

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

115761

**SEZARYEN OPERASYONLARINDA POSTOPERATİF
EPİDURAL TEK DOZ MORFİN VE NEOSTİGMİNİN
ANALJEZİK ETKİLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

**T.C. YÖZNEKÖĞRETTİM KURULU
DOKÜMANTASYON MERKEZİ**

115761

UZMANLIK TEZİ
Dr. METİN ALKAN

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. KADİR KAYA

ANKARA - 2002

İÇİNDEKİLER

I. GİRİŞ.....	1
II. GENEL BİLGİLER.....	3
1. Sezaryen Opreasyonlarında Anestezi.....	3
2. Sezaryen Operasyonlarında Rejyonel Anestezi.....	5
3. Obstetrik Hastalarda Postoperatif Analjezi.....	10
4. Sezaryen Operasyonlarında Postoperatif Epidural Analjezi.....	12
5. Hasta Kontrollü Analjezi.....	15
6. Kullanılan İlaçlar	
a) Bupivakain.....	18
b) Morfin.....	20
c) Neostigmin.....	22
III. GEREÇ VEYÖNTEM.....	26
IV. BULGULAR.....	31
V. TARTIŞMA.....	47
VI. ÖZET.....	57
VII. KAYNAKLAR.....	58

GİRİŞ

Sezaryen operasyonları her geçen gün daha popüler olmakta ancak f t sa sağladığı avantajların yanında majör bir cerrahi işlem olarak anneye ek bir risk ve postoperatif komplikasyonlarla karşılaşma talihsizliğini yüklemektedir. Anestezi uygulamasının seğiminde; gebenin arzusuna, obstetrik gereksinimlere, operasyonun aciliyetine ve obstetrisyen ile anestezi uzmanının kararlarına bağlı kalınmaktadır.

Günümüzde sezaryen operasyonlarında reijyonel anestezi ve özellikle de epidural anestezi, anesteziistler, obstetri uzmanları ve hastalar tarafından gittikçe daha fazla benimsenmektedir. Böylece genel anestezinin potansiyel risklerinden kaçınmanın yanında annenin postoperatif dönemdeki analjezi gereksinimi de epidural kateterden karşılanabilmektedir.

Geleneksel olarak postoperatif epidural analjezide opioidler bolus, sürekli infüzyon veya Hasta Kontrollü Analjezi (HKA) yöntemiyle başarıyla kullanılmaktadır (5,47,119). Tek doz olarak verilen epidural morfin uzun süreli analjezi sağlarken, önemli ölçüde de istenmeyen yan etkilere neden olmaktadır (25,36,119). Özellikle intratekal ve epidural yoldan verilen opioidlere bağlı geç solunum depresyonu gibi yan etkiler, araştırmaları nonopioid analjezikler üzerinde yoğunlaştırmıştır (66,84). Yapılan  alışmalar sonucunda asetilkolin ve 25 nörotransmitterin spinal kordta ağrı modülasyonunda rol aldıkları belirlenmiştir (31,66). Bu araştırmalar sonucunda; intratekal neostigminin hayvan ve insan çalışmalarında tehlikeli yan etkiler oluşturmaksızın analjezi oluşturduğu belirlenmiştir (51,81). Intratekal analjezik etkisi çeşitli klinik çalışmalarda gösterilen neostigmin, son yıllarda epidural aralığa da

verilerek analjezik etkisi gösterilmiş olup, halen epidural kullanımı ile ilgili az sayıda çalışma mevcuttur (63,68,69,82).

Bu tez çalışmasında, epidural anestezi altında sezaryen oprasyonu geçiren olgularda; epidural aralığa postoperatif dönemde verilen tek doz neostigmin veya morfinin analjezik etki ve oluşabilecek yan etkileri ile % 0.125 konsantrasyonunda bupivakain solüsyonu içeren epidural HKA cihazı vasıtasıyla da postoperatif analjezi gereksinimini belirlemeyi amaçladık.



GENEL BİLGİLER

Sezaryen Operasyonlarında Anestezi

Gebelik ve eylemin yaptığı fizyolojik, bazen de patolojik değişiklikler, ilaçlara yanıtta değişiklikler, girişimlerin çoğunun acil nitelikte oluşu, hastanın anestezi için hazırlanmamış olması, midenin dolu olabilmesi, psikolojik durum, santral sinir sistemi (SSS) depresyonu veya sempatik blokaj etkisi ile uterus tonusunun değişmesi, aortokaval bası ve ayrıca bütün ilaçların fötusta direkt veya dolaylı etkisinin söz konusu olabilmesi, annenin kardiyorespiratuar ve metabolik durumundaki değişikliklerin fötüsa yansımaları, intrauterin resüsitasyonun olanaksızlığı obstetrik anesteziyi özellikli kılmaktadır (60).

Sezaryen ile doğumlar, vajinal doğumlardan daha fazla maternal risk taşımaktadır. Neonatal morbidite ve mortalite oranları genelde düşük olmasına rağmen, fatal maternal komplikasyon insidansı sezaryen ile doğumlarda artmıştır (39). Birçok faktör rol almasına rağmen Gibb (39) mortalitenin artmasının, hastanın hazırlanmasında olan eksikliğe ve strese bağlamakta, iletişimin önemini ve maternal fizyoloji ile patofizyolojik durumun önemini vurgulamaktadır.

Anestezi seçimi; cerrahi endikasyona, operasyonun aciliyetine, maternal-fötal durum ve anesteziistin tecrübesine bağlıdır. Anestezi tekniğinden bağımsız olarak hastada havayolunun sağlanması esastır. Havayolundan kaynaklanan komplikasyonlar en yaygın görülen annenin ölüm nedenleridir ki bunlar; hipoksi, zor trakeal entübasyon, maske ventilasyonun imkansız olması ve mide içeriği aspirasyonudur. Amerika Birleşik Devletleri'nde retrospektif yapılan bir çalışmada mortalite riskinin genel anestezide rejyonel

anesteziye oranla çok daha fazla olduğu görülmüştür (48). Hamilelikte meme boyutunun artması ve kilo alınması, hava yolu sağlamaya çalışırken başın ve boynun manipülasyonunu ve entübasyonu zorlaştırmaktadır. Kapiller genişleme de hava yolu ödemeine katkıda bulunarak hava yolu hasarına ve kanamaya yol açıp entübasyon girişimlerini komplike etmektedir. Gebelerde fonksiyonel rezidüel kapasitenin azalması (% 20) ve O₂ tüketiminin artmasından dolayı apne sırasında hızla hipoksi gelişir. Gebelerde arteriyel parsiyel O₂ basıncı düşüşü 3 kat daha hızlıdır (28).

Özellikle zor entübasyon sonrası gastrik içeriğin aspirasyon riski artmaktadır. Teorik olarak gebeliğin indüklediği hormonal değişiklikler; alt özofagus sfinkter tonusunu azaltmakta, uterusun büyümesi midenin yer değiştirmesini sağlayarak gastroözofageal reflüye neden olmaktadır. Amerikan Anesteziyoloji Derneği gebe hastalarda gebe olmayan hastalara göre aspirasyon riskinde 4 kat artış olduğunu belirtmiştir (17).

Pulmoner aspirasyonu önlemede ilk yol, her gebenin risk altında olduğunu düşünmektir. Bu nedenle hangi anestezi tekniği uygulanırsa uygulansın profilakside; anestezi indüksiyonundan önce 30 dk içinde verilen sodyum sitrat gastrik pH'yı 5-6 dk içinde artırmakta ve etkisi 75 dk sürmektedir. İntravenöz H₂ reseptör blokörleri de gastrik pH'yı artırmaktadır, ancak en az bir saat önceden verilmelidirler. Ayrıca metoklopramid verilmesi de mide boşalmasını hızlandırarak, trakeal entübasyonun emniyetli olmasını sağlamaktadır (28,88).

Sezaryen ile doğumda genel ve rejyonel anestezi (spinal, epidural ve kombine spino-epidural) teknikleri uygulanabilmektedir (88).

Sezaryen Operasyonlarında Rejyonel Anestezi

Gebeler için rejyonel anestezi önemli avantajlar sunmaktadır; anne, çocuk doğarken uyanık olmakta, havayolu manipülasyonundan kaçınılmış olunmakta ve fötusun ilaca maruziyetinin minimize edilmesi sağlanmaktadır (28). Potansiyel dezavantajları ise; düşük yada yüksek blok seviyesi, yetersiz analjezi halinde intraoperatif genel anestezi verilmek zorunda kalınması, lokal anestezi toksisitesi ve çok nadir olmasına rağmen kalıcı nörolojik sekellerdir. Kesin kontrendikasyonları; ciddi koagülopati, girişimin yapılacağı yerde enfeksiyon, hastanın işlemi reddetmesidir. Göreceli kontrendikasyonları ise; ciddi hipovolemi, aktif kanama, sepsis ve fetal distres varlığında yeterli zaman olmamasıdır (28).

Abdominal cerrahilerde peritoneal traksiyon ve mesane manipülasyonundan dolayı, T₄'den S₅'e kadar duyuşal blok mutlaka bilateral sağlanmalıdır. Düşük seviyeler ağrı, bulantı-kusma, anne ve obstetrisyen için tatmin edici olmayan sonuçlar doğurabilmektedir (40).

Fötusun kalp atımları; rejyonel anestezi indüksiyonu yaparken abdominal hazırlıklar başlayana kadar periyodik olarak mutlak oskülte edilmelidir. Oksijen, yüz maskesi ile ya da nazal olarak verilmeli ve infant doğana kadar uterusun sola yer değişimi sağlanmalıdır. Maternal hipotansiyona karşı efedrin mutlaka hazır bulundurulmalıdır. Rejyonel anestezide hipotansiyon önemli bir problemdir. Supin pozisyonda gebe uterus vena kava inferior'a bası yaparak, venöz dönüşü azaltır. Bu durum sempatik blok nedeniyle yeterince kompanse edilemeyebilir. Uterus kan akımı ortalama arter basıncındaki azalma ile orantılı azalır. Hastanın sağ kalçası altına bir rulo koyarak yada operasyon masasına 15° sola eğim verilip uterusun sola yer değiştirmesi sağlanarak basıdan korunulur. Uterusun sola doğru yer değişikliği ve iv sıvı yüklemesine rağmen hastaların önemli bir kısmında hipotansiyon

görlür. Kısa süreli hipotansiyon sağılıklı fötus tarafından tolere edilebilirken, uzamış (>2 dk) ciddi hipotansiyon fötal asidoza yol açarak düşük APGAR skoruna neden olabilmektedir (28).

Cerrahi esnasında fötal monitörizasyon yapılamadığından dolayı vasopressör tedavisi zorunlu olmaktadır. Efedrin en sık tercih edilen ajandır; uterusu da korumasının yanında maternal kan basıncını yükseltir. Tavsiye edilen uygulama şekli hipotansiyon gelişir gelişmez iv verilmesi önerilmektedir (26). Saf α agonist fenilefrin maternal kan basıncını düzeltmesine rağmen teorik olarak direk vazokstriksiyondan dolayı uterin kan akımında azalmaya yol açabilir. Fakat sezaryen sekiyolarda, epidural ve spinal anestezi sırasındaki maternal hipotansiyon tedavisi sırasında kullanılan fenilefrinin klinik çalışmalarda yan etkisi görülmemiştir (79).

Yapılan çalışmalarda hipotansiyonun tedavisinden çok önlenmesinin daha iyi fötal biyokimya ve neonatal klinik sağladığı, eğer hipotansiyon oluşursa ne kadar hızlı düzeltilirse fötusun o kadar iyi olacağı bildirilmiştir (8,72).

Üşüme-titreme diğeri sık görülen bir yan etkidir. İlk iv sıvı infüzyonu, intratekal opioid ya da kord klemplendikten sonra düşük doz iv meperidin verilmesi ile önlenemediği gösterilmiştir (28). Sezaryen operasyonlarının % 50'sinde annede intraoperatif dönemde bulantı ve kusma oluşabilmektedir. Maternal hipotansiyondan kaçınılırsa bu oran % 15'lere kadar düşebilmektedir. Peritoneal traksiyonun indüklediği vagal cevap da bulantı-kusmaya neden olabilmektedir. Küçük dozlarda droperidol (0.25-0.625 mg) yada metoklopramid (5-10 mg) iv verilmesi bu insidansı düşürmektedir (28).

Epidural Anestezi

Epidural anestezi spinal anesteziye oranla daha zor ve daha zaman harcanması gereken bir tekniktir. Anestezinin başlangıcını ve derinliğini kontrol edebilme, tekrarlayan dozlarla analjezi-anestezi sağlama ve daha az hipotansiyon gibi avantajları yanında; yetersiz blok, uygulamada daha uzun zaman gerektirmesi ve yüksek dozlarda lokal anestezik kullanma gibi dezavantajları da mevcuttur. İşleme başlamadan geniş iv kateter konulduktan sonra kristalloid solüsyon infüzyonu yapılmalıdır. Hasta lateral dekübit yada oturur pozisyona alınmalıdır. İşlem yapılacak alan steril şekilde temizlenip cilt-ciltaltı lokal infiltrasyonundan sonra epidural iğne (16 yada 18 Gauge) genelde L₂₋₃ veya L₃₋₄ aralığına yerleştirilir. Epidural mesafe sıklıkla direnç kaybı tekniği kullanılarak hava ya da salinle tanımlanıp epidural alanda 2-6 (~ 3) cm içerde olacak şekilde kateter yerleştirilir. Kateterin mesafesi; hastanın boyuna, yerleşimin kolay olmasına ve kullanılması düşünülen zamana göre ayarlanır. Kateter yerleştirilirken parestezi sık görülen bir bulgudur. Fakat bu geçici olmalıdır. Parestezi devam ederse iğne ve kateter mutlaka geri çekilmelidir (28,96).

Pasif olarak ya da aspirasyonla kan ya da serebrosopinal sıvı gelişi görülmediyse kateter testine başlanabilir. İlk olarak spinal test dozu için 2-3 mL lokal anestezik, genelde % 2'lik lidokain kateterden verilir. Eğer 5 dk sonra sensoryal ve motor blok gelişmezse iv test dozu için 5 mL % 2'lik lidokain verilip sistemik semptomların (kulak çınlaması, ağızda metalik tat, sinirlilik ve tedirginlik hali gibi) sorgulaması yapılır. İntravenöz test dozu için bupivakain kullanmaktan kaçınılmalıdır. Klorprokain (% 2) iv test için % 2'lik lidokaine alternatif olabilir. Alternatif olarak spinal ve iv test dozu için % 1.5-2'lik lidokain 3 mL+15 µg epinefrin verilebilir. Bir dakika içinde maternal kalp hızı artmazsa (15 atımın üzerinde) ve

5 dk içinde blok gelişmezse rutin doz verilebilir. Epinefrinin 15 µg iv verilmesi bile uterin kan akımını azaltabileceği unutulmamalıdır (28,96).

Tablo I: Sezaryen operasyonlarında sık kullanılan lokal anesteziklerin dozları (28,88).

<u>Lokal anestezi</u>	<u>Doz (mL)</u>	<u>Süre (dk)</u>
2-Klorprokain % 3	20-40	40-50
Lidokain % 2 (1/300.000 Epinefrin ve HCO ₃ 1mg/10 mL)	20-30	75-90
Bupivakain % 0.5	20-25	90-120
Ropivakain % 0.75	20-30	90-120

Özellikle acil vakalarda ve fetal stres varlığında 2-klorprokainin (% 3) sezaryen doğumlar için mükemmel bir ilaç olduğu vurgulanmaktadır. Hızlı sensoryal ve motor blok sağlamanın yanında, hızla maternal-fetal plasma kolinesteraz tarafından hidrolize edilmesi önemli bir avantajdır ve dolayısıyla maternal ve fetal toksisite oranının da azalması sağlanmaktadır (28).

Büyük miktarlarda lokal anesteziklerin yanlışlıkla iv verilmesi santral sinir sistemi toksisitesine neden olmaktadır. Bu yüzden hastalar toksisite semptomları açısından dikkatli şekilde gözlenmelidir. Epiduralden lokal anestezikler 5'er mL'lik volümlerle verilmeli ve her enjeksiyondan önce mutlak aspirasyon testi yapıp 1 dk beklendikten sonra takip eden dozlar yapılmalıdır (28).

Gebeliğin son döneminde artan uterus boyutu vena kava inferiora bası yapmakta ve periferik venöz dönüşü azaltabilmektedir. Ekstradural venlerde ortaya çıkan distansiyon hem subaraknoid, hem de ekstradural volümü azaltır (41,49). Serebrospinal sıvıda artan

progesteron konsantrasyonu ile lokal anesteziye sinir sisteminin duyarlılığı da artmaktadır. Bu nedenle verilecek lokal anestezi volümlerine dikkat edilmelidir (49,50).

Epidural anestezide lidokain, 2-klorprokaine göre daha yavaş başlangıç (15 dk) ve daha uzun etki süresine sahiptir. Yüksek dozlarda epidural alandan belirgin emilimi olduğundan rutin verim sırasında toksik dozlara ulaşılabilir. Bu nedenle lidokaine 1/200.000-1/400.000'lük konsantrasyonda epinefrin eklenmesi faydalıdır. Epinefrin hem lidokainin vasküler absorpsiyonunu azaltmakta hemde bloğun kalitesini artırıp etki süresini uzatmaktadır. Böylece lidokainin maternal-fötal plazma seviyelerinin düşmesi sağlanmaktadır. Eklenen epinefrin konsantrasyonunun (1/200.000, 1/400.000) önemli olmadığı, bütün konsantrasyonların sensoryal blok kalitesini eşit oranda artırdığı gösterilmiştir (11).

Bupivakain en yavaş etki başlangıcı olan fakat en uzun süreli sensoryal blok sağlayan ajandır. Etkisinin uzun olması, duyuşal liflerde motor liflere göre daha belirgin, seçici etki yapması ve analjezi kalitesinin yüksek olması nedeniyle obstetrik epidural anestezide en çok tercih edilen lokal anestezi olmuştur (28).

Sezaryen operasyonlarında yapılan çalışmalarda epidural % 0.5 bupivakainin, % 0.5 ropivakaine eşdeğer olduğu ileri sürülmüştür (42). Writer ve ark. (115) sezaryen operasyonlarında % 0.75 ropivakainin % 0.5 bupivakainden daha efektif blok oluşturduğunu gözlemlemişlerdir.

Epidural bupivakain ile lidokain ve klorprokainin karşılaştırıldığı bir çalışmada; her üç ilacın da maternal hipotansiyon, uterus aktivitesi, fetal kalp hızı, yenidoğan asit baz durumu ve sinirsel davranış skoruna (neuro-behavioral scale) etkileri yönünden anlamlı fark tespit edilememiştir (1).

Sezaryen operasyonlarında epidural % 0.5 bupivakain ve % 0.5 levobupivakainin karşılaştırıldığı bir çalışmada duyuşal blok seviyesi, motor blok ve anestezi kalitesi açısından her iki ilaç arasında farklılık tespit edilmemiş ve aynı etkinlikte anestezi sağlandığı belirtilmiştir (4).

Obstetrik Hastalarda Postoperatif Analjezi

Uluslararası Ağrı Araştırmaları Derneğı (IASP) tarafından yapılan tanımlamaya göre ağrı; vücudun herhangi bir yerinden başlayan, organik bir nedene bağı olan yada olmayan, kişinin geçmişteki deneyimleri ile ilgili, sensoryal, emosyonel, hoş olmayan bir duyuşdur (33).

Postoperatif ağrı ise cerrahi travma ile başlayan, giderek azalan ve doku iyileşmesi ile sonuçlanan akut bir ağrıdır. Bu dönemde artan sempatoadrenerjik aktiviteye bağı olarak organizmada birçok sistemde (kardiyovasküler, solunum, endokrin ve gastrointestinal sistem) değışiklikler oluşturarak çeşitli komplikasyonlara yol açar. Bunun da morbidite ve mortaliteyi artırdığı bilinmektedir. Sezaryen operasyonu sonrası ağrı tedavisi ile ilgili çok sayıda olgu sunumu, klinik çalışma ve kitaplar yazılmıştır. Bu bize obstetrik popülasyonda akut ağrı modelini test etme ve ağrı tedavisini karşılaştırma imkanı vermiştir. Sezaryen operasyonu sonrası ağrı iki komponentten oluşmaktadır; keskin, sabit, hareketle, derin nefes almakla daha da artan insizyonel ağrı ve daha az lokalize edilen, episodik, kıvrınma tarzında uterus kontraksiyon ağrısı. Bu iki ağrı tipinde ayırım yapılması, ağrının tedavisi için önemlidir (32).

Sezaryanla doğum yapan hastalar postoperatif ağrıyı tedavi eden anesteziyologlara karşı müdahaleci davranış gösterirler. Diğer postoperatif hastalardan farklı olarak bu hastalar erken olarak yürümek ve bebekleriyle ilgilenmeye motive olduklarından, zihinsel olarak açık, enerjik ve minimal yan etkilere maruz kalmak istemektedirler. Ayrıca anne sütü ile beslenme,

hem anne sütüne minimal olarak geçen hemde yenidoğanda çok az etkileri olan analjezik ajanların seçimini gerektirir. Çoğu zaman intravenöz kateterler, infüzyon pompaları ve epidural kateterler de bebekleriyle ilgilenmek ve hastaneden biran önce ayrılmak isteyen annelerin memnuniyetini azaltabilmektedir (46).

Opioidlerin intramüsküler enjeksiyonunda ilaç absorpsiyonu çok değişkendir ve plazma konsantrasyonlarını tahmin etmek çok zordur. Belirtilen frekansta uygulanmasına rağmen gecikme söz konusu olabilmekte ve ilk dozun etkisine bakılmaksızın rutin dozlar verilmektedir. Bu nedenle yetersiz doz söz konusu olabilmekte ve ağrı tedavisi başarısızlıkla sonuçlanabilmektedir. Bu metod daha efektif diğer yöntemlerin olduğu birçok merkezde terkedilmiştir (84).

Postoperatif ağrı tedavisinde iv HKA yaklaşık on yıldan beri kullanılmaktadır. Uygunsuz ilaç dozlaması ve uygulamasını engellediği, hastanın kendi konforunu sağlayacak dozu titre etmesine izin verdiği ve aşırı ilaç kullanımını engellediği için im opioidlere göre tercih edilen metod olmuştur (29). Her ne kadar etkili olsa da uygulama sırasında bulantı-kusma, hastanın reddetmesi, yanlış proglamlama, hastanın kendi kendine narkotik almasının verdiği anksiyete, sedasyon ve solunum depresyonu gibi olumsuz yanları da mevcuttur. Bu nedenle hasta ve hemşire eğitimi ve yan etkiler göz önüne alınıp uygun ilaç seçimi şarttır (112).

Morfin, meperidin ve fentanilin iv HKA'da; ağrı skoru, hasta tatmini, bulantı-kusma ve sedasyon konusunda herhangi fark olmaksızın yeterli analjezi sağladığı gösterilmiştir (54,101). Doz şemasında fazla oynama gerektiğinden fentanil, morfin ve meperidinden daha az oranda tercih edilmektedir (54). Meperidinin SSS stimülasyonu ve anne sütüyle beslenen neonatallerde depresyon yapıcı etkisi nedeniyle, sezaryanla doğum sonrası iv HKA da morfin daha sıklıkla tercih edilmektedir (114). İntravenöz HKA sezaryen ile doğum sonrası hemen

başlatılan ikinci bir rejimle; genel olarak kontrendike olmadığı hallerde rektal süpozotuar dozu takiben oral nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlarla (NSAİ) veya oral parasetamolle kombine edilmesi önerilmektedir (84).

Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar da postoperatif sezaryan analjezisinde tek başına başarıyla kullanılmaktadır (13) ve opioidlerle birlikte kullanıldıklarında hem opioidlerin analjezik etkilerini güçlendirdikleri hem de opioid tüketimini azalttıkları gösterilmiştir (89,104). Spinal ya da epidural verilen morfine, sistemik (im yada rektal) NSAİ eklenmesi sonucunda herbir ilacın ayrı ayrı kullanılmasından daha iyi ağrı kontrolü sağlandığı, özellikle uterus kontraksiyon ağrısı ve hareketle oluşan ağrının kontrolünde etkili olduğu gösterilmiştir (15,105). Ayrıca NSAİ'nin antiinflamatuvar ve antipiretik etkileri önemli bir avantaj oluşturmaya karşın, gastrik irritasyon, renal etkileri ve kanama diatezine neden olmaları dezavantaj oluşturmaktadır (103).

Parasetamol postoperatif ağrı tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Düzenli olarak parasetamol uygulaması ile kombine edildiğinde, opioid analjezik kullanımının % 30 oranında azaldığı rapor edilmiş ve nonsteroid anti inflamatuvar ilaçlarla kombine edildiğinde ek analjezik etkisi gösterilmiştir (78).

Sezaryen Operasyonlarında Postoperatif Epidural Analjezi

Postoperatif analjezide epidural analjezinin kullanımı, omuriliğin dorsal boynuzunda opioid reseptörlerinin keşfinden sonraki epidural opioidlerin kullanımıyla bir devrim yaratmıştır. En az yan etkileriyle uzun süreli ve yoğun analjezi sağlamayı garantileyen epidural opioidlerin kullanımı önceleri çok tutulmasına rağmen, bunların postoperatif ağrı kontrolündeki yeri konusunda halen ciddi tartışmalar mevcuttur (111).

Opioidler; postoperatif analjezide yaygın olarak kullanılırken, sezaryen ile doğum sonrası gözle görülür sınırlamaları mevcuttur. Doza bağımlı sedasyon, bulantı-kusma, solunum depresyonu, konstipasyon, üriner retansiyon ve kaşıntı gibi yan etkiler anne konforunu ve memnuniyetini azaltmaktadır (18).

Postoperatif dönemde epidural uygulanan morfin uzun süreli analjezi sağlamaktadır. Etkisinin geç bitmesinden dolayı genelde morfin ayılma odasında yapıldıktan sonra kateter çıkartılmaktadır. Lokal anesteziklerle birlikte kullanılabilir. Sadece 2-klorprokainin opioidlerin analjezik etkilerini engellediği ileri sürülmüştür (14,30). Birçok çalışmada epidural morfinin en ciddi yan etkisinin; bolus verildikten 6-12 saat sonra gelişebilen geç solunum depresyonu olduğu ve solunum depresyonunun, morfinin serebrospinal sıvı içinde sefalik olarak yayılmasından kaynaklandığı bildirilmiştir (18,95). Progesteronun solunum merkezi üzerine olan etkisinden dolayı, hamile ve postpartum hastaların solunum depresyonuna daha az yatkın olduğu düşünülmekte ve ilk 18-24 saatte eğitilmiş bir hemşire tarafından saatlik solunum hızı takibi bu hastaların solunum monitörizasyonu için yeterli ve güvenli bir metod olarak kabul edilmektedir (2,18,36). Naloksan hasta başında mutlak bulundurulmalı ve uygulanması hemşirelere öğretilmelidir. Belirgin obezitesi olan ve yüksek dozda epidural morfine ek olarak parenteral narkotik alan hastalar daha fazla risk altındadırlar. Bu hastalar daha yakından takip edilmelidirler (36).

Epidural morfinin indüklediği kaşıntı obstetrik popülasyonda yaygındır (~ % 80). Hastaların ~ % 40'ı ise ciddi kaşıntıdan dolayı tedaviye ihtiyaç duymaktadır. Kaşıntının nedeni bilinmemekle birlikte naloksan ile revers edilebildiği için opioid reseptörleri ile ilişkili olabileceği ileri sürülmüştür (32). Ayrıca opioidlerin sefal yayılımı sonucu medullada süperfisyal yerleşmiş olan trigeminal nükleusa ulaşmaları sonucu ortaya çıktığı söylenmekte

ve hayvan çalışmalarında medullada yerleşmiş olan bir kaşıntı merkezinin olduğu belirtilmektedir (84).

Kaşıntı $5-10 \mu\text{g kg}^{-1}\text{saat}^{-1}$ naloksan ile önlenebilmekte, fakat naloksan tedavisi alan hastalarda analjezi kalitesi ve süresi azalmaktadır (32). Nalbufinin $5-10 \text{ mg iv}$ verilmesi kaşıntıyı, analjezi kalitesini etkilemeden önleyebilmektedir (32). Butarfenol ve difenhidraminin de yapılan çalışmalarda kaşıntıyı önlediği gösterilmiştir (27,71). Ayrıca serotonin reseptör antagonisti olan ondansetronun, opioidlerin intratekal-epidural kullanımına bağlı gelişen kaşıntı ve bulantı-kusmaya karşı etkili olduğu klinik çalışmalarla belirlenmiştir (3,6).

Nöroaksiyel opioid uygulamasından sonra bulantı-kusma insidansının en az % 30'lara ulaştığı ve bu oranın parenteral opioid kullanan kadınlarla aynı oranda olduğu bildirilmiştir (18). Epidural morfin sonrası görülen bulantı, prometazin , droperidol, metoklopramid iv ya da transdermal skopolamin ile de tedavi edilebilmektedir (74).

Üriner retansiyon intratekal ve epidural opioid sonrası bir problem olarak ortaya çıksa da, sezaryen ile doğum sonrası hastalarda sıklıkla üriner kateter olduğu için problem yaratmamaktadır (84).

Fentanil epidural analjezide kullanılmakta ($50-100 \mu\text{g}$) ve yaklaşık 1-4 saat kadar analjezi sağlamaktadır. Morfine benzemeyen fentanilin yağda yüksek çözünürlüğü mevcuttur. Bu nedenle etkisi hızlı ($<20 \text{ dk}$) başlamakta ve kısa sürmektedir. Cerrahiden sonraki ilk saatlerde ayılma odasında ağrıyı gidermede uygun bir ajandır. Sınırlı etkisinden dolayı devamlı infüzyon ya da aralıklı bolus şeklinde uygulanmaktadır. Postoperatif HKA şeklinde iv ya da epidural uygulanması arasında fark olmadığı bildirilmiştir (32). Sezaryen operasyonu sonrası epidural $100 \mu\text{g}$ fentanil ile de solunum depresyonu bildirilmiştir (9).

Sezaryen operasyonu sonrası postoperatif epidural analjezide sufentanil 30-60 µg uygulanabilmektedir (22,76,99,100). Rosen ve ark. (100) 30 µg epidural sufentanil ile analjezi başlama süresini 15 dk ve analjezi süresini yaklaşık 4 saat olarak bulmuşlardır. Epidural; 20 µg sufentanil, 100 µg fentanile eşdeğer sayılmıştır (76). Fakat sezaryen operasyonu sonrası postoperatif analjezide 50 µg epidural sufentantilin yüksek oranda somnolans, bulantı ve kaşıntı yaptığı gösterilmiştir (22. 76).

Lokal anesteziklerin tek başlarına kullanılması, istenmeyen motor blok ve hipotansiyon gibi etkilerinden dolayı rutin postoperatif epidural analjezide kullanımları önerilmemektedir. Opioid ve lokal anestezik kombinasyonu uygun bir seçenek olarak uygulanabilmektedir (32).

Hasta Kontrollü Analjezi

Hasta kontrollü analjezi: hastanın daha önce hekim tarafından programlanan tedavi çerçevesi içinde kalmak koşulu ile, ağrısı olduğunda kendi kendine ilacı uygulayabilme olanağı veren, daha az toplam ilaç dozu ile daha etkin analjezi sağlama yöntemidir.

Hasta kontrollü analjezi, 1948' de Keele'nin ağrı tedavisini bir program çerçevesinde uygulaması, 1963' de Roe'nun küçük doz opioidlerle etkin analjezi sağlaması ve 1965' de Sechzer'in hastayı kendi ağrı tedavisinde ilaç dozu-zamanı ayarlamasında söz sahibi kılması ile şekillenmiştir. 1980'li yıllarda bilgisayar teknolojisindeki çok hızlı gelişmeler, HKA cihazlarında da kullanıldığı için, teknolojiye paralel olarak ağrı tedavisinde de çok hızlı ilerlemeler olmuştur. Bu tür cihazlarda önemli sorun, yüksek doz ilaçların

istenmeden, yanlışlıkla verilmesidir. Bu sorunlar teknolojik gelişmeler sayesinde son yıllarda çözülmüştür (122).

Hasta Kontrollü Analjezi ile plazmada ilaç konsatrasyonundaki düzeyin sabit tutulması sağlanmakta, daha az dozda ilaçla, dolayısıyla daha az yan etkiye neden olarak, hastanın fiziksel aktivitesini kazanmasına da olanak verecek düzeyde analjezi sağlamada yardımcı olabilmektedir. Akut ağrı tedavisinde (postoperatif ağrı, posttravmatik ağrı, yanık ağrısı, doğum ağrısı), kronik inatçı ağrıların tedavisinde (kanser ağrısı) ve yoğun bakım hastalarında (analjezi ve sedasyon sağlamak için) yararlanılmaktadır (120).

Hasta Kontrollü Analjezide Kullanılan Tanımlar:

Hasta Kontrollü Analjezide kullanılan bazı ifadelerin anlamları şöyle açıklanabilir (120):

Doz: hastaya infüze edilen ilacın, miligram, mikrogram ve mililitre olarak miktarıdır.

Yükleme dozu (Loading dose); sistem çalışmaya başladığında hastanın ağrısını hızla azaltmak amacıyla verilen analjezik miktarıdır. Hastanın anesteziden uyanma sırasındaki şuur düzeyi cihazı etkin şekilde kullanmasını engellediğinden ilk analjeziyi sağlamak amacıyla, ilgili kişinin gözetiminde, iki veya üç eşit doza bölünen toplam yükleme dozu, hastanın verdiği yanıt değerlendirilerek, 6 ile 10 dakika aralıklarla yeterli analjezi sağlanana kadar hesaplanan küçük dozlar halinde verilir.

Bolus doz (Demand dose) ; analjezinin sürdürülmesinde hastanın yönetimine bırakılan HKA cihazlarının hastanın talebine uygun olarak verdiği dozun miktarıdır. Hasta gerek duyduğunda cihazın çalışmasını sağlayacak olan, elinin altındaki bir düğmeye basar, cihaz bu isteğe bir sinyal ile yanıt vererek daha önceden doktorun, verilmesine izin verdiği dozda ilaç miktarını hastaya verir. Bu uygulama şekli, hastada, ilacın uygulandığına dair psikolojik bir

rahatlama vermesi yanında sık uygulanan bu küçük dozlar kandaki analjezik düzeyinin sabit kalmasını sağlar.

Kilitli kalma süresi (Lockout time); HKA cihazının hastanın devam eden yeni isteklerine yanıt vermediği dönemdir. Bu süre, hastanın, daha önce almış olduğu dozun etkisi tam olarak ortaya çıkana kadar yeni bir doz almasını engelleyen, gerekli bir emniyet önlemidir. Doz aşımı riskini engeller.

Limitler; hastanın ağrısının nedeni göz önüne alınarak belirli sürelerde verilecek ortalama doz hesaplanır. Cihaz bu doza ulaştığında ilaç uygulamasını keserek uyarıda bulunur. Bu süre ilacın optimum etkisinin değerlendirilmesi ve HKA cihazlarında ilaç uygulamanın emniyetle yapılmasını denetlemekte yararlıdır. Dört yada bir saatlik limitler mevcuttur.

Bazal infüzyon; postoperatif ağrı tedavisinde seçilen bir diğer yöntem de, sabit hızda analjezik infüzyonunun önceden başlanarak hastanın kendisine geldiğinde rahat olabilmesi için, insizyon ve diğer ağrıların giderilmesini sağlamak amacıyla uygulanan analjezik infüzyonudur. Sabit hızda infüzyon yapılabilir, sabit hızda infüzyon + bolus uygulanabilir ya da hastanın bolus isteğine göre yeniden düzenlenen infüzyon dozunun uygulanması sağlanabilir.

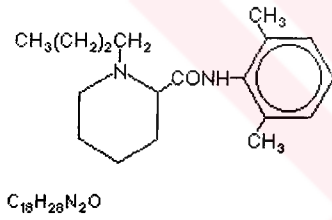
Hasta Kontrollü Analjezi; intravenöz, intramüsküler, rektal, subkutan, intratekal, nazal ve epidural yollardan uygulanabilmektedir. Epidural HKA uygulamasını ilk kez 1988'de Gambling ve ark. (38) bupivakain kullanarak yapmışlardır. Tekniğin güvenilir, emniyetli olduğunu ve aşırı sensoryal blok yapmadığını bildirmişlerdir.

Günümüzde epidural HKA araştırılan bir yöntemdir ve kullanımında çeşitli protokoller sunulmaktadır. Opioidler, lokal anestezikler veya her ikisinin kombinasyonu;

bolus doz veya bazal infüzyon ile birlikte bolus doz uygulamaları şeklinde çeşitli klinik çalışmalarda kullanılmıştır (7,34,37,75,102).

Bupivakain

Ekenstam tarafından 1957’de bulunmuş, sentetik, amid türü, ksilididinin piperokolik asit derivelerinden bir lokal anestezik olup, 1963 yılından beri klinikte kullanılmaktadır (23). Kimyasal yapısı Şekil 3 ’de görülmektedir.



Şekil 3: Bupivakainin kimyasal yapısı.

Klor tuzunun molekül ağırlığı 325 olup, baz formunun 288’dir. Epinefrin içeren solüsyonun pH’sı 3.5’tir. Plazma proteinlerine % 70-90 oranında bağlanır. Oldukça stabil olup otoklavda sterilize edilip tekrar kullanıma hazır olabilen bir bileşiktir (23).

Mepivakaine yapıcı benzeyen bir bileşiktir; ondan piperidin halkası üzerinde metil grubu yerine butil grubu içermesi ile ayrılır. Lokal anestezik etkinliği bakımından mepivakain ve lidokainden 4 kez, prokainden 8 kez daha potenttir. Etki süresi lidokain ve mepivakainden 2-3 kat ve tetrakainden % 20-25 daha uzundur (56). Maksimum tavsiye edilen dozu 200 mg’dır. Epinefrin kullanılıyorsa 250 mg’ın aşılması tavsiye edilmektedir. Bu dozlar 3-4 saatte bir tekrarlanabilir ancak 24 saat içinde maksimum doz 400 mg olarak tavsiye edilmektedir. Bupivakaine epinefrin eklenebilir, ancak epinefrin eklenmesi ilacın etki süresini

çok az uzatır ama pik kan seviyesini belirgin olarak düşürür ve sistemik toksisiteyi azaltmış olur (23).

Primer metabolize edildiği yer karaciğer olup, büyük kısmı N-dealkilasyona uğrar. Yaklaşık % 10'u 24 saat içinde değişmeden idrardan atılmaktadır. Plasentayı herhangi bir lokal anestezi gibi pasif diffüzyonla geçer, ancak bupivakainin en düşük placentaya diffüzyonuna sahip lokal anestezi olduğu rapor edilmiştir. Fötüsa herhangi bir etkisi rapor edilmemiştir. Nörotoksik ve methemoglobinemi yapıcı etkisi olmadığı bildirilmiştir (23,109). Mepivakain ile kimyasal olarak yakın ilişkili olsa da, lokal anestetik ve toksik özellikler açısından daha çok tetrakaine benzer. Plazmada $1 \mu\text{g ml}^{-1}$ üzerindeki konsantrasyonlarda, kardiyak debide % 20'lik düşüşe neden olur. Toksik plazma konsantrasyonu ise $4-5 \mu\text{g ml}^{-1}$ dir (23).

Bupivakain: değişik tip lokal anestezi uygulamaları için % 0.06-0.75 konsantrasyonlarda kullanılmaktadır. Etkisi 5-7 dk içinde başlar ve maksimum anestezi 15-25 dk'da elde edilir. Anestezi süresi blok tipine göre değişir. Epidural blok sonrası ortalama etki süresi 3,5-5 saat, sinir blokları için 5-6 saattir (23).

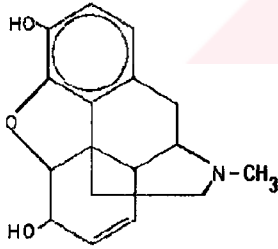
Bupivakain obstetrik hastalarda önemli avantajlara sahiptir; motor blok derecesi ile karşılaştırıldığında analjezi kalitesi daha yüksek ve etki süresi uzundur (10). Proteine bağlanma oranı yüksek olduğundan plasental geçişi düşüktür. Fötal-maternal plazma düzeyi oranı en düşük lokal anestezi olup (0.2-0.3), lidokainde ise bu oran 0.7'dir (116).

Bupivakainin % 0.75 konsantrasyonu, epidural obstetrik anesteziye bir dönem popülerite kazanmıştır. Ancak toksik reaksiyonlar ve tedavisi zor kardiyak arrest vakaları nedeniyle obstetride güvenilir olmadığı kabul edilmiş ve FDA tarafından 1983 yılında obstetrik anesteziye kullanılabilecek en yüksek konsantrasyonun % 0.5 olduğu bildirilmiştir (19,48).

Kardiyotoksisite bupivakainin en önemli dezavantajıdır ve hamilelerde nörotoksisiteden önce gelir. Yanlışlıkla iv enjeksiyon nedeniyle fatal toksik reaksiyonlar bildirilmiş ve bu nedenle total doz 10 saat için 300 mg, bolus tek dozun ise 150 mg ile sınırlanması tavsiye edilmiştir (40).

Bupivakainin kardiyotoksisite vakalarının çoğunun obstetrik hastalarda rapor edilmesinin nedeni açık değildir. Muhtemelen hamilelikte α_1 -asit glikoprotein düzeyinin azalması ile serbest fraksiyonun artması, bupivakainin obstetrik epidural bloklar için daha sık kullanılması veya dilate epidural venlerin kazaen ponksiyonunun daha kolay olabilmesi ile açıklanabilmektedir (10,40,116).

Morfin



Şekil 2: Morfinin kimyasal yapısı

Morfin opioid ilaçların prototipidir. Morfin sülfat ve hidroklorür tuzu şeklinde bulunur. Opium Poppy'den elde edilen bir alkaloid derivativesidir. Fizyolojik pH'da % 76 oranında iyonize bulunur ve tersiyer amin ile fenol halkası bulundurmasından dolayı suda çözünen bir opiyattır. Klinik uygulamalarda genellikle; akut ve kronik ağrılarda, cerrahi öncesi premedikasyon da, anjina veya miyokard enfarktüsünde ve akut sol kalp yetmezliği durumlarında kullanılır (35,57).

İntravenöz uygulamasını takiben hızla doku ve organlarda dağılır ve 10 dakika içinde % 96-98 oranında ilaç plazmadan temizlenir. Morfinin dağılım volümü geniştir, bu da yaygın doku alınımını göstermektedir. Hidrofilik olduğu için sekestrasyon muhtemelen kas dokusu gibi yağsız dokularda meydana gelmektedir. İntramüsküler enjeksiyonu takiben pik plazma konsantrasyonlarına 7.5-20. dakikalarda ulaşmakta ve i.v. uygulamaya oranla sc ve im uygulamada 15 dakikadan 3 saate kadar plazmada yüksek konsantrasyonda bulunmaktadır. Morfinin iv enjeksiyonunu takiben plazmadan hızla temizlenmesi sonucu oluşan plazma konsantrasyonları farmakolojik etkisi ile bağlantılı değildir. Hidrofilik olduğu için kan-beyin bariyeri geçişi yavaş olmaktadır. Beyin omurilik sıvısındaki (BOS) konsantrasyonu iv enjeksiyonu takiben 15-30. dakikalarda pik yapmaktadır. Hızlı ve yavaş salınımlı oral preparatları da mevcuttur. Oral alınan morfin yüksek oranda ilk geçiş metabolizmasına uğramakta ve uygulanan dozun % 30'u sistemik sirkülasyona ulaşmaktadır (35,57).

Morfin metabolizmasının ana yolu karaciğer ve az oranda böbreklerde glukuronidasyonudur. Bunun sonucunda morfin-3-glükuronat (M3G) ve morfin-6-glükuronat'a (M6G) dönüşür. Ana metaboliti olan M3G (% 70-80) inaktiftir. M6G belirgin analjezik etkiye sahiptir ve morfinin analjezik etkisiyle karışabilmektedir. M6G intraserebral uygulandığında morfinden 45 kat, sc uygulandığında 4 kat daha etkilidir (35).

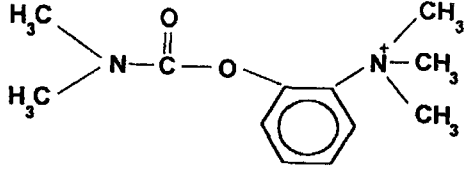
Morfinin yaklaşık % 5'i de demetilasyon sonucu metabolize olur. Metabolitleri esas olarak idrarla atılır, sadece % 7-10 oranında safrayla atılır. Az bir kısmı (% 10) böbreklerden değişmeden atılır. Morfin atılımı böbrek yetmezliğinden etkilenmez. Fakat aktif metaboliti olan M6G renal fonksiyonları azalan hastalarda birikebilir ve uzamış analjezi, sedasyon ve solunum depresyonu yapabilir. Bu nedenle renal yetmezlikli hastalarda morfin kullanımından kaçınılmalıdır. Glükuronidasyon karaciğer yetmezliğinde nadiren yetersiz kalır ve morfin

hepatik prekoma aşamasına kadar gayet iyi tolere edilir ve eliminasyon yarı ömrü 2-3.5 saat kadardır (35).

Morfinin epidural verilmesi sonucu medulla spinalisin dorsal boynuzundaki reseptörlere bağlanması ile segmental (selektif spinal) analjezi oluşturur. Hidrofilik olduğu için epidural yağ dokusu tarafından iyi absorbe edilemediğinden dolayı dural transferi etkindir. BOS'ta birikme özelliğine sahip olduğu için uzun süreli analjezi ve BOS içinde rostral yöne doğru yayılır. Konsantrasyon rostrale doğru artıkça analjezi giderek üst dermatomlara yayılır ve beyin sapına ulaşırsa solunum depresyonu görülebilir. Geç solunum depresyonu epidural verilen morfinin en korkulan yan etkisidir. Yaklaşık % 0.4 oranında görülür ve enjeksiyondan sonraki 6-12. saatte en belirgin olup 24. saate kadar sürebilir. Ayrıca epidural morfin verilmesi sonucu; özellikle burun ve yüz bölgesinde olmak üzere kaşıntı (% 50-80), bulantı-kusma, idrar retansiyonu, bağırsak hareketlerinde azalma gibi istenmeyen yan etkiler mevcuttur. Epidural olarak 3-5 mg verilen morfinin etki süresi değişken olmakla birlikte yaklaşık 12-18 saat analjezi sağlayabilmektedir. Spinal yoldan eşdeğer analjezik doz ise epidural dozun 1/10-1/20'sidir. İntratekal ve epidural morfin uygulamasından sonra analjezik etkinin başlaması için gereken süre, sırasıyla 15 ve 30 dk'dır (18,59,84,121).

Neostigmin

Suda çözünür bir kuaterner amin olan neostigminin, Briscoe tarafından 1936' da etkisinin teorik temeli belirtilmiş. Koppani tarafından 1942'de kürar antagonisti olarak kullanımı önerilmiştir. Kimyasal yapısı Şekil 4'de görüldüğü gibidir (24).



Şekil 4: Neostigminin kimyasal yapısı.

Kürar yada nondepolarizan blok yapan ajanlar için referans bir antagonist olan neostigminin iv ortalama dozu $\sim 50 \mu\text{g kg}^{-1}$ ($40-80 \mu\text{g kg}^{-1}$) olup etkisi 2-5 dk'da başlar ve 30-45 dk devam eder. Eliminasyon yarı ömrü 77 dk'dır ve bu süre böbrek yetmezliğinde uzamaktadır. Plazma klirens hızı $15-18 \text{ mL kg}^{-1}\text{saat}^{-1}$ olup % 50'den fazlası böbrek yoluyla, geri kalanı karaciğer ve biliyer sistem yoluyla ve az bir kısmı da plazmada hidrolize edilerek metabolize edilir. Kuaterner amonyum grubu içermesi nedeniyle, ağız yolundan alındığında, mide-barsak kanalından az absorbe edilir ve bu nedenle oral doz, parenteral dozun 15-30 katıdır. Kan-beyin bariyeri ve plasental geçişi yoktur (24,55).

Nondepolarizan kas gevşeticilerin antagonizması dışında, klinikte postoperatif paralitik ileus ve mesane atonisi (mekanik tıkanıklık yoksa) ve nörojenik (paralitik) mesane bozuklukları tedavisinde de kullanılmaktadır. Ayrıca myastenia gravisin rutin tedavisi, neostigmin ve piridostigmin gibi asetilkolinesterazı inhibe edip kavşakta, salıverilen asetilkolinin yıkılmasını yavaşlatan ve böylece oradaki nörotransmitter düzeyini artıran ilaçlarla yapılmaktadır (58).

İntravenöz verildiğinde muskarinik etki ile tükürük ve bronş salgılarında artma, pupilde daralma, bronkospazm, intestinal motilitede artma, mesanede kontraksiyon, kalpte iletim gecikmesine, bradikardi ve aritmiye neden olur. Bu istenmeyen yan etkiler atropin veya

glikopirrolat (1 mg neostigminiden önce 0.2 mg glikopirrolat veya 0.5 mg atropin) verilerek önlenabilir (24,62,80).

Son yıllarda spinal düzeyde analjezi sağlanmasında kolinerjik sistemin devreye sokulması ile ilgili deneysel ve gönüllülerde yapılan çalışmalarda intratekal neostigminin analjezi sağladığı gösterilmiştir (61). Faz I çalışmaları tamamlanan intratekal neostigminin spinal kordun dorsal boynuzunda substantia gelatinosa, lamina III ve V' de yer alan muskarinik kolinerjik reseptörler üzerinden endojen spinal nörotransmitter olan asetilkolin yıkımını engelleyerek analjezi oluşturduğu gösterilmiştir (52,70,117). Kolinerjik analjezi yollarına ilişkin çalışmalar halen devam etmekte olup, birden çok etki mekanizmasının geçerli olabileceği üzerinde durulmaktadır (90).

Rose ve ark. (97) koyunlarda yaptıkları çalışmada; intratekal neostigmine bupivakain eklenmesi, tek başına bupivakainle karşılaştırıldığında hipotansiyonun 5-15 dk geç başladığı ve şiddetinin % 18-37 daha düşük olduğunu bulmuşlardır. Farelerde yapılan bir çalışmada da spinal verilen bupivakainle oluşan hipotansiyon, aynı yoldan verilen neostigminle önlenebilmiştir (16). Neostigminin sempatik sinir sistemi üzerindeki etkisini test etmek için Pan ve ark. (85) tarafından sıçanlarda spinal kateter konularak anestezi sağlanmış, tek başına bupivakain splanik sempatik sinir aktivitesini % 65 azaltmasına rağmen, spinal verilen bupivakaine neostigmin eklenmesi, splanik sempatik sinir aktivitesinde önemli değişiklikler oluşturmamıştır.

İntratekal verilen neostigminin en önemli yan etkisinin bulantı-kusma oluşturması yanında, derin tendon reflexlerinde azalma, ekstremitelerde yorgunluk ve huzursuzluk gibi yan etkiler de saptanmış ve gözlenen motor etkilerin nörotoksositeye bağlı olmayıp, doğrudan motor nöron üzerine olan etkisinden kaynaklandığı gösterilmiştir (52,53,73). İntratekal neostigmine bağlı olarak görülen bulantı ve kusma, doza bağlı olup, küçük dozlardaki

intratekal neostigminin bulantıya neden olmadan analjezi sağladığı bildirilmiştir (52). Sezaryen ameliyatı geçiren hastalarda 100 µg intratekal neostigmin kullanımı ile ilgili çalışmalarda yüksek oranlarda bulantı ve kusma rapor edilmiştir (66,86).

Yapılan klinik çalışmalarda intratekal verilen neostigminin herhangi bir nörotoksisite kanıtı olabilecek histopatolojik değişikliğe neden olmadığı ve spinal kord kan akımını etkilemediği bildirilmiştir (44,51,52,117).

Günümüzdeki bilgilere göre neostigminin spinal terapötik dozu 50-500 µg arasında değişmektedir (61). Spinal verilen 100 µg neostigminle yaklaşık 6 saat postoperatif analjezi sağlandığı bildirilmiştir (64). Sadece 10 µg intratekal neostigmin bile 10 saate kadar analjezi oluşturmuş ve sezaryen sonrası morfin tüketimini önemli derecede azaltmıştır (66). Postoperatif ağrı kontrolünde, intratekal neostigminin intratekal morfinle birlikte uygulanması analjezi süresini uzatmakta, kullanılan dozlarda önemli azalmalara olanak sağlamak ve yan etkileri önemli derecelerde azaltabilmektedir (21,70).

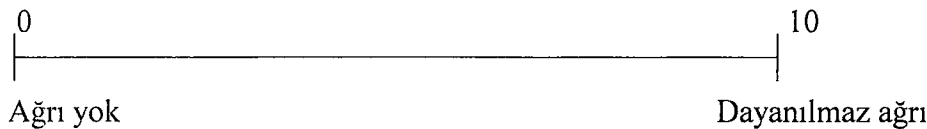
Neostigminin epidural kullanım dozu için literatürde yeterli veri bulunmamaktadır. Minör ortopedik girişimlerde epidural lidokaine eklenen 1 ve 4 µg kg⁻¹ neostigminin, doz bağımsız analjezik etki oluşturduğu gösterilmiştir (68). Abdominal histerektomi geçiren hastalarda, postoperatif epidural bupivakaine eklenen 5 µg kg⁻¹ neostigminin ek analjezik etkisi bulunamamış ancak 10 µg kg⁻¹ dozunda analjezi süresini uzattığı tespit edilmiştir (82).

GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışma, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı'nda, Fakülte Etik Kurulu onayı alındıktan sonra elektif sezaryen operasyonu geçirecek ASA I-II grubu 60 olguda gerçekleştirildi. Olgular bir gün öncesinden preoperatif vizitte görülüp muayene edildi, epidural anesteziye kesin veya göreceli kontrendikasyonu olmayanlar yapılacak işlem hakkında bilgilendirilerek, onayları alındı. Gece saat 24'ten sonra katı ve sıvı gıda almamaları sağlandı ve premedikasyonda hiçbir ilaç yapılmadı. Preterm gebeliği olan, kardiyak, solunumsal ve gastrointestinal sistem hastalığı olan olgular çalışma kapsamına alınmadı. Olgular, postoperatif dönemde epidural aralığa verilecek ilaca göre rastgele 20'şer kişilik (Kontrol, Morfin ve Neostigmin Grubu.) üç gruba ayrıldı.

Preoperatif vizitte olgulara, HKA ve postoperatif ağrılarını değerlendirmede kullanacakları Vizüel Analog Skala (VAS) hakkında bilgi verildi. VAS için kullanılan kart gösterilerek 0 noktasının hiç ağrı olmaması, 10'un ise dayanılmaz ağrıya karşılık geldiği belirtildi (Şekil 5). Ayrıca olgulara HKA cihazı (Abbott Pain Management Provider) hakkında bilgi verilerek, nasıl kullanacakları anlatıldı.

Şekil 5: VAS (Vizüel Analog Skala)



Operasyon odasının yanında bulunan indüksiyon odasında bütün olgulara işleme başlamadan önce tercihen sol el sırtındaki bir venden 20 G iv kanül yerleştirildi ve 10 mL.kg⁻¹

Ringer Laktat iv. 30 dk içinde verildi. Bu sıvı uygulamasından sonra operasyon masasına alınan olgular; elektrokardiogram, puls oksimetre, noninvaziv kan basıncı ölçeriyle monitörize edildi ve kalp atım hızı (KAH), ortalama arter basıncı (OAB), solunum sayısı (SS) belirlenerek protokole kaydedildi.

Epidural blok için tüm olgular oturur pozisyona alındı; steril eldiven giyildikten sonra ponksiyon bölgesi önce iyot solüsyonu ile dezenfekte edilip bir dakika beklendikten sonra da alkol ile tekrar temizlendi. Steril koşullarda girilecek intervertebral aralık belirlendi. Cilt-cilt altına 2 mL % 2 lidokain (Jetokain ampul, Adeka, Türkiye) infiltrasyonu yapıldıktan sonra; L₂₋₃ veya L₃₋₄ interspinöz aralıktan, 18 G Tuohy iğnesinin (Perifix®, Braun, Melsungen, Germany) arkasına yerleştirilmiş 3 mL serum fizyolojik çekilmiş 10 mL'lik enjektörle, direnç kaybı tekniği (loss of resistance) ile girilerek epidural aralık belirlendi. Negatif aspirasyon testiyle BOS veya kan gelmediği saptandıktan sonra; 20 G epidural kateter (Perifix®, Braun, Melsungen, Germany) epidural aralıkta 4-5 cm içeride olacak şekilde yerleştirildi. Beş mL'lik boş enjektörle kateterden negatif aspirasyon testi yapılarak kan (intravazal) veya BOS gelmediği (intratekal) tekrar doğrulanıp, kateterin giriş yerine steril spanç konarak, flasterle kateter tespit edildi.

Epidural kateter yerleştirme işleminden sonra olgular supin pozisyona getirildi ve operasyon masasına 15° sol yan eğim verilerek uterusun sol yana yer değişikliği sağlandı. Tüm olgulara yüz maskesiyle 4 L.dk⁻¹ gidecek şekilde oksijen verildi. Test dozu için; iki mL'lik adrenalini (25 µg) % 2 lidokaine (Jetokain ampul, Adeka) 3 mL adrenalini içermeyen % 2'lik lidokain ilave edilerek 5 mL'ye tamamlandı. Bu solüsyondan 3 mL'si (60 mg lidokain+15 µg adrenalini) test dozu olarak epidural kateterden verildi. Bu test dozunun enjeksiyonundan sonra 1-2 dk içinde kalp atım hızında % 20 artış görülmezse kateterin

intravazal olmadığı, 5 dk içinde de sensoryal ve motor blok oluşmamış ise intratekal aralıkta olmadığı kabul edildi. Lokal anestezi dozları için; olguların boyu ve 3 mL'lik test dozu da gözönüne alınarak 5'er mL'lik % 0.5 bupivakain (Marcain-% 0.5 enjektabl solüsyon, Eczacıbaşı, Türkiye) dozları fraksiyone verilerek ($1 \text{ mL} \cdot 5 \text{ sn}^{-1}$) toplam volüm 18 mL'ye tamamlandı. Epidural bloğun sensoryal üst seviyesi T_4 'e ulaşana değin 2 mL'lik fraksiyone bupivakain ek dozları epidural kateterden verilerek, protokole kaydedildi. Sensoryal blok seviyesi T_4 'e ulaşmadan cerrahi başlatılmadı. Epidural lokal anestezi enjeksiyonundan 30 dk sonra hala epidural blok sağlanamamış ise olgulara genel anestezi uygulanması ve çalışma grubundan çıkarılması öngörüldü.

Epidural kateterden total lokal anestezi dozunun enjeksiyonundan sonra 2., 4., 6., 8., 10., 15., 20., 30., 40., 50. ve 60. dk'lerde; KAH, OAB ve SS belirlendi. Epidural aralığa lokal anestezi enjeksiyonundan sonra; sensoryal bloğun T_4 'e ulaşma süresi, cilt insizyon zamanı (CİZ), uterus insizyonu zamanı (UİZ), kord klemplenme zamanı (KKZ) ve operasyon bitim zamanı kaydedildi. Bebeğin 1. ve 5. dk APGAR değerleri belirlendi. Maternal OAB'ndaki % 20'lik düşme hipotansiyon olarak kabul edildi ve gerektiğinde iv 5-10 mg'lık efedrin yapılarak protokole kayıt edildi. Kalp atım hızı 50 dk'nin altında olunca bradikardi kabul edilip 0.5 mg atropin verildi. Doğum sonrası oksitosin (20 Ü) iv infüzyon sıvısına eklendi.

Postoperatif 30. dakikada çalışmaya alınan 60 olguya epidural kateterden; Kontrol Grubu'na 6 mL serum fizyolojik. Morfin Grubu'na 3 mg morfin (Morfin HCL ampul, Anonim, Türkiye) ve Neostigmin Grubu'na $10 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ neostigmin (Neostigmin ampul, Adeka, Türkiye) 6 mL serum fizyolojik içinde aspirasyon testinden sonra enjekte edildi. Neostigminin epidural uygulama dozu için Nakayama ve ark. (82)'nin doz yanıt çalışmasında belirledikleri etkin doz $10 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ esas alındı. Hasta Kontrollü Analjezi için 100 mL'lik serum

fizyolojik (Mediflex®, Eczacıbaşı/Baxter, Türkiye) solüsyonundan 25 mL çekilip atıldıktan sonra üzerine 25 mL % 0.5 bupivakain eklenerek % 0.125 konsantrasyonda bupivakain içeren 100 mL'lik serum fizyolojik solüsyonu elde edildi. Hazırlanan solüsyon HKA cihazına (Abbott Pain Management Provider) takıldı ve postoperatif analjezide kullanım amacıyla epidural katetere bağlandı. Olgunun ağrısı olduğunda ve istediğinde; bolus 6 mL, 10 dk kilitli kalma süresi, dört saatlik limit 30 mL olacak şekilde ve bazal infüzyon olmaksızın HKA cihazı ayarlandı. Daha önce HKA cihazını nasıl kullanmaları gerektiği anlatılan olgulara, ağrıları olduğunda basmaları için HKA cihazının kumandası yanlarına bırakılarak HKA cihazı kullanıma açık şekilde bırakıldı. Operasyon sonunda bir saat ameliyathanenin ayılma odasında takip edilen olgular servislerine gönderildi.

Postoperatif 30. dk'de olgulara epidural yoldan araştırma solüsyonunun enjekte edildiği zaman başlangıç zamanı olarak (0. saat) kabul edildi ve 0., 15., 30. dk'ler ve 1., 4., 12., 24. saatlerde KAH, OAB, SS, VAS değerleri, sensoryal bloğun T₁₀'a gerileme zamanı ve sedasyon skoru takibi yapıldı. Sedasyonun değerlendirilmesinde; Ready ve ark. (94)'nın önerdiği beş noktalı sedasyon skalası kullanıldı (Tablo II). Ayrıca bulantı, kusma ve kaşıntı (0= yok, 1= hafif, 2= orta, 3= şiddetli) gibi yan etkiler sorgulanarak oluş zamanları kaydedildi. Olgular; bulantı için 10 mg metoklopramid (Metpamid ampul, Sifar), kaşıntı için 20 mg difenhidramin (Benison ampul, Tams) ile istedikleri taktirde tedavi edildiler. Gerek bulantı-kusma gerekse kaşıntı için, bu ilaçlarla tedaviye yanıt alınamaması durumunda 4 mg ondansetron iv uygulanması öngörüldü. Olguların HKA'ye rağmen ağrıları olduğunda metamizol (Novalgin ampul, Hoechst) 1 gr im verildi. Olguların ilk gaz çıkarma zamanı ve ilk ambulasyon zamanları belirlenerek kaydedildi. Olgulara preoperatif dönemde takılan idrar sondası postoperatif 24. saate kadar çıkarılmadığı için idrar retansiyonu takibi yapılmadı.

Tablo II: Sedasyon skorlaması.

- 0 Uyanık
- 1 Uykulu veya yanına gelmekle uyanıyor
- 2 Uyuyor, sözlü uyaranlarla uyanıyor
- 3 Uyuyor, orta şiddette fiziksel uyaranlarla uyanıyor
- 4 Uyuyor, orta şiddette fiziksel uyaranlarla uyanmıyor

Postoperatif 24 saatlik takip sonrasında HKA uygulamasına son verilerek olguların HKA cihazından; kullandıkları toplam bupivakain volümleri, hangi sıklıkta ve zamanlarda istemde bulundukları ve ilk istem zamanları kaydedildi. Olgulardan, analjezi kalitesi için 5 noktalı skala (1= kötü, 2= zayıf, 3= orta, 4= iyi, 5= mükemmel) kullanılarak yapılan tedavinin etkinliğini değerlendirmeleri istendi.

İstatistiksel analizler " SPSS 9.0 for Windows " programıyla yapıldı. Yaş, kilo, boy, gebelik haftası, APGAR skoru, epidural total volüm, T₄'e ulaşım zamanı, Cİ-Üİ (cilt insizyonu-uterus insizyonu süresi), Üİ-KK (uterus insizyonu-kord klemplenme süresi), Cİ-KK (cilt insizyonu-kord klemplenme süresi), cerrahi süre, T₁₀ gerileme zamanı, ilk ambulasyon zamanı, ilk gaz çıkarma zamanı ve ilk analjezi ihtiyacı zamanı verileri tek yönlü varyans analizi ile karşılaştırılarak fark tespit edilmesi durumunda post-hoc Tukey testi ile farklı olan gruplar aranmıştır. Efedrin miktarı ile ilgili veriler parametrik test öngörüsünü karşılayamadığı için Kruskal Wallis Varyans Analizi testi ile değerlendirilmiştir. Ortalama arter basıncı. KAH. SS verileri tekrarlı ölçümler varyans analizi. HKA cihazını kullanım sayısı ve VAS verileri Friedman testi ile değerlendirildi. ASA, parite, yan etki karşılaştırması, ek analjezi ve analjezi kalitesi ki-kare ve Fisher kesin ki-kare testleri ile değerlendirildi. P<0.05 ve p<0.01 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmamızdaki olguların gruplara göre demografik özellikleri ve gebelik haftaları Tablo III'te verilmiştir. Gruplar arasında bu özellikler açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0.05$).

Çalışmaya dahil edilen olguların ASA (I/II) sınıflaması gruplara göre dağılımı: Kontrol Grubunda 19/1, Morfin Grubunda 18/2, Neostigmin Grubunda 20/0. Gruplardaki olguların parite (primipar/multipar) oranları ise: Kontrol Grubunda 9/11, Morfin Grubunda 13/7, Neostigmin Grubunda 12/8 şeklinde gerçekleşmiştir.

Tablo IV'te intraoperatif dönemde KAH' larının zaman içindeki değişimi verilmiştir. Grup içi değişimler kontrol değerlerine göre karşılaştırıldığında; Kontrol Grubunda 6., 8., 10., 15., 20., 50., 60. dk'lerde, Morfin Grubunda ise 6., 8., 15., 30. dk'lerde istatistiksel olarak anlamlı artma bulunmuştur ($p<0.05$). Gruplar arasında KAH yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark belirlenmemiştir ($p>0.05$).

Tablo V'te postoperatif dönemde KAH' larının zaman içindeki değişimi verilmiştir. Grup içi değişimler kontrol değerlerine göre karşılaştırıldığında; Kontrol ve Morfin Gruplarında fark bulunmamış ancak Neostigmin Grubunda 1., 4. ve 12. saatlerde klinik olarak anlamlı olmamakla beraber istatistiksel yönden anlamlı azalma belirlenmiştir ($p<0.05$). Gruplar arasında ise KAH yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark belirlenmemiştir ($p>0.05$).

İntraoperatif dönemde ortalama arter basıncının gruplara göre zaman içindeki dağılımı Tablo VI'da verilmiştir. Tüm ölçüm zamanlarında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı

fark saptanmadı ($p>0.05$). Ancak grup içi karşılaştırmada ise Kontrol Grubunda 4. dk'de, Morfin Grubunda 2. dk'de, Neostigmin Grubunda 2. dk' de başlayan ve tüm ölçüm zamanlarında devam eden grup içi kontrol değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı azalma tespit edilmiştir ($p<0.05$).

Postoperatif dönemde ortalama arter basıncının gruplara göre zaman içindeki dağılımı Tablo VII'de verilmiştir. Grup içi değişimler kontrol değerlerine göre karşılaştırıldığında; Morfin ve Neostigmin Gruplarında anlamlı fark bulunmamış, Kontrol Grubunda ise 1., 4. ve 12. saatlerde anlamlı artma belirlenmiştir ($p<0.05$). Gruplar arasında tüm ölçüm zamanlarında anlamlı fark belirlenmemiştir.

İntraoperatif solunum sayısı değerlerinin zaman içindeki değişimi Tablo VIII'de verilmiştir. Gruplar arasında ve grup içi kontrol değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmemiştir ($p>0.05$).

Postoperatif solunum sayısı değerlerinin zaman içindeki değişimi ise Tablo IX'da verilmiştir. Hem grup içi hem de gruplar arası karşılaştırmada istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık belirlenmemiştir ($p>0.05$).

Tüm değerlendirme zamanlarında sedasyon skorlaması "0" olarak belirlendi ve istatistiksel değerlendirmeye alınmadı.

Olguların intraoperatif anestezi için epidural mesafeye verilen toplam lokal anestezik volümleri, cerrahi anestezi amaçlı sensoryal bloğun T₄'e ulaşım zamanları ve intraoperatif kullanılan efedrin miktarları Tablo X'da verilmiştir. Gruplar arasında bu değerler karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmemiştir ($p>0.05$).

Olguların Cİ-UI, UI-KK, Cİ-KK'leri ve cerrahi süreleri Tablo XI'de verilmiştir. Gruplar arasında bu değerler açısından istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmemiştir ($p>0.05$).

Bebeklerin 1. ve 5. dk APGAR değerleri Tablo XII'de verilmiştir. Gruplar arasında APGAR değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmemiştir.

Sensoryal bloğun T_{10} 'a gerileme zamanları (dk); Kontrol Grubunda 283 ± 58 , Morfin Grubunda 294 ± 83 ve Neostigmin Grubunda 265 ± 64 olarak bulunmuş ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmemiştir.

Olguların HKA cihazını kullanım sayıları ve HKA cihazından aldıkları toplam lokal anestezi volümleri Tablo XIII'te verilmiştir. Tüm kayıt zamanlarında olguların HKA'dan istemde bulunma sayıları ve aldıkları bolus sayıları karşılaştırıldığında, Kontrol Grubuna göre Morfin ve Neostigmin Gruplarında anlamlı derecede az bulunmuştur ($p<0.01$). Neostigmin Grubu ile Morfin Grubu karşılaştırıldığında ilk 4 saat içindeki istem ve bolus sayıları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmemiştir ($p>0.05$). Ancak diğer tüm kayıt zamanlarında Neostigmin Grubuna göre Morfin Grubunda anlamlı derecede az olduğu

Neostigmin Gruplarında sırasıyla 23.7, 39.8 ve 15.2 saat bulunmuş, Neostigmin Grubuna göre Morfin ($p<0.01$) ve Kontrol ($p<0.05$) Gruplarında anlamlı derecede uzun bulunmuştur. Ayrıca ilk gaz çıkarma zamanı Kontrol Grubuna göre karşılaştırıldığında Morfin Grubunda anlamlı derecede uzun bulunmuştur ($p<0.01$). Grupların ilk analjezi ihtiyacı zamanları Kontrol, Morfin ve Neostigmin Gruplarında sırasıyla 2.7, 16.6 ve 6.5 saat bulunmuş, Morfin Grubunda Neostigmin ve Kontrol Gruplarına göre bu süre anlamlı derecede uzun bulunmuştur ($p<0.01$). İlk analjezi ihtiyacı zamanı Kontrol Grubuna göre Neostigmin Grubunda da anlamlı derecede uzun bulunmuştur ($p<0.05$).

Gruplarda görülen yan etkiler Tablo XV'te verilmiştir. Gruplardaki olgularda bulantı ve kaşıntı dışında başka bir yan etki gözlenmemiştir. Kontrol Grubunda hiçbir olguda bulantı görülmezken, Morfin Grubunda 2 olguda, Neostigmin Grubunda 1 olguda bulantı gözlenmiştir. Her 3 olgu da tek doz iv metoklopramide yanıt vermiştir. Olgular kaşıntı yönünden karşılaştırıldığında; Morfin Grubu ile Kontrol ve Neostigmin Grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmiştir ($p<0.05$). Morfin Grubunda 15 olguda tedavi gerektirmeyen, kendiliğinden geçen hafif ve orta şiddette kaşıntı görülürken, 2 olguda şiddetli kaşıntı oluştu. Olgulardan birisi difenhidramin ile tedavi edilirken, diğer olguda difenhidramine yanıt alınamadı ve iv 4 mg ondansetron ile tedavi edilmiştir.

Olguların HKA'ya rağmen aldıkları ek analjezik oranları Tablo XVI'da verilmiştir. Morfin Grubunda hiçbir olgu ek analjezik almamasına rağmen Kontrol Grubunda 10 olgu ve Neostigmin Grubunda 3 olgu ek analjezik almıştır. Morfin Grubu ile Kontrol Grubu arasında ($p<0.01$) ve Neostigmin Grubu ile Kontrol Grubu arasında ($p<0.05$) istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmiştir. Morfin Grubu ile Neostigmin Grubu arasında ise istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık belirlenmemiştir.

Gruplarındaki olguların analjezi kalitesini değerlendirmeleri yönünden karşılaştırılması Tablo XVII’de verilmiştir. Kontrol Grubunda 5 olgu, Morfin Grubunda 20 olgu, Neostigmin Grubunda 17 olgu analjezi kalitesini iyi-mükemmel olarak ifade etmiş ve Kontrol Grubu ile Morfin ve Neostigmin Grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmiştir ($p<0.05$). Morfin ve Neostigmin Grupları arasında ise istatistiksel olarak anlamlı bir fark belirlenmemiştir.

Grupların VAS yönünden karşılaştırılması Tablo XVIII’de verilmiştir. Grup içi karşılaştırmada her üç grupta da postoperatif 12. ve 24. saatlerde grup içi kontrol değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmiştir ($p<0.05$). Kontrol Grubu ile Morfin ve Neostigmin Grupları arasında 12. ve 24. saatlerde istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmiştir ($p<0.05$). Neostigmin ile Morfin Grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır.

Tablo III: Grupların demografik özellikleri ve gebelik haftaları [Ort $\pm$ SD (min - maks)].

	KONTROL GRUBU (n=20)	MORFİN GRUBU (n=20)	NEOSTİGMİN GRUBU (n=20)
Yaş (yıl)	28.7 $\pm$ 4.9 (21-38)	29 $\pm$ 4.4 (20-35)	29 $\pm$ 5 (21-41)
Boy (cm)	163.1 $\pm$ 6.1 (155-180)	160.3 $\pm$ 4.8 (152-169)	162.9 $\pm$ 6.4 (151-178)
Vücut Ağırlığı (kg)	77.2 $\pm$ 9.9 (63-93)	75.5 $\pm$ 9.5 (60-99)	74.3 $\pm$ 8.6 (58-92)
Gebelik Haftası	38.1 $\pm$ 0.7 (37-40)	38.3 $\pm$ 0.7 (37-40)	38.7 $\pm$ 0.7 (38-40)

Tablo IV: Gruplardaki intraoperatif kalp atım hızı değerleri (vuru.dk⁻¹)[Ort $\pm$ SD (min-maks)].

ÖLÇÜM ZAMANI		KONTROL GRUBU (n=20)	MORFİN GRUBU (n=20)	NEOSTİGMİN GRUBU (n=20)
İNTRAOPERATİF	Kontrol	87.4 $\pm$ 11.3 (72-108)	88.4 $\pm$ 12.0 (66-101)	91.3 $\pm$ 12.8 (71-120)
	2. dk	92.0 $\pm$ 9.5 (75-104)	88.8 $\pm$ 15.7 (66-120)	90.2 $\pm$ 16.7 (70-120)
	4. dk	89.7 $\pm$ 13.7 (66-122)	91.8 $\pm$ 12.5 (65-112)	92.6 $\pm$ 15.9 (67-122)
	6. dk	94.3 $\pm$ 13.4* (71-123)	94.3 $\pm$ 16.1* (72-119)	96.2 $\pm$ 14.8 (66-166)
	8. dk	100.6 $\pm$ 15.1* (72-132)	95.0 $\pm$ 16.9* (71-130)	94.5 $\pm$ 16.5 (68-125)
	10. dk	96.9 $\pm$ 15.3* (64-128)	88.8 $\pm$ 15.3 (68-123)	95.7 $\pm$ 14.2 (69-122)
	15. dk	97.4 $\pm$ 15.2* (76-132)	95.3 $\pm$ 16.4* (74-130)	91.2 $\pm$ 14.7 (67-130)
	20. dk	98.1 $\pm$ 14.7* (65-124)	90.8 $\pm$ 17.1 (63-130)	91.7 $\pm$ 16.2 (70-123)
	30. dk	94.1 $\pm$ 14.7 (68-120)	97.3 $\pm$ 16.4* (75-135)	93.9 $\pm$ 15.3 (69-125)
	40. dk	93.9 $\pm$ 13.2 (72-131)	94.1 $\pm$ 15.9 (63-130)	90.3 $\pm$ 13.9 (73-110)
	50. dk	97.8 $\pm$ 14.0* (68-127)	92.9 $\pm$ 11.7 (68-116)	89.9 $\pm$ 12.5 (66-109)
	60. dk	95.6 $\pm$ 12.2* (74-124)	88.8 $\pm$ 12.4 (63-108)	89.8 $\pm$ 11.2 (70-110)

*p<0.05, grup içi kontrol değeri ile karşılaştırıldığında.

Tablo V: Gruplardaki postoperatif kalp atım hızı değerleri (vuru.dk⁻¹)[Ort $\pm$ SD (min-maks)].

ÖLÇÜM ZAMANI		KONTROL GRUBU (n=20)	MORFİN GRUBU (n=20)	NEOSTİĞMİN GRUBU (n=20)
POSTOPERATİF	Kontrol	91.7 $\pm$ 14.7 (60-113)	85.3 $\pm$ 9.8 (72-101)	88.6 $\pm$ 12.2 (72-110)
	15. dk	92.8 $\pm$ 11.0 (76-110)	87.2 $\pm$ 8.8 (76-102)	89.2 $\pm$ 10.2 (76-108)
	30.dk	90.8 $\pm$ 8.5 (78-108)	86.0 $\pm$ 6.3 (78-96)	85.9 $\pm$ 9.4 (74-102)
	1. saat	85.0 $\pm$ 11.5 (72-120)	83.1 $\pm$ 9.4 (68-100)	81.3 $\pm$ 8.3*
	4. saat	88.1 $\pm$ 10.7 (64-108)	83.0 $\pm$ 7.1 (72-96)	81.1 $\pm$ 9.9*
	12. saat	84.0 $\pm$ 6.6 (72-96)	86.1 $\pm$ 11.9 (72-112)	81.4 $\pm$ 10.8*
	24. saat	86.3 $\pm$ 9.3 (72-98)	88.5 $\pm$ 10.1 (72-108)	85.5 $\pm$ 7.9 (72-100)

*p<0.05, grup içi kontrol değeri ile karşılaştırıldığında

Tablo VI: Gruplardaki intraoperatif ortalama arter basıncı değerleri (mmHg)[Ort $\pm$ SD (min – maks)].

ÖLÇÜM ZAMANI		KONTROL GRUBU (n=20)	MORFİN GRUBU (n=20)	NEOSTİGMİN GRUBU (n=20)
İNTRAOPERATİF	Kontrol	93.8 $\pm$ 7.7 (79–112)	93.2 $\pm$ 12.3 (59–112)	93.9 $\pm$ 11.5 (78–120)
	2. dk	91.7 $\pm$ 8.5 (80 – 110)	87.6 $\pm$ 9.8 * (58–99)	89.5 $\pm$ 8.6 * (67–100)
	4. dk	88.8 $\pm$ 9.4 * (74–109)	87.4 $\pm$ 10.4 * (60–104)	85.9 $\pm$ 8.5 * (67–104)
	6. dk	85.8 $\pm$ 9.0 * (74–107)	88.6 $\pm$ 8.6 (64–104)	84.0 $\pm$ 11.9 * (56–113)
	8. dk	84.5 $\pm$ 9.0 * (67–102)	86.3 $\pm$ 11.8 * (55–104)	81.8 $\pm$ 10.8 * (58 – 101)
	10. dk	87.1 $\pm$ 10.1 * (60–105)	80.4 $\pm$ 15.4 * (43–98)	82.9 $\pm$ 12.6 * (52–101)
	15. dk	80.8 $\pm$ 12.8 * (55–102)	81.60 $\pm$ 11 * (58–100)	82.6 $\pm$ 10.4 * (55–103)
	20. dk	80.5 $\pm$ 9.9 * (61–102)	83.3 $\pm$ 12.9 * (56–104)	84.7 $\pm$ 8.4 * (66–101)
	30. dk	79.8 $\pm$ 10.8 * (55–96)	82 $\pm$ 12.7 * (58–114)	83.6 $\pm$ 11.4 * (64–104)
	40. dk	80.4 $\pm$ 10.0 * (60–95)	80.7 $\pm$ 10.5 * (56–104)	80.7 $\pm$ 11.0 * (47–98)
	50. dk	79.4 $\pm$ 9.3 * (58–94)	78.6 $\pm$ 9.4 * (58–99)	77.2 $\pm$ 10.6 * (57–98)
	60. dk	78.4 $\pm$ 8.7 * (58–92)	79.2 $\pm$ 9.5 * (62–96)	78.8 $\pm$ 9.9 * (56–98)

*: p<0.05, grubu kontrol değeri ile karşılaştırıldığında

Tablo VII: Gruplardaki postoperatif ortalama arter basıncı değerleri (mmHg)[Ort $\pm$ SD (min – maks)].

ÖLÇÜM ZAMANI		KONTROL GRUBU (n=20)	MORFİN GRUBU (n=20)	NEOSTİGMİN GRUBU (n=20)
POSTOPERATİF	Kontrol	79.3 $\pm$ 8.5 (61-97)	82.0 $\pm$ 9.7 (70-110)	82.2 $\pm$ 10.8 (60-104)
	15. dk	79.8 $\pm$ 6.4 (69-96)	82.1 $\pm$ 9.7 (71-115)	83.4 $\pm$ 9.4 (63-99)
	30. dk	79.2 $\pm$ 4.9 (72-91)	82.2 $\pm$ 8.9 (71-111)	81.7 $\pm$ 8.1 (72-101)
	1. saat	83.3 $\pm$ 6.5* (73-93)	84.8 $\pm$ 10.1 (73-113)	83.0 $\pm$ 6.9 (73-97)
	4. saat	85.5 $\pm$ 9.0* (73-107)	83.9 $\pm$ 9.9 (70-110)	85.2 $\pm$ 9.4 (67-110)
	12. saat	85.4 $\pm$ 9.6* (63-107)	81.8 $\pm$ 8.6 (67-93)	87.7 $\pm$ 11.7 (70-117)
	24. saat	81.4 $\pm$ 7.7 (70-93)	82.3 $\pm$ 7.7 (73-93)	85.3 $\pm$ 10.0 (70-107)

*: p<0.05, grubu içi kontrol değeri ile karşılaştırıldığında

Tablo VIII: Gruplardaki intraoperatif solunum sayısı değerleri (solunum.dk⁻¹)[Ort $\pm$ SD (min-maks)].

ÖLÇÜM ZAMANI		KONTROL GRUBU(n=20)	MORFİN GRUBU(n=20)	NEOSTİGMIN GRUBU(n=20)
İNTRAOPERATİF	Kontrol	22.5 $\pm$ 1.0 (21-24)	21.8 $\pm$ 1.8 (16-24)	22.2 $\pm$ 1.3 (20-24)
	2. dk	22.8 $\pm$ 1.4 (20-26)	22.5 $\pm$ 1.6 (18-24)	22.3 $\pm$ 1.2 (20-24)
	4. dk	22.8 $\pm$ 1.0 (21-24)	21.9 $\pm$ 1.4 (18-24)	22.6 $\pm$ 1.4 (18-24)
	6. dk	22.6 $\pm$ 1.4 (20-24)	22.2 $\pm$ 1.4 (18-24)	22.4 $\pm$ 1.3 (20-24)
	8. dk	22.4 $\pm$ 1.3 (20-25)	22.3 $\pm$ 1.0 (20-25)	22.5 $\pm$ 1.4 (20-24)
	10. dk	22.3 $\pm$ 1.1 (20-24)	22.5 $\pm$ 1.2 (20-24)	22.0 $\pm$ 1.2 (20-24)
	15. dk	22.5 $\pm$ 1.3 (20-24)	22.5 $\pm$ 1.3 (20-25)	22.1 $\pm$ 1.5 (20-24)
	20. dk	21.9 $\pm$ 1.2 (20-24)	22.1 $\pm$ 1.4 (18-24)	21.2 $\pm$ 1.0 (20-23)
	30. dk	22.4 $\pm$ 1.3 (20-25)	22.3 $\pm$ 1.3 (19-24)	21.3 $\pm$ 1.3 (18-23)
	40. dk	22.0 $\pm$ 1.4 (20-24)	22.6 $\pm$ 1.3 (20-24)	21.5 $\pm$ 1.5 (19-25)
	50. dk	21.6 $\pm$ 1.2 (19-24)	21.9 $\pm$ 1.7 (18-24)	21.6 $\pm$ 1.2 (20-24)
	60. dk	21.9 $\pm$ 1.0 (20-24)	21.9 $\pm$ 1.1 (20-24)	21.6 $\pm$ 1.4 (18-24)

Tablo IX: Gruplardaki postoperatif solunum sayısı değerleri (solunum.dk⁻¹)[Ort $\pm$ SD (min-maks)].

POSTOPERATİF	Kontrol	22.2 $\pm$ 1.8 (20-26)	21.8 $\pm$ 1.7 (20-24)	21.6 $\pm$ 1.2 (20-24)
	15. dk	22.0 $\pm$ 0.9 (20-24)	21.6 $\pm$ 0.8 (20-22)	21.6 $\pm$ 0.8 (20-22)
	30. dk	21.0 $\pm$ 1.0 (20-22)	21.1 $\pm$ 1.0 (20-22)	20.8 $\pm$ 1.0 (20-22)
	1. saat	20.9 $\pm$ 1.5 (18-24)	20.9 $\pm$ 1.7 (18-24)	21.0 $\pm$ 1.4 (20-24)
	4. saat	21.0 $\pm$ 1.4 (20-24)	20.9 $\pm$ 1.4 (20-24)	21.7 $\pm$ 1.3 (20-24)
	12. saat	21.4 $\pm$ 1.5 (20-26)	20.7 $\pm$ 1.5 (18-24)	20.7 $\pm$ 1.0 (20-22)
	24. saat	20.9 $\pm$ 1.3 (20-24)	20.7 $\pm$ 1.0 (20-22)	21.1 $\pm$ 1.5 (20-24)

Tablo X: Gruplardaki olguların intraoperatif epidural aralığa verilen lokal anesteziik volümleri, sensoryal bloğun T₄'e ulaşım zamanları ve kullanılan efedrin miktarları [Ort $\pm$ SD (min-maks)].

	KONTROL GRUBU (n=20)	MORFİN GRUBU (n=20)	NEOSTİGMİN GRUBU (n=20)
Lokal anesteziik volümü (mL)	21.7 $\pm$ 1.5 (20-23)	20.9 $\pm$ 1.8 (18-25)	20.7 $\pm$ 2.4 (18-25)
T ₄ 'e ulaşım zamanı (dk)	19.5 $\pm$ 1.9 (17-24)	19.2 $\pm$ 2.1 (15-24)	18.4 $\pm$ 3.7 (12-25)
Efedrin miktarı (mg)	2.5 $\pm$ 4.7 (0-15)	4.3 $\pm$ 6.1 (0-20)	2.8 $\pm$ 5.7 (0-20)

Tablo XI: Grupların Cİ-Üİ, Üİ-KK, Cİ-KK ve cerrahi süreleri (dk)[Ort $\pm$ SD (min-maks)].

	KONTROL GRUBU (n=20)	MORFİN GRUBU (n=20)	NEOSTİGMİN GRUBU (n=20)
Cİ-Üİ	4.3 $\pm$ 0.9 (3-7)	4.2 $\pm$ 1.5 (2-9)	4.3 $\pm$ 0.9 (3-7)
Üİ-KK	1.9 $\pm$ 0.9 (1-4)	2.2 $\pm$ 0.6 (1-3)	1.9 $\pm$ 0.7 (1-3)
Cİ-KK	6.1 $\pm$ 1.4 (4-9)	6.4 $\pm$ 1.8 (4-12)	6.2 $\pm$ 1.2 (5-9)
Cerrahi Süre	32.0 $\pm$ 5.6 (25-45)	35.5 $\pm$ 9.3 (24-58)	32.5 $\pm$ 7.8 (22-46)

Tablo XII: Gruplardaki yenidoğanların APGAR değerleri [Ort $\pm$ SD (min-maks)].

ZAMAN	KONTROL GRUBU(n=20)	MORFİN GRUBU(n=20)	NEOSTİGMİN GRUBU(n=20)
1. dk	9.4 $\pm$ 1.1 (8-10)	9.1 $\pm$ 1.0 (8-10)	9.5 $\pm$ 0.9 (8-10)
5. dk	10.0 $\pm$ 0.0 (10-10)	9.9 $\pm$ 0.5 (8-10)	10.0 $\pm$ 0.0 (10-10)

Tablo XIII: Grupların HKA cihazını kullanım sayıları (istek, bolus) ve HKA cihazından aldıkları toplam volümler [Ort $\pm$ SD (min-maks)].

ZAMAN	KONTROL GRUBU (n=20)	MORFİN GRUBU (n=20)	NEOSTİGMİN GRUBU (n=20)
İlk 4 saat istek	1.3 $\pm$ 1.0 (0-4)	0.1 $\pm$ 0.2 a (0-1)	0.3 $\pm$ 0.6 a (0-2)
İlk 8 saat istek	3.7 $\pm$ 0.8 (2-5)	0.3 $\pm$ 0.8 a,b (0-3)	1.7 $\pm$ 1.8 a (0-6)
İlk 12 saat istek	6.1 $\pm$ 1.5 (4-10)	0.6 $\pm$ 1.2 a,b (0-4)	4.1 $\pm$ 2.1 a (1-9)
İlk 16 saat istek	8.3 $\pm$ 1.5 (6-11)	0.9 $\pm$ 1.4 a,b (0-5)	6.0 $\pm$ 2.7 a (1-12)
İlk 24 saat istek	12.1 $\pm$ 1.6 (10-16)	2.1 $\pm$ 2.4 a,b (0-8)	8.9 $\pm$ 2.9 a (3-15)
İlk 4 saat bolus	1.2 $\pm$ 1.0 (0-4)	0.1 $\pm$ 0.2 a (0-1)	0.3 $\pm$ 0.6 a (0-2)
İlk 8 saat bolus	3.7 $\pm$ 0.8 (2-5)	0.3 $\pm$ 0.8 a,b (0-3)	1.6 $\pm$ 1.6 a (0-5)
İlk 12 saat bolus	6.1 $\pm$ 1.5 (4-10)	0.6 $\pm$ 1.2 a,b (0-4)	4.0 $\pm$ 2.0 a (1-8)
İlk 16 saat bolus	8.3 $\pm$ 1.6 (6-11)	0.9 $\pm$ 1.4 a,b (0-5)	5.9 $\pm$ 2.6 a (1-11)
İlk 24 saat bolus	12.1 $\pm$ 1.6 (10-16)	2.1 $\pm$ 2.4 a,b (0-8)	8.8 $\pm$ 2.7 a (3-14)
Toplam Volüm (mL)	72.3 $\pm$ 9.6 (60-96)	12.3 $\pm$ 14.1 a,b (0-48)	53.1 $\pm$ 17.1 a (18-90)

a: p<0.01, Kontrol Grubu ile karşılaştırıldığında.

b: p<0.01, Neostigmin Grubu ile karşılaştırıldığında.

Tablo XIV: Grupların ilk gaz çıkarma, ambulasyon ve analjezi ihtiyacı zamanları (saat) [Ort $\pm$ SD (min-maks)].

ZAMAN	KONTROL GRUBU (n=20)	MORFİN GRUBU (n=20)	NEOSTİGMİN GRUBU (n=20)
İlk Ambulasyon	11.2 $\pm$ 2.6 (8-19.3)	12.2 $\pm$ 3.0 (9-20.5)	11.2 $\pm$ 4.8 (6.45-23.40)
İlk Gaz Çıkarma	23.7 $\pm$ 5.9 (10.3-33)	39.8 $\pm$ 12.4 a (20-60)	15.2 $\pm$ 8.5 b (2.5-34.4)
İlk Analjezi İhtiyacı	2.7 $\pm$ 0.9 (1.4-4.4)	16.6 $\pm$ 7.1 a (3-24)	6.5 $\pm$ 2.1 b (3.1-10.3)

a: p<0.01, Kontrol ve Neostigmin Grubu ile karşılaştırıldığında

b: p<0.05, Kontrol Grubu ile karşılaştırıldığında

Tablo XV: Grupların yan etkiler yönünden karşılaştırılması (n).

	KONTROL GRUBU(n=20)	MORFİN GRUBU(n=20)	NEOSTİGMİN GRUBU(n=20)
Bulantı	.	2	1
Kusma	.	.	.
Kaşıntı	.	17*	.

*: p<0.05, Kontrol ve Neostigmin Grubu ile karşılaştırıldığında

Tablo XVI: Grupların ek analjezik alma oranları (n).

Ek analjezik (Metamizol)	KONTROL GRUBU(n=20)	MORFİN GRUBU(n=20)	NEOSTİGMİN GRUBU(n=20)
Aldı	10	.	3
Almadı	10	20 **	17 *

*: $p<0.05$, Kontrol Grubu ile karşılaştırıldığında

**: $p<0.01$, Kontrol Grubu ile karşılaştırıldığında

Tablo XVII: Gruplardaki olguların analjezi kalitesini değerlendirmeleri (n).

Analjezi Kalitesi	KONTROL GRUBU(n=20)	MORFİN GRUBU(n=20)	NEOSTİGMİN GRUBU(n=20)
Kötü	.	.	.
Zayıf	.	.	.
Orta	15*	.	3
İyi	5	5	17
Mükemmel	.	15	.

*: $p<0.05$. Morfin ve Neostigmin Grubu ile karşılaştırıldığında

Tablo XVIII: Grupların VAS yönünden karşılaştırılması [Ortanca (%25-75)].

ZAMAN		KONTROL GRUBU (n=20)	MORFİN GRUBU (n=20)	NEOSTİGMİN GRUBU (n=20)
POSTOPERATİF	Kontrol	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)
	15. dk	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)
	30. dk	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)
	1. saat	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)
	4. saat	3 (3-4)	1.5 (0-2)	2 (1-2)
	12. saat	4 (3-4)*a	1.5 (1-2)*	3 (2-3)*
	24. saat	5 (3-5)*a	2.5 (2-3)*	3 (2-4)*

* : $p < 0.05$, grup içi kontrol değeri ile karşılaştırıldığında

a : $p < 0.05$, Morfin ve Neostigmin Grubu ile karşılaştırıldığında

TARTIŞMA

George Crile 1900 yılının başlarında postoperatif ağrının kontrolünün cerrahinin sonuçlarını olumlu olarak etkileyebileceğini öne sürdü (91). Kontrol edilmeyen bir postoperatif ağrının olumsuz sonuçları arasında; cerrahinin etkilerinden yavaş iyileşme, artmış postoperatif morbidite, pulmoner fonksiyonların geç normalleşmesi, mobilitenin kısıtlanması ve tromboembolik olaylarda artış, bulantı-kusma, nöroendokrin yanıtın bir sonucu olarak yüksek plazma katekolamin düzeyleri ile birlikte artmış myokardiyal oksijen ihtiyacı sayılabilir. Bu nedenle o zamandan beri postoperatif ağrının kontrolü için birçok değişik yöntem kullanılmış ve halen de bu konudaki araştırmalar sürmektedir. Nitekim meperidinin 1938’de klinik kullanıma girmesiyle postoperatif ağrı kontrolünde önemli bir klinik aşama kaydedildi; sabit aralıklarla veya “pro re nata” (prn: ihtiyaç halinde) intramüsküler meperidin uygulaması günümüzde aynı amaçla en yaygın olarak kullanılan yöntemlerden birisi olmayı sürdürmektedir. Ancak Yeager ve ark. (118)’nin randomize, kontrollü klinik bir araştırmasında; 53 hastadan 25’ine genel anestezi-postoperatif intramüsküler analjezi, 28’ine ise epidural anestezi-analjezi uygulanmış; sonuçta epidural anestezi-analjezi uygulanan grupta kardiovasküler, enfeksiyöz komplikasyonların, cerrahiye stres yanıtın ve genel postoperatif komplikasyon oranının azaldığı gözlemlenmiştir. Epidural anestezi-analjezinin diğer yararları olarak; hastane masraflarında, intraoperatif kan kaybında, postoperatif katabolizmada, tromboembolik olaylarda azalma ve postoperatif pulmoner fonksiyonda iyileşme sayılabilir (91).

Son yıllarda postoperatif epidural analjezi için en sık kullanılan ilaçlar lokal anestezik ve opioidlerin tek başlarına veya çeşitli kombinasyonlarda, tek doz veya sürekli-aralıklı

infüzyon gibi farklı tekniklerle epidural aralığa uygulanmasıdır. Bu amaçla Avrupa'da en sık tercih edilen epidural opioid morfindir (92). Epidural yoldan tek doz morfin uygulaması; uygulama kolaylığı, düşük maliyet, yüksek hasta memnuniyeti gibi avantajlar sunmasına karşın bulantı-kusma, idrar retansiyonu, kaşıntı, solunum depresyonu, barsak motilitesinde azalma gibi bazı yan etkilere sahiptir. Sezaryen ile doğumdan sonra farklı postoperatif ağrı kontrolü yaklaşımlarının incelendiği birkaç araştırmanın tümünde iv HKA ile hasta memnuniyetinin epidural opioidlere göre daha iyi olduğu saptanmış, epidural morfinle oluşan yan etkilerin bu duruma neden olabileceği ileri sürülmüştür (29,47,93).

Morbidite sezaryen operayonundan sonra önemli bir sorun oluşturmadığından bu hasta grubunda postoperatif ağrı kontrolünün temel amacı anne-yenidoğan arasındaki bağlanmayı artıracak yöntemler olmalıdır. Nitekim annenin genel memnuniyeti bu bağlanmayı artırır (29,47,93). Yan etki oranının azalması da anne memnuniyetini olumlu etkileyerek bu bağı güçlendirecektir. Başta solunum depresyonu olmak üzere epidural opioidlerle postoperatif dönemde gelişebilecek yan etkilerin sıklığını azaltıcı bir yöntem veya ilaç annenin memnuniyetini artıracaktır. Bu nedenle nonopioid analjezik etkili ilaçlar postoperatif analjezide kullanılmaya başlanmıştır. Nosisepsiyonun farmakolojisi ile ilgili son çalışmalar kolinerjik transmisyonun varlığını göstermiştir (67). Nitekim neostigminin intratekal verilmesi spinal kordun dorsal boynuzunda çoğunlukla substantia gelatinosada, daha az olarak da Lamina III ve V'de yer alan muskarinik kolinerjik reseptörler üzerinden endojen spinal nörotransmitter olan asetilkolin yıkımını engelleyerek analjezi oluşturduğu gösterilmiştir (70). Son yıllarda intratekal yoldan kullanılan neostigminin analjezik etkinliği üzerine birçok araştırma yayınlanmış (21,64,66,70,73), ancak epidural yoldan etkinliğine ilişkin ise az sayıda yayın literatürde yerini almıştır (63,68,69,82). Neostigminin intratekal veya epidural aralıktan lokal anesteziklerle birlikte uygulandığında analjezik etkinlik gösterdiğine ilişkin çok sayıda

yayın olmasına karşın (21,63,64,67,69,70), günümüze değin tek başına kullanımına dair bir yayına Medline taramasında (Haziran 2002) rastlanamamıştır.

Araştırmamızda neostigmin serum fizyolojik içinde postoperatif dönemde epidural aralıkta tek başına uygulanarak analjezik etkinliğinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır; analjezinin yetersiz kalabileceği olgular gözönüne alınarak tamamlayıcı olarak HKA yöntemi ile lokal anestezi uygulanması öngörülmüştür. Bu yöntemle tüm olguların ağrılarının kendileri için rahatsızlık verici niteliğe ulaştığı sürenin objektif ölçümü sağlanmış ve izlemdeki 24 saat boyunca lokal anestezi gereksiniminin azalıp azalmadığının objektif değerlendirilebilmesi mümkün olmuştur. Yöntemin sağladığı bir diğer fayda ise olgulara analjezi düzeyini kendi istekleri doğrultusunda titre edebilme avantajını sunmasıdır. Araştırmamızda hasta kontrollü analjezinin de yetersiz kalabileceği olgular gözönüne alınarak olgu talep ettiği taktirde 1 gr intramüsküler metamizol uygulanmasına olanak tanınmış ve böylece olgunun ağrısız bir postoperatif dönem geçirmesi güvence altına alınmıştır.

Sezaryen operasyonu sonrası postoperatif ağrı tedavisi konusunda çok çeşitli yöntemler mevcut olmasına karşın, günümüzde halen bu konuda yoğun klinik araştırmalar devam etmekte ve konuyla ilgili yöntemler arasındaki çeşitlilik göze çarpmaktadır (15,63,89,98,105). Bu farklılığın henüz ideal bir yönteme ulaşılmamış olunmasından kaynaklanmış olabileceği düşünülebilir. Sezaryen operasyonu epidural anestezi ile gerçekleştirilmiş ise epidural opioidlerin uygulanması en çok kabul görmüş yöntem olarak karşımıza çıkmaktadır (84). Morfin ise epidural/intravenöz eş-etkili dozu açısından en güçlü ve sezaryen operasyonu sonrası en sık tercih edilen opioiddir (84). Ancak sık yan etki oranına sahiptir. Hasta kontrollü intravenöz analjeziyle yüksek hasta memnuniyetini bildiren araştırmaların mevcudiyetine rağmen (29,77), epidural yolla analjezide henüz ideale ulaşıldığı

söylenemez; halen sufentanil, fentanil, klonidin ve benzeri kombinasyonlarla ideal postoperatif epidural analjezi yöntemi aranmaktadır (54,83,110).

Postoperatif epidural analjezide morfin kullanımını sınırlayan ve en korkulan yan etkinin geç solunum depresyonu olduğu bilinmektedir. Gustafsson ve ark. (43) epidural ve intratekal opioid alan 6000 hastada retrospektif yaptıkları bir araştırmada geç solunum depresyonu insidansını (solunum sayısı <10) % 0.33 bulmuşlardır. Fuller ve ark. (36) epidural morfin alan 4880 sezaryen operasyonu geçiren hastada geç solunum depresyonu insidansının % 0.25 olduğunu belirtmişlerdir. Brose ve Cohen (12) sezaryen operasyonu sonrası epidural 5 mg morfin alan hastaların % 71'inde SpO₂'nin % 85'in altına düştüğünü, ama hiçbir hastada solunum sayısının dk.'de 10'nun altına düşmediğini gözlemlemişlerdir. Bu hasta grubunda solunum hızı ve sedasyon düzeyinin takibinin solunum monitörizasyonu için güvenli ve yeterli bir metod olduğu ileri sürüldüğünden (2,18,32,36), araştırmamızda postoperatif dönemde sadece solunum sayısı ve sedasyon derecesi dikkate alınmıştır. Araştırmamızda hiçbir olguda solunum hızında bir azalma tespit edilmemiş, klinik olarak solunum depresyonu görülmemiştir. Bunun nedeninin olgu sayımızın her grupta 20 ile sınırlı olması olduğu kadar, epidural morfin için kabul edilen minimum etkili doz sayılan 3 mg'ı (36) seçmemiz olduğunu düşünüyoruz.

Hayvan deneylerinde intratekal neostigmin enjeksiyonunun, spinal pregangliyonik sempatik sinir sistemini stimüle ederek, KAH ve kan basıncını artırabileceği gösterilmiştir (85,90,97). Koyunlarda yapılan bir çalışmada; intratekal neostigmin uygulamasının klonidinle oluşan hipotansiyonu antagonize ettiği ileri sürülmüştür (113). Ancak bu hipotez insanlarda yapılan çalışmalarda desteklenmemiştir; intratekal kullanılan neostigminin hemodinamik ve respiratuar parametreler üzerinde bir etkisi olmamıştır (73). Hood ve ark. (52) gönüllü denekler üzerinde 150, 250, 500, ve 750 µg intratekal neostigmin uygulamışlar; sadece 750 µg

uygulanan 5 denekten ikisinde KAH ve kan basıncının sayısal olarak arttığını, diğer gruplarda KAH ve kan basıncının değişmediğini belirtmişlerdir. Lauretti ve ark. (67) vajinoplasti operasyonu geçiren olgularda intratekal 20 mg bupivakaine eklenen 50 µg neostigminin hipotansiyonu önleyemediğini ve yine Lauretti ve ark. (70)'nın başka bir çalışmasında; 50, 100 ve 200 µg intratekal neostigminin kan basıncı ve KAH üzerine belirgin etkilerinin olmadığını gözlemişlerdir.

Neostigminin epidural kullanımında hemodinamik parametreler üzerine olan etkisi hakkında literatürde herhangi bir veriye ve yoruma rastlanılmamıştır (63,68,69,82). Kalp atım hızında neostigmin grubunda grup içi kontrol değerine göre postoperatif 1-12. saatler arasında istatistiksel olarak anlamlı azalma saptanmıştır. Gruplar arası istatistiksel anlamlı fark saptanmaması, neostigmin grubunda hiçbir olguda tedavi gerektiren klinik bradikardinin olmayışı, neostigminin epidural aralıkta 10 µg.kg⁻¹ gibi göreceli olarak yüksek dozda dahi güvenle kullanılabileceğini düşündürmekle birlikte, grup içi kontrol değerlerine göre oluşan farklılık bize bu noktada dikkatli olmak gerektiğini hatırlatmaktadır. Grup içi kontrol değerlerine göre KAH'da görülen bu azalmanın neostigminin duradan ve/veya epidural venlerden absorbe edilerek sistemik dolaşıma geçişinin sonucu olabileceğini düşünüyoruz. Çalışmamızda gruplardaki hemodinamik parametrelerden OAB incelediğinde ise; sadece kontrol grubunda postoperatif 1 ile 12. saatler arasında grup içi kontrol değerine göre artma belirlenmekle birlikte morfin ve neostigmin gruplarında grup içi ve gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Dolayısıyla bizim uyguladığımız dozda. sonuçlarımıza bağlı olarak epidural neostigminin kan basıncına etkisinin olmadığını düşünüyoruz.

Epidural morfinin en önemli yan etkilerinden birinin kaşıntı olduğu bilinmektedir. Lawhorn ve ark. (71) epidural 4 mg morfin verdikleri sezaryen operasyonu geçiren hastalarda kaşıntı sıklığını % 70. Kotelko ve ark. (65) 5 mg morfin verdikleri sezaryen operasyonu

geçiren hastaların % 68'de kaşıntı oluştuğunu ve %28'nin tedaviye ihtiyaç gösterdiklerini belirtmişlerdir. Yu ve Gambling (119) 3 mg epidural morfin verdikleri 11 postoperatif sezaryen hastasının 8'inde hafif ve orta şiddetli olmak üzere 10 hastada kaşıntı oluştuğunu gözlemlemişlerdir. Yine Asantila ve ark. (5) epidural 4 mg morfini 2, 10 ve 20 mL salin içinde verdikleri sezaryen operasyonu geçiren hastalarda kaşıntı insidansını sırasıyla % 90, % 95 ve % 90 oranında bulmuşlardır. Yukarıda verilen araştırmalarda belirtildiği gibi kaşıntı sıklığı değişmekle birlikte yüksek oranlarda olduğu görülmekte ve çalışmamızdaki kaşıntı oranı ile paralellik göstermektedir. Çalışmamızda morfin alan hastaların 15'inde (% 75) tedaviye ihtiyaç duyulmayan hafif ve orta şiddette kaşıntı görülürken 2 hastada (% 10) şiddetli kaşıntı oluştu. Şiddetli kaşıntı görülen bu hastalardan birisi difenhidramin 20 mg iv ile tedavi edilirken, diğer hastada difenhidramin ile yanıt alınamadı ve etkisi klinik olarak gösterilen iv 4 mg ondansetron ile tedavi edildi (6). Neostigminin spinal veya epidural kullanımı ile ilgili şimdiye kadar kaşıntı yaptığına dair herhangi bir yayın bulunmamaktadır. Bizim çalışmamızda da neostigmin alan grupta kaşıntıya rastlamadık.

Epidural opioidlere bağlı bulantı-kusma literatürde değişik oranlarda verilmesine rağmen, opioidlerin kullanımını sınırlayan ve hasta memnuniyetini azaltan önemli bir yan etki olarak karşımıza çıkmaktadır (45.65). Halpern ve ark. (45) 22 sezaryen hastasına postoperatif analjezi amaçlı epidural 3 mg verdikleri morfin sonrası bulantının 13 olguda görüldüğünü ve önemli bir problem oluşturduğunu bildirmişlerdir. Yine Kotelko ve ark. (65) sezaryen operasyonu sonrası epidural 5 mg morfin verdikleri 276 hastanın % 18' inde bulantı ve % 11' inde kusma görüldüğünü belirtmişlerdir. Her ne kadar araştırmamızdaki olgu sayısı oran belirtecek kadar yüksek olmasa da morfin grubunda % 10 oranında bulantı meydana geldi. Bulantı-kusma sıklıklarının morfin ve neostigmin grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark göstermemesi, intratekal verilen neostigminde sık karşılaşılan ve intratekal neostigmin

kullanımını sınırlayan bulantı-kusma sorununun, klinikte epidural kullanımda problem oluşturmayacağı yönünde değerlendirilebileceğini düşünüyoruz. Sezaryen operasyonu sonrası postoperatif analjezi için intratekal neostigmin, morfin veya neostigmin-morfin kombinasyonunun klinik etkinliğinin değerlendirildiği bir araştırmada 25 µg intratekal neostigmin sonrası bulantı-kusma oranı % 73.7 olarak tespit edilmiş ve en sık görülen klinik problem olarak ortaya çıkmıştır (21). Sezaryen operasyonu sonrası postoperatif analjezi amaçlı intratekal neostigmin ile yapılan bir doz çalışmasında ise; intratekal verilen 10, 30 ve 100 µg neostigmin sonrası sırasıyla % 50, % 83, % 100 oranında bulantı tespit edilmiş ve aynı oran kontrol grubunda % 33 oranında bulunmuştur (66). Araştırmamızda 10 µg.kg⁻¹ epidural neostigmin uyguladığımız grupta bu oran % 5'tir. Bu bulgunun epidural neostigminle postoperatif ağrı kontrolüne ilişkin araştırmalar için önemli bir dayanak oluşturabileceğini düşünüyoruz. Nakayama ve ark. (82)'nin epidural neostigmini abdominal histerektomi geçiren olgularda uyguladıkları araştırmalarında; postoperatif bulantı-kusma kontrol grubunda 7/15, 10 µg.kg⁻¹ neostigmin grubunda 9/15 oranlarında bulunmuş ve istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Yüksek bulantı-kusma oranına rağmen bu oranın kontrol grubundan istatistiksel olarak farklı olmayışını ve postoperatif bulantı-kusmanın kökenini; cerrahinin tipi (abdominal histerektomi) ile birlikte inhalasyon anestezisi uygulanmış olması gibi etkenlerden kaynaklanmış olabileceği yönünde değerlendiriyoruz.

Nakayama ve ark. (82) epidural neostigminin; ilk analjezik gereksinimine kadar geçen süreyi, kontrol grubundaki 78 dk.'den, 10 µg.kg⁻¹ neostigmin grubunda 223 dk.'ye çıkardığını bildirmeleriyle birlikte, 24 saatteki toplam diklofenak gereksinimini azaltmadığını saptamışlardır. Bu sonuçlar araştırmamızda postoperatif 24 saatte lokal anestezi gereksiniminin kontrol grubuna göre azalmış olduğu saptandığından bizim sonuçlarımızla çelişir görülsede araştırmalar arasında postoperatif ağrının niteliğini, süresini etkileyebilecek

faktörlerin yanı sıra farklı postoperatif ağrı tedavisi yöntemlerinin uygulanmış olması gibi farklılıklar mevcuttur. Uygulamamızda seçtiğimiz yöntemin Nakayama ve ark. (82)'nin seçtiği "hasta isteği" ne bağlı diklofenak süppozatuar uygulamasına göre daha hassas ve objektif ölçüm sağlayabilmesinden dolayı, postoperatif 24 saatteki analjezik gereksiniminde ki azalmayı tespit edebildiğimizi düşünüyoruz. Postoperatif ağrının kontrol altına alınamama olasılığına karşın bir güvence oluşturması açısından araştırmaya dahil edilen ek analjeziğin (metamizol) kullanım oranı da morfin ve neostigmin gruplarında kontrol grubuna göre 24 saatlik analjezik gereksiniminin azaldığını ortaya koymaktadır. Ek analjezik gereksinimi ve VAS değerleri açısından neostigmin ve morfin grupları arasında istatistiksel anlamlı fark tespit edilmemesinin, neostigmin grubundaki olguların bu yöndeki analjezik gereksinimlerini HKA aracılığıyla lokal anestezi kullanarak karşılamalarından kaynaklandığını düşünüyoruz. Kontrol ve neostigmin gruplarındaki lokal anestezi kullanım miktarları istatistiksel olarak farklı olmasına rağmen, kontrol grubunda ek analjezik kullanım oranının yüksekliği ve morfin ile neostigmin gruplarına göre 12. ve 24. saatlerde VAS değerlerinin istatistiksel fark göstermesi, kontrol grubunda artmış HKA kullanımına rağmen analjezinin yetersiz olabileceğini göstermektedir.

Olguların analjezi kalitesine ilişkin değerlendirmelerine bakıldığında, kontrol grubundaki olguların % 75' i tarafından analjezi kalitesinin "orta" olarak ifade edildiği görülmektedir. Analjezi kalitesi için iyi-mükemmel nitelemesi kullananlar morfin grubunda % 100, neostigmin grubunda % 85 oranındadır. Neostigmin grubunda "mükemmel" nitelemesi kullanılmamıştır. Epidural morfinin hasta memnuniyeti açısından diğer yöntemlere üstünlüğü bilinmektedir (65,98). Ancak bu memnuniyet oranına epidural morfinin duradan serebrospinal sıvıya diffüze olduktan sonra serebrospinal sıvı içerisinde beyine doğru hareket ederek (rostral yayılım) endojen endorfin etkisi göstermesinin, kişinin ruh halinde değişiklikler yaparak

“mutlu” olmasına neden olmasının katkısını da gözönüne almak gerekir (108). Buna ek olarak araştırmamıza dahil olan epidural morfin alan olgular ilk 24 saat içinde ortalama 2 kez lokal anestezi ihtiyacı duymuşlardır. Dolayısıyla epidural 3 mg morfinin sezaryen seksiyon sonrası ilk 24 saatteki ağrı kontrolünde tek başına yeterli olmadığını düşünüyoruz. İstirahat halinde yeterli analjezi sağlayan opioidlerin, hareket, öksürük gibi durumlarda yetersiz kalabildiği bilinmektedir (96). Sezaryen seksiyon geçiren hastaların hızla normal yaşamlarına dönmeleri postoperatif analjezinin hedeflerinden biri olduğundan, araştırmamızdaki örnekte olduğu gibi opioid lokal anestezi kombinasyonu bu hedefe ulaşmayı kolaylaştırabilir.

Intratekal neostigmin kullanımının motor bloğa neden olabileceği bir araştırmada (106) öne sürülmüşse de araştırmamıza dahil olan olguların ilk ambulasyon zamanına ait veriler epidural neostigmin kullanımında böyle bir etkinin varlığını desteklememektedir.

Araştırmamızda çarpıcı olarak ortaya çıkan bir başka bulgu; epidural morfinle gaz-gayta çıkarma süresinin kontrol grubuna göre uzadığı, epidural neostigmin kullanımının ise bu süreyi morfin ve kontrol grubuna göre kısalttığıdır. Morfinin sistemik veya epidural yoldan verilmesiyle gastrointestinal pasajı yavaşlattığı bilinmektedir (107). Çalışmamızda gaz çıkarma zamanı morfin grubunda 39.8 ± 12.4 saat olarak bulunmuştur. Thoren ve ark. (107) araştırmalarında; epidural morfin alan abdominal histerektomi yapılan hastalarda ortalama gaz çıkarma süresini 56 saat olarak bulmuşlardır. Araştırmacıların kullandıkları doz (4 mg bolus, 2 mg istek halinde, limit 12 mg/24 saat) bizim kullandığımız doza göre daha yüksek olmakla birlikte, bir olgumuzda gaz çıkarma süresinin 60 saate kadar uzadığını gözlemledik. Neostigminin akut kolonik psödo-obstrüksiyonun tedavisinde kullanıldığı bilgisi (87) gözönüne alındığında epidural neostigmin-morfin kombinasyonunun olumlu sonuçlar verebileceğini düşünüyoruz. Sezaryen operasyonu için bu kombinasyon intratekal aralıkta

denenmiş ve daha iyi postoperatif analjezinin daha az yan etki oranı ile sağlanabileceği öne sürülmüştür (21).

Araştırmamızın sonucunda $10 \mu\text{g.kg}^{-1}$ epidural neostigmin sezaryen operasyonu sonrası postoperatif ağrı tedavisinde kontrol grubuna göre daha etkili bulunmuştur. Bu etkinlik her yaş/cinsiyet grubunda aynı derecede gösterilemeyebilir. Sıçanlarda intratekal neostigminin etkinliğinin cinsiyet faktörü ile değişip değişmediğinin araştırıldığı bir çalışmanın sonucunda intratekal neostigmin etkinliğinin dişi sıçanlar lehine büyük farklılık gösterdiği tespit edilmiştir. Bu farklılığın da dişilerdeki nikotinik reseptörlerin sonucu olduğu vurgulanmıştır (20). Araştırmamızda yer alan olgular sadece kadınlardan oluştuğundan neostigmin bu etkinliği her ameliyat/cinsiyet için göstermeyebileceğini ve araştırmaya açık olduğunu düşünüyoruz.

Sonuç olarak biz çalışmamızda Nakayama ve ark. (82)'nin kullandıkları epidural $10 \mu\text{g.kg}^{-1}$ etkin neostigmin dozunu kullandık ve bu dozda etkili analjezi tespit ettik. Kullandığımız bu neostigmin dozunu, uzun ve etkili analjezik özelliği belirlenmiş morfinle karşılaştırmamıza rağmen; hasta memnuniyetinin yüksek olması, hemodinamik parametreleri etkilemeden ve morfine kıyasla belirgin yan etki oluşturmaksızın etkin analjezi sağlaması, 24 saatlik analjezik gereksinimini azaltması ve gaz çıkarma süresini kısaltması vurgulanması gereken önemli bulgulardır. Çalışmamızda da görüldüğü gibi neostigmin orta etki süreli analjezi sağlamakla birlikte, analjezinin devamı için düşük konsantrasyonda lokal anestezi ile HKA kullanımının gerekli olduğuna ve bu yöndeki yeni çalışmalara ihtiyaç duyulduğu kanısındayız.

ÖZET

Bu çalışmada; epidural anestezi ile sezaryen operasyonu geçiren olgularda postoperatif epidural mesafeye verilen tek doz neostigmin, morfin ve plasebonun klinik etkilerinin değerlendirilmesi amaçlandı.

Sezaryen operasyonu uygulanacak ASA I-II grubu 60 olgu rasgele üç gruba ayrıldı. Tüm olgulara bupivakainle epidural anestezi uygulandıktan sonra postoperatif 30. dk'de 6 mL serum fizyolojik içinde; neostigmin grubuna $10 \mu\text{g.kg}^{-1}$ neostigmin, morfin grubuna 3 mg morfin ve kontrol grubuna ise sadece serum fizyolojik epidural kateterden verildi. Daha sonra olgulara % 0.125 bupivakain solüsyonu içeren HKA cihazı epidural katetere bağlanarak 24 saatlik takip sonrasında; HKA'dan aldıkları toplam lokal anesteziik volümü, ilk analjezi istem zamanları, ilk gaz çıkarma ve ambulasyon zamanları, hemodinamik parametreleri, yan etkiler, ek analjezik gereksinimi, VAS değerleri ve 5 noktalı skala ile analjezi kalitesi değerlendirildi.

Epidural verilen neostigminin hemodinamik parametreleri etkilemeden, ilk analjezi ihtiyaç zamanını kontrol grubuna göre anlamlı derecede uzattığını ve 24 saatlik HKA'dan kullanılan lokal anesteziik miktarını azalttığını belirledik. Ek analjezik gereksinimi kontrol grubunda anlamlı derecede yüksek bulundu. İlk gaz çıkarma zamanının, neostigmin grubunda morfin ve kontrol gruplarına göre anlamlı derecede kısaldığını tespit ettik. Kaşıntı oranı morfin grubunda anlamlı derecede yüksekti.

Sonuç olarak; postoperatif dönemde tek başına epidural yoldan uygulanan neostigminin hemodinamik parametreleri etkilemeden analjezik etkisi olduğu ve 24 saatlik analjezik gereksinimini azalttığı tespit edilmiştir.

KAYNAKLAR

1. Abboud TK, Khoo SS, Miller F, Doan T, Henriksen EH: Maternal fetal and neonatal responses after epidural anesthesia with bupivacaine, 2-chloroprocain, or lidocaine. *Anesth Analg* 61: 638-644, 1982
2. Abouliesh E, Rawal N, Fallon K, Hernandez D: Combined intrathecal morphine and bupivacaine for cesarean section. *Anesth Analg* 67:370-374, 1988
3. Alexander R, Fennelly M: Comparison of ondansetron, metoclopramide and placebo as premedicants to reduce nausea and vomiting after major surgery. *Anaesthesia* 52: 695-703, 1997
4. Angela MB, Lawrance CT, William RC, Nephew E, Datta S: Clinical effects and maternal and fetal plasma concentrations of % 5 epidural levobupivacaine versus bupivacaine for cesarean delivery. *Anesthesiology* 90: 1596-1601, 1999
5. Asantila R, Eklund P, Rosenberg PH: Epidural analgesia with 4 mg morphine following caesarean section. *Acta Anaesthesiol Scand.* 37: 764-767, 1993
6. Borgeat A, Stirnemann HR: Ondansetron is effective to treat spinal or epidural morphine-induced pruritus. *Anesthesiology* 90: 432-436, 1999
7. Boudreault D, Brasseur L, Samii K, Lemoing JP: Comparison of continuous epidural bupivacaine infusion plus either continuous epidural infusion or patient-controlled epidural injection of fentanyl for postoperative analgesia. *Anesth Analg* 78: 132-138, 1991

8. Brizgys RV, Dailey PA, Shnider SM, Kotelko DM, Levinson G: The incidence and neonatal effects of maternal hypotension during epidural anesthesia for cesarean section. *Anesthesiology* 67: 782-786, 1987
9. Brockway MS, Noble DW, Sharwood-Smith Gh, McClure JH: Profound respiratory depression after extradural fentanyl. *Br J Anaesth* 64: 243-245, 1990
10. Bromage PR: Choice of local anesthetics in obstetrics: *Anesthesia for Obstetrics*. Shnider SM, Levinson G (eds) Third edition. Williams & Wilkins, Maryland, 1993, S: 83-102
11. Brose WG, Cohen SE: Epidural lidocaine for caesarean section: Effect of varying epinephrine concentration. *Anesthesiology* 69: 936-940, 1988
12. Brose WG, Cohen SE: Oxyhemoglobin saturation following cesarean section in patients receiving epidural morphine, PCA, or im meperidine analgesia. *Anesthesiology* 70: 948-953, 1989
13. Bush D, Lyons G, MacDonald R: Diclofenac for analgesia after caesarean section. *Anaesthesia* 47: 1075-1077, 1992
14. Camann WR, Hartigan PM, Gilbertson LI, Johnson MD, Datta S: Chlorprocaine antagonism of epidural opioid analgesia: A receptor-specific phenomenon. *Anesthesiology* 73: 860-863, 1990
15. Cardoso M, Carvalho J, Amaro A: Small doses of intrathecal morphine combined with systemic diclofenac for postoperative pain control after cesarean delivery. *Anesth Analg* 86: 538-541, 1998
16. Carp H, Jayaram A, Morrow D: Intrathecal cholinergic agonists lessen bupivacaine spinal-block-induced hypotension in rats. *Anesth Analg* 79: 112-116, 1994

17. Chadwick HS, Posner K, Caplan RA: A comparison of obstetric and nonobstetric anesthesia malpractice claims. *Anesthesiology* 74: 242-249, 1991
18. Chaney MA: Side-effects of intrathecal and epidural opioids. *Can J Anaesth* 42: 891-903, 1995
19. Chestnut DH: Anesthesia and maternal mortality. *Anesthesiology* 86: 273-276, 1997
20. Chiari A, Tobin JR, Pan H, Hood DD, Eisenach JC: Sex differences in cholinergic analgesia I: a supplemental nicotinic mechanism in normal females. *Anesthesiology* 91: 1447-1454, 1999
21. Chung CJ, Kim JS, Park HS, Chin YJ: The efficacy of intrathecal neostigmine, intrathecal morphine, and their combination for post-caesarean section analgesia. *Anesth Analg* 87: 341-346, 1998
22. Cohen SE, Tan S, White PF: Sufentanil analgesia following cesarean section: Epidural versus intravenous administration. *Anesthesiology* 68: 129-134, 1988
23. Collins VJ : Local anesthetics: Principles of Anesthesiology. Third Edition. Collins VJ (ed) Lea & Febiger, USA 1993, S: 1232-1281.
24. Collins VJ: Reversal of relaxation; antagonists to relaxant drugs: Principles of Anesthesiology. Third edition. Collins VJ (ed) Lea & Febiger, USA 1993, S: 1023-1055
25. Cousins MJ, Mather LE: Intrathecal and epidural administration of opioids. *Anesthesiology* 61: 276-310, 1984
26. Datta S, Alper MH, Ostheimer GW: Method of ephedrine administration and nausea and hypotension during spinal anesthesia for cesarean section. *Anesthesiology* 56: 68-70, 1982
27. Davies GG, From R: A blinded study using nalbuphine for prevention of pruritus induced by epidural fentanyl. *Anesthesiology* 69: 763-765, 1988

28. Deborah LH: Anesthesia for cesarean section: Practical Obstetric Anesthesia. Dewan DM, Hood DD (eds), W.B. Saunders Company, Pennsylvania, 1997, S: 125-137
29. Eisenach JC, Grice SC, Dewan DM: Patient-controlled analgesia following cesarean section: A comparison with epidural and intramuscular narcotics. *Anesthesiology* 68: 444-448, 1988
30. Eisenach JC, Schlairet TJ, Dobson CE, Hood DH: Effect of prior anesthetic solution on epidural morphine analgesia. *Anesth Analg* 73: 119-123, 1991
31. Eisenach JC: Muscarinic-mediated analgesia. *Life Sciences*, 64: 549-554, 1999
32. Eisenach JC: Postoperative analgesia in obstetrics: Practical obstetric anesthesia. Dewan DM, Hood DD (eds), W.B. Saunders Company, Pennsylvania, 1997, S: 321-331
33. Erdine S: Ağrının anatomofizyolojisi. Ağrı Sendromları Ve Tedavileri. Nobel kitabevi, İstanbul, 1987, S: 3-9
34. Ferrante FM, Lu L, Jamison SB, Datta S: Patient-controlled epidural analgesia: Demand dosing. *Anesth Analg* 73: 547-553, 1991
35. Ferrante FM: Opioids: Postoperative Pain Management. Ferrante FM, VadeBoncover TR (eds). Churchill Livingstone, USA, 1993, S: 145-210
36. Fuller JG, McMorland GH, Douglas MJ, Palmer L: Epidural morphine for analgesia after caesarean section: A report of 4880 patients. *Can J Anaesth* 37: 636-640, 1990
37. Gambling DR, McMorland GH, Yu P, Laszlo C: Comparison of patient-controlled epidural analgesia and conventional intermittent "Top-Up" injections during labor. *Anesth Analg* 70: 256-261, 1990
38. Gambling DR, Yu PYH, Cole C, McMorland GH, Palmer L: A comparative study of patient controlled epidural analgesia (PCEA) and continuous infusion epidural analgesia (CIEA) during labour. *Can J Anaesth* 35: 249-254, 1988

39. Gibb D: Commentaries: Confidential enquiry into maternal death. *Br J Obstet Gynaecol* 97: 97-101, 1990
40. Gomar C, Fernandez C: Epidural analgesia-anaesthesia in obstetrics. *Eur J Anaesthesiol* 17: 542-558, 2000
41. Greene N: Distribution of local anesthetic solution within the subarachnoid space. *Anesth Analg* 64: 715-722, 1985
42. Griffin RP, Reynolds F: Extradural anaesthesia for caesarean section: A double-blind comparison of 0.5% ropivacaine with 0.5% bupivacaine. *Br J Anaesth* 74: 512-516, 1995
43. Gustafsson LL, Schildt B, Jacobsen K: Adverse effects of extradural and intrathecal opiates: report of a nationwide survey in Sweden. *Br J Anaesth* 54: 479-486, 1982
44. Gürün MS, Leinbach R, Moore L, Lee CS, Owen MD, Eisenach JC: Studies on the safety of glucose and paraben containing neostigmine for intrathecal administration. *Anesth Analg* 85: 317-23, 1997
45. Halpern SH, Arellano R, Preston R, Carstoniu J, O'Leary G, Roger S, Sandler A: Epidural morphine vs hydromorphone in post-caesarean section patients. *Can J Anaesth* 43: 595-598, 1996
46. Halpern SH, Walsh VL: Multimodal therapy for post-caesarean delivery pain. *Reg Anesth Pain Med* 26: 298-300, 2001
47. Harrison DM, Sinatra R, Morgese L, Chung JH: Epidural narcotic and patient-controlled analgesia for post-caesarean section pain relief. *Anesthesiology* 68: 454-457, 1988
48. Hawkins JL, Koonin LM, Palmer SK, Gibbs CP: Anesthesia related deaths during obstetric delivery in the United States. 1979-1990. *Anesthesiology* 86: 277-284, 1997

49. Hirabayashi Y, Shimizu R, Fukuda H, Saitoh K, Furuse M: Anatomical configuration of the spinal column in the supine position.II. Comparison of pregnant and nonpregnant women. *Br J Anaesth* 75: 6-8, 1995
50. Hirabayashi Y, Shimizu R, Saitoh K, Fukuda H: Cerebrospinal fluid progesterone in pregnant women. *Br J Anaesth* 75: 683-687, 1995
51. Hood DD, Eisenach JC, Tong C, Tommasi EBA, Yaksh TL: Cardiorespiratory and spinal cord blood flow effects of intrathecal neostigmine methylsulfate, clonidine and their combination in sheep. *Anesthesiology* 82: 428-435, 1995
52. Hood DD, Eisenach JC, Turtle R: Phase I safety assessment of intrathecal neostigmine methylsulfate in humans. *Anesthesiology* 82 : 331-343, 1995
53. Hood DD, Mallack KA, Eisenach JC, Tong C: Interaction between intrathecal neostigmine and epidural clonidine in human volunteers. *Anesthesiology* 85 : 315-25, 1996

58. Kayaalp O: Parasempatomimetik ilaçlar ve antikolinesterazlar: Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji. Hacettepe Taş kitapçılık, Sekizinci Basım, 1998, S: 1136-1155
59. Kayhan Z: Ağrı: Klinik Anestezi. İkinci Baskı. Logos Yayıncılık, Ankara 1997, S: 759-786
60. Kayhan Z: Bazı özel cerrahi girişimlerde anestezi: Klinik Anestezi. İkinci Baskı. Logos Yayıncılık, Ankara 1997, S: 623-638
61. Kayhan Z: Lokal/bölgesel anestezi yöntemleri: Klinik Anestezi. İkinci Baskı. Logos Yayıncılık, Ankara 1997, S: 453-505
62. Kayhan Z: Sinir-Kas iletimi ve kas gevşeticiler: Klinik Anestezi. İkinci Baskı. Logos Yayıncılık, Ankara 1997, S: 135-162
63. Kirdemir P, Özkoçak I, Demir T, Göğüş N: Comparison of postoperative analgesic effects of preemptively used epidural ketamine and neostigmine. J Clin Anesth 12: 543-8, 2000
64. Klamt JG, Slullietel A, Garcia IV, Prado WA: Postoperative analgesic effect of intrathecal neostigmine and its influence on spinal anaesthesia. Anaesthesia 52: 547-551, 1997
65. Kotelko DM, Dailey PA, Shnider SM, Rosen MA, Hughes SC, Brizyges RV: Epidural morphine analgesia after cesarean delivery. Obstet Gynecol 63: 409-413, 1984
66. Krukowski JA, Hood DD, Eisenach JC, Mallak KA, Parker RL: Intrathecal neostigmine for post-caesarean section analgesia: dose response. Anesth Analg 84: 1269-1275, 1997
67. Lauretti GR, Azevedo VMS: Intravenous ketamine or fentanyl prolongs postoperative analgesia after intrathecal neostigmine. Anesth Analg 83: 766-770, 1996

68. Lauretti GR, Oliveria R, Reis MP, Juliao MCC: Study of three different doses of epidural neostigmine coadministered with lidocaine for postoperative analgesia. *Anesthesiology* 90: 1534-1538, 1999
69. Lauretti GR, Oliviera R, Perez MV, Paccola CAJ: Postoperative analgesia by intraarticular and epidural neostigmine following knee surgery. *J Clin Anesth* 12: 444-448, 2000
70. Lauretti GR, Reis MP, Prado WA, Klamt JG: Dose response study of intrathecal morphine versus intrathecal neostigmine, their combination or placebo for postoperative analgesia in patients undergoing anterior and posterior vaginoplasty. *Anesth Analg* 82: 1182-1187, 1996
71. Lawhorn CD, McNitt JD, Fibuch EE, Joyce JT, Leadley RJ: Epidural morphine with butorphanol for postoperative analgesia after cesarean delivery. *Anesth Analg* 72: 53-57, 1991
72. Lewis M, Thomes P, Wilkes RG: Hypotension during epidural analgesia for cesarean section. *Anaesthesia* 38: 250-253, 1983
73. Liu SS, Hodgson PS, Moore JM, Traytman WJ, Burkhead DL: Dose-response effects of spinal neostigmine added to bupivacaine spinal anesthesia in volunteers. *Anesthesiology* 90: 710-7, 1999
74. Loper KA, Ready LB, Dorman BH: Prophylactic transdermal scopolamine patches reduce nausea in postoperative patients receiving epidural morphine. *Anesth Analg* 68: 144-146, 1989
75. Lysak SZ, Eisenach JC, Dobson CE: Patient-controlled epidural analgesia during labor: A comparison of three solutions with a continuous infusion control. *Anesthesiology* 72: 44-49, 1990

76. Madej TH, Strunin L: Comparison of epidural fentanyl with sufentanil. Analgesia and side effects after a single bolus dose during elective cesarean section. *Anaesthesia* 42: 1156-1161, 1987
77. Minzter B: Analgesia after cesarean delivery: Postoperative Pain Management. Ferrante FM, VadeBoncover TR (eds). Churchill Livingstone, USA, 1993, S: 519-530
78. Montgomery JE, Sutherland CJ, Kestin IG, Sneyd JR: Morphine consumption in patients receiving rectal paracetamol and diclofenac alone and in combination. *Br J Anaesth* 77: 445-447, 1996
79. Moran DH, Perillo M, LaPorta RF, Bader AM, Datta S: Phenylephrine in the treatment of hypotension following spinal anesthesia for cesarean delivery. *J Clin Anesth* 3:301-305, 1991
80. Morgan GE, Mikhail MS (eds): *Cholinesterase inhibitors: Clinical Anesthesiology*. Second edition, Appleton & Lange, Stamford, Connecticut, 1996, S: 165-171
81. Naguib M, Yaksh TL: Antinociceptive effects of spinal cholinesterase inhibition and isobolographic analysis of the interaction with mu and alpha 2 receptor systems. *Anesthesiology* 80: 1338-1348, 1994.
82. Nakayama M, Ichinose H, Nakabayashi K, Satoh O, Yamamoto S, Namiki A: Analgesic effect of epidural neostigmine after abdominal hysterectomy. *J Clin Anesth* 13: 86-89, 2001
83. Onat Ü, Kuvaki B, Günerli A: Elektif sezaryen operasyonlarında uygulanan epidural anesteziye bupivakain-fentanil ve bupivakain-klonidin kombinasyonlarının karşılaştırılması. *Türk Anest Rean Cem Mecm* 28: 260-264. 2000
84. Pamela A: Pain relief after cesarean section. *Techniques in Regional Anesthesia & Pain Management* 5: 36-40, 2001

85. Pan HL, Song HK, Eisenach JC: Effects of intrathecal neostigmine, bupivacaine, and their combination on sympathetic nerve activity in rats. *Anesthesiology* 88: 481-486, 1998
86. Pan PM, Mok MS: Efficacy of intrathecal neostigmine for the relief of post-caesarean pain. *Anesthesiology* 83: A786, 1995
87. Paran H, Silverberg D, Mayo A, Shwartz I, Neufeld D, Freund U: Treatment of acute colonic pseudo-obstruction with neostigmine. *J Am Coll Surg* 190: 315-318, 2000.
88. Pat MF: Regional techniques for caesarean section. *Techniques in Regional & Pain Management* 5: 24-30, 2001
89. Pavy TJG, Gambling DR, Merrick PM, Douglas MJ: Rectal indomethacin potentiates spinal morphine analgesia after caesarean delivery. *Anaesth Intens Care* 23: 555-559, 1995
90. Pöyhkä R: Cholinergic mechanisms of analgesia. *Acta Anaesthesiol Scand* 44: 1033-1034, 2000
91. Raj PP: The problem of postoperative pain; an epidemiologic perspective: Postoperative Pain Management. Ferrante FM, VadeBoncover TR (eds). Churchill Livingstone, USA. 1993. S: 1-15
92. Rawal N: Neuroaxial administration of opioids-nonopioids. *Regional Anesthesia and Analgesia*. Brown DL (ed). W. B. Saunders Company, Philadelphia. 1996, S: 208-231
93. Rayburn WF, Geranis BJ, Ramadei CA, Woods RE, Patil KD: Patient-controlled analgesia for post-caesarean pain. *Obstet Gynecol* 72: 136-139, 1988
94. Ready B, Oden R, Chadwick HS, Benedetti C, Rooke GA, Caplan R, Lorie M, Wild LM: Development of anesthesiology-based postoperative pain management service. *Anesthesiology* 68: 100-106, 1988

95. Ready LB, Loper KA, Nessly M, Wid L: Postoperative epidural morphine is safe on surgical wards. *Anesthesiology* 75: 452-456, 1991
96. Richardson MG: Regional anesthesia for obstetrics. *Anesthesiology Clinics of North America* 18: 383-406, 2000
97. Rose G, XU ZM, Tong CY, Eisenach JC: Spinal neostigmine diminishes, but does not abolish, hypotension from spinal bupivacaine in sheep. *Anesth Analg* 83: 1041-1045, 1996
98. Roseag OP, Lindsay MP: Epidural opioid analgesia after caesarean section: a comparison of patient-controlled analgesia with meperidine and single bolus injection of morphine. *Can J Anaesth* 41: 1063-1068, 1994
99. Rosen MA, Dailey PA, Hughes SC, Leicht CH, Shnider SM, Jackson CE, Baker BW, Cheek DB, O'Connor DE: Epidural sufentanil for postoperative analgesia after cesarean section. *Anesthesiology* 68: 448-454, 1988
100. Rosen MA, Hughes SC, Shnider MD, Curry GR, Glaze GM, Thirion AV, Vertommen JD: Continuous infusion epidural sufentanil for postoperative analgesia. *Anesth Analg* 70: S331, 1990
101. Sinatra RS, Lodge K, Sibert K, Chung KS, Chung JH, Parker A Jr, Harrison DM: A comparison of morphine, meperidine, and oxymorphone as utilised in patient controlled analgesia following cesarean delivery. *Anesthesiology* 70: 585-590, 1989
102. Sjöström S, Hartvig D, Tamsen A: Patient-controlled analgesia with extradural morphine or pethidine. *Br J Anaesth* 60: 358-366, 1988
103. Souter AJ, Fredman B, White PF: Controversies in the perioperative use of nonsteroidal anti inflammatory drugs. *Anesth Analg* 79: 1178-1190, 1994

104. Sun HL, Wu CC, Lin MS, Chang CF: Effects of epidural morphine and intramuscular diclofenac combination in post-caesarean analgesia: A dose-range study. *Anesth Analg* 76: 284-288, 1993
105. Sun HL, Wu CC, Lin MS: Combination of low-dose epidural morphine and intramuscular diclofenac sodium in postcesarean analgesia. *Anesth Analg* 75: 64-68, 1992
106. Tan PH, Kuo JH, Liu K, Hung CC, Tsai CC, Deng TY: Efficacy of intrathecal neostigmine for the relief of postinguinal herniorrhaphy pain. *Acta Anaesthesiol Scand* 44: 1056-1060, 2000
107. Thoren T, Sundberg A, Wattwil M, Garvill JE, Jurgensen U: Effects of epidural bupivacaine and epidural morphine on bowel function and pain after hysterectomy. *Acta Anaesthesiol Scand* 33: 181-185, 1989
108. Tsueda K, Mosca PJ, Heine MF, Loyd GE, Durkis DAE, Malkani AL, Hurst HE: Mood during epidural patient-controlled analgesia with morphine or fentanyl. *Anesthesiology* 88: 885-891, 1998
109. Veering BT: Local anesthetics: Regional Anesthesia and Analgesia. Brown DL (ed). W. B. Saunders Company, Philadelphia, 1996. S: 188-207
110. Vercauteren MP, Coppejans HC, Broecke PW, Steenberge ALV, Adriaensen HA: Epidural sufentanil for postoperative PCA with or without background infusion: a double-blind comparison. *Anesth Analg* 80: 76-80, 1995
111. Wheatley RG, Schug SA, Watson D: Safety and efficacy of postoperative epidural analgesia. *Br J Anaesth* 87: 47-61, 2001
112. White P: Mishaps with patient controlled analgesia. *Anesthesiology* 66: 81-83, 1987

113. Williams JS, Tong C, Eisanach JC: Neostigmine counteracts spinal clonidine-induced hypotension in sheep. *Anesthesiology* 78: 301-307, 1993
114. Wittels B, Glosten B, Faure E, Eveline AM, Moawad AH, Ismail M, Hibbard J, Senal JA, Cox SM, Blackman SC, Thisted RA: Post-caesarean analgesia with both epidural morphine and intravenous patient-controlled analgesia: Neurobehavioural outcomes among nursing neonates. *Anesth Analg* 85: 600-606, 1997
115. Writer D, Muir H, Shukla R: Epidural anaesthesia for caesarean section: Double-blind comparison of ropivacaine, 7.5 mg/mL and bupivacaine 5 mg/mL. *Can J Anaesth* 45:A61, 1998
116. Wulf H, Munstedt P, Maier C: Plasma protein binding of bupivacaine in pregnant women at term. *Acta Anaesthesiol Scand* 35: 129-133, 1991
117. Yaksh TL, Grafe MR, Malkmus S, Rathbun ML, Eisenach JC: Studies on the safety of chronically administered intrathecal neostigmine. *Anesthesiology* 82: 412-27, 1995
118. Yeager MP, Glass DD, Neff RK, Brinck-Johnsen T: Epidural anesthesia and analgesia in high-risk surgical patients. *Anesthesiology* 66: 729-736, 1987
119. Yu PYH, Gambling DR: A comparative study of patient-controlled epidural fentanyl and single dose epidural morphine for post-caesarean analgesia. *Can J Anaesth* 40: 416-420, 1993
120. Yücel A: PCA'da kullanılan tanımlar ve monitorizasyon. *Hasta Kontrollü Analjezi*. MER Yayıncılık. İstanbul, 1997, S: 40-52
121. Yücel A: PCA'da opioid seçimi. *Hasta Kontrollü Analjezi*. MER Yayıncılık, İstanbul, 1997, S: 64-81
122. Yücel A: PCA'nın tarihçesi. *Hasta Kontrollü Analjezi*. MER Yayıncılık, İstanbul, 1997, S: 31-39