

T.C.
Sağlık Bakanlığı
İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Klinik Őefi: Dr. Gölşen Bican

EPİDURAL LEVOBUPİVAKAİNİN DOĞUM ANALJEZİSİNDE KULLANIMI

Dr. Reyhan Arslantaş
Anesteziyoloji ve Reanimasyon
Tıpta Uzmanlık Tezi

(Tez Danışmanı: Doç.Dr. Emine Özyuvacı)

İstanbul-2008

TEŞEKKÜR

Anesteziyoloji ve Reanimasyon konusunda bilgi ve deneyimlerini bilimsel bir sorumluluk ve özveriyle bizlere aktaran, yetiştirmemiz için bilgi, emek ve vakitlerini esirgemedен gerekli olanakları sağlayan sevgili hocalarım
*Klinik Şefimiz **Doç.Dr. Emine ÖZYUVACI**'ya ve*
*Sayın **Dr. Gülşen BİCAN**'a,*
Asistanlığımın ilk üç yılında birlikte çalışıp kendilerinden medikal ve sosyal anlamda çok şeyler öğrenme fırsatı yakaladığım eski klinik şefimiz
*Sayın **Dr. Fikret KUTLU**'ya,*
*Asistanlığım süresince bize emeği geçen başta Sayın Başhekimimiz **Dr.Özgür YİĞİT**'e*
ve tüm cerrahi ve dahili kliniklerin şef, şef muavini, uzman ve asistanlarına
*Tezimin hazırlanması esnasında yardım ve desteklerini esirgemeyen Kadın Hastalıkları ve Doğum Klinik Şefleri Sayın **Doç. Dr. Serpil BOZKURT** ve **Doç.Dr. A. Birtan BORAN**'a*
ve tüm uzman ve asistanları ile hemşire ve ebelerine,
Birlikte çalışmaktan büyük mutluluk duyduğum Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği tüm uzman, asistan, anestezi teknisyeni, yoğun bakım hemşirelerine,
Son olarak sadece asistanlık dönemimdeki sıkıntılarımı değil, benimle tüm hayatı paylaşan, bana sonsuz sevgi ve desteğini hiçbir zaman esirgemeyen
*Sevgili eşim **Dr. Mustafa Kemal ARSLANTAŞ**'a ve*
*biricik yavrularımız **Aydoğan** ve **Yağmur**'a,*
Saygı, sevgi ve şükranlarımı sunarım.

Dr. Reyhan ARSLANTAŞ

İÇİNDEKİLER

1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. TARİHÇE	3
2.2. DOĞUM AĞRISININ MEKANİZMALARI ve ETKİLERİ	4
2.3. GEBELİKTE MATERNAL FİZYOLOJİK DEĞİŞİKLİKLER	7
2.3.1. Kardiyovasküler Değişiklikler	7
2.3.2. Pulmoner sisteme etkileri	10
2.3.3. Gastrointestinal sistem	10
2.3.4. Renal sistem	10
2.3.5. Nörolojik sistem	10
2.3.6. Endokrin sistem	11
2.4. DOĞUMDA ANALJEZİ YÖNTEMLERİ	11
2.4.1. Farmakolojik olmayan yöntemler:	11
2.4.2. Farmakolojik yöntemler:	11
2.4.3. EPİDURAL ANALJEZİ	13
2.5. LOKAL ANESTEZİKLER	24
2.5.1. Lokal anesteziklerin yapısı:	24
2.5.2. Obstetrik analjezide ilaç seçimi:	25
2.6. BUPİVAKAİN	25
2.7. LEVOBUPİVAKAİN	27
2.7.1. Farmakodinami	29
2.7.2. Farmakokinetik	30
2.8. OPİOİDLER	44
2.9. FENTANİL	46
2.10. YENİDOĞANIN DEĞERLENDİRİLMESİ	47

3. GEREÇ VE YÖNTEM	49
4. BULGULAR:.....	53
5. TARTIŞMA	66
6. KAYNAKLAR	73

KISALTMALAR

ASA	: Amerikan Anesteziyoloji Derneği
ACOG	: Amerikan Obstetri ve jinekoloji Derneği
VAS	: Visuel Analog Skala
BUN	Kan üre azotu
KTA	Kalp tepe atımı
SAB	Sistolik arteriyel kan basıncı
DAB	Diastolik arteriyel kan basıncı
TENS	Transkutanöz elektriksel sinir stimölasyonu
HKEA	Hasta kontrollü epidural analjezi

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Gebelikte kardiyovasküler değişiklikler	8
Tablo 2. Gebelikte pulmoner değişiklikler. (5).....	8
Tablo 3. Sağlıklı gönüllülerde 40 mg levobupivakain ve rasemik bupivakain, R(+) ve S(-) enantiyomerlerinin ve 40 mg bupivakainin intravenöz enjeksiyonundan sonra farmakokinetik parametre değerleri (ortalama \pm SD).....	30
Tablo 4. Levobupivakainin dozaj ve uygulama alanları.	41
Tablo 5. APGAR skorlama sistemi.	48
Tablo 6. Demografik veriler (Ortalama \pm SD).....	53
Tablo 7. Duyusal Blok Oluşumu.....	54
Tablo 8. Motor Blok Oluşumu	56
Tablo 9. VAS Değerleri	57
Tablo 10. Travay bilgileri	58
Tablo 11. Çocuk Kalp Atımı (atım/dk.).....	59
Tablo 12. Kalp tepe atımı (atım/dk).....	60
Tablo 13. Sistolik Kan Basıncı (mmHg).....	61
Tablo 14. Diastolik kan basınçları (mmHg).....	62
Tablo 15. Yan etkiler.....	63
Tablo 16. Kullanılan ilaç dozları.....	63
Tablo 17. Doğum evreleri ve ilk doz analjezi süresi.....	64
Tablo 18. Doğum evrelerine göre genel VAS değerlendirmesi.	64
Tablo 19. Müdahale gerektiren veya sezaryen uygulanan doğum sayılarının karşılaştırılması	65
Tablo 20. Yenidoğanların APGAR skorları ile doğum kilolarının karşılaştırılması.	65

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1: Doğumun evreleri.....	6
Şekil 2: Doğum evrelerine göre ağrı yolları	6
Şekil 3: Evrelere göre hissedilen doğum ağrısı şiddeti ve yeri. (7).....	7
Şekil 4: Uterus ve doğum kanalı innervasyonu ve doğum analjezisi amacıyla uygulanabilecek sinir blokları. (7)	12
Şekil 5: Vertebral kolon anatomisi.	13
Şekil 6: Vertebra anatomisi.	14
Şekil 7: Vertebral kolon ligamentleri.	15
Şekil 8: Medulla spinalisin zarları.	16
Şekil 9: Epidural kateter yerleştirilmesi.	22
Şekil 10: Bupivakain molekül yapısı.....	26
Şekil 11: Levobupivakain molekül yapısı	28
Şekil 12: Fentanil molekülü.....	46
Şekil 13: Alt ekstremitte duyuşsal blok oluşumu.....	54
Şekil 14: Alt ekstremitte motor blok oluşumu.....	56
Şekil 15: Gruplar arasında VAS değerlerinin karşılaştırılması.	57
Şekil 16: Gruplar arasında çocuk kalp atım hızları karşılaştırması.	59
Şekil 17: Grupların kalp tepe atımları ortalamalarının karşılaştırılması.	60
Şekil 18: Grupların sistolik kan basınçları ortalamalarının karşılaştırılması.	61
Şekil 19: Grupların diastolik kan basınçları ortalamalarının karşılaştırılması.	62

ÖZET

Kadınların hayatları boyunca yaşayabilecekleri en şiddetli ağrılardan biri doğum ağrısıdır. Doğum ağrılarını dindirmek için günümüzde birçok medikal ve psikolojik yöntem kullanılmaktadır. Epidural analjezi yöntemi günümüzde obstetrik analjezi için mevcut en iyi yöntemdir.

Çalışmamız; Sağlık Bakanlığı İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğine başvuran, vajinal doğum planlanan, doğum eylemi başlamış ve servikal dilatasyonu 3-6 cm olan ASA-I, 60 gebede yapıldı.

Hasta kontrollü epidural analjezi yöntemi uygulanarak düşük dozda fentanil ile kombine edilen bupivakain 30 gebeye uygulandı (Grup B), Aynı yöntemle uygulanan düşük dozda fentanil ile kombine edilen levobupivakain 30 gebeye uygulandı (Grup L). Her iki grup arasında anne ve fetus üzerine hemodinamik parametreler, doğum eylemi seyri, ağrı şiddeti ve yeni doğan üzerine etkileri ve anne memnuniyeti karşılaştırıldı.

Çalışmamızda gruplar arasında motor blok gelişimi açısından fark saptanmaz iken duyuşal blok 15, 30, 45 ve 90'ıncı dakikalarda grup L'de daha az gözlemlendi. Ayrıca 5.dk ağrı skoru (VAS) grup L'de daha düşük bulundu. Diğer zamanlardaki VAS değerleri gruplar arasında benzerdi.

Sonuç olarak; % 0,125 bupivakain veya % 0,125 levobupivakain kullanılarak yapılan hasta kontrollü epidural analjezi yöntemiyle benzer yan etki sıklığı ile yeterli doğum analjezisi sağlanmaktadır. Her iki lokal anestezi ilacında doğum analjezisinde güvenli olarak kullanılabilceği sonucuna varıldı.

SUMMARY

Title

. Application of Epidural Levobupivacain in Labor Analgesia

Abstract

The labor pain is one of the most severe pains that a woman could ever be suffered. Today, many medical and psychological methods are used in an effort to reduce labor pain. Epidural analgesia is the best current method used for the purposes of obstetric analgesia.

The study was carried out on 60 ASA-I pregnant women whose 3 to 6 cm of cervical dilatation, treated in Health Ministry Istanbul Education and Research Hospital, Gynecology and Obstetrics Clinic, within vaginal labor process.

With use of patient controlled epidural analgesia method, the bupivacaine combined with low dose fentanyl were administered to 30 pregnant women (Group B). Levobupivacaine, combined with low dose fentanyl applied with the same method was administered to another 30 pregnant women (Group L). Between the two groups, the hemodynamic parameters on the mother and fetus, the course of the labor process, severity of pain, its influences on newborn and mother satisfaction were compared.

In our study, there was no difference as to motor block development between groups, but the sensory block was monitored less in group L at the minutes 15, 30, 45 and 90. Furthermore, the 5 minutes pain score (VAS) was found lower in group L. The VAS values at the other times were similar between groups.

In conclusion, with the usage of 0.125% bupivacaine or 0.125% levobupivacaine, sufficient labor analgesia is achieved with patient controlled epidural analgesia method at the same side effect frequency. Consequently, both local analgesic medicines are seemed to be safely used in labor analgesia.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kadınların hayatları boyunca yaşayabilecekleri en şiddetli ağrılardan biri doğum ağrısıdır. Doğum ağrılarını dindirmenin günümüzde hem ilaçlarla hem de psikolojik yöntemler gibi birçok yolu vardır.

Obstetride ilk genel anestezi uygulaması; 1846 yılında James Young Simpson tarafından doğum ağrısını gidermek üzere eter kullanılmasıyla başlamıştır. (1). Ağrısız doğumu ilk uygulatan annelerin başında ünlü İngiliz Kraliçesi Viktorya gelir. Dr. John Snow 1853 yılında Kraliçe Viktoria'nın doğum ağrılarını azaltmak için kloroform kullanmıştır. Rejyonel anestezi yöntemlerinin yaygınlaşması ile birlikte son 20 yıldır doğumda analjezi yaygınlaşmıştır. (2)

Amerikan Anesteziyoloji Derneği (ASA) ve Amerikan Obstetri ve Jinekoloji Derneği (ACOG), doğum ağrısının varlığını tedavi için bir endikasyon kabul etmektedirler. (2)

Rejyonel teknikler doğum travayı sırasında oluşan ağrıyı giderebildiği gibi annenin doğum olayına hem fiziksel hem de duygusal olarak katılmasını sağlamaktadır. Bu katılım hem anne hem de bebek için olumlu olmaktadır. (2) Epidural analjezi günümüzde obstetrik analjezi için mevcut en iyi yöntemdir. (3,4)

Son yıllarda kullanıma giren bupivakainin S(-) izomeri olan levobupivakainin, rasemik karışıma oranla daha az santral sinir sistemi ve kardiyovasküler yan etkileri mevcuttur. (5)

Bizim alısmamızda, hasta kontrollü epidural analjezi yöntemi uygulanarak düşük dozda fentanil ile kombine edilen bupivakain ve levobupivakainin anne ve fetus üzerine hemodinamik etkileri, doğum eylemi seyri, ağrı şiddeti, yeni doğana etkileri ve anne memnuniyetinin karşılaştırılması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. TARİHÇE

Ağrı tarihi insanlık tarihi kadar eskidir. İnsanoğlu bu ağrıları gidermek için çeşitli içgüdüsel yöntemler uygulamıştır. Mesela ağrıyan organlarına güneşte kızdırılmış taş bastırırlardı. (2)

Bazı toplumlar ağrıyı tanrının bir gazabı oluşuna inanırlardı.

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

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

Tüm bu kültürel ve dini baskılara rağmen tıp alanında gelişmeler genelde akut ağrıyı, daha özelde ise doğum ağrısını ortaya çıkararak temel nedenlere ilgi duymuştur.

1811-1870 yılları arasında yaşayan James Young Simpson kloroformun da eter kadar etkili olabileceğini gösterdi ve doğum anesteziinde kullandı. Kraliçe Viktorya'nın 1853'te Prenses Leopold ve 1857 yılında Prenses Beatrix'in doğumunda anestezi alması ile doğum analjezisi soylular ve alt sınıf arasında yaygın taraftar bulmaya başladı. (6)

İlk olarak 1900 yılında Kreis Basel'de bir obstetrisyen, spinal aralığa kokain enjekte ederek doğum ağrısının azalacağını belirtmiştir.

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

Cleland adlı araştırmacı tarafından torakolomber bölgeye ve sakral hiatusa katater yerleştirerek etkili bir doğum analjezisi sağlamıştır.

James Simpson; eğer “bilinç kaybına neden olmayan lokal anesteziyi uygulayabilirsek doğum anesteziyi daha fazla taraftar bulacaktır” demiştir. Tarih Simpson’u haklı çıkarmış ve 1960 lı yıllardan sonra epidural anestezi yöntemin yaygınlaşmasıyla doğum analjezisi yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır. (6)

2.2. DOğUM AğRISININ MEKANİZMALARINI ve ETKİLERİNİ

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

Bu maternal değişikliklerin fetus ve yenidoğan üzerine zararlı etkileri olabilir. Nosisepatif yolların rejeyonel analjezi ile blokajı bunları ya çok azaltır veya elimine eder. Anesteziyolog, doğum ve çıkımdaki ağrı şiddetini, süresini, yayılımını ve kalitesini iyi bilmelidir. Doğum ağrısı, myometriyumun perine ve serviksini direncine karşı kontraksiyonu ve alt uterus segmenti ve serviksini ilerleyici dilatasyonu ile perineal ve pelvik yapıların gerilmesi ve baskılanmasından doğar. (5) Doğum ağrısı; bel ağrısı, kanser ağrısı, fantom ağrısı, fantom ağrı ve postherpetik nevralji gibi çeşitli kronik ağrılardan ve kırık veya laserasyon gibi akut ağrılardan daha şiddetli bulunmuştur. (7)

Doğumun üç evresi vardır.

Doğumun birinci evresi;

Ağrı uterusun kasılmasının neden olduğu servikovajinal açının efasmanı, dilatasyonu ve gerilmesine bağlı olarak oluşur. Bu evre latent ve aktif faz olarak ikiye ayrılır. Latent faz, düzenli uterus kasılmalarının ortaya çıkmasıyla başlar, ilk kez doğum yapanlarda 3-4 cm, çoğul doğum yapanlarda 2-3 cm dilatasyon gerçekteşene kadar sürer. Aktif faz latent fazın bitmesiyle başlar ve serviks tam açık oluncaya kadar sürer.

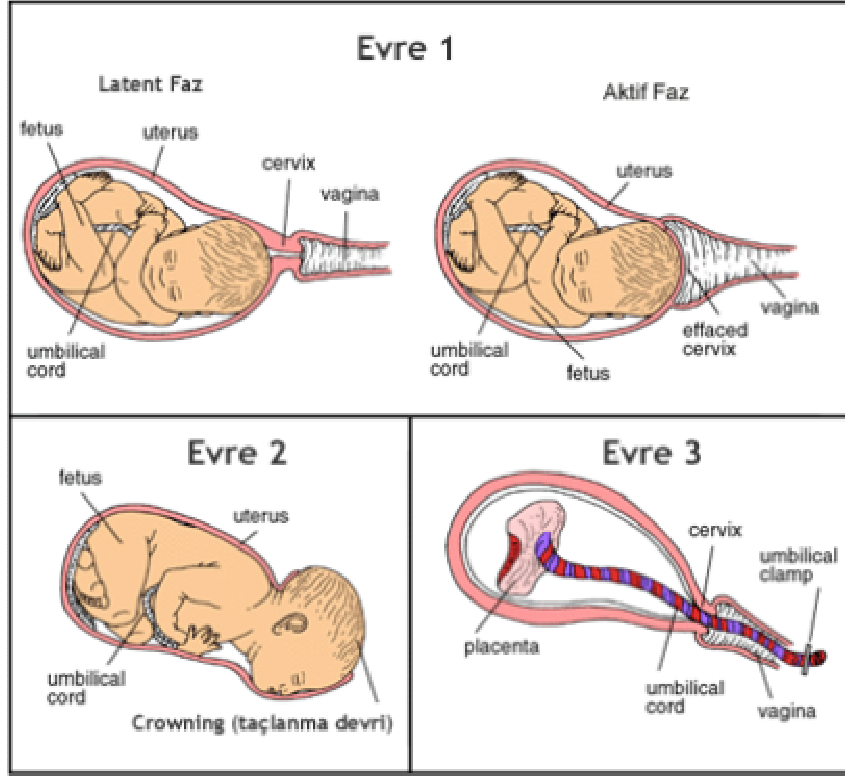
Doğumun birinci evresindeki ağrı visseral afferent sinir liflerince iletilir. Bu ağrı sempatik liflerle T₁₀-T₁₁-T₁₂ ve L₁ spinal segmentlerden santral sinir sistemine iletilir. Bu sinirler tarafından taşınan uyarılar spinotalamik traktuslar ile beyin sapına çıkar.(8,9)

Doğumun ikinci evresi;

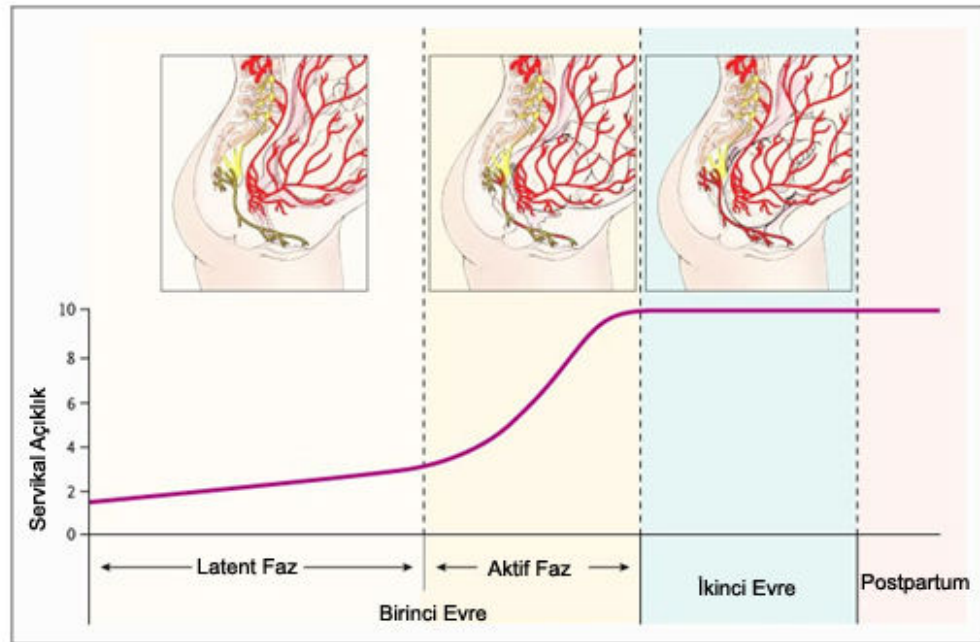
Serviksin tam dilatasyonundan doğumun gerçekleşmesine kadar geçen evredir. Tam dilate olmuş serviksten gelen nosiseptif stimülasyon azalmıştır. Fetusun önde gelen kısmının pelvis ve perinede oluşturduğu ağrı mevcut ağrıya eklenir. İkinci dönem ağrısı, pudental sinirlerle S₂-S₄ segmentler seviyesinde medulla spinalise giren daha kalın somatik sinirler ile taşınmaktadır. Perinenin duyuşal innervasyonu pudental sinir (S₂-S₄) tarafından sağlanır, bu nedenle doğumun ikinci evresindeki ağrı T₁₀-S₄ dermatomunu tutar.(10)

Doğumun üçüncü evresi;

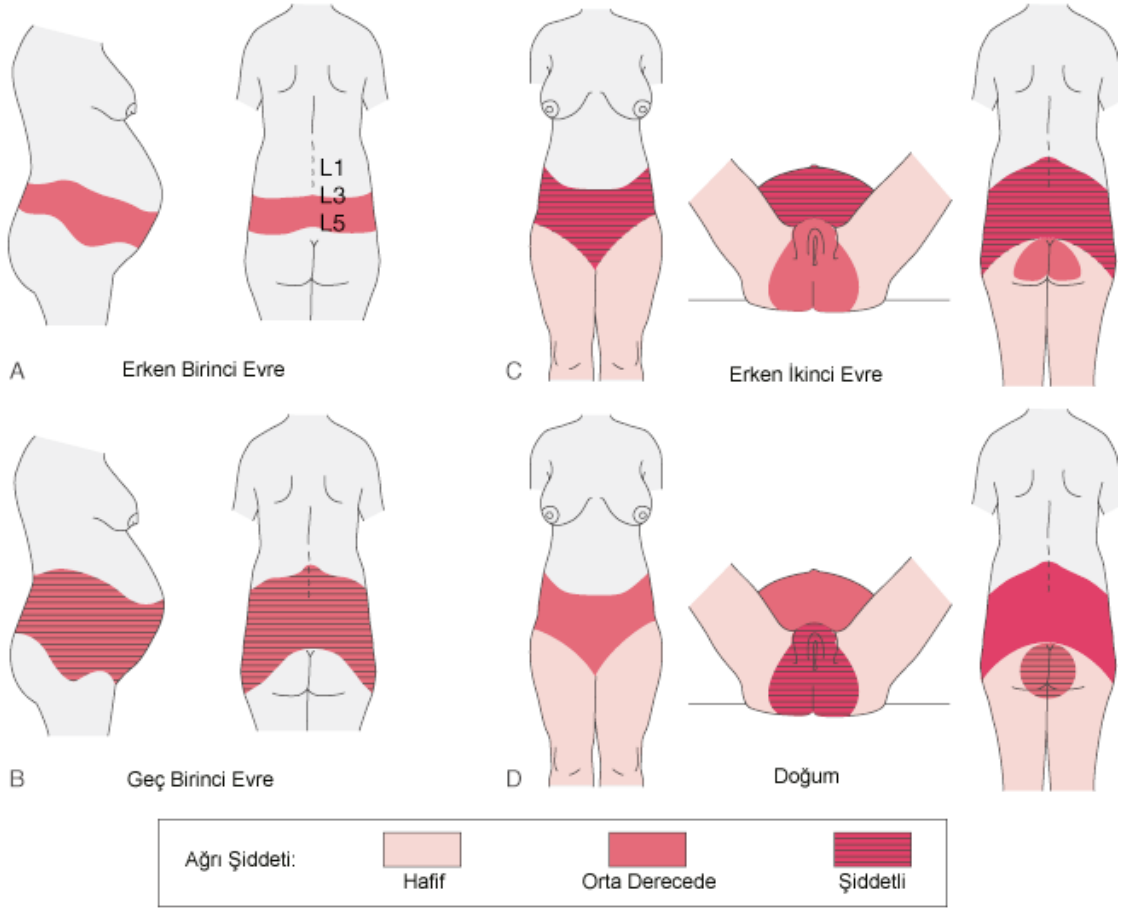
Bebeğin doğumundan plasentanın çıkışına kadar olan evredir. Bu evrede ağrı uterusun kasılması ve plasentanın serviksten geçmesine bağılı oluşur. İkinci evredeki çıkımda oluşun santral ve periferik hiperaljezik durum bu evrede azalır.



Şekil 1: Doğumun evreleri.



Şekil 2: Doğum evrelerine göre ağrı yolları



Şekil 3: Evrelere göre hissedilen doğum ağrısı şiddeti ve yeri. (7)

2.3. GEBELİKTE MATERNAL FİZYOLOJİK DEĞİŞİKLİKLER

Gebelikte fetüsün gelişimi sonucu artan gereksinimlerini karşılamak için annede birçok fizyolojik değişiklik olur. En önemli değişiklikler kardiyovasküler, pulmoner ve gastrointestinal sistemlerde olur.

2.3.1. Kardiyovasküler Değişiklikler

Gebelik sırasındaki kardiyovasküler değişiklikler annenin doğum sırasındaki kan kaybını tolere etmesine yardımcı olur. Bu değişiklikler gebeliğin erken dönemlerinde başlayarak 24. Haftada platoya ulaşır. Gebelikteki kardiyovasküler değişiklikler tablo 1 de özetlenmiştir. (5)

Tablo 1. Gebelikte kardiyovasküler değişiklikler

Parametre	% Değişiklik.
İntravasküler sıvı volümü	
Plazma volümü	↑ %45
Eritrosit volümü	↑ %20
Kalp debisi	
Atım volümü	↑ %30
Kalp hızı	↑ %15
Periferik dolaşım	
Sistolik kan basıncı	Değişmez / %5 ↓
Diastolik kan basıncı	%20 ↓
Periferik vasküler rezistans	%15 ↓
Santral venöz basınç	Değişmez

Gebelikte progesteronun etkisiyle maternal intravasküler sıvı volümü 1000 ml artar. Plazma volümü eritrosit volümünden daha fazla arttığı için dilüsyonel “gebelik anemisi” oluşur. Sistolik kan basıncı komplike olmayan bir gebede artmaz ama diastolik kan basıncı 15 mmHg kadar düşebilir.

Kalp debisi gebelikte artar. Bu artış doğumdan hemen sonra en üst düzeydedir.

Gebelerin %5-10 unda supin pozisyonda, büyümüş uterusun inferior vena kavaya basısına bağlı olarak maternal kalp debisinde azalmalar olur. Bu duruma supin hipotansif sendromu denir.

Tablo 2. Gebelikte pulmoner değişiklikler. (5)

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

2.3.2. Pulmoner sisteme etkileri

Gebelikte solunum sistemi değişiklikleri üst solunum yolu, akciğer volümleri, dakika ventilasyonu ve arteriyel kan gazlarında olur. Bu değişiklikler tablo 2 de görölmektedir. Gebelikte oksijen tüketimi ve dakika ventilasyonu giderek artar. Tidal volüm ve solunum hızı artar. Uterus büyüdükçe maternal solunum şekli değişir. Özellikle üçüncü trimestırda diaframın yükselmesi göğsün anteroposterior çapının artışıyla kompanse edilir; fakat diafram hareketi kısıtlanmaz.

2.3.3. Gastrointestinal sistem

Artan progesteron düzeyleri gastroözofageal sfinkterinin tonüsünü azaltırken, plasental gastrin sekresyonu gastrik asit hipersekresyonuna neden olur. Uterusun büyümesi nedeniyle midenin yer değiştirmesi gastroözofageal sfinkter yetersizliğine yol açar. Tüm bu faktörler gebede regürjitasyon ve pulmoner arspirasyon riskini artırır. Gebelerde bilirubin düzeyleri değişmez ama ALT ve AST düzeylerinde hafif artışlar olabilir.

2.3.4. Renal sistem

Gebeliğin 4. ayından itibaren renal kan akımı ve glomerüler filtrasyon hızı yaklaşık %50 artar. Bu durum kan üre azotu (BUN) ve kreatinin düzeylerinde bir azalmaya neden olur. Böbrekler genellikle büyür. Renin ve aldosteron düzeylerinin artması sodyum retansiyonuna neden olur. Hafif glukozüri veya proteinüri gelişebilir.

2.3.5. Nörolojik sistem

Gebelikte anestezik gereksinimi azalır. Bu durumun maternal hormonlar ve endojen opioidlerle ilişkili olduğu gösterilmiştir. Rejyonel anestezi sırasında lokal anesteziklere karşı artmış duyarlılıkta mevcuttur. Bu durum hormon aracılı oluyor gibi görünsede artmış intraabdominal basınç ve kan volümüne bağlı olarak epidural venlerin genişleyerek epidural aralığı daraltması böylece lokal anesteziklerin dağılımını kolaylaştırmasında etkili olabilir.

2.3.6. Endokrin sistem

Gebelikte insülin sekresyonu artar, ancak gebelik hormonları yoluyla oluşan bir insülin direnci oluşur ve bu da gebelikte diabete yatkın bir durum oluşmasına yol açar.

Gebelikte total serum tiroksin düzeyi artabilir ve tiroid bezinde büyüme görülebilir.

2.4. DOĞUMDA ANALJEZİ YÖNTEMLERİ

Doğum ağrısını gidermek için farmakolojik ve farmakolojik olmayan yöntemler uygulanmaktadır. (6,11)

2.4.1. Farmakolojik olmayan yöntemler:

Bu yöntemler kişinin düşüncelerini yeniden düzenleyerek doğum ağrısının baskılanabileceği öngörüsüne dayanır. Bu teknikler hastanın doğum hakkında eğitilmesi ve olumlu koşullandırılması temeline dayanır.

Psikoprofilaksi, hipnoz, akupunktur, hidroterapi, transkutanöz elektriksel sinir stimülasyonu (TENS) bu yöntemlerden bazılarıdır.

Bu yöntemlerin başarısı hastadan hastaya değişir fakat hastaların çoğunda ağrı tedavisinin diğer formlarının eklenmesi gerekir.

2.4.2. Farmakolojik yöntemler:

2.4.2.1. Sistemik etkili yöntemler:

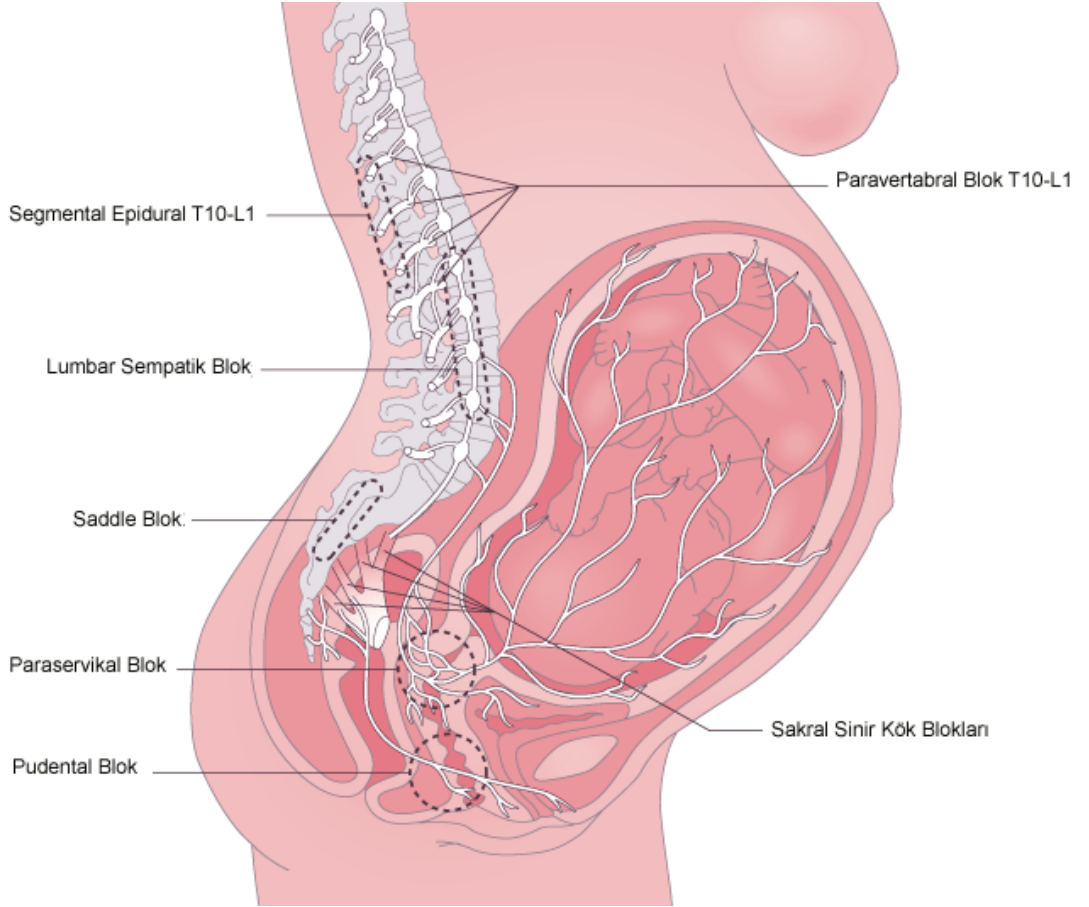
Gebelik sırasında volatil anestezikler, sedatif tranklizanlar ve parenteral opioidler analjezi amacıyla kullanılmışlardır. Bu ajanlar özellikle doğum ağrısını daha tahammül edilebilir sınırlara indirmek ve psikolojik rahatlamayı sağlamak amacıyla kullanılmıştır. Bu ajanların yüksek dozları koruyucu refleksleri baskılama, solunum depresyonu ve hipotansiyon gibi komplikasyonlara yol açtığından kullanımları sınırlı kalmıştır.

2.4.2.2. Lokal anestezi teknikleri:

Gebenin bilinci etkilemeden doğum ağrısını gidermeleri nedeniyle geniş kullanım alanı bulan güvenli ve etkin yöntemlerdir. Periferik bloklar ve Santral bloklar olmak üzere iki gruba ayrılır.

Periferik blok teknikleri; perinenin lokal infiltrasyonu, pudental blok, paraservikal blok gibi uygulamalardır.

Santral blok teknikleri ise; kombine spinal epidural blok, saddle blok, epidural analjisi, spinal anestezi, kaudal anestezi, lumbar sempatik blok, intrateal narkotik uygulamasıdır.



Şekil 4: Uterus ve doğum kanalı innervasyonu ve doğum analjezisi amacıyla uygulanabilecek sinir blokları. (7)

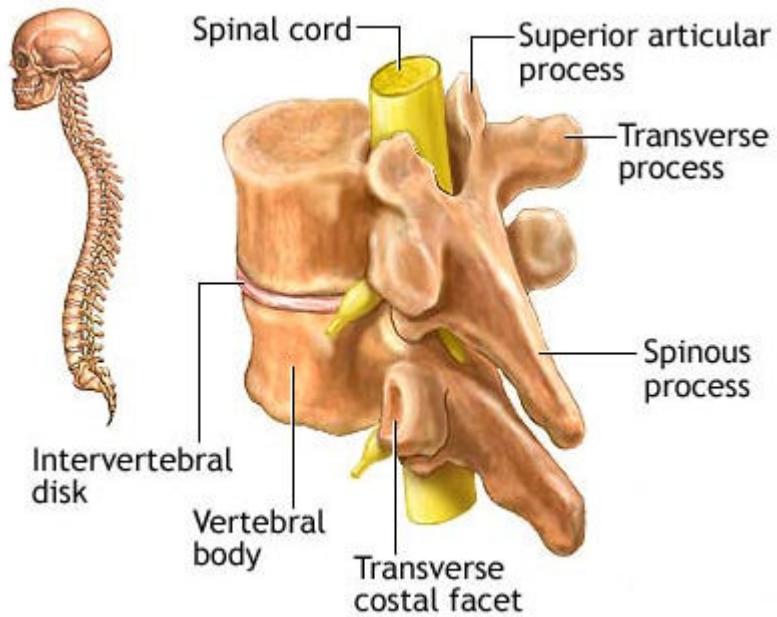
2.4.3. EPİDURAL ANALJEZİ

Doğum analjzisinde kullanılan bölgesel anestezi uygulamalarından en popüler olanı epidural analjezidir. Epidural analjezinin en önemli avantajları, etkili bir analjezi sağlamanın yanında doğum sırasındaki fizyolojik yanıtları baskılaması ve gebenin doğum olayına aktif katılımına olanak sağlamasıdır.(12)

Doğuma analjzisinde amaç alt torakal ve sakral segmentlere yansıyacak ağrının kontrol edilmesidir. Bu amaçla L₃-L₄ veya L₄-L₅ aralığından epidural bölgeye kateter yerleştirilir.

2.4.3.1. Anatomi :

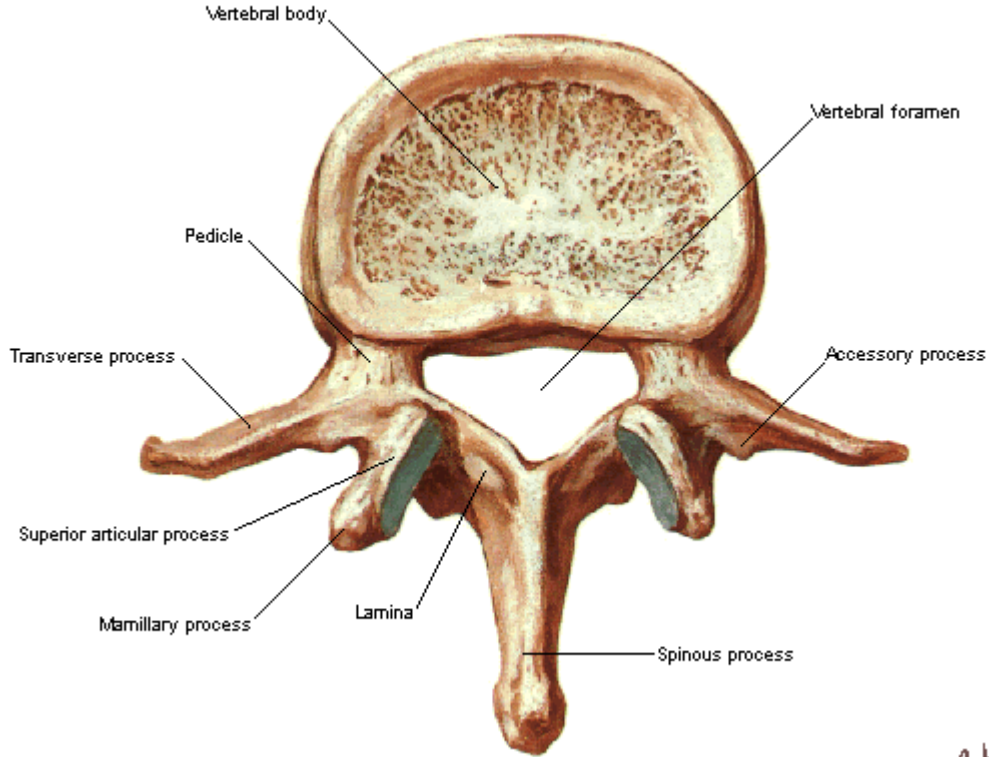
Vertebral kolon 7 servikal, 12 torakal, 5 lomber, 5 sakral ve 4 koksigeal olmak üzere toplam 33 vertebradan oluşur.



Şekil 5: Vertebral kolon anatomisi.

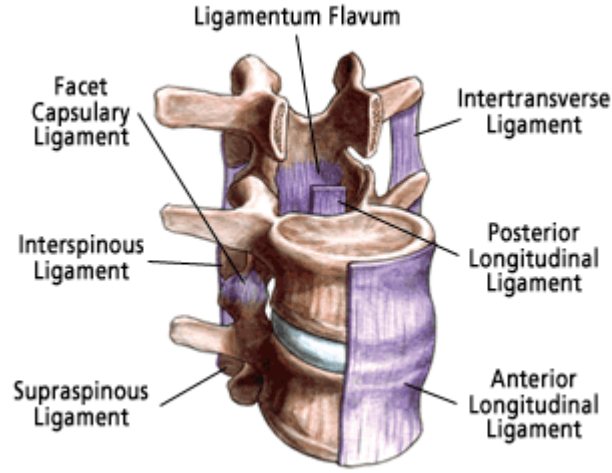
Vertebra, gövde (anterior bölüm) ve buna pedikülleri ile tutunan bir vertebral arkustan (posterior bölümden) oluşur. Vertebral arkusta arkada bir adet spinöz çıkıntı, yanlarda pedikül ve lamina birleşme yerinden bir çift transvers çıkıntı ve bir çift üstte üstte süperior artiküler, bir çift altta inferior artiküler çıkıntı olmak üzere toplam 7 çıkıntı vardır. Bu vertebra cisimciklerinin arka yüzü, intervertebral diskler, vertebra arkusları ve bunları birleştiren bağlar ortadaki medulla spinalisi ve onu örten zarları içeren spinal kanalı meydana getirirler. Bu kanal yanlarda intervertebral, arkada interlaminal foramenlerle dışarı açılır.

Arkada laminalar arasında oluşan normal pozisyonda üçgen biçiminde olup, gövdenin öne fleksiyonu ile eşkenar dörtgen biçimini alan interlaminal foramenler iğnenin epidural veya spinal aralığa ulaşmasına olanak sağlar.



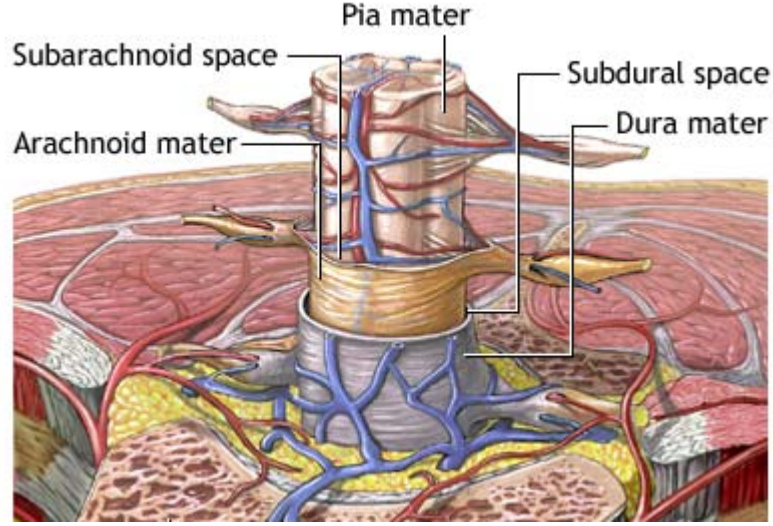
Şekil 6: Vertebra anatomisi.

Vertebral kolon stabilite ve elastikiyet sağlayan ligamentler ile bir arada tutulur. Anterior ve posterior longitudinal ligamentler kranialden sakruma kadar uzanır. En arkada supraspinöz ligament uzanır. Sakrumdan C₇ seviyesine kadar uzanarak spinöz çıkıntıları birbirine bağlar. İnterspinöz ligament, supraspinöz ligamentten sonra gelir ve komşu spinöz çıkıntıları birbirine bağlayan membranöz bir yapıdadır. Ligamentum flavum, vertebranın kaudal tarafındaki komşu vertebral laminayı sefal tarftaki komşu laminaya bağlar. Ligamentum flavum ile dura mater arasındaki alan potansiyel bir boşluktur. Bu alan lateralde spinal sinirleri saran dural kılıfa komşudur.



Şekil 7: Vertebral kolon ligamentleri.

Medulla spinalis üç zarla çevrilidir. Bunlar dıştan içe doğru; dura, araknoid ve pia materdir.



Şekil 8: Medulla spinalisin zarları.

Dura mater: Posterior tabaka ve spinal kordu saran koruyucu tabaka olmak üzere iki kattan oluşmuştur. Üst sınırı foramen magnum hizasına, alt sınırı ise S₂ seviyesindeki sakrokoksigeal ligamandır. Yanlarda ön ve arka köklerin birleşme yerlerine kadar incelerek devam eder. Medulla spinalisten çıkan ön ve arka arka sinir kökleri durayı delip dural kafi oluştururlar. Dural kaf bölgesinde epidural aralığa verilen ilaç kolayca beyin-omirilik sıvısı (BOS) içine diffüze olabilir.

Epidural aralık; dura ile vertebral kanal arasındaki potansiyel mesafedir. En geniş bölgesi lomber bölgede ve arka kısımdadır. Normalde cilt-epidural aralık uzaklığı 4-6 cm dir. Lomber bölgede epidural aralık 5 mm genişlikte olup, gevşek areolar doku, yağ dokusu, dural kılıflar ile birlikte spinal sinirler, damarlar, lenfatikleri içerir. Epidural alanda arter yoktur, ancak anterior spinal kordun ana kollateral akımı, lateral sınırın çok yakınından geçmektedir. Lomber ve torakal bölgelerde anterior spinal kordun segmental ve unilateral kanlanması Adamkiewicz arteri tarafından sağlandığından orta hattan uzaklaştığında zedelenme riski vardır.

Araknoid: Dura materin altındaki zardır ve serebral araknoidin devamıdır. Dura ile sıkı temasta olup S₂ de sonlanır. Dura ile araknoid arasında potansiyel bir boşluk vardır. Spinal ya da epidural anestezi yapılırken eğer ilaç bu boşluğa verilirse tek taraflı, yama şeklinde veya beklenenden daha yüksek seviyede anestezi oluşur.

Pia mater: En içteki üçüncü zardır. Çok ince ve vasküler yapıda olup spinal korda yapışmıştır. Araknoid ile piamater arasındaki boşluğa subaraknoid boşluk denir. Burada iki tabakayı birleştiren trabeküller, damarlar, spinal sinirler ve beyin-omirilik sıvısı bulunur. Subaraknoid aralık S₂ hizasında sonlanır. Spinal korda zarar vermeden spinal anestezi L₂-S₂ arasından yapılabilir. Epidural anestezide ise en güvenli aralık L₂-L₃ ile L₃-L₄ aralıklarıdır.

Medulla Spinalis: Medulla oblongatanın bir uzantısı olarak foramen magnum seviyesinden başlayarak erkeklerde L₁, kadınlarda L₂ nin ortalarına kadar uzanır. Bu seviyenin altından itibaren cauda equina adı verilen lomber, sakral ve koksigeal sinir köklerinden oluşan bir sinir demeti olarak devam eder. Medulla spinalisten 31 çift spinal sinir çıkar.

BOS: Lateral ve üçüncü ventrikülde kanın ultrafiltrasyonu sonucu ortaya çıkar. Berrak renksiz bir sıvıdır. Total 120-150 ml dir ve günde 500-800 ml üretilir. Serum ozmolalitesiyle yakın ilişkilidir, ozmolalitedeki azalma BOS üretimini azaltır.

Arterler: Spinal kordun kan akımı üstte beyin arterlerinden ve altta subklavyen, aortik ve iliyak arterlerin spinal dallarından sağlanır. Spinal arterler bir anterior spinal arter ve iki posterior spinal arterden oluşur.

- Anterior Spinal Arter: Vertebral arterlerden kaynaklanır ve anterior longitudinal sulcus içinde aşağı iner. Tektir ve çok az arterle anastomoz yapar. Kordun 2/3 ön kısmı ile merkezini kanlandırır. Bu bölge iskemiye çok uyarlıdır. Bu arterin hasarında motor defisit olur.
- Posterior Spinal Arter: Posterior inferior spinal arterlerden kaynaklanır ve spinal kordun 1/3 arka kısmını kanlandırır.

Venler: Epidural venöz pleksuslar dural kese çevresinde ve spinal kanal boyunca uzanır. Epidural venöz pleksuslar dural kese çevresinde ve spinal kanal boyunca uzanır. Epidural venöz pleksuslar üstte serebral venöz sinüslerle bağlantılıdır. Medulla spinalisin venleri pleksus venöz vertebralis internusa direne olur. Bu yapılar azigos ve hemiazigos venleri ile bağlantılıdır. Altta ise epidural venler sakral ve pelvik plexus aracılığı ile inferior vena kavaya direne olur.

Venöz sistem vena kava sistemine paralel seyrederek ve intratorakal veya intraabdominal basınçtaki artış epidural venlere yansır. Gebelikte uterusun basısı sonucunda inferior vena kavada obstrüksiyona yol açar ve basınç artışı epidural venlerde genişlemeye yol açarak epidural aralığı daraltır. Bu durum enjekte edilen lokal anestezinin yukarı doğru yayılımını artırır. Ayrıca venül ve kapillerlerin potansiyel absorpsiyon alanı artmış olduğundan ilacın daha fazla absorbe olarak kalbe ulaşmasına yol açar.

2.4.3.2. Fizyoloji:

Subaraknoid ve epidural aralığa lokal anestezik verilmesi sonucunda ilk olarak preganglionik sempatik lifler etkilenir. Sonrasında otonom liflerden, kalınlıklarına göre önce ısı, ağrı, dokunma ve basınç duyusunu taşıyanlar bloke olur. Eğer lokal anestezik miktarı artırılırsa motor liflerde bloke olur.

Epidural aralıkta negatif bir basınç vardır. Bu basınç lomber bölgede 5-10 cmH₂O'dur. Bu basınç doğum eylemi sırasında artar ve +8/+15 cmH₂O ya çıkabilir.

2.4.3.3. Doğumda Epidural Analjezi Endikasyonları:

(13)

2.4.3.3.1. Maternal Endikasyonlar:

- a. Ağrısız Doğum: Ağrı eşiği çok düşük olan veya önceki doğumları çok ağrılı geçen ve ağrısız doğum yapmak isteyen gebelere uygulanır.
- b. Preeklampsi ve hipertansiyon: Preeklampsi gebeliğin 20. haftasından sonra ortaya çıkan hipertansiyon, proteinüri ve ödemle seyreden ciddi bir problemdir. İleri evrelerde baş ağrısından konvülsiyonlara kadar seyredebilen nörolojik problemlere ve trombositopeni, hipofibrinojenemi gibi koagülasyon bozukluklarına yol açabilir. Preeklampsi anne ölümlerinin en önemli nedenlerinden biridir. Koagülasyon bozukluğu olmayan vakalarda epidural analjezi iyi bir doğum analjezisi sağlamakla kalmayıp arteriyal kan basıncını düşürmeye veya yükselmesini önlemeye yarar. Sempatik blokaja bağlı olarak uteroplasental kan akımını düzenler. Plazma

katekolamin konsantrasyonunda azalma da ani kan basıncı değişikliklerinin ortaya çıkmasını önler.

- c. Maternal riskin arttığı durumlar: Annedeki kardiyovasküler sistem patolojilerinde ağrıya bağlı oluşan sempatik stimülasyon hemodinamiyi bozabilir. Pulmoner patolojilerde ağrının uyardığı hiperventilasyon sınırlı rezervi olan hastalarda solunum yükünü artırır. Diabetes Mellitusta epidural analjezi annenin enerji ihtiyacını azaltır. Uteroplasental perfüzyon ve oksijen taşıma kapasitesini olumlu etkiler. Epileptik gebelerde ağrı ile oluşan hiperventilasyon ve respiratuvar alkaloz konvülzyonları başlatabileceğinden bu hastalarda epidural analjezi güvenli bir yöntemdir.
- d. Çoğul gebelik
- e. Oksitosin ile indüklenen doğum
- f. Sezeryen sonrası vajinal doğum
- g. Entübasyon güçlüğü beklenen gebeler

2.4.3.3.2. Fetal Endikasyonlar:

- a. Erken doğum, intrauterin gelişme geriliği: Fetus açısından riskli doğumlardır. Epidural analjezi pelvis tabanı kasları gevşeterek ve plasenta kan akımını arttırarak fetusun yaralanma riskini azaltır.
- b. Makat geliş, çoğul gebelik: Müdahale riski yüksek olan butür durumlarda epidural analjezi en uygun koşulları sağlar ve gerektiğinde epidural anesteziye dönüştürülebilir.
- c. Düzensiz uterus kasılması: Ağrı zafiyeti ve istenmeyen travaya neden olan bu tür durumlarda epidural analjezi uterus kasılmalarını regüle ederek doğuma kadar düzenli artışı sağlar.
- d. Plasenta yetersizliği: Miad geçmesi, diabetes mellitus gibi bazı durumlarda bozulmuş plasenta yetersizliğine yol açar. Epidural analjezi sempatik tonusu düşürerek uterus, dolayısıyla plasentanın kan akımını arttırır.
- e. Fetal anomali: Müdahaleli doğum olasılığı yüksektir. Fetal kalp anomalilerinde epidural analjezi ile maternal stresin azalması, böylece

düzenli uterus aktivitesinin sağlanması ve fetal hipoksinin önlenmesi fetal riskini azaltacaktır.

- f. İntrauterin ölüm: Travayın anne psikolojisine travmatik etkisini en aza indirmek için epidural analjezi uygulanması tercih edilebilir.

2.4.3.4. Doğumda Epidural Analjezi Kontrendikasyonları:

2.4.3.4.1. Mutlak kontrendikasyonlar:

- a. Gebenin yöntemi reddetmesi
- b. Sistemik veya girişim yerinde enfeksiyon olması
- c. Pıhtılaşma bozukluğu olması
- d. Ağır hipovolemi, şok, sepsis
- e. İntrakranial basınç artışı
- f. Kullanılan lokal anesteziye duyarlılık

2.4.3.4.2. Göreceli kontrendikasyonlar:

- a. Santral veya periferik nörolojik hastalıklar
- b. Vertebral kolondaki ağır anatomik bozukluklar
- c. Demiyelinizan santral sinir sistemi hastalıkları
- d. Bazı kalp hastalıkları: Aort stenozu, idiyopatik hipertrofik subaortik stenoz)
- e. Kooper olamayan hasta
- f. Düşük doz heparin kullanımı
- g. Psikoz ve demans
- h. Ciddi baş ve bel ağrısı
- i. Aspirin veya diğer antiplatelet ilaçlar
- j. Geçirilmiş laminektomi
- k. İntestinal obstrüksiyon

2.4.3.5. Hazırlık

Epidural analjezi öncesi gebenin değerlendirilmesi çok önemlidir. Ayrıca obstetrisyen ile birlikte fetusunda durumu değerlendirilerek olası endikasyon ve kontrendikasyonlar dikkatlice gözden geçirilmelidir.

Resüstasyon için gerekli malzeme ve ilaçlar hazır bulundurulmalıdır. Oksijen solutulmasına imkân verecek gerekli donanımın varlığı kontrol edilmelidir.

Noninvaziv kan basıncı ve kalp hızı monitorize edilmelidir. Puls oksimetre ile SpO2 monitorizasyonu yapılmalıdır. Fetal kalp hızı da monitorize edilmelidir.

Hastalardan ağrılar başlamadan önce ve girişim için yazılı onam alınmalıdır.

Epidural analjezi öncesinde intravenöz kanülasyon sağlanarak 20-30 dk içinde 4-8 ml/kg dekstrozsuz dengeli elektrolit çözeltisi verilmelidir. Böylece epidural analjezi sonrası oluşabilecek sempatik blokaja bağlı oluşabilecek hipotansiyonu önlemeye yardımcı olur. (14,15)

Epidural kateter uygulaması oturur veya sol lateral pozisyonda yapılabilir. Gebelerde sol lateral pozisyon, ortostatik hipotansiyonun daha az olması, uteroplasental kan akımının daha iyi sağlanması ve daha iyi tolere edilebilmesi açısından tercih edilebilir.

Servikal dilatasyon 3-6 cm arasında olduğunda epidural kateter uygulanır.

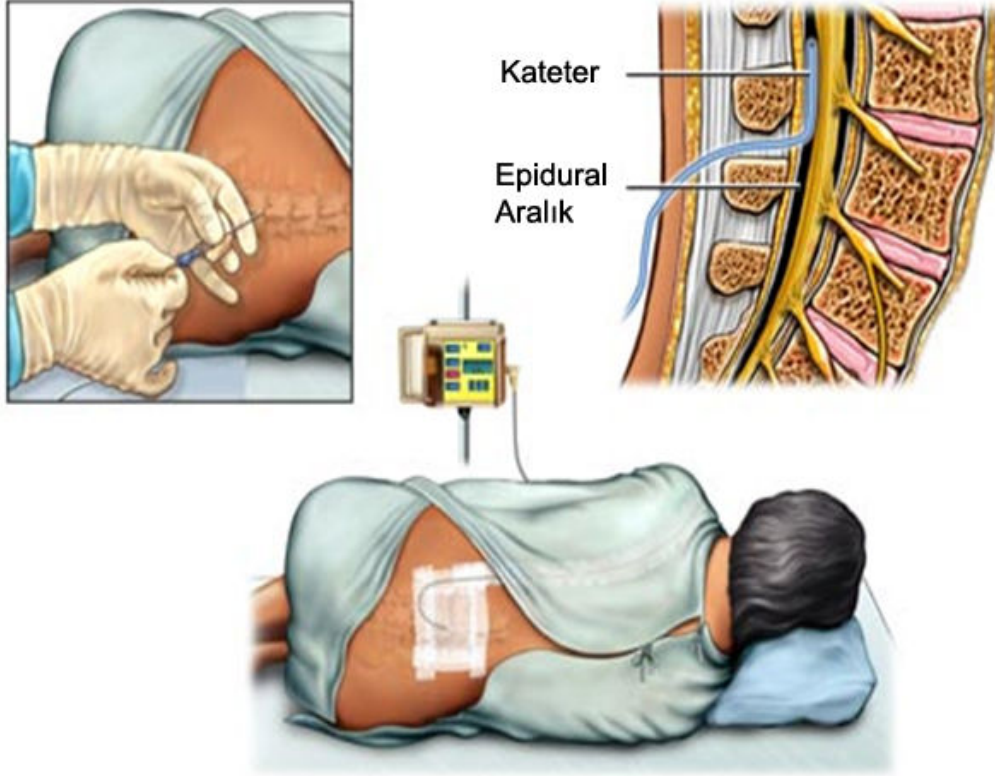
2.4.3.6. Teknik:

Epidural kateter epidural aralığın en geniş olduğu bölgeler olan L₃-L₄ veya L₄-L₅ aralığından girilir. Cilt epidural arası yaklaşık 4-7 cm arasındadır. Bu aralıktan uygulanan epidural kateter ile T₁₀-S₅ arasında nöral blok sağlanabilir.

Epidural mesafede servikalden sakrala kadar azalan bir negatif basınç vardır. Bu negatif basınç intervertebral foramenler yolu ile negatif intraplevral basıncın yansması veya epidural iğnenin durayı itmesi sonucunda oluştuğu kabul edilir.

Epidural aralığın tespitinde direnç kaybı ve asılı damla teknikleri kullanılır. Gebelerde artmış olan intraabdominal basınca bağlı epidural venlerde genişleme olur ve basınç artar. Negatif basınç ortadan kalkacağında dura delinmesi ve intratekal enjeksiyon riski artar. Median yaklaşım paramedian yaklaşıma oranla venöz ponksiyon riski açısından daha güvenlidir.

Epidural analjezinin idamesi için epidural aralığa kateter yerleştirilebilir. İntervertebral foramenlerden çıkma olasılığı olduğundan epidural aralıkta kateter 4 cm'den fazla ilerletilmemelidir.



Şekil 9: Epidural kateter yerleştirilmesi.

2.4.3.7. Komplikasyonlar

Bradikardi: Preganglioner kardiyoakseleratör liflerin blokajı ve sağ kalpteki gerilme reseptörleri aracılığıyla gelişir. Tedavi için atropin sülfat verilir.

Yetersiz analjezi: Uygulanan tekniğe ve anestezi uzmanının tecrübesine bağlı olarak analjezi seviyesinde yetersizlik olabilir.

Hipotansiyon: Sempatik blokajın başlaması ile arter ve arteriollerde dilatasyon olur periferik vazodilatasyon ve artmış venöz kapasite sonucunda total periferik direnç ve kan basıncı düşer. Hipotansif yanıt önceden volüm açığı varsa daha belirgin olur. Epidural analjezi öncesinde volüm ekspansiyonu ve aortokaval basının engellenmesi hipotansiyon gelişme olasılığını azaltır. Eğer hastanın tansiyonu başlangıç değerinden %20-25 daha fazla düşme olursa tedavi başlanmalıdır. Hastaya maske ile oksijen verilir ve vazopressör ajanlar verilir. Vazopressör ajanlardan efedrin uterus kan akımını azaltmadığından tercih edilebilir. (16,17.)

İntravenöz enjeksiyon: Epidural analjezinin en ciddi komplikasyonlarından biri intravasküler enjeksiyondur. Epidural enjeksiyon sırasında veya epidural kateterin intravasküler alana migrasyonu sonucu gelişebilir. Tinnitus veya peroral uyuşmadan konvülsiyon ve kardiyovasküler kollapsa kadar gidebilen ciddi sistemik reaksiyonlara yol açabilir. Acil tedavi gerektirir.

Subdural enjeksiyon: İstenmeyen dura delinmesi %0.1-7,6 arasında gelişebilmektedir. Gebelerde direnç kaybı yöntemlerinin epidural aralık basıncının yüksek olması nedeniyle duranın kazara delinme olasılığı daha yüksektir. Bu durumda anestezi uzmanı iğneyi geri çekip başka bir aralıktan tekrar denemelidir. Duradaki delikten intratekal alana bir miktar lokal anestezi ajan geçebileceğinden yüksek blok seviyeleri gözlenebilir. (18.)

Yüksek seviyeli blok: Kateterin yanlışlıkla subdural yerleşmesi sonucu gelişebilir. Aspirasyon testi tek başına yeterli olmayabilir. Yüksek doz lokal anestezi uygulamadan önce test dozu verilmeli ve yeterli süre bekleyerek spinal anestezi bulgularının olup olmadığını tespit etmek gereklidir. Yüksek seviyeli blok gelişme olasılığına karşı resistans ve entübasyon koşulları hazır olmalıdır. (19).

Titreme: Vücut ısısından soğuk lokal anestezi ajan uygulanması sonrasında spinal kanaldaki soğuğa duyarlı yapıların uyarılmasına bağlı olarak gözlenebilir.

Sırt ve bel ağrısı: Kalın iğneler ile tekrarlayan iğne batmaları sonucunda bel ve sırt ağrısı gözlenebilir.

Bulantı ve kusma: özellikle hipotansiyon sonrası gözlenir. Oksijen ve hipotansiyonun düzeltilmesiyle geçer.(20)

2.5. LOKAL ANESTEZİKLER

Lokal anestezipler, uygun yoğunlukta verildiklerinde, uygulama yerinden başlayarak, sinir iletimini geçici olarak bloke eden maddelerdir.

Lokal anesteziplerin farmakolojik özellikleri ve etki mekanizmaları:

Sinir membranını stabilize ederek, depolarizasyonuna engel olan maddelerdir. Bu işlemin nasıl gerçekleştiği tam olarak bilinmemektedir. Aşağıdaki muhtemel mekanizmalar ileri sürülmektedir. (21)

1. Membrandaki fosfolipidlerle birleşerek Na⁺, K⁺, Ca⁺⁺ iyonlarının membran geçişini önler
2. Protein reseptörleri ile birleşerek, uyarıların protein reseptörlerinin zenek çapında yaptığı genişlemeyi önler.
3. Na⁺ reseptörleri ile birleşerek, Na⁺ kanallarını tıkarlar.
4. Membranın hidrokarbon bölgesine penetre olup onu genişleterek, Na⁺ kanallarını tıkar.

2.5.1. Lokal anesteziplerin yapısı:

Lokal anestezipler, bir lipofilik grupta-genellikle bir benzen halkası-bu gruptan ester veya amid bağı içeren bir ara zincir ile ayrılmış bir hidrofilik gruptan-genellikle de bir tersiyer amin-ibarettir. Lipofilik grupta ara zincir arasındaki bağ ester veya amid tipte olabilir. Buna göre de lokal anestezipler ester veya amid tipte olmak üzere iki gruba ayrılır. İki grup arasındaki temel farklılıklar kimyasal stabilite, metabolizma ve alerjik potansiyellerindeki farklılıktır. Ester bağı, esterazlarca hızla hidrolize uğrarken, amid bağı karaciğerde mikrozomal enzimlerce yıkılmaktadır. Amid grubu ilaçlar ester grubu ilaçlara göre çok daha stabildir. Ester tipi ilaçların metabolizması sonucu ortaya çıkan paraaminobenzoik asit (PABA), az sayıda da olsa alerjik reaksiyona neden olabilmektedir. Amid tipi ilaçlarda alerjik reaksiyon daha nadirdir. (22)

Etki süresi genellikle lipid znrlğ ile ilişkilidir. Yüksek lipid znrlğ olan lokal anesteziplerin etki süreleri daha uzundur, bu muhtemelen kan akımı tarafından daha az temizlenmelerine bağlıdır.

2.5.2. Obstetrik analjezide ilaç seçimi:

Lokal anestezipler sistemik dolaşıma katıldığında plazma proteinlerine bağlanır. pH düştükçe lokal anesteziplerin proteine bağlanması azalır. Gebelerde plazma protein miktarında azalma olduğundan ve respiratuvar alkaloz gözlenebildiğinden serbest lokal anesteziplerin miktarı artacaktır. Bu durum ilaç intoksikasyonu açısından önemlidir.

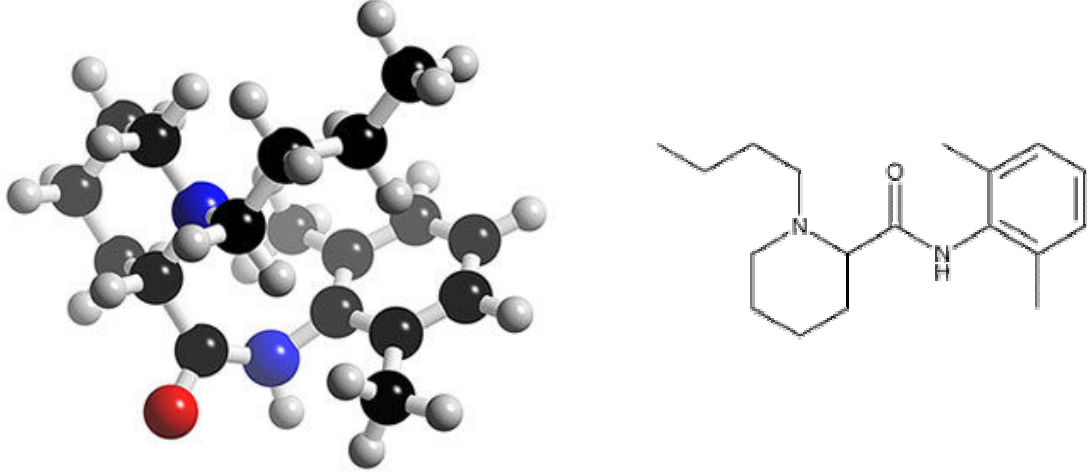
Gebelerdeki progesteron seviyesindeki artma gibi hormonal değişiklikler lokal anesteziplere karşı duyarlılığı artırabilir. Doz azaltılması gerekebilir.

Doğum analjezisinde kullanılacak olan en ideal lokal anestezipler; anne ve fetus üzerine en az toksik etkileri olan, yeterli ve hızlı bir analjezi sağlarken en az motor blok oluşturan ajandır. Kas gevşemesi minimal olmalıdır. Kas gevşemesinin minimal olması fetal başın fleksiyonuna ve internal rotasyonuna olanak sağlar. Böylece doğumun ikinci evresinde annenin kınmaları engellenmez.

Obstetrik analjezide son yıllarda en sık kullanılan lokal anestezipler bupivakain, ropivakain ve levobupivakaindir.

2.6. BUPİVAKAİN

Bupivakain, amid yapılu uzun etkili bir lokal anestezipler ajandır. Piperidin halkası üzerine butil grubu eklenmiştir (Şekil 10). Santral sinir sistemi toksisitesi ve kardiyak depresan etkisi lidokain'den fazladır. Lokal anestezipler etkinliği bakımından da lidokain'den 4 kez güçlüdür, etki süresi ise 2-3 kat daha uzundur. Kısa etki süreli lokal anestezipler ajanlara oranla daha lipofiliktir (23).



Şekil 10: Bupivakain molekül yapısı.

1-bütül-2'.6'-pipekoloksilid olan amid yapıda, yağda çözünürlüğü yüksek ve yüksek oranda proteine bağlanan(%95), pKa' sı 7.7 olan lokal anesteziiktir. Proteine bağlanma oranlarının sırası bupivakain>mepivakain>lidokain seklindedir. %0.5'lik solüsyonları vardır. Etki süresi 2-4 saattir. Maksimum dozu 2.5mg/kg yada total 250 mg'dır.

Direkt kardiyovasküler depresif etkiye sahiptir, özellikle intravenöz uygulama miyokard depresyonu ve arterioler dilatasyon oluşturarak hipotansiyon ve kardiyak outputta düşmeye neden olur. Vazodilatatör etkisi vardır.

Yapılan bazı laboratuvar çalışmaları bupivakain'in kardiyotoksisitesinin yüksek lipofilik özelliğine ve miyokard sodyum kanallarına yüksek afinitesine bağlı olduğunu göstermektedir (24). Ayrıca yüksek lipofiliteye sahiptir. Bu nedenle miyelinli motor liflerine daha fazla penetre olur ve daha güçlü lokal anesteziik etkinlik gösterir.

PKa değerinin yüksek olması ve proteinlere yüksek oranda bağlanması nedeni ile bupivakainin 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 karaciğerde metabolize olur. Karaciğer yetmezliği durumunda kolaylıkla toksik tablo gelişebilir.

Bupivakainin 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.

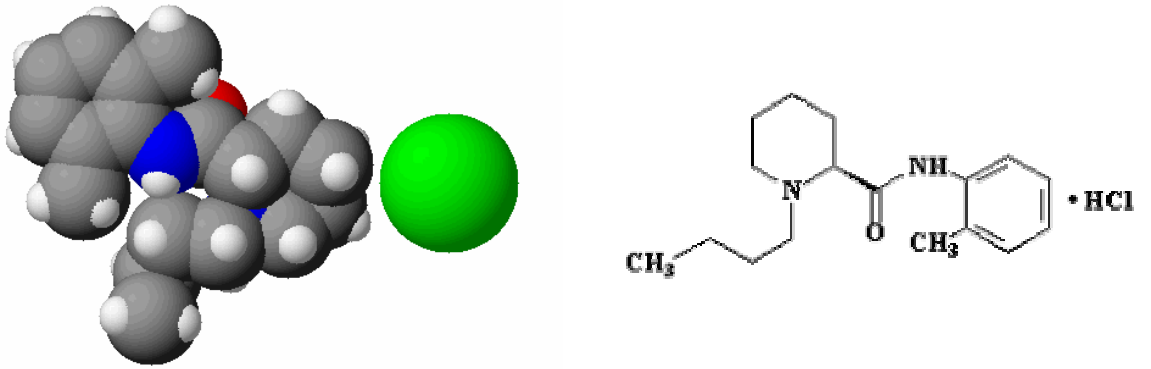
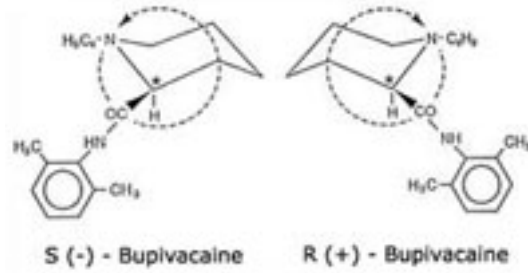
Uzun etkili olması ve duyuşal sinir liflerine, motor liflere oranla daha belirgin derecede selektif olması ve maternal-fetal kan oranı düşük olması nedeni ile doğumda sık kullanılan ajandır. Obstetrik anesteziye standart bir ajan olmasına rağmen bupivakain kardiotoksitesisi bu grup hasta popülasyonunda sık gözlenmektedir. Nedeni ise, epidural blokta kullanılan bupivakain dilate olan epidural venlere verilme olasılığının gebe olmayanlara göre daha yüksek olmasıdır.

Bupivakain, kardiyak Na kanallarını bloke eder ve mitokondri fonksiyonunu değıştirir.(22)

Proteine yüksek oranda bağlanması resussitasyonu zorlaştırır.

2.7. LEVOBUPİVAKAİN

Bupivakain ve levobupivakainin moleküler yapıları tek bir farkla aynıdır.(Şekil 11) Levobupivakain, bupivakain hidrokloridinin saf S(-) enantiomeri olan uzun etkili aminoamid yapıda bir lokal anesteziyektir. (25)



Şekil 11: Levobupivakain molekül yapısı

Levobupivakain amino asit sınıfı lokal anesteziklerin bir üyesidir. Lokal anestezikler 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.

2.7.1. Farmakodinami

Levobupivakainin diğer lokal anesteziklerin farmakodinamik 6zelliklerini paylaşması beklenebilir. Lokal anesteziklerin sistemik emilimi merkezi sinir sistemi ve kardiyovask6ler sistem 6zerinde etkilere neden olabilir. Terap6tik dozlarla erişilen kan konsantrasyonlarında kalpte ileti, eksitabilite, refrakterlik, kontraktilite ve periferik vask6ler dirençte değişimler olduğu bildirilmiştir. Toksik kan konsantrasyonları kalp letisi ve eksitabilitesinde baskılanma sonucunda atriyoventrik6ler blok, ventrik6ler aritmiler ve bazen 6l6mle sonuşlanan kalp durmasına yol açaabilmektedir. Buna ek olarak, miyokard kontraktilitesinin baskılanması ve periferik vazodilatasyon oluşması sonucunda kalp atım hacminde ve arteriyel kan basıncında d6şme meydana gelmektedir.

Sistemik emilimi takiben, lokal anestezikler merkezi sinir sisteminde stim6lasyon, depresyon veya her ikisine de neden olabilirler. Belirgin merkezi sinir sistemi stim6lasyonu, genellikle huzursuzluk, tremor, 6rperme ve konv6lsiyonlara ilerleme ile kendini belli eder. Sonunda merkezi sinir sistemi depresyonu komaya ve kalp-solunum durmasına ilerleyebilir. Ancak, lokal anesteziklerin medulla ve y6ksek merkezler 6zerinde primer bir baskılayıcı etkisi vardır. 6ncesinde bir eksitasyon evresi olmaksızın depresyon evresi gelişebilir.

2.7.2. Farmakokinetik

Tablo 3. Sağlıklı gönüllülerde 40 mg levobupivakain ve rasemik bupivakain, R(+) ve S(-) enantiyomerlerinin ve 40 mg bupivakainin intravenöz enjeksiyonundan sonra farmakokinetik parametre değerleri (ortalama \pm SD).

Parametre	Levobupivakain	Bupivakain Rasemat	R(+)- Bupivakain	S(-)- Bupivakain
C_{max} , mcg/mL	1.445 \pm 0.237	1.421 \pm 0.224	0.629 \pm 0.100	0.794 \pm 0.131
$AUC_{0-\infty}$, mcg saat/mL	1.153 \pm 0.447	1.166 \pm 0.400	0.478 \pm 0.166	0.715 \pm 0.261
$T_{1/2}$, saat	1.27 \pm 0.37	1.15 \pm 0.41	1.08 \pm 0.17	1.34 \pm 0.44
V_d , Litre	66.91 \pm 18.23	59.97 \pm 17.65	68.58 \pm 21.02	56.73 \pm 15.14
Cl, Litre/saat	39.06 \pm 13.29	38.12 \pm 12.64	46.72 \pm 16.07	46.72 \pm 16.07

Levobupivakain ve bupivakainin 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 sırasıyla 75 mg ve 112.5 mg dozlarında verilen %0.5 ve %0.75 levobupivakainin ortalama C_{max} ve AUC_{0-24} (Eğri Altındaki Alan) değerleri yaklaşık olarak doz ile orantılıdır. Benzer biçimde, sırasıyla 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 zirve 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 proteinlerin 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. Intravenöz uygulamadan sonra levobupivakainin dağılım hacmi 67 litredir.

Levobupivakain yaygın olarak metabolize edilmekte olup idrar ve dışkıda değişmemiş levobupivakain saptanmamıştır. [14C] levobupivakain kullanılan in vitro çalışmalar CYP3A4 izoformunun ve CYP1A2 izoformunun levobupivakainin 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.

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

Levobupivakainin farmakokinetiğinde cinsiyet farkları değerlendirilememiştir.

Pediyatrik popülasyonda levobupivakainin farmakokinetik verileri mevcut değildir.

Levobupivakainin umblikal venöz ve maternal konsantrasyonu sezaryen için, levobupivakainin epidural uygulanmasından sonra 0.252-0.303 arasındadır. Bunlar bupivakain için normal kabul edilen sınırların içindedir.

Levobupivakainin veya metabolitlerinin insan sütüyle atılması konusunda çalışma yapılmamıştır.

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

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.

Endikasyonları

Levobupivakain erişkinlerde aşağıdaki durumlar için endikedir:

Cerrahi Anestezi

Majör: Epidural (sezaryen dahil, intratekal, periferik sinir bloku)

Minör: Lokal infiltrasyon, oral, oftalmik cerrahide peribulber blok

Ağrı Tedavisi

Sürekli epidural infüzyon, postoperatif, doğum veya kronik ağrı için tek veya multipl bolus uygulama.

Sürekli epidural analjezi için levobupivakain epidural fentanil, morfin veya klonidin ile kombine olarak uygulanabilir.

Kontrendikasyonları

Chirocaine, levobupivakaine veya amid tipindeki lokal anestezi ajanlarına karşı aşırı duyarlılığı olan hastalarda kontrendikedir.

Levobupivakain intravenöz bölgesel anestezide (Bier Bloku) kontrendikedir.

Uyarılar/Önlemler

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 levobupivakain ve ropivakainin sistemik toksik etkilerinin araştırıldığı bir çalışmada sistemik toksisite açısından levobupivakainin, ropivakain ile bupivakain arasında olduğu ve eşit dozlar uygulandığında gelişen kardiyak arestin ropivakain grubunda daha resusitabil olduğu bulunmuştur.(26) Amid tipindeki bütün diğer lokal anesteziiklerde olduğu gibi, levobupivakain bölünmüş dozlarda uygulanmalıdır.

Levobupivakain, büyük dozlarda hızlı enjekte edilmemesi gerektiğinden, cerrahi anestezinin hızlı başlaması gereken acil durumlarda levobupivakain kullanılması önerilmemektedir.

Geçmişte, hamile hastalarda bupivakainin 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.

Lokal anestezipler yalnızca, ilaca bağlı toksisitenin tanısı ve tedavisinde ve bloktan kaynaklanabilecek diğer akut acil durumların tedavisinde 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 ve/veya duyarlılık sonucunda asidoz, kardiyak arrest ve muhtemelen ölüme yol açabilir.

Levobupivakain çözeltileri, obstetrik paraservikal blok anesteziğinde kullanılmamalıdır. Sözkonusu kullanımı destekleyen veriler yoktur ve ilave bir fetal bradikardi ve ölüm riski mevcuttur.

İntravasküler veya intratekal enjeksiyondan kaçınmak amacıyla, bir lokal anestezi maddenin ilk defa ve izleyen dozlarının enjeksiyonundan önce kan ve beyin omurilik sıvısı (uygulanabildiği yerde) aspirasyonu yapılmalıdır. Ancak, negatif bir aspirasyon, intravasküler veya intratekal enjeksiyon olasılığını ortadan kaldırmaz. Levobupivakain başka lokal anestezipler veya amid tipi lokal anesteziplerle yapısal olarak akraba olan başka ajanları kullanan hastalarda dikkatle kullanılmalıdır çünkü bu ilaçların toksik etkisi additif niteliktedir.

Büyük miktarda lokal anestezi gerektiren bir periferik sinir bloku yapılacağı zaman, yüksek konsantrasyonlarda levobupivakain kullanıldığında dikkatli olunmalıdır.

Lokal anesteziplerin 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 advers etkilerden kaçınmak amacıyla, etkin bir anestezi için gerekli olan en düşük dozaj kullanılmalıdır. Enjeksiyonlar, yavaş ve bölünmüş olarak, intravasküler enjeksiyondan kaçınmak için her enjeksiyondan önce ve sonra şırınga aspirasyonu yapılarak uygulanmalıdır. Sürekli kateter tekniği kullanıldığında, her enjeksiyondan önce ve enjeksiyon sırasında aspirasyon yapılmalıdır. Epidural anestezinin uygulanması sırasında başlangıçta etkisi hızlı başlayan bir lokal anestezikle test dozu uygulanması ve asıl uygulamaya geçilmeden önce hastanın merkezi sinir sistemi ve kardiyovasküler toksisite ve yanlılıkla intratekal uygulama belirtileri yönünden izlenmesi önerilmektedir. Klinik durum izin veriyorsa, test dozu için epinefrin içeren lokal anestezik çözeltilerin verilmesi göz önüne alınmalıdır çünkü epinefrinle ilgili dolaşım değişimleri, yanlılıkla yapılan intravasküler enjeksiyonun uyarıcı belirtileri olarak hizmet edebilir. Kan için yapılan aspirasyonlar negatif olsa bile intravasküler enjeksiyon olasılığı vardır.

Lokal anesteziklerin 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 anestezikler hipotansiyon, hipovolemi veya kardiyovasküler fonksiyonlarında azalma ve özellikle kalp bloğu olan hastalarda da dikkatle kullanılmalıdır.

Kardiyovasküler ve respiratuvar vital (yaşam) belirtilerin (ventilasyonun yeterliğinin) ve hastanın bilinç durumunun her lokal anestezik 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.

Levobupivakain gibi amid tipi lokal anestetikler karaciğerde metabolize edilir ve bu nedenle, sözkonusu ilaçlar, özellikle yinelenen dozlarda verildiğinde, hepatik hastalığı olan hastalarda dikkatle kullanılmalıdır. Ciddi hepatik bozukluğu olan hastalar, lokal anestetikleri normal olarak metabolize edemediğinden, toksik plazma konsantrasyonlarının gelişme riski daha büyüktür. Lokal anestetikler kardiyovasküler fonksiyonu azalmış hastalarda da dikkatle kullanılmalıdır çünkü bu ilaçların neden olduğu uzamış A-V iletimiyle ilgili fonksiyonel değişimler bu hastalar tarafından kompanse edilemeyebilir.

Epidural Anestezi

Epidural anestezi sırasında levobupivakain üç-beş mililitrelik (3-5 mL) hacimlerde, yanlışlıkla intravasküler ya da intratekal enjeksiyonun toksik belirtilerini saptamak için dozlar arasında yeterli zaman bırakarak uygulanmalıdır. Sürekli kateter teknikleri kullanıldığında, her ilave enjeksiyondan önce ve enjeksiyon sırasında şırınga aspirasyonları da yapılmalıdır. Aspirasyonlar negatif olsa bile intravasküler enjeksiyon olasılığı yine de vardır.

Epidural anestezi uygulanması sırasında başlangıçta bir test dozunun verilmesi ve tam doz verilmeden önce etkilerin izlenmesi önerilmektedir. Üç mililitrelik (3 mL) lidokain gibi kısa etkili bir amid tipi anestetik maddenin, yanlışlıkla intratekal uygulamanın saptanması amacıyla test dozu olarak verilmesi önerilmektedir. Eğer yanlışlıkla intratekal uygulama durumu söz konusu ise, birkaç dakika içinde bir subaraknoid bloğun belirtileriyle (örn. kaba etlerde uyuşma, bacaklarda parezi ve sedasyonlu hastada patella refleksinin olmayışı) anlaşılacaktır. Lokal anestetiklerin yanlışlıkla intratekal enjeksiyonu sonucunda çok yüksek düzeyde spinal anestezi, muhtemelen apne, şiddetli hipotansiyon ve bilinç kaybı meydana gelebilir. Test dozunun sonuçları negatif olsa bile bir intravasküler veya intratekal enjeksiyon olasılığı vardır. Test dozunun kendisi de sistemik toksik reaksiyon, yaygın subaraknoid blok veya kardiyovasküler etkilere neden olabilir.

Doğum

Levobupivakain dahil lokal anestezipler plasentadan hızla geçerler ve epidural blokta kullanıldıklarında farklı derecelerde maternal, fetal ve neonatal toksisiteye neden olabilirler. Toksikitenin insidansı ve derecesi uygulanan prosedüre, kullanılan ilacın tipine ve miktarına ve ilacın uygulanma tekniğine bağlıdır. Doğum yapan anne, fetus ve yenidoğandaki advers reaksiyonlar santral sinir sistemi, periferik vasküler tonüs ve kalp fonksiyonundaki değişimleri içermektedir. Obstetrik ağrıyı dindirmek için levobupivakain ile yapılan rejyonel anestezide maternal hipotansiyon, fetal bradikardi ve fetal deselerasyonlar meydana gelmiştir. Lokal anestezipler sempatik sinirleri bloke ederek vazodilatasyona neden olurlar. İntravenöz sıvıların verilmesi, hastanın bacaklarının kaldırılması ve uterusun sol tarafa deplasmanı kan basıncındaki düşmeleri önlemeye yardımcı olacaktır. Fetal kalp hızı da sürekli olarak izlenmelidir ve elektronik fetal monitörizasyon önerilmektedir.

Bupivakain ile olan deneyimlere dayanarak, kardiyotoksik olay riskindeki artış nedeniyle 7.5 mg/ml çözeltisi önerilmemektedir. Obstetrik cerrahide 7.5 mg/mL levobupivakain henüz bir deneyim bulunmamaktadır.

Gebelerde ve Emziren Annelerde Kullanımı

Gebelik Kategorisi B - Hamile kadınlarda levobupivakainin gelişmekte olan fetus üzerindeki etkilerini araştıran yeterli ve iyi kontrollü çalışmalar bulunmamaktadır. Levobupivakain hamilelikte yalnızca yararları risklere ağır bastığı durumlarda kullanılmalıdır.

Bazı lokal anestezi ilaçları anne sütüne salınmakta olduğundan, levobupivakain emziren kadınlara verilirken dikkatli olunmalıdır. Levobupivakain ve metabolitlerinin insan sütüne geçmesi konusunda bir çalışma yapılmamıştır.

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 advers olaylar: Hipotansiyon, bulantı, postoperatif ağrı, ateş, kusma, anemi, kaşıntı, ağrı, başağrısı, konstipasyon, başdönmesi, fetal distres.

Bupivakain kontrollü Faz II/III çalışmalarda bildirilen insidansı \geq %1 olan advers olaylar: Hipotansiyon, bulantı, anemi, postoperatif ağrı, kusma, sırt ağrısı, ateş, başdönmesi, fetal distres, başağrısı, geç doğum, kaşıntı, ağrı, 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.

Aşağıdaki advers olaylar levobupivakainin klinik programında birden daha fazla hastada görülmüş olup genel insidansları %1'den düşüktür ve klinik olarak anlamlı kabul edilmişlerdir;

Bir Bütün Olarak Vücut: Asteni, ödem; Kardiyovasküler Bozukluklar, Genel: Postüral hipotansiyon; Santral ve Periferik Sinir Sistemi Bozuklukları: Hipokinezi, istemsiz kas kontraksiyonu, spazm (generalize), tremor, senkop; Kalp Hızı ve Ritim Bozuklukları: Aritmi, ekstrasistoller, fibrilasyon (atriyal), kardiyak arest; Gastrointestinal Sistem Bozuklukları: İleus; Karaciğer ve Biliyer Sistem Bozuklukları: Bilirubin yükselmesi; Psikiyatrik Bozukluklar: Konfüzyon; Solunum Sistemi Bozuklukları: Apne, bronkospazm, dispne, pulmoner ödem, solunum yetmezliği; Deri ve İlgili Organlarda Bozukluklar: Terlemede artış, deri renginde değişme.

Levobupivakaine karşı görülen reaksiyonlar, diğer amid tipi lokal anesteziyelere karşı görülen reaksiyonların özelliklerine sahiptir. Etkilenebilen sistemler merkezi sinir sistemi, kardiyovasküler sistem ve solunum sistemidir.

Lokal anesteziyelere kullanımıyla ilgili advers nörolojik reaksiyonların insidansları, verilen toplam anestezi madde miktarına ve ayrıca kullanılan ilaca ve 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 anesteziye karşı duyarlılığın bir sonucu olarak meydana gelirler. Bu reaksiyonlar ürtiker, kaşıntı, eritem, anjiyonörotik 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 Etkileşmeleri

Levobupivakain, lokal anestezi veya yapısal olarak amid tipi lokal anesteziye yakın ajanlar kullanan hastalarda dikkatle kullanılmalıdır çünkü bu ilaçların toksik etkileri additif olabilir. İn vitro çalışmalar, CYP3A4 izoformu ve CYP1A2 izoformunun levobupivakain metabolizmasını sırasıyla desbütıl-levobupivakain 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 örn. ketokonazol; belirli proteaz inhibitörleri örn. ritonavir; makrolid antibiyotikler, örn. eritromisin; ve kalsiyum kanal blokerleri, örn. verapamil), CYP1A2 indüktörleri (omeprazol) ve CYP1A2 inhibitörleri (furafilin ve klaritromisin) tarafından etkilenmesi mümkündür. Levobupivakain CYP3A4 inhibitörleri ve CYP1A2 inhibitörleriyle aynı zamanda verildiğinde sistemik levobupivakain düzeyleri toksisiteye yol açacak şekilde yükselebileceğinden, dozaj ayarlamaları yapılmalıdır.

Levobupivakain meksiletin veya sınıf III antiaritmik ajanlar gibi lokal anesteziye sahip antiaritmik ilaçlar alan hastalarda dikkatle kullanılmalıdır çünkü bunların kullanımı additif etki ortaya çıkarabilir.

Dozaj ve Uygulama

Bir cerrahi prosedür sırasında epidural dozlar hastalara 375 mg'a kadar olan bölünmüş dozlar halinde uygulanmalıdır.

İntraoperatif blok ve postoperatif ağrı tedavisi için 24 saatte uygulanan maksimum doz 695 mg'dır.

Postoperatif epidural infüzyon için 24 saatte uygulanan maksimum doz 570 mg'dır.

Brakial pleksus bloku için hastalara tek bir bölünmüş enjeksiyon olarak uygulanan maksimum doz 300 mg 'dır.

Büyük hacimli lokal anestetik çözeltisinin hızlı enjeksiyonundan kaçınılmalı ve daima bölünmüş dozlar kullanılmalıdır. İstenen sonucu almak için gereken en küçük doz ve konsantrasyon kullanılmalıdır. Bir lokal anestetik maddenin dozu anestezi prosedürüne, anestezi uygulanacak alana, dokuların vaskülaritesine, bloke edilecek nöronal segmentlerin sayısına, blokun şiddetine, istenen kas gevşemesinin derecesine ve istenen anestezi süresine, bireysel toleransa ve hastanın fiziksel durumuna göre değişiklik gösterir. Yaşlılık veya kardiyovasküler fonksiyon bozukluğu, ilerlemiş karaciğer hastalığı ya da şiddetli renal disfonksiyon gibi başka kötüleştirici faktörler nedeniyle durumu kötü olan hastalarda özel bir dikkat gerekir.

Potansiyel olarak ciddi advers reaksiyonların riskini azaltmak amacıyla büyük bloklar yapmadan önce hastanın durumunu optimize edecek girişimler yapılmalı ve dozaj buna uygun olarak ayarlanmalıdır. Tam sinir blokunun indüksiyonundan önce epinefrin içeren kısa etkili lokal bir anestetik çözeltinin (3-5 mL) yeterli bir test dozu kullanılmalıdır. Epidural kateterin yerinden çıkması gibi bir durumda bu test dozu tekrarlanmalıdır. Her test dozunun uygulanmasını takiben anestezinin başlamasına yetecek kadar zaman tanınması önerilir.

Tablo 4. Levobupivakainin dozaj ve uygulama alanları.

Dozaj Önerileri				
<i>Cerrahi Anestezi</i>	% Konsantrasyon	Doz (mL)	Doz (mg)	Motor Blok
Cerrahi müdahale -Epidural uygulama	0.5-0.75	10-20	50-150	Orta Dereceli - Tam
Sezaryen -Epidural uygulama	0.5	15-30	75-150	Orta Dereceli - Tam
Periferik Sinir	0.25-0.5	1-40	Maksimum 150	Orta Dereceli - Tam
İntratekal	0.5	3	15	Orta Dereceli - Tam
Oftalmik	0.75	5-15	37.5-112.5	Orta Dereceli - Tam
Lokal İnfiltrasyon - Erişkinler	0.25	60	150	Uygulanamaz
Lokal İnfiltrasyon - Çocuklar <12 yaş	0.5	0.25-0.50 mL/kg	1.25-2.5 mg/kg	Uygulanamaz
Dental	0.5-0.75	5-10	25-75	Uygulanamaz
<i>Ağrı Tedavisi</i> ^{a,b}				
Doğum Analjezisi (epidural bolus)	0.25	10-20	25-50	Minimal – Orta Dereceli
Doğum Analjezisi (epidural infüzyon)	0.125 ^c	4-10 mL/saat	5-12.5 mg/saat	Minimal – Orta Dereceli
Postoperatif Ağrı (epidural infüzyon)	0.125 ^c 0.25	10-15 mL/saat 5-7.5 mL/saat	12.5-18.75 mg/saat 12.5-18.75 mg/saat	Minimal – Orta Dereceli
^a Ağrı tedavisinde levobupivakain epidural olarak fentanil, morfin veya klonidin ile birlikte kullanılabilir.				
^b Levobupivakainin başka ajanlarla örn. opioidlerle ağrı tedavisinde kombinasyonu durumunda levobupivakain dozunun, en düşük dozu (örn. 1.25 mg/mL) geçmemesi tercih edilir.				
^c Levobupivakain standart çözeltisinin dilüsyonu, prezervatif içermeyen %0.9' luk tuzlu su çözeltisiyle sterilite için standart hastane prosedürlerine uygun olarak yapılmalıdır.				
Tablodaki dozlar başarılı bir blok için gerekli olduğu kabul edilen dozlardır ve erişkinlerdeki kullanıma rehberlik etmelidirler. Anestezinin başlaması ve süresinde bireysel farklılıklar olmaktadır.				

Doz Aşımı

Lokal anesteziyelere bağlı akut acil durumlar genellikle lokal anesteziyelere terapötik kullanımı veya lokal anesteziyelere çözeltisinin yanlışıyla intratekal veya intravasküler enjeksiyonu sırasında karşılaşılan yüksek plazma düzeyleri ya da yüksek dermatom düzeylerine (“yüksek spinal”) bağlıdır (bkz. Advers Reaksiyonlar, Uyarılar/Önlemler). İlacın geliştirilmesi sürecinde intravasküler enjeksiyon yapıldığı şüphesi bulunan bir hastaya %0.75 levobupivakainden 19 ml (142.5 mg) verilmiş ve tiyopental ile tedavi edilen bir MSS eksitasyonu meydana gelmiştir. Anormal kardiyovasküler değişimler gözlenmemiş ve hasta sekelsiz iyileşmiştir.

Lokal Anesteziyelere Bağlı Acil Durumlar

İlk göz önüne alınması gereken nokta korunma olup, bunun için levobupivakain bölünmüş enjeksiyonlar halinde, enjeksiyonlardan önce ve sonra ve sürekli infüzyon sırasında, hastanın kardiyovasküler durumu ve solunumla ilgili vital belirtileri ve bilinç durumu dikkatle ve sürekli olarak gözlem altında tutularak verilmelidir. İlk değişiklik belirtilerinde oksijen verilmesi gerekir ve diğer önlemlere hazırlıklı olunmalıdır.

İlaç solüsyonunun yanlışıyla subaraknoid enjeksiyonuna bağlı sistemik toksik reaksiyonların ve ventilasyon azlığının ya da apnenin tedavisindeki ilk adım, hava yolunun açık olmasına ve açık kalmasına dikkat göstermek ve maskeyle derhal pozitif hava basıncı sağlayan bir sistemle %100'lük oksijen vererek etkili bir yardımcı veya kontrollü ventilasyon yaptırmaktır. Bu, eğer henüz oluşmamışsa konvülziyonları önleyebilir.

Gerekli olduğunda, konvülziyonları kontrol altına almak için ilaçlar kullanılır. İntravenöz barbitüratlar, anti-konvülzan ajanlar veya kas gevşeticiler yalnızca bu ilaçların kullanımında deneyimli olan kişilerce uygulanmalıdır. Ventilasyonla ilgili önlemlerin alınmasından hemen sonra dolaşımın yeterli olup olmadığı değerlendirilmelidir. Dolaşım depresyonunu önlemeye yönelik destekleyici tedavi için intravenöz sıvıların verilmesi gerekebilir ve uygunsuz klinik duruma göre bir vazopresör ajan (miyokardın kontraksiyon gücünü artırmak için efedrin veya epinefrin) vermek gerekebilir.

Eğer hava yollarının açık kalmasında güçlükle karşılaşırsa veya uzun süreli ventilasyon desteği (yardımlı veya kontrollü ventilasyon) endike ise başlangıçta maskeyle verilen oksijeni takiben endotrakeal intübasyon ve klinisyenin aşına olduğu ilaçların ve tekniklerin uygulanması endike olabilir.

Termdeki gebe kadınların sırtüstü yatar pozisyonda olmaları tehlikelidir çünkü gravid uterus aortokaval kompresyona neden olabilir. Bu nedenle, rejyonel bloku takiben oluşan sistemik toksisite, maternal hipotansiyon veya fetal bradikardi tedavisi sırasında gebe kadın mümkünse sol lateral dekübitüs pozisyonunda tutulmalı veya uterusun büyük damarlara baskı yapması manüel olarak önlenmelidir. Obstetrik hastaların resüsitasyonu gebe olmayan hastalardan daha uzun sürebilir ve kapalı kalp kompresyonu etkisiz olabilir. Fetüsün hızla doğurtulması resüsitasyon çabalarına yanıt alınmasını kolaylaştırabilir.

2.8. OPIOİDLER

Opioid reseptörlerin keşfedilmesiyle birlikte ağrı tedavisinde yeni ufuklar ortaya çıkmıştır. Opioidler, yüzyıllardır anksieteyi yatıştırmak ve analjezi sağlamak amacıyla kullanılmışlardır.

Sınıflandırma

Opioidler; genellikle doğal, yarı sentetik ve sentetik olarak sınıflandırılırlar. (27,28)

Doğal opioidler

- Fenantren türevleri: Morfin, Kodein, Tebain
- Benzilzokinolin türevleri: Papaverin
- Yarı sentetik opioidler: Eroin, Dihidromorphone / morphinone, Tebain türevleri (etorfin)

Sentetik opioidler

- Morfinan türevleri (levorphanol)
- Difetilpropilamin veya metadon türevleri (metadon, d-propoksifen)
- Benzomorfan türevleri (pentazosin, fenazosin)
- Fenilpiperidin türevleri (fentanil, sufentanil, meperidin)

Doğal opioidler: Afyon, papaver somniferum (haşhaş) bitkisinin kurutulmuş öz suyudur. Doğal opioidler afyondan elde edilir ve iki kimyasal gruba ayrılır: 1 - Fenantren türevleri (morfin ve kodein), 2 - Benzilzokinolin türevleri (papaverin).

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

Sentetik opioidler: Bu gruptaki ajanların çoğu analjezi ve anestezi için iv olarak kullanılır, anestezide yalnız fenilpiperidin türevleri önemli bir rol oynar.

Etki Mekanizmaları

Opioidlerin etki mekanizması yapıları, etki yerleri ve endojen SSS (santral sinir sistemi) peptidleri ile etkileşmeleriyle açıklanır.

Opioidlerin prototipi morfindir. Morfin opioidlerin çoğunun ana karakteristik yapılarını içerir. Aynı zamanda fenilpiperidin yapısını da ihtiva eder.

Etki yerleri: Opioid reseptörleri

Opioid reseptörleri 1973'de tanımlanmıştır. Bir kaç yıl sonra da endojen opioidler bulunmuştur. Bu güne kadar 4 tip reseptör kanıtlanmıştır. Bunlar : mü (μ), kappa (κ), sigma (σ) ve delta (δ) reseptörleridir. Opioidler kendilerine özgü reseptörlere bağlanarak etkilerini gösterirler.

Mü (μ) reseptörleri: Spesifik agonisti morfindir. Morfinle uyarılır ve morfinin oluşturduğu supraspinal analjeziden sorumludur. Ayrıca solunum depresyonu, öfori ve fiziksel bağımlılık oluşmasına katkıda bulunurlar.

Kappa (κ) reseptörleri: Spesifik agonistleri ketosiklazosin ve türevleri ile nalorfin ve pentazosindir. Spinal analjezi, miosis ve sedasyondan sorumludur.

Sigma (σ) reseptörleri: Spesifik agonisti; SKF 10.047 adı verilen opioiddir. Agonistleri disfori ve halüsinasyona neden olur. Ayrıca solunum ve vazomotor merkezi stimüle eder.

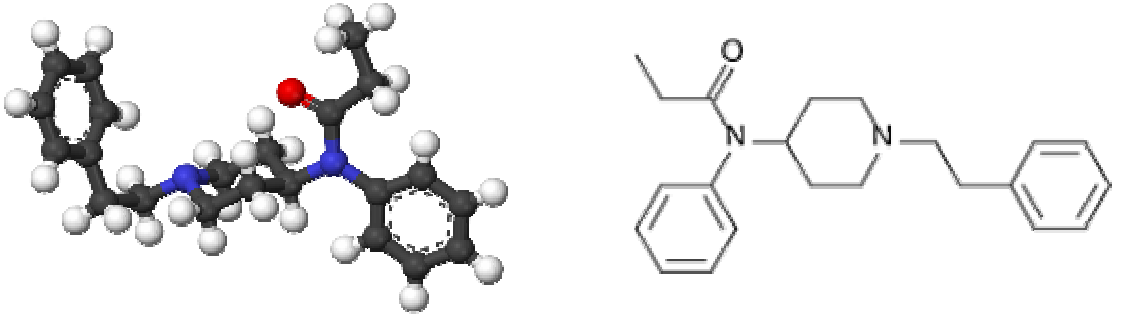
Delta (δ) reseptörleri: Spesifik agonisti β -endorfin ve enkefalinlerdir. Görevi kesin olarak bilinmemektedir. Motor entegrasyon ve idrar fonksiyonunda etkili olabilir.

Opioid reseptörleri SSS'ndeki birçok bölgede bulunur. Gri madde, beyaz maddeden daha fazla reseptör içerir. SSS'de buldukları yerler: Serebral korteks, hipotalamus, talamus, orta beyin, ekstrapiramidal alan, substantia gelatinosa ve sempatik pregangliyonik sinirlerdir. En yüksek konsantrasyonda buldukları yerler ağrı ile ilgili yapılar ve yollardır.

Bazı ilaçlar bu reseptörler üzerinde farklı etkiler yapabilir. Bunlar reseptörün türüne göre agonistik veya parsiyel agonistik etki gösterebilirler. Bu tür ilaçlara agonistik - antagonistik opioidler adı verilir (parsiyel antagonist nalorfin, nalbufin gibi). Morfin bilinen tüm reseptörler üzerinde agonist etki yapar. Naloksan ise tüm reseptörleri bloke eder, naloksanın etkisi reseptörün türüne göre farklı derecelerde olur. Naloksanın antagonist etkisine en duyarlı reseptör μ reseptörüdür.

2.9. FENTANİL

Fentanil, ilk olarak 1950'lerin sonunda Belçika'da bulunan Janssen Pharmaceutica tarafından sentez edilmiş, morfinden sekiz kez daha güçlü olan bir opioid analjeziktir. Fentanil, Sublimaze ticari adı altında bir intravenöz anestetik olarak 1960'larda tıbbi çalışmalarda kullanılmaya başlamıştır. (28,29)



Şekil 12: Fentanil molekülü.

Terapötik dozlarda esas etkisi analjezi ve sedasyondur. Narkotik analjeziklerle birlikte olan alveolar ventilasyon ve solunum hızında değişiklik, analjezik etkisinden daha uzun olabilir. Yüksek dozlarda apne yapabilir. Fentanil, kardiyak stabiliteyi korur ve daha yüksek dozlarda stres ilişkili hormonal değişiklikleri azaltır.

1,7 dakikada dağılım, 13 dakikada yeniden dağılım süresi ve 219 dakika yarılanma ömrü ile üç-kompartman modeli olarak tanımlanır. Fentanil yüksek derecede lipid çözüdür olduğundan etkisi hızlı başlar, hızla kan beyin bariyerini geçer ve 30 sn.de etkisini gösterir. Ancak maksimum analjezik ve respiratuar depresan etkisi birkaç dakika içinde gözlenmeyebilir. Etki süresi morfinden iki-üç kat daha kısadır (30-60dakika). Etki süresinin kısa olmasının nedeni beyinden redistribüsyon olayı ile elimine edilmesidir. Respiratuar depresyon süresi, analjezik etkisinden daha uzun olabilir. Morfine göre 40 kat daha fazla lipid çözünlüğü gösterir. Bu da santral sinir sistemine çok daha kolay geçişini ve aynı dozda 100 kat daha güçlü analjezik etki yapmasını sağlar. 0.1 mg/kg morfin dozuna karşılık, 0.001 mg/kg fentanil eşit analjezik etki oluşturur.

Fentanil genelde opioid μ reseptörleriyle etkileşir. Bu μ bağlayan yerler insan beyni, spinal kord ve diğer dokularda farklı olarak dağılırlar. Esas farmakolojik etkisi santral sinir sistemi üzerinedir. Güvenlik aralığı geniş olduğu ve hemodinamik stabilite üzerinde yararlı etkilerinden dolayı pediatrik anestezide sık olarak kullanılmaktadır.

2.10. YENİDOĞANIN DEĞERLENDİRİLMESİ.

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

Amerikalı anesteziyolog Dr. Virginia APGAR (1909-1974) katıldığı binlerce doğumda yenidoğanların çok fazla incelenmeden hemen bebek hemşiresine verilmesinin sakıncalı olduğu sonucuna varmıştı. Dr.Apgar'a göre yeni doğanlar oldukça kritik olan hayatlarının bu ilk dakikalarında doğuma katılan ekip tarafından dikkatli bir şekilde değerlendirilmeli ve bebeğin durumunun tehlikede olabileceğini düşündüren belirtiler incelenmelidir. Dr. Apgar bu incelemenin organize bir sistem içinde yapılmasını ve değerlendirmenin standart olmasını düşlemekteydi. Bu amaçla geliştirdiği skorumu sistemini 1952 yılında dünyaya tanıttı. Bu skorumu bugün hala kullanılmaktadır. (30,31)

Tablo 5. APGAR skortlama sistemi.

	Belirti	0 Puan	1 Puan	2 Puan	
A	Activity	Kas Tonusu	Gevşek	Kollar ve bacaklar öne doğru bükülü	Aktif hareketli
P	Pulse	Kalp Hızı	Yok	Dakikada 100 atımın altında	Dakikada 100 atımın üstünde
G	Grimace	Uyarılara cevap	Yok	Buruna kateter sokulunca yüzünü buruşturma	Buruna kateter sokulunca öksürme ağlama
A	Appearance	Cilt rengi	Soluk, mor	Vücut pembe, kol ve bacaklar mor	Tüm vücut pembe
R	Respiration	Solunum	Yok	Yavaş ve düzensiz solunum, cılız sesli ağlama	Düzenli soluk alıp verme, kuvvetli ağlama

APGAR skortlama sistemi doğuma katılan çocuk doktorunun bebeğin doğum anındaki fiziksel durumunu standardize bir şekilde değerlendirmesine olanak tanır. Apgar skortlaması birinci ve beşinci dakikalarda olmak üzere 2 kere yapılır. Bazı merkezlerde 10. dakikada da yapılmaktadır. APGAR skortlamasında bebeğin kas gerginliği, kalp atım hızı, ağrılı uyaranlara verdiği cevap, cilt rengi ve solunum sayısı 0 ile 2 arasında puanlandırılır.

Buna göre skor

7-10 arasında ise bebek normaldir

4-6 arasındaki bebekler basit birkaç solunum desteği ile bu ilk dönemlerini sorunsuz atlattıkları.

0-3 arasındaki bebekler ise acil müdahale ve canlandırma gereksinimi duyarlar

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız; Sağlık Bakanlığı İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğine başvuran, doğum eylemi başlamış, vajinal doğum planlanan, servikal dilatasyonu 3-6 cm olan ASA-I, 60 gebede yapıldı. Çalışma öncesi hastane etik kurulunun onayı alındı. Çalışmaya alınan tüm gebeler çalışma hakkında bilgilendirildi, epidural analjezi hakkında detaylı bilgi verildi ve yazılı onayları alındı. Gebeler hasta kontrollü analjezi cihazı hakkında bilgilendirildi.

Miadında (36-42 gebelik haftasında) olmayan, baş prezentasyonda olmayan ve çoğul gebelikler çalışma dışı bırakıldı. Aktif travayda, servikal dilatasyonu 3-6 cm, servikal efasmanı %50-70 arasında olan gebelere VAS 2-3 iken işlem hazırlığına başlandı.

İğne giriş yerinde enfeksiyon, sepsis (titreme ve üşüme ile ateş, hipotansiyon), ciddi koagülopati (koagülasyon faktörlerinin uzun süre az olması ve trombositlerin 100.000 mm^3 'den az olması), düzeltilmemiş hipovolemi (hipotansiyon ile birlikte devam eden kanama) durumlarında hastalar çalışmadan çıkarıldı.

Epidural kateter takılmadan önce noninvaziv arter basıçları, kalp tepe atımları, oksijen saturasyonları monitorize edildi. Solunum sayıları kaydedildi. Fetal kalp atımları, uterus kontraksiyonları, doğum eylemi boyunca kardiyotokograf ile izlendi. Epidural analjezi uygulanmadan önce el sırtından 20 G iv kanül ile damar yolu açılarak 10 ml/kg izotonik NaCl solüsyonu 30 dk içinde verildi.

Epidural uygulama oturur pozisyonda, gerekli asepsi ve antisepsi kurallarına uygun olarak yapıldı. Uygun antiseptik solusyon ile temizlik yapıldıktan sonra L₂-L₃/L₃-L₄ aralığı hizasında cilt, cilt altına %2'lik 3 ml lidokain verilerek infiltrasyon anestezisi uygulandı. Epidural mesafeye median yaklaşım ve direnç kaybı yöntemi kullanılarak 18 G toughy iğnesi ile ulaşıldı. Epidural katater kranial yönde ilerletildi. Aspirasyonda kan veya BOS gelmediği görülerek epidural mesafede 3-4 cm kalacak şekilde tesbit edildi. Kataterin cilt dışında kalan bölümü sırttan omuza kadar tespit edildi. Epidural katetere hasta kontrollü analjezi (HKA) cihazı bağlandı. Gebeler 30 derece baş yukarı ve sol lateral pozisyonda yatırıldı. 40 mg. %2'lik lidokain içeren 3 ml. test dozu kataterden verildi. Bu işlemten sonra 5 dakika beklendi ve hastada motor blok olmadığı gözlemlendikten sonra işleme devam edildi.

Gebeler rastgele iki gruba ayrıldı. Grup B (n:30); % 0.25 konsantarasyonda 10 ml bupivakain ve 50 µg fentanil epidural kateterden bolus verildi, idamesinde %0,125 bupivakain ve 1µg/ml fentanil içeren infüzyon solusyonları hazırlandı. Gebelere VAS değerleri 3 olduğunda bu solüsyondan bolus doz: 5 ml, bazal hız: 10 ml/saat, cihazın kilitli kalma süresi 15 dk ve 4 saat içinde infüze edilecek toplam maksimum ilaç miktarı 80 ml olarak ayarlandı.

Grup L (n:30); % 0.25 konsantarasyonda 10 ml levobupivakain ve 50 µg fentanil epidural kateterden bolus verildi, idamesinde %0,125 levobupivakain ve 1µg/ml fentanil içeren infüzyon solusyonları hazırlandı. Gebelere VAS değerleri 3 olduğunda bu solüsyondan bolus doz: 5 ml, bazal hız: 10 ml/saat, cihazın kilitli kalma süresi 15 dk ve 4 saat içinde infüze edilecek toplam maksimum ilaç miktarı 80 ml olarak ayarlandı.

Fetal kalp hızı devamlı monitorizasyonu yapıldı.

Analjezi başladıktan sonra anne kalp tepe atımı (KTA), sistolik arter basıncı (SAB), diastolik arter basıncı (DAB), solunum sayısı, fetal kalp atımı, VAS (visuel analog score), motor blok düzeyi, sensoryel blok seviyesi, başlangıç, 5, 10, 15, 30, 45, 60 dk daha sonra her yarım saatte bir doğum bitimine kadar kaydedildi.

Kan basıncında %20 düşüş veya sistolik arter basıncının 90 mm/Hg olması hipotansiyon olarak değerlendirildi. Gerekli görüldüğünde efedrin 5 mg/ml iv yapılması kararlaştırıldı.

VAS: Çizginin sol tarafı hiç ağrısızlığı (0 puan), sağ taraf da dayanılmaz ağrıyı gösteren (10 puan) 10 puanlı yatay çizgi üzerinde işaretli skala kullanıldı. Hastaya ağrısını bu çizgi üzerinde göstermesi istendi. VAS değeri 3 ve 3'ten küçük olanlarda etkili analjezi sağlandığı kabul edildi.

Duyusal blok seviyeleri "pinprik"(iğne ucu batırma) yöntemi ile tesbit edildi. L₁-S₅ arasındaki dermatomlarında uyuşma ve hipoaljezi olması durumunda alt ekstremitede duyusal blok oluştuğu kabul edildi.

Motor blok düzeyi için Bromage Skalası kullanıldı.

Bromage Skalası:

0: Blok yok.

1: Ayak fleksiyonu mevcut, diz fleksiyonu var veya yok.

2: Diz fleksiyonu yok, ayak fleksiyonu minimal.

3: Bacak ve ayak hiçbir hareketi yapamıyor (tam paralizi).

Bromage skalasına göre 0 motor blok yok, 1-3 ise motor blok var olarak kabul edildi.

Doğum şekli normal doğum, yardımcı doğum (forseps ve vakum) veya sezeryan olarak kaydedildi.

Serviksin 3-4 cm'den 10 cm'e açılıncaya kadar geçen süresi birinci evre, tam açıklıktan bebeğin doğumuna kadar geçen süre ikinci evre, bebeğin doğumundan plasentanın çıkışına kadar geçen süre üçüncü evre olarak kaydedildi.

Doğum sonrası, hasta kontrollü analjezi cihazından hastanın ilaç istek miktarı ve kullanılan ilaç miktarı, toplam ilaç miktarı kaydedildi. Ek analjezik ihtiyaçları, yan etkileri ve hasta memnuniyetleri takip edildi.

Yan etkiler (bulantı-kusma, kaşıntı, hipotansiyon, titreme, vb), doğum süreleri, fetal kalp atım hızları, 1. ve 5. dakika Apgar skorları kaydedildi.

Epidural kateter doğumdan sonra çekildi. Analjezi isteyen hastalarda kateterden HKA uygulanmaya devam edildi.

Kateter çekildikten sonra hastalara memnuniyetleri soruldu. Evet ya da hayır olarak değerlendirildi.

İstatistiksel İncelemeler

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package For Social Sciences for Windows 16.0) programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (Ortalama, Standart Sapma) yanısıra niceliksel verilerin karşılaştırılmasında normal dağılım gösteren parametrelerde t Student testi; normal dağılım göstermeyen parametrelerde ise Mann Whitney U testi kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Ki-Kare Testi ve Fisher's exact ki kare testi kullanıldı. Sonuçlar % 95'lik güven aralığında anlamlılık $p < 0,05$ düzeyinde değerlendirildi.

4. BULGULAR:

Bupivakain kullanılan grup Grup B, Levobupivakain kullanılan grup Grup L olarak adlandırıldı.

Gruplar arasında demografik verileri arasında fark bulunmadı. (Tablo-6) ($p>0,05$)

Tablo 6. Demografik veriler (Ortalama \pm SD)

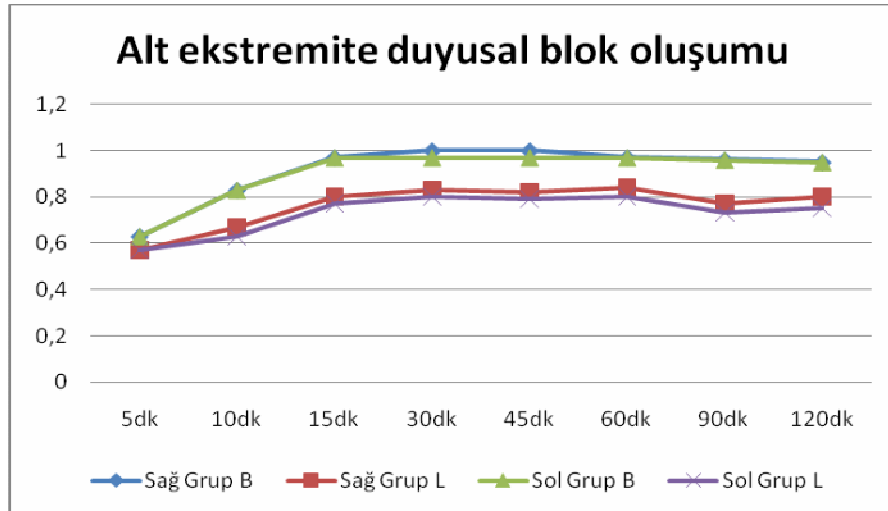
	Grup B (n=30)	Grup L (n=30)	P
Yaş	27,56 \pm 5,391	26,63 \pm 4,499	0,565
Boy	161,31 \pm 4,629	163,31 \pm 6,047	0,271
Gebelik Öncesi Kilo	57,06 \pm 7,690	59,32 \pm 6,937	0,154
Gebelik Sonrası Kilo	71,69 \pm 8,187	73,82 \pm 6,987	0,324
Gebelik Sayısı	1,69 \pm 1,014	1,84 \pm 0,958	0,134
Gebelik Yaşı (hafta)	38,69 \pm 1,448	39,21 \pm 1,512	0,616

Hastalarda oluşan duyuşal blok ve motor blok düzeyleri her iki ekstremite için ayrı ayrı değerlendirildi.

Tablo 7. Duyusal Blok Oluşumu

	Grup B		Grup L		P	
	Ortalama	Standart Sapma	Ortalama	Standart Sapma		
Sağ	5dk	0,63	0,49	0,57	0,50	0,601
	10dk	0,83	0,38	0,67	0,48	0,139
	15dk	0,97	0,18	0,80	0,41	0,046*
	30dk	1,00	0,00	0,83	0,38	0,021*
	45dk	1,00	0,00	0,82	0,39	0,016*
	60dk	0,97	0,19	0,84	0,37	0,116
	90dk	0,96	0,19	0,77	0,43	0,046*
	120dk	0,95	0,22	0,80	0,41	0,141
Sol	5dk	0,63	0,49	0,57	0,50	0,601
	10dk	0,83	0,38	0,63	0,49	0,082
	15dk	0,97	0,18	0,77	0,43	0,024*
	30dk	0,97	0,18	0,80	0,41	0,046*
	45dk	0,97	0,18	0,79	0,42	0,036
	60dk	0,97	0,19	0,80	0,41	0,056
	90dk	0,96	0,19	0,73	0,46	0,020*
	120dk	0,95	0,22	0,75	0,44	0,070

* $p < 0,05$ gruplar arası



Şekil 13: Alt ekstremite duyuşsal blok oluşumu.

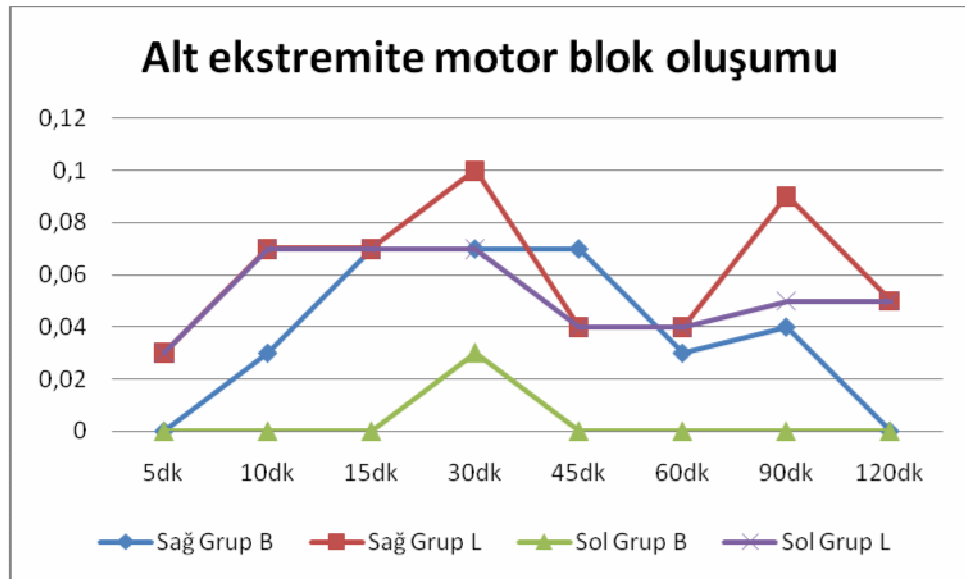
Duyusal blok oluşumlarında 15, 30, 45 ve 90'inci dakikalarda sağ alt ekstremitede gruplar arasında fark bulundu. ($p < 0,05$) (Tablo-7).

Sol alt ekstremitede 15, 30, 45 ve 90'inci dakikalarda duyusal blok oluşumu gruplar arasında fark bulundu. ($p < 0,05$)(Tablo-7)

Motor blok açısından her iki ekstremitede tım zamanlar arasında fark bulunmadı. ($p > 0,05$) (Tablo-8)(şekil 14)

Tablo 8. Motor Blok Oluşumu

	Grup B		Grup L		P	
	Ortalama	Standart Sapma	Ortalama	Standart Sapma		
Sağ	5dk	0,00	0,00	0,03	0,18	0,317
	10dk	0,03	0,18	0,07	0,25	0,557
	15dk	0,07	0,25	0,07	0,25	1,000
	30dk	0,07	0,25	0,10	0,30	0,643
	45dk	0,07	0,25	0,04	0,19	0,598
	60dk	0,03	0,19	0,04	0,20	0,916
	90dk	0,04	0,19	0,09	0,29	0,439
	120dk	0,00	0,00	0,05	0,22	0,306
Sol	5dk	0,00	0,00	0,03	0,18	0,317
	10dk	0,00	0,00	0,07	0,25	0,154
	15dk	0,00	0,00	0,07	0,25	0,154
	30dk	0,03	0,18	0,07	0,25	0,557
	45dk	0,00	0,00	0,04	0,19	0,301
	60dk	0,00	0,00	0,04	0,20	0,281
	90dk	0,00	0,00	0,05	0,21	0,268
	120dk	0,00	0,00	0,05	0,22	0,306



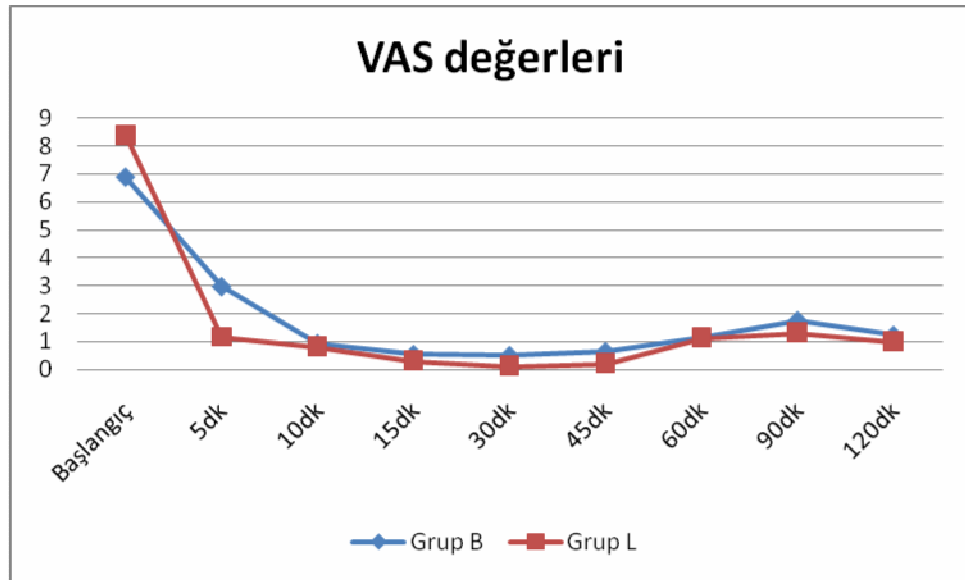
Şekil 14: Alt ekstremite motor blok oluşumu.

VAS değerleri karşılaştırıldığında 5.dakika VAS değeri Grup L de anlamlı bir şekilde daha dūřuk bulundu.($p<0,05$) Dięer zamanlar benzerdi.(Tablo-9)

Tablo 9. VAS Değerleri

Süre	Grup B		Grup L		P
	Ortalama	Standart Sapma	Ortalama	Standart Sapma	
Başlangıç	6,875	3,083	8,385	2,021	0,066
5dk	2,964	3,226	1,154	2,167	0,008*
10dk	0,929	1,720	0,815	1,777	0,947
15dk	0,536	1,138	0,296	0,775	0,475
30dk	0,500	1,232	0,111	0,424	0,217
45dk	0,643	1,367	0,200	0,816	0,105
60dk	1,143	1,976	1,136	1,807	0,823
90dk	1,750	2,436	1,300	2,130	0,456
120dk	1,222	2,102	1,000	2,121	0,571

* $p<0,05$ gruplar arası



şekil 15: Gruplar arasında VAS değerlerinin karşılaştırılması.

Doğum sürecinde obstetrisyen tarafından yapılan muayene sonucunda elde edilen dilatasyon, kontraksiyon süresi ve silinme gibi travay bulguları arasında gruplar arasında fark bulunmadı. ($p>0,05$) (Tablo-10)

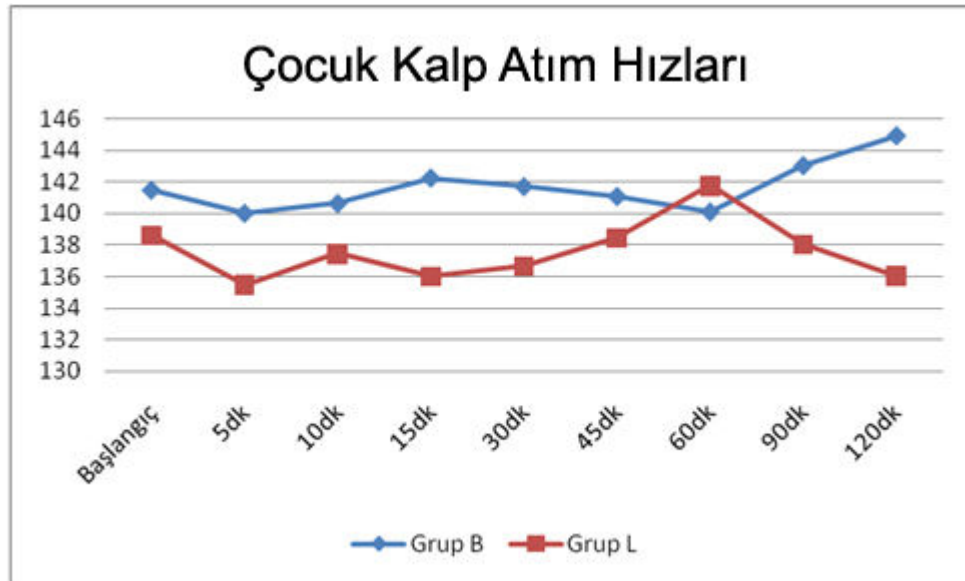
Tablo 10. Travay bilgileri

	Süre	Grup B		Grup L		P
		Ortalama	Standart Sapma	Ortalama	Standart Sapma	
Dilatasyon (cm)	Başlangıç	3,567	0,504	3,964	1,071	0,073
	5dk	3,966	0,865	4,393	1,257	0,143
	10dk	4,483	1,153	4,786	1,475	0,390
	15dk	4,897	1,319	4,964	1,478	0,856
	30dk	5,379	1,590	5,464	1,644	0,843
	45dk	6,034	1,918	6,111	1,928	0,882
	60dk	6,429	2,150	6,240	1,739	0,729
	90dk	6,741	2,011	6,545	1,845	0,727
	120dk	7,045	2,299	7,000	2,000	0,948
Kontraksiyon (kontr./dk)	Başlangıç	6,840	4,089	5,000	2,537	0,064
	5dk	6,000	3,833	4,750	2,327	0,180
	10dk	4,740	2,990	4,435	2,555	0,707
	15dk	4,520	3,084	4,348	2,551	0,835
	30dk	4,060	3,008	3,783	2,295	0,723
	45dk	3,900	2,894	4,391	4,109	0,632
	60dk	3,620	2,956	3,762	2,773	0,868
	90dk	3,000	1,818	3,250	2,144	0,685
	120dk	3,053	1,957	3,233	2,290	0,806
Silinme (%)	Başlangıç	58,750	13,583	59,852	18,413	0,801
	5dk	61,852	14,152	64,444	15,021	0,517
	10dk	65,926	13,085	67,037	15,644	0,778
	15dk	70,185	13,901	68,889	15,275	0,746
	30dk	72,222	13,681	70,357	14,525	0,626
	45dk	78,519	12,995	73,704	17,353	0,254
	60dk	81,346	13,752	75,600	15,297	0,164
	90dk	78,800	20,067	78,182	12,587	0,902
	120dk	83,000	14,455	81,111	12,783	0,674

Doğum travayı sırasında kaydedilen çocuk kalp atım sayıları karşılaştırıldığında gruplar arasında fark bulunmadı. ($p>0,05$) (Tablo-11)

Tablo 11. Çocuk Kalp Atımı (atım/dk.)

	Grup B		Grup L		P
	Ortalama	Standart Sapma	Ortalama	Standart Sapma	
Başlangıç	141,48	8,126	138,63	15,214	0,417
5dk	140,00	11,835	135,48	17,557	0,278
10dk	140,63	10,846	137,46	21,080	0,496
15dk	142,25	8,145	136,04	21,811	0,182
30dk	141,70	6,661	136,69	16,555	0,161
45dk	141,08	7,717	138,46	14,384	0,431
60dk	140,09	12,395	141,78	16,161	0,692
90dk	143,04	8,488	138,05	17,948	0,238
120dk	144,94	7,965	136,05	19,315	0,078

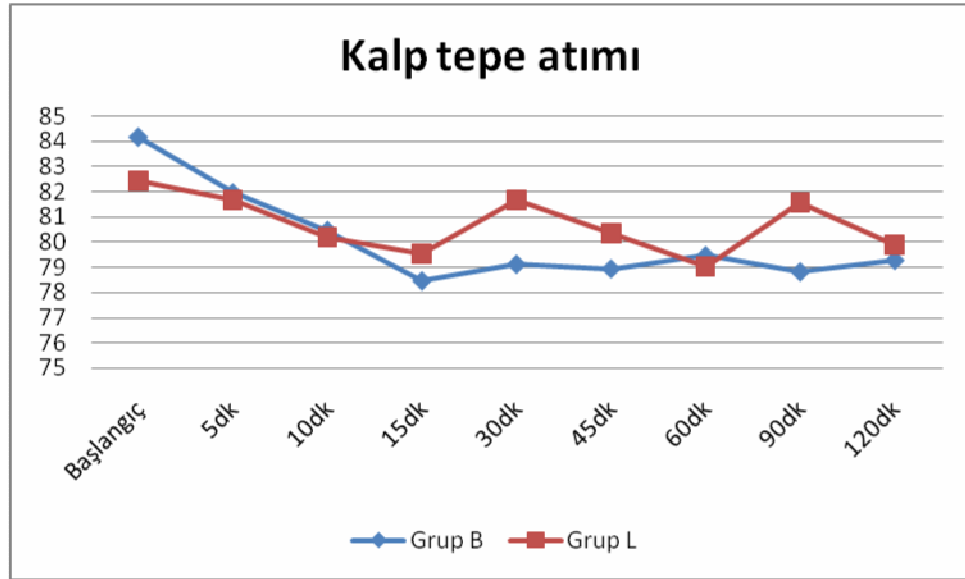


Şekil 16: Gruplar arasında çocuk kalp atım hızları karşılaştırması.

Gebelerin doğum süresince kalp tepe atımları tespit edildi. Gruplar arasında anlamlı fark bulunmadı. ($p>0,05$) (Tablo-12)

Tablo 12. Kalp tepe atımı (atım/dk)

	Grup B		Grup L		P
	Ortalama	Standart Sapma	Ortalama	Standart Sapma	
Başlangıç	84,18	11,732	82,44	14,635	0,629
5dk	81,97	12,743	81,66	13,748	0,928
10dk	80,48	12,769	80,21	10,336	0,931
15dk	78,48	10,943	79,55	9,694	0,695
30dk	79,14	11,351	81,67	12,141	0,412
45dk	78,96	12,267	80,37	13,045	0,682
60dk	79,48	11,901	79,04	11,515	0,896
90dk	78,84	11,575	81,57	15,058	0,491
120dk	79,30	9,636	79,90	16,818	0,891

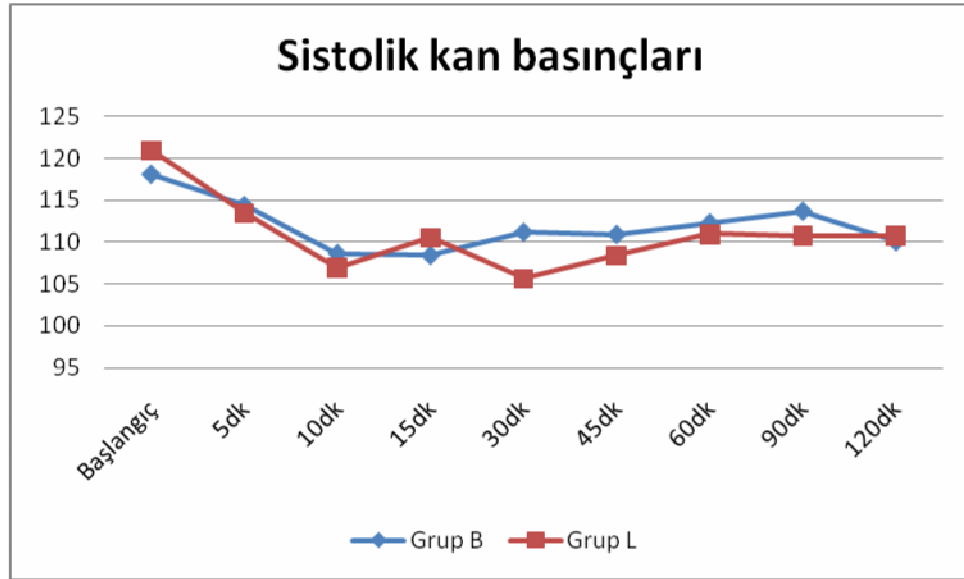


Şekil 17: Grupların kalp tepe atımları ortalamalarının karşılaştırılması.

Grup B ve Grup L arasında sistolik kan basınçları arasında fark saptanmadı. ($p>0,05$) (Tablo-13)

Tablo 13. Sistolik Kan Basıncı (mmHg)

	Grup B		Grup L		P
	Ortalama	Standart Sapma	Ortalama	Standart Sapma	
Başlangıç	118,11	16,480	120,93	14,327	0,497
5dk	114,40	17,762	113,45	11,233	0,807
10dk	108,69	11,610	106,93	11,796	0,569
15dk	108,48	11,128	110,48	14,872	0,564
30dk	111,24	15,242	105,63	12,729	0,130
45dk	110,96	11,549	108,37	13,973	0,456
60dk	112,33	10,838	110,92	11,784	0,657
90dk	113,72	9,977	110,73	12,353	0,363
120dk	110,10	11,580	110,75	11,951	0,862

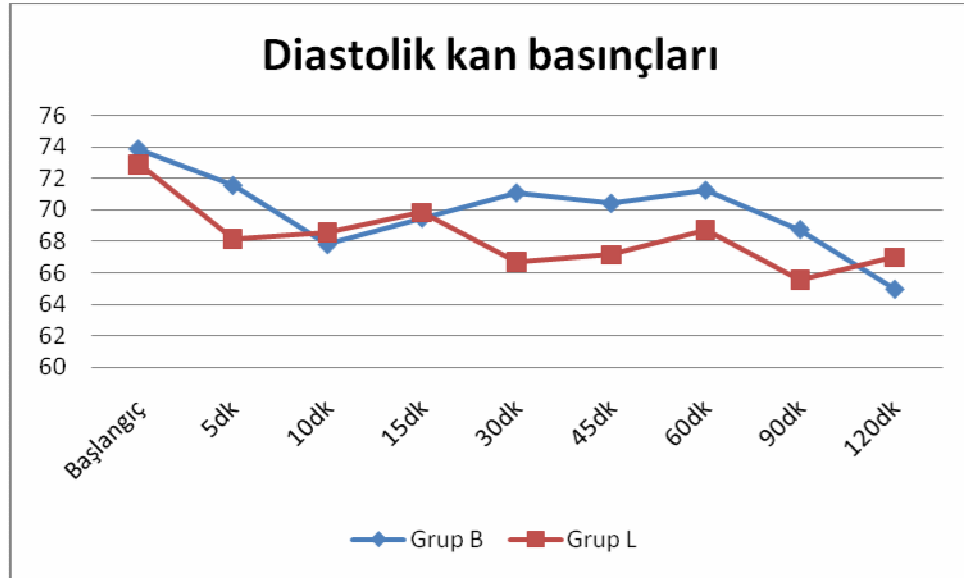


Şekil 18: Grupların sistolik kan basınçları ortalamalarının karşılaştırılması.

Diastolik kan basınçları gruplar arasında benzer bulundu. ($p>0,05$)(Tablo-14)

Tablo 14. Diastolik kan basınçları (mmHg)

	Grup B		Grup L		P
	Ortalama	Standart Sapma	Ortalama	Standart Sapma	
Başlangıç	73,89	10,871	72,93	11,608	0,750
5dk	71,57	12,167	68,17	8,775	0,223
10dk	67,79	10,259	68,59	8,629	0,751
15dk	69,48	11,221	69,86	9,709	0,891
30dk	71,10	10,182	66,70	11,496	0,125
45dk	70,43	10,258	67,15	9,630	0,227
60dk	71,26	8,587	68,75	10,580	0,355
90dk	68,76	10,220	65,55	9,922	0,281
120dk	64,95	11,772	67,00	8,491	0,531



Şekil 19: Grupların diastolik kan basınçları ortalamalarının karşılaştırılması.

Kullanılan ilaçlara bağlı oluşabilecek kaşıntı, sedasyon, bulantı, kusma, hipotansiyon, titreme ve sırt ağrısı gibi yan etkiler karşılaştırıldığında gruplar arasında fark bulunmadı. (Tablo-15)

Tablo 15. Yan etkiler

Yan Etki		Grup B		Grup L		P
		n	%	n	%	
Kaşıntı	Var	1	3,45	0	0,00	0,236
	Yok	29		30		
Sedasyon	Var	0	0,00	0	0,00	
	Yok	30		30		
Bulantı	Var	5	20,00	6	25,00	0,739
	Yok	25		24		
Kusma	Var	4	15,38	4	15,38	1
	Yok	26		26		
Hipotansiyon	Var	1	3,45	3	11,11	0,29
	Yok	29		27		
Titreme	Var	4	15,38	5	20,00	0,717
	Yok	26		25		
Sırt Ağrısı	Var	3	11,11	2	7,14	0,639
	Yok	27		28		

Doğum eyleminde kullanılan toplam lokal anestezi ilaç miktarları ile uygulanan hasta kontrollü analjezi cihazlarından belirlenen hastaların istedikleri ve cihaz tarafından sunulan ilaç doz sayıları arasında gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmadı. ($p>0,05$) (Tablo-16)

Tablo 16. Kullanılan ilaç dozları

	ilaç	Grup B		Grup L		P
		Ortalama	Standart Sapma	Ortalama	Standart Sapma	
Toplam miktarı		80,39	46,75	40,77	39,96	0,137
İstenen doz		1003,96	1915,43	332,93	800,42	0,148
Sunulan doz		5,96	4,71	4,07	2,40	0,117

Doğumun evreleri ve epidural kateter uygulamasından doğuma kadar geçen süreler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı.($p>0,05$) (Tablo-17)

Epidural kateter takıldıktan sonra yapılan ilk bolus dozdan sonra hastanın VAS değerinin 3 ün üzerine çıkması ve hasta kontrollü analjeziye başlanmasına kadar geçen süreler ile ilgili gruplar arasında fark bulunmadı. ($p>0,05$)(Tablo-17)

Tablo 17. Doğum evreleri ve ilk doz analjezi süresi.

	Grup B		Grup L		P
	Ortalama	Standart Sapma	Ortalama	Standart Sapma	
Birinci evre	403,75	194,753	307,05	207,115	0,110
İkinci evre	30,77	19,478	30,74	18,570	0,996
Üçüncü evre	10,88	7,157	11,22	7,186	0,872
EDS*	196,67	131,814	162,48	99,716	0,313
İlk doz süresi	65,74	27,694	84,09	58,729	0,201

* EDS: Epidural kateter uygulamasından doğuma kadar geçen süre.

Hastalara epidural kateter uygulandıktan sonraki dönem için VAS kullanılarak ağrı şiddetleri değerlendirildi. Buna göre gruplar arasında epidural kateter uygulama öncesi, doğumun birinci evresi, doğumun ikinci evresi, epizyotomi açılırken, baş çıkımdayken ve plasenta çıkımdayken ölçülen VAS değerleri benzer bulundu. ($p>0,05$)(Tablo-18)

Tablo 18. Doğum evrelerine göre genel VAS değerlendirmesi.

	Grup B		Grup L		P
	Ortalama	Standart Sapma	Ortalama	Standart Sapma	
Epidural öncesi	7,53	2,625	8,33	2,033	0,294
Birinci evre	0,62	0,805	0,38	1,161	0,444
İkinci evre	0,50	0,827	0,45	1,276	0,884
Epizyotomi	0,65	1,191	0,68	1,600	0,941
Baş çıkımda	1,39	2,017	1,05	1,747	0,569
Plasenta çıkımda	0,39	1,118	0,21	0,535	0,522

Müdahale (forseps, vakum vs.) gerektiren doğumlar ile sezaryen yapılan hastalar arasında gruplar arasında fark bulunmadı.($p>0,05$)(Tablo-19)

Tablo 19. Müdahale gerektiren veya sezaryen uygulanan doğum sayılarının karşılaştırılması

	Grup B		Grup L		P
	Ortalama	Standart Sapma	Ortalama	Standart Sapma	
Müdahale	0,04	0,192	0,00	0,000	0,42
Sezaryen	0,00	0,000	0,14	0,351	0,083

Yenidoğan bebeklerin ilk değerlendirilmesinde elde edilen 1. ve 5. dakika APGAR skorları incelendiğinde gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmadı. ($p>0,05$)(Tablo-20)

Tablo 20. Yenidoğanların APGAR skorları ile doğum kilolarının karşılaştırılması.

	Grup B		Grup L		P
	Ortalama	Standart Sapma	Ortalama	Standart Sapma	
APGAR 1.dk.	8,00	1,024	7,95	1,759	0,917
APGAR 5.dk.	9,95	1,253	9,73	0,883	0,491
Doğum kilosu	3277,78	462,163	3295,56	361,666	0,898

5. TARTIŞMA

Doğum olayı hemen her zaman psikolojik açıdan fiziksel ve psikolojik açıdan stres yaratan bir süreçtir. Bu nedenle doğum ağrısına her zaman endişe ve korku eşlik eder. Doğum travayında meydana gelen fizyolojik yanıt annenin enerji rezervlerini kullanarak tükenmesine, hatta lahusalık döneminde ölümcül komplikasyonlara yol açabilecek niteliktedir. (2)

Doğum ve çıkımda modern ağrı tedavisi kavramı, devam eden şiddetli ağrının ve onun yarattığı stresin anne ve muhtemelen fetus üzerinde meydana getireceği zararlı etkiler nedeni ile etkin bir şekilde giderilmesi gerektiğini savunmaktadır. İyi uygulanan analjezinin maternal mortalite ve morbiditeyi azalttığı klinik çalışmalarla gösterilmiştir. (32,33)

Epidural analjezi tekniği, doğum travayı sırasında oluşan ağrıyı giderebildiği gibi annenin doğum olayına hem fiziksel hem de duygusal olarak katılmasını sağladığından günümüzde en fazla kabul gören doğum analjezisi yöntemidir. (2,34)

Epidural analjezi obstetride yaygın bir şekilde kullanılmaya başlamasıyla birlikte en güvenilir ve etkin ajanları bulmak için birçok araştırmalar yapıldı. Lokal anestezipler ve opioidler bu amaçla yaygın olarak kullanılmaktadır.

Anne ve fetus üzerine yan etki oluşturmayan, motor blok olmaksızın en iyi analjeziyi sağlayan ilaçları ve dozlarını bulmak için yapılan klinik çalışmalar günümüzde devam etmektedir. Son yıllarda en popüler olan lokal anestezipler bupivakain, ropivakain ve levobupivakaindir.

Bupivakain anne ve fetus için avantaj oluşturan farmakolojik özelliklerinden dolayı tercih edilen bir lokal anestetik olarak yıllardır yaygın bir şekilde kullanılmaktadır. Epidural aralıktan sistemik dolaşıma emiliminin az oluşu, yüksek oranda proteinlere bağlanarak taşındığından plasentadan fetusa geçişin sınırlı olması bu avantajlardan bazılarıdır.(35)

Bununla birlikte bazı çalışmalarda bupivakainin kardiyovasküler sistem ve merkezi sinir sistemi üzerine toksik etkilerinden söz eden çalışmalar mevcuttur. Bupivakainin kardiyovasküler toksik etkilerinin miyokardial sodyum ve potasyum kanallarının blokajına bağlı olabilir. QRS te uzama ve ciddi ventriküler aritmiler gelişebilir.(23,24,36)

Bupivakain R ve S olmak üzere iki izomeri vardır. Yapılan bazı invivo ve invitro çalışmalarda R izomeri S izomerine oranla A-V ileti zamanını belirgin şekilde uzattığı ve kardiyotoksik etkilere sahip olduğu gösterilmiştir. (36,37)Bu olası toksik etkileri azaltmak için yapılan çalışmalarda toksik etkilere yol açtığı düşünülen R izomeri uzaklaştırılarak sadece S izomeri içeren levobupivakain geliştirilmiştir. (35) Bu avantajlarından dolayı obstetrik anestezide yaygın bir kullanım alanı bulacak gibi görünmektedir. Ancak henüz obstetrik anestezide kullanımıyla ilgili yeterli çalışma bulunmamaktadır.

Yapılan bazı klinik çalışmalarda epidural yoldan uygulanan levobupivakain ve bupivakainin doğum analjezisinde kullanılan konsantrasyonlarında maternal veya fetal ciddi toksik etkiler gözlenmemiştir. (34)

Bizde çalışmamızda anne ve fetus için sistemik veya lokal toksik etki görmedik.

Epidural opioidler çeşitli ağrılı durumlarda tek başlarına yeterli analjezi sağlayamamışlardır. (38) Bu nedenle lokal anestetiklerle kombine edilerek motor blok riskini azaltarak yeterli analjezi sağlamayı amacıyla yaygın olarak kullanılmaktadır.

Bizde çalışmamızda son yıllarda popüler olan levobupivakain ile bupivakaini fentanil ile kombine ederek doğum analjezisi amacıyla kullandık. Anne ve fetus üzerine etkilerini karşılaştırmayı amaçladık.

Burke ve arkadaşları; doğum analjezisi amacıyla %0,25 konsantrasyonda bupivakain ile aynı konsantrasyonda levobupivakain kullanmışlar. 137 gebeyi çalışmaya almışlar ve bunlardan 68'ine levobupivakain, 69'una bupivakain vermişler. İlaç uygulamasından sonraki ilk ağrısız kontraksiyonların başlaması için geçen süreyi ve ilk ağrısız uterus kontraksiyonu ile ilk ağrılı kontraksiyon arasında geçen süreyi tespit etmişler. Yapılan istatistiksel analizler sonucunda iki lokal anesteziğin analjezik etkinliklerinin benzer olduğunu bulmuşlar. Duyusal ve motor blok ve yan etkiler açısından gruplar arasında fark bulunmamış. (35)

Beilin ve arkadaşları; 238 gebeye epidural analjezi yöntemi uygulamışlar. Bupivakain, ropivakain ve levobupivakainin eşit konsantrasyonlarının duysal ve motor blok oluşumu ile gerçekleşen doğum şekilleri (spontan vajinal doğum, enstürmental vajinal doğum ve sezaryen) ve yenidoğan üzerine etkileri açısından karşılaştırmışlar. Gebelere %0,0625 konsantrasyonda lokal anestezi ve 2µg/mL fentanil içeren 15 ml ilaç uygulamışlar. Gerçekleşen doğum süreleri ve doğum şekilleri açısından gruplar arasında fark saptanmamış. Levobupivakain grubunda motor blok gelişimi ropivakain ve bupivakain uygulananlara göre daha az gözlenmiş.(39)

Lacassie ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada levobupivakain ve bupivakainin motor blok yapma potansiyelleri ile doğum süresince etkileri karşılaştırılmış. 60 gebe üzerinde yapılan çalışmada gebelere %0,25 konsantrasyonda lokal anestezi uygulandı. 30. dakikada Bromage Skala IV ün altında olan gebeler tepsi edilmiş. Araştırma sonucunda motor blok oluşturan minimum lokal anestezi dozu levobupivakain için % 0,31, bupivakain için %0,27 olduğu bulunmuş. Sonuç olarak levobupivakainin bupivakaine oranla motor blok oluşturma açısından daha az potent olduğu sonucuna varmışlar. (40)

Neera Sah ve arkadaşları bupivakain, levobupivakain ve ropivakainin analjezik etkinliklerini ve motor blok oluşturma potansiyellerini karşılaştırmışlar. Primipar 162 gebeyi çalışmaya almışlar. Gebelere 3 gruba ayırmışlar ve hepsine aynı teknikle epidural analjezi uygulamışlar. Gruplara sırasıyla % 0,125 bupivakain, % 0,125 levobupivakain, % 2 ropivakain içeren lokal anesteziyelere 100mcg fentail eklenmiş ve 8 ml başlangıç dozları uygulanmış. Ardından 12 ml saat infüzyon başlanmış. İnfüzyon amacıyla Grup 1 için % 0,125 bupivakain ve 2 µg/mL fentanil, Grup 2 için % 0,125 levobupivakain ve 2 µg/mL fentanil, Grup 3 için % 0,1 ropivakain ve 2 µg/mL fentanil içeren solusyonlar kullanılmış. Gebelerin vital bulguları, ağrı skorları (VAS), motor blok oluşumları birer saat arayla izlenmiş. Sonuç olarak gruplar arasında vital bulgular, VAS değerleri ve motor blok oluşumu açısından anlamlı bir fark bulunmamış. (41)

Ati nzar ve arkadaşları 102 nullipar gebeyi üç gruba ayırmışlar. Gruplara % 0,125 bupivakain, % 0,125 levobupivakain, %2 ropivakain ve her birinde 1 µg/mL fentanil içeren solusyonları 8 ml/h hızında epidural kateterden uygulamışlar. VAS skorları motor ve duysal blok düzeyleri birer saat arayla doğuma kadar izlenmiş. Analjezi düzeyleri tüm gruplar için yeterli bulunmuş (VAS <40 mm). Levobupivakain grubunda VAS değerleri levobupivakain grubunda diğer gruplardan daha fazla bulunmuş. Motor blok bupivakain grubunda diğerlerinden fazla gözlenmiş. Diğer parametreler üç grupta da benzer bulunmuş. (42)

Bizim  alışmamızda levobupivakain ile bupivakain arasında motor blok gelişimi açısından fark saptanmaz iken duysal blok 15, 30, 45 ve 90'ıncı dakikalarda levobupivakain grubunda daha az gözlendi. Ayrıca  alışmamızda 5.dk VAS değeri Grup L de daha düşük bulduk.(Tablo-9) Diğer zamanlardaki VAS değerleri gruplar arasında benzerdi.

Yapılan birçok çalışmaya benzer şekilde bizde gebelerin hemodinamik parametreleri (kalp tepe atımı, sistolik ve diastolik kan basınçları) açısından gruplar arasında anlamlı bir fark bulamadık.

Burke ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada gebelere uygulanan epidural analjezi sonrasında bupivakain ve levobupivakain arasında analjezi düzeyi açısından benzer bulmuşlar. (35)

Epidural analjezinin doğum travayı üzerine etkilerini inceleyen birçok çalışma vardır. Halpern ve arkadaşlarının yaptığı meta analizde 2369 hasta incelenmiş. Travayın birinci ve ikinci evresinde uzama olduğu gösterilmiş. (43) Bunu destekleyen benzer çalışmalarda vardır. (44, 45, 46)

Gomer ve arkadaşları ile Leighton ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmalarda ise travayın birinci evresinde değişiklik olmazken ikinci evrede uzama tespit edilmiştir. (47,48)

Tüm bunların aksine Lurie ve arkadaşları doğum eyleminin birinci ve ikinci evresinde uzama saptamışlardır. (49) Eylem sürelerinin etkilenmediğini söyleyen bazı çalışmalarda vardır.(50)

Biz de çalışmamızda eylem süreleri ile servikal dilatasyon, silinme ve uterus kontraksiyonları açısından gruplar arasında bir fark olmadığını bulduk.

Epidural analjeziye bağlı gelişebilecek olan motor bloğa bağlı olarak gelişen azalmış kas gücü ve gevşemiş pelvik diyaframa bağlı olarak (51) enstürmental doğum sıklığında artma olabilir.

Writer ve ark(52), ropivakainin, bupivakain kiyasla normal doğum insidansını arttırıp yardımcı doğum oranını azalttığını bulmuşlar. Halpern ve ark(53), metaanaliz çalışmalarında ropivakain ve bupivakain grupları arasında yardımcı doğum açısından fark saptamamışlardır.

Burke ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada levobupivakain ile bupivakain arasında doğum şekilleri arasında fark bulunmamış.(35) Atiénzar ve arkadaşları ise levobupivakain, bupivakain ve ropivakainin etkilerini araştırmış ve enstürmental doğum sıklığında gruplar arasında fark olmadığını bulmuşlar.(42)

Bizde çalışmamızda benzer şekilde levobupivakain ve bupivakain uygulanan gebelerdeki yardımcı doğum sıklığının benzer olduğunu bulduk.

Epidural analjezi hipotansiyon, bulantı, kusma, titreme, kaşıntı ve sırt ağrısıdır. (54) Bu yan etkilerin bir kısmı kullanılan ilaçlara bağlı bazıları ise kullanılan tekniğe bağlı ortaya çıkabilmektedir. Bizde çalışmamızda literatür ile uyumlu olarak her iki ilacın yan etkilerini benzer bulduk. Bizim en sık gördüğümüz yan etkiler bulantı ve titreme oldu.

Yenidoğanın fiziksel durumunun belirlenmesinde en çok kullanılan yöntem APGAR skorlarına bakmaktır. Birçok çalışmada uygulanan yöntemin bebek üzerine olan etkilerinin karşılaştırmada APGAR skoru kullanılmıştır. (50) Burk ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada levobupivakain ile bupivakainin, epidural yöntemle doğum analjezisinde doğan bebeklerin birinci ve beşinci dakikadaki APGAR Skorlarını karşılaştırmışlar. Her iki ilaç grubunda da APGAR 7'nin altında olanlar belirlenmiştir. Buna göre; levobupivakain kullanılan grupta 68 bebekten 6'sının, bupivakain kullanılan grupta ise 69 bebekten 9'unun birinci dakika APGAR Skorları 7'nin altında tespit edilmiş, ancak her iki gruptaki bebeklerin beşinci dakika APGAR Skorları 7'nin üzerine çıkmıştır. Çalışmanın sonucunda fetal etkileşim açısından her iki ilaç arasında anlamlı fark göremediklerini söylemişlerdir. (35) Atienzar ve arkadaşları da benzer sonuçlar bulmuşlardır. (42)

Bizde çalışmamızda literatürlere benzer şekilde gruplar arasında yenidoğan birinci ve beşinci dakika APGAR skorları arasında fark bulamadık. (Tablo-20)

Hasta kontrollü epidural analjezi; bireylerin ağrıyı algılama düzeyleri farklı olabildiğinden hastaların ağrısının giderilmesi için yeterli olacak kadar lokal anestezi almasını sağlar. (50) Bizde bu amaçla HKEA yöntemini uyguladık.

Atienzar ve arkadaşları levobupivakain, bupivakain ve ropivakain kullanarak yaptıkları çalışmada epidural infüzyon dozlarını karşılaştırmışlar. (42)Uygulanan toplam ilaç dozu açısından gruplar arasında anlamlı bir fark bulamamışlar.

Bizde çalışmamızda literatürle uyumlu olarak uygulanan toplam lokal anestezi açısından gruplar arasında anlamlı bir fark bulamadık. Ayrıca biz epidural ilaç infüzyonunu hasta kontrollü analjezi yöntemiyle uyguladık. Gruplar arasında ölçülen istenen ve sunulan ilaç dozları açısından fark bulunmadı.

Çalışmamızda anne memnuniyetleri karşılaştırıldığında tüm gebelerin yöntemden memnun olduğunu bulduk. Çalışmadaki verilerin istatistiksel ve klinik sonuçları gebelerin subjektif kanaatleriyle uyumludur.

Sonuç olarak; % 0,125 bupivakain ve % 0,125 levobupivakaine eklenen fentanil kullanılarak yapılan hasta kontrollü epidural anjezi yöntemiyle normal doğum eyleminde yeterli ve güvenli doğum analjezisi sağlandığı sonucuna varıldı. % 0,125 levobupivakain ile %0,125 bupivakainin analjezik özellikleri ve yan etkileri açısından benzer olduğunu bulduk.

6. KAYNAKLAR

1. Miller RD, Miller's Anesthesia, 6th edition, Elsevier Churchill Livingstone, Philadelphia, Pennsylvania. 2005: 16
2. Erdine S, Ağrı, İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri, 2007:142
3. Özyuvacı E Doğum ağrısı mekanizma ve kontrolünde güncel kavramlar, Klinik Gelişim, İstanbul Tabip Odası,2007:20,3,syf 46-52
4. Şahin Ş, Owen M D, Ağrısız Doğum ve Sezaryende Anestezi, İstanbul, Nobel & Güneş 2006.
5. Morgan GE, Mikhail MS, Murray JM, Klinik Anesteziyoloji, 3.Baskı, Ankara, Güneş Tıp Kitabevleri, 2008:272,875-921.
6. Erdine S, Obstetrik anestezi ve analjezi uygulamaları. Rejyonel Anestezi. Nobel Tıp Kitabevi İstanbul, 2005;253-70.
7. Miller RD, Miller's Anesthesia, 6th edition, Elsevier Churchill Livingstone, Philadelphia, Pennsylvania. 2005: 2315.
8. Zhang J, Klebanoff MA, DerSimonian R. Epidural analgesia in association with duration of labor and mode of delivery: A quantitative review. Am J Obstet Gynecol 1999; 180: 970-977.
9. Zhang J, Yancey MK, Klebanoff MA, et al. Does epidural analgesia prolong labor and increase risk of cesarean delivery? A natural experiment. Am J Obstet Gynecol 2001; 185: 128-134.
10. Uyar M, Karaman S; Doğumda Rejyonel Analjezi Uygulamaları. In: Özyalçın S: Akut Ağrı. Ankara: Güneş Kitapevi; 2005:161-176

11. Atilla Ergin; Ağrısız Doğum. In: Özyalçın S: Akut Ağrı. Ankara: Güneş Kitapevi; 2005:151-160.
12. Smiley RM, Stephenson L. Patient-controlled epidural analgesia for labor. *Int Anesthesiol Clin* 2007; Winter; 45 (1): 83-98.
13. Anaesthesia for obstetric 3.th edition sol M. Shnider Gershan Levinson 1993, *Anesthesiology Clinics of North America* volüm 8 number 1 march p5, 1987. Bromage RP.Epidural Analgesia WB.Saunders.1978/144.
14. Buclin BA, Hawkins JL, Anderson JR, et al. Obstetric anesthesia workforce survey: twenty-year update. *Anesthesiology*. 2005; 103: 645-653
15. Simmons LA, Hennessy A, Gillin AG, Jeremy RW: Uteroplacental blood flow and placental vascular endothelial growth factor in normotensive and preeclamptic pregnancy. *BJOG* 2000; 107: 678-685.
16. Steadur GM, Rosaryo M :Analgesia and anesthesia for delivery. *Textbook of obstetrik and gynecology*, V2. Sciarra JJ (eds) , Harper Row Co. Philedelphia 1988
17. Scott DB,Cardivaskuler effects of lumbar epidural and spinal anesthesia. *Regional Anasth* 1982; 7:521
18. Thornberry EA , Thomas TA: Posture and postspinal Headache: A controlled trial in 80 obsttetric patients. *Br J Anesth* 1988; 60:195-201
19. Skowronski GA, Rigg JRA :Total spinal block complicating epidural analgesia in labor. *Anesth Intens Care* 1981; 9:274-83
20. Puke M, Arner S, Norlander O: Complications of regional anesthesia, with special reference to epidural, spinal and caudal anesthesia. *General Anesthesia*. Nunn etal (eds). Butterworth & Co Ltd, London, p 1106, 1989.
21. Kayaalp O.S. *Tıbbi Farmokoloji*. 5.Baskı, Feryal Matbacılık, Ankara, 1990, sf 1691.
22. Esener Z., *Klinik Anestezi*, 3. baskı, 514-552, 2004)
23. Clarkson CW, Hondghem LM, Mechanism for bupivacaine depression of cardiac conduction: fast block of sodium channels during the action potential with slow recovery from the block during diastole, *Anesthesiology*, 1985; 62: 396-405.

24. Valenzuela C, Delpon E, Tamkun MM, et al. Stereoselective block of a human cardiac potassium channel (Kv 1,5) by bupivacaine enantiomers, *Biophys J*, 1995; 69:418-427.
25. Christian Glaser, Peter Marhofer, Gabriella Zimpher, Marie T. Heinz, Christian Sitzwohl, Stephan Kapral, Ingrid Schindler. Levobupivacaine versus racemic bupivacaine for spinal anesthesia. *Anesth Analg* 2002; 94: 194-8.
26. Ohmura S., Kawada M., Ohta T., Yamamoto K., Kobayashi T. Systemic toxicity and resuscitation in bupivacaine-, levobupivacaine-, or ropivacaine-infused rats (2001) *Anesthesia and Analgesia*, 93 (3), pp. 743-748
27. Işık G, Opioidler & Analjezikler,
<http://lokman.cu.edu.tr/anestezi/anestezinot/opioid.htm>
28. Seale C. Characteristics of end-of-life decisions: survey of UK medical practitioners. *Palliative Medicine* 2006; 20(7): 653–9
29. Regnard C, Pelham A. Severe respiratory depression and sedation with transdermal fentanyl: four case studies. *Palliative Medicine*, 2003; 17: 714-716. Apgar V. A proposal for a new method of evaluation of the newborn infant. *Curr Res Anesth Analg*. 1953;32:260-267.
30. Apgar V, Holaday DA, James LS, Weisbrot IM, Berrien C. Evaluation of the newborn infant: second report. *JAMA*. 1958;168:1985-1988
31. Bonica JJ: The nature of the pain of parturition. In: *Principles and Practice of Obstetric Analgesia and Anesthesia*. 2nd ed. Eds: JJ Bonica, JS McDonald, Williams and Wilkins, 1995. Pp. 243-73.
32. Hawkins JL, Koonin LM, Palmer SK, Gibbs CP, Anesthesia-related deaths during obstetric delivery in the United States, 1979-1990. *Anesthesiology* 1997; 86:277-284.
33. Beilin Y, Advances in Labor Analgesia, Mt Sinai. *J Med*. 69 (2002), pp. 38-44.
34. Burke D, Henderson DJ, Simpson AM, et al., Comparison of 0,25% S(-)-Bupivacaine with 0,25% RS-Bupivacaine for epidural analgesia in labor, *British Journal of Anaesthesia*, 1999;83(5):750-755.
35. Thomas RD, Behbehani MM, Coyle D, Denson DD, Cardiovascular toxicity of local anesthetics: an alternative hypothesis. *Anesth Analg* 1986; 65: 444-450.

36. Denson DD, Behbehani MM, Greggs RV, Enantiomer specific effects of an intravenously administered arrhythmogenic dose of bupivacaine on neurons of the nucleus tractus solitarius of the cardiovascular system of the anesthetized rat. *Reg Anesth* 1992;17:311-316.
37. Hughes SC, Rosen MA, Shnider SM, et al. Maternal and neonatal effects of morphine for labor and delivery. *Anesth Analg* 1984; 63:319-324.
38. Beilin Y, Guinn NR, Bernstein HH, Local anesthetics and mode delivery: bupivacaine versus ropivacaine versus levobupivacaine. *Anesth Analg* 2007; 105:756-763.
39. Lacassie HJ, Columb MO, The relative motor blocking potencies of bupivacaine and levobupivacaine in labor. *Anesth Analg* 2003; 97:1509 –13.
40. Sah N, Vallejo M, Phelps A, at al. Efficacy of ropivacaine, bupivacaine, and levobupivacaine for labor epidural analgesia. *Journal of Clinical Anesthesia* (2007) 19, 214–217.
41. Atiénzar MC, Palanca JM, Torres F at al. A randomized comparison of levobupivacaine, bupivacaine and ropivacaine with fentanyl, for labor analgesia, *International Journal of Obstetric Anesthesia* (2008) 17, 106–111.
42. Halpern SH, Leighton BL, Ohlsson A, et al: Effect of epidural vs. parenteral opioid analgesia on the progres of labor. *JAMA* 1998; 280:2105-10.
43. Ramin SM, Gambling DR, Lucas MJ, et al. Randomized trial of epidural versus intravenous analgesia during labour. *Obstet Gynecol* 1995; 86:626-32.
44. Polley LS, Columb MO, Naughton NN, Wagner DS. Dose dependent reduction of the minimum local analgesic concentration of bupivacaine by sufentanil for epidural analgesia in labor. *Anesthesiology* 1998; 89:626-32
45. Vincent RD, Chestnut DH. Epidural analgesia during labor. *Am Fam Physician* 1998; 58 (8):1743-4,1746.
46. Gomar C, Fernandez C: Epidural analgesia-anaesthesia in obstetrics. *Eur J Anaesthesiol.*2000; 17(9):542-58.
47. Leighton BL, Halpern SH: Epidural analgesia: effects on labor progress and maternal and neonatal outcome. *Semin Perinatol* 2002; 26(2):122-35.

48. Lurie S, Matzkel A, Epidural anesthesia shortens duration of labor in singleton vertex presentation spontaneous delivery. *Asia Oceania J Obstet Gyneacol.* 1991; 17:944-50.
49. Owen MD, D'Angelo R, Gerancher JC, et al. 0.125% ropivacaine is similar to 0.125 bupivacaine for labor analgesia using patient-controlled epidural infusion. *Anesth Analg* 1998; 86:527-31.
50. Neumark J, Hammark AF, Biegelmayr CH. Effects of epidural analgesia on plasmacatecholamines and cortisol in parturition. *Acta Anaesthesiol Scand* 1985;29:555-59
51. Writer D, Stienstra R, Eddleston J.M, Gatt S. P et al. Neonatal outcome and mode of delivery after epidural analgesia for labour with ropivacaine and bupivacaine. *Br. J. Anaesthesia* 1998;81:713-17
52. Halpern SH, Walsh V. Epidural ropivacaine versus bupivacaine for labor: A metaanalysis. *Anesth Analj* 2003;96:1473-79
53. Mayberry LJ, Clemmens D, De A, Epidural analgesia side effects, co-interventions, and care of women during childbirth: A systematic review. *American Journal of Obstetrics and Gynecology.* 2002, 186:5:S81-S93