

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

**SEZARYEN DOĞUMLARDA SPİNAL ANESTEZİYE BAĞLI
HİPOTANSİYONU ÖNLEMEDE BOLUS DOZ EFEDRİN VE
NOREPİNEFRİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Özden ASLAN

DANIŞMAN

Dr. Öğr. Üyesi. İlknur Hatice AKBUDAK

DENİZLİ – 2021

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

**SEZARYEN DOĞUMLARDA SPİNAL ANESTEZİYE BAĞLI
HİPOTANSİYONU ÖNLEMEDE BOLUS DOZ EFEDRİN VE
NOREPİNEFRİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Özden ASLAN

DANIŞMAN

Dr. Öğr. Üyesi. İlknur Hatice AKBUDAK

DENİZLİ – 2021



TEŞEKKÜR

Tezimin tüm aŐamalarında desteklerini hep hissettiğim tez danıŐmanım sevgili hocam Dr. Öğr. Üyesi İlknur Hatice AKBUDAK özelinde tüm hocalarıma, tüm anestezi ekibine, her zaman moral kaynağım olan biricik kardeŐlerim Hatice Nur ve Tunç ASLAN'a ve çok sevdiğim arkadaŐım Özlem PARLAR'a sonsuz teŐekkürlerimi sunarım.

Özden ASLAN



İÇİNDEKİLER

Sayfa no:

ONAY SAYFASI.....	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.
TEŞEKKÜR	IV
SİMGELER VE KISALTMALAR	VI
ŞEKİLLER DİZİNİ	VIII
TABLolar DİZİNİ	IX
ÖZET.....	X
SUMMARY	XI
GİRİŞ	1
GENEL BİLGİLER.....	3
MATERNAL FİZYOLOJİK DEĞİŞİKLİKLER.....	3
UTEROPLASENTAL PERFÜZYON	6
NEONATAL DEĞERLENDİRME	6
Apgar Skoru.....	7
Umbilikal Kord Kan Gazı.....	7
ELEKTİF SEZARYEN DOĞUMLARDA ANESTEZİ SEÇİMİ	8
Gebelerde Spinal Anestezi Uygulamaları.....	9
Spinal Anestezi Uygulama Tekniği	10
SPİNAL ANESTEZİYE BAĞLI HİPOTANSİYONUN FİZYOLOJİSİ	11
Vazopressör İlaçlar	13
GEREÇ VE YÖNTEM	16
VERİLERİN İSTATİSTİKSEL ANALİZİ	19
BULGULAR.....	20
TARTIŞMA	31
SONUÇ.....	44
KAYNAKLAR	46

SİMGELER VE KISALTMALAR

ACOG	: <i>American College of Obstetricians and Gynecologists</i> (Amerikan Obstetrisyenler ve Jinekologlar Derneği)
AH	: Atım hacmi
ASA	: <i>American Society of Anesthesiologists</i> (Amerikan Anesteziyologlar Derneği)
ark	: Arkadaşları
cmH₂O	: Santimetre su
dk	: Dakika
EF	: Efedrin
EKG	: Elektrokardiyogram
FE	: Fenilefrin
FRK	: Fonksiyonel rezidüel kapasite
GFH	: Glomerüler filtrasyon hızı
G	: <i>Gauge</i>
g	: Gram
İOBK	: İntraoperatif bulantı kusma
İV	: İntravenöz
KAH	: Kalp atım hızı
KD	: Kardiyak debi
kg	: Kilogram
l	: Litre
MAK	: Minimum alveolar konsantrasyon
mcg	: Mikrogram

mg	: Miligram
mmol	: Milimol
mmHg	: Milimetre civa
ml	: Mililitre
NE	: Norepinefrin
n	: Hasta sayısı
Ort	: Ortalama
PaCO₂	: Parsiyel arteriyel karbondioksit basıncı
PaO₂	: Parsiyel arteriyel oksijen basıncı
SABH	: Spinal anesteziye bağlı hipotansiyon
sa	: Saat
SİDA	: Spinal indüksiyonla doğum arası süre
SKB	: Sistolik kan basıncı
sn	: Saniye
SpO₂	: Periferik oksijen saturasyonu
SPSS	: <i>Statistical Package for the Social Sciences</i> (Sosyal Bilimler için İstatistik Programı)
SS	: Standart sapma
SVD	: Sistemik vasküler direnç
UA	: Umbilikal arter
UİDA	: Uterin insizyonla doğum arası süre
UV	: Umbilikal ven
VKİ	: Vücut kitle indeksi

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa

no:

Şekil 1. Çalışma akış şeması	17
Şekil 2. Bazal, en yüksek ve en düşük SKB verileri (Ort±SS)	22
Şekil 3. Bazal, en yüksek ve en düşük KAH verileri (Ort±SS)	22
Şekil 4. İlk 5 dk için SKB değişiklikleri (Ort±SS).....	24
Şekil 5. İlk 5 dk için KAH değişiklikleri (Ort±SS).....	25
Şekil 6. İlk kurtarıcı bolus vazopressör uygulama zamanı (Ort±SS).....	28



TABLolar DİZİNİ

	Sayfa
	no:
Tablo 1. Maternal fizyolojik değişiklikler	4
Tablo 2. Uteroplasental perfüzyonu azaltan nedenler	6
Tablo 3. Apgar skoru	7
Tablo 4. Normal umbilikal kord kan gazı değerleri	8
Tablo 5. EF ve NE'nin farmakolojik ve klinik özellikleri.....	15
Tablo 6. Demografik veriler ve cerrahi süre.....	20
Tablo 7. Anneye ait hemodinamik veriler	21
Tablo 8. İlk 5 dk için SKB değişiklikleri.....	23
Tablo 9. İlk 5 dk için KAH değişiklikleri.....	25
Tablo 10. Maternal hemodinamik komplikasyonlar.....	26
Tablo 11. Vazopressör tüketimi.....	27
Tablo 12. Maternal yan etkiler.....	28
Tablo 13. Hasta memnuniyeti verileri	29
Tablo 14. Neonatal sonuçlar	30

ÖZET

Sezaryen doğumlarda spinal anesteziye bağlı hipotansiyonu önlemede bolus doz efedrin ve norepinefrinin karşılaştırılması

Dr. Özden ASLAN

Spinal anestezi, sezaryen doğumlarda tercih edilen bir anestezi tekniğidir. Profilaktik tedavi yapılmadığında, bu tekniğin en yaygın ve korkulan yan etkisi, %80'in üzerinde görülen hipotansiyon insidansıdır. Bu; hem anne hem de fetus için önemli morbiditeye neden olabilir. Güncel literatür, spinal kaynaklı hipotansiyonun önlenmesi ve tedavisinde en önemli basamağın vazopressör desteği olduğunu ve bu ajanların mümkünse profilaktik olarak uygulanmasını önerir. Bu çalışmada spinal anesteziyle yapılan elektif sezaryen doğumlarda, ASA 2 fiziksel durumunda, termde ve bazal sistolik kan basıncı (SKB) değerleri 90-140 mmHg aralığında olan 62 gebeye profilaktik verilen İV bolus efedrin (EF) ve norepinefrinin (NE) hipotansiyon insidansına etkilerini karşılaştırmayı amaçladık.

Spinal indüksiyonla eş zamanlı olarak, Grup E'ye 10 mg İV bolus EF, Grup N'ye 6 mcg İV bolus NE profilaktik olarak uygulandı. SKB'nin, bazalin %90'nın altına düşmesi hipotansiyon olarak tanımlandı ve tedavi için her gruba kendi ilaçları aynı dozlarda verildi. Hipotansiyon insidansı iki grupta benzerdi, ancak Grup E ve Grup N'de sırasıyla %64.5 ve %74.2 gibi yüksek oranlarda görüldü. SKB'nin, bazalin %80'nin altına düşmesi olarak tanımlanan ciddi hipotansiyon insidansı, iki grupta da %32.3 ile daha düşük oranlarda bulundu. Taşikardi insidansı ve atakları, Grup E'de önemli ölçüde daha yüksekti ($p < 0,01$). Umbilikal ven kan gazı pH değerleri, Grup E de Grup N'ye göre daha yüksekti (Grup E'de 7.36 ± 0.04 iken Grup N'de 7.32 ± 0.06 , $p < 0,05$). Sadece Grup N'de ve tek bir yenidoğanda, pH'ın 7.20'den düşük olması şeklinde tanımlanan fetal asidoz görüldü. Sonuç olarak İV profilaktik ve bolus olarak uyguladığımız EF ve NE spinal anesteziye bağlı hipotansiyonu önlemede ve tedavi etmede benzer etkinlikteydi. Her iki ajan da hipotansiyon insidansını azaltmada yeterli etkinlik gösteremedi.

Anahtar kelimeler: sezaryen, fetal asidoz, efedrin, norepinefrin, hipotansiyon

SUMMARY

Comparison of bolus dose ephedrine and norepinephrine in preventing hypotension due to spinal anesthesia in cesarean deliveries

Dr. Ozden ASLAN

The use of spinal anesthesia is one of the methods preferred for cesarean deliveries. Without prophylactic treatment, the most common and undesirable side effect of this technique is the incidence of hypotension, which is observed to be over 80%. This can cause significant morbidity for both mother and fetus. Current literature suggests that the most important step in the prevention and treatment of spinal-induced hypotension is the use of vasopressors, preferably with prophylactic administration of these agents. In this study, we aimed to compare the effects of prophylactic IV bolus ephedrine (EP) and norepinephrine (NE) in elective cesarean deliveries under spinal anesthesia on the incidence of hypotension in 62 pregnant women with ASA 2 physical status, and with term and basal systolic blood pressure (SBP) values in the range of 90-140 mmHg.

In addition to spinal induction, 10 mg IV bolus EP to Group E, and 6 mcg IV bolus NE to Group N were prophylactically administered. A decrease in SBP below 90% of baseline was defined as hypotension, and each group was given their own drugs at the same doses for treatment. The incidence of hypotension was similar in the two groups, but was as high as 64.5% in Group E and 74.2% in Group N. The incidence of severe hypotension, defined as a decrease in SBP below 80% of baseline, was found to be lower in both groups with 32.3%. The incidence and episodes of tachycardia were significantly higher in Group E ($p < 0.01$). Umbilical vein blood gas pH values were higher in Group E than in Group N (7.36 ± 0.04 in Group E, 7.32 ± 0.06 in Group N, $p < 0.05$). Fetal acidosis, defined as an umbilical vessel pH of less than 7.20, was seen only in Group N and in a single newborn. In conclusion, EP and NE administered as IV prophylactic and bolus were similarly effective in prevention and treatment of hypotension induced by spinal anesthesia. Both agents failed to show sufficient efficacy in reducing the incidence of hypotension.

Key words: cesarean, fetal acidosis, ephedrine, norepinephrine, hypotension



GİRİŞ

Sezaryen doğumlarda uygulanan nöroaksiyel anestezideye bağlı gelişen komplikasyonlar, geçmiş yıllarda maternal mortalite ve morbiditede önemli risk faktörleri olsa da, titiz araştırmalar sonucunda yapılan değişiklikler ve iyileştirmeler (düşük doz nöroaksiyel anestezide, %0.75 bupivakainin eliminasyonu gibi) hasta güvenliğini artırmıştır (1,2). Spinal anestezide; kolay uygulanması, etkisinin hızlı başlaması ve iyi bir duyuşsal blok sağlanması nedeniyle elektif sezaryen doğumlarda kullanılan en yaygın tekniktir (3). Spinal anestezideye bağlı hipotansiyon, elektif sezaryen vakalarının % 70-80'nde karşımıza çıkar ve hem maternal hem de fetal yan etkiler ciddi sonuçlara neden olur (4).

Gebelikte aortakaval bası seviyesinin üzerinde splanknik kan akımı; hepatik ven üzerinden vena kavaya doğrudur ve venöz dönüşte major rezervuar olarak kabul edilir. Spinal anestezideye bağlı sempatolitik aktivite bu kompensatuar mekanizmayı bozar; periferik vazodilatasyon sonucu sistemik vasküler direnç düşer, kalbe dönen kan hacmi azalır ve hipotansiyon gelişir (5). Sağ atrium ve vena kavadaki baroreseptörler kan basıncındaki düşmeyi algılar, blok seviyesinin üzerinde gelişen vazokonstriksiyon, kalp hızında ve kardiyak debide artışla sonuçlanır. Venöz dönüş azalmaya devam ettiğinde hipovolemiyi algılayan sol ventrikül ve sağ atrium mekanoreseptörleri ile bradikardi gibi karşılanmamış parasempatik etkiler meydana gelir (6).

Klinik deneyim ve günümüzdeki bulgular, bu hipotansiyonun önlenmesinde ve tedavisinde, yeterli sıvı desteği, spinal bloğun seviyesini yükseltecek aortokaval basıya izin vermemek, düşük doz spinal anestezide ve uygun vazopressör kullanımını öneren kombine bir yaklaşımı desteklemektedir. Vazopressör kullanımı, maternal hipotansiyon ve intraoperatif bulantı kusma (İOBK)'nın önlenmesi ve tedavisinde en önemli yaklaşımdır (7).

İdeal vazopressör; kullanımını kolay ve güvenli, hızlı başlangıç ve kısa etki süresine sahip, kolay titre edilebilen, profilaktik olarak kullanılabilen, maternal ve fetal yan etkilere yol açmayan özelliklere sahip olmalıdır. Efedrin (EF) geçmişte bu amaçla kullanılan en yaygın vazopressördür (5). EF; α ve β adrenerjik reseptörler

üzerinden direkt ve indirekt etkileri olan, etkisi yavaş başlayan ve uzun süren spinal anesteziye bağlı hipotansiyonu tedavi etmede başarılı bir ajandır. Günümüzde spinal anesteziye bağlı hipotansiyon tedavisinde obstetrik anesteziye ilk tercih saf $\alpha 1$ agonist etkisiyle fenilefrin (FE) olmuştur. 2018 yılında yayınlanan uluslararası konsensus raporu, daha çok yoğun bakımda kullanılan, güçlü $\alpha 1$ ve zayıf β agonist etkili norepinefrinin (NE) spinal anesteziye bağlı hipotansiyonu önleme ve tedavi etmede başarılı olduğunu, aynı zamanda FE ile kıyaslandığında daha yüksek kalp hızı değerleri sağlayabildiğini kabul etmiştir (7). Her ne kadar NE henüz rutin kullanımda yaygınlaşmamış olsa da özellikle bizim gibi FE bulunmayan ülkelerde önemli bir potansiyele sahip görünmektedir (8).

İdeal vazopressör seçimi ve kullanımıyla ilgili, özellikle profilaktik uygulamaların maternal hemodinamiyi daha stabil tutabileceği gösterildi. NE, hem bolus hem devamlı infüzyon uygulamalarıyla belirgin maternal ve fetal yan etkiler olmadan daha az maternal hipotansiyona neden olur; ancak, EF'nin devamlı infüzyonu fetal asidozu artırabilir, taşifilaksi etkisi doz ayarlamalarında zorluk çıkarabilir ve profilaktik uygulamalarında maternal hipotansiyonu önlemede yararının az olmasının yanı sıra, fetal sonuçları iyileştirdiğine dair kanıtlar kısıtlıdır (9,10). Gebelerde spinal anesteziye bağlı hipotansiyonun (SABH) önlenmesi ve tedavisinde kullanılan vazopressör ilaçlarla ilgili yayınlanmış son meta-analizde EF'nin, bradikardi dışındaki tüm fetal ve maternal sonuçları olumsuz etkilediği bildirilmiştir (11).

Bu çalışmada, EF ve NE'nin profilaktik bolus dozlarında uygulandığında, SABH'a etkilerini inceleyerek, NE'yi kliniğimizde halihazırda rutin kullanımda olan EF'yle karşılaştırmayı amaçladık.

GENEL BİLGİLER

Spinal anestezi ile sezaryen doğum sırasında gelişen maternal hipotansiyon; bulantı, kusma, baş dönmesi ve kardiyovasküler kollaps gibi olumsuz maternal sonuçlara neden olan fizyolojik bir yanıttır. Fetüs, oksijen ve besin tedarigi için uteroplasental kan akımına bağılı olduğundan, sezaryen sırasında spinal anestezi altında maternal kardiyak debinin (KD) korunması hayati önem taşıır. Gebelerde SABH'ın önlenmesi ve tedavisinde başarılı olabilmek için maternal fizyoloji ve kullanılacak vazopressörlerin mekanizması iyi bilinmelidir.

MATERNAL FİZYOLOJİK DEĞİŞİKLİKLER

Gebelik boyunca maternal hormon aktivitesindeki değişiklikler, genişleyen uterusun mekanik etkileri, artmış maternal metabolik ihtiyaçlar ve fetoplasental ünitenin neden olduğu biyokimyasal değişiklikler sonucunda maternal anatomi ve fizyolojide önemli değişiklikler meydana gelir.

Büyüyen uterusu bağılı diyaframın elevasyonu, kalbi öne ve sola kaydırır. Normal gebelikte sol aks deviasyonu ve sol ventrikül hipertrofisi sık görülen bulgulardır. Gebelikte KD ve plazma hacmi artmasına rağmen, sistemik vasküler dirençteki (SVD) azalmaya bağılı olarak arteriyel kan basıncı düşer. Term gebelerin % 10'undan fazlasında supin pozisyonda iken hipotansiyon belirtileri ortaya çıkar. Bu semptomlar supin hipotansiyon sendromu olarak tanımlanır. Sendromun mekanizması, gebelerde supin pozisyondayken uterusun inferior vena kavaya basısı sonucu venöz dönüşün azalması ile açıklanabilir. Venöz dönüşün azalması KD'nin azalmasına ve arteriyel kan basıncında düşüşe neden olur. Hipotansiyonun önlenmesi için bazı kompensatuar yanıtlar ortaya çıkar. Bunlardan biri inferior vena kava basısı seviyesinin altında venöz basınç artışıdır. Bu sayede vücudun alt yarısının venöz kanı, paravertebral venöz pleksuslardan azigos venlere yönlendirilir. Dolaşım azigos venlerden superior vena kavaya devam eder ve venöz dönüş sağlanır. Bir diğer kompensatuar mekanizma refleks olarak periferik sempatik sinir sistemi aktivitesindeki artış ve bu artışın sonunda sistemik vasküler direncin artışı ve

dolayısıyla arteriyel kan basıncının artışıdır. Rejyonel anestezi teknikleri ile sistemik vasküler dirençteki kompensatuar artış azalmaktadır (12).

Gebe kadının başarılı anestezi yönetiminde, Tablo 1’de görülen bu değişikliklerin tanınması ve bunları hesaba katarak anestezi tekniklerinin uygun şekilde uyarlanması amaçlanmalıdır (13).

Tablo 1. Maternal fizyolojik değişiklikler

Sistem	Etki	Sonuç
Kardiyovasküler sistem	KD, AH, KAH artar	Çarpıntı
	SVD, SKB azalır	Baş dönmesi
	S3 ve S4 kalp sesleri	Senkop
	Sistolik ejeksiyon üfürümü	
	Triküspit ve pulmoner regürjitasyon	
Solunum sistemi	Periferik ödem	Dispne
	Solunum hacmi artar	Apne dönemlerinde hızlı
	Tidal volüm artar	desatürasyon
	FRK azalır	
	Oksijen tüketimi artar	
	Dakika ve alveolar ventilasyon artar	
	PaO ₂ artar	
	PaCO ₂ azalır	
Diyafram elevasyonu		

KD: kardiyak debi; AH: atım hacmi; KAH: kalp atım hızı; SVD: sistemik vasküler direnç; SKB: sistolik kan basıncı; FRK:fonksiyonel rezidüel kapasite

Tablo 1 Devam. Maternal fizyolojik değişikliler

Sistem	Etki	Sonuç
Renal sistem	Renal kan akımı artar	İlaç klirensi artar
	GFH bazale göre %65 artar	Serum kreatin ve üre değerleri artar
Hematolojik sistem	Plazma ve eritrosit hacmi artar	
	Koagülasyon faktörleri (I, VII, VIII, IX, X, XII) artar	Fizyolojik anemi Gestasyonel trombositopeni
	Pıhtılaşma artar	
	Trombosit döngüsü, fibrinoliz artar	
	Abümin, α 1 asit glikoprotein azalır	
Santral sinir sistemi	MAK azalır	
	Ağrı eşiği artar	
	Sempatik sinir sistemine bağımlılık artar	Spinal blok sonrasında gelişen sempatektomiye
	Lokal anesteziğin doz gereksinimi azalır	ciddi hemodinamik cevap
Endokrin sistem	İnsülin direnci artar	Hiperglisemi
	Tiroid bezi büyümüş	Hiperinsülinemi
	TSH azalır	Hiperlipidemi
İskelet ve kas sistemi	Lomber lordoz artar	
	Eklem hareketliliği azalır	Pozisyon vermede zorluk

GFH: glomerüler filtrasyon hızı; MAK: minimum alveolar konsantrasyon; TSH: tiroit stimulan hormon

UTEROPLASENTAL PERFÜZYON

Plasenta, anne ile fetüs arasındaki anatomik ve fonksiyonel bağlantıyı oluşturan karmaşık bir yapıya sahip dinamik bir organdır. Plasental dolaşımın otoregülasyonu sınırlı olduğundan, maternal hemodinamik durum ve uteroplaseental perfüzyon, fetal iyilik hali üzerinde herhangi bir etkiden kaçınmak için stabil tutulmalıdır (14).

Termde, uterin kan akımı maternal KD'nin %15-20'sini temsil eder. Uteroplaseental perfüzyon esas olarak uterin kan akışına bağlıdır ve Tablo 2'de uterin kan akımında dolayısıyla uteroplaseental perfüzyonda azalmaya neden olan farklı durumlar gösterilmiştir (15).

Tablo 2. Uteroplaseental perfüzyonu azaltan nedenler

Ciddi maternal hipotansiyon	Aortokaval kompresyon sendromu Sempatik blok (nöroaksiyal anesteziye bağlı) Vazodilatör ilaç kullanımı Hipovolemi
Uterin arterlerin aşırı vazokonstriksiyonu	Maternal arteriyel hipertansiyon Vazopressör ilaç kullanımı Katekolaminler Kronik hiperoksi Kronik hipokapni
Uterin venöz basınç artışı	Sık ve uzun süreli uterus kontraksiyonları Uterin hipertonus

NEONATAL DEĞERLENDİRME

Fetal asfiksi; hipoksi, hiperkarbi ve metabolik asidozun dahil olduğu klinik bir durumdur (16). Maternal uterin kan akımını azaltan nedenlerin yanısıra, plasenta veya fetüse bağlı sorunlar da fetal asfiksiyle sonuçlanabilir (17). Apgar skoruna ek

olarak umbilikal kord kan gazı analizi, fetal ve neonatal iyilik halinin değerlendirilmesinde kullanılan en önemli yöntemdir (18).

Apgar Skoru

Apgar skoru, doğumdan sonra belirli zamanlarda, standart olarak 1. dakika ve 5. dakika olmak üzere, bir bebeğin durumunu objektif olarak tanımlamak için kullanılabilen bir yöntemdir. Tek başına Apgar skoru asfiksini kanıtı ya da sonucu olarak kabul edilemez. UA (umbilikal arter) kan gazında pH normal ve 5. dakika Apgar skoru 7'den fazlaysa akut hipoksik iskemik olay olmadığı söylenebilir (19). Apgar skoru parametreleri Tablo 3'te gösterilmiştir.

Tablo 3. Apgar skoru

Bulgu	0	1	2
Renk	Mor ya da soluk Yok	Vücut pembe Ekstremiteler mor	Tüm vücut pembe
Kalp atım hızı	Yok	<100 atım/dk	>100 atım/dk
Refleks yanıt	Yok	Yüz buruşturma	Ağlama ya da aktif geri çekme
Kas tonusu	Gevşek	Ekstremiteler fleksiyonda	Aktif hareket
Solunum	Yok	Zayıf düzensiz	Güçlü ağlama

Umbilikal Kord Kan Gazı

Doğum esnasında alınan umbilikal kord kan gazı ile doğumdan hemen önceki fetal oksijenizasyon düzeyi ve fetal asit-baz dengesi değerlendirilebilmektedir (20).

Fetal asfiksiyi değerlendirirken ideal olan UA ve umbilikal ven (UV) kan gazı örneklerinin birlikte incelenmesidir. Ancak UV, daha geniş çaplı ve örneklemek daha kolay olduğundan, kan gazı alırken sıklıkla tercih edilir (21).

UA asit-baz çalışmaları, intrapartum müdahalenin etkinliğini ölçmede en iyi yol göstericidir. UA pH'ı hem metabolik hem de solunumsal kompensasyon mekanizmalarıyla dar bir aralıkta tutulmaya çalışılır. Bu nedenle baz fazlalığı (BF), yenidoğanda metabolik bileşenin daha iyi bir belirteçidir ve doğum öncesi uteroplasental son ortamı değerlendirmede daha güvenilirdir (22).

Amerikan Obstetrisyenler ve Jinekologlar Derneği (ACOG: American College of Obstetricians and Gynecologists); fetal asidozu, pH 7.20'den düşük değerler olarak tanımlamıştır. Olumsuz nörolojik sonuçlar için eşik pH değeri 7.10'dur. Nörolojik morbiditesi olan çoğu yenidoğan, normal kord pH değerlerine sahiptir. Bu nedenle, düşük pH ve Apgar skorları olmasa bile yenidoğanların nörolojik hasar dahil çoklu organ sistemi hasarına maruz kalabileceğini hatırlamak önemlidir (16). Term yenidoğanda umbilikal kan gazı değerleri Tablo 4'te özetlenmiştir (23).

Tablo 4. Normal umbilikal kord kan gazı değerleri

	Umbilikal ven	Umbilikal arter
pH	7.3-7.4	7.2-7.3
PaCO ₂ (mmHg)	35-45	45-55
PaO ₂ (mmHg)	25-35	15-25
Baz fazlalığı (mmol/l)	< -12	< -12

ELEKTİF SEZARYEN DOĞUMLARDA ANESTEZİ SEÇİMİ

Sezaryen ameliyatlarında uygulanacak anestezi yöntemini, sezaryenin aciliyeti, hastanın mevcut yandaş sağlık sorunları, hastanın tercihi, anesteziist ve cerrahın tercih ve deneyimleri gibi birçok faktör belirlemektedir. Tüm bunlar göz önünde bulundurularak genel anestezi veya rejyonel anestezi yöntemlerinden uygun olanı seçilmektedir (24).

Genel anesteziye bağlı yüksek maternal mortalite nedeni ile rejyonel anestezi yıllar içinde daha çok tercih edilmeye başlanmıştır (25). Genel anesteziye bağlı ölümler genellikle entübasyon başarısızlıkları gibi hava yolu problemleri, ventilasyon başarısızlığı, aspirasyon pnömonisi ve özefagus entübasyonu ile ilişkilirken, rejyonel anesteziye bağlı ölümler aşırı yüksek nöral blok veya lokal anestezi ilaçlarının toksisitesiyle ilişkilidir (26). Rejyonel anestezi, annenin doğum olayına tanık olması sayesinde, yenidoğan ve anne arasındaki bağın kurulmasına katkı yapar, ayrıca fetüste daha az depresyona yol açması ve postoperatif ağrı tedavisine olanak sağlaması rejyonel anesteziyi genel anesteziye üstün kılan diğer özelliklerdir (27).

Rejyonel anesteziyle; spinal, epidural veya kombine spinal epidural anestezi yöntemleri uygulanabilse de günümüzde sezaryenlerde en çok kullanılan yöntem hızlı ve iyi bir blok sağlayabilen ve daha ucuz olan tek doz spinal anestezi yöntemidir (28).

Gebelerde Spinal Anestezi Uygulamaları

Spinal anestezi subaraknoid aralığa lokal anestezi verilerek, medulla spinalisten çıkan sinir köklerinin bloke edilmesini sağlayan ve vücudun alt yarısında duyuşsal blok oluşturan bir bölgesel anestezi yöntemidir. Duyuşsal liflerin yanı sıra motor ve sempatik liflerde de blok gelişir. Etkinin hızlı başlaması genellikle avantaj olmakla birlikte hızlı başlayan sempatik blokaj nedeniyle ani ve ciddi hipotansiyon gelişebilir (29,30).

Gebelerde spinal anestezi uygulamaları, gebe olmayan hastalara göre farklılıklar gösterir. Gebelikte subaraknoid aralığın daralması, lomber lordozun artarak ilacın sefale doğru akımının artması, sinir dokusunun lokal anestezi maddelere duyarlılığının artması gibi nedenlerle, spinal anestezi için kullanılan lokal anestezi madde dozu daha düşüktür ve lokal anestezi maddenin beyin omurilik sıvısı içinde yayılım hızını tahmin etmek daha güçtür (31).

Gebelerde spinal anesteziye bağlı en sık gözlenen maternal komplikasyonlar; hipotansiyon, bradikardi, baş ağrısı, bel ağrısı ve nörolojik semptomlardır. Bunlardan en yaygın görüleni maternal hipotansiyondur (32).

SABH sonucu; annede bulantı, kusma ve dispne, daha da önemlisi uteroplasental kan akımında azalmaya bağlı fetüste asidoz gelişebilir (33).

Spinal Anestezi Uygulama Tekniği

Bütün bloklarda olduğu gibi hastaya genel anesteziye geçme olasılığı düşünülerek hazırlık yapılması, hava yolu açıklılığının sağlanmasıyla ilgili tüm gereçlerin hazır bulundurulması gerekir. Elektrokardiyogram (EKG), noninvaziv kan basıncı, oksijen saturasyonu (SpO₂) monitorizasyonu yapılır. Gebeye tercihen antekübital veya ön koldan 16 veya 18 gauge (G) İV katater açılmalıdır.

Gebenin ameliyathane masasına alınıp, supin pozisyon verilmesiyle hareket ve konuşma olmadan kan basıncı ölçümüne başlanır. 1 veya 2 dakika aralıklarla, değerler arasında %10'dan fazla fark olmayacak şekilde 3 tekrarlayan ölçüm yapılması ve bu 3 değerin ortalamasının bazal kan basıncı olarak kabul edilmesi önerilmektedir. Spinal anesteziden sonra, bebek doğana kadar 1 dakika arayla kan basıncı ölçümlerine devam edilmelidir (34).

Hastaya genellikle lateral dekübit veya oturur pozisyon (özellikle obez hastalarda) verilir. Başarılı bir spinal anestezi için doğru pozisyon çok önemlidir. Güvenli spinal anestezi için ponksiyonun L3-4, L4-5 veya L5-S1 intervertebral aralıklardan yapılması gereklidir. Klasik olarak ponksiyon seviyesinin belirlenmesi için kullanılan iliyak kanatları birleştiren çizgi (Tuffier hattı), L4-5 aralığı veya L4 vertebra korpusu hizasında bulunur. Ancak palpe edilen yer ile Tuffier hattı olarak tanımlanan çizgi her zaman örtüşmemektedir (35).

Uygun asepsi sağlandıktan sonra ince bir iğne ile tercihen L3-4 veya L4-5 aralığından ciltte bir kabarıklık oluşturacak şekilde 1-1.5 ml %2 lidokain ile cilt ve ciltaltı infiltre edilir. Tercihen 25 G kalem uçlu iğneyle subaraknoid aralığa girilir,

serbest beyin omurilik sıvısı akışı görüldükten sonra hazırlanan lokal anestezi ve opioid karışımı enjekte edilir (35).

Sezaryenlerde spinal anestezi uygulamalarında en sık kullanılan ajan hiperbarik bupivakaindir. İlacın etki süresi 1.5 - 2 sa arasında olup bu süre genellikle sezaryen operasyonu için yeterli olmaktadır. Anestezi ajanların 7.6-11.2 mg hiperbarik bupivakain ile adjuvan olarak 15-25 mcg fentanil (± 0.1 mg morfin) dozlarında kullanılması önerilmektedir (35).

Spinal iğne ucunun dizaynı ve boyutu postspinal baş ağrısı insidansını ve şiddetini etkilemektedir. İnce iğnelerin (25-29 G) daha kalın iğnelere oranla, travmatik kalem uçlu iğnelerin keskin uçlu iğnelere kıyasla postspinal baş ağrısı insidansını azalttığı bilinmektedir (35).

Sezaryen için S5-T4 arasında dermatomal blok gereklidir. Duyusal seviyeyi belirlemek üzere alkol veya buz kullanılarak soğuğa duyarlılığın kaybı, küt uçlu bir iğne ile bakılan “pinprick” veya hafif dokunma testleri kullanılabilir. Sezaryen ameliyatı için duyu blok T4 seviyesine ulaşmalıdır. Bunu test etmek için T5-6 seviyesinde hafif dokunmaya duyarlılığın kaybolması yeterli bulunmaktadır (35).

Spinal anestezi ile elektif sezaryen doğum sırasında ek oksijen desteğinin, $SpO_2 < \%95$ olmadığı sürece rutin uygulaması tartışmalıdır. Son kanıtlar, rutin oksijen uygulamasının gereksiz, etkisiz ve muhtemelen zararlı olabileceğini öne sürmektedir (36-40).

SPİNAL ANESTEZİYE BAĞLI HİPOTANSİYONUN FİZYOLOJİSİ

SABH'ın literatürde bildirilen insidansı %83'tür (31). Sistolik kan basıncının (SKB), anestezi öncesi bazal değerlerin %90'nın altına düşmesi veya 100 mmHg'nin altında olması hipotansiyon olarak kabul edilir. SKB'nin bazal değerlerin %80'nin altına düşmesi ise ciddi hipotansiyonu gösterir, bu durum gebede ve fetüste bir çok istenmeyen etkiye neden olur (7).

Duyusal bloğun yüksekliği ve dansitesi, lokal anesteziye karşı artan duyarlılık (gebelikte sempatik bloğun etkileri ile birlikte), gebe uterusuna bağlı aortokaval kompresyon gibi maternal hipotansiyon mekanizmasını açıklamak için birçok neden öne sürülmüştür. Literatürde, spinal solüsyonda yüksek doz lokal anestezi kullanımı SABH'nin en yaygın nedeni olduğu bildirilmiştir (4).

Anesteziklerin intratekal uygulaması vasküler sistemin sempatik kontrolünü ortadan kaldırır. İndüklenen sempatektomi, hem arterlerde hem de venlerde vazodilatasyona ve ardından sistemik vasküler dirençte (SVD) düşüşe neden olur (4,41).

Maternal hemodinamik değişiklikleri değerlendiren kapsamlı çalışmalarda, elektif sezaryen doğumlarda spinal anesteziye gösterilen en sık hemodinamik yanıtın, SVD'de şiddetli ve hızlı bir düşüşle birlikte kompensasyon olarak KD, kalp atım hızı (KAH) ve atım hacminde (AH) artış olduğu bildirilmiştir. Bu bilgiler ışığında hipotansiyona neden olan ana mekanizmanın SVD'de azalma olduğu sonucuna varılmış ve vazopressörler şu anda SABH'da tedavinin temel dayanağı haline gelmiştir (41,42).

Hipotansiyonun süresi, şiddetinden daha önemli olabilir. Kan basıncında geçici olarak %30 ve daha fazla azalmanın neonatal Apgar skorlarını, mekonyumla boyanmış amniyotik sıvı insidansını veya neonatal oksijen gereksinimini etkilemediği gösterilmiştir (43). Hipotansiyonun, 2 dakikadan daha kısa sürmesinin neonatal sonuçlar üzerine önemli bir etkisi yokken (44), 4 dakikadan uzun sürmesiyle neonatal ilk 4-7 günde ciddi nörodavranışsal etkiler görülmüştür (7).

SABH'ı önlemeye ve tedavi etmeye yönelik uluslararası son konsensus raporunda önerilen en iyi klinik uygulamalar (7):

1. SABH sıktır ve bu nedenle vazopressörler rutin olarak ve tercihen profilaktik olarak kullanılmalıdır.
2. SABH'ı tedavi etmek veya önlemek için en uygun ajanlar α agonist ilaçlardır. NE gibi güçlü α agonist ve az miktarda β agonist aktivitesine sahip olanlar en iyi profile sahip olsa da FE şu anda ilk sırada önerilmektedir.

3. Aortakaval kompresyonu ve bacaklarda oluşan venöz göllenmeyi azaltmak için uterusun sol yana deviasyonu sağlanmalıdır.
4. Spinal anestezi sonrası SKB'nin, bazal SKB'nin %90'ına eşit veya üzerinde tutulması ve bazal SKB'nin %80'i olan alt sınırı geçmemesi amaçlanmalıdır.
5. Maternal kalp hızı KD hakkında yol gösterici olarak kullanılabilir; hem taşikardi hem de bradikardiden kaçınılmalıdır.
6. Hipotansiyonla birlikte bradikardi varsa bir antikolinerjik ajan (atropin veya glikoprolat) uygulanmalıdır.
7. SABH, maternal bulantı ve kusmaya neden olabilir. Profilaktik vazopressör kullanımı sezaryen sırasında görülen İOBK'yı önemli ölçüde azaltır.
8. Hipotansiyonun önlenmesi ve vazopressör gereksiniminin azaltılması açısından prespinal kolloid ön yükleme (prehidrasyon) veya spinal enjeksiyondan hemen sonra kolloid eş zamanlı yükleme (kohidrasyon) veya kristalloid eş zamanlı yüklemenin eşit etkinlikte olduğu belirtilmektedir.
9. Sezaryen için genellikle 10 mg hiperbarik bupivakain ile 10 mcg fentanil dozu uygundur. Bu doz, gebenin boy uzunluğu (boyu 150-180 cm aralığı dışındaysa) ekstrem değerlerdeyse artırılabilir veya azaltılabilir, ancak vücut kitle indeksi (VKİ) için ayarlanması gerekmez.

Vazopressör İlaçlar

Fitzgerald ve ark. (45)'in birçok çalışmayı derledikleri makalede, elektif sezaryen doğum yapan sağlıklı kadınlarda, bütün diğer uygulamalarla kıyaslandığında vazopressör ajanların kullanımı; hipotansiyon, dolayısıyla İOBK ataklarının azaltılmasında en etkili yöntem olarak gösterilmiştir. Bu vazopressör ajanlardan SABH ataklarının azaltılmasında, EF en az etkili iken, FE maternal bradikardiye daha sık, EF ise taşikardiye daha sık neden olmuştur. Son çalışmalar gösteriyor ki FE, NE ve diğer α -adrenerjik agonistler, hipotansiyonu önlemede

EF'den daha etkili olmalarının yanında, EF ile karşılaştırıldıklarında daha düşük fetal asidoz riskiyle ilişkili bulunmuşlardır. Günümüzde, SABH'nun yönetimi için önerilen vazopressör ajanlar, α -adrenerjik agonistlerdir. Son zamanlarda yayınlanan bir konsensus raporunda, spinal anestezi sırasında sezaryen hastalarında hipotansiyon sık olduğu için vazopressörlerin tercihen profilaktik ve devamlı infüzyon olarak uygulanması gerektiği bildirilmektedir (7).

Fenilefrin

Saf bir α 1 adrenerjik agonist olan FE direkt ve indirekt semptomimetik özelliklere sahiptir; FE'nin indirekt etkisi, sinir uçlarındaki depolardan NE salımına neden olur. FE, EF'den farklı olarak, β mimetik aktiviteden yoksundur, ancak α 1 mimetik etkiye bağlı arteriyolar vazokonstriksiyon yoluyla SVD ve ortalama arter basıncını artırır (10). Direkt inotropik ve kronotropik aktivitenin olmaması nedeniyle 100 mcg'nin üzerindeki dozlarda görülen refleks bradikardi ve sonuçta düşük KD, FE kullanımının dezavantajı olarak söylenebilir (46).

Efedrin

EF miks α 1 ve β 1 reseptör agonistik aktivitelerine sahiptir ve indirekt olarak sempatik nöronlardan NE salınmasına yol açar. β 1 etkisi kalp hızını ve kalp kontraksiyonunu artırırken, α 1 etkisi periferik vazokonstriksiyona neden olur. Etkisi yavaş başlar ve uzun sürer. Ardışık enjeksiyonlardan sonra presinaptik NE depolarının tüketimi taşifilaksiye neden olur (47).

Son dönemde, EF'nin muhtemelen plasentayı geçmesine bağlı gelişen fetal asidoz riski ile ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar nedeniyle, SABH'nin önlenmesi ve tedavisi için yeni vazopressör ajanların kullanımıyla ilgili çalışmalar artmıştır.

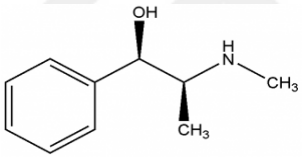
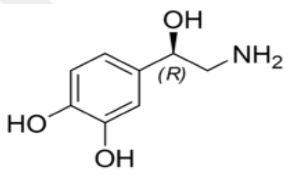
Norepinefrin

NE, genellikle şok ve hipotansif krizin tedavisinde kullanılır. Hem α hem de β etkilerine sahiptir. Zayıf β agonist aracılı pozitif kronotropik etki, güçlü α agonist etkiye bağlı oluşan negatif kronotropik etkiyi dengeler (34). Hem bolus hem de infüzyon dozları, profilaktik veya tedavi amaçlı SABH'nin yönetimi için kullanılabilir.

NE'nin fetüs ve yenidoğan için güvenlik profili potansiyel bir endişe kaynağıdır. Bununla birlikte, plasentanın katekolaminleri parçalama kabiliyeti nedeniyle, NE'nin plasentadan fetüse kolayca geçtiği düşünülmemektedir (48).

EF ve NE'nin farmakolojik ve klinik özellikleri Tablo 5'de gösterilmiştir (7,49–51).

Tablo 5. EF ve NE'nin farmakolojik ve klinik özellikleri

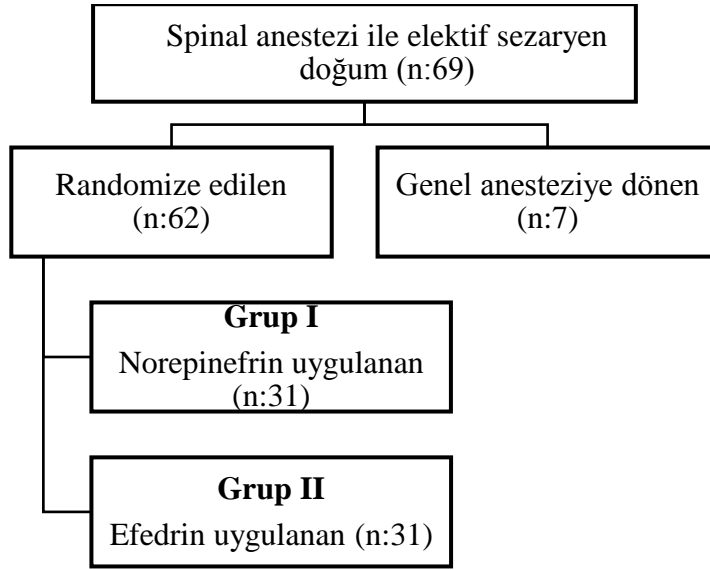
	Efedrin	Norepinefrin
Farmakoloji	β_1 , β_2 , zayıf α	α_1 , zayıf β_1
Mekanizma	Direkt ve indirekt etki	Direkt etki
Etki başlama zamanı	1,5-2 dk	< 60 sn
Yarılma zamanı	3-6 sa	1-2 dk
Etki süresi	60 dk	5-10 dk
Moleküler yapı		
Rölatif güç	1 x	1000 x
Plasental transfer	Plasentayı geçer	Minimal
Fetal metabolizmaya etki	Fetal asidozla ilişkili	Efedrine göre daha az etkili
Ortalama arter basıncı	↑	↑
KAH	↑↑	± veya ↓
AH	↑	± veya ↑
KD	↑	± veya ↑
SVD	↑	↑
Myokardiyal kontraktilite	↑	↑
Avantaj	Ekonomik Çok fazla sulandırmaya gerek yok Bradikardi yapmaz	Etkisi hızlı başlar Daha stabil hemodinami
Dezavantaj	Taşifilaksi	Bradikardi ve reaktif hipertansiyon

KD: kardiyak debi; KAH: kalp atım hızı; SVD: sistemik vasküler direnç; AH: atım hacmi.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma; Pamukkale Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 11.08.2020 tarih ve 15 sayılı kurul toplantısının 60116787-020/48516 sayılı onayı ile Pamukkale Üniversitesi Hastanesi ameliyathanelerinde spinal anesteziyle elektif sezaryen doğum planlanmış olan ASA 2, 18 - 40 yaş arası, term (37-42 gestasyon haftaları arasında) ve tekil gebeliği olan 62 kadın üzerinde gerçekleştirildi. Tüm hastalar ameliyat öncesinde açık bir şekilde bilgilendirilerek yazılı onamları alındı ve bilgisayarda oluşturulmuş tabloya göre rastgele iki gruba ayrıldı.

İşlemleri ve testleri kabul etmeyen hastalar, spinal anestezinin kontraendike olduğu durumlar, kullanılan ilaçların herhangi birine bilinen alerji öyküsü, obez (VKİ>30), çoğul gebelik,18-40 yaş ve 150-180 cm boy aralığının dışında, SKB 90-140 mmHg aralığının dışında, gestasyonel hipertansiyon öyküsü, kardiyovasküler ve/veya serebrovasküler hastalık öyküsü, diyabetes mellitus gibi endokrin hastalık öyküsü olan hastalar, anormal fetal gelişim veya plesenta previa gibi patolojik gebelikler, monoaminoksidaz inhibitörleri veya trisiklik antidepresan kullanımı olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.



Şekil 1. Çalışma akış şeması

6-8 saatlik açlık sonrası ameliyat odasına alınan gebelere ameliyat öncesinde herhangi bir premedikasyon yapılmadı. Gebeler ameliyat odasına alındığında supin pozisyonda sol lateral tilt verilerek yatırıldı, sonrasında noninvaziv yöntemle kan basıncı ölçüldü ve KAH, elektrokardiyografi (EKG), periferik oksijen saturasyonu (SpO₂), monitörize edilerek tüm değerler kaydedildi. KAH ve SKB'nin aralarındaki fark %10'dan fazla olmamak kaydıyla, 2 dakika arayla ölçülerek ardışık 3 ölçümünün ortalaması alınarak bazal değerler belirlendi ve intratekal uygulama sonrasında bebek doğana kadar 1 dakikalık aralıklarla ölçülen değerler kaydedildi. Gebeler, spinal anestezi öncesinde ve bebek doğduktan sonra hasta memnuniyet skalası ile değerlendirildi. Gebelere antekübital fossadan 18 G İV kanülasyon yapıldı. Kan basıncı ölçümü ve İV kanülasyon farklı kollardan yapıldı.

Spinal blok hasta oturur pozisyonda, cilt dezenfeksiyonu sonrasında 25 G quincke iğneyle L3-L4 veya L4-L5 intervertebral aralıktan uygulandı. Serebrospinal sıvının serbest akışı görüldükten sonra hiperbarik %0.5 bupivakain 10 mg ve fentanil 10 mcg ilaç karışımı 30 saniyede verildi. İşlem akabinde gebeler supin pozisyona alınarak, başın bir yastıkla hafif rampaya alınması ve sağ kalça altına kama şeklinde bir destek yerleştirilerek uterusun sola yer değiştirmesi sağlandı. SpO₂<%95 olduğunda gebelere 3-4 lt/dk olarak nasal kanülle oksijen verilmesi planlandı.

Çalışmayı yapan anestezi uzmanları EF grubuna 10 mg/ml, NE grubuna 6 mcg/ml olacak şekilde 5 ml'lik iki solüsyon hazırladı. Gebeyi takip eden anestezi uzmanları ilaçların içeriğini bilmeyecek şekilde hazırlanan ilaçları uyguladı. Çalışmaya katılan gebeler randomize olarak iki gruba ayrıldı; Grup E'ye 10 mg İV EF ve Grup N'ye 6 mcg İV NE spinal indüksiyonla eş zamanlı profilaktik olarak yapıldı. İzolayt kristalloid infüzyonu, intratekal uygulamayla eşzamanlı (ko-hidrasyon) 20 ml/kg 10 dakikada gidecek şekilde başlandı, sonra damar yolunu açık bırakacak hızda devam edildi.

Spinal blok seviyesi çalışmaya kör olan anestezi uzmanları tarafından midklavikuler hatta 5 dakikada bir pinprick testi ile kontrol edilerek ve T6 dermatom üzerinde duyu blok varlığı durumunda cerrahiye izin verildi. Yeterli blok elde edilemeyen gebeler çalışmadan çıkarıldı.

Hipotansiyon, SKB'nin bazalin %90'ından düşük olması olarak tanımlandı ve Grup E'ye 10 mg EF, Grup N'ye 6 mcg NE kurtarıcı bolus vazopressör olarak ihtiyaç halinde tekrarlanan dozlarda uygulandı. Ciddi hipotansiyon, SKB'nin bazalin %80'inden düşük, hipertansiyon SKB'nin bazalin %120'sinden yüksek, taşikardi KAH'nin 120 atım/dk'nin üzerinde olması şeklinde tanımlandı. Bradikardi KAH'nin 60 atım/dk'nin altına düşmesi olarak tanımlandı ve 0.5 mg atropin uygulandı.

Hipotansiyon (ilk kurtarıcı bolusa ihtiyaç duyulması), ciddi hipotansiyon, hipertansiyon, bradikardi ve taşikardi insidansları; hipotansiyon, hipertansiyon, bradikardi ve taşikardi atakları sayısı; toplam vazopressör tüketimi, ilk kurtarıcı bolus vazopressörün uygulama zamanı ve diğer yan etkiler (bulantı, kusma, baş dönmesi, gebenin iyilik durumu) kaydedildi.

Demografik (yaş, kilo, boy) ve obstetrik (VKİ, gebelik özellikleri) bilgiler kaydedildi. Spinal indüksiyondan doğuma ve uterin insizyondan doğuma kadar geçen süreler kaydedildi. Doğum sonrasında pediatri hekiminden, bebeğin 1. ve 5. dakika Apgar skorları öğrenilerek kaydedildi ve iki tarafı klemplenmiş yaklaşık 20 cm'lik umbilikal kord veninden, kuru heparinli özel kan gazı enjektörü ile 0.5-1 ml kan alınarak kan gazı cihazında çalıştırıldı. Çalışılan kan gazında; pH, PaO₂, PaCO₂ ve BF değerleri kaydedildi.

VERİLERİN İSTATİSTİKSEL ANALİZİ

Referans çalışmada hipotansiyon ataklarının sayısı ile ilgili dataya bakıldığında (52), iki grup arasındaki farkın etki büyüklüğünün orta düzeyde olduğu ($d=0.63$) görülmüştür. Bu düzeyde bir etki büyüklüğü elde edilebileceği düşünülerek yapılan güç analizi sonucunda, çalışmaya en az 62 kişi (her grup için en az 31 kişi) alındığında %95 güven düzeyinde %80 güç elde edilebileceği hesaplanmıştır.

Niceliksel değişkenlerin davranışları merkezileştirme ve varyans ölçümleri kullanılarak belirtildi. Sürekli değişkenler ortalama \pm standart sapma ($Ort \pm SS$) ve medyan (min-maks), kategorik değişkenler ise sayı ve yüzde olarak verildi. Fisher Exact (örneklem sayısının düşük olduğu durumlarda) ve Ki-kare testi, kategorik değişkenler arasındaki oranlar veya ilişkiler arasındaki farkları belirlemek için kullanıldı. Grup ortalamalarının davranış farklılıklarını göstermek için; normallik ve eşdağılımlık varsayımlarının karşılandığı durumlarda Anova T-test yöntemi, karşılanmadığı durumlarda ise Mann-Whitney U Test parametrik olmayan yöntemi kullanıldı. Tüm olgular için istatistiksel anlamlılık $p = 0,05$ olarak belirlenmiştir. İstatistiksel analizler SPSS (Windows için Sosyal Bilimler için İstatistik Paketi, Sürüm 21.0, Armonk, NY, IBM Corp.) paket programı ile sağlandı.

BULGULAR

Çalışmada yer alan hastaların yaş ortalaması Grup E'de 29.55±5.28 yıl, Grup N'de 28.16±5.82 yıl; vücut ağırlığı ise Grup E'de 74.61±6.22 kg, Grup N'de 76.0±7.06 kg; boyları Grup E'de 163.26±6.21 cm iken Grup N'de 164.45±5.42 cm; VKİ'leri Grup E'de 27.52±1.39 kg/m² iken Grup N'de 27.71±1.79 kg/m²; gestasyonel yaş Grup E'de 37.97±0.66 hafta iken Grup N'de 37.87±0.43 hafta olarak saptandı. Bu demografik veriler bakımından gruplar benzerdi (p>0,05) (Tablo 6).

Cerrahi süreler açısından, spinal indüksiyonla doğum arası süre Grup E'de 9.32±2.68 dk iken Grup N'de 10.48±2.26 dk; uterin insizyonla doğum arası süre Grup E'de 29.97±20.69 sn iken Grup N'de 41.32±33.81 sn olarak saptandı. Gruplar arasında anlamlı düzeyde fark bulunmadı (p>0,05) (Tablo 6).

Tablo 6. Demografik veriler ve cerrahi süre

	Grup E (n=31)	Grup N (n=31)	P
Yaş (yıl)	29.55 ± 5.28 28 (22 - 40)	28.16 ± 5.82 28 (19 - 40)	0.306
Vücut Ağırlığı (kg)	74.61 ± 6.22 73 (62 - 88)	76.0 ± 7.06 78 (56 - 88)	0.415
Boy (cm)	163.26 ± 6.21 162 (153 - 178)	164.45 ± 5.42 165 (155 - 175)	0.423
VKİ ((kg/m²))	27.52 ± 1.39 28 (24 - 29)	27.71 ± 1.79 28 (22 - 29)	0.259
Gestasyonel yaş (hafta)	37.97 ± 0.66 38 (37 - 40)	37.87 ± 0.43 38 (37 - 39)	0.659
SİDA (dk)	9.32 ± 2.68 9 (5 - 16)	10.48 ± 2.26 11 (7 - 16)	0.07
UİDA (sn)	29.97 ± 20.69 20 (5 - 75)	41.32 ± 33.81 30 (10 - 180)	0.064

Veriler Ort±SS veya medyan (min-maks) olarak gösterilir. SİDA: spinal indüksiyonla doğum arası süre; UİDA: uterin insizyonla doğum arası süre.

Bazal SKB ve KAH değerleri için gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0,05$) (Tablo 7).

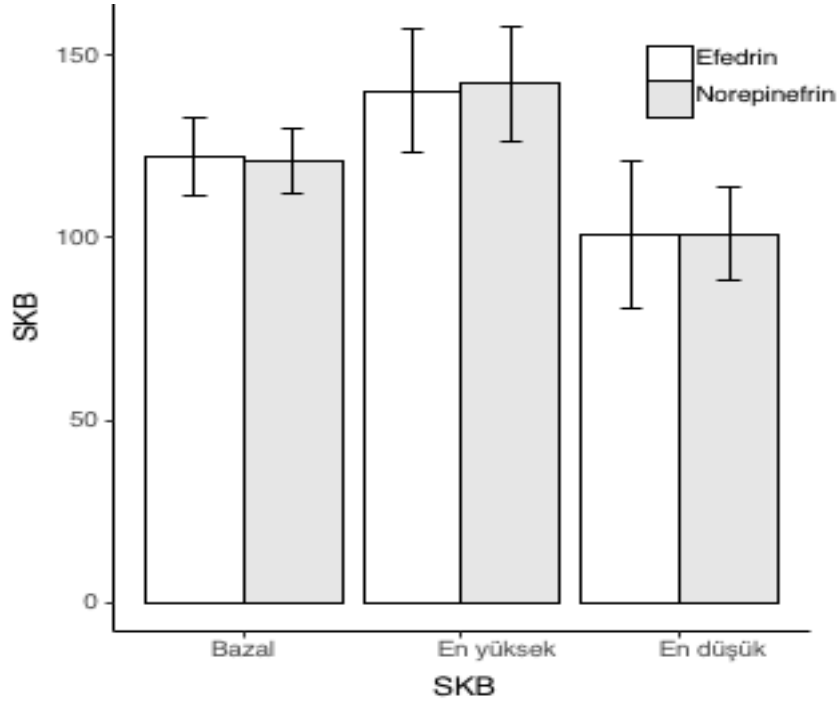
Spinal indüksiyondan doğuma kadar olan dönemde 1 dk arayla ölçülen SKB ve KAH değerlerine bakıldığında, en yüksek SKB Grup E'de 140.32 ± 16.96 mmHg iken Grup N'de 142.35 ± 15.72 mmHg; en düşük SKB Grup E'de 100.9 ± 20.2 mmHg iken Grup N'de 100.87 ± 12.78 mmHg; en düşük KAH Grup E'de 81.87 ± 15.76 mmHg iken Grup N'de 78.32 ± 13.6 mmHg olarak bulundu ve gruplar arasında anlamlı fark olmadığı saptandı ($p>0,05$) (Tablo 7) (Şekil 2-3).

En yüksek KAH değerlerine bakıldığında, Grup E'de 122.23 ± 25.32 mmHg iken Grup N'de 107.29 ± 17.36 mmHg olarak saptandı ve Grup E'de Grup N'ye göre anlamlı olarak yüksek bulundu ($p<0,05$) (Tablo 7) (Şekil 3).

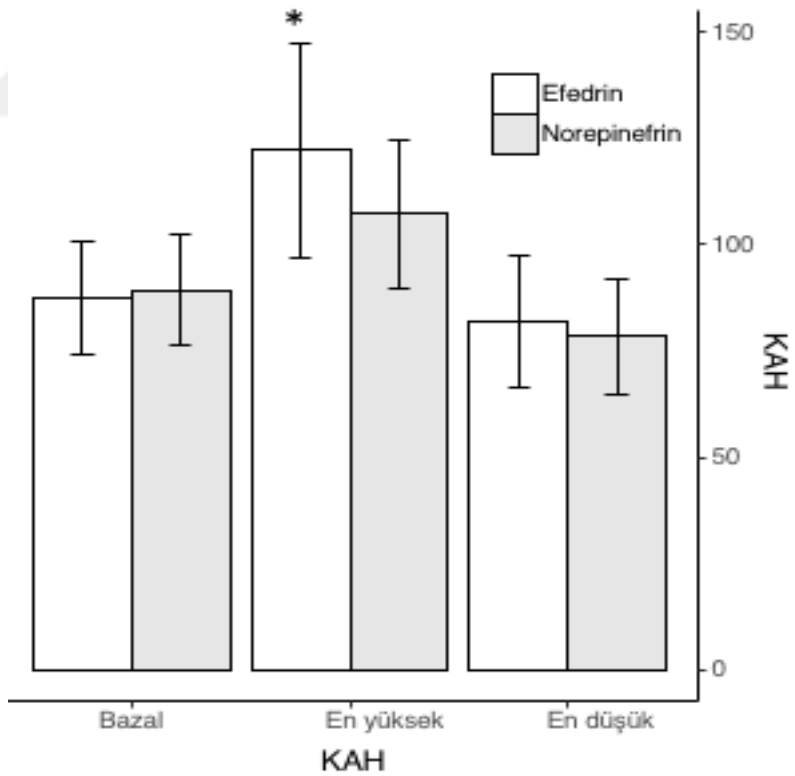
Tablo 7. Anneye ait hemodinamik veriler

	Grup E (n=31)	Grup N (n=31)	P
Bazal KAH (atm/dk)	87.58 ± 13.29 89 (65 - 110)	89.26 ± 13.08 91 (61 - 107)	0.618
Bazal SKB (mmHg)	122.35 ± 10.55 122 (98 - 137)	121.06 ± 8.68 121 (102 - 134)	0.601
En yüksek KAH (atm/dk)	122.23 ± 25.32 124 (77 - 165)	107.29 ± 17.36 108 (70 - 153)	0.009
En yüksek SKB (mmHg)	140.32 ± 16.96 144 (104 - 184)	142.35 ± 15.72 144 (119 - 177)	0.626
En düşük KAH (atm/dk)	81.87 ± 15.76 84 (54 - 120)	78.32 ± 13.6 77 (60 - 104)	0.346
En düşük SKB (mmHg)	100.9 ± 20.2 102 (51 - 151)	100.87 ± 12.78 103 (70 - 125)	0.994

Veriler Ort \pm SS veya medyan (min-maks) olarak gösterilir.



Şekil 2. Bazal, en yüksek ve en düşük SKB verileri (Ort±SS)



Şekil 3. Bazal, en yüksek ve en düşük KAH verileri (Ort±SS)

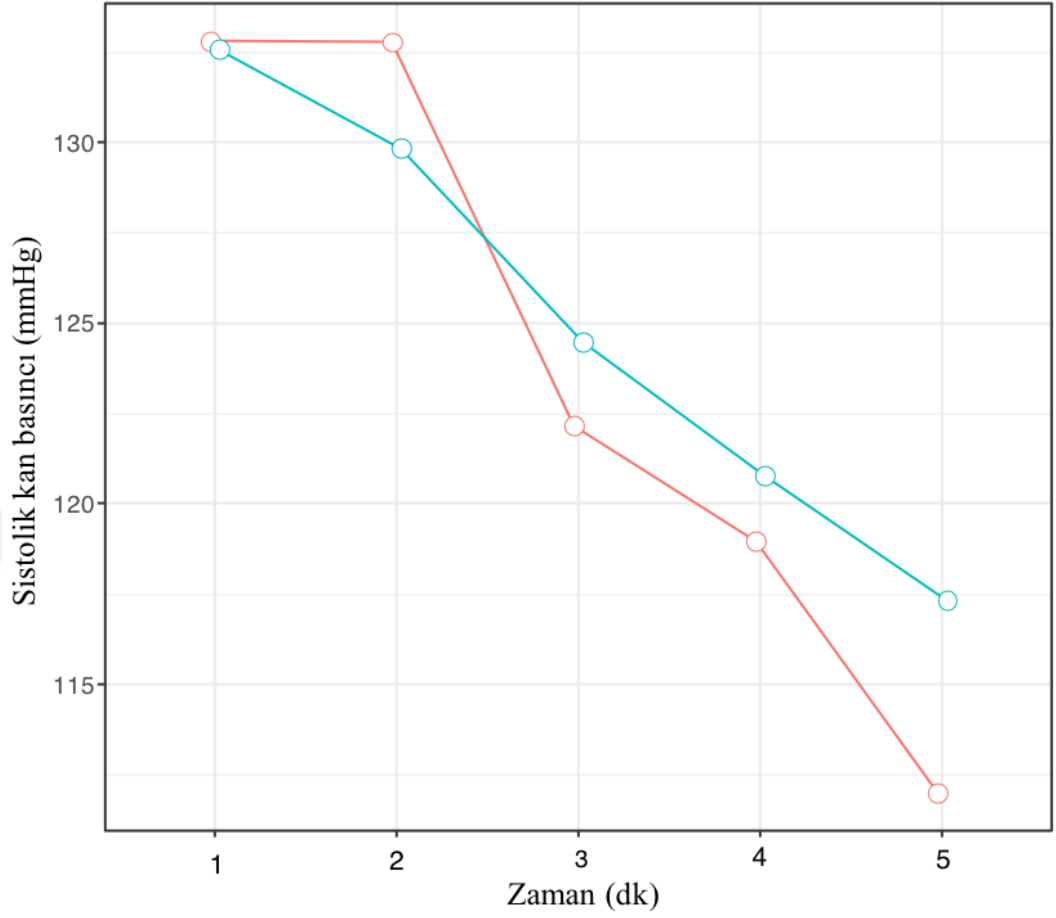
*P<0.05 Efedrin grubunda.

Tüm doğumlar için verilerin mevcut olduğu bir zaman noktası olan spinal indüksiyon sonrası ilk 5 dk için, çalışmamızda ölçülen SKB ve KAH değerleri karşılaştırıldı. SKB değişiklikleri için gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$) (Tablo 8) (Şekil 4).

Tablo 8. İlk 5 dk için SKB değişiklikleri

	Grup E (n=31)	GrupN (n=31)	P
SİS SKB 1.dk (mmHg)	132.81 ± 16.91 131 (104 - 180)	132.58 ± 18.06 134 (76 - 167)	0.96
SİS SKB 2.dk (mmHg)	132.77 ± 18.35 134 (102 - 184)	129.84 ± 16.05 128 (103 - 167)	0.612
SİS SKB 3.dk (mmHg)	122.16 ± 21.97 123 (81 - 184)	124.48 ± 14.46 123 (99 - 151)	0.625
SİS SKB 4.dk (mmHg)	118.97 ± 20.12 118 (80 - 178)	120.77 ± 15.07 119 (84 - 159)	0.691
SİS SKB 5.dk (mmHg)	112.0 ± 21.03 111 (71 - 159)	117.32 ± 19.16 119 (70 - 157)	0.302

Veriler Ort±±SS veya medyan (min-maks) olarak gösterilir. SİS: spinal indüksiyon sonrası.



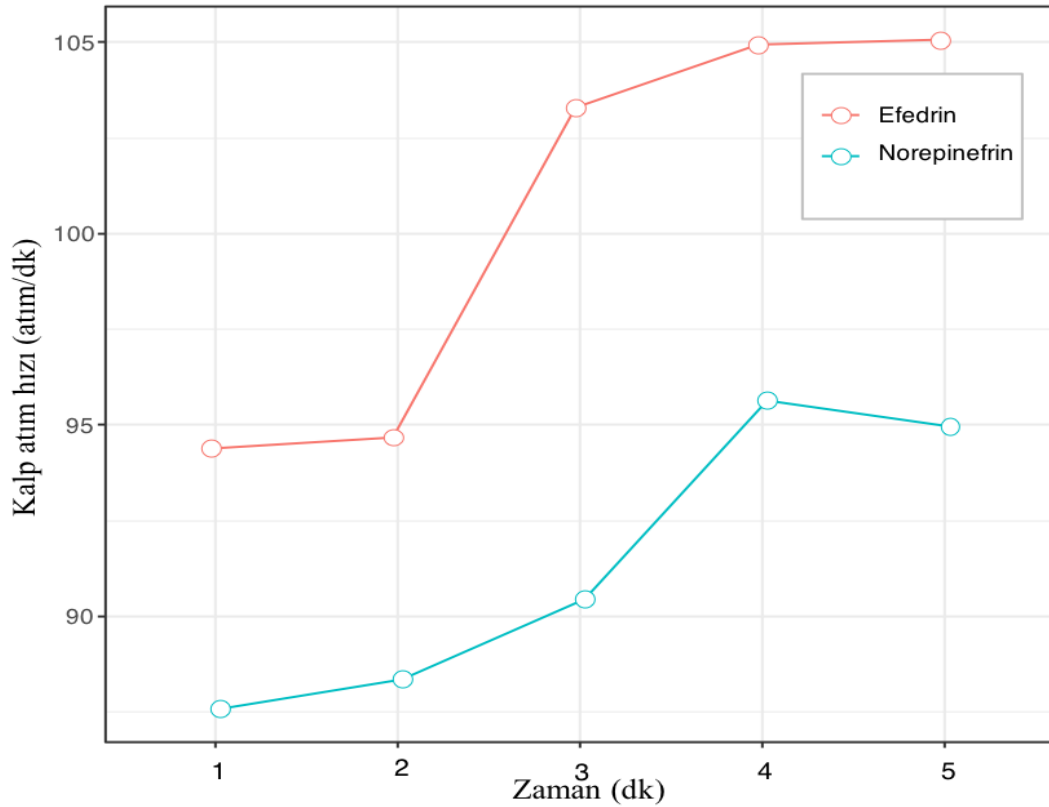
Şekil 4. İlk 5 dk için SKB değışiklikleri (Ort±SS)

Spinal indüksiyon sonrasında ilk 5 dk için ölçülen KAH değeri açısından 1.dk, 2.dk, 4.dk ve 5.dk'larda gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$). Spinal indüksiyon sonrası 3. dk KAH Grup E'de Grup N'ye göre anlamlı olarak daha yüksek bulundu (Grup E'de 103.29 ± 26.42 atım/dk iken Grup N'de 90.45 ± 17.75 atım/dk, $p<0,05$) (Tablo 9) (Şekil 5).

Tablo 9. İlk 5 dk için KAH değişiklikleri

	Grup E (n=31)	Grup N (n=31)	P
SİS KAH 1.dk (atım/dk)	94.39 ± 18.39 90 (63 - 141)	87.58 ± 14.41 87 (63 - 119)	0.275
SİS KAH 2.dk (atım/dk)	94.68 ± 21.94 93 (61 - 142)	88.35 ± 15.28 89 (62 - 118)	0.193
SİS KAH 3.dk (atım/dk)	103.29 ± 26.42 98 (61 - 160)	90.45 ± 17.75 85 (60 - 141)	0.029
SİS KAH 4.dk (atım/dk)	104.94 ± 22.84 107 (65 - 151)	95.65 ± 18.38 95 (61 - 153)	0.083
SİS KAH 5.dk (atım/dk)	105.06 ± 22.53 106 (63 - 154)	94.97 ± 19.99 92 (62 - 152)	0.067

Veriler Ort±SS, medyan (min-maks) olarak gösterilir. SİS: spinal indiksiyon sonrası.



Şekil 5. İlk 5 dk için KAH değişiklikleri (Ort±SS)

KAH'ın 120 atım/dk'nın üstüne çıkması olarak tanımlanan taşikardi insidansı, Grup E'de Grup N'ye göre önemli ölçüde yüksek bulundu (Grup E'de %51.6 iken Grup N'de %12.9, $p<0,05$). Taşikardi ataklarının sayısı da Grup E'de 1.87 ± 2.79 iken Grup N'de 0.39 ± 1.12 olarak hesaplandı ve iki grup arasında anlamlı bir fark bulundu ($p<0,05$). Hipotansiyon, ciddi hipotansiyon, hipertansiyon ve bradikardi insidansları ile hipotansiyon, hipertansiyon ve bradikardi ataklarının sayısının dahil olduğu diğer hemodinamik komplikasyonlar için iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı ($p>0,05$) (Tablo 10).

EF ve NE'nin profilaktik bolusları sonrası hipotansiyon insidansı sırasıyla %64.5 ve %74.2 gibi yüksek oranlarda iken ciddi hipotansiyon insidansı iki grupta da %32.3 ile daha düşük bulundu (Tablo 10).

Tablo 10. Maternal hemodinamik komplikasyonlar

	Grup E (n=31)	Grup N (n=31)	P
Hipotansiyon *	20 (%64.5)	23 (%74.2)	0.582
Ciddi hipotansiyon **	10 (%32.3)	10 (%32.3)	1
Hipotansiyon ataklarının sayısı	1.87 ± 2.16 1 (0 - 8)	1.58 ± 1.46 1 (0 - 6)	0.937
Hipertansiyon	8 (%25.8)	9 (%29.0)	1
Hipertansiyon ataklarının sayısı	0.52 ± 1.09 0 (0 - 5)	0.58 ± 1.06 0 (0 - 4)	0.867
Bradikardi	1 (%3.2)	0 (%0.0)	1
Bradikardi ataklarının sayısı	0.03 ± 0.18 0 (0 - 1)	0.0 ± 0.0 0 (0 - 0)	0.333
Taşikardi	16 (%51.6)	4 (%12.9)	0.003
Taşikardi ataklarının sayısı	1.87 ± 2.79 1 (0 - 11)	0.39 ± 1.12 0 (0 - 4)	0.002

Veriler Ort \pm SS, medyan (min-maks) veya (n) (%) olarak gösterilir. *SKB < bazalin %90; **SKB < bazalin %80.

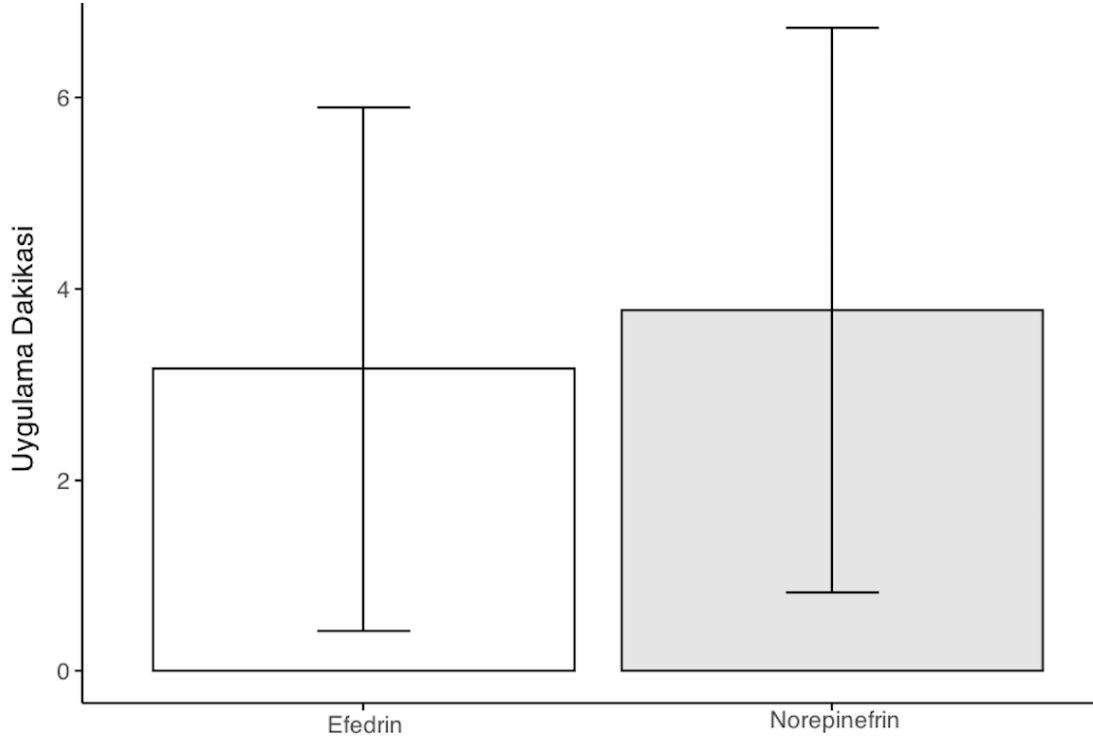
KAH'ın 60 atım/dk'nın altına inmesi olarak tanımlanan bradikardi sadece Grup E'de 1 kadında görüldü ve sadece bu vakada 0.5 mg atropin uygulandı (Tablo 11).

Profilaktik bolus vazopressör uygulaması sonrasında görülen hipotansiyon için ilk kurtarıcı bolus vazopressör uygulama zamanı Grup E'de 3.16 ± 2.73 dk iken Grup N'de 3.77 ± 2.95 dk ve toplam kurtarıcı bolus vazopressör sayısı Grup E'de 1.58 ± 1.71 iken Grup N'de 1.58 ± 1.46 olarak bulundu, bu değerler açısından her iki grup benzerdi ($p > 0,05$) (Tablo 11) (Şekil 6).

Tablo 11. Vazopressör tüketimi

	Grup E (n=31)	Grup N (n=31)	P
Atropin dozu (mg)	0.02 ± 0.09 0 (0 - 0.5)		
İlk kurtarıcı VZP uygulama zamanı (dk)	3.16 ± 2.73 4 (0 - 8)	3.77 ± 2.95 4 (0 - 10)	0.361
Toplam kurtarıcı VZP sayısı	1.58 ± 1.71 1 (0 - 5)	1.58 ± 1.46 1 (0 - 6)	0.711
Toplam kurtarıcı NE dozu (mcg)		9.48 ± 8.73 6 (0 - 36)	
Toplam kurtarıcı EF dozu (mg)	15.81 ± 17.08 10 (0 - 50)		

Veriler Ort \pm SS veya medyan (min-maks) olarak gösterilir. VZP: vazopressör; NE: norepinefrin; EF: efedrin.



Şekil 6. İlk kurtarıcı bolus vazopressör uygulama zamanı (Ort±SS)

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 ($p>0,05$), ancak annenin konforu ve iyilik hali sorgulandığında, rahatsızlık hissi Grup E’de Grup N’ye göre anlamlı ölçüde yüksek bulundu (Grup E’de 10 (%32.3) iken Grup N’de 1 (%3.2), $p<0,05$) (Tablo 12).

Tablo 12. Maternal yan etkiler

	Grup E (n=31)	Grup N (n=31)	P
Bulantı	11 (35.5%)	6 (19.4%)	0.255
Kusma	1 (3.2%)	0 (0.0%)	1
Baş dönmesi	3 (9.7%)	1 (3.2%)	0.612
Baş ağrısı	3 (9.7%)	3 (9.7%)	1
Rahatsızlık hissi	10 (32.3%)	1 (3.2%)	0.008

Veriler (n) (%) olarak gösterilir.

Spinal öncesi hasta memnuniyeti iki grup arasında benzerdi ($p>0,05$). Doğum sonrası hasta memnuniyeti iyi olarak değerlendirilen kadınlar, Grup N’de Grup E’ye göre istatistiksel olarak önemli ölçüde yüksek saptandı (Grup E’de 18 (%58.1) iken Grup N’de 30 (%96.8), $p<0,05$) (Tablo 13).

Tablo 13. Hasta memnuniyeti verileri

		Grup E (n=31)	Grup N (n=31)	P
Spinal öncesi HM	İyi	28 (%90.3)	26 (%83.9)	0.707
	Orta	3 (%9.7)	5 (%16.1)	
Doğum sonrası HM	Düşük	3 (%9.7)	0 (%0.0)	0.001
	Orta	10 (%32.3)	1 (%3.2)	
	İyi	18 (%58.1)	30 (%96.8)	

Veriler (n) (%) olarak gösterilir. HM: hasta memnuniyeti.

Neonatal sonuçlar, Apgar skoru ve UV kan gazı verileri ile değerlendirildi. Grup E ve Grup N’de sırasıyla 4 ve 6 bebekte yetersiz kan örneği, yetersiz antikoagülasyon veya ekipman arızası nedeniyle UV kan gazı uygulanamadı.

Grupların ikisinde de neonatal 1.dk Apgar skoru 7’nin üzerindeydi. Neonatal 5.dk Apgar skoruna bakıldığında, Grup E’de tüm verilerin 9’un üzerinde olduğu ancak Grup N’de sadece 1 bebekte 9’un altında olduğu saptandı (Tablo 14).

UV kan gazı pH değerleri Grup E de Grup N’ye göre istatistiksel olarak önemli ölçüde yüksekti (Grup E’de 7.36 ± 0.04 iken Grup N’de 7.32 ± 0.06 , $p<0,05$). Sadece Grup N’de ve tek bir yenidoğanda, pH’ın 7.20’den düşük olması şeklinde tanımlanan fetal asidoz görüldü (Tablo 14).

Grup E ayrıca Grup N ile kıyaslandığında anlamlı olarak daha düşük PaCO_2 değerlerine sahipti (Grup E’de 38.76 ± 4.51 iken Grup N’de 41.55 ± 4.93 , $p<0,05$). PaO_2 ve baz fazlalığı (BF) her iki grupta da benzer bulundu (Tablo 14).

Tablo 14. Neonatal sonuçlar

	Grup E (n=31)	Grup N (n=31)	P
Apgar skoru (0-10)			
1.dakika	8.87±0.34 9 (8 - 9)	8.74±0.51 9 (7-9)	0.308
5.dakika	9.87±0.34 10 (9-10)	9.71±0.53 10 (8-10)	0.192
1.dakika Apgar < 7	0 (%0.0)	0 (%0.0)	
5.dakika Apgar < 9	0 (%0.0)	1 (%3.2)	1
UV kan gazı analizi			
pH	7.36±0.04 7.37 (7.29-7.42)	7.32±0.06 7.33 (7.17-7.43)	0.007
pH < 7.2	0 (%0.0)	1 (%4.0)	0.481
PaO₂ (mmHg)	31.93±8.29 28.9 (21-54.5)	30.94±10.33 29.4 (17.3-67.7)	0.57
PaCO₂ (mmHg)	38.76±4.51 38.2 (30.3-49.7)	41.55±4.93 41.2 (34.5-52.5)	0.038
BF	-3.59±1.84 -3.4 (-7.7- -0.6)	-4.48±2.48 -4.4 (-9.4-0)	0.145

Veriler Ort±SS, medyan (min-maks) veya (n) (%) olarak gösterilir. UV: umbilikal ven; BF: baz fazlalığı

TARTIŞMA

SABH, geçmişten günümüze patofizyoloji ve tedavi açısından bilimsel olarak çokça çalışılmış önemsenen bir konudur. 1940'ların başlarında yapılan çalışmalar, aortokaval kompresyonun venöz dönüşü engellediğini, sempatik bloğun alt ekstremitelerde venöz göllenmeye neden olarak, KD'yi düşürdüğünü ve maternal hipotansiyona neden olduğunu ileri sürmüşlerdir. Bu nedenle, sıvı yüklemesi, uterusun sola deviye edilmesi veya mekanik alt ekstremitte kompresyonu gibi terapötik yaklaşımlarla, intravasküler volümü artırmaya yönelik yaklaşımlar benimsenmiş, ancak bu stratejilerin yeterli ve kalıcı etkinlikte olmadığı görülmüştür (53).

Son yıllardaki hakim görüş, arteriolar vazodilatasyon ve azalmış SVD sonrasında KD, KAH ve AH'deki hafif bir artışın SABH ile ilgili ana mekanizma olduğu yönündedir. Uteroplasental kan akımının sürdürülmesi, dolayısıyla fetal asidozun önlenmesi, annedeki hipotansiyonun acil bir şekilde tedavi edilmesine bağlıdır (41,54). Bu bağlamda, arteriyel vazokonstriksiyon yapan vazopressörlerin kullanılması özellikle önemlidir.

Sezaryen doğumlarda spinal anestezi ile ilişkili hemodinamik değişiklikler, hem hasta güvenliği hem de konforu açısından anestezi uzmanları için özellikle önemlidir. Özellikle bradikardi ile ilişkili olduğunda, maternal KD'deki hızlı düşüşler yaşamı tehdit edebilir ve fetüsü hipoksi ve kötü bir nörolojik sonuç riskine sokabilir (45). Maternal hipotansiyonun mide bulantısı ve kusma ile ilişkili olduğu bilinmektedir, bu da doğum deneyimini anne için tatsız hale getirir. Sıvı ve vazopressör kullanımı bu nedenle karşılaşılan spesifik hemodinamik bozukluk için uygun olmalıdır.

Vazopressörler SABH'ı tedavi etmede en önemli basamağı oluştururlar. Seçilecek vazopressörün hem hipotansiyonu etkili bir şekilde tedavi etmesi, hem de anne ve bebek açısından yan etki profilinin düşük olması beklenir. Günümüzde; EF, FE ve NE spinal anestezi ile elektif sezaryen doğum sırasında yaygın olarak kullanılan üç vazopressör olarak kabul edilmektedir. Son yıllarda gösterilen potansiyel yan etkilere ilişkin artan kanıtlara rağmen, EF hala SABH'ın önlenmesi ve

tedavisi için klinik anestezi uzmanlarının % 70'inden fazlası tarafından rutin olarak kullanılmaktadır (49).

Birçok anestezi uzmanı, SABH'nin tedavisinde güvenliği, etkinliği ve kullanım kolaylığı nedeniyle hem FE hem de EF'yi tercih eder. Ancak son yıllarda yapılan çalışmalarla, EF'nin plasental geçişinin olması ve fetal asidoz açısından riskleri gösterildikçe, FE SABH'nin tedavisinde seçilecek ilk ilaç olarak önerilmektedir (7). Yavaş başlangıç, reaktif hipertansiyon, taşifilaksi ve yüksek plasental transfer ile fetal metabolizmanın ve potansiyel fetal asidemini uyarılması dahil, EF'ye ait bu etkilerin tamamı onu FE'ye kıyasla daha az güvenli bir seçim haline getirir (55). Çalışmalarda saf α_1 agonist olan FE'nin EF ile kıyaslandığında daha az fetal asidoz yaptığı ancak β_1 mimetik etkinliği olmadığından annede KD'de düşmeyle birlikte ciddi bradikardiye neden olduğu gösterilmiştir (41).

Bu kanıtların tümü, FE'nin, ülkemizde ve başka birçok ülkede bulunmadığı göz önüne alındığında, hem plasental geçişi olmayan, hem annenin hemodinamisini stabil tutan güçlü α_1 ve zayıf β_1 etkinliğiyle NE'nin, EF'ye alternatif olarak, ideal bir birinci basamak obstetrik vazopressör ajan olarak kabul edilme potansiyeline sahip olduğunu göstermektedir (34). Sezaryen doğum sırasında hipotansiyonu önlemek ve tedavi etmek için NE kullanımı yenidir ve literatürdeki veriler azdır. Bununla birlikte, NE'nin bolus olarak kullanımı bu bağlamda tam olarak belirlenmemiştir.

Çalışmamızda birincil önceliğimiz, sezaryen doğumlarda SABH'ı önlemede IV bolus EF ile NE uygulamalarını karşılaştırmaktır. Sonuçlar gösterdi ki her iki ilaç da hipotansiyon insidansı ve sıklığı açısından benzer etkinlikteydi. İkincil sonuçlar açısından ise ciddi hipotansiyon, hipertansiyon ve bradikardi insidansı ile hipertansiyon ve bradikardi sıklığı her iki grupta benzerken, sadece taşikardi insidansı ve sıklığı Grup E'de anlamlı olarak yüksek bulundu ($p < 0.05$).

Normotansif kadınlarda SABH'nin ilk atağını önlemek için kullanıldığında NE ve FE'nin nispi potansinin yaklaşık 13:1 (56), FE ve EF'nin potansinin 80:1 (57), olduğu tahmin edilmektedir; dolayısıyla NE ve EF için dolaylı olarak yaklaşık 1000:1'lik bir güç oranı elde edilir. Yine de başlangıç ve etki süreleri farklı olduğundan EF ile NE arasında doğru bir güç ilişkisi kurmak zordur.

Klöhner ve ark. 1999-2009 döneminde sezaryen için spinal veya kombine spinal-epidural anestezi sonrası hipotansiyon üzerine, 63 çalışmada hipotansiyonun 15 farklı tanımını bulmuştur. Araştırma çalışmalarında kullanılan en yaygın iki hipotansiyon tanımı, SKB'nin, anesteziden önce ölçülen bazal SKB'nin %80'ine düşmesi veya ek olarak 100 mmHg veya altında olmasıdır. Biz çalışmamızda bu alanda en son literatür olarak kabul gören Kinsella ve ark. (7)'nin hazırladığı kılavuzda, SKB için eşik değer bazal SKB'nin %90'ı olması gerektiğinden yola çıkarak, bu değer altını hipotansiyon olarak değerlendirdik.

Onwochei ve ark. (58) aralıklı bolus İV NE ile SABH'nin önlenmesi için bir doz bulma çalışmasında, SABH'ı önlemek için herhangi bir olumsuz etki olmaksızın kullanılabilir NE ED₉₀ dozunu 5.49 mcg bulmuşlar, ek olarak NE'nin pratik kullanımda 6 mcg olarak hazırlanabileceğini önermişlerdir. Ngan Kee ve ark. (56) tarafından yapılan bir çalışmada ise, hipotansiyonun ilk epizotunu tedavi eden İV bolus NE ED₉₀ dozu 18 mcg olarak saptanmıştır. Ancak bu ikinci çalışmada NE profilaktik değil hipotansiyon geliştiği zaman uygulanmış olup, muhtemelen o yüzden daha yüksek bir doz gerekmiştir. Bizim çalışmamızda, İV 6 mcg NE ile profilaktik ve kurtarıcı boluslar uygulandı, ancak bu doz hipotansiyonu önlemede ve tedavi etmede yeteri kadar başarı gösteremedi. Hipotansiyon, bizim çalışmamızda bazal SKB'nin %90 altı olarak tanımlanırken, diğer iki çalışmada bazal SKB'nin %80 altı olarak tanımlandığı düşünüldüğünde, bu farkın bulduğumuz yetersiz etkiyi açıklayabileceğini düşünüyoruz.

Lee ve ark. (59) SABH'ı önlemede, profilaktik İV farklı EF dozlarını karşılaştırdığı bir meta-analizde, EF'nin 12 mg dozunda, hipotansiyonu önlemede ve reaktif hipertansiyona neden olmada yarar ve zarar açısından eşit bir risk barındırdığını bulmuşlar ve optimal doz açısından anesteziistin bu dozun üzerine çıkıldıkça hipertansiyon, altına inildikçe hipotansiyon riskinin artacağını bilerek seçim yapmasını önermişlerdir. Çalışmamızda SABH için kullanılacak EF dozunun seçiminde, referans makalemiz Elnabtity ve Selim (52)'in yaptıkları çalışmadan yola çıkarak, ayrıca kliniğimizde de rutinde uygulanan İV 10 mg EF dozu tercih edilmiştir.

Lee ve ark. (9) 14 çalışmayı dahil ettikleri bir sistematik incelemede, profilaktik uygulanan EF'nin, kontrol gruplarına göre hipotansiyonu önlemede etkili olduğunu bulmuşlar ancak bu etki bulantı, kusma veya neonatal sonuçları değiştirmemiştir. Bu çalışma profilaktik uygulanan EF'nin genel anlamda SABH'ı önlemede yararının düşük olduğunu, profilaktik uygulamaktansa hipotansiyon geliştikten sonra uygulanmasını önermiştir. Elektif sezaryen doğumlarda, Kol ve ark. (60)'nın geçmiş yıllarda yaptığı bir çalışmada, SABH'ı önlemek için 0,5 mg/kg İV bolus EF ile kontrol grubu karşılaştırılmış ve hipotansiyon insidansına (EF %38.1 iken kontrol %85.7) ek olarak İOBK insidansı EF grubunda anlamlı ölçüde düşük bulunmuştur. Taşikardi ve hipertansiyon insidansını, EF grubunda sırasıyla %52.4 ve %28.6 iken, kontrol grubunda sırasıyla %28.6 ve %19 bulmuşlardır. EF grubundaki bu yüksek değerler kontrol grubuna göre anlamlı bulunmamış, ayrıca EF dozu arttıkça hipotansiyon insidansı tamamen elimine edilemezken reaktif hipertansiyon ve taşikardi riskinin de arttığı görülmüştür. 2019 yılından bir başka meta-analizde de (45), EF SABH'ı önlemede en az etkili ve taşikardiye en çok neden olan vazopressör olarak gösterilmiştir. Bizim çalışmamızdaki Grup E'ye ait artmış taşikardi insidansı (%51.6) bu araştırmalarla benzerlik göstermektedir.

İOBK, spinal anesteziyle yapılan obstetrik olmayan cerrahiye göre, sezaryen doğum sırasında belirgin şekilde daha sık görülür ve başlıca nedeni hipotansiyondur. Akut hipotansiyon serebral perfüzyonu azaltır, geçici beyin sapı iskemisini indükler ve kusma merkezlerini aktive eder (61). Ngan Kee ve ark. (62) SKB, bazal değerinin %90 ila %80'ine kıyasla, başlangıç düzeyinde tutulduğunda İOBK insidansının azalmasında önemli bir fark göstermişlerdir.

EF uygulamasıyla ilgili doz çalışmaları haricinde uygulama yöntemi ve zamanı da araştırmalara konu olmuştur. Nitekim Gunasekaran ve ark. (63), 6mg EF'yi hızlı İV bolus ve 20 sn'de yavaş İV enjeksiyon ile uyguladıkları çalışmada; KAH, ortalama arter basıncı ve İOBK hızlı bolus grubunda anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Ek olarak yine hızlı bolus grubunda UA pH'ı anlamlı ölçüde düşük gösterilmiş, hatta 6 yenidoğanda fetal asidoz olarak tanımlanan pH'ın 7.20'nin altında olduğu gösterilmiştir. Araştırmacılar hızlı bolus uygulamayla görülen fetal asidozu, KAH ve ortalama arter basıncının daha yüksek olması sonucu daha yüksek

doz EF'nin plasentaya geçmesi, dolayısıyla fetal metabolik etkileri artırmasıyla açıklamışlardır.

Yine Nivatpumin ve Thamvittayakul (64) tarafından bizim kullandığımız EF dozuna benzer şekilde yapılan bir çalışmada, profilaktik yapılan İV 10 mg EF'nin kontrol grubuna göre hipotansiyon insidansını (EF ile %53.6 iken kontrol %68.5) anlamlı olarak azaltmadığı ancak kurtarıcı bolus dozlara EF grubunda daha az ihtiyaç olduğu gösterilmiştir. Aynı çalışmada antiemetik kullanım oranı da EF grubunda önemli ölçüde daha düşük bulunmuştur. Ancak bulantı insidansı iki grup arasında anlamlı olarak farklı bulunmamıştır (EF ile %8.9 iken kontrol %11.1). Bu çalışmadaki yüksek hipotansiyon insidansına göre düşük bulantı insidansı, çalışmalarında premedikasyon amaçlı 150 mg oral ranitidin kullanmalarıyla ilişkili olabilir. EF'nin profilaktik uygulandığında bazı yararlı etkileri olsa da, hipotansiyonu önleyemediği göz önüne alındığında, Lee ve ark. (59)'nın profilaktik EF kullanımının yan etkilerinden kaçınılması için, EF kullanılacaksa, hipotansiyon geliştiğinde kurtarıcı boluslar şeklinde uygulanmasını önerdikleri çalışma hatırlanmalıdır. Çalışmamızda bulantı insidansı, gruplarımız arasında istatistiksel açıdan farklı bulunmamıştır (EF %35.5 iken NE %19.4) ancak Grup E'de daha çok gebeyi etkilemiştir. Elbette bizim çalışmamız diğerleri gibi kontrol grubuyla değil NE ile karşılaştırılmış ve daha az sayıda gebeye yapılmıştır. Kusma insidansı ise çalışmamızda sadece Grup E'de tek bir gebede saptanmıştır.

Çalışmamızda, hipotansiyon insidansı, iki grup arasında anlamlı fark olmaksızın, Grup E'de %64.5 ve Grup N'de %74.2 olarak oldukça yüksek oranlarda bulunmuştur. 2019 yılında yayınlanan Xu ve ark. (50)'nin profilaktik EF ve NE infüzyonları kullanarak yaptıkları bir çalışmada ise EF ve NE grubunda sırasıyla %30.6 ve %43.8 ile yine görece yüksek bir hipotansiyon insidansı tespit edilmiştir. Bizim çalışmamızdaki oranlar daha yüksek görünse de bu farkın, hipotansiyonun, bizim çalışmamızdan farklı olarak bu çalışmada daha düşük değerlerde tanımlanmasına bağlamaktayız. Öte yandan, bazal SKB'nin %80'inden düşük olarak tanımladığımız ciddi hipotansiyon her iki grupta da %32.3 olarak bulunmuştur ve bu değer bahsi geçen çalışmadaki verilerle örtüşmektedir, üstelik bizim çalışmamızda infüzyon yerine bolus dozlar uygulanmıştır. Bu çalışmanın bizimkine üstünlüğü,

devamlı infüzyon olarak uygulanmasıyla, hipotansiyon insidansı yüksek bulunmuş olsa da gebelerin hemen hepsinde tek bir hipotansiyon atağı (EF 1(1-1) iken NE 1(1-1)) görülmesidir. Bizim çalışmamızdaysa bu çalışmayla kıyaslandığında, değişen sıklıkta hipotansiyon atakları (Grup E 1(0-8) iken Grup NE 1(0-6)) görülmüştür ve daha çok kurtarıcı vazopressör yapılmıştır. Araştırmacılar, taşikardi insidansını (EF ile %30.6, NE ile %4.2) bizim çalışmamıza (EF %51.6 iken NE %12.9) benzer olarak EF grubunda anlamlı olarak daha yüksek bulmuşlardır ($p<0.05$). Ancak bizim çalışmamızda ilaçlar infüzyon değil aralıklı boluslar şeklinde uygulanmıştı ve taşikardi insidansı bizim çalışmamızda KAH'nın 120 atım/dk üstüne çıkması olarak tanımlanırken, diğer çalışmada 100 atım/dk üstüne çıkması olarak tanımlanmıştır.

Elnabtity ve Selim (52) profilaktik İV 10 mg EF ve 5 mcg NE'le yaptıkları çalışmada hipotansiyon, hipertansiyon, taşikardi ve bradikardi sıklığı ile toplam bolus vazopressör sayısını NE grubunda anlamlı ölçüde düşük bulmuşlar ($p<0.05$) ancak neonatal ve maternal yan etkiler açısından farklılık gösterememişlerdir.

Farklı dozlarda EF ve FE infüzyon protokollerini karşılaştıran bir çalışmada (65), gruplardaki FE oranı azaldıkça ve EF oranı arttıkça, minimum SKB'nin daha erken kaydedildiği, hemodinamik stabilitenin azaldığı ve hipotansiyon, mide bulantısı ve kusma vakalarının daha sık olduğu gösterilmiştir. Yazarlar EF ile daha büyük bir hemodinamik dalgalanma olmasını, EF'nin yavaş başlangıç ve uzun etki süresine, ayrıca kısa etkili ilaçlara kıyasla kesin bir titrasyonun daha zor olmasına bağlamışlardır. Kendi çalışmamıza bakılırsa ilk kurtarıcı vazopressör uygulama zamanı, dolayısıyla ilk hipotansiyon gelişme zamanı her iki grupta da benzer bulunmuştur (Grup E'de 4 (0 - 8) iken Grup N'de 4 (0-10)). Bu sonuçların EF'nin yavaş başlayan etkisine nazaran kullanılan NE dozunun EF'ye göre daha düşük potensli olmasına bağlanabileceğini düşünmekteyiz.

Bir randomize çift kör çalışmada (66), suprasternal dopler ultrason kullanarak spinal anestezi sırasında KD değişikliklerini ölçerek FE ve EF infüzyonlarının maternal kardiyovasküler stabilite üzerindeki etkisine bakıldığında her iki infüzyon rejimi de SKB'yi, önemli hipotansiyon veya hipertansiyon dönemleri olmaksızın bazal çizgisine yakın tutmuştur. Araştırmacılar, EF grubunda, spinal anestezi sonrası KD korunmuşken, FE grubunda KAH'daki düşüşe bağlı KD'de %18'lik bir azalma

bulmuşlardır. Bu nedenle, EF grubundaki yüksek KD, bu grupta görülen KAH'daki artışa bağlanmıştır, ancak KAH'daki bu artışın taşikardi boyutuna taşındığında, maternal miyokardiyal oksijen ihtiyacının artması ve taşiaritmiye yatkınlık gibi dezavantajları beraberinde getirdiği göz önüne alınmalıdır.

Sharkey ve ark. (67) SABH tedavisi için aralıklı NE (6 mcg) ve FE (100 mcg) boluslarını karşılaştırmışlar ve KAH ile KD'de daha az dalgalanma ve NE ile bradikardi insidansında önemli bir azalma kaydetmişlerdir. Benzer olarak, Xu ve ark. (68) 294 hastayı kapsayan sistematik bir derleme ve meta-analizde, FE ile karşılaştırıldığında NE ile bradikardi ve İOBK insidansının daha düşük olduğunu doğrulamışlardır. Sonuçlar, istenmeyen hipertansiyon insidansını artırmadan maternal hipotansiyonun önlenmesi veya tedavisi için NE'yi etkili bulmaktadır. Bizim çalışmamızda, NE grubunda hiç bradikardi görülmezken, sadece tek bir gebede ve EF grubunda KAH 54 atım/dk olarak kaydedilmiştir. Ancak bu gebenin bazal KAH değeri zaten normalin alt sınırında ölçüldüğünden, bu sonuç EF ile ilişkili bulunmamıştır.

Başka bir çalışmada, bilgisayar kontrollü sistemle FE ve NE infüzyonları karşılaştırılmış, NE, FE'ye kıyasla, annenin kan basıncının bazal değerlere daha yakın tutulması, kalp hızının daha iyi korunması ve dolayısıyla daha yüksek KD ile ilişkili bulunmuştur (69). Bu sonucun muhtemel nedeninin, NE'nin hızlı başlayan ve kısa süren (70,71) etkisine bağlı olduğu düşünülebilir. Bu çalışmayla gösterilen NE'ye ait sonuçlar bizim çalışmamızda sadece daha az taşikardi insidansı ve sıklığı açısından NE lehineydi. Nitekim NE'yi, EF ile karşılaştırdığımızda, kan basıncının daha hassas kontrol edilmesi için iki ajan arasında anlamlı bir fark bulunmadığı görülmüştür.

Bilgisayar destekli infüzyon teknolojisinin güvenilirliği ilgili tartışmalar ve şu anda klinik uygulama için önerilmediği endişesi nedeniyle (72), Kee ve ark. (73), daha sonra daha basit bir algoritma kullanarak, SKB'yi bazale yakın tutmak için manuel olarak kontrol edilen ve profilaktik olarak başlatılan 0-5 mcg/dk NE infüzyonu ile hipotansiyon meydana geldiğinde yapılacak 5 mcg İV bolus NE'yi karşılaştırmışlar; manuel olarak kontrol edilen infüzyon rejiminin, kurtarıcı boluslara göre daha düşük bir hipotansiyon insidansı, benzer bir KD ve daha iyi sürdürülen bir

kan basıncı ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir. Sürekli infüzyon ile nispeten daha yüksek dozda NE kullanılmasına rağmen, maternal veya neonatal olumsuz sonuçlar gözlenmemiştir. Bu çalışmada, bazal SKB'nin %80'inden düşük olarak tanımlandığı hipotansiyon insidansı infüzyon grubunda %17 ve kurtarıcı bolus grubunda %66 olarak bulunmuşken, bizim çalışmamızda aynı eşik değerde tanımlanan ciddi hipotansiyon insidansına bakıldığında, hem Grup E hem Grup N'de eşit ve %32.3 olarak saptanmıştır. Bu çalışmada, araştırmacıların kurtarıcı boluslarla bulunduğu %66 olan hipotansiyon insidansının bizim çalışmamızdaki sonuçlardan yüksek çıkması, onların bolus dozları sadece hipotansiyon tedavisinde kullanmaları, bizimse spinal enjeksiyondan hemen sonra profilaktik uygulamış olmamızla açıklanabilir. Bu veriler göz önünde bulundurulduğunda profilaktik vazopressör uygulamasının ister İV bolus, ister infüzyon olsun hipotansiyon insidansını azalttığı söylenebilir.

Maternal bradikardi, KAH'daki refleksif bir azalmaya bağlı olabilir veya sempatik bloğa bağlı duyu seviyesi yüksekse kardiyak sempatik denervasyondan kaynaklanabilir. Her iki mekanizma da β -agonist aktiviteyle tersine çevrilebilir (49). Bu nedenle, beklendiği gibi, hem EF hem NE düşük bradikardi insidansı gösterir. Bu bilgiler, çalışmamızda sadece EF grubunda ve sadece bir gebede bradikardi görülmesini açıklar niteliktedir. Ancak taşikardi insidansı ve sıklığı EF grubunda önemli ölçüde yüksekti ve bu durum muhtemelen yine EF grubunda daha yüksek bulduğumuz rahatsızlık hissini de açıklamaktadır. EF'nin NE'ye göre hem direkt hem indirekt etkinlikte olmasıyla, daha güçlü β -agonistik aktivite göstermesi bu istenmeyen sonuçlardan sorumlu tutulabilir.

EF'nin kombine α - ve β - adrenerjik agonist özelliklerine sahip olmasına rağmen, bu vazopressörün obstetrik anestezide kullanımı son zamanlarda azalmıştır, çünkü yavaş başlayan ve uzun süren etkisine ek olarak plasentayı geçme ve fetal asidoza yol açma gibi dezavantajlara sahiptir (74).

Umbilikal kord kan gazı analizi tüm yüksek riskli doğumlarda önerilir. Bizim kliniğimizde ise tüm doğumlardan sonra daha geniş lümeni nedeniyle örnekleme daha pratik olduğundan, UV kan gazları rutin olarak alınır. Optimal yorum için, UA ve UV örnekleri birlikte alınmalıdır. UA ve UV pH'ları arasındaki ilişkiye bakıldığında, 7,23 veya daha yüksek bir venöz pH ile, arteriyel pH'ın %1 veya daha

az olasılıkla 7.00'in altında olacağı, ayrıca 7,29 veya daha yüksek bir venöz pH ile, arteriyel pH'ın %1 veya daha az olasılıkla 7.10'un altında olacağı öngörülmüştür (23).

Klasik olarak fetal asidemi UA pH<7.20 olduğu durum olarak tanımlandığı halde, patolojik fetal asidemide UA pH<7.0 ve BF ise eksi 12 mmol/l'den fazladır. UA pH sınırı 7.10'un altına inmedikçe mortalite ve morbidite riski artmamaktadır. Bu değerlerin üzerindeki değerlerde termde doğmuş bebeklerde uzun dönemde morbiditeye rastlanılmamıştır (16,75).

NE'nin plasental transferi gösterilemediğinden, fetal asit-baz durumu üzerinde gözlemlenebilir herhangi bir zararlı etkisinin olmaması, obstetrik hastalarda NE'nin EF'e tercih edilmesi gerektiği önerilmektedir (34). Minzter ve ark. (76), NE'nin fetal arteriyel perfüzyon basıncı üzerinde hiçbir etkisi olmadığını ve fetoplasental mikro sirkülasyonun bozulmadığını bildirmişlerdir.

Sezaryen doğumlarda SABH için kullanılacak vazopressörlerin (metaraminol, mefentermin, NE, EF ve FE) kullanımıyla ilgili uluslararası bir rehber olmayı amaçlayan, 52 çalışmalık 2020 yılında yayınlanan kapsamlı bir meta-analizde (11), pH'ın aksine, kompanseuar fizyolojik mekanizmalarla düzeltilmeyen UA BF değerleri, belirgin fetal hipoksemiye değerlendirmek için tercih edilmiştir. Sonuçlar, NE'nin BF üzerindeki etkileri ile değerlendirildiğinde fetal asit-baz durumunu olumsuz yönde etkileme olasılığının en düşük olduğunu göstermektedir. EF'nin ise, muhtemelen fetal metabolizma üzerindeki doğrudan etkileri nedeniyle BF üzerinde en zararlı etkiyi yaratma olasılığının en yüksek olduğu bulunmuştur. UA PaCO₂ değerine bakıldığında yine en düşük NE, en yüksek EF kullanımıyla ilişkili bulunmuştur. Analiz edilen tüm parametreler için, maternal bradikardi haricinde EF en kötü sonuçlara sahip gösterilmiştir. Bu meta-analizden yola çıkarak, analize dahil edilen tüm parametreler için NE'nin FE'den bile üstün olduğu sonucu çıkarılabilir. Araştırmacılar, acil vakalar veya preeklampsili gebeler gibi fetüsün potansiyel risk altında olduğu veya uteroplasental yetmezlik durumlarında EF kullanımında daha ihtiyatlı davranmak gerektiğini vurgulamışlardır. Bu geniş kapsamlı meta-analizin aksine bizim çalışmamızda Grup E'de Grup N'ye göre UV kan gazında daha yüksek bir pH ve daha düşük bir PaCO₂ gösterilmiştir. Grup N'deki PaCO₂ değerleri UV için

üst sınırdan olduğundan, UA örnekleriyle karışmış olabileceği düşünüldü. UV örneklerinin toplanma aşamasında cerrahiden alınan sözel bilgiler ve PaO₂ değerleri baz alındığından, kan gazı enjektöründeki hava kabarcıklarının PaO₂ değerlerinde yanlış yüksekliklere neden olduğu ve Grup N'deki kan gazlarının arasına yanlışlıkla UA örneklerinin dahil edildiği düşünülebilir. Bu çıkarım doğruysa Grup E'ye göre daha düşük bulunan pH değerleri de anlam kazanmaktadır.

Sekiz çalışmayı dahil eden bir meta-analizde, Lee ve ark. (77) FE ile tedavi edilen gebelerde EF'ye kıyasla önemli ölçüde daha yüksek umbilikal pH değerleri bulmuşlar, ancak iki ajanla da pH'nın 7.20'den düşük olarak tanımlandığı fetal asidozun gözlenmediğini belirtmişlerdir, üstelik 1. dakika ve 5. dakika Apgar skorlarında herhangi bir belirgin farklılık gösterilmemiştir.

Veeser ve ark. (55) tarafından yapılan sistematik bir incelemeye ait beş çalışmayla, EF ile karşılaştırıldığında FE kullanımının fetal asidoz riskini azalttığı gösterilmiştir. Fetal asidoz insidansı, EF'nin devamlı infüzyon olarak verildiği bu beş çalışmadan ikisinde çok yüksek bulunmuş (12/25 ve 10/50), EF'nin bolus olarak verildiği diğer üç çalışmada sadece bir (1/19, 1/20 ve 1/19) yenidoğanda saptanmıştır. Bu sonuçlar EF'nin özellikle infüzyon olarak uygulandığında fetal asidozla ilişkili olduğunu göstermektedir. Bu sistematik incelemeye dahil edilen Cooper ve ark. (78)'nin yaptığı çalışmada, EF'nin β-adrenerjik etkilerinin anaerobik glikoliz ve katekolamin üretiminde bir artışı tetiklediği ve böylece fetal asidoza neden olduğu ileri sürülmüştür. Bu bulgular, SKB ve KD etkin bir şekilde korunsa bile, EF ile görülen fetal asidozu açıklayabilir.

Çalışmamızdaki UV kan gazı parametrelerine bakıldığında literatürdeki kanıtların aksine Grup N'de Grup E'ye kıyasla sırasıyla 7.32±0.06 ve 7.36±0.04 olarak daha düşük pH değerleri saptanmıştır (p<0.05). 7.20'nin altında tanımladığımız fetal asidoz Grup N'de ve tek bir yenidoğanda gösterilmiş olup, yenidoğanın 1. dk Apgar skoru 9, 5. dk Apgar skoru 10 olarak kaydedilmiştir. Annede bir defa hipotansiyon atağı olduğu ve annenin SKB değerlerinin hiçbir şekilde ciddi hipotansiyon sınırının altına düşmediği hesaba katıldığında, çalışmamızda bulunan düşük UV pH'nın NE ile ilişkilendirilmesi şüpheli olabilir. Üstelik bebeğin takiplerinde de herhangi bir morbidite görülmemiştir. Bu veriler

ışığında bu beklenmedik sonucun belki kan gazı örneklem hatası olarak yorumlanması düşünülebilir. Fetal asidozun daha iyi bir göstergesi olarak kabul edilen BF ise normal sınırlarda ve her iki grupta benzer bulunmuştur.

2019'da Wang ve ark. (79), spinal anestezi altında sezaryen yapılan preeklampitik gebelerde maternal hipotansiyonun tedavisinde 4 mcg NE ile 4mg EF İV boluslarını karşılaştırdılar. NE grubunda EF grubuna göre anlamlı ölçüde daha az taşikardi ve İOBK insidansı, daha yüksek BF ve daha düşük laktat değerleri gösterdiler. EF ile taşikardi arasındaki benzer sonuçlar bizim çalışmamızda da gösterildi. Bu veriler ışığında preeklampsili gebelerde de NE kullanımı daha güvenli gibi görünmektedir. Ancak sağlıklı gebelere kıyasla preeklampsili gebelerin eksojen NE'ye daha duyarlı olabilecekleri unutulmamalıdır (80).

NE'nin, sezaryen doğumlar dışında spinal anestezi yapılan farklı kategorideki elektif cerrahilerde de kullanımı yaygınlaşmaktadır. Bu konuda yapılan çalışmalardan biri Abd Elraziq ve ark. (81) tarafından 5 mg/ml EF ve 5 mcg/ml NE infüzyonlarının karşılaştırılmasıydı. Yazarlar, her iki ilacın da spinal anestezi sırasında hipotansiyonun önlenmesinde etkili olduğunu, ancak NE ile daha az taşikardi ve hipertansiyon atakları ile daha iyi hemodinamik stabilite sağlandığını göstermişlerdir. Diğer bir çalışmada El Shafei ve ark. (82), iskemik kalp hastalığı olan ve spinal anesteziyle, artroskopik diz cerrahisi geçirecek hastalarda hipotansiyonu yönetmek için NE ile EF'i karşılaştırdılar. Hipotansiyonun kontrolünde daha az taşikardi ile NE'nin EF'e kıyasla bu hastalarda yararlı olduğunu tespit ettiler. Bu sonuçlar NE'nin, günlük pratikte SABH'ın yönetiminde kullanılabilir olduğunu desteklemektedir.

21. yüzyıla baktığımızda araştırmalar ve kanıtlarla artık kişiselleştirilmiş tıbbın önemi giderek daha iyi anlaşılıyor. Obstetrik anesteziyolojideki çeşitli klinik sorunlar, genetik araştırmalarla aydınlatılmaya çalışılıyor. Bunlar, SABH'ı tedavi etmek için kullanılan ilaçlara verilen yanıtın, maternal ilaçların fetal ve neonatal etkilerinin ve gen varyantlarının ağrı ve analjezik yanıtlar üzerindeki etkisinin değerlendirilmesini içermektedir.

Kuzey Amerika'da yapılan çalışmalarda, elektif sezaryen doğumlarda, β_2 adrenerjik reseptör (ADRB2) genotip/haplotipli kadınların, hipotansiyon insidansı ve EF ihtiyacı daha düşük bulunmuştur (83). Çinli kadınlardaysa, maternal ADRB2 genotipinin, maternal kan basıncını sürdürmek için EF tüketimi üzerinde hiçbir etkisi gösterilememesine rağmen, fetal ADRB2 genotipi, neonatal UA pH'ı üzerinde önemli bir etkiye sahip bulunmuştur (84). Bu sonuçlar, β -agonist kullanılan gebelerde fetal asidemi ve metabolik yanıtlar hakkında ilginç bilgiler sağlar. Bununla birlikte, farmakogenetik etkiler, sezaryen doğumlarda SABH'ı önlemek veya tedavi etmek için tek bir optimal strateji tanımlamaya çalışan çok sayıda çalışmanın neden herkese uyan bir rejimi tanımlamada başarısız olduğunu açıklayabilir.

NE'nin, doku iskemisi de dahil olmak üzere periferik damarlar yoluyla kullanılmasıyla ilgili endişeler mevcuttur. Literatürde, NE'yle ekstremitelerde antekübital fossa distalinde veya alt ekstremitedeki damarlarda görülmüştür (85) ve son raporlar periferik vazopressörleri geniş bir proksimal ven ile uygulamayı önermişlerdir. Bir sistematik incelemede, vazopressör ilaçların 2 saatin altında, proksimal lokalizasyonda; antekübital venlere yerleştirilen periferik katater ile uygulanmaları sonrası lokal doku hasarı gelişme ihtimali düşük denilmiştir (86). Ayrıca, çalışmamızda, NE (5 mcg/ml) düşük ve aralıklı dozlarda kullanılmış ve zaten infüze edilen İV kristalloid ile intravenöz yatak hızlıca yıkanmıştır. Bu nedenle, herhangi bir lokal doku hasarı riski oldukça düşük olduğundan, çalışmamızda periferik uygulama ile ilişkili herhangi bir komplikasyon gözlenmemiştir.

Gebelerdeki fizyolojik değişiklikler düşünüldüğünde, spinal anestezide daha düşük doz lokal anestezi kullanılır ve bu etki için mutlaka adjuvan bir ajan eklenmektedir. Biz 10 mg bupivakainle 10 mcg fentanil kombinasyonu kullandık. Çalışmamızda hipotansiyon insidansının iki grupta da yüksek bulunduğu düşünüldüğünde daha düşük bir bupivakain dozu tercih edebilir miydik diye literatüre baktığımızda, bupivakain dozlarının etkinliği ile ilgili bir meta-analizde (87), gebelerde diğer hastalara kıyasla hali hazırda azaltılmış dozlarla (9-12 mg), daha da düşük dozlar (4-8 mg) karşılaştırıldığında, ikincisinde hipotansiyon ve İOBK insidansı sırasıyla %22 ve %29 azalma ile daha düşük bulunmuş ancak anestezi etkinliğinin tehlikeye girdiği gösterilmiştir.

Çalışmamızın birkaç sınırlaması olduğunu kabul ediyoruz. Birincisi tüm dünyada ve ülkemizde devam eden COVID-19 pandemisi nedeniyle hastanemiz aralıklarla pandemi hastanesi olarak kullanıldığından, kliniğimize başvuran elektif sezaryen doğumların sayısında azalma olması ve bu yüzden çalışma grubumuzun düşük olması sayılabilir. Bu nedenle, NE ve EF gruplarında hipotansiyon insidansını karşılaştırmak için daha büyük, iyi tasarlanmış çalışmalara ihtiyaç vardır. Bu çalışmalarla, NE uygulamasının hedef kan basıncı, müdahale zamanlaması ve doz rejimi ve uygulama paradigması dahil olmak üzere belirli ayrıntılarının incelenmesi gerekir. İkinci olarak, kalp hastalığı, preeklampsi veya fetal distres gibi komorbid durumları olan yüksek riskli gebelerde NE etkinliğinin ve güvenliğinin doğrulanmasına ihtiyaç vardır. Üçüncü olarak, fetal asidozun saptanmasında UA ve UV kan gazı değerlerinin birlikte analiz edilmesi önerilmekteyken, kliniğimizde rutin olarak alınan UV kan gazının, fetal asidozu göstermede tek başına tanısal değeri düşüktür. Son olarak biz 10 mg EF ile EF'nin nerdeyse yarı gücündeki 6 mcg NE dozlarını kullandık ve bu 1000:1'lik güç oranını karşılamıyordu. Hipotansiyon insidansı açısından, iki grup arasında fark olmamakla birlikte, EF ile taşikardi insidansının yüksek olması bu açıdan eşit bir karşılaştırma yapılmadığını düşündürebilir. Bu durumda, her ne kadar küçük bir çalışma grubuyla yapmış olsak da, her iki ajanın da hipotansiyon insidansını yeteri kadar azaltamadığına bakılırsa, farklı dozlarda bolus veya infüzyon olarak uygulanan NE rejimleri denenebilir.

Çalışmamızda SABH'ı önlemek için İV bolus olarak uyguladığımız NE'nin EF ile benzer ancak her iki ajanın da yetersiz etkinlikte olduğunu gösterdik, yine de NE, EF ile oldukça sık görülen bir komplikasyon olan taşikardi açısından daha düşük bir riske sahiptir. Bu nedenle, NE obstetrik anestezide maternal hipotansiyonu tedavi etmek için umut verici bir vazopressördür; ancak, bu yeni tedaviyi tam olarak doğrulamak için daha derinlemesine çalışmalar gereklidir.

SONUÇ

SABH'ı önlemede ve tedavi etmede İV bolus 10 mg EF ile İV 6 mcg NE'nin karşılaştırıldığı çalışmamızda:

1. Gruplar demografik veriler, bazal SKB VE KAH değerleri açısından benzerdi.
2. NE'nin, taşikardi dışındaki sonuçlarda EF'e üstünlüğü gösterilemedi.
3. En yüksek KAH değerlerine bakıldığında, Grup E'de 122.23 ± 25.32 mmHg iken Grup N'de 107.29 ± 17.36 mmHg olarak saptandı ve Grup E'de Grup N'ye göre anlamlı olarak yüksek bulundu ($p < 0,05$).
4. Spinal indüksiyon sonrasında ilk 5 dk için ölçülen KAH değerleri açısından 3. dk KAH Grup E'de Grup N'ye göre daha yüksekti (Grup E'de 103.29 ± 26.42 atım/dk iken Grup N'de 90.45 ± 17.75 atım/dk, $p < 0,05$).
5. Taşikardi insidansı, Grup E'de Grup N'ye göre önemli ölçüde yüksekti (Grup E'de %51.6 iken Grup N'de %12.9, $p < 0,05$).
6. Taşikardi ataklarının sayısı da Grup E'de 1.87 ± 2.79 iken Grup N'de 0.39 ± 1.12 olarak bulundu ve iki grup arasında anlamlı bir fark vardı ($p < 0,05$).
7. Hipotansiyon, ciddi hipotansiyon, hipertansiyon ve bradikardi insidansları ile hipotansiyon, hipertansiyon ve bradikardi ataklarının sayısının dahil olduğu diğer maternal hemodinamik komplikasyonlar için iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı ($p > 0,05$).
8. Hipotansiyon insidansı, Grup E ve Grup N'de sırasıyla %64.5 ve %74.2 gibi yüksek oranlarda iken ciddi hipotansiyon insidansı iki grupta da %32.3 ile daha düşük oranlarda bulundu.

9. İOBK ve baş dönmesi gibi anneye ait yan etkiler Grup E’de daha fazlaydı ancak iki grup arasında anlamlı fark yoktu, kusma sadece Grup E’de ve bir tek gebede görüldü.
10. Doğum sonrası Grup E’deki gebelerde Grup N’ye göre hasta memnuniyeti daha düşük ve rahatsızlık hissi daha fazlaydı ($p<0,05$).
11. Grupların ikisinde de yenidoğan 1.dk Apgar skoru 7’nin üzerindeydi. Yenidoğan 5.dk Apgar skoruna bakıldığında, Grup E’de tüm verilerin 9’un üzerinde olduğu ancak Grup N’de sadece 1 yenidoğanda 8 olduğu saptandı ancak takiplerde herhangi bir mortalite ve morbiditeye rastlanmadı.
12. UV kan gazı pH değerleri Grup E de Grup N’ye göre önemli ölçüde yüksekti (Grup E’de 7.36 ± 0.04 iken Grup N’de 7.32 ± 0.06 , $p<0,05$). Sadece Grup N’de ve tek bir yenidoğanda, pH’nın 7.20’den düşük olması şeklinde tanımlanan fetal asidoz görüldü ancak bu değer 7.10’dan düşük değildi. Fetal asidoz görülen yenidoğanın takiplerinde herhangi bir mortalite ve morbiditeye rastlanmadı.
13. Fetal asidozun daha iyi bir belirteci olarak kabul edilen BF normal fizyolojik aralıktaydı ve her iki grupta da benzer bulundu.

Sonuç olarak İV profilaktik ve bolus olarak uyguladığımız EF ve NE SABH’ı önlemede ve tedavi etmede benzer etkinlikteydi. Her iki ajan da hipotansiyon insidansını azaltmada yeterli etkinlik gösteremedi. Literatürdeki sonuçların aksine, bizim bulduğumuz bu yetersiz etkinin nedeninin, NE’nin EF’e göre potansi 1000:1 olarak düşünüldüğünde, bizim kullandığımız NE dozunun daha düşük olmasına ve hipotansiyon olarak tanımladığımız SKB değerinin literatürdeki diğer çalışmalardan daha yüksek olmasına bağlanabileceği görüşündeyiz. Genetik faktörlerin etkisi de göz önüne alınarak daha fazla kişiselleştirilmiş bir tedavi protokolü oluşturmak için araştırmalara devam edilmelidir. Obstetrik anestezide NE’nin uygun dozlarda ve bolus veya infüzyon olarak uygulanmasında rutin kullanımını önermek için daha fazla yüksek kaliteli destekleyici verilere ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

1. D'Angelo R, Smiley RM, Riley ET, Segal S. Serious complications related to obstetric anesthesia: the serious complication repository project of the Society for Obstetric Anesthesia and Perinatology. *Anesthesiology*. 2014 Jun 1;120(6):1505–12.
2. Hawkins JL, Chang J, Palmer SK, Gibbs CP, Callaghan WM. Anesthesia-related maternal mortality in the united states: 1979–2002. *Obstet Gynecol*. 2011 Jan;117(1):69–74.
3. Lim G, Facco FL, Nathan N, Waters JH, Wong CA, Eltzschig HK. A review of the impact of obstetric anesthesia on maternal and neonatal outcomes. *Anesthesiology*. 2018 Jul 1;129(1):192–215.
4. Mercier FJ, Augè M, Hoffmann C, Fischer C, le Gouez A. Maternal hypotension during spinal anesthesia for caesarean delivery. *Minerva Anesthesiol*. 2013 Jan;79(1):62–73.
5. Nag DS, Samaddar DP, Chatterjee A, Kumar H, Dembla A. Vasopressors in obstetric anesthesia: a current perspective. *World J Clin Cases*. 2015 Jan 16;3(1):58–64.
6. Brull R, Macfarlane AJR, Chan VWS. Spinal, epidural and caudal anesthesia. In: Gropper MA, Miller RD, editors. *Miller's Anesthesia*. 9th ed. Philadelphia: Elsevier; 2020. p. 1413–49.
7. Kinsella SM, Carvalho B, Dyer RA, Fernando R, McDonnell N, Mercier FJ, et al. Guidelines international consensus statement on the management of hypotension with vasopressors during caesarean section under spinal anaesthesia for Obstetric Anesthesia and Perinatology Task. *Anaesthesia*. 2018;73:71–92.

8. Hess PE. What's new in clinical obstetric anesthesia in 2015? *Int J Obstet Anesth.* 2017 Nov;32:54–63.
9. Lee A, Ngan Kee WD, Gin T. Prophylactic ephedrine prevents hypotension during spinal anesthesia for cesarean delivery but does not improve neonatal outcome: a quantitative systematic review. *Can J Anaesth.* 2002 Jun;49(6):588–99.
10. Stowe DF, Ebert TJ. Sympathomimetics and vasoconstrictors. In: Evers AS, Maze M, Kharasch E, editors. *Anesthetic Pharmacology: Basic Principles and Clinical Practice.* 2nd ed. New York: Cambridge University Press; 2011. p. 648–65.
11. Singh PM, Singh NP, Reschke M, Ngan Kee WD, Palanisamy A, Monks DT. Vasopressor drugs for the prevention and treatment of hypotension during neuraxial anaesthesia for caesarean delivery: a Bayesian network meta-analysis of fetal and maternal outcomes. *Br J Anaesth.* 2020 Mar;124(3):e95–107.
12. Arendt KW, Sharpe EE. Anesthesia for obstetrics. In: Gropper MA, Miller RD, editors. *Miller's Anesthesia.* 9th ed. Philadelphia: Elsevier; 2020. p. 2006–41.
13. Kacmar RM, Gaiser R. Physiologic changes of pregnancy. In: Chestnut D, editor. *Chestnut's Obstetric Anesthesia: Principles and Practice.* 6th ed. Elsevier; 2019. p. 13–37.
14. Burton GJ, Fowden AL, Thornburg KL. Placental origins of chronic disease. *Physiol Rev.* 2016 Oct;96(4):1509–65.
15. Bonnet MP, Chantry AA. Placenta and uteroplacental perfusion. In: Clark V, Fernando R, van de Velde M, editors. *Oxford Textbook of Obstetric Anaesthesia.* 1st ed. Oxford: Oxford University Press; 2016. p. 49–57.
16. Executive summary: neonatal encephalopathy and neurologic outcome, second edition. Report of the American College of Obstetricians and

- Gynecologists' Task Force on Neonatal Encephalopathy. *Obstetrics & Gynecology*. 2014 Apr;123(4):896–901.
17. Goldsmith JP. Overview and initial management of delivery room resuscitation. In: Martin RJ, Fanaroff AA, editors. *Neonatal-perinatal medicine*. 11th ed. Ohio: Elsevier; 2020. p. 516–29.
 18. Johnson JWC, Richards DS, Wagaman RA. The case for routine umbilical blood acid-base studies at delivery. *Am J Obstet Gynecol*. 1990 Mar;162(3).
 19. Committee Opinion No. 644. *Obstet Gynecol*. 2015 Oct;126(4):e52–5.
 20. Low JA. The role of blood gas and acid-base assessment in the diagnosis of intrapartum fetal asphyxia. *Am J Obstet Gynecol*. 1988 Nov;159(5):1235–40.
 21. Pomerance J. Umbilical cord blood gases casebook. Interpreting umbilical cord blood gases, VII. *J Perinatol*. 2000 Jul 1;20(5):338–9.
 22. Reynolds F, Seed PT. Anaesthesia for caesarean section and neonatal acid-base status: a meta-analysis. *Anaesthesia*. 2005 Jul;60(7):636–53.
 23. Cahill AG. Intrapartum fetal evaluation. In: Landon MB, Galan HL, Jauniaux ERM, Driscoll DA, Berghella V, Grobman WA, et al., editors. *Gabbe's obstetrics: normal and problem pregnancies*. 8th ed. Philadelphia: Elsevier; 2021. p. 267–94.
 24. Purtuloğlu T, Özkan S, Teksöz E, Dere K, Şen H, Yen T, et al. Elektif sezaryen uygulanan olgularda genel ve spinal anestezinin maternal ve fetal etkilerinin karşılaştırılması. *Gülhane tıp dergisi*. 2008;50(2):91–7.
 25. Monjok E. 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*. 2010 Feb 9;30(2):219–20.
 26. Hawkins JL. Anesthesia-related maternal mortality. *Clin Obstet Gynecol*. 2003 Sep;46(3):679–87.

27. Aksoy Sari M, Kucukguclu S, Ozbilgin S, Gunenc FS, Mercan S, Esen A, et al. Retrospective evaluation of anaesthetic techniques for caesarean. *Turk J Anaesthesiol Reanim.* 2019 Dec 12;43(6):373–80.
28. Riley ET, Cohen SE, Macario A, Desai JB, Ratner EF. Spinal versus epidural anesthesia for cesarean section. *Anesth Analg.* 1995 Apr;80(4):709–12.
29. Mikhail M, Murray M, Larson C. Regional anesthesia&pain management. In: Morgan G, editor. *Clinical Anesthesiology.* Los Angeles: The McGraw-Hill Companies; 2002. p. 253–344.
30. Özyalçın N. Spinal anestezi-analjezi uygulamaları. In: Erdine S, editor. *Santral sinir blokları-rejyonel anestezi.* İstanbul: Nobel tıp kitabevleri; 2005. p. 159–84.
31. Morgan P. Spinal anaesthesia in obstetrics. *Can J Anaesth.* 1995 Dec;42(12):1145–63.
32. Lertakyamanee J, Chinachoti T, Tritrakarn T, Muangkasem J, Somboonnanonda A, Kolatat T. Comparison of general and regional anesthesia for cesarean section: success rate, blood loss and satisfaction from a randomized trial. *J Med Assoc Thai.* 1999 Jul;82(7):672–80.
33. 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.* 2003 Feb;58(2):125–30.
34. 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.* 2015 Apr 1;122(4):736–45.
35. Sezaryen ameliyatlarında genel anestezi uygulama kılavuzu.2015. <https://www.tard.org.tr>.Erişim tarihi: 1 Haziran 2021.

36. Khaw KS, Wang CC, Ngan Kee WD, Pang CP, Rogers MS. Effects of high inspired oxygen fraction during elective caesarean section under spinal anaesthesia on maternal and fetal oxygenation and lipid peroxidation. *Br J Anaesth.* 2002 Jan;88(1):18–23.
37. Khaw KS, Ngan Kee WD, Lee A, Wang CC, Wong ASY, Ng F, et al. Supplementary oxygen for elective caesarean section under spinal anaesthesia: useful in prolonged uterine incision-to-delivery interval? *Br J Anaesth.* 2004 Apr;92(4):518–22.
38. Kaya E, Kayacan N, Karsli B, Akbaş H, Davran F. Effects of high-concentration oxygen inhalation during cesarean section with spinal anesthesia on lipid peroxidation, oxidant and antioxidant systems. *Br J Pharm Res.* 2016 Jan 10;10(4):1–10.
39. Cogliano MS, Graham AC, Clark VA. Supplementary oxygen administration for elective caesarean section under spinal anaesthesia. *Anaesthesia.* 2002 Jan;57(1):68–9.
40. Armstrong SL, Walters M, Cheesman K, O’Sullivan G. Neuraxial anaesthesia for caesarean delivery. In: Clark V, Fernando R, van de Velde M, editors. *Oxford Textbook of Obstetric Anaesthesia.* 1st ed. Oxford: Oxford University Press; 2016. p. 297–322.
41. Dyer RA, Reed AR, van Dyk D, Arcache MJ, Hodges O, Lombard CJ, et al. Hemodynamic effects of ephedrine, phenylephrine, and the coadministration of phenylephrine with oxytocin during spinal anesthesia for elective cesarean delivery. *Anesthesiology.* 2009 Oct 1;111(4):753–65.
42. Langesæter E, Rosseland LA, Stubhaug A. Continuous invasive blood pressure and cardiac output monitoring during cesarean delivery. *Anesthesiology.* 2008 Nov 1;109(5):856–63.
43. Corke BC, Datta S, Ostheimer GW, Weiss JB, Alper MH. Spinal anaesthesia for Caesarean section. *Anaesthesia.* 1982 Jun;37(6):658–62.

44. Hollmen AI, Jouppila R, Koivisto M, Maatta L, Pihlajaniemi R, Puukka M, et al. Neurologic activity of infants following anesthesia for cesarean section. *Anesthesiology*. 1978 May 1;48(5):350–6.
45. Fitzgerald JP, Fedoruk KA, Jadin SM, Carvalho B, Halpern SH. Prevention of hypotension after spinal anaesthesia for caesarean section: a systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials. *Anaesthesia*. 2020 Jan 18;75(1):109–21.
46. Mohta M, Harisinghani P, Sethi AK, Agarwal D. Effect of different phenylephrine bolus doses for treatment of hypotension during spinal anaesthesia in patients undergoing elective caesarean section. *Anaesthesia and Intensive Care*. 2015 Jan 16;43(1):74–80.
47. Trotter J. Catecholamine-resistant hypotension following induction for spinal exploration. *AANA J*. 2012 Feb;80(1):55–60.
48. Puolakka J, Kauppila A, Tuimala R, Jouppila R, Vuori J. The effect of parturition on umbilical blood plasma levels of norepinephrine. *Obstet Gynecol*. 1983 Jan;61(1):19–21.
49. Biricik E, Unlugenc H. Vasopressors for the treatment and prophylaxis of spinal induced hypotension during caesarean section. *Turk J Anaesthesiol Reanim*. 2021 Feb 3;49(1):3–10.
50. Xu S, Mao M, Zhang S, Qian R, Shen X, Shen J, et al. A randomized double-blind study comparing prophylactic norepinephrine and ephedrine infusion for preventing maternal spinal hypotension during elective cesarean section under spinal anesthesia. *Medicine (Baltimore)*. 2019 Dec;98(51):e18311.
51. Mets B. Should norepinephrine, rather than phenylephrine, be considered the primary vasopressor in anesthetic practice? *Anesth Analg*. 2016 May;122(5):1707–14.

52. Elnabtity AA, Selim M. Norepinephrine versus ephedrine to maintain arterial blood pressure during spinal anesthesia for cesarean delivery: a prospective double-blinded trial. *Anesth Essays Res.* 2018;12(1):92.
53. Marx GF. Supine hypotension syndrome during cesarean section. *JAMA.* 1969 Mar 10;207(10):1903.
54. Sharwood-Smith G, Drummond GB. Hypotension in obstetric spinal anaesthesia: a lesson from pre-eclampsia. *Br J Anaesth.* 2009 Mar;102(3):291–4.
55. Veaser 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.* 2012 Aug;56(7):810–6.
56. Ngan Kee WD. A random-allocation graded dose–response study of norepinephrine and phenylephrine for treating hypotension during spinal anesthesia for cesarean delivery. *Anesthesiology.* 2017 Dec 1;127(6):934–41.
57. Saravanan S, Kocarev M, Wilson RC, Watkins E, Columb MO, Lyons G. Equivalent dose of ephedrine and phenylephrine in the prevention of post-spinal hypotension in caesarean section. *Br J Anaesth.* 2006 Jan;96(1):95–9.
58. 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;125(1):212–8.
59. Lee A, Ngan Kee WD, Gin T. A dose-response meta-analysis of prophylactic intravenous ephedrine for the prevention of hypotension during spinal anesthesia for elective cesarean delivery. *Anesth Analg.* 2004 Feb;483–90.
60. Kol IO, Kaygusuz K, Gursoy S, Cetin A, Kahramanoglu Z, Ozkan F, et al. The effects of intravenous ephedrine during spinal anesthesia for cesarean delivery: a randomized controlled trial. *J Korean Med Sci.* 2009;24(5):883.

61. Borgeat A, Ekatodramis G, Schenker CA. Postoperative nausea and vomiting in regional anesthesia: a review. *Anesthesiology*. 2003 Feb 1;98(2):530–47.
62. Ngan Kee WD, Khaw KS, Ng FF. Comparison of phenylephrine infusion regimens for maintaining maternal blood pressure during spinal anaesthesia for caesarean section. *Br J Anaesth*. 2004 Apr;92(4):469–74.
63. Gunasekaran P, Elakkumanan L, Balach H, Satyaprakash MVS. Comparing slow and rapid bolus of ephedrine in pregnant patients undergoing planned cesarean section under spinal anesthesia. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol*. 2017;33(1):92.
64. Nivatpumin P, Thamvittayakul V. Ephedrine versus ondansetron in the prevention of hypotension during cesarean delivery: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Int J Obstet Anesth*. 2016 Aug;27:25–31.
65. Ngan Kee WD, Lee A, Khaw KS, Ng FF, Karmakar MK, Gin T. A randomized double-blinded comparison of phenylephrine and ephedrine infusion combinations to maintain blood pressure during spinal anesthesia for cesarean delivery: The effects on fetal acid-base status and hemodynamic control. *Anesth Analg*. 2008 Oct;107(4):1295–302.
66. Mon W, Stewart A, Fernando R, Ashpole K, El-Wahab N, MacDonald S, et al. Cardiac output changes with phenylephrine and ephedrine infusions during spinal anesthesia for cesarean section: a randomized, double-blind trial. *J Clin Anesth*. 2017 Feb;37:43–8.
67. 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. *Anesth Analg*. 2019 Nov;129(5):1312–8.
68. Xu S, Shen X, Liu S, Yang J, Wang X. Efficacy and safety of norepinephrine versus phenylephrine for the management of maternal hypotension during cesarean delivery with spinal anesthesia. *Medicine*. 2019 Feb;98(5):e14331.

69. Ngan Kee WD, Khaw KS, Tam Y-H, 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 30;31(3):617–23.
70. Benedict CR, Fillenz M, Stanford C. Changes in plasma noradrenaline concentration as a measure of release rate. *Br J Pharmacol.* 1978 Oct;64(2):305–9.
71. Spilker B. Comparison of the inotropic response to glucagon, ouabain and noradrenaline. *Br J Pharmacol.* 1970 Nov;40(3):382–95.
72. Carvalho B, Dyer RA. Norepinephrine for spinal hypotension during cesarean delivery: another paradigm shift? *Anesthesiology.* 2015 Apr 1;122(4):728–30.
73. Ngan Kee WD, Lee SWY, Ng FF, Khaw KS. Prophylactic norepinephrine infusion for preventing hypotension during spinal anesthesia for cesarean delivery. *Anesth Analg.* 2018 Jun;126(6):1989–94.
74. Ngan Kee WD, Khaw KS, Tan PE, Ng FF, Karmakar MK. Placental transfer and fetal metabolic effects of phenylephrine and ephedrine during spinal anesthesia for cesarean delivery. *Anesthesiology.* 2009 Sep 1;111(3):506–12.
75. Gordon A, Johnson JW. Value of umbilical blood acid-base studies in fetal assessment. *J Reprod Med.* 1985 Apr;30(4):329–36.
76. Minzter BH, Johnson RF, Paschall RL, Ramasubramanian R, Ayers GD, Downing JW. The diverse effects of vasopressors on the fetoplacental circulation of the dual perfused human placenta. *Anesth Analg.* 2010 Mar;110(3):857–62.
77. Lee A, Ngan Kee WD, Gin T. A quantitative, systematic review of randomized controlled trials of ephedrine versus phenylephrine for the management of hypotension during spinal anesthesia for cesarean delivery. *Anesth Analg.* 2002;94(4):920–6.

78. Cooper DW, Carpenter M, Mowbray P, Desira WR, Ryall DM, Kokri MS. Fetal and maternal effects of phenylephrine and ephedrine during spinal anesthesia for cesarean delivery. *Anesthesiology*. 2002 Dec 1;97(6):1582–90.
79. Wang X, Mao M, Liu S, Xu S, Yang J. A comparative study of bolus norepinephrine, phenylephrine, and ephedrine for the treatment of maternal hypotension in parturients with preeclampsia during cesarean delivery under spinal anesthesia. *Med Sci Monit*. 2019 Feb 9;25:1093–101.
80. Na K-H, Choi JH, Kim C-H, Kim K-S, Kim GJ. Altered expression of norepinephrine transporter and norepinephrine in human placenta cause pre-eclampsia through regulated trophoblast invasion. *Clin Exp Reprod Med*. 2013;40(1):12.
81. Abd Elraziq B, Ali S, Abotaleb U, Alqassas M. Norepinephrine versus ephedrine in prevention of hypotension after spinal anesthesia. *Al-Azhar International Medical Journal*. 2020 Oct 8;1(10):37–42.
82. el Shafei M, el Gendy H, el Fawy D. Norepinephrine versus ephedrine for the prevention of spinal anesthesia-induced hypotension in coronary artery disease patients undergoing knee arthroscopy. *Ain-Shams J Anaesthesiol*. 2015;8(3):424.
83. Smiley RM, Blouin J-L, Negron M, Landau R. beta2-adrenoceptor genotype affects vasopressor requirements during spinal anesthesia for cesarean delivery. *Anesthesiology*. 2006 Apr 1;104(4):644–50.
84. Landau R, Liu S-K, Blouin J-L, Smiley RM, Ngan Kee WD. The effect of maternal and fetal β 2-adrenoceptor and nitric oxide synthase genotype on vasopressor requirement and fetal acid-base status during spinal anesthesia for cesarean delivery. *Anesth Analg*. 2011 Jun;112(6):1432–7.
85. Humphreys J, Johnston JH, Richardson JC. Skin necrosis following intravenous noradrenaline. *Br Med J*. 1955 Nov 19;2(4950):1250–2.

86. Loubani OM, Green RS. A systematic review of extravasation and local tissue injury from administration of vasopressors through peripheral intravenous catheters and central venous catheters. *J Crit Care.* 2015 Jun;30(3):653.e9-653.e17.
87. Arzola C, Wieczorek PM. Efficacy of low-dose bupivacaine in spinal anaesthesia for caesarean delivery: systematic review and meta-analysis. *Br J Anaesth.* 2011 Sep;107(3):308–18.

