiinflamatuvar İlaçlar	41
3.5.8.3 Lokal Anestezikler	42
3.6 YENİDOĞANIN DEĞERLENDİRİLMESİ	42
3.6.1 APGAR Skorlaması	42
3.6.2 Nörolojik Adıptif Kapasite Skorlaması	43
4. GEREÇ VE YÖNTEM	45
4.1 Çalışma protokolü	45
4.2 Biyokimyasal Analizler	47
4.3 Süte Geçiş Miktarını Gösteren Parametreler	48
4.4 İstatistiksel değerlendirme	48
5. BULGULAR	50
6. TARTIŞMA	58
7. KAYNAKLAR	65
8. ÖZGEÇMİŞ	74

TABLO LİSTESİ

	Sayfa
Tablo 1: Genel olarak kullanılması kontrendike ilaçlar	30
Tablo 2: Yenidoğan ya da preterm infantları emzirirken kullanılmaması gereken ilaçlar	31
Tablo 3: Düşük biyoyararlanıma sahip ilaçlar	36
Tablo 4: İnfantların eliminasyon kapasiteleri	38
Tablo 5: APGAR skorlaması	42
Tablo 6: NAKS kriterleri	44
Tablo 7: Grupların yaş, kilo, VKİ, ASA skoru, gebelik süresi	50
Tablo 8: Grupların yenidoğan ağırlığı, APGAR ve NAKS skorları	50
Tablo 9: Grupların toplam anestezik miktarı, duyuşal ve motor blok özellikleri	51
Tablo 10: İntra ve postoperatif VAS değerleri	54
Tablo 11: Bupivakain ve levobupivakain plazma ve süt konsantrasyonlarının karşılaştırılması	55
Tablo 12: Grupların S/P, Dinf ve RİD değerlerinin karşılaştırılması	57

ŞEKİL LİSTESİ

	Sayfa
Şekil 1: Bupivakainin kimyasal yapısı	21
Şekil 2 Levobupivakainin kimyasal yapısı	24
Şekil 3: İlaçların anne ve infanttaki genel hareketleri	32
Şekil.4: İlaçların anne sütüne geçişi	33
Şekil 5: Plazma ve süt arasındaki ilaç dağılımı	34
Şekil 6: Levobupivakain kromotogramı	49
Şekil 7: R- ve S-Bupivakain kromotogramı	49
Şekil 8: Grupların OAB açısından karşılaştırılması	52
Şekil 9: Grupların kalp atım hızlarının karşılaştırılması	53
Şekil 10: S-Bupivakain süt ve plazma konsantrasyon zaman eğrileri	55
Şekil 11: R-Bupivakain süt ve plazma konsantrasyon zaman eğrileri	56
Şekil 12: Levobupivakain süt ve plazma konsantrasyon zaman eğrileri	57

KISALTMALAR LİSTESİ

ASA:	American Society of Anesthesiologists
dk:	dakika
DMAİ:	Düşük molekül ağırlıklı ilaç
EKG:	Elektrokardiyogram
Grup B:	Bupivakain grubu
Grup L:	Levobupivakain grubu
İV:	İntravenöz
KAH:	Kalp atım hızı
KBB:	Kulak Burun Boğaz
KSEA:	Kombine spinal epidural anestezi
KVS:	Kardiyovasküler sistem
NAKS:	Nörolojik adaptif kapasite skorum
OAB:	Ortalama arteriyel basınç
pCO ₂ :	Parsiyel karbondioksit basıncı
pO ₂ :	Parsiyel oksijen basıncı
sa:	saat
SpO ₂ :	Periferik oksijen saturasyonu
SPSS:	Statistical package for social sciences
SSS:	Santral sinir sistemi

1. ÖZET

Levobupivakain, bupivakainin saf S-enantiomeridir. Çalışmalarda santral sinir sistemi ve kardiyovasküler sistem toksisitesinin bupivakainden daha az olduğu gösterilmiştir. Önceki çalışmalarda bupivakainin anne sütüne geçtiği gösterildiği halde levobupivakainin anne sütüne geçişi ile ilgili bilgiye rastlayamadık.

Çalışmamızda, epidural anestezi ile gerçekleştirilen sezaryenlerde levobupivakainin anne sütüne geçip geçmediğini bupivakain ile karşılaştırarak araştırmayı amaçladık. Etik Kurul onayı ile, ASA I-II risk grubundan, 18-40 yaşları arasında, elektif sezaryen planlanan ve tekiz gebeliği olan 20 olgu çalışmaya alındı. Levobupivakain grubundaki olgulara (Grup L, n=10) % 0.5'lik levobupivakain; bupivakain grubundaki olgulara (Grup B, n=10) % 0.5'lik bupivakain T₆ seviyesinde duyuşsal blok oluşuncaya kadar, 5 ml'lik volümler şeklinde titre edilerek epidural kateter yoluyla verildi. Lokal anestetikler verildikten sonra 30. dk, 1., 2., 6., 12. ve 24. saatlerde anneden kan ve süt örnekleri alınarak ilaçların plazma ve sütteki konsantrasyonları saptandı. Analizler yüksek performans likid kromatografi yöntemi ile yapıldı. Yenidoğanların klinik durumları 1. ve 5. dk'da APGAR; 2. ve 24. saatlerde NAKS; annenin ağrı şiddeti vizüel analog skala (VAS) ile değerlendirildi.

Mevcut çalışmada, hem levobupivakain hem de bupivakain epidural uygulamadan 30 dk sonra anne sütünde saptandı. Daha sonraki ölçümlerde, anne plazmasındaki lokal anestetik konsantrasyonuyla uyumlu olarak, ilaçların süte geçişlerinin devam ettiği gözlemlendi. Levobupivakainin süt/plazma oranı 0.34 ± 0.13 , infant dozu $10.70 \pm 4.11 \mu\text{g kg}^{-1} \text{gün}^{-1}$ ve rölatif infant dozu % 0.1 olarak bulunurken, bupivakain için sırasıyla 0.37 ± 0.14 , $10.85 \pm 5.84 \mu\text{g kg}^{-1} \text{gün}^{-1}$ ve % 0.1 saptandı. Her iki grupta da duyuşsal bloğun T₆'ya ulaşma zamanı ve süresi, duyuşsal bloğun iki segment gerileme zamanı, motor blok derecesi ve süreleri, VAS skorları

ile hemodinamik değişkenleri benzerdi. Yenidoğanların APGAR ve NAKS değerleri normal sınırlar içerisindeydi.

Sonuç olarak, önceki çalışmalarda gösterildiği gibi, levobupivakain ile bupivakaine benzer etkinlikte epidural anestezi sağlanabilmektedir ve anne sütüne geçiş özellikleri benzerdir. Sezaryen girişimi geçirecek annelerde epidural anestezi sağlamak için levobupivakainin, bupivakaine benzer şekilde güvenle kullanılabileceği kanaatindeyiz.

Anahtar Kelimeler: Epidural anestezi, levobupivakain, bupivakain, anne st

2. ABSTRACT

EVALUATION OF LEVOBUPIVACAINE PASSING INTO MOTHER'S MILK IN CESAREANS UNDER EPIDURAL ANESTHESIA

Levobupivacaine is pure S-enantiomer of bupivacaine and its central nervous system and cardiovascular system toxicity has been shown lesser in studies. In previous studies, it has been shown that bupivacaine is passing into mother's milk however we couldn't encounter any knowledge related to levobupivacaine passing into mother's milk.

We aimed to search whether levobupivacaine is passing into mother's milk by comparing with bupivacaine in caesareans under epidural anesthesia. After Ethic Committee approval, 20 patients scheduled elective caesarean having single pregnancy ASA I-II, aged 18-40 were included to study. Levobupivacaine group (Group L, n=10) received 0.5% levobupivacaine; Bupivacaine group (Group B, n=10) received 0.5% bupivacaine titrated in 5 ml volume through epidural catheter until sensorial block formed at T₆ level. After local anesthetics were given, to determine plasma and milk concentrations of drugs, blood and milk samples were taken from the patients at 30 minute, 1, 2, 6, 12 and 24 hours. Analyses were made with high-performance liquid chromatography method. Clinic status of neonats were evaluated with APGAR and Neurologic Adaptive Capacity Scoring (NACS) in 1 and 5 min and in 2 and 24 hours respectively; pain intensity of mother was evaluated with visual analogue scale (VAS).

In the present study, both levobupivacaine and bupivacaine epidurally given were determined in mother's milk after 30 min. It was observed that passing of drugs into milk continued as in compatible with mother local anesthetic plasma concentration in later measurements. While milk / plasma ratio, infant dose and

relative infant dose were determined 0.34 ± 0.13 , $10.70\pm 4.11 \mu\text{g kg}^{-1} \text{day}^{-1}$ and %0.1 for levobupivacaine and 0.37 ± 0.14 , $10.85\pm 5.84 \mu\text{g kg}^{-1} \text{day}^{-1}$ and %0.1 for bupivacaine respectively. Reaching time of sensorial block to T₆ level, sensorial block time, two segment regression time of sensorial block, degree and time of motor block, VAS and hemodynamic variables were similar. APGAR and NACS values of neonats were in normal range.

In conclusion, as shown in previous studies, levobupivacaine has similar properties in the course of efficiency of epidural anesthesia and passing ratio into human milk compared to bupivacaine. We concluded that levobupivacaine can be used safely for epidural anesthesia similarly as bupivacaine in mothers operated for cesarean.

Keywords: Epidural anaesthesia, levobupivacaine, bupivacaine, mother's milk

3. GİRİŞ

Yapılan çalışmalarda, doğumların %36.4'e varan oranlarda sezaryenle gerçekleştiği bildirilmektedir (1). Normal bir cerrahi anestezide sadece bir kişinin güvenliği ve optimal koşullar sağlanmaya çalışılırken, sezaryende annenin ve annede oluşan her türlü değişikliklerden etkilenen fetusun da güvenliği sağlanmak zorundadır. Bu da sezaryen anestezisine spesifik bir özellik kazandırmaktadır (2,3).

Sezaryen operasyonları için genel veya rejyonel anestezi teknikleri kullanılabilir. Son yıllarda rejyonel anestezi hastanın isteği, bilincinin açık olması, entübasyona ihtiyaç duyulmaması, aspirasyon riski taşımaması, yenidoğanda solunum depresyonu yapmaması ve uterus atonisine yol açmaması gibi avantajları nedeniyle tercih edilmektedir (4,5). Bu uygulamada yer alan epidural anestezi de sezaryen için kullanılan rejyonel anestezi yöntemlerinden biridir.

Epidural anestezi için günümüzde lokal anestetik olarak, lidokain, 2-kloropropain, ropivakain, bupivakain ve levobupivakain kullanılmaktadır (6). Bupivakain, uzun etkili oluşu ve duyuşal sinir liflerine, motor sinir liflerine oranla daha belirgin derecede seçici etki yapması nedeniyle obstetrikte epidural anestezi için tercih edilmektedir. Bupivakain intratekal veya epidural uygulandığında, lokal anestetikler içinde motor sinir iletimini en az bozarak duyuşal iletimi bloke eden ilaçtır. En korkulan yan etkisi, kardiyak debide azalma, hipotansiyon, kardiyak arreste yol açabilecek ventriküler taşikardi, bradikardi ve kalp bloğu göstergesi olan EKG değişikliklerini de içeren kardiyotoksikite oluşturmaktadır (7). Epidural anestezi uygulamaları sırasında yanlışlıkla intravenöz (İV) verilmesi sonucu kardiyak arreste olguları bildirilmiştir (8). Bu nedenle ki güvenliği daha fazla olan lokal anestetik arayışları sonucu levobupivakain geliştirilmiştir. Levobupivakain, bupivakainin saf S-enantiomeridir. Epidural, periferik sinir bloğu, lokal infiltrasyon

ve peribulber yollardan verilen levobupivakainin anestezi ve/veya analjezik etkileri aynı dozlardaki bupivakain ile büyük ölçüde benzerlikler göstermektedir. Bununla birlikte toksik etkileri bupivakaine göre daha yüksek plazma konsantrasyonlarında ortaya çıkmaktadır (9,10).

Anne sütü yenidoğanlarda beslenme için optimal formdur. Bebeklerin, ilk 4-6 ay sadece anne sütü alması devamında mümkün olan en uzun süre, anne sütü ile beslenmesi önerilmektedir (11). Bununla birlikte annenin kullandığı bazı ilaçlar süte geçebilmekte ve bebeklerde istenmeyen etkilere neden olabilmektedir (12). Anne süte geçen ilaçlar nedeniyle yan etki gelişen olguların büyük çoğunluğunu iki aydan küçük, özellikle birinci aylarındaki yenidoğanlar oluşturmaktadır (13). Bupivakain anne süte plazma konsantrasyonunun %35'i civarında geçmektedir (14). Dünya Sağlık Örgütü, bupivakainin anne sütü kullanımı ile uyumlu olduğunu bildirmiştir (15). Yapılan literatür taramasında levobupivakainin anne süte geçişi ile ilgili yayın bulunamamıştır.

Bu çalışmada, epidural anestezi ile gerçekleştirilen sezaryenlerde levobupivakainin anne süte geçip geçmediğini bupivakainle karşılaştırarak araştırmayı amaçladık.

3.1 SEZARYEN

Fetus, plasenta ve membranların abdominal ve uterus duvarlarındaki insizyon yolu ile doğurtulması işlemine sezaryen adı verilmektedir (16,17). Sezaryen latince kesmek anlamına gelen "caedere" fiilinden türetilmiş olup, ilk kez millattan önce 700 yıllarında Romalılar devrinde gebeliğin ileri döneminde ölen anneden bebeği çıkarmak amacıyla uygulanmıştır. Yaşayan olgulara sezaryen uygulaması ise, ilk kez 1581 yılında F. Rouseette tarafından bildirilmiştir (17).

3.1.1 Sezaryen'in endikasyonları (15-18):

1. Normal yolla doğumun anne ve bebek için güvensiz olması
 - a. Artmış uterin rüptür riski
 - Geçirilmiş sezaryen
 - Geçirilmiş geniş miyomektomi veya uterin rekonstrüksiyon
 - b. Artmış maternal kanama riski
 - Santral veya parsiyel plasenta previa
 - Plasenta dekolmanı
 - Geçirilmiş vaginal rekonstrüksiyon
2. Zor doğumlar
 - a. Anormal fetopelvik ilişkiler
 - Fetopelvik uygunsuzluk
 - Fetal prezantasyon anormalliği
 - b. Uterin aktivitenin disfonksiyonu
3. Acil veya hızlı doğum gerekliliği
 - a. Fetal distres
 - b. Umbilikal kord sarkması
 - c. Annede kanama
 - d. Amniyonitis
 - e. Yırtık membranlarla birlikte genital herpes
 - f. Maternal ölümün yakın olması

3.2 SEZARYEN İÇİN ANESTEZİ TEKNİKLERİ

Sezaryen için anestezi yönteminin seçimi, girişimin nedenine, aciliyet derecesine, hastanın isteğine ve anestezistin becerisine bağlıdır. bugüne kadar

kullanılan anestezi yöntemlerinden hiçbiri sezaryen için ideal değildir. Anestezist anne için en emniyetli ve rahat, yenidoğan için en az depresan olduğuna inandığı ve cerrahi için optimal çalışma koşullarını sağlayan bir yöntem seçmek zorundadır.

Sezaryen ameliyatlarında başlıca iki anestezi yöntemi uygulanabilir (3, 18):

1. Genel Anestezi
2. Rejyonal Anestezi

3.2.1 Genel Anestezi

İndüksiyonun hızlı olması nedeniyle, fetal distres, kordon sarkması, plasenta previa veya kol gelişi gibi zamana karşı yarışılan durumlarda ve rejyonel anestezi kontrendikasyonlarından birinin varlığında genel anestezi uygulaması üstünlük kazanır. Ameliyat hazırlığının çabukluğu ile acil sezaryen sırasında ve sonrasında kanama beklenen miyom, plasenta previa gibi durumlar olması, genel anestezinin tercih edilme gerekçelerindedir (3). Genel anestezi aynı zamanda makat prezentasyonu, transvers geliş ve çoğul gebelikler yanında, gerekli ve yeterli uterus gevşekliğini sağlaması nedeniyle de tercih edilmektedir (2,3). Fetus ve yenidoğanın anesteziden mümkün olduğunca az etkilenmesi için anestezi indüksiyonu ile doğum arasındaki süre kısa olmalıdır (3,18,19). Anestezi indüksiyonu için, tiopental, etomidat, ketamin veya propofol kullanılabilir (6). Kas gevşetici olarak suksinilkolin, rokuronyum, vekuronyum veya atrakuryum tercih edilebilir (6,18). İnhalasyon anestezisi uterus tonusunda azalmaya neden olacağından uterus atonisine yol açmamak için anestezi derinliği yakından takip edilmelidir (20). Uygulamada %0.75 isofluran, %1.5 sevofluran veya %4 desfluran verilmesi bilinci kaldırmaya yetecektir (3,18,20).

3.2.2 Rejyonel Anestezi

Sezaryen ameliyatlarında rejyonel anestezinin genel anestezide göre avantajları arasında annenin uyanık olması, doğum anını yaşaması ve anne ile bebeğin erken temasının sağlanması, maternal aspirasyon riskinin ve gebeliğe bağlı entübasyon güçlüğü riskinin azalması, yenidoğanda genel anestezi ajanlarına bağlı ilaç depresyonu riskinin önlenmesi, postoperatif analjezi, erken mobilizasyon ve bebeğin anne sütü ile erken beslenmesi sayılabilir (4,21).

Epidural anestezi, spinal anestezide göre de bazı fizyolojik avantajlara sahiptir. Epidural anestezide fetal ve neonatal laktik asidoz görülme riski daha düşük, umbilikal arteriyel pH daha yüksek, maternal hipotansiyon daha az, blok düzeyinin kontrolü daha kolay ve dural ponksiyon gerçekleşmemektedir (4,6,21,22).

Rejyonel anestezinin tam etkili olması için bloğun T₄ seviyesinde olması gerekir. Rejyonel anestezi sonrasında olası hipotansiyon gelişimini önlemek için, dengeli elektrolit solüsyonları verilmelidir. Bu amaçla kristaloid veya kolloid solüsyonlarından yararlanılabilir. Bu önlemlere rağmen hipotansiyon gelişirse fraksiyone dozlarda İV efedrin veya fenilefrin uygulanmalıdır (4,6).

Rejyonel anestezi olarak başlıca üç tip teknik uygulanabilir:

1. Spinal Anestezi,
2. Epidural Anestezi ve
3. Kombine Spinal-Epidural Anestezi.

3.2.2.1 Spinal Anestezi

Spinal anestezi bazı durumlarda epidural anestezide üstünlük sağlayabilir. Spinal anestezide blok daha etkilidir, etkisi daha hızlı başlar. Sistemik toksisite riskinin olmamasının yanı sıra ilaçların fetusa geçme riski de yok denecek kadar azdır (4,6).

Spinal anestezi oturur ya da lateral pozisyonda genellikle L₃-L₄ aralığından uygulanır. Baş ağrısı insidansını azaltmak için 24-27 G iğneler kullanılmalıdır. En çok kullanılan ajanlar lidokain ve bupivakaindir. Lokal anestezi ajan içine opioidler, epinefrin veya klonidin eklenebilir (4).

3.2.2.2 Epidural Anestezi

Epidural anestezi, spinal sinirlerin duradan çıkıp, intervertebral foramenlere uzanırken epidural aralıkta anestetize edilmesiyle sağlanan bir bölgesel anestezi yöntemidir. Ekstradural ve peridural anestezi isimleri de kullanılabilir (23). Epidural anestezi ilk kez 1895'de Cathelin tarafından sakral bölgede, 1921'de Pages tarafından lomber bölgede yapılmıştır. Epidural anestezi 20. yüzyılın başında bulunmasına rağmen ancak 1940 ve 1950'lerde yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır. Touhy'nin 1945 yılında spinal anestezi için geliştirdiği kateter tekniğinin Curbelo tarafından 1949 yılında epidural blok sırasında kullanılması epidural blokta önemli bir aşama olmuştur (24). Dawkins ve Bromage'nin 1952, 1967 ve 1971 yıllarında epidural blok mekanizmasını açıklamalarıyla bu yöntem daha da iyi kavranmıştır (25,26).

3.2.2.2.1 Epidural Aralığın Anatomisi

Sagittal planda orta hattın girildiğinde epidural aralığa ulaşmak için iğnenin geçtiği dokular sırasıyla; cilt, ciltaltı, supraspinöz ligament, interspinöz ligament ve ligamentum flavumdur (23). Foramen magnumdan sakral hiatusa uzanan epidural aralık, dural kılıf uzantılarını çevreleyen potansiyel bir boşluk olup, dura ile vertebral kanalı döşeyen periost ve bunun ligamentlere verdiği fibröz uzantılar arasında yer alır. Vertebral kolonu bir arada tutan ve medulla spinalisi koruyan ligamentlerin fonksiyon yapılırken oluşturduğu farklı dirençler, epidural aralığın lokalizasyonu yönünden çok önemlidir (27,28). Bu potansiyel aralık, areolar adipoz bir doku içinde

dural kılıfları ile birlikte spinal sinirleri, spinal arterleri, lenfatikleri ve oldukça geniş bir venöz pleksusu içerir. Ayrıca epidural aralıkta duramater ile posterior longitudinal ligaman ve ligamentum flavum arasında kuvvetli bantlar oluşturan bağ dokusu bulunur. Bu dorsomedian bantlar epidural anestezide, unilateral blokların oluşması ya da kateterin ilerleyememesi gibi sorunlar oluşturabilirler (20,27,28).

Ciltten epidural aralığa kadar olan mesafe genç erişkinlerde L₃₋₄ aralığından girildiğinde 4-7 cm arasında değişir. Epidural aralık lomber bölgede dorsomedian hatta en geniş (5-6 mm) iken, dura kalınlığı bu bölgede en azdır (0.66-0.33 mm) (27, 28, 29). Epidural aralıkta servikalden sakrale doğru azalan oranda bir negatif basınç vardır. Bu basınç, lomber bölgede -0.5 ile -1 cmH₂O kadar olup iğne etkisiyle duranın öne itilmesinden veya negatif intraplevral foramenler yoluyla oluşabilir. Amfizem gibi akciğer hastalıklarında kaybolabilen bu negatif basınç doğum eylemi sırasında +8 -+15 cmH₂O'ya kadar çıkabilir (23).

3.2.2.2 Epidural Anestezinin Fizyolojisi

Epidural aralığa verilen lokal anestezikler etkilerini aşağıda sıralanan bölgelerde gösterirler (23):

1. Epidural aralıktaki sinir köklerinde,
2. Paravertebral alanda dural kılıfını kaybetmiş sinir köklerinde,
3. İntradural bölgedeki sinir köklerinde ve
4. Subperinöral ve subpial boşluklara diffüze olarak.

Bu yollar ile etkilenen sinirler; anterior kökler, posterior kökler ve ganglionları, miks spinal sinirler, visseral afferent lifler, ak ve gri kommünikan dallardır (23).

3.2.2.2.3 Epidural Anestezi Düzeyini Etkileyen Faktörler

Epidural anestezi ile uygun anestezi koşullarının sağlanması için yeterli sayıda dermatomun etkilenmesi gerekir. Anestezi düzeyini etkileyen faktörler şunlardır:

Lokal anestezi solüsyonunun volümü ve konsantrasyonu: Uygun doz basitleştirilirse, anestezi uygulanacak her bir spinal segment için 1-2 ml anestezi madde olarak belirlenebilir. Yinelenen dozlar, blok önemli oranda gerilediğinde verilmelidir. Bu en kolay olarak duyuşal düzeyin ölçülmesiyle değerlendirilir. Duyusal blokta iki segment gerileme meydana geldiğinde, ilk doz miktarının 1/3 - 1/2'si yeniden enjekte edilmelidir. Yüksek konsantrasyonlu lokal anestezikler anestezi uygulamalarında tercih edilirken, postoperatif ağrı kontrolü, doğum analjezisi gibi uygulamalarda düşük konsantrasyonlar kullanılmaktadır (25,30).

Enjeksiyonun yeri: Anestetize edilmek istenen alanın orta kısmına uyan segment hizasına enjeksiyon en uygun yaklaşımdır (23,30). Epidural aralığın genişliği kraniyal yöne doğru giderek azaldığından, aynı miktar lokal anestezi ile torasik bölgede, lomber bölgeye oranla daha fazla segment bloke olur. L₅-S₁ seviyelerinde sinirler kalın olduğundan dolayı anestezi etkinin başlaması gecikir (23,30).

Hastanın pozisyonu: Enjeksiyon esnasında hastanın pozisyonu anestezi ajanının yayılımını etkilememektedir (30). Büyük sinir köklerini (L₅-S₁-S₂) içeren işlemlerde oturur pozisyondaki enjeksiyon başarılı blok olasılığını arttırmaktadır. Enjeksiyon sonrası hastanın pozisyonu, ilgili tarafa yayılımı belirginleştirir (30,31).

Hastanın yaşı: Yaş arttıkça bloke edilmek istenen segment başına verilen lokal anestezi miktarı azalır (23,30).

Hastanın boyu: Boy uzadıkça bloke edilmek istenen segment başına verilecek lokal anesteziğin volümü artar (23,30).

Hastanın kliniği: Gebelik, intraabdominal kitle ve asit gibi intraabdominal basıncın arttığı durumlarda alt bölgelerden venöz dönüş, vertebral ve epidural pleksuslara dağılır. Bunun sonucunda da epidural aralığın hacmi daralır ve ilacın yayılımı artar (23,30).

Lokal anesteziğin özellikleri ve adjuvanlar: Lokal anesteziğin farmakolojik yapısı, etki süreleri ve kaliteleri farklıdır. Vazokonstriktör eklenmesi blok süresini uzatıp kalitesini artırabilir. Lokal anesteziğin ajanın enjeksiyondan hemen önce karbonasyon ya da sodyum bikarbonat eklenmesi gibi işlemlerle fizyolojik pH'ya yükseltilmesi, etki başlangıcını hızlandırabilir ve ulaşılan blok yoğunluğunu artırabilir. Opioid veya α_2 agonist (örneğin; klonidin) eklenmesiyle duyu blok kalitesi artar ve anestezi alanı büyür, ancak motor blokta değişiklik olmaz (23,30).

3.2.2.2.5 Epidural Anesteziğin Komplikasyonları

Yanlışlıkla dura delinmesi ve total spinal blok: İşlem sırasında gerekli koşullara uyulmaması ile ortaya çıkan bir komplikasyondur. Mutlaka test doz olarak 1-2 ml lokal anesteziğin ajan verildikten sonra 5 dk. beklenmeli ve spinal blok gelişmediği takdirde lokal anesteziğin solüsyonun geri kalan miktarı verilmelidir. Kateter yerleştirilen hastalarda başlangıçta epidural aralıkta olursa bile duranın delinebileceği akıldan çıkarılmamalıdır. Total spinal blok oluştuğunda kardiyak ve respiratuar arrest gelişme olasılığı çok yüksektir. Bu durumda uygun resüsitasyon uygulanmalıdır (32).

Masif subdural yayılım: Araknoid membran zedelenmeden asimmetrik bir analjezi gelişebilir (23).

Epidural venlere girilmesi: Ven içine lokal anestezi verilmediği takdirde ve kanama bozukluğu yoksa komplikasyon olarak kabul edilmeyebilir. İntravasküler olarak lokal anestezi verilmesi halinde sistemik toksik reaksiyonlar gelişebilir (23).

Epidural hematoma: Kanama bozukluğu olanlarda ve antikoagülan tedavi görenlerde olası bir komplikasyondur. Spinal kordda bası yapması halinde paraliz gelişebilir (23, 30).

Epidural apse: Derhal müdahale gerektiren genellikle endojen bir enfeksiyona bağlı olarak ortaya çıkar. En çok stafilokok aureus ile olur. Hastalarda şiddetli sırt ağrısı, lokal hassasiyet, lökositoz, miyelogramda bası bulguları, yüksek ateş görülür. Ponksiyon ile apse mayii gelir (23).

Anterior spinal arter sendromu (Adamkiewicz sendromu): Yüksek doz adrenalinli solüsyonların kullanılması sonucunda ani iskemiye bağlı olarak anterior spinal arterin vazokonstriksiyonu ile spinal kord iskemisi ve paraliz gelişebilir (23).

Epidural aralıkta kateterin kopması: Kateterin ilerletilemediği durumlarda, iğne epidural boşlukta iken kateterin geri çekilmesi durumunda kopabilir. Laminektomi ile kopan parçanın çıkarılması gerekir (33).

Lokal anestezi ajanlarının toksik etkileri

Dura ponksiyonuna bağlı baş ağrısı: Özellikle 16-18 gauge gibi kalın iğnelerin durayı delmesine ve dışarı beyin omurilik sıvısı sızmasına bağlı olarak (% 40-80'ininde) gelişir. Ponksiyondan 1-2 gün sonra frontal ve oksipital bölgede görülen ağrı oturma, öksürme, ıkınma ile artar, yatma ile azalır ya da geçer. Tedavide yatak istirahati, 3 lt gün⁻¹ intravenöz sıvı tedavisi ve analjezik uygulanır. Çok şiddetli baş ağrısı aseptik teknikle aynı aralıktan girilerek yaklaşık 15 ml venöz kan ile epidural kan yaması yapılarak tedavi edilebilir (23,30).

Sırt ve bel ağrısı: Genellikle kalın iğne kullanıldığında ve tekrarlayan iğne batmaları sonucunda gelişebilir (23, 30).

Mesane disfonksiyonu: Özellikle sakral segmentlerin tutulması durumunda görülmektedir (23, 30).

Nörolojik sekeller: Epidural anestezi sırasında nadirdir. Epidural kateter yoluyla ağrı kontrolü sağlanacaksa, postoperatif bloğun periyodik olarak azalmasına izin verilmeli ve nörolojik fonksiyonun bozulmamış olduğu doğrulanmalıdır. Spinal kord ve köklere iğnenin doğrudan zarar vermesi, spinal kord ve köklerin kompresyonu, nörotoksisite, iskemi, anterior spinal arter spazmı ve trombozu nörolojik sekellerin en sık nedenleridir (30).

3.2.2.2.5 Epidural anestezinin endikasyonları

3.2.2.2.5.1 Cerrahi endikasyonlar (23,34,35):

1. Üst ve alt batin cerrahisi,
2. Ürolojik, pelvik cerrahi,
3. Kalça ve alt ekstremitte operasyonları,
4. Damar cerrahisi,
5. Obez hastalarda cerrahi,
6. Toraks cerrahisi,
7. Bukkal pemfigus ve malign hipertermi öyküsü olan hastalardaki anestezi uygulaması ve
8. Özel cerrahi girişimler, feokromasitoma, vertebra cerrahisi.

3.2.2.2.5.2 Postoperatif ve posttravmatik ağrının giderilmesi

3.2.2.2.5.3 Kronik ağrının teşhis ve tedavisi.

3.2.2.2.5.4 Obstetrik girişimler (3,4,18):

1. Ağrısız vajinal doğum,

2. Sezeryan için anestezi ve
3. Preeklamsi ve eklamside tansiyonu düşürmek ve ağrıyı gidermek.

3.2.2.2.6 Epidural Anestezinin Kontrendikasyonları

3.2.2.2.6.1 Kesin kontrendikasyonlar (23,34,35):

1. Sistemik veya lokal enfeksiyon,
2. Kanama ve şok,
3. Kanama diatezi ve antikoagülan tedavi,
4. Santral sinir sistemi hastalıkları,
5. Lokal anesteziye duyarlılık ve
6. Hastanın yöntemi istememesi.

3.2.2.2.6.2 Göreceli kontrendikasyonlar (23,34,35):

1. Santral veya periferik nörolojik hastalık,
2. Mini doz heparin,
3. Aspirin veya diğer antiplatelet ilaçlar,
4. Aort stenozu,
5. Konjestif kalp yetmezliği,
6. Süresi belirsiz ve acil cerrahi,
7. Kooperasyon kurulamaması,
8. Psikoz veya demans,
9. Vertebral kolon deformiteleri, artrit, osteoporoz ve
10. Ciddi baş ve bel ağrısı olanlar.

3.2.2.3 Kombine Spinal-Epidural Anestezi

Kombine spinal epidural anestezi (KSEA) spinal ve epidural anestezinin avantajlarını birleştirmektedir. KSEA’da epidural kateterin yanlışlıkla subaraknoid aralığa geçme olasılığı akıldan çıkarılmamalıdır (4).

3.3 LOKAL ANESTEZİKLER

Lokal anestezipler, sinir lifleri boyunca impuls iletimini gecici olarak bloke eden ilaçlardır. Tüm sinirleri bloke ettikleri için etkileri sadece istenilen duyunun kaybı ile sınırlı kalmaz. Lokal anestezipler membran Na^+ kanallarının açılmasını engelleyerek hücre içine Na^+ akımını engellerler. Buna bağı olarak sinir lifleri ve diğler uyarılabilir hücrelerde (7,36-38);

1. Depolarizasyon hızını yavaşlatırlar,
2. Aksiyon potansiyelinin amplitüdünü azaltır ve kaldırırılar,
3. Eksitasyon eşliğini yükseltirler,
4. Refrakter periyotu uzatırlar,
5. İmpuls iletim hızını düşürürler ve iletimi tam bloke ederler ve
6. İletimin güvenlik faktörünü azaltırlar.

3.3.1 Lokal Anesteziplerin Etki Mekanizması

Lokal anesteziplerin hücre membranındaki etkileri üç ayrı teoriyle açıklanmaktadır.

Spesifik reseptör teorisi: Sinirde membran potansiyelindeki değışiklikler Na^+ ve K^+ iyonlarının protein yapısındaki özel kanalların içinden membrandan geçişine bağıdır. Lokal anestezipler muhtemelen Na^+ kanallarında bulunan spesifik lokal anestezipler reseptörlerine bağılanarak Na^+ geçişini inhibe ederler (38-41).

Yüzeyel şarj teorisi: Bu teoriye göre lokal anestezipler molekülü noniyonize lipolitik aromatik yüksüz ucu ile membrana bağılanır. Membran dış yüzündeki negatif yükleri nötrale eder ve membran potansiyeli artar. Transmembran potansiyelindeki artma anestetize olmayan diğler sinir membranlarından gelen bir elektriksel akım membran potansiyelini eşik değere düşürmeye yeterli olmaz ve blok oluşur (38-41).

Membran ekspansiyonu teorisi: Bu teoriye göre, lipofilik lokal anestezi molekülü, membrandaki lipid moleküllerinin hareketlerini artırır ve membranda ekspansiyona neden olur. Membran genişlemesi ile Na⁺ kanalları sıkışarak Na⁺ iyonlarının membranı geçişleri engellenir. Bu durumda aksiyon potansiyeli oluşmaz ve blok meydana gelir (38-41)).

3.3.2 Lokal Anesteziklerin Yapısı

Kimyasal yapı bu ilaçların metabolizmasını ve vücuttan eliminasyonunu belirler (38). Lokal anestezikler, bir karboksilik veya heterosiklik aromatik halka ile bir tersiyer amin grubunu birleştiren 2-3 karbonlu ara zincirden oluşmakta ve alkoller ile aminler olmak üzere iki ana gruba ayrılmaktadır. Amin grubu da taşıdıkları bağlara göre ester ve amid olarak iki alt gruba ayrılır (42). Amino-esterler; paraamino benzoik asidin ester deriveleridir. Metabolik ürünü allerjen olarak bilinen para amino benzoik asidir. Diğer yandan amino amidler amid bağları olan bileşiklerdir. Allerjik reaksiyon potansiyelleri oldukça azdır. Anestezi aktivite için aromatik halka esastır. Fizyolojik pH'da genellikle zayıf bazik maddelerdir. Lokal anesteziklerin güçleri, lipid çözünürlükleri ve hidrofobik ortama penetrasyon yetenekleri ile ilgilidir (38,39,41,42).

3.3.3 Lokal Anesteziklerin Kimyasal Yapılarına Göre Sınıflandırılması

Ester Grubu: Kokain, prokain, klorprokain, tetrakain, benzokain.

Amid Grubu: Lidokain, mepivakain, prilokain, bupivakain, etidokain, dibukain, ropivakain, levobupivakain.

Alkoller: Etil Alkol, aromatik Alkoller.

Diğerleri: Holokain, ekupirin.

3.3.4 Lokal Anesteziklerin Farmakokinetiği

Emilim: Lokal anesteziklerin uygulandıkları yerden emilerek sistemik dolaşıma geçişlerini; doz, enjeksiyonun yeri, ilacın pH'ı, yağda erirliği ve vazokonstrüktör madde eklenmesi ile fizikokimyasal ve farmakolojik özellikleri belirler. Yağda erirliği yüksek olan lokal anestezikler potenttir. Lokal anestezik emildikten sonra ilk karşılaştığı organ akciğerdır. Burada ilacın büyük kısmı geçici olarak tutulur ve diğer organların birdenbire büyük miktarda ilaçla karşılaşması engellenir (41,43).

Dağılım: Ester grubu anestezikler, plazma kolin esterazları ile çok hızlı yıkıldıklarından plazma yarı ömürleri çok kısadır. Amid grubundakiler ise, vücutta yaygın olarak dağılırlar (41,43).

Metabolizma ve Atılım: Ester grubu lokal anestezikler, plazma kolinesterazı ile hidrolize olarak suda eriyen alkol ve karboksilik asitlere dönüşürler. Bu ürünler, aktif olmayıp bazen antijenik özelliklerinden dolayı, hipersensitivite reaksiyonlarına yol açabilirler. Amid grubu lokal anestezikler, karaciğerde mikrozomal enzimler tarafından hidrolize edilirler. Amid grubunun metabolizması iki yönden önemlidir. Birincisi, amid grubunun metabolizması sonucu ortaya çıkan anilin deriveleri methemoglobinemiye yol açabilirler. İkinci olarak, karaciğer hastalıklarında amid grubu ile yüksek plazma düzeylerine bağlı olarak toksisite artışı görülebilir (41,43).

3.3.5 Kullanılan Lokal Anestezikler

3.3.5.1 Kokain

Toksisite ve bağımlılık riski nedeniyle klinik kullanımı topikal anestezide özellikle üst solunum yolları ile ilgili girişimlerle sınırlıdır (41).

3.3.5.2 Prokain

Sentezi 1905'te yapılan prokain, uzun yıllar topikal anestezi dışında ilk tercih edilen ajan olmuş, ancak daha sonra yerini lidokaine bırakmıştır. Plazmada pseudokolinesterazlarca hidrolize edilmektedir. %2'si idrarla değişmeden atılmaktadır. Etkisi hızla başlamasına karşın, süresi uygulama yerine göre değişmektedir. İntratekal alana verildiğinde etki süresi 1 saate (sa) ulaşırken, diğer bölgelerde daha kısadır. Total doz 800 mg'ı aşmamalıdır (41,42).

3.3.5.3 Klorprokain

Toksisitesi prokainden daha az olan klorprokain 1952 yılında bulunmuştur. Solüsyonları ışığa maruz kalınca bozulmaktadır. Total doz 800 mg'ı adrenalinli ise 1 gr'ı geçmemelidir. Kullanımı sonrası meydana gelen motor ve duyuşal sekeller nörotoksisitesinden çok solüsyonlarının düşük pH'ına bağlanmıştır (6,41).

3.3.5.4 Tetrakain

Güç ve toksisitesi prokainden 5 kat fazla olan tetrakain, 1932'de sentezlenmiş ve prokainin aksine topikal olarak etkili bulunmuştur. Latent periyodu uzundur rejyonel uygulamalarda 20-30 dakika'yı (dk) bulur. Daha çok KBB ameliyatlarında ve üst solunum yolu ile ilgili girişimlerde topikal anestezi amacıyla kullanılan tetrakainin etki süresi 4-6 sa kadardır (41).

3.3.5.5 Lidokain

Amid grubu lokal anesteziklerin prototipi olan lidokain, 1948 yılında geliştirilmiştir. İntravenöz rejyonel anestezide tercih edilen bir ajandır. Spinal ve epidural uygulamalarda 1.5-2 sa etki süresi bulunmaktadır. Bazen sistemik toksisite yaratmadan sersemlik, yorgunluk ve amnezi gibi bulgulara neden olabilmektedir (41,42).

3.3.5.6 Prilokain

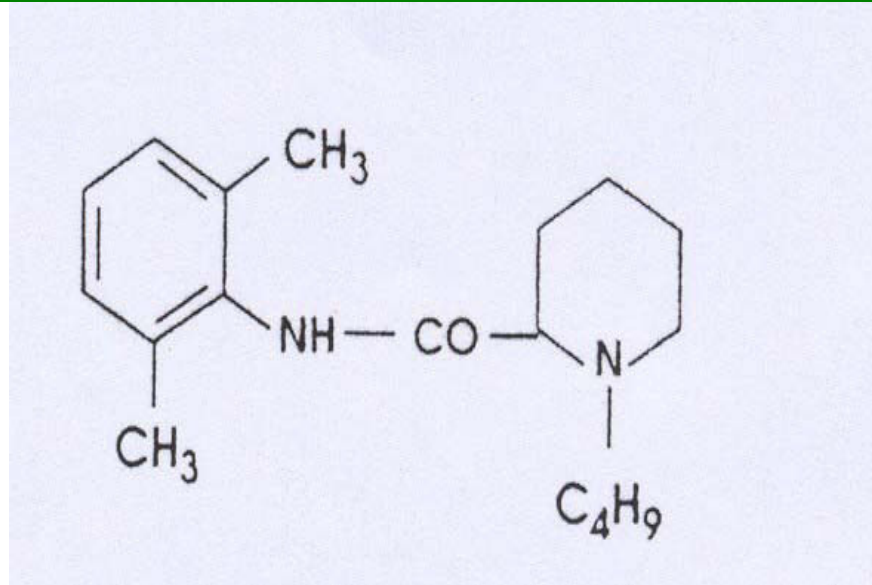
Toksisitesi lidokainin yaklaşık yarısı olan prilokain 1959 yılında geliştirilmiştir. Prilokain, orto ve nitro o-toluidine metabolize olur. Bu maddeler methemoglobinemiye neden olabilirler. Bu nedenle 10 mg kg⁻¹'dan daha yüksek dozda kullanılmamalıdır (41,42).

3.3.5.7 Mepivakain

Diğer lokal anesteziklerden farklı olarak lokal vazokonstrüktör etkisi olan mepivakain 1957 yılında sentezlenmiştir. Etki süresi lidokainden biraz daha uzundur. Plasentayı hızla geçtiğinden yüksek fetal kan düzeyleri bildirilmiştir (41,42).

3.3.5.8 Bupivakain

Bupivakain 1963 yılında geliştirilen amid yapıda lokal anestezik ajandır. Latent zamanı kısa, etkisi uzun bir ajandır. Piperidin halkası üzerine butil grubu eklenmiştir. Kimyasal yapısı, L-n Butyl-Piperidin 2 carboxyl acid-2-6 dimethyllanilid-Hydrochrolid'dir (Şekil 1).



Şekil 1: Bupivakainin kimyasal yapısı

Etkisi en uzun lokal anesteziklerden biridir (3-5 sa). Lidokainden 3-4 kat daha etkili fakat toksisitesi 4 kat daha fazladır. Kısa etki süreli lokal anestezik ajanlara oranla daha lipofiliktir (39). Eliminasyon yarılanma süresi 2.7 saat olan bupivakain, α_1 -asit glikoprotein başta olmak üzere plazma proteinlerine % 96 oranında bağlanır. Plazma proteinlerine bağlanma oranı anneye göre fetüste daha düşüktür (41,42). Bupivakain diferansiyel blok meydana getirmektedir. Bu özelliğinden dolayı doğum analjezisi ve postoperatif analjezide popüler bir ajan haline gelmiştir. Bupivakain, SSS ve KVS üzerine toksik etkilerinden dolayı intravenöz rejyonel anestezi, presakral ve paraservikal bloklar gibi yüksek plazma konsantrasyonlarına neden olabilecek anestezi yöntemleri için uygun değildir (6,41). Solüsyon pH'ı 4.5-6.5 olup fizyolojik pH'da % 33 oranında iyonize olmayan baz şeklindedir. Karaciğerde glukuronid konjugasyonu ile metabolize olur (44). Bupivakainin toksik doz konsantrasyonu 4-5 $\mu\text{g/ml}$ dir. Total dozu 2-2.5 mg/kg ı geçmemelidir. Maksimum önerilen doz erişkin hasta için 200 mg'dır, eğer adrenalin eklenirse 250 mg geçmemelidir. Tekrarlanan dozlar ilk dozun yarısı veya $\frac{1}{4}$ ü kadar tekrarlanarak verilebilmesine rağmen, total doz 24 sa içinde maksimum 600 mg'ı geçmemelidir (41,42).

1. Santral Sinir Sistemi üzerine Olan Etkileri: Bupivakain ile oluşan SSS toksisitesinde başlangıçta serebral korteksteki inhibitör yollar ve sonra tüm sistemler deprese olduğundan belirtiler önce stimülasyon daha sonra depresyonla karakterizedir. Kortikal uyarılma ile heyecan, huzursuzluk, baş ağrısı, baş dönmesi, kulaklarda uğultu, nistagmus, ağız çevresinde ve dilde uyuşma, titreme ve kas seyirmeleri, daha sonrada konvulziyon gelişir. Medullar merkezlerin uyarılmasıyla arter kan basıncı ve kalp atım hızında artma, solunum sayısında artma ve ritminde

değişiklik, bulantı ve kusma görülür. Depresyon belirtileri olarak da oryantasyon bozukluğu, sedasyon, bilinç kaybı, arteriyel kan basıncında düşme, kalp atım hızında azalma veya durma ve apne gelişir (38,45)

2. Kardiyovasküler Sistem Üzerine Etkileri: Kardiyotoksitesi hem direkt hem de indirekt kardiyak etkileri sonucudur. Direkt etkileriyle kardiyak debide azalma, hipotansiyon, kardiyak arreste yol açabilecek ventriküler taşikardi, bradikardi ve kalp bloğu göstergesi olan EKG değişikliklerini de içeren kardiyotoksite oluşturur. İndirekt etki, sempatik kardiyak innervasyonun blokajını ve diğer SSS ile ilgili mekanizmaları içerir. Miyokardiyal Na⁺ kanallarının blokajı da kardiyotoksiteye neden olabilir. Yüksek dozda hızla verildiğinde veya ven içine yanlışlıkla enjeksiyon yapıldığında; önce A-V ileti yavaşlar. QRS kompleksinde genişleme, hipotansiyon, bradikardi gelişebilir ve oldukça sık olarak ventriküler taşikardi, ventriküler fibrilasyon sonrası asistoli görülebilir. Bupivakain ile oluşan kardiyotoksite resusitasyona kolay cevap vermemektedir. Asidoz, hipoksemi ve hiperkapni bupivakainin kardiyotoksitesini potansiyelize eder (38,45).

3.3.5.9 Etidokain

Lidokainden 2-3 kat daha güçlü olan etidokain 1972 yılında geliştirilmiştir. Spinal anestezi için önerilmez. Deneysel olarak bupivakainle aynı plazma konsantrasyonlarında konvülzyon oluşturduğu bilinmektedir. Bununla birlikte emilim hızı yavaş ve distribüsyon volümü fazla olduğu için bupivakainden daha az toksik kabul edilmektedir (41).

3.3.5.10 Ropivakain

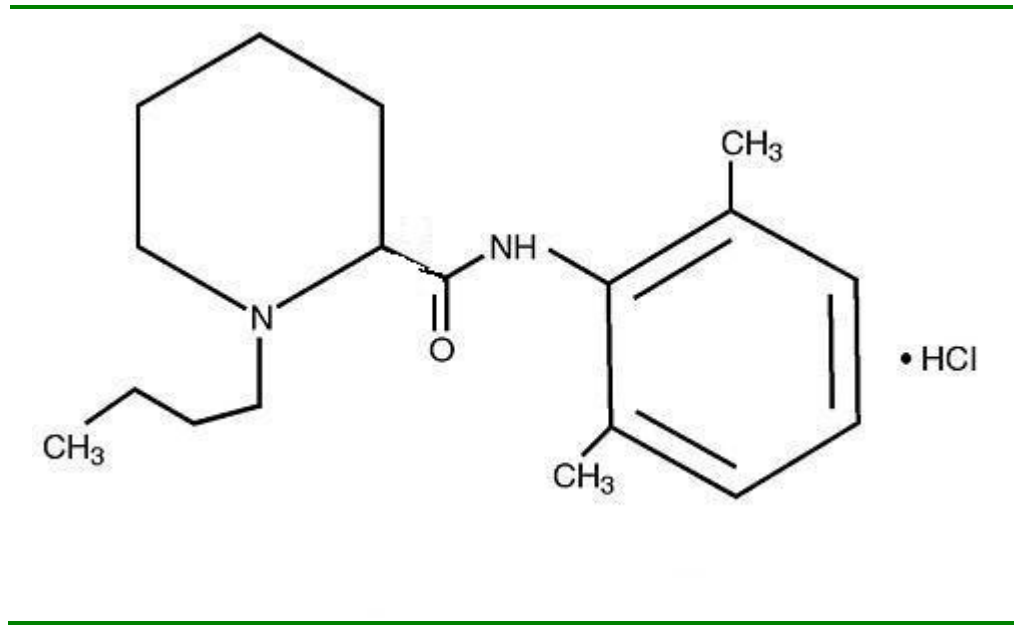
Uzun etkili S-enantiomer amid lokal anestezik olan ropivakain 1988 yılında itibaren kullanılmaya başlanmıştır. Kardiyotoksitesi bupivakainden az, lidokainden

fazladır. %0.2'lik konsantrasyonları epidural anestezi için yeterlidir. 12 yaşın altındaki hastalarda kullanımı henüz tavsiye edilmemiştir (41).

3.3.5.11 Levobupivakain

Levobupivakain, bupivakain hidroklorid'in saf S (-) enantiomeri olan uzun etkili aminoamid yapıda bir lokal anesteziktir. Klinik kullanıma 1999 yılında girmiştir. Levobupivakain duyu-motor blok ayırımını iyi gösterir ve epinefrinle etkinin uzatılmasına ihtiyaç göstermez (46,47).

“S-1-butil-N-(2-6 dimetilfenil) piperidin-2-karboksamid” kimyasal ismidir ve molekül formülü $C_{18}H_{28}N_2O$ 'dur (Şekil 2) (44).



Şekil 2 Levobupivakainin kimyasal yapısı

Farmakokinetik özellikler: Solüsyonun pH'ı 4.0-6.5, molekül ağırlığı 324.9'dur. Terapötik uygulamayı takiben, levobupivakainin plazma konsantrasyonu, doza ve uygulama yoluna bağlı olup, uygulama yerindeki emilim, dokunun vaskülaritesiyle ilgilidir. % 0.5 veya % 0.75'lik konsantrasyonlarından 15 ml

levobupivakain epidural uygulandıktan sonra sırasıyla 0.582 ve 0.8-1 $\mu\text{g L}^{-1}$ 'lik pik plazma konsantrasyonlarına ulaşmaktadır (43,44). Yüksek oranda (% 97) plazma proteinlerine bağlanan levobupivakainin dağılım volümü 66.9 L, ortalama yarılanma ömrü 1.423 saattir. Total plazma klirensi intravenöz infüzyondan 8 dk sonra 39 L saat^{-1} tir (46-48).

Farmakodinamik özellikleri: Levobupivakain rasemik bupivakainin S (-) izomeri olan amid tipte uzun etkili bir lokal anestezi olup bupivakaine benzer farmakodinamik özellikler gösterir. Toksik dozlarda erişilen kan konsantrasyonlarında kalpte iletim, eksitabilite, kontraktile ve periferik vasküler dirençte değişimler yapabilmektedir. Çalışmalarda, levobupivakainin bupivakain kadar potent olduğu, benzer duyusal ve motor blok oluşturduğu gösterilmiştir. Levobupivakainin bupivakainden daha uzun süreli duyusal blok oluşturduğuna dair çalışmalarda mevcuttur (9, 46,47).

Anestezi etki: Levobupivakainin anestezi etkisi bupivakaine benzerdir. Hayvan çalışmalarında levobupivakain ve bupivakainin duyusal ve motor blok sürelerinin benzer olduğu gösterilmiştir (45,46,47).

Metabolizması: Levobupivakain, sitokrom p 450 sistemi tarafından, esas olarak CYP1A2 ve CYP3A4 izoformları tarafından metabolize edilir. Hepatik disfonksiyonlu hastalarda eliminasyon uzar. Levobupivakainin ana metaboliti olan 3-hidroksi levobupivakain, glukuronik asid ve sülfat ester konjugatlara çevrilir ve idrarla atılır. Böbrek yetmezliğinde levobupivakain plazmada birikmediği halde idrarla atılan metabolitleri birikebilir. Gönüllülerde yapılan çalışmalarda levobupivakainin İV uygulamadan sonra 48 saat içinde % 71'inin idrarla, % 24'ünün feçesle atıldığı gösterilmiştir (9,46-48).

Etki mekanizması: Levobupivakain nöronal membranlarda voltaj sensitif iyon kanallarının blokajıyla sinir impluslarının geçişini önleyerek etki gösterir. Na⁺ kanallarının açılmasını azaltarak lokalize ve geri dönüşlü anestezi oluşturur (46-48).

Kardiyovasküler sisteme etkileri: Çalışmalarda, levobupivakainin bupivakainden daha az toksik etkiye sahip olduğu, QRS genişlemesi ve aritmi görülme sıklığının daha düşük olduğu gösterilmiştir (10,49-52). Toksikite durumlarında kardiyak Na⁺ ve K⁺ kanallarının blokajı, depolarizasyon hızını maksimal düzeyde azaltır, atriyoventriküler iletimi ve QRS interval süresini uzatır. Bu etkisi göz önüne alındığında levobupivakaininin daha az toksik etkiye sahip olduğu belirtilmektedir (47,52,53). Hayvanlarda, bupivakainden daha az toksik olan levobupivakainin, letal dozu bupivakainden 1.3-1.6 kat daha yüksektir (38).

Santral sinir sistemine etkileri: Gönüllülerde ve hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalarda, SSS toksisite riskinin levobupivakainde bupivakaine göre daha az olduğu gösterilmiştir (50,54). Levobupivakain bupivakaine göre daha az oranda konvülziyon, apne ve elektroensefalogram depresyonuna neden olmaktadır (10,55).

Terapötik kullanımı: Levobupivakain etki başlangıcı epidural yoldan verildiğinde 15 dk'dan kısa olan uzun etkili bir lokal anesteziktir. Etki süresi doz bağımlıdır ve anestezik tekniklere göre farklılık gösterir (47). Levobupivakain 15 mg intratekal verildikten sonra duyusal blok zamanı 6.5 sa, %0.5'lik levobupivakainin (2 mg kg⁻¹) periferik sinir bloğunda verildikten sonra ise duyusal blok zamanı 17 sa'dır. Levobupivakainin epidural yoldan verildiğinde duyusal bloktan daha kısa motor blok zamanı oluşturur. Bu farklılıklar periferik sinir bloklarında görülmez (9,46,47,56).

Levobupivakain aynı zamanda erişkinlerde doğum analjezisi ve postoperatif ağrı tedavisi için epidural yoldan kullanılır. Çocuklarda levobupivakain ilioinguinal ve iliohipogastrik sinir bloklarında endikedir (47,57).

Dozaj ve veriliş yolları: Levobupivakain erişkin hastalarda epidural, intratekal, periferik sinir bloğu, peribulber ve cerrahi anestezi için lokal infiltrasyon şeklinde verilebilir (9,46,47). Yetişkinlerde epidural anestezi için önerilen maksimum tek doz 150 mg; maksimum 24 saatlik kullanım dozu ise 400 mg'dır. Ek dozlar uzun prosedürler için gerekli olabilir. İntratekal uygulama için önerilen maksimum tek doz 15 mg'dır. Yetişkinlerde postoperatif ağrı tedavisi için doz 18.75 mg saat⁻¹ geçmemelidir. (9,46,47,56).

3.4 ANNE SÜTÜ

Günümüze kadar gelen araştırmalar bebekler için en ideal besinin anne sütü olduğunu kanıtlamış ve anne sütünün, tüm yapay besinlerden ve inek sütünden üstün ve daha ekonomik olduğunu göstermiştir (58-61). Özellikle gelişmiş ülkelerde 1960'lı yıllarda emzirme azalmış olsa da anne sütünün benzersiz özellikleri ortaya konduğa infantın anne sütü ile beslenmesi teşvik edilmeye başlanmıştır (11,60).

3.4.1 Anne Sütünün Miktarı

Postpartum ilk 24 saatte süt üretimi 7-123 ml arasında olan süt üretimi 36. saate kadar yavaş bir hızda, 49-96. saatler boyunca ise çok hızlı bir şekilde artmaya devam etmektedir. Postpartum 5. güne gelindiğinde süt üretimi yaklaşık 500 ml'ye ulaşır. Sadece anne sütü ile beslenildiğinde günlük üretim 6. ayda 550-1150 ml'yi bulmaktadır (62).

3.4.2 Anne Sütünün Major Komponentleri ve Fonksiyonları (62-64)

Hücreler: Fagositler, patojenlerin absorpsiyonu ve yok edilmesi ile IgA yapımında rol alırlarken, lenfositler hücresel immunitte, antiviral aktivite ve uzun süreli korumada görev alırlar.

Anti-inflamatuvar faktörler: Prostoglandin E₁ ve Prostoglandin E₂ sitoprotektiftirler, sitokinler immün sistem aktivasyonunu sağlarlar.

Enzimler: Amilaz polisakkarid sindirimini kolaylaştırırken, Lipaz yağların sindirimini sağlar ve bakterisidal aktivite gösterir.

Büyüme faktörleri/hormonlar: İnsan büyüme faktörü intestinal mukoza ve epitelyumun proliferasyonunu sağlayarak, antijenlere karşı mukozal bariyeri güçlendirir. Kortizol ile insülin bağırsakların maturasyonunu sağlar ve intestinal defansı güçlendirir; tiroksin hipotiroidizmden koruyabilir, kolesistokinin sindirimi kolaylaştırır; prolaktin B ve T lenfositlerin gelişimini sağlar

Lipidler: Gerekli kaloringin major kaynağıdır. Uzun zincirli poliansatüre yağ asitleri kognitif gelişim ve görme keskinliği ile yakından ilişkilidir. Trigliseritler lipaz tarafından gliserol ve serbest yağ asitlerine dönüştürülür. Serbest yağ asitleri anti-enfektif etkileri vardır.

Laktoz: Major enerji kaynağıdır. Kalsiyum, magnezyum ve manganın absorpsiyonunu kolaylaştırır. Oligosakkaritler ve glikokonjugatlar bakteri ve virüsler için liganddırlar.

Mineraller: Anne sütünün mineral bileşimi annenin diyetinden etkilenmez. Normal vücut fonksiyonu için gereklidirler. Anne sütündeki demir içeriği düşük olmasına rağmen biyoyararlanımı yüksektir. %50-60'ı infant tarafından absorbe edilir. Düşük sodyum içeriği infantın böbreklerini yormaz.

Protein: Laktoferrin, lizozim, immünglobulin ve α -laktalbumin içerirler. Laktoferrin antibakteriyel etkili ve demir taşıyıcısı iken lizozim bakterisidal ve anti-inflamatuvar etkiye sahiptir. Taurin erken beyin maturasyonu ve retinal gelişim için önemlidir. Kazein mukozal membranlara mikrobiyal adezyonu önler.

Vitamin A, C, E: Anti-inflamatuvar ve anti-oksidan etkileri vardır. D ve K vitaminleri dışındaki bütün vitaminler anne sütünde yeterli miktarda bulunmaktadır.

Su: İnsan sütünün %87.5'i sudur ve bebeğin 4 ay boyunca hidrasyonunu sağlamak için yeterlidir.

3.4.3 Anne Sütü ile Beslenmede Özel Durumlar

Aşağıda belirtilen durumlarda infanta anne sütü verilmesinin güvenilirliği sorgulanmalıdır (11,63,64):

1. Annede enfeksiyon hastalığı,
2. Bebeğe kalıtsal bir metabolizma hastalığının olması,
3. Annede metabolik hastalık olması,
4. Annede malnütrisyonu neden olan ciddi kronik hastalıklar,
5. Annenin pestisid, herbisid ve ağır metallerle karşılaşması,
6. Radyoaktif ajanlarla karşılaşılması,
7. Annede ağır psikiyatrik bozuklukların olması,
8. Meme kanseri ve
9. Annenin ilaç tedavisine gereksinim duyması.

3.5 EMZİRME DÖNEMİNDE İLAÇ KULLANIMI

Emzirme döneminde ilaç tedavisi alması gereken bir annenin, gerekli medikasyonu alırken aynı zamanda güvenle emzirip emziremeyeceği sıklıkla karşılaşılan bir sorudur. Emzirmenin kesinlikle sakıncalı olduğu çok az tedavi şekli olmasına karşın, pek çok klinisyen böyle bir durumda güvenlik açısından yanlış olarak anne sütü ile beslenmeyi bırakmayı önermektedir (59). Bununla birlikte, anne aldığı dönemde bebekte yan etki oluşturabilecek ilaçlar mevcuttur ve süt yapımını azaltan ilaçlar da kontrendike olarak kabul edilebilir. Emzirme döneminde genel olarak

kontrendike olan ilaçlar Tablo 1’de, yenidoğan ya da preterm bebekleri emzirirken kullanılmaması gereken ilaçlar Tablo 2’de özetlenmiştir (59,65).

Tablo 1: Genel Olarak Kullanılması Kontrendike İlaçlar

İlaçlar	Anne veya İnfantta Olası Yan Etkileri
Amiodaron	Kardiyovasküler risk ve tiroid supresyonu riski artmıştır.
Anti-neoplastik ajanlar	Kemik iliği depresyonu
Kloramfenikol	Kan diskrazileri ve aplastik anemi
Doksepin	Ağır sedasyon, respiratuvar arrest
Ergotamin, Kabergolin, Ergot alkaloidleri	Ergotizm, süt yapımının azalması
İyotlar	Sütte konsantre olurlar, tiroid supresyonu
İmmüsupresanlar	İmmün sistem supresyonu
Lityum	İntoksikasyon, Tiroid fonksiyon bozukluğu
Radyofarmasötikler	Emzirmenin bırakılması kesinlikle önerilir
Ribavirin	Hemolitik anemi
Tetrasiklin	Kronik kullanımı önerilmez
Pseudoefedrin	Süt yapımının azalması

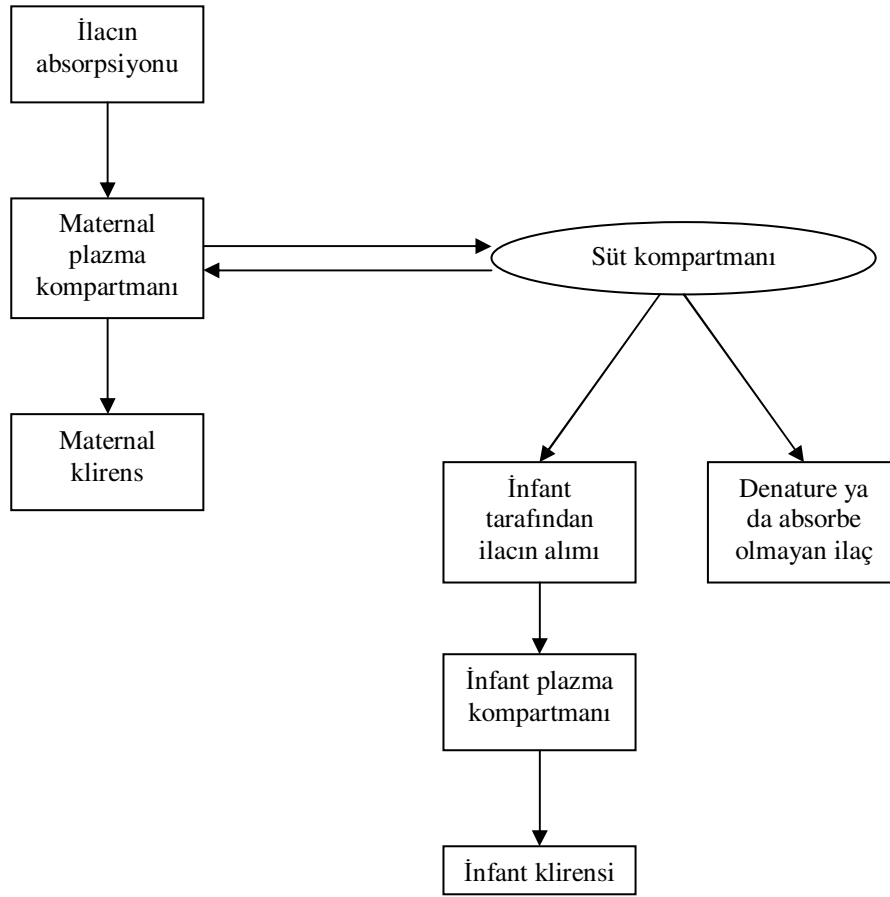
Tablo 2: Yenidoğan ya da preterm infantları emzirirken kullanılmaması gereken ilaçlar

İlaçlar	Anne veya İnfantta Olası Yan Etkileri
Asebutolol	Hipotansiyon
ACE İnhibitörleri	Hipotansiyon
Amfetaminler	Yüksek süt konsantrasyonu infantı stimüle edebilir
Kafein	Jitteriness, stimülasyon
Kokain	İntoksikasyon, stimülasyon
Demerol	Sedasyon
Dostineks	Süt yapımının azalması
Östrojen	Süt yapımının azalması
Fluoksetin	Tremor, ağlama, hipotoni
Parlodel	Süt yapımının azalması
Progestin	Süt yapımının azalması
Sülfonamidler	Hiperbilirubinemi

3.5.1 İlaçların Anne Sütüne Geçişi

İlaçların anne sütüne geçişi, maternal plazma seviyesiyle orantılı olarak büyük oranda pasif difüzyonla olmaktadır. Bununla beraber ilaçların moleküler ağırlığı, yağda eriyebilirliği, proteine bağlanma derecesi ve pKa gibi fizikokimyasal karakteristikleri de önemlidir. İlaçların anne ve infanttaki genel hareketleri Şekil 3'te özetlenmiştir (59, 65-67).

İlaçların süte geçişi, yarı geçirgen membranların her iki tarafındaki ilaç konsantrasyon gradyentine göre yüksek konsantrasyon bulunan alandan düşük

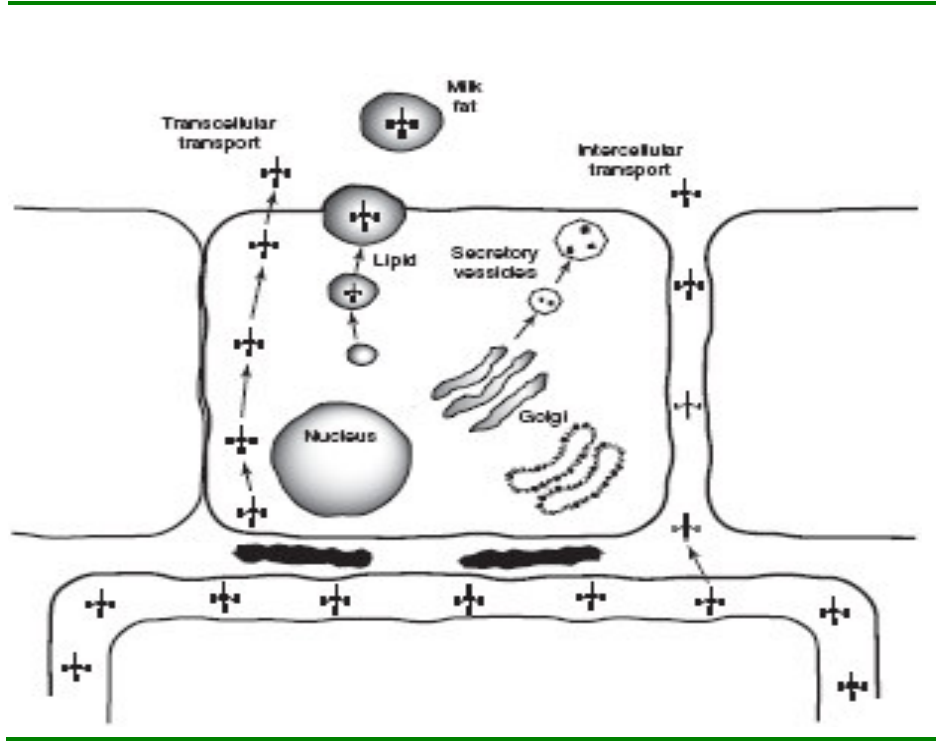


Şekil 3: İlaçların anne ve infanttaki genel hareketleri

konsantrasyon bulunan alana doğru pasif difüzyonla olmaktadır. İlaçların süte geçiş derecesini ve hızını belirleyen en önemli faktör alveolar yapının gelişim düzeyi ve laktositler arasındaki bağlantının durumudur (Şekil 4) (59).

Postpartum ilk üç gün memedeki alveolar epitelyal yapı, maternal proteinlerin, lipidlerin, immünglobulinlerin ve ilaçların süte geçmesi için en uygun dönemdir. Bu dönemde genellikle sütteki ilaç seviyesi ile plazmadaki ilaç seviyesi birbirine eşit olur. Postpartum bir hafta sonra, laktositler gelişimini tamamladığında interselüler bağlantılar kapanır ve süte geçen ilaç miktarı dramatik olarak azalır.

Laktasyonun erken evrelerinde ilaçların süte geçişi yüksek olmasına rağmen bu dönemdeki kolostrum miktarının düşük olması, infantın düşük miktarda ilaç almasına neden olur (59).

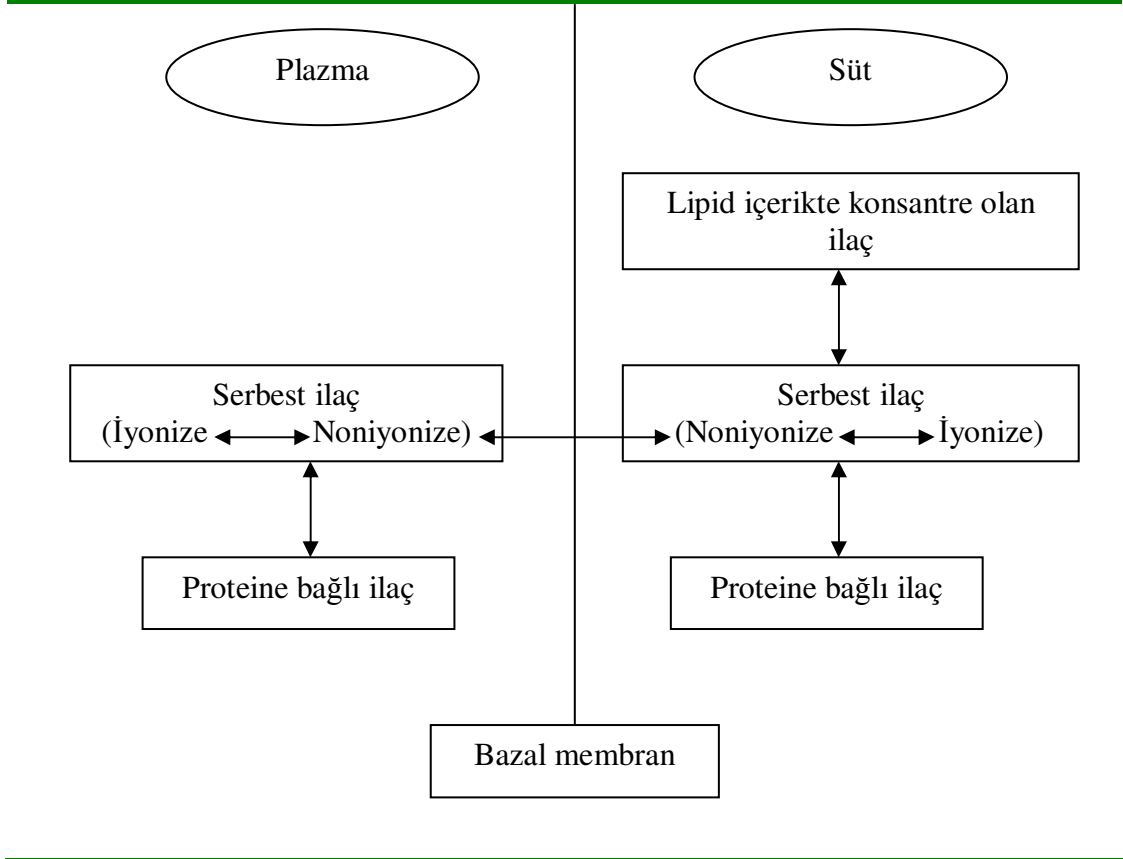


Şekil 4: İlaçların anne sütüne geçişi

Plazma ve süt arasındaki ilaç dağılımı Şekil 5'te belirtilmiştir. Laktosit bazal membranını sadece iyonize olmayan serbest ilaç geçebilmektedir. Süt içinde ilaçların yüksek konsantrasyona ulaşması; iyon tuzağı nedeniyle, düşük molekül ağırlıklı olmaları, yağda eriyebilirliklerinin yüksek oluşu ya da aktif transport mekanizmaları ile olabilmektedir (59,65,68).

İlaçların süte geçiş hızı ve derecesi, maksimum maternal plazma konsantrasyonu sağlandığında en yüksektir. İlaçlar elimine edilip plazma konsantrasyonu azaldığında benzer kinetik faktörlerle süten plazmaya ilaç geçişi

başlar (59,65). Bu sebeple, kısa yarı ömre sahip ilaçlarda plazma seviyesinin yüksek olduğu dönemde infantı emzirmekten kaçınmalıdır (65).



Şekil 5: Plazma ve süt arasındaki ilaç dağılımı

3.5.1.1 İyon Tuzağı

Sütün pH'ı plazmadan daha asidik olduğu için (Süt pH=7.2; plazma pH=7.4) zayıf bazlar ($pK_a > 8$) süte daha kolay geçerler, ancak bu tür ilaçların süten plazmaya geri diffüzyonu da zorlaştığı için sütte yüksek konsantrasyonlara ulaşabilirler. İyon tuzağı mekanizması barbitürat, ranitidin gibi birçok ilaçla ortaya çıkabilir. Tersine, zayıf asidik ilaçlar anne sütüne daha düşük konsantrasyonlarda geçerler ve geri diffüzyonları da kolaylaşır (59,65,68).

3.5.1.2 Moleküler Ağırlık

İntersellüler aralıkların kapanmasıyla ilaçlar süte sadece transsellüler yolla geçebilirler. Bunun için ilaçlar, laktositlerin bazal membranına girer, hücre içerisine yavaş difüze olur ve luminal yüzeyden çıkarlar. Düşük molekül ağırlıklı ilaçların (DMAİ) lipid membranlardan difüzyonu daha fazla olur. DMAİ bu yolla transferi kolay olmasına rağmen, moleküler ağırlığı 500-800 dalton arasında olanların hücre membranlarından diffüzyonu ve süte geçişi daha güçtür. Molekül ağırlığı 1000 daltonun üzerinde olan ilaçlar ise nadiren klinik olarak anlamlı miktarda süte geçerler (59,69).

3.5.1.3 Lipofilité

Anne sütü, plazmaya göre %5-15 daha fazla trigliserid içermektedir. Yağda eriyebilirliği yüksek olan ilaçlar sütün lipid fraksiyonu içerisinde konsantre olurlar. Aynı zamanda yağda eriyebilirliği yüksek ilaçların lipid membranlardan difüzyonu daha kolay olmaktadır. SSS'ni etkileyen ilaçların çoğu yüksek yağda eriyebilirlik özelliğine sahip olduklarından dolayı anne sütüne hızla geçebilirler ve infantta sorunlar oluşturabilir (59,66,68).

3.5.1.4 Aktif Transport

İlaçların anne sütüne geçişi genellikle pasif difüzyon kinetikleri ile olmaktadır (70). Bununla birlikte bazı ilaçların süte geçiş oranı pasif difüzyon kinetiklerini ve iyon tuzağı mekanizmasını aşmaktadır (71,72). Öneğin, simetidinin insanlardaki süte geçiş oranının, deneysel modellerde yapılan ölçümlerin 5.5 katı olarak bulunması bazı ilaçların aktif transport mekanizmalarıyla süte geçebileceğini düşündürmektedir (70).

3.5.2 Biyoyararlanım

Biyoyararlanım, bebekte oluşabilecek potansiyel riskleri belirlemede en önemli faktördür. Çünkü bebek ilaçları anne sütü ile almaktadır. Düşük biyoyararlanıma sahip ilaçlar emziren anneler için idealdir (Tablo 3) (59).

Tablo 3: Düşük Biyoyararlanıma Sahip İlaçlar

Heparin
Büyük molekül ağırlıklı proteinler
İnsülin
İnterferonlar
Aminoglikozidler
3. Jenerasyon sefalosporinler
Omeprazol
Lansoprazol
İnhale steroidler
İnhale β -agonistler

Yine de bazı ilaçlar gastrointestinal sistemde konsantr olarak problemlere neden olabilir. Örneğin; pamukçuk ve diyare birçok antibiyotik kullanımı sırasında görülen en önemli komplikasyonlardır (59).

3.5.3 İlaç Metabolitleri

Valasiklovir, kodein, hidroksizin ve fluoksetin gibi bazı ön ilaçlar metabolize edilerek aktif hale dönüşürler. Bazı ilaçların da aktif metabolitleri bulunmaktadır ve eliminasyon yarı ömürleri daha uzun olabilmektedir. Bu durumlarda metabolitler ve ön ilaçlar süt düzeyi ile yan etki bakımından birlikte değerlendirilmelidir (59).

3.5.4 İnfanta Bağlı Faktörler

Anne sütüne geçen ilaçların güvenilirliğini değerlendirmede, sütteki ilaç miktarı, ilacın oral biyoyararlanımı, infantın ilacı metabolize etme yeteneği önemli

faktörler olarak ön plana çıkmaktadır. Emziren annelerde ilaç tedavisi gerektiği zaman infantlar potansiyel riskler yönünden değerlendirilmelidir (59,73). İnfantlar olası riskler açısından düşük, orta ve yüksek risk grubu olarak sınıflandırılabilir (59). Altı aylık ve daha yukarı bebekler genelde düşük risk grubundadır. Bunlar ilaçları yeterli düzeyde metabolize edebilirler. Altı aydan küçük olan bebekler, doğum komplikasyonu, apne, gastrointestinal sistem anomalileri veya diğer metabolik problemlerden dolayı ilaçlardan zarar görebilirler. Prematürler, yenidoğanlar ve düşük renal klirens sahip bebekler yüksek risk altındadırlar (59,73,74).

Erken postpartum dönemde bir hafta boyunca rölatif aklorhidri mevcuttur. İki yılda gastrik pH erişkin düzeye düşer. Zayıf asidik ilaçlar düşük absorbsiyona sahipken, zayıf bazlar infant midesindeki yüksek pH'dan dolayı yüksek absorbsiyona sahiptir. Yüksek ilk geçiş metabolizmasına uğrayan ilaçlar karaciğer tarafından hızla temizlenirler. Gastrointestinal sistemde anstabil olan ilaçlar (insülin, aminoglikozid, heparin vb.) anlamlı olarak absorbe edilmezler (59). Yetersiz safra yapımından dolayı yenidoğan ya da prematür bebeklerde yetersiz lipid absorbsiyonu ve rölatif steatore görülür. Bu yüzden yağda çözünen ilaçların biyoyararlanımı düşüktür. Prematür bebeklerde mide boşalma zamanı uzaması bazı ilaçların absorbsiyon kinetiklerini değiştirebilir (75).

Birçok ilacın süte geçiş miktarı ve erişkinlerdeki biyoyararlanımı bilindiği halde infantların eliminasyon kapasitesi değişkendir. Tablo 4'te infantların yetişkinlere göre ilaçları elimine etme kapasiteleri verilmiştir (59).

Tablo 4: İnfantların yetişkinlere göre ilaçları eliminasyon kapasiteleri

Postpartum Yaş	İlaçların Klirensi
24-28 hafta	%5
28-34 hafta	%10
34-40 hafta	%33
40-44 hafta	%50
44-68 hafta	%66
>68 hafta	%100

3.5.5 Maternal Faktörler

İnfanta ilaç geçişini belirleyen en önemli kinetik faktör ilacın maternal plazma seviyesidir. İlacın plazma konsantrasyonu alınan doz, ilacın yarı ömrü, dağılım hacmi ve proteine bağlanma oranından etkilenir (65,68,70). İlaçların anne sütüne geçebilmesi için anlamlı plazma konsantrasyonları oluşturması gerekir (59). Annede oral biyoyararlanımı olmayan ilaçlar, örneğin oral vankomisin, magnezyum hidroksit gibi ilaçlar anlamlı plazma seviyesine ulaşamazlar ve infantlarda zararlı etki oluşturmazlar. Bu durum birçok topikal preparat içinde geçerlidir. Dental uygulamalardaki gibi tek doz lokal anestezi enjeksiyonu düşük plazma seviyesi oluşturur. Bunun gibi birçok ilacın tek doz uygulaması, infanta geçen miktar az olduğu için genellikle risk oluşturmaz (59).

Annenin ürettiği süt miktarı ilacın bebeğe geçişini etkileyen önemli bir faktördür. Postpartum 1-2. günde süt üretimi az olduğundan dolayı ilaçların yenidoğana geçişi yetersizdir. Postpartum 1-2 yıl içerisinde ise emzirme sıklığı azaldığından ve bebeklerde büyük olduğundan dolayı ilaçların klinik etki oluşturacak düzeye ulaşma riski düşüktür (59).

3.5.6 İnfantın Maruz Kaldığı İlaç Miktarı ile İlgili Parametreler

3.5.6.1 İlacın Süt/Plazma oranı (S/P)

İlacın güvenilirliğini saptamak için kullanılan bir formüldür. İlacın süt ve plazma konsantrasyonları saptanarak, süt konsantrasyonunun plazma konsantrasyonuna oranı bulunur ve $S/P < 1$ olan ilaçlar güvenli kabul edilir (59,66).

$$S/P = \text{Sütteki konsantrasyon} / \text{maternal plazma konsantrasyonu}$$

S/P oranı süte ilaç geçiş miktarını saptamak için kullanışlı olmasına karşın ranitidin, simetidin gibi yüksek S/P oranına sahip ilaçlar bebekler tarafından subklinik dozlarda alınırlar. Bu sebeple düşük S/P oranı süte az miktarda ilaç geçişini gösterdiği halde, yüksek S/P oranı sütteki konsantrasyon ve ilaç miktarı için belirleyici değildir. Çünkü bu miktar maternal plazmadaki ilaç seviyesine bağlıdır (59).

3.5.6.2 İnfantın Aldığı İlaç Miktarının Hesaplanması

En önemli klinik parametre infant dozunun (Dinf) hesaplanmasıdır. Bu yüzden ilacın sütteki konsantrasyonu ve alınan süt miktarı bilinmelidir (59,66).

$$Dinf = \text{Sütteki ilaç konsantrasyonu} \times \text{Alınan süt miktarı}$$

Sütteki ilaç konsantrasyonu konsantrasyon zaman eğrisinin altındaki alan (AUC) hesaplanarak bulunur (66). Bulunan değer doz intervaline bölünerek ortalaması alınır. Alınan süt miktarı büyük değişkenlik göstermekle birlikte genellikle $150 \text{ ml kg}^{-1} \text{ gün}^{-1}$ olarak kabul edilmektedir (59,66).

3.5.6.3 Rölatif İnfant Dozu (RİD)

İlaç tedavisi sırasında spesifik veri elde etmek için kullanılır. Burada bebeğin aldığı miktarla annenin aldığı miktar oranlanır (59,66).

$$RİD (\%) = D_{inf} (\text{mg kg}^{-1} \text{gün}^{-1}) / \text{Annenin aldığı ilaç miktarı} (\text{mg kg}^{-1} \text{gün}^{-1})$$

Bu Őekildeki hesaplama, annenin aldığı miktarla infantın aldığı miktar arasındaki iliŐkinin standardize edilmesini sağlar. Normal infantlarda sonucun %10'un üzerinde olması halinde ilacın emziren annelerde kullanımının sakıncalı olabileceğini gösterir. Preterm infantlarda ise bu oranın altında bile yan etkiler görülebilir (59).

3.5.7 Emzirilen İnfanttaki Riskin Azaltılması

Anneye medikasyon verileceği zaman infantın görebileceği olası zararları minimize etmek için bazı önlemler alınmalıdır (59,67). Bunlar:

1. Anne sütündeki ilaç konsantrasyonunun maksimum olduğu dönemlerde emzirmekten kaŐınılmalıdır.
2. Süt konsantrasyonu düşük ilaçlar seŐilmelidir.
3. Pediyatrik hastalarda da kullanılabilen medikasyonlar tercih edilmelidir.
4. Proteine bağlanma oranı yüksek ilaçlar seŐilmelidir.
5. Kan/beyin oranı düşük ilaçlar anne sütüne de az miktarda geŐtiđi için seŐilmelidir.
6. Molekül ağırlığı yüksek ilaçlar seŐilmelidir.

3.5.8 Emzirme Döneminde Anestezi ve Analjezi için Spesifik Ajanların Kullanımı

3.5.8.1 Anestezik Ajanlar

İndüksiyon için kullanılan propofol, midazolam, etomidat, tiyopental ve benzerlerinin plazma distribüsyon fazları çok kısa olup anne sütüne geçişleri minimaldir (76-78). İnhalasyon ajanları ile ilgili kısıtlı bilgiler vardır. Bununla birlikte bu ajanların da plazma distribüsyon fazları çok kısa olduğu için, anne sütüne yok denecek kadar az geçerler. Ketaminin emzirme döneminde kullanımı ile ilgili veri yoktur, ancak halüsinasyona sebep olması ve psikomimetik etkilerinin fazla olması nedeniyle emziren annelerde kullanımı ideal değildir (78).

3.5.8.2 Analjezikler

3.5.8.2.1 Opioidler

Emzirme döneminde kullanımı en ideal opioid morfindir. Anne sütüne az miktarda geçer ve oral biyoyararlanımı kötüdür (79). Meperidinin anne sütüne geçiş miktarı düşük olmakla birlikte sedasyon, siyanoz, bradikardi ve konvülzyon geçiren olgular bildirilmiştir (78,79). Remifentanille ilgili çalışma yoktur fakat eliminasyon yarı ömrü çok kısa olduğu için kısa süreli invaziv girişimler için ideal olabilir. Fentanilin süte geçiş oranı düşüktür, yan etki oluşturma ihtimali azdır. Nalbufin, butorfanol ve pentazosin bebekte %3 oranında psikomimetik reaksiyonlara neden olabilirler. Milyonlarca emziren annede hidrokodon ve kodeinin kullanımı mevcuttur. Çok nadir sedasyon olguları bildirilmiştir (78).

3.5.8.2.2 Non-steroid Antiinflamatuvar İlaçlar

Parasetamol ve ibuprofen en ideal analjeziktir. Anne sütüne yok denecek kadar az miktarda geçerler (78, 80). Diklofenak postpartum analjezi için yüksek oranda kullanılmaktadır. Anne sütüne geçiş oranı çok düşüktür. Seleksibin süte

geçiş oranı maternal dozun % 0.3'ü kadardır. Bu nedenle kısa süreli kullanımı güvenlidir. Naproksenin de süte geçiş miktarı düşüktür fakat uzun süreli kullanımda infantta gastrointestinal sistem bozukluklarına yol açabilir (78).

3.5.8.3 Lokal Anestezikler

Lidokain ve bupivakainin, emzirme döneminde kullanımı güvenlidir. Diğer lokal anestezik ajanlarla, süte geçiş oranlarıyla ilgili çalışma yapılmamıştır (14,81).

3.6 YENİDOĞANIN DEĞERLENDİRİLMESİ

Her yenidoğan doğar doğmaz klinik değerlendirme yapılmalıdır. Bu değerlendirmenin amacı; acil girişim veya özel bakım gerektiren bir durum olup olmadığını belirlenmesi, major veya minor bir anatomik anomali varlığının saptanması, daha sonraki muayeneye esas oluşturacak bulguların kaydedilmesidir (82). Klinik değerlendirme için APGAR ve NAKS skorlama sistemleri kullanılmaktadır.

3.6.1 APGAR Skorlaması

Virginia Apgar tarafından 1952 yılında geliştirilen APGAR skoru, yenidoğan bebeğin klinik durumunun çabuk bir şekilde değerlendirilmesini sağlayan bir yöntemdir (82,83).

Tablo 5: APGAR Skorlaması

	0	1	2
Kalp Hızı	Yok	< 100	> 100
Solunum	Yok	Yavaş, düzensiz	İyi, ağlama
Renk	Mavi,soluk	Vücut pembe, ekstremiteler mavi	Tamamen pembe
Refleks Uyarılma	Yok	Yüz buruşması	Öksürük, aksırık
Kas Tonusu	Gevşek	Ekstremitelerde biraz fleksiyon	Aktif hareket

APGAR skorlarının değerlendirmesi 8-10 puan arası; bebeğin iyi durumda olduğunu, 4-7 puan arası; bebeğin tehlikede olduğunu, 0-4 puan arası; bebeğin durumunun çok ağır olduğunu gösterir (82).

APGAR skorlaması doğumu takiben 1., 5. ve nadiren 10. dakikalarda değerlendirilir. Bu skor doğumda bebeğin yeniden canlandırılmaya ne kadar gereksinim duyduğu ve yeniden canlandırma çabalarına nasıl yanıt verdiği hakkında oldukça doğru retrospektif bir fikir verir. Beğ objektif bulgudan oluşan 10 puan bebeğin durumunun mükemmeli olduğunu gösterir. Birinci dakika APGAR skoru; genellikle umbilikal kanın pH'ı ile ilişkili olup, intrapartum asfiksini ve yardımcı solunum gereksiniminin bir göstergesidir (18). Beşinci dakika APGAR skoru; yenidoğan dönemindeki ölümlerin ve ilerdeki nörolojik gelişimin değerlendirilmesi açısından, 1. dakikadaki skora göre daha doğru bir fikir verir. Skorlamadaki komponentlerden kas tonusu, deri rengi ve refleks irritabilite kısmen fizyolojik maturasyona bağlıdır. Maternal sedasyon veya analjezi yenidoğanın kas tonusu ve refleks irritabilitesini azaltabilir. APGAR skorunun 1. ve 5. dk'daki dş­kl­ę­, bebeğin resusitasyona gereksinim duyduğunun en iyi kanıtıdır (82).

3.6.2 NAKS

Anestezik ajanların neonatal etkilerinin araştırılmasında nörolojik davranış skorlama sistemi kullanılmıştır. Scanlon ve arkadaşları tarafından geliştirilmiş olan erken neonatal nörolojik davranış skalası (ENNDS) epidural lokal anestezik verilenlerde neonatal etkileri değerlendirmek için kullanılır. NAKS, Amiel-Tisen ve çalışma arkadaşları tarafından Scanlon'un ENNDS'i bazı elemanlarla şekillendirilerek geliştirilmiştir (Tablo 6) (11). Bu test özellikle anestezi sırasında kullanılan ilaçlar ile oluşan yan etkileri gösterir, komplike ekipman gerektirmez, basittir ve yüksek karşılıklı gözlemeleme yeteneğine dayanır (84).

APGAR skoru yenidoğanın durumu hakkında genel bir bilgi vermesine karşın NAKS yenidoğanın yeterli aktivitede olup olmadığını, ilaçların neden olduğu depresif etkiyi ve adaptasyonu göstermede APGAR skorundan daha duyarlı bir testtir. Neonatalin NAKS sistemi kriterleri adaptasyon kapasitesi, pasif tonus, aktif tonus, primer refleksler ve genel durum değerlendirmesi esasına dayanır. NAKS testinde verilebilecek maksimum değer 40'dır. Değerlendirmede 35 ve üzerinde skor alan yenidoğanlar nörolojik olarak kuvvetli tanımlanır (85).

Tablo 6: NAKS Kriterleri

		0	1	2
Adaptasyon kapasitesi	1-Sese cevap	Yok	Orta	Kuvvetli
	2-Sese alışkanlık	Yok	(7-12) Stimulus	<6 stimulus
	3-Işığa cevap	Yok	Orta	İyi
	4-Işığa alışkanlık	Yok	(7-12) Stimulus	< 6 stimulus
	5-Sakinleştirilebilme	Yok	Zor	Kolay
TOTAL		<input type="text"/>	Adaptasyon kapasitesi	
Pasif Tonus	6-Scarf sign (atki işareti)	Omuz kolayca boynu sarar	Dirsek orta hattı geçer	Dirsek orta hattı geçmez.
	7-Dirseklerin geri çekilmesi	Yok	Yavaş/zayıf	Kuvvetli /cevap
	8-Popliteal açısı	110°	90°-110°	90°
	9-Alt ekstremitelerin geri çekilmesi	Yok	Yavaş/zayıf	Kuvvetli /cevap
	10-Boyun fleksörlerinin aktif kontraksiyonu	Yok veya anormal	Orta	İyi
Aktif Tonus	11-Boyun ekstansörlerinin aktif kontraksiyonu	Yok veya anormal	Orta	İyi
	12-Palmar tutma	Yok	Orta	Kuvvetli
	13-Traksiyona cevap	Yok	Orta	Tüm vücut ağırlığını kald.
Primer refleksler	14-Desteğe reaksiyon	Yok	Yetersiz	Kuvvetli
	15-Otomatik yürütme	Yok	Zorlanma	Çok iyi
	16-Moro refleksi	Yok	Zayıf yetersiz	Çok iyi
Genel Değerlendirme	17-Emme	Yok	Zayıf	Çok iyi
	18-Tetikte olma	Koma	Letarji	Normal
	19-Ağlama	Yok	Anormal	Normal
	20-Motor aktivite	Yok	Azalmış veya aşırı	Normal

Total	<input type="text"/>	Nörolojik değerlendirme
-------	----------------------	-------------------------

Total Skor Zaman: (Dakika/Saat)

4. GEREÇ VE YÖNTEM

Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul onayı ile, ASA I-II risk grubundan, 18-40 yaşları arasında, elektif sezaryen planlanan ve tekiz gebeliği olan 20 olgu çalışmaya alındı.

Gebelik süresi 37 haftanın altında, vücut kitle indeksi 30 kg m^{-2} üstünde ve boyu 150 cm altında olan olgular; bebekte fetal anomali, fetal gelişme geriliği ve fetal distressi olanlar; pre-eklampsi, eklampsi, Rh uyuşmazlığı, konjenital malformasyonlar gibi obstetrik komplikasyonu bulunan olgular; rejyonel anesteziye kontrendikasyon oluşturan kanama diyatezi, antikoagülan kullanımı, girişim yapılacak sahada enfeksiyonu bulunanlar; lokal anesteziklere alerjisi, kronik analjezik kullanım öyküsü olan, bupivakain ve levobupivakainin metabolizmasını etkilediği bilinen ilaçları kullananlar; nörolojik, kardiyovasküler, hepatik, renal ve metabolik hastalığı olan olgular çalışma dışı bırakıldılar.

Çalışmaya alınan tüm olgular operasyon öncesi görülerek preanestezik değerlendirmeleri yapıldı, çalışmada uygulanacak yöntem ve teknik hakkında bilgi verilip bilgilendirilmiş onam alındı.

4.1 Çalışma Protokolü

Operasyon öncesi 8 saat aç bırakılan olguların premedikasyonu, operasyondan 45 dk önce famotidin 40 mg ve metoklopramid 10 mg IV verilerek sağlandı. Olgular rastgele sayılar tablosu kullanılarak, bupivakain (Grup B, n=10) ve levobupivakain (Grup L, n=10) olmak üzere iki gruba ayrıldılar.

Operasyon odasında, olguların sürekli EKG, kalp atım hızı (KAH), non-invazif arteriyel kan basıncı (KB) ve periferik oksijen saturasyonu (SpO_2), monitorize edildi. Bir elin sırtında 18 G kanülle IV yol açılarak, epidural anestezi uygulamasından önce 10 ml kg^{-1} olacak şekilde ringer laktat solüsyonu verildi.

Operasyon sırasında, 8-10 ml kg sa⁻¹ hızında sıvı verilmesine devam edildi. Kan örneklerini alabilmek için, diğer elin sırtında ikinci İV yol açıldı.

Epidural anestezi için, oturur pozisyonda, gerekli asepsi ve antisepsi koşulları altında 2 ml %2'lik lidokain ile cilt ve ciltaltı anestezisi sağlandıktan sonra, direnç kaybı tekniği ile L₄₋₅ veya L₃₋₄ seviyesinden epidural aralığa 18 G kateter yerleştirildi. Kateterin intratekal veya intravasküler yerleşim olasılığına karşı test dozu olarak 3 ml %2'lik lidokain kateterden verildi. Kateterin epidural aralıkta bulunduğundan emin olunduktan sonra, Grup B'deki olgulara %0.5'lik bupivakain (Marcaine %0.5-Astra Zeneca, İstanbul, Türkiye); Grup L'deki olgulara %0.5'lik levobupivakain (Chirocaine % 0.5-Abbott, Elverum, Norveç) T₆ seviyesinde duyuşsal blok oluşuncaya kadar, 5 ml'lik volümler şeklinde (maksimum 150 mg) titre edilerek epidural kateter yoluyla verildi. Duyusal blok seviyesi midklavikular hatta kaudaldan sefalada doğru uygulanan pinpirik testi ile belirlendi. Motor blok derecesi ise Bromage skalası ile değerlendirildi. Cerrahi sırasında, sedasyon ve/veya ek analjezik gereksinimi olan olgulara 1 mg midazolam veya 25 mg ketamin İV uygulandı. Yeterli epidural anestezi sağlanamayan olgulara genel anestezi uygulandı ve bu olgular çalışma dışı bırakıldılar. Kalp atım hızı, 50 atım dk⁻¹ altına ya da bazal değerin %30 altına düştüğünde 0.5 mg atropin; sistolik arter basıncı bazal değerin %30 altına düştüğünde 5 mg efedrin İV verildi. Fetus doğurtulduktan sonra, 5 IU İV bolus dozundan sonra 10 IU İV infüzyon şeklinde oksitosin ve kontrendikasyonu bulunmayan olgulara metilergometrin (0.2 mg İV) uygulandı. Olguların postoperatif ağrı şiddeti vizüel analog skalayla (VAS) değerlendirildi. VAS değeri 5 ve 5 cm'den fazla olan olgulara 50 mg İV meperidin verildi. Yenidoğanın genel durumu 1., 5. dakikada APGAR ve 2., 24. saatlerde NAKS skorları ile değerlendirildi.

Olguların toplam anesteziik miktarı, duyuşal ve motor blok süreleri, duyuşal bloğun iki seviye gerileme zamanı; post-operatif ilk analjezik gereksinim zamanı ve 24 saatte toplam analjezik miktarı kaydedildi. Olguların ortalama arter basıncı (OAB) ve KAH duyuşal blok sağlanıncaya kadar 5 dk arayla, operasyon süresince ve derlenme odasında 15 dk arayla ve operasyon sonrası 2., 6., 12. ve 24. saatlerde kaydedildi.

Olgulardan, bupivakain ile levobupivakainin plazma ve süt konsantrasyonlarını belirlemek için, lokal anesteziikler verilmeden hemen önce ve lokal anesteziikler verildikten sonra 30. dk, 1., 2., 6., 12. ve 24. sa'larda 2 ml kan ve süt örnekleri [süt alma makinesi ile, (Pump-egnell, Ameda AG, Zug, Switzerland)] alındı. Alınan kan (1800 g devirle 10 dk santrifüje edilerek plazma kısmı alındı) ve süt örnekleri biyokimyasal analizler yapılıncaya kadar -20 °C'de saklandılar.

4.2 Biyokimyasal Analizler

Bupivakain ve levobupivakain plazma ve sütteki konsantrasyonları, Papini ve ark.'nın bupivakainin enantiomerleri için bildirdikleri ölçüm yöntemi ile saptandı (86).

Standart solusyonlar: Bupivakain'in her iki enantiomeri ve levobupivakain metanol ile 0.2, 0.4, 0.8, 1.6, 2, 4 $\mu\text{g ml}^{-1}$ konsantrasyonlar elde edilecek şekilde dilüe edilerek elde edilen solüsyonlar HPLC sisteminin mobil fazında ve bupivakainin enantiomerlerinin ortaya çıkarılmasında kullanıldılar.

Bupivakain Enantiomerlerinin Ayrılması: 220 nm UV dedektöre sahip HP 1100 HPLC cihazı kullanıldı. Mobil faz 0.025 M sodyum perklorat 60 μl , asetonitril 36 μl , etanol 4 μl toplam 100 μl olacak şekilde hazırlandı. 150x4.0 mm / 5 μm HPLC Chiral kolon kullanılarak R-bupivakain, S-bupivakain pikleri elde edildi (Şekil 6 ve 7).

Bupivakain Enantiomerlerinin Sıvı-Sıvı Ekstraksiyonu: Enantiomerler plazma veya süt deproteinizasyon basamağından önce plazmadan veya süttten sıvı-sıvı prosedürü kullanılarak ekstrakte edildi. 1 ml plazma veya süt, 2 ml su ve 2 ml asetonitril içeren tüp içinde 2 dk karıştırıldıktan sonra 5 dk süre ile santrifüj edildi. Süpernatantın üzerine 0.5 M NaOH ve 6 ml n-heksan eklenerek alkalinizasyon sağlandı. Ekstraksiyon sonrası organik faz ayrıldı ve hava akışı ile kurutularak konsantre edilen madde 100 µl mobil fazda çözülerek n-heksan ile yıkandı. Daha sonra alt faz alınarak 50 µl cihaza enjekte edildi.

Kalibrasyon Eğrileri: Daha önceden hazırlanmış olan standart solüsyonlardan 25 µl alınarak 1 ml plazma ile karıştırılıp, her iki enantiomer için 5, 10, 20, 40, 50 ve 100 ng ml⁻¹ konsantrasyon olacak şekilde cihaz kalibre edildi.

4.3 Süte Geçiş Miktarını Gösteren Parametreler

Bupivakain ve levobupivakainin, S/P oranı, Dinf ve RID değerleri aşağıdaki formüller ile hesaplandı (57, 87):

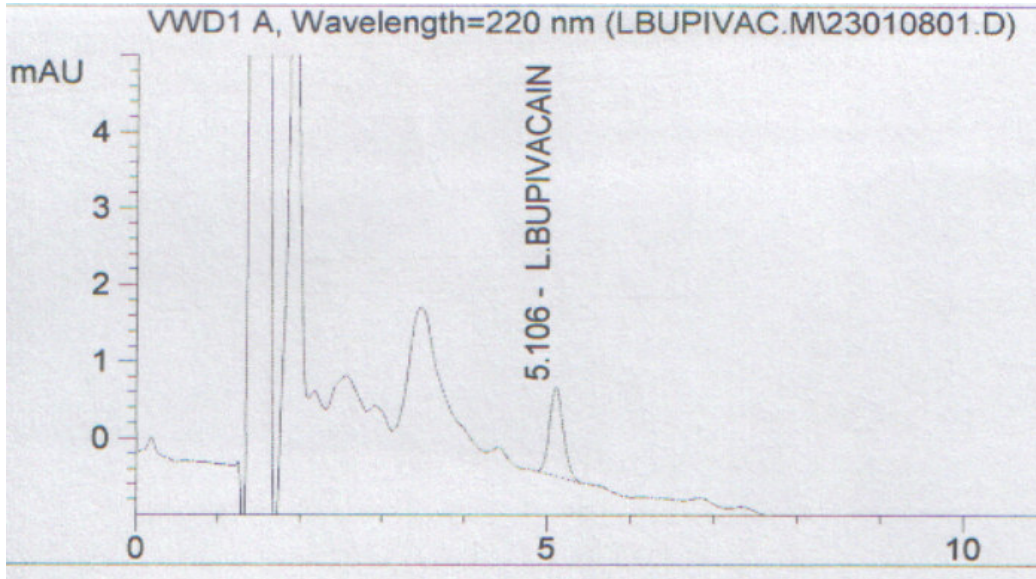
$$S/P = \text{Süt AUC}_{0-24} (\mu\text{g ml}^{-1} \text{ sa}) / \text{Maternal plazma AUC}_{0-24} (\mu\text{g ml}^{-1} \text{ sa})$$

$$Dinf = \text{Süt AUC}_{0-24} / 24 \times \text{Alınan süt miktarı (ml kg}^{-1})$$

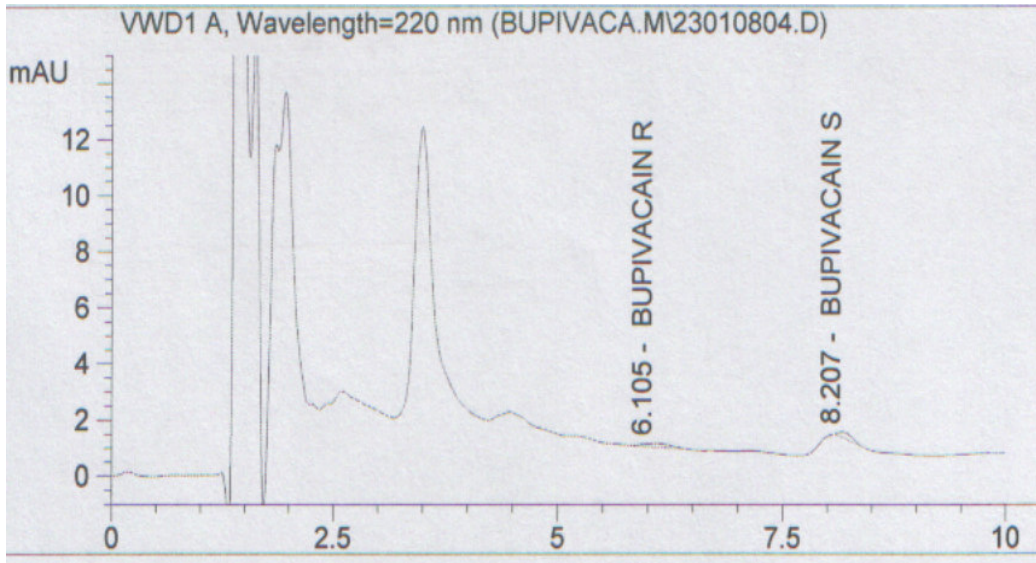
$$RID = Dinf (\mu\text{g kg}^{-1} \text{ gün}^{-1}) / \text{Maternal İlaç Miktarı} (\mu\text{g kg}^{-1} \text{ gün}^{-1})$$

4.4 İstatistiksel değerlendirme

Veriler SPSS 15.0 paket program kullanılarak analiz edildi. AUC değerleri için ise SigmaPlot 8.0 paket program kullanıldı. Değerler ortalama ± standart sapma (ort ± SD) olarak alındı. Gruplar arası karşılaştırmalarda parametrik veriler Mann-Witney U, non-parametrik veriler Ki-kare testi; grup içi tekrarlanan ölçümlerin değerlendirilmesinde Wilcoxon testi kullanıldı ve p<0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.



Şekil 6: Levobupivakain kromotogramı



Şekil 7: R- ve S-Bupivakain kromotogramı

5. BULGULAR

Gruplar arasında yaş, kilo, boy, VKİ, ASA skoru, gebelik süreleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar yoktu ($p>0.05$, Tablo 7). Yenidoğanların ağırlığı, APGAR ve NAKS skorları benzerdi ($p>0.05$, Tablo 8).

Tablo 7: Grupların yaş, kilo, VKİ, ASA skoru, gebelik süresi, Ortalama (SD)

	Yaş (yıl)	Kilo (kg)	Boy (cm)	VKİ (kg m^{-2})	ASA (II / I)	Gebelik Süresi (hafta)
Grup B (n = 10)	28.80 (6.08)	71.50 (2.91)	159 (3.96)	28.08 (1.01)	2 / 8	38.23 (0.75)
Grup L (n = 10)	25.90 (7.01)	69.60 (9.41)	160 (6.43)	26.93 (1.73)	1 / 9	38.44 (0.65)

Tablo 8: Grupların yenidoğan ağırlığı, APGAR ve NAKS skorları, Ortalama (SD)

	Doğum ağırlığı (gr)	APGAR 1. dk	APGAR 5. dk	NAKS 2. sa	NAKS 24. sa
Grup B (n = 10)	3335 (374.94)	9.60 (0.69)	10.00	39.40 (1.07)	39.80 (0.42)
Grup L (n = 10)	3280 (231.18)	9.50 (0.84)	10.00	39.50 (1.26)	39.60 (0.96)

Çalışmaya alınan bütün olgularda yeterli seviyede ve derinlikte epidural anestezi oluştuğu için, hiçbirinde genel anestezi uygulamasına geçilmedi. Toplam anestezi miktarı, duyuşal bloğun T₆'ya ulaşma süresi, duyuşal bloğun iki segment gerileme zamanı, duyuşal bloğun kalkma zamanı, maksimum motor blok derecesi

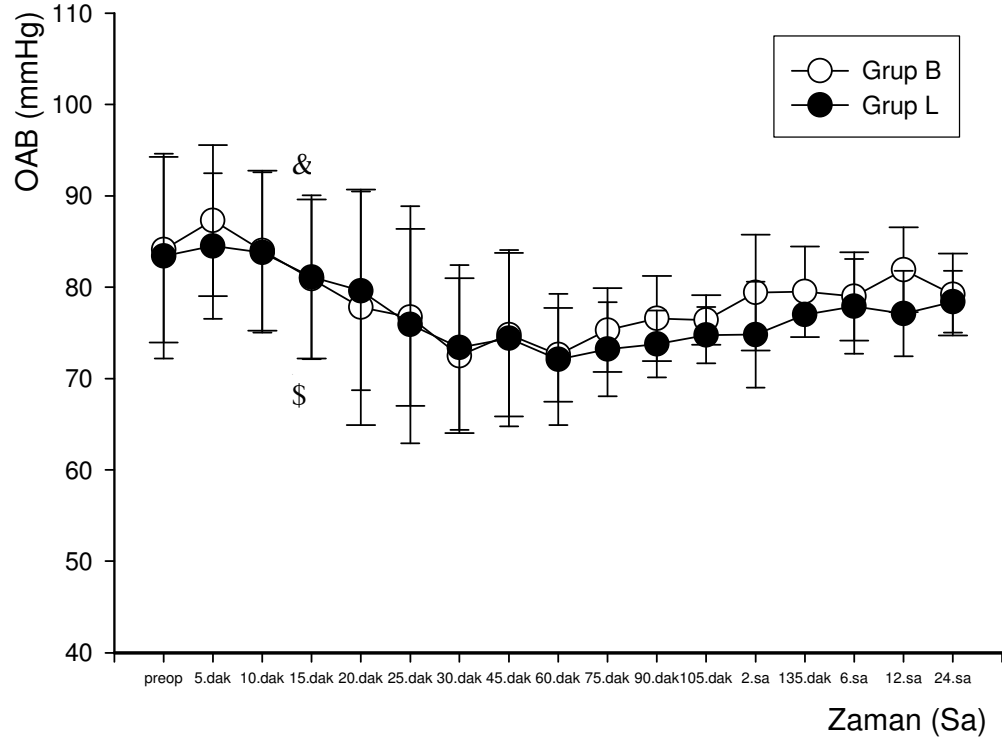
ve süresi açısından her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p>0.05, Tablo 9).

Tablo 9: Grupların toplam anestezi miktarı, duyuşal ve motor blok özellikleri, Ortalama (SD)

	Grup B (n = 10)	Grup L (n = 10)
Toplam anestezi miktarı (mg)	82.50 (12.07)	80.00 (10.54)
Duyuşal bloğun T ₆ 'ya ulaşma süresi (dk)	15.30 (3.40)	16.30 (3.02)
Max. motor blok derecesi (Modifiye Bromage)	3	3
Duyuşal blok iki segment gerileme zamanı (dk)	112.00 (18.13)	114.00 (27.16)
Duyuşal bloğun kalkma zamanı (dk)	332.00 (68.11)	320.00 (59.44)
Motor blok süresi (dk)	135.00 (105.22)	142.00 (90.36)

Bütün olgularda SpO₂ %92'nin üzerinde seyretti. Gruplararası arteriyel kan basıncı değerlerinde anlamlı fark bulunamazken, grup içi karşılaştırmalarda hem bupivakain hem de levobupivakain kullanılan olgularda, lokal anestezi uygulanmasından 15 dak sonra başlayan ve 6. sa'ya kadar devam eden arteriyel kan basıncında bazal değerlere göre anlamlı düşüşler gözlemlendi (p<0.05, Şekil 8). Grup B'de % 50, Grup L'de ise % 40 olguda hipotansiyon gelişti. Bu olgulara efedrinle müdahale edildi. Gerekli efedrin miktarı Grup B'de 9.00±4.18 mg Grup L 10.00±4.08 mg olarak saptandı. Gruplar arasında anlamlı fark bulunmadı. Gruplar kalp atım hızındaki değişimler yönünden değerlendirildiğinde, gruplar arasında anlamlı fark bulunmadı.

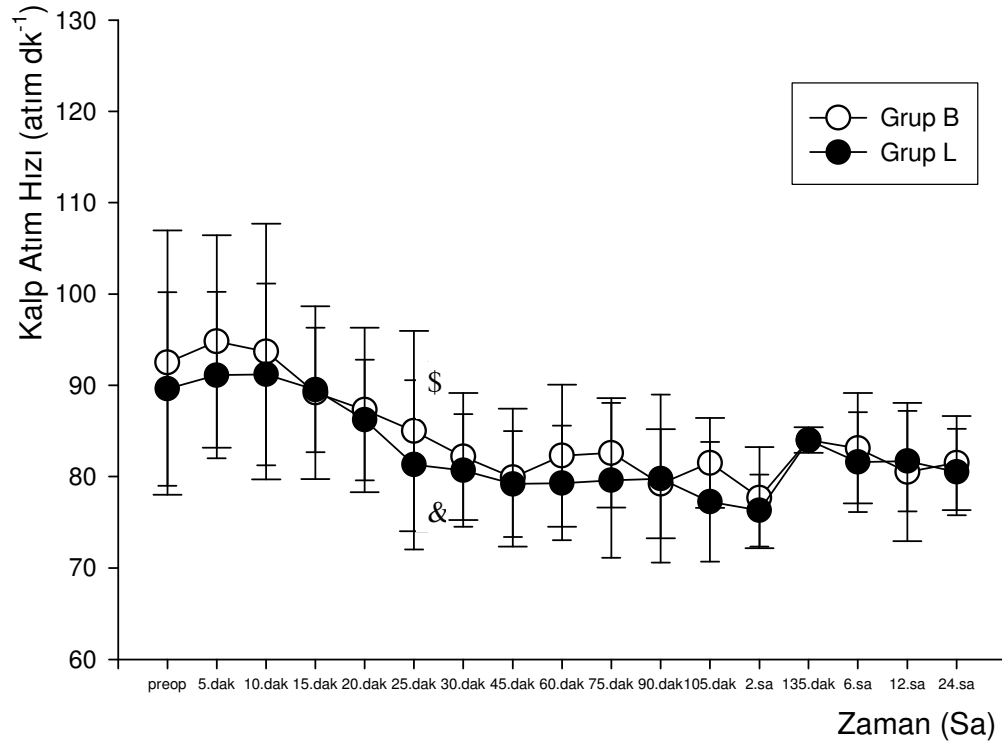
Grup içi karşılaştırmalarda ise anestezi uygulanmasından önceki bazal değerlere göre 30. dk'dan itibaren 24. saate kadar anlamlı düşüşler tespit edildi ($p<0.05$, Şekil 9).



Şekil 8: Grupların OAB açısından karşılaştırılması, Ortalama(SD)

& $p<0.05$ Grup L, epidural uygulama sonrası, 15. dk'dan 6. sa'ya kadar

\$ $p<0.05$ Grup B, epidural uygulama sonrası, 15. dk'dan 6. sa'ya kadar



Şekil 9: Grupların kalp atım hızlarının karşılaştırılması, Ortalama (SD)

& p<0.05 Grup B, epidural uygulama sonrası, 30. dk'dan 24. sa'ya kadar

\$ p<0.05 Grup L, epidural uygulama sonrası, 30. dk'dan 24. sa'ya kadar

Grupların ağrı şiddetinin değerlendirilmesinde gruplar arasında fark bulunmadı. Grup içi değerlendirmelerde ise 6. saatten sonraki ağrı skoru artışı anlamlıydı (p<0.05, Tablo 10). VAS değeri 5 ve üzerinde olan olgulara 50 mg meperidin verildi. Her iki grubun 24 sa içindeki toplam analjezik gereksinimi benzerdi (Grup B'de 90±51.63 mg, Grup L'de 80±42,16 mg).

Gruplarda yan etki olarak intraoperatif bulantı kusma gözlemlendi. Grup L'de iki hastada bulantı izlenirken Grup B'de ise iki olguda bulantı, bir olguda bulantı-kusma izlendi. Bulantı-kusma izlenen olgu İV 10 mg metpamid verilerek tedavi

edildi. Bulantı-kusma, üç olgumuzda hipotansiyon geliştiğinde, iki olgumuzda ise uterus dışarı alındığında gelişti. Gruplar arasında anlamlı fark bulunmadı.

Tablo 10: İntra ve postoperatif VAS değerleri. Ortalama (SD)

	İnsizyon	Abdominal gerilme	2. sa	6. sa	12. sa	24. sa
Grup B (n = 10)	0	0.6(1.23)	0	4.5(1.17)*	4.3(0.82)*	3.2(0.91)*
Grup L (n = 10)	0	0.9(1.52)	0	4.7(1.33)*	4.4(0.96)*	4.1(0.56)*

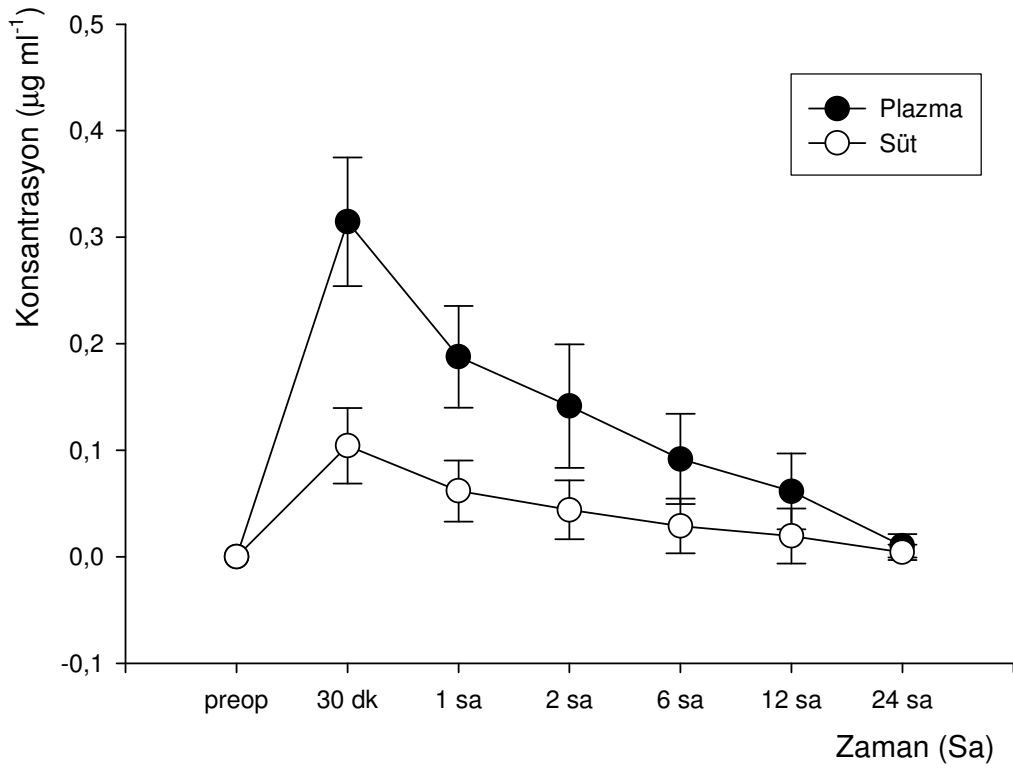
* p<0.05 Grup B ve L, insizyon öncesi değere göre

Levobupivakain epidural kateter yoluyla verildikten 30 dak sonra hem plazmada hem de sütte saptandı. Daha sonra, miktarlar azalarak 24. saatte bazal değerlere ulaştı. Ancak sütteki levobupivakain konsantrasyonları plazmaki konsantrasyonlara göre daha düşüktü (Şekil 12). S-Bupivakain ve R-Bupivakain'in de epidural kateter yoluyla verildikten 30 dak sonra plazma ve sütte saptandılar ve 24 saat içinde levobupivakaine benzer şekilde gittikçe azalan değişimler izlendi (Şekil 10, 11, Tablo 11).

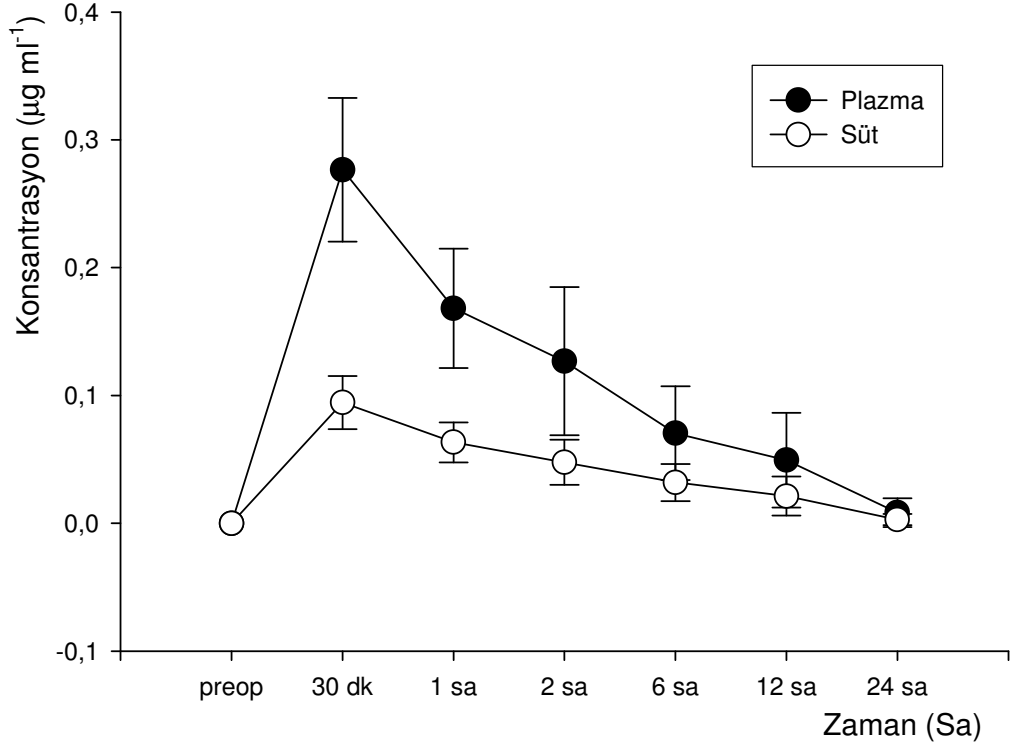
Kullanılan lokal anesteziğin süt ve plazma AUC değerleri bulundu. Bupivakain değerleri R- ve S-bupivakainin toplamı alınarak hesaplandı. Levobupivakainin süt konsantrasyonları bupivakaine göre düşük bulunsada istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (p>0.05) (Şekil 10, Şekil 11, Şekil 12, Tablo 11).

Tablo 11: Bupivakain ve levobupivakain plazma ve süt konsantrasyonlarının karşılaştırılması, Ortalama (SD)

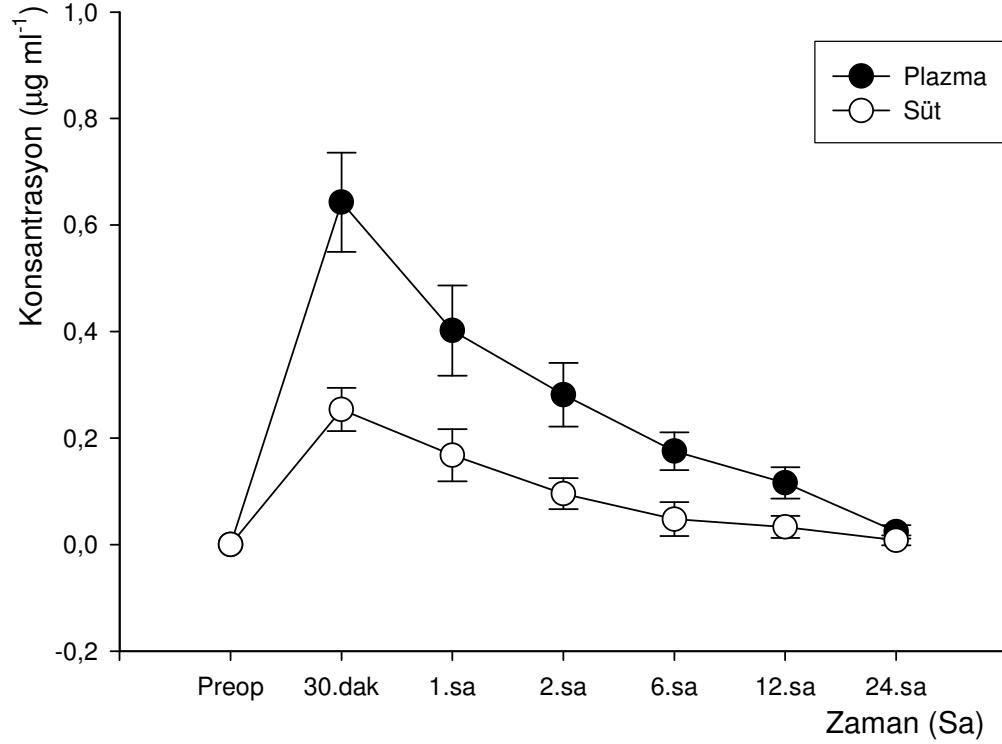
	Plazma AUC ₀₋₂₄ ($\mu\text{g ml}^{-1} \text{sa}^{-1}$)	Süt AUC ₀₋₂₄ ($\mu\text{g ml}^{-1} \text{sa}^{-1}$)
S-Bupivakain	2.60 (0,98)	0,85 (0,62)
R-Bupivakain	2.19 (0,93)	0,88 (0,36)
Grup B (n=10)	4.79 (1.90)	1.73 (0.93)
Grup L (n=10)	5.17 (0.98)	1.71 (0.65)



Şekil 10: S-Bupivakain süt ve plazma konsantrasyon zaman eğrileri



Şekil 11: R-Bupivakain süt ve plazma konsantrasyon zaman eğrileri



Şekil 12: Levobupivakain süt ve plazma konsantrasyon zaman eğrileri

Grupların S/P oranı, Dinf, RID değerlerinin karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0.05$) (Tablo:12).

Tablo.12 Grupların S/P, Dinf ve RID değerlerinin karşılaştırılması, Ortalama (SD)

	S/P (%)	Dinf ($\mu\text{g kg gün}^{-1}$)	RID
S-Bupivakain	0.32 (0.21)	4.78 (4.20)	% 0.1
R-Bupivakain	0.44 (0.19)	5.51 (2.25)	% 0.1
Grup B (n=10)	0.37 (0.14)	10.85 (5.84)	% 0.1
Grup L (n=10)	0.34 (0.13)	10.70 (4.11)	% 0.1

6. TARTIŞMA

Mevcut çalışmada, hem levobupivakain hem de bupivakain epidural uygulamadan 30 dk sonra anne sütünde saptandı. Daha sonraki ölçümlerde, anne plazmasındaki lokal anestezi konsantrasyonu ile uyumlu olarak, ilaçların süte geçişlerinin devam ettiği gözlemlendi. Günümüze kadar gelen araştırmalar bebekler için en ideal besinin anne sütü olduğunu kanıtlamış ve anne sütünün, tüm yapay besinlerden ve inek sütünden üstün olduğunu göstermiştir (58). Bununla birlikte annelerin azımsanmayacak bir kısmı bu dönemde ilaç kullanımına gerek duymaktadır (59). Ancak annenin aldığı ilaçlar, anne sütünde yüksek konsantrasyonlara ulaşabilirler ve bebeklerde yan etkilere neden olabilirler. Bebeklerin büyümesi ve gelişimi hızlıdır, özellikle SSS etkileşimlere karşı savunmasızdır. Duyarlı infantlarda ilaçlar bu fizyolojik süreci etkileyebilir (96). Lokal anesteziğin anne sütü ile beslenme sırasında kullanımının güvenilir olduğu kabul edilmektedir (14,97,103). Lidokain ve bupivakainle yapılan çalışmalarda, ilacın anne sütüne geçtiği fakat yenidoğanda yan etki oluşturacak düzeyde olmadığı bildirilmiştir (14,97,103).

İlaçların, anne sütüne geçişi maternal plazma seviyesiyle orantılı olarak büyük oranda pasif difüzyonla olmaktadır. Bununla beraber ilaçların moleküler ağırlığı, yağda eriyebilirliği, proteine bağlanma derecesi ve pKa gibi fizikokimyasal karakteristikleri de önemlidir (65-67). Düşük molekül ağırlığı, lipofilik, zayıf bazik yapı ve santral sinir sistemine kolay geçebilme özelliklerinden (9,46,47) dolayı levobupivakainin yüksek oranlarda anne sütüne geçişi beklenebilir. Ancak çalışmamızda, ölçüm yapılan bütün dönemlerde, anne plazma konsantrasyonunun yaklaşık %34'ü oranında levobupivakain süte saptandı. Bunun nedeni levobupivakainin %96 oranında, α_1 -asit glikoprotein başta olmak üzere, plazma

proteinlerine bağlanması olabilir (9). Çünkü, ilaçların plazma proteinlerine bağlı olmayan non-iyonize kısımları anne sütüne geçebilir (68).

Süte geçen ilaç miktarının değerlendirilmesinde kullanılan parametrelerden biri S/P oranıdır. S/P oranı 1'den küçük olduğunda ilaç kullanımının güvenli olduğu ileri sürülmektedir (59,66). Ortega ve ark. 27 sezaryen olgusunda yaptıkları çalışmada S/P oranını bupivakain için 0.34 ± 0.24 , lidokain için ise 1.07 ± 0.81 olarak bulmuşlardır (14). Giuliani ve ark. 6 olguda dental işlemler için lokal anestezi olarak lidokain kullanmışlar ve S/P oranını 0.38 ± 0.09 olarak bildirmişlerdir (97). Bu çalışmalarda lidokain S/P oranlarının farklı çıkmasının sebebinin farklı emzirme dönemlerinde yapıldığından olabileceği kanaatindeyiz. Çünkü, postpartum ilk üç gün memedeki alveolar epitelyal yapı, maternal proteinlerin, lipidlerin, immünglobulinlerin ve ilaçların süte geçmesi için en uygun dönemdir. Bu dönemde genellikle sütteki ilaç seviyesi ile plazmadaki ilaç seviyesi birbirine eşit olmaktadır. Postpartum bir hafta sonra, laktositler gelişimini tamamladığında intersellüler bağlantılar kapanır ve süte geçen ilaç miktarı dramatik olarak azalır (59). Çalışmamızda levobupivakain ve bupivakainin S/P oranları 1'den küçük, istatistiksel olarak birbirinden farksız ve daha önce Ortega ve ark. (14) bupivakain için saptadıkları S/P değeri ile benzerdi.

Enantiomerlerin değerlendirilmesinde, istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte, S-bupivakain anne sütüne geçme oranı R-bupivakaine göre daha düşük olarak bulundu. Begg ve ark. 8 olguda metadonun R-S-enantiomerlerini karşılaştırdıkları çalışmalarında S/P oranını R-metadon için 0.68 ± 0.25 , S-metadon için 0.38 ± 0.15 bulmuşlardır. Aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğunu, bunun sebebinin, S-metadonun plazma proteinlerine daha yüksek oranda bağlanması

olduğunu bildirmişlerdir (98). Aynı şekilde S-bupivakain, R-bupivakaine göre daha fazla plazma proteinlerine bağlanma eğilimindedir (99,100).

İlaçların güvenilirliğini belirlemede diğer parametreler Dinf ve RİD'dır (59,66). RİD'in %10'nun altında olması ilacın güvenilir kabul edilebileceği anlamına gelmektedir (59,66). Çalışmamızda her iki grubun ortalama RİD değerleri güvenli kabul edilen bu değerin oldukça altında (%0.1) bulundu. Post-operatif ağrı kontrolü için Baker ve ark. emziren bir anneye intraplevral infüzyon şeklinde 72 saat bupivakain verdikleri halde, infanttan aldıkları tek venöz örnekte ilaç saptayamamışlar. RİD'i %0.1 olarak buldukları incelemelerinde, morfin için bu değerin %0.4 olduğunu ve bu nedenle bupivakainin emziren annelerde morfinden daha güvenli olduğunu belirtmişlerdir (106).

Lokal anesteziklerin oral biyoyararlanımı düşüktür. Lidokain için yapılan bir çalışmada %19-38 oranında oral biyoyararlanım bildirilmiştir (108). Lidokain, bupivakain ve ropivakain için yapılan bir çalışmada intestinal absorpsiyon oranlarının %90'dan fazla olduğu bildirilmiştir (109). Bununla birlikte yüksek oranda karaciğerden ilk geçiş metabolizmasına uğramaktadırlar (110). Daha önce yapılan çalışmalarda levobupivakain ve bupivakainin plasental yol ile fetusa geçtikleri saptanmıştır (94,98). Ancak, literatür araştırmasında, her iki lokal anesteziğin oral biyoyararlanımları ile ilgili herhangi bir araştırmaya rastlamadık. Çalışmamızda yenidoğanların emzirme öncesi ve sonrasındaki plazma lokal anestezik konsantrasyonlarını ölçmediğimiz için, emzirme ile alınan lokal anestezik miktarının intestinal absorpsiyon oranını bilmemekteyiz.

Lidokainle yapılan çalışmalarda, infantın maruz kaldığı lokal anestezik miktarının çok düşük olduğu, infantta toksik etki beklenmeyeceğini, fakat allerjik ve

idiosenktratik reaksiyonların oluşabileceğini bildirmişlerdir (103,104). Amid tipi lokal anesteziyelere karşı nadir de olsa bu tür reaksiyonlar gelişebilmektedir (105).

Parametreleri standardize etmek için infantın aldığı süt miktarı $150 \text{ ml kg}^{-1} \text{ gün}^{-1}$ kabul edilmektedir. Fakat doğumu izleyen ilk 2 gün annenin ürettiği süt miktarı çok düşüktür (59). Bu sebeple yenidoğanın alacağı ilaç miktarı daha düşük olacaktır.

Faccenda ve ark'larının yaptıkları çalışmada umbilikal ven konsantrasyonu bupivakain ve levobupivakain için $0.22 \mu\text{g ml}^{-1}$ olarak bulunmuştur (94). Bader ve ark. ise bupivakain için $0.19 \mu\text{g ml}^{-1}$ levobupivakain içinse $0.26 \mu\text{g ml}^{-1}$ olarak bulmuşlardır (88). Bu umbilikal ven konsantrasyonları yenidoğanın direkt maruz kaldığı lokal anestezi konsantrasyonlarıdır. Ortega ve ark. yaptıkları çalışmalarında sezaryenlerde plasental geçişin sütle alınabilecek miktardan daha önemli olabileceğini belirtmişlerdir (14). Her iki lokal anesteziyle yapılan çalışmalarda yenidoğanların APGAR ve NAKS skorları açısından değerlendirilmesinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (88,94,108). Çalışmamızda da anlamlı fark bulunmadı. Her iki gruptaki yenidoğanlarda ilaçların yan etkisine bağlanabilecek bulguya rastlanmadı.

Sezaryenlerde, bupivakain ile levobupivakainin duyuşal blok sürelerini karşılaştıran çalışmalardan bazıları (95,111) bupivakainin levobupivakainden daha uzun süreli duyuşal blok oluşturduğunu ileri sürerken, diğerleri (88,94) aksine levobupivakainin bupivakainden daha uzun süreli duyuşal blok oluşturduğunu saptamışlardır. Bununla birlikte bu çalışmalarda, her iki ajanın duyuşal blok süreleri arasında istatistiksel farklılık bulunmamıştır. Faccenda ve ark. (94) levobupivakain ve bupivakainin duyuşal blok sürelerini sırası ile 485.9 dk ile 463 dk; Bader ve ark. (88) ise 451 ile 428 dk olarak bulmuşlardır. Çalışmamızda duyuşal blok süreleri

daha kısa (levobupivakain için: 320 dk; bupivakain için: 332 dk) sürdü. Bu farkın aynı konsantrasyonda olmakla birlikte daha yüksek ilaç dozlarından kaynaklanmış olduğu kanaatindeyiz. Cheng ve ark da çalışmalarında 25 ml'lik doz kullanmışlar fakat sezaryen için epidural anestezi uygulamalarında gelecekte 20 ml civarında doz kullanmayı düşündüklerini belirtmişlerdir (111). Levobupivakainle bupivakainin sezaryen için önerilen dozları 15-30 ml'dir. Ngamprasertwong ve ark. sezaryen geçiren olgularda, epidural uygulanan levobupivakain rasemik bupivakainin, duyuşal blok başlama süresi, duyuşal blok süresi, T₁₀'a gerileme zamanı, verilen anestetik miktarlarının benzer olduğunu bulmuşlardır (95). Aynı şekilde çalışmamızda da gruplar arasında anlamlı fark bulunmadı.

Bupivakain, uzun etkili oluşu ve duyuşal sinir liflerine, motor sinir liflerine oranla daha belirgin derecede seçici etki yapması nedeniyle obstetrikte epidural anestezi için tercih edilmektedir (7). Önceki çalışmalarda, levobupivakain ve bupivakainin benzer derecede ve sürede motor blok oluşturdukları gösterilmiştir (88,94,95,111). Faccenda ve ark. epidural verilen 25 ml % 0.5 konsantrasyondaki levobupivakain ile rasemik bupivakainin oluşturduğu, motor blok gelişimi ve derecesinin benzer olduğunu, levobupivakain verilen olgularda alt ekstremitte bloğunun daha uzun sürdüğünü, fakat anlamlılık derecesinin düşük olduğunu saptamışlardır (94). Çalışmamızda motor blok süresi ve derecesi açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlemlenmedi. Motor blok süresi önceki çalışmalarda (88,94,111) bizim çalışmamıza göre belirgin olarak uzun bulunmuştur. Bunun sebebinin yine yüksek volümde ilaç kullanımına bağlı olduğu düşüncesindeyiz.

Epidural anestezi uygulamalarında bildirilen en önemli hemodinamik yan etki hipotansiyondur(88,94). Nöroaksiyel blokajın hemodinamik denge üzerine

etkisi; sempatik blokaj seviyesi, hastanın yaşı, hidrasyon durumu, beraberinde olan kardiyak hastalıklar gibi etkenlere bağlıdır. Sağlıklı bir olguda en önemli etken, sempatik blokajın seviyesidir (89). Pregangliyoner sempatik lifler T₁-L₂ segmentlerinden kaynaklandığı için, bloğun seviyesi T₁-T₃'e ulaştığında tam sempatik denervasyon gelişir (23). Bununla birlikte nöraksiyel blokajın yükselmesi sonucu oluşan total blokta bile normal kişilerde total periferik dirençteki azalma % 15-20'yi geçmemektedir (23). Bloğun yükselmesine bağlı ciddi hipotansiyonda arteriyel dilatasyon dışında venöz tonus kaybı, dehidratasyon ve hipovolemi gibi sempatik aktivitenin yüksek olduğu durumlarda da kan basıncında önemli düşme olabilir (89-91). Bader ve ark.'nın sezaryen operasyonlarında yaptıkları çalışmada, bupivakain grubunda % 100 ve levobupivakain grubunda % 84.4 hipotansiyon gelişmiştir (88). Brizgys ve ark. elektif sezaryende epidural anestezi sırasında oluşan hipotansiyonun önlenmesinde ilave sıvı ve efedrin kullanıldığında maternal veya fetal yan etkiye neden olmadığını bildirmişlerdir (92). James ve ark. efedrinin uterin arterlerde vazokonstriksiyon yapmadan kan basıncını yükselttiği için sezaryen operasyonlarında tercih edilmesi gerektiğini bildirmişlerdir (93). Çalışmamızda, olgularda gelişen hipotansiyon (Grup B % 50, Grup L % 40 olguda) İV sıvı infüzyonu ve efedrin uygulanarak giderildi.

Olguların VAS ile ağrı değerlendirmesinde, intraoperatif olarak abdomenin gerilmesi sırasında ağrı duyduklarını belirttiler. Bu olgulara 1 mg midazolam ve 25 mg ketaminle müdahale edildi. Sedasyon ve analjezi gereksinimi her iki grupta da benzerdi. Şener ve ark. yaptıkları çalışmada epidural anestezi grubunda bu dönemde ek analjezi ve sedasyona ihtiyaç duyulduğunu belirtmişlerdir (21). Ngamprasertwong ve ark.'nın yaptıkları çalışmada da levobupivakain ve bupivakain gruplarında intraoperatif sedasyon ihtiyacının benzer olduğu saptanmıştır (95).

Çalışmamızda hastaların postoperatif dönemde 6. saatte VAS değerinin anlamlı olarak yükseldiğini tespit ettik. Olguların süt ve plazma konsantrasyonlarını standardize edebilmek için postoperatif dönemde epidural lokal anesteziyle ağrı tedavisi yapılamadı. VAS skoru 5'in üzerinde olan olgulara İV meperidin verildi. 24 saatteki analjezik ihtiyacı her iki grupta benzerdi.

Epidural anestezi uygulamalarında, bulantı-kusma, idrar retansiyonu, kaşıntı ve titreme gibi yan etkiler görülebilmektedir (23). Olgularımızda intraoperatif gelişen bulantı-kusma dışında diğer yan etkiler görülmedi. Grupların bulantı-kusma oranları benzerdi. İntraoperatif bulantı-kusma, serebral hipoksi, hipotansiyon veya cerrahi işlem sırasında organ çekilmesine bağlı olarak gelişebilmektedir. Oksijen verilmesi, efedrin uygulaması ve cerrahi işlemin daha dikkatli yapılması ile tedavi edilebilir (23).

Sonuç olarak, önceki çalışmalarda gösterildiği gibi, levobupivakain ile bupivakaine benzer etkinlikte epidural anestezi sağlanabilmektedir. Hem bupivakain hem de levobupivakain epidural yol ile uygulandıktan 30 dk sonra, annenin plazma konsantrasyonu ile uyumlu olarak, benzer oranlarda anne sütüne geçmektedirler ve plazmadaki lokal anestezi konsantrasyonunun azalmasıyla beraber süte geçen ilaç miktarı da düşmektedir. Bununla birlikte, APGAR ve NAKS skorları kullanılarak yapılan yenidoğan değerlendirmesine göre, sezaryen girişimi geçirecek annelerde epidural anestezi sağlamak için levobupivakainin bupivakaine benzer şekilde (İlaçlara bağlı allerjik veya idiyosenkratik reaksiyon gelişme olasılığı dikkate alınarak) güvenle kullanılabilirliği kanaatindeyiz.

7. KAYNAKLAR

1. Konakçı SK, Kılıç B. Sezaryenle doğumlar artıyor. Sürekli Tıp Eğitimi Dergisi 2002;11:286-288.
2. Erdem MK, Özgen S, Coşkun F. Obstetrik Anestezi ve Analjezi. Kişnişçi H, Gökşin E (Editörler) Temel Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi. Ankara: Melisa Matbaacılık; 1996: 173-186.
3. Kayhan Z. Klinik Anestezi. 2. Baskı. İstanbul: Logos Yayıncılık, 1997: 623-695
4. Erdine S (Editör). Spesifik Sinir Blokları. Rejyonel Anestezi. İstanbul: Nobel Matbaacılık; 2005; 253-270.
5. Gaisser RR. Changes in the provision of anesthesia for the parturient undergoing cesarean section. Clin Obstet Gynecol 2003;46: 646-656.
6. Datta S, Obstetric anaesthesia handbook, 4th edition, New York: Springer Science+Business Media Inc; 2006; 172-210
7. Kayaalp O. Tıbbi Farmakoloji 10.Baskı Ankara: Hacettepe-TAŞ; 2002;792-806.
8. Marx GF. Cardiotoxicity of local anesthetics-the plot thickens. Anesthesiology 1984;60:3-5.
9. Mcleod GA, Burke D. Levobupivacaine. Anaesthesia 2001;56:331-341.
10. Bardlesy H, Gristwood R, Baker H. A comparison of the cardiovascular effects of levobupivacaine and rac-bupivacaine following intravenous administration to healthy volunteers. Br J Clin Pharmacol 1998; 46: 245-249
11. American Academy of Pediatrics, Work Group on Breastfeeding: Breastfeeding and the use of human milk. Pediatrics 1997; 100: 1035-1039.
12. Amiel-Tison C, Barrier G, Shinider SM. A new neurologic and adaptive capacity scoring system for evaluating obstetric medications in full-term newborns. Anesthesiology 1982 56:340-350.

13. Anderson PO, Pochop SL, Manoguerra AS Adverse drug reactions in breastfed infants: Less than imagined. Clin Pediatr (Phila) 2003 42, 325-340
14. Ortega D, Viviani X, Lorec AM. Excretion of lidocaine and bupivacaine in breast milk following epidural anesthesia for cesarean delivery. Acta Anaesthesiol Scand 1999;43:394-397
15. World Health Organization; UNICEF, Breastfeeding and maternal medication. Recommendations for drugs in the eleventh WHO model list of essential drugs. 2002 www.who.int/child_adolescent_health/documents/55732/en/index.html.
16. Çiçek MN, Gezginç K. Operatif doğumlar. Çiçek MN, Akyürek C, Çelik Ç, Haberal A (Editörler). Jinekoloji ve Obstetrik. 2. Baskı, Ankara: Güneş Kitabevi. 2006; 577-583.
17. Cunningham FG, Gont NF, Leveno KJ, Gilstrap III LC, Hauth JC, Wenstrom KD. Williams Doğum Bilgisi. Akman AC (Çeviren). 21. Baskı, İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri 2005; 537-563.
18. Morgan GE, Mikhail MS, Murray MJ, Larson CP. Klinik Anesteziyoloji. Tulunay M, Cuhruk H (Çevirenler). 3. Baskı, Ankara: Güneş Kitabevi 2004; 804-848
19. King H, Ashley S, Brathwaite D, Decayete J, Wooten DJ. Adequacy of General Anesthesia for Cesarean Section. Anesth Analg 1993; 77: 84-88.
20. Birnbach DJ, Browne IM. Anesthesia for Obstetrics. In Miller RD (Editor) Miller's Anesthesia. 6th edition, New York: Churchill Livingstone, 2005: 2307-2346.
21. Sener EB, Guldogus F, Karakaya D, Baris S, Kocamanoglu S, Tur A. Comparison of neonatal effects of epidural and general anesthesia for cesarean section. Gynecol Obstet Invest. 2003;55:41-45.
22. Carrie LES, Extradural, spinal or combine block for obstetric surgical anesthesia. Br J Anesth 1990;65:225-233
23. Kayhan Z. Klinik Anestezi. 2. Baskı. İstanbul: Logos Yayıncılık, 1997: 453-505

24. Larson MD. History of anesthetic practice. In Miller RD (Editor) Miller's Anesthesia. 6th edition, New York: Churchill Livingstone, 2005: 3-53
25. Bromage PR. Spread of analgesic solutions in the epidural space and their site of action: a statistical study. Br J Anaesth 1962; 34: 161-178
26. Bromage PR. Mechanism of action of extradural analgesia. Br J Anaesth 1975; 47:199-211.
27. Erdmann AG. Concise Anatomy for Anaesthesia. 1st edition, London: GMM, 2001: 42-76
28. Brown DL. Atlas of Regional Anesthesia (e-book). 3rd edition, Philadelphia: Elsevier Saunders, 2006: Chapter 47
29. Ellis H, Feldman S, Harrop-Griffiths W. Anatomy for Anaesthetists. 8th edition, Oxford: Blackwell Publishing, 2004: 95-136
30. Morgan GE, Mikhail MS, Murray MJ, Larson CP. Klinik Anesteziyoloji. Tulunay M, Cuhruk H (Çevirenler). 3. Baskı, Ankara: Güneş Kitabevi 2004; 253-282
31. Bromage PR: Ageing and epidural dose requirements: segmental spread and predictability of epidural analgesia in young and extreme age. Br J Anaesth 1969; 41:1016-1022
32. Skowronski GA, Rigg JR. Total spinal block complicating epidural analgesia in labour. Anaesth Intensive Care 1981; 9: 274-276
33. Brown M, Rein P. Securing the epidural catheter. Anesthesiology. 1985; 62: 373-374.
34. Erdine S (Editor). Santral Sinir Blokları. Rejyonel Anestezi. İstanbul: Nobel Matbaacılık; 2005; 135-190.
35. Brown DL. Spinal, epidural, and caudal anesthesia In Miller RD (Editor) Miller's Anesthesia. 6th edition, New York: Churchill Livingstone, 2005; 1653-1685

36. Veering B, Strichartz GR. Local anesthetic in: Brown DL. Regional Anesthesia and Analgesia. Philadelphia: 1996: 188-207
37. Mather LE, Huang YF, Veering B, et al. Systemic and regional pharmacokinetics of levobupivacaine and bupivacaine enantiomers in sheep Anesth and Analg. 1998 86: 805-811
38. Kayhan Z. Klinik Anestezi. 2.Baskı. İstanbul: Logos Yayıncılık, 1997: 435-448
39. Morgan GE, Mikhail MS, Murray MJ, Larson CP. Klinik Anesteziyoloji. Tulunay M, Cuhruk H (Çevirenler). 3. Baskı, Ankara: Güneş Kitabevi 2004; 127-250
40. Bedre CB, Stirichartz GR. Local anesthetic. In Miller RD (Editor) Miller's Anesthesia. 6th edition, New York: Churchill Livingstone, 2005: 573-604
41. Erdine S, Yücel A. Periferik sinir fizyolojisi ve lokal anestetikler. Erdine S (Editor) Rejyonel Anestezi. İstanbul: Nobel Matbaacılık; 2005; 135-190.
42. Koltka AK, Özyalçın NS. Lokal anestetikler. Önal A.(Editör) Algoloji. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2004; 99-108
43. Collins VJ. Epidural anaesthesia. In: Principles of anaesthesiology. 3rd. edition Philadelphia: Lea&Febrieger: 1993;1341-1571-1610
44. Crews JC, Foreman AS, Weller RS, et al. Onset, duration, and dose tolerability of levobupivacaine 0.5 % for axillary brachial plexus neural blockade. Anesthesiology 1998;89 (3A) Suppl: A894
45. Collins VJ. Lokal anesthetics: Principles of Anesthesiology. 3th. Edition. Collins VJ (ed) Philadelphia: Lea &Febiger 1993;1232-1281
46. McCellan KJ, Spencer CM. Levobupivacaine. Drugs 1998; 56: 355-362
47. Foster RH, Markham A. Levobupivacaine: A review of its pharmacology and use as a local anaesthetic. Drugs 2000; 59: 531-579

48. Gristwood RW, Greaves JL. Levobupivacaine: a new safer long acting local anaesthetic agent. *Expert Opin Invest Drugs* 1999; 8: 861-876
49. Aberg G: Toxicological and local anaesthetic effects of optically active isomers of two local anaesthetic compounds. *Acta Pharmacol et toxicol* 1972; 31: 273-286
50. Huang YF, Pryor ME, Mather LE, Veering BT. Cardiovascular and central nervous system effects of intravenous levobupivacaine in sheep. *Anesth Analg* 1998; 86: 797-804
51. Morrison SG, Dominguez JJ, Frascorolo P, Reiz S. A comparison of the electrocardiographic cardiotoxic effects of racemic bupivacaine, levobupivacaine and ropivacaine in anesthetized swine. *Anesth and Analg* 2000; 90: 1308-1314
52. Morrison SG, Dominguez JJ, Frascorolo P, Reiz S. Cardiotoxic effects of levobupivacaine, bupivacaine and ropivacaine an experimental study in penthobarbital anesthetized swine, *Region Anesth Pain Med suppl* 1998; 23: 50
53. Bardsley H, Gristwood R, Watson N, Nimmo W. The local anaesthetic activity of levobupivacaine does not differ from racemic bupivacaine (Marcaine): first clinical evidence. *Expert Opin Invest Drug* 1997; 6: 1883-1885
54. Van F, Roln PE, Brennan N. Differential effects of levo and racemic bupivacaine on the EEG in volunteers. *Reg Anesth Pain Med Suppl* 1998; 23:48
55. Vanhoutte F, Vereecke J, Verbeke N, Carmeliet E. Stereoselective effects of the enantiomers of bupivacaine on the electrophysiological properties of the guinea-pig papillary muscle. *Br. J Pharmacol* 1991; 103: 1275-1281
56. Cox CR, Faccenda KA, Gilhooly C, Bannister J, Scott NB, Morrison LMM. Extradural S (-)-bupivacaine: comparison with racemic RS-bupivacaine. *Br J Anaesth* 1998; 80: 289-293
57. Gunter JB, Gregg T, Varughese AM, Wittkugel EP, Berlin RE, Ness DA, Overbeck DE. Levobupivacaine for ilioinguinal/ iliohypogastric nerve block in children. *Anaesth and Analg* 1999; 89: 647-649

58. American Academy of Pediatrics, Breastfeeding A commentary in celebration of the international year of the child,1979 Pediatrics 1978; 62:591-601
59. Hale T. Drug therapy and breast feeding. Riordan J (Editor) Breastfeeding and Human Lactation. 3rd edition Sudbury: Jones and Bartlett 2005: 137-162
60. American Academy of Pediatrics: Work Group on Breastfeeding. Breastfeeding and the Use of Human Milk. Pediatrics 1997;10:1035-1039
61. Weimer J. The Economic Benefits of Breastfeeding: A Review and Analysis. Food Assistance and Nutrition Research Report No.(FANRR13) 20 pp, 2001
62. Riordan J (Editor). The biological specificity of breastmilk. Breastfeeding and Human Lactation. 3rd edition Sudbury: Jones and Bartlett. 2005:97-136
63. Gür E. Anne sütü ile beslenme. Türk Pediatri Arşivi 2007;42 (Özel Sayı): 11-15
64. Giray H. Anne sütü ile beslenme. Sürekli Tıp Eğitimi Dergisi 2004; 13:12-15
65. Kayaalp O. Tıbbi Farmakoloji 10.Baskı Ankara: Hacettepe-TAŞ 2002; 58-80
66. Wilson JT, Brown RD, Cherek DR; Dailey JW, Hilman B, Jobe PC et al. Drug excretion in human breast milk. Clin Pharmacokinet. 1980;5:1-66
67. Spencer JP, Gonzalez LS, Barnhart DJ. Medications in the breast-feeding mother. Am Fam Physician. 2001;64:119-126
68. Fleishaker JC. Models and methods for predicting drug transfer into human milk. Adv Drug Deliv Rev. 2003;55:643-652
69. Marks JM, Spatz DL.Medications and lactation: what PNPs need to know. J Pediatr Health Care. 2003;17:311-317
70. Ito S, Lee A. Drug excretion into breast milk--overview. Adv Drug Deliv Rev. 2003;55:617-627

71. Oo CY, Kuhn RJ, Desai N, McNamara PJ. Active transport of cimetidine into human milk. *Clin Pharmacol Ther* 1995;58:548-555
72. McNamara PJ, Meece JA, Paxton E. Active transport of cimetidine and ranitidine into the milk of Sprague Dawley rats. *J Pharmacol Exp Ther* 1996;277:1615-1621
73. Auerbach KG. Breastfeeding and maternal medication use. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs* 1999;28:554-563
74. Berlin CM Jr. Sensitivity of the young infant to drug exposure through human milk. *Adv Drug Deliv Rev* 2003;55:687-693
75. Morselli PL, Franco-Morselli R, Bossi L. Clinical pharmacokinetics in newborns and infants: age-related differences and therapeutic implications. *Clin Pharmacokinet* 1980;5:485-527
76. Andersen LW, Qvist T, Hertz J, Mogensen F. Concentrations of thiopentone in mature breast milk and colostrum following an induction dose. *Acta Anaesthesiol Scand* 1987;31:30-32
77. Matheson I, Lunde PK, Bredesen JE. Midazolam and nitrazepam in the maternity ward: Milk concentrations and clinical effects. *Br J Clin Pharmacol* 1990;30:787-793
78. Montgomery A, Hale TW; Academy Of Breastfeeding Medicine Protocol Committee. ABM clinical protocol 15: analgesia and anesthesia for the breastfeeding mother. *Breastfeed Med.* 2006;1:271-277
79. Wittels C, Scott DT, Sinatra RS. Exogenous opioids in human breast milk and acute neonatal neurobehavior: A preliminary study. *Anesthesiology* 1990;73:864-869
80. Townsend RJ, Benedetti TJ, Erickson SH, Cengiz C, Gillespie WR, Gschwend J, Albert KS. Excretion of ibuprofen into breast milk. *Am J Obstet Gynecol* 1984;14:184-186
81. Howie WO, McMullen PC Breastfeeding problems following anesthetic administration. *J Perinat Educ.* 2006;15:50-57

82. Can G: Yenidoğanın Değerlendirilmesi. Neyzi O, Ertuğrul T (Editörler) Pediatri. 2. Baskı. Cilt 1, İstanbul: Tayt Ofset, 1993: 186-201
83. Şenses DA: Yenidoğan Bebeğin Değerlendirilmesi. Kınışçı H, Gökşin E (Eds.) Temel Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi. Ankara: Melisa Matbaacılık, 1996: 214-219
84. Griffin RP, Reynolds F. Extradural anaesthesia for caesarean section: a doubleblind comparison of %0.05 Ropivacaine with %0.05 Bupivacaine. Br J Anesth 1995; 74: 512-516
85. Özalevli M, Balcıoğlu O, Ersalan B. Elektif sezaryen girişimlerde Sevofluran ve Desfluranın yenidoğan üzerine etkilerinin karşılaştırılması. Türk Anesteziyoloji ve Reanimasyon Dergisi 2004; 32: 216-222
86. Papini O, Mathes ADCS, Da Cunha SP, Lanchote VL. Stereoselectivity in the placental transfer and kinetic disposition of racemic bupivacaine administered to parturients with or without a vasoconstrictor. Chirality 2004;16:65-71
87. Atkinson HC, Begg EJ. The binding of drugs to major human milk whey proteins. Br. J. Clin. Pharma. 1988; 26: 107-109
88. Bader AM, Tsen LC, Camann WR, Nephew E, Datta S. Clinical effects and maternal and fetal plasma concentrations of 0.5% epidural levobupivacaine versus bupivacaine for caesarean delivery. Anesthesiology. 1999;90:1596-1601
89. Intra RP, Blair JR, Martin DC, Yodlowski EH. Measurement of sympathetic blockade: effect of epidural and spinal anesthesia. Anesthesiology. 2000; 93:301-303
90. Holte K, Foss NB, Svensén C, Lund C, Madsen JL, Kehlet H Epidural anesthesia, hypotension, and changes in intravascular volume. Anesthesiology. 2004;100:281-286
91. Goy RW, Sia AT. Sensorimotor anesthesia and hypotension after subarachnoid block: combined spinal-epidural versus single-shot spinal technique. Anesth Analg 2004;98:491-496

92. Brizgys RV, Dailey PA, Shnider SM, Kotelko DM, Levinson G. The incidence and neonatal effects of maternal hypotension during epidural anesthesia for cesarean section. *Anesthesiology* 1987 ;67:782-786
93. James FM 3rd, Greiss FC Jr, Kemp RA. An evaluation of vasopressor therapy for maternal hypotension during spinal anesthesia. *Anesthesiology* 1970 Jul;33(1):25-34
94. Faccenda KA, Simpson AM, Henderson DJ, Smith D, McGrady EM, Morrison LM. A comparison of levobupivacaine 0.5% and racemic bupivacaine 0.5% for extradural anesthesia for caesarean section. *Reg Anesth Pain Med*. 2003; 28:394-400
95. Ngamprasertwong P, Udomtecha D, Charuluxananan S, Rodanant O, Srihatajati C, Baogham S. Levobupivacaine versus racemic bupivacaine for extradural anesthesia for cesarean delivery. *J Med Assoc Thai*. 2005 Nov;88(11):1563-1568
96. Briggs GG. Drug effects on the fetus and breast-fed infant. *Clin Obstet Gynecol*. 2002 Mar;45(1):6-21
97. Giuliani M, Grossi GB, Pileri M, Lajolo C, Casparrini G. Could local anesthesia while breast-feeding be harmful to infants? *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2001;32:142-144
98. Begg EJ, Malpas TJ, Hackett LP, Ilett KF. Distribution of R- and S-methadone into human milk during multiple, medium to high oral dosing. *Br J Clin Pharmacol*. 2001;52:681-685
99. Groen K, Mantel M, Zeijlmans P, et al. Pharmacokinetics of the enantiomers of bupivacaine and mepivacaine after epidural administration of the racemates. *Anesth Analg* 1998;86: 361-366
100. Burm A, van der Meer A, van Kleef J, et al. Pharmacokinetics of the enantiomers of bupivacaine following intravenous administration of the racemate. *Br J Clin Pharmacol* 1994;38:125-129
101. Chalkiadis GA, Anderson BJ, Tay M, Bjorksten A, Kelly JJ. Pharmacokinetics of levobupivacaine after caudal epidural administration in infants less than 3 months of age. *Br J Anaesth* 2005;95:524-529

102. Moriarty T, Brown R. Neuroaxial blockade in children. *Anaesth Intensive Care Med* 2007;8:194-199
103. Zeisler JA, Gaarder TD, De Mesquita SA Lidocaine excretion in breast milk. *Drug Intell Clin Pharm* 1986;20:691-693
104. Lebedevs TH, Wojnar-Horton RE, Yapp P, Roberts MJ, Dusci LJ, Hackett LP, Ilett K. Excretion of lignocaine and its metabolite monoethylglycinexylidide in breast milk following its use in a dental procedure. A case report. *J Clin Periodontol.* 1993;20:606-608
105. Whittington T, Fisher MM. Anaphylactic and anaphylactoid reactions *Bailliere's Clinical Anaesthesiology* 1998;12:301-323
106. Baker PA, Schroeder D. Interpleural bupivacaine for postoperative pain during lactation. *Anesth Analg* 1989;69:400-402
107. Kileff ME, James FM 3rd, Dewan DM, Floyd HM. Neonatal neurobehavioral responses after epidural anesthesia for cesarean section using lidocaine and bupivacaine. *Anesth Analg* 1984;63:413-417
108. Bennett PN, Aarons LJ, Bending MR, Steiner JA, Rowland M. Pharmacokinetics of lidocaine and its deethylated metabolite: Dose and time dependency studies in man. *J Pharmacokinetics Pharmacodynamics* 1982;10:265-281
109. Berggren S, Hoogstraate J, Fagerholm U, Lennernäs H. Characterization of jejunal absorption and apical efflux of ropivacaine, lidocaine and bupivacaine in the rat using in situ and in vitro absorption models. *Eur J Pharm Sci.* 2004;21:553-560
110. de Leede LG, de Boer AG, Roozen CP, Breimer DD Avoidance of "first-pass" elimination of rectally administered lidocaine in relation to the site of absorption in rats. *J Pharmacol Exp Ther.* 1983;225:181-185
111. Cheng CR, Su TH, Hung YC, Wang PT. A comparative study of the safety and efficacy of 0.5% levobupivacaine and 0.5% bupivacaine for epidural anesthesia in subjects undergoing elective caesarean section. *Acta Anaesthesiol Sin.* 2002;40:13-20

8. ÖZGEÇMİŞ

28.06.1973 tarihinde Adana'da doğdum. İlkokulu Adana Turgut Reis İlkokulu, ortaokulu Adana Ziya Paşa Ortaokulu ve lise öğrenimimi ise Adana Seyhan Endüstri Meslek Lisesi'nde tamamladım. 1990 yılında eğitime başladığım Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden 1996 yılında mezun oldum. Bu tarihten sonra Amasya ve Isparta illerinde pratisyen hekim olarak görev yaptım. Askerlik görevimi 1999-2000 yıllarında Samsun, Ağrı ve Bingöl illerinde yerine getirdim. 2003 yılı Ağustos ayından itibaren Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı'nda araştırma görevlisi olarak çalışmaktayım. Evliyim, iki çocuğum var.