



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

**SEZARYENDE SPİNAL ANESTEZİYE BAĞLI**  
**HİPOTANSİYONU ÖNLEMELİK İÇİN PROFİLAKTİK**  
**NOREPİNEFRİN BOLUS VE İNFÜZYON UYGULAMALARININ**  
**KARŞILAŞTIRILMASI**

**UZMANLIK TEZİ**  
**Dr. Pembe Seda GÜROL**

**DANIŞMAN**  
**Doç. Dr. Habip ATALAY**

**DENİZLİ – 2023**

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

**SEZARYENDE SPİNAL ANESTEZİYE BAĞLI**  
**HİPOTANSİYONU ÖNLEMELİK İÇİN PROFİLAKTİK**  
**NOREPİNEFRİN BOLUS VE İNFÜZYON UYGULAMALARININ**  
**KARŞILAŞTIRILMASI**

**UZMANLIK TEZİ**  
**Dr. Pembe Seda GÜROL**

**DANIŞMAN**  
**Doç. Dr. Habip ATALAY**

**DENİZLİ – 2023**

## ONAY SAYFASI

Doç. Dr. Habip ATALAY danışmanlığında Dr. Pembe Seda GÜROL tarafından yapılan “Sezaryende spinal anesteziye bağlı hipotansiyonu önlemek için profilaktik norepinefrin bolus ve infüzyon uygulamalarının karşılaştırılması” başlıklı tez çalışması 15/03/2023 tarihinde yapılan tez savunma sınavı sonrası yapılan değerlendirme sonucu jürimiz tarafından Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalında TIPTA UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir.

**BAŞKAN:**

**Prof. Dr. Simay KARADUMAN**

**ÜYE:**

**Prof. Dr. Rıza Hakan ERBAY**

**ÜYE:**

**Doç. Dr. Habip ATALAY**

Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylarım.

**Prof. Dr. Osman İsmail ÖZDEL**  
**Pamukkale Üniversitesi**  
**Tıp Fakültesi Dekanı**

# İÇİNDEKİLER

Sayfa No:

ONAY SAYFASI.....	III
İÇİNDEKİLER .....	IV
SİMGELER VE KISALTMALAR .....	VI
ŞEKİLLER DİZİNİ .....	VIII
TABLOLAR DİZİNİ.....	IX
ÖZET .....	XI
SUMMARY .....	XIII
GİRİŞ.....	1
GENEL BİLGİLER.....	1
MATERNAL FİZYOLOJİK DEĞİŞİKLİKLER .....	1
Kardiyovasküler Değişiklikler .....	1
Gastrointestinal Değişiklikler .....	2
Ürinel Sistemde Değişiklikler .....	3
Endokrin Sistemde Değişiklikler .....	3
Hematolojik Değişiklikler .....	3
Solunum Sistemindeki Değişiklikler .....	4
UTEROPLASENTAL FİZYOLOJİ .....	4
PLASENTAL OKSİJEN DEĞİŞİMİ.....	5
OBSTETRİK ANESTEZİ .....	5
SPİNAL ANESTEZİ.....	6
Tarihçe .....	6
Anatomi .....	6
Dermatomlar.....	9
Spinal Anestezinin Etki Mekanizması.....	10
LOKAL ANESTEZİKLER.....	11
OPİOİDLER.....	12
SPİNAL ANESTEZİNİN FİZYOLOJİK ETKİLERİ .....	13
Kardiyovasküler Sistem .....	13
Diğer Sistemler .....	13
SPİNAL ANESTEZİYE BAĞLI GELİŞEBİLECEK KOMPLİKASYONLAR .....	13
1.Hipotansiyon .....	14

2. Bradikardi ve Kardiyak Arrest .....	15
3. Total Spinal Anestezi .....	15
4. Bulantı Kusma .....	15
5. Baş Ağrısı .....	15
SPİNAL ANESTEZİYE BAĞLI GELİŞECEK HİPOTANSİYONU ÖNLEME VE TEDAVİ YÖNTEMLERİ .....	16
1. İntravenöz Sıvılar .....	16
2. Venöz Dönüşün Arttırılması .....	16
3. Lokal Anestezik Dozu ve Veriliş Hızı .....	17
VAZOPRESSÖRLER .....	17
1. Efedrin .....	18
2. Fenilefrin .....	18
3. Epinefrin .....	19
4. Dopamin .....	19
5. Vazopressin .....	19
6. Norepinefrin .....	19
YENİDOĞANIN DEĞERLENDİRİLMESİ .....	20
APGAR Skoru .....	20
Umbilikal Kan Gazı Değerlendirilmesi .....	21
GEREÇ VE YÖNTEM .....	23
VERİLERİN İSTATİSTİKSEL ANALİZİ .....	27
BULGULAR .....	28
TARTIŞMA .....	38
SONUÇ .....	50
KAYNAKLAR .....	53

## SİMGELER VE KISALTMALAR

<b>Ark</b>	: Arkadaşlar
<b>AO</b>	: Aritmetik Ortalama
<b>ASA</b>	: <i>American Society of Anesthesiologists</i> (Amerikan Anesteziyologlar Derneği)
<b>BUN</b>	: Kan üre nitrojeni
<b>cmH<sub>2</sub>O</b>	: Santimetre su
<b>dk</b>	: Dakika
<b>EF</b>	: Efedrin
<b>EKG</b>	: Elektrokardiyogram
<b>FE</b>	: Fenilefrin
<b>G</b>	: Gauç, iğne çapı birimi
<b>g</b>	: Gram
<b>İV</b>	: İntravenöz
<b>İOBK</b>	: İntraoperatif bulantı kusma
<b>KD</b>	: Kardiyak debi
<b>KAH</b>	: Kalp atım hızı
<b>Kg</b>	: Kilogram
<b>l</b>	: Litre
<b>mg</b>	: Miligram
<b>mmol</b>	: milimol
<b>mmHg</b>	: Milimetre civa

<b>ml</b>	: Mililitre
<b>NE</b>	: Norepinefrin
<b>n</b>	: Hasta sayısı
<b>OAB</b>	: Ortalama arter basıncı
<b>Ort</b>	: Ortalama
<b>PCO<sub>2</sub></b>	: Parsiyel karbondioksit basıncı
<b>PO<sub>2</sub></b>	: Parsiyel oksijen basıncı
<b>SAB</b>	: Sistolik kan basıncı
<b>SVD</b>	: Sistemik vasküler direnç
<b>SAA</b>	: Subaraknoid aralık
<b>SpO<sub>2</sub></b>	: Periferik oksijen saturasyonu
<b>SS</b>	: Solunum sayısı
<b>SPSS</b>	: Statistical Package for the Social Sciences (Sosyal Bilimler için İstatistik Programı)
<b>SS</b>	: Standart sapma
<b>sn</b>	: Saniye
<b>s</b>	: Saat
<b>UKG</b>	: Umbilikal kan gazı
<b>VKİ</b>	: Vücut kitle indeksi
<b>µg</b>	: Mikrogram

## ŞEKİLLER DİZİNİ

**Sayfa No:**

Şekil 1: Vertebral Anatomi .....	8
Şekil 2: Lumber vertebra ve sakrumun sagittal görünümü .....	9
Şekil 3: Gebelerde supin pozisyonda aorta ve vena cava inferior basısı ve lateral pozisyonda bu basının engellenmesi.....	16
Şekil 4 : Spinal anestezi sonrası ilk 20 dk'da ölçülen bolus ve infüzyon grubu maternal sistolik arteriyal basınç ortalamaları dağılımı .....	32
Şekil 5 : Spinal anestezi sonrası ilk 20 dk'da ölçülen bolus ve infüzyon grubu maternal kalp atım hızı ortalamaları dağılımı .....	33



## TABLolar DİZİNİ

### Sayfa No:

Tablo 1: Lokal anesteziyelerin spinal uygulanmasında istenen dermatomda blok yapması için gerekli doz, etki başlaması ve etki süreleri (r).....	12
Tablo 2: Maternal hipotansiyonda sık kullanılan vazopressörler .....	17
Tablo 3: APGAR Skorlaması.....	21
Tablo 4: Normal umbilical kord kan gazı değerleri .....	22
Tablo 5: Norepinefrin (5µg/ml)'in Ngan Kee ve arkadaşları tarafından önerilen bazal sistolik kan basıncı değerlerine göre manuel titre edilen infüzyon hızları .....	24
Tablo 6: Olguların demografik özellikleri ve gruplara göre dağılımı, gestasyonel yaş (hafta), SIDA(dk) (A.O ±S.S) .....	28
Tablo 7: Anneye ait bazal sistolik arter basıncı ve kalp atım hızı değerlerinin gruplara göre ortalama dağılımı (A.O ±S.S).....	28
Tablo 8: Spinal anesteziden sonra(SS) ilk 20 dk'da ölçülen sistolik arter basınçlarının(SAB) gruplara göre dağılımı (A.O ±S.S) (mmHg) .....	30
Tablo 9: Spinal anesteziden sonra ilk 20 dk'da ölçülen kalp tepe atımı ortalamalarının gruplara göre dağılımı.KAH (A.O ±S.S) (atım/dk).....	31
Tablo 10: Maternal hemodinamik komplikasyonlar insidansı (n) (%) .....	34
Tablo 11: Maternal hemodinamik komplikasyonlar (A.O ±S.S).....	35

Tablo 12: NE, EF ve Atropin toplam ilaç dozu (A.O $\pm$ S.S) .....	35
Tablo 13: Maternal yan etkiler (n) (%) .....	36
Tablo 14: Neonatal sonuçlar (A.O $\pm$ S.S) .....	37
Tablo 15: Hasta memnuniyeti verileri, Değerlendirme puanı 1 memnun değil, 10 çok memnun (A.O $\pm$ S.S).....	37

## ÖZET

### **Sezeryanda spinal anesteziye bağlı hipotansiyonu önlemek için profilaktik norepinefrin bolus ve infüzyon uygulamalarının karşılaştırılması**

Dr. Pembe Seda GÜROL

Spinal anestezi, elektif sezeryan ameliyatı geçirecek gebelerde yaygın kullanılan hızlı uygulanabilen ve basit nöroaksiyal anestezi yöntemi olup duysal ve motor blok ile birlikte hipotansiyon nedeni olabilecek sempatik blok da meydana gelir. Gebelerde spinal anestezi sonrası hipotansiyona bağlı bulantı, kusma, plasental ve umbilikal kan akımında azalma ile fetal asidozis gibi komplikasyonlar gelişebilir ve insidansı %60-80 oranında değişmektedir.

Sezeryan ameliyatlarında aortakaval basıya bağlı hipotansiyonu önlemek amacıyla sol uterin pozisyon ayrıca sempatik blok kaynaklı hipotansiyonu önlemek amacıyla düşük doz spinal anestezi ve yeterli sıvı desteğinin yanında uygun profilaktik vazopressör kullanımı önerilmektedir. Norepinefrin (NE), spinal anestezi sonrası gelişen hipotansiyonu önlemede hipotansiyon gelişince veya profilaktik olarak yapılır. Bu çalışmamızda spinal anestezi ile elektif sezeryan ameliyatı planlanan 18 - 40 yaş arası, ASA II, term (37-42 gestasyon haftaları arasında), tekil gebelik olan ve sistolik kan basıncı (SAB) değeri 100-140 mmHg arasında olan, rasgele seçilmiş 40'ar olguluk iki grup toplamda 80 gebeye profilaktik NE bolus veya infüzyon uygulamalarının hipotansiyon insidansı, maternal ve fetal hemodinamik yan etkilerini karşılaştırmayı amaçladık.

Spinal anestezi sonrası bolus grubuna 6 µg profilaktik NE uygulandıktan sonra SAB %90 altına düşmesi durumunda 4 µg, %80 altına düşmesi durumunda 6 µg uygulandı. İnfüzyon grubuna ise 0 ile 5 µg /dk hızında ve hipotansiyonun derecesine göre titre edilerek profilaktik NE uyguladık. Bolus grubunda; SAB bazal değerin %90-80 arası insidansı %92,5, %80-60 arası değer %57,5, infüzyon grubunda SAB bazal değerin %90-80 arası insidansı %62,5 ve %80-60 arası insidansı %32,5 saptanmıştır. Bolus grunda infüzyon grubuna göre hipotansiyon insidansı istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek

bulunmuştur( $p<0,05$ ). Bolus grupta SAB bazal değerin %90-80 ve %80'nin altı hipotansiyon epizotları infüzyon gruba göre anlamlı olarak yüksek bulundu ( $p<0,05$ ). Toplam kullanılan norepinefrin miktarı bolus grubunda ortalama 25 µg iken infüzyon grubunda 45 µg olarak infüzyon grubunda anlamlı olarak daha fazla bulundu ( $p<0,05$ ). Her iki grup da hipertansiyon, taşikardi, bradikardi ile maternal bulantı, kusma insidansı benzerdi.

Bolus grubunda 1. dakika APGAR skoru infüzyon grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek saptandı. Her iki grup arasında 5. dakika APGAR ve umbilikal kan gazı pH, PO<sub>2</sub> ve PCO<sub>2</sub> değerleri benzerdi. İnfüzyon grubu baz fazlalığı (BE) değeri, bolus gruba göre daha yüksek negativite ile istatıksel olarak anlamlı farklılık saptandı. 1. dk APGAR skorları ve baz fazlalığı istatıksel olarak farklılık bulunmakla birlikte klinik farklılık önemsizdi. Sonuç olarak hipotansiyonu önlemede infüzyon grubu hemodinamik olarak daha etkili stabilite sağladı ve her iki grupta da klinisyen müdahalesi yüksekti.

Anahtar kelimeler: elektif sezaryen, spinal anestezi, norepinefrin

## SUMMARY

### **Comparison of prophylactic norepinephrine bolus dose and infusion to prevent hypotension due to spinal anesthesia in cesarean section**

Dr. Pembe Seda GÜROL

Spinal anesthesia is a method that can be applied rapidly and simple neuraxial anesthesia method commonly used in pregnant women undergoing elective cesarean section. Sympathetic block, which may cause hypotension, occurs in addition to sensory and motor block. Complications caused by hypotension occurring following spinal anesthesia such as nausea, vomiting, decreased placental and umbilical blood flow and fetal acidosis may be seen in pregnant women and the incidence varies between 60-80%.

In cesarean section, left uterine position is recommended for prevention of hypotension related with aortacaval compression and low dose spinal anesthesia and additional fluid support and prophylactic vasopressors is recommended to prevent sympathetic block induced hypotension. Norepinephrine (NE) is administered when hypotension develops or prophylactically to prevent hypotension after spinal anesthesia. In this study, we aimed to compare the incidence of hypotension and maternal and fetal hemodynamic side effects of prophylactic NE bolus or infusion applications in two groups of 40 randomly selected pregnant women between 18 and 40 years of age, ASA II, term (between 37-42 gestational weeks) and with systolic arterial pressure (SAB) values between 100-140 mmHg in a total of 80 pregnant women scheduled for elective cesarean section with spinal anesthesia.

After administering 6 µg prophylactic NE in bolus group following spinal anesthesia, 4 µg if SAB decreases less than 90% of the baseline value, 6 mcg was administered in case it decreased less than 80%. In the infusion group, we administered prophylactic NE at a rate of 0 to 5 µg/min and titrated according to the severity of hypotension. In the bolus group, the incidence of 90-80% of baseline SAB was 92.5% and 80-60% was 57.5%, while in the infusion group, the incidence of 90-80% of baseline SAB was 62.5% and 80-60% was 32.5%. There are a statistically significant difference between the groups for

incidence of hypotension. Hypotension episodes of 90-80% and below 80% of baseline SAB were significantly higher in the bolus group than in the infusion group ( $p < 0.05$ ). Total consumed norepinephrin were 25  $\mu\text{g}$  in bolus group while 45  $\mu\text{g}$  in infusion group which were significantly higher. The incidence of hypertension, tachycardia, bradycardia and maternal nausea and vomiting were similar in both groups.

The 1st minute APGAR score was significantly higher in the bolus group compared to the infusion group. The 5th minute APGAR and umbilical blood gas pH, PO<sub>2</sub> and PCO<sub>2</sub> values were similar between both groups. Base excess (BE) value in the infusion group was statistically different with higher negativity compared to the bolus dose. Although 1st minute APGAR scores and base excess were statistically different, the clinical difference was not imported. In conclusion, the infusion group provided more effective hemodynamic stability in preventing hypotension and clinical interventions were high in both groups.

Key words: elective cesarean section, spinal anesthesia, norepinephrine

# GİRİŞ

## GENEL BİLGİLER

### MATERNAL FİZYOLOJİK DEĞİŞİKLİKLER

Gebelik sırasında fetoplazental yapının ihtiyacını karşılayabilmek için belirgin anatomik ve fizyolojik değişiklikler meydana gelir. Gebelikle olan bu değişiklikler kardiyovasküler, renal, solunum, gastrointestinal ve hematolojik pek çok sistemi etkiler. Ayrıca bu değişiklikler ilaçların farmakodinamik ve farmakokinetik etkilerini de değiştirir (1). Gebelikle meydana gelen değişikliklerin farmakodinamik ve farmakokinetik etkileri ile yetersiz teröpatik yanıt, maternal ve fetal toksisiteye neden olabilir. Gebelik sırasında ilaçların farmakokinetiği ve güvenliği ile ilgili çalışmalar sınırlı sayıdadır (2). Gebelerde spinal anesteziye bağlı hipotansiyonun önlenmesi ve tedavisi için maternal fizyoloji iyi bilinmelidir.

#### Kardiyovasküler Değişiklikler

Artan maternal ve fetal metabolik gereksinimleri karşılamak için maternal kalp debisi ve kan hacmi artar. Maternal plazma volümündeki artışın eritrosit kütesinden fazla olması dilüsyonel anemiye neden olur ve kan vizkozitesini azaltır. Yine de hemogloblin konsantrasyonu 11 g/dL'in üzerinde kalır (3). Diyafragmanın elevasyonu ile kalbin pozisyonu sola ve yukarıya doğru yer değiştirir, EKG'de sol aks deviasyonu ve T dalgası değişiklikleri meydana gelir. Kan volümündeki artışı kompanse etmek amacıyla sol ventrikül duvar kalınlığı artar ancak ejeksiyon fraksiyonu değişmez. Sistol ve diastol sonu volüm artar, sistol ve diastol sonu basınç değişmez (4). Fizik muayenede ılımlı taşikardi, periferik ödem, juguler venöz distansiyon saptanır. Ayrıca sistolik ejeksiyon üfürümü, birinci kalp sesinin (S1) abartılmış bölünmesi ve üçüncü kalp sesi (S3) duyulabilir (5).

Kalp debisinde artış 3. trimesterin başında aniden artar, bu trimesterin kalanında belirgin olarak artmaz fakat en fazla artış doğum eylemi sırasında olur. Periferik vasküler direnç (ardyük) 1. trimesterde önemli düzeyde düşer, bu düşüş ikinci trimesterin ortasında

en düşük düzeyine gelir ve daha sonra gebeliğin kalanında plato yapar veya hafifçe yükselir. Birinci trimesterde sistemik vasküler dirençteki düşüş ve kalp atım sayısında artışa ve kalp debisinin artmasına yol açar (6). Üçüncü trimesterde uterusun büyümesi, uteroplental kan akımında artış ve vena kava inferiora bası ile önyük azalır, kardiyak debide düşüş meydana gelir (7).

Gebelik boyunca sistolik kan basıncı değişmez ancak diyastolik kan basıncı düşer. Progesteron, nitrik oksit, endotelin ve östrojen gibi hormon ve medyatörlerin diyastolik kan basıncındaki düşüşte rolü olduğu düşünülmektedir (8). Diyastolik kan basıncındaki düşüş 23. ve 24. haftada en alt düzeyine ulaşır ve üçüncü trimesterde yeniden artmaya başlar (9). Gebenin pozisyonuna bağlı olarak tansiyon değişir. Miadında gebelerin yaklaşık %10'unda görülen, büyüyen uterusun supin pozisyonda aortakaval basısına bağlı venöz dönüşün azaldığı bir durum olan ve solukluk, bulantı kusma, terleme ile karakterize supin hipotansiyon sendromu gelişebilir. Bu durum gebeye sol yan pozisyon verilmesi veya sağ kalçanın altına yükselti konulması ile önlenir (10).

Plazma volümündeki artış gebeliğin 6-8. haftalarında başlar, sonraki haftalarda artmaya devam eder ve 32. haftada en yüksek düzeyine ulaşır. Plazma volüm artışı hidrofilik ilaçların dağılım volümünün artmasına yol açar, dolayısıyla gebelerde yeterli plazma konsantrasyonuna ulaşmak için gebe olmayanlara göre daha yüksek başlangıç ve idame dozlarına ihtiyaç vardır (11). Ayrıca serum albumin ve diğer protein konsantrasyonları azalır (12).

### **Gastrointestinal Değişiklikler**

Gastrointestinal sistemde genel olarak önemli değişiklikler olmaz. Gebelikte midede yanma ve gastroözefageal reflü sık olarak görülür. Gebeliğe bağlı progesteron salınımındaki artışın alt özofagus sfinkter tonusunda azalmaya ve gastrik asit salınımında artışa neden olduğu ileri sürülmektedir (13). Ayrıca mide motilitesi azalır, mide boşalma süresi uzar ve kabızlık gibi sorunlarla karşılaşılabilir (14). Bulantı ve kusma gebeliğin



özellikle ilk trimestrinde yaklaşık %80 gebede görülür. Bu durum oral kullanılan ilaçların absorpsiyonu ve sıvı elektrolit dengesi için önemlidir (15).

### **Üriner Sistemde Değişiklikler**

Gebelikte glomerüler filtrasyon hızı ve renal kan akımı artar. Serum BUN, kreatinin ve ürik asit düzeyleri düşer (16). Tübüler fonksiyonun etkilenmesi ile glukozüri ve proteinüri (<300 mg/gün) görülebilir (17). Progesteronun artışı ile ureter dilatasyonu ve üriner sistem enfeksiyonlarında artış meydana gelir(18).

### **Endokrin Sistemde Değişiklikler**

Gebelik boyunca endokrin sistem fonksiyonlarında pek çok değişiklik olur. Son trimesterde bazal metabolizma hızı %20 artar (19). Pankreas hücrelerinde hiperplazi ve insulin sekresyonunda artış meydana gelir. Human plasental laktojen ve human plasental büyüme hormonu insülin direncine katkıda bulunur ve gestasyonel diyabetes mellitus meydana gelebilir (20). Maternal lipid düzeyleri artar, toplam trigliserid düzeyi, VLDL, LDL ve diğer lipoproteinler artar, total kolesterol termde %50-60 artış gösterir (21). Progesteron ve östrojen düzeyleri artar, gonadotrop düzeyi düşer, laktotrop hücreler artar, tirotrop ve kortikotrop düzeyleri değişmez (22). Tiroid glandından hormon salınımı artar ve fetal nörogeneziste önemli rol oynar (23). Parathormon ilk trimesterde azalır, sonra artar. Total kalsiyum azalır, serbest kortizol düzeyi artar (1)

### **Hematolojik Değişiklikler**

Gebelikte artan metabolik gereksinimleri karşılayabilmek için kan hacmi ortalama %30-50 oranında artar, bu kan hacmi artışı doğum sırasında meydana gelebilecek büyük kan kayıplarına karşı koruyucudur (24). Gebelikte eritrosit miktarındaki artışa göre plazma hacmi daha fazla arttığı için dilüsyonel anemi meydana gelir, kanın viskozitesi azalır. Hb değeri ortalama 12,5 g/dL'dir. 11 g/dL altındaki değerlerde ileri incelemeler gereklidir (25). Gebelikte günlük demir gereksinimi 6-7 mg'dır. Serum demiri azalır ve demir bağlama kapasitesi artar (26). Lökosit düzeyi artar. Trombin fibrinojen gibi

prokoagulan faktörler artar, protein s ve antitrombin gibi antiprokoagulan faktörler azalır ve koagülasyona yatkınlık gelişir (27). Bu durum doğum ve sonrası kanamayı azaltmak amaçlıdır. Buna rağmen gebelikte ve postpartum dönemde kadınlar venöz tromboembolik olaylara yatkındırlar (28).

### **Solunum Sistemindeki Değişiklikler**

Gebelikle birlikte artan progesterone bağlı olarak solunum yollarında mukozal yüzeylerde ödem ve hiperemi görülür, nazal konjesyon ve rinitis gelişebilir (29). Uterusun büyümesi ile diyafragmanın elevasyonu fonksiyonel rezidüel kapasitede ve toplam akciğer kapasitesinde azalmaya neden olur (30). Tidal volüm ve dakika volümü %50 artarken, fonksiyonel rezidüel kapasite %20-30 azalır. Fonksiyonel rezidüel kapasitedeki azalma nedeniyle gebeler genel anestezi indüksiyonu sırasında hipoksemi gelişimi açısından risklidirler(31). Rezidüel volüm ve ekspiratuar yedek volüm %20 azalırken, inspiratuar kapasitenin %10 arttığı ileri sürülmektedir (32).

Gebelikte solunumsal alkaloz görülür, maternal pH 7,42-7,46 arasında değişir. Son trimesterde fetal karbondioksitin anneye geçişini kolaylaştırmak için kan gazında parsiyel oksijen 93 mmHg'dan 106 mmHg'ya çıkarken, parsiyel karbondioksit 37 mmHg'dan 30 mmHg'ya düşer. (33).

### **UTEROPLASENTAL FİZYOLOJİ**

Plasenta hem maternal hem de fetal dokulardan oluşan maternal ve fetal dolaşım sistemlerinin arayüzüdür. İki sistem arasında fizyolojik değişim için substrat sağlar. Uterus kan akımı gebelikte progresif olarak artar. Gebe olmayan kadınlarda uterus kan akımı yaklaşık 100 ml/dk iken term gebelikte 700-900 ml/dk'ya yükselir ve kardiyak debinin %10'u kadardır. Bu kanın % 80'i plasentaya, % 20'si myometriuma gider (34).

Uterus ve plasentaya kan akımı maternal kalp debisine bağlıdır ve bu uterusun perfüzyon basıncı ile doğru; uterus damar direnci ile ters orantılıdır. Dehidratasyon ve kan kaybıyla hipovolemi, genel ve nöroaksiyel anestezi sonucu sistemik vasküler direncin

azalması ve aortakaval bası ile gelişen hipotansiyon uterus perfüzyon basıncının düşmesine neden olabilir. Doğumun başlaması ile birlikte uterusun kasılmalarının daha sık ve uzun süreli oluşu aynı zamanda abdominal kasların da valsalva ile uzun süreli kasılmaları uterusun perfüzyon basıncının düşmesine neden olur. Annede hiperventilasyon ile meydana gelen aşırı hipokapni ( $\text{PaCO}_2 < 20 \text{ mmHg}$ ) uterus kan akımını azaltarak fetal hipoksemi ve asidoza neden olabilir. Maternal hipotansiyondan kaçınıldığı sürece nöraksiyel blokaj uterus kan akımını değiştirmez, ancak nöraksiyel veya genel anestezi sırasında maternal kan basıncındaki düşüşler hızla düzeltilmelidir. Endojen maternal katekolaminler ve ekzojen vazopressör ajanlar kullanılan sınıf ve miktarına bağlı olarak uterin arteriyel rezistansı arttırıp uterin kan akımını azaltabilir (3).

### **PLASENTAL OKSİJEN DEĞİŞİMİ**

İntrauterin hayatta fetus için gerekli  $\text{O}_2$  ve  $\text{CO}_2$  alışverişi plasenta yoluyla olur. Anneden fetüse net oksijen geçişi; anneden plasentaya oradan da fetüse olan kan akımına, bu iki sistemin kısmi oksijen basınçlarının farkına, oksijenin plasentadaki difüzyon kapasitesine, anne ve fetüsün hemoglobin konsantrasyonuna, hemoglobinlerin oksijene affinitesine ve son olarak da annenin ve fetusun asit baz dengesine (Bohr etkisi) bağlıdır. Fetus kanı anneye göre daha alkali olduğu için oksijen disosiyasyon eğrisi sola kayar fetal hemoglobinin oksijene affinitesi artar, fetüse oksijenin ulaşımı kolaylaşır. Ayrıca yüksek plasental kan akımı, fetal yüksek hemoglobin konsantrasyonu, doku düzeyinde oksijeni daha fazla bırakan HbF bulunması, 2-3 difosfogliserat düzeyinin azlığı nedeniyle fetal kanın oksijen afinitesinin fazlalığı, kardiyak debinin yüksekliği gibi mekanizmalarla fetus hipoksemiye kompanse eder(3).

### **OBSTETRİK ANESTEZİ**

Günümüzde sezaryen uygulanacak gebelere anestezi yaklaşım olarak hem genel, hem de rejyonel anestezi (spinal, epidural ve kombine spinal-epidural) teknikleri uygulanmaktadır. Anestezi tekniği, sezeryanın aciliyeti, eşlik eden sağlık sorunlarının varlığı, hastanın tercihi ve anestezi ve cerrahın tercih ve tecrübesi gibi bazı faktörlere

göre belirlenir. Tüm bu faktörler göz önünde bulundurularak en uygun genel veya rejyonel anestezi tekniği seçilir (35). Bu her iki anestezi tekniğinin kendine ait avantajları ve dezavantajları bulunmaktadır. Rejyonel anestezi hastanın bilincinin açık olması, aspirasyon riskinin ve yenidoğanda solunum depresyonu riskinin düşük olması gibi avantajları nedeniyle son yıllarda daha sık tercih edilmektedir (36). Genel anestezinin avantajları daha az hipotansiyon ve daha az kardiyovasküler depresyon görülmesidir. Genel anestezi ile gastrik içeriğin pulmoner aspirasyonu riski artmıştır ayrıca daha yüksek oranda entübasyon güçlüğü görülür (37). Bununla birlikte spinal anestezide sempatik blokaj ile gelişen hipotansiyonun, uteroplasental kan akımını azaltarak fetal iyilik halini tehlikeye atabileceği düşünülmektedir (35).

## **SPİNAL ANESTEZİ**

### **Tarihçe**

Spinal anestezi 1899 yılında ilk defa August Bier tarafından kokaini subaraknoidal alana hem kendine hem de asistanına enjekte etmesi ile gerçekleştirilmiştir. 1891 yılında Quincke lomber ponksiyonu tarif etmiş ve diagnostik bir girişim olarak öne sürmüştür. Sonraki yıllarda kokain ile istenmeyen yan etkiler görülmesi nedeniyle daha az kullanılmıştır. Alfred Einhorn tarafından prokainin bulunması ile spinal anestezide yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır (38). Jinekolog ve doğum uzmanı Oscar Kreis 1900 yılında doğum yapan kadınlara spinal anestezi uygulamıştır. Baş ağrısı ve kusma gibi komplikasyonlarla karşılaşmıştır (39). Daha sonra spinal anestezi yaygın olarak uygulanmış ve bu konuda pek çok çalışma yapılmış ve yapılmaktadır.

### **Anatomi**

Omurga 7 servikal, 12 torakal, 5 lumbal, 5 sakral ve 4 koksigeal olmak üzere 33 vertebradan oluşur. Vücudun yapısal desteğini, spinal kord ve sinirlerin korunmasını sağlar.

Foramen vertebraların birleşmesiyle canalis vertebralis meydana gelir. Spinal kord, canalis vertebralis içine yerleşmiştir. Üst kısmı medulla oblongata ile devam eder, alt kısmı conus medullaris adı verilen koniye benzeyen bir uç ile sonlanır. Conus medullarisin ucundan başlayarak koksigeal kemik tabanına kadar devam eden ince uzantıya filum terminale denir.

Erişkinlerde spinal kord foramen magnumdan L1, çocuklarda ise L3 seviyesinde sonlanır. Her spinal seviyede anterior ve posterior sinir kökleri birleşir ve C1 den S5 e kadar spinal sinirleri oluşturmak üzere intervertebral foramenden dışarı çıkar. 8 servikal, 12 torakal, 5 lumbal ve 5 sakral sinir kökü bulunur. Servikal ve üst torakal sinir kökleri spinal korddan çıkar ve hemen aynı seviyede vertebral forameni terk eder. Fakat, spinal kord L1 seviyesinde sonlandığından, bu seviyenin altındaki sinir kökleri kendi intervertebral forameninden çıkmadan önce uzun bir mesafe katetmesi gerekir. Bu alt spinal sinirler kauda ekinayı oluşturur. Erişkinde spinal kord L1 seviyesinde sonlandığı için L1in altındaki seviyeden lumbal ponksiyon yapılması korda olası iğne hasarını önler. Kauda ekinadaki sinir kökleri L1in altında dural kese içinde yüzerler ve iğnenin ilerlemesi ile uzağa itildikleri için kauda ekinanın hasarlanması pek mümkün değildir. Dura kesesi erişkinlerde genellikle S2 seviyesine kadar uzanır. Pia materin bir uzantısı olan filum terminale, durayı deler ve spinal kordun terminal ucuna, koksiksin periostuna tutunur.

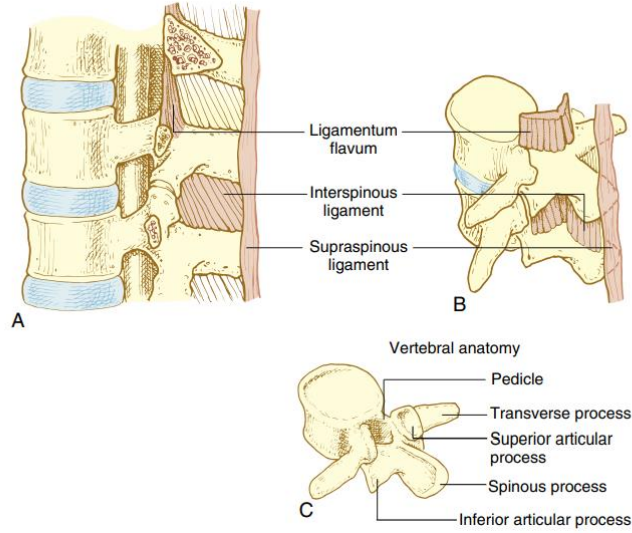
Vertebral kolonun bütünlüğünü sağlayan ve spinal kordun korunmasına yardımcı olan ligamentler aynı zamanda işlem sırasında iğnenin geçtiği katların bir kısmını oluşturur.

Bu ligamentler önden arkaya doğru

- 1- Anterior longitudinal ligament: vertebra korpuslarını önden sarar.
- 2- Posterior longitudinal ligament: vertebra korpuslarını arkadan sarar.
- 3- Ligamentum flavum: Vertebra arkuslarını birleştiren, sağlam, kalın, sarı, fibröz bantlardan oluşur. Lumbal bölgede en kalındır. Geçilmesiyle direnç kaybı hissedilir.

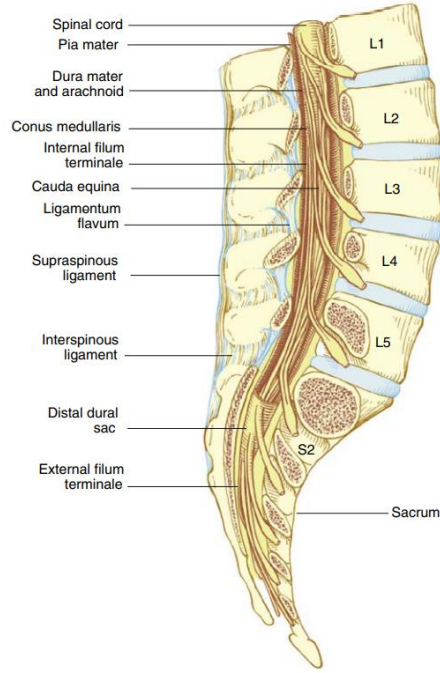
- 4- İnterspinöz ligament
- 5- Supraspinöz ligament: C7 - S5 arasında spinöz çıkıntılarının uçlarını birleştiren kuvvetli bir fibröz kordondur. Yaşlılarda kalsifiye olup orta hattan girişi zorlaştırabilir.

Şekil 1: Vertebral Anatomi (40)



Spinal kanal, etrafını saran yapılarla (meneksler) birlikte spinal kordu, yağ dokusunu ve venöz pleksusu içerir. Meneksler pia mater, araknoid mater, dura mater olmak üzere üç kattan oluşur. Pia mater spinal korda sıkıca yapışmıştır. Araknoid mater ise daha kalın ve yoğun yapıdaki duramatere yapışmıştır. Beyin omirilik sıvısı (BOS) subaraknoid aralıkta pia mater ile araknoid mater arasındadır. Spinal subdural aralık genellikle dura ve araknoid membranlar arasındaki sınırları iyi belirlenemeyen potansiyel bir boşluktur. Epidural aralık ise spinal kanal içinde dura ve ligamentum flavum arasında daha belirgin sınırlanmış potansiyel bir boşluktur (40).

Şekil 2: Lomber vertebra ve sakrumun sagittal görünümü (40)



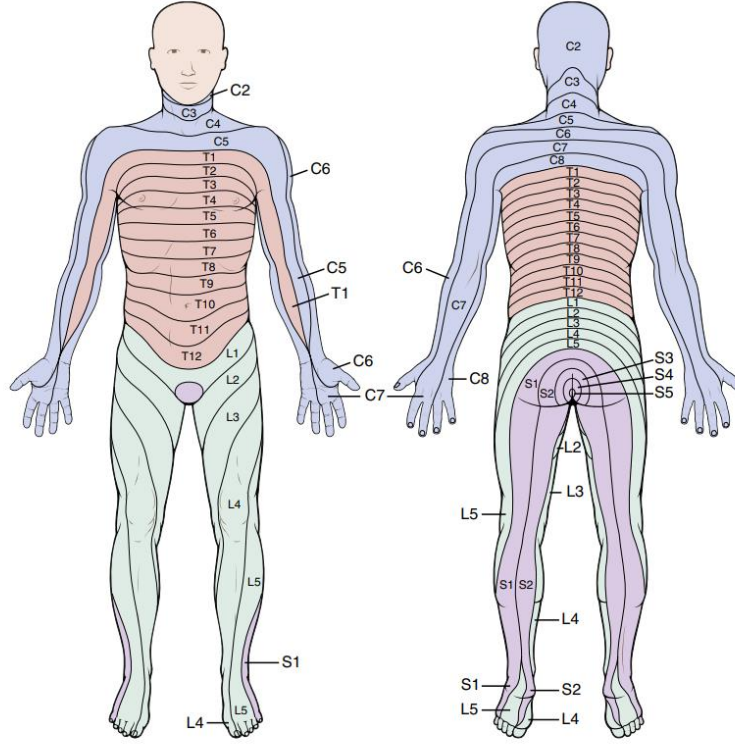
## Dermatomlar

Dermatomlar, spinal sinirlerin dorsal köklerinin innerve ettiği cilt alanlarıdır. Anestezi düzeyi ve komplikasyonların değerlendirilmesinde bu dermatomlara bakılır.

Bazı önemli dermatomlar:

- C8 dermatomu: Küçük parmak
- T1-2 dermatomu: Kol ve önkolun iç yüzü
- T4 dermatomu: Meme başı hizası
- T6-7 dermatomu: Ksifoid hizası
- T10 dermatomu: Göbek hizası
- L1 dermatomu: İnguinal bölge
- S1-4 dermatomu: Perine

Şekil 3: Dermatomlar(41)



## Spinal Anestezinin Etki Mekanizması

Lokal anestezi madde, subaraknoidal alanda bulunan beyin omurilik sıvısına içine enjekte edildiğinde ön ve arka sinir kökleri tarafından tutulur ve sinir iletimi sensoriyal lifler motor liflerden önce bloke edilir. Sensoriyal liflerden C lifleri (soğukluk ve sıcaklık hissi), A delta (iğne batması) liflerinden daha erken ve daha kolay etkilenir. A beta lifleri (dokunma duyusu) en son etkilenendir. A alfa motor lifleri herhangi bir duyu lifinden daha dirençlidir (40).

Spinal anestezi ile tutulum sırası:

1. Preganglioner sempatik lifler
2. Isı duyusu (sıcak ve soğuk)
3. Ağrı duyusu
4. Dokunma duyusu



5. Derinlik duyusu
6. Motor duyusu
7. Eklem pozisyon duyusu
8. Vibrasyon duyusu

## **LOKAL ANESTEZİKLER**

Lokal anesteziğin kimyasal yapısı üç parçadan oluşur. Bunlar bir aromatik grup (genellikle benzen halkası) lipofilik yapıdadır, ikinci parça genellikle tersiyer amin yapısında hidrofilik özelliktedir, üçüncü parça ise birinci ve ikinci parçayı bağlayan amid ya da ester bağından oluşan ara zincirdir.

Lokal anesteziğin ara zincirinin amino-amid veya amino-ester yapıda oluşuna göre sınıflandırılırlar:

1.Ester grubu lokal anesteziğin: Kokain, prokain, klorprokain, tetrakain ve benzokain

2.Amid grubu lokal anesteziğin: Lidokain, mepivakain, prilokain, bupivakain, etidokain ve dibukain

Lokal anesteziğin etki sürelerine göre de iki gruba ayrılır:

1.Kısa etkili: Prokain, klorprokain, artikain, lidokain, prilokain, mepivakain

2.Uzun etkili: Tetrakain, bupivakain, levobupivakain, ropivakain

Lokal anesteziğin ilaçların kan düzeyi ajanın tipi, dozu ve uygulama yerine bağlı olarak değişir. Lokal anesteziğin sinir membranını stabilize ederek depolarizasyona engel olan ve sinir iletimini geçici olarak bloke eden ajanlardır. Lokal anesteziğin membran stabilizasyonu etkisini voltaj bağımlı Na kanallarına bağlanarak Na iyonlarının hücre içerisine alınmasına engelleyerek yaptığı düşünülmektedir (42).

Lokal anesteziğin metabolizması ester ve amid yapıları olanlarda değişmektedir. Ester yapıda olanlar plazma kolinesterazı ile amid yapıda olanlar karaciğer mikrozomal p-450 enzimleri ile yıkılır ve böbrekler ile atılır.

Tablo 1: Lokal anesteziğin spinal uygulanmasında istenen dermatomda blok yapması için gerekli doz, etki başlaması ve etki süreleri (r)(40)

Lokal anestetik	Doz (mg)		Etki başlangıç zamanı (dk)	Etki Süresi (dk)
	T10	T4		
Lidokain%5	40-75	75-100	3-5	60-150
Mepivakain %1,5	30-45	60-80	2-4	120-180
Kloropropakain %3	30-40	40-60	2-4	40-90
Bupivakain %0,5-0,75	10-15	12-20	4-8	130-230
Ropivakain %0,5-1	12-18	18-25	3-8	80-210
Levobupivakain %0,5	10-15	12-20	4-8	140-230

## OPİOİDLER

Opoidler spinal kordun dorsalinde bulunan opoid reseptörleri üzerinden etki ederler. Opoidleri etkinliği uygulanan doza ve opoidlerin fizikokimyasal özelliklerine (özellikle lipid çözünürlüğüne) bağlıdır. Fentanil ve sufentanil gibi yüksek oranda yağda çözünen ilaçlar, daha hidrofilik opoidlere göre daha hızlı başlangıç ve daha kısa etki süresine sahiptir. Hidrofilik opoidler (morfin) BOS içinde emiliminin daha yavaş olması nedeniyle etkisi daha geç başlar ve daha uzun etkilidir (24 saat), ancak geç solunum depresyonu ihtimali bulunmaktadır. Fentanil dozlarında 10 ila 30 µg'lik doz, 10 ila 20 dakikalık hızlı başlangıç süresi ve 4 ila 6 saatlik kısa etki süresine sahiptir. Opoidlere bağlı solunum depresyonu, kaşıntı, idrar retansiyonu, bulantı-kusma gibi yan etkiler görülebilir (40).

## **SPİNAL ANESTEZİNİN FİZYOLOJİK ETKİLERİ**

### **Kardiyovasküler Sistem**

Spinal anestezi ile periferal (T1-L2) ve kardiyak (T1-T4) sempatik liflerin bloke olmasına bağlı olarak atım hacmi ve kalp hızı düşer. Venöz ve arteryal vazodilatasyona bağlı olarak preload (venöz dönüş) ve afterload (sistemik vasküler rezistans) azalır. Yüksek sempatik blok ile kardiyak (T1-4) liflerin etkilenmesi ile kalp hızında azalma olabilir. Periferik sempatik bloğa bağlı venöz göllenme ve hipotansiyon blok seviyesinin üzerinde kompanse edici baroreseptör sempatik yanıtı (vazokonstriksiyon, kalp hızı artışı) tetikler. Bununla birlikte venöz dönüşte azalma, sağ atriyum dolumunda azalma intrinsik kronotropik gerilme reseptörlerinden sinyal çıkışında azalmaya ve parasempatik aktivitede belirgin artışa neden olur. Bu durum da geniş periferik sempatik blokaj ile de bradikardi gelişebileceğini gösterir (40)

### **Diğer Sistemler**

Nöroaksiyel blok ile pulmoner değişiklikler genellikle minimal düzeydedir. Frenik sinir tutulumundan ziyade abdominal karın kaslarının paralizine bağlı zorlu ekspirasyona katkısı olamaz ve vital kapasitede azalma meydana gelir. Splanknik sempatik sinirlerin (T6-L1) bloke olması ile hiperperistaltizm ile sonuçlanır. Nöroaksiyel blok ile üriner retansiyon meydana gelebilir (40).

## **SPİNAL ANESTEZİYE BAğLI GELİŞEBİLECEK KOMPLİKASYONLAR**

Spinal anestezi sırasında görülen komplikasyonlar erken ve geç dönem olarak iki grupta incelenir(40).

- ✓ Erken dönemde gelişebilecek komplikasyonlar:
  1. Hipotansiyon,
  2. Bradikardi,
  3. Kardiak arrest,

4. Bulantı-kusma,
  5. Total yüksek spinal blok
  6. Nörotoksisite
- ✓ Geç dönemde gelişebilecek komplikasyonlar:
1. Bel ağrısı,
  2. Baş ağrısı,
  3. Geçici nörolojik semptomlar,
  4. Geçici veya kalıcı nörolojik hasar,
  5. Menenjit veya araknoidit.

### **1.Hipotansiyon**

Hipotansiyon sistolik kan basıncının 100 mmHg altında ya da bazal sistolik kan basıncının (SAB) %90'nın altında olması olarak tanımlanır. SAB bazal değerinin %80'inin altında olması ile gebede ve fetüste istenmeyen pek çok etki meydana gelebilir (43). Spinal anestezi uygulandıktan sonra gelişen sempatik blok ile venöz dönüş ve sistemik vasküler rezistans azalır, hipotansiyon gelişebilir. Blok seviyesi T4 düzeyine yükseldiğinde kalbin akseleratör sempatik lifleri etkilenerek kalp hızı ve kalp debisi düşmektedir (44). Hemodinamik değişiklikler lokal anestezi ajanının dozu, ponksiyon aralığı, hipovolemi gibi pek çok parametreden etkilenebilir (45,46).

Kinsella ve arkadaşlarının 2018 yılında hazırladığı sezeryan ameliyatlarında spinal anestezi sonrası gelişen hipotansiyon yönetimi konsensusunda; blok sonrası sistolik kan basıncının hesaplanan bazal değerinin %90 ve üzerinde tutulması gerektiği ve %80 in altına inmesine izin verilmemesi gerektiği belirtilmektedir. Hipotansiyonun şiddetinden çok hipotansif geçen sürenin daha önemli olduğu belirtilmektedir (43) Bununla birlikte kan basıncında kısa süreli  $\geq$  %30'luk ciddi bir düşüş olmasına rağmen neonatal Apgar skorunu, mekonyumlu amniyotik sıvı insidansını veya yenidoğanda oksijen tedavisi ihtiyacını etkilemediği gösterilmiştir(43).

## **2. Bradikardi ve Kardiyak Arrest**

Spinal anestezi sırasında bradikardi; peritonun gerilmesi (çekilmesi), venöz dönüşün azalmasına bağlı ve hipotansiyon veya hipoksiye de eşlik edebilir. T1-4 segmentlerinden kalbin sempatik kardiyoakseleratör lifleri çıkar, eğer sempatik blok T1'e ulaşırsa kardiyoakseleratör lifler etkilenip kalp vagal etki altına girer. Bu durumda gelişen bradikardi iv 0,01-0,02 mg/kg atropin ile hızlı müdahale edilmelidir. Bradikardi asistoliye ilerlerse kardiyopulmoner resüsitasyona protokolüne geçilmelidir (47,48).

## **3. Total Spinal Anestezi**

Total spinal anestezi, standart hiperbarik lokal anesteziyle yapılan uygulama başlangıcında hastaya doğru pozisyon verilmemesi veya yüksek dozda lokal anestezi verilmesi ile etkinin sefale doğru ilerlemesi ile gelişen nadir ve ciddi bir komplikasyondur. Bilinç kaybı, derin hipotansiyon, hipoksemi, bradikardi, respiratuar ve kardiyak arreste ilerleyebilir. Solunum yetmezliği gelişmesi durumunda oksijen desteği ve gerekirse entübasyon uygulanmalıdır. Hipotansiyon tedavisi için sıvı desteği ve inotrop verilmelir. (49)

## **4. Bulantı Kusma**

Bulantı ve kusma peripartum dönemde nöroaksiyal anesteziye bağlı veya bağlı olmaksızın gelişebilir. Nöroaksiyel anestezi sonrası gelişen hipotansiyon, bradikardi, ani pozisyon değişiklikleri, yetersiz analjezi ile peritondan gelen ağrı impulslarının önlenememesine bağlı olarak meydana gelebilir (48-50).

## **5. Baş Ağrısı**

Post dural ponksiyona bağlı baş ağrısının üretilen BOS miktarının ponksiyonun oluşturduğu defekten kaçan BOS miktarını karşılayamaması sonucu olduğu düşünülmektedir. BOS miktarının azalması meninksleri gerilmesine yol açar. Lokal anestezi ajan ile duranın irritasyonu veya enfeksiyon ile de oluşabilir. İğnenin çapı da önemli bir faktördür. Ağrı genellikle 48-72 saat sonra ortaya çıkar, ağrı frontooksipital

hattan boyun omuz bölgesine uzanır ve zonklayıcı tarzda ağrıdır. Ağrı sırt üstü yatar pozisyonda azalır ve oturur pozisyonda artar. Tedavide hasta yatar pozisyonda olmalı, iv sıvı, asetaminofen ve kafein verilmelidir. Medikal tedaviye dirençli ise epidural kan yaması uygulanmalıdır (49,51).

## SPİNAL ANESTEZİYE BAĞLI GELİŞECEK HİPOTANSİYONU ÖNLEME VE TEDAVİ YÖNTEMLERİ

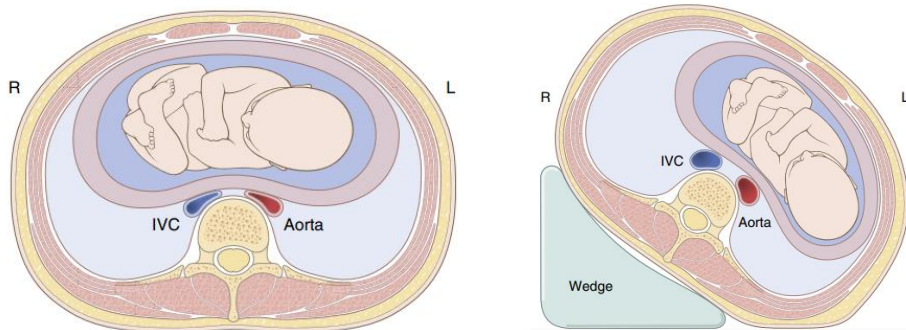
### 1.İntravenöz Sıvılar

Nöroaksiyel işlemlerle eş zamanlı olarak verilen sıvı tedavisi (koload) preload uygulanan sıvı tedavisinden daha etkili olduğu gösterilmiştir. Nöroaksiyel işlem yapılırken 500-1000 ml iv sıvı uygulanmaktadır(52).

### 2. Venöz Dönüşün Arttırılması

Uterusa sola eğim verilerek aortokaval bası önlenmelidir. Alt ekstremiteleri sıkıştıran esmarch bandajı kalbe venöz dönüşü arttırdığı için hipotansiyon profilaksisinde olumlu etki oluşturabilir (53). Hipovoleminin tanı ve tedavisinde kullanılan pasif bacak kaldırma ayaklarda göllenen venöz kanı vena kavaya yönlendirerek, preload ve kardiyak outputun artması sağlanır (54).

Şekil 3: Gebelerde supin pozisyonda aorta ve vena cava inferior basısı ve lateral pozisyonda bu basının engellenmesi (55)



### 3. Lokal Anestezik Dozu ve Veriliş Hızı

Sezeryanda %0,5 hiperbarik bupivakain daha sıklıkla tercih edilir, 7,5-15 mg doz aralığında kullanılır. Lokal anestezik dozunu, intratekal opioidlerin eklenmesi ile lokal anestezik dozu düşürülür ve spinal sempatik blok düzeyinin istenen düzeyden daha fazla yükselmesi önlenmiş olur (56). Lokal anetezik yavaş verilerek hastaların hemeodinamisinin daha stabil olduğu ve inotrop kullanımının azaldığı gösterilmiştir (57).

### VAZOPRESSÖRLER

Tablo 2: Maternal hipotansiyonda sık kullanılan vazopressörler

Vazopressör	Primer reseptör	Hemodinamik Etki
Epinefrin	$\alpha_1, \beta_1, \beta_2$	SVR $\uparrow$ , HR $\uparrow$ , MAP $\uparrow$ , CO $\uparrow$
Norepinefrin	$\alpha_1, \beta_1$	SVR $\uparrow$ , HR $\pm\uparrow$ , MAP $\uparrow$ , CO $\pm\uparrow$
Dopamin	$\alpha_1, \beta_1, D_1, D_2$	SVR $\uparrow$ , HR $\uparrow$ , MAP $\uparrow$ , CO $\uparrow$
Fenilefrin	$\alpha_1$	SVR $\uparrow$ , MAP $\uparrow$ , CO $\downarrow$
Efedrin	$\alpha_1, \beta_1$	SVR $\uparrow$ , HR $\uparrow$ , MAP $\uparrow$ , CO $\uparrow$
Metoksamin	$\alpha_1$	SVR $\uparrow$ , MAP $\uparrow$
Metaraminol	$\alpha_1, \beta_1$	SVR $\uparrow$ , HR $\uparrow$ , MAP $\uparrow$ , CO $\uparrow$
Mefentermin	$\alpha_1, \beta_1$	SVR $\uparrow$ , HR $\uparrow$ , MAP $\uparrow$ , CO $\uparrow$
Vazopressin	V <sub>1</sub> , V <sub>2</sub>	SVR $\uparrow$ , MAP $\uparrow$ , CO $\uparrow$

İdeal bir vazopressör ajan; etki başlangıcı hızlı, kullanımı kolay, güvenli, etki süresi kısa, maternal ve fetal yan etkileri az olmalıdır. Kullanımda olan vazopressörlerden, efedrin, norepinefrin, fenilefrin ve anjiotensin 2 gibi ajanları karşılaştıran pek çok çalışma yapılmıştır (43,58,59).

Sağlıklı insanda hemodinamiyi sağlamadan sorumlu olan otonom sinir sisteminde adrenerjik ve kolinerjik reseptörler bulunmaktadır. Alfa ve beta reseptörlerin oluşturduğu adrenerjik reseptörler, alfa 1 (midriyazis, bronkokonstriksiyon, vazokonstriksiyon, uterus kontraksiyonu ve gastrointestinal-genitoüriner yollardaki sfinkterlerin kontraksiyonu), alfa 2 (periferik vazodilatasyon ve kan basıncında düşme) ve beta 1 (pozitif kronotropik, dromotropik, inotropik), beta 2 (bronkodilatasyon, vazodilatasyon ve tokoliz, mesane ve barsakta gevşeme, glikojenolizis, lipoliz, glikoneogenezis ve insülin salınımı uyarılır), beta 3 (lipoliz, mesane gevşemesinde) olarak alt gruplara ayrılır (60).

### **1.Efedrin**

Efedrin  $\alpha_1$  ve  $\beta_1$  reseptör agonistik etkili olan en sık kullanılan vazopressörlerden biridir.  $\alpha_1$  agonistik etkisi ile periferik vazokonstriksiyona,  $\beta_1$  agonistik etkisi ile sinoatrial nod stimülasyonu ile pozitif inotropik ve kronotropik etkilidir. Efedrin adrenerjik reseptörler üzerinde noradrenalinin presinaptik salınımı ve postsinaptik alınımının inhibisyonu gibi indirek etkileri olabilir (61). En belirgin özellikleri arasında taşifilaksi vardır. Ardışık enjeksiyonlar ile presinaptik norepinefrin depolarının tükenmesi ile meydana gelir (62). 5 ile 10 mg bolus dozlarda uygulanır. Efedrin plasentaya geçerek fetal dolaşımdaki katekolamin konsantrasyonunu artırır, fetal asidoz ile ilişkili bulunmuştur (63).

### **2.Fenilefrin**

Fenilefrin saf alfa1 adrenerjik etkisi nedeniyle periferik vazokonstriksiyona neden olur. İndirek etkisi presinaptik NE salınımına neden olur. Ülkemizde bulunmayan fenilefrin postspinal hipotansiyonu önlemede ilk tercih edilecek vazopressör olarak önerilmekte ve fenilefrin infüzyonu başlangıç dozu 25-50  $\mu\text{g}/\text{dk}$  önerilmektedir (43). Efedrinden farklı olarak  $\beta$  agonistik etkinliği bulunmamaktadır. Fenilefrin periferik vazokonstriktör etkisi nedeniyle sistemik vasküler direnci arttırırken doz bağımlı olarak refleks bradikardiye ve kardiyak debide düşmeye neden olabilir (58).



### **3.Epinefrin**

Epinefrin kardiyak arrest ve anaflakside ilk tercih edilecek ve inotropik etkisi en güçlü vazopressördür.  $\alpha_1$ ,  $\beta_1$  ve  $\beta_2$  adrenerjik reseptör agonistik etkinliğe sahiptir. Düşük dozlarda  $\beta$  agonistik etkinliği baskın olup kardiyak kontaktilite, kardiyak debi ve kalp hızı artar, yüksek dozlarda ise  $\alpha_1$  agonistik etkileri hakim olup afterload ve midarteryel basınçta artmaya neden olur (64). Postspinal hipotansiyonun önlenmesi ve tedavisinde nadir kullanılır. Kinsella ve ark. sirkulatuar kollaps gelişmesi durumunda kullanımını önermektedir (43).

### **4.Dopamin**

Dopamin etki başlangıcı hızlı olan kısa etkili vazopressör. Dopaminerjik ( $D_1$  ve  $D_2$ ),  $\alpha$  ve  $\beta$  adrenerjik reseptör agonistik etkilidir (65). Postspinal hipotansiyonda kullanımı sınırlı sayıdadır (66).

### **5.Vazopressin**

Primer olarak posterior hipotalamustan salınan vasküler düz kaslarda bulunan  $V_1$  ve  $V_2$  reseptör stimülasyonu ile vazokonstriksiyona ve endotelial nitrik oksit salınımı ile pulmoner vazodilatasyona neden olur. Sirkulatuar kollapsı olan veya sıvı tedavisi ve katekolamin tedavisine cevap vermeyen hastalarda tercih edilmelidir (67).

### **6.Norepinefrin**

Norepinefrin,  $\alpha_1$  ve  $\beta_1$  agonistik ( $\beta_2$  agonistik etkinliği daha az) etkiye sahip olup epinefrinin biyosentetik bir öncüsüdür. Yarı ömrü 1-2 dk ve etki başlangıcı 60 saniyeden kısadır. İnfüzyon ve bolus dozları profilaktik ve tedavi amacıyla kullanılabilir (64).

Fenilefrin ile gelişen maternal bradikardi ve kardiyak debide düşme gibi yan etkiler nedeniyle norepinefrin ile çalışmalara yönelenilmiştir. İlk çalışmalar 2006 yılında Hoyme ve arkadaşları tarafından (68) norepinefrin tedavi edici bolus dozu ile yapılmıştır. Ancak asıl 2015 yılında Ngan Kee ve arkadaşları (69) ile başlayıp günümüze kadar

norepinefrin ile ilgili çalışmalara ynlenilmiş ancak sınırlı sayıda çalışma yapılmıştır. Ngan Kee ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada (69) norepinefrin ile fenilefrine göre daha iyi kalp hızı ve kap debisi elde edilirken umbilikal arter kan gazı değerleri benzer bulunmuştur. Kinsella ve arkadaşlarının kılavuzunda (43) hipotansiyonun önlenmesi ve tedavisinde bir  $\alpha$  agonistik ajan olan fenilefrin önerilmesine rağmen hem  $\alpha$  hem zayıf  $\beta$  agonistik aktivitesi bulunan ajan (norepinefrin) daha uygun bulunmuştur.

## **YENİDOğANIN DEğERLENDİRİLMESİ**

Yenidoğanın acil girişim ve özel bakım gerektiren herhangi bir anatomik anomali durumunun veya tıbbi durumunun (doğum yaralanmaları, kardiyopulmoner hastalıklar) varlığını belirlemek için doğar doğmaz ve doğumdan sonraki ilk 24 saat içinde kapsamlı bir değerlendirme yapılmalıdır (70). En yaygın kullanılan APGAR skorlamasıdır.

### **APGAR Skoru**

APGAR skoru yenidoğan bebeğin klinik durumunun hızlı bir şekilde değerlendirilmesini sağlamak amacıyla 1952 yılında Virginia Apgar tarafından geliştirilmiştir. Activity, Pulse, Grimace, Appearance ve Respiration kelimelerinin baş harflerinden oluşmaktadır (71).

APGAR skoru 1., 5. ve nadiren de 10. dk'larda değerlendirilir. Yenidoğan; kalp tepe atımı, solunum, kas tonusu, uyarıya cevap ve deri rengi incelenir. Her bir parametreye 0,1,2 puan verilir ve puanların toplamı APGAR skorunu verir (72).

Tablo 3: APGAR Skorlaması

Bulgu	0	1	2
Görünüm (Appearance)	Mor ve soluk	Gövde Pembe, ekstremite mor	Tamamen pembe
Kalp hızı (Pulse)	Yok	100/dk 'nın altında	100/dk'nın üstünde
Refleks yanıt (Grimace)	Yok	Yüz buruşturma	Öksürük, hapşırık, güçlü ağlama
Tonus (Activity)	Yok (tüm vücut ekstansiyonda)	Alt ekstremite fleksiyon	Aktif hareketli
Solunum (Respiration)	Yok	Düzensiz/çene atma	Düzenli ağlıyor

APGAR değeri:

1. 8-10: Yenidoğanın durumu iyi, normal bakım yeterlidir.
2. 4-7: Yenidoğanın durumu tehlikede, bebeğin oksijene ve uyarıya gereksinimi vardır.
3. 4'ün altında: Yenidoğanın durumu çok ağır, şiddetli oksijen yetersizliği ve acil resüsitasyon gereksinimi vardır (73).

### Umbilikal Kan Gazı Değerlendirilmesi

Doğum sonrasında yenidoğana uygun bakımın sağlanabilmesi için bütün doğumlarda venöz ve arteriyel kord kan gazı analizi önerilmektedir (74). Noninvaziv ve az miktarda kan örneği ile sonuç hızlıca elde edilmektedir.

Umbilikal arter (UA) kanı fetüsün durumunu ve umbilikal ven (UV) kanı maternal işleme uğradıktan sonra fetüse gönderilen kanın durumunu yansıtmaktadır. Fetal asfiksiyi değerlendirirken umbilikal arter (UA) ve umbilikal ven (UV) kan gazı değerleri birlikte incelenmelidir (75). Ancak UV daha geniş çaplı ve örnek alınması daha kolay olduğu için UV kan gazı daha sık tercih edilmektedir. UA kan gazı alınmadığı durumda UV kan gazı

alınması önerilmektedir. UV normal pH değeri UA pH değerinden daha yüksektir (76). Fetal asidoz normal maternal pH değeri ile birlikte ise kordon basısından ya da plasental perfüzyon azlığından kaynaklanmaktadır. Uteroplasental perfüzyon bozukluğuna bağlı fetal asidoz UA ve UV’de saptanmaktadır (75).

Umbilikal arter ait baz çalışmaları intrapartum etkileşim en iyi ölçüsüdür (77). Umbilikal arter kan gazı pH değeri 7.20 eşik değer olarak kabul edilmektedir (78). UA pH değeri asidozun varlığını belirlemek için tek başına kullanılabilir de baz fazlalığı (BE) UA asidemisinin solunumsal veya metabolik olduğunun tespiti için yardımcı olur (79). Baz fazlalığı solunum paterninden etkilenmediği için metabolik komponentin daha iyi bir göstergesidir (79). Ayrıca baz fazlalığı metabolik asidemisinin komponenti olan fetal hipoksi, anaerobik metabolizma ve nonvolatile asitlerin birikimini yansıtmaktadır (80). Umbilikal arter pH değeri umbilikal venden daha düşük ve umbilikal arter CO<sub>2</sub> değeri daha yüksektir.

Umbilikal arter pH’ına göre umbilikal arter baz fazlalığı (BE) yenidoğanı değerlendirilmede daha iyi bir belirteçdir (79). Baz fazlalığının eşik değeri 12 mmol/L olarak kabul edilmektedir ve nörolojik morbidite ile ilişkilidir (81,82). Wiberg ve ark. yaptığı bir çalışmada UA baz fazlalığı 12-16 mmol/L olan yenidoğanların %10’unda ve 16 mmol/L’den fazla baz fazlalığı olanların %40’unda orta veya şiddetli komplikasyonlar meydana geldiği belirtilmiştir (83).

Tablo 4: Normal umbilikal kord kan gazı değerleri

	Umbilikal ven	Umbilikal arter
pH	7,3-7,4	7,2-7,3
PaCO <sub>2</sub> (mmHg)	35-45	45-55
PaO <sub>2</sub> (mmHg)	25-35	15-25
Baz fazlalığı (mmol/l)	<-12	<-12

## GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmada; Pamukkale Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 30.11.2021 tarih ve 21 sayılı kurul toplantısının 60116787-020/136802 sayılı onayı ile Pamukkale Üniversitesi Hastanesi ameliyathanelerinde spinal anestezi ile elektif sezeryan ameliyatı planlanan 18 - 40 yaş arası, ASA II, term (37-42 gestasyon haftaları arasında) ve tekil gebelik olan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Bu çalışmada hastalara anestezi yöntemi ve uygulanacak testler anlatılmış, kabul eden hastalardan bilgilendirilmiş gönüllü olur formunu imzalamaları istenmiştir.

Norepinefrin (NE), spinal anestezi sonrası gelişen hipotansiyonu önlemede ya hipotansiyon gelişince ya da gelişmeden önce profilaktik olarak yapılır. Biz de çalışmamızda norepinefrini 6 µg bolus ve hipotansiyonun derecesine göre titre edilen 0 ile 5 µg/dk hızlarda infüzyon yöntemini karşılaştırmayı amaçladık. Bu amaçla rasgele seçilmiş 40'ar olguluk iki grup üzerinde çalışıldı. Hastaların demografik özellikleri yaş, kilo, boy, vücut kitle indeksi, gestasyonel yaşı ve spinal anestezi uygulamasından doğum sonuna kadar geçen süre (SİDA) ölçülen kaydedildi.

Çalışmaya katılan tüm gebelere profilaktik amaçlı bolus veya infüzyon şeklinde NE kullanıldı. Gebeler randomize olarak iki gruba ayrıldı:

Grup 1 (Bolus Grubu): Spinal anestezi sonrası 6 µg norepinefrin bolus, sonraki ölçümlerde bazal SAB %90'ın altına düşmesi durumunda 4 µg, %80'nin altına düşmesi durumunda 6 µg NE iv bolus uygulandı.

Grup 2 (İnfüzyon Grubu): Spinal anestezi sonrası 5 µg/ml konsantrasyonda hazırlanan norepinefrinden 30 ml/s (2,5 mcg/dk) hızında sabit iv infüzyon başlandı. Daha sonra Tablo 6'da belirtilen şekilde tansiyon değerine göre infüzyon manuel olarak düzenlendi. SAB bazal değer %90-99 arası değerlerde infüzyon hızı 30 mL/s olarak devam edildi, %90 altına düştüğünde 45 ml/s (3,75 µg /dk), %80 ve altına düştüğünde ise 60 mL/s infüzyon hızına çıkıldı ayrıca 6 µg norepinefrin bolus uygulandı. SAB bazal değer

%100-110 değerleri arasında infüzyon hızı 15 mL/s'e (1,25 µg/dk) düşüldü, %110 ve üzeri yükseldiğinde infüzyon stoplandı.

Tablo 5: Norepinefrin (5µg/ml)'in Ngan Kee ve arkadaşları (84) tarafından önerilen bazal sistolik kan basıncı değerlerine göre manuel titre edilen infüzyon dozları

Bazal Sistolik Kan Basıncı Değeri	İnfüzyon Hızı (mL/s)	Norepinefrin dozu (µg/dk)
>110	0	0
100-110	15	1.25
90-99	30	2.5
80-89	45	3.75
<80	60	5

Bu çalışmamızda 1 ml'de 5 µg olacak şekilde 60 cclik enjektör hazırlandı ve hastalara enjektörlü infüzyon pompası (Braun Infusion Syringe Pump, Germany) ile NE iv infüzyon uygulandı.

Sistolik kan basıncı, anestezi öncesi ölçülen bazal SAB değerinin %90 ve altında düşmesi ve/veya 100 mmHg'dan düşük olması halinde hipotansiyon olarak kabul edildi. Doğum öncesi ve sonrası bazal SAB %90-%80 arası ve %80'in altına düştüğü epizod sayısı kaydedildi. Bazal SAB %60'ın altına düşmesi durumunda 10 mg efedrin uygulandı. SAB bazal değerin %120 üzerinde saptanırsa hipertansiyon kabul edildi. İlk dozdan sonraki NE bolus uygulanma dakikası ve total uygulanan NE dozu kaydedildi.

Bradikardi kalp atım sayısının 55 atım/dk altına düşmesi olarak tanımlandı, hipotansiyon eşlik etmesi durumunda 0,5 mg atropin iv bolus uygulandı. Bradikardiye hipotansiyon eşlik etmiyorsa norepinefrin infüzyonu stoplandı ve kalp atım sayısı 55 atım/dk'nın üzerine çıkması durumunda infüzyona tekrardan devam edildi. Taşikardi kalp atım sayısının 120 atım/dk'nın üzerine çıkması olarak tanımlandı. Uygulanan atropin ve efedrin total doz kaydedildi.

Norepinefrinin bolus ve infüzyon şeklinde uygulamalarında sistolik kan basıncı üzerine etkilerini daha açık görebilmek amacıyla şu ölçümler de yapıldı:

1. Spinal anestezi sonrası infüzyon grubunda profilaktik 5 µg/ml konsatrasyonunda hazırlanan norepinefrinden 30 ml/saat veya 2,5 µg/dk dozunda iv infüzyona başlandı. Bolus grubunda ise 6 µg bolus NE iv yapıldı.
2. Doğum öncesi ölçülen sistolik kan basıncının bazal değerinin %80 -89'ına kadar düşmesi hafif hipotansiyon epizodu olarak kabul edildi ve infüzyon grubunda 45 ml/saat veya 3,75 µg/dk hızına, bolus grubunda da 4 µg/ml ek doza çıkma endikasyonu oluşturdu.
3. Doğum öncesi ölçülen sistolik kan basıncının bazal değerinin %60-80 arası değere düşmesi orta hipotansiyon epizodu olarak kabul edildi ve infüzyon grubunda 60 ml/saat veya 5 µg/dk hızına çıkma endikasyonu oluşturdu ve 6 µg/ml ek bolus doz uygulandı. Bolus grubunda da 6 µg/ml ek doz yapıldı.
4. Sistolik kan basıncının bazal değerinin %60 veya daha fazlası düşmesi şiddetli hipotansiyon olarak kabul edildi ve 10 mg efedrin uygulandı. Bu hipotansiyon değerleri kaydedildi.
5. Doğum sonrası 5. dakikaya kadar bolus ve infüzyon uygulamalarına devam edildi.
6. Doğum sonrası ölçülen sistolik kan basıncının bazal değerinin %80-90 arası ve %80 altına düşmesi ayrı bir hipotansiyon epizodu olarak değerlendirildi ve kaydedildi, aynı norepinefrin uygulamaları yapıldı, kaydedildi.
7. Bradikardi, kalp atım sayısının 55 atım/dk'ın altına düşmesi olarak tanımlandı hipotansiyon eşlik etmesi halinde 0.5 mg atropin ile tedavi edilerek kaydedildi. Bradikardiye hipotansiyon eşlik etmiyorsa norepinefrin infüzyonu stoplandı, kalp atım sayısının 55 atım/dk üzerine çıkması durumunda infüzyona tekrar başlandı.
8. Sistolik kan basıncının bazal değerinin %120'sinden fazla ölçülmesi hipertansiyon epizodu olarak kaydedildi.
9. Taşikardi kalp atım sayısının 120 üzerinde olması taşikardi epizodu olarak değerlendirildi ve kaydedildi.

---

Çalışmadan dışlama kriterleri; spinal anestezinin kontraendike olduğu durumlar, 18 yaş altı, 40 yaş üstü , boy 150 cm altı, 180 cm üstü, ağırlık 60 kg altı 90 kg üstü, obez (VKİ>30 ) ; hipertansiyon (SAB mmHg 140 üzeri-DAB 90 mmHg üzeri) ve/veya gestasyonel hipertansiyon, kardiyovasküler ve/veya serebrovasküler hastalık, çoğul gebelik, anormal fetal gelişim, plasenta previa, diyabetes mellitus gibi endokrin hastalık ve kullanılan ilaçların herhangi birine bilinen alerji öyküsü olan, monoaminoksidaz inhibitörleri veya trisiklik antidepresan kullanımı olan hastalardır.

Hasta ameliyathane salonuna alındıktan sonra açlık süresinin 6-8 saat olduğu doğrulandı, premedikasyon yapılmadı. Hasta supin pozisyonda sol lateral yatırılarak

standart monitorizasyon ile invaziv olmayan arteriyel kan basıncı, kalp atım hızı (KAH), elektrokardiyografi (EKG), periferik oksijen satürasyonu, solunum sayısı, kaydedildi. Tüm gebelere nazal kanül ile 3-4 L/dk'dan oksijen verildi. Hastaya antekübital fossadan 18 gauge intravenöz kanülasyon yapıldı. Bazal kan basıncının hesaplanması için 2 dakika ara ile 3 ardışık kan basıncı ölçüldü, aralarındaki fark %10'dan fazla olmayan 3 değerın ortalaması alındı. Spinal anestezi uygulandıktan sonra doğum gerçekleşene kadar ve doğum sonrası ameliyatın 20. dakikasına kadar 1 dakika, 20. dakikadan sonra 5 dk ara ile cerrahi bitimine kadar tansiyon ölçüldü.

Spinal anestezi oturur pozisyonda L3-4 veya L4-5 spinöz aralık seviyesinden 25 gauge Quincke tipi iğne ile yapıldı, hiperbarik bupivakain %0.5'den 10 µg ve 10 µg fentanil karışımı 30 sn'de gidecek şekilde uygulandı. İntratekal uygulama ile eş zamanlı (ko-hidrasyon) 15 ml/kg (yaklaşık 1 L) iv isolayt kristaloid infüzyonu hızla verildi. Hasta spinal anestezi sonrası supin pozisyona alındı, başın altına yastık yerleştirilecek ve aortakaval basıyı engellemek amacıyla sol lateral tilt verildi. Spinal anestezi uygulandıktan sonra 5. dk'da duyuşal blok seviyesi pinprick testi ile değerlendirildi, bloğun T6. dermatoma, ksifoid hizasına çıkması ile cerrahiye izin verildi.

Hastanın yaş, kilo, boy, VKİ ile spinal anestezi sonrası 1. ve 20. dk arası hipotansiyon insidansı, bradikardi, bulantı, kusma, hipertansiyon insidansı, uygulanan NE ve atropin total dozu umbilikal kan gazı değeri (baz fazlalığı değeri), 1. ve 5. dakika APGAR skoru değeri kaydedildi. Ameliyatın bitiminde hasta memnuniyeti 10 puan üzerinden değerlendirildi. Obstetrik hastalarda norepinefrin dilüe edilerek ve geniş damar yolu kullanılarak periferik damar yollarından kullanımı güvenilir bulunmuştur (85). Bu çalışmamızda norepinefrin konstrasyonu 5 mcg/mL olarak hazırladık.



## VERİLERİN İSTATİSTİKSEL ANALİZİ

Referans olarak aldığımız çalışmada Yi Chen ve arkadaşları (86) 6 µg bolus sonrası 0,05 µg/kg/dk infüzyon ve normal salin verilen iki grubu karşılaştırmışlardır. Bu çalışmada NE grubunda %17,5 oranında hipotansiyon, normal salin grubunda %62,4 oranında hipotansiyon saptanmıştır.

Referans olarak,yapacağımız çalışmaya benzer bir çalışmada elde edilen bilgiler doğrultusunda yapılan güç analizinde; hipotansiyon görülme oranları %62.24 ve %17.53 olabileceği düşünüldüğünde, çalışmaya en az 36 kişi (her grup için en az 18 kişi) alındığında %95 güven düzeyinde %80 güç elde edilebileceği hesaplanmıştır. Daha yakın oranlar elde edilebileceği de göz önüne alınarak yapılan (%50 ve %20) hesaplama göre ise her gruba 39'ar kişi (toplam 78 kişi) %95 güven düzeyinde %80 güce ulaşılabilceği hesaplanmıştır. Çalışmamıza her grup için 40'ar hastadan totalde 80 hasta dahil edildi.

Veriler SPSS 25.0 (IBM SPSS Statistics 25 software (Armonk, NY: IBM Corp.)) paket programıyla analiz edildi. Sürekli değişkenler ortalama  $\pm$  standart sapma ve kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak verildi. Gruplar arasındaki farklılıkların incelenmesinde , parametrik test varsayımları sağlandığında iki ortalama arasındaki farkın önemlilik testi, parametrik test varsayımları sağlanmadığında ise Mann Whitney U testi kullanıldı. Sayısal veriler arasındaki ilişkilerin incelenmesinde Pearson ya da Spearman korelasyon analizleri kullanıldı. Kategorik değişkenler arasındaki farklılıklar ise Ki kare analizi ile incelendi.

## BULGULAR

Çalışmamıza her iki grupta 40'ar olgu olmak üzere toplam 80 olguda gerçekleştirildi. Her iki gruba ait olguların yaş, kilo, boy, vücut kitle indeksi (VKİ), gestasyonel yaş ve spinal indüksiyon ile doğum arası süre (SİDA) verileri Tablo 6'da gösterildi. İstatiksel olarak gruplar arasında fark saptanmadı ( $p>0.05$ ) (Tablo 6). Gruplar demografik parametreleri bakımından karşılaştırılabilir bulundu.

Tablo 6: Olguların demografik özellikleri ve gruplara göre dağılımı, gestasyonel yaş (hafta), SİDA(dk) (A.O  $\pm$ S.S)

	Bolus Grubu (n=40)	İnfüzyon Grubu (n=40)	p
Yaş	30,35 $\pm$ 4,63	29,28 $\pm$ 3,77	0,258
Kilo (kg)	75 $\pm$ 6,8	72,95 $\pm$ 6,54	0,174
Boy (cm)	163,2 $\pm$ 4,6	162,73 $\pm$ 5,93	0,69
VKİ	27,58 $\pm$ 2,1	26,98 $\pm$ 2,17	0,1
Gestasyonel Yaş	38,08 $\pm$ 0,62	38,18 $\pm$ 0,78	0,659
SİDA (dk)	10,08 $\pm$ 2,79	10,23 $\pm$ 2,98	0,786

Veriler A.O $\pm$ SS (Aritmetik ortalama $\pm$ standart sapma) olarak gösterilir.

Annenin bazal sistolik kan basıncı ölçümleri ve kalp atım hızları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ( $p>0,05$ ). Gruplar karşılaştırılabilir nitelikte bulundu (Tablo 7).

Tablo 7: Anneye ait bazal sistolik arter basıncı ve kalp atım hızı değerlerinin gruplara göre ortalama dağılımı (A.O  $\pm$ S.S)

	Bolus Grubu(n=40)	İnfüzyon Grubu(n=40)	p
Bazal SAB (mmHg)	123,2 $\pm$ 9,54	125,08 $\pm$ 7,45	0,33
Bazal KAH (atım/dk)	88,2 $\pm$ 11,83	87,65 $\pm$ 10,13	0,862

Veriler A.O $\pm$ SS (Aritmetik ortalama $\pm$ standart sapma) olarak gösterilir.

Spinal anestezi sonrası ilk 20 dk'da bolus ve infüzyon gruplarında çalışma protokolüne sadık kalınarak kullanılan norepinefrin uygulaması sonrası ölçülen sistolik kan basıncı ve kalp atım hızı değerleri karşılaştırıldı. Spinal anestezi sonrası sistolik arteriyal kan basıncında 2., 4. ,5. ,7. ,11. ,17. ve 18. dakikalarda iki grup arasında anlamlı farklılık saptandı ve infüzyon grubunda bolus grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek bulundu ( $p<0,05$ ) (Tablo 8). Spinal anestezi sonrası kalp atım hızında 3., 4. ,5. ve 10. dakikalarda iki grup arasında anlamlı farklılık saptandı ve bolus grubunda infüzyon grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek bulundu ( $p<0,05$ ). (Tablo 9) (Şekil 4-5).

Tablo 8: Spinal anestezi sonrası(SS) ilk 20 dk'da ölçülen sistolik arter basınçlarının(SAB) gruplara göre dağılımı (A.O ±S.S) (mmHg)

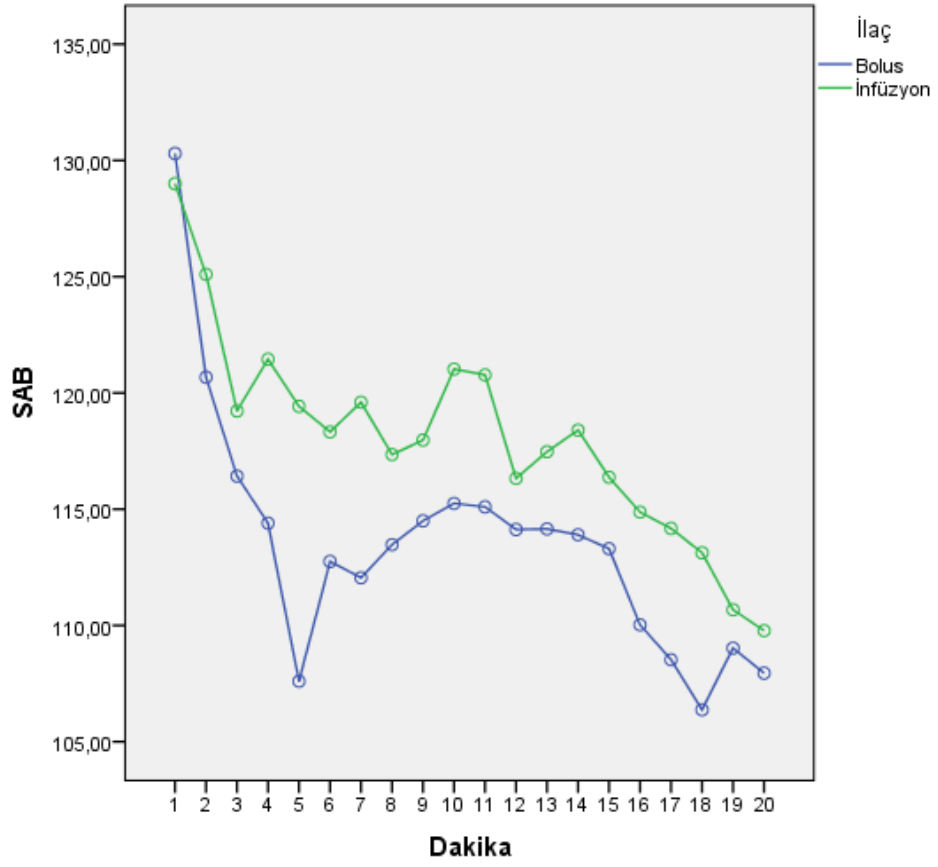
	Bolus(n=40)	İnfüzyon(n=40)	p
SAB1	130,3 ± 12,22	129 ± 11,1	0,62
SAB2	120,68 ± 8,94	125,1 ± 10,97	0,05*
SAB3	116,43 ± 11,71	119,23 ± 15,8	0,371
SAB4	114,4 ± 11,89	121,45 ± 14,15	0,018*
SAB5	107,6 ± 14,99	119,43 ± 12,81	0.0001*
SAB6	112,75 ± 14,42	118,33 ± 14,49	0,138
SAB7	112,05 ± 14,08	119,6 ± 12,63	0,014*
SAB8	113,48 ± 15,14	117,35 ± 13,62	0,232
SAB9	114,5 ± 12,73	117,98 ± 10,71	0,234
SAB10	115,25 ± 9,83	121,03 ± 13,7	0,088
SAB11	115,1 ± 10,79	120,78 ± 11,39	0,025*
SAB12	114,13 ± 12,52	116,33 ± 10,7	0,401
SAB13	114,15 ± 10,96	117,48 ± 12,12	0,262
SAB14	113,9 ± 10,89	118,4 ± 12,98	0,118
SAB15	113,3 ± 9,51	116,38 ± 12,04	0,209
SAB16	110,03 ± 10,37	114,88 ± 11,8	0,054
SAB17	108,53 ± 10,21	114,18 ± 11,77	0,025*
SAB18	106,38 ± 10,71	113,13 ± 11,66	0,009*
SAB19	109,03 ± 10,34	110,68 ± 9,67	0,463
SAB20	107,95 ± 10,19	109,78 ± 11,55	0,563

Veriler A.O±SS (Aritmetik ortalama±standart sapma) olarak gösterilir. SAB: spinal anestezi sonrası sistolik arteriyal basınç.

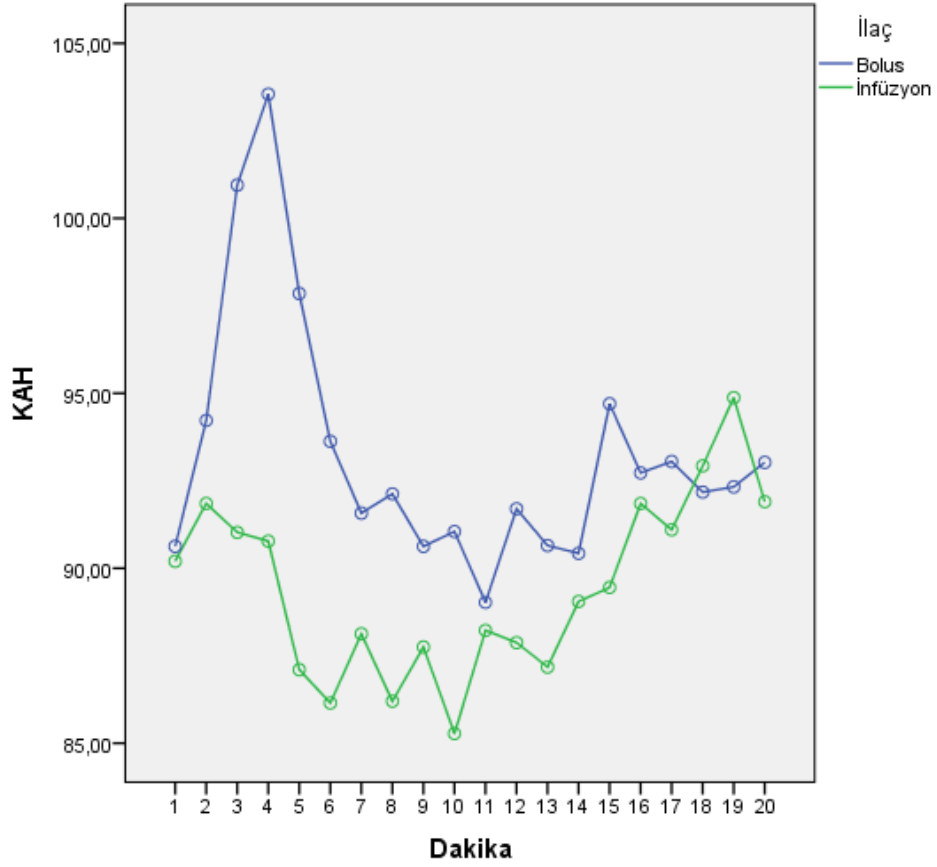
Tablo 9: Spinal anesteziden sonra ilk 20 dk'da ölçülen kalp tepe atımı ortalamalarının gruplara göre dağılımı.KAH (A.O ±S.S) (atım/dk)

	Bolus (n=40)	İnfüzyon (n=40)	p
KAH1	90,63 ± 15,75	90,2 ± 15,33	0,923
KAH2	94,23 ± 19,4	91,85 ± 16,33	0,844
KAH3	100,95 ± 21,98	91,03 ± 16,32	0,036*
KAH4	103,55 ± 19,82	90,78 ± 17,21	0,003*
KAH5	97,85 ± 19,26	87,1 ± 16,53	0,009*
KAH6	93,63 ± 18,87	86,15 ± 16,83	0,065
KAH7	91,58 ± 16,63	88,13 ± 16,3	0,352
KAH8	92,13 ± 12,82	86,2 ± 15,89	0,07
KAH9	90,63 ± 14,12	87,75 ± 15,62	0,391
KAH10	91,05 ± 14,21	85,28 ± 15,19	0,039*
KAH11	89,03 ± 12,41	88,23 ± 13,58	0,784
KAH12	91,7 ± 13,82	87,88 ± 16,68	0,268
KAH13	90,65 ± 13,82	87,18 ± 13,79	0,264
KAH14	90,43 ± 11,23	89,05 ± 15,75	0,416
KAH15	94,7 ± 11,35	89,45 ± 15,69	0,09
KAH16	92,73 ± 11,83	91,85 ± 15,32	0,776
KAH17	93,05 ± 11,37	91,1 ± 13,94	0,495
KAH18	92,18 ± 10,62	92,93 ± 14,17	0,789
KAH19	92,33 ± 11,82	94,88 ± 12,9	0,359
KAH20	93,03 ± 12,43	91,9 ± 14,76	0,713

Veriler A.O±SS (Aritmetik ortalama±standart sapma) olarak gösterilir. KAH: spinal anestezi sonrası kalp atım hızı.



Şekil 4: Spinal anestezi sonrası ilk 20 dk'da ölçülen bolus ve infüzyon grubu maternal sistolik arteriyel basınç ortalamaları dağılımı (Bazal SAB bolus grubunda 123 mmHg, infüzyon grubunda 125 mmHg)



Şekil 5 : Spinal anestezi sonrası ilk 20 dk'da ölçülen bolus ve infüzyon grubu maternal kalp atım hızı ortalamaları dağılımı (Her iki grupta bazal KAH 88 atım/dk idi.)

Bazal sistolik arter basınçları ortalama 123 ile 125 mmHg arasında, kalp hızı ortalamaları ise 87-88 atım/dk idi. Bolus grubunda ilk beş dakikada daha belirgin olmak üzere hipotansiyon ve yüksek kalp atım hızlarının görülmesi hemodinamik yönetim bakımından infüzyon uygulamasının daha başarılı olduğunu düşündürüyordu.

Her iki grupta da profilaktik NE uygulamamıza rağmen bazal SAB %90-80 arası hipotansiyon insidansı %77,5, %80'in altında hipotansiyon insidansı %45, %60 ve altı hipotansiyon insidansı %2,5 saptanmıştır. NE profilaktik bolus doz uygulanması ile: SAB bazal değer %90-80 arası değer insidansı %92,5, %80-60 arası değer %57,5 ve %60 ve altı yani ciddi hipotansiyon insidansı %2,5 saptanmıştır. NE profilaktik infüzyon

grubumuzda SAB bazal değerin %90-80 insidansı 62,5, %80-60 insidansı %32,5 ve %60 ve altı insidans %2,5 saptanmıştır (Tablo 10).

Tablo 10: Maternal hemodinamik komplikasyonlar insidansı (n) (%)

	Bolus (n=40)	İnfüzyon (n=40)	p
SAB %90-80	37 (92,5%)	25 (62,5%)	0,001*
SAB %80-60	23 (57,5%)	13 (32,5%)	0,025*
SAB %60 altı	1 (2,5%)	1 (2,5%)	1,0
Hipertansiyon	4 (10%)	3 (7,5%)	1,0
Bradikardi	2 (5%)	1 (2,5%)	1,0
Taşikardi	18 (45%)	12 (30%)	0,166

Veriler (n) (%) olarak gösterilir.

Çalışmamızda bolus ve infüzyon gruplarında doğum öncesi (DÖ) hipotansiyon %90-80 (bazal SAB değerinin %90-%80 arası) ve DÖ %80'nin altı ve doğum sonrası (DS) hipotansiyon %90-80 epizotlarının sayısı bolus grupta infüzyon gruba göre anlamlı olarak yüksek bulundu ( $p<0,05$ ). DS hipotansiyon %80'nin altı, hipertansiyon epizotlarının sayısı, taşikardi ve bradikardi epizodlarının sayısı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ( $p>0,05$ ). Her iki grupta bradikardi atak sayısı aynı saptandı ve 0,5 mg atropine uygulandı (Tablo 11).



Tablo 11: Maternal hemodinamik komplikasyonlar (A.O  $\pm$ S.S)

	Bolus(n=40)	İnfüzyon(n=40)	p
DÖHipotansiyon %90-80 ES	2,08 $\pm$ 1,53	1,33 $\pm$ 1,72	0,01*
DÖHipotansiyon %80 altı ES	0,83 $\pm$ 1,06	0,38 $\pm$ 0,77	0,023*
DSHipotansiyon %90-80 ES	1,03 $\pm$ 0,86	0,68 $\pm$ 1,1	0,013*
DSHipotansiyon %80altı ES	0,35 $\pm$ 0,74	0,1 $\pm$ 0,3	0,105
Hipertansiyon ES	0,2 $\pm$ 1,11	0,08 $\pm$ 0,27	0,671
Taşikardi ES	0,95 $\pm$ 1,48	0,68 $\pm$ 1,35	0,264
Bradikardi ES	0,05 $\pm$ 0,22	0,03 $\pm$ 0,16	0,559

Veriler A.O $\pm$ SS (Aritmetik ortalama $\pm$ standart sapma) olarak gösterilir. DÖ: Doğum öncesi DS: Doğum sonrası ES: Epizotlarının sayısı

Norepinefrin total ilaç dozunu iki grupta karşılaştırdığımızda infüzyon grubunda anlamlı olarak yüksek bulundu ( $p<0,05$ ). Efedrin bolus ve atropine dozu her iki grupta eşit saptanmıştır (Tablo 12). Her iki grupta da ilk 5-6 dk içinde hipotansiyon görüldü ve ek NE bolus ile hipotansiyona müdahale edildi. Proflaktik NE infüzyon grubunda 27 hastada ek NE dozuna ihtiyaç olmadı ve bu hastalar dahil edilmedi. Diğer 13 hastanın ilk ek NE bolus uygulama dakikası A.O  $\pm$ S.S değeri  $6 \pm 3,48$  ve ek bolus NE sayısı A.O  $\pm$ S.S değeri  $0,5 \pm 0,85$  saptandı. Proflaktik NE bolus grubunda 1 hastada ek NE doza ihtiyaç olmadı, 39 hasta içinde ilk ek NE bolus uygulama dakikası A.O  $\pm$ S.S değeri  $5,05 \pm 2,49$  ve ek bolus NE sayısı A.O  $\pm$ S.S değeri  $4,3 \pm 2,58$  saptandı.

Tablo 12: NE, EF ve Atropin toplam ilaç dozu (A.O ± S.S)

	Bolus(n=40)	İnfüzyon(n=40)	p
NE Top ilaç dozu (µg)	25,3 ± 11,86	45,12 ± 15,14	0,0001*
EF Total doz (mg)	0,25 ± 1,58	0,25 ± 1,58	1
Atropin dozu (mg)	0,03 ± 0,11	0,01 ± 0,08	0,559

Veriler A.O±SS (Aritmetik ortalama±standart sapma) olarak gösterilir. VZP: vazopressör; NE: norepinefrin; EF: efedrin

Spinal indüksiyondan doğuma kadar olan sürede, annede görülen yan etkiler açısından her iki grupta da bulantı, kusma, baş dönmesi ve baş ağrısı açısından anlamlı farklılık bulunmadı ( $p>0,05$ ) (Tablo 13).

Tablo 13: Maternal yan etkiler (n) (%)

	Bolus (n=40)	İnfüzyon (n=40)	p
Sedasyon-Uyku Hali	8 (20%)	13 (32,5%)	0,204
Bulantı	14 (35%)	11 (27,5%)	0,469
Kusma	0 (0%)	2 (5%)	0,152
Baş Ağrısı	11 (27,5%)	6 (15%)	0,172
Baş Dönmesi	6 (15%)	1 (2,5%)	0,048
Kulak Çınlaması	1 (2,5%)	1 (2,5%)	1.0

Çalışmamızda her iki grupta neonatal 1.dk Apgar skoru 7'nin üzerinde saptandı. Neonatal 5.dk Apgar skorunda bolus dozun tüm verilerinde 9'un üzerinde, infüzyon grubunda ise 3 bebekte 8 ve diğer infüzyon grubu bebeklerinde 9'un üzerinde saptandı. Her iki grup arasında 1. dakika APGAR skoru bolus grubu infüzyon grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek saptandı (Tablo 15). 5. dakika APGAR skoru her iki grupta benzer saptandı. Umbilikal kan gazı pH değerleri arasında anlamlı farklılık saptanmadı. Her iki grup arasında PaO<sub>2</sub> ve PaCO<sub>2</sub> arasında anlamlı farklılık saptanmadı ve her iki grupta benzer bulundu. İnfüzyon grubu Baz fazlalığı (BE) değeri, bolus doza göre istatistiksel

olarak anlamlı farklılık saptandı. Baz fazlalığı değeri infüzyon grubunda daha yüksek negative değerleri saptandı (Tablo 14). 1. dakika APGAR skorları ve umbilikal kan gazı ölçümlerinde baz fazlalığı istatistiksel olarak farklı bulunmakla birlikte klinik farklılık önemsizdi.

Tablo 14: Neonatal sonuçlar (A.O  $\pm$ S.S)

	Bolus(n=40)	İnfüzyon(n=40)	p
APGAR Skoru 1.dk	8,82 $\pm$ 0,74	8,45 $\pm$ 0,71	0,031*
APGAR Skoru 5.dk	9,6 $\pm$ 0,49	9,42 $\pm$ 0,63	0,252
UKG pH	7,35 $\pm$ 0,05	7,34 $\pm$ 0,05	0,485
UKG PO <sub>2</sub>	29,4 $\pm$ 14,25	32,4 $\pm$ 22,98	0,847
UKG PCO <sub>2</sub>	43,78 $\pm$ 7,11	44,28 $\pm$ 6,86	0,661
UKG BE	-1,32 $\pm$ 1,86	-1,99 $\pm$ 2,08	0,046*

Veriler A.O $\pm$ SS (Aritmetik ortalama $\pm$ standart sapma) olarak gösterilir. UKG: umbilikal kan gazı; BE: Baz fazlalığı

Çalışmamızda her iki grubun hasta memnuniyet verileri benzer saptandı ve istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p>0,05) (Tablo 15)

Tablo 15: Hasta memnuniyeti verileri, Değerlendirme puanı 1 memnun değil, 10 çok memnun (A.O  $\pm$ S.S)

	Bolus(n=40)	İnfüzyon(n=40)	p
HMS	8,53 $\pm$ 1,09	8,18 $\pm$ 1,2	0,197

Veriler A.O $\pm$ SS (Aritmetik ortalama $\pm$ standart sapma) olarak gösterilir.

## TARTIŞMA

Spinal anestezi, elektif sezeryan ameliyatı geçirecek gebelerde yaygın kullanılan hızlı ve basit nöroaksiyal anestezi yöntemidir. Spinal anestezi ile duysal ve motor blok ile birlikte hipotansiyon nedeni olabilecek sempatik blok da meydana gelir.

Literatürdeki çalışmaları incelediğimizde postspinal hipotansiyon insidansı çok farklı değerlerde olduğu belirtilmiştir. Klöhr ve ark. yaptığı metaanalizde postspinal hipotansiyon insidansı %7,4-%74,4 arasında değişmektedir (46). Dahlgren ve ark. (87) yaptığı başka bir çalışmada postspinal hipotansiyon insidansı %13-75 arasında, Hasanin ve ark. (88) yaptığı çalışmada %60 olarak belirtilmiştir. Literatürde bu kadar farklı insidansların olmasının sebebi hipotansiyon tanımlamalarının farklı olmasıdır. Pek çok çalışmada SAB bazal değerini %80 ve altı değer ile SAB 100 mmHg değerinden düşük olması olarak tanımlamaktadır. Ancak bizim çalışmamızda Kinsella ve ark. önerdiği bazal SAB değerinin %90 altı ile SAB 100 mmHg altı hipotansiyon olarak kabul ettik. Bu nedenle her iki grupta profilaktik NE uygulamamıza rağmen bazal SAB %90-80 insidansı %77,5 diğer çalışmalara göre daha yüksek saptanmıştır.

Postspinal hipotansiyon hemodinamik instabilite, bulantı, kusma, plasental ve umbilikal kan akımında azalma ve fetal asidozis gibi komplikasyonlara neden olabilir. Bu komplikasyonlar önlenmez veya tedavi edilmez ise hayati tehdit edici boyutta olabilir (43). Postspinal hipotansiyon insidansının yüksek olması nedeniyle önlenmesi ve tedavisi amacıyla yıllardır çeşitli çalışmalar yapılmaktadır.

Termdeki uterusun basısı ile aorta-kaval kompresyon ve sempatik blok ile alt ekstremitelerde venöz göllenmenin arttığı, kalp debisinin düştüğü ve annede hipotansiyon meydana geldiği 1940'lı yılların başlarında gösterilmiştir (89). Sıvı yüklenmesi, uterusun sola devriye edilmesi veya mekanik alt ekstremitte kompresyonu uygulanmıştır ancak maternal hipotansiyonun önlenmesi ve tedavi edilmesinde yeterli olamamıştır.

Çalışmalarda postspinal anestezinin birincil etkisinin sistemik vasküler rezistansta azalma, ikincil etkisinin küçük arteriyel vazodilasyona ve orta düzeyde venöz dilatasyona neden olduğu gösterilmiştir (90). Arteriyel tonusta azalma ve sistemik vasküler rezistansta

azalma maternal spinal hipotansiyonda ana mekanizma olduğu öne sürülmüştür. Vazopressör kullanımı ile arteryal vazokonstriksiyon sağlanmaktadır.

Günümüzde sezeryan ameliyatlarında aortakaval basıya bağlı hipotansiyonu önlemek amacıyla sol uterin pozisyon ayrıca sempatik blok kaynaklı hipotansiyonu önlemek amacıyla düşük doz spinal anestezi ve yeterli sıvı desteğinin yanında uygun profilaktik vazopressör kullanımı önerilmektedir (43).

İdeal bir vazopressör ajan; etki başlangıcı hızlı, kullanımı kolay, güvenli, etki süresi kısa, maternal ve fetal yan etkileri az olmalıdır. Kullanımda olan vazopressörlerden efedrin, norepinefrin, fenilefrin ve anjiotensin 2 gibi ajanları karşılaştıran çeşitli çalışmalar yapılmıştır (43,91–93).

Spinal anestezi sonrası gelişen hipotansiyonu önlemek amacıyla yaygın olarak kullanılan efedrinin alfa ve beta adrenerjik agonist etkilerinden yararlanır. Efedrin yavaş etki başlama hızı, reaktif hipertansiyon, maternal taşikardi, taşiflaksi, yüksek plasental geçiş ve fetal asidemiye neden olması nedeniyle diğer vazopressör ajanlara göre daha az önerilmektedir (63).

Fenilefrin alfa1 adrenerjik etkisi nedeniyle periferik vazokonstriksiyona neden olur. Fenilefrin, efedrine göre postspinal hipotansiyonu önlemede daha etkili ve daha düşük fetal asidosiz riski ile ilişkili saptanmıştır. Ülkemizde bulunmayan fenilefrin ilk tercih edilecek vazopressör olarak önerilmektedir (43). Fenilefrin periferik vazokonstriktör etkisi nedeniyle sistemik vasküler direnci artırırken doz bağımlı olarak refleks bradikardiye ve kardiyak debide düşmeye neden olur (94).

Fenilefrin ile gelişen maternal bradikardi ve kardiyak debide düşme gibi yan etkiler nedeniyle norepinefrin ile çalışmalara yönelenilmiştir. İlk çalışmalara 2006 yılında Hoyme ve arkadaşları tarafından (68) norepinefrin tedavi edici bolus dozu ile başlanılmış, asıl çalışmalar 2015 yılında Ngan Kee ve arkadaşları (93) ile başlayıp sınırlı sayıda çalışma yapılmıştır. Norepinefrin, alfa1 ve beta 1 agonistik (beta2 agonistik etkinliği daha az) etkiye sahip olup yeterli kan basıncını sürdürdüremede fenilefrin ile benzer bulunurken,

kalp atım sayısında ve kardiyak debinin sağlanmasıda daha iyi değerler göstermektedir (93).

Sharkey ve ark. sezeryan ameliyatında spinal anestezi sırasında aralıklı bolus NE ile aralıklı bolus FE uygulanmasını karşılaştırdıkları çalışmada NE uygulanan grupta daha az bradikardi insidansı saptamışlardır (95). Theodoraki ve ark. yaptığı bir çalışmada NE 4 mcg/dk infüzyonu ile FE 50 µg/dk karşılaştırmışlardır. Bu çalışmada bradikardi insidansı ve atropin uygulanması gereksinimi NE grubunda daha az bulunmuştur. Fetal pH ve fetal kan glukoz düzeyi NE grubunda daha yüksek bulunmuştur. Bu durum NE ile daha yüksek bir kalp debisi (KD) ile daha iyi uteroplasental perfüzyona bağlanmıştır. Hipotansiyon-hipertansiyon insidansı, kurtarıcı bolus vazopressör ihtiyacı, maternal yan etkiler ve APGAR skoru arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır (96).

Kinsella ve arkadaşlarının 2018 yılında hazırladığı sezeryan ameliyatlarında spinal anestezi sonrası gelişen hipotansiyon yönetimi konsensusunda (43); blok sonrası sistolik kan basıncının hesaplanan bazal değerinin %90 ve üzerinde tutulması gerektiği ve %80 in altına inmesine izin verilmemesi gerektiği belirtilmektedir. Hipotansiyonun şiddetinden çok hipotansif geçen sürenin daha önemli olduğu belirtilmektedir (43). Bununla birlikte kan basıncında kısa süreli  $\geq$  %30'luk ciddi bir düşüş olmasına rağmen neonatal Apgar skorunu, mekonyumlu amniyotik sıvı insidansını veya yenidoğanda oksijen tedavisi ihtiyacını etkilemediği gösterilmiştir (97). Ayrıca bu kılavuzunda alfa agonist ajan (fenilefrin) hipotansiyonu önleme ve tedavi etmede önerilmesine rağmen hem alfa hem de zayıf beta agonist aktivitesi bulunan ajan (norepinefrin) daha uygun bulunmuştur. Vazopressör kullanımının yanında sol lateral uterin pozisyon ve spinal anestezi öncesi intravenöz kolloid veya eş zamanlı kristaloid verilmesi önerilmektedir(43).

Sezeryan ameliyatlarında spinal anestezi de profilaktik vazopressör infüzyonu en etkili uygulama olarak önerilmektedir (43). Bugüne kadar bilgisayar kontrollü infüzyon, sabit dozda infüzyon, manüel kontrollü infüzyon ve aralıklı bolus vazopressör ajan kullanımı şeklinde çeşitli çalışmalar yapılmıştır (84,86,91,98,99).

Norepinefrin infüzyonu sonrası reaktif hipertansiyon gelişme olasılığı nedeniyle aralıklı bolus uygulaması önerilmektedir (43). Çalışmamızda bolus ve infüzyon grubu karşılaştırıldığında hipertansiyon epizotları arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Ayrıca gelişebilecek yan etkilerin azalması için sabit doz infüzyona göre manüel titre edilen infüzyon önerilmektedir (43). Bu nedenle çalışmamızda manüel titre edilen infüzyon uygulamasını tercih ettik.

Total norepinefrin tüketimi aralıklı bolus uygulama ile infüzyona göre daha az olduğu belirtilmektedir (100). Benzer şekilde bizim çalışmamızda da aralıklı bolus uygulamalarında infüzyona göre toplamda daha az norepinefrin tüketimi olmuştur. Bununla birlikte gerek kalp atım sayısı gerekse sistolik arter basıncı ölçümleri bolus grubunda infüzyon grubuna göre daha instabil, göreceli olarak daha hipotansif seyretmiştir (Bakınız Şekil 4-5). Xu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada (101) profilaktik NE bolus uygulama ile tedavi edici bolus doza göre hipotansiyona bağlı gelişen yan etkilerde ve total norepinefrin tüketiminde azalma saptanmış. Norepinefrin bolus ve infüzyon dozlarını karşılaştıran çalışmalar sınırlı sayıdadır.

Postspinal anesteziye bağlı hipotansiyon değerlerini incelediğimiz çalışmamızda NE profilaktik bolus doz uygulanması ile elde ettiğimiz bazal SAB değerinin %90-80 arası hipotansiyon insidansı %92,5, %80-60 arası %57,5 ve %60 ve altı yani ciddi hipotansiyon insidansı %2,5 saptanmıştır. NE profilaktik infüzyon grubumuzda SAB bazal değerinin %90-80 arası insidansı 62,5, %80-60 arası insidansı %32,5 ve %60 ve altı insidans %2,5 saptanmıştır. Bolus grubu infüzyon grubuna göre SAB bazal değerinin %90-80 ve %80-60 arası azalma olarak daha yüksek saptanmış ve iki grup arasında anlamlı fark bulunmaktadır. Ciddi hipotansiyon insidansı açısından iki grup birbirine benzerdir. Çalışmamızda bolus grubunda infüzyon grubuna göre daha düşük tansiyon değerleri, buna karşın, daha yüksek KAH değerleri bulunması hemeodinamik stabilite açısından dozun yetersiz olduğunu düşündürüyordu. Çalışmamızda reaktif hipertansiyon, taşikardi ve bradikardi insidansını incelediğimizde bolus ve infüzyon grubu arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır. NE uygulama yöntem farklılığı nedeniyle kurtarıcı vazopressör uygulanma sıklığı aralıklı bolus grubunda daha yüksek bulunurken, total NE tüketimi

infüzyon grubunda daha yüksek bulunmaktadır. İnfüzyon grubunda tüketilen total NE miktarı  $45,12 \pm 15,14 \mu\text{g}$  (med: 44,2), bolus grubunda  $25,3 \pm 11,86$  (med: 23)  $\mu\text{g}$  saptanmıştır. Efedrin atropine tüketimi iki grup arasında benzer saptanmıştır. Maternal yan etkiler iki grup arasında benzer bulunmuştur. Fetal kan gazı pH, P<sub>O</sub><sub>2</sub> ve PCO<sub>2</sub> iki grup arasında benzer.

Profilaktik infüzyon NE uygulanması ile daha stabil hemodinami elde edilse de pek çok anesteziyolojist iv bolus doz uygulamayı daha pratik bulmakta ve daha çok tercih etmektedir (102). Ayrıca infüzyon setlerinin hazırlanması, uygulanması ve manüel titre edilmesi düşünüldüğünde bolus uygulamaları kadar pratik değildir ve bazı anesteziyologlar aralıklı bolus uygulamayı infüzyona tercih edebilir (103). Çalışmamızda infüzyon grubunun manüel titrasyon nedeniyle, bolus grubunda da ek bolus uygulamaları nedeniyle klinisyen müdahalesi yüksekti.

Ngan Kee ve ark. tarafından 2017 yılında yapılan bir çalışmada kurtarıcı doz olarak NE veya FE denkliği araştırılmış ED<sub>50</sub> değeri NE 10  $\mu\text{g}$ 'a karşılık FE 137  $\mu\text{g}$  ve güç oranı (potency ratio) 13/1 belirtilmiştir. Ayrıca dozu ED<sub>90</sub> 18  $\mu\text{g}$  ve FE dozu 239  $\mu\text{g}$  saptanmıştır. (104). Onwochei ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada postspinal hipotansiyonu önlemek amacıyla ED<sub>90</sub> NE bolus değeri 5,49  $\mu\text{g}$  olarak belirtilmektedir. Aynı makalede Dixon ve Mood methodları kullanılarak elde edilen ED<sub>90</sub> değeri 5,8  $\mu\text{g}$  olarak bildirilmekte ve rutin kullanımda NE dozunu 6  $\mu\text{g}$  önerilmektedir (98). Bu iki çalışma arasındaki temel fark hipotansiyon farklı parametreler üzerinden değerlendirilmektedir. Ngan Kee ve ark. (104) SAB bazal değerinin %80 altına düştüğünde kurtarıcı bolus doz uygularken Onwochei ve ark. (98) bazal SAB %100 ve altına düştüğünde NE bolus uygulamıştır.

Tao Xu ve ark. yaptığı bir çalışmada profilaktik bolus NE dozunu 11  $\mu\text{g}$  ve kurtarıcı NE dozunu 12  $\mu\text{g}$  olarak önermektedirler (101). Wang ve ark. yaptığı bir çalışmada kurtarıcı bolus NE dozunun ED<sub>50</sub> ve ED<sub>90</sub> değerini saptamayı amaçlamışlardır. Bu çalışmada ED<sub>50</sub> değeri 0,067  $\mu\text{g}/\text{kg}$  ve probit regresyon modeli ile 0,072  $\mu\text{g}/\text{kg}$ , ED<sub>95</sub> değeri 0,121  $\mu\text{g}/\text{kg}$  belirtilmektedir (99). Çalışmamızda Kinsella ve ark.(43) önerisi ile



SAB bazal deęerin %90 üzerinde tutmayı hedeflediđimiz için SAB %90 altına dűštűđü zaman 4 µg ve %80 altına dűštűđü zaman 6 µg uyguladık.

Tedavi edici norepinefrin bolus uygulamaya gűre profilaktik sabit dozda norepinefrin infűzyonunun daha iyi hemodinamik stabilite ve daha az maternal yan etkilerle iliřkili olduđu belirtilmektedir (85). Fu ve ark. yaptđđı bir çalıřmada profilaktik fenilefrin infűzyonu ile, aralıklı bolus uygulamaya gűre daha etkili olduđu ve daha az műdahale gerektiđđi gűsterilmiřtir (91). Ngan Kee ve ark. tarafından 2015 yılında yapılan bir çalıřmada NE 0-5 µg/dk ile FE 0-100 µg/dk (computer assisted infusion technology) algoritması karřılařtırılmıř ve iki grup arasında benzer hipotansiyon, hipertansiyon insidansı, neonatal ve maternal yan etkiler saptanmıřtır. NE bradikardi insidansı daha dűřűk ve KD daha yűksek saptanmıřtır. Yazar KD daha yűksek olamasını NE'nin zayıf beta adrenerjik agonist etkiliđine bađđı yűksek kalp hızına bađđlamaktadır (93). Ancak bilgisayar kontrollű infűzyon teknolojisi her klinikte bulunmayabileceđđi için Ngan Kee ve ark. manűel kontrol edilen infűzyon metodunu űnermiřlerdir. Bu alıřmada Ngan Kee ve ark. manűel kontrol edilen profilaktik 0-5 µg/dk infűzyon dozunu ile kurtarıcı doz olarak 5 mcg algoritmasını karřılařtırdılar. İnfűzyon dozu kurtarıcı bolus doza gűre daha az hipotansiyon insidansı, benzer kalp debisi, daha iyi SAB stabilizasyonu elde ettiler (84). Benzer řekilde biz de çalıřmamızda infűzyon grubunda manűel titre edilen infűzyon NE 0-5 µg/dk dozunu kullandık ve bolus gruba gűre daha yűksek ve stabil SAB deđerleri elde ettik.

Titrasyonu daha iyi yapabilmek amacıyla hastanın kilosuna uyarlanarak doz hesabını içeren çalışmalar da yapılmıştır. Hastaların ađđrılıklarına gűre doz uygulanması daha etkili ve yararlı bulunmuştur (91). Vallejo ve ark. (105) tarafından yapılan bir çalışmada NE 0,05 µg/kg/dk infűzyonu űnerilmektedir (60 kg için NE 3 µg/dk eşdeğer). Bu çalışmada 0,075 µg/kg/dk dozun 0,05 µg/kg/dk doza gűre ek yararı olmadđđı ve 0,05 µg/kg/dk dozun (3 µg/kg) yeterli olduğu belirtilmektedir (105). Bizim alışmamızda gebelerin ortalama ađđrılıđđı 74 kg saptanmıştır. 0,05 µg/kg/dk NE dozu için 74 kg'a eşdeğer doz 3,7 µg/dk etmektedir. Bu değer çalışmamızdaki 0-5 µg/kg doz aralıđđı içerisinde bulunmaktadır.

Hasanin ve ark. (88) 2018 yılında yaptıkları bir çalışmada 5mcg bolus NE sonrası profilaktik 0,025, 0,05 ve 0,075 µg/kg/dk NE infüzyon dozlarını karşılaştırmışlardır. SAB bazal değerinin %80'nin altında olması postspinal hipotansiyon olarak kabul edilmiş ve hipotansiyon insidansı sırasıyla %42,1, 24,7 ve %26,0 olarak bulunmuştur. Bu çalışmada da 0,05 ile 0,075 µg/kg/dk infüzyon dozları eşit etkinlikte bulunmuştur ve 0,075 µg/kg/dk dozun ek yararı olmadığı için 0,05 µg/kg/dk profilaktik NE infüzyon dozu önerilmektedir. Hasanin ve ark.'nın çalışmasında infüzyondan önce 5 µg profilaktik bolus NE dozu uygulanması nedeniyle önerilen NE infüzyon dozu diğer çalışmalara göre daha düşük saptanmaktadır (88).

Chen ve ark. yaptığı bir çalışmada 6 mcg profilaktik NE bolus sonrası sırasıyla 0,025, 0,05, 0,075 ve 0,1 µg/kg/dk NE infüzyon dozlarını karşılaştırılmıştır. Normal salin uygulanan kontrol grubunda %68 oranında hipotansiyon görülürken, infüzyon gruplarında sırasıyla %40 %20, %15 ve %10 oranında hipotansiyon insidansı belirtilmektedir. Bu çalışmada ED50 değeri 0,016 ve ED90 değeri 0,088 µg/kg/dk bulunmuştur. Ciddi hipotansiyon, bradikardi, hipertansiyon, bulantı ve kusma insidansları arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Bu çalışmada önerilen NE infüzyon değeri 0,05 veya 0,075 µg/kg/dk'dır(106) ve Hasanin ve ark. yaptığı çalışma ile benzer sonuçlar içermektedir.

Feng Fu ve ark. yaptığı benzer bir çalışmada NE profilaktik 0,025, 0,05, 0,075 ve 0,1 µg/kg/dk infüzyon dozları karşılaştırılmıştır. Önerilen NE profilaktik infüzyon değeri 0,08 µg/kg/dk (ED90) bulunmuştur (91).

Wei ve ark. 2020 yılında NE profilaktik 0,04, 0,05, 0,06 ve 0,07 µg/kg/dk infüzyon dozlarını karşılaştırdıkları çalışmada NE profilaktik bolus ED50 değeri 0,029 µg/kg/dk, ED80 değeri 0,068 µg/kg/dk ve ED95 değeri 0,105 µg/kg/dk saptanmaktadır. Hipotansiyon insidansı sırasıyla %47,4, %40, %20 ve %15 saptanmıştır. Bu çalışma 0,07 µg/kg/dk NE profilaktik dozu önermektedir (107). Hasanin ve ark. ve Chen ve ark. çalışmasına göre bu çalışmada profilaktik bolus NE dozu kullanılmadığı için NE infüzyon dozu daha yüksek önerilmektedir.

Çalışmamızda profilaktik NE infüzyon grubunda bulduğumuz bazal SAB değerinin %90-80 aralığındaki hipotansiyon insidansı %62,5 ve %80-60 aralığında %32,5 bulunmuştu. Hasanin ve ark. ile Chen ve ark.'nın çalışmalarında infüzyon öncesi profilaktik bolus NE uygulaması yapıldığı için bizim çalışmamıza göre hipotansiyon insidansı daha düşük bildirilmiştir. Buna karşın bizim çalışmamızda olduğu gibi infüzyon öncesi bolus NE uygulanmayan Feng Fu ve ark. ile Wei ve ark.'nın çalışmalarında hipotansiyon insidansı daha yüksekti. Bizim çalışmamızda başlangıçta 2,5 µg/dk ile kullandığımız için diğer çalışmalara göre infüzyon değeri daha düşüktü. Bu nedenle hipotansiyon insidansı infüzyon öncesi profilaktik bolus uygulanmayan bu çalışmalara göre daha yüksekti.

Allen ve ark. yaptığı çalışmada SAB değişimine göre titre edilen FE infüzyonunun sabit doz FE infüzyonuna göre daha etkili ve uygun olduğunu belirtmişlerdir (108). Mwaura ve ark. yaptığı çalışmada FE hastanın ağırlığına göre düzenlenen infüzyon yönteminin sabit doz infüzyon yöntemine göre daha az postspinal hipotansiyon insidansı belirlemişlerdir (109). Kilograma göre NE uygulanması daha zor ve karmaşık olması sebebiyle çalışmamızda tansiyon değerine göre titre edilen sabit konsantrasyonda infüzyon uyguladık. Güncel kılavuzlar maternal hemodinaminin daha stabil takip edilebilmesi için hastanın SAB düzeyine göre düzenlenen infüzyon yöntemini önermektedir (43). Postspinal hipotansiyon önlenmesi amacıyla NE kiloya göre uyarlanan doz, kiloya bağlı olmayan doz, sabit doz ve değişken oranlı infüzyon üzerinde pek çok çalışmaya ihtiyaç olduğu bildirilmektedir (91).

Hasanin ve ark. yaptığı bir çalışmada (110) FE bolus, SAB düzeyine göre titre edilen infüzyon ve infüzyon durdurma ve tekrar başlatma metodu ile olan sabit infüzyon olmak üzere bu üç metod karşılaştırmışlardır. Genel olarak sabit infüzyon ve tansiyona göre titre edilen infüzyon metodları diğer bolus yöntemine göre hipotansiyon insidansı, bradikardi ve reaktif hipertansiyon insidansı açısından daha üstün bulunmuş. Fakat SAB düzeyine göre titre edilen infüzyon metodu daha fazla uzman müdahalesi gerektirmekte olduğu bildirilmiştir (110).

Chen D ve ark. (111) SAB bazal değerin %80 ve altını hipotansiyon olarak kabul ettiği çalışmasında profilaktik NE infüzyon dozlarını sırasıyla 5, 10 ve 15 µg/kg/s uygulanmıştır. Hipotansiyon insidansı sırasıyla %37,9, %20 ve %25 saptanmıştır. Bizim çalışmamıza göre daha düşük hipotansiyon insidansı saptanın nedeni çalışmamıza göre daha yüksek infüzyon dozları seçildiğini düşünüyöruz. Bu çalışmada hipertansiyon ve bradikardi insidansı çalışmamıza göre daha yüksek saptandı ve NE dozu arttıķça bradikardi ve hipertansiyon gibi yan etkiler arttığını görüyoruz. Bu alışmada NE infüzyonu daha yüksek dozlarda ve cerrahi bitimine kadar uygulandığı için total NE tüketimi bizim çalışmamıza göre oldukça yüksek bulunmuştur. Ayrıca alışmamızda titre edilen tansiyon değerleri kullanıldığı için hipertansiyon insidansı daha düşüktü. Bu alışma 5-10 µg/kg/s dozunu önermektedir. Ngan Kee ve ark. önerdiği ve bizim de referans olarak aldığımız 0-5 µg/dk titrasyon değeri bu çalışmadaki en düşük infüzyon grubundan daha düşük kalmıştır.

Profilaktik NE infüzyon hemodinamik dalgalanmalar ve maternal yan etkileri azaltmak amacıyla önerilmesine ragmen NE infüzyon yüksek reaktif hipertansiyon insidansı ile ilişkili olabilir. Doherty ve ark. FE bolus ve infüzyon uygulamaları yaptığı çalışmasında maternal kalp debisi ve SAB stabilitesi bakımından anlamlı bir fark saptanmamıştır (112). Literatürde NE profilaktik bolus ve infüzyon uygulamalarını karşılaştıran çalışmalar sınırlı sayıda olduğu için bu alışmamızda NE profilaktik bolus ve infüzyon uygulamalarını karşılaştırmayı amaçladık ve maternal kalp debisine bakılamamasına rağmen infüzyon grubunda bolus grubuna göre SAB daha stabil seyretmiştir.

Oksitosin postpartum hemorajiyi önlemek amaçlı ilk tercih edilen uterotoniktir ancak geçici hipotansiyon ve kalp hızını arttırarak hemodinamik instabiliteye neden olabilir (113). Çalışmamızda her iki grupta da 3 IU 30 saniyenin üzerinde intravenöz bolus uygulandı, daha sonra 15 IU/s iv infüzyona devam edildi. Norepinefrin infüzyon ve bolus uygulamasına doğum sonrası beşinci dakikaya kadar devam edilerek bu hemodinamik dalgalanmaların önlenmesi amaçlandı. Çalışmamızda doğum sonrası %90-80 hipotansiyon epizotlarının sayısı, bolus grubunda infüzyon gruba göre anlamlı olarak

yüksek bulundu ( $p<0,05$ ). Doğum sonrası %80'nin altı hipotansiyon epizod sayısı iki grup arasında benzerdi. İnfüzyon grubunda hemodinami daha stabildi.

Bulantı ve kusma sezeryan ameliyatlarında spinal anestezi sonrası sık görülmekte ve etyolojisi multifaktöriyeldir (114). Hipotansiyon ile serebral perfüzyonda azalma ile kusma merkezi uyarılır ve splanknik hipoperfüzyona bağlı seratonerjik mediatörler salınır, gastrointestinal peristaltizm artar maternal bulantı ve kusma gelişir. Profilaktik vazopressör kullanımı ile daha iyi hemodinami sağlanır ve intraoperative bulantı kusma insidansı azalır (43). Çalışmamızda iki grup arasında bulantı ve kusma insidansı benzerdi. Neves ve ark. yaptığı bir çalışmada profilaktik FE infüzyon ve bolus grupları karşılaştırılmış ve infüzyon grubu hipotansiyon, bulantı ve kusmayı önleme açısından daha üstün olduğu saptanmıştır (115). Chen ve ark. (86) yaptığı profilaktik NE infüzyon ile normal salini karşılaştırdıkları çalışmada infüzyon grubunda bulantı ve kusma daha düşük saptanmış ancak iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır.

Çalışmamızda bolus ve infüzyon grubu arasında 1. dakika APGAR skoru arasında anlamlı fark saptanmıştır. Bolus grubunun 8,8 ve infüzyon grubu 8,4 saptanmıştır. Ayrıca baz fazlalığı iki grup arasında anlamlı olarak farklıdır. Bolus grubunda  $-1,32 \pm 1,86$  ve infüzyon grubunda  $-1,99 \pm 2,08$  saptanmıştır. İstatistiksel olarak anlamlı farklılık olmasına rağmen klinik açıdan benzer sınırlardaydı. Her iki grupta 1. dk APGAR skoru 7'nin altında ve 5. dk APGAR skoru 8'in altında saptanmamıştır. 5. Dakika APGAR skoru değerleri arasında iki grup arasında anlamlı fark bulunmamaktadır.

Çalışmamızda infüzyon modelini aldığımız Ngan Kee ve ark. yaptığı çalışmada (84) infüzyon grubunda fetal pH değeri ortalama  $7,31(7,28-7,33)$ ,  $PCO_2$  47 (42-49) mmHg, baz fazlalığı  $-3,8$  ( $-5,9$  ile  $-2,7$ ) saptanmıştır. Çalışmamızda infüzyon grubunda fetal pH değeri  $7,34(7,25 - 7,45)$ ,  $PCO_2$  43,5 (32-59) ile benzer değerler saptanmıştır. Çalışmamızda infüzyon grubunda baz fazlalığı  $-2,25$  ( $-5,8$  ile  $-3,4$ ) ile daha iyi baz fazlalığı saptanmıştır. Fetal kan gazı baz fazlalığı normal değerlerde olup fetal pH 7.2'nin altında saptanmamıştır. 1. dakika APGAR ve BE değerleri arasındaki bu anlamlı farklılık infüzyon grubunda daha düşük olması infüzyon manüel takip planında SAB bazal değer

%80 ile %90 arasında infüzyona devam edilip bolus doz uygulanmaması ve tansiyon değerinin bu değerler arasında daha uzun süreli kalması ve infüzyon grubunda daha yüksek düzeyde total NE tüketimi sebep olduğu düşünülmektedir.

Chen D ve ark. (111) SAB bazal değerini %80 ve altını hipotansiyon olarak kabul ettiği çalışmada profilaktik NE infüzyon dozlarını sırasıyla 5, 10 ve 15 µg/kg/s uygulanmıştır. Bu çalışmada profilaktik NE ameliyat bitimine kadar uygulanmış ve total NE tüketimi sırasıyla 186±79,6 µg, 375,8±137,3 µg, 479,1±243,8 µg olarak bizim çalışmamıza göre oldukça yüksek dozlar tüketilmiştir. BE değerleri sırasıyla -5.6±3.7, -6.2±3.0, -5.0±2 belirtilmiştir ve bu değerler bizim çalışmamıza göre daha yüksek negativite içermektedir. Gruplar arası 1. Ve 5. dakika APGAR skorları benzer bulunmuştur.

Fetal asidozu pek çok faktör etkileyebilmektedir. Bunlar arasında intravenöz sıvı yüklenmesi, vazopressör kullanımı, annenin pozisyonu veya uterusun yer değiştirmesi, sempatik blokajın varlığı ve seviyesi, inspire edilen oksijen konsantrasyonu, cilt insizyonu ile uterin insizyondan doğuma kadar geçen süre ve sedatif ilaç kullanımı yer alır (79). Umbilikal arter ait bazı çalışmaları intrapartum etkileşim en iyi ölçüsüdür (77). Birçok çalışmada umbilikal arter pH değeri maternal metabolik ve özellikle maternal solunumsal parametrelerden etkilenmektedir. Baz fazlalığı solunum paterninden etkilenmediği için metabolik komponentin daha iyi bir göstergesidir (79). Ayrıca baz fazlalığı metabolik asideminin komponenti olan fetal hipoksemi, anaerobik metabolizma ve nonvolatile asitlerin birikimini yansıtmaktadır (80). Normal umbilikal arter pH 7,2 ve baz fazlalığı -12 ile 0 arasındadır (81). Umbilikal arter pH değeri umbilikal venden daha düşük ve umbilikal arter CO<sub>2</sub> değeri daha yüksektir. Umbilikal venden kan örneği almak umbilikal arterden daha kolay olduğu için, sadece umbilikal venden kan örneği alınabildiği durumda pH değeri yerine baz fazlalığının değerlendirilmesi fetal iyilik hali için daha doğru bilgi verir (79). Çalışmamızda fetal değerlendirme için umbilikal BE değeri önceliğimiz olup umbilikal kan gazı arter ve ven ayrılmadan çalışılmıştır. Fetal kan gazı değerleri fizyolojik sınırlar içerisinde.

Ameliyat süresi ve özellikle uterus insizyonundan doğum aralığına kadar olan süre neonatal sonucu etkilediği bilinmektedir. Ngan kee ve ark. sezeryan ameliyatlarında spinal anestezi uygulanan gebelerde uterus insizyonundan doğuma kadar olan sürenin (cilt insizyonu ile doğum arası süre değil) hem umbilikal arter pH ve baz fazlalığının önemli bir belirleyicisi olduğunu göstermişlerdir (116). Çalışmamızda cilt insizyonu ile doğum arasındaki süre iki grup arasında benzer saptanmıştır ve çalışmamızdaki kısıtlılıklardan biri uterin insizyon ile doğum arası süre çalışılmamıştır.

Spinal anestezide kullanılan lokal anestezinin dozu ve bloğun boyutu maternal fizyoloji üzerine belirgin bir etkiye sahiptir. Aynı zamanla eşlik eden aortakaval kompresyondan, vazopressör ajanların kullanımından ve kolloid veya sıvı yüklenmesinden etkilenmektedir. Sol lateral tilt pozisyonunun verilmemesi fetal pH ve oksijenizasyon üzerine olumsuz etkileri uzun zaman önce belirtilmiştir (117) ve sol lateral tilt pozisyonu sezeryan ameliyatlarında anne bakımının rutin bir parçası olmuştur.

İnfüzyon grubunda spinal anestezi sonrası hipotansiyon insidansı daha az ve SAB değeri daha yüksek saptanmış olmasına rağmen, bolus grupta KAH değerleri daha yüksek saptanmıştır. Kardiyak debi ölçümü çalışmamızın kısıtlılıklarındandır.

Obstetrik hastalarda norepinefrin dilüe edilerek ve geniş damar yolu kullanılarak periferik damar yollarından kullanımı güvenilir bulunmuştur (10). Cardenes-Garcia ve arkadaşlarının periferal venden uygulanan 32 µg/ml' ye kadar norepinefrin konsantrasyonunun lokal doku komplikasyonu %2 den az saptanmıştır. Bu çalışmamızda norepinefrin konsantrasyonu 5 µg/ml olarak hazırladık.

## SONUÇ

Spinal anestezi sonrası gelişen hipotansiyonu önlemek amacıyla NE bolus ve infüzyon uygulanmalarının karşılaştırıldığı çalışmamızda;

1. Gruplar arasında demografik veriler, bazal SKB VE KAH değerleri açısından benzerdi.
2. İnfüzyon uygulama hemodinamik stabilite açısından bolus uygulamaya göre daha etkiliydi.
3. SAB bazal değerinin %90-80 arası hipotansiyon insidansı bolus grubunda %92,5 ve infüzyon grubunda %62,5 ile bolus grubunda istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı( $p<0,05$ ).
4. SAB bazal değerinin %80-60 arası hipotansiyon insidansı bolus grubunda %57,5 ve infüzyon grubunda %32,5 ile bolus grubunda istatistiksel olarak anlamlı olarak daha yüksek saptandı( $p<0,05$ ).
5. Çalışmamızda bolus ve infüzyon gruplarında doğum öncesi (DÖ) hipotansiyon %90-80 (bazal SAB değerinin %90 ile %80 arası) ve DÖ %80'nin altı ve doğum sonrası (DS) hipotansiyon %90-80 epizotlarının sayısı bolus grupta infüzyon gruba göre anlamlı olarak yüksek bulundu ( $p<0,05$ ).
6. DS hipotansiyon %80'nin altı, hipertansiyon epizotlarının sayısı, taşikardi ve bradikardi epizodlarının sayısı her iki grup arasında benzerdi.
7. Norepinefrin total ilaç dozu infüzyon grubunda anlamlı olarak yüksek bulundu ( $p<0,05$ ).
8. Efedrin kurtarıcı bolus ve atropine dozu her iki grupta eşit saptanmıştır.



9. Spinal indüksiyondan doğuma kadar olan sürede, annede görülen yan etkiler açısından her iki grupta da bulantı, kusma, baş dönmesi ve baş ağrısı ile hasta memnuniyeti benzerdi.
10. Bolus grubunda 1. dakika APGAR skoru infüzyon grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek saptandı( $p<0,05$ )..
11. Her iki grup arasında 5. dakika APGAR ve umbilikal kan gazı pH, PO<sub>2</sub> ve PCO<sub>2</sub> değerleri benzerdi.
12. İnfüzyon grubu baz fazlalığı (BE) değeri, bolus doza göre daha yüksek negativite ile istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı. Her iki grupta da BE fizyolojik sınırlar içerisindeydi( $p<0,05$ )..
13. 1. dakika APGAR skorları ve umbilikal kan gazı ölçümlerinde baz fazlalığı istatistiksel olarak farklılık bulunmakla birlikte klinik farklılık önemsizdi.

Sonuç olarak infüzyon grubu bolus gruba göre maternal hemodinamik olarak daha stabil ve hipotansiyon insidansı daha düşüktü. Ancak fetal yan etkiler istatistiksel olarak bolus grubunda infüzyon grubuna göre daha düşük saptandı. Fetal asidoz; intravenöz sıvı yüklenmesi, vazopressör kullanımı, annenin pozisyonu veya uterusun yer değiştirmesi, sempatik blokajın varlığı ve seviyesi, inspire edilen oksijen konsantrasyonu, cilt insizyonu ile uterin insizyondan doğuma kadar geçen süre ve sedatif ilaç kullanımı gibi pekçok faktörden etkilenebilmektedir. Biz de infüzyon grubunda BE daha yüksek negativite değerlerini hipotansiyon dışı nedenlerden olduğunu düşünmekteyiz. Total NE tüketimi infüzyon grubunda daha yüksekti. Çalışmamızın kısıtlılıkları kalp debisi ve uterin insizyon ile doğum arası süre ölçümü yapmamamızdır. Her iki uygulama da klinisyen müdahalesi açısından yüksek olduğunu düşünmekteyiz. Tansiyon değerine göre titre edilen infüzyon yöntemi doz değerlerinin hemodinamik stabilite ile hipertansiyon, bradikardi

ve taşikardi gibi yan etkilerin azaltılması için daha fazla çalışma yapılması gerektiğine inanıyoruz.

## KAYNAKLAR

1. Kazma JM, van den Anker J, Allegaert K, Dallmann A, Ahmadzia HK. Anatomical and physiological alterations of pregnancy. Vol. 47, *Journal of Pharmacokinetics and Pharmacodynamics*. Springer; 2020. p. 271–85.
2. Sheffield JS, Siegel D, Mirochnick M, Heine RP, Nguyen C, Bergman KL, et al. Designing Drug Trials: Considerations for Pregnant Women. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2014 [cited 2021 Nov 6];59(Suppl 7):S437.
3. Arendt KW SEE. Anesthesia for obstetrics. In: *Miller's Anesthesia* [Internet]. Ninth Edit. Elsevier; 2020. p. 2006–41.
4. Kametas NA, McAuliffe F, Krampfl E, Chambers J, Nicolaides KH. Maternal cardiac function during pregnancy at high altitude. *BJOG*. 2004 Oct 1;111(10):1051–8.
5. Northcote RJ, Knight P v., Ballantyne D. Systolic murmurs in pregnancy: value of echocardiographic assessment. *Clin Cardiol* [Internet]. 1985 [cited 2021 Nov 6];8(6):327–8.
6. Meah VL, Cockcroft JR, Backx K, Shave R, Stöhr EJ. Cardiac output and related haemodynamics during pregnancy: a series of meta-analyses. *Heart* [Internet]. 2016 Apr 1 [cited 2021 Nov 6];102(7):518–26.
7. Kazma JM, van den Anker J, Allegaert K, Dallmann A, Ahmadzia HK. Anatomical and physiological alterations of pregnancy HHS Public Access. *J Pharmacokinet Pharmacodyn* [Internet]. 2020 [cited 2021 Nov 5];47(4):271–85.
8. Carbillon L, Uzan M, Uzan S. Pregnancy, vascular tone, and maternal hemodynamics: a crucial adaptation. *Obstet Gynecol Surv*. 2000;55(9):574–81.
9. Mahendru AA, Everett TR, Wilkinson IB, Lees CC, McEniery CM. A longitudinal study of maternal cardiovascular function from preconception to the postpartum period. 2014;32(4):849–56.

10. Kinsella SM, Carvalho B, Dyer RA, Fernando R, McDonnell N, Mercier FJ, et al. International consensus statement on the management of hypotension with vasopressors during caesarean section under spinal anaesthesia. *Anaesthesia*. 2018 Jan 1;73(1):71–92.
11. Feghali M, Venkataramanan R, Caritis S. Pharmacokinetics of drugs in pregnancy. *Semin Perinatol* [Internet]. 2015 Nov 1 [cited 2021 Nov 6];39(7):512.
12. Murphy MM, Scott JM, McPartlin JM, Fernandez-Ballart JD. The pregnancy-related decrease in fasting plasma homocysteine is not explained by folic acid supplementation, hemodilution, or a decrease in albumin in a longitudinal study. *Am J Clin Nutr* [Internet]. 2002 Sep 1 [cited 2021 Nov 7];76(3):614–9.
13. Law R, Maltepe C, Bozzo P, Einarson A. Motherisk Update Treatment of heartburn and acid reflux associated with nausea and vomiting during pregnancy. *Canadian Family Physician* [Internet]. 2010 [cited 2021 Dec 3];56:143–4.
14. SANDHAR BK, ELLIOTT RH, WINDRAM I, ROWBOTHAM DJ. Peripartum changes in gastric emptying. *Anaesthesia*. 1992;47(3):196–8.
15. O’Brien B, Zhou Q. Variables Related to Nausea and Vomiting During Pregnancy. *Birth* [Internet]. 1995 Jun 1 [cited 2021 Dec 3];22(2):93–100.
16. Dunlop W. Serial changes in renal haemodynamics during normal human pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* [Internet]. 1981 [cited 2021 Dec 3];88(1):1–9.
17. American College of Obstetricians, Task Force on Hypertension in Pregnancy. Hypertension in pregnancy. Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists’ Task Force on Hypertension in Pregnancy. *Obstetrics and gynecology* [Internet]. 2013 Nov [cited 2021 Dec 3];122(5):1122–31.
18. Brown MA. Urinary tract dilatation in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 1991 Feb 1 [cited 2021 Dec 3];164(2):642–3.

19. Berggren EK, Presley L, Amini SB, Hauguel-De Mouzon S, Catalano PM. Are the metabolic changes of pregnancy reversible in the first year postpartum? *Diabetologia*. 2015;58:1561–8.
20. Brelje TC, Scharp DW, Lacy PE, Ogren L, Talamantes F, Robertson M, et al. Effect of homologous placental lactogens, prolactins, and growth hormones on islet B-cell division and insulin secretion in rat, mouse, and human islets: implication for placental lactogen regulation of islet function during pregnancy. *Endocrinology* [Internet]. 1993 Feb 1 [cited 2021 Dec 4];132(2):879–87.
21. Butte NF. Carbohydrate and lipid metabolism in pregnancy: normal compared with gestational diabetes mellitus. *Am J Clin Nutr* [Internet]. 2000 [cited 2021 Dec 4];71(5 Suppl).
22. SCHEITHAUER BW, SANO T, KOVACS KT, YOUNG WF, RYAN N, RANDALL R v. The Pituitary Gland in Pregnancy: A Clinicopathologic and Immunohistochemical Study of 69 Cases. *Mayo Clin Proc* [Internet]. 1990 Apr 1 [cited 2021 Dec 4];65(4):461–74.
23. Henrichs J, Ghassabian A, Peeters RP, Tiemeier H. Maternal hypothyroxinemia and effects on cognitive functioning in childhood: how and why? *Clin Endocrinol (Oxf)* [Internet]. 2013 Aug 1 [cited 2021 Dec 4];79(2):152–62.
24. de Haas S, Ghossein-Doha C, van Kuijk SMJ, van Drongelen J, Spaanderman MEA. Physiological adaptation of maternal plasma volume during pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology* [Internet]. 2017 Feb 1 [cited 2021 Dec 7];49(2):177–87.
25. Goonewardene M, Shehata M, Hamad A. Anaemia in pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2012 Feb 1;26(1):3–24.
26. Peña-Rosas JP DRLGMHFUMDT. Intermittent oral iron supplementation during pregnancy (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. 2015 [cited 2021 Dec 7];(10).

27. Gary Cunningham F, Nelson DB. Disseminated intravascular coagulation syndromes in obstetrics. *Obstetrics and Gynecology* [Internet]. 2015 Oct 20 [cited 2021 Dec 8];126(5):999–1011
28. James AH, Jamison MG, Brancazio LR, Myers ER. Venous thromboembolism during pregnancy and the postpartum period: Incidence, risk factors, and mortality. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 2006 May 1 [cited 2021 Dec 8];194(5):1311–5.
29. LoMauro A, Aliverti A. Respiratory physiology of pregnancy: Physiology masterclass. *Breathe* [Internet]. 2015 Dec 1 [cited 2021 Dec 8];11(4):297.
30. Gilroy RJ, Mangura BT, Lavietes MH. Rib Cage and Abdominal Volume Displacements during Breathing in Pregnancy. <https://doi.org/10.1164/ajrccm/1373668>. 2012 Dec 17;137(3):668–72.
31. Costantine MM. Physiologic and pharmacokinetic changes in pregnancy. *Front Pharmacol*. 2014;5 APR:1–5.
32. Siddiqui AH, Tauheed N, Ahmad A, Mohsin Z. Pulmonary function in advanced uncomplicated singleton and twin pregnancy. *Jornal Brasileiro de Pneumologia* [Internet]. 2014 [cited 2021 Dec 8];40(3):244–9.
33. Hegewald MJ, Crapo RO. Respiratory Physiology in Pregnancy. *Clin Chest Med*. 2011;32:1–13.
34. Konje JC, Kaufmann P, Bell SC, Taylor DJ. A longitudinal study of quantitative uterine blood flow with the use of color power angiography in appropriate for gestational age pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 2001 Sep 1 [cited 2022 Jan 2];185(3):608–13.
35. Purtuloglu T, Özkan S, Teksöz E, Dere K, Sen H, Dağlı G. Elektif sezaryen uygulanan olgularda genel ve spinal anestezinin maternal ve fetal etkilerinin karşılaştırılması. *Gülhane Tıp Dergisi*. 2008;50:91–7.

36. Monjok E. Journal of Obstetrics and Gynaecology Re: Okafor UV, Ezegwui HU, Ekwazi K. 2009. Trends of different forms of anaesthesia for caesarean section in South-eastern Nigeria. Journal of Obstetrics and Gynaecology 29(5): 392-395. J Obstet Gynaecol (Lahore) [Internet]. 2010 [cited 2022 Jan 3];29(5):219–20.
37. SAMSOON GLT, YOUNG JRB. Difficult tracheal intubation: a retrospective study. Anaesthesia [Internet]. 1987 [cited 2022 Jan 4];42(5):487–90.
38. Bilgin TE. Anesteziye öncüler ve keşifler tarihi History of Pioneers and Discoveries at Anesthesia. Lokman Hekim Journal [Internet]. 2013 [cited 2022 Jan 7];3:37–52.
39. Schneider MC, Holzgreve W. Vor 100 Jahren: Oskar Kreis, der Pionier der rückenmarknahen geburtshilflichen Analgesie an der Universitätsfrauenklinik Basel. Der Anaesthesist 2001 50:7 [Internet]. 2001 [cited 2022 Jan 7];50(7):525–8.
40. Brull R, Macfarlane AJR, Chan VWS. Spinal, Epidural, and Caudal Anesthesia. In: Miller's Anesthesia. 9th ed. 2020. p. 1413–49.
41. Alan J.R. Macfarlane DWHRB. Spinal, Epidural and Caudal Anesthesia. In: Miller's basics of Anesthesia. 2023. p. 289–317.
42. Fukuda K, Nakajima T, Viswanathan PC, Basler JR. Compound-specific Na<sup>+</sup> channel pore conformational changes induced by local anaesthetics. undefined. 2005 Apr 1;564(1):21–31.
43. Kinsella SM, Carvalho B, Dyer RA, Fernando R, McDonnell N, Mercier FJ, et al. International consensus statement on the management of hypotension with vasopressors during caesarean section under spinal anaesthesia. Anaesthesia. 2018 Jan 1;73(1):71–92.
44. Doğru S, Devlet S, Solhan H, Bingöl T, Kaya Z, Doğru HY, et al. Epidural anesteziinin ciddi komplikasyonları Serious complications of epidural anesthesia Bingöl Kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları Hastanesi, Bingöl, Türkiye. Dicle Med J www.diclemedj.org Cilt [Internet]. 2012 [cited 2022 Aug 30];39(2):320–4.

45. Ohpasanon P, Chinachoti T, Sriswasdi P, Srichu S. Prospective study of hypotension after spinal anesthesia for cesarean section at Siriraj Hospital: incidence and risk factors, Part 2. *J Med Assoc Thai* [Internet]. 2008 May [cited 2022 Aug 30];91(5):675–80.
46. Klöhr S, Roth R, Hofmann T, Rossaint R, Heesen M. Definitions of hypotension after spinal anaesthesia for caesarean section: literature search and application to parturients. *Acta Anaesthesiol Scand* [Internet]. 2010 Sep [cited 2022 Nov 13];54(8):909–21.
47. Hartmann B, Junger A, Klasen J, Benson M, Jost A, Banzhaf A, et al. The incidence and risk factors for hypotension after spinal anesthesia induction: an analysis with automated data collection. *Anesth Analg* [Internet]. 2002 Jun [cited 2022 Aug 30];94(6):1521–9.
48. Carpenter RL, Caplan RA, Brown DL, Stephenson C, Wu R. Incidence and risk factors for side effects of spinal anesthesia. *Anesthesiology* [Internet]. 1992 [cited 2022 Aug 30];76(6):906–16.
49. Agarwal A, Kishore K. Complications And Controversies Of Regional Anaesthesia: A Review. *Indian J Anaesth* [Internet]. 2009 Oct [cited 2022 Aug 30];53(5):543.
50. Mishriky BM, Habib AS. Impact of data by Fujii and colleagues on the meta-analysis of metoclopramide for antiemetic prophylaxis in women undergoing Caesarean delivery under neuraxial anaesthesia. *Br J Anaesth* [Internet]. 2012 [cited 2022 Aug 30];109(5):826.
51. Butterworth IV JF MDWJD eds. Spinal, Epidural, & Caudal Blocks. In: Morgan & Mikhail's *Clinical Anesthesiology* [Internet]. 6th ed. 2018 [cited 2022 Aug 30]. p. 959–96.
52. Riley ET, Mangum K, Carvalho B, Butwick AJ. The Crystalloid Co-Load: Clinically as Effective as Colloid Preload for Preventing Hypotension from Spinal Anaesthesia for Caesarean Delivery. *Turk J Anaesthesiol Reanim* [Internet]. 2019 Feb 1 [cited 2022 Aug 30];47(1):35.
53. Cyna AM, Andrew M, Emmett RS, Middleton P, Simmons SW. Techniques for preventing hypotension during spinal anaesthesia for caesarean section. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. 2006 Oct 18 [cited 2022 Aug 30];(4).



54. Boulain T, Achard JM, Teboul JL, Richard C, Perrotin D, Ginies G. Changes in BP Induced by Passive Leg Raising Predict Response to Fluid Loading in Critically Ill Patients. *Chest*. 2002 Apr 1;121(4):1245–52.
55. Christine M. Warrick MDR. Obstetrics. In: *Miller’s Basics of Anesthesia*. 2023. p. 577–611.
56. Dyer RA, Joubert IA. Low-dose spinal anaesthesia for Caesarean section. *Curr Opin Anaesthesiol* [Internet]. 2004 Aug [cited 2022 Aug 30];17(4):301–8.
57. Simon L, Boulay G, Ziane AF, Noblesse E, Mathiot JL, Toubas MF, et al. Effect of injection rate on hypotension associated with spinal anesthesia for cesarean section. *Int J Obstet Anesth*. 2000 Jan 1;9(1):10–4.
58. Hasanin A, Mokhtar AM, Badawy AA, Fouad R. Egyptian Journal of Anaesthesia Post-spinal anesthesia hypotension during cesarean delivery, a review article Post-spinal anesthesia hypotension during cesarean delivery, a review article. *Egypt J Anaesth* [Internet]. 2019 [cited 2022 Aug 30];33(2):189–93.
59. Hoyme M, Scheungraber C, Reinhart K, Schummer W. Comparison of Norepinephrine and Cafedrine/Theodrenaline Regimens for Maintaining Maternal Blood Pressure during Spinal Anaesthesia for Caesarean Section. *Obstetrics & Gynecology: An International Journal* [Internet]. 2015 Aug 26;1–12.
60. Butterworth IV JF MDWJD. Adrenergic Agonists & Antagonists. In: *Morgan & Mikhail’s Clinical Anesthesiology* [Internet]. 6th ed. 2018 [cited 2022 Aug 30]. p. 239–52.
61. Alsufyani HA, Docherty JR. Direct and indirect effects of ephedrine on heart rate and blood pressure in vehicle-treated and sympathectomised male rats. *Eur J Pharmacol*. 2018 Apr 15;825:34–8.
62. Wallace AW, Macanespie Tunin C, Shoukas AA. Effects of vasopressin on pulmonary and systemic vascular mechanics. <https://doi.org/10.1152/ajpheart19892574H1228> [Internet]. 1989 [cited 2022 Aug 30];257(4).

63. Veerer M, Hofmann T, Roth R, Klöhr S, Rossaint R, Heesen M. Vasopressors for the management of hypotension after spinal anesthesia for elective caesarean section. Systematic review and cumulative meta-analysis. *Acta Anaesthesiol Scand* [Internet]. 2012 Aug 1 [cited 2022 Aug 30];56(7):810–6.
64. Trotter J. Catecholamine-Resistant Hypotension Following Induction for Spinal Exploration. *AANA J* [Internet]. 2012 [cited 2022 Aug 30];80(1):55–60.
65. Goldberg LI. Dopamine and new dopamine analogs: Receptors and clinical applications. *J Clin Anesth*. 1988 Jan 1;1(1):66–74.
66. Clark RB, Brunner JA. Dopamine for the treatment of spinal hypotension during cesarean section. *Anesthesiology* [Internet]. 1980 [cited 2022 Aug 30];53(6):514–7.
67. Shamsbery C, Kannaujia A, Madabushi R, Singh D, Srivastava D, Jafa S. Prevention of hypotension induced by combined spinal epidural anesthesia using continuous infusion of vasopressin: A randomized trial. *Anesth Essays Res* [Internet]. 2016 [cited 2022 Aug 30];10(3):568.
68. Hoyme M, Scheungraber C, Reinhart K, Schummer W. Comparison of Norepinephrine and Cafedrine/Theodrenaline Regimens for Maintaining Maternal Blood Pressure during Spinal Anaesthesia for Caesarean Section. *Obstetrics & Gynecology: An International Journal* [Internet]. 2015 Aug 26;1–12.
69. Warwick D, Ngan Kee. Randomized Double-blinded Comparison of Norepinephrine and Phenylephrine for Maintenance of Blood Pressure during Spinal Anesthesia for Cesarean Delivery. *Anesthesiology*. 2015;122(4):736–45.
70. Turckheim S de., Argaïbi Maud. Care of the Newborn. In: *Guidelines for Perinatal Care*. Hachette cuisine; 2017. p. 347–402.
71. Apgar V. A proposal for a new method of evaluation of the newborn infant. *Anesth Analg* [Internet]. 2015 May 25 [cited 2022 Sep 2];120(5):1056–9.

72. Committee on Obstetric Practice American Academy of Pediatrics—Committee on Fetus and Newborn. The Apgar Score. *OBSTETRICS & GYNECOLOGY* [Internet]. 2015;126(4):52–5.
73. Moster D, Lie RT, Irgens LM, Bjerkedal T, Markestad T. The association of Apgar score with subsequent death and cerebral palsy: A population-based study in term infants. *Journal of Pediatrics*. 2001;138(6):798–803.
74. Behrman RE, Cabal LA, Devaskar U, Siassi B, Hodgman JE, Emmanouilides G. Cardiogenic shock associated with perinatal asphyxia in preterm infants. *J Pediatr*. 1980 Apr 1;96(4):705–10.
75. Pomerance J. Umbilical Cord Blood Gases Casebook. *Journal of Perinatology* [Internet]. 2000;5:338–9.
76. Westgate J, Garibaldi JM, Greene KR. Umbilical cord blood gas analysis at delivery: a time for quality data. *Br J Obstet Gynaecol* [Internet]. 1994 [cited 2022 Sep 2];101(12):1054–63.
77. Johnson JWC, Richards DS, Wagaman RA. The case for routine umbilical blood acid-base studies at delivery. *Am J Obstet Gynecol*. 1990;162(3):621–5.
78. Vintzileos AM, Egan JFX, Campbell WA, Rodis JF, Scorza WE, Fleming AD, et al. Asphyxia at birth as determined by cord blood pH measurements in preterm and term gestations: Correlation with neonatal outcome. *Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine*. 1992;1(1):7–13.
79. Reynolds F, Seed PT. Anaesthesia for Caesarean section and neonatal acid-base status: a meta-analysis. *Anaesthesia* [Internet]. 2005 Jul [cited 2022 Aug 28];60(7):636–53.
80. Thorp JA, Rushing RS. Umbilical cord blood gas analysis. *Obstet Gynecol Clin North Am* [Internet]. 1999 [cited 2022 Dec 24];26(4):695–709.

81. Victory R, Penava D, da Silva O, Natale R, Richardson B. Umbilical cord pH and base excess values in relation to adverse outcome events for infants delivering at term. *Am J Obstet Gynecol*. 2004 Dec 1;191(6):2021–8.
82. Ross MG. Threshold of metabolic acidosis associated with newborn cerebral palsy: medical legal implications. *Am J Obstet Gynecol*. 2019 Apr 1;220(4):348–53.
83. Wiberg N, Källén K, Olofsson P. Base deficit estimation in umbilical cord blood is influenced by gestational age, choice of fetal fluid compartment, and algorithm for calculation. *Am J Obstet Gynecol*. 2006 Dec 1;195(6):1651–6.
84. Ngan Kee WD, Lee SWY, Ng FF, Khaw KS. Prophylactic Norepinephrine Infusion for Preventing Hypotension During Spinal Anesthesia for Cesarean Delivery. *Anesth Analg* [Internet]. 2018 Jun [cited 2022 Dec 13];126(6):1989–94.
85. Wang X, Shen X, Liu S, Yang J, Xu S. The Efficacy and Safety of Norepinephrine and Its Feasibility as a Replacement for Phenylephrine to Manage Maternal Hypotension during Elective Cesarean Delivery under Spinal Anesthesia. Vol. 2018, *BioMed Research International*. Hindawi Limited; 2018.
86. Chen Y, Guo L, Shi Y, Ma G, Xue W, He L, et al. Norepinephrine prophylaxis for postspinal anesthesia hypotension in parturient undergoing cesarean section: a randomized, controlled trial. *Arch Gynecol Obstet*. 2020 Oct 1;302(4):829–36.
87. Dahlgren G, Irestedt L. The definition of hypotension affects its incidence. *Acta Anaesthesiol Scand* [Internet]. 2010 Sep [cited 2022 Nov 13];54(8):907–8.
88. Hasanin AM, Amin SM, Agiza NA, Elsayed MK, Refaat S, Hussein HA, et al. Norepinephrine infusion for preventing postspinal anesthesia hypotension during cesarean delivery: A randomized dose-finding trial. *Anesthesiology*. 2019 Jan 1;130(1):55–62.
89. Marx GF. Aortocaval compression: incidence and prevention. *Bull N Y Acad Med* [Internet]. 1974 [cited 2022 Dec 13];50(4):443.

90. Sharwood-Smith G, Drummond GB. Hypotension in obstetric spinal anaesthesia: a lesson from pre-eclampsia. *Br J Anaesth* [Internet]. 2009 [cited 2022 Nov 12];102(3):291–4.
91. Fu F, Xiao F, Chen W, Yang M, Zhou Y, Ngan Kee WD, et al. A randomised double-blind dose–response study of weight-adjusted infusions of norepinephrine for preventing hypotension during combined spinal–epidural anaesthesia for Caesarean delivery. *Br J Anaesth*. 2020 Mar 1;124(3):e108–14.
92. Ngan Kee WD, Khaw KS, Tam YH, Ng FF, Lee SW. Performance of a closed-loop feedback computer-controlled infusion system for maintaining blood pressure during spinal anaesthesia for caesarean section: a randomized controlled comparison of norepinephrine versus phenylephrine. *J Clin Monit Comput*. 2017 Jun 1;31(3):617–23.
93. Ngan Kee WD, Lee SWY, Ng FF, Tan PE, Khaw KS. Randomized Double-blinded Comparison of Norepinephrine and Phenylephrine for Maintenance of Blood Pressure during Spinal Anesthesia for Cesarean Delivery. *Anesthesiology* [Internet]. 2015 Apr 1 [cited 2021 Nov 13];122(4):736–45.
94. Hasanin A, Mokhtar AM, Badawy AA, Fouad R. Post-spinal anesthesia hypotension during cesarean delivery, a review article. *undefined*. 2017 Apr 1;33(2):189–93.
95. Sharkey AM, Siddiqui N, Downey K, Ye XY, Guevara J, Carvalho JCA. Comparison of Intermittent Intravenous Boluses of Phenylephrine and Norepinephrine to Prevent and Treat Spinal-Induced Hypotension in Cesarean Deliveries: Randomized Controlled Trial. *Anesth Analg*. 2019 Nov 1;129(5):1312–8.
96. Theodoraki K, Hadzilia S, Valsamidis D, Stamatakis E. Prevention of hypotension during elective cesarean section with a fixed-rate norepinephrine infusion versus a fixed-rate phenylephrine infusion. A double-blinded randomized controlled trial. *International Journal of Surgery*. 2020 Dec 1;84:41–9.

97. Blackwell SC, Pacheco L, Chiossi G, Lee T, Nguyen T. Maternal hypotension during cesarean section: Maayan-Metzger et al. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 2010 [cited 2022 Nov 12];202(1):93–4.
98. Onwochei DN, Ngan Kee WD, Fung L, Downey K, Ye XY, Carvalho JCA. Norepinephrine intermittent intravenous boluses to prevent hypotension during spinal anesthesia for cesarean delivery: A sequential allocation dose-finding study. *Anesth Analg*. 2017 Jul 1;125(1):212–8.
99. Wang T, He Q, Zhang W, Zhu J, Ni H, Yang R, et al. Determination of the ED50 and ED95 of intravenous bolus of norepinephrine for the treatment of hypotension during spinal anesthesia for cesarean delivery. *Exp Ther Med*. 2019 Dec 20;
100. Cho WJ, Cho SY, Lee AR. Systemic hemodynamic effects of norepinephrine versus phenylephrine in intermittent bolus doses during spinal anesthesia for cesarean delivery. *Anesth Pain Med (Seoul)*. 2020 Jan 31;15(1):53–60.
101. Xu T, Zheng J, An XH, Xu ZF, Wang F. Norepinephrine intravenous prophylactic bolus versus rescue bolus to prevent and treat maternal hypotension after combined spinal and epidural anesthesia during cesarean delivery: a sequential dose-finding study. *Ann Transl Med*. 2019 Sep;7(18):451–451.
102. Allen TK, Muir HA, George RB, Habib AS. A survey of the management of spinal-induced hypotension for scheduled cesarean delivery. *Int J Obstet Anesth*. 2009 Oct;18(4):356–61.
103. Mulcahy HE, Greaves RRS, Ballinger A, Patchett SE, Riches A, Fairclough PD, et al. A double-blind randomized trial of low-dose versus high-dose topical anaesthesia in unsedated upper gastrointestinal endoscopy. *Aliment Pharmacol Ther* [Internet]. 1996 [cited 2022 Dec 13];10(6):975–9.

104. Kee WDN. A random-allocation graded dose-response study of norepinephrine and phenylephrine for treating hypotension during spinal anesthesia for cesarean delivery. *Anesthesiology*. 2017;127(6):934–41.
105. Vallejo MC, Attaallah AF, Elzamzamy OM, Cifarelli DT, Phelps AL, Hobbs GR, et al. An open-label randomized controlled clinical trial for comparison of continuous phenylephrine versus norepinephrine infusion in prevention of spinal hypotension during cesarean delivery. *Int J Obstet Anesth*. 2017 Feb 1;29:18–25.
106. Chen Y, Zou L, Li Z, Guo L, Xue W, He L, et al. Prophylactic norepinephrine infusion for postspinal anesthesia hypotension in patients undergoing cesarean section: A randomized, controlled, dose-finding trial. *Pharmacotherapy*. 2021 Apr 1;41(4):370–8.
107. Wei C, Qian J, Zhang Y, Chang X, Hu H, Xiao F. Norepinephrine for the prevention of spinal-induced hypotension during caesarean delivery under combined spinal-epidural anaesthesia: Randomised, double-blind, dose-finding study. *Eur J Anaesthesiol*. 2020 Apr 1;37(4):309–15.
108. Allen TK, George RB, White WD, Muir HA, Habib AS. A double-blind, placebo-controlled trial of four fixed rate infusion regimens of phenylephrine for hemodynamic support during spinal anesthesia for cesarean delivery. *Anesth Analg* [Internet]. 2010 [cited 2022 Nov 13];111(5):1221–9.
109. Mwaura L, Mung'ayi V, Kabugi J, Mir S. A randomised controlled trial comparing weight adjusted dose versus fixed dose prophylactic phenylephrine infusion on maintaining systolic blood pressure during caesarean section under spinal anaesthesia. *Afr Health Sci* [Internet]. 2016 Jun 1 [cited 2022 Nov 13];16(2):399.
110. Hasanin A, Habib S, Abdelwahab Y, Elsayad M, Mostafa M, Zayed M, et al. Variable versus fixed-rate infusion of phenylephrine during cesarean delivery: a randomized controlled trial. *BMC Anesthesiol* [Internet]. 2019 Nov 3 [cited 2022 Nov 13];19(1).

111. Chen D, Qi X, Huang X, Xu Y, Qiu F, Yan Y, et al. Efficacy and Safety of Different Norepinephrine Regimens for Prevention of Spinal Hypotension in Cesarean Section: A Randomized Trial. *Biomed Res Int*. 2018;2018.
112. Doherty A, Ohashi Y, Downey K, Carvalho JCA. Phenylephrine infusion versus bolus regimens during cesarean delivery under spinal anesthesia: A double-blind randomized clinical trial to assess hemodynamic changes. *Anesth Analg*. 2012 Dec;115(6):1343–50.
113. Grindheim G, Estensen ME, Langesaeter E, Rosseland LA, Toska K. Changes in blood pressure during healthy pregnancy: a longitudinal cohort study. *J Hypertens* [Internet]. 2012 [cited 2022 Dec 24];30(2):342–50.
114. Balki M, Carvalho JCA. Intraoperative nausea and vomiting during cesarean section under regional anesthesia. *Int J Obstet Anesth* [Internet]. 2005 Jul [cited 2022 Nov 12];14(3):230–41.
115. Neves JFNP das, Monteiro GA, de Almeida JR, Sant’Anna RS, Bonin HB, Macedo CF. Phenylephrine for blood pressure control in elective cesarean section: therapeutic versus prophylactic doses. *Rev Bras Anesthesiol* [Internet]. 2010 Jul [cited 2022 Dec 24];60(4):391–8.
116. Ngan Kee WD, Lee A. Multivariate analysis of factors associated with umbilical arterial pH and standard base excess after Caesarean section under spinal anaesthesia. *Anaesthesia* [Internet]. 2003 Feb 1 [cited 2022 Dec 24];58(2):125–30.
117. Crawford JS, Marilyn B, Davies P. Time and lateral tilt at Caesarean section. *Br J Anaesth* [Internet]. 1972 [cited 2022 Dec 24];44(5):477–84.



