

PAPER DETAILS

TITLE: Sezaryen dogumlarda spinal anesteziye bagli hipotansiyonu önlemede bolus doz norepinefrin efedrin kadar etkili midir?

AUTHORS: Ilknur Hatice AKBUDAK,Özden ASLAN

PAGES: 728-737

ORIGINAL PDF URL: <https://dergipark.org.tr/tr/download/article-file/2466011>

Sezaryen doğumlarda spinal anesteziye bağlı hipotansiyonu önlemede bolus doz norepinefrin efedrin kadar etkili midir?

Is bolus norepinephrine dose as effective as ephedrine in preventing spinal anesthesia-induced hypotension in cesarean delivery?

İlknur Hatice Akbudak, Özden Aslan

Gönderilme tarihi:10.06.2022

Kabul tarihi:29.06.2022

Öz

Amaç: Spinal anestezi, sezaryen doğumlarda tercih edilen bir anestezi tekniğidir. Profilaktik tedavi yapılmadığında en yaygın ve korkulan yan etkisi; %80'in üzerinde görülen, anne ve fetus için önemli morbidite sebebi olan hipotansiyondur. Güncel literatür, spinal anestezi kaynaklı hipotansiyonun önlenmesi ve tedavisinde en önemli basamağın vazopressör desteği olduğunu bildirir. Bu çalışmada spinal anesteziyle yapılan elektif sezaryen doğumlarda, profilaktik verilen intravenöz (İV) bolus efedrin ve norepinefrinin hipotansiyon insidansına etkilerini karşılaştırmayı amaçladık.

Gereç ve yöntem: Bu çalışmaya spinal anesteziyle elektif sezaryen yapılacak, ASA II fiziksel durumunda, termde ve bazal sistolik kan basıncı değerleri (SKB) 90-140 mmHg aralığında olan 62 gebe dâhil edildi. Spinal anesteziyle eş zamanlı olarak, efedrin grubuna (Grup E) 10 mg İV bolus efedrin, norepinefrin grubuna (Grup N) 6 µg İV bolus norepinefrin profilaktik olarak uygulandı. SKB'nin, bazalin %90'ının altına düşmesi (bazal değerden %10 düşük olması) hipotansiyon olarak tanımlandı ve tedavi için her gruba kendi ilaçları aynı dozlarda verildi.

Bulgular: Hipotansiyon insidansı Grup E ve Grup N'de sırasıyla %64,5 ve %74,2 olarak benzerdi. SKB'nin bazalin %80'inin altına düşmesi (bazal değerden %20 düşük olması) olarak tanımlanan ciddi hipotansiyon insidansı, iki grupta da %32,3 ile daha düşük oranlarda bulundu. Taşikardi insidansı ve atakları, Grup E'de önemli ölçüde daha yüksekti ($p<0,01$). Umbilikal ven kan gazı pH değerleri, Grup E de Grup N'ye göre daha yüksekti ($p<0,05$). Sadece Grup N'de ve tek bir yenidoğanda, pH'nın 7,20'den düşük olması şeklinde tanımlanan fetal asidoz görüldü.

Sonuç: İV profilaktik ve bolus olarak uyguladığımız efedrin ve norepinefrin spinal anesteziye bağlı hipotansiyonu önlemede ve tedavi etmede benzer etkinlikteydi. Her iki ajan da hipotansiyon insidansını azaltmada yeterli etkinlik gösteremedi.

Anahtar kelimeler: Sezaryen, spinal anestezi, norepinefrin, efedrin, hipotansiyon.

Akbudak İH, Aslan Ö. Sezaryen doğumlarda spinal anesteziye bağlı hipotansiyonu önlemede bolus doz norepinefrin efedrin kadar etkili midir? Pam Tıp Derg 2022;15:728-737.

Abstract

Purpose: Spinal anesthesia is the preferred technique in cesarean delivery. Hypotension is the most common and concerning adverse effect (>80%) if no prophylaxis is given, which is major cause of maternal and fetal morbidity. Current literature suggests that vasopressor therapy is mainstay in prevention and management of spinal anesthesia-induced hypotension. Here, we aimed to compare the effects of prophylactic intravenous ephedrine and norepinephrine boluses on hypotension incidence in elective cesarean delivery under spinal anesthesia.

Materials and methods: The study included 62 term pregnant women (ASA II) with baseline systolic blood pressure (SBP) of 90-140 mmHg who were scheduled for elective cesarean section under spinal anesthesia. Ephedrine (10 mg, IV bolus) and norepinephrine (6 µg, IV bolus) were given simultaneously with spinal induction in group E and N, respectively. Hypotension was defined as SBP below 90% of baseline value (10% decrease from baseline) and respective agents in each group were given at same doses for treatment.

Results: Hypotension incidence was comparable in group E and N (64.5% vs. 74.2%, respectively). Severe hypotension (defined as SBP <80% of baseline) incidence was 32.3% in both groups. Tachycardia incidence and attacks were significantly higher in group E ($p<0.01$). Umbilical vein pH values was significantly higher in group E than group N ($p<0.05$). Fetal acidosis (defined as pH <7.20) was observed only in one newborn from group N.

Conclusion: Prophylactic ephedrine and norepinephrine IV boluses showed comparable efficacy in preventing and treating spinal anesthesia-induced hypotension. Both agents failed to decrease hypotension incidence.

Key words: Cesarean, spinal anesthesia, norepinephrine, ephedrine, hypotension.

İlknur Hatice Akbudak, Dr. Öğr. Üye. Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Denizli Türkiye, e-posta: ilhakbudak@gmail.com (<https://orcid.org/0000-0001-9937-9169>) (Sorumlu Yazar)

Özden Aslan, Uzm. Dr. Varto Devlet Hastanesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Polikliniği, Muş, Türkiye, e-posta: ozdenaslan85@hotmail.com (<https://orcid.org/0000-0002-4079-2773>)

Akbudak IH, Aslan O. Is bolus norepinephrine dose as affective as ephedrine in preventing spinal anesthesia-induced hypotension in cesarean delivery? Pam Med J 2022;15:728-737.

Giriş

Spinal anestezi; kolay uygulanması, etkisinin hızlı başlaması ve iyi bir duyuşsal blok sağlaması nedeniyle elektif sezaryen doğumlarda kullanılan en yaygın tekniktir [1]. Spinal anesteziye bağlı hipotansiyon (SABH), elektif sezaryen vakalarının %70-80'inde karşımıza çıkar ve hem maternal hem de fetal ciddi yan etkilere neden olur [2].

Klinik deneyim ve bulgular; bu hipotansiyonun önlenmesinde ve tedavisinde, yeterli sıvı desteği, düşük doz spinal anestezi ve uygun vazopressör kullanımını öneren kombine bir yaklaşımı desteklemektedir. Vazopressör kullanımı, maternal hipotansiyon ve intraoperatif bulantı kusmanın (İOBK) önlenmesi ve tedavisinde en önemli yaklaşımdır [3].

İdeal vazopressör; kullanımı kolay ve güvenli, hızlı başlangıç ve kısa etki süresine sahip, kolay titre edilebilen, profilaktik olarak kullanılabilen, maternal ve fetal yan etkilere yol açmayan özelliklere sahip olmalıdır. Efedrin geçmişte bu amaçla kullanılan en yaygın vazopressördür [4]. Efedrin; α ve β adrenerjik reseptörler üzerinden direkt ve indirekt etkileri olan, etkisi yavaş başlayan ve uzun süren, spinal anesteziye bağlı hipotansiyonu tedavi etmede başarılı bir ajandır. Günümüzde spinal anesteziye bağlı hipotansiyon tedavisinde obstetrik anestezide ilk tercih, saf α_1 agonist etkisiyle fenilefrin olmuştur. 2018 yılında yayınlanan uluslararası konsensus raporu; daha çok yoğun bakımda kullanılan, güçlü α_1 ve zayıf β agonist etkili norepinefrinin (NE), spinal anesteziye bağlı hipotansiyonu önleme ve tedavi etmede başarılı olduğunu, aynı zamanda fenilefrin ile kıyaslandığında daha yüksek kalp hızı değerleri sağlayabildiğini kabul etmiştir [3]. NE, henüz rutin kullanımda yaygınlaşmamış olsa da, özellikle fenilefrin bulunmayan ülkelerde önemli bir potansiyele sahip görünmektedir [5].

Bu çalışmada; Efedrin ve NE'nin profilaktik bolus dozlarında uygulandığında SABH'a etkilerini inceleyerek, NE'yi kliniğimizde rutin kullanımda olan efedrinle karşılaştırmayı amaçladık.

Gereç ve yöntem

Bu çalışma; Pamukkale Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu onayı ile Pamukkale Üniversitesi Hastanesi ameliyathanelerinde gerçekleştirildi.

Bu tek merkezli, prospektif, klinik çalışma; spinal anesteziyle elektif sezaryen doğum planlanmış olan ASA-II, 18-40 yaş arası, tekil gebeliği olan termdeki 62 kadın üzerinde gerçekleştirildi. Tüm gebeler ameliyat öncesinde açık bir şekilde bilgilendirilerek yazılı onamları alındı ve bilgisayarda oluşturulmuş tabloya göre rastgele iki gruba ayrıldı.

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

6-8 saatlik açlık sonrası ameliyat odasına alınan gebelere ameliyat öncesinde herhangi bir premedikasyon yapılmadı. Gebeler ameliyat odasına alındığında supin pozisyonunda sol lateral tilt verilerek yatırıldı, sonrasında noninvaziv yöntemle kan basıncı ölçüldü ve kalp atım hızı (KAH), elektrokardiyografi (EKG), periferik oksijen satürasyonu (SpO_2), monitörize edilerek tüm değerler kaydedildi. KAH ve SKB, 2 dakika arayla ölçülüp ardışık 3 ölçümün ortalaması alınarak bazal değerler belirlendi ve intratekal uygulama sonrasında bebek doğana kadar 1 dakikalık aralıklarla ölçülen değerler kaydedildi. Gebeler spinal anestezi sonrası, bebek doğduktan sonra hasta memnuniyet skalası ile değerlendirildi.

Spinal blok hasta oturur pozisyonunda, cilt dezenfeksiyonu sonrasında 25 G quincke iğneyle L3-L4 veya L4-L5 intervertebral aralıktan uygulandı. Serebrospinal sıvının serbest akışı

görüldükten sonra hiperbarik %0,5 bupivakain 10 mg ve fentanil 10 µg ilaç karışımı 30 saniyede verildi. İşlem akabinde gebeler supin pozisyona alınarak, başın bir yastıkla hafif rampaya alınması ve sağ kalça altına kama şeklinde bir destek yerleştirilerek uterusun sola yer değiştirmesi sağlandı. SpO₂<%95 olduğunda gebelere 3-4 L/dk olarak nazal kanülle oksijen verilmesi planlandı.

Çalışmayı yapan anesteziist Grup E'ye 10 mg/mL, Grup N'ye 6 µg/mL olacak şekilde 5 mL'lik iki solüsyon hazırladı. Gebeyi takip eden anesteziist ilaçların içeriğini bilmeyecek şekilde hazırlanan ilaçları uyguladı. Çalışmaya katılan gebeler randomize olarak iki gruba ayrıldı; spinal indüksiyonla eş zamanlı olarak Grup E'ye 10 mg İV efedrin ve Grup N'ye 6 µg İV NE profilaktik olarak uygulandı. 20 mL/kg isolayt kristalloid infüzyonu, intratekal uygulamayla eşzamanlı olarak 10 dakikada gidecek şekilde başlandı.

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

Hipotansiyon, SKB'nin bazalin %90'ından düşük olması olarak tanımlandı ve Grup E'ye 10 mg efedrin, Grup N'ye 6 µg NE kurtarıcı bolus vazopressör olarak, ihtiyaç halinde tekrarlanan dozlarda uygulandı. Ciddi hipotansiyon SKB'nin bazalin %80'inden düşük, hipertansiyon SKB'nin bazalin %120'sinden yüksek, taşikardi kalp KAH'ın 120 atım/dk'nın üzerinde olması şeklinde tanımlandı. Bradikardi KAH'ın 60 atım/dk'nın altına düşmesi olarak tanımlandı ve 0,5 mg atropin uygulandı.

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

Demografik (yaş, kilo, boy) ve obstetrik (VKİ, gebelik özellikleri) bilgiler kaydedildi. Spinal indüksiyondan doğuma ve uterin insizyondan doğuma kadar geçen süreler kaydedildi. Doğum sonrasında pediatri hekiminden, bebeğin 1. ve

5. dakika Apgar skorları öğrenilerek kaydedildi ve iki tarafı klemplenmiş yaklaşık 20 cm'lik umbilikal kord veninden, kuru heparinli özel kan gazı enjektörü ile 0,5-1 mL kan alınarak kan gazı cihazında çalıştırıldı. Çalışılan kan gazında; pH, PaO₂, PaCO₂ ve baz fazlalığı (BE) değerleri kaydedildi.

İstatistiksel analiz

Referans çalışmada hipotansiyon ataklarının sayısı ile ilgili dataya bakıldığında [6], iki grup arasındaki farkın etki büyüklüğünün orta düzeyde olduğu (d=0,63) görülmüştür. Bu düzeyde bir etki büyüklüğü elde edilebileceği düşünülerek yapılan güç analizi sonucunda, çalışmaya en az 62 kişi (her grup için en az 31 kişi) alındığında %95 güven düzeyinde %80 güç elde edilebileceği hesaplandı.

Niceliksel değişkenlerin davranışları merkezileştirme ve varyans ölçümleri kullanılarak belirtildi. Sürekli değişkenler ortalama ± standart sapma (Ort±SS) ve medyan (min-maks), kategorik değişkenler ise sayı ve yüzde olarak verildi. Fisher Exact (örneklem sayısının düşük olduğu durumlarda) ve Ki-kare testi, kategorik değişkenler arasındaki oranlar veya ilişkiler arasındaki farkları belirlemek için kullanıldı. Grup ortalamalarının davranış farklılıklarını göstermek için; normallik ve eşdağılımlık varsayımlarının karşılandığı durumlarda Anova T-test yöntemi, karşılanmadığı durumlarda ise Mann-Whitney U Test parametrik olmayan yöntemi kullanıldı.

Tüm olgular için istatistiksel anlamlılık $p < 0,05$ olarak belirlendi. İstatistiksel analizler SPSS (Windows için Sosyal Bilimler için İstatistik Paketi, Sürüm 21.0, Armonk, NY, IBM Corp.) paket programı ile sağlandı.

Bulgular

Demografik veriler karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p > 0,05$) (Tablo 1).

Bazal SKB ve KAH değerleri için gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p > 0,05$) (Tablo 2). Spinal indüksiyondan doğuma kadar olan dönemde 1 dk arayla ölçülen en yüksek ve en düşük SKB değerleri ile en düşük KAH değerleri gruplar arasında benzer saptandı ($p > 0,05$) (Tablo 2). En yüksek KAH değerlerine bakıldığında, Grup

Tablo 1. Demografik veriler ve cerrahi süre

	Grup E (n=31)	Grup N (n=31)	p
Yaş (yıl)	29,55±5,28 28 (22-40)	28,16±5,82 28 (19-40)	0,306
Vücut Ağırlığı (kg)	74,61±6,22 73 (62-88)	76,0±7,06 78 (56-88)	0,415
Boy (cm)	163,26±6,21 162 (153-178)	164,45±5,42 165 (155-175)	0,423
VKİ ((kg/m ²))	27,52±1,39 28 (24-29)	27,71±1,79 28 (22-29)	0,259
Gestasyonel yaş (hafta)	37,97±0,66 38 (37-40)	37,87±0,43 38 (37-39)	0,659
SİDA (dk)	9,32±2,68 9 (5-16)	10,48±2,26 11 (7-16)	0,07
UİDA (sn)	29,97±20,69 20 (5-75)	41,32±33,81 30 (10-180)	0,064

Veriler Ort±SS veya medyan (min-maks) olarak gösterilir

SİDA: spinal indüksiyonla doğum arası süre; UİDA: uterin insizyonla doğum arası süre

Tablo 2. Anneye ait hemodinamik veriler

	Grup E (n=31)	Grup N (n=31)	p
Bazal KAH (atım/dk)	87,58±13,29 89 (65-110)	89,26±13,08 91 (61-107)	0,618
Bazal SKB (mmHg)	122,35±10,55 122 (98-137)	121,06±8,68 121 (102-134)	0,601
En yüksek KAH (atım/dk)	122,23±25,32 124 (77-165)	107,29±17,36 108 (70-153)	0,009
En yüksek SKB (mmHg)	140,32±16,96 144 (104-184)	142,35±15,72 144 (119-177)	0,626
En düşük KAH (atım/dk)	81,87±15,76 84 (54-120)	78,32±13,6 77 (60-104)	0,346
En düşük SKB (mmHg)	100,9±20,2 102 (51-151)	100,87±12,78 103 (70-125)	0,994

Veriler Ort±SS veya medyan (min-maks) olarak gösterilir

E'de 122,23±25,32 mmHg iken Grup N'de 107,29±17,36 mmHg olarak saptandı ve Grup E'de Grup N'ye göre anlamlı olarak yüksek bulundu ($p<0,05$) (Tablo 2).

KAH'ın 120 atım/dk'nın üstüne çıkması olarak tanımlanan taşikardi insidansı, Grup E'de Grup N'ye göre önemli ölçüde yüksek bulundu (Grup E'de %51,6 iken Grup N'de %12,9; $p<0,05$). Taşikardi ataklarının sayısı da Grup

E'de 1,87±2,79 iken Grup N'de 0,39±1,12 olarak hesaplandı ve iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p<0,05$). Hipotansiyon, ciddi hipotansiyon, hipertansiyon ve bradikardi insidansları ile hipotansiyon, hipertansiyon ve bradikardi ataklarının sayısının dahil olduğu diğer hemodinamik komplikasyonlar için iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$) (Tablo 3).

Efedrin ve NE'nin profilaktik bolusları sonrası hipotansiyon insidansı sırasıyla %64,5 ve %74,2 gibi yüksek oranlarda iken, ciddi hipotansiyon insidansı iki grupta da %32,3 ile daha düşük bulundu (Tablo 3).

Bradikardi sadece Grup E'de 1 kadında görüldü ve sadece bu vakada 0,5 mg atropin uygulandı (Tablo 4).

Profilaktik bolus vazopressör uygulaması sonrasında görülen hipotansiyon için ilk kurtarıcı bolus vazopressör uygulama zamanı Grup E'de $3,16 \pm 2,73$ dk iken Grup N'de $3,77 \pm 2,95$ dk ve toplam kurtarıcı bolus vazopressör sayısı Grup E'de $1,58 \pm 1,71$ iken Grup N'de $1,58 \pm 1,46$ olarak bulundu, bu değerler açısından her iki grup benzerdi ($p > 0,05$) (Tablo 4).

Spinal indüksiyondan doğuma kadar olan sürede, her iki grupta annelerde görülen bulantı, kusma, baş dönmesi ve baş ağrısı açısından anlamlı fark bulunmadı ($p > 0,05$), ancak annenin konforu ve iyilik hali sorgulandığında, rahatsızlık hissi Grup E'de Grup N'ye göre anlamlı ölçüde yüksek bulundu (Grup E'de 10 (%32,3) iken Grup N'de 1 (%3,2); $p < 0,05$) (Tablo 5).

Neonatal sonuçlar; Apgar skoru ve umbilikal ven (UV) kan gazı verileri ile değerlendirildi. Grup E ve Grup N'de sırasıyla 4 ve 6 bebekte yetersiz kan örneği, yetersiz antikoagülasyon veya ekipman arızası nedeniyle UV kan gazı çalışmadı.

Grupların ikisinde de neonatal 1. dk Apgar skoru 7'nin üzerindeydi. Neonatal 5. dk Apgar skoruna bakıldığında, Grup E'de tüm verilerin 9'un üzerinde olduğu ancak Grup N'de sadece 1 bebekte 9'un altında olduğu saptandı (Tablo 6).

UV kan gazı pH değerleri Grup E'de Grup N'ye göre istatistiksel olarak önemli ölçüde yüksekti (Grup E'de $7,36 \pm 0,04$ iken Grup N'de $7,32 \pm 0,06$; $p < 0,05$). Sadece Grup N'de ve tek bir yenidoğanda, pH'nın 7,20'den düşük olması şeklinde tanımlanan fetal asidoz görüldü (Tablo 6).

Grup E ayrıca Grup N ile kıyaslandığında anlamlı olarak daha düşük PaCO_2 değerlerine sahipti (Grup E'de $38,76 \pm 4,51$ iken Grup N'de $41,55 \pm 4,93$; $p < 0,05$). PaO_2 ve BE her iki grupta da benzer bulundu (Tablo 6).

Tablo 3. Maternal hemodinamik komplikasyonlar

	Grup E (n=31)	Grup N (n=31)	p
Hipotansiyon*	20 (%64,5)	23 (%74,2)	0,582
Ciddi hipotansiyon**	10 (%32,3)	10 (%32,3)	1
Hipotansiyon ataklarının sayısı	$1,87 \pm 2,16$ 1 (0-8)	$1,58 \pm 1,46$ 1 (0-6)	0,937
Hipertansiyon	8 (%25,8)	9 (%29,0)	1
Hipertansiyon ataklarının sayısı	$0,52 \pm 1,09$ 0 (0-5)	$0,58 \pm 1,06$ 0 (0-4)	0,867
Bradikardi	1 (%3,2)	0 (%0,0)	1
Bradikardi ataklarının sayısı	$0,03 \pm 0,18$ 0 (0-1)	$0,0 \pm 0,0$ 0 (0-0)	0,333
Taşikardi	16 (%51,6)	4 (%12,9)	0,003
Taşikardi ataklarının sayısı	$1,87 \pm 2,79$ 1 (0-11)	$0,39 \pm 1,12$ 0 (0-4)	0,002

Veriler Ort $\pm$ SS, medyan (min-maks) veya (n) (%) olarak gösterilir

*SKB < bazalin %90; **SKB < bazalin %80

Tablo 4. Vazopressör tüketimi

	Grup E (n=31)	Grup N (n=31)	p
Atropin dozu (mg)	0,02±0,09		
İlk kurtarıcı VZP uygulama zamanı (dk)	3,16±2,73	3,77±2,95	0,361
Toplam kurtarıcı VZP sayısı	1,58±1,71	1,58±0,46	0,711
Toplam kurtarıcı NE dozu (µg)		9,48±8,73	
Toplam kurtarıcı EF dozu (mg)	15,81±17,08		

Veriler Ort±SS veya medyan (min-maks) olarak gösterilir

VZP: vazopressör; NE: norepinefrin; EF: efedrin

Tablo 5. Maternal yan etkiler

	Grup E (n=31)	Grup N (n=31)	p
Bulantı	11 (%35,5)	6 (%19,4)	0,255
Kusma	1 (%3,2)	0 (%0,0)	1
Baş dönmesi	3 (%9,7)	1 (%3,2)	0,612
Baş ağrısı	3 (%9,7)	3 (%9,7)	1
Rahatsızlık hissi	10 (%32,3)	1 (%3,2)	0,008

Veriler (n) (%) olarak gösterilir

Tablo 6. Neonatal sonuçlar

	Grup E (n=31)	Grup N (n=31)	p
Apgar skoru (0-10)			
1.dakika	8,87±0,34	8,74±0,51	0,308
	9 (8-9)	9 (7-9)	
5.dakika	9,87±0,34	9,71±0,53	0,192
	10 (9-10)	10 (8-10)	
1.dakika Apgar < 7	0 (%0,0)	0 (%0,0)	
5.dakika Apgar < 9	0 (%0,0)	1 (%3,2)	1
UV kan gazı analizi			
pH	7,36±0,04	7,32±0,06	0,007
	7,37 (7,29-7,42)	7,33 (7,17-7,43)	
pH <7,2	0 (%0,0)	1 (%4,0)	0,481
PaO₂ (mmHg)	31,93±8,29	30,94±10,33	0,57
	28,9 (21-54,5)	29,4 (17,3-67,7)	
PaCO₂ (mmHg)	38,76±4,51	41,55±4,93	0,038
	38,2 (30,3-49,7)	41,2 (34,5-52,5)	
BE	-3,59±,84	-4,48±2,48	0,145
	-3,4 (-7,7--0,6)	-4,4 (-9,4-0)	

Veriler Ort±SS, medyan (min-maks) veya (n) (%) olarak gösterilir

UV: umbilikal ven, BE: baz fazlalığı

Tartışma

SABH, geçmişten günümüze patofizyoloji ve tedavi açısından bilimsel olarak çok çalışılmış bir konudur. Son yıllardaki hakim görüş, arteriolar vazodilatasyon ve azalmış sistemik vasküler direnç (SVD) sonrasında kardiyak debi (KD), KAH ve atım hacmindeki (AH) hafif bir artışın SABH ile ilgili ana mekanizma olduğu yönündedir. Uteroplasental kan akımının sürdürülmesi, dolayısıyla fetal asidozun önlenmesi, annedeki hipotansiyonun acil bir şekilde tedavi edilmesine bağlıdır [7, 8].

Vazopressörler SABH'ı tedavi etmede en önemli basamağı oluştururlar. Seçilecek vazopressörün hem hipotansiyonu etkili bir şekilde tedavi etmesi, hem de anne ve bebek açısından yan etki profilinin düşük olması beklenir. Günümüzde; efedrin, fenilefrin ve NE spinal anestezi ile elektif sezaryen doğum sırasında yaygın olarak kullanılan üç vazopressör olarak kabul edilmektedir [9].

Birçok anestezi uzmanı, SABH'ın tedavisinde güvenliği, etkinliği ve kullanım kolaylığı nedeniyle hem fenilefrin hem de efedrini tercih eder. Ancak son yıllarda yapılan çalışmalarla, efedrinin plasental geçişinin olması ve fetal asidoz açısından riskleri gösterildikçe, fenilefrin SABH'ın tedavisinde seçilecek ilk ilaç olarak önerilmektedir [3]. Yavaş başlangıç, reaktif hipertansiyon, taşifilaksi ve yüksek plasental transfer ile fetal metabolizmanın ve potansiyel fetal asidemini uyarılması dahil, efedrine ait bu etkilerin tamamı onu fenilefrine kıyasla daha az güvenli bir seçim haline getirir [10]. Çalışmalarda saf α_1 agonist olan fenilefrinin efedrin ile kıyaslandığında daha az fetal asidoz yaptığı ancak β_1 mimetik etkinliği olmadığından annede KD'de düşmeyle birlikte ciddi bradikardiye neden olduğu gösterilmiştir [8].

Bu kanıtların tümü, fenilefrinin ülkemizde ve başka birçok ülkede bulunmadığı göz önüne alındığında hem plasental geçişi olmayan, hem annenin hemodinamisini stabil tutan güçlü α_1 ve zayıf β_1 etkinliğiyle NE'nin, efedrine alternatif olarak, ideal bir birinci basamak obstetrik vazopressör ajan olarak kabul edilme potansiyeline sahip olduğunu göstermektedir [11]. Sezaryen doğum sırasında hipotansiyonu önlemek ve tedavi etmek için NE kullanımı yenidir ve literatürdeki veriler azdır. Bununla birlikte, NE'nin bolus olarak kullanımı bu bağlamda tam olarak belirlenmemiştir.

Çalışmamızda birincil önceliğimiz, sezaryen doğumlarda SABH'ı önlemede İV bolus efedrin ile NE uygulamalarını karşılaştırmaktı. Sonuçlar gösterdi ki; her iki ilaç da hipotansiyon insidansı açısından benzer etkinlikteydi. İkincil sonuçlar açısından ise ciddi hipotansiyon, hipertansiyon ve bradikardi insidansı ile hipertansiyon ve bradikardi sıklığı her iki grupta benzerken, sadece taşikardi insidansı ve sıklığı Grup E'de anlamlı olarak yüksek bulundu ($p<0,05$).

Normotansif kadınlarda SABH'ın ilk atağını önlemek için kullanıldığında NE ve fenilefrinin nispi potensinin yaklaşık 13:1 [12], fenilefrin ve efedrinin potensinin 80:1 [13], olduğu tahmin edilmektedir; dolayısıyla NE ve efedrin için dolaylı olarak yaklaşık 1000:1'lik bir güç oranı elde edilir. Yine de başlangıç ve etki süreleri farklı olduğundan efedrin ile NE arasında doğru bir güç ilişkisi kurmak zordur.

Veeser ve ark. [10] 1999-2009 döneminde sezaryen için spinal veya kombine spinal-epidural anestezi sonrası hipotansiyon üzerine, 63 çalışmada hipotansiyonun 15 farklı tanımını bulmuştur. Çalışmalarda kullanılan en yaygın iki hipotansiyon tanımı, SKB'nin, anesteziden önce ölçülen SKB'nin bazalin %80'ine düşmesi veya 100 mmHg ya da altında olmasıdır. Biz çalışmamızda bu alanda en son literatür olarak kabul gören Kinsella ve ark.'nın [3] hazırladığı kılavuzda, SKB için eşik değerin bazal SKB'nin %90'ı olması gerektiğinden yola çıkarak, bu değerin altını hipotansiyon olarak değerlendirdik.

Onwochei ve ark. [14] aralıklı bolus İV NE ile SABH'ın önlenmesi için bir doz bulma çalışmasında, SABH'ı önlemek için herhangi bir olumsuz etki olmaksızın kullanılabilecek NE dozunu 6 μ g olarak önermişlerdir. Bizim çalışmamızda, İV 6 μ g NE ile profilaktik ve kurtarıcı boluslar uygulandı, ancak bu doz hipotansiyonu önlemede ve tedavi etmede yeteri kadar başarı gösteremedi. Hipotansiyon, bizim çalışmamızda bazal SKB'nin %90 altı olarak kabul edilmişken, önceki çalışmada bazal SKB'nin %80'inin altı olarak tanımlandığından, bu farkın bulduğumuz yetersiz etkiyi açıklayabileceğini düşünüyoruz.

Lee ve ark. [15] SABH'ı önlemede, profilaktik İV farklı efedrin dozlarının karşılaştırıldığı bir meta-analizde; efedrinin 12 mg dozunda, hipotansiyonu önlemede ve reaktif hipertansiyona neden olmada yarar ve zarar açısından eşit bir risk barındırdığını bulmuşlar ve optimal doz açısından anestezistin bu dozun

üzerine çıkıldıkça hipertansiyon, altına inildikçe hipotansiyon riskinin artacağını bilerek seçim yapmasını önermişlerdir. Çalışmamızda SABH için kullanılacak efedrin dozunun seçiminde, referans makalemiz Elnabtity ve Selim'in [6] yaptıkları çalışmadan yola çıkarak ve ayrıca kliniğimizde de rutinde uygulanan İV 10 mg tercih edilmiştir.

Elektif sezaryen doğumlarda, Ozdemir Kol ve ark.'nın [16] geçmiş yıllarda yaptığı bir çalışmada, SABH'ı önlemek için 0,5 mg/kg İV bolus efedrin ile kontrol grubu karşılaştırılmış ve hipotansiyon insidansına (efedrin %38,1 iken kontrol %85,7) ek olarak İOBK insidansı efedrin grubunda anlamlı ölçüde düşük bulunmuştur. Ancak efedrin dozu arttıkça hipotansiyon insidansı tamamen elimine edilemezken reaktif hipertansiyon ve taşikardi riskinin de arttığı görülmüştür. 2019 yılında yayınlanan bir başka meta-analizde de [17], efedrin SABH'ı önlemede en az etkili ve taşikardiye en çok neden olan vazopressör olarak gösterilmiştir. Bizim çalışmamızdaki Grup E'ye ait artmış taşikardi insidansı (%51,6) bu araştırmalarla benzerlik göstermektedir.

Çalışmamızda, hipotansiyon insidansı, iki grup arasında anlamlı fark olmaksızın, Grup E'de %64,5 ve Grup N'de %74,2 olarak oldukça yüksek oranlarda bulunmuştur. Xu ve ark.'nın [18] 2019 yılında yayınlanan profilaktik efedrin ve NE infüzyonları kullanarak yaptıkları bir çalışmada ise efedrin ve NE grubunda sırasıyla %30,6 ve %43,8 ile görece yüksek bir hipotansiyon insidansı tespit edilmiştir. Bizim çalışmamızdaki oranlar daha yüksek gibi görünse de bu durum hipotansiyonun farklı tanımlanmasından kaynaklanmaktadır. Öte yandan, bazal SKB'nin %80'inden düşük olarak tanımladığımız ciddi hipotansiyon her iki grupta da %32,3 olarak bulunmuştur ve bu değer bahsi geçen çalışmadaki verilerle örtüşmektedir, üstelik bizim çalışmamızda infüzyon yerine bolus dozlar uygulanmıştır. Araştırmacılar, taşikardi insidansını (efedrin ile %30,6, NE ile %4,2) bizim çalışmamıza (efedrin %51,6 iken NE %12,9) benzer olarak efedrin grubunda anlamlı olarak daha yüksek bulmuşlardır ($p<0,05$).

Ngan Kee ve ark. [19], SKB'yi bazale yakın tutmak için manuel olarak kontrol edilen ve profilaktik olarak başlatılan 0-5 µg/dk NE infüzyonu ile hipotansiyon meydana geldiğinde yapılacak 5 µg İV bolus NE'yi karşılaştırmışlar;

manuel olarak kontrol edilen infüzyon rejiminin, kurtarıcı boluslara göre daha düşük bir hipotansiyon insidansı, benzer bir KD ve daha iyi sürdürülen bir kan basıncı ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir. Sürekli infüzyon ile nispeten daha yüksek dozda NE kullanılmasına rağmen, maternal veya neonatal olumsuz sonuçlar gözlenmemiştir. Bu çalışmada, bazal SKB'nin %80'inden düşük olarak tanımlandığı hipotansiyon insidansı infüzyon grubunda %17 ve kurtarıcı bolus grubunda %66 olarak bulunmuşken, bizim çalışmamızda aynı eşik değerinde tanımlanan ciddi hipotansiyon insidansına bakıldığında hem Grup E hem Grup N'de eşit ve %32,3 olarak saptanmıştır. Bu çalışmada, araştırmacıların kurtarıcı boluslarla bulduğu %66 olan hipotansiyon insidansının bizim çalışmamızdaki sonuçlardan yüksek çıkması, onların bolus dozları sadece hipotansiyon tedavisinde kullanmaları, bizimse spinal enjeksiyondan hemen sonra profilaktik uygulamış olmamızla açıklanabilir. Bu veriler göz önünde bulundurulduğunda profilaktik vazopressör uygulamasının ister İV bolus, ister infüzyon olsun hipotansiyon insidansını azalttığı söylenebilir.

Umbilikal kord kan gazı analizi tüm yüksek riskli doğumlarda önerilir. Optimal yorum için, umbilikal arter (UA) ve UV örnekleri birlikte alınmalıdır [20]. Sezaryen doğumlarda SABH için kullanılabilecek vazopressörlerin (metaraminol, mefentermin, NE, efedrin ve fenilefrin) kullanımıyla ilgili uluslararası bir rehber olmayı amaçlayan, 52 çalışmalık 2020 yılında yayınlanan kapsamlı bir meta-analizde [21], pH'nın aksine, kompensatuar fizyolojik mekanizmalarla düzeltilemeyen UABE değerleri, belirgin fetal hipoksemiye değerlendirmek için tercih edilmiştir. Sonuçlar, NE'nin BE üzerindeki etkileri ile değerlendirildiğinde fetal asit-baz durumunu olumsuz yönde etkileme olasılığının en düşük olduğunu göstermektedir. efedrinin ise, muhtemelen fetal metabolizma üzerindeki doğrudan etkileri nedeniyle BE üzerinde en zararlı etkiyi yaratma olasılığının en yüksek olduğu bulunmuştur.

Çalışmamızdaki UV kan gazı parametrelerine bakıldığında literatürdeki kanıtların aksine Grup N'de Grup E'ye kıyasla daha düşük pH değerleri saptanmıştır ($p<0,05$). 7,20'nin altında tanımladığımız fetal asidoz Grup N'de ve tek bir yenidoğanda gösterilmiş olup, yenidoğanın 1.

dk Apgar skoru 9, 5. dk Apgar skoru 10 olarak kaydedilmiştir. Üstelik bebeğin takiplerinde de herhangi bir morbidite görülmemiştir. Fetal asidozun daha iyi bir göstergesi olarak kabul edilen BE ise normal sınırlarda ve her iki grupta benzer bulunmuştur.

Günümüzde artık kişiselleştirilmiş tıbbın önemi giderek daha iyi anlaşılmaktadır. Kuzey Amerika'da yapılan çalışmalarda, elektif sezaryen doğumlarda, β_2 adrenerek reseptör (ADRB2) genotip/haplotipli kadınların, hipotansiyon insidansı ve efedrin ihtiyacı daha düşük bulunmuştur [22]. Çinli kadınlardaysa, maternal ADRB2 genotipinin, maternal kan basıncını sürdürmek için efedrin tüketimi üzerinde hiçbir etkisi gösterilememesine rağmen, fetal ADRB2 genotipi, neonatal UA pH'ı üzerinde önemli bir etkiye sahip bulunmuştur [23]. Bu sonuçlar, β -agonist kullanılan gebelerde fetal asidemi ve metabolik yanıtlar hakkında ilginç bilgiler sağlar. Bununla birlikte, farmakogenetik etkiler, sezaryen doğumlarda SABH'ı önlemek veya tedavi etmek için tek bir optimal strateji tanımlamaya çalışan çok sayıda çalışmanın neden herkese uyan bir rejimi tanımlamada başarısız olduğunu açıklayabilir.

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

Çalışmanın kısıtlılıkları: Çalışmamızın birkaç sınırlaması olduğunu kabul ediyoruz. Birincisi, çalışma grubumuzun küçük olması sayılabilir. Daha kapsamlı çalışmalarla; NE uygulamasının hedef kan basıncı, müdahale zamanlaması ve doz rejimi ve uygulama paradigması dahil olmak üzere belirli ayrıntılarının incelenmesi

gerekir. İkincisi; kalp hastalığı, preeklampsi veya fetal distres gibi komorbid durumları olan yüksek riskli gebelerde NE etkinliğinin ve güvenliğinin doğrulanmasına ihtiyaç vardır. Üçüncüsü, fetal asidozun saptanmasında UA ve UV kan gazı değerlerinin birlikte analiz edilmesi önerilmektedir. Dördüncüsü, biz 10 mg efedrin ile efedrinin nerdeyse yarı gücündeki 6 μ g NE dozlarını kullandık ve bu 1000:1'lik güç oranını karşılamıyordu. Hipotansiyon insidansı açısından, iki grup arasında fark olmamakla birlikte, efedrin ile taşikardi insidansının yüksek olması bu açıdan eşit bir karşılaştırma yapılmadığını düşündürebilir. Son olarak, spinal anestezi uygulanan sezaryen doğumlarla yapılan çalışmalarda, hipotansiyon tanımı hipotansiyon insidansını etkiler ve bu da sonuçların karşılaştırılmasını zorlaştırır.

Çıkar ilişkisi: Yazarlar çıkar ilişkisi olmadığını beyan eder.

Kaynaklar

1. Lim G, Facco FL, Nathan N, Waters JH, Wong CA, Eltzschig HK. A review of the impact of obstetric anesthesia on maternal and neonatal outcomes. *Anesthesiology* 2018;129:192-215. <https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000002182>
2. Mercier FJ, Augè M, Hoffmann C, Fischer C, Le Gouez A. Maternal hypotension during spinal anesthesia for caesarean delivery. *Minerva Anestesiol* 2013;79:62-73.
3. Kinsella SM, Carvalho B, Dyer RA, et al. Guidelines international consensus statement on the management of hypotension with vasopressors during caesarean section under spinal anaesthesia. 2018;73:71-92. <https://doi.org/10.1111/anae.14080>
4. Nag DS, Samaddar DP, Chatterjee A, Kumar H, Dembla A. Vasopressors in obstetric anesthesia: a current perspective. *World J Clin Cases* 2015;3:58-64. <https://doi.org/10.12998/wjcc.v3.i1.58>
5. Hess PE. What's new in clinical obstetric anesthesia in 2015? *Int J Obstet Anesth* 2017;32:54-63. <https://doi.org/10.1016/j.ijoa.2017.03.008>
6. Elnabity AMA, Selim MF. Norepinephrine versus epinephrine to maintain arterial blood pressure during spinal anesthesia for cesarean delivery: a prospective double-blinded trial. *Anesth Essays Res* 2018;12:92-97. https://doi.org/10.4103/aer.AER_204_17
7. Sharwood Smith G, Drummond GB. Hypotension in obstetric spinal anaesthesia: a lesson from pre-eclampsia. *Br J Anaesth* 2009;102:291-294. <https://doi.org/10.1093/bja/aep003>

8. Dyer RA, Reed AR, van Dyk D, et al. Hemodynamic effects of ephedrine, phenylephrine, and the coadministration of phenylephrine with oxytocin during spinal anesthesia for elective cesarean delivery. *Anesthesiology* 2009;111:753-765. <https://doi.org/10.1097/ALN.0b013e3181b437e0>
9. Biricik E, Unlugenc H. Vasopressors for the treatment and prophylaxis of spinal induced hypotension during caesarean section. *Turk J Anaesthesiol Reanim* 2021;49:3-10. <https://doi.org/10.5152/TJAR.2020.70>
10. Veesser M, Hofmann T, Roth R, Klöhr S, Rossaint R, Heesen M. Vasopressors for the management of hypotension after spinal anesthesia for elective caesarean section. Systematic review and cumulative meta-analysis. *Acta Anaesthesiol Scand* 2012;56:810-816. <https://doi.org/10.1111/j.1399-6576.2011.02646.x>
11. Ngan Kee WD, Lee SWY, Ng FF, Tan PE, Khaw KS. Randomized double-blinded comparison of norepinephrine and phenylephrine for maintenance of blood pressure during spinal anesthesia for cesarean delivery. *Anesthesiology* 2015;122:736-745. <https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000000601>
12. Ngan Kee WD. A random-allocation graded dose-response study of norepinephrine and phenylephrine for treating hypotension during spinal anesthesia for cesarean delivery. *Anesthesiology* 2017;127:934-941. <https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000001880>
13. Saravanan S, Kocarev M, Wilson RC, Watkins E, Columb MO, Lyons G. Equivalent dose of ephedrine and phenylephrine in the prevention of post-spinal hypotension in caesarean section. *Br J Anaesth* 2006;96:95-99. <https://doi.org/10.1093/bja/aei265>
14. Onwochei DN, Ngan Kee WD, Fung L, Downey K, Ye XY, Carvalho JCA. Norepinephrine intermittent intravenous boluses to prevent hypotension during spinal anesthesia for cesarean delivery: a sequential allocation dose-finding study. *Anesth Analg* 2017;125:212-218. <https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000001846>
15. Lee A, Ngan Kee WD, Gin T. A dose-response meta-analysis of prophylactic intravenous ephedrine for the prevention of hypotension during spinal anesthesia for elective cesarean delivery. *Anesth Analg* 2004;483-490. <https://doi.org/10.1213/01.ANE.0000096183.49619.FC>
16. Ozdemir Kol I, Kaygusuz K, Gursoy S, et al. The effects of intravenous ephedrine during spinal anesthesia for cesarean delivery: a randomized controlled trial. *J Korean Med Sci* 2009;24:883-888. <https://doi.org/10.3346/jkms.2009.24.5.883>
17. Fitzgerald JP, Fedoruk KA, Jadin SM, Carvalho B, Halpern SH. Prevention of hypotension after spinal anaesthesia for caesarean section: a systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials. *Anaesthesia* 2020;75:109-121. <https://doi.org/10.1111/anae.14841>
18. Xu S, Mao M, Zhang S, et al. A randomized double-blind study comparing prophylactic norepinephrine and ephedrine infusion for preventing maternal spinal hypotension during elective cesarean section under spinal anesthesia: a CONSORT-compliant article. *Medicine (Baltimore)* 2019;98:e18311. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000018311>
19. Ngan Kee WD, Lee SWY, Ng FF, Khaw KS. Prophylactic norepinephrine infusion for preventing hypotension during spinal anesthesia for cesarean delivery. *Anesth Analg* 2018;126:1989-1994. <https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000002243>
20. Cahill AG. Intrapartum fetal evaluation. In: Landon MB, Galan HL, Jauniaux ERM, Driscoll DA, Berghella V, Grobman WA, et al. editors. *Gabbe's obstetrics: normal and problem pregnancies*. 8th ed. Philadelphia: Elsevier; 2021;267-294.
21. Singh PM, Singh NP, Reschke M, Ngan Kee WD, Palanisamy A, Monks DT. Vasopressor drugs for the prevention and treatment of hypotension during neuraxial anaesthesia for caesarean delivery: a bayesian network meta-analysis of fetal and maternal outcomes. *Br J Anaesth* 2020;124:95-107. <https://doi.org/10.1016/j.bja.2019.09.045>
22. Smiley RM, Blouin JL, Negron M, Landau R. beta2-adrenoceptor genotype affects vasopressor requirements during spinal anesthesia for cesarean delivery. *Anesthesiology* 2006;104:644-650. <https://doi.org/10.1097/00000542-200604000-00006>
23. Landau R, Liu SK, Blouin JL, Smiley RM, Ngan Kee WD. The effect of maternal and fetal β_2 -adrenoceptor and nitric oxide synthase genotype on vasopressor requirement and fetal acid-base status during spinal anesthesia for cesarean delivery. *Anesth Analg* 2011;112:1432-1437. <https://doi.org/10.1213/ANE.0b013e3182179424>

Etik kurul onayı: Çalışma için Pamukkale Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 11.08.2020 tarih ve 15 sayılı kurul toplantısının 60116787-020/48516 sayısı ile etik onay alınmıştır.

Yazarların makaleye olan katkıları

İ.H.A. çalışmanın ana fikrini ve hipotezini kurgulamıştır. İ.H.A. ve Ö.A. teoriyi geliştirmiş, gereç ve yöntem bölümünü düzenlemişlerdir. Sonuçlar kısmındaki verilerin değerlendirmesini İ.H.A. ve Ö.A. yapmışlardır. Makalenin tartışma bölümü Ö.A. tarafından yazılmış, İ.H.A. gözden geçirip gerekli düzeltmeleri yapmış ve onaylamıştır. Ayrıca tüm yazarlar çalışmanın tamamını tartışmış ve son halini onaylamıştır.