T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI

SPİNAL ANESTEZİ İLE SEZARYENLE DOĞUM YAPAN GEBELERDE DURA PONKSİYONU SONRASI GELİŞEN BAŞAĞRISINDA MATRİKS METALLOPROTEİNAZLAR (MMPs) VE İNTERLÖKİN 6 (IL6) SEVİYELERİNİN ROLÜ

UZMANLIK TEZİ

Dr. MÜKERREM ÖTENKAYA

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. D.BERRİN GÜNAYDIN

ANKARA

HAZİRAN 2016

T.C.

GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI

SPİNAL ANESTEZİ İLE SEZARYENLE DOĞUM YAPAN GEBELERDE DURA PONKSİYONU SONRASI GELİŞEN BAŞAĞRISINDA MATRİKS METALLOPROTEİNAZLAR (MMPs) VE İNTERLÖKİN 6 (IL6) SEVİYELERİNİN ROLÜ

UZMANLIK TEZİ

Dr. MÜKERREM ÖTENKAYA

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. D.BERRİN GÜNAYDIN

Bu tez Gazi Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından SBE-01/2014-32 proje numarası ile desteklenmiştir.

ANKARA

HAZİRAN 2016

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tez Sınav Tutanağı

Adı ve Soyadı	Dr. Mükerrem ÖTENKAYA
Baba Adı	Yusuf
Doğum Yeri/Tarihi	Konya / 25.04.1985
Diploma Tarihi/Diploma No	16.07 .2010 /2010-09-0047
Mezun Olduğu Fakülte	Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
İhtisas Yaptığı Anabilim Dalı/Bilim Dalı	Anesteziyoloji ve Reanimasyon AD.
İhtisas Süresi	Yıl: 4 Ay: 6
Sınav Yapılmasını İsteyen Makam	Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı

UZMANLIK TEZİNİN ADI: "Elektif Sezaryen operasyonu için farklı tip ve çapta spinal iğnelerle yapılan spinal anestezi sonrası gelişen başağrısında matriks metalloproteinazlar (MMPs) ve İnterlökin 6 (İL6) seviyelerinin rolü "

JÜRİ KARARI:

27.05.2016 tarihinde saat 10^{00} da toplanan Sınav Jürisi, adayın yapmış olduğu **"Elektif Sezaryen operasyonu için farklı tip ve çapta spinal iğnelerle yapılan spinal anestezi sonrası gelişen başağrısında matriks metalloproteinazlar (MMPs) ve İnterlökin 6 (İL6) seviyelerinin rolü "** isimli uzmanlık tezini değerlendirmiş ve oy birliği ile yeterli olarak kabul etmiştir

JÜRİ ÜYELERİ

BAŞKAN
Prof. Dr. Ömer KURTİPEK
Anesteziyoloji ve Reanimasyon AD.Başkanı

ÜYE
Prof. Dr. Berrin Günaydın
Anesteziyoloji ve Reanimasyon
A.D. Öğretim Üyesi

ÜYE
Prof. Dr. Seval İZDEŞ
Yıldırım Bayazit Üniversitesi
Anesteziyoloji ve Reanimasyon
A.D. Öğretim Üyesi

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER i
RESİMLER DİZİNİ ii
TABLOLAR DİZİNİ iii
1. GİRİŞ 1
2. GENEL BİLGİLER 2
2.1. Postspinal Başağrısı 2
2.1.1. Tanımı 2
2.1.2. Patofizyolojisi ve Mekanizması 2
2.1.3. Teşhis 6
2.1.4. Komplikasyonları 9
2.1.4. Önlenmesi ve Tedavisi 10
2.2. Matriks Metalloproteinazlar 14
2.2.1. Matriks Metalloproteinaz-9 ve Post Spinal Başağrısı ile İlişkisi 15
2.3. İnterlökinler 15
2.3.1. İnterlökin (IL) 6 ve Post Spinal Başağrısı İlişkisi 15
3. GEREÇ VE YÖNTEM 17
3.1. Biyokimyasal Analiz 23
3.2. İstatistiksel Analiz 25
4. BULGULAR 27
5. TARTIŞMA 35
6. SONUÇ 37
KAYNAKLAR 38
ÖZET 44
EKLER
Ek 1: Etik Kurul Onayı 46
SUMMARY 48
ÖZGEÇMİŞ 50

RESİMLER DİZİNİ

Resim 1. MR. Durada kalınlaşma özellikle kafa tabanı boyunca, servikalde ön yüzde meninkslerde kalınlaşma..... 7

Resim 2. BT-Myelografi: T7-L2 köklerden kontrast madde kaçışı..... 8

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 1. Farklı çaptaki iğnelerle gözlenen postspinal sıklığı 6
Tablo 2. Post Spinal Baş Ağrısı Sorgulama Formu 21
Tablo 3. Kitler için r değerleri 25
Tablo 4. Demografik veriler (Ort.±sd). 27
Tablo 5. Serum ve BOS'daki IL-6 ve MMP-9 düzeylerinin dağılımı (ortanca, minimum–maksimum değerler). 28
Tablo 6. Farklı çapta iğnelerle yapılan spinal anestezi sonrası PSB sıklığı 28
Tablo 7. Serum ve BOS'daki IL-6 ve MMP-9 düzeyleri ile PSB sıklığı arasındaki ilişki 29
Tablo 8. Sezaryen endikasyonu ve Post Spinal Baş Ağrısı İlişkisi 30
Tablo 9. Primipar- Multipar, tekil- çoğul gebeliğin PSB ile ilişkisi 31
Tablo 10. Ek Hastalık Varlığı ve PSB İlişkisi 31
Tablo 11. Deneyim süresi, girişim sayısı ve girişim yapılan aralığın PSB ilişkisi 32
Tablo 12. Spinal iğneden kan gelip-gelmediği, hastanın hareketi, ayaklarında elektrik çarpma hissinin olup olmadığı ve PSB ilişkisi 33
Tablo 13. Spinal Anestezi Öyküsü ve Kronik Baş Ağrısı Öyksü ile PSB İlişkisi 34

1. GİRİŞ

Spinal anestezi; hızlı etki başlangıcı, yoğun sinir bloğu, düşük doz lokal anestezik kullanımına bağlı düşük toksisite riski, fetüse minimal ilaç geçişi, düşük başarısızlık riski, kolay uygulanabilir ve ucuz bir yöntem olması nedeniyle sezaryenlerde en sık kullanılan rejyonal anestezi yöntemidir (1-3). Bu tekniğin sık gözlenen komplikasyonları postspinal başağrısı (PSB) ve hipotansiyondur (2).

Post spinal başağrısı mekanizması, bugüne kadar dura ponksiyonu sonrası dura materdeki delikten sızan beyin omurilik sıvısı (BOS) kaybı sonucu kraniyumdaki ağrıya duyarlı dokuların gerilmesiyle açıklanmaktadır. Durada spinal iğneyle açılan deliğin büyüklüğü ve şekli PSB'den sorumlu tutulmasına rağmen yara iyileşmesinde önemli rolü gösterilmiş olan matriks metalloproteinazlar (MMPs) ve PSB arasinda da iilişki olabileceği düşünülmektedir. Bu nedenle PSB gözlenmiş gebelerde ölçülen MMPs seviyeleri ile duradaki deliğin onarılma hızı ve dolayıyla PSB oluşmasında rolünün olup olmadığı ise henüz bilinmemektedir. Bu nedenle kliniğimizde elektif sezaryen operasyonu için farklı çapta spinal iğneler kullanılarak spınal anestezi uygulanmış gebelerde PSB insidansı ile MMP-9 ve IL-6 düzeyleri arasındaki bir ilişki olup olmadığının araştırılması amaçlandı.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Postspinal Başağrısı

İlk spinal anestezi uygulamalarına 20. yüzyılın başlarında rastlanmaktadır. 1901 yılında Kanada'da birkaç gebede spinal anestezi yapılmasına karşın anne ve bebek üzerindeki olumsuz hemodinamik değişikliklerden dolayı ancak 1940'lı yıllarda bölgesel tekniklerin standardize edilmesi ile yaygınlaşmış ve gebelerde spinal anestezi yeniden gündeme gelmiştir (4). Sezaryenlerde rejyonal anestezi tekniklerinden spinal anestezi kulanımı son iki dekatta artış göstermiştir (5). Özellikle ince ve atravmatik spinal iğnelerin kullanımıyla PSB insidansındaki azalmayla birlikte spinal anestezi kullanım sıklığı daha da artmıştır (3,6).

2.1.1. Tanımı

Tarihte ilk kez Prof. Bier ve Dr. Hildebrandt, 6 hastada alt ekstremite cerrahisi için kokainle yapılan spinal anestezi sonrası PSB kavramını tanımlamışlardır (7).

2.1.2. Patofizyolojisi ve Mekanizması

Sağlıklı bir bireyde toplam BOS volümü yaklaşık olarak 150 ml'dir. Vücutta günde 450-500 ml BOS üretilmektedir. Gebelerde ise BOS volümü değişir. Gebelik süresince uterusun vena kava inferiora basısı ve ekstradural venlerdeki genişlemeler, BOS volümünü azaltır. BOS basıncı ise gebelik süresince ve doğumda normal sınırlardadır. (8). Ayrıca BOS volümündeki ani

düşüş sonucu adenozin reseptörlerindeki aktivasyona bağlı gelişen vazodilatasyon da sebep olarak gösterilmektedir (9). Devamlı BOS kaybına bağlı olarak erişkinlerde BOS basıncı (supin pozisyonda 5-15 cmH_2O), 4 cmH_2O veya daha düşük değerlere inebilir. Özellikle 25 G'dan daha büyük çaplı iğnelerle oluşan BOS kaybı, üretiminden daha fazladır (0.084- 4.5 ml/sn > 0.35 ml/dk = 0.0058 ml/sn) (8).

Post spinal başağrısı oluşum mekanizması kesin olarak bilinmemekle beraber olası mekanizmalar; BOS basıncındaki azalma sonucunda ağrıya duyarlı intrakraniyal yapıların gerilmesi veya kompanzatuvar venodilatasyondur (Monro-Kellie doktrini) (9). Bütün bu teorilere rağmen PSB'nin mekanizması tam bir açıklık kazanmamıştır (10). Ağrının substance p ve Nörokinin 1 reseptörleriyle bağlantılı olabileceğine dair bulgular da vardır (11).

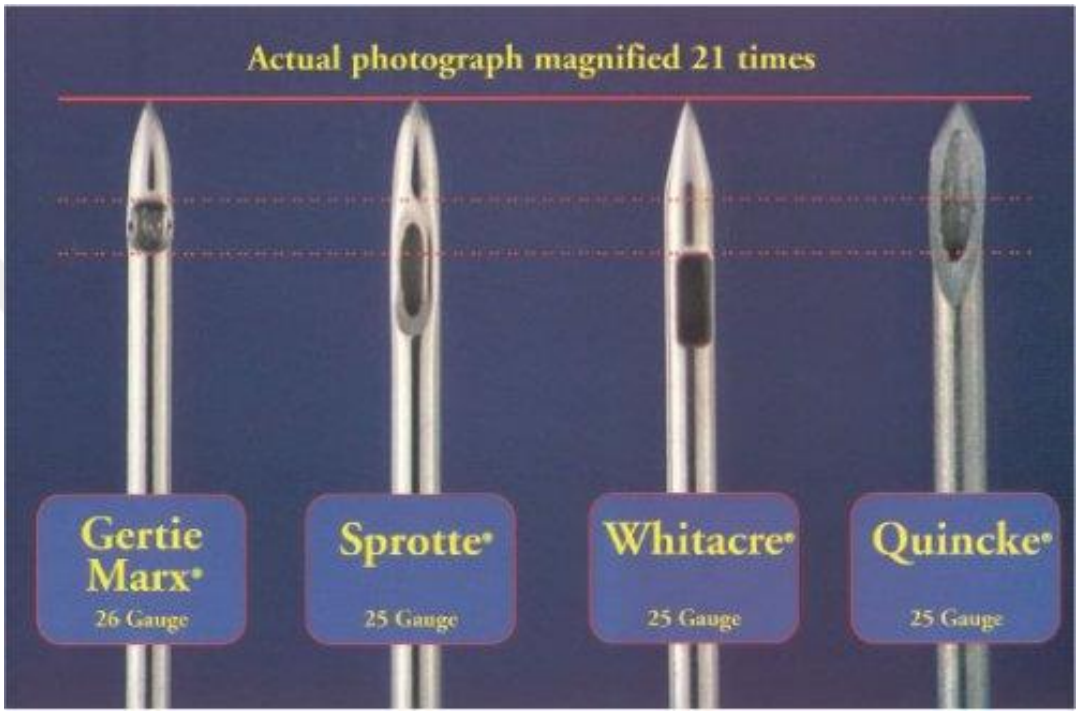
Dura ponksiyonu sonrası başağrısı; diagnostik lomber ponksiyon, miyelografi veya intratekal kemoterapi gibi nedenlerle olabilirse de genellikle anestezi pratiğinde spinal anesteziden sonra kendiliğinden olan veya epidural yapılırken kazara görülenler hasta morbiditesi açısından önem taşımaktadır. Epidural yapılırken kazara dura ponksiyonu sonrası gözlenen PSB insidansı yaklaşık olarak %70 (76-85) olarak belirtilmiştir. Oysa spinal anestezi sonrası gözlenen PSB insidansı kullanılan spinal iğne çap ve/veya tiplerine bağlı olarak %0.2-24 arasında değişmektedir.

Keskin uçlu iğnelere göre, kalem uçlu iğneler ile PSB daha az görülmektedir (8, 9). Post spinal başağrısı etiyolojisinde başlıca hastaya, kullanılan malzemeye ve tekniğe ait birçok risk faktörü vardır. Yaş, cinsiyet,

gebelik, girişim sayısı ile iğne tipi ve çapı gibi birçok faktöre bağlı olarak PSB insidansı değişkenlik gösterir (12). Elli yaşa kadar PSB, yaşla ters orantılıdır. Çocuklarda 10 yaş altında PSB bildirilmemiştir. Cinsiyet açısından; kadınlarda erkeklerden daha sık izlenmesine rağmen fark olmadığını belirten yayınlar da vardır (13). Girişim sayısının PSB sıklığını artırdığı bildirilmektedir. Dolayısıyla obstetrik hastalar cinsiyet, yaş ve rejyonal anestezinin yaygın kullanımı nedeniyle risk taşımaktadırlar (14). Morbid obezlerde ise tahmin edilenin aksine PSB insidansının daha az olduğu rapor edilmiştir. Bunda etken faktörlerin, morbid obezlerde karın içi basıncının daha yüksek olması nedeniyle BOS kaçağının daha az olmasına ve morbid obezlerin daha az mobil olmalarına bağlanabileceği bildirilmiştir (13). Post spinal başağrısı öyküsü olanların spinal anestezi sonrası PSB riskini daha yüksek olduğu bildirilmiştir (15).

Post spinal başağrısı etyolojisinde yer alan, spinal anestezi için kullanılan iğneler ucunun keskinliğine göre iki tiptir. Kalem uçlular *Sprotte, Whitacre* ve *Grene*; kesici uçlular ise *Quincke- Babcock ve Atraucan* iğneleridir (Şekil 1). Kalem uçlularda yandan, kesici uçlularda önden enjeksiyon yapılır. Spinal anestezi iğnelerinin derinin epidermis parçacıklarının subaraknoid aralığa taşımasını engelleyen, geri çekilebilen kılavuzu bulunmalıdır (16). Kalem uçlu iğneler kesici uçlulara, ince olanlar ise kalın olanlara göre daha az BOS kaçağına neden olmakla birlikte diferansiyel blok gelişim oranı fazladır (8). 27 G *Quincke* ve 27 G *Whitacre* iğneleri PSB insidansı açısından karşılaştırıldığında, sırasıyla %2.7 ve %0.37 olarak saptanmıştır (16). 29 G veya daha küçük çaplı

iğnelerin kullanımı zor ve spinal anestezi başarısızlık oranları yüksektir. 25 G- 27 G iğneler spinal anestezi için en uygun boyutlardır (8).



Şekil 1. Spinal İğne Tipleri

Tablo 1. Farklı çaptaki iğnelerle gözlenen postspinal sıklığı

İğne tipi	Çap (Gauge)	Sıklığı (%)
Tuohy	18	52.5
Quincke (keskin uçlu)	20	16
Quincke - Pencil Point	22	10 - 1.6
Quincke - Pencil Point	24	6 - 1.5
Quincke - Pencil Point	25	6 - 1.1
Quincke- Pencil Point	27	1.5 - 0
Pencil Point (kalem uçlu)	29	<2

2.1.3. Teşhis

Doğum sonrası başağrısı oldukça yaygın bir semptomdur (%30). Şiddeti hafiften şiddetliye değişebilir. Etyolojide ve ayırıcı tanıda; ; uykusuzluk, non-spesifik baş ağrısı, migren, kafein çekilmesi, yüksek tansiyon (HT), menenjit, sinus başağrısı, preeklampsi, vs düşünülmelidir.

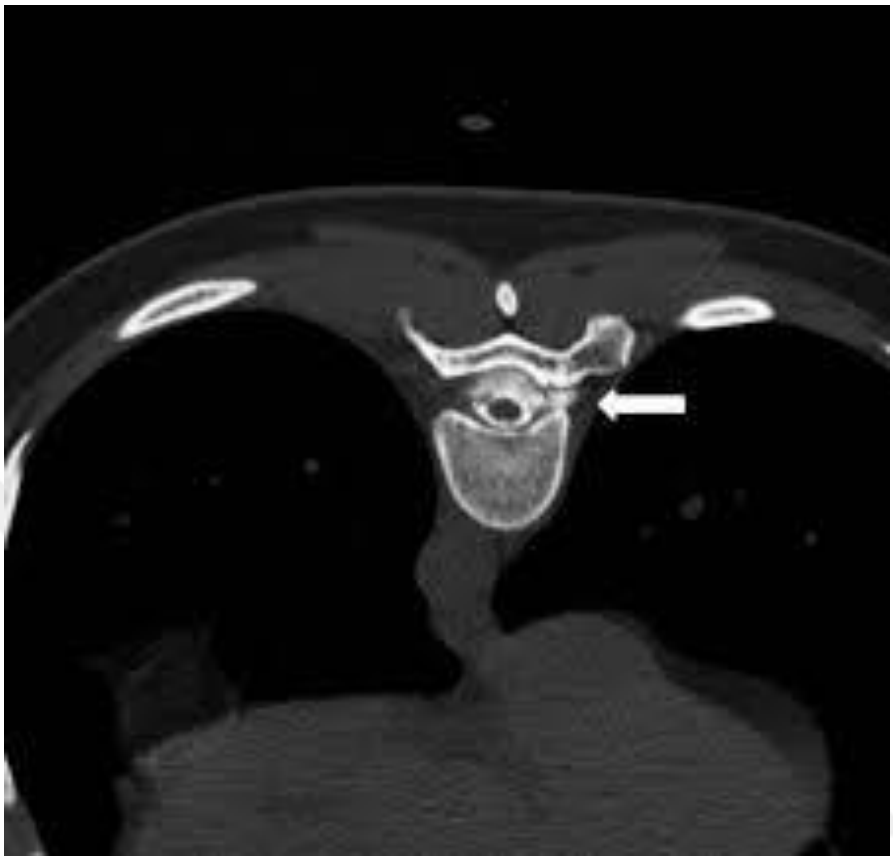
Post spinal başağrısı; spinal anestezi sonrası 72 saat içerisinde ortaya çıkar. Klasik semtomları; fotofobi, bulantı- kusma, ense sertliği, tinnitus, işitme kaybı, diplopi, baş dönmesi ve baş ağrısıdır. Bu klinik tabloyu PSB'den ziyade *dura ponksiyonu sonrası sendromu* olarak nitelendirmek daha doğrudur. Baş ağrısı ciddi ve zonklayıcıdır, frontal bölgeden başlayıp oksiputa doğru yayılır ve pozisyonla değişiklik gösterir (9). Standart diagnostik kriter; ağrının postural

olmasıdır. Başağrısı tipik olarak 20 dakika (dk) ayakta durmak veya oturmayla kötüleşirken, 20 dk uzanmayla düzelir. Başağrısı postural değilse; PSB teşhisi tekrar değerlendirilmelidir. Post spinal başağrısı 2 hafta içerisinde kendi kendine düzelebilir (11).

Teşhiste; hastanın semptom ve bulgularının yanı sıra, diagnostik lomber ponksiyonda düşük BOS basıncı, '*dry tap'*, BOS proteininde hafif artma, BOS'da lenfosit artışı görülebilir. Görüntüleme yöntemlerinden magnetik rezonans (MR), bilgisayarlı tomografi (BT) miyelografi, retrograt radionüklid miyelografi, sisternografi yapılabilir. MR'da ekstra dural bölgede BOS kaçışı, intrakraniyal yapıların sarkması, sisterna ve ventriküllerde daralma, gelişen intrakraniyal hipotansiyon nedeniyle genişleyen damarlara sekonder meningeal kalınlaşma izlenebilir (10, 11, 17).



Resim 1. MR. Durada kalınlaşma özellikle kafa tabanı boyunca , servikalde ön yüzde meninkslerde kalınlaşma



Resim 2. BT-Myelografi: T7-L2 köklerden kontrast madde kaçışı

Klinik ve görüntüleme yöntemlerinin yanısıra, tanıdan emin olunmayan vakalarda Nöroloji konsültasyonu da değerlendirilmelidir. Bunun yanısıra başağrısında ani başlangıç, bulantı-kusma, nöbet, semptomlarda değişiklik, bilinç değişikliği ve nörolojik muayenenin kötüleşmesi durumunda da acil görüntüleme yöntemleri ve nöroloji konsültasyonu yapılmalıdır (18).

PSB'nın sınıflandırmasında sözel (verbal) numerik skala (VNS) kullanılabilir:

- **Hafif PSB (VNS skoru 1-3)**
    - Günlük aktivitelerde hafif kısıtlama
    - Hasta yatağa bağlı değil, eşlik eden semptom yok

- **Orta PSB (VNS skoru 4-7)**
    - Günlük aktivitelerde belirgin sınırlama
    - Hasta günün önemli bir kısmında yatağa bağlı
    - Yandaş semptomlar olabilir veya olmayabilir
- **Ciddi PSB (VNS skoru 8-10)**
    - Dayanılmayacak şiddette başağrısı
    - Oturması mümkün değil
    - Yandaş semptomlar daima var

2.1.4. Komplikasyonları

Doğum sonrası post spinal başağrısı; masum bir komplikasyon değildir. Şiddetli olup hastayı immobil hale getirir . Anne ve bebek arasındaki ilişkiyi sınırlar , hastanede yatışı uzatır ve bu nedenle maliyeti arttırır. Daha da önemlisi; kraniyal nerve palsy, kronik başağrısı (bazen cerrahi gerektirecek ölçüde) , subdural hematom, intrakraniyal hipotansiyona seconder intrakraniyal kanama, venöz sinüs trombozu, reversible serebral vazokonstrüksiyon sendromu veya anevrizma rüptürüne neden olabilir. Supdural hematom; BOS kaybı nedeniyle beynin kaudale doğru yer değiştirmesi sonucu yırtılan köprü venleri nedeniyle gerçekleşir. Çok ciddi bir komplikasyondur, erken teşhis edilemezse mortalitesi %13' dür.

2.1.4. Önlenmesi ve Tedavisi

Post spinal başağrısının önlenmesi ve tedavisinde kabul edilmiş bir algoritma olmamasına rağmen; birçok yöntem bulunmaktadır. Tedaviler; konservatif, medical ve invazif tedavi olarak sınıflandırabilir. Yatak istirahati, hidrokortizon, non-steroid antienflamatuar ilaç (NSAİİ), kodein, meterjin, sumatriptan, kafein ve teofilin gibi ilaçlar, epidural kan yaması (EKY), epidural fibrin yapıştırıcı, salin, dekstran 40 yaması ve intratekal kateterler güncel yöntemlerdir.

2.1.4.1 Konservatif tedavi

En sık konvansiyonel yöntemler kullanılmaktadır (14). Erken mobilizasyona göre, uzun süreli yatak istirahatinin PSB insidansında azalma sağlamadığı gösterilmiştir (19). Farmakolojik tedaviye sıvı replasman tedavisinin eklenmesi önerilmesine rağmen, diüreze sebep olarak PSB'yi kötüleştirebilir (8, 20). Supin pozisyon sepmptomları düzeltmesine rağmen, tedaviyi hızlandırdığına veya PSB'yi önlediğine dair kanıt yoktur (11).

2.1.4.2 Medikal tedavi

Post spinal başağrısı tedavisinde birçok medikal ilaç denenmiştir.

Kafein etkili bir tedavi yöntemidir. Santral sinir stimülanı olmasının yanısıra adenozin reseptörlerini bloke ederek serebral vazokontriksiyon yapar. Önerilen günlük doz IV veya oral 300-500 mg'dır (9) . Bir fincan kahve yaklaşık

olarak 50-100 mg kafein içerir. 4 saatte semptomların ciddiyetinde azalma sağlar, ancak geçici etkisi nedeniyle EKY gereken hastalarda ihtiyacı azaltmamıştır.

Teofilin, hem serebral vazokonstriktor hem de Na-K pompasını uyararak BOS yapımını artırır ve PSB'yi %60'a yakın oranda azaltır. Fakat kardiyak etkileri ve santral sinir stimülasyonu yapması nedeniyle klinik kullanımı kısıtlanmıştır.

Gabapentin, gamma-amino-bütirik asit (GABA)'in yapısal analoğudur ve beyinde GABA sentezini artırır. Preoperatif gabapentinin postoperatif ağrıyı azalttığı gösterilmiştir. Son çalışmalara göre, PSB tanısı alan hastalarda 4 gün boyunca 8 saatte bir gabapentin kullanımı (300 veya 400 mg) herhangi bir yan etki görülmeksizin VNS skorlarını ve EKY gereksinimini düşürmüştür (21).

Sumatriptin ve diğer triptan ilaçlar; 5 HT1B/1D reseptör agonistidir, genellikle migren ve küme tipi başağrısında kullanılırlar. Sumatriptan; subkutan olarak uygulanır (6 mg). Serebral vazokonstriksiyon yapar. Ancak son çalışmalar büyük oranda PSB'de etkisiz olduğunu göstermiştir. Frovatriptan; triptanın oral formudur ve günde 2.5 mg /5 gün PSB'de yarar sağlamıştır.

Adrenokortikotropik hormon (ACTH); BOS yapımını arttırır. Aynı zamanda ß-endorfin yapımını artırıp ağrı eşiğini yükseltir. ACTH'nin 60 ünite IM olarak veya 1.5 ünite/ kg IV infüzyon olarak (1 saatte verilecek şekilde) uygulanması PSB'ye yarar sağlamıştır. Hidrokortizon'un; ağrı düzenleyici ve anti-enflamatuar özellikleri vardır. 200 mg IV hidrokortizon ve 48 saatte 100 mg doz eklenmesinin PSB'de VNS skorlarını uygulanma sonrası 6. Saatte % 50, 24. Saatte %75 azaltığı gösterilmiştir (22, 23).

Sonuç olarak belirtmek gerekirse medikal tedaviler küçük çaplı iğnelerin kullanılmasıyla ortaya çıkan PSB'de fayda sağlarken, 16-18 G epidural iğnenin neden olduğu PSB'de etkisizdir.

2.1.4.3. İnvazif tedavi

Epidural kan yaması; ilk kez 1960'da tanımlanıp orta ve şiddetli PSB'de tedavi olarak kullanıldı. Post spinal başağrısının tedavisinde konvansiyonel yöntemlerde artış olmasına rağmen, EKY altın standarttır (24). Epidural kan yamasının başarı oranı yaklaşık %94'tür. Epidural aralığa 20-30 ml otolog kan enjeksiyonu yapılarak gerçekleştirilir. Uygulama sonrası %95 hastada hızlı ve kısa süreli bir rahatlama görülürken, takip eden günlerde %70 oranında hastada iyileşme olur. EKY yapılan hastaların MR bulguları göstermiştir ki; epidural aralığa uygulanan kan 3-9 spinal seviyesine yayılarak meningeal delik bölgesine sımsıkı yapışır ve o bölgede 18 saatten fazla pıhtı formasyonu oluşturur. Ancak hastaların başağrısındaki ani rahatlama duradaki deliğin kapanmasıyla açıklanamamaktadır. Çünkü BOS üretimi daha önce bahsettiğimiz gibi 0.5 ml/ dk'dır ve kaybedilen BOS miktarını yerine koyamaz (25). Hastaların baş ağrısındaki ani rahatlamanın; enjekte edilen kanın epidural bölgede hematom oluşturarak dural keseye ve sinir köklerine bası yaparak normal intratekal ve intraserebral basıncı sağlaması nedeniyle olduğu düşünülmektedir (26, 27). Epidural aralığa uygulanan kanın dağılımı eşit değildir. 20 ml kan enjeksiyonu sonrası gösterilmiştir ki; kan, enjekte edilen bölgenin 1 intervertebral boşluk aşağısına ve 3,5 intervertebral aralık üstüne olacak şekilde sefale dağılma

eğilimindedir. Bu sebeple EKY'nin ponksiyon bölgesinin altından uygulanması önerilmektedir.

Ciddi PSB tanısı konmuşsa EKY, 24 saatten fazla beklenmeden en kısa sürede yapılmalıdır. Profilaktik kan yamasının PSB insidansını azaltmadığı, ancak süresini azalttığı ve semtomları hafiflettiği gösterilmiştir (28). Hastanın bel bölgesinde enfeksiyon, sepsis, kogülopati, lökositoz, ateş ve hastanın istememesi halinde EKY kontrendikedir.

Epidural kan yaması sonrası menenjit/ aseptik meningeal irritasyon, yaklaşık %35 hastada bel ağrısı, boyun ağrısı, alt ekstremitede radiküler ağrı, ateş, sinir kökü iritasyonu, kraniyal sinir palsisi, subdural hematom ve ani mental durum değişikliği nadir de olsa görülebilir. Komplikasyonların 5 gün kadar görülebilir. Eğer EKY uygulanırken kan kazara intratekal aralığa verilirse; araknoidit, menenjit, kauda equine sendromu, kalıcı sinir hasarı görülebilir. %30 hastada ise semptomların geri dönmesi nedeniyle ikinci bir EKY'ye gerek duyulabilir (29). İki EKY'ye rağmen hastanın başağrısı hala devam ediyorsa görüntüleme yöntemleriyle tanı doğrulanmalıdır. Ek olarak EKY'de kullanılan kan miktarının 20-30 ml olması iyileşme oranını artırırken; geçici sırt ağrısının insidansını arttırmaktadır (30).

Sonuç olarak, bütün tedavilerde hedef ; BOS kaybının yerine konması, vazodilatasyonun serebral vazokonstriktörlerle kontrol edilmesi, ponksiyon deliğinin yamanmasıdır.

2.2. Matriks Metalloproteinazlar

Ekstra sellüler matriks (ESM); kollajen, elastin, fibronektin ve proteoglikanlardan oluşmuş, yapısal ve fonksiyonel özellikleri olan, solid organların hücresel yapılarını çevreleyen bağ dokusudur. Matriks metalloproteinazlar (MMPs) ve endojen inhibitörleri (metalloproteinaz doku inhibitörleri-TIMPs), ESM'de bulunurlar ve ekstrasellüler matriks (ESM) ile bazal membran komponentlerini parçalama yeteneğine sahip olan ve aktif bölgesinde çinko içeren homolog bir enzim ailesidir. Diagnostik ve terapötik potansiyelleri nedeniyle önemlidirler. Bu enzimler ESM'nin yeniden yapılanması, morfogenez, yara iyileşmesi ve normal gelişimsel süreç gibi fizyolojik durumlarda rol aldıkları gibi kanser oluşumu ve ilerlemesi, osteoartrit, enflamatuar ve vasküler hastalıklar ve nörodejeneratif bozukluk gibi patolojik süreçlerde de gözlenirler (31). Metalloproteinazlar; sadece nötrofiller tarafından az miktarda depolanırlar, gerekli olduğu zaman enflamasyona cevap olarak hızlı bir şekilde sentezlenip salınırlar. Bu enzim ailesinin düzenlenmesi, gen ekspresyonu ile inaktif zimojenlerle veya endojen inhibitörlerle sağlanmaktadır. Aktivitesi ise '*sistein switch*' adı verilen mekanizmayla düzenlenmektedir. Metalloproteinazlar aynı zamanda yara iyileşmesinde yara kenarlarındaki hasarlı yüzeyde re-epitalizasyonu için keratinosit migrasyonunu sağlar. Vasküler fonksiyonları; endotelin salınımını arttırıp, vazodilatasyona yol açan kalsitonin ile ilişkili peptidin düzeyini azaltarak regüle ederler; vazokonstrüksiyona neden olurlar (31-33).

Ekstra sellüler matrikste 20'den fazla tanımlanmış MMPs vardır. Sınıflanmaları substrat özelliklerine göre yapılmaktadır.

2.2.1. Matriks metalloproteinaz-9 ve Post Spinal Başağrısı ile İlişkisi

Matriks metalloproteinaz-9, jelatinazdır ve hızlı bir şekilde nötrofillerin ekzositozuyla salınmasıyla tektir (34, 35). Dolaşımda artmış değerleri HT, koroner arter hastalığı ve periferik damar hastalıklarında görülmekte; prognostik markır olarak umut vadetmektedir (36). Matriks metalloproteinaz 9 ve post spinal başağrısı ilişkisi incelendiğinde; MMP-9, TNF-α (tümör nekroz faktör) ve VEGF (vasküler endotelyal büyüme faktörü) gibi sitokinleri aktive ederek ve endostatin gibi proteinlerden anti-anjiogenez peptitler üreterek yara iyileşmesinin önemli bir basamağı olan anjiogenez sürecinde kritik rol oynar (37). Matriks metalloproteinaz 9, in vitro olarak tip 18 kollajenden endostatin, plazminojenden de anjiostatin sağlar (38).

2.3. İnterlökinler

Sitokinler; hücre yüzey proteinlerinin iletişimini sağlar ve enflamasyon cevabında rol almasının yanı sıra kemik kanser ağrı oluşumunda da kilit noktada olduğu çalışmalarla gösterilmiştir.

2.3.1. İnterlökin (IL) 6 ve Post Spinal Başağrısı İlişkisi

IL-6; geniş biyolojik etkileri olan enflamatuar bir sitokindir. B lenfositleri uyararak immünglobülin üretmelerine neden olduğu için B hücre uyarıcı faktör

isimlendirilmiştir. Birçok patolojik ağrı modelinde, spinal kord ve dorsal kök gangliyonunda IL-6 salınımında artış olduğu gösterilmiştir. İnterlökin 6 ve PSB ilişkisi incelendiğinde; asidik pH, histamin, bradikinin, prostaglandin, nitrik oksit ve seratonin gibi enflamasyon mediyatörleri dura afferent liflerini uyarır ve başağrısına neden olabilir. Meninkslerdeki mast hücreleri ve makrofajlarda salgıladıkları değişik enflamasyon mediyatörleri aracılığıyla başağrısına katkıda bulunur . Bununla birlikte meninkslerin ana hücre tipi; fusiform veya iğ şeklinde olan ve dura materin düz aksına paralel yerleşen fibroblastlardır. Fibroblastlar; kollajen, fibronektin ve meninksleri (özellikle dura materi) bütünleyen diğer matriks proteinlerini üretir. Aynı zamanda fibroblastlar; IL-6 gibi pro-enflamatuar maddeler salgılayarak dural afferent lifleri uyarır, meninkslerdeki başağrısına neden olan olayları başlatırlar (39). İnterlökin 6'nın migren hastalarının atakları sırasında yükseldiği gösterilmiştir (40).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu araştırma 23.05.2016 tarih ve 286 sayılı Fakülte Etik Kurul onayı alındıktan sonra, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'nde elektif sezaryen planlanan ve spinal anestezi için kontrendikasyonu bulunmayan, hem cerrahi işlem ve anestezi hem de bu tez araştırmasına katılmak için onayları alınmış reprodüktif çağdaki ASA II grubu 169 gebeye Anesteziyoloji Anabilim Dalı (AD) tarafından yapılan spinal anestezi sonrası postpartum dönemde PSB açısından Nöroloji Anabilim Dalı ile ortak takibiyle gerçekleştirildi.

Gebelerin standart takipi için gerekli olan kan ve idrar tetkikleri araştırmada yer alan Kadın Hastalıkları ve Doğum AD üyeleri tarafından istemleri yapıldı.

Sezaryen operasyonu planlanan gebeler, preoperatif vizitte spinal anestezi hakkında bilgilendirildikten sonra, bu uygulamayı kabul edenlerden araştırmaya gönüllü katıldıklarına dair yazılı onayları alındı. Yaşı 18'den küçük ve 45 yaşından büyük, spinal anestezi için kontrendikasyonu olan (kanama ve pıhtılaşma bozukluğu,sistemik enfeksiyon, girişim yerinde enfeksiyon gibi), spinal anesteziyi kabul etmeyen, kalp ve dolaşım sistemi hastalıkları ve nörolojik defisiti olan hastalar araştırmaya dahil edilmedi. Ayrıca gebeler; damar yolu açılırken alınacak 5 mL kanda ve spinal anestezi sırasında BOS'a ilaç verilmeden önce alınacak 1 mL BOS örneğinde eğer postpartum dönemde PSB gözlenirse bu kan ve BOS örneklerinin değerlendirilmesini kabul etmeleri şartıyla araştırmaya dahil edildi.

Çalışma kapsamına alınan gebeler 25 veya 27 gauge (G) farklı çapta spinal iğneler ile spinal anestezi yapılmak üzere rastgele iki gruba ayrıldı. Her bir grubun ismi yazan etiketler zarflara konarak, operasyon sabahı bu zarfların bulunduğu dosyadan bir zarf çekilerek hangi tip spinal iğne kullanılacağına karar verildi.

Grup Quincke 25 G, n=87 (keskin uçlu spinal iğne 25 G)

Grup Quincke 27 G, n=82 (keskin uçlu spinal iğne 27 G)

Araştırmaya dahil edilen gebelerden; preoperatif damar yolu açılırken 5 ml kan alındı ve damar yolu açıldıktan sonra metoklopramid 10 mg ve ranitidin 50 mg intravenöz bolus uygulandı ve Ringer laktat iv infüzyon şeklinde verildi. Spinal anestezi planlamış olsa bile her hasta için genel anestezi hazırlığı yapıldı. Hemodinamik parametrelerden kalp atım hızı (KAH), sistolik ve diyastolik kan basıncı (SKB ve DKB) ile ortalama arter basıncı (OAB) ve periferik O_2 saturasyonu (SpO_2) monitörize edilip, hastanın bazal değerleri ve demografik verileri (yaş, boy, vücut ağırlığı ve vücut kitle indeksi) kaydedildi. Hastaya ait sezaryen endikasyonu, eklampsi- preeklampsi olup olmadığı, tekil- çoğul gebelik, daha önce spinal anestezi ve PSB öyküsü olup olmadığı sorgulandı. Ayrıca spinal anesteziyi uygulayan doktorun deneyim süresi, girişim sayısı ve girişim yapılan intervertebral aralık, PSB açısından değerlendirilmek üzere not edildi.

Olgular oturur pozisyona alındıktan sonra, steril koşullarda, ponksiyon bölgesinde cilt antisepsisi sağlandı. Spinal blok için L2-3, L3-4 veya L4-5 intervertebral aralıklarından en uygun olanı seçilerek, cilt-cilt altına 2 ml %2 lidokain ile infiltrasyon anestezisi uygulandıktan sonra 25 G spinal iğne için 22G, 27 G spinal iğne için 25 G kılavuz iğne aracılığıyla girişim yapıldı. İntratekal

mesafe identifiye edilip serbest BOS akışı gözlenince, 1 ml BOS -80º C'de saklanmak üzere kriyoviyal (cryo.s™ Freezing Tubes, 122, greiner bio-one) tüplere alınarak spinal anestezi için hazırlanmış olan solüsyon verildi. Uygulama sırasında; spinal iğne çap ve tipi, spinal blok yapma saati, spinal iğneden kan gelip gelmediği, hastanın sırtını hareket ettirip ettirmediği ve ayaklarında elektrik çarpma hissi olup olmadığı kaydedildi. İşlemden hemen sonra gebeler supin pozisyona getirilip, aortokaval basıya bağlı hipotansiyonu önlemek için operasyon masasına sola 15º çevrildi. Duyusal blok T4 dermatomuna ulaştığında cerrahinin başlamasına izin verildi. Cilt insizyon saati, umbilikal kord klemplenme zamanı ve cerrahi bitiş saati kaydedildi. Operasyon sırasında OAB'de bazal değere göre %20'den fazla düştüğünde veya SKB 90 mmHg'nin altına düştüğünde; 5 mg iv bolus efedrin yapıldı. Operasyon sonunda toplam kullanılan efedrin miktarı kaydedildi. Kalp atım hızı <50 atım/dk olduğunda bradikardi kabul edilip 0,5 mg iv atropin yapıldı. Umbilikal kordun klemplenmesini takiben 20 İÜ oksitosin (Synpitan®,Deva, Türkiye) , 1000 ml Ringer laktat içinde iv infüzyon ile verildi. Uterus tonusunun yetersiz olması durumunda kan basıncı kontrol edilerek eğer hipertansiyon yoksa intramusküler (im) 1 ampul metilergometrin (Methergin®, Novartis, İsviçre) uygulandı.

Cerrahi sonrası hasta postoperatif gözlem odasında takip edilip, duyusal blok seviyesi 2 segment gerilediğinde kliniğine gönderildi. Hastaların postoperatif 48 saat boyunca yapılan takibinde PSB tanısı konduysa eğer ayırıcı tanı ve tedavisi düzenlendi. Bunun için öncelikle olguların PSB şiddeti sorgulandı (Tablo 2). Taburculuk sonrası ise 5. günde takip amaçlı alınan telefon

numaralarından aranarak baş ağrısı olup olmadığı ve baş ağrısının tipi ve olası komplikasyonlar (geçici nörolojik semptom, PSB, kauda ekuina sendromu, parestezi vb) Tablo 2'deki sorular doğrultusunda tüm PSB şikayeti olan hastalar tedavi protokolleri hakkında bilgilendirildi. Konservatif tedavi olarak yatak istirahati, hidrasyon ve ilaç tedavisi (kafein, teofilin, parasetamol, NSAİİ) olacağı belirtildi. Eğer bu tedavilere rağmen şiddetli baş ağrısı devam ediyorsa hastanın onamı alınarak otolog kan ile steril şartlarda epidural kan yaması yapıldı.

Tablo 2. Post Spinal Baş Ağrısı Sorgulama Formu

1. Yeni başlayan başağrınız var mı ?
2. Başağrınız kaçıncı saat başladı? Kaç gün sonra başladı?
3. Tanı ne zaman konuldu?
4. Bebeğinizi besleyebildiniz mi?
5. Başağrınız pozisyondan etkileniyor mu?
6. VNS(0-10):
    a. Hafif
    b. Orta
    c. Şiddetli
    d. Çok şiddetli

    Yatarken VNS (0-10):

    Otururken VNS (0-10):
7. Başağrınıza eşlik eden semptom var mı?
    a. Çift görme/ Diğer görme problemleri
    b. Bulantı
    c. Kusma
    d. Baş dönmesi
    e. İşitme kaybi / azalması / artması
    f. Tinnitus
    g. Boyun sertliği
    h. Kuvvet kaybı
    i. Paresteziler
    j. Diğer
8. Başağrınızın karakteri nasıl?
    a. Zonklayıcı
    b. Sıkıştırıcı
    c. Basınç hissi
    d. Yanıcı
    e. Elektrik çarpmaı
    f. Bıçak saplanır tarzda
    g. Diğer
9. Ağrının yeri
    a. Şakak
    b. Periorbital
    c. Frontal
    d. Ense
    e. Tepe
    f. Tüm Baş
    g. Omuzlar

h. Diğer

10. Ağrıyı azaltan durumlar : ……
11. Tanı almadan koruyucu tedavi başlandı mı ?
    - Sıvı Tedavisi
    - Parasetamol
    - Kafein
    - NSAİD
    - Opioid
    - Yatak istirahati
12. Tanı konulduktan sonra yeni semptom oldu mu ?
    a. Bulantı
    b. Kusma
    c. Çift Görme
    d. Diğer görme problemleri
    e. Baş Dönmesi
    f. İşitme Kaybı / azalması
    g. Çınlama
    h. Diğer
13. Tanı konulduktan sonra tedavi verildi mi ?
    a. Evet
    - Sıvı Tedavisi
    - Parasetamol
    - Kafein
    - NSAİD
    - Opioid
    - Yatak istirahati

    b. Hayır
    - Semptomlar evde başladı
    - Semptomlarda hızlı gerileme
    - Diğer nedenler
14. Tedavi başlangıcından sonra neler yapıldı ?
    a. Ek tedavi gerekmedi, hasta taburcu edildi. Tarih:.....
    b. Epidural kan yaması yapıldı.
    c. Aynı tedaviye devam.
15. Evde otururken VNS (0-10):
    Evde ayakta iken VNS(0-10):
    Evde uzanırken VNS(0-10):
16. Hasta önerilmesine rağmen epidural kan yamasını reddetti mi ?
17. EBP sonrası ek semptom var mı ?
    a. Hayır

b. Evet
- Bulantı/Kusma
- Sırt ağrısı
- İşitme semptomları
- Görme semptomları
- Boyun sertliği
- Bel ağrısı
- Bacaklara vuran ağrı
- Enfeksiyon bulguları
- Diğer nörolojik sekeller

18. EBP sonrası dirençli baş ağrısı var mı ? (24 saat sonra)

3.1. Biyokimyasal Analiz

Gebelerden alınan periferik venöz kan örneklerinden santrifügasyon yöntemi ile 1600xg'de 15 dakika (dk) serum ayırıldı, ayrılan serum örnekleri ile hastalardan alınan BOS örnekleri klasifiye edilerek alikuatlara bölünerek kriyovialler (cryo.s™ Freezing Tubes, 122, greiner bio-one) içerisinde çalışma gününe kadar -80°C'da saklandı. Çalışma günü tüm örnekler oda sıcaklığında çözülmeye bırakılarak çözünen örnekler 15 saniye vortekslenerek homojenize hale gelmeleri sağlandı. Matriks metalloproteinaz 9 ve IL-6 düzeyleri, ticari olarak mevcut olan kantitatif ELİZA kitleri kullanılarak üretici firma talimatları doğrultusunda çalışıldı.

-İnsan MMP-9 ELİZA KİTİ (Human MMP-9 ELISA kit;Elabscience Co., Ltd.; Katalog No: E-EL-H1451; Guandong Science and Technology Industry Park, Wuhan, Çin Halk Cumhuriyeti)

Detection range= 31.25-2000 pg/ml

Sensitivite (duyarlılık) : 18.75 pg/ ml

Spesifite (özgüllük): Yüksek (çarpraz reaksiyon görülmemiş)

Tekrarlanabilirlik: Yüksek

Varyasyon katsayısı: < %10

- İnsan MMP-9 ELİZA KİTİ (*Human MMP-9 ELISA kit; Boster Biological Technology Co. , Ltd.; Katalog No: EK 0465; Pleasanton, CA, ABD)*

Sandviç ELİZA, kantitatif, 96 çukurlu plak.

Detection range= 156-10.000 pg/ml

Sensitivite (duyarlılık) : 5 pg/ ml

Spesifite (özgüllük): Yüksek (çarpraz reaksiyon görülmemiş)

-İnsan IL-6 ELİZA KİTİ (Human IL-6 Picokine™ ELISA kit; Boster Biological Technology Co. , Ltd.; Katalog No: EK 0410; Pleasanton, CA, ABD)

Sandviç ELİZA, kantitatif, 96 çukurlu plak.

Detection range= 4.69 - 300 pg/ml

Sensitivite (duyarlılık) : <0.3 pg/ ml

Spesifite (özgüllük): Yüksek (çarpraz reaksiyon görülmemiş)

Kitlerin içerisinde sağlanan konsantrasyonu belirli standartların test sırasında oluşturduğu renk değişikliğine denk gelen optik dansiteler (OD) ölçülerek, daha sonra OD değerleri ölçülen örneklerin içerdikleri MMP-9 veya IL- *Curve Expert 1.4 version-Windows uyumlu Regression-Correlation Analysis* adı verilen bilgisayar tabanlı bir istatistik programı kullanılarak regresyon-korelasyon analizine tabi tutuldu ve hesaplandı ve OD değerlerinin ölçümü spektrofotometrik olarak ELİZA okuyucusu kullanılarak yapıldı (38).

Tablo 3'te intraassay validation (test çok iyi) olarak tespit edilmiştir.

Tablo 3. Kitler için r değerleri

Kit/ Plak No:	intraassay validation (test çok iyi)
Boster IL-6 Serum/ 1. Plak	r = 0.99
Boster IL-6 Serum-BOS/ 2. Plak	r = 0.99
Boster IL-6 BOS / 3. Plak	r = 0.96
Boster IL-6 Serum/ 4. Plak	r = 0.99
Boster IL-6 BOS / 5. Plak	r = 0.98
Boster MMP-9 Serum-BOS / Plak	r = 0.99
Elabscience MMP-9 Serum/ 1.Plak	r = 0.99
Elabscience MMP-9 Serum/ 4.Plak	r = 0.99
Elabscience MMP-9 BOS/ 3.Plak	r = 0.99
Elabscience MMP-9 BOS/ 5.Plak	r = 0.95

3.2. İstatistiksel Analiz

İstatiksel değerlendirme bilgisayar ortamında SPSS 23.0 yazılımı kullanılarak gerçekleştirildi. Nicel veriler, ortalama ± standart deviasyon (Ort. ± sd), median (Ortanca), minimum, maksimum değerler olarak sunulurken, nitel veriler ise n veya yüzde (%) değerler olarak sunuldu ve tanımlayıcı istatistikler yapıldı. Demografik veriler (maternal yaş, vücut ağırlığı ve boy, vücut kitle indeksi, gebelik süresi) ile operasyon süreleri verildi. Mann-Whitney U testi ile karşılaştırıldı.

Çıkarımsal istatistik için kolmogrov-smirnov testi kullanıldı. Normal dağılıma uyan nicel verilerin karşılaştırmasında Student-T testi, normal dağılıma uymayan nicel verilerin karşılaştırmasında ise Mann-Whitney-U testi uygulandı.

Nitel verilerin karşılaştırılmasında pearson ki-kare ve Fisher'in kesin testleri kullanıldı. Eğer $p<0,05$ ise istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Elektif sezaryen operasyonu için 25 veya 27 G keskin uçlu (*Quincke*) iğneyle spinal anestezi yapılan gebelerin demografik verileri ve operasyon süreleri tablo 4'te sunulmuştur. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farka rastlanmamıştır ($p>0.05$).

Tablo 4. Demografik veriler (Ort.±sd).

	Grup 25 G (n=87)	**Grup 27 G (n=82)**
Yaş (yıl)	30,2±4,7	31,2±5,0
Vücut ağrılığı (kg)	81,0±13,2	79,1±11,3
Boy (m)	1,63±0,6	1,62±0,6
VKİ (kg/m^2)	30,3±4,6	30,0±4,3
Gestasyon yaşı (hafta)	38,4±1,2	38,2±1.6
Operasyon süresi (dk)	38,9±12,3	45,2±12,3

Gebelerden alınan serum ve BOS örneklerinde belirlenen IL-6 ve MMP-9 düzeyleri tablo 5'te sunuldu. Serum IL-6 seviyeleri karşılaştırıldığında 25 veya 27 G spinal iğne kullanılan gruplar arasında farka rastlanmadı. Oysa BOS'daki IL-6 seviyeleri incelendiğinde 25 G ile spinal blok yapılan gebelerde 27 G ile spinal yapılanlara göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşme tespit edildi. Buna rağmen 25 G ile spinal blok yapılan gebelerin serum MMP-9 düzeyleri 27 G grubuna göre yüksek bulunurken, BOS'da ölçülen MMP-9 düzeyleri 27 G

grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük bulundu. Genel olarak 25 G grubunda BOS'da ölçülen hem IL-6 hem de MMP-9 düzeyleri diğer gruba göre anlamlı şekilde düşük olarak tespit edildi.

Tablo 5. Serum ve BOS'daki IL-6 ve MMP-9 düzeylerinin dağılımı (ortanca, minimum–maksimum değerler).

	Grup 25 G (n=87)	**Grup 27 G (n=82)**	**P**
IL6-Serum (pg/mL)	19,03 (0-19,70)	14,25 (0-119,96)	0,436
IL6-BOS (ng/L)	1,83 (0-2,02)	2,58 (1,03-6,51)	0,0001
MMP9-Serum (pg/mL)	6364,22 (577,4-22528,5)	3107,43 (112,1-9601,0)	0,0001
MMP9-BOS (ng/L)	74,74 (0-10594,7)	365,27 (55,6-3576,4)	0,0001

Farklı çapta iğnelerle yapılan spinal anestezi sonrası post spinal başağrısı insidansı açısından her iki grupta anlamlı fark bulunmadı.

Tablo 6. Farklı çapta iğnelerle yapılan spinal anestezi sonrası PSB sıklığı

	Grup 25 G (n=87)	**Grup 27 G (n=82)**	**P**
PSB var/yok (n)	22/65	12/70	0.124
PSB sıklığı	%25.3	%14.6	

Spinal anestezide 25 G spinal iğne kullanılan gebelerde gözlenen PSB ile serum ve BOS'da hem IL-6 hem de MMP-9 düzeyleriyle arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki gözlenirken, 27 G ile spinal yapılanlarda böyle bir ilişkiye rastlanmadı.

Tablo 7. Serum ve BOS'daki IL-6 ve MMP-9 düzeyleri ile PSB sıklığı arasındaki ilişki

	Grup 25 G p	**Grup 27 G p**
IL6-Serum ve PSB(+)	0,0001	0,072
IL6-BOS ve PSB(+)	0,001	0,823
MMP-9 Serum ve PSB(+)	0,0001	0,813
MMP-9 BOS ve PSB(+)	0,001	0,728

Sezaryen endikasyonu, eklampsi- preeklampsi olup olmadığı, tekil- çoğul gebelik, daha önce spinal anestezi ve PSB öyküsü olup olmadığı ve ayrıca spinal anesteziyi uygulayan doktorun deneyim süresi, girişim sayısı ve girişim yapılan intervertebral aralık sorgulandı.

Tablo 8. Sezaryen endikasyonu ve Post Spinal Baş Ağrısı İlişkisi

Sezaryen Endikasyonu	**25 G n=87**	**27 G n=82**	**P**	
			25	**27**
Mükerrer	38	38		
Hasta İsteği	2	7		
Başpelvis Uygunsuzluğu	9	10		
Makrozomik Bebek	4	1		
Makat Geliş	3	3	0,478	0,771
Transvers Geliş	0	1		
Gecikmiş Eylem	2	0		
Preeklampsi	1	0		
Çoğul Gebelik	4	2		
DM	1	0		
Diğer	23	20		
Primipar	45	35		
Multipar	42	47	0,281	
Tekil	81	79		
Çoğul	6	3	0,489	

Her iki grupta da sezaryen endikasyonu, primipar- multipar, tekil- çoğul gebelik açısından değerlendirildiğinde istatistiksel olarak fark saptanmadı.

Tablo 9. Primipar- Multipar, tekil- çoğul gebeliğin PSB ile ilişkisi

	25 G n=87		**27 G n=82**		**P**	
	PSB		**PSB**		**25**	**27**
	VAR	**YOK**	**VAR**	**YOK**		
Primipar	13	32	3	32	0,468	0,220
Multipar	9	33	9	38		
Tekil	21	60	11	68	1,000	0,382
Çoğul	1	5	1	2		

Bir veya birden fazla doğum yapmış ya da tekil veya çoğul gebelik yaşayan, ek hastalığı olan veya olmayan olgularda PSB açısından iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı.

Tablo 10. Ek Hastalık Varlığı ve PSB İlişkisi

EK HASTALIK	**25 G n=87**	**27 G n=82**	**P**
Hipotiroidi	11	14	
Astım	1	2	
Faktör 5 Mutasyonu	5	0	
Gebelik Diyabeti	2	3	
Plasenta Previa	1	2	
Preeklampsi	1	2	
Tip 2 DM	1	2	0,652
Trombofili	3	0	
Bipolar	1	0	
DVT	0	1	
Epilepsi	0	1	
FMF	0	1	
SLE	0	1	

Spinal anesteziyi uygulayan doktorun deneyimi, girişim sayısı, girişim yapılan aralık ve hangi pozisyonda yapıldığı her iki grupta da PSB açısından anlamlı bir farka neden olmadı.

Tablo 11. Deneyim süresi, girişim sayısı ve girişim yapılan aralığın PSB ilişkisi

	25 G n=87	**27 G n=82**	**P**	
			25	**27**
Deneyim Süresi				
Profesör	12	23		
Doçent	2	2		
4 yıllık asistan	70	36	0,192	0,935
3 yıllık asistan	1	2		
2 yıllık asistan	2	18		
1 yıllık asistan	0	1		
Girişim Sayısı	1,33±0,81	1,54±0,80	0,951	0,532
Girişim Yapılan Aralık				
L_2-L_3	5	2		
L_3-L_4	80	65	0,534	0,307
L_4-L_5	2	15		
Pozisyon				
Oturur	85	82	1,000	
Yan	2	0		

Spinal iğneden kan gelip gelmemesi, hastanın hareket edip etmemesi, ayaklarında elektrik çarpma hissinin olup olmaması ve PSB ile ilişkisi incelendiğinde; her iki grupta da anlamlı fark saptanmadı.

Tablo 12. Spinal iğneden kan gelip-gelmediği, hastanın hareketi, ayaklarında elektrik çarpma hissinin olup olmadığı ve PSB ilişkisi

	25 G n=87	**27 G n=82**	**P**	
			25	**27**
Spinal iğnede kan				
Var	18	4	1,000	0,476
Yok	69	78		
Hasta Hareketi				
Var	5	8	1,000	0,596
Yok	82	74		
Ayaklarda elektrik çarpma hissi				
Var	5	4	1,000	1,000
Yok	82	78		

Fazla sayıda spinal anestezi öyküsü olan ve 25 G spinal iğne ile spinal anestezi yapılan gebelerde PSB fazla iken, 27 G grubunda fazla sayıda spinal anestezi öyküsü olmaması nedeniyle anlamlı bir fark saptanmadı.

Tablo 13. Spinal Anestezi Öyküsü ve Kronik Baş Ağrısı Öyksü ile PSB İlişkisi

	25 G n=87		**27 G n=82**		**P**	
	PSB		**PSB**			
	VAR	**YOK**	**VAR**	**YOK**	**25**	**27**
Spinal Anestezi Öyküsü						
0	16	43	8	52		
1	2	20	4	17	0,014	0,748
2	4	2	0	1		
Kronik Baş Ağrısı Öyküsü						
Var	10	42	9	27	0,113	0,19
Yok	12	23	3	43		

5. TARTIŞMA

Spinal anestezi ile elektif sezaryen geçiren gebelerde farklı çapta kullanılan spinal iğnelerin PSB üzerine etkileri ELİZA yöntemiyle analiz edilen serum IL-6 seviyeleri ile karşılaştırıldığında 25 veya 27 G spinal iğne kullanılan gruplar benzerdi. Oysa BOS'daki IL-6 seviyeleri incelendiğinde 25 G ile spinal blok yapılan gebelerde 27 G ile spinal yapılanlara göre daha düşük olduğu tespit edildi. Buna rağmen 25 G ile spinal blok yapılan gebelerin serum MMP-9 düzeyleri 27 G grubuna göre yüksek bulunurken, BOS'da ölçülen MMP-9 düzeyleri 27 G grubuna göre daha düşük bulundu. Genel olarak değerlendirildiğinde 25 G grubunda BOS'da ölçülen hem IL-6 hem de MMP-9 düzeyleri diğer gruptan düşüktü.

Matriks metalloproteinaz-9 ve IL-6 seviyelerindeki artışın PSB gözlenen gebelerde mi yoksa hiç PSB şikayeti olmayan gebelerde mi yüksek olduğu farklı çapta kullanılan spinal iğnelerle açıklanabilir. Duramaterdeki deliğin iyileşmesinden sorumlu olabilecek bir parametre olarak MMP-9 ve IL-6 bugüne kadar hiç araştırılmadı. Hatta BOS ve serum düzeyleri arasında bir ilişki olup olmadığı ise bu tez araştırmasında ilk kez gösterildi.

Matriks metalloproteinaz 9, TNF-α (tümör nekroz faktör) ve VEGF (vasküler endotelyal büyüme faktörü) gibi sitokinleri aktive ederek ve endostatin gibi proteinlerden anti-anjiogenez peptitler üreterek yara iyileşmesinin önemli bir basamağı olan anjiogenez sürecinde kritik rol oynar. IL-6 ise, pro-enflamatuardır; dural afferent lifleri uyarır, meninkslerdeki başağrısına neden olan olayları başlatır.

İnterlökin 6'nın migren hastalarının atakları sırasında yükseldiği gösterilmiştir. O nedenle PSB'de de hem MMP-9'un hem IL-6'nın olası rolleri merak konusudur.

Post spinal başağrısı tek doz spinal anestezi ile yapılan sezaryen operasyonlarında ince çaplı iğneler kullanıldığında çok az bir sıklıkta gözlenmesine rağmen hemen tanı konup çok etkin tedavi edilmesi gereken bir komplikasyondur. Çünkü PSB şikayeti olan gebenin bebeğini emzirmekte zorlanması ve morbidite artışı obstetrik anestezi pratiğindeki önemli konulardan biridir. O nedenle eğer gebelik döneminde veya doğumun hemen öncesinde MMP-9 veya IL-6 gibi bir biyomarker ile PSB'yi öngörmek mümkün olabilir. Bu durumda da bu biyomarkerler yardımı ile anestezi seçiminin rasyonel yapılması sağlanabilir.

6. SONUÇ

Dura materde spinal iğneyle açılan deliğin büyüklüğü ve şekli yara iyileşmesinde önemli rolü gösterilmiş olan MMPs ile PSB arasında da düşündürmektedir. Bu nedenle PSB gözlenmiş gebelerde ölçülen MMPs seviyeleri ile dura materdeki deliğin onarılma hızı rolünün olup olmadığı elektif sezaryen operasyonu için farklı çapta spinal iğneler kullanılarak spinal anestezi uygulanmış gebelerde araştırılmıştır. Post spinal başağrısı insidansı ile serum MMP-9 arasında pozitif bir ilişki varken, ve serum IL-6 düzeyleri arasında bir ilişkiye rastlanmamıştır. Sonuç olarak PSB açısından özellikle risk grubu olan gebelerde serumda çalışılan MMP-9 seviyesi obstetrik anestezide sezaryenle doğum için sıklıkla tercih edilen spinal seçiminde yol gösterici olabilir.

KAYNAKLAR

1. Bucklin BA, Haw kins JL, Anderson JR, Ullrich FA. Obstetric anesthesia workforce survey: twenty-year update. Anesthesiology 2005;103: 645-653.
2. Gogarten W. Spinal anaesthesia for obstetrics. Best Pract Res Clin Anaesthesiol 2003; 17:377-392.
3. Reisner LS, Lin D. Anesthesia for Cesarean Section: Obstetric Anesthesia Principle and Practice. İkinci Baskı. Chestnut DH (ed) Mosby, St. Louis 1999, S. 465-492.
4. Morgan P. Spinal Anaesthesia in Obstetrics. Can J Anaesth 1995;42: 1145-63.
5. Shibli KU, Russell IF. A survey of anaesthetic techniques used for caesarean section in the UK in 1997. Int J Obstet Anesth 2000; 9: 160- 167.
6. Gori F, Pasqualucci A, Corradetti F, Milli M, Peduto VA. Maternal ve neonatal outcome after cesarean section: the impact of anesthesia. J Matern Fetal Neonatal Med 2007;20: 53-57.
7. 1st publication of Bier's theory by MacRobert, The cause of lumbar puncture headache. J Am Med Assoc 1918; 70:1350.
8. Kuczkowski KM. The management of accidental dural puncture in pregnant woman: what does an obstetrician need to know? Arch Gynecol Obstet 2007; 275: 125-131.
9. Turnbull DK, Shepherd DB. Post-dural puncture headache: pathogenesis, prevention and treatment. Br J Anaesth 2003; 91: 718- 729.

10. Gaiser R. Postdural puncture headache. Curr Opin Anaesthesiol 2006;19: 249-253.
11. Lyberker H, Moller JT, May O. Incidence and Prediction of Postdural Puncture Headache A Prospective Study of 1021 Spinal Anesthesias. Anesth Analg 1990; 70:389-394.
12. Baraz R, Collis RE. The management of accidental dural puncture during labour epidural analgesia: a survey of UK practice. Anaethesia 2005; 60 : 673-679.
13. Kuczkowski KM. Once a post-dural puncture headache patient always post-dural puncture headache patient. Acta Anaesthesiol Belg 2002; 54: 167-168.
14. Özyalçın SN. Spinal Anestezi/ Analjezi Uygulamaları : Rejyonal Anestezi. Birinci Baskı. Erdinç S (ed) Nobel Tıp Kitabevleri Ltd. Şti., İstanbul 2005, S. 159-184.
15. Santanen U, Rautoma P, Luurila H, Erkola O, Pere P. Comparison of 27 gauge (0.41 mm) *Whitacre and Quincke* spinal needles with respect to post-dural puncture headache and non-dural puncture headache. Acta Anaesthesiol Scand 2004;48: 474-479.
16. Vallejo MC, Mandell GL, Sabo DP, Ramanatkan S. Postdural puncture headache: a randomized comparison of five spinal needles in obstetric patients. Anesth Analg 2000;91 : 916- 920.
17. Marwan Rizk. Spontaneous Intracranial Hypotension Syndrome Treated with Fludrocortisone. Department of Anestesiology and Pain Management, American University of Beirut , A&A Case Reports. 2015;4;8-11.

18. Thoennissen J, Herkner H, Lang W, Domanovits H, Laggner AN, Müllner M. Does bed rest after cervical or lumbal puncture prevent headache ? A systematic review and meta-analysis. CMAJ 2001;165: 1311-1316.
19. Candido KD, Stevens RA. Post-dural puncture headache : pathophysiology, prevention and treatment. Best Pract Res Clin Anaesthesiol 2003;17: 451-469.
20. Sandesc D, Lupei MI, Sirbu C, Plavat C, Bedreag O, Vernic C. Conventional treatment or epidural blood patch for the treatment of different etiologies of dural puncture headache. Acta Anaesthesiol Belg 2005;56: 265-269.
21. Scavone BM, Wong Ca, Sullivan JT, Yaghmour E, Sherwani SS, McCarthy RJ. Efficacy of a prophylactic epidural blood patch in preventing post dural puncture headache in parturients after inadvertent dural puncture Anaesthesiology 2004;101: 1422-1427.
22. Knapinska A, Fields GB. Chemical biology for understanding matrix metalloproteinaz function. Chembiochem 2013; 2002- 2020.
23. Sachs Adam, Smiley Richard. Post-dural puncture headache: the worst common complication in obstetric anesthesia. Seminars in Perinatalogy 2014;38; 386-394.
24. Arevalo-Rodriguez I, Ciapponi A, Munoz L, Roque I Figuls M, Bonfill Cosp X. Posture and fluids for preventing post-dural puncture hedache. Cochrane Database Syst Rev. 2013; 7: CD009199.

25. Flood P, Li G. A terrible hedache in obstetric anesthesia. Anesthesiology. 2012; 116 : 324-333.

26. Zencirci B. Postdural puncture headache and pregabalin. J Pain Res. 2010; 3: 11-14.

27. Alam MR, Rahman MA, Ershad R. Role of very short-term intravenous hydrocortisone in reducing postdural puncture headache. J Anaesthesiol Clin Pharmacol. 2012; 28:190-193.

28. Noyan Ashraf MA, Sadeghi A, Azarbakht Z, Salehi S, Hamediseresht E. Evaluation of intravenous hydrocortisone in reducing headache after spinal anesthesia: a double blind controlled clinical study. Middle East J Anesthesiol. 2007; 19: 415- 422.

29. Zeidan A, Farhat O, Maaliki H, Baraka A. Does postdural puncture headache left untreated lead to subdural hematoma? Case report and review of the literature. Int J Obstet Anesth. 2006; 15: 50-58.

30. Griffiths AG, Beards SC, Jackson A, Horsman EL. Visualization of extradural blood patch for post lumbar puncture headache by magnetic resonance imaging . Br J Anaesth. 1993;70:223-225.

31. Beards SC, Jackson A, Griffiths AG, Horsman EL. Magnetic resonance imaging of extradural blood patches: appearances from 30 min to 18 h. Br J Anaesth. 1993; 71: 182-188.

32. Stein MH, Cohen S, Mohiuddin MA, Dombrovskiy V, Lowenwirt I. Prophylactic vs therapeutic blood patch for obstetric patients with accidental

dural puncture – a randomised controlled trial. Anaesthesia. 2014; 69:320-326.

33. Paech MJ, Doherty DA, Christmas T, Wong CA, Epidural Blood Patch Trial Group. The volume of blood for epidural blood patch in obstetrics: a randomized, blinded clinical trial. Anesth Analg. 2011; 113: 126-133.
34. Anna Knapinska and Gregg B. Fields. Chemical Biology for Understanding Matrix Metalloproteinase Function. ChemBioChem 2012; 13, 2002-2020.
35. Özlem Görüroğlu Öztürk. Matriks Metalloproteinaz Ensim Ailesi. Archives Medikal Review Journal. 2013; 22 : 209-220.
36. Muzahir H. Tayebjee and Gregory Y. H. Lip. Matrix Metalloproteinases and the Extracellular Matrix.
37. Heljasvaara R, Nyberg P, Luostarinen J, Parikka M, Heikkila P et al. Generation of biologically active endostatin fragments from human collagen XVIII by distinct matrix metalloproteases. Exp Cell Res. 2005;307:292–304.
38. Cornelius LA, Nehring LC, Harding E, Bolanowski M, Welgus HG et al. Matrix metalloproteinases generate angiostatin: effects on neovascularization. J Immunol. 1998;161:6845–6852.
39. Xiaomei Wei, Ohannes K Melemedjian, David Dong-Uk Ahn, Nicole Weinstein, Geregory Dussor. Dural fibroblasts play a potential role in headache pathophysiology. Pain. 2014; 155: 1238-1244
40. Fidan I, Yüksel S, Ymir T, Irkec C, Aksakal FN. The importance of cytokines, chemokines and nitric oxide in pathophysiology of migraine. J Neuroimmunol. 2006; 171: 184-188.

41. http://www.curveexpert.net

ÖZET

SPİNAL ANESTEZİ İLE SEZARYENLE DOĞUM YAPAN GEBELERDE DURA PONKSİYONU SONRASI GELİŞEN BAŞAĞRISINDA MATRİKS METALLOPROTEİNAZLAR (MMPs) VE İNTERLÖKİN 6 (IL6) SEVİYELERİNİN ROLÜ

Elektif sezaryen operasyonu için farklı çapta spinal iğneler kullanılarak spinal anestezi uygulanmış gebelerde PSB insidansı ile MMP-9 ve IL-6 düzeyleri arasında bir ilişki olup olmadığının araştırılması amaçlandı.

Etik kurul izni alındıktan sonra çalışma kapsamıdaki gebeler, farklı çapta spinal iğneler ile spinal anestezi yapılmak üzere rastgele 2 gruba ayrıldı. Her bir grubun ismi yazan etiketler zarflara konarak, operasyon sabahı bu zarfların bulunduğu dosyadan bir zarf çekilerek hangi tip spinal iğne kullanılacağına karar verildi.

Grup Quincke 25 G, n=87 (keskin uçlu spinal iğne 25 G)

Grup Quincke 27 G, n=82 (keskin uçlu spinal iğne 27 G)

Olgular oturur pozisyona alınıp asepsi sağlandıktan sonra, lidokain ile infiltrasyon anestezisi uygulandı. 25 G spinal iğne için 22G, 27 G spinal iğne için 25 G kılavuz iğne kullanılarak intratekal mesafe belirlenip serbest BOS (beyin omurilik sıvısı) akışı gözlenince, 1 ml BOS örneği -80° C'de saklanmak üzere alındı ve lokal anestezik ilaç intratekal uygulandı. Duyusal bloğun T4 dermatomuna ulaştığı olgularda cerrahi başlatıldı.

Postoperatif 2. günde, PSB saptanan hastaların ayırıcı tanı ve tedavisi düzenlenmesi için hastalar şiddetli, orta ve hafif başağrısı olmak üzere

sınıflandırıldı. Taburculuk sonrası 5. günde telefonla aranarak PSB sorgulandı ve şikayeti olanlar hastaneye çağırılarak tedavileri yapıldı.

Sonuç olarak tüm gebelerde rutin olmasa bile PSB açısından özellikle risk grubu olan gebelerde serumda çalışılan IL-6 ve MMP-9 seviyesinin obstetrik anestezide sezaryenle doğum için sıklıkla tercih edilen spinal anestezi seçiminde yol gösterici olacağını düşünüyoruz.

Anahtar Kelimeler: Spinal anestezi, Post Spinal Başağrısı, Matriks Metalloproteinaz 9 (MMP-9) ve Interlökin -6 (IL-6)

SUMMARY

ROLE OF MATRIX METALLOPROTEINASES AND INTERLEUKIN-6 LEVELS IN THE DEVELOPMENT OF POSTDURAL PUNCTURE HEADACHE IN PARTURIENTS UNDERGOING CESAREAN DELIVERY WITH SPINAL ANESTHESIA

We aimed to investigate whether there is an association between postdural puncture headache (PDPH) incidence with MMP-9 and IL-6 levels in pregnant woman undergoing elective cesarean section using different diameters of spinal needles.

After obtaining ethics committee approval, parturients were randomly assigned to 2 groups to perform spinal anesthesia with either 25 or 27 gauge (G) spinal needles. Each group's name were initially enclosed according to the types of spinal needle used for spinal anesthesia before onset of study to decide which needle to use.

25 G Quincke group, n = 87 (25 G spinal needle sharp)

27 G Quincke group, n = 82 (27 G spinal needle sharp)

After disinfection and local anesthetic infiltration, spinal block was performed using either 25 G or 27 G spinal needle in the sitting position. When free flow of CSF was observed, 1 ml of CSF was collected to be stored in -80ºC and then local anesthetic solution was administered intrathecally. After achieving sensory block at T4 dermatome, surgery was allowed.

At postoperative 2nd day, patients' PDPH were classified as moderate, mild and severe for differential diagnosis and treatment. Five hours after

discharge, patients were questioned for PDPH by calling to admission of patients with PDPH for treatment. Based on these results determination of IL6 and MMP-9 does not necessarily become a routine examination. However, preoperative serum IL-6 and MMP-9 levels might be helpful in the guidance of choice of spinal anesthesia for cesarean delivery in parturients particularly at high risk for PDPH.

Key Words: **Spinal anesthesia, PDPH, Matrix Metalloproteinase 9 (MMP-9) and Interleukin-6 (IL-6)**

EKLER

EK 1: Etik Kurul Onayı

GAZİ ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU
GİRİŞİMSEL OLMAYAN ARAŞTIRMALAR KARAR FORMU

ETİK KURUL BİLGİLERİ	**ETİK KURULUNUN ADI**	**Gazi Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu**
	AÇIK ADRES	**Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlık Binası 06500 Beşevler/Ankara**
	TELEFON	**0312 202 69 58**
	FAKS	**0312 202 46 73**
	E-POSTA	**tipetikkurul@gazi.edu.tr**

BAŞVURU BİLGİLERİ	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	**Spinal anestezi ile sezaryenle doğum yapan gebelerde dura ponksiyonu sonrası gelişen başağrısında matriks metalloproteinaz ve İnterlökin 6 seviyelerinin rolü**			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI ÜNVANI/ADI/SOYADI	**Prof.Dr.Berrin GÜNAYDIN**			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI /UZMANLIK ALANI/ BULUNDUĞU MERKEZ	Anesteziyoloji ve Reanimasyon AD. /G.Ü.T.F.			
	DESTEKLEYİCİ (Varsa)				
	ARAŞTIRMANIN TÜRÜ	Kan, idrar, doku, radyolojik görüntü gibi biyokimya,mikrobiyoloji, patoloji ve radyoloji kolleksiyon materyalleriyle veya rutin muayene tetkik tahlil ve tedavi işlemleri sırasında (önceden) elde edilmiş materyallerle yapılacak araştırmalar–Uzmanlık Tezi			
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☒	ULUSLARARASI ☐

	Belge Adı	Tarihi	Ver.No	Dili
DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	23.05.2014	0.1	Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	AYDINLATILMIŞ ONAM FORMU	23.05.2014	0.1	Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐

	Belge Adı		Açıklama
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☐	
	BİYOLOJİK MATERYAL TRANSFER FORMU	☐	
	DİĞER	☐	

KARAR BİLGİLERİ	**Karar No:** 286 **Toplantı tarihi: 26.05.2014**
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın gerekçe amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup, araştırma dosyasında belirtilen merkez/merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına, G.Ü. Klinik Araştırmalar Etik Kurulu üyelerinin oybirliği ile karar verilmiştir.

GAZİ ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik (13.04.2013), İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	**Prof.Dr.Canan ULUOĞLU**

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki		Katılım *		İmza
Prof.Dr.Canan ULUOĞLU BAŞKAN	Tıbbi Farmakoloji A.D	G.Ü.T.F	E☐	K☒	E☐	H☒	E☒	H☐	
Prof.Dr.Arzu BAKIRTAŞ BAŞKAN YARD:	Çocuk Sağlığı ve Hast.A.D	G.Ü.T.F	E☐	K☒	E☐	H☒	E☐	H☒	Katılmadı
Prof.Dr.Gonca AKBULUT RAPORTÖR	Fizyoloji A.D	G.Ü.T.F	E☐	K☒	E☐	H☒	E☒	H☐	
Prof.Dr.Bülent BOYACI ÜYE	Kardiyoloji A.D	G.Ü.T.F	E☒	K☐	E☐	H☒	E☒	H☐	

Prof.Dr.Sefer AYCAN ÜYE	Halk Sağlığı A.D	G.Ü.T.F	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof.Dr.Mehmet Akif ÖZTÜRK ÜYE	İç Hastalıkları A.D	G.Ü.T.F	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof.Dr.Elvan İŞERİ ÜYE	Çocuk Psikiyatrisi A.D	G.Ü.T.F	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof.Dr.Nesrin ÇOBANOĞLU ÜYE	Tıp Tarihi ve Etiği A.D	G.Ü.T.F	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof.Dr.Nilüfer TURAN DURAL ÜYE	Farmakoloji A.D	G.Ü.E.F	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐	H ☒	Katılmadı
Doç.Dr.Hakan KAYIR ÜYE	Tıbbi Farmakoloji A.D	G.A.T.A	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Doç.Dr.Mustafa ARSLAN ÜYE	Anesteziyoloji ve Reanimasyon A.D	G.Ü.T.F	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Doç.Dr.Murat AKIN ÜYE	Genel Cerrahi A.D	G.Ü.T.F	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Doç.Dr.Sercan AKSOY ÜYE	İç Hastalıkları AD.	H.Ü.T.F	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Av.Arzu BUZKIRAN KAYA ÜYE	Avukat	G.Ü.	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Emine ŞEKER ÜYE	Sivil Temsilci	-	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	

* :Araştırma ile İlişki
** :Toplantıda Bulunma

ÖZGEÇMİŞ

Adı: Mükerrem

Soyadı: Ötenkaya

Doğum Yeri ve Tarihi: Konya / 1985

Eğitimi:

2011- halen: Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon AD, Araştırma Görevlisi Dr.

2003-2010: Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi

1999-2003: Konya Meram Anadolu Lisesi

Yabancı Dili: İngilizce

Üye Olduğu Bilimsel Kuruluşlar: -

Bilimsel Etkinlikleri:

YAYINLAR

1. Demirel C.B , Haltaş H, Pampal H.K, Ünal Y , Işık B , Uysal M. Comparison of the effects of different percutaneous tracheotomy techniques on acute tracheal trauma. Turk J Med Sci; 2014; 44(1): 68-72

2. Dikmen B, Uysal M, Arslan M, Ünal Y, Kurtipek O. Yaşlı bir hastada sevofluran anestezisi sonrası karaciğer toksisitesi: olgu sunumu. Gazi Med J 2016; 27, 27-29.

KONGRE SUNUMLARI

1. Anestezi İndüksiyonu Sonrası Akut Atelektazi Olgu Sunumu

Y. Ünal , V. Şıvgın , **M. Uysal** , Z. Özköse

46. TARDK, 2012, Antalya'da poster olarak sunulmuştur.

2. Dev Serebral Anevrizma ve Subdural Hematom Nedeniyle Opere Olan Ve Önceden Renal Transpalntasyon Yapılmış Hastada Anestezi Deneyimimiz

   H.K. Pampal , **M. Uysal** , M. Kaymaz , Z. Özköse
   46. TARDK ,2012 , Antalya'da poster olarak sunulmuştur.
3. Ketiapin İntoksikasyonunda Erken Dönem Lipid Tedavisi

   L. Karabıyık, H. Yıldırım, **M.Uysal**, H. Çelebi
   19. Klinik Toksikoloji Derneği Kongresi, 2014, Muğla'da poster olarak sunulmuştur.
4. Sentetik Kannabinoid 'Bonzai' : Kronik İnhalasyonunda Gelişen Dozaşımı

   L.Karabıyık, **M.Uysal**, İ. Kara 19. Klinik Toksikoloji Derneği Kongresi, 2014, Muğla'da poster olarak sunulmuştur.
5. Perkütanöz Trakeostomi Tekniklerinin Akut Trakeal Travma Üzerine Etkilerinin Karşılaştırılması

   C.B. Demirel , H. Haltaş , H.K. Pampal , Y. Ünal , B. Işık , **M. Uysal** 46. TARDK, 2012, Antalya'da poster olarak sunulmuştur