

Sezaryan Doğum Sırasında Post-Spinal Hipotansiyon Yönetiminde Profilaktik Üç Farklı Tek Doz Norepinefrinin Etkinlik ve Güvenliğinin Değerlendirilmesi

Evaluation of the Efficacy and Safety of Prophylactic Three Different Single Dose Norepinephrine in the Management of Post-Spinal Hypotension During Cesarean Delivery

Yusuf Emeli¹, Murat Gündüz², Ergün Mendes³

¹ Seyhan Devlet Hastanesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Ana Bilim Dalı, Adana, Türkiye

² Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Ana Bilim Dalı, Adana, Türkiye

³ Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Ana Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Yazışma Adresi / Correspondence:

Yusuf Emeli

Seyhan Devlet Hastanesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Yenibaraj, Hacı Omer Sabancı Caddesi, 01150 Seyhan/Adana

T: +90 554 894 02 94

E-mail: yusufemeli@hotmail.com

Geliş Tarihi / Received: 17.05.2022

Kabul Tarihi / Accepted: 08.01.2023

Çevrimiçi / Online: 16.03.2023

Orcid ve Mail Adresleri

Yusuf Emeli <https://orcid.org/0000-0002-2984-2688>, yusufemeli@hotmail.com

Murat Gündüz <https://orcid.org/0000-0002-0373-892X>, hmuratgunduz@gmail.com

Ergün Mendes <https://orcid.org/0000-0003-4350-6055>, erg.mendes@gmail.com

Cite this article/Atf

Emeli Y., Gündüz M., Mendes E., Sezaryan doğum sırasında post-spinal hipotansiyon yönetiminde profilaktik üç farklı tek doz norepinefrinin etkinlik ve güvenliğinin değerlendirilmesi. Sakarya Tıp Dergisi 2023 ;13(1): 9-18 DOI: 10.31832/smj.1117648

Öz

Amaç	Sezaryen doğum sırasında uygulanan spinal anestezi, post-spinal hipotansiyona neden olabilmekte ve tedavi amaçlı ilk olarak vazopressörler tercih edilmiştir. Bu çalışmada sezaryen doğum sırasında post-spinal hipotansiyon yönetiminde üç farklı bolus doz norepinefrinin etkinlik ve güvenliğinin karşılaştırılması amaçlandı.
Yöntem ve Gereçler	Çalışmaya elektif şartlarda sezaryen uygulanacak 100 hasta dahil edildi. Hastalar 4 gruba ayrılarak spinal anestezi yapıldıktan sonra Grup I'e % 0,9 NaCl (Salin), Grup II'ye 0,05 µg.kg-1, Grup III'e 0,075 µg.kg-1 ve Grup IV'e ise 0,10 µg.kg-1 tek doz norepinefrin toplam 2 ml olacak şekilde bolus uygulandı. Sistolik kan basıncı değeri <100 mmHg veya bazal sistolik kan basıncı değerinde % 20'den daha fazla bir düşme durumunda 5 mg efedrin iv bolus olarak uygulandı. Kalp atım hızı 60 atım/dk'nın altına düştüğünde 0,50 mg iv atropin ile tedavi edildi.
Bulgular	Demografik veriler tüm gruplarda benzerdi. Cerrahi operasyon süresince uygulanan toplam efedrin ve atropin dozları grup I ve grup II'de grup III ve IV'e göre anlamlı bir şekilde daha yüksek bulunmuştur (Total Efedrin Dozu (mg) 26,00 ± 22,78, 26,00 ± 20,05, 9,80 ± 12,03, 10,60 ± 13,64 (p=0,014), Total Atropin Dozu (mg) 0,32 ± 1,00, 0,10 ± 0,35, 0,04 ± 0,20, 0,06 ± 0,16 (p=0,032) sırasıyla). Apgar skorları yönünden gruplar arasında bir fark tespit edilmezken umbilikal arter kan gazında I. grupta, II, III ve IV. gruba göre parsiyel oksijen basıncı (PO2) değerinin anlamlı bir şekilde daha düşük, parsiyel karbondioksit basıncı (PCO2) değerinin ise anlamlı derecede daha yüksek olduğu bulunmuştur (p=0,032 p=0,020 sırasıyla). Bulantı ve kusma sayılarında gruplar arasında istatistiksel bir fark bulunmamıştır (p=0,096).
Sonuç	Elektif sezaryen doğumlarda spinal anesteziye bağlı hipotansiyonu önlemek için profilaktik tek doz bolus norepinefrin uygulamalarında 0,075 ve 0,10 µg.kg-1 dozları etkili olduğu, efedrin ve atropin ihtiyacı önemli derecede azalttığı kanısına varıldı.
Anahtar Kelimeler	Sezaryen doğum; spinal anestezi; hipotansiyon; norepinefrin

Abstract

Introduction	Spinal anesthesia applied during cesarean section can cause postspinal hypotension and vasopressors are preferred in the first place in the treatment. In this study, it was aimed to compare the efficacy and safety of three different bolus doses of norepinephrine in the management of post-spinal hypotension during cesarean section.
Materials and Methods	100 patients who will undergo cesarean section under elective conditions were included in the study. After spinal anesthesia was performed, patients were divided into 4 groups; % 0,9 NaCl (Saline) was given to Group I, 0,05 µg.kg-1 to Group II, 0,075 µg.kg-1 to Group III and 0,10 µg.kg-1 to Group IV single dose of norepinephrine was administered as a total of 2 ml bolus. 5 mg ephedrine was administered as an IV bolus when the systolic blood pressure value was <100 mmHg or in case of a decrease of more than 20% in the baseline systolic blood pressure. When the heart rate fell below 60, 0,50 mg iv atropine was administered.
Results	Demographic data were similar in all groups. Total ephedrine and atropine doses administered during the surgical operation were found to be significantly higher in group I and group II compared to group III and group IV (Total ephedrine dose (mg) 26,00 ± 22,78, 26,00 ± 20,05, 9,80 ± 12,03, 10,60 ± 13,64 (p=0,014), Total atropine dose (mg) 0,32 ± 1,00, 0,10 ± 0,35, 0,04 ± 0,20, 0,06 ± 0,16 (p=0,032) respectively). While there was no difference between the groups in terms of Apgar scores; in umbilical arterial blood gas, PO2 value was found to be significantly lower and PCO2 value was found to be significantly higher in group I compared to groups II, III and IV (p=0,032; p=0,020 respectively). There was no statistical difference between the groups in terms of nausea and vomiting (p=0,096).
Conclusion	It was concluded that the administration of prophylactic single dose bolus norepinephrine at doses of 0,075 and 0,10 µg.kg-1 was effective in preventing hypotension due to spinal anesthesia and significantly reduced the need for ephedrine and atropine in elective cesarean deliveries.
Keywords	cesarean section; spinal anesthesia; hypotension; norepinephrine



GİRİŞ

Spinal anestezi hızlı etki başlangıcı, hasta konforu ve azalmış komplikasyon nedeniyle sezaryen ameliyatlarında yaygın olarak tercih edilmekle birlikte önemli hemodinamik değişikliklerin görülebildiği nöraksiyel bir tekniktir. Spinal anestezi sonrası sempatik sinir sistemi blokajı ve Bezold-Jarisch refleksi (BJR) ile kalp debisi (CO) ve sistemik vasküler rezistans (SVR) azalmakta dolayısıyla kan basıncı düşmektedir. Bu durum fetüsü ve anneyi tehlikeye atarak hipotansiyona neden olabilir. Post-spinal hipotansiyon (PSH) ve bradikardi, spinal anestezi sonrası en sık görülen intraoperatif komplikasyonlardır. PSH annede bulantı, kusma, bilinç kaybı ve pulmoner aspirasyon gibi olumsuz etkilere ilaveten plasental hipoperfüzyon ile bebekte hipoksi, asidoz ve nörolojik hasara neden olabilir.^{1,2}

Klöhr ve arkadaşlarının (ark.) 63 yayını (7120 hasta) değerlendiren literatür taramasında 15 farklı hipotansiyon tanımının yapıldığını, içlerinde sistolik kan basıncı (SKB) başlangıç değerinin % 80'inin altına düşme veya 100 mmHg'nın altındaki kan basıncının en sık kullanılan iki tanım olduğunu belirtmiştir.³ Çalışmamızda da bu iki tanımı örnek alarak hipotansiyon tedavisi yapılmıştır.

Post-spinal hipotansiyon tedavisinde preoperatif ve intraoperatif birçok farklı yaklaşım uygulanmaktadır. İlk basamak tedavi olarak, hızlı etki başlangıcı nedeniyle sıklıkla vazopressörler seçilir.⁴

Fenilefrin sezaryen doğum sırasında PSH'nin yönetimi için ilk tercih edilen saf α -agonist vazopressördür. Fenilefrin α -mimetik etkisiyle arteriyel vazokonstriksiyon yaparak sistemik vasküler rezistansı (SVR) ve ortalama arter basıncını (OAB) artırır.

Bununla birlikte son zamanlarda fenilefrin afterloadu artırma eğilimi nedeniyle annede bradikardi ve kalp debisinde azalma yaptığı için PSH tedavisinde sorgulanmaktadır. Fenilefrine bağlı kalp debisinde azalma, plasental perfüzyonun bozulması ve fetüse sunulan oksijenin azalması ile

ilişkili olduğu için endişeye yol açmıştır.^{5,6}

Fetüs bu hemodinamik değişiklikleri iyi tolere ediyor gibi görünse de, etkileri tam olarak açıklanmış değildir. Ayrıca annede kalp hastalığı varlığı, plasental yetmezlik veya fetal asidoz gibi yüksek riskli durumlarda kalp hızı ve kalp debisinin korunması önemli olabilir.^{7,8}

Son zamanlarda, norepinefrin, belirgin maternal veya neonatal olumsuzluklar olmaksızın PSH'nin tedavisi için umut verici bir vazopressör olarak önerilmiştir.⁶ Sezaryen olgularında hipotansiyonu önlem ve tedavisinde norepinefrin güçlü α -adrenerjik ile zayıf β -adrenerjik etkiye sahip olması ve bu nedenle kalp atım hızını ve kalp debisinde azalma yapmaması nedeniyle fenilefrin ile karşılaştırıldığında ek β -adrenerjik etkilerinin teorik avantajlarına sahip olabileceği düşünülmüştür.^{6,7}

Ngan Kee ve ark.'ları sezaryen sırasında PSH'yi önlemek amacıyla norepinefrin 5 μ g.ml-1 ile fenilefrin 100 μ g.ml-1 infüzyon dozları çalışılmış ve norepinefrinin, fenilefrine göre daha yüksek kalp debisi ve kalp atım hızının yanı sıra kan basıncını korumada da etkili olduğu görülmüştür. Bu bulguların esas olarak norepinefrinin ek β -adrenerjik etkilerine atfedilebileceğini öne sürmüştür.⁶ Bununla birlikte PSH'nin tedavisinde norepinefrin infüzyon dozları sık olarak kullanılmış olmasına rağmen ideal norepinefrin bolus dozuna ilişkin veriler sınırlıdır. Bu nedenle çalışmamızda sezaryen doğum sırasında PSH yönetiminde profilaktik 3 farklı bolus doz norepinefrin karşılaştırılarak etkin ve güvenli doz değerlendirilmesi amaçlandı. Böylece çalışmanın birinci amacı sezaryen doğum sırasında PSH yönetiminde ideal bolus norepinefrin dozunun ve ilave efedrin tüketiminin belirlenmesidir. Sekonder amacı ise maternal bulantı, kusma, bradikardi ve fetal asidoz gibi yan etkilerin değerlendirilmesidir.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Prospektif, randomize, çift kör, kontrollü bu çalışma Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu (25.04.2017

tarihli karar no: 66/5) onayı sonrasında çalışmaya katılacak hastalardan aydınlatılmış onam alınarak ve Helsinki Bildirgesi ilkelerine uygun olarak yürütülmüştür.

Çalışmaya 18-40 yaş arası, ASA(American Society of Anesthesiologists) II fiziksel statüsüne sahip, 37-42 haftalık gebelerde elektif şartlarda sezaryen yapılacak 100 hasta dahil edildi. Kardiyovasküler, serebrovasküler, pulmoner, renal ya da hepatik hastalığı olan hastalar, çalışmaya katılmak istemeyen, spinal anestezi için kontrendikasyonu bulunan (koagülasyon bozukluğu, işlem yerinde enfeksiyon vb.), çalışmada kullanılacak ilaçlara alerjisi bulunan ve vücut kitle indeksi (VKİ)>30 olan hastalar çalışmaya alınmadı.

Tüm hastalar operasyon odasına alınmadan önce 18G intraket ile damar yolu açıldı ve hidrasyon amacıyla 15 ml kg-1 sa-1 hızında Ringer Laktat (RL) infüzyonu başlandı. 8 saatlik açlık süresi dolan hastalar premedikasyon yapılmadan operasyona alındı. 150 sol lateral pozisyonda oksijen saturasyonu (SpO₂) ve elektrokardiyografi monitörizasyonu yapıldı. Non-invaziv sistolik kan basıncı (SKB) ve kalp atım hızı (KAH) 3 kez ölçüldü ve ortalama sistolik kan basıncı ve kalp atım hızı bazal değerler olarak kabul edildi. Spinal anestezi oturur pozisyonda L3-L4 veya L4-L5 intervertebral aralığında 25G pencil-point iğne ile subaraknoid aralığa girilip berrak BOS akışını takiben 10 mg % 0,5 hiperbarik bupivakain ve 20 µg fentanil spinal aralığa uygulandı. Spinal anestezi uygulandıktan sonra hastalar 15-200 baş yukarı, supin, sol lateral tilt pozisyonda yatırıldı.

Hastalar spinal anestezi indüksiyonundan 10 dakika önce bilgisayar tarafından oluşturulan rastgele tablolar kullanılarak 25 kişilik dört gruba randomize edildi. Her grubun enjektörleri eşit volümde (2 ml) belirlenen norepinefrin dozlarını veya salin içerecek şekilde grupları bilmeyen bir anestezi uzmanı tarafından kör olarak hazırlandı. Çalışmanın çift kör olması açısından yalnızca kodlanmış bir etiketle işaretlendi.

Grup I'e spinal anestezi yapıldıktan sonra 2 ml serum fizyolojik iv yolla uygulandı ve bu grup kontrol grubu olarak belirlendi. Spinal anestezi yapıldıktan sonra bazal SKB'yi korumak amacıyla Grup II'ye 0,05 µg kg-1, Grup III'e 0,075 µg kg-1 ve Grup IV'e 0,10 µg kg-1 norepinefrin dozları verilen ilacın içeriğini bilmeyen anestezi uzmanı tarafından bolus doz uygulanarak çalışmanın takibi sağlandı. Non-invaziv kan basıncı, KAH, SpO₂ operasyonun ilk 10 dk'sında 1 dk aralıklarla, daha sonra operasyon bitimine kadar 2 dk aralıklarla kaydedildi. SKB değeri <100 mmHg veya bazal SKB değerinde % 20 den daha fazla tekrarlayan bir azalma durumunda 5 mg efedrin iv bolus olarak müdahale edildi. KAH'nın 60 atım/dk'nın altına düşmesi ise bradikardi olarak kabul edildi ve 0,50 mg iv atropin ile tedavi edildi.

Hastaların demografik verileri, intratekal enjeksiyon ile cilt insizyonu arasında geçen süre, cilt insizyonundan bebek çıkışına kadar geçen süre ve toplam cerrahi süre kaydedildi. Tüm olgularda SKB, KAH, SpO₂, vazopressör (efedrin) ihtiyacı, atropin ihtiyacı ve bulantı ve kusma sıklıkları kaydedildi. Bebek çıktıktan sonra umbilikal arter kan gazı analizi yapıldı ve neonatal Apgar skorları 1. ve 5. dk'da kaydedildi.

İstatistik

Verilerin istatistiksel analizinde SPSS 25.0 paket programı kullanıldı. Kategorik ölçümler sayı ve yüzde olarak, sürekli ölçümlerde ortalama ve standart sapma (gerekli yerlerde ortanca ve minimum - maksimum) olarak özetlendi. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Ki Kare test ya da Fisher test istatistiği kullanıldı. Gruplar arasında sürekli ölçümlerin karşılaştırılmasında dağılımlar kontrol edilecek, parametrik dağılım gösteren değişkenler için tek yönlü varyans analizi Anova, parametrik dağılım göstermeyen değişkenler için de Kruskal Wallis testi kullanıldı. Gruplar arasındaki ikili karşılaştırmalarda normal dağılım gösteren parametreler için Post-Hoc analizler kullanıldı, normal dağılım göstermeyen parametrelerde Mann Whitney U testi kullanıldı. Tekrarlı ölçümlerin karşılaştırılmasında

tekrarlı ölçüm karşılaştırılmalarında Repeated Measures Analizi ya da Friedman Testi kullanıldı. Tüm testlerde istatistiksel önem düzeyi 0.05 olarak alındı.

BULGULAR

Demografik verilerde gruplar arasında uygulanan tek yönlü varyans analizi sonuçlarında istatistiksel bir farklılık görülmemiştir. Hasta gruplarının, yaş, kilo, boy, gebelik sayısı, geçirilmiş sezaryen sayısı, cilt insizyonundan bebek çıkışına kadar geçen süre ve toplam cerrahi süre benzer bulunmuştur ($p>0,05$) (Tablo 1).

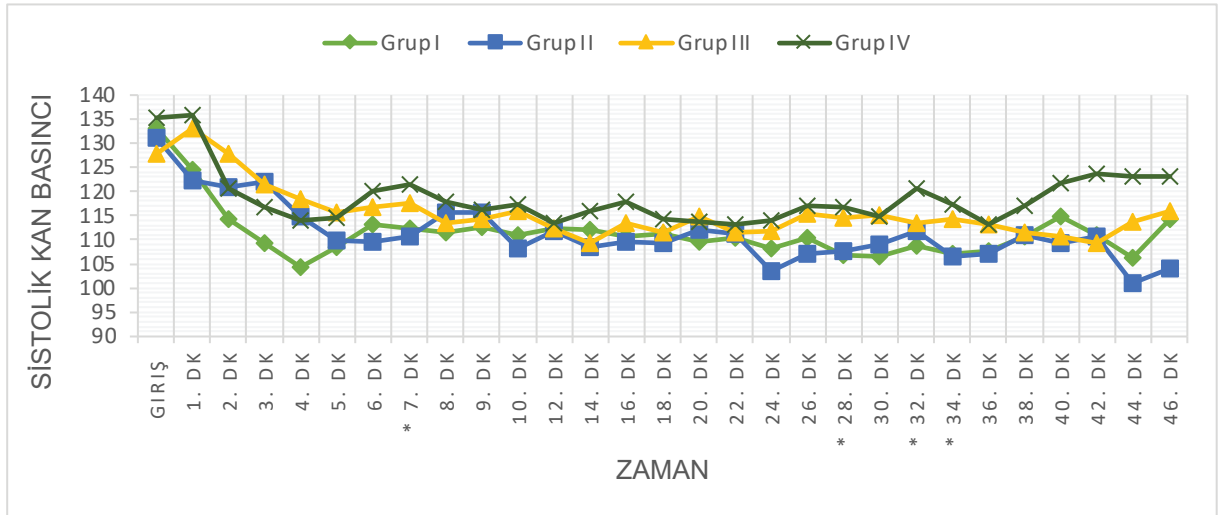
Dört grup arasında karşılaştırmada 7, 28, 32, 34 ve 44. dakikalarda SKB Grup I ve II'de, Grup III ve IV'e göre istatistiksel olarak daha düşük tespit edilmiştir ($p=0,032$; $p=0,037$; $p=0,044$; $p=0,034$; $p=0,046$ sırasıyla) (Şekil 1) (Tablo 2). Diğer zaman dilimlerinde gruplar arasında SKB'de istatistiksel bir farklılık görülmemiştir (Şekil 1) (Tablo 2).

Bulunan sonuçlara göre cerrahi operasyon süresince OAB değerlerinde gruplar arasında anlamlı bir farklılık görülmemiştir. Norepinefrin uygulanan hastaların hiçbirinde hipertansiyon gerçekleşmemiştir.

Tablo 1. Farklı Norepinefrin Dozları Uygulanan Deney Gruplarında Bazı Özelliklerin Karşılaştırılması

	Grup I (n=25)	Grup II (n=25)	Grup III (n=25)	Grup IV (n=25)	P
Yaş	31,72 ± 4,58	28,80 ± 5,66	30,68 ± 5,85	29,80 ± 5,51	0,273
Kilo (kg)	81,76 ± 13,71	73,76 ± 10,17	81,80 ± 14,87	78,60 ± 10,38	0,081
Boy (cm)	162,80 ± 9,00	162,36 ± 6,20	165,64 ± 7,56	163,36 ± 4,28	0,357
Gebelik sayısı	2,48 ± 1,42	2,24 ± 1,27	2,64 ± 1,41	2,84 ± 1,65	0,512
Sezaryen sayısı	1,08 ± 1,04	0,88 ± ,97	1,16 ± 1,03	0,96 ± 1,02	0,771
İT enjeksiyon-Cilt insizyonu (dk)	5,16 ± 1,57	5,56 ± 2,00	5,00 ± 1,44	5,52 ± 1,98	0,140
Cilt insizyonu-Bebek doğumu (dk)	6,20 ± 3,18	5,88 ± 2,37	6,64 ± 3,84	6,40 ± 2,36	0,834
Cerrahi süre (dk)	32,72 ± 7,41	32,80 ± 8,43	33,44 ± 9,39	33,56 ± 6,61	0,162

Veriler Ort. ± SS şeklinde gösterildi İT: İntratekal kg: kilogram cm: santimetre dk: dakika Ort:ortalama SS: Standart Sapma



Şekil 1. Sistolik Kan Basıncı

7, 28, 32, 34 ve 44.dakikalarda SKB Grup I ve II'de, Grup III ve IV'e göre istatistiksel olarak daha düşük tespit edilmiştir ($p=0,032$; $p=0,037$; $p=0,044$; $p=0,034$; $p=0,046$ sırasıyla).

Tablo 1. Farklı Norepinefrin Dozları Uygulanan Deney Gruplarında Bazı Özelliklerin Karşılaştırılması

	Grup I (n=25)	Grup II (n=25)	Grup III (n=25)	Grup IV (n=25)	P
Giriş	133,16 ± 8,43	131,2 ± 14,96	127,72 ± 12,07	135,32 ± 12,41	0,154
1. dk	124,44 ± 18,07	122,24 ± 25,7	133,04 ± 18,73	135,88 ± 21,92	0,093
2. dk	114,36 ± 24,57	120,96 ± 22,69	127,76 ± 22,25	120,52 ± 19,39	0,559
3. dk	109,36 ± 24,28	122,04 ± 26,13	121,4 ± 16,9	116,8 ± 17,64	0,302
4. dk	104,24 ± 15,93	114,92 ± 25,77	118,32 ± 14,54	113,96 ± 20,66	0,051
5. dk	108,56 ± 16,59	109,84 ± 21,99	115,64 ± 16,79	114,6 ± 27,34	0,375
6. dk	113,08 ± 13,63	109,68 ± 19,42	116,6 ± 16,39	120 ± 19,61	0,121
7. dk	112,44 ± 12,38	110,64 ± 16,46	117,48 ± 11,63	121,48 ± 18,88	0,032
8. dk	111,6 ± 13,73	115,68 ± 21,57	113,4 ± 12,28	117,88 ± 13,63	0,305
9. dk	112,56 ± 15,41	115,72 ± 23,68	114,24 ± 14,48	116,12 ± 13,78	0,758
10. dk	110,84 ± 15,7	108,2 ± 18,93	115,88 ± 14,77	117,24 ± 18,43	0,209
12. dk	112,24 ± 16,49	111,64 ± 18,69	112,44 ± 13,81	113,56 ± 13,66	0,971
14. dk	112,04 ± 15,48	108,44 ± 16,36	109,16 ± 14,06	115,96 ± 16,47	0,414
16. dk	110,6 ± 12,58	109,64 ± 14,28	113,52 ± 11,92	117,96 ± 21,39	0,499
18. dk	111,2 ± 19	109,36 ± 12,68	111,56 ± 11,18	114,38 ± 14,48	0,506
20. dk	109,44 ± 11,88	111,92 ± 13,83	114,71 ± 12,51	113,65 ± 16,84	0,464
22. dk	110,28 ± 12,69	111,17 ± 11,72	111,38 ± 11,86	113,05 ± 14,29	0,944
24. dk	108,2 ± 13,71	103,48 ± 13,11	111,7 ± 15,29	113,95 ± 11,44	0,084
26. dk	110,52 ± 14,65	106,95 ± 13,55	115,35 ± 13,58	117,05 ± 14,71	0,199
28. dk	106,76 ± 15,49	107,58 ± 11,67	114,44 ± 12,92	116,6 ± 13,22	0,037
30. dk	106,58 ± 15,86	108,89 ± 12,56	115 ± 13,56	114,76 ± 12,74	0,055
32. dk	108,62 ± 14,79	111,64 ± 12,49	113,47 ± 12,74	120,73 ± 12,99	0,044
34. dk	107,11 ± 15,37	106,58 ± 9,33	114,36 ± 9,61	117,42 ± 11,8	0,034
36. dk	107,5 ± 16,17	107 ± 8,86	113,08 ± 15,02	113,25 ± 9,6	0,303
38. dk	110,57 ± 11,43	111 ± 10,37	111,38 ± 11,96	116,89 ± 13,71	0,633
40. dk	114,91 ± 18,11	109,33 ± 9,05	110,67 ± 6,65	121,63 ± 7,27	0,114
42. dk	-	110,67 ± 18,15	109,25 ± 7,37	123,6 ± 8,44	0,212
44. dk	-	101	113,67 ± 5,51	123,2 ± 10,83	0,046

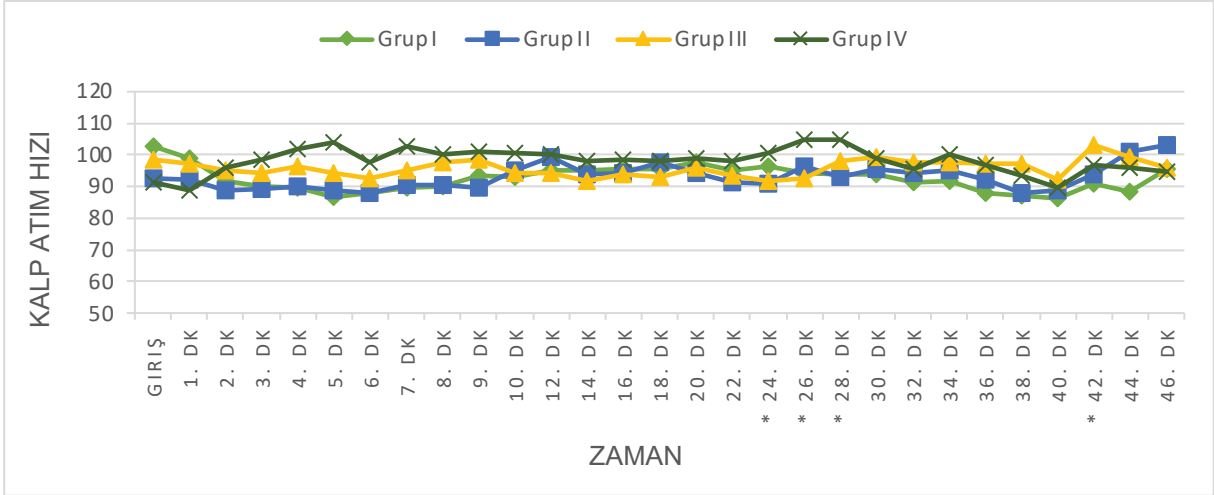
Veriler Ort. ± SS şeklinde gösterildi dk: dakika Ort:ortalama SS: Standart Sapma * p: 0,05

Gruplar arası karşılaştırmada 24, 26, 28 ve 42.dakikalarda KAH Grup I ve II'de, Grup III ve IV'e göre istatistiksel olarak daha düşük tespit edilmiştir (p=0,039; p=0,014; p=0,008; p=0,021 sırasıyla) (Şekil 2). Diğer zaman dilimlerinde gruplar arasında KAH'ta istatistiksel bir farklılık görülmemiştir (Şekil 2).

Hastaların Grup I'de % 92'sine, Grup II'de % 84'üne, Grup III'de % 68'ine ve Grup IV'de ise % 56'sına efedrin uygu-

lanmıştır (Tablo 2). Cerrahi operasyon süresince uygulanan toplam efedrin dozu Grup I ve Grup II'de, Grup III ve Grup IV'e göre anlamlı bir şekilde yüksek bulunmuştur (p=0,014) (Tablo 3).

Gruplar arasında Grup I ve Grup II'de 7 hastada (% 28'ine), Grup III'de 1 hastada (% 4'üne) ve Grup IV'de ise 3 hastada (% 12'sine) bradikardi nedeniyle atropin uygulanmıştır (Tablo 3). Cerrahi operasyon süresince uygulanan toplam



Şekil 2. Kalp Atım Hızı

24, 26, 28 ve 42.dakikalarda KAH Grup I ve II'de, Grup III ve IV'e göre istatistiksel olarak daha düşük tespit edilmiştir ($p=0,039$; $p=0,014$; $p=0,008$; $p=0,021$ sırasıyla).

Tablo 3. Total Efedrin-Atropin Dozu, Umbilikal Arter Kan Gazı Değeri ve APGAR Skoru

	Grup I (n=25)	Grup II (n=25)	Grup III (n=25)	Grup IV (n=25)	P
Total Efedrin - Atropin dozu					
Total Efedrin Dozu (mg)	26.00 ± 22.78	26.00 ± 20.56	9.80 ± 12.03	10.60 ± 13.64	0.014*
Efedrin Frekans (%)	92	84	68	56	
Total Atropin Dozu (mg)	0.32 ± 1.00	0.10 ± 0.35	0.04 ± 0.20	0.06 ± 0.16	0.032*
Atropin Frekans (%)	28	28	4	12	
Bulantı-Kusma Frekans (%)	20	12	12	8	0.396
Apgar skoru					
1. dk	8 ± 0.78	8.16 ± 0.57	8.20 ± 0.76	8.24 ± 0.60	0.901
5. dk	9.16 ± 0.64	9.20 ± 0.50	9.40 ± 0.58	9.40 ± 0.50	0.659
Umbilikal arter kan gazı değeri					
pH	7.30 ± 0.05	7.30 ± 0.06	7.33 ± 0.05	7.31 ± 0.05	0.193
PO ₂ (mmHg)	21.49 ± 5.58	27.66 ± 15.48	26.51 ± 5.62	25.89 ± 6.88	0.032*
PCO ₂ (mmHg)	45.59 ± 6.00	38.27 ± 9.28	37.97 ± 4.43	37.64 ± 5.26	0.020*
BE(mmol/l)	-2.76 ± 1.87	-4.40 ± 4.77	-3.52 ± 2.84	-3.83 ± 2.67	0.446
Veriler Ort. ± SS şeklinde gösterildi. * p: <0,05 mg: milligram dk: dakika mmHg: milimetre civa PO ₂ : Oksijen Parsiyel Basıncı, PCO ₂ : Karbondioksit Parsiyel Basıncı, BE: Baz Fazlalığı					

atropin dozu Grup I ve Grup II'de, Grup III ve Grup IV'e göre anlamlı bir şekilde yüksek bulunmuştur ($p=0,032$) (Tablo 3).

Bulantı ve kusma sıklığı değerlerinde gruplar arasında istatistiksel bir fark bulunmamıştır (Grup I % 20, Grup II % 12, Grup III % 12, Grup IV % 8) ($p=0,396$) (Tablo 3).

Apgar skoru yönünden 1.dakika ($p=0,901$) ve 5.dakikasında ($p=0,659$) gruplar arasında bir fark tespit edilmemiştir. Umbilikal arter kan gazı değerlerinde Grup I'de, Grup II, III ve IV'e göre PO₂ değeri anlamlı bir şekilde daha düşük, PCO₂ değerinin ise anlamlı derecede daha yüksek olduğu bulunmuştur ($p=0,032$; $p=0,020$ sırasıyla) (Tablo 3).

TARTIŞMA

Çalışmamızda, elektif sezaryen operasyonlarında spinal anestezi sonrası profilaktik bolus norepinefrin uygulamalarında 0,075 µg kg⁻¹ ve 0,10 µg kg⁻¹ doz grupları PSH'yi önlemede 0,050 µg kg⁻¹ ve salin gruplarına göre daha etkili olduğu ve efedrin ve atropin ihtiyacını önemli derecede azalttığı görülmüştür.

Apgar skorları yönünden gruplar arasında bir fark tespit edilmezken umbilikal arter kan gazında PO₂ değerinin I. grupta, diğer gruplara göre anlamlı bir şekilde daha düşük, PCO₂ değerinin ise anlamlı derecede daha yüksek olduğu bulunmuştur. Bulantı ve kusma sayılarında gruplar arasında bir fark bulunmamıştır.

Literatür verilerinde sezaryenle doğum sırasında PSH'nin yönetimi için en son fikir birliği, hipertansif olmayan tüm annelerde profilaktik vazopressörlerin kullanılması önerilmektedir;⁹ ancak profilaktik vazopressör alan annelerde bile PSH mevcuttur. Bu nedenle, bolus vazopressör kullanılarak PSH'nin yönetimi gereklidir.¹⁰ Bu amaçla obstetrik vakalarında efedrin, fenilefrin, norepinefrin gibi vazopressörler kullanılmaktadır.

Efedrin ilk ajan olarak kullanıldığı dönemlerde etki süresinin daha yavaş, maternal taşikardi ve neonatal asidoz gibi

yan etki profilinin daha geniş olması nedeniyle bu popülarlığını fenilefrine bırakmıştır.¹⁰

Fenilefrin, PSH'nin önlenmesi ve yönetimi için hala ilk seçenek ilaçtır; bununla birlikte, kullanımı bradikardi ve maternal kalp debisinin azalmasıyla sonuçlanabilir.^{10,11}

Norepinefrin, zayıf beta adrenerjik agonistik aktiviteye sahip bir alfa adrenerjik agonisttir; bu nedenle, kan basıncını fenilefrin kadar etkili bir şekilde korumakla birlikte, bradikardi ve maternal kalp debisinde azalma gibi yan etki olasılığı daha düşüktür.⁶ Bu etkilerinden dolayı norepinefrin infüzyonu, sezaryenle doğum sırasında fenilefrin infüzyonuna iyi bir alternatif olarak kabul edilmektedir; ancak PSH'nin tedavisinde ideal norepinefrin bolus dozuna ilişkin veriler sınırlıdır ve optimum doz belirsizdir. Yetersiz norepinefrin bolus dozu tedavinin başarısız olmasına ve uzun süreli hipotansif epizodlara yol açarken, daha yüksek bir doz reaktif hipertansiyona ve/veya bazen bradikardiye yol açabilir. Bu nedenle, optimum norepinefrin bolus dozunun belirlenmesi, maternal hemodinamik profilin uygun şekilde kontrol edilmesini sağlayacaktır.

Çalışmamızda sezaryen doğum sırasında PSH yönetiminde profilaktik 3 farklı bolus doz norepinefrinin (0,050, 0,075 ve 0,10 µg kg⁻¹) etkinliğini ve ek vazopressör (efedrin) tüketimini karşılaştırdık. Çalışmamızın sonuçları Grup I (salin) ve II'de (0,050), Grup III (0,075) ve IV'e (0,10) göre SKB daha düşük tespit edildi. Cerrahi operasyon süresince uygulanan toplam efedrin ve atropin dozlarının ise Grup I ve II, Grup III ve IV'e göre anlamlı bir şekilde daha fazla olduğu belirlendi ($p=0,032$) ($p=0,014$), sırasıyla.

Çeşitli çalışmalar farklı dozlar veya göreceli konsantrasyonlar kullanarak spinal anestezi uygulanan hastalarda norepinefrinin gücünü karşılaştırmıştır. Onwochei ve ark. spinal anestezi altındaki hipotansiyonu önlemek amacıyla SKB bazal seviyenin altına düştüğünde intermittan 6 µg/lık bolus norepinefrin ED90 dozu önermiştir.¹³

Ngan Kee ve ark. elektif sezaryen doğum için spinal anestezi uygulanan 180 sağlıklı hastada ilk hipotansiyon atağının önlenmesinde norepinefrin ve fenilefrinin bolus dozlarını karşılaştırmış ve hipotansiyonu tedavi etmek için gereken norepinefrin dozunu 8 µg olarak belirlemiştir.¹⁴

Wang T ve ark. da spinal anestezi altında sezaryen uygulanan 42 hastada norepinefrin bolus dozu ED50 ve ED95 sırasıyla 0,072 µg kg-1 ve 0,121 µg kg-1 olarak bulmuştur.¹⁵ Çalışmamızda mevcut verilere dayanarak hipotansiyonu önlemek için kullandığımız doz aralığının (0,050, 0,075 ve 0,10 µg kg-1) yeterli olduğuna inanıyoruz ve bu durumda daha yüksek dozların kullanılması aslında hastanın kan basıncını yükselterek hipertansiyona neden olabileceğini düşünmekteyiz.

Çeşitli çalışmalar spinal anestezi sonrası norepinefrin kullanımında hipotansiyon insidansı ve efedrin tüketimi açısından doz ve güç karşılaştırması yapmıştır.

Hasanin ve ark. spinal anestezi altında sezaryen uygulanan 290 hastada norepinefrin infüzyonu başlamış ve başlangıç infüzyon hızları 0,025, 0,050 ve 0,075 µg kg-1 olan üç gruba randomize edilmişti. 0,050 ve 0,075 µg kg-1 norepinefrin infüzyon hızları, 0,025 µg kg-1 infüzyona kıyasla sezaryen doğum sırasında PSH'yi etkili bir şekilde azalttığı sonucuna varmışlardır. Üç grup intraoperatif hipertansiyon sıklığı, bradikardi insidansı ve neonatal sonuçlar açısından benzerdi.¹⁶

Sharkey ve ark. sezaryen doğumlarında spinal kaynaklı hipotansiyonu önlemek ve tedavi etmek için aralıklı iv fenilefrin ve norepinefrin boluslarını karşılaştırdı. SKB taban değerinin altında olduğunda 100 µg fenilefrin veya 6 µg norepinefrin uyguladı. Bradikardi insidansı, fenilefrin grubuna kıyasla norepinefrin grubunda daha düşüktü (% 10,7'ye karşı % 37,5). Efedrin kurtarma boluslarına ihtiyaç duyan hastaların oranı, fenilefrin grubuna kıyasla norepinefrin grubunda daha düşüktü (norepinefrin için % 7,2'ye

karşı fenilefrin için % 21,4).¹⁷

Yasmin ve ark. sezaryen doğum sırasında PSH'nin önlenmesinde iki norepinefrin bolus dozunun etkililiğini ve güvenliğini karşılaştırdı ve hipotansif epizotların yönetimi için 6 µg veya 10 µg bolus norepinefrin uyguladı. 0,05 µg kg-1 dk -1 profilaktik norepinefrin infüzyonu altında elektif sezaryen doğum yapan annelerde, hipotansif atağın kurtarma yönetimi için 6 µg norepinefrin bolus yerine 10 µg norepinefrin bolus kullanılmasının bir avantajı yoktu. Bradikardi ve reaktif hipertansiyon insidansı, her iki norepinefrin dozu arasında benzerdi.¹⁸

Çalışmamızda da benzer olarak Grup I (salin) ve II'de (0,050), Grup III (0,075) ve IV'e (0,10) göre hipotansiyon insidansı ve efedrin tüketimi anlamlı bir şekilde daha fazla tespit edilmesine rağmen 0,075 µg kg-1 ile 0,10 µg kg-1 bolus norepinefrin kullanılan iki grup arasında hipotansiyon insidansı ve efedrin tüketimi anlamlı bir fark yoktu. Bununla birlikte vazopressör profilaksisinin kullanılmasının, vazopressör içermeyen protokollere kıyasla PSH insidansını azaltacağını varsayıyoruz. Bu gerçek, hipotansif atakların tedavisinde farklı bolus dozlarını değerlendiren çalışmalara olan ihtiyacı desteklemektedir.

Norepinefrin kullanımının önemli avantajlarından birisi de bradikardi oluşturmamasıdır. Norepinefrin α-etkilerine ek olarak doğal β-agonist aktivitesi içermesi sebebiyle kalp hızı üzerindeki negatif etkisi daha azdır. Çalışmamızda uygulanan toplam atropin dozu açısından Grup I (salin) ve II'de (0,050), Grup III (0,075) ve IV'e (0,10) göre anlamlı bir şekilde yüksek bulunmuştur. 0,075 µg kg-1 ile 0,10 µg kg-1 norepinefrin grupları arasında ise bradikardi insidansı istatistiksel olarak benzerdi. Bu anlamda çalışmamız Hasanin ve Yasmin'nin yapmış olduğu çalışmayla uyumlu, Sharkey'in çalışmasını destekler niteliktedir.

Norepinefrinin utero-plasental geçişinin sınırlı olması sebebiyle daha az fetal etkilerinden söz edilmektedir. Minzter ve ark. norepinefrinin fetal arteriyel perfüzyon basıncı

üzerine etkisi olmadığını ve fetoplental mikrosirkülasyonunun bozulmadığını bildirmişlerdir.¹⁹

Ngan Kee ve ark. sezaryenle doğum sırasında spinal anestezi sonrası arteriyel kan basıncını korumak için fenilefrin ve efedrin kombinasyonlarını karşılaştırdığı çalışmada, fenilefrin oranı azaldıkça ve efedrin oranı arttıkça, fetal pH ve baz fazlalığı olumsuz etkilendiğini, efedrin için plasental transferin daha yüksek olduğunu ve umbilikal arteriyel PO₂ içeriğinin azaldığını ve PCO₂'nin arttığını bildirmiştir.²⁰ David W. Cooper ve ark. sezaryen doğumda fenilefrin ve efedrinin fetal ve maternal etkilerini karşılaştırdığı çalışmada efedrin grubunda artmış fetal asidoz insidansı ve umbilikal arter PCO₂ değeri ile azalmış umbilikal arter PO₂ değerini bildirmiştir.²¹ Çalışmamızda doğumdan hemen sonra fetal durumu değerlendirmek için umbilikal arter kan gazı ve Apgar skorları neonatal iyilik halinin bir göstergesi olarak ölçülmüştür. Umbilikal arter kan gazında Ph ve baz fazlalığı değerlerinde farklılık görünmezken, salin grubunda norepinefrin gruplarına göre PO₂ değerinin anlamlı bir şekilde daha düşük, PCO₂ değerinin ise anlamlı derecede daha yüksek olduğu bulunmuştur. PO₂ düzeyinin salin grubunda düşük kalması profilaktik norepinefrin dozlarının utero-plasental dolaşımın devamlılığını sağlanması için önemli olabilir. Ayrıca salin grubunda efedrin tüketimi fazla olması nedeniyle umbilikal arter azalmış PO₂ ve artmış PCO₂ değerleri Ngan Kee ve David'in çalışmalarıyla uyumludur. Apgar skorunda dört grup arasında hiçbir farklılık gözlenmedi ve yeni doğan bebeklerin tamamı 8 ve üzeri puan alarak servise gönderilmiştir. Bulantı ve kusma sıklığında gruplar arasında farklılık gözlenmemiştir.

Özetle, bu çalışma, elektif sezaryen operasyonlarında spinal anestezi sonrası profilaktik bolus norepinefrin uygulamalarında 0,075 µg kg⁻¹ ve 0,10 µg kg⁻¹ dozları PSH'yi önlemede daha etkili olduğu ve efedrin ve atropin ihtiyacını önemli derecede azalttığı görülmüştür. İki doz arasında istatistiksel fark olmamasına rağmen klinik takiplerde 0,10 µg kg⁻¹ bolus norepinefrin uygulamasının en etkin doz ol-

duğunu düşünmekte ve profilaktik bolus norepinefrin kullanımını desteklemekteyiz.

Etik kurul

Çalışma Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu (25.04.2017 tarihli karar no: 66/5) onayı ile Helsinki Deklerasyonuna uyularak yapılmıştır.

Finansal Kaynak

Sektördeki finansman kuruluşlarından herhangi bir finansal destek alınmamıştır.

Yazar Katkıları

Fikir; YE, MG; Veri toplama; YE;Çalışma tasarımı; YE, MG; Verilerin analizi; YE, EM

Makale hazırlama

YE, EM; Makalenin gözden geçirilmesi; YE, EM;

Çıkar Çatışması Beyanı

Herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

Kaynaklar

1. Fitzgerald JP, Fedoruk KA, Jadin SM, Carvalho B, Halpern SH. Prevention of hypotension after spinal anaesthesia for caesarean section: a systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials. *Anaesthesia*. 2020; 75(1): 109-21.
2. Karacaer F, Biricik E, Unal I, Buyukkurt S, Unlugenc H. Does prophylactic ondansetron reduce norepinephrine consumption in patients undergoing cesarean section with spinal anesthesia? *J Anesth*. 2018; 32(1): 90-7.
3. Klöhr S, Roth R, Hofmann T, Rossaint R, Heesen M. Definitions of hipotansiyon after spinal anaesthesia for cesarean section: *Acta Anaesthesiol Scand* 2010; 54: 909-21.
4. Lee AJ, Smiley RM. Phenylephrine infusions during cesarean section under spinal anesthesia. *Int Anesthesiol Clin*. 2014; 52: 29-47
5. Sklebar I, Bujas T, Habek D. Spinal Anaesthesia-Induced Hypotension in Obstetrics: Prevention and Therapy. *Acta Clin Croat*. 2019; 58: 90-5.
6. Ngan Kee WD, Lee SWY, Ng FF, Tan PE, Khaw KS. Randomized doubleblinded comparison of norepinephrine ant phenylephrine for maintenance of blood pressure during spinal anesthesia for cesarean delivery. *Anesthesiology*. 2015; 122: 736-45.
7. Singh PM, Singh NP, Reschke M, Ngan Kee WD, Palanisamy A, Monks DT. Vasopressor drugs for the prevention and treatment of hypotension during neuraxial anaesthesia for Cesarean delivery: a Bayesian network meta-analysis of fetal and maternal outcomes. *Br J Anaesth*. 2020; 124: 95-107.
8. Mercier FJ, Soued M, Morau E, Ngan Kee WD. Noradrenaline for haemodynamic control in obstetric anaesthesia: Is it now a suitable alternative to phenylephrine? *Anaesth Crit Care Pain Med*. 2019; 38(6): 591-3.
9. Kinsella SM, Carvalho B, Dyer RA, Fernando R, McDonnell N, Mercier FJ, et al. International consensus statement on the management of hipotansiyon with vasopressors during cesarean section under spinal anaesthesia. *Anaesthesia*. 2018; 73: 71-92.
10. Hasanin A, Mokhtar AM, Badawy AA, Fouad R. Post-spinal anesthesia hipotansiyon during cesarean delivery, a review article. *Egypt J Anaesth*. 2017; 33: 189-93.
11. Heesen M, Köhr S, Rossaint R, Straube S. Prophylactic phenylephrine for cesarean section under spinal anaesthesia: systematic review ant meta-analysis. *Anaesthesia*. 2014; 69: 143-65.
12. Ngan Kee WD, Lee SWY, Ng FF, Tan PE, Khaw KS. Randomized doubleblinded comparison of norepinephrine ant phenylephrine for maintenance of blood pressure during spinal anesthesia for cesarean delivery. *Anesthesiology*. 2015; 122: 736-45.
13. Onwochei DN, Kee WDN, Fung L, Downey K, Xiang YY, Carvalho JC. Norepinephrine intermittent intravenous boluses to prevent hipotansiyon during spinal anesthesia for cesarean delivery: a sequential allocation dose-finding study. *Anesthesia & Analgesia*. 2017; 125: 212-8.
14. Ngan Kee WD. A Random-allocation Graded Dose-Response Study of Norepinephrine and Phenylephrine for Treating Hypotension during Spinal Anesthesia for Cesarean Delivery. *Anesthesiology*. 2017; 127: 934-41.
15. Wang T, He Q, Zhang W, Zhu J, Ni H, Yang R, et al. Determination of the ED50 and ED95 of intravenous bolus of norepinephrine for the treatment of hypotension during spinal anesthesia for cesarean delivery. *Exp Ther Med*. 2020; 19: 1763-70.
16. Hasanin AM, Amin SM, Agiza NA, et al. Norepinephrine infusion for preventing postspinal anesthesia hipotansiyon during cesarean delivery: a randomized dose-finding trial. *Anesthesiology* 2019; 130: 55-62
17. Sharkey AM, Siddiqui N, Downey K, Ye XY, Guevara J, Carvalho JCA. Comparison of intermittent intravenous boluses of phenylephrine and norepinephrine to prevent and treat spinale-induced hipotansiyon in cesarean deliveries: randomized controlled trial. *Anesth Analg* 2019; 129: 1312-8
18. Yasmin S. Hassabelnaby1, Ahmed M. Hasanin1, Nada Adly1 , et al. Comparison of two Norepinephrine rescue bolus for Management of Post-spinal Hypotension during Cesarean Delivery: a randomized controlled trial. *BMC Anesthesiol*. 2020; 17: 20- 84.
19. Minzter BH, Johnson RF, Paschall RL, et al. The diverse effects of vasopressors on the fetoplacental circulation of the dual perfused human placenta. *Anesth Analg*. 2010; 110(3): 857-62.
20. Warwick D Ngan Kee , Anna Lee, Kim S Khaw et al. A randomized double-blinded comparison of phenylephrine and ephedrine infusion combinations to maintain blood pressure during spinal anesthesia for cesarean delivery: the effects on fetal acid-base status ant hemodynamic control. *Anesth Analg*. 2008 ;107(4): 1295-302.
21. David W Cooper , Mark Carpenter et al. Fetal ant materyal effects of phenylephrine and ephedrine during spinal anesthesia for cesarean delivery. *Anesthesiology*. 2002; 97: 1582-90.