KLİNİK ÇALIŞMA

SEZARYEN OPERASYONLARINDA İNTRATEKAL LEVOBUPİVAKAİN VE BUPİVAKAİNİN MATERNAL VE FETAL ETKİLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Elif DOĞAN BAKI, Demet DOĞAN EROL, Reha DEMİREL
Yücel ERDOĞAN

(EDB) Kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları Hastanesi, AĞRI
(DDE) Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, ANKARA
(RD) Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Halk Sağlığı Anabilim Dalı, AFYONKARAHİSAR
(YE) Kocatepe Üniv.Tıp Fak. Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, AFYONKARAHİSAR

ÖZET

Amaç: *Sezaryen operasyonlarında uygulanan genel anestezide maternal ve fetal mortalite ve morbidite yüksek olduğu için rejyonal anestezi tercih edilen bir tekniktir. Rejyonal anesteziye bağlı komplikasyonlar nadir olarak aşırı yüksek sempatik blok veya lokal anestezik toksisitesi iledir. Gebelik sırasında hızlı hipoksi gelişimi ve kardiyojenik resüsitasyon uygulamasındaki zorluklar nedeniyle kardiyotoksisitenin önemi büyüktür. Son yıllarda kullanıma sunulan bupivakainin enantiomeri olan ve bu nedenle kardiyotoksisitesi düşük olan levobupivakainin sezaryen olgularında intratekal uygulamasının maternal ve fetal etkilerini bupivakain ile karşılaştırmayı amaçladık.*

Metod: *Çalışmaya etik kurul onayı ile sezaryen operasyonuna alınacak, 20-45 yaş arası, ASAI-II risk grubunda, 36-41 gestasyonel haftalardaki 40 gönüllü gebe onayları alınarak dahil edilmiştir. Plasenta akımı bozuk olan veya bozulma olasılığı bulunan hipertansiyon, preeklampsi, diabetes mellitus, morbid obez olanlar, nöropatileri olanlar, enjeksiyon yerinde infeksiyonu olanlar, spinal anestezi için kontrendikasyonu olanlar, çalışma ilaçlarına alerjisi olanlar çalışmaya alınmamıştır. Tüm olgulara standart monitörizasyon uygulanarak sistolik, diastolik ve ortalama arter basınçları, nabız, periferik O_2 satürasyonu 180.dk'ya kadar belli aralıklarla kaydedilmiştir. Spinal anestezi öncesi hipotansiyon profilaksisi için tüm olgulara 10 ml kg^{-1} Ringer Laktat infüze edilmiş ve hipotansiyon gelişiminde efedrin uygulanmıştır. Randomize, sol lateral dekübit pozisyonunda 22-26 gauge spinal iğne ile %0.5 Levobupivakain 10 mg veya %0.5 Bupivakain 10 mg uygulanmıştır. Blok seviyeleri; motor blok Bromaj skalasına göre, duyusal blok pin-prik testi ile, sempatik blok alkollü pamukla test edilip spinal başlangıcından 180.dk'ya kadar belli aralıklarla kaydedilmiştir. Ayrıca oluşabilecek yan etkiler (hipotansiyon, bradikardi, bulantı-kusma, idrar retansiyonu, post spinal başağrısı), bebeğin 1. ve 5.dk.'lardaki Apgar değerleri ve umblikal kan gazı değerleri kaydedilmiştir.*

Bulgular: *Çalışma sonunda bupivakain grubunda kalp hızı, hipotansiyon ve periferik O_2 satürasyonunda düşme; blok etkilerinde levobupivakainin bupivakaine göre daha az motor blok etki, daha yavaş sempatik blok ve daha uzun süreli duyusal blok oluşturduğu saptanmıştır.*

Sonuç: *Sonuç olarak sezaryen operasyonlarında spinal anestezi için intratekal levobupivakainin, bupivakaine göre daha az toksik etkiye sahip olduğu; daha potent anestezik olduğu ve yenidoğan için olumsuz etkisinin olmadığı kararına varılmıştır.*

ANAHTAR KELİMELER: *Sezaryen; Spinal anestezi; Komplikasyon.*

SUMMARY

MATERNAL AND FETAL EFFECTS OF INTRATECAL BUPIVACAINE AND LEVOBUPIVACAINE DURING CESAREAN SECTION

Objective: *For cesarean section, regional anesthesia is preferred a technique to general anesthesia because of maternal and fetal high morbidity and mortality. Complications of regional anesthesia techniques are rarely high sensorial block or local anesthetic toxicity. We aimed to compare maternal and fetal effects of intratecal bupivacaine and levobupivacaine during cesarean section.*

Methods: *Forty, ASA I or II parturients volunteers, between 20 and 45 years old and 36-41 gestational weeks undergoing elective cesarean delivery were enrolled in our study. Patients who were morbid obese, preeclamptic and having diabetes mellitus, enfection in enjection area, contrandications to spinal anesthesia and allergic to drugs that would be used were not enrolled in the study. Standart monitorization including sistolic, diastolic and mean arterial pressure; heart rate, peripheral oxygen saturation were recorded. 10ml kg^{-1} Ringer Lactate infusion was administered to prevent hypotension before spinal anesthesia to all patients and ephedrine was used in case of hypotension. 0.5% levobupivacaine 10 mg or 0.5% bupivacaine 10 mg was randomly injected through spinal needle in the lateral decubitus position. Block levels were recorded from the onset of the spinal until 180 minutes. Motor block was assessed using Bromage scale while sensory block was assessed by pinprick sensation and sympathetic blockage were assessed by cotton with alcohol. In addition, complications (hypotension, nausea-vomiting, bradycardia, convulsions, urine retention, post spinal headache) that could exist, and Apgar values of newborn at first and fifth minutes and umbilical cord blood gases were recorded.*

Results: *At the end of the study in the bupivacaine group decrease of heart rate, hypotension and peripheral oxygen saturation were detected and longer duration of sensory block, slower sempathetic block and less motor blockage were noted in the levobupivacaine group.*

Conclusion: *In conclusion we have shown that, levobupivacaine was less toxic than bupivacaine group and more potent anestesic and had no effects unwished for neonates during spinal anesthesia for cesarean delivery.*

KEYWORDS: *Caserean section; Anesthesia, spinal; Complication.*

GİRİŞ

Sezaryen operasyonlarında yeterli anestezi ve analjezi sağlamak, mümkün olan en az maternal ve fetal komplikasyon oluşturmak anestezist için önemlidir. Sezaryen operasyonlarında uygulanan genel anestezide, maternal ve fetal mortalite ve morbiditenin yüksek olması nedeni ile rejyonal anestezi tercih edilen bir yöntemdir. Gebelerde genel anesteziye bağlı hava yolu problemleri, entübe edilememe, ventile edilememe, aspirasyon pnömonisine bağlı ciddi komplikasyonlar ortaya çıkabilir. Rejyonal anestezide bu komplikasyonlardan uzaklaşılması yanı sıra, bebeğin potansiyel deprese anestetik ilaca daha az maruz kalması, maternal aspirasyon riskinin daha az olması, bebeğin doğumunda annenin uyanık olması gibi avantajlar sağlar (1-3).

Rejyonal anesteziye bağlı komplikasyonlar nadir olarak aşırı yüksek sempatik blokaj veya lokal anestezik toksisitesi iledir (4). Rejyonal anestezide uzun etki süresi nedeni ile bupivakain, sezaryen için uygun bir ajandır. Bupivakainin lokal anestezik olarak çok sayıda avantajı vardır, ancak kardiyotoksisite istenmeyen yan etkisidir (4). Gebelik sırasında hızlı hipoksi gelişimi ve kardiyojenik resüsitasyon uygulamasındaki zorluklar nedeniyle kardiyotoksisitenin önemi büyüktür (5). Bupivakainin enantiomeri olan ve bu nedenle kardiyotoksisitesi düşük olan, kullanıma yeni sunulan levobupivakain sezaryen olgularında deneyimi azdır ve yeni klinik çalışmalarla değerlendirilmeye alınmaktadır (6-11). Sezaryen operasyonlarında en güvenli anestezik yaklaşım arayışları sürmektedir (12-17).

Spinal anestezi uygulanan sezaryen olgularında mümkün olan en az maternal ve fetal komplikasyon oluşturma ve en iyi anestezi kalitesini sağlama açısından kullanılacak lokal anestezik levobupivakain ve bupivakainin maternal ve fetal klinik etkilerini araştırmayı amaçladık.

GEREÇ-YÖNTEM

Bu çalışma Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu onayı ile Afyon Kocatepe Üniversitesi. Bilimsel Araştırmalar Komisyonunca desteklenerek, 2005-2007 yılları arasında Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalında yapılmıştır. Sezaryen operasyonu planlanan, rejyonal anestezi için kontrendikasyonu olmayan, gebeliğe veya fetusa ait saptanmış bir patolojisi bulunmayan, 36-41 gestasyonel haftalardaki, tek fetus gebeliği olan, ilaçlara karşı bilinen bir alerjisi bulunmayan, ASA (American Society of Anesthesiologists) I ya da II grubundaki 20-40 yaş arası 40 gebe çalışmaya alınmıştır. Plasenta akımı bozuk olan veya bozulma olasılığı bulunan hipertansiyon, preeklampsi, diabetes mellitus, morbid obez olanlar, nöropatileri olanlar, enjeksiyon yerinde enfeksiyonu olanlar, spinal anestezi için kontrendikasyonu olanlar, çalışılacak ilaçlara alerjisi olanlar çalışmaya alınmamıştır.

Bilgilendirilmiş gönüllü olur formu okutularak ve anlatılarak; sözlü ve yazılı onayları alındıktan sonra çalışmaya alınan tüm gebelerin adı, soyadı, yaşı, boyu, vücut ağrılığı, gebelik haftası, sistemik hastalıkları kaydedilmiştir. Tüm hastalara operasyondan 30-40 dakika önce noninvaziv kan basıncı (mmHg), EKG, periferik O_2 satürasyonu (SpO_2, %) monitörize edilerek (Drager İnfinity Delta Monitör TR Danvers, MA 01923,USA) 10 ml kg^{-1} Ringer laktat solüsyonu ile prehidrasyon yapılmıştır.

Hastalar basit randomizasyonla (yazı/tura) Levobupivakain(n=20) ve Bupivakain(n=20) olmak üzere iki gruba ayrılmıştır. Spinal anestezi sol lateral dekübit pozisyonda, bölge antiseptik solüsyon ile temizlenip, steril örtü ile örtülerek; L_{3-4} veya L_{4-5} interspinöz aralığından 25 G spinal iğne (B.Braun) ile girilerek BOS gelişi görüldükten sonra %0.5 Levobupivakain (Levobupivacaine HCL 5mg; Chirocaine®ampul, %0,5, Abbott Laboratuarları, İstanbul/Türkiye) 10 mg veya %0.5 Bupivakain (Bupivakain HCL 5 mg; Marcain spinal heavy, %0,5, Astrazeneca İlaç Sanayi, İstanbul/Türkiye) 10 mg uygulanmıştır. Takiben tüm gebeler 10° Trendelenburg pozisyonuna alınıp, uterus sola deviye edilmiştir. Torakal 4. dermatom (T_4) düzeyinde soğuğa duyarlılığın kaybolmasından sonra supin pozisyon sağlanmış, aynı seviyede anestezinin başladığı saptandıktan sonra operasyon başlatılmıştır. Kan basıncı spinal anestezi uygulaması öncesi ve anesteziyi takiben ilk 20 dakika içinde bir, daha sonra beş dakika ara ile kaydedilmiştir. Anestezi öncesi değerlere göre sistolik kan basıncının %20'den fazla düşmesi ya da sistolik basıncının 90 mmHg değerinin altına inmesi hipotansiyon olarak değerlendirilmiştir. Hipotansiyon geliştiğinde intravenöz (iv) sıvı infüzyonu hızlandırılmış ve beraberinde iv 5 mg efedrin bolus verilmiştir. Buna rağmen takip eden ölçümlerde hipotansiyon sürüyorsa 5 mg efedrin bolusları tekrarlanmıştır. Hipotansif epizotların sayısı kaydedilmiştir. Kalp atım hızının 45 atım dk^{-1} değerinin altında olması bradikardi olarak değerlendirilmiş ve atropin 0.01 mg kg^{-1} iv uygulanmıştır. Tüm hastalara yüz maskesi ile 2 L dk^{-1} O_2 verilmiştir.

Blok seviyeleri; motor blok Bromaj skalasına göre, duyusal blok *pin prik* testi ile, sempatik blok alkollü pamukla test edilip spinal başlangıcından 180.dk'ya kaydedildi. Duyusal ve motor blok değerlendirmesi ilk 15 dk boyunca bir dakika ara ile, daha sonra beş dakika aralıklar ile bulgular sabitleninceye dek yapılmıştır. Birbirini izleyen üç kontrolde aynı verinin elde edilmesi, duyusal ve motor blok düzeyinin sabitleşmesi olarak ka-

bul edilmişltir. Bromaj skalasına göre (1=motor blok yok, 2=diz fleksiyonu mümkün, kalça fleksiyonu yok, 3=diz ekleminde hareket yok, ayak parmakları hareketli, 4= alt ekstremite eklemlerinde hiç bir hareket mümkün değil) motor blok derecesi, toplam efedrin ve sıvı ihtiyacı kaydedilmiştir. Olgular olası yan etkiler (hipotansiyon, bradikardi, bulantı-kusma, solunum sıkıntısı, konvülziyon, idrar retansiyonu, postspinal başağrısı) yönünden takibe alınmışlardır. Kusma görüldüğünde 4 mg ondansetron iv uygulanmıştır. Solunum sayısı 10 soluk dk^{-1} ya da SpO_2 % 92 solunum depresyonu kriteri olarak kabul edilmiştir.

Kan gazları umbilikal korddan alınan arteriyel kanda çalışılmıştır. (Kan gazı cihazı; Roche Omni S6 1593). Yenidoğanın değerlendirmesi Apgar skoru (1952-Virginia) ile belirlenmiştir. Umbilikal arter kan gazı değerleri, yenidoğan 1. ve 5. dakika Apgar skoru kaydedilmiştir.

İstatistiksel analizde SPSS for Windows 11,5 programı kullanılmıştır. Demografik verilerde tanımlayıcı test ile ortalama ± standart sapma (Ort.±SS) olarak belirlenmiştir. Verilerin dağılımı ve homojenitesi One-simple Kolmogorov Smirnov Test ve One-way ANOVA testleri ile değerlendirilmiştir. Gruplar arası anestezik, obstetrik, hemodinamik, Apgar skorlarında normal dağılıma uygun verilerde T-testi, diğerlerinde Mann Whitney-U testi kullanılmıştır. Yüzdeler karşılaştırılırken Ki-kare ve Fishers Exact test kullanılmıştır. Anlamlılık seviyesi $p< 0.05$ olarak kabul edilmiştir.

BULGULAR

Gruplar arasında demografik veriler arasında anlamlı farklılık görülmedi ($p > 0.05$) (Tablo 1).

Tablo 1. Grupların Demografik Verileri. Veriler ortalama±standart sapma olarak belirtildi.

	Grup 1 (Levobupivakain)	Grup2 (Bupivakain)	p değeri
Yaş (yıl)	27,7±4,4	28,05±4,9	0,815
Boy (cm)	159,9±4,7	160,5±4,6	0,688
Vücut ağırlığı (kg)	76,5±12,2	72,6±7,4	0,231
Gestasyonelyaş (hafta)	36,0±1,14	38,4±1,095	0,330

Gruplar arasında ortalama arter basınçlarında 5, 10, 15, 30, 60 ve 120. dakikalarda yapılan ölçümlerde her iki grubun OAB'leri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmaz iken ($p > 0,05$), 45. dakikada Grup 2'de OAB Grup1'e göre anlamlı derecede düşük bulundu ($p=0.033$) (Tablo 2).

Gruplar arasında kalp hızlarında 5, 10, 15, 30, 60 ve 120. dakikalarda yapılan ölçümlerde başlangıçta Grup 2'de Grup 1'e göre anlamlı derecede düşüklük saptanırken ($p=0,032$); diğer ölçümlerde farklılık saptanmadı (Tablo 3).

Tablo 2. Gruplara göre ortalama arter basınçları. Veriler ortalama± standart sapma olarak belirtildi.

Zaman	Grup 1 (Levobupivakain)	Grup2 (Bupivakain)	p değeri
0. dk	95,7±13,0	91,5±9,3	0,250
5. dk	75,3±14,2	72,2±14,7	0,510
10. dk	84,9±16,5	79,5±12,4	0,251
15. dk	81,5±13,9	79,7±10,9	0,745
30. dk	80,1±15,0	78,5±9,4	0,690
45. dk	85,2±14,4	75,6±13,09	0,033
60. dk	83,4±15,4	84,2±7,2	0,846
120. dk	84,3±12,1	84,1±9,1	0,942

Tablo 3. Gruplara göre kalp hızı. Veriler ortalama±standart sapma olarak belirtildi.

Zaman	Grup 1 (Levobupivakain)	Grup2 (Bupivakain)	p değeri
0. dk	102,6±16,6	91,9±13,7	0,032
5. dk	103,0±19,1	93,8±13,8	0,089
10. dk	102,3±21,1	92,5±13,8	0,091
15. dk	99,4±22,9	94,6±10,6	0,404
30. dk	100,9±17,8	103,0±17,1	0,713
45. dk	99,6±18,5	106,5±15,9	0,218
60. dk	97,2±17,5	92,0±12,4	0,283
120. dk	91,3±14,0	87,05±10,2	0,275

Gruplar arasında periferik O_2 satürasyon (SpO_2) değerlerinde 0., 5., 10. ve 30. dakikalar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı (sırasıyla $p=0.040$, $p=0.026$, $p=0.003$ ve $p=0.007$) (Tablo 4).

Tablo 4. Periferik O_2 Satürasyon değerleri. Veriler ortalama±standart sapma olarak belirtildi.

Zaman	Grup 1 (Levobupivakain)	Grup2 (Bupivakain)	p değeri
0. dk	98,8±0,6	97,2±4,2	0,040
5. dk	98,8±1,0	98,2±1,0	0,026
10. dk	99,1±0,9	98,1±1,3	0,003
15. dk	99,1±0,9	98,6±1,3	0,191
30. dk	99,2±0,8	98,2±1,2	0,007
45. dk	98,6±1,0	98,3±1,4	0,652
60. dk	98,4±1,1	98,2±1,5	0,867
120. dk	98,6±0,7	98,7±0,7	0,963

Her iki grupta motor blok spinal anestezi uygulamasından sonraki 5. dakikadan itibaren hastaların çoğunluğunda (%80-85) Bromaj skalasına göre 3-4 seviyesinde oluşmuştur. Bir saat boyunca bu oran değişmemiştir ve iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir. Bir saat sonra her iki grupta da motor blok seviyeleri azalmaya başlamış, 120. dakika sonunda Bromaj 3-4 seviyesi levobupivakain grubunda %5 iken, bupivakain grubunda %10 olmuştur, 180. dakikadan itibaren her iki grupta tüm hastalarda motor blok ortadan kalkmıştır (Tablo 5).

Tablo 5. Motor Blok Düzeyleri. Veriler sayı ve yüzde olarak verilmiştir.

Zaman	Motor blok	Grup 1 (Levobupivakain)		Grup2 (Bupivakain)		p değeri
		sayı	yüzde	sayı	yüzde	
5. dakika	Bromage 1, 2	4	20	3	15	AD
	Bromage 3, 4	16	80	17	85	
10. dakika	Bromage 1, 2	3	15	2	10	AD
	Bromage 3, 4	17	85	18	90	
15. dakika	Bromage 1, 2	3	15	2	10	AD
	Bromage 3, 4	17	85	18	90	
30. dakika	Bromage 1, 2	3	15	2	10	AD
	Bromage 3, 4	17	85	18	90	
45. dakika	Bromage 1, 2	3	15	2	10	AD
	Bromage 3, 4	17	85	18	90	
60. dakika	Bromage 1, 2	5	25	4	20	AD
	Bromage 3, 4	15	75	16	80	
120. dakika	Bromage 1, 2	19	95	18	90	AD
	Bromage 3, 4	1	5	2	10	
180. dakika	Bromage 1, 2	20	100	20	100	AD
	Bromage 3, 4	0	0	0	0	

AD: anlamlı değil

Sempatik blok spinal anestezi uygulaması sonrası 5. dk'da 1. grupta %60 hastada T_{4-6}, %40 hastada T_{8-10} seviyesinde iken, 2. grupta %70 hastada T_{4-6} seviyesinde, %30 hasta T_{8-10} seviyesine ulaşmıştır. 10. dakikada her iki grupta %95 hastada T_{4-6} seviyesindeyken %5 hastada T_{8-10} seviyesindedir. Her iki grupta da tüm hastalarda 15, 30, 45. dakikalarda seviye T_{4-6}'ya ulaşmıştır. Sempatik blok 60. dakikada 1. grupta %85 hastada T_{4-6} seviyesinde, %15 hastada T_{8-10} seviyesindeyken, 2. grupta hastaların %80'ninde seviye T_{4-6}, %20'sinde T_{8-10} seviyesindedir. 120. dakikada sempatik blok 1. grupta %20 hastada T_{4-6} seviyesinde kalırken, %80 hastada T_{8-10} seviyesine inmiştir. 120. dakikada 2. grupta %100 hastada T_{8-10} seviyesindedir. 180. dakikada sempatik blok 1. grupta hastaların %55'inde T_{8-10} seviyesinde %45 hastada T_{12}'nin altındadır, 2. grupta %35 hastada sempatik blok T_{8-10} seviyesinde, %65 hastada seviye T_{12}'nin altındadır. Tüm zamanlarda her iki grup arasında sempatik blok seviyelerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmemiştir ($p>0.05$) (Tablo 6).

Duyusal blok spinal anestezisi sonrası 5. dakikada 1. grupta %65 hastada T_{4-6} seviyesinde, %35 hastada T_{8-10} seviyesindeyken, 2. grupta %45 hastada T_{4-6} seviyesinde, %55 hastada T_{8-10} seviyesindedir. 10. dakikada duyusal blok seviyesi 1. grupta %90 hastada T_{4-6} seviyesinde, %10 hastada T_{8-10} seviyesindeyken, 2. grupta %95 hastada T_{4-6} seviyesinde, %5 hastada T_{8-10} seviyesindedir. 15, 30. dakikalarda duyusal blok her iki grupta tüm hastalarda T_{4-6} seviyesine ulaşmıştır. 45. dakikada 1. grupta tüm hastalarda duyusal blok seviyesi T_{4-6} seviyesindeyken, 2. grupta %95 hastada T_{4-6}, %5 hastada T_{8-10} seviyesindedir. 60. dakikada 1. grupta duyusal blok seviyesi %70 hastada T_{4-6}, %30 hastada T_{8-10} seviyesindeyken, 2. grupta %75 hastada blok T_{4-6}, %25 hastada T_{8-10} seviyesindedir. 120. dakikada 1. grupta %25 hastada T_{4-6}, %75 hastada T_{8-10} seviyesindeyken, 2. grupta %10 hastada T_{4-6}, %85 hastada T_{8-10}, %5 hastada T_{12}'nin altındadır. 180. dakikada 1. grupta duyusal blok seviyesi %60 hastada T_{8-10} seviyesindeyken, %40 hastada T_{12}'nin altındadır. 180. dakikada 2. grupta %15 hastada T_{8-10} seviyesindeyken, %85 hastada T_{12}'nin altındadır. Duyusal blok seviyeleri açısından her iki grupta 5, 10, 15, 30, 60 ve 120. dakikalarda istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmazken, 180. dakikada levobupivakain grubunda daha fazla hastada seviye T_{12}'nin altına düşerek anlamlı farklılık bulunmuştur ($p=0.003$) (Tablo 7).

Her iki çalışma grubunda Apgar skorları değerlendirildiğinde 1. ve 5. dakikalarda gruplar arasında anlamlı farklılık bulunmadı. 5. dakikada Apgar skorları bebeklerin hepsinde 9'un üzerinde bulundu ($p >0,05$) (Tablo 8).

Her iki grupta da umbilikal kan gazı değerleri arasında pH, PaO_2, % O_2 satürasyonu arasında anlamlı farklılık bulunmamıştır ($p>0,05$). $PaCO_2$, HCO_3 değerlerinde bupivakain grubunda anlamlı yükselme saptanmıştır (Tablo 9).

Yan etki değerlendirmesinde hipotansiyonu tedavi için efedrin uygulaması levobupivakain grubunda 2 hastada toplam 10 mg, bupivakain grubunda 14 hastada

Tablo 6. Sempatik Blok Düzeyleri. Veriler sayı ve yüzde olarak verilmiştir.

		Grup 1 (Levobupivakain)		Grup2 (Bupivakain)		p değeri
		sayı	yüzde	sayı	yüzde	
5. dakika	T4-T6	16	60	14	70	AD
	T8-10	4	40	6	30	
	T12-14	0	0	0	0	
10. dakika	T4-T6	19	95	19	95	AD
	T8-10	1	5	1	5	
	T12-14	0	0	0	0	
15. dakika	T4-T6	20	100	20	100	AD
	T8-10	0	0	0	0	
	T12-14	0	0	0	0	
30. dakika	T4-T6	20	100	20	100	AD
	T8-10	0	0	0	0	
	T12-14	0	0	0	0	
45. dakika	T4-T6	20	100	20	100	AD
	T8-10	0	0	0	0	
	T12-14	0	0	0	0	
60. dakika	T4-T6	17	85	16	80	AD
	T8-10	3	15	4	20	
	T12-14	0	0	0	0	
120. dakika	T4-T6	4	20	0	0	AD
	T8-10	16	80	20	100	
	T12-14	0	0	0	0	
180. dakika	T4-T6	0	0	0	0	AD
	T8-10	11	55	7	35	
	T12-14	9	45	13	65	

AD: anlamlı değil

Tablo 7. Duyusal Blok Düzeyleri. Veriler sayı ve yüzde olarak verilmiştir.

		Grup 1 (Levobupivakain)		Grup2 (Bupivakain)		p değeri
		sayı	yüzde	sayı	yüzde	
5. dakika	T4-T6	13	65	9	45	AD
	T8-10	7	35	11	55	
	T12-14	0	0	0	0	
10. dakika	T4-T6	18	90	19	95	AD
	T8-10	2	10	1	5	
	T12-14	0	0	0	0	
15. dakika	T4-T6	20	100	20	100	AD
	T8-10	0	0	0	0	
	T12-14	0	0	0	0	
30. dakika	T4-T6	20	100	20	100	AD
	T8-10	0	0	0	0	
	T12-14	0	0	0	0	
45. dakika	T4-T6	20	100	19	95	AD
	T8-10	0	0	1	5	
	T12-14	0	0	0	0	
60. dakika	T4-T6	14	70	15	75	AD
	T8-10	6	30	5	25	
	T12-14	0	0	0	0	
120. dakika	T4-T6	5	25	2	10	AD
	T8-10	15	75	17	85	
	T12-14	0	0	1	5	
180. dakika	T4-T6	0	0	0	0	AD
	T8-10	12	60	3	15	
	T12-14	8	40	17	85	

AD: anlamlı değil

Tablo 8. APGAR Skorları. Veriler ortalama±standart sapma olarak belirtildi.

Zaman	Grup 1 (Levobupivakain)	Grup2 (Bupivakain)	p değeri
1.dk	8,3±1,1	8,6±0,9	0,333
5.dk	9,7±0,7	9,7±0,7	1,000

Tablo 9. Umblikal arter kan gazı değerleri Veriler ortalama±standart sapma olarak belirtildi.

Zaman	Grup 1 (Levobupivakain)	Grup2 (Bupivakain)	p değeri
pH	7,42±0,04	7,43±0,04	0,668
PaO_2	26,0±6,5	30,3±8,8	0,273
$PaCO_2$	27,3±5,1	33,8±4,5	0,000
$\%O_2SAT$	52,5±8,0	55,1±10,7	0,393
HCO_3	18,5±3,1	22,5±2,7	0,000
BE	-3,7±3,8	-0,4±2,5	0,001

toplam 175 mg kullanılmıştır. Bulantı- kusma levobupivakain grubunda 11 hastada, bupivakain grubunda 12 hastada hafif derecede olmuştur. Postspinal baş ağrısı levobupivakain grubunda 1, bupivakain grubunda 2 hastada gelişmiştir.

TARTIŞMA

Spinal anestezi sezaryen operasyonlarında sempatektomiye bağlı gelişen hipotansiyonun, uteroplasental perfüzyonu olumsuz etkilememesi, hemodinamik stabilitenin korunması önemlidir. Seçilecek olan lokal anestetiğin anne, fetus ve yenidoğan için güvenli olması yanında etkin bir analjezi oluşturması gerekmektedir. Ancak güvenlik amacıyla yetersiz anestezi kullanımı sahip olduğu tehlikeleri birlikte taşır. Gebe koyunlarda stresin uterus kan akımında azalmaya neden olan maternal hipertansiyon ve artmış norepinefrin düzeyine neden olduğu bildirilmiştir (18). Gebe maymunlarda fizyolojik stresin fetal bradikardi ve asfiksiye neden olduğunu buna karşın tiyopental ile stres baskılandığında kalp hızı ve oksijenasyonun önemli oranda iyileştiği görülmüştür (19,20). Doğumda anne adaylarında yapılan çalışmalarda lumbar epidural analjezinin plazma katekolamin düzeyini azalttığı ve uterin kan akımını arttırdığı gösterilmiştir (21). Bu çalışmalar dikkatli bir anestezinin yalnızca annede değil aynı zamanda fetusda daha az strese neden olduğunu göstermektedir.

Potansiyel kardiyotoksisitesine rağmen obstetrik anestezide bupivakain güncelliğini korumaktadır (22-26). Sezaryen operasyonlarında spinal anestezi için kullanıldığında yeterli motor blok, rölatif olarak uzun etki süresi ve yüksek kalitede analjezi oluşturur. Fentanil (1µg kg^{-1}) ile kombine edildiğinde bupivakain %0.125 veya %0.0625'lik konsantrasyonlara kadar düşürülerek dilüe edilebilmektedir. Genellikle %0.5 konsantrasyon sezaryen için yeterlidir (23). Bir çok kardiyak arrest vakası %0.75 konsantrasyonlarında bildirilmiş olup bu konsantrasyon obstetrik epidural anestezi için artık kullanılmamaktadır. Biz de çalışmamızda önerilen konsantrasyonda ve intravasküler enjeksiyondan kaçınmayı hedefledik.

Amid tipi lokal anesteziklerin toksisitesi araştırılırken sterokimyanın önemi belirlenmiştir. 1972'de Aberg (28) bupivakainin her iki enantiomeri (levobupivakain ve dekstrobupivakain) arasında toksisitelerinde potansiyel farklılık tesbit etmişlerdir. Karen McClellan ve Caroline M. Spencer (29) sağlam gönüllülerde levobupivakainin 75'den 122 mg'a kadar aynı doz sınırında bupivakainden daha az aritmojenik olduğunu ve levobupivakainin QT intervali ve QRS zamanına daha zayıf etkiye sahip olduğunu açıklamışlardır. Son yıllarda kullanıma sunulan levobupivakain, bupivakaine alternatif olarak kullanılmaktadır ve klinik etkiler belirlenmektedir (30-32).

Levobupivakain ve bupivakain ile sezaryen anestezisinde klinik uygulamaları az sayıda olup bu uygulamalar da daha çok epidural uygulama ya da kombine şeklindedir. Bader ve ark. (7), elektif sezaryen için epidural anestezi uygulanacak hastalarda %0.5 levobupivakaini ve %0.5'lik bupivakaini duyusal blok, motor blok, kas gevşemesi ve diğer anestezi kalitesi yönünden karşılaştırmışlardır. Her iki grup arasında hipotansiyon sıklığı levobupivakain grubunda %84.4, bupivakain grubunda %100 olarak saptanmıştır. Duyusal blok başlama zamanı, T_{10}'a gerileme zamanı, duyusal blok bitim zamanı, motor blok başlayış ve bitiş zamanları arasında gruplar arasında farklılık bulunmamıştır. Kan gazı değerleri, Apgar skorlarında benzer bulgular olup; yenidoğanların %90'nından fazlasında 1. dk zamanında Apgar skoru 8 veya 9; 5. dk zamanında 9 olarak belirlenmiştir. Levobupivakain grubunda bulantı insidansı %40.6 iken bupivakain grubunda %38.7 saptanmıştır.

Gautier ve ark. (10), sezaryende kombine spinal-epidural anestezi uygulayarak bupivakain, levobupivakain ve ropivakaini yeterli anestezi düzeyi ve postoperatif analjezi yönünden araştırmışlardır. Bupivakain 8 mg (n=30), levobupivakain 8 mg (n=30) veya ropivakain 12 mg (n=30) hepsi 2,5 µg sufentanil ile kombine edilmiştir. Bupivakain 8 mg, levobupivakain 8 mg ve ropivakain 8 mg alan hastaların sırasıyla %97, %80, %87'sinde anestezi efektif bulunmuştur. Bupivakain 8 mg anlamlı olarak levobupivakain grubunda saptananlardan daha yüksek başarı hızına erişmiş ($p<0.05$), aynı zamanda daha uzun süreli analjezi ve motor blok sağlamıştır. En çok kayda değer farklılık bupivakain grubunda motor blok süresinin daha uzun olduğudur ($p<0.05$). Hastalar

analjezilerini VAS skorlarına göre değerlendirdiklerinde anlamlı farklılık bulunmamıştır. Hipotansiyon sıklığında, efedrin tüketiminde ve bulantı-kusma epizodları benzer olup, postoperatif vizit sırasında hiç bir hastada geçici radiküler iritasyon sendromuna ve baş ağrısına rastlanmamıştır. Sonuç olarak spinal anestezi altında sezaryen olanlarda 8 mg bupivakainin rasemik karışımının 2,5 µg sufentanil ile birlikte uygulanmasının uygun bir tercih olduğu kararına varmışlardır.

Neera ve ark. (33) doğum ağrısı için epidural anestezi uygulamasında bupivakain, levobupivakain ve ropivakainin fentanil ile kombinasyonlarının sürekli infüzyonlarında analjezik etkinlik ve motor blok şiddetini karşılaştırmışlardır. Ölçülen tüm zamanlarda üç grup hasta arasında ağrı VAS skorlarında ve motor blok skorlarında anlamlı farklılık bulunmamıştır. Duyusal T_{10} seviyesine ulaşma zamanı ve hasta konforu ropivakain için 9.35±4.96 ve levobupivakain için 9.56±4.71, bupivakain için de 11.89±7.76 dakika saptanmışsa da farklılıklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p=0.06). VAS ve motor blok skorları da benzer bulunmuştur.

Milanesi ve ark. (34) yaptıkları 115 hastalık çalışmada, postoperatif analjezi amaçlı epidural levobupivakain ve ropivakain uygulamasını karşılaştırmışlar; torasik abdominal ve ürolojik ameliyatlarda, 1. grup hastalara ropivakain %0.2+0.75 µg ml^{-1} sufentanil, diğer gruptaki hastalara levobupivakain %0.125+0.75 µg ml^{-1} sufentanil epiduralden 5 ml $saat^{-1}$ hızda infüzyon şeklinde vermişlerdir. Levobupivakain uygulanan hastalarda önemli hemodinamik değişiklikler saptanmazken, ropivakain kullanılanların küçük bir kısmında (%3.75) hipotansiyon gelişmesi üzerine epidural infüzyon durdurulmuştur. Ropivakain için Gautier ve Neera (10,33) yaptıkları çalışmalarda da düşük etkinlik saptandığından çalışmamıza ropivakaini dahil etmedik.

Tek bir anestetik ajan kullanılsa bile epidural mi, intratekal mi uygulanmalı sorusuna 2008'de sunulan multisentrik 429 olguyu kapsayan bir çalışma ile yanıt aranmıştır. Arkoosh ve ark. (35) tarafından yapılan bu çalışmada 28 nolu mikrokateter tekniği ile intratekal bupivakain ve sufentanilin sürekli infüzyon şeklinde kullanımını 20 nolu epidural kateter tekniği ile doğum analjezisinde karşılaştırılmıştır. 24 ve 48. saatler ile 7, 10, 30. günlerde yapılan değerlendirmede hiç bir hastada kalıcı nörolojik değişiklik saptanmamıştır. Neonatal durum, postdural başağrısı, hemodinamik stabilite ve obstetrik komplikasyonlar açısından gruplar arasında farklılık saptanmamıştır. Ancak intratekal uygulamada daha erken ve daha iyi analjezi, daha az motor blokaj, daha fazla kaşıntı, daha fazla postpartum analjezide maternal memnuniyet saptanmıştır. Ancak intratekal mikrokateter yerleştirilmesi epidural kateterizasyona göre oldukça güç bulunmuştur. Biz de olgularımızda önceki klinik deneyimlerimize de dayanarak daha erken ve daha etkin analjezi sağlamak için intratekal uygulamayı seçtik. Levobupivakain ve bupivakain arasında karşılaştırmamızda opioid ilavesi, önceki deneyimlerimizde klinik yararını sağlamamıza ve literatürde de önerilmesine karşın çalışmamızın rasyonel olabilmesi amacı ile eklenmemiştir.

Levobupivakain ile bupivakainin intratekal doz ve etki profilleri az sayıda çalışma ile belirlenmeye çalışılmıştır. Bremerich ve ark. (36) elektif sezaryen sırasında spinal anestezi ugulamasında hiperbarik levobupivakainin optimum intratekal dozunu araştırmışlar; levobupivakain 10 ve 12,5 mg dozlarında analjezi, duyusal ve motor blok açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptamamışlar ve spinal anesteziyle elektif sezaryen ameliyatı olan hastalar için 10 mg levobupivakain önermişlerdir. Parpaglioni ve ark. (9) sezaryen seksio için kombine-spinal-epidural anestezide 12 mg levobupivakain ve17 mg ropivakainin minimum lokal anestezik dozlarını (MLAD) araştırmışlardır; Dixon ve Massey formülüne göre levobupivakain için MLAD 10.58 mg iken ropivakain için 14.22 mg olarak saptamışlardır. Effektivite karakteri olarak, deri insizyonunda, uterin insizyonunda, bebeğin doğumunda, peritoneal kapatma ve cerrahinin sonunda test solüsyonunun VAS skorlamasında 30 mm veya altını başarması olarak alınmıştır. Bu öneriler ile çalışmamızda levobupivakain ve bupivakaini 10 mg dozda çalışmayı uygun bulduk.

Mc Goldrick ve ark. (37) 31 hastalık çalışmalarında, epidural levobupivakain uygulamasında yaşın, lokal anesteziklerin klinik profil, sistemik absorbsiyon ve atılımlarına etkisini araştırmışlardır. Olgular, 18-44 yaş arası, 45-70 yaş arası ve 70 yaş üzeri olmak üzere 3 gruba ayrılıp, hepsine % 0.75'lik levobupivakainden 18 ml (127.5 mg) epiduralden verilmiştir. Grup 2 ve 3'de analjezi seviyesi grup 1'e göre 3 dermatom (ortalama 0.5-5 dermatom) yukarıda tespit edilmiştir. Grup 3 (en yaşlı) grup 1 (en genç) ile karşılaştırıldığında, levobupivakainin absorbe edilen bölümü 0.07 daha küçük ve absorbsiyon yarı ömrü 3.6 dakika daha kısa bulunmuştur. Böylece yaşın epidural levobupivakain uygulamasında farmakokinetik, erken absorbsiyon ve blok karakteristikleri üzerine etkisini demonstre etmişlerdir. İleri yaş gruplarında duyusal blok seviyesinin daha yüksek bulunmasını ilaç farmakokinetiğinden daha çok yaşla oluşan anatomik değişikliklere bağlamışlardır. Bizim çalışma grubumuzun genç yaş grubunda olması nedeni ile bu olasılıktan uzaklaşmış olduk.

Timo ve ark. (38), genel anestezi sırasında yanlışlık-

la intravenöz levobupivakain infüzyonu yapılmış (125 mg 100 ml içinde) bir olguyu bildirmişlerdir. 63 yaşında, 70 kg'lık prostat kanseri olan olgu, gelişen kardiyak kollapsın resüsitasyonu ile tedavi edilmiştir. Lokal anesteziklerin güvenli ve etkili kullanımı uygun dozaja, doğru tekniğe, yeterli önlemlerin alınmasına ve acil durumlar için hazırlıklı olunmasına bağlıdır. Biz de çalışmamızı genel anestezi koşullarında sağladık.

Rout ve ark. (39) yaptıkları çalışmada da gösterildiği gibi hipotansiyon insidansı spinal anestezide daha yüksektir. Operasyon öncesi 10 mL kg^{-1} serum fizyolojik veya ringer laktat infüzyonu hipotansiyona karşı rutin önerilmektedir. Ancak fazla ve hızlı infüzyonun pulmoner ödeme neden olacağı akıldan çıkarılmamalıdır (40-42). Hipotansiyonu önlemek için operasyon öncesi sıvı yüklemenin acil sezaryen olgularında etkili olmadığını gösteren çalışmalar da vardır (34). Rejyonal anestezi öncesi 1000 mL ringer laktat veya serum fizyolojk yerine 1000 mL %5 dekstrozun hızla infüzyonunun verildiği olgularda fetal asidemi ve fetal distres gelişmiştir. Hızlı dekstroz infüzyonu, fetal hiperglisemi, metabolik asidoz, yenidoğanda hipoglisemiye neden olmuştur (43,44). Ultrason ile doppler metodunun kombine kullanıldığı çalışmalarda rejyonal anestezi sonrası umblikal kordaki kan akımının çok az oranda değiştiğini göstermiştir. İntervillöz kan akımının azalması, umblikal kord kanın pH'sının asidik yönde değişmesine neden olmuştur.

Kang ve arkadaşları (45) çalışmalarında; efedrinin zayıf α sempatomimetik etkisinin olduğunu, maternal hipotansiyon ve bulantının önlenmesinde ve yenidoğanın kan gazı pH'sının korunmasında önemli etkilerinin bulunduğunu saptamışlar ve proflaktik iv efedrin kullanımını önermişlerdir.

Çalışmamızda ortalama arter basınçlarında 5., 10., 15., 30., 60., 120. dakikalarda istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmaz iken; 45. dakikada bupivakain uygulanan grupta levobupivakaine göre anlamlı derecede düşük bulundu (p=0.033). 45. dakikada görülmesini profilaktik olarak yapılan sıvı yüklemesinin bu süre içinde ekstravaze oluşu ile hipotansiyonu kompanze edememe olarak yorumladık.

Kalp atım hızlarında 5., 10., 15., 30., 60., 120. dakikalarda yapılan ölçümlerde başlangıçta bupivakain uygulanan grupta levobupivakaine göre anlamlı derecede düşüklük bulundu. Çalışmamızdaki nabız değişiklikleri istatistiksel olarak anlamlı olmasına rağmen klinik olarak girişim gerektirmeyecek düzeyde idi. Bunu bupivakainin daha fazla kardiyodepresif etkisi olarak değerlendirdik.

Her iki grupta motor blok spinal anestezi uygulamasından sonraki 5. dakikadan itibaren, hastaların çoğunluğunda (%80-85) Bromage skalasına göre 3-4 seviyesinde oluşmuştur. Bir saat boyunca bu oran değişmemiştir. Bir saat sonra her iki grupta da motor blok seviyeleri azalmaya başlamış, 180. dakikadan itibaren her iki grupta tüm hastalarda motor blok ortadan kalkmıştır. İki grup arasında motor blok yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık ortaya çıkmasa da levobupivakainin motor blok düzeyinin bupivakaine göre daha düşük olduğu gözlenmiştir.

Sempatik blok düzeyleri spinal anestezi uygulaması sonrası gruplar arasında istatistiksel olarak fark oluşturmasa da levobupivakain grubunda daha geç yükseliş ve daha geç gerileme izlenmiştir. Duyusal blok seviyeleri açısından her iki grupta 5., 10., 15., 30., 60. ve 120. dakikalarda istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmazken, 180. dakikada levobupivakain grubunda daha fazla hastada seviye T_{12}'nin altına düşerek istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur. Levobupivakainin bupivakaine göre oluşturduğu bu blok farklılıkları literatür ile uyumlu bulunmuştur (47,48).

Son yıllarda yenidoğanın metabolik durumunu değerlendirmek için birçok yöntem ve skorlama sistemi kullanılmasına rağmen tam bir ortak görüş sağlanamamış olup, Apgar ve kan gazları önemini korumaktadır. Bizim de Apgar skorları ile yaptığımız değerlendirmede 1. ve 5. dakikalarda gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamış olup 5. dakikada Apgar skorları bebeklerin tümünde 9'un üzerinde tespit edilmiştir. Her iki grupta da umblikal kan gazı değerleri arasında pH, PaO_2, $\%O_2$ satürasyonu arasında anlamlı farklılık bulunmamıştır. Bupivakain grubunda $PaCO_2$, HCO_3 değerlerinde anlamlı yükselme saptanmıştır. HCO_3 değeri $PaCO_2$ ölçümünden elde edilen hesaplama ile saptandığından dikkate alınmamıştır.

Postspinal baş ağrısı insidansı iğne özelliğine göre %0-37 arasında değişmekle birlikte genç ve obstetrik olgularda yaşlılara göre daha fazla görülmektedir (50). Çalışmamız kapsamındaki olguların genç ve obstetrik olması nedeni ile; ince iğne kullanımı, immobilizasyon ve profilaktik hidrasyona rağmen postspinal baş ağrısı insidansının %7.5 olması olağan kabul edilmiştir.

Sezaryen operasyonu için spinal anestezi uygulaması üzerine yaptığımız çalışmada; intratekal eşit konsantrasyon ve volümde verilen bupivakain ile levobupivakain arasında maternal hemodinamik etkiler açısından farklılık saptanmıştır. Kalp atım hızlarında bupivakain uygulanan grupta levobupivakaine göre anlamlı derecede düşük bulunmuştur. Ortalama arter basınçlarında da 45. dakikada bupivakain uygulanan grupta levobupivakaine göre anlamlı derecede düşüklük bulunması, profilaktik olarak yapılan sıvı yüklemesinin bu süre içinde ekstra-

vaze oluşu ile hipotansiyonun kompanze edilememesi olarak kabul edilmiştir. Bupivakain grubundaki periferik O_2 satürasyon değerlerinde düşmenin bu grupta görülen kalp hızı ve hipotansiyonla eş zamanlı olması ile dolaşımsal kaynaklı olabileceği gibi; bu gruptaki umblikal kan gazında $PaCO_2$'nin de yüksek olması solunumsal kaynaklı olabileceğini düşündürmüştür. Ancak bu karar için maternal kan gazı verilerinin de çalışılması gerekliliği ortaya çıkmıştır. Bu bulgular literatürde levobupivakainin kardiyak toksik etkisinin daha az olduğu görüşünü desteklemiştir.

Blok düzeyleri bakımından çalışmamızda gruplar arasında spinal anestezi uygulaması sonrası istatistiksel olarak fark olmasa da; levobupivakainin motor blok düzeyinin bupivakaine göre daha düşük olduğu, sempatik blok düzeyleri levobupivakain grubunda daha geç yükseliş ve daha geç gerileme gösterdiği; duyusal blok düzeyinin gerileme süresinin bupivakain grubuna göre anlamlı derecede uzun olduğunu görülmüştür. Bu da potent anestezik olarak beklenen etkiyi sağlamaktadır. Ek olarak Apgar skorlarına olumsuz etkisinin olmaması nedeni ile levobupivakain ve bupivakainin yenidoğan için güvenli kabul edilmiştir.

Sonuç olarak intratekal kullandığımız levobupivakainin, bupivakaine göre daha az kardiyak toksik etki; daha az motor etki, daha yavaş sempatik blok ve daha uzun süreli duyusal blok oluşturması nedeni ile de daha potent anestezik olduğuna, sezaryen operasyonlarında spinal anestezi için güvenli olduğu kanaatine vardık.

Yazışma Adresi: Dr. Demet DOĞAN EROL
Ufuk Üniviversitesi Tıp Fakültesi
Anesteziyoloji ve Reanimasyon AD. ANKARA
Tel: 00 90 542 4308744
E-posta: demetdoganerol@mynet.com

KAYNAKLAR

1. Glosten B. Anesthesia for Obstetrics. In: Miller RD(ed). Miller's Anesthesia. 5th Ed. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2000. 2024-68.
2. Morgan GE, Mikhail MS, Murray MJ, Larson CP. Obstetric Anesthesia. In Clinical Anesthesiology. 3rd Ed. McGraw-Hill, 2002. 819-48.
3. Kayhan Z. Klinik Anestezi 2. baskı. İstanbul; Logos Yayıncılık 1997. 623-38.
4. Collins VJ. Local anesthetics. In: Collins VJ. Principles of Anesthesiology. Philadelphia: Lea & Febiger, 1993. 1232-81.
5. Albrigt GA. Cardiac arrest following regional anesthesia with etidocain or bupivacaine. Anesthesiology 1979; 51: 285-7.
6. Robinson A, Lyons G, Wilson R, et al. Levobupivacaine for epidural analgesia in labor: the sparing effect of epidural fentanyl. Anesth Analg 2001; 92: 410-4.
7. Bader AM, Tsen LC, Camann WR, et al. Clinical effects and maternal and fetal plasma concentrations of 0.5% epidural levobupivacaine versus bupivacaine for cesarean delivery. Anesthesiology 1999; 90: 1596-1601.
8. Camorcia M, Giorgia MD, et al. Minimum local analgesic doses of ropivacaine, levobupivacaine and bupivacaine for intratecal labor analgesia. Anesthesiology 2005; 102: 646-50.
9. Parpaglioni R, Frigo MG, Lemma A, Sebastiani M, Barbati G, Celleno D. Minimum local anaesthetic dose (MLAD) of intrathecal levobupivacaine and ropivacaine for Caesarean section. Anaesthesia 2006; 61: 110-5.
10. Gautier P, De Kock M, Huberty L, Demir T, Izydorczic M, Vanderick B. Comparison of the effects of intrathecal ropivacaine, levobupivacaine, and bupivacaine for Caesarean section. Br J Anaesth 2003; 91: 684-9.
11. Jung SM, Kang PS, Kwon HU, et al. A Comparison of epidural bupivacaine, levobupivacaine and ropivacaine for Cesarean section. Anesthesiology 2007; 107: A680.
12. Beilin Y, Guinn NR, Bernstein HH, Zahn J, Hossain S, Bodian CA. Local anesthetics and mode of delivery: bupivacaine versus ropivacaine versus levobupivacaine. Anesth Analg 2007; 105: 756-63.
13. Celleno D, Parpaglioni R, Frigo MG, Barbati G. Intrathecal levobupivacaine and ropivacaine for cesarean section. New perspectives. Minerva Anestesiol 2005; 71: 521-5.
14. Demiraran Y, Hayıt F, Sezen G, Kocaman B, İskender A, Özdemir İ. Elektif sezaryen girişimlerinde intratekal hiperbarik bupivakain ile ropivakaine eklenen sufentanilin karşılaştırılması. Anestezi Dergisi 2006; 14: 204-5.
15. Timo ES, Palvi AL, Jantti V. Successful resuscitation after cardiovascular collapse following accidental intravenous infusion of levobupivacaine during general anesthesia. Anesthesiology 2005; 103: 1095-6
16. Görmüş A, Mimaroğlu C, Kol İ. Sezaryenlerde intratekal bupivakaine fentanil ilavesinin etkileri. Anestezi Dergisi 2005; 58; 263-6.
17. Dernedde M, Stadler M, Bardiau F, Boogaerts JG. Comparison of 2 concentrations of levobupivacaine in postoperative patient-controlled epidural analgesia. J Clin Anesth 2005; 17: 531-6.
18. Shnider SM, Wright RG, Levinson G, et al. Uterine blood flow and plasma norepinephrine changes during maternal stress in the pregnant ewe. Anesthesiology 1979; 50: 524-7.
19. Myers RE, Myers SE. Use of sedative analgesic and anesthetic drugs during labor and delivery: bane or boon? Am J Obstet Gynecol 1979; 133: 83-104.
20. Morishima HO, Pedersen H, Finster M. The influence of maternal psychological stress on the fetus. Am J Obstet Gynecol 1978; 131: 286-90.
21. Jouppila R, Jouppila P, Hollmén A. Effect of segmental extradural analgesia on placental blood flow during normal labour. Br J Anaesth 1978; 50: 563-7.
22. Scanlon JW, Brown WU, Weiss JB, Alper MH. Neurobehavioral responses of newborn infants after maternal epidural anesthesia. Anesthesiology 1974; 40:121-8.
23. Kileff ME, James FM, Dewan DM, Floyd HM. Neonatal neurobehavioral responses after epidural anesthesia for cesarean section using lidocaine and bupivacaine. Anesth Analg 1984; 63: 413-7.
24. Chechetts MR, Wildsmith JAW. Accidental iv injection of local anaesthetics; an avoidable event. British Journal of Anaesthesia 1998; 80. 710-711.
25. Clarkson CW, Hondeghem LM. Mechanism for bupivacaine depression of cardiac conduction: fast block of sodium channels during the action potential with slow recovery from block during diastole. Anesthesiology 1985; 62: 396-405.
26. Morishima HO, Pedersen H, Finster M et al. Bupivacaine toxicity in pregnant and nonpregnant ewes. Anesthesiology. 1985; 63: 134-9.

27. Courtney KR. Relationship between excitability block and negative inotropic actions of antiarrhythmic drugs. Proc West Pharmacol Soc. 1984; 27: 181-4.
28. Aberg G. Toxicological and local anaesthetic effects of optically active isomers of two local anaesthetic compounds. Acta Pharmacol Toxicol (Copenh). 1972; 31: 273-86.
29. McClellan KJ, Spencer CM. Levobupivacaine. Drugs 1998; 56: 355-62.
30. Dernedde M, Stadler M, Bardiau F, Boogaerts JG. Comparison of 2 concentrations of levobupivacaine in postoperative patient-controlled epidural analgesia. J Clin Anesth 2005; 17: 531-6.
31. Lacassie HJ, Columb MO. The relative motor blocking potencies of bupivacaine and levobupivacaine in labor. Anesth Analg 2003; 97: 1509-13.
32. Kopacz DJ, Allen HW, Thompson GE. A comparison of epidural levobupivacaine 0.75% with racemic bupivacaine for lower abdominal surgery. Anesth Analg 2000; 90: 642-8.
33. Sah N, Vallejo M, Phelps A, Finegold H, Mandell G, Ramanathan S. Efficacy of ropivacaine, bupivacaine, and levobupivacaine for labor epidural analgesia. J Clin Anest 2007; 19: 214-7.
34. Milanesi E, Bettinelli S, Pedeferri M, et al. Epidural levobupivacaine: Its higher potency guarantees more efficacy and safety than ropivacaine to control postoperative pain? Regional Anesth Pain Med 2004; 29: 90.
35. Arkoosh VA, Palmer CM, Yun EM, et al. A randomized, double-masked, multicenter comparison of the safety of continuous intrathecal labor analgesia using a 28-gauge catheter versus continuous epidural labor analgesia. Anesthesiology 2008; 108: 286-98.
36. Bremerich DH, Kuschel S, Fetsch N, Zwissler B, Byhahn C, Meininger D. Levobupivacaine for parturients undergoing elective caesarean delivery. A dose-finding investigation Anaesthesist 2007; 56: 772-9.
37. Kathryn E, McGoldrick MD. Effect of age on the clinical profile and systemic absorption and disposition of levobupivacaine after epidural administration. Surv Anesth 2005; 49: 7-8.
38. Salomaki TE, Laurila PA, Ville J. Successful resuscitation after cardiovascular collapse following accidental intravenous infusion of levobupivacaine during general anesthesia. Anesthesiology 2005; 103: 1095-6.
39. Rout CC, Rocke DA. A reevaluation of the role of crystalloid preload in the prevention of hypotension associated with spinal anesthesia for elective cesarean section. Anesthesiology 1993; 79: 262-9.
40. Jouppila P, Jouppila R, Barinoff T, Koivula A. Placental blood flow during caesarean section performed under subarachnoid blockade. Br J Anaesth 1984; 56: 1379-83.
41. Lindblad A, Bernow J, Marsal K. Fetal blood flow during intrathecal anaesthesia for elective caesarean section. Br J Anaesth 1988; 61: 376-81.
42. Turnbull AC, Tindall VR, Robson G, Dawson IM, Cloake EP, Ashley JS. Report on confidential enquiries into maternal deaths in England and Wales 1979-1981. Rep Health Soc Subj 1986; 29: 1-147.
43. Cooper DW, Gibb SC, Meek T, et al. Effect of intravenous vasopressor on spread of spinal anaesthesia and fetal acid-base equilibrium. Br J Anaesth 2007; 98: 649-56.
44. Mueller MD, Brühwiler H, Schüpfer GK, Lüscher KP. Higher rate of fetal acidemia after regional anesthesia for elective cesarean delivery. Obstet Gynecol 1997; 90: 131-4.
45. Kang YG, Abouleish E, Caritis S. Prophylactic intravenous ephedrine infusion during spinal anesthesia for cesarean section. Anesth Analg 1982; 61: 839-42.
46. Yun EM, Marx GF, Santos AC. The effects of maternal position during induction of combined spinal-epidural anesthesia for cesarean delivery. Anesth Analg 1998; 87: 614-8.
47. Bremerich DH, Fetsch N, Zwissler BC, Meininger D, Gogarten W, Byhahn C. Comparison of intrathecal bupivacaine and levobupivacaine combined with opioids for Caesarean section. Curr Med Res Opin 2007; 23: 3047-54.
48. Camorcia M, Capogna G, Berritta C, Columb MO. The relative potencies for motor block after intrathecal ropivacaine, levobupivacaine, and bupivacaine. Anesth Analg 2007; 104: 904-7.
49. Camorcia M, Capogna G, Lyons G, Columb M. Epidural test dose with levobupivacaine and ropivacaine: determination of ED (50) motor block after spinal administration. Br J Anaesth 2004; 92: 850-3.
50. Flaatten H, Felthaus J, Kuwelker M, Wisborg T. Postural postdural puncture headache. A prospective randomised study and a meta-analysis comparing two different 0.40 mm O.D. (27 G) spinal needles. Acta Anaest Scand 2000; 44: 643-7.