



T.C.

ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI ve DOĞUM ANABİLİM DALI

DOĞUM EYLEMİNDEKİ GEBELERDE ANALJEZİK OLARAK İNTRAVENÖZ
PARASETAMOL KULLANIMININ ETKİNLİĞİ

Dr. Gerçek AYDIN

UZMANLIK TEZİ

BURSA - 2009



T.C.

ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI ve DOĞUM ANABİLİM DALI

**DOĞUM EYLEMİNDEKİ GEBELERDE ANALJEZİK OLARAK İNTRAVENÖZ
PARASETAMOL KULLANIMININ ETKİNLİĞİ**

Dr. Gerçek AYDIN

UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı : Prof.Dr. Mehpare TÜFEKÇİ

BURSA – 2009

İÇİNDEKİLER

TÜRKÇE ÖZET	i
İNGİLİZCE ÖZET	ii
GİRİŞ	1
Ağrının tanımı	2
Obstetrik ağrı ve mekanizması	2
Obstetrik ağrının uterus aktivitesi ve doğum üzerine etkisi	6
Obstetrik hastaya yaklaşım	6
GEREÇ ve YÖNTEM	10
BULGULAR	13
TARTIŞMA	25
KAYNAKLAR	35
EKLER	40
TEŞEKKÜR	42
ÖZGEÇMİŞ	43

ÖZET

Doğum ağrısının giderilmesi ya da azaltılmasında intravenöz parasetamolün etkinliğinin araştırılmasıdır.

Çalışmamız prospektif, plasebo kontrollü, iki merkezli olarak dizayn edildi. Çalışmaya dahil edilen 93 gebe, epidural analjezi (n=24), parenteral parasetamol (n=32) ve plasebo (n=37) olarak üç gruba ayrıldı. Ağrı skorlaması 30 dakikada bir Visual Analog Scale (VAS) kullanılarak yapıldı. Gruplar arası İstatistiksel analiz Kruskal-Wallis testi, İkili değerlendirmeler non-parametrik Mann-Whitney U testi, değişkenler arasındaki ilişki Pearson korelasyon katsayısı ve Spearman's rho korelasyon katsayısı kullanılarak yapıldı. $p < 0,05$ anlamlı kabul edildi.

Gruplar arasında VAS ortalamaları bakımından anlamlı fark saptandı ($p < 0,001$). Epidural analjezi grubu, parasetamol grubu ($p < 0,001$) ve plasebo grubu ($p < 0,001$) ile karşılaştırıldığında epidural analjezi lehine anlamlı fark tespit edildi. Parasetamol grubu plasebo grubu ile karşılaştırıldığında parasetamol grubu lehine anlamlı fark tespit edildi ($p < 0,001$). VAS skoru ortalamaları epidural, intravenöz parasetamol ve plasebo grupları için sırasıyla $4,67 \pm 1,33$, $7,23 \pm 1,28$ ve $8,55 \pm 0,52$ idi. Travay süresi bakımından anlamlı fark saptanmadı. Fetal ağırlığın travay süresi ve ağrı skorları üzerine anlamlı etkisi olmadığı belirlendi. Yenidoğan Apgar skorlarına bakıldığında 1. dakika (dk) için en yüksek ortalama plasebo grubunda ($8,37 \pm 1,70$), en düşük ortalama ise epidural analjezi grubunda ($7,50 \pm 1,61$) idi. 5. dk Apgar skorları açısından gruplar arasında fark saptanmadı.

Epidural analjezinin uygulanamadığı durumlarda intravenöz parasetamol güvenli ve kolay uygulanabilir bir seçenek olarak göz önünde bulundurulabilir. İntravenöz parasetamolün tek başına ya da kombinasyon tedavilerinde daha sık ya da farklı dozlar kullanılarak etkinliğinin değerlendirileceği, iyi standardize edilmiş geniş katılımlı klinik çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Anahtar kelimeler: İntravenöz parasetamol, doğum ağrısı, VAS.

SUMMARY

Effectiveness of Intravenous Paracetamol Administration As An Analgesic During Labor Pain

To investigate the effectiveness of intravenous paracetamol for eliminating or decreasing labor pain.

This study is designed as a prospective, placebo controlled, two-centered study. Totally 93 pregnant women included in the study, were randomized to three groups as epidural analgesia (n=24), intravenous paracetamol (n=32) and placebo (n=37). Pain scoring is done by using Visual Analog Scale (VAS) for every 30 minutes. Kruskal-Wallis test is used for statistical analysis of groups. Any two groups were compared with non-parametric Mann-Whitney U test and relations for variables were studied with Pearson correlation coefficient and Spearman's rho correlation coefficient. $p < 0,05$ was accepted as significant.

Significant difference was detected for mean VAS scores between groups ($p < 0,01$). Significant difference was detected in favor of epidural analgesia group when compared to paracetamol group ($p < 0,001$) and placebo group ($p < 0.001$). Significant difference was detected in favor of paracetamol group when compared to placebo group ($p < 0.001$). Mean VAS scores were $4,67 \pm 1,33$, $7,23 \pm 1,28$ and $8,55 \pm 0,52$ for epidural, intravenous paracetamol and placebo groups, respectively. No significant effect of fetal weight over duration of labor and pain scores was observed. When the Apgar scores are compared, the highest value was in placebo group ($8,37 \pm 1,70$), while the lowest was in epidural analgesia group ($7,50 \pm 1,61$) for the 1st minute scores. There was no difference between groups, regarding the 5th minute Apgar scores.

Intravenous paracetamol may be considered as a safe and feasible option in cases when epidural analgesia can not be performed. Further investigations, with larger and well standardized groups, studying the

effectiveness of more frequent or different doses of intravenous paracetamol as a single or a part of combined treatment for labor pain, are needed.

Key words: Intravenous paracetamol, labor pain, VAS.

GİRİŞ

Doğum ağrısı diğer tüm ağrı çeşitlerinde olduğu gibi subjektif bileşeni olmakla birlikte bir kadının yaşamı boyunca karşılaşacağı en şiddetli ağrılardan biridir. Ağrı, doğum eylemi süresince değişik duyu yollarından merkezi sinir sistemine iletilir. Eylemin değişik safhalarında farklı şiddetlerde ve lokalizasyonlarda hissedilebilir.

Doğum ağrısının visseral ve parietal bileşenleri vardır. Bu nedenle, refleks sempatik uyarının neden olduğu bulgular da eşlik ederek hasta konforunu daha da bozabilir.

Çağımızda doğum, kadın için olabildiğince kolay ve katlanılabilir bir deneyim haline getirilmelidir. Ağrı iletimi değişik safhalarda farklılık gösterdiği için ağrının giderilmesi veya hafifletilmesi için kullanılan paraservikal blok, pudental blok gibi yaklaşımların herhangi biri tüm eylem boyunca etkili olamamaktadır. Epidural analjezi gibi yaklaşımlar ise daha invazif ve göreceli olarak daha masraflı yöntemlerdir. Cerrahi bir girişim gerektiren epidural blok ile etkin bir analjezi sağlanabiliyorsa da komplikasyon riski ve tüm merkezlerde uygulanabilirliğinin olmaması nedeniyle, etkin ve daha kolay uygulanır diğer seçenekler üzerinde durulmalıdır.

Intravenöz yolla uygulanabilecek ajanların çoğu plasentayı geçeceği için fetüs üzerinde olası yan etkilerinin görülmesi akılda tutulmalıdır. Örneğin; morfin, meperidin gibi sistemik opioidlerle ya da remifentanil, fentanil gibi sentetik opioidler maternal ve fetal solunum depresyonuna yol açabilir (1). Bununla beraber, artık günümüzde obstetrik analjezide kullanımı hemen hemen terkedilmiş olan, ancak premedikasyonda kullanılan, benzodazepin gibi sedatif/hipnotiklerle ortaya çıkabilecek kardiovasküler depresyon, fetal termoregülasyonu bozucu etki, hipotoni ve düşük apgar skorlarına yol açma riskinin olması bu ilaçların kullanım kolaylığı bulunmasına rağmen güvenilir olarak kabul edilmemelerine neden olmaktadır (2, 3).

Tüm bu faktörlerin ışığında doğum analjezisi olarak kullanılması planlanan medikasyonun; kolay uygulanabilmesi, yan etki potansiyelinin düşük olması, fetüs ve doğum eylemi üzerine olumsuz etki etmemesi, kolay temin edilebilmesi ve düşük maliyetli olması ideal bir ilaçta bulunması beklenen özelliklerdir.

Araştırmamızın amacı; doğum ağrısının giderilmesi ya da azaltılmasında parenteral parasetamolün etkinliğinin değerlendirilmesidir.

Gebelikte kullanım kategorisi "B" grubu olan parasetamolün aşırı dozda karaciğer toksisitesi dışında bilinen majör bir yan etkisi yoktur. Emziren kadınlarda kullanılabilir (4).

Uterus kontraksiyonları ve fetüs üzerine bilinen bir etkisi bulunmadığı için doğum eylemi süreci ve fetal iyilik haline olumsuz bir etkisi beklenmemektedir.

Etki mekanizması tam olarak bilinmese de, etkisinin santral yolla ortaya çıkmasına bağlı olarak visseral ve parietal komponenti olan doğum ağrısına etki etmesi olasılık dahilindedir.

Ağrının tanımı

Uluslararası Ağrı araştırmaları Derneği (International Association for the Study of Pain) tarafından 1991 de yapılan ve 29–30 Kasım 2007 Kyoto Konseyinde modifiye edilen şekliyle ağrı; vücudun herhangi bir yerinden kaynaklanan, gerçek ya da olası bir doku hasarı ile birlikte bulunan, insanın geçmişteki emosyonel tecrübeleri ile ilişkili olabilen, sensoriel, afektif, hoş olmayan duyu olarak tanımlanabilir (5).

Obstetrik ağrı ve mekanizması

Obstetrik ağrı; doğum eyleminin evreleri süresince farklı nedenlere bağlı ortaya çıkar ve gebe kadınlar tarafından değişik lokalizasyonlarda ve şiddette hissedilebilir.

Aktif doğum eyleminin üç evresi vardır. Birinci evre efektif uterin kontraksiyonlar sayesinde serviksin efasmanının (silinme) ve dilatasyonunun başlamasından serviksin tam dilate olduğu duruma kadar sürer. İkinci evre serviksin tam dilate olduğu zaman başlar, fetüsün doğumu ile sona erer. Üçüncü evre ise plasentanın doğum evresidir (6).

Doğumun birinci evresinde ağrı, uterus kontraksiyonları ve serviksin gerilmesi ile oluşur. Bu tam dilatasyon oluncaya kadar bütün birinci evre boyunca devam eder (1).

Serviks tam dilate olduğunda rezistans çok güçlü olmasına rağmen uterus kontraksiyonları hala devam eder. İkinci evrede oluşan ağrı, fetüs vajina çıkışına doğru aşağıya inerken, bütün vajinal kanalın devamlı olarak distansiyonuna bağlıdır (1).

İkinci evrede fetal baş iskiyal çıkıntıların anatomik düzeyindeki orta pelvise gelinceye kadar aşağıya iner. Fetal başın bundan sonra orta pelvisten geçmesi, vajinanın orta ve alt bölümlerinde ve çıkımda distansiyona neden olarak fetüsün en büyük kısmı olan başın geçmesi için yol oluşturur. Bu anatomik değişiklikler pudental sinirin S2–S4 düzeylerindeki arka kök gangliyonlarında olan nosiseptif yolların maksimum şekilde uyarılması ile oluşur. Ayrıca sakrumun alt kısmı, perianal bölge ve hatta bacakların üst kısımlarındaki diğer komşu yollara önemli bir duysal taşma vardır. Perineal ağrı, yüzeysel somatik oluşumların uyarılması ile oluşan ağrıya benzer şekilde, keskin ve iyi lokalizedir (1).

Tam dilatasyon olduğunda ağrı çok şiddetli olabilir. Sakral sinirlerin epidural blok ile analjezisi sağlanmadığı veya kaudal enjeksiyon yapılmadığı sürece, perineal kasların güçlü kontraksiyonuna karşı bebeğin ıkınma ile aşağıya itilmesi güç olabilir. Doğumun birinci evresinin geç dönemlerinde ve ikinci evrede, gebelerin bir kısmında uyluk veya daha az olarak da bacaklarda sızlayıcı, yanıcı ve kramp tarzında ağrılar oluşabilir. Bu, pelvik kavitedeki ağrıya duyarlı oluşumların uyarılması ve pelvik peritonun gerilmesi, pelvik kavitedeki ligament, fasya ve kasların gerilme ve basısı, lumbosakral pleksus köklerine olan anormal bası sonucu oluşur (1).

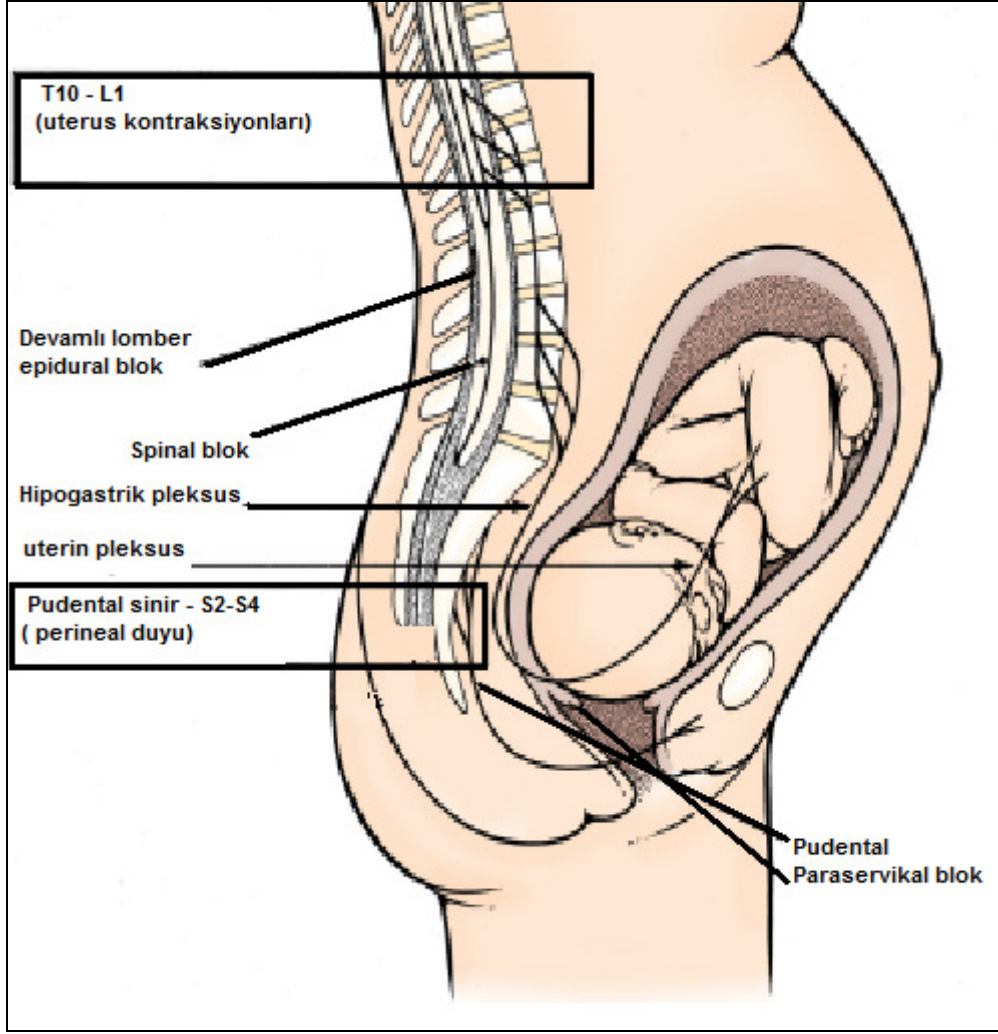
Obstetrik ağrının nöral mekanizmaları, doğumda ağrının uygun şekilde giderilmesinde bir temel oluşturur. Üreme organlarının innervasyonu beş genel bölüme ayrılabilir:

- 1- Uterus
- 2- Alt uterin segment
- 3- Serviks
- 4- Vajina
- 5- Perine.

Uterus ve alt uterin segmentler; T10, T11, T12, L1 segmentlerinin arka kök gangliyonları hücre gövdelerindeki afferentler ile innerve edilirler. Afferent yollar, sempatik sinirler ile birlikte seyrederek pelvik ve servikal pleksusları oluşturur. Bu 4 segmentten gelen afferentler, inferior, medial ve superior olmak üzere üç hipogastrik pelvik pleksusa doğru ilerler ve en sonunda arka boynuzdaki nöronlarla sinaps yapmak üzere arka köklere geçerler (1).

Viseral ağrının tipik bir örneği olan uterus kontraksiyonlarının neden olduğu ağrı, uterus ve serviksten input alan aynı spinal kord segmentleri ile ilgili dermatomlara yansır. Serviks de T10–T12 yolları ile innerve olur (7).

Perinenin innervasyonu ise, pudental sinirler yoluyla direkt olarak spinal arka boynuzda gelen sakral sinir kökleri ile olur. Vajinada, uterin–servikal bölgeden gelen afferentlerin %70'inden fazlası ile serviksin her iki yanındaki inferior hipogastrik pleksus sinirlerinin bağlantı yaptığı ve birbiri ile örtüştüğü karışık bölgeler varken, vajina ve alt genital traktustan gelen afferentlerin geri kalanı pudental sinire katılırlar. Uterus boynuzlarının innervasyonu da ayrıdır ve sempatik sinirler yolu ile olur (8). Doğum süresince uterus kontraksiyonları ve ikinci ve üçüncü evrede oluşan perinenin gerilmesi / stimülasyonu ile ortaya çıkan ağrı yolağı ve uygulanan anesteziik yöntemlerin seviyeleri Şekil–1'de şematize edilmiştir.



Şekil-1: Uterus kontraksiyonları ve perinenin stimülasyonu ile ortaya çıkan ağrı yolağı ve uygulanan anestezi yöntemlerinin seviyeleri (9).

Reprodüktif sistemin sinir lifleri ince miyelinli ve miyelinsiz tipte olup diğer viseral organların innervasyonuna benzer.

Doğumun ikinci ve üçüncü evreleri, pudental siniri ve S2-S4 ten çıkan diğer küçük sinirleri ilgilendirdiğinden, vajina ve perine aynı nöral yollarla innerve olurlar. Bacak üst kısımlarında hissedilen ve intrapelvik oluşumlar üzerindeki basının oluşturduğu kendine özgü ağrı, genellikle yukarıda L2 ve aşağıda S3' e kadar olan lifleri içerebilir (1).

Obstetrik ağrının uterus aktivitesi ve doğum üzerine etkisi

Ağrı ve emosyonel stresin oluşturduğu katekolamin ve kortizol salgılanması artışı, uterus kontraktilesini artırıp azaltabileceği için doğum eylemi süresi bu durumdan etkilenebilir. Yapılan çalışmalarda noradrenalinin uterus aktivitesini artırabileceği, adrenalin ve kortizolün ise uterin aktiviteyi azaltabilecekleri saptanmıştır (10). Hayvan çalışmalarında, nosiseptif uyarının uterus aktivitesini %60 kadar artırabileceği ve bunun da fetal oksijen (O₂) basıncında ve fetal kalp hızında geç deselerasyonla karakterize değişikliklere yol açabileceği gösterilmiş, şiddetli ağrı ve anksiyeteye bağlı adrenalin ve kortizol düzeylerinde oluşan artışın uterus aktivitesini azaltarak doğum eyleminin süresini uzatabileceği gösterilmiştir. Gebelerin küçük bir kısmında da ağrıya birlikte anksiyetenin uterus tonusunda azalma ve frekansında artma sonucunda düzensiz uterus hareketlerine yol açtığı belirtilmiştir (11-15).

Obstetrik hastaya yaklaşım

Doğum ve çıkımda modern ağrı tedavisi kavramı, devam eden şiddetli ağrının ve onun yarattığı stresin anne ve muhtemelen fetüs üzerinde meydana getireceği zararlı etkiler nedeni ile etkin bir şekilde giderilmesi gerektiğini savunmaktadır. İyi seçilmiş ve optimal uygulanan analjezinin maternal mortalite ve morbiditeyi azalttığı birçok klinik çalışmada gösterilmiştir (16-18).

Günümüzde obstetrisyenler maternal medikasyonlar ile ilgili olarak, ilaçların fetal ve neonatal depresyon etkileri olabileceği için, konservatif yaklaşımları benimsemişlerdir. Bu nedenle aşağıdaki ağrı giderme yöntemleri tercih edilirken etkinliğin yanısıra güvenilirlik de göz önüne alınmalıdır.

Psikoprofilaktik yöntem

Hasta ve sağlık ekibi arasından yakın bir iletişim ve uyum gerektiren bu yöntem, 1956 yılında Lamaze tarafından tanıtılmış ve çeşitli solunum egzersizleri ile solunumun kontrolünün ağrının azaltılmasına etkisi olabileceği

gösterilmiştir (19). Doğumun zorluğunu yenebilmesi için annenin fizik kondisyonunun mükemmel olması gerekmektedir. Sağlık ekibi tarafından gebenin kendisini güvenli ve iyimser hissetmesi sağlanmalı ve gebe doğum eyleminde aktif bir rol üstlenmesi için cesaretlendirilmelidir. Bu yöntemin popülaritesi 1970'li yılların sonlarına doğru obstetrik analjezi konusundaki gelişmelerden sonra azalmıştır (20).

Farmakolojik analjezi yöntemleri

Opioid analjezik ajanlar, modern obstetrik yönetimde rejyonel analjezi uygulanmadığı durumlarda kullanılmaktadır. Genellikle intramusküler ya da düşük dozlarda intravenöz yolla kolaylıkla uygulanabilmeleri gibi avantajları mevcuttur. Aktif doğum eylemi başladıktan sonra meperidin, morfin, fentanil kullanılabilir. Morfin kullanılan en eski ilaçlardan biridir ve skopolaminle kombine edildiğinde belirgin analjezik etki görülür. Fetüse geçişinin azaltılabilmesi için uterus kontraksiyonlarından hemen önce uygulanması önerilmektedir (21). Ancak analjezik etkisi epidural analjezi yöntemindeki kadar yüksek olmamakla birlikte, özellikle fetal respiratuar ve nörolojik depresan etkileri nedeniyle güvenilirliği sorgulanmaktadır (22, 23).

Fentanil, analjezik etkisi morfinden daha yüksek olan ve yağda eriyebilirliği yüksek olan sentetik bir opioid analjeziktir. Avantajı yüksek yağda eriyebilirliği nedeniyle çok hızlı analjezik etki sağlamasıdır. Etki süresi morfin kadar uzun değildir ve hızlı plasental geçiş özelliği nedeniyle hızla fetal dolaşıma geçer ve solunum depresyonu yapabilecek aktif metabolitler oluşturması dezavantajlı yönleridir (24).

İnhalasyon analjezi/anestezisi

Sistemik analjeziklerden sonra uygulanabilen yöntemlerinden biridir. Bu amaçla kullanılabilen ajanlar; %40–50 oksijen ile birlikte uygulanan nitroz oksit (NO) ve yine oksijen ile uygulanan sevofluran ve desflurandır (25). İnhalasyon analjezisi, seçilmiş olgularda yeterli oksijen ile kullanıldığında etkin bir analjezik etki oluşturabilir ancak konsantrasyonu çok dikkatli bir şekilde kontrol edilmelidir (26).

İnhalasyon analjezisi; hızlı uygulanabilmesi, etki süresi kontrolü ve istendiğinde hızla eliminasyonu, hastanın bilincini tam olarak kaybetmeden

etki gösterebilmesi gibi özellikleriyle özellikle doğumun ikinci evresinde çok kısa süreli olarak uygulanabilmektedir. Ancak diğer taraftan asfiksi nedeniyle oluşabilecek maternal mortalite riski taşıdığı için kullanımı oldukça risklidir (27).

Rejyonel analjezi/anestezi

Doğum ağrısını gidermek amacıyla, anestezi hekimleri tarafından kullanılan rejyonel analjezi yöntemi ile maternal santral sinir sisteminde hiçbir depresif etki olmaksızın mükemmel sonuçlar elde edilebilir. İşleme bağlı gelişen sempatik blokaj nedeniyle oluşabilecek hipotansif durum işlem öncesi sıvı infüzyonu ile önlenir (1).

Günümüzde sıklıkla kullanılan yöntem epidural analjezi tekniğidir.

Sistemik yan etkileri azaltmak amacıyla aşırı dozdan kaçınmak ve küçük dozların kısa aralıklarla enjekte edilmesi önerilmekte ayrıca adrenalinin (epinefrin) anne ve fetüsün kullanılan lokal anesteziyelere maruziyetini azalttığı belirtilmektedir (28).

Planlanan intervertebral aralıktan girildikten sonra hastanın ağrısı başladığında öncelikle küçük bir test dozu uygulanıp hastada herhangi bir istenmeyen etkinin gelişip gelişmediği gözlemlenir. Daha sonra yaklaşık 10–12 ml kadar lokal anesteziyelik uygulanır. Bu amaçla %0,25'lik bupivakain kullanılabilir (1).

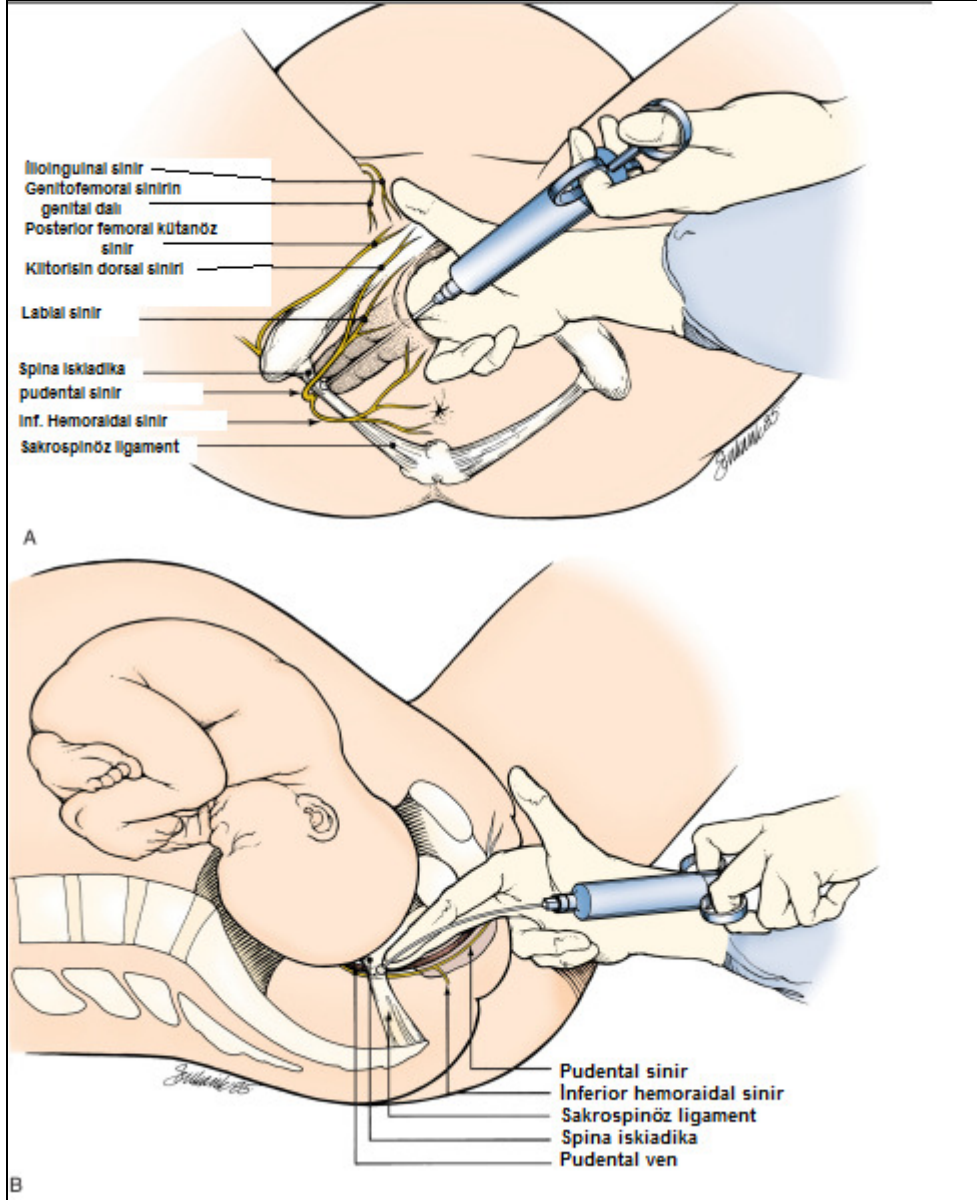
Paraservikal blok ve pudental blok

Her iki yöntem de anesteziist olmadığı durumlarda obstetrisyen tarafından doğumun ilk evresinin sonunda kolaylıkla uygulanabilen yöntemlerdir.

Paraservikal blok yönteminde; 22 G (gauge) iğne ile paraservikal alanda saat 4 ve 8 hizasında, mukoza yüzeyinden 5–7 mm'den daha derine gitmeyecek şekilde girilir. Aspirasyon sonrası 8–10 ml % 0,25 bupivakain uygulanır. Yaklaşık 1–2 saat süren analjezi sağlanır (1).

Pudental sinirin transvajinal yöntemle blokajında ise; sol elin iki parmağı, iğne ucunun sakrospinöz ligamente gitmesine kılavuzluk yapması için vajen içine yerleştirilir. İğne ilerletildiğinde ligamenti geçer geçmez bir direnç kaybı hissedilir ve bu da iğne ucunun pudental sinir komşuluğunda

olduğunu gösterir. Daha sonra lokal anestezi (5–10 ml %0,25 bupivakain) uygulanır (1). Paraservikal ve pudental blok uygulamasının anatomik seviyeleri yukarıdaki Şekil–1’de görülmektedir. Şekil–2’de ise pudental blok uygulamasında önemli anatomik yapılar, uygulama tekniği ve yeri gösterilmiştir.



Şekil–2: Pudental blok uygulamasında önemli anatomik yapılar (A), uygulama tekniği ve yeri (B) (9).

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma prospektif, plasebo kontrollü, iki merkezli bir çalışma olarak planlandı. Çalışmamıza Eylül 2007–Ağustos 2008 tarihleri arasında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği (UÜTF–KHD) ve Eylül 2008’de T.C. Sağlık Bakanlığı Bursa Zübeyde Hanım Doğumevi’nde (ZHD) doğum amacıyla kabul edilen kadınlar dahil edildi. Çalışmamıza katılan hastalar üç gruba ayrılmıştır.

Grup 1: İntravenöz parasetamol grubu (n=32)

Grup 2: Epidural analjezi grubu (n=24)

Grup 3: Plasebo grubu (n=37)

Çalışmaya dahil edilme ve çalışmadan çıkarılma kriterleri Ek–1 ve Ek–2’de belirtilmiştir. Çalışmaya antenatal takipte fetal anomali saptanmış gebelerin dahil edilmemesinin nedeni, fetal anomali varlığında gebenin suçluluk, endişe ve daha fazla ağrı hissedebileceğini savunan çalışmalar olması ve gebenin emosyonel durumunun yanlış ağrı skorlarına yol açabileceğinin düşünülmesidir (29, 30).

Çalışmaya 141 gebe dahil edildi. Obstetrik endikasyonlarla eylem tamamlanmadan acil sezeryan ile doğum yaptırılan 37 gebe çalışmadan çıkarıldı. Bununla beraber çalışma sırasında kendi gruplarından çıkıp epidural analjezi talep eden toplam 11 gebe (intravenöz parasetamol grubunda n=4, plasebo grubunda n=7) çalışmadan çıkarıldı. Bu 11 gebeden epidural analjezi uygulananlar (n=5) epidural analjezi grubuna dahil edilmedi. İstatistiksel analiz doğum eylemi tamamlanarak vajinal yolla doğum yapan toplam 93 hasta ile yapıldı.

ZHD’de gebelere epidural analjezi uygulaması yapılmadığı için epidural analjezi grubundaki tüm gebeler (n=24) UÜTF–KHD tarafından kabul edilen gebelerdir. Grup 1 hastalarının 20’si (%62,5) UÜTF–KHD, 12’si ise (%37,5) ZHD tarafından yatırılmış hastalardır. Grup 3 hastalarının 16’si (%43,2) UÜTF–KHD, 21’i ise (%56,8) ZHD tarafından yatırılan hastalardır.

UÜTF–KHD kliniği tarafından interne edilen gebelere öncelikle etik yaklaşıma uygun olacak şekilde epidural analjezi hakkında bilgi verildi. Epidural analjezi talep eden ve Anestezioloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı (AD) tarafından kontrendikasyon tespit edilmeyip uygulanan hastalar epidural analjezi grubu olarak kabul edildi.

UÜTF–KHD kliniği tarafından interne edilen, epidural analjezi talep etmeyen ya da kontrendikasyon nedeniyle uygulanamayan hastalar, çalışma grubu (intravenöz parasetamol) ya da plasebo gruplarına dahil edildi. Hastaların bu iki gruba ayrımı şu şekilde yapıldı; ilk olarak bir hafta boyunca herhangi bir obstetrik parametre ya da sosyo–demografik özelliğe bakılmaksızın interne edilen tüm gebeler intravenöz parasetamol grubuna alındı. Takip eden haftada interne edilen tüm hastalar ise plasebo grubuna alındı ve haftalık olarak bu değişim uygulandı.

Çalışmaya dahil olma kriterlerine uygun olan ve doğum amacıyla yatırılan hastaların obstetrik muayenesinde; servikal dilatasyonun en az 4 cm olduğu ve /veya servikal efasmanın en az %80 olduğunda, ya da efektif uterus kontraksiyonlarının 1 saatte en az 6 adet olduğu tespit edildiğinde çalışmaya başlandı ve aşağıdaki tedavi protokolü uygulandı. Gereken vakalarda oksitosin infüzyonu titre edilerek indüksiyon ya da augmentasyon uygulandı.

Grup 1: İlk doz çalışma başlangıcında, ikinci doz 6 saat sonra olmak üzere, doğum eylemi devam ettiği sürece her 6 saatte 100 ml intravenöz parasetamol (10mg/ml) uygulandı. 100 ml' lik solusyon şeklinde bulunan ilaç (Perfalgan ® 10mg/ml) 15 dakikalık infüzyon şeklinde verilmekte ve 1 şişenin tamamı verildiğinde hastaya 1 gr parasetamol uygulanmış olmaktadır.

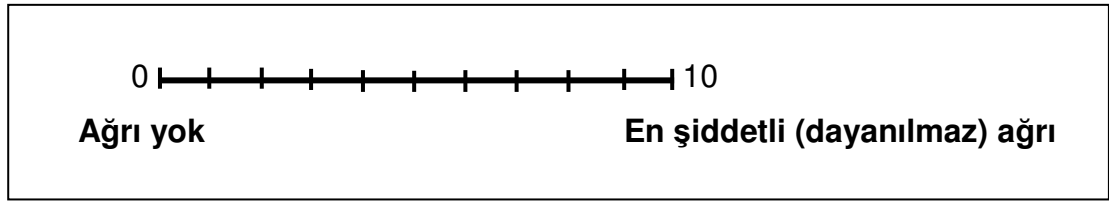
Grup 2: Anestezioloji ve Reanimasyon AD hekimleri tarafından epidural analjezi şu şekilde uygulandı.

Gebeye oturur pozisyon verildikten sonra işlem bölgesi povidin iodin ile silindi. L2–3 ya da L3–4 aralığından 18 G Tuohy iğne ile “loss of resistance” tekniği kullanılarak epidural aralık tespit edildi. Kateter epidural aralığa yerleştirilerek 3 cm içeride kalacak şekilde cilde sabitlendi. Takiben 3 cc %0,5'lik levobupivokain + 1 cc fentanil + 6 cc serum fizyolojik (SF) ile

hazırlanan 10 cc'lik bu solusyon gebeye verildi. Bu ilk doz uygulama sonrası 5. ve 10. dakikalarda hastanın ağrı skoru ve pin-prick test ile dermatomal seviye belirlendi. Daha sonra ihtiyaç duyan hastalara (VAS > 4) anestezi hekimleri tarafından aynı karışımdan ek doz uygulandı.

Grup 3: İlk doz çalışma başlangıcında, ikinci doz 6 saat sonra olmak üzere, doğum eylemi devam ettiği sürece her 6 saatte 100 ml intravenöz (IV) SF infüzyonu uygulandı.

Obstetrik parametreler ve obstetrik muayene her hastanın doğum eylemi süresince tek bir hekim tarafından değerlendirildi ve ağrı skorlaması her 30 dakikada bir olacak şekilde yapıldı. Ağrı ölçümü en sık kullanılan ölçüm metodlarından biri olan Visual Analogue Scale (VAS) kullanılarak yapıldı (31-33). Şekil-3'te VAS cetveli örneği görülmektedir.



Şekil-3: VAS cetveli örneği.

İstatistiksel analiz

Elde edilen veriler Statistical Program for Social Sciences (SPSS) 13.0 paket programı ile analiz edildi. Gruplar arası karşılaştırmalar için Kruskal-Wallis testi kullanıldı. Anlamlı farklılık saptanan değerler için, farklılığın hangi gruplardan kaynaklandığını belirlemek için non-parametrik Mann-Whitney U testi kullanıldı. Sürekli değişkenler için tanımlayıcı özellikler aritmetik ortalama \pm standart sapma ve median (minimum-maksimum) şeklinde gösterildi. Değişkenler arasındaki ilişki için Pearson korelasyon katsayısı ve Spearman's rho korelasyon katsayısı kullanıldı. Kategorik değişkenlerin gruplar arasındaki dağılımının karşılaştırılmasında Pearson's chi-square (χ^2) testi kullanıldı. İstatistiksel olarak anlamlılık seviyesi $<0,05$ olarak alınmıştır ($p<0,05$).

BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen toplam 93 hastanın yaş, doğum anındaki gestasyonel hafta, gravida, parite sayıları Tablo-1'de gösterilmiştir.

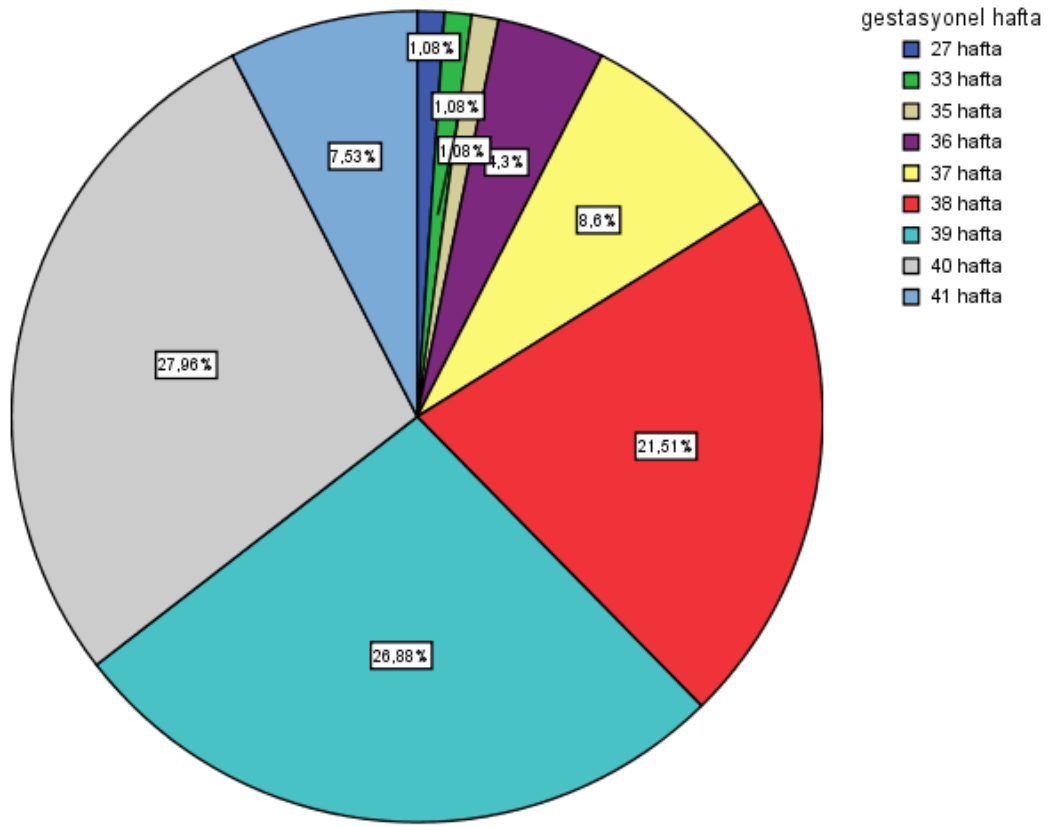
Tablo-1: Demografik veriler (ortalama \pm standart sapma .

	Yaş	Gestasyonel hafta	Gravida	Parite
Parasetamol (n=32)	31,52 \pm 5,99	39,21 \pm 0,90	2,90 \pm 2,19	1,15 \pm 1,54
Epidural (n=24)	29,95 \pm 3,18	38,29 \pm 1,23	1,41 \pm 0,82	0,16 \pm 0,38
Plasebo (n=37)	28,94 \pm 6,17	38,45 \pm 2,65	1,97 \pm 0,95	0,78 \pm 0,88
P	>0,05	<0,05	<0,05	<0,05

Hastaların çalışma anındaki gestasyonel haftalarının oranı Şekil-4'te görülmektedir.

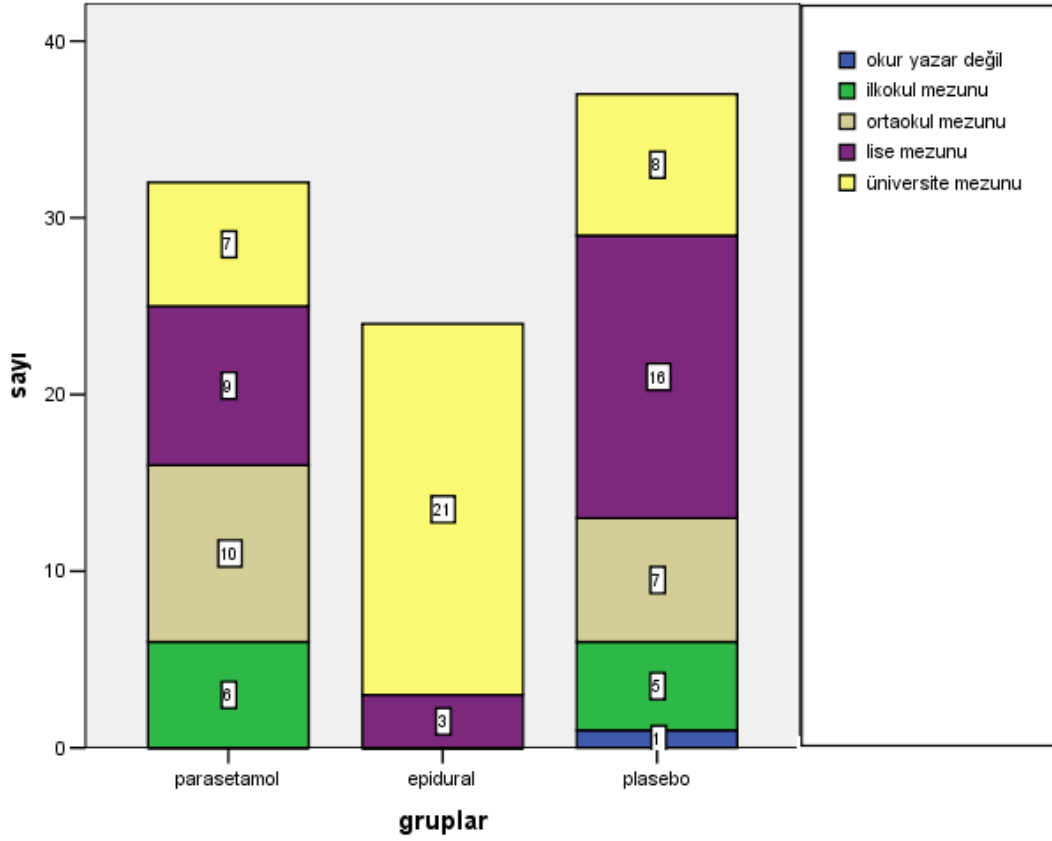
Eğitim durumlarına bakıldığında epidural analjezi grubundaki tüm hastaların lise ya da üniversite mezunu olması ilgi çekici idi. Epidural analjezi uygulanan toplam 24 hastanın 21'i (% 87,5) üniversite mezunu iken 3'ü (%12,5) lise mezunu idi.

Bununla beraber tüm hastalar eğitim durumuna göre ele alındığında, vakaların büyük çoğunluğunun (n=36, %38,7) üniversite mezunu olduğu görüldü. Lise mezunu, ortaokul mezunu ve ilkokul mezunu olan hastaların yüzdesi ise sırasıyla %30,1, %18,3 ve %11,8 olarak belirlendi.



Şekil-4: Gestasyonel haftaların oranı.

Çalışmaya dahil edilen hastalardan okur yazar olmayan tek hasta plasebo grubunda yer aldı. Toplam 93 hastanın eğitim durumlarına göre gruplar içindeki dağılımı Şekil-5'te görülmektedir.



Şekil-5: Hastaların eğitim durumlarına göre gruplar içindeki dağılımı.

Hastalara uygulanan tedavi dozu sayısı bakımından gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark saptandı ($p < 0,001$). Mann Whitney U test ile gruplar ikili olarak incelendiğinde hem parasetamol hem de plasebo grubunda epidural analjezi grubuna oranla daha az sayıda doz uygulaması yapılmıştır ($p < 0,05$ ve $p < 0,001$, sırasıyla). Parasetamol grubu ile plasebo grubu arasında ise anlamlı fark bulunmadı (Tablo-2).

Tablo–2: Gruplarda uygulanan tedavi dozu sayıları.

	Ortalama doz sayısı	En az	En çok
Parasetamol (n=32)	1,78±0,55	1	3
Epidural (n=24)	2,45±0,93	1	4
Plasebo (n=37)	1,27±0,45	1	2
Toplam	1,93±0,70	1	4

Çalışmanın başladığı an ile doğumun ikinci evresinin sona erdiği ana kadar geçen süre doğum eylemi süresi olarak tanımlanırsa, uygulanan tedavinin doğum eylemi süresine etkisi Kruskal–Wallis testi ile karşılaştırıldığında, gruplar arasında doğum eylemi süresi bakımından istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ($p=0,75$). İntravenöz parasetamol grubu için ortalama doğum eylemi süresi 359 dk olarak saptanmışken, epidural analjezi grubu için 366 dk, plasebo grubu için ise 372 dk olarak belirlendi.

Çalışma süresince her hastaya 30 dakika arayla VAS cetveli kullanılarak ağrı skorlaması yapılarak kaydedildi ve her hasta için ayrı ayrı VAS ortalaması (hastanın tüm ağrı skorları toplamı toplam ölçüm sayısına bölündü) hesaplanarak kaydedildi. Üç grup arasında VAS ortalamaları bakımından Kruskal–Wallis testi kullanılarak yapılan değerlendirmede istatistiksel anlamlı fark saptandı ($p<0,001$). Gruplar non–parametrik Mann–Whitney U test kullanılarak ikili gruplar halinde incelendiğinde epidural analjezi grubu ile parasetamol grubu arasında ($p<0,001$) ve plasebo grubu ile karşılaştırıldığında ($p<0,001$) epidural analjezi lehine anlamlı fark saptandı.

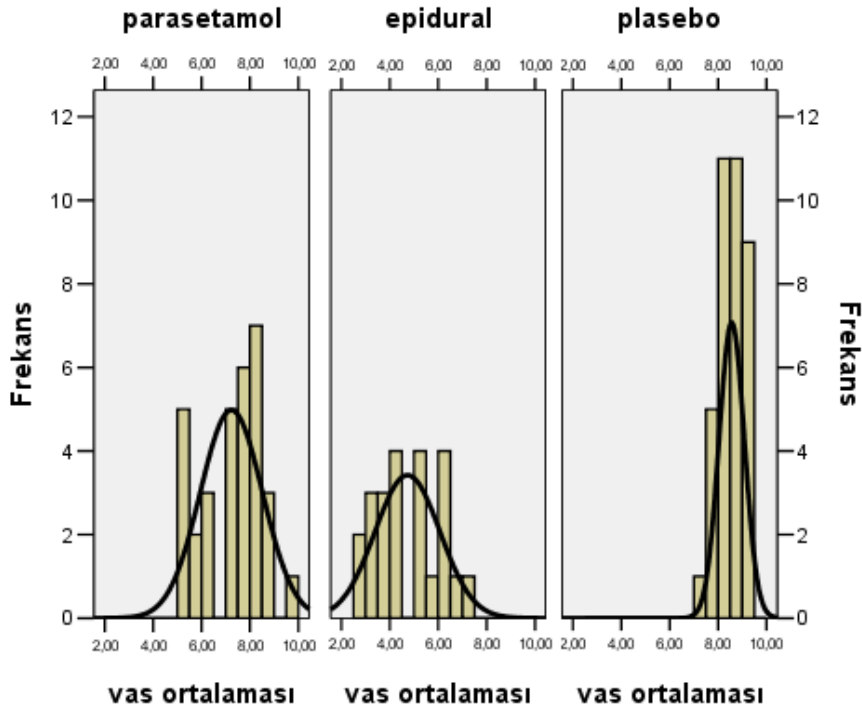
Parasetamol grubu ile plasebo grupları ikili olarak karşılaştırıldığında ise istatistiksel anlamlı olarak parasetamol grubu lehine anlamlı fark tespit edildi ($p<0,001$). Grupların VAS ortalamaları ile en düşük ve en yüksek ölçülen değerleri Tablo–3’ te gösterilmiştir.

Tablo-3: Grupların VAS ortalamaları ile en düşük ve en yüksek ölçülen değerleri.

	VAS ortalaması	En düşük VAS ortalaması	En yüksek VAS ortalaması
Parasetamol (n=32)	7,23±1,28	5,10	9,91
Epidural (n=24)	4,67±1,33	2,73	7,00
Plasebo (n=37)	8,55±0,52	7,45	9,45
Toplam (n=93)	7,10	2,73	9,91

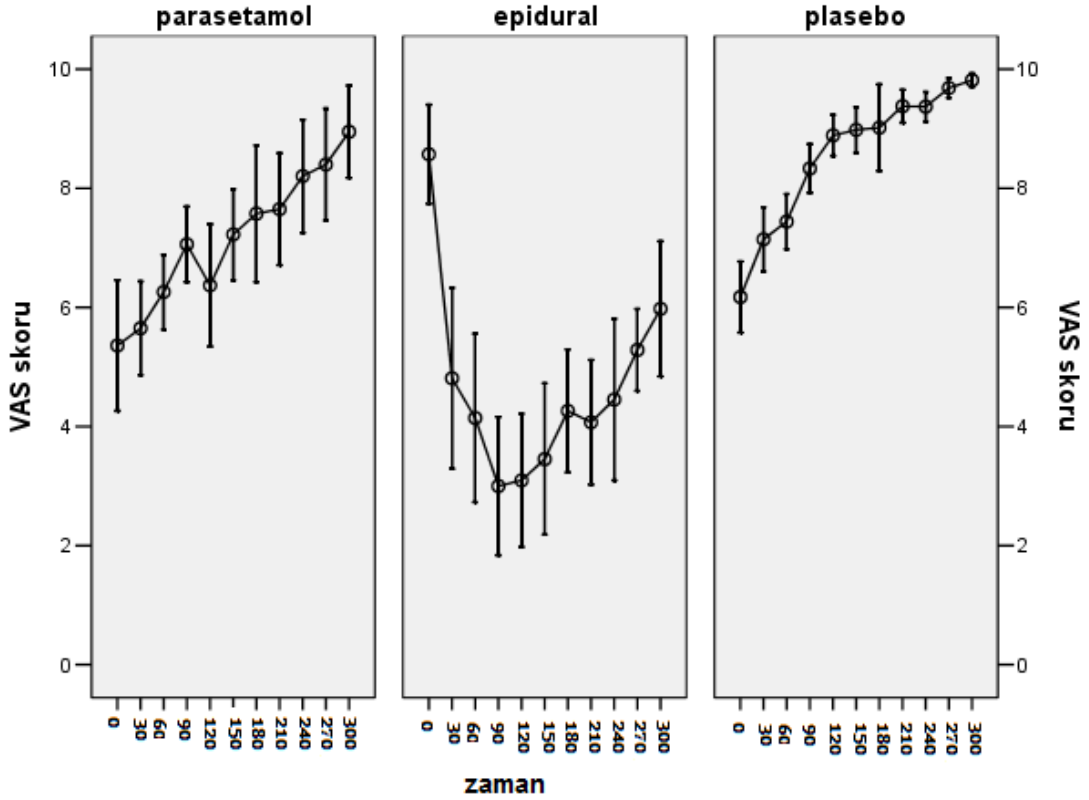
Gruplardaki hastaların VAS ortalamalarının frekansları Şekil-6'teki histogramda görülmektedir.

Bu histograma göre parasetamol grubundaki hastalarda en fazla dağılım VAS ortalaması 7,7–8,5 aralığında görülmekte iken, epidural analjezi grubundaki dağılım VAS ortalaması 4–6 aralığında, plasebo grubunda ise dağılım sıklığının en fazla VAS ortalaması 8–9,5 aralığında olduğu görülmektedir.



Şekil-6: Gruplardaki VAS ortalamalarının frekansı.

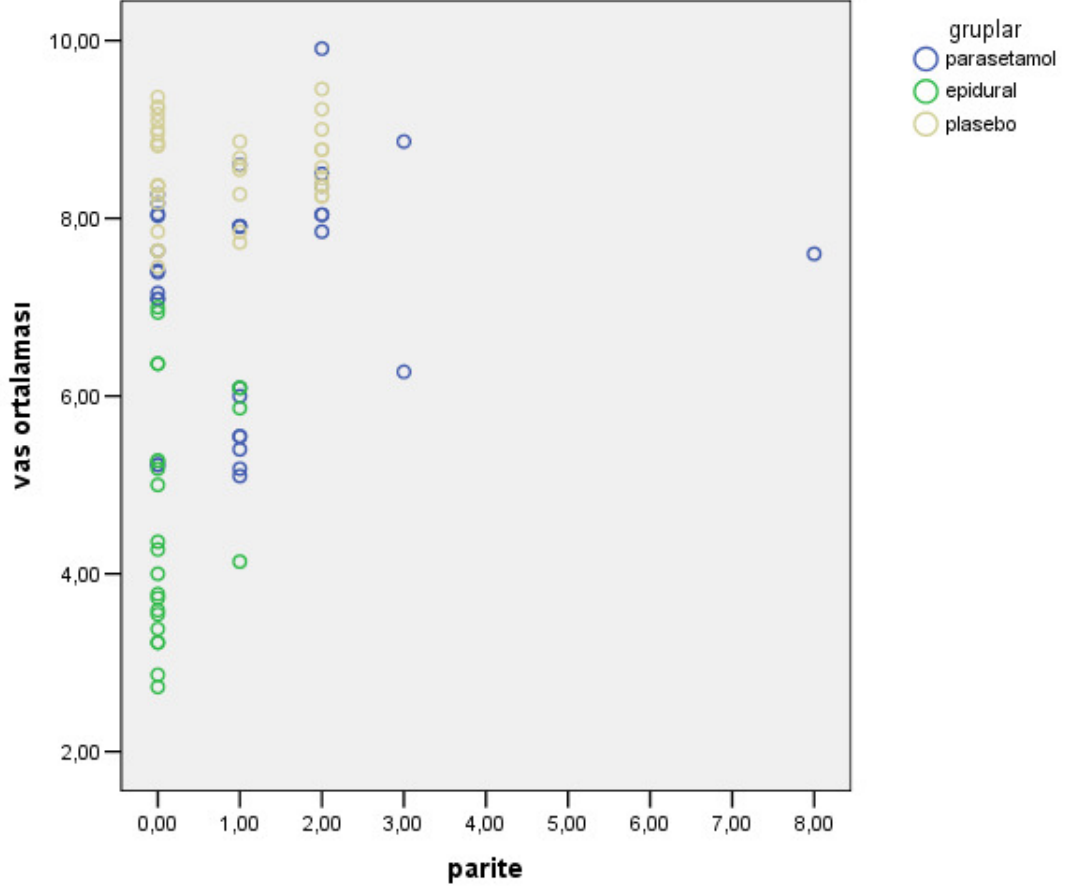
Çalışma süresince 30 dk arayla yapılan VAS skoru ölçümlerinin dağılımı her grup için ayrı ayrı Şekil-7’de belirtilmiştir. Buna göre parasetamol grubu ve plasebo grubu arasında, belirli bir zamanda yapılan ölçümlere bakıldığında; parasetamol grubunda daha düşük ortalama skorlar ve daha geniş spektrumda yanıt dağılımı görülmekle birlikte, her iki grupta da doğum eyleminin ilerleyen dönemlerinde hastaların ifade ettiği VAS skorlarında artma eğilimi olduğu dikkati çekmiştir. Epidural analjezi grubunda ise başlangıç VAS skorları belirgin daha yüksek saptanmasına karşın, özellikle 30. ve 90. dakikalar arasında VAS skorlarında belirgin azalma ve ortalama 240. dakikaya kadar nispeten daha düşük artış ivmesi görülmektedir.



Şekil-7: 30 dk arayla elde edilen VAS skorlarının dağılımı

Daha önce doğum yapmış kadınlarla ilk kez doğum yapacak kadınlarda VAS ortalamaları frekanslarının pariteye göre gruplar arasındaki dağılımı Şekil-8’ de görülmektedir. Buna göre epidural analjezi tercih eden

hastaların ilk kez doğum yapacak kadınlar ya da daha önce en fazla bir doğum yapan kadınlardan oluştuğu saptanmıştır.



Şekil-8: Parite sayısına göre VAS ortalamalarının dağılımı.

Parite sayısına göre VAS skor ortalamaları Tablo-4'te görülmektedir.

Tablo-4: Parite sayısına göre VAS skoru ortalamaları.

Parite sayısı	N (sayı)	VAS skor ortalaması
0	51	6,65 ± 2,08
1	22	6,90 ± 1,47
2	17	8,59 ± 0,54
3	2	7,56 ± 1,83
8	1	7,60
Toplam	93	7,10 ± 1,86

Parasetamol ve epidural analjezinin etkinliklerinin saptanabilmesi için ilaç etkinliğinin optimal olduğu varsayılan, uygulamadan 30–60 dk sonra ki VAS skorları ile başlangıç değerleri Kruskal–Wallis testi ile karşılaştırıldığında gruplar arasında hem 0–30. dakikalar hem de 0–60. dakikalar arasında anlamlı fark saptandı ($p<0,001$) (Tablo–5).

Tablo–5’te görüldüğü gibi parasetamol ve epidural analjezi gruplarında, epidural analjezi grubunda daha belirgin olmakla birlikte, 0–30. dakikalardaki VAS skorları farkı negatif değerler olarak saptanmış ve 30. dk skorlarının daha düşük olduğu görülmüştür. Epidural analjezi grubunda 0–60. dk skorları farkı da negatif değer olarak saptanmışken diğer iki grupta saptanmamıştır.

Tablo–5: Gruplar arasında 0–30. dakikalar ve 0–60. dakikalar arasındaki VAS skorları farkı.

	0–30 *			0–60 #		
	Ortalama	En düşük	En yüksek	Ortalama	En düşük	En yüksek
Parasetamol	–0,04	–4,00	2,50	0,73	–7,00	4,50
Epidural	–3,81	–9,00	1,00	–4,41	–10,00	1,50
Plasebo	0,98	4,50	0,00	1,52	–0,50	6,00

* 30. dk VAS skorundan 0. dk VAS skoru çıkarılarak hesaplanmıştır.

60. dk VAS skorundan 0. dk VAS skoru çıkarılarak hesaplanmıştır.

Fetal ağırlık ile toplam doğum eylemi süresi arasındaki ilişki Pearson Correlation testi ile incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı olmasa da negatif ilişki saptanmış ($r= -0,160$, $p=0,125$), doğum ağırlığı arttıkça doğum eylemi süresinin azaldığı saptanmıştır.

Fetal ağırlık ile VAS skorları ortalamaları arasındaki ilişki Spearman’s rho Correlasyon testi ile incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı olmasa da pozitif ilişki saptanmış ($r= 0,101$, $p=0,335$) doğum ağırlığı arttıkça hastaların ifade ettiği VAS skor ortalamalarının arttığı saptanmıştır.

Gruplar arasında 1. ve 5. dk Apgar skorları ortalamaları Kruskal–Wallis testi ile karşılaştırıldığında 1. dk skorları için anlamlı fark saptanmışken ($p<0,05$), 5. dk Apgar skorları bakımından anlamlı fark saptanmamıştır. Tedavi gruplarında saptanan ortalama Apgar skorları Tablo–6’da görülmektedir. Gruplar ikili olarak Mann–Whitney U test ile incelendiğinde plasebo grubunda hem parasetamol hem de epidural analjezi grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı olarak daha yüksek Apgar skorları elde edilmiştir.

Tablo–6: Gruplarda saptanan 1. ve 5. dk Apgar skoru ortalamaları.

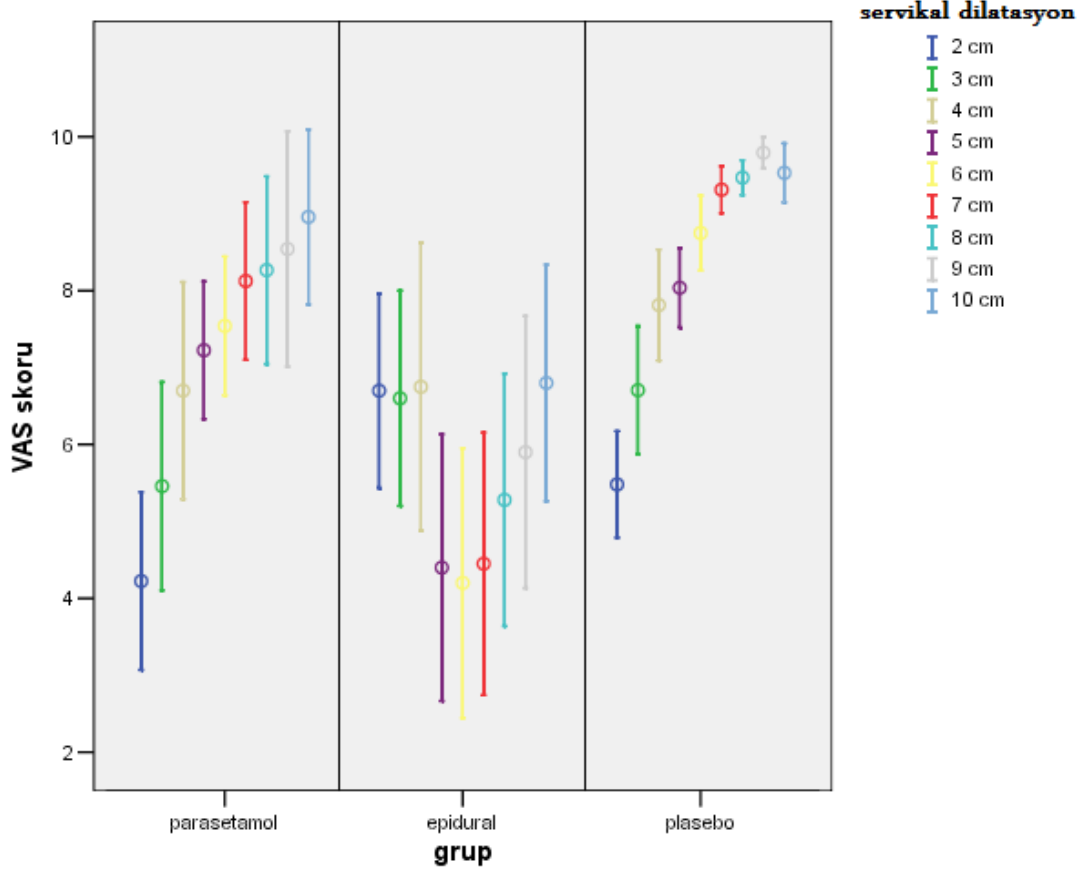
	Apgar 1'	Apgar 5'
Parasetamol (n=32)	8,12±1,07	9,40±0,79
Epidural (n=24)	7,50±1,61	9,20±1,21
Plasebo(n=37)	8,37±1,70	9,51±1,67

Doğum eylemi süresince obstetrik algoritmalara uygun şekilde digital muayene yapılmış ve servikal dilatasyon ve efasmanın ilerleyişi kaydedilmiştir. Servikal dilatasyon ve efasmanın ağrıya olan etkisinin incelenebilmesi için, muayene ile eş zamanlı ifade edilen VAS skorları kaydedilmiştir. VAS skorlarının ortalamaları Tablo–7’de gösterilmiştir.

Tablo–7: Servikal dilatasyon evresine göre ortalama VAS skorları.

	2 cm	3 cm	4 cm	5 cm	6 cm	7 cm	8 cm	9 cm	10 cm
Parasetamol	4,22	4,63	5,86	6,79	7,15	7,60	7,83	8,62	9,26
Epidural	6,70	7,21	6,80	4,43	3,79	4,29	4,57	4,91	5,95
Plasebo	5,30	6,12	6,79	7,41	8,54	9,06	9,39	9,74	9,68

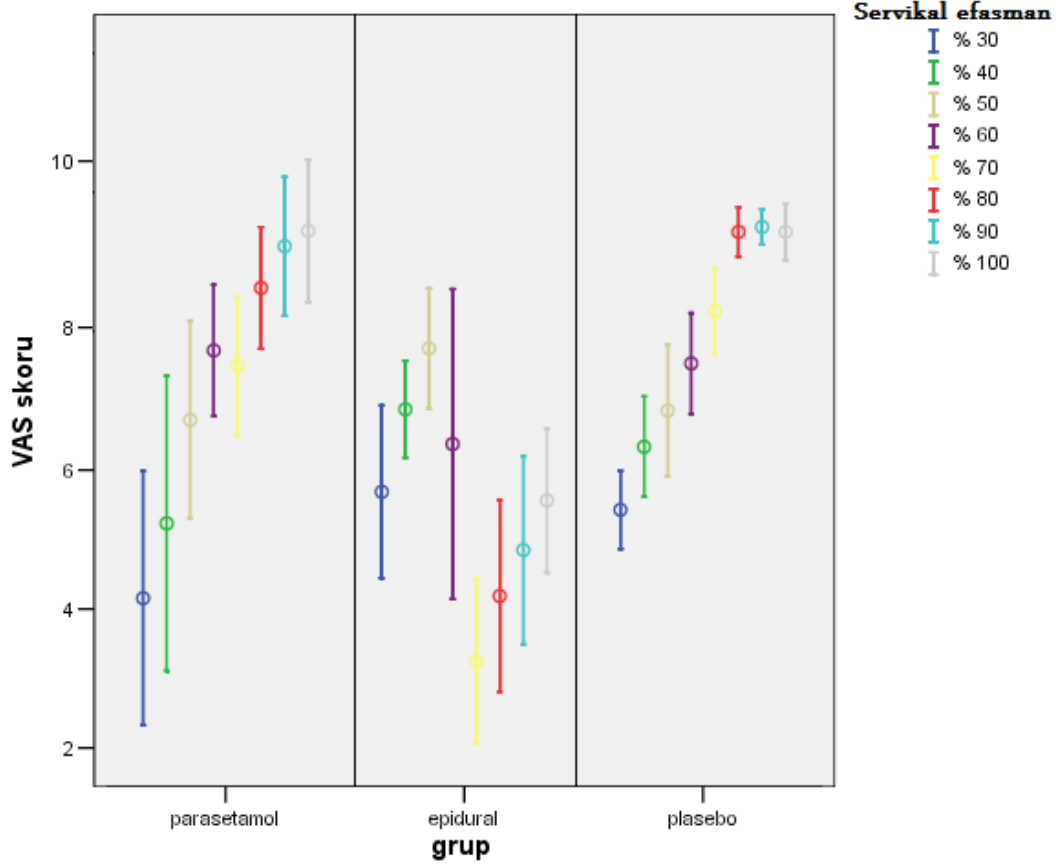
Tablo-7’de görülen servikal dilatasyon evresine göre ortalama VAS skorlarının gruplardaki dağılımı Şekil-9’de gösterilmiştir.



Şekil-9: Servikal dilatasyon evresine göre ortalama VAS skorlarının gruplardaki dağılımı.

Şekil-9’de görüldüğü gibi servikal dilatasyonun 2 cm ve 3 cm olarak saptandığı doğum eyleminin erken safhalarında epidural analjezi grubunun VAS skorları diğer iki grup skorlarından yüksek bulunmuştur. Parasetamol ve plasebo gruplarına bakıldığında; plasebo grubunun ortalama değerleri daha yüksek ve en düşük– en yüksek skor aralığı daha dar olmakla birlikte, her iki grupta da doğum eylemi süresince artma eğiliminde olan değerler saptanmıştır. Epidural analjezi grubunda ise doğum eyleminin erken ve geç evreleriyle karşılaştırıldığında, servikal dilatasyonun 5cm–8cm olarak ölçüldüğü süreçte belirgin daha düşük VAS skorları ifade edilmiştir.

Şekil-10'da görülen VAS skorlarının servikal efasmanın evresine göre dağılımı bir önceki ile (Şekil-9) paralellik göstermektedir.



Şekil-10: Servikal efasman evresine göre ortalama VAS skorlarının gruplardaki dağılımı.

Ağrı skorlaması yapılırken doğum eylemi süresince hastalara ağrıyı en çok hissettikleri yerleri lokalize etmeleri istenilmiş ve doğum eyleminde hissedilen ağrının haritalandırılmasına çalışılmıştır. Her grup için belirli lokalizasyonu tarif eden hastaların sayıları Tablo-8'de belirtilmiştir. Çalışmaya dahil edilen hastaların tümü servikal dilatasyonun 2cm ve 3 cm olduğu evrelerde olmadığı için tabloda bu evrelere yer verilmemiştir.

Tablo-8'de görüldüğü gibi; kadınlar doğum eyleminin erken evrelerinde ağrıyı daha çok göbek çevresi ve yanlarda lokalize etmekteyken, servikal dilatasyonun 6 cm-8 cm olduğu dönemlerde sıklıkla kasıklarda ve doğum eyleminin ilk evresinin son dönemlerinde çoğunlukla ağrıyı makat ve vajen bölgesinde hissetmektedirler. Epidural analjezi grubundaki kadınların,

servikal dilatasyonun erken evrelerinde diğer gruplarla karşılaştırıldığında makat/vajen bölgesinde daha az ağrı tarif etmişken eylemin son dönemlerinde bu farkın ortadan kalktığı görülmektedir. Genel olarak tüm gruplar için eylemin erken evrelerinde ağrı daha yaygın alanda tarif edilmişken, eylem ilerledikçe ağrının daha iyi lokalize edildiği görülmektedir.

Tablo–8: Doğum eylemi süresince gruplarda ağrı lokalizasyonlarını tarif eden hasta sayıları.

	A [‡]			B [‡]			C [‡]			D [‡]			E [‡]		
	P*	E*	Pl*	P*	E*	Pl*	P*	E*	Pl*	P*	E*	Pl*	P*	E*	Pl*
4cm	9	9	6	5	7	9	12	5	16	6	3	6	–	1	–
5cm	3	–	1	1	7	5	18	7	15	10	5	16	–	5	–
6cm	6	–	1	1	7	7	13	6	5	11	6	24	1	5	–
7cm	1	2	–	2	5	–	16	2	4	10	10	30	3	5	3
8cm	1	2	–	–	–	–	5	–	1	14	13	22	12	9	14
9cm	1	–	–	–	2	–	1	–	1	15	10	16	14	12	20
10cm	1	–	–	–	1	–	1	–	–	8	8	9	22	15	28

[‡] **A:** Sırtta, **B:** Yanlarda. **C:** Göbek çevresinde, **D:** Kasıklarda ve **E:** Makat/vajen bölgesinde.
^{*} **P:** Parasetamol grubu, **E:** Epidural analjezi grubu, **pl:** Plasebo grubu.

[¶] Her dilatasyon evresi için toplamda en fazla tarif edilen lokalizasyondaki hasta sayıları kırmızı renkle belirtilmiştir.

TARTIŞMA

Santral etkili bir analjezik olan parasetamol özellikle yan etki profilinin oldukça güvenli olması nedeniyle tıpta farklı alanlarda yaygın olarak kullanılmaktadır (34).

Parasetamol, gebelik süresince non-obstetrik nedenlere bağlı ağrının tedavisinde sıklıkla oral yoldan tercih edilen analjeziklerden biri olmuştur (35). İntravenöz parasetamolün cerrahi uygulanan hastalarda post-operatif dönemde orta-ciddi şiddetteki ağrının giderilmesi için multimodal tedavi protokolleri içinde kullanılması ile yüz güldürücü sonuçlar bildirilmiş, değişik branşlarda kullanılmasına olanak sağlamıştır (36–38). Benzer sonuçlar obstetrik ve jinekolojik hasta gruplarında yapılan çeşitli çalışmalarda da gösterilmiştir (39–41).

Ancak obstetrik hasta grubunda yapılan tüm çalışmalar, sezeryan sonrası post-operatif dönemde yapılmış olup, doğum öncesi dönemde, doğum eylemindeki kadınlarda intravenöz parasetamolün doğum ağrısına olan etkisinin araştırıldığı, bu çalışmaya benzer şekilde planlanan başka bir çalışmaya henüz rastlanmamıştır.

Çalışmaya dahil edilen hastaların eğitim durumlarına bakıldığında, üniversite mezunu olan kadınların (n=36) büyük çoğunluğunun (n=21, %58,3) epidural analjeziyi tercih etmesi dikkat çekicidir. Bu durum eğitim düzeyi arttıkça kadınların ağrı eşiklerinin daha düşük olabileceği ile açıklanabileceği gibi, epidural analjezi yönteminin daha düşük eğitim seviyesindeki kadınlar tarafından yeterince anlaşılammış olmasına bağlı da olabilir.

Nijerya'da doğumu vajinal yolla sonuçlanan toplam 765 kadının dahil edildiği ve Box Numerical Scale (BNS) kullanılarak doğum ağrısının incelendiği bir çalışmada, kadınlarda doğum ağrısının hissedilmesinin fiziksel ve psikolojik faktörlere bağlı olarak değişebileceği ve eğitim seviyesi arttıkça ağrının daha şiddetli algılanmasına yol açabileceği belirtilmiştir (42).

Çalışmamızdaki bulgulara bakıldığında, üniversite mezunlarının sıklıkla tercih ettiği epidural analjezi yönteminde, doğum eylemi başında elde

edilen başlangıç VAS skorlarının aynı muayene bulguları dönemindeki parasetamol ve plasebo gruplarından belirgin derecede yüksek olması, eğitim seviyesi arttıkça kadınlarda doğum ağrısı eşik değerlerinin düşebileceği görüşünü destekliyor görünmektedir. Özellikle Türkiye gibi gelişmekte olan ülkelerde, düşük eğitim ve/veya düşük sosyoekonomik düzeyde bulunan kadın sayısının yüksek olduğu ve epidural analjezi yönteminin her zaman ve her yerde kolaylıkla uygulanamayacağı göz önüne alındığında, epidural analjeziye alternatif yöntemlerin önemi anlaşılabilir.

Doğum yapan bin kadının dahil edildiği aynı grubun bir başka çalışmasında, doğum analjejisinden en fazla fayda gören ya da en fazla talep eden hasta grupları; ilk kez doğum yapacak kadınlar, genç hastalar, yardımcı üreme yöntemleri sonucu gebe kalan kadınlar ve iyi eğitilmiş hastalar olarak gösterilmiştir (43).

Doğum eylemindeki ağrının incelendiği ve 181 gebe kadının dahil edildiği bir başka çalışmada da, 3 gebenin analjezik olarak pethidin, 17 gebenin pentazosin, 20 gebenin ismi belirtilmeyen bir analjezik ilaç kullandıkları belirtilmiş ve VAS skorları sorgulanmış. Sonuç olarak; VAS skorları ile gebelerin düzenli antenatal takipte olup olmaması, yaşadıkları yer, etnik köken, medeni durum, dini inanç, yaş ve doğum anındaki gestasyonel haftaları açısından anlamlı fark saptanmamışken, sadece hastaların eğitim durumları bakımından fark saptanmıştır (44). Aynı çalışmada tüm hastalar ele alındığında VAS ortalaması $7,7 \pm 2,8$ saptanmış ve kadınların paritelerine göre ayrıca incelendiğinde; en yüksek VAS skorları ilk kez doğum yapanlarda 7.5 ± 2.3 saptanmışken, multipar kadınlarda 6.6 ± 2.5 ve grandmultipar kadınlarda ise 6.3 ± 2.1 olarak saptanmış olup anlamlı olarak farklı bulunmuştur ($p < 0,05$). Bizim çalışmamızda ise, toplam 93 hastanın VAS skoru ortalaması 7,1 olarak bulunmuş olup üstteki çalışmaya göre daha düşük değerler elde edilmesi epidural analjezi uygulmasına ($n=24$, VAS ortalaması: $4,67 \pm 1,33$) bağlanmıştır. Aynı çalışma ile karşılaştırma açısından bizim çalışmamızda intravenöz parasetamol grubunda ($n=32$) VAS ortalaması $7,23 \pm 1,28$ iken plasebo grubunda ($n=37$) ise $8,55 \pm 0,52$ olarak ölçülmüştür. Bu çalışmadan farklı olarak bizim çalışmamızda parite sayısı

artıkça VAS skorları daha yüksek olarak saptanmış ve bu sonuç, parite sayısı azaldıkça ya da başka bir deyişle ilk defa doğum eylemini tecrübe edecek kadınlar tarafından epidural analjezi yönteminin tercih edilmiş olmasına ve buna sekonder düşük VAS skorlarına bağlanmıştır. Çalışmamız başlangıçta randomize bir çalışma olarak planlanmış olsa da, etik yaklaşıma uygun olarak öncelikle hastalara epidural analjezi hakkında bilgi verilmesi ve talep eden hastalara epidural analjezi uygulanması nedeniyle randomizasyon yapılamamış, bu durum gruplar arasında parite sayısı açısından fark yaratmıştır.

Intravenöz parasetamolün post-operatif dönemde analjezik olarak etkinliğinin incelendiği bir çalışmada, intravenöz parasetamol kullanımının kombine (multimodal) tedavi protokollerinde opioid gereksinimini anlamlı oranda (yaklaşık %33–35 oranında) azalttığı ve farmakodinami çalışmalarında ilacın maksimum etkinliğine 30–60 dk içinde ulaşıldığı, teropatik etkinliğinin 1–3 saat sürdüğü ve 3. saatten sonra etkinliğinin azaldığı gösterilmiştir (45). Literatürde multimodal analjezi protokollerinde, parasetamol tedavisinin intravenöz formunun yanısıra, oral ve rektal yol ile kullanımı ile de opioid gereksiniminin azaldığını savunan yayınlar bulunmaktadır (36, 37, 46, 47).

Bu verilerin ışığında, bizim çalışmamızda 30. dk ve 60. dk VAS skor ortalamasından 0.dk VAS skor ortalamaları çıkarılarak ilk 30 ve 60 dk sonrası ilaç etkinliklerine bakıldığında; 30 dk sonrasında epidural analjezi grubunda daha belirgin olsa da hem epidural analjezi hem parasetamol gruplarında negatif değerler, yani başlangıç skorlarına göre azalma görülmüşken, plasebo grubunda artış saptanmıştır. 60. dk sonrasında yapılan değerlendirmede ise sadece epidural analjezi grubunda negatif değer elde edilmiştir. Parasetamol ve plasebo gruplarına bakıldığında her ikisi içinde pozitif değerler, yani daha yüksek skorlar, elde edilmiş olup parasetamol grubundaki farkın sifıra daha yakın olduğu (daha az artış gösterdiği) görülmektedir.

VAS skorlarının her 3 grup içinde 30 dk arayla yapılan ölçümlerinin dağılımına bakıldığında (Şekil–7) parasetamol grubunda 180 dk sonrasında

VAS skorlarının belirgin bir artış eğiliminde olduğu görülmekte olup, plasebo grubunda ise daha erken dönemde artış görülmesi, intravenöz parasetamolün etkisinin bizim çalışmamızda da yukarıda belirtilen farmakodinamik özelliklere paralel bir seyir gösterdiği söylenebilir.

Kadınların konforunun artırılabilmesi için muayene bulgularıyla ağrı skorlarının ilişkisinin incelenmesinin oldukça önemli olduğunu düşünmekteyiz. Çalışmamızdaki bulgulara bakıldığında (Şekil-9, Tablo-8), epidural analjezi uygulanan olgularda, eylemin birinci evresinin son dönemleri yani servikal dilatasyon 8 cm ve daha fazla olduğunda VAS skorlarında artış eğilimi olması dikkat çekicidir. Bu sonuç, doğum eylemin birinci evresinin sonunda gebenin uterus kontraksiyonlarını hissederek eş zamanlı ıkmama eylemini daha rahat gerçekleştirebilmesi için hekimler tarafından ek doz önerilmemesine bağlı olabilir. Bir başka açıdan bakıldığında her üç gruptaki hastalar tarafından, birinci evrenin son dönemlerinde ağrı kasıklar ve sıklıkla da makat/vajen bölgesinde olarak lokalize edilmiştir. Bu durum, epidural analjezinin ağrının büyük oranda uterus kontraksiyonlarına bağlı hissedildiği daha erken dönemlerde T10-L1 seviyesinde oldukça etkili iken, daha geç dönemde pudental sinir (S2-S4) seviyesinde göreceli olarak daha az etkili olduğu şeklinde yorumlanabilir. Kesintisiz ve daha etkin analjezi sağlanması açısından epidural analjezinin santral etkili parasetamol ile kombine edildiği multimodal analjezi protokolleri bu noktada fayda sağlayabilir.

Çalışmamızda intravenöz parasetamolün her altı saatte bir uygulanmasının nedeni, ilacın günlük maksimum kullanım dozunun 4gr (10mg/ml 100ml'lik flakonlardan günde en çok 4 kez) olması ve etik kurul tarafından 6 saatte bir ve günde en fazla 4 kez olacak şekilde kullanımına izin verilmesidir. Doğum eyleminin normal şartlarda yirmi dört saatten daha kısa süreceği göz önüne alınırsa, karaciğer fonksiyon testlerinin (KCFT) yakın monitörizasyonu ile doğum eylemi süresince daha sık aralıklarla (örneğin 3 saatte bir) intravenöz parasetamol uygulanmasının yapıldığı çalışmalarla daha olumlu sonuçların elde edilebileceği kanısındayız.

Epidural analjezi uygulanan merkezlerde, uygulanan yöntem ve kullanılan farmakolojik ajan açısından her ne kadar bir standardizasyon

olmasa da, uterin kontraksiyonlar üzerine etki ederek hem kontraksiyonlara bağlı ağrı hem de doğum kanalının distal bölümünün distansiyonuna bağlı ortaya çıkan ağrı üzerinde etkili olduğu belirtilmektedir (48). Obstetrik hasta grubunda epidural analjezi uygulanması konusundaki tartışmalar, özellikle epidural analjezinin doğum eylemi süresine etkisi, müdahaleli doğum ve/veya sezeryan ile doğum oranında artışa neden olup olmaması ve olası maternal ve fetal/neonatal etkileri üzerinde yoğunlaşmaktadır.

Doğum amacıyla interne edilen 1218 kadının dahil edildiği ve intrapartum ateş ve neonatal etkilerinin incelendiği bir çalışmada, olguların %59'una epidural analjezi uygulanmış ve analjezi uygulanmayan kontrol grubu ile karşılaştırıldığında olguların %10.1'inde intrapartum ateş saptanmış ve yüksek ateşli olguların yaklaşık yarısında ateşin $>38^{\circ}\text{C}$ olduğu ifade edilmiştir (49). Ateşin yüksek olduğu olguların yaklaşık %98'inde epidural analjezi uygulanmış olması, ve intrapartum ateşin uzayan eylem ve artmış sezeryan oranları ile ilişkili olduğu düşünülmüştür. Aynı çalışmada, epidural analjezinin intrapartum ateşin non–enfeksiyöz nedenlerinden biri olduğu ve intrapartum ateşin 38°C 'den yüksek olduğu durumlarda fetüsün olumsuz etkilenebileceği ve afebril kadınların bebekleriyle karşılaştırıldığında 1. dk Apgar skorunun <7 ve yenidoğanların hipotonik olma olasılığının yüksek oldukları belirtilmektedir (49). Bu çalışma için 2000 yılında yapılmış bir yorumda da; epidural analjezinin doğum eylemini uzattığı ve özellikle intrapartum ateş oluşturma etkisinin kullanılan lokal anesteziğin santral etkisine ve interlökin–6 salınımına bağlı olabileceği belirtilmiştir. Ayrıca, epidural analjezi uygulanan ve intrapartum ateş gelişen olguların yönetiminde, gereksiz ampirik antibiyotik kullanımı olabileceği gibi, hekimin ateş yüksekliğini epidural analjezi gibi non–enfeksiyöz bir nedene bağlamasının olası bir intrauterin enfeksiyonun maskelenmesine de yol açabileceği ifade edilmektedir (50). İspanya'da yapılan ve 4364 kadının dahil edildiği bir çalışmada intrapartum ateş, tüm olguların %5,7 'sinde görülmüş ve ateş gelişen olguların %93,7 sinin epidural analjezi grubunda olduğu, epidural analjezinin intrapartum ateş için bağımsız bir risk faktörü olduğu ancak yenidoğan açısından anlamlı bir risk artışına neden olmadığı

savunulmuştur (51). Literatürde epidural analjezinin sezeryan oranını arttırdığını savunan çalışmalar olduğu kadar karşıt görüşler de mevcuttur (52–54).

1999 yılında yapılan ve 4 randomize klinik çalışma ile 4 gözlemsel çalışmanın verilerinin analiz edildiği bir derlemede, epidural analjezi uygulanan olgularda oksitosin kullanım oranında 2 kat artış saptanmıştır (55). Klinik çalışmalarda sezeryan oranlarında bir artış saptanmamışken gözlemsel çalışmaların sonucunda epidural analjezi uygulaması ile sezeryan veya müdahaleli doğum oranlarında yaklaşık 4 kat artış söz konusudur. Derlemeye alınan çalışmaların hemen hemen tümünde epidural analjezi gruplarında kontrol gruplarına göre eylem süresi daha uzun bulunmuş ve özellikle doğumun ikinci evresinin uzadığı ifade edilmiştir (55). 2002 yılında yapılan bir çalışmada ise; beş saatten uzun süre boyunca epidural analjezi uygulanan grupta eylemin 2. evresinin uzaması, intrapartum ateş gibi istenmeyen etkilerin ortaya çıktığı belirtilirken, epidural analjezi grubu bebeklerinde intravenöz opioid kullanımı olgularına göre daha olumlu neonatal sonuçlar bildirilmiştir (56). Aynı grubun bir başka çalışmasında ise, erken postpartum dönemde epidural analjezi uygulamasına bağlı idrar inkontinansı bildirilmişken 3 ay ve 12 aylık uzun dönem kontrollerinde bu bulgunun kaybolduğu belirtilmiştir (57). Literatürde çoğunlukla epidural analjezinin doğum eylemini özellikle 2. evre üzerine etki ederek uzamasına neden olduğu belirtilmekle birlikte, epidural analjezinin doğumun ilk evresinin aktif fazını belirgin kısalttığı, ikinci ve üçüncü evresi açısından kontrol grubu ile çok az fark olduğunu savunan çalışmalarda bulunmaktadır (58).

Bizim çalışmamızda doğum eyleminin birinci evresi ile ikinci evresinin süreleri ayrıca hesaplanmamış, çalışmanın başlangıç anı ile bebeğin doğumu yani ikinci evrenin sonuna kadar geçen süre ölçülmüştür. Her üç grupta da ortalama doğum eylemi sürelerine bakıldığında gruplar arasında ortalama süre açısından anlamlı fark saptanmamış olup en kısa süre intravenöz parasetamol grubunda, en uzun süre ise plasebo grubunda ölçülmüştür.

Literatürdeki birçok çalışmanın aksine, çalışmamızda epidural analjezi uygulanması doğum eylemi süresini uzatıyor gibi görülmemektedir. Bu

sonucun, epidural analjezinin her hastaya aynı evrede başlanmayıp çalışmanın başlangıç kriterlerinden herhangi birinin (en az 4 cm servikal dilatasyon, en az %80 servikal efasman ya da 1 saat içinde en az 6 adet efektif uterin kontraksiyon saptanması) tespit edildiğinde uygulanmasına bağlı olarak ortaya çıktığı düşünülmüştür. Literatürdeki çoğu görüşün aksine, bizim sonuçlarımıza benzer şekilde epidural analjezi uygulaması ile doğum eylemi süresinin kısaltıldığının tesbit edildiği çalışmalar da bulunmaktadır (59).

Çalışmamızda, herhangi bir grupta olup doğum eylemi vajinal yolla tamamlanmadan acil sezeryanla doğum yaptırılan olguların tümü çalışmadan dışlandıği için epidural analjezi uygulanan olgularda sezeryan oranları hesaplanmamıştır.

Fetal ağırlığın etkisi incelendiğinde; gerek VAS skoru gerek doğum eylemi süresi üzerinde anlamlı etkisi olmadığı görülmektedir. Fetal ağırlığın doğum eyleminin ikinci evresine etkisi hakkında karşıt fikirleri savunan çalışmalar bulunmaktadır (60–62).

Fetal ağırlığın doğum ağrısı üzerine etkisi ise aynı grup tarafından yapılmış iki çalışmada incelenmiş ve bizim çalışmamızdaki sonuçlara benzer şekilde, fetal ağırlığın doğum ağrısı üzerine anlamlı bir etkisinin olmadığı gösterilmiştir (63, 64).

Doğum için başvuran bir kadının eylem süresince en iyi ve en katlanılır şartlarda takip edilmesi için analjezi tedavisi planlanırken mutlaka göz önünde bulundurulması gereken bir nokta da; uygulamanın olası fetal/neonatal etkilerinin bilinmesidir. Parasetamolün toksik dozlarda karaciğer üzerine olan etkisi dışında bilinen ciddi bir yan etki profilinin olmaması bu çalışmanın planlanması aşamasında bizi cesaretlendirmiştir (65). İntravenöz parasetamolün gerek yenidoğan döneminde gerek pediatrik hasta grubunda kolay uygulanabilmesi, etkinliği ve özellikle güvenilirliğini gösteren çalışmalar bulunmaktadır (66, 67).

Çalışmamızda ortalama uygulanan intravenöz parasetamol doz sayısı $1,78 \pm 0,55$ (ortalama \pm SD) olup, izin verilen günlük maksimum dozun yarısından dahi az olduğundan maternal ya da fetal karaciğer toksisitesi teorik olarak beklenmemiş ve KCFT takibi yapılmamıştır.

Çalışmamızın sonunda Apgar skorlarına bakıldığında; 1. dk Apgar skorları açısından anlamlı fark tesbit edilmiş olup en yüksek Apgar skorları plasebo grubunda ($8,37 \pm 1,70$), en düşük skorlar ise epidural analjezi grubunda elde edilmiştir ($7,50 \pm 1,61$). Yenidoğanların 5. dk Apgar skorları arasında ise anlamlı fark saptanmadı. Epidural analjezinin fetal/neonatal etkilerine bakıldığında çalışmaların büyük çoğunluğunda olumsuz etkinin olmadığı ifade edilmektedir (68–72).

İngiltere’de 2002 yılında yapılan bir çalışmada ise epidural analjezi uygulanan olgularda, maternal sempatik blokaj ve yeterli analjezik etkiye sekonder plasental fonksiyonun daha iyi korunduğu ve komplikasyonsuz olgularda neonatal asid–baz dengesini olumlu yönde etkilediği ifade edilmektedir (73). Ancak epidural analjezi uygulandığında maternal ciddi hipotansiyon gelişmesi açısından dikkatli olunması gerektiği ve özellikle uygulamadan sonraki ilk 20–30 dk içinde fetal oksijenasyonun etkilenebileceği unutulmamalıdır (74). Aynı sonuçları araştırmak için dizayn edilmiş bir diğer çalışma sonucunda ise epidural analjezi tekniğine bağlı olarak fetal asidoz riskinin değişebileceği, oturma pozisyonuna oranla lateral pozisyonda uygulandığında fetal asidoz ve maternal ciddi hipotansiyon riskinin daha yüksek olduğu savunulmaktadır (75).

Epidural analjezinin maternal ve fetal etkilerinin incelendiği araştırmalarda gerek teknik, gerekse kullanılan farmakolojik ajanın farklı olmasına bağlı standardizasyon problemi olduğu söylenebilir. Epidural analjezi olgularında, kontrol grubuna oranla bizim çalışmamızda da görüldüğü gibi daha düşük Apgar skoru bulgusu ya da fetal asidoz etkisinin çok merkezli ve iyi standardize edilmiş çalışmalarla netleştirilmesi gerektiği kanısındayız.

Doğum ağrısı üzerine yapılmış bir çok çalışmada farklı tedavi şekilleri tartışılmış ve hastanın en az ağrıyı hissetmesi güvenilir bir şekilde nasıl sağlanabilir sorusuna cevap aranmıştır. Ancak bu noktada gözden kaçırılmaması gereken çok önemli bir nokta da kadınların doğum eylemini rahat geçirebilmeleri, ya da başka bir deyişle bir bütün olarak doğum eyleminden tatmin olmaları sadece ağrının giderilmesine bağlı olmayabilir.

Bazı kadınların doğum eylemini oldukça ağrılı olarak tarif etmelerine rağmen yaşadıkları deneyimden yüksek derecede tatmin olduklarını ifade etmeleri, ağrının tek başına kriter olarak alınmaması gerektiğine örnek olarak değerlendirilebilir (76–78).

Doğum yapmış kadınların incelendiği bir çalışmada, doğumdan hemen sonraki erken dönemde oluşan rahatlama ve özellikle sağlıklı bir bebek elde etmenin yaşattığı duygunun etkisiyle kadınların ağrı ile ilgili olumsuz hatıralarının gerilediği, yaklaşık 2 ay sonraki değerlendirmede ise yaşadıkları deneyimle ilgili olumsuz hatıraları daha fazla beyan ettikleri tesbit edilmiş. Uzun dönemde ise (bu çalışmada 12 ay sonra) ikinci aya göre daha olumlu geri bildirimler rapor edilmiştir (79).

Genel olarak multipar kadınların yaşadıkları deneyimle ilgili geri bildirimleri primipar kadınlardan daha olumludur (80).

Bu sonucun ortaya çıkmasında, gebenin daha önceki tecrübesinin yardımıyla kendini ağrıya hazırlamasının etkisi olabileceği gibi, gebenin eşi başta olmak üzere çevresel diğer tüm faktörlerin düzenlenmesinin de yeri olabilir. Sağlık ekibinin gebenin yanında olduğunu hissettirmesi, güven vermesi ve gebenin de eylem süresince aktif rol almasının sağlanmasının kadınların fiziksel ve psikolojik olarak daha konforlu bir deneyim yaşamaları açısından oldukça önemli olduğu savunulmaktadır (81, 82).

Tüm bu verilerin ışığında, Almanya'da 2003 yılında yapılan bir çalışmanın sonucunda da savunulduğu gibi, primipar hasta grubunda en önemli nokta hastanın ilk defa yaşayacağı ağrı deneyiminin etkin bir şekilde tedavi edilmesi olabilir (83).

Multipar hastalar için ise, ağrı yönetimiyle birlikte çevresel faktörlerin etkisi hatırlanmalı ve gebenin kendisini desteklenmiş ve rahat hissetmesi sağlanmalıdır.

Epidural analjezinin tüm hastalara aynı anestezi uzmanı tarafından uygulanamamış olması, intravenöz parasetamol grubundaki bebeklerde KCFT ile hepatotoksitenin araştırılmamış olması, spontan kontraksiyonlarla oksitosin titrasyonu yapılan olguların ayrı ayrı değerlendirilmemiş olması ve vaka sayısının düşük olması bu çalışmanın eksik olduğu noktalar olarak

kabul edilebilir. Ancak intravenöz parasetamolün doğum eylemine etkisinin araştırıldığı benzer şekilde dizayn edilmiş başka bir çalışmanın olmaması bu çalışmanın önemli noktalarından biridir.

Doğum ağrısının mekanizması ve yönetimi konusu bugüne kadar olduğu gibi bundan sonra da klinisyenlerin ilgisini çekecektir. Kadınlar için doğum tecrübesini mümkün olduğunca konforlu hale getirebilmek için sağlık personelinin gebenin fiziksel ve psikolojik olarak güçlü olmasına yardımcı olması ilk yapılması gereken basamaklardan biridir. Ağrı yönetimi için uygulanan birçok seçeneğin yanında, özellikle epidural analjezinin uygulanmadığı merkezlerde ya da uygulanmadığı durumlarda, plaseboda daha etkili görünen, santral sinir sistemi üzerinden etki eden intravenöz parasetamol güvenli ve kolay uygulanabilir bir seçenek olarak göz önünde bulundurulabilir. İntravenöz parasetamolün tek başına ya da kombinasyon tedavilerinde, daha sık veya farklı dozlar kullanılarak etkinliğinin değerlendirileceği geniş katılımlı, iyi standardize edilmiş klinik çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Erdine S (Çeviri editörü). Ağrı tedavisi El kitabı. Ankara:Güneş Tıp Kitabevi; 2006. 147-161.
2. Cree JE, Meyer J, Hailey DM. Diazepam in labour: its metabolism and effect on the clinical condition and thermogenesis of the newborn. Br Med J 1973;4:251-5.
3. Wang C, Cheng Y, Liang J. Effect of diazepam on fetus after intravenous administration during the active phase in labour. Hunan Yi Ke Da Xue Xue Bao 1999;24:53-5.
4. Ommaty R. Vademecum Modern İlaç Rehberi + ATC Index. Ankara:Matsa Basımevi; 2009. 1031.
5. <http://www.iasp-pain.org>.
6. Akman AC (Çeviri editörü). Williams Doğum Bilgisi. İstanbul: Nobel Matbaacılık; 2001.
7. Bonica JJ. Principles and practise of obstetric analgesia and anesthesia, vols 1,2. Philadelphia: Davis; 1969.
8. Kawatani M, de Groat WC. A large proportion of afferent neurons innervating the uterine cervix of the cat contain VIP and other neuropeptides. Cell and Tissue Res 1991;266:191-6.
9. Gabbe SG, Niebyl JR, Simpson JL. Obstetrics: Normal and Problem Pregnancies, 5th Edition. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2007.
10. Nimmo WS, Wilson J, Pescott LF. Narcotic analgesics and delayed gastric emptying during labor. Lancet 1975;1:890-3.
11. Ledermann RP, McCann DS, Work B, Huber MJ. Endogenous plasma epinephrine and norepinephrine in last-trimester pregnancy and labour. Am J Obstet Gynecol 1977;129:5-8.
12. Ledermann RP, Ledermann E, Work BA Jr, McCann DS. The relationship of maternal anxiety, plasma catecholamines and plasma cortisol to progress in labor. Am J Obstet Gynecol 1978;132:495-500.
13. Moir DS, Willocks J. Management of incoordinate uterin action under continuous epidural analgesia. Br Med J 1967; 3: 396-400.
14. Holdsworth JD. Relationships between stomach contents and analgesia in labour. Br J of Anaesth 1978;50:1145-8.
15. Tomkinson J, Turnbull A, Robson G, Dawson I, Cloake E, Adelstein AM, Ashley J. Report on confidential enquiries into maternal deaths in England and Wales 1976-1978. Rep Health Soc Subj 1982;26:1-180.
16. Sneider SM, Levinson G. Anesthesia for obstetrics, 3rd edition. Philadelphia: Williams & Wilkins; 1987.
17. Gabbe SG, Niebyl JR, Simpson JL. Obstetrics-Normal and problem pregnancies , 2nd edition. Edinburgh: Churchill Livingstone;1991.
18. Bonica JJ, McDonald JS Principles and practise of obstetric analgesia and anesthesia, 2nd ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1995.
19. Lamaze F. Qu' est-ce quo l'accouchement sans douleur par la methode psychoprophylactique? Ses principes, sa realization ses resultants. Paris: Savoir et Connaitre; 1956.

20. Melzack R, Taenzer P, Feldman P, Kinch RA. Labour is still painful after prepared childbirth training. *Can Med Assoc J* 1981;125:357–363.
21. Gerdin A, Salmonson T, Lindberg B, Rane A. Maternal kinetics of morphine during labor. *J Perinat Med* 1990;18:479–87.
22. Sadraie SH, Kaka GR, Sahraei H, Dashtnavard H, Bahadoran H, Mofid M, Nasab HM, Jafari F. Effects of maternal oral administration of morphine sulfate on developing rat fetal cerebrum: a morphometrical evaluation. *Brain Res* 2008; 1245:36–40.
23. Lindahl G, Carlsson C, Ingemarsson I, Westgren M, Paalzow L. Maternal and fetal concentrations of morphine after epidural administration during labor. *Am J Obstet Gynecol* 1981;139:20–1.
24. Rosaeg OB, Kitts JB, Koen G, Byford LL. Maternal and fetal effects of intravenous Patient-controlled fentanyl analgesia during labour in a thrombocytopenic parturient. *Can J Anaesth* 1992; 39:277–81.
25. Swart F, Abboud ZK, Zhu J et al Desflurane analgesia in obstetrics: maternal and neonatal effects. *Anesthesiology* 1991;75: A844.
26. Wang B, Zhang X, Wei L. Application of nitrous oxide in labor analgesia. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi* 1994; 6: 330-1, 380-1.
27. Glassenberg R. General anesthesia and maternal mortality. *Semin Perinatol* 1991; 15: 386–396.
28. McLintik AJ, Danskin SH, Reid JA. Effects of adrenaline on extradural anesthesia, plasma lignocaine concentrations and foeto-placental unit during elective cesarean section. *Br J Anaesth* 1991; 67:683–9.
29. Gammeltoft T, Tran MH, Nguyen TH, Nguyen TT. Late-term abortion for fetal anomaly: Vietnamese women's experiences. *Reprod Health Matters* 2008;16:46–56.
30. Kersting A, Kroker K, Steinhard J, Hoernig-Franz I, Wesselmann U, Luedorff K, Ohrmann P, Arolt V, Suslow T. Psychological impact on women after second and third trimester termination of pregnancy due to fetal anomalies versus women after preterm birth—a 14-month follow up study. *Arch Womens Ment Health*. 2009;2:193-201.
31. Ushijima S, Ukimura O., Okihara K, Mizutani Y., Kawauchi A., Miki T. Visual Analog Scale Questionnaire to Assess Quality of Life Specific to Each Symptom of the International Prostate Symptom Score. *J Urol*. 2006;176:665-71.
32. Bousquet PJ, Combescure C, Klossek JM, Daurès JP, Bousquet J. Change in visual analog scale score in a pragmatic randomized cluster trial of allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;123:1349-54.
33. Kane RL, Bershady B, Rockwood T, Saleh K, Islam NC. Visual Analog Scale pain reporting was standardized. *J Clin Epidemiol* 2005;58:618–23.
34. Prescott LF. Paracetamol (Acetaminophen) a Critical Bibliographic Review. London: Taylor & Francis; 1996. 33–59.
35. Pfaffenrath V, Rehm M. Migraine in pregnancy: what are the safest treatment options? *Drug Saf* 1998;19:383–8.
36. Delbos A, Boccard E. The morphine-sparing effect of propacetamol in orthopaedic postoperative pain. *J Pain Symptom Manage* 1995;10:279–86.

37. Peduto VA, Ballabio M, Stefanini S. Efficacy of propacetamol in the treatment of postoperative pain. Morphine-sparing effect in orthopedic surgery. Italian Collaborative Group on Propacetamol. *Acta Anaesthesiol Scand* 1998;42:293-8.
38. Atef A, Fawaz AA. Intravenous paracetamol is highly effective in pain treatment after tonsillectomy in adults. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2008;265:351-5.
39. Tablov B, Popov I, Tablov V, Radev R. Administration of Perfalgan (paracetamol) for postoperative analgesia in obstetrics and gynaecology. *Akush Ginekol* 2005;44:50-4.
40. Varrassi G, Marinangeli F, Agrò F, Aloe L, De Cillis P, De Nicola A, Giunta F, Ischia S, Ballabio M, Stefanini S. A double-blinded evaluation of propacetamol versus ketorolac in combination with patient-controlled analgesia morphine: analgesic efficacy and tolerability after gynecologic surgery. *Anesth Analg* 1999;88:611-6.
41. Monrigal C, Jacob JP, Granry JC. Comparison of the analgesic efficacy of nalbuphine and its combination with propacetamol during the immediate postoperative period in gynecologic-obstetric surgery. *Ann Fr Anesth Reanim* 1994;13:153-7.
42. Olayemi O, Aimakhu CO, Akinyemi OA. The influence of westernisation on pain perception in labour among parturients at the university college hospital Ibadan. *J Obstet Gynaecol*. 2006;26:329-31.
43. Olayemi O, Adeniji RA, Udoh ES, Akinyemi OA, Aimakhu CO, Shoretire KA. Determinants of pain perception in labour among parturients at the University College Hospital, Ibadan. *J Obstet Gynaecol* 2005;25:128-30.
44. Onah HE, Obi SN, Oguano TC, Ezike HA, Ogbuokiri CM, Ezugworie JO. Pain perception among parturients in Enugu, South-eastern Nigeria. *J Obstet Gynaecol* 2007;27: 585-8.
45. Hahn TW, Mogensen T, Lund C, Jacobsen LS, Hjortsoe NC, Rasmussen SN, Rasmussen M. Analgesic effect of i.v. paracetamol: possible ceiling effect of paracetamol in postoperative pain. *Acta Anaesthesiol Scand* 2003;47:138-45.
46. Cobby TF, Chughton IM, Kyriakides K, Hobbs GJ. Rectal paracetamol has a significant morphine-sparing effect after hysterectomy. *Br J Anaesth* 1999;83:253-6.
47. Schug SS, Sidebotham DA, McGuinnety M, Thomas J, Fox L. Acetaminophen as an adjunct to morphine by patient controlled analgesia in the management of acute postoperative pain. *Anesth Analg* 1998; 87:368-72.
48. Dailland P, Chaussis P, Landru J, Belkacem H. Epidural anesthesia for labor. *Cah Anesthesiol* 1996;44:127-43.
49. Lieberman E, Lang J, Richardson DK, Frigoletto FD, Heffner LJ, Cohen A. Intrapartum maternal fever and neonatal outcome. *Pediatrics* 2000;105:8-13.
50. Newton ER. Epidural analgesia, intrapartum fever, and neonatal outcomes. *Birth* 2000;27:206-8.
51. Fernández-Guisasola J, Delgado Arnáiz C, Rodríguez Caravaca G, Serrano Rodríguez ML, García del Valle S, Gómez-Arnau JI. Epidural

- obstetric analgesia, maternal fever and neonatal wellness parameters. *Rev Esp Anesthesiol Reanim* 2005;52:217–21.
52. Ros A, Felberbaum R, Jahnke I, Diedrich K, Schmucker P, Hüppe M. Epidural anaesthesia for labour: does it influence the mode of delivery? *Arch Gynecol Obstet* 2007;275:269–74.
 53. Bakhamees H, Hegazy E. Does epidural increase the incidence of cesarean delivery or instrumental labor in Saudi populations? *Middle East J Anesthesiol* 2007;19:693–704.
 54. Decca L, Daldoss C, Fratelli N, Lojacono A, Slompo M, Stegher C, Valcamonico A, Frusca T. Labor course and delivery in epidural analgesia: a case–control study. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2004;16:115–8.
 55. Zhang J, Klebanoff MA, DerSimonian R. Epidural analgesia in association with duration of labor and mode of delivery: a quantitative review. *Am J Obstet Gynecol* 1999;180: 970–7.
 56. Leighton BL, Halpern SH. Epidural analgesia: effects on labor progress and maternal and neonatal outcome. *Semin Perinatol* 2002;26:122–35.
 57. Leighton BL, Halpern SH. The effects of epidural analgesia on labor, maternal, and neonatal outcomes: a systematic review. *Am J Obstet Gynecol* 2002;186:S69–77.
 58. Yin CY, Zhou JZ, Lü XY, Huang XP, He GH, Chen JF. Characteristics of uterine contraction and stages of labor under continuous epidural block anesthesia. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao* 2006;26:1563–7.
 59. Cutura N, Soldo V, Curković A, Tomović B, Mitrović T. Effects of epidural anesthesia on I and II delivery stage and on a newborn. *Vojnosanit Pregl.* 2009;66:319–22.
 60. O'Connell MP, Hussain J, Maclennan FA, Lindow SW. Factors associated with a prolonged second state of labour—a case–controlled study of 364 nulliparous labours. *J Obstet Gynaecol* 2003;23:255–7.
 61. Schiessl B, Janni W, Jundt K, Rammel G, Peschers U, Kainer F. Obstetrical parameters influencing the duration of the second stage of labor. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2005;118:17–20.
 62. Paterson CM, Saunders NS, Wadsworth J. The characteristics of the second stage of labour in 25,069 singleton deliveries in the North West Thames Health Region, 1988. *Br J Obstet Gynaecol.* 1992;99:377–80.
 63. Klostergaard KM, Terp MR, Poulsen C, Agger AO, Rasmussen KL. Experience of pain in relation to birth weight in primiparae. *Ugeskr Laeger* 2002;164:1214–7.
 64. Klostergaard KM, Terp MR, Poulsen C, Agger AO, Rasmussen KL. Labor pain in relation to fetal weight in primiparae. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2001;99:195–8.
 65. Weil K, Hooper L, Afzal Z, Esposito M, Worthington HV, van Wijk AJ, Coulthard P. Paracetamol for pain relief after surgical removal of lower wisdom teeth. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;18:CD004487.
 66. Agrawal S, Fitzsimons JJ, Horn V, Petros A. Intravenous paracetamol for postoperative analgesia in a 4–day–old term neonate. *Paediatr Anaesth* 2007;17:70–1.

67. Anderson BJ, Palmer GM. Recent pharmacological advances in paediatric analgesics. *Biomed Pharmacother* 2006;60:303–9.
68. Wu CY, Ren LR, Wang ZH. Effects of epidural ropivacaine labor analgesia on duration of labor and mode of delivery. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi* 2005;40:369–71.
69. Bolukbasi D, Sener EB, Sarihasan B, Kocamanoglu S, Tur A. Comparison of maternal and neonatal outcomes with epidural bupivacaine plus fentanyl and ropivacaine plus fentanyl for labor analgesia. *Int J Obstet Anesth* 2005;14:288–93.
70. Tugrul S, Oral O, Bakacak M, Uslu H, Pekin O. Effects of epidural analgesia using ropivacaine on the mother and the newborn during labor. *Saudi Med J* 2006;27:1853–8.
71. Parker RK, Connelly NR, Lucas T, Serban S, Pristas R, Berman E, Gibson C. Epidural clonidine added to a bupivacaine infusion increases analgesic duration in labor without adverse maternal or fetal effects. *J Anesth* 2007;21:142–7.
72. Caracostea G, Stamatian F, Lerintiu M, Herghea D. The influence of maternal epidural analgesia upon intrapartum fetal oxygenation. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2007;20:161–5.
73. Reynolds F, Sharma SK, Seed PT. Analgesia in labour and fetal acid–base balance: a meta–analysis comparing epidural with systemic opioid analgesia. *BJOG* 2002;109:1344–53.
74. East CE, Colditz PB. Effect of maternal epidural analgesia on fetal intrapartum oxygen saturation. *Am J Perinatol* 2002;19:119–26.
75. Coppejans HC, Hendrickx E, Goossens J, Vercauteren MP. The sitting versus right lateral position during combined spinal–epidural anesthesia for cesarean delivery: block characteristics and severity of hypotension. *Anesth Analg*. 2006;102:243–7.
76. Ranta P, Spalding M, Kangas–Saarela T, et al. Maternal expectations and experiences of labour pain–options of 1091 Finnish parturients. *Acta Anaesthesiol Scand* 1995;39:60–6.
77. Morgan BM, Bulpitt CJ, Clifton P, Lewis PJ. Analgesia and satisfaction in childbirth (the Queen Charlotte’s 1000 mother survey). *Lancet* 1982;2:808–10.
78. Paech MJ. The King Edward Memorial Hospital 1000 mother survey of methods of pain relief in labour. *Anesth Intensive Care* 1991;19:393–9.
79. Waldenström U. Women’s memory of childbirth at two months and one year after the birth. *Birth* 2003;30:248–54.
80. Hodnett E. Pain and women’s satisfaction with the experience of childbirth: A systematic review. *Am J Obstet Gynecol* 2002;186:S160–172.
81. Waldenström U. Experience of labour and birth in 1111 women. *J Psychosom Res* 1999;47:471–482.
82. Salmon P, Miller R, Drew NC. Women’s anticipation and experience of childbirth: The independence of fulfilment, unpleasantness and pain. *Br J Med Psychol* 1990;63:255–259.
83. Gross MM, Hecker H, Keirse MJ. An evaluation of pain and "fitness" during labor and its acceptability to women. *Birth* 2005;32:122–8.

EKLER

EK –1: Çalışmaya dahil edilme kriterleri

- 1) Bilinen parasetamol duyarlılığı ya da G6PD eksikliği olmaması
- 2) Ciddi karaciğer hastalığı, karaciğer yetmezliği olmaması
- 3) UÜTF Etik Kurulu tarafından onaylanmış aydınlatılmış onam formunu imzalamış olmak
- 4) Ağır preeklampsi/ eklampsi tanısı almamış olmak
- 5) Epidural analjezi uygulanacak olan hastalarda trombositopeni, girişim yerinde enfeksiyon bulgusu ya da anestezi hekimleri tarafından başka herhangi bir kontrendikasyon belirlenmemiş olması
- 6) Bilinen fetal anomali olmaması
- 7) Doğum amacıyla interne edilen gebenin;
 - i) Obstetrik muayenesinde servikal dilatasyonun en az 4 cm olması
 - ii) Obstetrik muayenesinde servikal efasmanın en az %80 olması
 - iii) Bir saatte en az 6 adet efektif uterin kontraksiyon tesbit edilmesi

EK –2: Çalışmadan çıkarılma kriterleri

- 1) Ağır preeklampsi/eklampsi gelişmesi ya da bilinç durumunda değişiklik yapan herhangi bir durum ortaya çıkması
- 2) Hastanın kendi isteği ile çalışmadan ya da bulunduğu gruptan çıkma isteği
- 3) Kullanılan herhangi bir ilaca karşı aşırı duyarlılık reaksiyonu ya da toksisite bulgusunun ortaya çıkması
- 4) Günde 4gr intravenöz parasetamoldan fazla doza ihtiyaç doğması
- 5) Herhangi bir obstetrik nedene bağlı olarak doğum eylemi vajinal yolla tamamlanmayıp acil sezeryan uygulanan olgular

TEŞEKKÜR

Tıpta uzmanlık eğitimim süresince, bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım, iyi bir hekim olma sanatını öğrendiğim başta tezimin başlangıç aşamasından sonuna kadar benden desteğini ve vaktini esirgemeyen Prof.Dr. Mehpere TÜFEKÇİ'ye, hocalarım Prof.Dr. Candan Cengiz'e, Prof.Dr. Ahmet ESMER'e, Prof.Dr. Şakir KÜÇÜKKÖMÜRCÜ'ye, Prof.Dr. Tufan BİLGİN'e, Prof.Dr. Yalçın KİMYA'ya, Prof.Dr. Gürkan UNCU'ya, Prof.Dr. Osman Haldun DEVELİOĞLU'na, Doç.Dr. Hakan OZAN'a, rotasyonlarım süresince birlikte çalıştığım değerli hocalarıma, tezimin planlama aşamasında yardımları için Prof.Dr. Şükran Şahin'e ve Yrd.Doç.Dr. Alp GURBET'e, birçok olguda beraber çalışma fırsatı bulduğum Dr. Kemal ÖZERKAN ve aramıza uzmanlık eğitimimin son dönemlerinde katılan uzmanlarıma, araştırma görevlisi arkadaşlarıma, eğitime başladığım ilk günden bugüne kadar bana her zaman güler yüzlü ve yardımsever yaklaşan kliniğimizin hemşire ve personeline, tezimin istatistiksel analizinde birlikte çalıştığım Biyoistatistik Anabilim Dalı çalışanlarına, tezimin bir bölümünü gerçekleştirmemde yardımları için Dr. Mithat Bursalı ve ebe Safiye Duman başta olmak üzere Zübeyde Hanım Doğumevi'nden emeği geçen herkese ve çalışmama katılmayı kabul eden hastalarımıza teşekkür ederim.

Tüm yaşamım boyunca yanımda olmalarından mutluluk ve onur duyduğum sevgili annem Günaç Aydın ve babaç Celadet Aydın'a, kendimi her zaman çok şanslı hissetmeme neden olan, özel ve tatlı ablam İclal Aydın Margariti'ye, en kötü ve en güzel zamanlarımda hep yanımda olan, hayatı birlikte yaşadığım sevgili eşim Dr. Ayşegül Aydın'a ve yakın zamanda dünyaya gelen, varlığıyla bana huzur veren aslan oğlum Alper'e teşekkür ederim.

Saygılarımla,

Dr. Gerçek AYDIN

ÖZGEÇMİŞ

15 Temmuz 1978 Siirt'te ailemin ikinci çocuğu olarak dűnyaya geldim. 4 yaşımda babamın görevi gereği Bursa'ya taşındık. İlkokulum Bursa Atatürk İlkokulu'ndan 1989'da mezun olup aynı yıl Bursa Anadolu Lisesi'ne kayıt oldum. Ortaokul ve liseyi burada bitirdikten sonra 1997 yılında İstanbul Marmara Üniversitesi İngilizce Tıp Fakűltesi'ne girdim. Tıp Fakűltesinden mezun olduktan sonra 2004 yılında Uludađ üniversitesi Tıp Fakűltesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'nda tıpta uzmanlık eğitimime başladım. Evli ve bir erkek çocuk babasıyım.