

T.C.
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON
ANABİLİM DALI

**SEZARYEN OLGULARINDA SPİNAL ANESTEZİYE
BAĞLI HİPOTANSİYONUN ÖNLENMESİNDE
BUPIVAKAİN DOZU ve VERİLİŞ HIZININ ETKİLERİ**

UZMANLIK TEZİ

DR. BERNA ELİBOL OĞUZ

TEZ YÖNETİCİSİ: YRD. DOÇ. DR. HABİP ATALAY

DENİZLİ-2007

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

BAŞKAN Prof.Dr. Hülya SUNGURTEKİN

UYE Prof.Dr.Erkan TOMATIR

ÜYE ProfDr.Simay SERİN

ÜYE Doç.Dr.R.Hakan ERBAY

ÜYE Yrd.Doç.Dr.Habip ATALAY

Yukandaki imzaların adı geçen jüri üyelerine ait olduğunu onaylım.

13.1.06/2007
Prof. Dr. Hüseyin BAĞCI
Dekan
DEKAN

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
GİRİŞ	1
GENEL BİLGİLER	2
1.SEZARYEN İÇİN ANESTEZİ UYGULAMALARI	2
1.1.GENEL ANESTEZİ	2
1.2.BÖLGESEL ANESTEZİ	2
1.2.1.SPİNAL ANESTEZİ	3
1.2.1.1.Gebelerde Spinal Anestezi Uygulamaları	6
1.2.1.2.Spinal Anestezinin Anne Ve Fötus Üzerinde Etkileri	7
1.2.1.3.Gebelerde Spinal Anestezi Önemli Noktalar	8
1.2.1.4.Spinal Kullanılabilen İlaçlar	9
GEREÇ-YÖNTEM	12
BULGULAR	16
TARTIŞMA	24
SONUÇ	28
ÖZET	30
SUMMARY	31
KAYNAKLAR	32

TABLolar DİZİNİ

- Tablo-1** : Genel anestezi ile bölgesel anestezinin karşılaştırılması
- Tablo-2** : Modifiye Bromage skalası
- Tablo-3** : Ramsey sedasyon skalası
- Tablo-4** : APGAR skoru
- Tablo-5** : Hasta konforu
- Tablo-6** : Demografik veriler
- Tablo-7** : Operasyon ve anesteziye ait özellikler
- Tablo-8** : İntraoperatif ek opioid gereksinimi
- Tablo-9** : İntraoperatif yan etkiler
- Tablo-10** : Göbek kordonu arter kan gazı değerlerinin karşılaştırılması

ŞEKİLLER DİZİNİ

- Şekil-1** : Tam motor blok oranı
- Şekil-2** : Sistolik kan basıncı değerleri
- Şekil-3** : Diyastolik kan basıncı değerleri
- Şekil-4** : Kalp atım hız değerleri
- Şekil-5** : Efedrin kullanımı gereken hasta sayısı
- Şekil-6** : Cerrah ve hasta tarafından anestezi kalitesinin değerlendirilmesi

KISALTMALAR DİZİNİ

ASA : The American Society of Anesthesiologists (Amerikan Anestezistler Birliği)

BOS : Beyin Omurilik Sıvısı (Serebrospinal Sıvı)

BS : Modifiye Bromage Skoru

DKB : Diyastolik Kan Basıncı

EKG : Elektrokardiyogram

IV : İntravenöz

IM : İntramusküler

KAH : Kalp atım hızı

LA : Lokal anestetik

OKB : Ortalama kan basıncı

SF : Serum fizyolojik

SKB : Sistolik kan basıncı

SpO₂ : Periferik oksijen saturasyonu

SA : Spinal anestezi

SS : Solunum sayısı

VKI : Vena kava inferior

GİRİŞ VE AMAÇ

Obstetrik cerrahide en önemli girişim olan sezaryen operasyonu ilk olarak 1610 yılında yapılmıştır (1). Günümüzde gittikçe artan bir insidansla tüm doğumların yaklaşık %25'ini oluşturmaktadır (2).

Sezaryen anesteziinde genel veya bölgesel anestezi teknikleri kullanılmaktadır. Anestezi tekniğine sezaryen endikasyonu, operasyonun aciliyeti, hasta ve obstetrisyenin isteği ve anesteziistin becerisi gibi çeşitli faktörler göz önüne alınarak karar verilir (3). Obstetrik cerrahide genel anestezi uygulamasını 1847 yılında ilk kez doğumda eter kullanarak başlatan Dr. James Yong Simpson bile “Eğer bilinç kaybına neden olmayan *lokal anesteziyi* uygulayabilirsek, doğum anestezi daha fazla taraftar bulacaktır.” düşüncesini ileri sürmüştür (4).

Sezaryen ameliyatları için yapılan spinal anestezide (SA) % 0.5 hiperbarik bupivakainin güvenli ve etkin dozu tanımlanmamıştır (5). Bupivakainin tek başına kullanılmasının yeterli anestezi düzeyini sağlamak için yüksek doz gereksinimi ile birlikte, daha fazla motor blok ve derin hipotansiyona neden olur. Son yıllarda spinal anestezide opioidlerin lokal anestetik maddelere ilave edilerek kullanılması yaygınlaşmaktadır. Fentanilin intratekal olarak lokal anestetiklere ilave edilerek kullanılması spinal bloğun başlama süresini hızlandıracağı, yayılımını arttıracacağı, daha derin blok oluşturacağı ve erken postoperatif dönemde analjezi kalitesini iyileştireceği yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (6, 7).

Sezaryen operasyonları için yapılan spinal anestezide, yan etkiler bakımından ilaç kombinasyonu yanında ilacın veriliş hızına da dikkat çekilmektedir (8). Ancak bilindiği kadarı ile aynı çalışma içerisinde, intratekal uygulamada farklı dozlarda lokal anestetik ajanın, farklı veriliş hızlarındaki etkileri değerlendirilmemiştir. Bu çalışmada, prospektif ve randomize olarak sezaryen operasyonları için spinal anestezide 25 µg fentanille kombine, iki ayrı hiperbarik bupivakainin dozunun (5 ve 7.5 mg), iki ayrı veriliş hızında (10 sn ve 60 sn) kullanılması ve etkilerinin karşılaştırılması amaçlanmıştır.

GENEL BİLGİLER

Sezaryen; fötüs, plasenta ve zarlarının batın ve uterustan yapılan insizyonlardan doğurtulmasıdır.

1. SEZARYEN İÇİN ANESTEZİ UYGULAMALARI

1.1.GENEL ANESTEZİ

Genel anestezi anne ve fötüsün tehlike içinde olduğu kord prolapsusu, plasenta previa kanaması veya uterusun akut inversiyonu gibi acil durumlarda induksiyonun hızlı olması nedeniyle bölgesel anesteziye üstünlük sağlar. Sempatik blokaja bağlı damar yatağındaki olası genişlemenin sakıncalı olduğu durumlarda da genel anestezi tercih edilmektedir (9, 10). Genel anestezi ve bölgesel anestezinin avantaj ve dezavantajları açısından karşılaştırılması Tablo-1'de görülmektedir.

Tablo-1: Genel Anestezi ile Bölgesel Anestezinin Karşılaştırılması

	Genel	Bölgesel
Anestezi öncesi hazırlık	Kısa	Uzun
Hipotansiyon olasılığı	Az	Çok
Kardiyovasküler depresyon	Hafif	Orta dereceli
Havayolu kontrolü	Daha zor	Spontan solunum
Aspirasyon riski	Yüksek	Düşük
Anesteziklere bağlı sistemik yan etki	Var	Nadir
Yenidoğanın Apgar skoru	Nispeten düşük	Normal
Yenidoğanın davranış skoru	Aynı	Aynı
Postoperatif analjezi gereksimi	Erken	Geç
Postoperatif mobilizasyon	Erken	Geç
Bebeğin anne sütü ile beslenmesi	Erken	Geç
Operasyon esnasında kanama	Daha fazla	Kısıtlı

1.2. BÖLGESEL ANESTEZİ

Kural olarak yeterli analjezi ve en iyi cerrahi koşullar sağlandığında herhangi bir girişimin lokal anestezi altında yapılması, doğacak sorunların erken fark

edilebilmesi nedeniyle daha güvenilirdir. Ancak her zaman bu yöntemlerin genel anesteziye göre daha iyi ve güvenilir olduğunu söylemek mümkün değildir. Bu yöntemlerin etkili olabilmesi için bir süre gerekmesi, başarı oranının genel anestezi kadar yüksek olmaması, sempatik bloğa bağlı vazodilatasyon ve hipotansiyon yapması ve blok süresinin çoğu kez sınırlı olması en önemli dezavantajlarıdır (10).

Bölgesel anestezinin avantajları arasında yenidoğanın potansiyel depresan ilaçlara maruziyetinin azalması, annenin pulmoner aspirasyon riskinin düşmesi, bebeğin doğumunda uyanık bir annenin (ki eğer isterse baba da hazır bulunabilir) olması, postoperatif ağrının tedavisi için kateter yerleştirilmesi ve intratekal opioid seçeneğinin olması sayılabilir (2, 11).

1.2.1. SPİNAL ANESTEZİ

Spinal anestezi lokal anestetiklerin (LA) subaraknoid aralıktaki beyin omurilik sıvısı (BOS) içine verilmesiyle sinir iletiminin geçici olarak durdurulmasıdır (11).

Spinal anestezi amacıyla verilen lokal anestetik ajanların sinir dokusundaki etkileri dört faktöre bağlıdır (4):

1. Lokal anestetik ajanın BOS içindeki konsantrasyonu
2. BOS içinde lokal anestetik ajanla karşı karşıya gelen spinal kord yüzeyi
3. Sinir dokusunun yağ içeriği
4. Sinir dokusunun kan dolaşımı

Lokal anestetik ajanın spinal kord üzerindeki etkisi iki şekilde gerçekleşmektedir:

a- LA ajanın konsantrasyon gradiyentine bağlı olarak BOS'dan piamater boyunca difüzyon olmasıyla, ki bu yavaş süreç daha çok kordun yüzeyel tabakalarını etkiler,

b- İkinci aşamada ise subaraknoid aralıkta Virchow-Robin boşlukları adı verilen ve piamaterden spinal korda giren kan damarlarına eşlik eden uzantılar rol oynar. Virchow-Robin boşlukları aracılığı ile LA ajan spinal kordun daha derin tabakalarına erişebilir (4).

Lokal anestetik ajan intratekal verildikten sonra spinal kordun yanısıra spinal kökler ve arka kök ganglionlarını da etkiler. Ancak duyu kaybı ve kas gevşemesini sağlayan spinal kordun kendisi değil, spinal köklerdir. Spinal sinir kökleri üzerindeki etki LA ajanın konstrasyonuna bağlıdır. Düşük konsantrasyonlarda sempatik sinirler üzerindeki etki daha belirginken, konsantrasyon yükseldikçe somatik sinirler üzerindeki etki ortaya çıkar.

Lokal anestetik ajanın subaraknoid aralıkta dağılımı, SA'nin sınırlarını belirleyen en önemli etkidir. L3-L4 düzeyinden gerçekleştirilen SA yalnızca sakral kökleri etkileyebileceği gibi lomber, torakal, hatta servikal bölgeleri de tutabilir. Bu dağılım farklılığı birçok etkene bağlıdır.

Spinal Anestezide Lokal Anestetik Ajanın Dağılımını Etkileyen Faktörler (4, 12):

Hastanın özellikleri: Yaş, kilo, boy, cinsiyet, intraabdominal basınç, spinal kord anatomisi, pozisyon, enjeksiyon bölgesi, difüzyon

BOS'a ait özellikler: Yoğunluk, özgül ağırlık, basınç

Anestezik ajanın özellikleri: LA ajanın etkinliğinde ve dağılımında en etkili faktör ilacın barisitesidir. Barisite, lokal anestezik solüsyonun yoğunluğunun BOS'un yoğunluğuna oranıdır. Ayrıca anestezik ajanın dozu, konsantrasyonu, volümü gibi faktörler de LA'lerin spinal dağılımını etkiler

Tekniğe bağlı özellikler: Enjeksiyonun yeri, enjeksiyonun hızı, iğne ucunun yönü, barbotaj, vazokonstriktör eklenmesi

Spinal Anestezinin Endikasyonları (4):

1. Perineal bölge ameliyatları
2. Ürolojik ameliyatlar (özellikle yaşlı hastalarda)
3. Jinekolojik ameliyatlar
4. Alt ekstremité ameliyatları
5. Göbek hattı altındaki bütün ameliyatlar

Spinal Anestezinin Kontrendikasyonları (4):

Mutlak Kontrendikasyonlar

1. Enjeksiyon bölgesinde enfeksiyon
2. Kanama bozuklukları
3. Septisemi veya bakteriyemi
4. Hemorajik, hipovolemik şok, kardiyak dekompanseasyon
5. Kafaiçi basıncın yüksek olması (beyin tümörleri, santral sinir sistemi enfeksiyonları)
6. Hastanın reddetmesi veya psikolojik yönden hazır olmaması

Rölatif Kontrendikasyonlar

1. Göbek hattının üzerindeki büyük ameliyatlarda
2. Vertebral kolonda deformiteler
3. Kronik baş ve bel ağrısı
4. 5-10 ml BOS gelmesine rağmen BOS'ta hala kan görülmesi
5. 3 kez denemeye rağmen spinal aralığa girilememesi
6. Spinal aralıktan yeterince BOS gelmemesi
7. Saptanmış kardiyak lezyonlar (idiyopatik hipertrofik subaortik stenoz, aort stenozu, koroner hastalıklar)
8. Anestezist ve cerrahın deneyimsiz olması
9. Ameliyat süresinin belirli olmaması
10. Dermatolojik hastalıklar
11. Daha önce medulla spinalis ile ilgili bir hastalığı olan hastalar

Spinal Anestezinin Komplikasyonları (4, 11, 13):

I-Erken Komplikasyonlar

1. Hipotansiyon ve kardiyovasküler depresyon
2. Konvülsiyon
3. Kardiyak arrest
4. Yüksek veya total spinal anestezi
5. Vasküler yaralanma
6. Bulantı ve kusma
7. İdrar retansiyonu

II-Geç Komplikasyonlar

1. Dura delinmesine bağlı baş ağrısı
2. Bel ağrısı
3. Nörolojik sekeller: aseptik menenjit, adheziv araknoidit ve kauda ekina send vb.
4. Menenjit
5. Palsi ve paralizi

1.2.1.1. GEBELERDE SPİNAL ANESTEZİ UYGULAMALARI

İlk spinal anestezi uygulamalarına 20. yüzyılın başlarında başlanmış ancak gebelerde kullanımı gecikmiştir. 1901 yılında Kanada'da bir kaç gebede SA uygulanmış olmasına karşın anne ve bebek üzerindeki olumsuz hemodinamik değişikliklerden dolayı yaygınlaşmamıştır. 1940'lı yıllarda bölgesel tekniklerin standardize edilmesi ile gebelerde SA uygulamalarına yeniden başlanmıştır (14). Günümüzde, anne ve bebek açısından faydaları göz önünde bulundurularak spinal anestezinin ilk seçenek olarak düşünülmesi gerektiğini söyleyen pek çok araştırma vardır (15-17).

Gebelerde SA uygulaması gebe olmayan hastalara göre farklılıklar gösterir. Gebelikte subaraknoid aralığın daralması, lomber lordozun artarak ilacın başa doğru akımının artması ve sinir dokusunun lokal anestetik maddelere duyarlılığının artması gibi nedenlerle spinal anestezi için kullanılan LA madde dozu daha düşüktür ve LA maddenin BOS içinde yayılım hızını tahmin etmek daha güçtür (14).

Gebelerde BOS volümü değişir. Gebelik süresince uterusun vena kava inferiora (VKI) basısı ve ekstradural venlerdeki genişlemeler BOS volümünü azaltır. Bu nedenle aynı volüm ve dozdaki LA maddenin enjeksiyonu, gebe olmayan hastalara göre gebelerde daha yüksek seviyelere çıkar. BOS basıncı gebelik süresince ve doğumda normal sınırlardadır ve VKI basıncının artması geçici bir BOS basıncı artışına yol açar. Sırtüstü yatar pozisyon, VKI basısını arttırdığı için LA ihtiyacını çok azaltabilir (2, 18). Abouleish ve ark. (19) yaptıkları çalışmada LA ihtiyacının yaklaşık %30 azaldığını bildirmektedirler.

1.2.1.2. SPİNAL ANESTEZİNİN ANNE VE FÖTUS ÜZERİNDE ETKİLERİ

Spinal anestezi fizyoloji üzerine en önemli etkisi hipotansiyondur. Meydana gelen hipotansiyonun nedeni, T1-L2 segmentlerinden çıkan sempatik vazokonstriktör liflerin blokajı sonucu periferik direnç kaybı, venöz göllenme ve kardiyak debinin düşmesidir. Ayrıca sezaryen operasyonu için gerekli seviyenin T4 veya T5 olması ile kardiyokselatör lifleri etkileme olasılığı dolayısıyla, parasempatik aktivitenin artmasına bağlı gelişen bradikardi, hipotansiyonu daha derinleştirebilir (14, 20) .

Hipotansiyonun literatürde bildirilen insidansı %83'tür (21). Arteriyel basıncın anestezi öncesi değerlerin %20 azalması veya sistolik basıncın 100 mmHg'nın altında olması hipotansiyon olarak kabul edilir. Gebelerdeki fizyolojik ve farmakolojik değişikliklerden dolayı SA'ye bağlı arteriyel kan basıncındaki bu düşüş gebelerde gebe olmayanlara göre daha şiddetli ve hızlı gelişir (14).

Büyümüş uterusun VKI, pelvik ven ve aortaya yaptığı bası ile "*Supin Hipotansiyon Sendromu*" gelişebilir. Bu durum operasyon sırasında hemodinamiyi daha da kötüleştirir. Basıyı ortadan kaldırmak amacıyla gebe sol yan pozisyonda yatırılmalıdır (11).

Spinal anestezi anne üzerindeki başka bir etkisi ise bulantı-kusmadır. Mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte annede oluşan hipotansiyonla ilişkili olarak serebral kan akımında azalmaya bağlı olabileceği bildirilmektedir. Postspinal baş ağrısı, SA'nin diğer önemli bir sorunudur. Genellikle dural ponksiyondan sonra ilk 48 saat içinde gözlenir. Kullanılan spinal anestezi iğnelerinin tipi ve kalınlığı dışında gebeliğin son dönemlerinde BOS hacminin azalması, doğum sonrasında BOS basıncının düşmesi, peripartum dehidratasyon, anksiyete, erken ayağa kalkma baş ağrısı riskini artırır (14).

Spinal anestezi direkt fetal etkileri, fetal sirkülasyona geçen LA miktarına bağlıdır; sarılık ve miyokardiyal depresyon yapabilirler. Ekstradural anestezi sonrası uzamış sarılık vakaları, LA maddenin eritrosit membranına bağlanması ve buna bağlı artmış hemoliz nedeniyle gelişebilir (2).

Annede gelişen hipotansiyona bağlı aşırı asidotik doğan bebekler, normal değerlere sahip yenidoğanlar ile karşılaştırıldıklarında, yaşamın 4. ve 24. saatlerinde nörolojik durumlarında anormallik saptanmıştır (14). Hipotansiyonun acil ve efektif tedavisi fötüs için zararlı değildir. Corke ve ark. (22) çok kısa bir süre bile olsa (yaklaşık 2 dk) hipotansiyonun fötal asidemiye neden olacağını, fakat fötüs üzerinde başka bir ters etkisi olmadığını göstermiştir. Hipotansiyonun 2 dakikadan daha kısa sürmesinin önemli bir etkisi yoktur. Klinik çalışmalarda, yenidoğan için sezaryen operasyonlarında SA'nin genel anestezi yerine kullanılmasının daha avantajlı olduğu söylenmektedir Bu avantaj ilk beş saatte belirgin iken, 24. saatte istatistiksel olarak anlamlı değildir (23-25).

1.2.1.3. GEBELERDE SPİNAL ANESTEZİDE ÖNEMLİ NOKTALAR

Hemodinaminin korunması için:

1. Uterusa Sol Yan Pozisyon Verme: Spinal anestezi sonrası oluşan hipotansiyonun ciddiyetini sınırlayan, önemli, etkin bir koruma yöntemidir (26).

2. Sıvı Önyükleme: 1968 yılında Marx ve Wollman, (27) dengeli kristaloid solüsyonu ile ön-yüklemenin, SA altında yapılan sezaryen ameliyatlarında hemodinamik stabiliteyi etkin olarak koruduğunu göstermişlerdir. Günümüze kadar bunun aksini savunan çalışmalar yapılmış olmasına karşın, geliştirilen önyükleme uygulamalarındaki çeşitliliklerle ilgili literatür 1995'de bir makalede incelenmiştir (28). Sıvı ön-yüklemesi, SA'ye bağlı hipotansiyonun şiddetini ve insidansını azaltsa da tamamen ortadan kaldırmaz. Özet olarak sıvı ön-yüklemesi; *zaman alıcıdır, *risklidir ve *çok etkili değildir (20).

3. Opioid ile Kombine Düşük Doz Lokal Anestezik Kullanımı: Sezaryen operasyonlarında sıklıkla %0.5 hiperbarik bupivakain tercih edilir ve 7.5-15 mg (1.5-3.0 ml) doz aralığında kullanılır. Bupivakainin tek başına 10 mg'dan az ya da opioid ile birlikte 8 mg kullanılması "*düşük doz*" olarak adlandırılır (29). Farklı intratekal opioidlerin çeşitli dozlarda eklenmesi, LA'in dozunun düşük tutulmasını, dolayısıyla sempatik aktivitenin blokaj düzeyinin daha aşağıda kalmasını sağlar (30).

4. Vazopressör Kullanımı: Föetal asidoz insidansı; spinal anestezide, epidural ve genel anesteziden daha fazladır. Bu artış, SA'de görülen maternal hipotansiyonla ya da hipotansiyon tedavisi ve önlenmesinde kullanılan ilaçlarla ilişkilendirilmiştir (24).

5. Elastik Bandaj: Spinal ve epidural anestezi sırasında meydana gelen hipotansiyonun esas nedeni, sempatik blok nedeniyle kanın alt ekstremitelerde göllenmesidir. Sezaryende SA'yi değerlendiren bazı çalışmalarda (31-33); kullanılan elastik bacak bandajı ile santral kanın alt ekstremitelerde göllenmesinin önlenilebileceği ve hipotansiyon insidansının azaltılabileceği ileri sürülmektedir.

6. Lokal Anestetik İlacın Veriliş Hızı: Güncel çalışmalar alt ekstremitte cerrahilerinde ve ürolojik girişimlerde LA'lerin intratekal verilme hızının etkilerine dikkat çekmektedir (34, 35). Son zamanlarda sezaryen seksiyon olgularına uygulanan bölgesel anestezi yöntemlerinde de enjeksiyon hızının önemi üzerinde durulmaktadır. Birçok çalışmada intratekal olarak eş değer doz ve volümlerde uygulanan ilacın veriliş hızının bölgesel blok kalitesini etkilemediği gösterilmiş ancak daha uzun sürede enjeksiyonun hemodinamik kararlılığı koruduğu ve daha az semptomimetik ajan kullanıldığı vurgulanmıştır (8, 36, 37).

1.2.1.4. SPİNAL KULLANILABİLEN İLAÇLAR

Bupivakain

Bupivakain, uzun etkili, amid grubu bir lokal anestetiktir. Etkisi 5-10 dakikada başlar, 3-5 saat sürer. Etki süresinin uzun olmasından dolayı, doz tekrarı az olacağından toksisite ihtimali de azalır. Plazmada en üst konsantrasyona, uygulamadan 30-45 dakika sonra ulaşır. Yanlışlıkla IV verilmesi ile miyokard üzerine depresif etkisi diğer LA'lerden daha fazladır. Gebe insan ve hayvanlar, gebe olmayanlar ile karşılaştırıldığında bupivakainin kardiotoksik etkisine daha duyarlıdır. Asidoz ve hipoksi bupivakainin kardiotoksisite etkisini belirgin olarak potansiyalize eder (38).

Bupivakain, sezaryende spinal anesteziye kullanılabilen LA ajanlardan biridir. Etki süresinin uzun olması, derin blok oluşturması, motor blok ve duyuşsal anesteziye ayırım yapabilmesi gibi özelliklere sahiptir. Plazma proteinine bağlanma kapasitesi %95 olduğundan plasentadan geğiş oranı dūřüktür. Bupivakainin majör cerrahi avantajı doğumda epidural analjezidedir. Gebe hastaya tekrarlanan enjeksiyon ihtiyacında belirgin azalmayla birlikte 2-3 saat süreyle analjezi sağlanabilir. Bununla birlikte genellikle belirgin motor blok oluşturmaksızın yeterli analjezi sağlanır. Bu durum anneye doğum esnasında bacağını hareket ettirebilme yeteneği verir. Yayılım özelliğinden kaynaklanan duyuşsal ve motor liflerde farklı blok oluşturması bupivakainin postoperatif epidural analjezide ve kronik ağrı tedavisinde kullanımını sağlamaktadır (39).

Opioidler

Spinal opioid terimi, hem intratekal hem epidural uygulamayı kapsamaktadır. Opioidler, etkilerini; beyin, spinal kord ve vücudun çeşitli yerlerinde bulunan opioid reseptörleri (mü, kappa, delta, sigma ve epsilon) üzerinde gösterirler. Spinal opioidler, dorsal hornadaki substansia gelatinozayı etkileyerek, nöronlarda eksitasyona ve enkefalin reseptörlerinin presinaptik bazen de postsinaptik olarak inhibisyonuna yol açmaktadır Analjezi oluşumunda esas rol alan mü reseptörleridir Opioidlerin sinir membranlarına diffüzyonu lipofilik özelliklerine bağlıdır. Lipid çözünürlüğü, reseptöre bağlanma, intrensik agonist aktivite ve spinal korddan dolaşım ile uzaklaştırılma gibi pek çok faktör analjezik etkinlik ve süreyi belirler (40).

Spinal Opioid Uygulamasının Yan Etkileri: (41)

1. Solunum Depresyonu: Parenteral enjeksiyonlarla karşılaştırıldığında, spinal opioid uygulamalarında daha nadir ve daha geç sürede ortaya çıkar
2. Kaşıntı: Yüzde, boyunda, üst torakal bölgede veya tüm vücutta yaygın olabilir. Antihistaminik ilaçlar ve nalokson tedavide kullanılabilir.
3. İdrar Retansiyonu: Sakral spinal kordda lokalize opioid reseptörleri sorumludur. Nalokson ile idrar retansiyonu tedavi edilebilir.

4. Bulantı-Kusma: Opioidin BOS içinde sefalik yönde hareketi ve area postremadaki opioid reseptörleri ile etkileşimi sonucunda oluşmaktadır.

5. Gastrointestinal Sistem Üzerine Etki: Gastrik boşalma ve intestinal geçiş zamanı uzar. Spinal kordda veya beyinde serebroventriküler bir bölgenin etkili olabileceği düşünülmektedir.

6. Aşırı Sedasyon: opioidlerin BOS içerisinde talamus, limbik sistem ve korteksteki reseptörlere erişmesi sonucu gelişebilir.

Fentanil

Fentanil, fenilpiperidin serisinin üyesi sentetik bir opioiddir. Lipidde çözünürlüğü çok yüksektir ve hızla opioid reseptörlerine ulaşır. Bu nedenle etkisi bir iki dakika içerisinde başlar. Tek bir dozdan sonra etki süresi ve redistribüsyon nedeniyle 20-30 dakika ile sınırlıdır. Fakat yüksek dozlarda ve infüzyonda bu etkiler 2-5 saat sürebilir ve ilacın eliminasyonu ile son bulur. Fentanil, belirgin analjezi oluşturan bir santral sinir sistemi depresantıdır. İntravenöz, epidural, subaraknoid, transmukozal ve transdermal yolla kullanılabilir. Plasentayı geçer ve yenidoğanda depresyon yapabilir (40).

Lokal Anestetik ve İntratekal Opioid Kombinasyonları Kullanımı

Opioid ve LA'ler farklı bölgelere etki ederek analjezik etkinlik sağlarlar. Lokal anestetikler sinir aksonlarına etki ederken, opioidler spinal kordaki opioid reseptörleri üzerinden etki gösterirler. Opioidlerle ağrı iletimi selektif olarak inhibe olurken, LA'lerle hem sempatik hem de motor lifler bloke olmaktadır. Opioidlere düşük konsantrasyonlarda LA'lerin eklenmesi ile sinerjik etki görülmekte ve analjezinin kalitesi artmaktadır Uygun kombinasyonlar ile, LA'lerin tek başına kullanıldığında görülen yan etkiler de azaltılabilir (42).

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu prospektif randomize kontrollü çalışma, Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul onayı ve bilgilendirilmiş hasta onamı alınarak, Pamukkale Üniversitesi Eğitim, Araştırma ve Uygulama Hastanesi ameliyathanelerinde Şubat-Ağustos 2004 tarihleri arasında gerçekleştirildi. Çalışmaya alınan hastalardan çalışmayı bırakmak isteyen veya çalışmaya alınıp çalışmadan çıkarılan hasta olmadı.

Preanestezik değerlendirmede American Society of Anesthesiologist (ASA) fiziksel durumu I-II olan; 36 gebelik haftasını doldurmuş, 20-40 yaş arası, tekil gebeliği mevcut, elektif sezaryen sekiyo operasyonu planlanan; Hb değeri 10 g.dl¹'nin üstünde, boyu 150-180 cm arası olan 80 gebe alındı. Çalışmadan hariç tutulma kriterleri olarak periferik nöropati, kolon vertebral anomalisi, obesite varlığı, hemodinamik stabiliteyi bozacak pulmoner, renal, kardiyak problem olması, diyabet, preeklampsi, hipertansiyon gibi sistemik hastalık varlığı kabul edildi. Gönüllülerin adı, soyadı, protokol numarası, yaşı, kilosu, boyu, ASA risk sınıflaması ve operasyon süresi çalışma protokollerine kaydedildi.

Gebeler kapalı zarf yöntemi ile randomizasyon yapılarak 20'şerli 4 gruba ayrıldı:

- Grup I'e (n=20) hiperbarik bupivakain (Marcain heavy %0.5, 4ml, Astra Zeneca, İstanbul, Türkiye) **5 mg** (1 ml)+fentanil (fentanyl, Abbott, North Chicago, USA) **25 µg** (1 ml) (serum fizyolojik (SF) ile sulandırılarak hazırlanmış) toplam 2 ml volüm 10 sn hızda,

- Grup II'ye (n=20) hiperbarik bupivakain **5 mg** (1 ml)+fentanil **25 µg** (1 ml) (SF ile sulandırılarak hazırlanmış) toplam 2 ml volüm 60 sn hızda,

- Grup III'e (n=20) hiperbarik bupivakain **7.5 mg** (1.5 ml)+ **25 µg** (0.5 ml) fentanil, toplam 2 ml volüm 10 sn hızda,

- Grup IV'e hiperbarik bupivakain **7.5 mg** (1.5 ml)+ **25 µg** (0.5 ml) fentanil, toplam 2 ml volüm 60 sn hızda intratekal olarak uygulandı.

Her gebeye hasta hazırlık ünitesinde 18 Gauge (G) intraket ile periferik damar yolu açılarak, 7-10 ml.kg⁻¹ laktatlı ringer solüsyonu ile ön-yükleme yapıldı. Operasyon odasına alındıktan sonra nasal kanül ile O₂ 2 L.dk⁻¹ verilen hastaların EKG, non invaziv arter basıncı, kalp atım hızı ve periferik oksijen saturasyonları (SpO₂) monitörize edildi. Sol lateral dekübit pozisyon için gebenin omuz altına 15 cm çapında ve 50 cm uzunluğunda bir rulo konuldu. Spinal anestezi uygulanacak olan bölgenin standart dezenfeksiyon ve örtüm işleminin ardından L3-L4, başarısız olduğu takdirde L4-L5 interspinöz aralığından 25 G Quinke tipi iğne (Yale®, İspanya) dura liflerine paralel olarak ilerletildi. BOS geldikten sonra iğne ucu hastanın başına doğru çevrildi. Berrak BOS gelişiminin devam etmesi ile iğnenin uç açıklığının bütünüyle subaraknoid aralıkta olduğu doğrulandı. Hastanın grubuna uygun olarak yapılan ilaç enjeksiyonundan sonra hastalar hızla supin pozisyona getirildi. Duyusal blok seviyesi için midklavikular çizgide 20 G iğne kullanılarak yapılan pin prick testi ve motor blok kalitesi için Modifiye Bromage Skalası kullanıldı (Tablo-2) (11). Hasta operasyon devam ederken ilk 10 dakika için 2'şer dakika arayla, sonrasındaki 1 saat için 5'şer dakika, 60. dakikadan sonra 15 dakika arayla değerlendirilerek kaydedildi. Operasyondan sonra duyusal blok S1 seviyesine gerileyene kadar 30 dakika aralar ile duyusal blok seviyeleri ve motor blok seviyeleri değerlendirilerek kaydedildi. Analjezi başlangıç zamanı, duyusal bloğun üst seviyesi ve ulaşma süresi, T4 dermatoma ulaşma süresi, oluşan motor blok seviyesi ve oluşma süreleri, iki segment gerileme süresi çalışma formuna işlendi.

Blok uygulandıktan sonra anestezi cihazı monitörü (Drager, Cicero-EM) ile ölçülen kalp atım hızı (KAH), sistolik kan basıncı (SKB), diastolik kan basıncı (DKB) ve ortalama kan basıncı (OKB) değerleri, SpO₂, hastanın sedasyon durumu, bulantı, kusma, kaşıntı gibi yan etkilerin gelişip gelişmediği, uygulanan medikal tedaviler ve ek analjezi ihtiyacı blok seviyeleri kayıtları ile eş zamanlarda kaydedildi. Sedasyon değerlendirmesinde Ramsay sedasyon skalası kullanıldı (Tablo-3). Operasyon sırasında sistolik kan basıncının 90 mmHg'nın altına ya da kontrol değerinden %25'den fazla düşmesi hipotansiyon olarak kabul edilerek verilen sıvı miktarı artırıldı ve 5 mg bolus dozlarda intravenöz (IV) efedrin yapıldı. Toplam verilen sıvı miktarı ve efedrin dozu kaydedildi. Kalp hızının 55 atım.dk⁻¹ altına düşmesi halinde atropin 0.5 mg IV, bulantı-kusma durumunda metoklopramid 10 mg

IV (Primperan 10 mg / 2 ml, Biofarma İlaç Sanayi, İstanbul, Türkiye), kaşıntı varlığında feniramin hidrojenu maleat 8 mg IV (Avil 50 mg /2 ml, İlsan İltaş, İstanbul, Türkiye) ile tedavi planlandı. Cerrahi için yeterli anestezinin sağlanamadığı veya cerrahi sırasında ağrı, rahatsızlık duyan hastalara opioid verildi .

Yukarıdaki verilere ilave olarak bebeğin doğum sonrası 1. ile 5. dakika APGAR (Tablo-4) skorları kaydedildi. Göbek kordonu kan gazı alınarak pH değerlendirildi. Perioperatif dönem konforun hasta tarafından değerlendirilmesi istendi (Tablo-5). Cerrahin ve hastanın anestezisi kalitesini değerlendirmeleri istendi ve kaydedildi.

Tablo-2: Modifiye Bromage Skalası

0	Hiç paralizi yok, hasta ayağını ve dizini tam fleksiyona getirebilir
1	Sadece dizini ve ayağını hareket ettirebilir, bacağı düz olarak kaldıramaz
2	Dizini bükemez sadece ayağını oynatabilir
3	Tam paralizi vardır.

Tablo-3: Ramsey Sedasyon Skalası

1	Sinirli, ajite, huzursuz
2	Koopere oryante sakin
3	Uyuklama halinde, emirlere uyuyor
4	Uyuyor, uyarıcı ve sese hemen cevap var
5	Uyuyor, uyarıcı ve sese hemen cevap yok
6	Ağır sedasyon, uyarıcılara hiç yanıt yok

Tablo-4: APGAR Skoru

GÖRÜNÜM	Mor ve soluk ise 0 puan Gövde pembe, ekstremiteler mor ise 1 puan Tamamen pembe ise 2 puan
NABİZ	Yok ise 0 puan <100 ise 1 puan >100 ise 2 puan
REFLEKS UYARIM	Hiç yanıt yok ise 0 puan Yüz buruşturma da 1 puan Öksürük ve hapşırık 2 puan
AKTİVİTE	Sadece kasılma 0 puan Hafif fleksiyon 1 puan Aktif hareket var ise 2 puan
SOLUNUM	Yok ise 0 puan Yavaş, düzensiz ise 1 puan İyi ağlıyor ise 2 puan

Tablo-5: Hasta Konforu

Mükemmel	1	Rahatsızlık yok
İyi	2	Hafif rahatsız, narkotik yok
Orta	3	Ağrı var, narkotik gereksinimi var
Kötü	4	Şiddetli ağrı, GA var

İstatistiksel Değerlendirme

İstatistiksel değerlendirmeler SPSS (Statistical Package for Social Sciences) Windows programı için 10.0 versiyonu ile yapıldı. Demografik veriler, operasyon süresi, T4 dermatomuna ulaşım süresi, iki segment gerileme zamanı, motor blok başlama ve sonlanma sürelerini, kullanılan efedrin miktarını, göbek kordonu arter kan gazı durumunu değerlendirmek için tek yönlü varyans analizi (One Way ANOVA) testi uygulandı. Bu test ile anlamlı çıkan parametrelerde ($p < 0,05$) anlamlılık yaratan grubun saptanmasında Post-Hoc Tukey testi uygulandı. Peroperatif ve postoperatif dönemde kaydedilen sistolik, diyastolik ve ortalama kan basınçları ile kalp atım hızı ölçümlerini değerlendirmede ise tekrarlayan ölçümler ile varyans analizi (Repeated ANOVA) kullanıldı. Veriler “ortalama \pm standart deviasyon” (Ort. \pm SD) olarak gösterildi. Bulantı, kusma, kaşıntı gibi yan etkiler ile cerah ve hasta memnuniyeti Pearson ki-kare testiyle değerlendirildi. $p < 0,05$ değeri, anlamlı farklılık olarak kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya alınan 80 hasta dört gruba eşit olarak dağıtıldı.

A) GRUPLARIN DEMOGRAFİK ÖZELLİKLERİ

Çalışma grupları yaş, vücut ağırlığı, boy, giriş Hb değerleri ve ASA fiziksel durumu yönünden benzerdi (Tablo-6).

Tablo-6: Demografik veriler (Ort±SD)

	Grup I (n=20)	Grup II (n=20)	Grup III (n=20)	GrupIV (n=20)	P değeri
Yaş (yıl)	29.2±4.3	28.9±5.6	28.3±4.5	28.8±4.5	>0.05
Ağırlık (kg)	72.5±7.8	74.5±8.2	75.4±8.9	77.6±9.7	>0.05
Boy (cm)	160.1±4.7	161.5±4.5	162.7±4.7	162.4±4.8	>0.05
Hb (g.dl ⁻¹)	12.5±0.6	12.8±1.2	12.3±0.8	12.6±1.2	>0.05
ASA (I / II)	(20 / 0)	(19 / 1)	(20 / 0)	(20 / 0)	>0.05

B) OPERASYON VE ANESTEZİYE AİT ÖZELLİKLER

Çalışmaya alınan tüm hastalarda spinal anestezi başarı ile uygulandı. Hastaların beşinde L4-L5 interspinöz aralıktan spinal iğneyi ilerletmede başarısız olduğu için,

L3-L4 interspinöz aralık kullanıldı. Başlangıçta spinal anestezi planlanan üç hastada intratekal üç girişim başarısız olunca çalışmaya alınmayarak genel anestezi uygulandı ve yerine farklı üç hasta alındı. Tüm gruplar anestezi uygulandıktan 10 dakika sonra cerrahi ekibe verildi. Olguların tümünde maksimum duyuşal dermatomal seviye T4 düzeyinde bulundu. Operasyon süreleri açısından gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark gözlenmedi.

Duyusal bloğun T4'e ulaşma, iki segment gerileme ve S2 segmentine gerileme süreleri açısından bakıldığında; bupivakainin 5 mg dozunda kullanıldığı Grup I ile II arasında ve 7.5 mg kullanıldığı Grup III ile IV arasında anlamlı fark bulunmadı. Oysa Grup I ve II'de T4'e ulaşma süresi Grup III ve IV'den daha uzun ($p<0.005$), iki segment gerileme ve S2 segmentine gerileme süreleri ise daha kısa idi ($p<0.001$). Motor blok başlama süreleri bakımından da Grup I ve II'de, Grup III ve IV'e göre belirgin olarak daha uzun, sonlanma süreleri ise daha kısa idi ($p<0.001$), (Tablo-7).

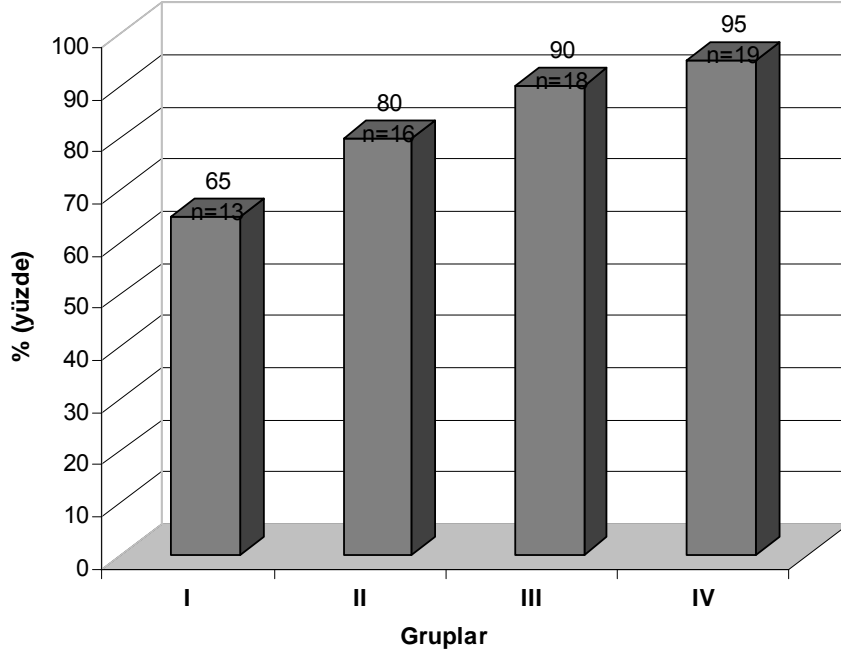
Tablo-7: Operasyon ve Anesteziye ait Özellikler (Ort±SD)

	Grup I (n=20)	Grup II (n=20)	Grup III (n=20)	Grup IV (n=20)
<u>Duyusal Blok (dk)</u>				
T4'e ulaşma süresi	7.6±5.8 *	9.2±2.8 *	4.2±1.6	5.3±1.9
İki segment gerileme süresi	31.1±9.0 †	35.6±7.0 †	52.4±6.9	57.3±8.6
Sonlanma süresi	106.5±13.7†	107.3±12.2†	147.3±16.7	151.8±11.4
<u>Motor Blok (dk)</u>				
Başlangıç süresi	6.1±1.8 †	7.0±1.7 †	3.2±1.4	3.6±1.5
Sonlanma süresi	46.6±8.0 †	52.5±17.7 †	91.5±7.8	98.2±11.4
<u>Operasyon süresi (dk)</u>	43.5±14.1	51.0±13.4	49.3±11.5	47.0±10.7

* $p<0.005$ Grup III ve IV'e göre; † $p<0.001$ Grup III ve IV'e göre

Grup I'den Grup IV'e doğru tam motor blok oluşan (Bromage 3) hasta sayısı giderek artmaktaydı. Tam motor blok oluşma yüzdeleri; Grup I için %65 (n=13), Grup II için %80 (n=16), Grup III için %90 (n=18) ve Grup IV için %95 (n=19) idi (Şekil-1).

Grup I’de bir hastada motor blok oluşmadı. Tam motor blok oluşan (Bromage 3) hasta sayısı Grup IV’de Grup I’e göre belirgin olarak daha fazlaydı ($p<0.05$).



Şekil-1: Gruplarda tam motor blok oranları ($p<0.05$ Grup I-IV)

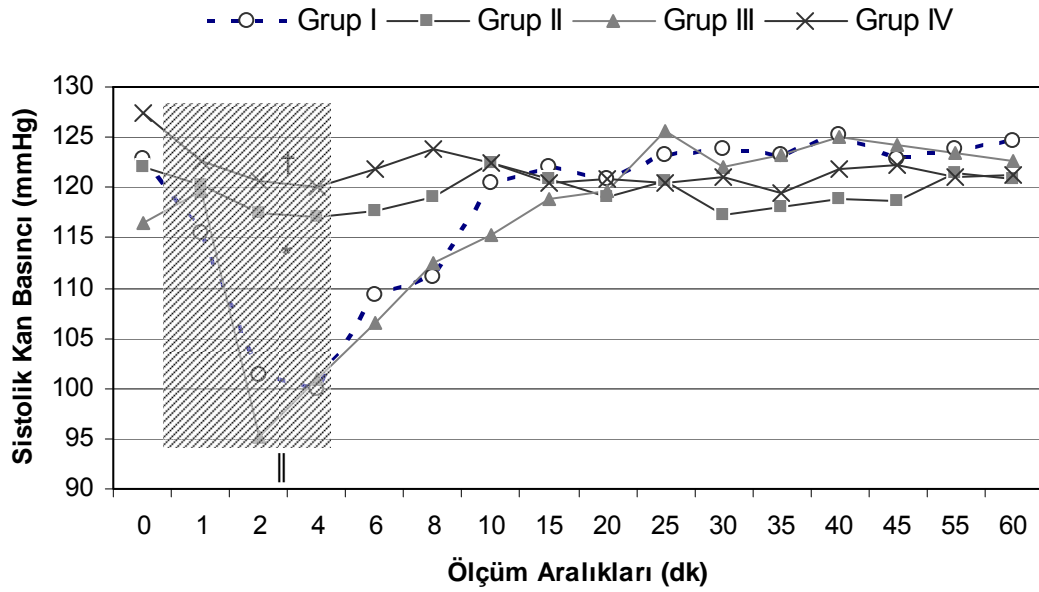
Operasyon sırasında IV ek opioid analjezi gereksinimi gruplar arasında değerlendirildi. Opioid kullanımı yüzdeleri Grup I > Grup II > Grup III > Grup IV idi, ancak istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmadı (Tablo-8). Gruplar arasında, SpO₂ ve sedasyon durumu açısından fark yoktu.

Tablo-8: İntraoperatif ek opioid gereksinimi olan hastalar [n (%)]

	Grup I (n=20)	Grup II (n=20)	Grup III (n=20)	Grup IV (n=20)	P değeri
Opioid kullanımı	3 (%15)	2 (%10)	1(%5)	-	0.308

C) HEMODİNAMİK PARAMETRELER

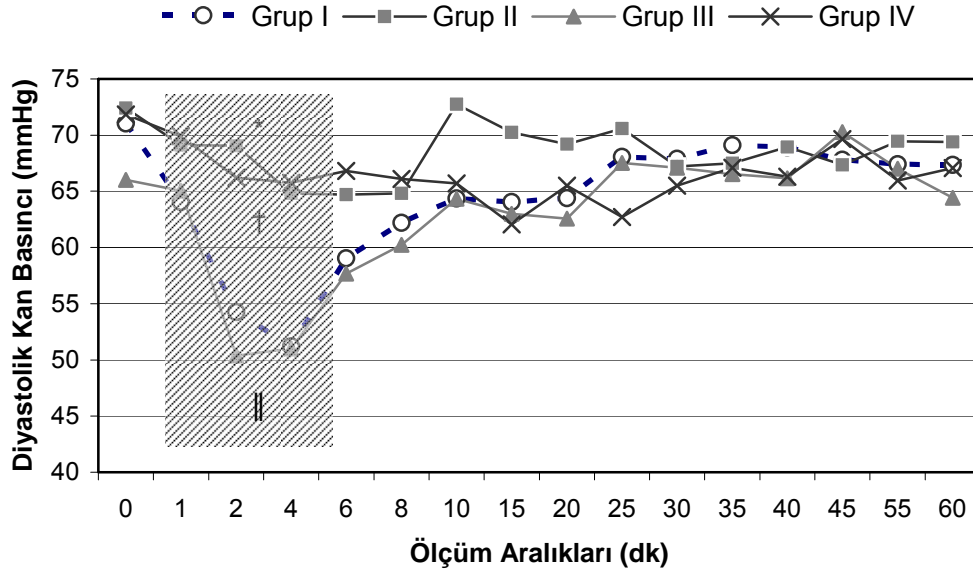
Operasyon öncesi SKB ve DKB ölçüm değerleri açısından gruplar benzerdi. Hemodinamik değişikliklerin önemli ölçüde meydana geldiği ilk 5 dakikalık değerlendirmede; 5 ve 7.5 mg bupivakainin 10 sn.'de enjekte edildiği Grup I ve III'de, 60 sn'de enjekte edilen Grup II ve IV'e göre SKB ve DKB değerleri önemli ölçüde düşük bulundu ($p<0.05$), (Şekil-2, Şekil-3).



Şekil-2: Gruplarda sistolik kan basıncı değerlerinin karşılaştırılması

▨: İntratekal enjeksiyon sonrası ilk beş dakika içinde gruplar arası farklılıklar

*: $p<0.05$ Grup I ile II; †: $p<0.05$ Grup III ile IV; ‖: $p<0.05$ Grup I ve III ile Grup II ve IV

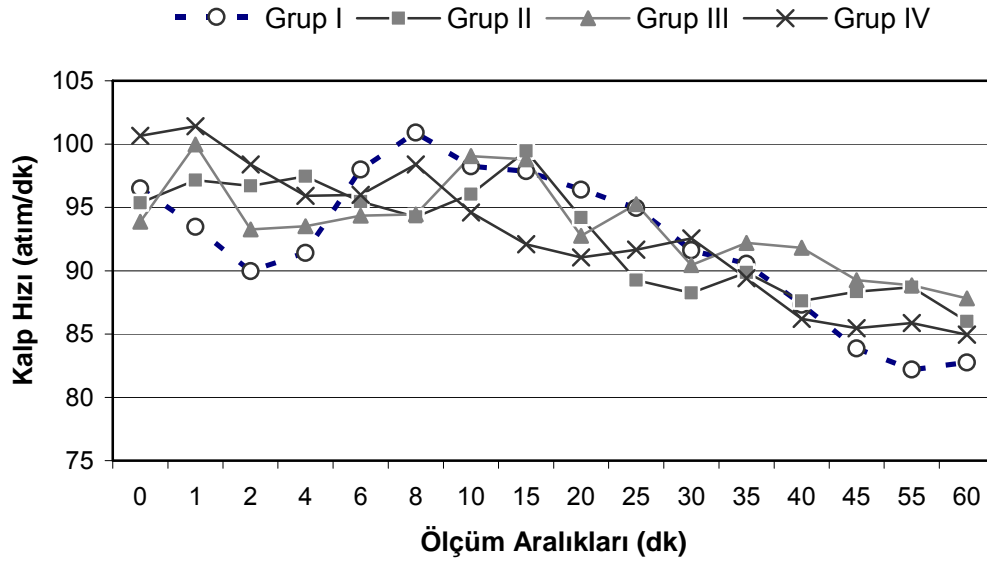


Şekil-3: Gruplarda diyastolik kan basıncı değerlerinin karşılaştırılması

▨: İntratekal enjeksiyon sonrası ilk beş dakika içinde gruplar arası farklılıklar

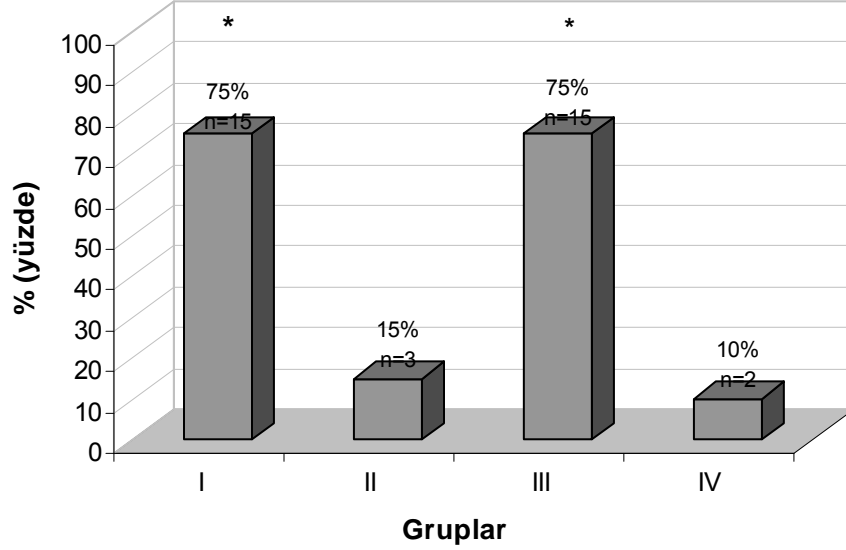
*: $p < 0.05$ Grup I ile II; †: $p < 0.05$ Grup III ile IV; ‖: $p < 0.05$ Grup I ve III ile Grup II ve IV

Olguların kalp atım hızları açısından gruplar arası ve grup içi farklılıkları yoktu (Şekil-4).



Şekil-4: Gruplarda kalp atım hızı değerlerinin karşılaştırılması

Operasyon sırasında efedrin kullanılan hasta sayısı açısından gruplar arasında anlamlı fark bulundu ($p<0.001$). Hızlı enjeksiyon grupları olan Grup I ve III'de, Grup II ve Grup IV'den daha fazla hastanın efedrin gereksinimi oldu (Şekil-5).



Şekil-5: Gruplarda efedrin kullanımı yüzdeleri

* $p<0.001$ GrupII ve IV ile

D) İNTRAOPERATİF DEĞERLENDİRMELER

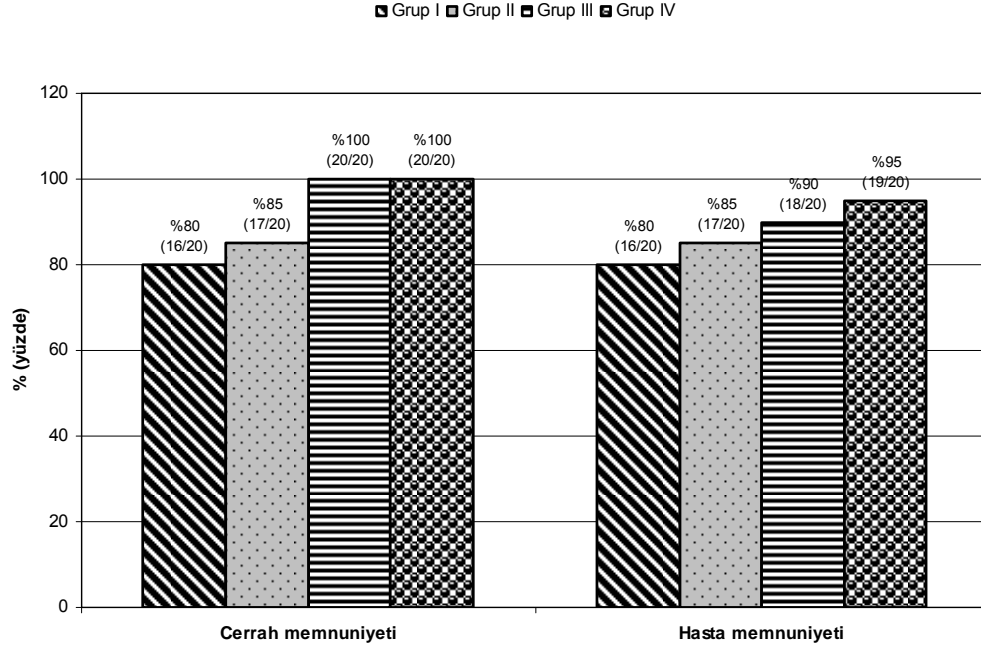
Çalışma kapsamına alınan hastalarda gözlenen yan etkiler Tablo-9'da gösterilmiştir. Yan etki açısından gruplar arası anlamlı fark bulunmadı. Solunum depresyonuna hiçbir grupta rastlanmadı. Grup I'de bulantı-kusma görülen toplam sekiz hastanın altı tanesi ve Grup II'de ise sekiz hastanın 4 tanesinde, şikayetler sıklıkla bebek çıktıktan sonra uterus çekilmesi sırasında gözlendi. Bulantı-kusma gözlenen hastalardan Grup I'de 6 kişiye, Grup II'de 5 kişiye, Grup III ve Grup IV'de ikişer kişiye antiemetik tedavi verildi.

Tablo-9: İntrooperatif yan etkiler [n (%)]

	Grup I (n=20)	Grup II (n=20)	Grup III (n=20)	Grup IV (n=20)	P değeri
Bulantı	4 (%20)	4 (%20)	10 (%50)	4 (%20)	0.122
Kusma	4 (%20)	4 (%20)	3 (%15)	-	0.209
Kaşıntı	9 (%45)	6 (%30)	8 (%40)	7 (%35)	0.785

Hasta ve cerrah memnuniyetlerinin değerlendirilmesinde cerrah memnuniyeti açısından gruplar arasında anlamlı fark bulundu ($p<0.05$). Yüksek doz gruplarında (Grup III-IV) cerrahi ekip anestezi kalitesinden memnundu. Cerrahi ekip Grup I’de 4 hastada, Grup II’de ise 3 hastada yeterli karın kası gevşemesi sağlanamadığı için bebek çıkarımında zorlandığını bildirdi. Cerrahın memnun olmadığı bu yedi çalışma hastası anesteziden memnun olduklarını belirttiler. Hasta memnuniyeti açısından gruplar değerlendirildiğinde anlamlı fark bulunmadı (Şekil-6).

Yenidoğan Apgar skoru ve göbek kordonu arter kan gazları değerlendirildi. 5. dk’da tüm yenidoğanlar Apgar 9 ve üzerindedi. Hiçbir olguda neonatal resüsitasyon gerekmedi. Gruplar arasında göbek kordonu arter kan gazı değerleri arasında anlamlı fark yoktu (Tablo-10).



Şekil-6: Cerrah ve hasta tarafından anestezi kalitesinin değerlendirilmesi

Tablo-10: Göbek kordonu arter kan gazı değerleri

	Grup I (n=20)	Grup II (n=20)	Grup III (n=20)	Grup IV (n=20)	P değeri
pH	7.34 ± 0.05	7.35 ± 0.04	7.31 ± 0.09	7.35 ± 0.04	>0.05
PaCO ₂ (mmHg)	42.8 ± 5.3	40.8 ± 5.2	45.3 ± 8.8	40.9 ± 6.5	>0.05
PaO ₂ (mmHg)	22.1 ± 10.3	21.5 ± 6.7	20.3 ± 7.7	21.2 ± 6.5	>0.05
HCO ₃ (mEq/L)	23.4 ± 6.9	23.2 ± 2.3	22.9 ± 2.2	23.1 ± 2.1	>0.05

TARTIŞMA

Günümüzde elektif sezaryen operasyonları giderek artmaktadır. Anestezistlerin çoğu, sezaryen operasyonlarında sağladığı birçok avantajdan dolayı bölgesel anesteziyi tercih etmektedir. Bir metanaliz çalışmada spinal anestezide, genel ve epidural anestezide göre daha sık karşılaşılan hipotansiyonun ve tedavisinde kullanılan vazopresörlerini yenidoğanda metabolik olumsuzluklara neden olabileceği vurgulanmaktadır (23). Hipotansiyonun tedavisinden öte önlenmesine ilişkin farklı yaklaşımlar (lokal anestetik dozunun azaltılması, volüm ön-yükleme yapılması, lokal anestetiğe intratekal opioid eklenmesi, elastik bandaj kullanımı gibi) farklı çalışmalarda araştırılmıştır (27-33). Güncel çalışmalarda ise intratekal enjeksiyon hızının hipotansiyona etkileri üzerinde durulmaktadır (8, 34-37). Biz, sezaryen olgularında spinal anestezide hiperbarik bupivakainin iki ayrı dozunu, iki ayrı veriliş hızında kullanarak etkilerini karşılaştırmayı hedefledik.

Literatürde sezaryen sekiyo için %0.5 hiperbarik bupivakainin etkin ve güvenli dozu ile ilgili fikir birliği bulunmamakla birlikte birçok otör, gebelerde istenilen duysal blok seviyesine ulaşmak için gebe olmayanlardan daha düşük doz LA'e ihtiyaç duyulduğunu bildirmektedir. Çalışmamızda literatürde fentanille kombine edilerek kullanılmış olan 5 ve 7.5 mg dozlarında hiperbarik bupivakaini kullandık. Veriliş hızlarını aynı tutarak dozları karşılaştırdığımızda, 5 mg hiperbarik bupivakain + 25 µg fentanil kullanıldığımız gruplarda motor bloğun yavaş gelişmesi ve yoğunluğunun daha az olması, ancak ek analjezik gerektirmeyecek yeterli peroperatif anestezi sağlaması bir avantaj olarak değerlendirilebilir. Bununla birlikte cerrahi bölgede gevşemenin yeterli olması dikkate alınmalıdır. Çalışmamızda cerrahi ekip tarafından, LA'in düşük doz kullanıldığı gruplarda toplam yedi hastada (7/40) yeterli karın kası gevşemesi sağlanamadığı için bebek çıkarımında zorlanıldığını bildirildi. Bu yedi hastadan altısında hastaların anestezi kalitesinden memnun olmalarına karşın cerrahi ekibin konfor sorunu yaşaması, cerrah faktörünün de dikkate alınması gerektiğini düşündürmektedir. Kısa boylu ve düşük kilolu gebelerde 5 mg bupivakain +25 µg fentanil kombinasyonu yeterli anestezi sağlayabilse de özellikle küçük ya da prematüre fötuslarda doğum travmasına neden olabileceğinden karın gevşemesinin yeterli olması dikkate alınmalıdır.

Çelişkili sonuçlar olmasına rağmen, genel olarak sezaryen ameliyatlarında T4 seviyesindeki anestezinin yeterli olduğu görüşü hakimdir (43, 44). Çalışmamızda tüm gruplarda hedeflenen T4 duyuşal seviyeye ulaşmamıza rağmen, 5 mg hiperbarik bupivakain+25 µg fentanil grubunda T4'e ulaşma süresini daha uzun, iki segment gerileme ve duyuşal blok sonlanma sürelerini ise daha kısa bulduk. Literatürle uyumlu olarak, intratekal enjeksiyon hızlarının bu sonuçları etkilemediğini gördük (8). Literatürde hiperbarik bupivakain ile yapılan spinal anestezide sezaryen için gerekli anestezinin etki başlama süresi 8-15 dakika (7, 44) olarak bildirilmektedir. Çalışmamızda T4'e ulaşma süresi, 7.5 mg hiperbarik bupivakain + 25 µg fentanil grubunda daha erken olmakla birlikte tüm hastalar anestezisi uygulandıktan sonra 10-15 dakika içinde cerrahiye verildiği için doz yetersizliği sorunu yaşanmadı.

Sezaryen operasyonlarında intratekal opioidlerin visseral ağrıyı azalttığını (30, 45) bulantı, kusma insidansını düşürdüğünü gösteren çalışmalar vardır (41). Hipotansiyona bağlı olanlar dışında yetersiz blok seviyesine bağlı olarak peritoneal yapıların operasyon sırasında gerilmesi sonucu peroperatif bulantı-kusma ortaya çıkabilir. Çalışmamızda gruplar arasında bulantı-kusma açısından istatistiksel anlamlı fark bulunmamakla birlikte; hem LA dozunun fazla olması hem de hızlı uygulanmasından dolayı gelişen hipotansiyona bağlı Grup III'de diğer gruplardan daha fazla bulantı gözlemlendi, ancak şikayetlerin efedrin tedavisinden sonra hızla düzelmesi nedeni ile daha az antiemetik tedavi gerekti. Oysa ki düşük doz LA kullanılan gruplardaki bulantı şikayeti sıklıkla bebek çıktıktan sonra uterus çekilmesi sırasında gözlemlendi ve kusmanın da eşlik etmesi nedeni ile antiemetik tedavi uygulandı.

Pedersen ve ark (46) opioidle kombine etmeksizin 7.5 ve 12.5 mg bupivakaini karşılaştırdıkları çalışmada düşük doz grubunda tam motor blok (BS=3) oluşum insidansını daha az ve duyuşal blok gerileme süresini daha kısa bulmuşlardır. Her ne kadar hipotansiyon açısından gruplar arasında fark gözlenmese de, visseral ağrı insidansı düşük spinal bupivakain dozu ile ilişkili bulunmuş ve 10 mg'dan düşük dozlarda analjezi yetersiz olarak değerlendirilmiştir. Kiran ve ark. (5) 7.5 mg, 8.75 mg ve 10 mg hiperbarik bupivakain dozlarını karşılaştırdıkları başka bir çalışmada 7.5 mg bupivakain dozu ile yeterli duyuşal seviyeye ulaşıldığı, motor blok süresinin

daha kısa olduğu ve bu dozun hemodinamiyi bozmadığı savunulsa da; bazı hastaların analjeziyi zayıf bulduğu bildirilmiştir.

Farklı intratekal opioidlerin çeşitli dozlarda eklenmesi, eşit başarı oranı ve daha az yan etki ile lokal anestetik dozunun azaltılmasına olanak sağlamaktadır. Ben David ve ark (30), sezaryende intratekal 10 mg bupivakain ile 5 mg bupivakain + 25µg fentanil kombinasyonunu karşılaştırdıkları çalışmada, tedavi gerektiren hipotansiyon gelişimini fentanille kombine grupta %31, diğer grupta ise %94 olarak bildirmişlerdir. Bulantı ve kusma insidansını da kombine grupta yarı yarıya düşük bulmuşlardır. Bupivakain grubunda duyusal blok daha yüksek ve motor blok daha yoğun iken; bupivakain+fentanil grubunda duyusal bloğun istenilen seviyeye ulaşmasına rağmen, asla tam motor blok oluşmadığı bildirilmiştir. Başka bir çalışmada intratekal 5mg bupivakain dozu sabit tutularak 0.25 µg.kg⁻¹, 0.50 µg.kg⁻¹ ve 0.75 µg.kg⁻¹ dozlarda fentanil eklenmiştir. 0.25 µg.kg⁻¹ fentanil ile kombine grupta hemodinamik kararlılığın korunarak daha az yan etki ile kaliteli cerrahi anestezinin uygulandığı gösterilmiştir (41). 8, 10 ve 12.5 mg bupivakainin tek başına kullanımının ve her dozun 12.5 µg fentanille kombine edilmesinin sonuçlarının Bogra ve ark (45) tarafından incelendiği çalışmada, düşük doz LA'in opioid ile birlikte uygulanmasının visseral ağrıyı önlediği, yoğun motor blok olmaksızın yeterli anestezi seviyesine ulaştığı ve kararlı hemodinami ile yan etkileri en aza indirdiği gösterilmiştir.

Amacımız LA dozunun mu, yoksa veriliş hızının mı hemodinamiyi daha fazla etkilediğini araştırmak olduğu için; 25 µg fentanil ile kombine ettiğimiz 5 mg ile 7.5 mg hiperbarik bupivakain dozlarını, 10 ve 60 sn veriliş hızlarında değerlendirdik. Aynı veriliş hızlarında uyguladığımız 5 mg hiperbarik bupivakain ile 7.5 mg hiperbarik bupivakainin SKB ve DKB üzerine etkileri açısından (Grup I ile III ve Grup II ile IV arasında) fark bulamadık. Doz arttığı halde hemodinamik etkilerin benzer olması literatürle çelişkili gibi görülse de; bunun nedenini literatürde tanımlanan “*düşük doz*” (bupivakainin tek başına 10 mg'dan az ya da opioid ile birlikte 8 mg kullanılması) aralığından bile daha düşük doz LA kullanmamız olarak yorumladık.

Sezaryen operasyonlarında spinal anesteziyle ilişkili hipotansiyon sorunu hala güncelliğini korumakta olup, son zamanlarda LA'in intratekal enjeksiyon hızının önemi üzerinde durulmaktadır. Çalışmamızda ilk 5 dakikalık değerlendirmede hızlı enjeksiyon gruplarında (Grup I-III) yavaş enjeksiyon gruplarına göre (Grup II-IV) daha derin hipotansiyon görülmesi, dozdan bağımsız olarak enjeksiyon hızının önemini düşündürmektedir (Şekil-2, Şekil-3). Simon ve ark. (8) opioid ile kombine aynı dozlardaki LA'i, 15 ve 120 sn'de uyguladıkları çalışmalarında yavaş enjeksiyon grubunda cerrahiye verme süresinde gecikme olmaksızın T4 duyuşal seviyeye ulaştıklarını, visseral ağrı görmediklerini ve en önemlisi spinal anesteziye bağılı hipotansiyon insidansının ve ciddiyetinin daha az olduğunu bildirmişlerdir. Bouchnak ve ark. (37), eşdeğer doz ve hacimde LA'i 20 ve 60 sn.'de uyguladıkları çalışmada duyuşal ve motor blok seviyelerini tüm gruplarda benzer bulmuşlar, ancak yavaş enjeksiyon grubunda hipotansiyon insidansının dolayısıyla kullanılan efedrin dozunun daha düşük olduğuna dikkat çekmişlerdir. Benzer sonuçlar, LA'in intratekal 10, 30, 90 sn. hızlarda verililişini karşılaştıran Seltenrich ve ark (36)'nın çalışmasında da gözlenmiştir. Bizim çalışmamızda da enjeksiyon hızının duyuşal ve motor blok seviyelerini etkilemediği; yan etki insidansının LA dozlarının aynı ancak verililiş sürelerinin farklı olduğu gruplarda değişmediğini bulduk. Literatürle uyumlu olarak 5 mg ve 7.5 mg hiperbarik bupivakainin hızlı verildiği gruplarda spinal anesteziyle ilişkili hipotansiyon şiddetine paralel olarak efedrin kullanımı da artmıştı.

Sezaryende hipotansiyonun fötus üzerindeki etkileri göbek kordonu arterial pH'da azalmaya neden olabilir. Ayrıca yeni doğanın nörolojik ve adaptif kapasite skorunu (NACS) kötü etkileyebilir. Çalışmamızda tüm yeni doğanlar sağlıklıydı, APGAR skorları ve kan gazı değerleri açısından gruplar arasında farklılıklar saptanmadı. Özellikle Grup I ve III'de yüksek oranda hipotansiyon görülmesine karşın bu hipotansif epizotlarda fötal etkilerin ortaya çıkmamasının en önemli nedeninin hipotansiyonun anında ve kısa süre içinde tedavi edilmesi olduğunu düşünürüz.

SONUÇ

Elektif sezaryen operasyonlarında spinal anestezide 25 µg fentanil ile birlikte uygulanan 5 mg veya 7.5 mg hiperbarik bupivakain kombinasyonlarının; 10 sn veya 60 sn hızlarda intratekal enjeksiyonlarının hemodinami ve gereksinim duyulan efedrin miktarı, motor ve duyuşal blok, anestezide kalitesi, ve yenidoğan üzerine etkileri ile bulantı-kusma, solunum depresyonu gibi yan etkilerinin karşılaştırıldığı prospektif, randomize olarak yapılan bu çalışmada:

1. Tüm gruplarda sezaryen ameliyatında hedeflenen T4 duyuşal blok seviyesine ulaşılabilirdi; ancak enjeksiyon hızından etkilenmeksizin LA dozunun artırılması ile T4 duyuşal blok seviyesine ulaşma süresinin kısaldığı, duyuşal blok iki segment gerileme süresinin ve S1'e dönme süresinin uzadığı,
2. Enjeksiyon hızının motor blok seviyesini etkilemediği; artan LA dozu ile daha kısa sürede tam motor blok oluştuğu ve daha geç sonlandığı,
3. İntratekal enjeksiyon hızının spinal anestezide oluşabilecek ciddi hipotansiyonda LA dozundan daha etkili olduğu ve aynı doz LA'in yavaş (60 sn) verilmesi ile daha kararlı hemodinami sağlandığı,
4. Efedrin gereksiniminin farklı LA dozunun intratekal verilmiş süreleri kısa (10 sn) gruplarda fazla olduğu
5. Erken tedavi edildiği takdirde, oluşan hipotansiyonun yenidoğan APGAR ve kord kan gazı değerlerini etkilemediği,
6. Her iki ilaç kombinasyonu ve verilmiş hızının solunum depresyonu yapmadığı ve Ramsey sedasyon skorunu etkilemediği,

7. 25 µg fentanille kombine 5mg veya 7.5 mg hiperbarik bupivakainin intratekal kullanımı ile bulantı-kusma, kaşıntı insidansının benzer olduğu,
8. Her iki ilaç kombinasyonu ve verilmiş hızının hasta konforunu etkilemediği,
9. Veriliş hızından etkilenmeksizin düşük LA dozu kullanılan gruplarda, karın kası gevşekliğinin yetersiz gelebileceği, ancak bunda cerrah faktörünün de rolü olduğu sonucuna varıldı.

ÖZET

SEZARYEN OLGULARINDA SPİNAL ANESTEZİYE BAĞLI HİPOTANSİYONUN ÖNLENMESİNDE BUPİVAKAİN DOZU ve VERİLİŞ HIZININ ETKİLERİ

BERNA ELİBOL OĞUZ

Elektif sezaryen operasyonlarında intratekal 25 µg fentanille kombine, iki ayrı hiperbarik bupivakain dozunun (5mg, 7.5 mg), iki ayrı veriliş hızında (10 sn ve 60 sn) kullanılması etkilerinin araştırılması hedeflenmiştir.

ASAI - II fiziksel durumunda 36. gebelik haftasını doldurmuş, 20-40 yaş arası, 80 hasta 4 gruba ayrıldı. Monitörizasyon ve ön yükleme ardından L3-L4 aralığından 25 G spinal iğne ile intratekal alana girildi. Grup I'e 5 mg hiperbarik bupivakain (1 ml) ve SF ile sulandırılmış 25 µg fentanil (1 ml), 10 sn hızda; Grup II'ye 5 mg hiperbarik bupivakain (1 ml) ve SF ile sulandırılmış 25 µg fentanil (1 ml) 60 sn hızda; Grup III'e 7.5 mg hiperbarik bupivakain (1.5 ml) ve 25 µg fentanil (0.5 ml) 10 sn hızda; Grup IV'e 7.5 mg hiperbarik bupivakain (1.5 ml) ve 25 µg fentanil (0.5 ml) 60 sn hızda uygulandı.

Kaydedilen veriler göre gruplar KAH, ek opioid analjezik gereksinimi, APGAR skoru, umbilikal arteriyel kan gazı değerleri açısından farksızdı. Grup I ve II'de duyuşal bloğun T4'e ulaşma ve motor bloğun başlangıç süreleri Grup III ve IV'den daha uzun ($p<0.005$ ve $p<0.001$); iki segment gerileme, motor bloğun bitiş süreleri ise daha kısaydı ($p<0.001$). Sistolik ve diyastolik kan basınçları Grup I ve III'de ilk beş dakika içinde başlangıç değerlerine göre anlamlı olarak düştü ($p<0.05$) ve daha fazla sayıda hastada efedrin kullanıldı. Grup I ve II'de daha fazla sayıda cerrah karın kası gevşemesinin yetersiz olduğunu bildirdi.

Sonuç olarak elektif sezaryen operasyonlarında spinal anestezide 7.5 mg hiperbarik bupivakain ve 25 µg fentanil kombinasyonunun intratekal 60 sn hızda enjeksiyonun blok kalitesini etkilemeden daha iyi anestezi kalitesi ve cerrah konforunu sağladığı kanısına varıldı.

SUMMARY

A comparison the effects of two different doses of hyperbaric bupivacaine (5 mg, 7.5 mg) combined with 25 µg intrathecal fentanyl with two different intrathecal injection rates (10 sec versus 60 sec) was aimed in patients who undergo elective cesarean section.

ASA I–II physical status and 20-40 years old 80 patients was allocated to two groups. After monitorization and preloading, spinal anesthesia. was performed in L3-L4 intervertebral space with a 25 gauge spinal needle. In group I, 5 mg hyperbaric bupivacaine (1 mL) plus 25 µg fentanyl (1 ml, prepared with isotonic saline) was injected spinally with the rate of 10 sec; in group II, 5 mg hyperbaric bupivacaine (1 mL) plus 25 µg fentanyl (1 ml, prepared with isotonic saline) was injected spinally with the rate of 60 sec; in group III, 7.5 mg hyperbaric bupivacaine (1.5 mL) plus 25 µg fentanyl (0.5 ml) was injected spinally performed with the rate of 10 sec; and in group IV, 7.5 mg hyperbaric bupivacaine (1.5 mL) plus 25 µg fentanyl (0.5 ml) was injected spinally with the rate of 60 sec.

According to recorded data there was no statistically difference between groups about heart rate, additional opioid requirements, APGAR scores and umbilical cord blood gas analysis. In group I and II sensorial blockade onset time to T4 and onset time of motor blockade were longer ($p < 0.005$; $p < 0.001$); two segment regression time, and motor blockade ending time were shorter than group III and IV ($p < 0.001$). In the first 5 minutes systolic and diastolic blood pressure were significantly lower than to initial values in group I and III ephedrine were used for more patients in group I and III. Most of the surgeons were reported insufficient neuromuscular abdominal blockade in group I and II ($p < 0.05$).

It is concluded that, high anesthesia quality and surgeons' comfort were reached with intrathecal 60 sec injection of 7.5 mg hyperbaric bupivacaine and 25 µg fentanyl combination without effecting block quality in spinal anesthesia for elective cesarean sections.

KAYNAKLAR

1. Caton D. The History of obstetric anesthesia. In: Chestnut DH, ed. *Obstetric Anesthesia: principles and practice*. St Louis: Mosby, 1999:3-13.
2. Kestin G, Anaes FC. Spinal anesthesia in obstetrics. *Br J Anaesth* 1991; 66: 596-607.
3. Morley-Foster P. Regional techniques for cesarean section. *Techniques in Regional anaesthesia and Pain Management* 2001; 5: 24-29.
4. Erdine S. *Rejyonal Anestezi*. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi, 2005.
5. Kiran S, Singal SK. A comparative study of three different doses of 0.5% hyperbaric bupivacaine for spinal anaesthesia in elective cesarean section. *Int J Obstet Anaesth* 2002; 11: 185-189.
6. Choi DH, Ahn HJ, Kim MH. Bupivacaine-sparing effect of fentanyl in spinal anaesthesia for cesarean delivery. *Reg Anesth and Pain Med* 2000; 25: 240-242.
7. Shende D, Cooper GM, Bowden MI. The influence of intrathecal fentanyl on the characteristics of subarachnoid block for caesarean section. *Anaesthesia* 1998; 53: 702-705.
8. Simon L, Bouley G, Ziane A.F. Effects of injection rate on hypotension associated with spinal anesthesia for cesarean section. *Int J Obstet Anesth* 2000; 9: 10-14.
9. Morgan GE, Michail MS. *Obstetrik Anestezi*. In: Morgan GE, Michail MS, eds. *Tulunay M, çev ed. Klinik Anesteziyoloji*. Ankara: Güneş kitabevi 3. baskı, 2004: 819-848

10. Birnbach DJ, Browne IM. Anesthesia for Obstetric. In: Miller DR, ed. Anesthesia. Philadelphia: Churchill, 2005: 2307-2344.
11. Kayhan Z: Klinik Anestezi. Ankara: Logos yayıncılık genişletilmiş 3. baskı, 2004: 740-754.
12. Bernards C.M. Epidural and Spinal Anesthesia. In: Barash PG, Cullen BF, Stoelting RK, eds. Clinical Anesthesia. Lippincott, 2005: 691-718.
13. Kleinman WD. Rejyonel Anestezi ve Ağrı Tedavisi. In: Morgan GE, Michail MS, eds. Tulunay M, çev ed. Klinik Anesteziyoloji. Ankara: Güneş Kitabevi, 2004: 253-282.
14. Morgan P. Spinal anaesthesia in Obstetrics. Can J Anaesth 1995; 42: 1145-1163.
15. Qublan HS, Merhej A, Dabbas MA, Hindawi IM. Spinal versus general anesthesia for elective cesarean delivery: a prospective comparative study. Clin Exp Obstet Gynecol 2001; 28(4): 246-248.
16. Hawkins JL, Gibbs CP, Orleans M, Martin-salvaj G. Obstetric anesthesia work force survey, 1981 versus 1992. Anesthesiology 1998; 89: 1288-1290.
17. Jenkins JG, Khan MM. Anaesthesia for caesarean section: a survey in UK region from 1992 to 2002. Anaesthesia 2003; 58: 1114-1118.
18. Brown DL. Spinal. Epidural, and caudal anesthesia: anatomy, physiology, and technique. In: Chestnut DH, ed. Obstetric Anesthesia: principles and practice. St Louis: Mosby, 1999:187-208.
19. Abouleish E, Rawal N, Rashad ND. The addition of 0.2 mg subarachnoid morphine to hyperbaric bupivacaine for cesarean delivery: prospective study of 856 cases. Reg Anesth 1991; 16: 137-140.

20. Martin D. Haemodynamic stability and regional anaesthesia for caesarean section. *Current Anaesth Critical Care* 2004; 15: 262-269.
21. Roche DA, Rout CC. Volume preloading, spinal hypotension and caesarean section. *Br J Anaesth* 1995; 75: 257-259.
22. Corke BC, Datta S, Ostheimer GW, Weiss JB, Alper MH. Spinal anaesthesia for Caesarean section-the influence of hypotension on neonatal outcome. *Anaesthesia* 1982; 37: 658-662.
23. Reynolds F, Seed PT. Anaesthesia for Caesarean section and neonatal acid-base status: a meta analysis. *Anaesthesia* 2005; 60: 636-653.
24. Petropoulos G, Siristatits C. Spinal and epidural versus general anesthesia for elective cesarean section at term: effect on the acid-base status of the mother and newborn. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2003; 13: 260-266.
25. Abboud TK, Nagappala S, Murakawa K, David S, Haroutunian M. Comparison of the effects of regional and general anesthesia for Cesarean section on neonatal neurologic and adaptive scores. *Anesth Analg* 1985; 64: 996.
26. Edward T, Riley MD. Regional anesthesia for cesarean section. *Techniques in Regional Anesthesia and Pain Management* 2003;7: 204-212.
27. Marx GF, Wollman SB. Acute hydration for prevention of hypotension of spinal anesthesia in parturients. *Anesthesiology* 1968; 79:374-379.
28. Burns SM, Cowan CM, Wilkes RG. Prevention and management of hypotension during spinal anaesthesia for elective Caseraen section: a survey of Practice. *Anaesthesia* 2001; 56: 794-798.

29. Robert A, Dyer A, Ivan A. Low-dose spinal anaesthesia for Caesarean section. *Anesthesiology* 2004, 17: 301-308.
30. Ben David B, Miller G, Gavriel R, Gurevitch A. Low-dose bupivacaine-fentanyl spinal anesthesia for cesarean delivery. *Reg Anesth Pain Med* 2000; 25: 235-239.
31. Iwama H, Furuta S, Tanigawa S. Extra-strong graduated compression stocking reduces usage of vasopressor agents during spinal anesthesia for cesarean section. *Arch Gynecol Obstet* 2001; 265: 60-63.
32. Iwama H, Ohmizo H, Furuta S. Spinal anesthesia hypotension in elective cesarean section in parturients wearing extra-strong compression stockings. *Arch Gynecol Obstet* 2002; 267: 85-89.
33. Hsiao LS, Qing DL. Lower limb wrapping prevents hypotension, but not hypothermia or shivering, after the introduction of epidural anesthesia for cesarean delivery. *Anesth Analg* 2004; 99: 241-244.
34. Tuominen M, Pitkanen M, Rosenberg PH. Effect of speed injection of 0.5% plain bupivacaine on the spread of spinal anaesthesia. *Br J Anaesth* 1992; 69: 148-149.
35. Anderson L, Walker J, Brydon C. Rate of injection through Whitacre needles affects distribution of spinal anaesthesia. *Br J Anaesth* 2001; 86: 245-248.
36. Seltenrich M, Kamani A, Gunka V. Effect of rate of injection on hypotension during spinal anaesthesia for elective caesarean section. *Anesthesiology* 2001; 95: A1042.
37. Bouchnak M, Belhadj N, Azaiez W. Spinal anaesthesia for caesarean section: dose injection speed have an effect on the incidence of hypotension? *Ann Fr Anesth Reanim* 2006; 25: 17-19.

38. Berde CB, Strichartz GR. Local Anesthetics. In: Miller DR, ed. Anesthesia. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2005: 573-604.
39. Santos AC, Finster M. Local Anesthetics. In: Chestnut DH, ed. Obstetric Anesthesia. Mosby 2nd edition, 1999: 209-232.
40. Fukuda K. Intravenous Opioid Anesthetics. In: Miller DR, ed. Anesthesia. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2005: 380-573.
41. Belzarena SD. Clinical effects of intrathecally administered fentanyl in patients undergoing cesarean section. *Anesth Analg* 1992; 74:653-657.
42. Bernards CM. Understanding the physiology and pharmacology of epidural and intrathecal opioids. *Best Practice Research Clinical Anesth* 2002; 16: 489-505.
43. Reisner LS, Lin D. Anesthesia for cesarean section. In: Chesnut DH, ed. Obstetric anesthesia: principles and practice. St Louis: Mosby, 1999: 465-492.
44. Ozkan Seyhan T, Senturk E, Senbecerir N. Spinal anesthesia in cesarean section with different combinations of bupivacaine nad fentanyl. *Agri* 2006; 18:37-43.
45. Bogra J, Arora N, Srivastava P. Synergistic effect of intrathecal fentanyl and bupivacaine in spinal anesthesia for cesarean section. *BMC Anesthesiol* 2005;17:1210-1216.
46. Pederson H, Santos AC, Steinberg ES. Incidence of viseral pain during cesarean section: the effect of varying doses of spinal bupivacaine. *Anesth&Analg* 1989; 69:46-49.