

T.C
AFYONKARAHİSAR KOCATEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI

**SEZARYAN OPERASYONLARINDA SPİNAL
ANESTEZİDE KULLANILAN LEVOBUPİVAKAİN VE
BUPİVAKAİNİN MATERNAL VE FETAL KLİNİK
ETKİLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Elif DOĞAN BAKI

AFYONKARAHİSAR, 2008

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

**SEZARYAN OPERASYONLARINDA SPİNAL
ANESTEZİDE KULLANILAN LEVOBUPİVAKAİN VE
BUPİVAKAİNİN MATERNAL VE FETAL KLİNİK
ETKİLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Elif DOĞAN BAKI

Tez Danışmanı:

Yrd.Doç.Dr. Demet DOĞAN EROL

AFYONKARAHİSAR, 2008

T.C.
AFYON KOCATEPE ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ
TIP FAKÜLTESİ
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI

Tez Başlığı : SEZARYAN OPERASYONLARINDA SPİNAL ANESTEZİDE KULLANILAN LEVOBUPİVAKAİN VE BUPİVAKAİNİN MATERNALVE FETAL KLİNİK ETKİLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI
Tezi Hazırlayan : Dr. Elif DOĞAN BAKI
Tez Savunma Tarihi :
Tez Kabul Tarihi :
Tez Danışmanı : Yrd. Doç. Dr. Demet DOĞAN EROL

İş bu çalışma jürimiz tarafından ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI' nda TIPTA UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir.

Başkan

Üye

Üye

ONAY
DEKAN
Prof. Dr. Necat İMİRZALIOĞLU

TEŐEKKÜR

Afyonkarahisar Kocatepe Üniversitesi, Tıp Fakóltesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Ana Bilim Dalında Tıpta uzmanlık eğitimimin ve tez çalışmamın sağlamasında; başta Sayın Rektörümüz Prof. Dr. Ali ALTUNTAŐ'a Sayın Dekanımız Prof. Dr. Necat İMİRZALİOğLU'na, tez danışmanım Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Yrd. Doç. Dr. Demet DOğAN EROL'a, İstatistik danışmanım Halk Sağlığı Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Yrd. Doç. Dr. Reha DEMİREL'e ve Obstetrik danışmanım Kadın Hst. ve Doğum Uzmanı Doç. Dr. A. Serhan CEVRİOğLU'na olmak üzere Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı Başkanı Sayın Doç. Dr. Remziye GÜL SIVACI'ya, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Sayın Yrd. Doç. Dr. Canan BALCI'ya, Sayın Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Yrd. Doç. Dr. Hüseyin FİDAN'a, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Sayın Yrd. Doç. Dr. Yüksel ELA'ya teőekkür eder, saygılar sunarım.

Dr. Elif DOğAN BAKI

KISALTMALAR

O₂	: Oksijen
CO₂	: Karbondioksit
PaO₂	: Arterial parsiyel oksijen basıncı
PaCO₂	: Arterial parsiyel karbondioksit basıncı
PAO₂	: Alveolar parsiyel oksijen basıncı
FiO₂	: İspiratuar akım oksijeni
MAC	: Minimal alveolar konsantrasyon
MLAD	: Minimum lokal anestezi doz
N₂O	: Nitröz oksit
Vt	: Tidal volüm
FRC	: Fonksiyonel rezidüel kapasite
pH	: Power of hydrogen
%O₂SAT	: Yüzde oksijen saturasyonu
SpO₂	: Periferik oksijen saturasyonu
BE	: Baz excess
HCO₃	: Bikarbonat
NaHCO₃	: Sodyum bikarbonat
pKa	: Kan gaz partiyon katsayısı
AUC₀₋₂₄	: Eğri altındaki alan (<i>Area Under Curve</i>)
AAG	: α-1 asidglikoprotein
CYP	: Sitokrom
PPX	: Pipecolylxylide
Hb	: Hemoglobin
Hct	: Hematokrit
BUN	: Kan üre nitrojeni (<i>Blood Urine Nitrogen</i>)
Na	: Sodyum
K	: Potasyum
ADH	: Antidiüretik hormon
A-V	: Atrio-ventriküler
EKG	: Elektrokardiografi
KO	: Kardiyak output

SV	: Stroke volume
KH	: Kalp hızı
OAB	: Ortalama arter basıncı
RBF	: Renal kan akımı (<i>Renal Blood Flow</i>)
GFR	: Glomerül filtrasyon hızı (<i>Glomerular Filtration Rate</i>)
GIS	: Gastrointestinal sistem
im	: İntramüsküler
iv	: İntravenöz
T	: Torakal
L	: Lumbal
S	: Sakral
ASA	: American society of anesthesiologists
VAS	: Visüel analog skala
SPSS	: Statistical package for the social sciences

İÇİNDEKİLER

I. GİRİŞ	1
II. GENEL BİLGİLER	2
2.1. GEBELİK SIRASINDA ANNEDEKİ FİZYOLOJİK DEĞİŞİKLİKLER	2
2.1.1. RESPİRATUAR DEĞİŞİKLİKLER	2
2.1.2. KARDİYOVASKÜLER DEĞİŞİKLİKLER	3
2.1.3. HEPATİK DEĞİŞİKLİKLER	5
2.1.4. GASTRO İNTESTİNAL DEĞİŞİKLİKLER	5
2.1.5. SANTRAL SİNİR SİSTEMİ DEĞİŞİKLİKLERİ	6
2.1.6. RENAL DEĞİŞİKLİKLER	7
2.2. UTERUS KAN AKIMI	7
2.3. UMBİLİKAL KORDON KAN GAZLARI TAYİNİ	7
2.4. ANESTETİK AJANLARIN PLENTAL TRANSFERİ	8
2.5. FETAL FİZYOLOJİ	9
2.6. YENİDOĞANIN DEĞERLENDİRİLMESİ	15
2.7. SEZARYENDE ANESTEZİ SEÇİMİ	17
2.7.1. GENEL ANESTEZİ	17
2.7.2. REJYONEL ANESTEZİ	19
2.7.2.1. SPİNAL ANESTEZİ	20
2.7.2.2. EPİDURAL ANESTEZİ	22
2.7.2.3. KOMBİNE ANESTEZİ	24
2.7.2.4. REJYONEL ANESTEZİNİN KOMPLİKASYONLARI	25
2.8. LOKAL ANESTETİKLER	29
2.8.1. BUPIVAKAİN	31
2.8.2. LEVOBUPIVAKAİN	33
III . GEREÇ-YÖNTEM	39
IV . BULGULAR	41
V . TARTIŞMA	50

VI . SONUÇ	59
VII. ÖZET	60
VIII. SUMMARY	62
IX . KAYNAKLAR	64

TABLÖLAR

Tablo I : Normal umblikal kordon kan gazı değerleri	8
Tablo II: Yenidoğanın normal kan gazı değerleri	12
Tablo III: Normal ve kabul edilebilir Hct	15
Tablo IV: Apgar skorları değerlendirilmesi	16
Tablo V: Grupların demografik verileri	41
Tablo VI: Gruplara göre ortalama arter basınçları	41
Tablo VII: Gruplara göre kalp hızı	42
Tablo VIII: Periferik O ₂ satürasyonları	43
Tablo IX: Motor blok düzeyleri	44
Tablo X: Sempatik blok düzeyleri	45
Tablo XI: Duyusal blok düzeyleri	47
Tablo XII: Apgar skorlaması	47
Tablo XIII: Umblikal arter kan gazı değerleri	48

GRAFİKLER

Grafik 1: Gruplara göre ortalama arter basınçları	42
Grafik 2: Gruplara göre kalp hızları	43
Grafik 3: Gruplara göre Apgar skorları	48
Grafik 4: Umblikal arter kan gazı değerleri	49

I. GİRİŞ

Sezaryen operasyonlarında yeterli anestezi ve analjezi sağlamak, mümkün olan en az maternal ve fetal komplikasyon oluşturmak anestezi için önemlidir. Sezaryan operasyonlarında uygulanan genel anestezide, maternal ve fetal mortalite ve morbiditenin yüksek olması nedeni ile rejyonel anestezi tercih edilen bir yöntemdir. Gebelerde genel anestezideye bağlı hava yolu problemleri, entübe edilememe, ventile edilememe, aspirasyon pnömonisine bağlı ciddi komplikasyonlar ortaya çıkabilir. Rejyonel anestezide bu komplikasyonlardan uzaklaşılması yanı sıra, bebeğin potansiyel deprese anestetik ilaca daha az maruz kalması, maternal aspirasyon riskinin daha az olması, bebeğin doğumunda annenin uyanık olması gibi avantajlar sağlar (1-3).

Rejyonel anestezideye bağlı komplikasyonlar nadir olarak aşırı yüksek nöronal blokaj veya lokal anestezi toksisitesi ile olur (4). Rejyonel anestezide uzun etki süresi nedeni ile bupivakain, sezaryan için uygun bir ajandır. Bupivakainin lokal anestezi olarak çok sayıda avantajı vardır, ancak kardiyotoksikite istenmeyen yan etki oluşturur (4). Gebelik sırasında hızlı hipoksi gelişimi ve kardiyogenik resusitasyon uygulamasındaki zorluklar nedeniyle kardiyotoksikitenin önemi büyüktür (5). Bupivakainin enantiomeri olan ve bu nedenle kardiyotoksisitesi düşük olan, kullanıma yeni sunulan Levobupivakain sezaryen olgularında deneyimi azdır ve yeni klinik çalışmalarla değerlendirilmeye alınmaktadır (6-11). Sezaryan operasyonlarında en güvenli anestezi yaklaşım arayışları sürmektedir (12-14).

Spinal anestezi uygulanan sezaryan olgularında mümkün olan en az maternal ve fetal komplikasyon oluşturma ve en iyi anestezi kalitesini sağlama açısından kullanılacak lokal anestezi levobupivakain ve bupivakainin maternal ve fetal klinik etkilerini araştırmayı amaçladık.

II. GENEL BİLGİLER

Sezaryen operasyonlarında yeterli anestezi ve analjezi sağlamak için anestezi; gebelik ve doğumdaki fizyolojik değişiklikleri, anestetik ajan ve yöntemlerinin fetüs ve yenidoğan üzerindeki direkt ve indirekt etkilerini, değişik anestezi tekniklerinin risk ve yararlarını ve anestezi uygulamalarındaki obstetrik komplikasyonların önemini iyi bilmesi gerekmektedir.

2.1.GEBELİK SIRASINDA ANNEDEKİ FİZYOLOJİK DEĞİŞİKLİKLER

2.1.1. Respiratuar Değişiklikler

Anne akciğer kapasite ve volümleri gebelik sırasında büyük bir değişiklik göstermez. En büyük değişiklik fonksiyonel residüel kapasitede olup % 15-20 arasında azalma gösterir. Gebelik ilerledikçe diaframın yükselmesini kompanse etmek için transfer ve anteroposterior mesafede artar. Abdominal solunum torasik solunum lehine döner. Kapanma volümleri ölçümlerinde; supin pozisyonunda anne adaylarının 1/3'i tidal ventilasyonda hava yolları kapanma eğilimi göstermektedir. Böylece anne adaylarında atelettazi ve artmış alveolo arteriel gradient $[P(A-a)O_2]$ daha sık bir olasıdır (15).

Termde dakika ventilasyonu daha çoğunluk tidal volümdeki artış olmak üzere ventilasyon sayısındaki hafif artış ile yaklaşık % 50 oranında artırılmıştır. Termde yine alveolar ventilasyonun artmasından dolayı $PaCO_2$ genellikle 32 mmHg'ya kadar düşerken arteryel pH serum bikarbonatındaki yaklaşık 4 meq/L'lik (26 dan 22 mmHg'ya) kompensatuar azalmadan dolayı normal sınırlarda kalır. Doğumun ilk evresinin geç dönemlerinde veya ikinci evresinde kontraksiyon ağrılarının yoğunlaşmasıyla anne adayları aralıklı olarak dakika ventilasyonlarını gebeliği olmayan kişilere oranla % 300 oranında artırarak,

hipokarbi (PaCO_2 : 20 mmHg veya altı) ve alkalemiye (pH: 7.55 den yüksek) neden olabilmektedirler. Alkalemi nedeniyle kontraksiyonlar arasında bu olgularda hipoksemiye neden olan hipoventilasyon atakları görülür. Epidural analjezi bu hiperventilasyon-hipoventilasyon ataklarını ortadan kaldırır.

Gebelikte, oksijen uptake'i (alımı) maternal metabolizmanın ve solunum işinin artması nedeniyle yaklaşık % 20 oranında artar. Oksihemoglobin dissosiasyon eğrisi sağa şift yapar ve bu eğri gebelik süresindeki artış ile direkt olarak ilişkilidir. Yüksek P_{50} değerleri (oksihemoglobin dissosiasyon eğrisi sağa şifti) PaO_2 ile ilgili olarak daha fazla miktarlarda oksijenin dokulara bırakılmasına olanak sağlar. Doğumda artan oksijen tüketimi rejyonel analjezi uygulamasından sonra önemli derecede azalır. Artmış dakika ventilasyonu ile birlikte fonksiyonel residüel kapasitede azalma, inhalasyon anestetikleri kullanıldığında anestezinin oluşturacağı oranlarda solunum hızını artırır. İlâveten bu azalma oksijen rezervlerini düşürür. Hızlı hipoksi gelişimi doğum eylemi sırasında oksijen tüketimindeki artış ile aigrevedir. Hızlı hipoksi gelişimi anestezi öncesinde % 100 oksijen uygulamasıyla ortadan kaldırılabilir.

Gebelik sırasında respiratuar yollardaki mukozalarda kapiller kanın hücumu damarlarda tıkanıklığa neden olarak nazofarinks, orofarinks, larinks ve trakeanın şişmesine neden olur. Bu yüzden üst hava yolları çok dikkatli bakım isteyen bölgelerdir. Aspirasyon, airway yerleştirilmesi ve laringoskopi kanama ve travmaya neden olabilir. Bu nedenle eğer entübasyon uygulanacaksa ödemi azaltmak için bir küçük numara tüp (6.5 to 7.0 mm) kullanılması önerilmektedir (1-3,15).

2.1.2. Kardiyovasküler Değişiklikler

Gebelik ve doğumda kardiyovasküler sistem artan oranlarda stres ile karşı karşıyadır. Gebeliğin I. ve II. trimesterinde kardiyak output (KO) yaklaşık % 30-40 artar. Doppler veya M-Mode ekokardiyografi ile yapılan çalışmalarda termdeki bir gebede gebe olmayanlara göre KO'un %33 daha yüksek olduğu bildirilmiştir. Ağrı ve doğum endişesi strok volüm ve KO'u gebelik öncesine oranla % 45 oranında artırmaktadır. Bazı olgularda asemptomatik prekardial effüzyonlar

olabilir. Artan kan akımı nedeni ile sistolik murmur duyulabilir. Ancak göğüs ağrısı, senkop, şiddetli aritmi, 3. derece ve üzere kuvvette sistolik üfürüm ve diyastolik üfürüm gibi durumlar ciddi hastalık göstergeleri olabilirler (16).

Uterin kontraksiyonlar ilave stresler oluşturur. Her uterin kontraksiyon ile kalbe ulaşan kan volumü ve KO yaklaşık % 10-25 oranında artar. Doğumdan sonra kalbe ulaşan kan volumü artmaya devam eder. Uterusun boşalması vena kava ve aorta üzerindeki basıyı azaltarak strok volümde belirgin bir artışa (doğum öncesi değerlerin % 80'ine kadar) neden olur. Normal gebelikte arteriyel kan basıncının artmaması, periferal vasküler rezistansdaki azalmanın göstergesidir. Doğum eylemi başladığında kan basıncındaki artış uterin kontraksiyon ile ilişkilidir (17).

Gebelikte anne kan volumü belirgin bir biçimde artar. Terme yakın zamanlarda kan volumü yaklaşık olarak % 35-40 oranında (yani 1000 ml'den fazla) artar. Plazma volumü gebelik öncesinde 40 ml/kg iken geç gebelik döneminde 70 ml/kg'a kadar ulaşır. Kırmızı kan hücreleri ise % 25 den % 30'a ulaşır. Erken dönemlere göre geç dönemdeki yavaş artışlar gebelikteki rölatif anemiye izah etmektedir. Her ne kadar gebelikteki dilüsyonel anemi oksijen taşıma kapasitesini azaltsa da bir çok faktörün bunu kompanse ederek gebelik sırasında önemli organlara oksijen transportunu artırdığı bildirilmiştir. Hiperventilasyon normal maternal PaO₂'yi artırır. Hemodilüsyon nedeniyle azalmış viskosite, hormonların neden olduğu vazodilatasyon ve artmış KO kan akımını artıran faktörlerdir. Ayrıca oksihemoglobin dissosiasyon eğrisinin sağa şift yapması dokuya O₂ ekstraksiyonunu kolaylaştırır (18).

Termde gebelerde faktör VII, VIII, X ve plazma fibrinojenin artması nedeniyle hiperkoagülasyon durumları mevcuttur ve bu nedenle doğumda nadiren fazla kan kaybı oluşur ve genellikle kan kaybı kolay tolere edilir. Normal vaginal doğumda kan kaybı ortalama 400-600 ml. iken komplike olmayan ikiz doğumlarda veya sezaryenlerde anneler ortalama 1000 ml kan kaybederler. Kan volumü ve KO daki artış kalp muayenesinde değişiklikler oluşturabilir. Normal gebelikte kalp oskültasyonunda birinci kalp sesi geniş ve çiftleşmiştir, yumuşak

bir sistolik ejeksiyon üfürümü ve arasıra yumuşak bir diastolik akım üfürümü duyulur. Kalbin pozisyonu genellikle yükselen diafragma nedeniyle değiştirilir. Bu maksimum impuls noktasını sola değiştirir, elektrokardiyogram üzerinde kalbin aksını değiştirir ev göğüs röntgenogramında kalbin görüntüsünü büyütür.

Kan volumü ve KO'daki artışa rağmen, terme yakın zamanlarda anne adayları hipotansiyona yatkındırlar. Sırt üstü yatan termde anne adaylarında vena kava veya aorta uterus tarafından kısmen veya tamamen komprese edilebilir. Terme yakın anne adaylarının % 10'una yakın kısmında bu pozisyonda bulduklarında hipotansiyon, solgunluk, terleme, bulantı, kusma ve serebrasyonda değişiklik oluşturabilecek şok belirtileri görülebilir. Vena kava obstrüksiyonu yalnızca hipotansiyona neden olan venöz dönüşü engelleyerek değil aynı zamanda uterus kan akımını azaltarak uterus venöz basıncı artırır. Aortanın kompresyonu ise annede semptom oluşturmaktan çok, uterus kan akımında azalma ve fetal asfiksi ile distrese neden olan uterus arterlerinde ve alt ekstremitelerde hipotansiyona neden olur (19).

Anesteziyolojistin aortokaval kompresyon sendromunu ve bu etkileri artırabilen anestezinin potansiyel etkilerini iyi bilmesi gerekmektedir. Halotan veya tiyopental gibi vazodilatasyon oluşturan ilaçlar veya epidural veya subaraknoid anestezi gibi sempatik blok oluşturan anestezi teknikleri vena kava üzerine uterusun neden olduğu basıya ilaveten kalbe dönen venöz kanı daha da azaltarak KO'u düşürürler. Aortokaval kompresyon çeşitli yollarla önlenebilir. Aorta veya vena kava basısı manuel olarak uterusun sola yatırılması ile ortadan kaldırılabilir. Doğum eylemi başladığında hasta sol tarafa yatırılabilir. Doğum gerçekleştirilirken operasyon veya doğum masası sola deviyeye edilebilir veya küçük bir yastık hastada sağ kalçanın hemen üzerine yerleştirilerek uterusun deviasyonuna yardımcı olabilir (1,2,20).

2.1.3. Hepatik Değişiklikler

Alkalen fosfataz, serum oksaloasetat transaminaz, laktik dehidrogenaz seviyeleri, sodyum sülfobromoftalein ekskresyonu ve kolesterol düzeyleri gebelik ve doğumda hafifçe artış gösterir. Serum bilirubin ve hepatic kan akımı değişmez.

Total protein düzeyi ve albumin/globulin oranı azalır. Gebelik ve erken postpartum dönemde plazma pseudokolinesteraz aktivitesi azalsa da süksinilkolin ve klorprokain'in ılımlı dozları genellikle kolay metabolize edilir (1).

2.1.4. Gastrointestinal Değişiklikler

Gebelik süresince gastrik asit sekresyonu artar. Bu artış olasılıkla plasenta tarafından üretilen gastrin hormonunun artmasıyla ilişkilidir. Gebeliğin geç dönemlerinde, ve özellikle doğum eyleminin başladığı dönemlerde gastrik boşalma pilorun büyümüş uterus tarafından yer değiştirmiş olması, progesteron düzeyinin artmış olması, ağrı, anksiyete ve narkotikler nedeniyle yavaşlamıştır. İntragastrik basınç artmıştır, alt özefajial sfinkter basıncı azalmıştır. Narkotikler ile atropin ve glikopirolat gibi antikolinergik ilaçlar alt özefajiyal sfinkter basıncını daha da azaltırlar. Tüm bu değişiklikler şuur bozukluğu veya genel anestezi gibi nedenlerle regürjitasyon ve aspirasyon pnömonisi riskini artırır (1).

2.1.5. Santral Sinir Sistemi Değişiklikleri

Gebelikte belirli bir anestezi düzeyi elde etmek için epidural veya intratekal yoldan uygulanan lokal anestetiklerin daha düşük dozlarına ihtiyaç duyulur. Bu azalmış anestetik ihtiyacı artmış intraabdominal basıncın mekanik etkisinden dolayı olabileceği düşünülmüştür. Bu basınç epidural venöz bası ile subaraknoid mesafede bulunan hem serebrospinal sıvı volumünü hem de epidural mesafeyi azaltır. Bununla birlikte diğer faktörler daha önemli olabilir. Gebelikte sinir liflerinin lokal anestetiklere karşı sensitivitesinin arttığı ve membran reseptör bölgelere lokal anestetiklerin diffüzyonunun arttığı bildirilmiştir. İlaveten gebeliğin tek başına serebrospinal sıvı basıncını artırmadığı, ağırlı uterus kontraksiyonların ve Valsalva manevrasının epidural ve serebrospinal sıvı basıncını arttırabileceği ve kontraksiyonlar sırasında subaraknoid mesafeye verilen lokal anestetiklerin bloğun düzeyini arttırabileceğini belirtilmektedir. Rejyonel anestezi ile ağrının ortadan kaldırıldığı hastalarda epidural ve serebrospinal sıvı basıncında artışın olmadığı bildirilmiştir. İnhalasyon anestetik ihtiyacı gebelikte yaklaşık % 40 oranında azalır. Bu azalma için santral sinir sistemi mekanizması da tam olarak açıklanamamıştır. Tek faktör olmasada artmış

progesteron düzeylerinin neden olduğu sedatif etkinin mekanizmada rol aldığına inanılmaktadır. Gebe, gebe olmayan ve laktasyondaki ratlarda halotanın minimal alveolar konsantrasyonu (MAC) üzerine yapılan çalışmalarda progesteron düzeyi ile MAC arasında ilişki gösterilememiştir. Gebeliğin neden olduğu endorfin sisteminin aktivasyonu anestetik ihtiyacın azalmasında muhtemelen major faktör olarak rol oynamaktadır (1,2,21,22).

2.1.6. Renal Değişiklikler

Gebeliğin ilk trimestirinde gebe olmayan kadınlardaki değerlerin % 150'sine ulaşan glomerüler filtrasyon hızı ve renal plazma akımında artış görülür. Üçüncü trimestire doğru bu artış normal düzeylere dönmeye başlar. Kreatin klirensi genellikle artar, ve bu yüzden gebelerde normalin üst düzeylerindeki kan üre nitrojeni (Blood urine nitrogen: BUN) ve serum kreatinin değerleri azalır.

2.2. UTERUS KAN AKIMI

Doppler ultrasonografik yöntemle uteroplesental kan akımı sistolik-diastolik olarak gözlenmekte ve diastolik kan akımının devamlı olduğu tanımlanmaktadır. Termde bir gebede uterus kan akımı yaklaşık 700 ml/dakikadır ve Uterus kan akımı = $\frac{\text{Uterus arteryel basınç} - \text{Uterus venöz basınç}}{\text{Uterus vasküler rezistans}}$ formülü ile belirlenir. Obstetrik anestezi, perfüzyon basıncını uterusun arteryel ve venöz basıncını değiştirerek veya uterus vasküler rezistansı değiştirerek uterus kan akımını değiştirebilir. Örneğin hayvanlarda sempatektominin veya derin anestezinin neden olduğu hipotansiyon perfüzyon basıncını düşürerek uterus kan akımını azaltacaktır. Pür α -adrenerjik agonistler uterus vasküler rezistansı artırarak uterus kan akımını azaltırlar. Fenilefrin gibi ilaçlar küçük dozlarda (100 mg) epidural veya spinal anestezi sonrasında hipotansiyonu düzeltmek için kullanıldıklarında efedrine benzer şekilde etki gösterirler. Her iki ajan venöz dönüşü artırarak perfüzyon basıncını artırır ve bu yüzden uterus kan akımı ve neonatal durumu etkilemezler. Yine de bir çok klinik çalışmada etkinliği ve güvenilirliği gösterildiğinden efedrin obstetride seçilecek vazopressör ajan olarak kullanılmaktadır (1,23,24).

2.3. UMBLİKAL KORDON KAN GAZLARI TAYİNİ

Umblikal kordon kan pH ve asit-baz dengesi neonatal iyilik halinin objektif göstergesidir. Umblikal kanda metabolik asidoz yoksa intrapartum asfiksi olası değildir. Umblikal arter kanında hidrojen iyonunun artması ve pH'ın 7.20'nin altında olması asidemi olarak kabul edilir. Yapılan çalışmalara göre, 7.10-7.19 arasındaki pH değerlerinde, bebeklerin %83'ü canlı ve aktiftir. Klinik olarak etkin asidemi 7.0'ın altındaki pH değerlerinde görülür. Normal umblikal kordon kan gazı değerleri Tablo I'de gösterilmiştir (25).

Tablo I : Normal umblikal kordon kan gazı değerleri

Parametre	pH (ort±SD)	PO ₂ (mmHg) (ort±SD)	PCO ₂ (mmHg) (ort±SD)	HCO ₃ (mEq/L) (ort±SD)	BE (mmol/L) (ort±SD)
Umblikal Arter	7,24±0,07	17,9±6,9	56,3±8,6	24,1±2,2	-3,6±2,7
Umblikal Ven	7,32±0,06	28,7±7,3	43,8±6,7	22,6±2,1	-2,9±2,4

ort±SD: ortalama±standart deviasyon, pH: power of hidrojen, PO₂: parsiyel oksijen basıncı, PCO₂: parsiyel karbondioksit basıncı, HCO₃: bikarbonat, BE: baz excess

2.4. ANESTETİK AJANLARIN PLASENTAL TRANSFERİ

Anneye uygulanan medikasyonlar primer olarak pasif diffüzyon yolu ile fetal sirkülasyona geçer. Fick'in diffüzyon yasası belirtildiği gibi placentaya transfer oranını belirtmektedir. $(Q / t = K \cdot A(C_m - C_f) / D)$ ($Q / t =$ Diffüzyon oranı, $K =$ İlacın diffüzyon sabiti, $A =$ Membranın yüzey alanı, $C_m =$ Maternal ilaç konsantrasyonu, $C_f =$ Fötal ilaç konsantrasyonu ve $D =$ Membranın kalınlığı)

Maternal-fetal konsantrasyon gradienti, uterus ve umblikal kan akımı ve ilacın diffüzyon sabitini belirleyen bir çok faktör anesteziyolojist için primer öneme sahiptir. Düşük molekül ağırlığı (500 den az), düşük proteine bağlanma, yüksek lipid eriyebilirliği ve düşük iyonizasyon özelliği yüksek K değeri oluşturan faktörlerdir (örn: hızlı diffüzyon). Anestezi, analjezi veya sedasyon oluşturan ajanların hemen hemen tümü fizyolojik pH'da noniyonize olup molekül ağırlıkları 500 den düşüktür, relatif olarak yüksek lipid eriyebilirlikleri vardır,

plasentayı hızla geçseler de fetal kanda proteine bağlanmazlar. Düşük lipid eriyebilirlikleri ve yüksek iyonizasyon özelliklerinden dolayı nöromüsküler blokerler klinik olarak anlamlı düzeyde plasentayı geçmezler. Maternal ilaç konsantrasyonunu artırmaya eğilimli faktörler yüksek total dozlar, yavaş metabolize olan ilaçlar ve yüksek vasküler alanlar içerisinde ilaçların uygulanmasıdır. İlaç bir kez plasentayı geçtiğinde ilacın fetus ve neonatlardaki etkileri ilacın fetustaki uptake'ine, dağılımına, metabolize edilmesine ve eliminasyonuna bağlıdır (26).

Fetal sirkülasyonda plasentadan dönen umbilikal venöz kan ya karaciğeri perfüze eder ya da duktus venosus'a geçer. Fetusda hepatik ilaç uptake'i fetal arterde yüksek ilaç düzeylerine karşı koruyucu bir görev alabilir. Fetal sağ atriumda umbilikal venöz kanın dilüsyonu ve foramen ovale yada duktus arteriosus yoluyla kanın karşıya geçmesi fetal ilaç dağılımını düzenleyebilir. Fetusda hepatik enzim aktivitesi genellikle erişkinlerden daha düşüktür. Bununla birlikte fetusun mikrozomal enzim aktivitesinde sitokrom P-450 ve nikotinamid dinükleotid fosfat, sitokrom C redüktaz enzim düzeyleri 14. gestasyon haftasında genellikle yeterli düzeydedir. Bu enzim düzeyleri erişkinlere oranla düşük olsa da prematür insan fetusunun bir çok lokal anestetik ajanı içeren fazla sayıda ilacı metabolize edebileceği bildirilmiştir (27, 28).

Her ne kadar ilaçların transferinde pasif diffüzyon primer faktör olsa da, anne veya fetusdaki hemodinamik değişiklikler bu transferi etkileyebilir. Bu değişiklikler farklı alanlarda olabilir; umbilikal arter veya ven (kord kompresyonu), intervillöz mesafe (artmış intrauterin basınç ile birlikte fetal kapiller kompresyon), uterus veni (anne adayının supin pozisyonda vena kavaya yaptığı kompresyon) ve uterus arterinde (spinal hipotansiyon veya a-adrenerjik stimülasyon). Örneğin, uterin kontraksiyonu sırasında anneye intravenöz uygulanan bir ilacın fetusa yüksek konsantrasyonda ulaşması düşük bir olasılıktır (1).

2.5. FETAL FİZYOLOJİ

Yeterli basınçta oksijene olmuş kan ile plasentanın perfüzyonu için, maternal kardiyovasküler ve pulmoner sistemler verimli çalışmalıdır. Uterus kan

akımının azalması, düşük maternal kan basıncı, azalmış maternal kalbe dönüş, anesteziye bağlı vasküler değişiklikler ve maternal pulmoner ventilasyonda azalma önemlidir (27-29).

Kardiyovasküler Sistem: İntrauterin gelişimini tamamlayan fetüs doğum ile fetal hayatını bitirip, ekstra uterin hayata başlar. Bu devrede değişiklikler en fazla ilk 24-72 saat içinde ve en fazla kardiyovasküler sistem, solunum sistemi ve böbreklerde gerçekleşmektedirler (30).

İki umbilikal arter ile plasentaya gelen ansatüre kan plasentada oksijenlenerek tek umbilikal ven ile inferiör vena kava yoluyla sağ atriuma gider. Bu kan foramen ovale ile sol atriuma, sağ ventriküle ve pulmoner vasküler yatağa geçmektedir. Bu kan sol atriumdan sol ventriküle geçerek buradan beyin ve assendan aorta ile üst ekstremitelerin oksijen ihtiyacını karşılar. Vücudun üst kısmının kanı superior vena kava ile sağ kalbe dönmekte oradan sağ ventrikül ile pulmoner artere atılmaktadır. Fetal dolaşım üç büyük şant ile karakterizedir. Bunlar; plasenta, foramen ovale ve ductus arteriosustur. Pulmoner arter ile sağ ventrikülü terk eden kanın %90'ı duktus arteriozustan şant ile desendan aortaya giderken, kanın sadece %10'u pulmoner vasküler yatağa gitmektedir. Pulmoner vasküler yatak yalnızca büyüme, gelişme ve sürfanktan üretimine yetecek kadar kan almaktadır. Relatif olarak sol atriumdaki düşük, sağ atriumdaki yüksek basınç foramen ovalenin açık kalmasına neden olur. Alveollerin nispeten kapalı olması, sıvı ile dolu olması ve kan damarlarının bası altında olması nedeniyle pulmoner vasküler yatak yüksek vasküler rezistansa sahiptir. Ek olarak düşük pH ve PaO₂ pulmoner vasküler rezistansı arttırmaktadır. Düşük PaO₂'e sekonder duktus arteriosus dilatedir (PO₂; Umbilikal vena 30-35 mmHg, Karotid arterde 23-25 mmHg ve desenden aortada ise 18-19 mmHg'dir.) (30,31).

Umbilikal kordun klemplenmesi ve bunu takip eden ilk solunum ile yenidoğanda büyük değişiklikler oluşmaktadır. Sıvı dolu alveollerden hava dolu alveollere geçiş ile akciğerler ekspanse olmakta ve PO₂ 60 mmHg'ya kadar yükselmesi pulmoner vasküler rezistansı % 80 azaltır. Bunun sonucu olarak

pulmoner dolaşım ve oksijenizasyon artar. İlk 3-4 gün hızlı olan bu azalma bunu takip eden 8 hafta içinde son seviyesine erişir.

Duktus arteriozus; pH, prostaglandin ve oksijene hassas dokulardan oluşmaktadır. Hayatın ilk haftası içinde PO₂'nin artması, pH'nın daha asidik olması ve plasental prostaglandinlerin kesilmesi sonucu duktus arteriozus kapanır. Kesin kapanma 2-3 haftayı alır. Pulmoner kan akımının artması sol atriuma dönen kan volümünü arttırır. Sol atrium basıncı, sağ atrium basıncını geçince foramen ovale kapanır. Tam olmayan kapanma nedeniyle bir kaç hafta soldan sağa şant olabilir. Erişkinlerde % 20 oranda foramen ovale açık kalabilir (32,33).

Neonatal Myokardial Fonksiyon; Nispeten sabit stroke volümleri, düşük sistemik vasküler dirençleri ve immatür sempatik innervasyonları nedeniyle istirahat halindeki yenidoğan kalbinin KO'yu maksimal KO'ya çok yakındır. Neonatal kalp erişkinden daha az kontraktıl elemente sahiptir. Büyüme ve protein sentezi için gerekli olan mitokondri ve endoplazmik retikulumdan zengin olan neonatal kalp yine bu elemanlar nedeniyle daha sert ve daha az kontraktıldır. Zayıf kontraktıliteye bağlı sınırlandırılan Frank-Starling mekanizması nedeniyle yenidoğan nispeten sabit bir stroke volüme (SV) sahiptir. KO'un artışı kalp hızının (KH) artışı ile sağlanır (KO = SV X KH). Yenidoğanın KO'yu erişkinin iki katıdır. Fetal dolaşım, kendisine ait damarlar ve kan basıncını modüle eden diğer immatür sistemler nedeniyle düşük sistemik vasküler dirence sahiptirler. Ortalama arter basınçları (OAB) 35-40 mmHgdir. Doğum sırasında kalbin parasempatikleri tamamen geliştiği halde sempatikler gelişmemiştir. Bu nedenle yenidoğanlar bradikardiye meyillidir (34,35,36).

Solunum Sistemi: Solunum sistemindeki değişiklikler dolaşım sistemindeki değişikliklerden daha hızlı olmaktadır. Temel olay sıvı dolu alveollerin hava dolu gaz değişimi yapabilen alveollere geçişidir. Sıvının büyük bir kısmı vajinal doğum sırasında göğüs duvarının akciğer dokunu sıkıştırması ile atılmakta kalanı ilk 24 saat içinde lenfatikler tarafından alınmaktadır. Solunumla yenidoğan tarafından yaratılan ilk intratorasik negatif basınç 40-60 cm H₂O'dur. Yenidoğan ekstra uterin hayatın ilk 5-10 dakikasında normal ventilatuar volümler ve tidal

volüme , 10-20 dakikasında normal rezidüel kapasiteye erişmekte ve kan gazlarını daha iyi stabilize etmektedir (37).

Tablo II: Yenidoğan'ın normal kan gazı değerleri

	YAŞ	PO ₂ (mmHg)	PCO ₂ (mmHg)	pH
Term fetüs	Travayda	10-20	55	7.25
Term yenidoğan	10.dakika	50	48	7.20
Term yenidoğan	1. saat	70	35	7.35
Term yenidoğan	1. hafta	75	35	7.40
Preterm yenidoğan	1. hafta	60	38	7.37

Yenidoğan'ın solunum sistemi dört farklı anatomik ve fizyolojik özelliğe sahiptir; 1. Yüksek oksijen tüketimi, 2. Yüksek kapanma volümleri, 3. Yüksek dakika volümü fonksiyonel rezidüel kapasite oranı ve 4. Esnek-yumuşak kaburgalar.

Komplians ve Solunum İşi: Esnek-yumuşak ve kıkırdak kaburgalar nedeniyle artan göğüs duvarı ve azalan akciğer kompliansı, infant sabit fonksiyonel rezidüel kapasiteyi artan solunum işi ile sağlar. Solunumun temel kasları diafragma ve abdominal kaslardır. Yenidoğan'ın diyafragması ve interkostal kasları tekrarlanan hareketleri sağlayan yüksek oksidatif solunum temel kası Tip I liflerinden fakirdir. Prematür yenidoğan'ın diyafragmasında bu liflerden %10, interkostal kaslarında %20 ve fullterm yenidoğan'nın ise diyafragmasında bu liflerden %25, interkostal kaslarında %46 oranında bulunur. Diyafragma gelişimini yaklaşık 8. ayda, interkostal kaslar ise 2.ayda tamamlar. Parsiyel hava yolu obstrüksiyonları veya sepsis, pmönoni gibi solunum ihtiyacının arttığı durumlarda yenidoğanlar yorgunluk nedeniyle solunum yetmezliğine daha yatkındırlar.

Akciğer volümleri: Tidal volüm (Vt) erişkinde ve yenidoğanda aynı 7-10ml/kg olmasına karşın yenidoğan'nın oksijen tüketimi erişkinin 2-3 katıdır. Fonksiyonel rezidüel kapasite (FRC) ilk 10-20 dakika sonra normaldir. Yüksek

dakika volümü/ FRC oranı apne veya hava yolu obstrüksiyonlarında yenidoğan'ın daha hızlı desatüre olmasına neden olmaktadır. Neonatal kapanma volümleri erişkinden daha yüksektir. Yüksek kapanma volümü/ FRC oranı pulmoner şantları arttırır. Bu nedenle özellikle Vt az ise hızla desatürasyon gelişir.

Solunumun uyarılması: Hipoksi ilk olarak solunumu uyarır ancak bunu solunumda azalma izler. Fullterm yenidoğanlarda kemoreseptör aktivitesi tamdır, artan CO₂ solunumu uyarır. Yenidoğanlarda 10 saniyeden kısa süren apnelerle periodik solunum siktir. Anestezi, sepsis ve hipoksi yenidoğan'da periyodik solunumu veya apneyi belirginleştirebilir.

Renal sistem: Fetal böbrekler ve akciğerler arasında kesin benzerlikler vardır. Böbreklerde tıpkı akciğerler gibi yenidoğan perioduna kıyasla daha az kan almaktadırlar. Fetal böbreklerin majör fonksiyonu ise pasif olarak idrar üretmektir. Fetal böbrekler düşük renal kan akımı (Renal Blood flow: RBF) ve Glomerül filtrasyon hızı (Glomerular Filtration Rate: GFR) ile karakterizedir bunun dört önemli nedeni vardır.

1. Düşük sistemik arteriel basınç
2. Artmış renovasküler basınç
3. Glomerul kapillerlerinin düşük permeabilitesi
4. Glomerüllerin sayısı ve büyüklüğünün azlığı

İlk iki faktör akciğerlere benzeyen ve geçiş dönemi sırasında değişen faktörlerdir. Diğer iki faktör ise matürasyonla değişmektedir.

GFR: Fetüsteki atıklar maternal plasenta tarafından alınmaktadır. Fetal böbrekler minimal idrar üretmekte ve bunu amniotik mayiye atmaktadır. Doğumla birlikte renal vasküler rezistansın azalmasıyla birlikte hem RBF hem de GFR artar. Termdeki yenidoğan erişkinle aynı sayıda ancak daha küçük nefronlara sahiptir. Bu nedenle GFR önemli ölçüde azdır. Doğumda GFR'ı erişkinin % 30'udur. Ve iki hafta içinde fonksiyonu hızla artar ve ilk yaşın sonunda erişkin seviyesine ulaşır. Yenidoğan, küçük kas kitlesi/vücut ağırlığı oranı ve yüksek anabolik hızdan kaynaklanan düşük serum kreatinin (0.4 mg/dl) seviyesine sahiptir.

Konsantrasyon yeteneği: Renal túbüllerin fonksiyon ve gelişmeleri erişkin düzeyine 2-3 yaşında eriştiği için yenidoğanların idrarı konsantre ve dilüe etme yetenekleri kısıtlıdır. Prematürelde maksimum idrar konsantrasyonu 600 mOsm/l, fulltermlerde 700 mOsm/l ve erişkinde 1200 mOsm/l'dir.

Sodyum dengesi ve asit/baz: Yenidoğan'ın böbreği zorunlu sodyum (Na) kaybedicidir. Şiddetli sodyum defisitinde dahi Na kaybetmeye devam eder. Yenidoğan'da antidiüretik hormon (ADH) sentez ve sekresyonu tıpkı renin-anjiotensin-aldesteron üretiminde olduğu gibi tam olmasına karşın immatür túbüler hücreler aldosterona cevap verme yeteneğinde olmayabilirler. Bikarbonat için renal eşik 20 mmol/L civarında düşüktür. Bu normal plazma pHsının 7.34 civarında olmasına neden olur.

Yenidoğan'ın üst solunum yolları; yenidoğan'ın büyük başı ve dili, dar nazal pasajları, yüksek ve dar glottisleri ve de etrafındaki fazla lenfoid dokuları nedeniyle obstrüksiyona yatkındır. Vokal kord servikal 3 – 4 vertebra hizasındadır ve koni şeklindedir. Epiglottisleri U veya V şeklindedir. Vokal kordlarla 45 derecelik açı yapar. Krikoid kıkırdak hava yolunun en dar yeridir. Üst hava yolları ödem formasyonuna yatkın kolumnar epitelle döşelidir.

Santral sinir sistemi (SSS): SSS, yenidoğan'larda çok immatürdür. 3 yaşına kadar büyüme ve myelinizasyon devam eder. Doğum sırasında bulunan moro, babinski ve arama gibi ilkel refleksler normal SSS gelişiminin göstergesidir. Konvülsiyonlara meyil fazladır. Vagal hiperaktiviteleri vardır. Karotis cisim ve kusma merkezinin aktivitesi düşüktür. Dura S2-4, medulla spinalis L3'te sonlanır.

Isı regülasyonu: Isının kaybolduğu vücut yüzeyi geniştir. Çevreden daha çok etkilenirler. Periferel vazomotor kontrolleri zayıftır. Titreyemezler. Isı regülasyonu için kahverengi yağ dokusunu kullanırlar. Soğuğa maruz kalınırsa; Oksijen tüketimleri artar, metabolik asidoz gelişir, solunum ve dolaşım sistemleri deprese olur ve mortaliteleri artar.

Sıvı ve Elektrolit Dengesi: Total vücut sıvısı (%75) ve ekstrasellüler sıvı (%40) hacimleri büyüktür. Deriden sıvı kayıpları fazladır. Kayıpları da aşırı

yüklenmeleri de tolere edemezler. Kanın tamponlama kapasitesi kısıtlıdır. Böbrek fonksiyonları zamanla gelişir.

İlaç Metabolizması: GIS'den ilaçlar absorbe edilebilirler. İntramüsküler (im) yol erişkin kadar etkilidir. İlaç dağılım volümleri büyüktür. Plazma proteinleri ve bunların ilaç bağlama kapasiteleri düşüktür. Kan-beyin bariyerleri gelişmemiştir. Karaciğer'de ilaçları metabolize edecek oksidasyon, redüksiyon ve hidroliz reaksiyonları tam olmasına karşın Sitokrom P450 sistemi gelişmemiştir. İlaçların renal atılımları yetersizdir.

Hematoloji. Yenidoğan'ın kan volümü 90 ml/kg'dir. Hb'ı yaklaşık %19grdır. Hb'ninin %80'ı HbF'tir. Bunun oksijene afinitesi fazla olduğundan oksijen disosiyasyon eğrisini sola kaydırır. Sola kayış Hct artışı ile kompanze edilir (% 45-55). HbF seviyesi azalırken HbA seviyesi artar. Fetal kan yapımı karaciğerde olur, kanın tamamen kemik iliği tarafından yapılması 6.haftada tamamlanır (26).

TabloIII: Normal ve kabul edilebilen Hct

YAŞ	NORMAL(%)	KABUL EDİLEBİLEN(%)
Prematür	40-47	32-37
Yenidoğan	47-63	30-35
6 ay	33-40	26-30
1-10 yaş	36-43	21-26

2.6. YENİDOĞANIN DEĞERLENDİRİLMESİ

APGAR Skorlaması

Her yenidoğan bebekte doğar doğmaz klinik değerlendirme yapılmalıdır. Bu değerlendirmenin amacı; 1- Acil girişim veya özel bakım gerektiren bir durum olup olmadığının belirlenmesi, 2- Majör veya minör bir anatomik anomali varlığının saptanması, 3- Daha sonraki muayeneye esas oluşturacak bulguların kaydedilmesidir. 1952 yılında Virginia APGAR tarafından geliştirilen APGAR

skoru, yenidoğan bebeğin klinik durumunun çabuk değerlendirilmesini sağlayan bir yöntemdir (Tablo IV).

Tablo IV: APGAR skorları değerlendirilmesi

Kalp ritmi	Solunum	Kas Tonusu	Refleks irritabilite	Deri rengi	PUAN
Kalp sesleri yok	Yok	Genel hipotoni	Yok	Siyanoze	0
<100/dk	Yüzeysel, düzensiz	Ekstremitelerde hafif fleksiyon	Yüzde hafif mimik	Soluk Ekstremiteler	1
>100/dk	Düzenli Kuvvetli	Aktif hareketli	Hareket, ağlama,öksürme	Pembe	2

Her bir parametre için verilen puanlar toplanır.

8-10 puan ; bebek iyi durumda

4-7 puan ; bebek tehlikede

0-4 puan ; bebek çok ağır durumda

APGAR skorlaması doğumu takiben 1, 5. ve nadiren 10. dakikalarda değerlendirilir. Bu skor doğumda bebeğin ne kadar yeniden canlandırılmaya gereksinim duyduğu ve yeniden canlandırma çabalarına nasıl yanıt verdiği hakkında oldukça doğru retrospektif bir fikir verir. Beş objektif bulgudan oluşan 10 puan bebeğin durumunun mükemmel olduğunu gösterir, fakat bebeklerin çoğunda değişik derecelerde akrosiyanoz gözlemlendiği için 10 tam puan nadiren verilir. 1. dakika APGAR skoru; genellikle umbilikal kanın pH'ı ile ilişkili olup, intrapartum asfiksini ve yardımcı solunum gereksiniminin bir göstergesidir. Beşinci dakika APGAR skoru; yenidoğan dönemindeki ölümlerin ve ilerdeki nörolojik gelişimin değerlendirilmesi açısından, birinciye göre daha doğru bir fikir verir. Skorlamadaki komponentlerden kas tonusu, deri rengi ve refleks irritabilite kısmen fizyolojik matürasyona bağlıdır. Maternal sedasyon veya analjezi yenidoğanın kas tonusu ve refleks irritabilitesini azaltabilir. 1. ve 5. dakika APGAR skoru düşüklüğü, bebeğin resüsitasyona gereksinim duyduğunun en iyi kanıtıdır. Düşük bir skor her ne kadar hipoksini bulgusu olsa da, diğer faktörlerden de etkilenmiş olabilir. APGAR skorunun tek başına nörolojik zedelenmelere neden olduğunu söyleyebilmek için 10. dakika APGAR skorunun 0-3 olmasının yanısıra, erken prenatal konvulziyon ve uzamış hipotoni olması gerekir. Bunlardan biri tek başına ağır veya uzun seyirli asfiksi oluştuğuna dair yeterli bulgu olamaz (38).

2.7. SEZARYENDE ANESTEZİ SEÇİM

Sezaryen için anestezi seçiminin belirlenmesinde; operasyona ait faktörler, aciliyetin derecesi, anesteziyolojistin tercihi ve hastanın kabul etmesi gibi faktörler rol alır. Sezaryen için bilinen ideal tek bir anestezi metodu yoktur. Anesteziyolojist en iyi bildiği, anne için en güvenilir ve rahat, yenidoğan için en az depresan ve obstetrisyen için optimal çalışma koşulları oluşturan anestezi yöntemini seçilmelidir. Hangi rejyonel teknik seçilirse seçilsin, işlem süresince her an genel anestezi koşulları hazır olmalıdır (39,40).

Gebeliğin geç döneminde veya doğumda anne ve fetusu olumsuz yönde etkileyen ve acil sezaryen gerektiren ani ve beklenmeyen olaylar gelişebilir. Bunlar massif kanama, prolabe umbilikal kord veya şiddetli fetal distress gibi problemlerdir. Anne veya fetusun durumu tehlike içerisinde ise spinal veya epidural anestezi ile yeterli düzeyde duyuşsal blok elde etmek için sezaryen girişimi bekletilmemelidir. Bazı sezaryenlerde ne anne ne de bebek acil bir tehlike içinde bulunmayabilir. Bunlara travayın erken dönemlerinde tekrarlayan sezaryen, indüksiyonda başarısızlık, bebeğin ilerlememesi, forseps ile doğumun başırlanamaması, koryoamniyonit, malprezentasyon ve hafif ile orta derecede fetal distress örnek olarak gösterilebilir. Bu durumlarda rejyonel veya genel anestezi uygulanabilir (41).

2.7.1. GENEL ANESTEZİ

Hastanın rejyonel yöntemleri reddetmesi yanında, indüksiyonun hızlı olması nedeniyle fetal distress, kordon sarkması, plasenta previa veya kol gelişimi gibi zamana karşı yarışılan durumlarda ve koagülopati, enfeksiyon, kanama gibi rejyonel anestezi kontrendikasyonlarının varlığında genel anestezi uygulanır. Ameliyat hazırlığının çabukluğu ile acil sezaryen sırasında ve sonrasında kanama beklenen myom, plasenta previa gibi durumlar olması durumunda genel anestezinin tercih edilir. Genel anestezi astımlı, üst solunum yolu enfeksiyonlu ve zor entübasyon öyküsü olan olgularda çok dikkatli uygulanmalıdır. Havayolu özellikleri ve zor entübasyon kriterleri preoperatif vizit sırasında çok iyi değerlendirilmelidir (42). Çünkü başarısız entübasyon başta gelen ölüm

nedenlerinden birisidir. Eğer zorluk bekleniyorsa lokal teknikler, uyanık entübasyon veya fiberoptik laringoskopi koşulları hazırlanmalıdır. Bazı entübasyon ve ventilasyon başarısızlığı olgularında laringeal maske havayoluna yardımcı olabilir (43,44).

Mortalitenin başta gelen diğer nedeni mide içeriğinin aspirasyonudur. Fetus ve yenidoğanın anesteziden mümkün olduğunca az etkilenmesi için indüksiyon doğum aralığı kısa olmalıdır. Bu nedenle indüksiyonun cerrahi bölgenin sterilizasyonu ve örtümden sonra yapılması gerekir. Ancak bu durum hastaya açıklanmalı, hazırlık işlemi nazik bir şekilde ve yakıcı solusyonlar kullanılmadan yapılmalıdır. İndüksiyon-doğum aralığı 10 dakikayı geçtiğinde fetal dokular nitroz oksite (N_2O) doyar. Bunun sonucunda yenidoğanda ilk dakikalarda hafif bir depresyon ve yeterli oksijenasyon yapılmazsa difüzyon hipoksisi gelişebilir. Hızlı anestezi indüksiyonu için tiopental 4-5 mg/kg, etomidat 0,3 mg/kg, ketamin 1-2 mg/kg ve propofol 2-2,5 mg/kg dozda kullanılmaktadır. Genel anestezi indüksiyonunda en sık kullanılan anestezi ajan tiopental, plasentaya hızla geçmekte ve bir tek maternal intravenöz doz sonrası ilaç umbilikal venöz kanda 30sn. içinde tespit edilmektedir. Tiopental indüksiyon dozu 4 mg/kg geçmedikçe fetus beyninde yüksek konsantrasyonlara ulaşmamaktadır. 8 mg/kg gibi yüksek dozlarda yenidoğanda depresyon görülmektedir (45). Tiopentali 4 mg/kg dozlarda uygulanmasında anne ve çocuk kanında dilüe olması ve fetus karaciğerinde metabolize olması nedeniyle anlamlı yenidoğan depresyonu görülmemektedir. Kas gevşetici olarak 1-2 mg/kg dozda suksinilkolin 0,6 mg/kg rokuronyum veya 0,5 mg/kg atrakuryum tercih edilebilir. Atrakuryum ve vekuronyum gibi kas gevşeticilerin etki sürelerinin kısalığı nedeniyle popülaritesi artmaktadır (39, 40, 44). Bebek çıkıncaya kadar; anestezi %50 oksijen içinde %50 N_2O ve düşük doz volatil anestezi ile sürdürülmelidir. İnhalasyon anestezikleri bebek çıkmadan hemen önce kapatılır, kordon klempleninceye kadar oksijenize etmeye devam edilir. Kordon klempe edildikten sonra uterus toparlanıncaya kadar N_2O+O_2 ve iv anestezi, opioidler ve kas gevşeticiler ile devam edilir. Volatil anesteziklerin düşük konsantrasyonda neonatal depresyona neden olmadığı, kan kaybını arttırmadığı bilinmektedir. Anneye bilinç kaybı yapacak kadar inhalasyon anestetiği verilmesi, annenin uyanık veya olayların farkında olmasının doğurduğu

stresten daha zararlı değildir (45-47). %50 O₂ + %50 N₂O ile birlikte verilen %0,5 halotan, %0,75 isofluran, %1 enfluran, %1 sevofluran veya %3 desfluran verilmesi bilinci kaldırmaya yetecektir (45,48,49). Anestezi altında aşırı hiperventilasyon ve hipokapniden kaçınılmalıdır. PaCO₂ değerinin 20mmHg'nın altına düşmesi fetal hipoksi ve asidoza neden olabilir. Bunun nedenleri arasında uterin ve umbilikal kan akımının azalması, annede hemoglobinin O₂'e affinitesinin artması sayılabilir. Ameliyatın bitiminde inhalasyon anestezikleri kesilir, kas gevşetici etkisi geri döndürülür, anne uyanık ise, uyarılara yanıt alınıyorsa, yeterli solunum ve kas gücü varsa ekstübe edilir. İnhalasyon anestezi uterus tonusunda azalmaya neden olacağından uterus atonisine yol açmamak için anestezi derinliği yakından takip edilmelidir (1-3).

2.7.2. REJYONEL ANESTEZİ

Rejyonel anestezi parenteral ve inhalasyon anestezi teknikleri ile kıyaslandığında, doğumda annenin uyanık olması, havayolu manipülasyonu gerektirmemesi, havayolu reflekslerinin korunuyor olması, kan kaybının azalması, ilaca bağlı fetal depresyon olasılığının azalması ve analjezinin ameliyat sonrası döneme taşınması gibi avantajları vardır. Gelişmiş ülkelerde sezaryan için kullanılan en yaygın anestezi yöntemidir. Rejyonel anestezinin sezaryan için en çok uygulanan formları; spinal, lumbar epidural, kombine uygulamadır. Rejyonel bloklarda lokal anestetik uygulamadan önce sıvı replasman tedavisi başlanmalı ve komplikasyonların oluşumuna ilişkin ekipmanın kolay ulaşılabilir yerlerde bulunması gerekmektedir. Bunlar; oksijen sunma sistemleri, airway, endotrakeal tüp, laringoskop, aspirator sistemi, olası konvülsiyonların tedavisi için tiopental veya diazepam ve hipotansiyon tedavisi için efedrin gibi ilaçlardır.

Sezaryan operasyonu T₄ duyuşal seviyede blokaj gerektirir. Yüksek sempatik blokaj ile ilgili olduğundan, tüm hastalara sinir bloku öncesi yaklaşık 10ml/kg Laktatlı Ringer enjeksiyonu bolus tarzında verilmelidir. Anestezik enjeksiyonu sonrasında hasta, uterusun sol tarafa yer değiştireceği şekilde supine pozisyonda yatırılır, ilave O₂ verilir, kan basıncı stabilize olana kadar 1-2 dk.'da bir ölçülür. Profilaktik olarak intramüsküler efedrin (25 mg), spinal anestezide verilebilir (ani hipotansiyon sık olduğu için). Epidural anestezi sonrası

hipotansiyon tipik olarak daha yavaş başlar ve efedrin uygulanmasında (5-15 mg intravenöz), ek intravenöz mayi verilmesi ve uterusun daha yana yatırılması ile tedavi edilebilir. Hafif Trendelenburg pozisyonu T₄ duyuşal seviyeyi sağlamayı kolaylaştırabilir ve ciddi hipotansiyonu engellemede yardımcı olabilir. Trendelenburgun aşırı dereceleri pulmoner gaz alışverişine zarar verebilir (45).

Bloğun Değerlendirilmesi: Blokağın hem motor hem duyuşal yönden değerlendirilmesi hastanın izlenmesi ve cerrahi yeterlilik için gereklidir. Bu değerlendirmeler için duyuşal blokağ Pinprik testi ile motor blokağ değerlendirilmesi ise Bromage Skalası ile yapılır.

Pinprik Testi: Vertebral kolonu terk eden spinal sinirler deride belirli bir yayılım göstererek dermatomları oluştururlar. Künt iğne ile ciltte ağrı kontrolü ile değerlendirilir (C₈ dermatomu küçük parmak, T₁₋₂ kol ve önkolun içyüzü, T₄₋₆ meme başı, T₁₀ göbek hizası, L₁ ingüinal bölge, S₁₋₄ perine bölgesi).

Bromage Skalası: Motor bloğu derecelendirmede kullanılır. Bu skalaya göre:

- 1: Hiç paralizi yok
- 2: Sadece dizini ve ayağını hareket ettirebiliyor
- 3: Dizini bükemiyor ve sadece ayağını oynatabiliyor
- 4: Ayak ve başparmağını oynatamıyor total paralizi var

2.7.2.1. SPİNAL ANESTEZİ

Avantajları: Anestezinin hızlı başlaması, basitliği, güvenilirliği (Başarısızlık oranı %2.8 civarında) yanısıra depresan medikasyona fetusun minimal maruz kalması, epidural anestezide göre daha yoğun ve daha güvenilir sakral sinir bloğu, epidural anestezide göre daha büyük motor blok, epidural anesteziden daha az ürperti yapması, hastanın uyanık ve aspirasyon tehlikesi minimal olması tercih nedenidir. Cerrahiye stress cevabı azaltır. Annenin doğumu takibine izin verir (45).

Dezavantajları: Genel ve epidural anesteziye göre daha fazla hipotansiyon riski, intrapartum bulantı-kusma, postdural delinmeye bağlı başağrısı olasılığı, sınırlı etki süresi (kontinü spinal veya epidural teknikler kullanılmadıysa) dezavantaj oluşturur (40,44).

Kontrendikasyonlar: Hasta istemediyse, ciddi maternal hipertansiyon veya hipotansiyon, hipovolemi, koagülasyon bozukluğu, aktif bakteriyemi veya sepsis, girişim yerinde lokal enfeksiyon, hipotansiyon oluşabilecek konjenital kardiyak bozukluklar veya sağdan sola şant ve stenotik valvüler kalp hastalığı, bazı nörolojik bozukluklar (multipl skleroz gibi) kontrendikasyon oluşturur.

Hasta genelde lateral dekübitis pozisyonundadır ve tetrakain (7-10 mg), lidokain (60-90mg), bupivakainin (12-15mg) hiperbarik solüsyonu veya levobupivakainin (12-15mg) enjekte edilir. 22 veya daha düşük numara spinal iğnenin kullanımı post-dura delinmesi başağrısı insidansını azaltmaktadır. Lokal anestetik solüsyona 10-25 mcg fentanyl veya 5-10 mcg sufentanyl eklenmesi, neonatal çıkımına ters bir etki yapmadan bloğun yoğunluğunu artırır ve süresini uzatır. Ek olarak 0.1 – 0.25 mg morfin verilmesi, postoperatif analjeziyi 24 saate kadar uzatabilir fakat uzamış postoperatif solunum depresyonu için özel monitörizasyon gerektirir (39,40).

Sezeryen için Spinal Anestezi Tekniği

Spinal anestezi uygulaması genel anestezi koşullarında uygulanır. Hastalar genel anestezide olduğu gibi preoperatif değerlendirmelerden geçirilir, ancak sezaryan olgularında preoperatif rutin tetkiklerde radyolojik tetkiklerden kaçınılır. Spinal anestezi planlanan hastaya mutlaka girişim ile ilgili bilgi verilmeli, onayı alınmalıdır. Premedikasyonda oral alımının durdurulması yanı sıra intravenöz sıvı desteğine alınır. Genellikle premedikasyon uygulanmaz. Mide asiditesine karşı premedikasyon gerekli durumlarda uygulanabilir. Olgu aorta-kaval basıdan korunmaya yönelik olarak uterus sola deviye pozisyonda transport edilir. Spinal anestezi uygulamasında EKG, kan basıncı, pulse oksimetre monitörizasyonu yapılır. Bebek çıkana kadar yüz maskesi ile 2-4 lt/dak O₂ verilir. Spinal anestezinin yaratacağı sempatektomide alt ekstremitelerde 500cc venöz göllenmeye

yönelik olarak nondekstroz bir solüsyonla (örn.10ml/kg dekstrozsuz Ringer Laktat) akut volüm yüklemesi yapılır. Spinal anestezi induksiyonu için sağ lateral dekübitis pozisyonuna alınır. Bölge antiseptik solüsyon ile temizlenip, steril örtü ile örtülerek; L₃₋₄ veya L₄₋₅ interspinöz aralığından 22-25 G spinal iğne ile girilerek BOS gelişi görüldükten sonra lokal anestezi uygulanır. Olgu hızla 10° trendelenburg pozisyonuna alınıp, uterus sola deviye edilir. Torakal 4-6 dermatom (T₄₋₆) düzeyinde soğuğa duyarlılığın kaybolmasından sonra supin pozisyon sağlanır, aynı seviyede anestezinin başladığı saptandıktan sonra operasyon başlatılır. Sempatektomi yan etkileri (hipotansiyon, bradikardi) geliştiğinde aralıklı olarak IV. 10 mg efedrin ve sıvı replasmanı yapılır (50).

2.7.2.2. EPİDURAL ANESTEZİ

Avantajları: Spinal anesteziye oranla daha az maternal hipotansiyon yapar. Lokal anestezipler yavaşça titre olabilir. Kalp hastalığı veya preeklampsi olan yüksek riskli olgularda hemodinamik stabilite sağlar. Dura perforasyonu yoktur. Kateter tekniği zamanı belli olmayan cerrahi için uygundur ve tekrarlayan sezaryenlerde kullanışlıdır. Epidural opioid, lokal anestezi veya kombinasyonu ile postoperatif ağrı tedavisi sağlar. Genel anesteziye göre intraoperatif kan kaybı %50 azdır. Doğumda annenin bilincinin açık kalmasına olanak sağlar. Cerrahiye stress yanıtı azaltır (45).

Dezavantajları: Spinal anesteziye göre yavaş başlangıç vardır. Uygunsuz doz veya yanlış tekniğe bağlı daha fazla başarısızlık oranı ve daha büyük miktarda lokal anestezi ve/veya opioid gereksinimi vardır. Subaraknoid enjeksiyon ile total spinal blok potansiyeli, masif epidural veya subdural enjeksiyon potansiyeli, intravasküler enjeksiyon potansiyeli, neonatalin ilaca daha fazla maruz kalması, spinal anesteziye oranla daha fazla ürperti dezavantaj oluşturur.

Kontrendikasyonlar: Hastanın kabul etmemesi, epidural anestezi performansında veya komplikasyonlarını tedavi etmede anesteziistin yetersizliği, girişim yerinde lokalize sellülit veya dermatit veya akut jeneralize enfeksiyon; akut organik santral sinir sistemi hastalığı (enfeksiyöz veya non enfeksiyöz), ciddi

kan kaybı ve/veya şoka bağlı hipotansiyon ve hemodinamik instabilite ve pıhtılaşma mekanizmasında bozukluk başlıca kontrendikasyonlarıdır.

Komplikasyonları: Kan basıncı düşmesi, bradikardi, bulantı kusma, yüksek epidural anestezi, dura yaralanması, total spinal anestezi, yanlılıkla epidural vane ponksiyon, üriner retansiyon unilateral ve/veya inkomplet anestezi, epidural hematoma, radiküler lezyonlar, kateter uygulamalı epidural anestezide katetere bağlı olarak gelişen sorunlar (kateterin vane girmesi, peridural aralıktan çıkması, kopması gibi), lokal anestetik toksisitesi, araknoiditis ve abse epidural anestezinin komplikasyonlarıdır (40,44,45).

Negatif bir test dozu sonrası, toplam 15-25 ml lokal anestetik, 5 ml'lik artışlar halinde yavaşça enjekte edilir. %1.5-2 Lidokain (1/200 000'lik epinefrin ile birlikte veya değil), %3 kloroprokain, veya %0.5 bupivakain en sık kullanılanlardır (51). Ek olarak 50-100 mcg fentanyl, veya 10-20 mcg sufentanil, neonatal çıkımına ters bir etkisi olmadan bloğun yoğunluğunu oldukça artırır ve süresini uzatır. Bazı hekimler lokal anestetik solusyona NaHCO₃ da eklerler (10 ml Lidokaine 1mEq veya 10 ml bupivakaine 0.1 mEq), böylece iyonize olmayan serbest baz konsantrasyonunu artırırlar ve hızlı bir başlangıç ile epidural anestezinin seri bir şekilde dağılmasını sağlarlar. Duyusal seviyenin düşmesiyle birlikte ağrı oluşuyorsa, 5ml'lik artışlar halinde ek doz lokal anestetik verilir. Bebeğin çıkarılmasından önce 10-20 mg intravenöz Ketamin veya %30 Azot Protoksit ile "Yama" anestezi sağlanabilir. Bebeğin çıkarılmasında sonra intravenöz opioid eklenmesi de uygulanabilir. Aşırı sedasyondan ve bilinç kaybından sakınılmalıdır. Belirgin bir uygunlukta duyusal seviye sağlanmasına rağmen, devam eden ve tolere edilmeyen bir ağrı, bu ölçümlere uyumsuzluğu gösterir ve endotrakeal entübasyonlu genel anesteziyi gerekli kılar. Bulantı 0.625 mg iv. droperidol ile tedavi edilebilir.

Sezaryen için Epidural Anestezi Tekniği

Epidural anestezi uygulaması genel anestezi koşullarında uygulanır. Hastalar genel anestezide olduğu gibi preoperatif değerlendirmelerden geçirilir, ancak sezaryan olgularında preoperatif rutin tetkiklerde radyolojik tetkiklerden

kaçınılır. Premedikasyonda oral alınının durdurulması yanı sıra intravenöz sıvı desteğine alınır. Genellikle premedikasyon uygulanmaz. Mide asiditesine karşı premedikasyon gerekli durumlarda uygulanabilir. Olgu aorta-kaval basıdan korunmaya yönelik olarak uterus sola deviye pozisyonda transport edilir. Spinal anestezi uygulamasında EKG, kan basıncı, pulse oksimetre monitörizasyonu yapılır. Bebek çıkana kadar yüz maskesi ile 2-4 lt/dak O₂ verilir. Sempatektominin yaratacağı alt ekstremitede 500cc venöz göllenmeye yönelik olarak nondektroz bir solüsyonla (örn.10ml/kg dekstrozsuz Ringer Laktat) akut volüm yüklemesi yapılır. Epidural girişim için olgu oturur veya dekübitis pozisyonuna alınır; iyi sakral anestezi den emin olmak için 10-15 dk. hasta 35–40⁰ yarı oturur pozisyonda (15⁰ uterus sola deplasmanı), sonra supin pozisyonda (yine 15⁰ sola yatık) tutulur.

Bölge antiseptik solüsyon ile temizlenip, steril örtü ile örtülerek; L₁₋₂–L₄₋₅ interspinöz aralığında epidural iğne ile girilerek direnç kaybı ya da asılı damla tekniği ile negatif basınç tespit edilerek lokal anestezi uygulanır. Lokal anestezi negatif aspirasyondan sonra 5-10 ml verilir, 1-2 dk beklenir. Kateter yerleştirilecekse 2-4 cm ilerletilir, negatif aspirasyondan emin olununca gerekli volüm tamamlanıncaya kadar her 2-3 dk.da bir 3-5 ml lokal anestezi verilir. Olgu hızla 10° trendelenburg pozisyonuna alınıp, uterus sola deviye edilir. Torakal 4-6 dermatom (T₄₋₆) düzeyinde soğuğa duyarlılığın kaybolmasından sonra supin pozisyon sağlanır, aynı seviyede anestezinin başladığı saptandıktan sonra operasyon başlatılır. Lokal anesteziğin intravasküler veya subaraknoid enjeksiyonunu ekarte etmek için hasta sorgulanır. Sempatektomi yan etkileri (hipotansiyon, bradikardi) geliştiğinde aralıklı olarak iv 10 mg efedrin ve sıvı replasmanı yapılır.

2.7.2.3.KOMBİNE ANESTEZİ

Sezaryen için, epidural ve intratekal anestezi nin bir arada kullanıldığı teknikler de uygulanabilir. Kombine spinal-epidural blok spinal ve epidural blokun birlikte uygulanma tekniğidir. Epidural iğnenin uygun şekilde yerleştirilmesinden sonra, içinden, daha küçük olan spinal iğne ilerletilir ve subaraknoid alana lokal anestezi enjekte edilir. Daha sonra ilerletilen ve epidural

mesafeye bırakılan kateter, anestezi için ek doz ve etki uzaması sağlar, ayrıca postoperatif analjezi için kullanılabilir. Tek başına epidural blok uygulamasında yüksek dozdaki lokal anestetik önemli oranda hipotansiyona neden olabilir. Analjezi düzeyinin ayarlanması zordur. Bu teknikte yerleştirilen epidural kateter ile postoperatif ağrı tedavisinde hasta kontrollü analjezi veya kontinü yada intermitant uygulamalar mümkün olur. Kombine spinal-epidural blok uygulaması ile her iki tekniğin dezavantajlarından korunurken avantajlarından yararlanılır (40,45).

2.7.2. 4. REJYONEL ANESTEZİNİN KOMPLİKASYONLARI

Rejyonel anestezinin en önemli yan etkileri lokal anestetikler tarafından oluşturulan şiddetli hipotansiyon ve konvülsiyondur. Solunum depresyonuna neden olan total spinal anestezi, vazopressörlerin neden olduğu hipertansiyon, sinir hasarı, dura delinmesine sekonder baş ağrısı diğer önemli komplikasyonlardır.

a. Hipotansiyon

Sezaryen olgularında rejyonel anestezi uygulamalarında hipotansiyon hala en sık yan etkidir. Hipotansiyonun şiddeti ve sıklığı bloke edilen dermatom düzeyine, annenin vücut pozisyonu, lokal anestetiğe (52), anne adayının fiziksel durumu ve hipotansiyondan kaçınmak için alınan profilaktik önlemlere bağlıdır. Bu önlemler blok öncesinde sıvı replasmanı uygulanması, uterusun sola deviasyonu ve efedrin uygulanması gibi uygulamalardır (53,54). Eğer hipotansiyon gelişirse daha fazla uterusun sola deviyeye edilmesi, trendelenburg pozisyonuna alınması ve intravenöz sıvı replasmanı yapılması gerekmektedir. Eğer kan basıncı kısa bir süre içerisinde düzeltilemezse 5-15mg efedrin intravenöz uygulanmalı ve maske ile oksijen verilmelidir. Eğer erken tanınır ve tedavi edilirse hipotansiyon anne ve neonatda morbiditeye neden olmaz (55).

b. Lokal Anestetiklerin Neden Olduğu Konvülsiyonlar

Arteriyel kanda ve beyin dokusunda lokal anestetik konsantrasyonu kritik düzeyi geçince santral sinir sistemi toksisitesi görülür. Yüksek kan düzeyi lokal

anestetiğin yanlışlıkla intravasküler sahaya enjekte edilmesi, uzun bir periodda lokal anestetiğin tekrarlayan enjeksiyonlarıyla birikmesi veya vasküler yatağın yüksek olduğu bölgeye ilacın enjeksiyonu ile hızlı sistemik absorpsiyon nedeniyle gelişir.

Amid yapıdaki lokal anestetiklerin yarılanma ömürleri yaklaşık 2-3 saattir. Bu yüzden bu ajanların sistemik toksik düzeylere ulaşmaları ancak yüksek dozların hızla ve sık olarak uygulanmasıyla gelişebilir (56). Rejyonel anestezinin uygun ve doğru bir biçimde uygulanmasıyla bu risk oldukça nadir olarak ortaya çıkmaktadır. Sistemik akümüasyonu azaltan faktörler; kullanılan lokal anestetik ajanın arzu edilen anestezi düzeyini oluşturacak minimal dozlarda uygulanması ve kullanılacak lokal anestetiğin klorprokain gibi hızla metabolize edilmesi ve intrinsik olarak daha az toksik olması gerekmektedir. Lokal anestetiklerin neden olduğu toksik reaksiyonlar kalıcı etkiler olmamalı ve aşağıdaki tedavi yaklaşımlarını içermelidir.

Reaksiyonun erken tanınması: Hasta ile sık konuşarak ve hastanın fiziksel ve vital bulgularını takip ederek yalnızca yeni başlayan toksik reaksiyonları saptamak değil aynı zamanda potansiyel yan etkileride azaltmak mümkündür.

Reaksiyonun ilerlemesinin durdurulması: Barbitüratların düşük dozlarda intravenöz uygulanması konvülziyonları önler. Lokal anestetiklerin depresan etkileri barbitüratlar ile artırılmasına rağmen tiyopental (pentothal 50-75 mg) veya diazepamın (valium 5 mg) tekrarlayan dozlarda kullanımının daha güvenli olduğu bildirilmiştir. Bu uygulamalar sırasında hastanın yüz maskesiyle oksijenize edilmesi önerilmektedir.

Konvülziyonlar ve kusma olmasına rağmen oksijenasyonun sağlanması: Konvülziyonlar tek başına letal olmamasına rağmen konvülziyonların neden olduğu hipoksi ve asidoz letal olabilir. Hava yolundaki yabancı cisimler ve sekresyonlar aspire edilerek % 100 O₂ ile ventile edilmelidir (57). Konvülziyon geçiren hastalarda entübasyon güç olacağından 60-80 mg süksinilkolin ile kas gevşekliği sağlanarak entübasyon gerçekleştirilebilir. Kafli endotrakeal tüp pozitif basınçlı ventilasyona imkan sağladığı gibi hava yolunu aspirasyona karşı da korur.

Hastalar epilepsi sonrası görülen şiddetli metabolik asidozu kompanse etmek için hiperventile edilmelidir.

Dolaşımın desteklenmesi: Hemodinamik olarak gelişen hipotansiyonda bacakların elevasyonu, hızlı mayi replasmanı veya vazopressörlerin kullanılması gerekli olabilir.

Fetal durumun değerlendirilmesi: Mümkün olan en kısa zamanda fetus değerlendirilerek gerekirse doğum gerçekleştirilmelidir. Hızlı maternal resüsitasyon uterus kan akımını, fetal oksijenasyonu sağlayarak fetal lokal anestetiğin plasenta yoluyla anneye ekskrete edilmesine olanak tanır (58).

Kardiyak Arrestin Tedavisi: Kardiyak arrestte eksternal kardiyak masaj, gerekirse defibrilasyon, sodyum bikarbonat uygulaması ve uygun kardiyotonik ajanın (Dopamin, epinefrin ve izoproterenol) kullanılması gerekmektedir. Eğer mümkünse uterusun sola deviasyonu devam etmelidir. Acil sezaryen uterus kompresyonunu kaldırmak için gerekebilir.

c. Total Spinal Anestezi: Total spinal anestezi lokal anestetiğin intratekal, subdural veya ekstradural uygulandığında aşırı yayılmasıyla gelişir. Çok nadir görülmesine rağmen bu tür bir komplikasyonu erken tanıyan ve tedavi edebilen eğitimli kişiler olmalıdır. Tedavi hava yolunun korunması ve oksijen ile ventilasyonun sağlanmasını içerir. Hava yolunun korunması ve aspirasyonun önlenmesi için endotrakeal entübasyon uygulanmalıdır. Kalbe venöz dönüşü artırmak için uterus sola deviyeye edilmeli ve trendelenburg pozisyonuna alınmalıdır. Kan basıncını normal düzeye getirmek için gerektiğinde sıvı ve efedrin kullanılmalıdır. Eğer yüksek volümlerde lokal anestetiğin subaraknoid mesafeye kaza ile uygulandığından şüphelenilirse beyin omirilik sıvısının sıvısının aspire edilerek gözlenmesi gerekmektedir.

d. Vazopressörlere Bağlı Hipertansiyon: Ergot alkaloidleri ile vazoaktif ajanların etkileşimi şiddetli maternal hipertansiyona ve olası serebrovasküler olaylara neden olabilir (59). Özellikle metoksamin gibi pür α -adrenerjik bir ajan ile ergonovin veya metilergonovin gibi ergot alkaloidlerin kombinasyonu oldukça

tehlikelidir. Eğer travay veya doğumda bir vazopressör uygulanmışsa erken postpartum dönemde ergot derivelerinden kaçınılmalıdır. Hipertansiyon hikayesi olanlarda profilaktik vazopressör kullanımından özellikle kaçınılmalıdır. Eğer akut postpartum hipertansiyon gelişirse antihipertansiflerle tedavi gerekebilir. Bu amaçla klorpromazin (Thorazin 2.5 mg iv, maksimum 15 mg doza kadar 15 dakika aralıklarla), trimetofan (Arfonad 500 mg 500 ml içinde drip infüzyon şeklinde), fentolamin (Regitin 5 mg iv) veya sodyum nitroprussid (Nipride 50 mg 500 ml içinde drip infüzyon şeklinde) kullanılabilir.

e. Sinir Hasarı: Spinal veya epidural iğne ve kateterlere bağlı direkt sinir hasarı oldukça nadirdir. İğne ile korda veya spinal köklere bası elektriksel bir ağrıya neden olarak iğnenin hızla geri çekilmesi neden olur. Diğer nörolojik komplikasyonlar çok nadir olup hematoma ve epidural veya kaudal abse yada menenjitis gibi epidural enfeksiyonlar ile subaraknoid veya epidural mesafenin kimyasal kontaminasyonundan ibarettir. Rejyonel bloklarla ilişkili olarak görülen epidural hematoma, daha nadir olarak yaşlı koagülasyon defekti olan hastalarda rastlanır. Abse veya menenjitis vücudun başka yerindeki enfeksiyona sekonder olarak gelişir. Obstetrik hastalarda görülen sinir hasarı genellikle anesteziye bağlı olmayıp lumbosakral kanalın fetus başı ile sakrum arasında kompresyonu nedeniyle veya hasta litotomi pozisyonunda iken femoral, lateral kutaneöz femoral veya peroneal sinirlerin bükülmesi yada kompresyona uğraması ile gelişir. Genellikle bu hasardan geriye dönüş 12-16 haftayı gerektirir.

f. Başağrısı: Dural perforasyon nedeniyle gelişen başağrısı dura kanalı boyunca serebrospinal sıvının eksilmesi nedeniyle gelişir. Bu hastalar olasılıkla bu tür baş ağrısına doğumda bir çok kez uyguladıkları Valsalva manevraları, travay sırasındaki dehidratasyon ve postpartum diürez nedeniyle daha fazla yatkındırlar. Konservatif tedavi pron veya supin pozisyonunda yatak istirahati, analjezikler, hidrasyon ve sıkı abdominal tıy giyerek epidural basıncı artırıp eksilen miktarını azaltmayı içeren önlemlerdir. Otolog kan ile epidural kan yaması postdural perforasyon sonrası şiddetli baş ağrılarında uygulanabilir (44,60,61).

2.8. LOKAL ANESTEZİKLER

Lokal anestezipler sinirlerde elektriksel eksitasyon eşiğini yükselterek, sinir impulslarını yavaşlatarak ve aksiyon potansiyelinin yükselme hızını düşürerek sinir impulslarının üretimini ve iletimini bloke ederler. Genel olarak, anestezinin ilerlemesi, etkilenen sinir liflerinin çapı, miyelinasyonu ve ileti hızı ile ilişkilidir. Klinik olarak, sinir fonksiyonu kaybının derecesi şöyledir: 1. ağrı; 2. sıcaklık; 3. dokunma; 4. propriyosepsiyon; ve 5. iskelet kası tonüsü. Ancak, lokal anesteziplerin medulla ve yüksek merkezler üzerinde primer bir baskılayıcı etkisi vardır. Öncesinde bir eksitasyon evresi olmaksızın depresyon evresi gelişebilir. Lokal anestezipl solüsyonlar sistemik olarak verildiğinde kalbin elektriksel ileti sistemini etkileyebilirler (62,63).

Lokal anesteziplerin hücre membranındaki etkileri üç ayrı teori ile açıklanmaktadır:

1. Spesifik Reseptör Teorisi: Sinirde membran potansiyelindeki değişiklikler, Na ve K iyonlarının protein yapısındaki özel kanalların içinden membrandan geçişine bağlıdır. Lokal anestezipler muhtemelen Na kanallarında bulunan spesifik lokal anestezipl reseptörlere bağlanarak Na geçişini inhibe eder.

2. Yüzeysel Şarj Teorisi: Bu teoriye göre lokal anestezipl, molekülün non-iyonize lipolitik aromatik yüksüz ucu ile membrana bağlanır. Membran dış yüzündeki negatif yükleri nötralize eder ve membran potansiyeli artar. Transmembran potansiyeldeki bu artma yeterli derecede ise, anestetize olmayan diğer sinir membranlarından gelen bir elektriksel akım membran potansiyelini eşik değerini düşürmeye yeterli olmaz ve blok oluşur.

3. Membran Ekspansiyonu Teorisi: Bu teoriye göre lipofilik lokal anestezipl molekülü, membrandaki lipid moleküllerin hareketlerini artırır ve membranda ekspansiyona neden olur. Membran genişlemesi ile Na kanalları sıkışır; Na iyonları membranı geçemez. Bu durumda aksiyon potansiyeli oluşmaz ve blok oluşur (62,63).

Lokal Anesteziplerin Kimyasal Yapılarına Göre Sınıflandırılması

Ester Grubu (Benzoik Asit Esterleri): Kokain, Prokain, Klorprokain ,Tetrakain, Benzokain.

Amid Grubu: Lidokain, Mepivakain, Prilokain, Bupivakain, Etidokain, Dibukain, Levobupivakain.

Alkoller: Etil Alkol, Aromatik Alkoller.

Diğerleri: Holokain, Quinoline Deriveleri, Eucupirin.

Metabolizma ve Atılım

Lokal anestetik solüsyonlar enjeksiyon yeri, solüsyonun pH'ı, yağda erirliği, solüsyonun dozajı, dokunun kanlanması, vazokonstriktör eklenmesi gibi çeşitli etkenlere göre değişen bir hızda sistemik dolaşıma absorbe olurlar. Ester grubu lokal anestetikler, plazma pseudokolinesterazı tarafından genellikle hızlı bir şekilde hidroliz edilerek, suda eriyebilen aminoalkollere veya karboksilik aside dönüştürülür. Bu metabolitler farmakolojik olarak inaktiftir.

Amid grubu lokal anestetikler ise karaciğerde bulunan mikrozomal sitokrom enzimleri tarafından hidrolize edilir. Bunların inaktivasyon hızları ilaçtan ilaca büyük değişim gösterir. Bu ilaçların inaktivasyon hızları, karaciğer hastalıkları, propranol gibi karaciğer kan akımını azaltan ilaçlarla bir arada uygulanma durumlarında yavaşlar. Lokal anestetikler yalnızca, ilaca bağlı toksisitenin tanısı, tedavisi ve bloktan kaynaklanabilecek diğer akut acil durumların müdahalesinde deneyimli olan klinisyenler tarafından uygulanmalıdır. Toksik reaksiyonların ve ilgili acil durumların uygun tedavisi için gerek duyulan oksijen, diğer resusitasyon ilaçları, kardiyovasküler resusitasyon donanımı ve personel hazır bulundurulmalıdır. İlaça bağlı toksisitenin uygun tedavisinde gecikilmesi, herhangi bir nedene bağlı ventilasyon yetersizliği sonucunda asidoz, kardiyak arrest ve muhtemelen ölüme yol açabilir.

Lokal anestetiklerin güvenli ve etkili kullanımı uygun dozaja, doğru tekniğe, yeterli önlemlerin alınmasına ve acil durumlar için hazırlıklı olunmasına bağlıdır. Acil kullanım için resusitasyon donanımı, oksijen ve resusitasyon ilaçları hazır bulundurulmalıdır. Yüksek plazma veya dermatom düzeyleri ve ciddi yan etkilerden kaçınmak amacı ile, etkin bir anestezi için gerekli olan en düşük dozaj kullanılmalıdır. Epidural anestezinin uygulanması sırasında, başlangıçta etkisi hızlı başlayan bir lokal anestetik ile test dozu uygulanması ve asıl uygulamaya geçilmeden önce hastanın merkezi sinir sistemi ile kardiyovasküler toksisite ve

yanlışlıkla intratekal uygulama belirtileri yönünden izlenmesi önerilmektedir. Klinik durum izin veriyorsa, test dozu için epinefrin içeren lokal anesteziik çözeltilerin verilmesi göz önüne alınmalıdır; çünkü epinefrinle ilgili dolaşım değişimleri, yanlışlıkla yapılan intravasküler enjeksiyonun uyarıcı belirtileri olarak hizmet edebilir. Kan için yapılan aspirasyonlar negatif olsa bile, intravasküler enjeksiyon olasılığı vardır.

Lokal anesteziiklerin yinelenen dozlarda enjeksiyonu, yinelenen her dozla birlikte ilacın veya metabolitlerinin yavaş yavaş birikmesi ya da yavaş metabolik degradasyon sonucunda plazma düzeylerinde anlamlı artışlara neden olabilir. Yüksek kan düzeylerine karşı tolerans, hastanın fizik durumuna bağlı olarak değişir. Lokal anesteziikler hipotansiyon ve hipovolemisi olan kardiyovasküler fonksiyonları azalmış, özellikle kalp bloğu olan hastalarda da dikkatle kullanılmalıdır. Kardiyovasküler ve respiratuvar vital belirtilerin, hastanın bilinç durumunun, her lokal anesteziik enjeksiyonundan sonra dikkatli ve sürekli olarak izlenmesi gerekir. Klinisyen huzursuzluk, anksiyete, tutarsız konuşma, sersemlik, ağızda ve dudaklarda uyuşma veya hissizlik, metalik tat, tinnitus, başdönmesi, görme bulanıklığı, tremor, seyirme, depresyon veya dengesizlik gibi merkezi sinir sistemine ilişkin olası erken belirtiler konusunda uyanık olmalıdır.

2.8.1.BUPİVAKAİN

Bupivakain, 1957 yılında A. F. Ekenstam tarafından hazırlanmıştır. Anilid yapıda bir maddedir ve yapısal olarak mepivakaine benzer. Mepivakainden farkı, piperidin nitrojeni üzerindeki metil grubunun bütül grubu ile yer değiştirmiş olmasıdır. Bupivakain, prokainden sekiz, lidokain ve mepivakainden üç-dört kat daha güçlü olmasının yanısıra, etki süresi mepivakain ve lidokainden iki-üç kat daha uzundur. Bupivakain yüksek oranda stabildir. Hatta ardarda yapılan otoklav sterilizasyonunda bile stabilitesini koruyabilir (64).

Kimyasal Yapısı

Kimyasal adı 1-n-bütül-DL-piperidin-2-karboksilik asit-2,6dimetilanol hidrokloriddir. Bupivakain 5.5-6 pH ve 8.1 pKa ile % 0.25-% 0.75 konsantrasyonda sıvı durumda hidroklorid formunda hazırlanmıştır. Obstetrik anestezi ve akut postoperatif ağrı kontrolü için düşük konsantrasyonda bupivakain

(% 0.25'den az) tercih edilir (65). Bupivakain oda sıcaklığında bakterisit etkilidir (66). Plazma proteinlerine % 96 oranında bağlanır. pKa değeri 8'in üzerindeki tüm ilaçlar gibi, albuminden çok α -1 asidglikoproteine (AAG) bağlanır, dolayısı ile bu proteinin eksikliği halinde, plazma total bupivakain dozu değişmediği halde serbest bupivakain miktarı arttığı için etki gücü ve toksisite riski artar (67).

İletim Bloğunun Özellikleri

pKa değerinin yüksek olması ve proteinlere yüksek oranda bağlanması nedeni ile bupivakain iletim bloğunun başlama süresi uzundur. Etki başlangıç süresi genellikle 5-7 dk arasındadır ve maksimum etki 15-25 dk'da oluşur. Spinal blokta ise maksimum etki 5 dk'da başlar. Etki süresi blok tipine göre değişir. Epidural bloklarda ortalama süre 3,5-5 saat, periferik sinir bloklarında 5 - 6 saat, subaraknoid blokta ise 3,5-4 saattir. Bupivakain, doz ve konsantrasyona göre, duyuusal ve motor liflerde diferansiyel blok oluşturabilme özelliğine sahip bir lokal anesteziktir (68).

Metabolizma

Bupivakain karaciğerde metabolize olur. Biyotransformasyon karaciğer oksidazları tarafından piperidil halkasının "Pipicolylxylide"e (PPX) dealkillenmesi ile başlar. PPX'in büyük kısmı idrarla değişmeden atılır, geri kalanı ise yavaş hidrosilasyonla biyotransformasyona uğrar (68). Bupivakain infüzyon hızı, biyotransformasyon ve eliminasyon hızını aştığı durumlarda kümülatif etki oluşur (69).

Toksisite

Bupivakain kan konsantrasyonu, ajanın ektravasküler enjeksiyon bölgelerinden sistemik dolaşıma absorpsiyon miktarına, sistemik dağılımına, metabolizmasına ve vücuttan eliminasyonuna bağlıdır. Blok bölgelerindeki farklı absorpsiyon oranları, toksisiteye yol açmamak amacı ile bupivakain dozlarının her blokta farklı olması zorunluluğunu oluşturur. Rejyonel blok sonrasında erişilen en yüksek plazma seviyeleri, lokal anestezik solüsyonun konsantrasyonu ve volümüne bağlı olmaksızın total dozu ile ilgilidir (4). Maksimum doz 1-2 mg/kg'dır. Toksik doz 2,5 - 3 mg/kg'dır. Amid tipi lokal anestezikler ile kümülatif toksisite oluşumu söz konusu ise de, bupivakain etkisinin uzun olması, tekrarlanma aralıklarını uzatarak kümülasyon olasılığını azaltır. Vazokonstrüktör

ajan eklenmesi (epinefrin, fenilefrin gibi), uygulama yerine göre değişen oranlarda bupivakain etki süresini uzatır (70,71).

Bupivakain toksisitesi, esas olarak santral sinir sistemi ve kardiyovasküler sistem bulguları ile ortaya çıkar. Sistemik absorpsiyon kan konsantrasyonunun, dolayısı ile yan etkilerin ve toksisite oluşumunun en önemli belirleyicisidir. Bunun yanı sıra bupivakain istemsiz intravasküler enjeksiyonu veya güvenli maksimum dozun aşılması da toksik plazma seviyelerinin oluşmasına neden olur (72,73).

2.8.2. LEVOBUPİVAKAİN

Levobupivakain, amid grubu lokal anesteziklerin bir üyesidir.

Farmakodinami

Levobupivakainin farmakodinamik özellikleri; sistemik emilimi, merkezi sinir sistemi ve kardiyovasküler sistem üzerinde etkileri diğer lokal anesteziklerle benzerdir. Terapötik dozlarla erişilen kan konsantrasyonlarında kalpte ileti, eksitabilite, refrakterlik, kontraktilite ve periferik vasküler dirençte değişimler olduğu bildirilmiştir. Toksik kan konsantrasyonları kalp iletisi ve eksitabilitesinde baskılanma sonucunda, atriyoventriküler blok, ventriküler aritmiler ve bazen ölümlü sonuçlanan kalp durmasına yol açabilmektedir (74). Buna ek olarak, miyokard kontraktilitesinin baskılanması ve periferik vazodilatasyon oluşması sonucunda kalp atım hacminde ve arteriyel kan basıncında düşme meydana gelmektedir. Sistemik emilimi takiben, lokal anestezikler merkezi sinir sisteminde stimülasyon, depresyon veya her ikisine de neden olabilirler. Belirgin merkezi sinir sistemi stimülasyonu, genellikle huzursuzluk, tremor, ürperme ve konvülsiyonlara ilerleme ile kendini belli eder. Sonunda merkezi sinir sistemi depresyonu komaya ve kalp-solunum durmasına ilerleyebilir.

Farmakokinetik

Levobupivakain ve bupivakain eşdeğer dozlarının iv infüzyonundan sonra, levobupivakainin ortalama klirens, dağılım hacmi ve terminal yarı ömür değerleri benzerdir. Levobupivakain uygulamasından sonra R (+)-bupivakain saptanabilir düzeylerde bulunmamıştır. Epidural yoldan sırası ile 75 mg ve 112.5 mg dozlarında verilen % 0.5 ve % 0.75 levobupivakainin ortalama C_{max} ve eğri

altındaki alan (area under curve: AUC_{0-24}) değerleri yaklaşık olarak doz ile orantılıdır. Benzer biçimde, sırası ile 1 mg/kg ve 2 mg/kg dozlarında brakial pleksus bloku için kullanılan % 0.25 ile % 0.5 arasındaki levobupivakain dozlarında ortalama C_{max} ve AUC_{0-24} değerleri yaklaşık olarak doz ile orantılıdır. Terapötik uygulamayı takiben, levobupivakainin plazma konsantrasyonu, doza ve uygulama yoluna bağlıdır; çünkü uygulama yerindeki emilim, dokunun vaskülaritesinden etkilenir. Kandaki en yüksek düzeylerine, epidural uygulamadan sonra ortalama olarak 30 dakikada ulaşılır ve 150 mg'a kadar olan dozlar sonucunda 1.2 mcg/ml'ye kadar çıkan C_{max} düzeyleri oluşur. Levobupivakainin plazma proteinlerine bağlanması, in vitro olarak değerlendirilmiş ve 0.1 ve 1 mcg/ml konsantrasyonları arasında bu oranın <% 97 olduğu bulunmuştur. Levobupivakain ile insan kan hücreleri arasındaki bağlantı 0.01-1 mcg/ml arasında çok düşük olup, (% 0-2) 10 mcg/ml'de % 32'ye yükselmiştir. İntravenöz uygulamadan sonra levobupivakainin dağılım hacmi 67 litredir. Levobupivakain yaygın olarak metabolize edilmekte olup, idrar ve dışkıda değişmemiş levobupivakain saptanmamıştır. Levobupivakain kullanılan in vitro çalışmalar, CYP3A4 izoformunun ve CYP1A2 izoformunun levobupivakain metabolizmasını desbütill-levobupivakain ve 3-hidroksi-levobupivakaine ilettiğini göstermiştir. In vivo olarak, 3-hidroksilevobupivakainin glukuronid ve sülfat konjugelerine dönüştüğü düşünülmektedir. Levobupivakainin (+)- bupivakaine metabolik dönüşümü, in vitro ve in vivo olarak kanıtlanmış değildir. İntravenöz uygulamayı takiben, levobupivakainin radyoaktif işaretli dozu, esansiyel olarak kantitatif olup, ortalama toplam miktarın % 95 kadarı, 48 saatte idrar ve dışkıdan elde edilmiştir. Bu % 95'lik bölümün yaklaşık % 71'i idrarda, % 24'ü dışkıdadır. Plazmadaki toplam radyoaktivitenin ortalama klirensi ve terminal eliminasyon yarı ömrü, intravenöz uygulamadan sonra sırasıyla 39 litre/saat ve 1.3 saattir.

Yaşlılar: Eldeki sınırlı veriler yaşa göre T_{max} , C_{max} ve AUC_{0-24} değerlerinde bazı farklar olduğunu göstermektedir (<65, 65-75 ve >75 yaş). Bu farklar küçüktür ve uygulama yerine bağlı olarak değişmektedir (75).

Cinsiyet: Levobupivakainin farmakokinetiğinde cinsiyet farkları değerlendirilememiştir.

Maternal/Fetal Oran: Levobupivakainin umbilikal venöz ve maternal konsantrasyonu sezaryen için, levobupivakainin epidural uygulanmasından sonra 0,252-0,303 arasındadır. Bunlar bupivakain için normal kabul edilen sınırların içindedir (76).

Emziren Anneler: Levobupivakainin veya metabolitlerinin insan sütüyle atılması konusunda çalışma yapılmamıştır.

Böbrek Yetersizliği: Böbrek yetersizliği olan hastalarda özel çalışmalar yapılmamıştır. Değişmemiş levobupivakain idrarla atılmamaktadır. Levobupivakainin böbrek yetersizliği olan hastalarda biriktiği yolunda bir kanıt bulunmamakla birlikte, metabolitlerin bazılarının birikmesi olasıdır çünkü bunlar primer olarak böbreklerden atılmaktadır.

Karaciğer Yetersizliği: Karaciğer yetersizliği olan hastalarda yapılmış spesifik çalışmalar yoktur. Levobupivakain primer olarak hepatik metabolizmayla elde edilir ve hepatik fonksiyondaki değişimlerin anlamlı sonuçları olabilir. Levobupivakain ciddi hepatik hastalığı olan hastalarda dikkatle kullanılmalıdır ve gecikmiş eliminasyonu nedeniyle, yinelenen dozların azaltılması gerekebilir.

Kontrendikasyonları:

Levobupivakain, amid tipindeki lokal anestezi ajanlara karşı aşırı duyarlılığı olan hastalarda kontrendikedir. Levobupivakain, intravenöz bölgesel anesteziye kontrendikedir. Levobupivakainin blok yaparken yanlılıkla intravenöz olarak enjeksiyonu, kardiyak arestle sonuçlanabilir. Bunun çabuk fark edilmesine ve uygun tedaviye rağmen hastada uzun süreli resusitasyon uygulanması gerekebilir. Bupivakaine göre resusitabilite şimdilik bilinmemektedir ve bu konuda henüz bir çalışma yapılmamıştır. Amid tipindeki diğer lokal anesteziyelerde olduğu gibi, levobupivakain bölünmüş dozlarda uygulanmalıdır. Levobupivakain, büyük dozlarda hızlı enjekte edilmemesi gerektiğinden, cerrahinin hızlı başlaması gereken acil durumlarda levobupivakain kullanılması önerilmemektedir. Geçmişte, gebelerde bupivakain yanlılıkla intravenöz olarak enjeksiyonu sonucunda kardiyak aritmiler, kalp/dolaşım durması ve ölüm riskinin yüksek olduğu bildirilmiştir. Sezaryen için 150 mg'a kadar olan dozlarda 5 mg/ml (% 0,5) levobupivakain çözeltisi önerilmektedir. Levobupivakain çözeltileri, obstetrik paraservikal blok anesteziğinde kullanılmamalıdır. Söz konusu kullanımı

destekleyen veriler yoktur, ilave bir fetal bradikardi ve ölüm riski mevcuttur. Lokal anestezipler veya amid tipi lokal anesteziplerle yapısal olarak akraba olan başka ajanları kullanan hastalarda dikkatle kullanılmalıdır, çünkü bu ilaçların toksik etkisi aditif niteliktedir. Büyük miktarda lokal anestezi gerektiren bir periferik sinir bloku yapılacağı zaman, yüksek konsantrasyonlarda levobupivakain kullanıldığında dikkatli olunmalıdır. Levobupivakain gibi amid tipi lokal anestezipler karaciğerde metabolize edilir, ve bu nedenle, sözkonusu ilaçlar, özellikle yinelenen dozlarda verildiğinde, hepatik hastalığı olan hastalarda dikkatle kullanılmalıdır. Ciddi hepatik bozukluğu olan hastalar, lokal anestezipleri normal olarak metabolize edemediğinden, toksik plazma konsantrasyonlarının gelişme riski daha büyüktür. Lokal anestezipler, kardiyovasküler fonksiyonu azalmış hastalarda da dikkatle kullanılmalıdır; çünkü bu ilaçların neden olduğu uzamış A-V iletimiyle ilgili fonksiyonel değişimler bu hastalar tarafından kompanse edilemeyebilir.

Yan Etkiler: Levobupivakain ile reaksiyonlar diğer amid tipi anesteziplerde görülenlerdeki özelliklere sahiptir. Bu ilaç grubunda advers reaksiyonların başlıca nedenlerinden biri, aşırı plazma düzeyleri veya yüksek dermatom düzeyleri ile bağlantılıdır. Bu durumlar aşırı doz, yanlışlıkla intravasküler enjeksiyon veya yavaş metabolik degradasyon ile ilgili olabilir.

Faz II/III çalışmalarda Levobupivakain uygulanan bütün hastaların % 5'inden fazlasında meydana gelen yan etkiler: Hipotansiyon, bulantı, postoperatif ağrı, ateş, kusma, anemi, kaşıntı, başağrısı, konstipasyon, başdönmesi, fetal distres.

Bupivakain kontrollü faz II/III çalışmalarda bildirilen insidansı \geq % 1 olan yan etkiler: Hipotansiyon, bulantı, anemi, postoperatif ağrı, kusma, sırt ağrısı, ateş, başdönmesi, fetal distres, başağrısı, geç doğum, kaşıntı, anormal EKG, karında şişme, albüminemi, katılık, konstipasyon, diplopi, hipoestezi, flatülans, abdominal ağrı, hipotermi, bradikardi, dispepsi, hematüri, hamilelikte kanama, parestezi, taşikardi, anormal idrar, purpura, yaradan akıntı artışı, öksürük, lökositoz, somnolans, üriner inkontinans, lokal anestezi, anksiyete, meme ağrısı (kadında), hipertansiyon idrar akımında azalma, idrar yolu enfeksiyonu, diyare.

Levobupivakainin insidansları % 1'den düşük ve klinik olarak anlamlı kabul

edilen yan etkileri: Asteni, ödem, postüral hipotansiyon, hipokinezi, istemsiz kas kontraksiyonu, spazm (generalize), tremor, senkop, aritmi, ekstrasistoller, atriyal fibrilasyon , kardiyak arest, ileus, bilirubin yükselmesi, konfüzyon, apne, bronkospazm, dispne, pulmoner ödem, solunum yetmezliği, terlemede artış, deri renginde değişme. Levobupivakaine karşı görülen reaksiyonlar, diğer amid tipi lokal anesteziyelere karşı görülen reaksiyonların özelliklerine sahiptir. Lokal anesteziyelere kullanımı ile ilgili advers nörolojik reaksiyonların insidansları, verilen toplam anestezi madde miktarına, kullanılan ilaca, uygulama yoluna ve hastanın fiziksel durumuna bağlı olabilir. Bu etkilerin birçoğu da ilacın katkısı olsun ya da olmasın, lokal anestezi teknikleriyle ilgili olabilir. Alerjik tipte reaksiyonlar seyrek ve lokal anestezi maddeye karşı duyarlılığın bir sonucu olarak meydana gelirler. Bu reaksiyonlar ürtiker, kaşıntı, eritem, anjiyonötik ödem (larinks ödemi dahil), taşikardi, hışırtı, bulantı, kusma, başdönmesi, senkop, aşırı terleme, ateş ve muhtemel anafilaktoid benzeri semptomatolojidir (şiddetli hipotansiyon dahil). Amid tipi lokal anestezi grubunun üyeleri arasında çapraz duyarlılık bildirilmiştir.

İlaç Etkileşimleri

Levobupivakain, lokal anesteziyelere veya yapısal olarak amid tipi lokal anesteziyelere yakın ajanlar kullanan hastalarda dikkatle kullanılmalıdır; çünkü bu ilaçların toksik etkileri aditif olabilir. İn vitro çalışmalar, CYP3A4 izoformu ve CYP1A2 izoformunun levobupivakain metabolizmasını sırasıyla desbütillevobupivakain ve 3-hidroksilevobupivakaine ilettiklerini göstermiştir. Bu nedenle, levobupivakain ile bir arada verilen ve bu enzim ailesi tarafından metabolize edilen ilaçlar, potansiyel olarak levobupivakain ile etkileşebilir. Klinik çalışmalar yapılmamış olmasına karşın, levobupivakain metabolizmasının bilinen CYP3A4 indüktörleri (fenitoin, fenobarbital, rifampin gibi), CYP3A4 inhibitörleri (azol antimikotikler-örneğin ketokonazol; belirli proteaz inhibitörleri-örneğin ritonavir; makrolid antibiyotikler-örneğin eritromisin; ve kalsiyum kanal blokerleri-örneğin verapamil), CYP1A2 indüktörleri (omeprazol) ve CYP1A2 inhibitörleri (furafilin ve klaritromisin) tarafından etkilenmesi mümkündür. Levobupivakain CYP3A4 inhibitörleri ve CYP1A2 inhibitörleri ile aynı zamanda verildiğinde, sistemik levobupivakain düzeyleri toksisiteye yol açacak şekilde

yükselebileceğinden, dozaj ayarlamaları yapılmalıdır. Levobupivakain, meksiletin veya sınıf III antiaritmik ajanlar gibi lokal anestetik aktiviteye sahip antiaritmik ilaçlar alan hastalarda dikkatle kullanılmalıdır; çünkü bunların kullanımı aditif etki ortaya çıkarabilir.

Geçimsizlikler: Levobupivakain pH değeri 8,5'ten büyük olan alkali çözeltilerle geçimli olmayabilir. Çalışmalar, levobupivakainin % 0,9 sodyum klorürün enjeksiyonluk USP çözeltisi ve morfin, fentanil ve klonidin içeren tuzlu su çözeltileriyle geçimli olduğunu göstermiştir. Başka parenteral ürünlerle geçimlilik çalışmaları yapılmamıştır.

Doz Aşımı: Lokal anesteziyelere bağlı akut acil durumlar genellikle lokal anesteziyelere terapötik kullanımı veya lokal anestetik çözeltisinin yanlışlıkla intratekal veya intravasküler enjeksiyonu sırasında karşılaşılan yüksek plazma düzeyleri ya da yüksek dermatom düzeylerine (yüksek spinal) bağlıdır.

Ağrı tedavisinde levobupivakain epidural olarak fentanil, morfin veya klonidin ile birlikte kullanılabilir. Levobupivakanin başka ajanlarla örn. opioidlerle ağrı tedavisinde kombinasyonu durumunda levobupivakain dozunun, en düşük dozu (örneğin 1,25 mg/ml) geçmemesi tercih edilir. Levobupivakain standart çözeltisinin dilüsyonu, prezervatif içermeyen % 0.9'luk tuzlu su çözeltisiyle sterilite için standart hastane prosedürlerine uygun olarak yapılmalıdır.

Sezaryen operasyonları için kullanılan anestetik tekniklerin her birinin anne ve fetusda kendine göre avantaj ve riskleri vardır. Hangi anestezi yöntemi ve ajanı seçilirse seçilsin, dikkatli bir uygulama ile gözlem, uygulanan tekniği anne, fetus ve neonatlarda güvenli kılar.

III. GEREÇ-YÖNTEM

Sezaryan operasyonu planlanan, rejyonal anestezi için kontrendikasyonu olmayan, gebeliğe veya fetusa ait saptanmış bir patolojisi bulunmayan, 36-41 gestasyonel haftalardaki, tek fetus gebeliği olan, ilaçlara karşı bilinen bir alerjisi bulunmayan, ASA (American Society of Anesthesiologists) I-II grubundaki 20-40 yaş arası 40 gebe çalışmaya alınmıştır. Plasenta akımı bozuk olan veya bozulma olasılığı bulunan hipertansiyon, preeklampsi, diabetes mellitus, morbid obez olanlar, nöropatileri olanlar, enjeksiyon yerinde enfeksiyonu olanlar, spinal anestezi için kontrendikasyonu olanlar, çalışılacak ilaçlara alerjisi olanlar çalışmaya alınmamıştır.

Tüm gebelerin adı, soyadı, yaşı, boyu, kilosu, gebelik haftası, sistemik hastalıkları kaydedilmiştir. Tüm hastalara operasyondan 30-40 dakika önce noninvaziv kan basıncı (mmHg), EKG, periferik O₂ satürasyonu (SpO₂, %) monitörize edilerek (Dräger İnfinitı Delta Monitör TR Danvers, MA 01923,USA) 10 ml/kg Ringer laktat solüsyonu ile prehidrasyon yapılmıştır.

Hastalar basit randomizasyonla Levobupivakain (n=20) ve Bupivakain (n=20) iki gruba ayrılmıştır. Spinal anestezi lateral dekübit pozisyonda, bölge antiseptik solüsyon ile temizlenip, steril örtü ile örtülerek; L₃₋₄ veya L₄₋₅ interspinöz aralığından 22-26 G spinal iğne (Braun) ile girilerek serebro spinal sıvı gelişi görüldükten sonra %0.5 Levobupivakain (Chirocaine® ampul, %0.5, Abbott Laboratuvarları, İstanbul,Türkiye) 10mg veya %0.5 Bupivakain (Marcain spinal heavy, %0.5, Astra Zeneca İlaç Sanayi, İstanbul,Türkiye) 10mg uygulanmıştır. Takiben tüm gebeler 10° trendelenburg pozisyonuna alınıp, uterus sola deviye edilmiştir. Torakal 4. dermatom (T₄) düzeyinde soğuğa duyarlılığın kaybolmasından sonra supin pozisyon sağlanmış, aynı seviyede anestezinin başladığı saptandıktan sonra operasyon başlatılmıştır. Kan basıncı spinal anestezi uygulaması öncesi ve anesteziyi takiben ilk 20 dakika içinde bir, daha sonra beş dakika ara ile kaydedilmiştir. Anestezi öncesi değerlere göre sistolik kan basıncının % 20'den fazla düşmesi ya da sistolik basıncının 90 mmHg değerinin altına inmesi hipotansiyon olarak değerlendirilmiştir. Hipotansiyon geliştiğinde iv

sıvı infüzyonu hızlandırılmış ve beraberinde iv 5 mg efedrin bolus verilmiştir. Buna rağmen takip eden ölçümlerde hipotansiyon sürüyorsa 5 mg efedrin bolusları tekrarlanmıştır. Hipotansif epizotların sayısı kaydedilmiştir. Kalp atım hızının 45 atım/dak değerinin altında olması bradikardi olarak değerlendirilmiş ve atropin 0.01 mg/kg iv uygulanmıştır. Tüm hastalara maske ile 2 lt/dak O₂ verilmiştir.

Blok seviyeleri; motor blok Bromage skalasına göre (1: motor blok yok, 2: diz fleksiyonu mümkün, kalça fleksiyonu yok, 3: diz eklemde hareket yok, ayak parmakları hareketli, 4: alt ekstremitte eklemlerinde hiç bir hareket mümkün değil), duyuşal blok pinprik testi ile, sempatik blok alkollü pamukla test edilip spinal başlangıcından 180.dk'ya kaydedildi. Duyusal ve motor blok değerlendirmesi ilk 15 dakika boyunca bir dakika ara ile, daha sonra beş dakika aralıklar ile bulgular sabitleninceye dek yapılmıştır. Birbirini izleyen üç kontrolde aynı verinin elde edilmesi, duyuşal ve motor blok düzeyinin sabitleşmesi olarak kabul edilmiştir. Motor blok derecesi, toplam efedrin ve sıvı ihtiyacı kaydedilmiştir. Olgular olası yan etkiler (hipotansiyon, bradikardi, bulantı-kusma, solunum sıkıntısı, konvülsiyon, idrar retansiyonu, postspinal başağrısı) yönünden takibe alınmışlardır. Kusma görüldüğünde 4 mg ondansetron iv uygulanmıştır. Solunum sayısı 10/dak ya da SpO₂% 92 solunum depresyonu kriteri olarak kabul edilmiştir.

Kan gazları umblikal korddan alınan arteriyal kanda çalışılmıştır (Kan gazı cihazı; Roche Omni S6 1593). Yenidoğanın değerlendirmesi APGAR skoru (1952-Virginia APGAR) ile belirlenmiştir. Umblikal arter kan gazı değerleri, yenidoğan 1. ve 5. dakika APGAR skoru kaydedilmiştir.

Çalışmamız, fakülte etik kurul onayı alındıktan sonra tüm hastalara bilgilendirilmiş gönüllü olur formu okutularak onamları alınmış ve yapılmıştır.

İSTATİSTİKSEL ANALİZ: İstatistiksel analizde SPSS 11.5 programı kullanılmıştır. Veriler ortalama \pm standart sapma şeklinde ifade edilmiştir. Ortalamaları karşılaştırırken normal dağılıma uygun verilerde T-testi, diğerlerinde Mann Whitney U testi kullanılmıştır. Yüzdeler karşılaştırılırken Ki-kare ve Fishers Exact test kullanılmıştır. Anlamlılık seviyesi $p < 0.05$ düzeyinde değerlendirilmiştir

IV. BULGULAR

Gruplar arasında demografik veriler (yaş, boy, kilo, gestasyonel yaş) arasında anlamlı farklılık görülmedi ($p > 0.05$) (Tablo V).

Tablo V: Grupların Demografik Verileri

	Grup 1 (Levobupivakain) (ort±SD)	Grup 2 (Bupivakain) (ort±SD)	P* değeri
Yaş(yıl)	27.7±4.4	28.05±4.9	0.815
Boy(cm)	159.9±4.7	160.5±4.6	0.688
Kilo(kg)	76.5±12.2	72.6±7.4	0.231
Gestasyonelyaş(hafta)	36.0±1.14	38.4±1.095	0.330

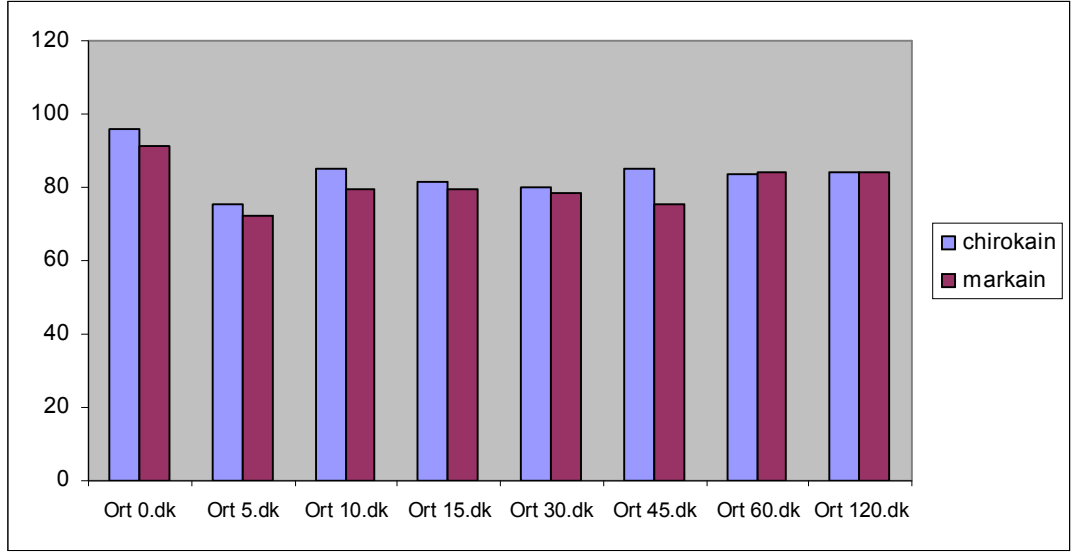
ort±SD: ortalama±standart sapma, * T testi, $P < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı

Gruplar arasında ortalama arter basınçlarında 5,10,15,30,60,120. dakikalarda yapılan ölçümlerde her iki grubun OAB'ları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmaz iken ($p > 0.05$); 45. dakikada Grup 2'nin OAB'ı Grup 1'e göre anlamlı derecede düşük bulundu ($p=0.033$) (Tablo VI, Grafik 1).

Tablo VI: Gruplara göre ortalama arter basınçları

Zaman	Grup 1 (Levobupivakain) ort±SD	Grup 2 (Bupivakain) ort±SD	P* değeri
0.dk	95.7±13.0	91.5±9.3	0.250
5.dk	75.3±14.2	72.2±14.7	0.510
10.dk	84.9±16.5	79.5±12.4	0.251
15.dk	81.5±13.9	79.7±10.9	0.745
30.dk	80.1±15.0	78.5±9.4	0.690
45.dk	85.2±14.4	75.6±13.09	0.033
60.dk	83.4±15.4	84.2±7.2	0.846
120.dk	84.3±12.1	84.1±9.1	0.942

ort±SD: ortalama±standart sapma, *T- testi, $P < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı



Ort: ortalama, dk: dakika

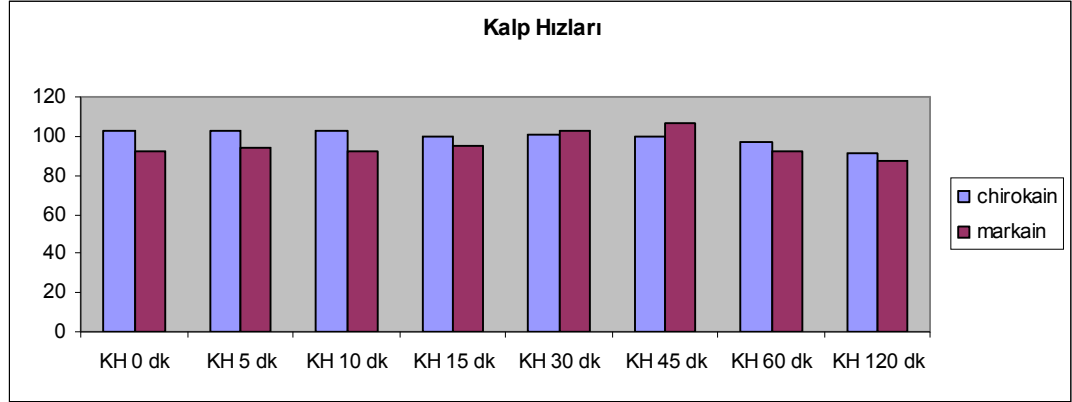
Grafik 1: Gruplara göre ortalama arter basınçları

Gruplar arasında kalp hızlarında 5,10,15,30,60,120. dakikalarda yapılan ölçümlerde başlangıçta Grup 2’de Grup 1’e göre anlamlı derecede düşüklük saptanırken ($p=0.032$); diğer ölçümlerde farklılık saptanmadı (Tablo VII, Grafik 2).

Tablo VII: Gruplara göre Kalp Hızı

Zaman	Grup 1 (Levobupivakain) ort±SD	Grup 2 (Bupivakain) ort±SD	P* değeri
0.dk	102.6±16.6	91.9±13.7	0,032
5.dk	103.0±19.1	93.8±13.8	0,089
10.dk	102.3±21.1	92.5±13.8	0,091
15.dk	99.4±22.9	94.6±10.6	0,404
30.dk	100.9±17.8	103.0±17.1	0,713
45.dk	99.6±18.5	106.5±15.9	0,218
60.dk	97.2±17.5	92.0±12.4	0,283
120.dk	91.3±14.0	87.05±10.2	0,275

ort±SD: ortalama±standart sapma, * T- testi , $P < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı



KH: Kalp hızı, dk: dakika

Grafik 2: Gruplara göre Kalp Hızı

Gruplar arasında periferik O₂ satürasyon değerlerinde 0.,5.,10.,30. dakikalar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı (p=0.040, p=0.026, p=0.003, p=0.007) (Tablo VIII).

Tablo VIII: Periferik O₂ Satürasyon değerleri

Zaman	Grup 1 (Levobupivakain) ort±SD	Grup 2 (Bupivakain) ort±SD	P* değeri
0.dk	98.8±0.6	97.2±4.2	0.040
5.dk	98.8±1.0	98.2±1.0	0.026
10.dk	99.1±0.9	98.1±1.3	0.003
15.dk	99.1±0.9	98.6±1.3	0.191
30.dk	99.2±0.8	98.2±1.2	0.007
45.dk	98.6±1.0	98.3±1.4	0.652
60.dk	98.4±1.1	98.2±1.5	0.867
120.dk	98.6±0.7	98.7±0.7	0.963

ort±SD:ortalama standart sapma, * Mann –Whitney U testi, P<0.05 istatistiksel olarak anlamlı

Her iki grupta motor blok spinal anestezi uygulamasından sonraki 5. dakikadan itibaren hastaların çoğunluğunda (%80-85) Bromage skalasına göre 3-4 seviyesinde oluşmuştur. Bir saat boyunca bu oran değişmemiştir ve iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir. Bir saat sonra her

iki grupta motor blok seviyeleri azalmaya başlamış, 120. dakika sonunda Bromage 3-4 seviyesi levobupivacain grubunda %5 iken, bupivacain grubunda %10 olmuştur, 180. dakikadan itibaren her iki grupta tüm hastalarda motor blok ortadan kalkmıştır (Tablo IX).

Tablo IX: Motor Blok Düzeyleri

Zaman	Motor blok	Grup 1 (Levobupivacain)		Grup 2 (Bupivacain)		P* değeri
		sayı	yüzde	sayı	yüzde	
5.dk	Bromage 1,2	4	20	3	15	0.677
	Bromage 3,4	16	80	17	85	
10.dk	Bromage 1,2	3	15	2	10	0.633
	Bromage 3,4	17	85	18	90	
15.dk	Bromage 1,2	3	15	2	10	0.633
	Bromage 3,4	17	85	18	90	
30.dk	Bromage 1,2	3	15	2	10	0.633
	Bromage 3,4	17	85	18	90	
45.dk	Bromage 1,2	3	15	2	10	0.633
	Bromage 3,4	17	85	18	90	
60.dk	Bromage 1,2	5	25	4	20	0.705
	Bromage 3,4	15	75	16	80	
120.dk	Bromage 1,2	19	95	18	90	0.548
	Bromage 3,4	1	5	2	10	
180.dk	Bromage 1,2	20	100	20	100	
	Bromage 3,4	0	0	0	0	

Chi-Square Test, * P<0.05 istatikel olarak anlamlı

Sempatik blok spinal anestezi uygulaması sonrası 5.dk'da 1.grupta %60 hastada T₄-T₆, %40 hastada T₈- T₁₀ seviyesinde iken, 2.grupta %70 hastada T₄-T₆ seviyesinde, %30 hasta T₈-T₁₀ seviyesine ulaşmıştır.10. dakikada her iki grupta %95 hastada T₄-T₆ seviyesindeyken %5 hastada T₈-T₁₀ seviyesindedir.15, 30, 45. dakikalarda her iki grupta tüm hastalarda seviye T₄-T₆'ya ulaşmıştır. 60.dakikada sempatik blok 1. grupta %85 hastada T₄-T₆ seviyesinde, %15 hastada T₈-T₁₀ seviyesindeyken 2. grupta hastaların %80'inde seviye T₄-T₆, %20'sinde T₈-T₁₀ seviyesindedir. 120. dakikada sempatik blok 1.grupta %20 hastada T₄-T₆ seviyesinde kalırken %80 hastada T₈-T₁₀ seviyesine inmiştir. 120.dakikada 2.grupta %100 hastada T₈-T₁₀ seviyesindedir. 180. dakikada sempatik blok 1.grupta hastaların %55'inde T₈-T₁₀ seviyesinde %45 hastada T₁₂'

nin altındadır, 2. grupta %35 hastada sempatik blok T₈₋₁₀ seviyesinde, %65 hastada seviye T₁₂' nin altındadır. Tüm zamanlarda her iki grup arasında sempatik blok seviyelerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmemiştir (p>0.05) (Tablo X) .

Tablo X: Sempatik Blok Düzeyleri

Sempatik blok		Grup 1 (Levobupivakain)		Grup 2 (Bupivakain)		P* değeri
		sayı	yüzde	sayı	yüzde	
5.dk	T ₄₋₆	16	60	14	70	0.465 ¹
	T ₈₋₁₀	4	40	6	30	
	T _{12-L4}	0	0	0	0	
10.dk	T ₄₋₆	19	95	19	95	0.756 ¹
	T ₈₋₁₀	1	5	1	5	
	T _{12-L4}	0	0	0	0	
15.dk	T ₄₋₆	20	100	20	100	
	T ₈₋₁₀	0	0	0	0	
	T _{12-L4}	0	0	0	0	
30.dk	T ₄₋₆	20	100	20	100	
	T ₈₋₁₀	0	0	0	0	
	T _{12-L4}	0	0	0	0	
45.dk	T ₄₋₆	20	100	20	100	
	T ₈₋₁₀	0	0	0	0	
	T _{12-L4}	0	0	0	0	
60.dk	T ₄₋₆	17	85	16	80	0.677 ¹
	T ₈₋₁₀	3	15	4	20	
	T _{12-L4}	0	0	0	0	
120.dk	T ₄₋₆	4	20	0	0	0,106 ²
	T ₈₋₁₀	16	80	20	100	
	T _{12-L4}	0	0	0	0	
180.dk	T ₄₋₆	0	0	0	0	0,204 ¹
	T ₈₋₁₀	11	55	7	35	
	T _{12-L4}	9	45	13	65	

T: Torakal, L: lumbal, * 1: Chi-Square Test, 2: Fishers Exact Test, P<0.05 istatistiksel olarak anlamlı

Duyusal blok spinal anestezisi sonrası 5.dakikada 1. grupta %65 hastada T₄₋₆ seviyesinde, %35 hastada T₈₋₁₀ seviyesindeyken, 2. grupta %45 hastada T₄₋₆ seviyesinde,%55 hastada T₈₋₁₀ seviyesindedir. 10.dakikada duyusal blok seviyesi 1. grupta %90 hastada T₄₋₆ seviyesinde, %10 hastada T₈₋₁₀ seviyesindeyken, 2.grupta %95 hastada T₄₋₆ seviyesinde, %5 hastada T₈₋₁₀ seviyesindedir.15, 30 dakikalarda duyusal blok her iki grupta tüm hastalarda T₄₋₆ seviyesine ulaşmıştır.

45. dakikada 1. grupta tüm hastalarda duyusal blok seviyesi T_{4-6} seviyesindeyken, 2. grupta %95 hastada T_{4-6} , %5 hastada T_{8-10} seviyesindedir. 60. dakikada 1. grupta duyusal blok seviyesi %70 hastada T_{4-6} , %30 hastada T_{8-10} seviyesindeyken, 2. grupta %75 hastada blok T_{4-6} , %25 hastada T_{8-10} seviyesindedir. 120. dakikada 1. grupta %25 hastada T_{4-6} , %75 hastada T_{8-10} seviyesindeyken, 2. grupta %10 hastada T_{4-6} , %85 hastada T_{8-10} , %5 hastada T_{12} 'nin altındadır. 180. dakikada 1. grupta duyusal blok seviyesi %60 hastada T_{8-10} seviyesindeyken, %40 hastada T_{12} 'nin altındadır. 180. dakikada 2. grupta %15 hastada T_{8-10} seviyesindeyken, %85 hastada T_{12} 'nin altındadır.

Duyusal blok seviyeleri açısından her iki grupta 5,10,15,30,60 ve 120. dakikalarda istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmazken, 180. dakikada bupivakain grubunda daha fazla hastada seviye T_{12} 'nin altına düşerek istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur ($p=0.003$) (Tablo XI).

Tablo XI: Duyusal Blok Düzeyleri

Duyusal Blok		Grup 1 (Levobupivakain)		Grup 2 (Bupivakain)		P* değeri
		sayı	yüzde	sayı	yüzde	
5.dk	T ₄₋₆	13	65	9	45	0.204
	T ₈₋₁₀	7	35	11	55	
	T _{12-L₄}	0	0	0	0	
10.dk	T ₄₋₆	18	90	19	95	0.548
	T ₈₋₁₀	2	10	1	5	
	T _{12-L₄}	0	0	0	0	
15.dk	T ₄₋₆	20	100	20	100	
	T ₈₋₁₀	0	0	0	0	
	T _{12-L₄}	0	0	0	0	
30.dk	T ₄₋₆	20	100	20	100	
	T ₈₋₁₀	0	0	0	0	
	T _{12-L₄}	0	0	0	0	
45.dk	T ₄₋₆	20	100	19	95	0.311
	T ₈₋₁₀	0	0	1	5	
	T _{12-L₄}	0	0	0	0	
60.dk	T ₄₋₆	14	70	15	75	0.723
	T ₈₋₁₀	6	30	5	25	
	T _{12-L₄}	0	0	0	0	
120.dk	T ₄₋₆	5	25	2	10	0.300
	T ₈₋₁₀	15	75	17	85	
	T _{12-L₄}	0	0	1	5	
180dk	T ₄₋₆	0	0	0	0	0.003
	T ₈₋₁₀	12	60	3	15	
	T _{12-L₄}	8	40	17	85	

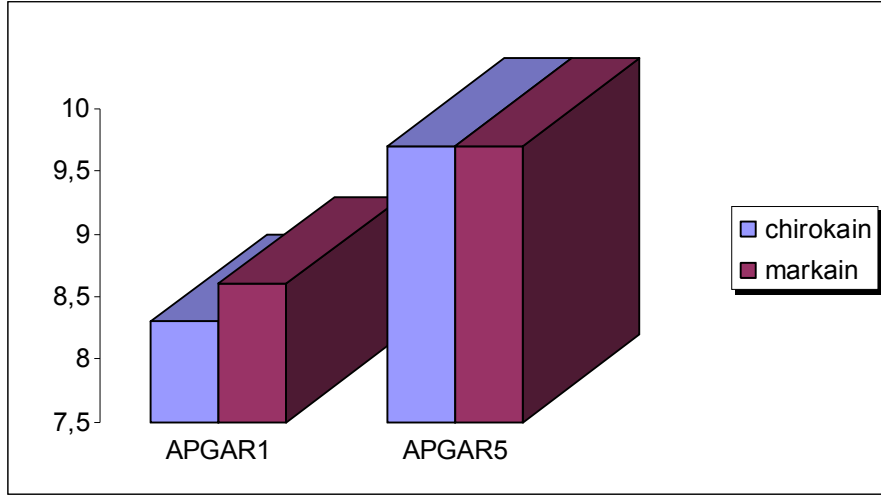
T: Torakal, L: Lumbal, dk: dakika, *Chi-Square Test , P<0.05 istatistiksel olarak anlamlı

Her iki çalışma grubunda APGAR skorları değerlendirildiğinde 1. ve 5. dakikalarda gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı. 5. dakikada APGAR skorları bebeklerin hepsinde 9'un üzerinde bulundu (p >0.05) (Tablo XII, Grafik 3).

Tablo XII: APGAR Skorları

Zaman	Grup 1 (Levobupivakain) ort±SD	Grup 2 (Bupivakain) ort±SD	P* değeri
1.dk	8.3±1.1	8.6±0.9	0.333
5.dk	9.7±0.7	9.7±0.7	1.000

ort±SD: ortalama ±standart sapma, * Mann-Whitney U test, P<0.05 istatistiksel olarak anlamlı



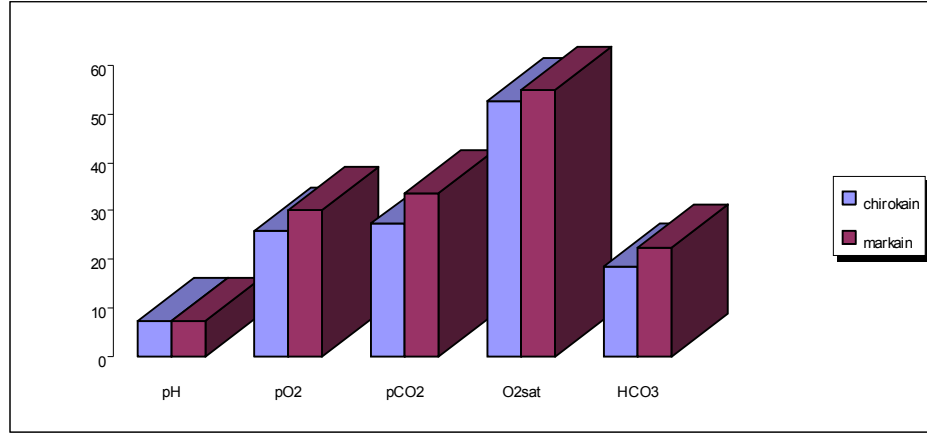
Grafik 3: Gruplara göre APGAR Skorları

Her iki grupta umbilikal kan gazı değerleri arasında pH, PaO₂, %O₂SAT arasında anlamlı farklılık bulunmamıştır (p>0.05). PaCO₂, HCO₃ değerlerinde bupivacain grubunda anlamlı yükselme saptanmıştır (Tablo XIII, Grafik 4) .

Tablo XIII: Umbilikal arter kan gazı değerleri

	Grup 1 (Levobupivakain) ort±SD	Grup 2 (Bupivakain) ort±SD	P* değeri
pH	7.42±0.04	7.43±0.04	0.668 ¹
PaO ₂	26.0±6.5	30.3±8.8	0.273 ²
PaCO ₂	27.3±5.1	33.8±4.5	0.001 ¹
%O ₂ Sat	52.5±8.0	55.1±10.7	0.393 ¹
HCO ₃	18.5±3.1	22.5±2.7	0.001 ¹
BE	-3.7±3.8	-0.4±2.5	0.001 ²

ort±SD: ortalama±standart sapma, pH: power of hidrojen, PaO₂:arteryel parsiyel oksijen basıncı, PaCO₂: arteryel parsiyel oksijen basıncı, %O₂: yüzde oksijen saturasyonu, HCO₃ : bikarbonat, BE: baz eksesi, * 1: T- testi 2: Mann-Whitney U testi, P<0.05 istatistiksel olarak anlamlı



Grafik 4: Umbilikal arter kan gazı değerleri

Yan etki değerlendirmesinde hipotansiyonu tedavi için efedrin uygulaması levobupivakain grubunda 2 hastada toplam 10mg, bupivakain grubunda 14 hastada toplam 175mg kullanılmıştır. Bulantı- kusma levobupivakain grubunda 11 hastada, bupivakain grubunda 12 hastada hafif derecede olmuştur. Postspinal baş ağrısı levobupivakain grubunda 1, bupivakain grubunda 2 hastada gelişmiştir.

V. TARTIŞMA

Spinal anestezi sezaryen operasyonlarında annenin uyanık kalmasını sağlayarak, aspirasyona ve genel anesteziklerin neden olduğu neonatal depresyona neden olmaması nedeniyle tercih edilen, hızlı ve derin bir analjezi oluşturan, kolay uygulanabilen güvenilir bir yöntemdir. Ancak spinal anesteziye bağlı gelişen hipotansiyonun, uteroplasental perfüzyonu olumsuz etkilememesi, hemodinamik stabilitenin korunması önemlidir. Seçilecek olan lokal anestetigin anne, fetus ve neonat için güvenli olması yanında etkin bir analjezi oluşturması gerekmektedir.

Güvenlik amacıyla yetersiz anestezi kullanımı sahip olduğu tehlikeleleri birlikte taşır. Gebe koyunlarda stresin uterus kan akımında azalmaya neden olan maternal hipertansiyon ve artmış norepinefrin düzeyine neden olduğu bildirilmiştir (77). Gebe maymunlarda fizyolojik stresin fetal bradikardi ve asfiksiye neden olduğunu buna karşın tiyopental ile stres baskılandığında kalp hızı ve oksijenasyonun önemli oranda iyileştiği görülmüştür (78,79). Doğumda anne adaylarında yapılan çalışmalarda lomber epidural analjezinin plazma katekolamin düzeyini azalttığı ve uterin kan akımını arttırdığı gösterilmiştir (80). Bu çalışmalar dikkatli bir anestezinin yalnızca annede değil aynı zamanda fetusda daha az strese neden olduğunu göstermektedir.

Sezaryen için yoğun bir analjezi ve nöromüsküler relaksasyon gerekmektedir. Bu amaçla rejyonel anestezide en sık kullanılan lokal anestetik ajanlar lidokain, bupivakain, ropivacain ve levobupivacaindir. Her biri kendi içerisinde avantaj ve dezavantajlara sahiptir. Lidokain doğumda maternal epidural anestezi amacıyla 1974 yılında kullanıldığında Scanlon ve arkadaşlarınca (81,82) neonatal nörolojik durumu etkilediğini bildirmişlerdir. Amid yapıda uzun etki süreli bir lokal anestetik olan bupivakainin kısa etki süreli lidokain gibi lokal anestetiklere oranla rölatif olarak daha fazla kardiyotoksik olduğu iddia edilmiştir (4). Olasılıkla kaza ile intravasküler enjeksiyon sonucu gelişen bupivakainin neden olduğu epilepsilerin zor resüsite edilen veya sıklıkla arrest ile sonuçlanan

kardiyak arrest ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (83). Moore ve arkadaşları (84,85) çalışmalarında lokal anestetiklerin neden olduğu epilepsilerin sıklıkla hipoksi ve asidoz ile ilişkili olduğunu bildirmişlerdir. Bu araştırmacılar aslında kardiyak arrestin hipoksi ve asidoz gibi komplikasyonların uygun tedavisinin gecikmesi nedeniyle tetiklendiğini iddia etmişlerdir. Bundan sonra bu araştırmacılar % 100 oksijen ventilasyonu ile tedavi edilen ve ardından kardiyak arrest gelişmeyen vakaları bildirmişlerdir. Uyanık koyunlarda intravenöz uygulanan lidokain ve bupivakainin her ikisi de santral sinir sisteminde toksisite belirtilerine neden olmuştur. Hipoksi, respiratuar veya metabolik asidoz, hiperpotasemi veya belirgin hipotansiyon olmaksızın bupivakain uygulananlarda ciddi kardiyak aritmilerin olduğu fakat bunun lidokain uygulananlarda görülmediği bildirilmiştir. Sonraki çalışmalarda bupivakain toksisitesinin hiperkarbi, asidoz ve hipoksi ile artırıldığı belirtilmiştir.

Lokal anestetiklerin primer etkisi; Na⁺ kanallarının blokajı ile aksiyon potansiyelinin oluşmasını önlemek ve iletimini yavaşlatmak veya ortadan kaldırmaktır. Lidokain tarafından bu kanalların bloke edilmesi kalp tarafından kolaylıkla tolere edilebilir, hatta bu ajan sıklıkla antiaritmik olarak kullanılmaktadır. Bupivakain lidokaine oranla 4 kat fazla potent olmasına rağmen lidokainden 16 kat fazla kardiyotoksik aktiviteye sahiptir (86). Daha önemli olarak lidokain sodyum kanallarına hızla girip hızla çıkarken bupivakain hızla girer fakat geç çıkar.

Potansiyel kardiyotoksitesine rağmen obstetrik anestezide bupivakain güncelliğini korumaktadır. Sezaryan operasyonlarında spinal anestezi için kullanıldığında yeterli motor blok, rölatif olarak uzun etki süresi ve yüksek kalitede analjezi oluşturur. Fentanil (1mcg/kg) ile kombine edildiğinde bupivakain % 0.125 veya % 0.0625'lik konsantrasyonlara kadar düşürülerek dilue edilebilmektedir. Genellikle % 0.5 konsantrasyon sezaryen için yeterlidir (82). Bir çok kardiyak arrest vakası % 0.75 konsantrasyonlarında bildirilmiş olup bu konsantrasyon obstetrik epidural anestezi için artık kullanılmamaktadır. Bununla birlikte hangi konsantrasyonda kullanılırsa kullanılsın intravasküler enjeksiyondan kaçınmak için büyük çaba sarfedilmelidir (4,83).

Amid tipi lokal anesteziğin toksisitesi araştırılırken sterokimyanın önemi belirlenmiştir. 1972'de Aberg G. (87) bupivakainin her iki enantiomeri (levobupivakain ve dekstrobupivakain) arasında toksisitelerinde potansiyel farklılık tesbit etmişlerdir. Karen McClellan ve Caroline M. Spencer (88) sağlam gönüllülerde levobupivakainin 75'den 122 mg'a kadar aynı doz sınırında bupivakainden daha az aritmojenik olduğunu ve levobupivakainin QT intervali ve QRS zamanına daha zayıf etkiye sahip olduğunu açıklamışlardır. Son yıllarda kullanıma sunulan levobupivakain, bupivakaine alternatif olarak kullanılmaktadır ve klinik etkiler belirlenmektedir.

Dernedde ve arkadaşları (89) toplam 49 hastalık çalışmasında, 26 hastalık 1. gruba epiduralden 1,5 mg/ml lik levobupivakainden 3,3 ml bolus, 23 hastalık 2. gruba ise 5 mg/ml lik levobupivakainden 1 ml. bolus vermişlerdir. Grupların motor blok derecelerine bakmışlar; her iki gruptaki motor blok Bromage 1'in altında kalmış ve iki grup arasında anlamlı bir fark saptamamışlardır.

Lacassie ve arkadaşlarının (90) yaptığı 60 hastalık bir diğer çalışmada, ilk hastalara % 0,25 levobupivakain ve % 0,25 bupivakain epiduralden verilmiş, motor blok yapma açısından iki grup karşılaştırılmış; gruplardaki diğer hastalara lokal anesteziğin dozu motor blok derecesi Bromage Skorlamasına göre 4 olana kadar % 0,025 artırılarak verilmiştir. Bupivakainde % 0,27 konsantrasyonda, levobupivakainde ise %0,31 lik konsantrasyonda motor blok oluşmuş; her iki lokal anesteziğin potensiyeli oranlandığında levobupivakain/bupivakain oranı 0,87 bulunmuştur. Çalışma sonucunda motor blok açısından levobupivakain daha potent bir lokal anesteziğin olduğu gösterilmiştir .

Kopacz ve arkadaşları (91), 56 hastalık alt abdominal cerrahi geçirecek hastalarda 20ml. %0,75'lik levobupivakain ve bupivakaini karşılaştırmışlardır. Her iki grupta da T₁₀ dermatomunda duyuşsal blok oluşma süresi aynı bulunmuş; duyuşsal bloğun tam oturması levobupivakainde daha uzun tespit edilmiştir. Rectus abdominis kasında gevşeme meydana gelmede her iki grupta anlamlı bir farklılık görülmemiş; çalışmanın sonucunda hem duyuşsal blok oluşmasında hem de motor

blok derecesinde iki lokal anestezi arasında anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir.

Levobupivakain ve bupivakain ile sezaryan anesteziinde klinik uygulamaları az sayıda olup bu uygulamalar da daha çok epidural uygulama ya da kombine şeklindedir. Bader ve arkadaşları (7), elektif sezaryan için epidural anestezi uygulanacak hastalarda %0.5 levobupivakaini ve %0.5 lik bupivakaini duysal blok, motor blok, kas gevşemesi ve diğer anestezi kalitesi yönünden karşılaştırmışlar. Her iki grup arasında hipotansiyon sıklığı levobupivakain grubunda %84.4, bupivakain grubunda %100 olarak saptanmıştır. Duysal blok başlama zamanı, T₁₀'a gerileme zamanı, duysal blok bitim zamanı, motor blok başlayış ve bitiş zamanları arasında gruplar arasında farklılık bulunmamıştır. Kan gazı değerleri, APGAR skorlarında benzer bulgular olup; yenidoğanların %90'ından fazlasında 1.dk zamanında apgar skoru 8 veya 9; 5.dk zamanında 9 olarak belirlenmiştir. Levobupivakain grubunda bulantı insidansı %40.6 iken bupivakain grubunda %38.7 saptanmıştır.

Gautier ve arkadaşları (10), sezaryan seksiyon altındaki hastalarda kombine spinal-epidural anestezi uygulayarak bupivakain, levobupivakain ve ropivakaini yeterli anestezi düzeyi ve postoperatif analjezi yönünden araştırmışlardır. Bupivakain 8mg (n=30), levobupivakain 8mg (n=30) veya ropivakain 12mg (n=30) hepsi 2,5mcg sufentanil ile kombine edilmiştir. Bupivakain 8mg, levobupivakain 8mg ve ropivakain 8mg alan hastaların sırasıyla %97, %80, %87 sinde anestezi efektif bulunmuştur. Bupivakain 8mg anlamlı olarak levobupivakain grubunda saptananlardan daha yüksek başarı hızına erişmiş (p<0.05), aynı zamanda daha uzun süreli analjezi ve motor blok sağlamıştır. En çok kayda değer farklılık bupivakain grubunda motor blok süresinin daha uzun olduğudur (p<0.05). Hastalar analjelerini VAS skorlarına göre değerlendirdiklerinde anlamlı farklılık bulunmamıştır. Hipotansiyon sıklığında, efedrin tüketiminde ve bulantı-kusma epizodları benzer olup, postoperatif visit sırasında hiç bir hastada geçici radikular iritasyon sendromuna ve baş ağrısına rastlanmamıştır. Sonuç olarak spinal anestezi altında sezaryan seksiyon olanlarda bupivakainin rasemik karışımının 8mg'ın 2,5mcg sufentanil ile birlikte uygulanmasının uygun bir tercih olduğu kararına varmışlardır.

Neera ve arkadaşları (92) doğum ağrısı için epidural anestezi uygulamasında bupivacaine, levobupivacaine ve ropivacainin fentanly ile kombinasyonlarının sürekli infüzyonlarında analjezik etkinlik ve motor blok şiddetini karşılaştırmışlardır. Ölçülen tüm zamanlarda üç grup hasta arasında ağrı VAS skorlarında ve motor blok skorlarında anlamlı farklılık bulunmamıştır. Duyusal T₁₀ seviyesine ulaşma zamanı ve hasta komforu ropivacain için (9.35±4.96) ve levobupivacain için (9.56±4.71), bupivacain için de (11.89±7.76) saptanmışsa da farklılıklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p=0.06). VAS ve motor blok skorları da benzer bulunmuştur.

Milanesi ve arkadaşları (93) yaptıkları 115 hastalık çalışmada, postop analjezi amaçlı epidural levobupivakain ve ropivakain uygulamasını karşılaştırmıştır; torasik abdominal ve ürolojik ameliyatlarda, 1. grup hastalara ropivakain %0,2'lik+0,75 mcg/ml sufentanyl, diğer gruptaki hastalara levobupivakain%0,125'lik+0,75 mcg/ml sufentanyl epiduralden 5 ml/saat'den infüzyon şeklinde vermişlerdir. Levobupivakain uygulanan hastalarda önemli hemodinamik değişiklikler saptanmazken, ropivakain kullanılanların küçük bir kısmında (%3,75) hipotansiyon gelişmesi üzerine epidural infüzyon durdurulmuştur. Ropivakain için Gautier ve arkadaşlarının (10,92) yaptıkları çalışmalarda da düşük etkinlik saptandığından çalışmamıza ropivakaini dahil etmedik.

Tek bir anestetik ajan kullanılsa bile epidural mi, intratekal mi uygulanmalı sorusuna 2008 de sunulan multisentrik 429 olguyu kapsayan bir çalışma ile yanıt aranmıştır. Arkoosh ve arkadaşları (94) tarafından yapılan bu çalışmada 28 nolu mikrokateter tekniği ile intratekal bupivakain ve sufentanilin kontinü kullanımını 20 nolu epidural kateter tekniği ile doğum analjezisinde karşılaştırılmıştır. 24 ve 48. saatler ile 7,10, 30. günlerde yapılan değerlendirmede hiç bir hastada kalıcı nörolojik değişiklik saptanmamıştır. Neonatal durum, postdural başağrısı, hemodinamik stabilite ve obstetrik komplikasyonlar açısından gruplar arasında farklılık saptanmamıştır. Ancak intratekal uygulamada daha erken ve daha iyi analjezi, daha az motor blokaj, daha fazla kaşıntı, daha fazla postpartum analjezide maternal memnuniyet saptanmıştır. Ancak intratekal

mikrokateter yerleştirilmesi epidural kateterizasyona göre oldukça güç bulunmuştur. Biz de olgularımızda önceki klinik deneyimlerimize de dayanarak daha erken ve daha etkin analjezi sağlamak için intratekal uygulamayı seçtik. Levobupivakain ve bupivakain arasında karşılaştırmamızda opioid ilavesi, önceki deneyimlerimizde klinik yararını sağlamamıza ve literatürde de önerilmesine karşın çalışmamızın rasyonel olabilmesi amacı ile eklenmemiştir.

Levobupivakain ile bupivakainin intratekal doz ve etki profilleri az sayıda çalışma ile belirlenmeye çalışılmıştır. Bremerich ve ark. (95) elektif sezaryan sırasında spinal anestezi uygulamasında hiperbarik levobupivakainin optimum intratekal dozunu araştırmışlar; levobupivakain 10 ve 12,5 mg dozlarında analjezi, duyuşsal ve motor blok açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptamamışlar ve spinal anesteziyle elektif sezaryan ameliyatında olan hastalar için 10mg levobupivakain önermişlerdir. Pargaglioni ve arkadaşları (9) sezaryan seksio için kombine-spinal-epidural anestezide 12 mg levobupivakain ve 17 mg ropivakainin minimum lokal anestetik dozlarını (MLAD) araştırmışlar; Dixon ve Massey formülüne göre levobupivakain için MLAD 10,58 mg iken ropivakain için 14,22 mg olarak saptamışlardır. Etkinlik karakteri olarak, deri insizyonunda, uterin insizyonunda, bebeğin doğumunda, peritoneal kapatma ve cerrahinin sonunda test solüsyonunun VAS skorlamasında 30 mm veya altını başarması olarak alınmıştır. Bu öneriler ile çalışmamızda levobupivakain ve bupivakaini 10 mg dozda çalışmayı uygun bulduk.

Mc Goldrick ve arkadaşları (96) 31 hastalık çalışmalarında, epidural levobupivakain uygulamasında yaşın, lokal anestetiklerin klinik profil, sistemik absorpsiyon ve atılımlarına etkisini araştırmışlardır. Olgular, 18-44 yaş arası, 45-70 yaş arası ve 70 yaş üzeri olmak üzere 3 gruba ayrılıp, hepsine % 0,75'lik levobupivakainden 18 ml (127,5mg.) epiduralden verilmiştir. Grup 2 ve 3'de analjezi seviyesi grup 1'e göre 3 dermatom (ortalama 0,5-5 dermatom) yukarıda tespit edilmiştir. Grup 3 (en yaşlı) grup 1 (en genç) ile karşılaştırıldığında, levobupivakainin absorbe edilen bölümü 0,07 daha küçük ve absorpsiyon yarı ömrü 3,6 dakika daha kısa bulunmuştur. Böylece yaşın epidural levobupivakain uygulamasında farmakokinetik, erken absorpsiyon ve blok karakteristikleri

üzerine etkisini demonstre etmişlerdir. İleri yaş gruplarında duyuşal blok seviyesinin daha yüksek bulunmasını ilaç farmakokinetiğinden daha çok yaşla oluşan anatomik değişikliklere bağlamışlardır. Bizim çalışma grubumuzun genç yaş grubunda olması nedeni ile bu olasılıktan uzaklaşmış olduk.

Timo ve arkadaşları (97), genel anestezi sırasında yanlışlıkla intravenöz levobupivacain infüzyonu yapılmış (125 mg 100 ml içinde) bir olguyu bildirmişlerdir. 63 yaşında, 70 kg.'lık prostat kanseri olan olgu, gelişen kardiyak kollapsın resüsitasyonu ile tedavi edilmiştir. Lokal anesteziklerin güvenli ve etkili kullanımı uygun dozaja, doğru tekniğe, yeterli önlemlerin alınmasına ve acil durumlar için hazırlıklı olunmasına bağlıdır. Biz de çalışmamızı genel anestezi koşullarında sağladık.

Rout ve arkadaşlarının (98) yaptıkları çalışmada da gösterildiği gibi hipotansiyon insidansı spinal anestezide daha yüksektir. Operasyon öncesi 10ml/kg serum fizyolojik veya ringer laktat infüzyonu hipotansiyona karşı rutin önerilmektedir. Ancak fazla ve hızlı infüzyonun pulmoner ödeme neden olacağı akıldan çıkarılmamalıdır (99-101). Hipotansiyonu önlemek için operasyon öncesi sıvı yüklemenin acil sezaryen olgularında etkili olmadığını gösteren çalışmalar da vardır (98). Rejyonel anestezi öncesi 1000 ml ringer laktat veya serum fizyolojik yerine 1000ml %5 lik dekstrozun hızla infüzyonunun verildiği olgularda fetal asidemi ve fetal distres gelişmiştir. Hızlı dekstroz infüzyonu, fetal hiperglisemi, metabolik asidoz, yenidoğanda hipoglisemiye neden olmuştur (102,103). Ultrason ile doppler metodunun kombine kullanıldığı çalışmalarda rejyonel anestezi sonrası umblikal kordaki kan akımının çok az oranda değiştiğini göstermiştir. İntervillöz kan akımının azalması, umblikal kord kanın pH sınırında asidik yönde değişmesine neden olmuştur. Kang ve arkadaşları (104) çalışmalarında; efedrinin zayıf α semptomimetik etkisinin olduğunu, maternal hipotansiyon ve bulantının önlenmesinde ve yenidoğanın kan gazı pH' sınırının korunmasında önemli etkilerinin bulunduğunu saptamışlar ve proflaktik i.v. efedrin kullanımını önermişlerdir.

Çalışmamızda çocuk çıkımına kadar her iki grupta annelere maske ile %100 O₂ 2lt/dak. verildi. Marx ve arkadaşları (105), artmış maternal FiO₂' nin umblikal ven basıncını arttırdığını ve yeni doğan APGAR skorlarının ve genel

durumun daha iyi olduğunu gösterir çalışmalar yapmışlardır. Anestezi uygulaması sırasında hasta oturur pozisyonda ise hipotansiyon gelişme oranının daha fazla olduğunu ve daha zor tedavi edildiğini saptamışlardır. Hipotansiyon gelişimini azaltmak amacı ile sol yan pozisyonda spinal anestezi uyguladık. Supin pozisyona alıp anlamlı hipotansiyon gelişmesi üzerine başlangıç tansiyonun %20 veya sistolik arter basıncının 100 mmHg altına düşmesi durumunda efedrin 5-10 mg iv bolus uyguladık.

Çalışmamızda ortalama arter basınçlarında 5.,10.,15.,30.,60.,120. dakikalarda istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmaz iken; 45. dakikada bupivakain uygulanan grupta levobupivakaine göre anlamlı derecede düşük bulundu ($p=0.033$). 45. dakikada görülmesini profilaktik olarak yapılan sıvı yüklemesinin bu süre içinde ekstrasvase oluşu ile hipotansiyonu kompanze edememe olarak yorumladık.

Kalp atım hızlarında 5.,10.,15.,30.,60.,120. dakikalarda yapılan ölçümlerde başlangıçta bupivakain uygulanan grupta levobupivakaine göre anlamlı derecede düşüklük bulundu. Çalışmamızdaki nabız değişiklikleri istatistiksel olarak anlamlı olmasına rağmen klinik olarak girişim gerektirmeyecek düzeyde idi. Bunu bupivakainin daha fazla kardiyodepresif etkisi olarak değerlendirdik.

Gruplar arasında periferik O_2 satürasyon değerlerinde 0.,5.,10.,30. dakikalar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı. Ancak olgular maske ile O_2 almakta olduklarından ve satürasyon değerleri %97 'nin üzerinde olduğundan ek girişimde bulunulmadı. Bupivakain grubundaki periferik O_2 satürasyon değerlerinde düşme bu grupta görülen kalp hızı ve hipotansiyonla eş zamanlı olması ile dolaşımsal kaynaklı olabileceği gibi; bu gruptaki umbilikal kan gazında $PaCO_2$ 'nin de yüksek olması solunumsal kaynaklı olabileceğini düşündürdü. Ancak bu karar için maternal kan gazı verilerinin çalışılması gerekliliği kararına varıldı.

Her iki grupta motor blok spinal anestezi uygulamasından sonraki 5. dakikadan itibaren, hastaların çoğunluğunda (%80-85) Bromage skalasına göre 3-4 seviyesinde oluşmuştur. Bir saat boyunca bu oran değişmemiştir. Bir saat sonra her iki grupta motor blok seviyeleri azalmaya başlamış, 180. dakikadan itibaren her iki grupta tüm hastalarda motor blok ortadan kalkmıştır. İki grup arasında

motor blok yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık ortaya çıkmasa da levobupivacainin motor blok düzeyinin bupivakaine göre daha düşük olduğu gözlenmiştir. Sempatik blok düzeyleri gruplar spinal anestezi uygulaması sonrası arasında istatistiksel olarak fark oluşturmasa da levobupivakain grubunda daha geç yükseliş ve ve daha geç gerileme izlenmiştir. Duyusal blok seviyeleri açısından her iki grupta 5.,10.,15.,30.,60. ve 120. dakikalarda istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmazken, 180. dakikada bupivakain grubunda daha fazla hastada seviye T₁₂'nin altına düşerek istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur. Levobupivacainin bupivakaine göre oluşturduğu bu blok farklılıkları literatür ile uyumlu bulunmuştur (106-108).

Son yıllarda yenidoğanın metabolik durumunu değerlendirmek için birçok yöntem ve skora sistemi kullanılmasına rağmen tam bir ortak görüş sağlanamamış olup, APGAR ve kan gazlarının önemini korumaktadır. Bizim de APGAR skorları ile yaptığımız değerlendirmede 1. ve 5. dakikalarda gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamış olup 5. dakikada APGAR skorları bebeklerin tümünde 9'un üzerinde tespit edilmiştir. Her iki grupta da umbilikal kan gazı değerleri arasında pH, PaO₂, %O₂SAT arasında anlamlı farklılık bulunmamıştır. Bupivacain grubunda PaCO₂, HCO₃ değerlerinde anlamlı yükselme saptanmıştır. HCO₃ değeri PaCO₂ ölçümünden elde edilen hesaplama ile saptandığından dikkate alınmamıştır.

Çalışmamızda hipotansiyonu tedavi için efedrin uygulaması levobupivacain grubunda 2 hastada toplam 10 mg, bupivakain grubunda 14 hastada toplam 175 mg kullanılmıştır. Bulantı-kusma, postspinal baş ağrısı gelişimi yönünden gruplar arasında farklılık saptanmamıştır. Tüm çalışma kapsamındaki hastalarda postspinal baş ağrısı insidansı % 7.5 olarak saptanmıştır. Postspinal baş ağrısı insidansı iğne özelliğine göre % 0-37 arasında değişmekle birlikte genç ve obstetrik olgularda yaşlılara göre daha fazla görülmektedir (109). Çalışmamız kapsamındaki olguların genç ve obstetrik olması nedeni ile; ince iğne kullanımı, immobilizasyon ve profilaktik hidrasyona rağmen postspinal baş ağrısı insidansının %7.5 olması olağan kabul edilmiştir.

VI. SONUÇ

Sezaryan operasyonu için spinal anestezi uygulaması üzerine yaptığımız çalışmada; intratekal eşit konsantrasyon ve volümde verilen bupivakain ile levobupivakain arasında maternal hemodinamik etkiler açısından farklılık saptanmıştır. Kalp atım hızları bupivakain uygulanan grupta levobupivakaine göre anlamlı derecede düşük bulunmuştur. Ortalama arter basınçlarında da 45. dakikada bupivakain uygulanan grupta levobupivakaine göre anlamlı derecede düşüklük bulunması, profilaktik olarak yapılan sıvı yüklemesinin bu süre içinde ekstrasvase oluşu ile hipotansiyonun kompanze edilememesi olarak kabul edilmiştir. Bupivakain grubundaki periferik O₂ satürasyon değerlerinde düşme bu grupta görülen kalp hızı ve hipotansiyonla eş zamanlı olması ile dolaşım kaynaklı olabileceği gibi; bu gruptaki umbilikal kan gazında PaCO₂ ninde yüksek olması solunumsal kaynaklı olabileceğini düşündürmüştür. Ancak bu karar için maternal kan gazı verilerinin de çalışılması gerekliliği ortaya çıkmıştır. Bu bulgular literatürde levobupivakainin kardiyak toksik etkisinin daha az olduğu görüşünü desteklemiştir.

Blok düzeyleri bakımından çalışmamızda gruplar arasında spinal anestezi uygulaması sonrası istatistiksel olarak fark olmasa da; levobupivacain'in motor blok düzeyinin bupivakain'e göre daha düşük olduğu, sempatik blok düzeyleri levobupivakain grubunda daha geç yükseliş ve ve daha geç gerileme gösterdiği; duysal blok düzeyinin gerileme süresinin bupivakain gruba göre anlamlı derecede uzun olduğunu görülmüştür. Bu da potent anestezi olarak beklenen etkiyi sağlamaktadır. Ek olarak APGAR skorlarına olumsuz etkisinin olmaması nedeni ile levobupivakain ve bupivakainin neonatal için güvenli kabul edilmiştir.

Sonuç olarak sezaryan operasyonlarında spinal anestezi için intratekal levobupivakain, bupivakain'e göre daha az kardiyak toksik etkiye sahiptir; daha az motor etki, daha yavaş sempatik blok ve daha uzun süreli duysal blok oluşturması nedeni ile de daha potent anesteziiktir.

VII. ÖZET

Amaç: Sezaryan operasyonlarında uygulanan genel anestezide maternal ve fetal mortalite ve morbidite yüksek olduğu için rejyonel anestezi tercih edilen bir tekniktir. Rejyonel anesteziye bağlı komplikasyonlar nadir olarak aşırı yüksek nöronal blokaj veya lokal anestezi toksisitesi ile olur. Bu amaçla kullanılan bupivakainin çok sayıda avantajı vardır, ancak kardiyotoksisitesi istenen etki profilini bozmaktadır. Gebelik sırasında hızlı hipoksi gelişimi ve kardiyojenik resusitasyon uygulamasındaki zorluklar nedeniyle kardiyotoksisitenin önemi büyüktür. Son yıllarda kullanıma sunulan bupivakainin enantiomeri olan ve bu nedenle kardiyotoksisitesi düşük olan levobupivakainin sezaryan olgularında intratekal uygulamasının maternal ve fetal klinik etkilerini bupivakainin ile karşılaştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya etik kurul onayı ile sezaryan operasyonuna alınacak, 20-40 yaş arası, ASAI-II risk grubunda, 36-41 gestasyonel haftalardaki 40 gönüllü onayları alınarak dahil edilmiştir. Plasenta akımı bozuk olan veya bozulma olasılığı bulunan hipertansiyon, pre-eklampsi, diabetes mellitus, morbid obez olanlar, nöropatileri olanlar, enjeksiyon yerinde enfeksiyonu olanlar, spinal anestezi için kontrendikasyonu olanlar, çalışılacak ilaçlara alerjisi olanlar çalışmaya alınmamıştır. Tüm olgulara standart monitörizasyon uygulanarak sistolik, diastolik ve ortalama arter basınçları, nabız, periferik O₂ saturasyonu 180.dk'ya kadar belli aralıklarla kaydedilmiştir. Spinal anestezi öncesi hipotansiyon profilaksisi için tüm olgulara 10ml/kg Ringer Laktat infüze edilmiş ve hipotansiyon gelişiminde efedrin uygulanmıştır. Randomize, lateral dekübit pozisyonunda 22-26 gauge spinal iğne ile %0.5 Levobupivakain 10mg veya %0.5 Bupivakain 10mg uygulanmıştır. Blok seviyeleri; motor blok Bromage skalasına göre, duyuşsal blok pin-prik testi ile, sempatik blok alkollü pamukla test edilip spinal başlangıcından 180.dk'ya kadar belli aralıklarla kaydedilmiştir. Ayrıca oluşabilecek yan etkiler (hipotansiyon, bradikardi, bulantı-kusma, konvulsiyon, idrar retansiyonu, post spinal başağrısı), bebeğin 1. ve 5.dk.lardaki APGAR

değerleri ve umbilikal kan gazı değerleri kaydedilmiştir. Veriler istatistiksel olarak T-testi, Chi-square, Fisher Exact, Mann-Whitney U testleri ile değerlendirilmiştir.

Bulgular: Bupivakainin grubunda kalp hızı, hipotansiyon ve periferik O₂ satürasyonunda düşme; blok etkilerinde levobupivakainin bupivakaine göre daha az motor etki, daha yavaş sempatik blok ve daha uzun süreli duysal blok oluşturduğu saptanmıştır.

Sonuç: Sezaryan operasyonlarında spinal anestezi için intratekal levobupivakainin, bupivakaine göre daha az kardiyak toksik etkiye sahiptir, daha potent anesteziktir ve neonat için olumsuz etkisi olmamaktadır.

COMPARISON OF CLINICAL MATERNAL AND FETAL EFFECTS OF LEVOBUPIVACAINE AND BUPIVACAINE FOR SPINAL ANESTHESIA UNDERGOING CASERIAN SURGERY

VIII. SUMMARY

Aim: For caserian section, regional anesthesia is preferred a technique to general anesthesia because of maternal and fetal high morbidity and mortality. Complications of regional anesthesia techniques are rarely high sensorial blockage or local anesthetic toxicity. Bupivacaine has a lot of advantages for this purpose but cardiotoxicity disturbs its clinic profile. Cardiotoxicity is important for the development of quick hypoxia during pregnancy and difficulties in cardiogenic resuscitation. In caserian section operations we aimed to compare maternal and fetal effects of intrathecal bupivacaine and levobupivacaine which was the enantiomer of bupivacaine and offered for using in recent years.

Materials and Methods: Forty, ASA-I-II, volunteers, between 20 and 40 years old and 36-41 gestational weeks undergoing elective caserian section operation were enrolled in our study. Patients who were morbid obesity, who had preeclampsy, diabetes mellitus, infection in injection area, contraindications to spinal anesthesia and allergies to drugs that would be used were not enrolled in the study. Standard monitoring was performed to all patients and systolic, diastolic and mean arterial pressure; heart rate, peripheral oxygen saturation were recorded by determined intervals. 10ml/kg Ringer Lactate were administered to prevent hypotension before spinal anesthesia to all patients and ephedrine was used when hypotension occurred. %0.5 Levobupivacaine 10mg and %0.5 bupivacaine 10 mg was applied with 22-26 gauge spinal needle by lateral decubitus position with randomise method. Blockage levels were recorded from the onset of the spinal to 180 minutes within intervals; motor blockage was assessed using Bromage scales, sensorial changes were assessed by pinprick sensation and sympathetic blockage were assessed by cotton with alcohol. In addition,

complications (hypotension, nausea-vomiting, bradycardia, convulsions, urine retention, post spinal headache) that could exist, and APGAR values of neonate at first and fifth minutes and umbilical cord blood gases were recorded. The data were as assessed with T-test, Chi-Square, Fisher Exact, Mann-Whitney U test.

Results: At the end of the study in bupivacaine group decrease of heart rate, hypotension and peripheral oxygen saturation were detected and longer duration of sensorial blockage, slower sempatic blockage and less motor blockage were noted in levobupivacaine group.

Conclusion: We have shown that in spinal anesthesia undergoing caserian section, levobupivacaine was less toxic than bupivacaine group and more potent anesthetic and had no effects unwished for neonates.

IX . KAYNAKLAR

1. Glosten B. Anesthesia for Obstetrics. In: Miller RD(ed). Miller's Anesthesia, 5th edition. Philadelphia: Churchill Livingstone 2000; 2024-2068.
2. Morgan GE, Mikhail MS, Murray MJ, Larson CP. Obstetric Anesthesia. In Clinical Anesthesiology. 3rd edition 2002; 819- 848.
3. Kayhan Z. Klinik Anestezi 2.baskı.İstanbul; Logos Yayıncılık 1997; 623-661
4. Collins VJ. Local anesthetics. In: Collins VJ. Principles of Anesthesiology. Philadelphia: Lea & Febiger 1993; 1232-1281.
5. Albright GA. Cardiac arrest following regional anesthesia with etidocain or bupivacaine. Anesthesiology 1979; 51: 285- 287.
6. Robinson A, Lyons G, Wilson R, et al. Levobupivacaine for epidural analgesia in labor: the sparing effect of epidural fentanyl Anesthesia Analgesia 2001; 92: 410-414.
7. Bader AM, Tsen LC, Camann WR, et al. Clinical effects and maternal and fetal plasma concentrations of 0.5% epidural levobupivacaine versus bupivacaine for cesarean delivery. Anesthesiology 1999; 90: 1596-1601.
8. Camarcia M, Giorgia MD, et al. Minimum local anaesthetic doses of Ropivacaine, Levobupivacaine and Bupivacaine for intrathecal labor analgesia Anesthesiology 2005; 102: 646-650.
9. Parpaglioni R, Frigo MG, Lemma A, Sebastiani M, Barbati G, Celleno D. Minimum local anaesthetic dose (MLAD) of intrathecal levobupivacaine and ropivacaine for Caesarean section. Anaesthesia 2006 ; 61: 110-115.
10. Gautier P, De Kock M, Huberty L, Demir T, Izydorczic M, Vanderick B. Comparison of the effects of intrathecal ropivacaine, levobupivacaine, and bupivacaine for Caesarean section.Br J Anaesth. 2003 ; 91: 684-693.

11. Jung SM, Kang PS, Kwon HU, et al. A Comparison of Epidural Bupivacaine, Levobupivacaine and Ropivacaine for Cesarean Section *Anesthesiology* 2007; 107: A680
12. Beilin Y, Guinn NR, Bernstein HH, Zahn J, Hossain S, Bodian CA. Local anesthetics and mode of delivery: bupivacaine versus ropivacaine versus levobupivacaine. *Anesth Analg.* 2007 ; 105: 756-811.
13. Celleno D, Parpaglioni R, Frigo MG, Barbati G. Intrathecal levobupivacaine and ropivacaine for cesarean section. New perspectives. *Minerva Anesthesiol.* 2005 ; 71: 521-526.
14. Levy DM. Emergency Caesarean section: best practice. *Anaesthesia Review* 2006 ; 61: 786-91.
15. Bonica JJ. Principles and Practice of Obstetric Analgesia and Anesthesia. 2nd ed. Lea & Febiger, Malvern, PA, 1994
16. Robson SC, Dunlop W, Boys RJ, Hunter S. Cardiac output during labour. *Br Med J* 1987; 295:1169
17. Ueland K. Maternal cardiovascular dynamics. VII. Intrapartum blood volume changes. *Am J Obstet Gynecol.* 1976 ; 126: 671
18. Kambam JR, Handte RE, Brown WU, Smith BE. Effect of normal and preeclamptic pregnancies on the oxyhemoglobin dissociation curve. *Anesthesiology* 1986; 65: 426
19. Eckstein KL, Marx GF. Aortocaval compression and uterine displacement. *Anesthesiology* 1974; 40: 92
20. Marx GF. Aortocaval compression: incidence and prevention. *Bull N Y Acad Med* 1974; 50: 443
21. Shah JL, Baguley I. Extradural pressure during labour. *Br J Anaesth.* 1987; 59:127
22. Gintzler AR. Endorphin-mediated increases in pain threshold during pregnancy. *Science.* 1980; 193 -210
23. McParland P, Pearce JM. Doppler blood flow in pregnancy: review article. *Placenta.* 1988; 9: 427

24. Ramanathan S, Grant GJ. Vasopressor therapy for hypotension due to epidural anesthesia for cesarean section. *Acta Anaesthesiol Scand* 1988; 32: 559
25. Boylan PC, Parısı VM: Acid-Base Physiology in the Fetus. In Creasy RK, Resnik R (Eds.) *Maternal Fetal Medicine*. 3rd ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company. 1994; 349-357.
26. Kayhan Z. Fetal fizyoloji ,3. baskı Logos yayıncılık, 2004; 742-743
27. Knuppel RA, Foodlin RC: Metarnal, Plasental, Fetal Ünite; Fetal ve Erken Neonatal Fizyoloji. In Pernoll ML (Ed.), Ermiş H, Yüksel A (Çev. Eds.) *Obstetrik & Jinekolojik Teşhis & Tedavi* 1994; 176-210.
28. Kayhan Z. *Klinik Anestezi* 2.baskı.İstanbul; Logos Yayıncılık 1997; 623-661
29. Morgan GE, Mikhail MS, Murray MJ, Larson CP. *Obstetric Anesthesia*. In *Clinical Anesthesiology*. 3rd edition. McGraw-Hill, 2002; 849-858
30. Akman AÇ, (çev). *Williams Doğum Bilgisi-Williams Obstetrics-Cunningham* FG. Gant NF, Leveno KJ, Gilstrap III, Hauth JC, VVenstrom KD, eds. 21 * ed. İstanbul, Nobel Tıp Kitapevleri, 2005; 31-165
31. Dawes GS. The umbilical circulation. *Am J Obstet Gynecol* 1962; 84:1634-48.
32. Onat T. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Cilt I*. 1. baskı. İstanbul; Eksen Yayın, 1996; 273-279
33. Morton CPJ, et al. Ropivacaine %0.75 for extradural anesthesia in elective cesarean section: an open clinical and pharmokinetic study in mother in neonate. *British Journal of Anaesthesia* 1997; 79: 3-8
34. Haris HP. Fetal Physiology. in: Chestnut DH ed. *Obstetric Anesthesia: P/inciples and practice*. 2nd ed. Philadelphia: Elsevier Mosby; 1999; 75-87.
35. Hutson JM, Mueller-Heubach E. Diagnosis and management of intrapartum reflex fetal heart rate changes. *Clin Perinatol* 1982; 9: 325-37.
36. Rizzo G, Arduini G, Romanini C. Fetal functional echocardiography. in: Fleischer AÇ, Manning FA, Jeanty P, Romero R, eds. *Sonography in Obstetrics And Gynecology*. P' ed. Connecticut: Appleton & Lange; 1996; 329-42.

37. Tanman B; Fetal ve Neonatal Dolaşım. Neyzi O, Ertuğrul T, Pediatri 2. Baskı Cilt 2. İstanbul, Tayt ofset, 1993; 237-238
38. Can G: Yenidoğanın Değerlendirilmesi. Neyzi O, Ertuğrul T (Eds.) Pediatri. 2. Baskı. Cilt 1, İstanbul: Tayt Ofset, 1993; 186-201
39. Birnbach DJ, Brovne İM. Anesthesia for Obsteerics. in: Miller RD, ed. Miller's. Anesthesia 6* ed.USA: Elsevier Churchill Livingstone; 2005; 2307-44.
40. Şahin S, Owen MD. Ağrısız Doğum ve Sezaryende Anestezi. Bursa: Nobel & Güneş Kitapevi. 2006; 69-124.
41. Marx GF, Luykx WM, Cohen S. Fetal-neonatal status following caesarean section for fetal distress. Br J Anaesth 1984; 56:1009
42. Şahin N, Evren Ç. in: Özatamer O, Alkış N, Batislam Y, Yörükoğlu D. eds. Anesteziye güncel konular. Ankara: Nobel Tıp Kitapevi; 2002; 159-78
43. Farcon EL, Kim MH, Marx GFR. Changing Mallampatti score during labor. Can J Anaesth 1994; 41: 50-1
44. Santos AÇ, O'Gorman DA, Finster M. Obstetric Anesthesia. in: Brash PG, Cullen BF, Stoelting R, eds. Clinical Anesthesia. 4th ed. Philadelphia, USA: Lippincott. Williams & Wilkins 2001; 1141-70.
45. Kuczkovvski KN1, Reisner LS, Lin D. Anesthesia for Cesarean section. in: Chetnut DH, editör. Obstetric Anesthesia Principles and Practice 3rd ed USA: Elsevier Mosby, 2004; 421-467.
46. Chin KJ, Yeo SW. Bispectral index values at sevoflurane concentrations of 1% and 1.5% in lower segment cesarean delivery. Anesth Analg 2004; 98: 1140-4.
47. Morishima HO, Pedersen H, Finster M. The influence of maternal psychological stress on the fetus. Am J Obstet Gynecol 1978; 131: 286-90.
48. Lyons G, Macdonald R. Awareness during caesarean section. Anaesthesia 1991 ; 46: 62-4.
49. Moir DD. Anaesthesia for Caesarean section. An evaluation of a method using low concentrations of halothane and 50 per cent of oxygen. Br J Anaesth 1970; 42:136-42.

50. Pflug AE, Murphy TM, Butler SH et al: The effects of postoperative peridural analgesia on pulmonary therapy and pulmonary complications. *Anesthesiology* 1974; 41: 8
51. Bromage PR. *Epidural Analgesia*. Philadelphia, PA, WB Saunders, 1978; 513-600.
52. Parnass SM, Curran MJA, Becker GL. Incidence of hypotension associated with epidural anesthesia using alkalized and nonalkalinized lidocaine for cesarean section. *Anesth Analg* 1987; 66: 1148
53. Clark RB. Prevention of spinal hypotension associated with cesarean section. *Anesthesiology* 1976; 45: 670
54. Gutsche BB. Prophylactic ephedrine preceding spinal analgesia for cesarean section. *Anesthesiology* 1976; 45: 462
55. Brizgys RV, Dailey PA, Shnider SM et al. The incidence and neonatal effects of maternal hypotension during epidural anesthesia for cesarean section. *Anesthesiology* 1987; 67: 782
56. Moore DC, Bridenbaugh LD, Thompson GE et al. Factors determining dosages of amide-type local anesthetic drugs. *Anesthesiology* 1977; 47: 263
57. Moore DC, Thompson GE, Crawford RD. Long-acting local anesthetic drugs and convulsions with hypoxia and acidosis. *Anesthesiology* 1982; 56: 230
58. Morishima HO, Adamsons K. Placental clearance of mepivacaine following administration to the guinea pig fetus. *Anesthesiology* 1967; 28: 343
59. Cassidy GN, Moore CD, Bridenbaugh LD. Postpartum hypertension after use of vasoconstrictor and oxytocic drugs. *JAMA* 1960; 172: 1011
60. Creene NM. Perspectives in spinal anesthesia. *Ref Anesth* 1982; 7: 55
61. Tuman KJ, McCarthy RJ, March Rj et al: Effects of epidural anesthesia and analgesia on coagulation and outcome after major vascular surgery. *Anesth Analg* 1991; 73: 696
62. Fozzard HA, Lee PJ, Lipkind GM: Mechanism of local anesthetic drug action on voltage-gated sodium channels. *Curr Pharm*. 2005; 11: 2671-86

63. Klinik Anesteziyoloji Morgan E 3. Baskı Güneş Kitapevleri Ltd. Lokal Anestezikler 2004; 233-242
64. Milanesi E, Bettinelli S, Pedferri M, et al. Epidural levobupivacaine: Its higher potency guarantees more efficacy and safety than ropivacaine to control postoperative pain? Regional Anesthesia and Pain Medicine 2004; 29: 90
65. Hector J. Lacassie, MD Malachy OC. The Relative Motor Blocking Potencies of Bupivacaine and Levobupivacaine in Labor. Anesth Analg 2003; 97: 1509-1513
66. Sakuragi T, Ishino H, Dan K. Bactericidal activity of 0.5 % bupivacaine with preservatives on microorganisms in the human skin flora. Reg Anesth PainMed 1997; 22: 178-184
67. Booker PD, Taylor C, Saba G. Perioperative changes in α 1-acid glycoprotein concentrations in infants undergoing major surgery. Br J Anaesth 1996; 76: 365-368
68. Tetzlaff JE. Bupivacaine. In: Tetzlaff JE. Clinical pharmacology of local anesthetics. Woburn: Butterworth-Heinemann, 2000; 115-123
69. Emanuelsson BMK, Zaric D, Nydahl PA, et al. Pharmacokinetics of ropivacaine and bupivacaine during 21 hours of continuous epidural infusion in healthy male volunteers. Anesth Analg 1995; 81: 1163-1168
70. Covino BG. Local anesthetics. In: Ferrante FM.: Postoperative Pain Management. United States of America: Churchill Livingstone Inc. 1993; 211-253
71. Burm AGL, Van Kleef JW, Gladines MP. Epidural anesthesia with lidocaine and bupivacaine: effects of epinephrine on the plasma concentration profiles. Anesth Analg 1986; 65: 1281-1284
72. Freid EB, Bailey AG. Electrocardiographic and hemodynamic changes associated with unintentional intravascular injection of bupivacaine with epinephrine in infants. Anesthesiology 1993; 79: 394-398
73. Ved SA, Pinosky M, Nicodemus H. Ventricular tachycardia and brief cardiovascular collapse in two infants after caudal anesthesia using a bupivacaine - epinephrine solution. Anesthesiology 1993; 79: 1121-1123

74. Timo ES, Palvi AL, Jantti V. Successful Resuscitation after Cardiovascular Collapse following Accidental Intravenous Infusion of Levobupivacaine during general anesthesia. *Anesthesiology* 2005; 103: 1095-6
75. McGoldrick K E. Effect of Age on the Clinical Profile and Systemic Absorbtion and Disposition of Levobupivacaine After Epidural Administration. *Surv. anesthesiol.* 2005; 49: 7-8
76. Dervedde M, Stadler M, Bardiau F, Boogaerts JG. Comparison of 2 Concentrations of Levobupivacaine in Postoperative Patient-Controlled Epidural Analgesia. *Obstet.anesthes.* 2006; 26: 86-87
77. Shnider SM, Wright RG, Levinson G, et al. Uterine blood flow and plasma norepinephrine changes during maternal stress in the pregnant ewe. *Anesthesiology* 1979; 50: 524
78. Myers RE, Myers SE. Use of sedative analgesic and anesthetic drugs during labor and delivery: bane or boon? *Am J Obstet Gynecol* 1979; 133: 83
79. Morishima HO, Pedersen H, Finster M. The influence of maternal psychological stress on the fetus. *Am J Obstet Gynecol* 1978; 131:286
80. Jouppila R, Jouppila P, Hollmén A. Effect of segmental extradural analgesia on placental blood flow during normal labour. *Br J Anaesth* 1978; 50: 563
81. Scanlon JW, Brown WU, Weiss JB, Alper MH. Neurobehavioral responses of newborn infants after maternal epidural anesthesia. *Anesthesiology* 1974; 40:121
82. Kileff ME, James FM, Dewan DM, Floyd HM. Neonatal neurobehavioral responses after epidural anesthesia for cesarean section using lidocaine and bupivacaine. *Anesth Analg* 1984; 63: 413
83. Chechetts MR, Wildsmith JAW. Accidental iv injection of local anaesthetics; an avoidable event. *British Journal of Anaesthesia* 1998; 80: 710-711.
84. 84.Clarkson CW, Hondeghem LM. Mechanism for bupivacaine depression of cardiac conduction: fast block of sodium channels during

- the action potential with slow recovery from block during diastole. *Anesthesiology* 1985; 62: 396
85. Morishima HO, Pedersen H, Finster M et al. Bupivacaine toxicity in pregnant and nonpregnant ewes. *Anesthesiology*. 1985; 63:134
 86. Courtney KR. Relationship between excitability block and negative inotropic actions of antiarrhythmic drugs. *Proc West Pharmacol Soc*. 1984; 27:181
 87. Aberg G. Toxicological and local anaesthetic effects of optically active isomers of two local anaesthetic compounds. *Acta Pharmacol Toxicol (Copenh)*. 1972;31(4):273–286.
 88. McClellan KJ, Spencer CM. Levobupivacaine. *Drugs*. 1998; 56: 355- 62.
 89. Dervedde M, Stadler M, Bardiau F, Boogaerts JG. Comparison of 2 concentrations of levobupivacaine in postoperative patient-controlled epidural analgesia. *J Clin Anesth*. 2005; 17: 531-536.
 90. Lacassie HJ, Columb MO. The relative motor blocking potencies of bupivacaine and levobupivacaine in labor. *Anesth Analg*. 2003 ; 97: 1509-1521.
 91. Kopacz DJ, Allen HW, Thompson GE. A comparison of epidural levobupivacaine 0.75% with racemic bupivacaine for lower abdominal surgery. *Anesth Analg*. 2000; 90: 642-650.
 92. Sah N, Vallejo M, Phelps A, Finegold H, Mandell G, Ramanathan S. Efficacy of ropivacaine, bupivacaine, and levobupivacaine for labor epidural analgesia. *Journal of Clinical Anesthesia*. Volume 19, Issue 3, 2007;214-217
 93. Milanesi E, Bettinelli S, Pedferri M, et al. Epidural levobupivacaine: Its higher potency guarantees more efficacy and safety than ropivacaine to control postoperative pain? *Regional Anesthesia and Pain Medicine*, 2004; 29: 90
 94. Arkoosh VA, Palmer CM, Yun EM, Sharma SK, Bates JN, Wissler RN, Buxbaum JL, Nogami WM, Gracely EJ. A randomized, double-masked, multicenter comparison of the safety of continuous intrathecal labor

analgesia using a 28-gauge catheter versus continuous epidural labor analgesia. *Anesthesiology*. 2008 ; 108: 286-98.

95. Bremerich DH, Kuschel S, Fetsch N, Zwissler B, Byhahn C, Meininger D. [Levobupivacaine for parturients undergoing elective caesarean delivery. A dose-finding investigation] *Anaesthetist*. 2007; 56: 772-781.
96. Kathryn E, McGoldrick MD. Effect of Age on the Clinical Profile and Systemic Absorption and Disposition of Levobupivacaine After Epidural Administration. *Surv. Anesthesiol*. 2005; 49: 7-8.
97. Salomaki TE, Laurila PA, Ville J. Successful resuscitation after cardiovascular collapse following accidental intravenous infusion of levobupivacaine during general anesthesia. *Anesthesiology*. 2005; 103: 1095-6.
98. Rout CC, Rocke DA. A reevaluation of the role of crystalloid preload in the prevention of hypotension associated with spinal anesthesia for elective cesarean section. *Anesthesiology*. 1993 Aug;79(2):262-9. Erratum in: *Anesthesiology* 1994; 81: 529.
99. Jouppila P, Jouppila R, Barinoff T, Koivula A. Placental blood flow during caesarean section performed under subarachnoid blockade. *Br J Anaesth*. 1984; 56: 1379- 83.
100. Lindblad A, Bernow J, Marsal K. Fetal blood flow during intrathecal anaesthesia for elective caesarean section. *Br J Anaesth*. 1988 ; 61: 376-81.
101. Turnbull AC, Tindall VR, Robson G, Dawson IM, Cloake EP, Ashley JS. Report on confidential enquiries into maternal deaths in England and Wales 1979-1981. *Rep Health Soc Subj (Lond)*. 1986; 29: 1-147.
102. Cooper DW, Gibb SC, Meek T, Owen S, Kokri MS, Malik AT, Koneti KK. Effect of intravenous vasopressor on spread of spinal anaesthesia and fetal acid-base equilibrium. *Br J Anaesth*. 2007; 98: 649-56.
103. Mueller MD, Brühwiler H, Schüpfer GK, Lüscher KP. Higher rate of fetal acidemia after regional anesthesia for elective cesarean delivery. *Obstet Gynecol*. 1997 ; 90: 131-135.

- 104.** Kang YG, Abouleish E, Caritis S. Prophylactic intravenous ephedrine infusion during spinal anesthesia for cesarean section. *Anesth Analg.* 1982; 61: 839-42.
- 105.** Yun EM, Marx GF, Santos AC. The effects of maternal position during induction of combined spinal-epidural anesthesia for cesarean delivery. *Anesth Analg.* 1998; 87: 614-8.
- 106.** Bremerich DH, Fetsch N, Zwissler BC, Meininger D, Gogarten W, Byhahn C. Comparison of intrathecal bupivacaine and levobupivacaine combined with opioids for Caesarean section. *Curr Med Res Opin.* 2007; 23: 3047-54.
- 107.** Camorcia M, Capogna G, Berritta C, Columb MO. The relative potencies for motor block after intrathecal ropivacaine, levobupivacaine, and bupivacaine. *Anesth Analg.* 2007; 104: 904-913.
- 108.** Camorcia M, Capogna G, Lyons G, Columb M. Epidural test dose with levobupivacaine and ropivacaine: determination of ED(50) motor block after spinal administration. *Br J Anaesth.* 2004; 92: 850-853.
- 109.** Flaatten H, Felthaus J, Kuwelker M, Wisborg T. Postural postdural puncture headache. A prospective randomised study and a meta-analysis comparing two different 0.40 mm O.D. (27 G) spinal needles. *Acta Anaesthesiol Scand* 2000; 44: 643-650.