



Araştırma/Research

Doğum eylemindeki gebelerde intravenöz parasetamol kullanımının analjezik etkinliği; prospektif, randomize kontrollü çalışma.

Gerçek Aydın¹, Mehpare Tüfekçi², Mehmet BÜLBÜL³, Ahmet Yılmaz⁴, Kemal Özerkan²

¹ Bursa Eurofertil Tüp Bebek Merkezi, Bursa, Türkiye.

² Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum AD, Bursa, Türkiye.

³ Adıyaman Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum AD, Adıyaman, Türkiye

⁴ Natal Klinik, Bursa, Türkiye.

Öz

Amaç: Doğum ağrısı kadının yaşamı boyunca karşılaşacağı en şiddetli ağrılardan biridir. Doğum eylemi analjezisinde günümüzde en etkili yöntem epidural analjezidir (EA). Fakat her zaman ulaşılabilir değildir. Bundan dolayı farklı alternatifler düşünülmüştür. Biz de intravenöz parasetamolu (IVP) bu amaçla kullanmayı araştırdık.

Yöntem: Eylül 2007-Ağustos 2008 tarihleri arasında prospektif, plasebo kontrollü olarak iki merkezli olarak planlandı. Randomizasyon sonrası IVP grubunda 32, epidural analjezi grubunda 24 ve plasebo grubunda 37 gebe olmak üzere 93 kişi çalışmaya dahil edildi.

Bulgular: Plasebo grubunda, hem IVP hem de EA grubuna göre daha yüksek 1. dk APGAR skorları elde edilmiştir. Fakat 5. dk APGAR skorları bakımından üç grup arasında fark saptanamamıştır. VAS ortalamaları bakımından üç grup karşılaştırıldığında en düşük ortalama EA grubunda en yüksek ortalama plasebo grubunda saptandı. VAS ortalamaları IVP grubunda 7,7-8,5 aralığında, EA grubunda 4-6 aralığında ve plasebo grubunda ise 8-9,5 aralığında olduğu saptandı. IVP ve Plasebo gruplarında doğum eylemi ilerlediğinde VAS skorları artarken EA grubunda azaldı. Epidural analjezi grubunda daha belirgin olmak üzere parasetamol grubunda da, 0 ile 30. dakikalardaki VAS skorları farkı negatif değerler olarak saptanmış ve 30. dk skorlarının daha düşük olduğu görülmüştür. Epidural analjezi grubunda 0 ile 60. dk skorları farkı da negatif değer olarak saptanmışken diğer iki grupta bu fark saptanamamıştır. Genel olarak tüm gruplar için eylemin erken evrelerinde ağrı daha yaygın alanda tarif edilmişken, eylem ilerledikçe ağrının daha iyi lokalize edildiği görülmektedir.

Sonuç: EA'nin uygulanamadığı durumlarda IVP güvenli ve kolay uygulanabilir bir seçenek olarak göz önünde bulundurulabilir. IVP'ün 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: Ağrı, Analjezi, Doğum eylemi, Epidural analjezi, Parasetamol.

Yazışmadan Sorumlu Yazar

Mehmet Bülbül
Adıyaman Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın
Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Adıyaman,
Türkiye.
Tel: (+90) 532 3083455 – (+90) 416 2252997
Email: mehmetbulbulmd@gmail.com

Doi:10.30569.adiyamansaglik.501585

Geliş Tarihi: 24.12.2018

Kabul Tarihi: 23.02.2019

The efficacy of intravenous paracetamol as an analgesic for women during labor pain: a prospective, randomized controlled trial

ABSTRACT

Objective: Labor pain is one of most severe pain that women may suffer during a lifetime. Actually, epidural analgesia (EA) is the most effective method for labor pain. But it is not available every time and alternative approaches needed. We observed intravenous paracetamol (IVP) for this purpose.

Methods: Our study was planned as a prospective, randomized controlled trial in two centers, during September 2007 - August 2008. After randomization, 32 patients were included in IVP group, 24 patients in EA group and 37 patients in placebo groups that total number was 93.

Findings: Highest 1st minute APGAR scores were detected in placebo group, compared to IVP and EA groups. But, for 5th minute APGAR scores, no difference was detected among three groups. Lowest VAS scores obtained in EA group whereas highest scored were in Placebo group. Mean VAS scores were 8-9.5 for placebo, 7.7-8.5 for IVP and 4-6 for EA groups. As labor progresses, VAS scores were increasing in IVP and placebo groups whereas for EA group scores decreased. When 0 and 30 minutes VAS scored considered, both EA and IVP groups showed lower 30 minutes scores, where the difference was more prominent for EA group. This effect was still detected in EA group but not in other two groups in 60 minutes scores. For all groups, pain was described as diffuse pain in early stages of labor, but better localized as labor progresses.

Conclusion: For labor pain, IVP can be considered as a safe and easily applicable option when EA is not available. Well standardized studies including more participants, observing IVP alone or in a combination treatment for labor pain with more frequent and higher dosages, are needed.

Keywords: Analgesia, Epidural analgesia, Labor, Pain, Paracetamol

GİRİŞ

Doğum ağrısı diğer ağrı çeşitlerinde olduğu gibi subjektif bileşeni olan, kadının yaşamı boyunca karşılaştığı en şiddetli ağrılardan biridir. Bu ağrı eylemin değişik safhalarında, farklı şiddetlerde ve lokalizasyonlarda hissedilebilir. Doğum ağrısının visseral ve parietal bileşenleri vardır. Bu nedenle, refleks sempatik uyarı nedeniyle hasta konforu daha fazla bozulmaktadır.

Sağlık hizmetlerinde ağrı kontrolü sunulan hizmet kalitesinin önemli ölçülerinden biridir (1). Bundan dolayı doğum eyleminin kolay ve katlanılabilir bir deneyim haline getirilmesi için birçok tedavi yöntemi uygulanmıştır. Günümüzde epidural analjezi (EA) kullanılarak etkin bir analjezi sağlanabilmektedir (2). Fakat daha invaziv ve masraflı olmasının yanında tüm merkezlerde ulaşılabilir olmaması nedeniyle az sayıda hasta tarafından kullanılabilir (3). EA'nın ulaşamadığı durumlarda doğum analjezisinde intravenöz (IV) ajanlar kullanılabilir. Fakat bu ajanların çoğu (örneğin opioidler ve hipnosedatifler) anne ve fetüs üzerinde olası yan etkileri nedeniyle güvenle kullanılamamaktadır. Kısaca doğum analjezisinde kullanılması planlanan medikasyonun, kolay uygulanabilen, yan etki potansiyeli düşük, fetüs ve doğum eylemi üzerine olumsuz etkisi olmayan, kolay temin edilebilen ve düşük maliyetli olması gerekmektedir.

Analjezik olarak IV parasetamol (IVP) şu anda ABD Gıda ve İlaç İdaresi (FDA) tarafından ateş, hafif-orta şiddetli tedavi etmek için ve kombine opioid analjeziklerle birlikte kullanıldığında şiddetli ağrıyı tedavi etmek için onaylanmıştır (4). IVP yüksek plazma konsantrasyonları nedeniyle kan beyin bariyerini geçip, prostaglandin sentezini inhibe ederek etkisini gösterir (5). IVP aşırı dozda karaciğer toksisitesi dışında bilinen majör bir yan etkisi olmayan bir analjeziktir. Gebelikte kullanım kategorisi "B" grubu olan parasetamolün uterus kontraksiyonları ve fetüs üzerine bilinen olumsuz etkisi yoktur. Biz de santral yolla analjezik etki gösteren parasetamolün, visseral ve parietal komponenti olan doğum ağrısını azaltacağını düşünerek bu çalışmayı planladık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Eylül 2007-Ağustos 2008 tarihleri arasında prospektif, plasebo kontrollü olarak planlandı. Uludağ Üniversitesi Etik kurulundan onay alındıktan sonra iki merkezde çalışma için hasta kabulüne başlandı (Karar no: 207-14/18). Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi

Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği ile T.C. Sağlık Bakanlığı Bursa Zübeyde Hanım Doğumevi'ne doğum amacıyla kabul edilen, aktif travayda olan gebeler üç gruba rastgele sayılar tablosuna göre randomize edildi. Birinci grupta IVP, ikinci grupta EA ve üçüncü grupta plasebo uygulandı.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri: Aktif travayda olan (servikal dilatasyon ≥ 4 cm, effasman $\geq \%80$ ve bir saatte en az 6 etkili kontraksiyon), çalışmaya katılmayı kabul eden ve gebelik haftası 37 haftadan büyük olan gebeler çalışmaya dahil edildi.

Çalışmadan çıkarılma kriterleri: Anne yaşının ≤ 18 ve ≥ 40 olması, bilinen parasetamol duyarlılığı ya da G6PD eksikliği, ciddi karaciğer hastalığı, ağır preeklampsi/ eklampsi gelişmesi ya da bilinç durumunda değişik olması, trombositopeni, enfeksiyon bulgusu, bilinen fetal anomali, hastanın kendi isteği ile çalışmadan ya da bulunduğu gruptan çıkma isteği, kullanılan herhangi bir ilaca karşı aşırı duyarlılık reaksiyonu ya da toksisite bulgusunun ortaya çıkması ile acil sezaryen doğum gereken olgular çalışma dışı bırakıldı.

Çalışmaya 141 gebe dahil edildi. Çeşitli nedenlerle acil CS ile doğurtulan 37 gebe ile grup değiştiren 11 gebe (IVP grubunda 4 ve Plasebo grubunda 7 gebe) çalışma dışı bırakıldı. Sonuç olarak IVP grubunda 32, epidural analjezi grubunda 24 ve plasebo grubunda 37 gebe olmak üzere 93 kişi çalışmaya dahil edildi. Çalışmanın başladığı ilk haftadan itibaren çalışmaya katılmayı kabul eden gebeler her hafta farklı gruba alınacak şekilde gruplar oluşturuldu (sırasıyla IVP, Epidural ve plasebo grupları).

Analjezik uygulama: Grup 1'de çalışma başlangıcından itibaren her altı saatte bir IVP 10 mg/ml 100 ml flakon (PERFALGAN[®], Bristol-Myers Squibb İlaçları Inc.) maksimum 3 doz olacak şekilde uygulandı.

Grup 2'de çalışmaya dahil edilen gebelere oturur pozisyonda povidin iodin ile cerrahi alan temizliği yapıldı. Kateter L2-3 ya da L3-4 aralığından 18 G Tuohy iğne ile "loss of resistance" tekniği ile epidural aralığa yerleştirilerek 3 cm içeride kalacak şekilde cilde sabitlendi. Takiben 3 cc %0,5'lik levobupivokain + 1 cc fentanil + 6 cc serum fizyolojik ile hazırlanan 10 cc'lik solusyon kataterden verildi. Uygulama sonrası 5. ve 10. dakikalarda hastanın ağrı skoru ve pin-prick test ile dermatomal seviye belirlendi. Daha sonra ihtiyaç duyan hastalara ek doz uygulandı.

Grup 3'te çalışma başlangıcından itibaren her altı saatte bir IV 100 ml serum fizyolojik uygulandı. Travay takibi her hasta için tek bir hekim tarafından yapıldı. Ağrı ölçümü Visual Analogue Scale (VAS) kullanılarak yapıldı (6).

İstatistik: Örneklem büyüklüğü hasta sayısı yetersiz olduğundan hesaplanmadı. Veriler Statistical Program for Social Sciences (SPSS) 15.0 paket programı ile analiz edildi. Gruplar arası karşılaştırmalar için Kruskal-Wallis testi kullanıldı. İki grup arasındaki farklılığı belirlemek için Mann-Whitney U testi kullanıldı. Sürekli değişkenler ortalama \pm standart sapma olarak şeklinde gösterildi. Değişkenler arasındaki ilişki için Pearson korelasyon katsayısı ve Spearman's rho korelasyon katsayısı kullanıldı. Kategorik değişkenlerin gruplar arasındaki dağılımının karşılaştırılmasında Chi-square testi kullanıldı. İstatistiksel olarak anlamlılık seviyesi $<0,05$ olarak alındı.

BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen toplam 93 hastanın demografik verileri Tablo 1'de gösterilmiştir. Üç grup arasında anne yaşı açısından fark saptanmazken, gebelik haftaları açısından sadece IVP ve EA grubu arasında fark saptandı ($39,21 \pm 0,90$ vs $38,29 \pm 1,23$, $p=0,005$). Üç grup arasında toplam gebelik sayısı ile doğum sayıları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (sırasıyla $2,90 \pm 2,19$ vs $1,41 \pm 0,82$ vs $1,97 \pm 0,95$, $p<0,05$; $1,15 \pm 1,54$ vs $0,16 \pm 0,38$ vs $0,78 \pm 0,88$, $p<0,05$). Gruplar kendi aralarında karşılaştırıldığında plasebo grubunda, hem IVP hem de EA grubuna göre daha yüksek 1. dk APGAR skorları elde edilmiştir (Sırasıyla $8,12 \pm 1,07$ vs $7,50 \pm 1,61$ vs $8,37 \pm 1,70$, $p<0,05$). Fakat 5. dk APGAR skorları bakımından üç grup arasında anlamlı fark saptanamamıştır. Eğitim durumuna göre gruplar karşılaştırıldığında IVP grubundaki hastaların %59,4'ü orta öğretim mezunuyken, EA grubundaki hastaların %87,5'i üniversite mezunuydu ($p<0,001$). Plasebo grubunda da IVP grubuna benzer şekilde orta öğretim mezunu olanlar daha fazlaydı (% 62,2).

Hastalara uygulanan tedavi dozu sayısı bakımından gruplar incelendiğinde hem IVP hem de plasebo grubunda EA grubuna oranla daha az sayıda doz uygulaması yapılmıştır (sırasıyla $p<0,05$ ve $p<0,001$). IVP grubu ile plasebo grubu arasında ise anlamlı fark bulunamadı (Tablo 1). Uygulanan tedavinin doğum eylemi süresine (4 cm açıklıktan bebeğin doğumuna kadar geçen süre) etkisi açısından üç grup karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı (359 vs 366 vs 372 dakika, $p=0,750$).

Tablo 1: Hastaların demografik verileri ve doğum bilgileri.

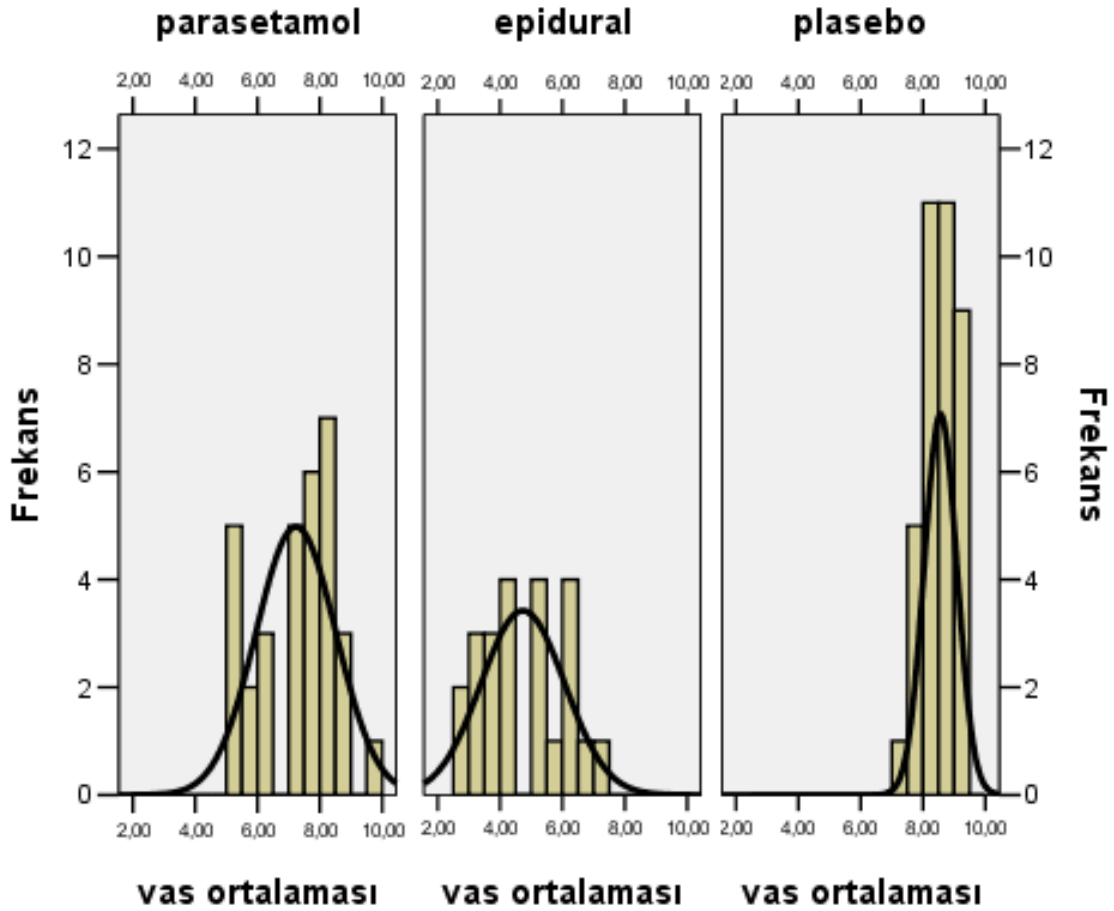
		Parasetamol (n=32)	Epidural (n=24)	Plasebo (n=37)	P
Yaş (mean±SD)		31,52±5,99	29,95±3,18	28,94±6,17	0,371
Gestasyonel hafta (mean±SD)		39,21±0,90	38,29±1,23	38,45±2,65	I-II 0,005 I-III 0,155 II-III 0,392
Gravida (mean±SD)		2,90±2,19	1,41±0,82	1,97±0,95	I-II <0,001 I-III 0,016 II-III 0,028
Parite (mean±SD)		1,15±1,54	0,16±0,38	0,78±0,88	I-II <0,001 I-III 0,005 II-III 0,372
Annenin eğitim düzeyi (n (%))	≤İlk Öğretim	6 (18,8)	0 (0,0)	6 (16,2)	<0,001
	Orta Öğretim	19 (59,4)	3 (12,5)	23 (62,2)	
	≥Üniversite	7 (21,9)	21 (87,5)	8 (21,6)	
Travay Süresi (mean±SD)		359,4±129,8	366,5±120,6	372,7±112,1	0,756
Fetal ağırlık (mean±SD)		3575,0±422,6	3138,8±363,9	3259,2±600,8	I-II <0,001 I-III 0,223 II-III 0,026
APGAR 1 (mean±SD)		8,12±1,07	7,50±1,61	8,37±1,70	I-II 0,158 I-III 0,001 II-III 0,044
APGAR 5 (mean±SD)		9,40±0,79	9,20±1,21	9,51±1,67	0,119
Uygulanan doz sayısı (mean±SD)		1,78±0,55	2,45±0,93	1,27±0,45	I-II 0,002 I-III <0,001 II-III 0,758
VAS ortalaması (mean±SD)		7,23±1,28	4,67±1,33	8,55±0,52	I-II <0,001 I-III <0,001 II-III <0,001

VAS: Visual Analogue Scale

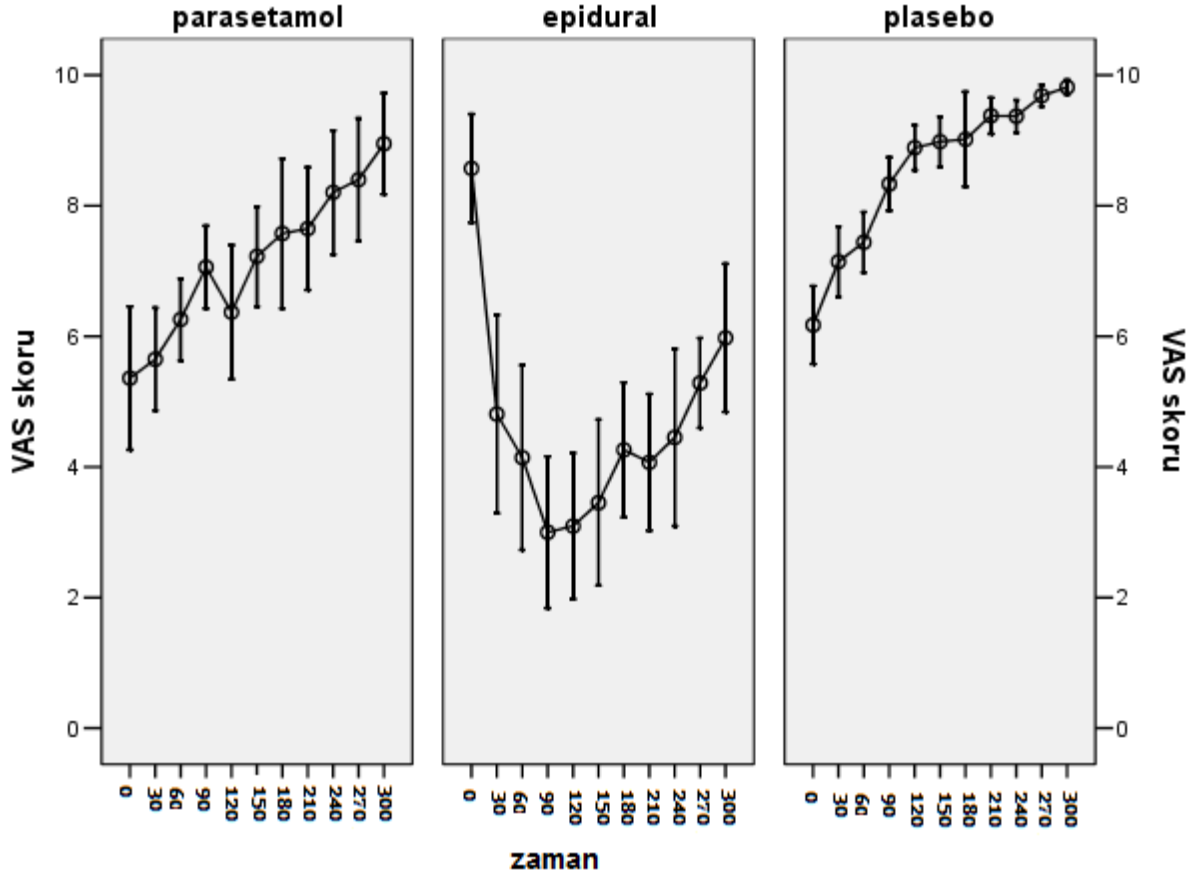
Çalışma süresince her hastaya 30 dakika arayla VAS cetveli kullanılarak ağrı skorlaması yapıldı. Her hasta için ayrı ayrı VAS ortalaması; hastanın tüm ağrı skorları toplamı, toplam ölçüm sayısına bölünerek hesaplandı. VAS ortalamaları bakımından üç grup karşılaştırıldığında IVP ($p<0,001$) ve plasebo grubuna ($p<0,001$) kıyasla EA grubu lehine anlamlı fark saptandı. IVP grubu ile plasebo grupları karşılaştırıldığında ise IVP grubu lehine anlamlı fark tespit edildi ($p<0,001$).

Gruplardaki hastaların VAS ortalamalarının frekansları Şekil 1'deki histogramda görülmektedir. Buna göre IVP grubundaki hastalarda VAS ortalaması 7,7–8,5 aralığında, epidural analjezi grubunda 4–6 aralığında ve plasebo grubunda ise 8–9,5 aralığında olduğu saptandı. VAS skoru ölçümlerinin zamana göre dağılımı her grup için ayrı ayrı

değerlendirildiğinde IVP grubunda plasebo grubuna göre 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 izlenmiştir (Şekil 2). EA 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 1: Gruplardaki VAS ortalamalarının frekansı.



Şekil 2: 30 dk arayla elde edilen VAS skorlarının dağılımı.

IVP ve EA'nin etkinliklerinin saptanabilmesi için, ilaç etkinliğinin optimal olduğu varsayılan uygulamadan 30-60 dk sonraki VAS skorları ile başlangıç değerleri karşılaştırıldığında gruplar arasında hem 0-30. dakikalar hem de 0-60. dakikalar arasında anlamlı fark saptandı ($p < 0,001$) (Tablo 2). EA grubunda daha belirgin olmak üzere IVP grubunda da, 0 ile 30. dakikalardaki VAS skorları farkı negatif değerler olarak saptanmış ve 30. dk skorlarının daha düşük olduğu görülmüştür. EA grubunda 0 ile 60. dk skorları farkı da negatif değer olarak saptanmışken diğer iki grupta bu fark saptanmamıştır.

Fetal ağırlık ile doğum eylem süresi ve VAS skorları arasındaki ilişki değerlendirildiğinde anlamlı ilişki saptanmamıştır (Sırasıyla $r = -0,160$, $p = 0,125$ ve $r = 0,101$, $p = 0,335$).

Tablo 2: 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 (n=32)	–0,04	–4,00	2,50	0,73	–7,00	4,50
Epidural (n=24)	–3,81	–9,00	1,00	–4,41	–10,00	1,50
Plasebo (n=37)	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.

Ağrı skorlaması yapılırken doğum eylemi süresince hastalara ağrıyı en çok hissettikleri yerleri lokalize etmeleri istenerek doğum eyleminde hissedilen ağrının haritalandırılmasına çalışılmıştır (Tablo 3). 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. EA 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 3: 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 kalın kırmızı renkle belirtilmiştir.

TARTIŞMA

Santral etkili bir analjezik olan parasetamol özellikle düşük yan etki profili nedeniyle tıpta farklı alanlarda yaygın olarak kullanılmaktadır (7). Parasetamol, gebelik süresince nonobstetrik nedenlere bağlı ağrının tedavisinde sıklıkla oral yoldan tercih edilmektedir. (8). Bunun dışında IVP postoperatif ağrı kontrolünde tek başına ya da opioid analjeziklerle birlikte farklı branşlarda başarılı şekilde kullanılmaktadır (9,10). Biz de IVP'ün güvenilir bir şekilde doğum eyleminde ağrı kontrolünde kullanılabileceğini göstermeye çalıştık.

Literatürde kadınlarda doğum ağrısının hissedilmesinin fiziksel ve psikolojik faktörlere bağlı olarak değişebileceği ve eğitim seviyesi arttıkça ağrının daha şiddetli algılamasına yol açabileceğini gösteren çalışmalar mevcuttur (11,12). Çalışmamızda da üniversite mezunlarının sıklıkla tercih ettiği EA grubunda, başlangıç VAS skorlarının parasetamol ve plasebo gruplarından yüksek olması, eğitim seviyesi arttıkça doğum ağrısı eşik değerlerinin düştüğünü desteklemektedir.

Doğum sayılarının VAS skorlarına etkisinin araştırıldığı bir çalışmada multipar (6.6 ± 2.5) ve grandmultipar (6.3 ± 2.1) gebelere oranla ilk doğum yapan gebelerde (7.5 ± 2.3) VAS skorlarının daha yüksek olduğu saptanmıştır (12). Bizim çalışmamızda ise, bu çalışmadan farklı olarak parite sayısı arttıkça VAS skorları daha yüksek olduğu saptanmıştır. Bunun nedeni ilk kez doğum yapacak hastaların EA grubundaki VAS skorlarının çok düşük olması ile açıklanabilir.

IVP'ün postoperatif dönemde opioid gereksinimini anlamlı oranda 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 (13). Bizim çalışmamızda ilaç etkinliklerine bakıldığında; 30 dk sonrasında EA ve IVP grubunda VAS skorlarında başlangıca göre azalma varken, plasebo grubunda artış saptanmıştır. 60. dakikada yapılan değerlendirmede ise sadece EA grubunda VAS skorlarında azalma saptanmıştır. Parasetamol grubunda daha az olmakla birlikte, IVP ve plasebo grubunda VAS skorlarında artış saptanmıştır.

EA'nin, uterin kontraksiyonlara ve doğum kanalı distansiyonuna bağlı ağrı üzerinde etkili olduğu bilinmektedir (14). Bununla birlikte EA'de doğum eyleminin birinci evresinin sonunda

gebenin uterus kontraksiyonları ile eş zamanlı ıkınabilmesi için ek doz yapılmayabilir. Bizim çalışmamızda da EA grubunda servikal dilatasyon ≥ 8 cm olduğunda VAS skorlarındaki artış buna bağlı olabilir. Bunun dışında üç gruptaki hastalar tarafından, birinci evrenin son dönemlerinde ağrı kasıklar/makat/vajen bölgesinde lokalize edilmiştir. EA'nin ağrının büyük oranda uterus kontraksiyonlarına bağlı hissedildiği erken dönemlerde (T10-L1 seviyesinde) etkili iken, geç dönemde (S2–S4seviyesinde) göreceli olarak daha az etkili olduğu şeklinde de yorumlanabilir. Kesintisiz ve daha etkin analjezi sağlanması açısından EA, IVP ile kombine edildiğinde bu noktada fayda sağlayabilir.

Obstetrik hasta grubunda EA uygulanması konusunda tartışmalar mevcuttur. EA uygulanan gebelerde intrapartum ateşe bağlı uzayan eylem, artmış sezaryen oranları, bebeklerde düşük APGAR skoru ve hipotoni riskinin arttığı gösterilmiştir (15,16). Bu ateş gereksiz ampirik antibiyotik kullanımını arttırabilir. Başka bir çalışmada EA intrapartum ateş için bağımsız bir risk faktörü olduğu ancak yenidoğan açısından anlamlı bir risk artışına neden olmadığı savunulmuştur (17). Yine oksitosin kullanımını 2 kat arttırdığı, doğumun ikinci evresini uzattığını gösteren çalışmalar mevcuttur (18). Bununla birlikte literatürde EA'nin sezaryen oranlarını arttırmadığını (19-21), IV opioid kullanılan gebelere göre olumlu fetal sonuçlar bildiren çalışmalarda mevcuttur (22,23). Ayrıca doğum eyleminin süresini kısalttığını (24) ve fetal/neonatal olumsuz etkilerinin olmadığını gösteren çalışmalarda bulunmaktadır (25-27). Bizim çalışmamızda ise doğum eyleminin birinci ve ikinci evreleri ayrıca hesaplanmayıp birinci evrenin aktif fazından ikinci evrenin sonuna kadar geçen süre hesaplanmıştır. Literatürdeki birçok çalışmanın aksine, her üç grupta da ortalama doğum eylemi süreleri açısından fark saptanmamıştır. Çalışmamızda hangi grupta olursa olsun acil sezaryenle doğum yaptırılan olguların tümü çalışmadan dışlandıği için epidural analjezi uygulanan olgularda sezaryen oranları hesaplanmamıştır.

Fetal ağırlığın doğum eyleminin ikinci evresine etkisi hakkında karşıt fikirleri savunan çalışmalar bulunmaktadır (28-31). Bizim çalışmamızda da fetal ağırlığın gerek VAS skoru gerekse doğum eylem süresi üzerine anlamlı etkisi olmadığı görülmektedir.

Doğum eyleminde kullanılacak analjezi tedavisi için önemli noktalardan biri de, uygulanacak ajanın olası fetal/neonatal etkilerinin bilinmesidir. Parasetamolün toksik dozlarda karaciğer üzerine olan etkisi dışında bilinen ciddi bir yan etkisi yoktur (32). IVP gerek yenidoğan döneminde gerek pediatrik hasta grubunda kolay uygulanabilen, etkin ve güvenilir bir ajandır

(33). Çalışmamızda ortalama uygulanan IVP doz sayısı $1,78 \pm 0,55$ olup, izin verilen günlük maksimum dozun yarısından daha azdır. Yenidoğan bebeklerin APGAR skorlarına bakıldığında; 1. dk Apgar skorları en yüksek plasebo grubunda ve en düşük ise EA grubunda elde edilmiştir ($8,37 \pm 1,70$ vs $7,50 \pm 1,61$). EA grubundaki bu düşüklüğün nedeni tam olarak bilinemesi de yenidoğanların 5. dk Apgar skorları arasında ise anlamlı fark saptanmamıştır.

SONUÇ

Çalışmamıza benzer şekilde literatürde IVP'ün epidural analjezi kontrendikasyonlarının varlığında tercih edilebilecek bir yöntem olarak kullanılabilceğini bildirilmiştir (34). Doğum eyleminde plaseboya kıyasla ağrıyı kontrol etmede etkilidir (35). Doğum eyleminde IV morfinle karşılaştırıldığında analjezi için daha az etkili olsa da (10) opioidlerin anne ve bebek üzerine olası yan etkilerini (36,37) içermez. Göz önüne alındığında postoperatif hastalarda ağrı kontrolü ve narkotik ihtiyacının azaltılmasında etkili olmuş IVP'ün (38-41) EA uygulamayan hastalarda güvenle kullanılabilceği düşünülmektedir.

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

Tüm yazarlar finansal ve çıkar çatışmasının olmadığını beyan eder.

KAYNAKLAR

1. Gupta A, Daigle S, Mojica J, Hurley RW. Patient perception of pain care in hospitals in the United States. *J Pain Res* 2009;2:157–164.
2. Obstetric analgesia and anesthesia. ACOG Practice Bulletin No. 36. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Obstet Gynecol* 2002;100:177–191.
3. Osterman MJK, Martin JA. Epidural and spinal anesthesia use during labor: 27-state reporting area, 2008. *Natl Vital Stat Rep* 2011;59(5):1–13, 16.
4. Ofirmev™ (acetaminophen) injection prescribing information Cadence Pharmaceuticals, Inc.
5. Singla NK, Parulan C, Samson R, Hutchinson J, Bushnell R, Beja EG, Ang R, Royal MA. Plasma and cerebrospinal fluid pharmacokinetic parameters after single-dose administration of intravenous, oral, or rectal acetaminophen. *Pain Pract* 2012;12(7):523–532.
6. Kane RL, Bershinsky B, Rockwood T, Saleh K, Islam NC. Visual Analog Scale pain reporting was standardized. *J Clin Epidemiol* 2005;58:618-23.
7. Prescott LF. Paracetamol (Acetaminophen) a Critical Bibliographic Review. London: Taylor & Francis; 1996. 33–59.
8. Pfaffenrath V, Rehm M. Migraine in pregnancy: what are the safest treatment options? *Drug Saf* 1998;19:383–8.
9. Atef A, Fawaz AA. Intravenous paracetamol is highly effective in pain treatment after tonsillectomy in adults. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2008;265:351–5.
10. Ankumah NE, Tsao M, Hutchinson M, Pedroza C, Mehta J, Sibai BM, Chauhan SP, Blackwell SC, Refuerzo JS. Intravenous Acetaminophen versus Morphine for Analgesia in Labor: A Randomized Trial. *Am J Perinatol*. 2017 Jan;34(1):38-43. doi: 10.1055/s-0036-1584143.
11. 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.
12. Onah HE, Obi SN, Oguanuo TC, Ezike HA, Ogbuokiri CM, Ezugworie JO. Pain perception among parturients in Enugu, South-eastern Nigeria. *J Obstet Gynaecol* 2007;27: 585–8.
13. 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.
14. Dailand P, Chausis P, Landru J, Belkacem H. Epidural anesthesia for labor. *Cah Anesthesiol* 1996;44:127–43.
15. East CE, Colditz PB. Effect of maternal epidural analgesia on fetal intrapartum oxygen saturation. *Am J Perinatol* 2002;19:119–26.
16. 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.
17. 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.

18. 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.
19. 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.
20. 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.
21. Decca L, Daldoss C, Fratelli N, Lojaco 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.
22. Leighton BL, Halpern SH. Epidural analgesia: effects on labor progress and maternal and neonatal outcome. *Semin Perinatol* 2002;26:122–35.
23. 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.
24. 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.
25. 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.
26. 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.
27. 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.
28. 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.
29. 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.
30. 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.
31. 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.
32. 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.
33. 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.
34. Neymark MI, Kovalev AI. Analgesia of labor in women with diabetes mellitus. *Anesteziol Reanimatol.* 2015 Jan-Feb;60(1):16-8.
35. Abd-El-Maeboud KH, Elbohuty AE, Mohammed WE, Elgamel HM, Ali WA. Intravenous infusion of paracetamol for intrapartum analgesia. *J Obstet Gynaecol Res* 2014;40(11):2152–2157.
36. Ullman R, Smith LA, Burns E, Mori R, Dowswell T. Parenteral opioids for maternal pain management in labour. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010;9:CD007396. Doi: 10.1002/14651858.CD007396.pub2

-
37. Jones L, Othman M, Dowswell T, Alfirevic Z, Gates S, Newburn M, Jordan S, Lavender T, Neilson JP. Pain management for women in labour: an overview of systematic reviews. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;3:CD009234. Doi: 10.1002/14651858. CD009234.pub2.
 38. Alhashemi JA, Alotaibi QA, MashaatMS, Kaid TM, Mujallid RH, Kaki AM. Intravenous acetaminophen vs oral ibuprofen in combination with morphine PCIA after Cesarean delivery. *Can J Anaesth* 2006;53(12):1200–1206.
 39. Candiotti KA, Bergese SD, Viscusi ER, Singla SK, Royal MA, Singla NK. Safety of multiple-dose intravenous acetaminophen in adult inpatients. *Pain Med* 2010;11(12):1841–1848.
 40. Jokela R, Ahonen J, Seitsonen E, Marjakangas P, Korttila K. The influence of ondansetron on the analgesic effect of acetaminophen after laparoscopic hysterectomy. *Clin Pharmacol Ther* 2010;87;(6):672–678
 41. Wininger SJ, Miller H, Minkowitz HS, Royal MA, Ang RY, Breitmeyer JB, Singla NK. A randomized, doubleblind, placebo-controlled, multicenter, repeat-dose study of two intravenous acetaminophen dosing regimens for the treatment of pain after abdominal laparoscopic surgery. *Clin Ther* 2010;32;(14):2348–2369.