

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

**İNGUİNAL HERNİ OPERASYONLARINDA SPİNAL
ANESTEZİ İÇİN KULLANILAN LEVOBUPİVAKAİNİN
İZOBARİK VE HİPERBARİK FORMLARININ
KARŞILAŞTIRILMASI**

**UZMANLIK TEZİ
DR.ZERRİN YILMAZ**

**TEZ DANIŞMANI
PROF. DR. MEHMET AKÇABAY**

ANKARA – 2007

İÇİNDEKİLER

Sayfa No:

İÇİNDEKİLER.....	ii
KISALTMALAR.....	iv
GİRİŞ.....	1
GENEL BİLGİLER	2
1. SPİNAL ANESTEZİ	2
1.1 . Spinal Anestezinin Tanımı ve Tarihçesi	2
1.2 . Spinal Anestezinin Endikasyonları	2
1.3 . Spinal Anestezinin Kontrendikasyonları.....	3
1.4 . Gününbirlik Cerrahi ve Spinal Anestezi.....	3
1.5 . Spinal Anestezinin Etki Yeri ve Mekanizması	4
1.6 . Spinal Anestezi Düzeyinin Belirlenmesi	5
1.7 . Spinal Anestezinin Düzeyini Etkileyen Faktörler	6
1.8 . Spinal Anestezi Uygulamasına Hazırlık	8
1.9 . Spinal Anestezide Kullanılan İğneler..	10
1.10. Spinal Anestezinin Komplikasyonları.....	10
2. LOKAL ANESTEZİKLER	15
2.1. Lokal Anesteziklerin Tanımı.....	15
2.2. Lokal Anesteziklerin Tarihçesi.....	15
2.3. Lokal Anesteziklerin Etki Mekanizmaları.....	16
2.4. Lokal Anesteziklerin Farmakolojisi.....	16
2.5. Lokal Anesteziklerin Sistemik Etkileri.....	22

2.6. Araştırmada Kullanılan Lokal Anestezik: Levobupivakain (CHIROCAINE®).....	26
--	----

GEREÇ VE YÖNTEM.....	31
BULGULAR.....	35
TARTIŞMA VE SONUÇ.....	49
ÖZET.....	62
SUMMARY	63
KAYNAKLAR	64

KISALTMALAR

ASA	: Amerikan Anesteziyologlar Derneđi
BOS	: Beyin Omurilik Sıvısı
BS	: Bromage Skalası
DAB	: Diastolik Arter Basıncı
dk	: Dakika
EKG	: Elektrokardiyografi
i.v.	: İntravenöz
KAH	: Kalp Atım Hızı
OAB	: Ortalama Arter Basıncı
PABA	: Para-aminobenzoik asit
SAB	: Sistolik Arter Basıncı
SF	: Serum Fizyolojik
SpO₂	: Periferik oksijen Satürasyonu
SSS	: Santral Sinir Sistemi
st	: Saat
TNS	: Transiyent (geçici) Nörolojik Semptom

GİRİŞ

İnguinal herni operasyonunda tercih edilen anestezi türleri lokal, reyonel ve genel anestezidir. Reyonel anestezi tekniklerinden olan spinal anestezi; uygulama kolaylığı ve güvenli bir anestezi tekniği olması nedeniyle sıklıkla tercih edilmektedir (40, 66).

Spinal anestezi; alt karın, inguinal, ürogenital, rektal bölge ve alt ekstremitte cerrahilerinde yaygın olarak kullanılır. Operasyon sürecinde hastanın bilincinin açık olması, spontan solunumun devam etmesi, öksürme ve yutkunma gibi reflekslerin korunması, operasyon sonrası bulantı ve kusma insidansının düşük olması, postoperatif analjezi sağlama, cerrahi strese yanıtı baskılaması, hızlı mobilizasyon ve erken beslenmeye olanak sağlama spinal anestezinin en önemli avantajlarıdır (17, 39, 43).

Spinal anestezide birçok lokal anestetik kullanılmakla beraber, etki süresi yönünden daha çok bupivakain tercih edilmektedir. Ancak son yıllarda bupivakainin saf S(-) enantiomeri olan levobupivakain, daha düşük kardiyovasküler ve santral sinir sistemi (SSS) toksisitesine sahip olması nedeniyle reyonel anestezide kullanımı tavsiye edilmektedir. Levobupivakainin spinal anestezide kullanımı ve farklı barisitelerinin karşılaştırılması ile ilgili olarak literatürde sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır (11, 14, 25, 30, 51).

Bu nedenle çalışmamızda; inguinal herni operasyonu geçirecek olan hastalara, eşit dozlarda ve volümde izobarik ve hiperbarik levobupivakain intratekal yolla verilerek, anestezi ve analjezi etkinliğinin, intraoperatif ve postoperatif komplikasyonların, hasta ve cerrah memnuniyetinin değerlendirilmesi amaçlandı.

GENEL BİLGİLER

1. SPİNAL ANESTEZİ

1.1. Spinal Anestezinin Tanımı ve Tarihçesi

Spinal anestezi, lokal anestezik maddenin subaraknoid aralığa enjeksiyonu ile burada bulunan spinal sinirlerde iletimin geçici olarak bloke edilmesidir (17, 39). İlk olarak 1885 yılında *Corning* yanlışlıkla intratekal kokain enjeksiyonu bildirmiştir. Ancak bu anestezinin spinal anestezi mi yoksa epidural anestezi mi olduğu açıklık kazanmamıştır (10, 17). 1898'de *August Bier* ilk kez 3 mL kokaini intratekal vererek ilk spinal anestezi uygulamasını gerçekleştirmiştir (17, 39). Çeşitli iğnelerin ve lokal anesteziklerin kullanılmasıyla 1940'lı yıllara kadar yaygın olarak uygulanmış ama bu dönemde bir çok nörolojik hasar bildirilmesiyle spinal anestezi güvenilirliğini kaybetmiştir.

Sonraki yıllarda yeni lokal anesteziklerin kullanıma girmesi, spinal anatomisinin daha iyi anlaşılması ve postoperatif analjezinin önem kazanmasıyla spinal anestezi uygulamaları yeniden yaygınlık kazanmıştır (10, 39). Spinal anestezinin özellikle alt abdomen, perine ve alt ekstremiteleri içeren operasyonlarda genel anestezi uygulamalarına göre üstün olduğu durumlar mevcuttur (48).

1.2. Spinal Anestezinin Endikasyonları

Spinal anestezi; alt ekstremiteler, perine ve alt karında cerrahi veya başka nedenlere bağlı ağrının giderilmesinde, obstetrik anestezide kullanılabilir (29, 72).

Spinal anestezi mükemmel kas gevşekliği sağladığı için karın cerrahisinde, obstetrik anestezide, ağrısız doğumda ve sezaryenlerde kullanılabilir. Spinal anestezi uygulaması

epidural anesteziye göre hem daha kolaydır hem de kullanılan lokal anestezi miktarı daha düşüktür. Kronik böbrek ve/veya karaciğer yetmezliği olan hastalarda da spinal anestezi iyi tolere edilir. Ancak etki başlangıcı daha hızlı, anestezinin segmental dağılımı her zamanki doz-hacim kullanıldığında iki-üç segment daha fazla ve anestezinin süresi daha kısa olabilir (17). Kalça ve alt ekstremitte cerrahisinde kan kaybı, derin ven trombozu, akciğer embolisi ve yaşlı hastalarda postoperatif konfüzyon ve deliryum daha az olur (59).

Pediyatrik cerrahide inguinal, ürolojik ve alt ekstremitte operasyonlarında kullanılabilir.

1.3. Spinal Anestezinin Kontrendikasyonları

A- Mutlak Kontrendikasyonlar

Hastanın istememesi, koagülopati ya da diğer kanama bozuklukları, enjeksiyon bölgesinde enfeksiyon, ciddi hipovolemi, artmış kafa içi basıncı, antikoagülan kullanımı, sistemik enfeksiyonlar (sepsis, bakteriyemi), spinal kord hastalıkları, ciddi koroner arter hastalığı, ciddi stenotik kapak hastalıkları ile beraber kalp yetmezliği

B- Rölatif Kontrendikasyonlar

Ciddi vertebral kolon deformiteleri, periferik nöropatiler, geçirilmiş spinal cerrahi, preoperatif aspirin ve heparin kullanımı, idiopatik hipertrofik subaortik stenoz ve aort stenozu gibi kapak hastalıkları, psikoz veya demans, uzun süreli cerrahi girişim, cerrahi ekibin uyanık hasta ile çalışmak istememesi (17, 39, 43).

1.4. Günübirlilik Cerrahi ve Spinal Anestezi

Post spinal baş ağrısı görülme sıklığının, ince spinal iğnelerin kullanımıyla azalması, spinal anestezinin günübirlilik girişimlerde kullanımını arttırmıştır (59). Spinal anestezi

uygulandığında cerrahi anestezinin yeterli olması yanında, erken ambulasyon da istenir. Burada belirleyici etken lokal anestezi ilacının dozudur. Doz azaldıkça motor blok azalır (28).

1.5. Spinal Anestezinin Etki Yeri ve Mekanizması

Beyin omurilik sıvısı (BOS) içine verilen lokal anestezi ilaç spinal kord, periferik sinir köklerini ve dorsal kök ganglionlarını etkiler. Spinal kanal içinde spinal kord ve zarları, yağ dokusu ve venöz pleksus bulunmaktadır. Spinal zarlar; pia mater, araknoid mater ve dura mater olmak üzere üç katmandır. Pia mater spinal korda sıkıca yapışmışken, araknoid mater daha kalın ve daha yoğun olan dura matere sıkıca tutunmuştur. BOS pia ve araknoid mater arasındaki subaraknoid boşlukta bulunur. Spinal subaraknoid aralık yukarıda kranial ve ventriküler kavitelerle devam eder, aşağıda S₂ vertebra hizasında sonlanır. Böylece teorik olarak L₂-S₂ arasında herhangi bir noktadan, spinal korda zarar vermeden subaraknoid enjeksiyon yapılabilir (14, 39, 43, 48, 58).

Lokal anestezikler, sodyum kanal blokajı, kalsiyum kanal blokajı, P madde salıverilmesi ve GABA geri alınımını engelleyerek etki ederler. Spinal anestezi oluşturmak için BOS içine enjekte edilen lokal anestezi ilaç, sinir dokusu tarafından alınarak ve damar içine absorbe olarak ortamdaki uzaklaştırılır. BOS içine verilen ilacın bir kısmı da yoğunluk farkı ile duradan difüze olarak epidural aralığa geçer ve orada da geçerli olan mekanizmalarla uzaklaştırılır. BOS içindeki lokal anestezi yoğunluğu, enjeksiyon yerinden uzaklaştıkça azaldığı ve değişik tiplerde sinir lifleri bulunduğu için, diferansiye blok gelişen alanlar görülür (39, 43, 48). Spinal anestezinin temel amacı; duyu ve motor blok olup, birlikte gelişen simpatik blokaj genellikle bir yan etki olarak görülür (22, 39, 43).

1.6.Spinal Anestezi Düzeyinin Belirlenmesi

Spinal anestezi ile oluşan duyuşsal blok ‘pinprick’ testi ile belirlenirken, sempatik blokaj için cilt ısı ölçümü kullanılır. Pratikte cilt ısını ölçmek için soğuk bir cisimle dermatomlara dokunulur ve hastanın ısı algılamasındaki farklar hastaya sorulur (43).

Duyusal ve sempatik blokların değerlendirilmesinde dermatomların innerve ettiği vücut bölgelerinin bilinmesi gerekir (39).

Bunlar:

T 1-2 dermatomu	Kol ve ön kolun iç yüzü
T 3 dermatomu	Aksillanın apeksi
T 4 dermatomu	Meme başları hizası
T 6-7 dermatomu	Ksifoid hizası
T 10 dermatomu	Göbek hizası
L 1 dermatomu	İnguinal bölge
S 1-4 dermatomu	Perineal bölge

Spinal anestezi; duyuşsal ve sempatik bloğun yanında, derin bir motor blok oluşumuna da neden olur. Motor blok derecesi de Bromage skalası (BS) ile değerlendirilir (39, 43).

Bromage Skalası

0 = Hiç paralizi yok, hasta ayağını ve dizini tam olarak fleksiyona getirebilir.

1 = Sadece dizini ve ayaklarını hareket ettirebilir, bacağı düz olarak kaldıramaz.

2 = Dizini bükemez, sadece ayağını oynatabilir.

3 = Tam paralizi vardır. Ayak eklemi ve başparmağını oynatamaz.

1.7. Spinal anestezi Düzeyini Etkileyen Faktörler

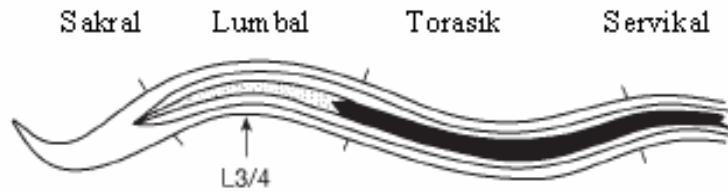
A- Majör Faktörler

a- Anestezik Maddenin Barisitesi

Barisite, bir solüsyonun özgül ağırlığının BOS'un özgül ağırlığına oranıdır. BOS'un dansitesi 37°C'de 1.003-1.008'dir. Lokal anesteziklerin barisitesi 0.9990 altında ise hipobarik, 1.0015 üzerinde ise hiperbarik, bunların arasında bir değerde ise izobarik olarak tanımlanır (28, 39, 71).

Hiperbarik solüsyonlar

Lokal anesteziğin özgül ağırlığı BOS'unkinden fazladır. Hiperbarik solüsyonun dağılımı hastanın pozisyonu ile ilişkilidir. Enjeksiyondan sonra hastaya pozisyon verilerek istenilen anestezi düzeyi sağlanabilir. Hiperbarik bir solüsyon verilmesinden sonra hasta sırt üstü veya düz yatırıldığında, ilaç enjeksiyon yerine göre vertebranın kavsini izler (şekil 1).



Şekil 1. Yatar pozisyonda vertebranın anatomik eğriliklerinin yandan görünümü (32).

Normal spinal anestezide torakolombal kurvaturun tepesi T₄ hizasındadır. Buna göre, hiperbarik bir solüsyon L₃ altındaki bir enjeksiyonla aşağı ilerler ve lumbosakral konkavitede birikirken, daha yukarı bir seviyeden enjeksiyonla da yukarı ilerler ve en çukur yer olan T₄

hizasında birikir. Baş yukarı pozisyonda hiperbarik solüsyon kaudale yönelirken, baş aşağı pozisyonda sefalik yöne ilerler. Hiperbarik solüsyonlar hazır olabileceği gibi kullanılan lokal anestezik içine glukoz katılarak da elde edilebilir (17, 39, 43). Glukoz içeren lokal anesteziklerin intratekal kullanılması anestezi süresini kısaltır. Bunun nedeni olarak, hiperbarik solüsyonun intratekal bölgedeki sınırlı difüzyonu sorumlu tutulmuştur (39, 49).

Hipobarik solüsyonlar

Lokal anesteziğin özgül ağırlığı BOS'unkinden azdır. Hastaya pozisyon verilerek lokal anesteziğin dağılımı değiştirilebilir. Baş yukarı pozisyonla lokal anestezik sefalik yöne, baş aşağı pozisyonla da kaudal yöne ilerler. Bu solüsyonlar genelde yüzüstü ve jack-knife pozisyonda yapılan perineal ve rektal cerrahiler için kullanılır. İntraabdominal operasyonlar için uygun değildir çünkü ajanın subaraknoid aralıkta kolayca yayılması aşırı sempatik blokajla hipovolemik hastalarda hipotansiyona yol açar. Hipobar solüsyonlar, lokal anestezik içine steril distile su katılarak elde edilebilir (17, 39, 43).

İzobarik solüsyonlar

Lokal anesteziğin özgül ağırlığı BOS'unbine eşittir. Dağılımı pozisyonla değişmez, solüsyonun ısısı, volümü ve total doz ile değişebilir. Bu solüsyonlar enjekte edildiği seviyede kalma eğilimindedir. Alçak spinal anestezi için uygundur. Bunun için L₂₋₃ düzeyinde izobarik bir solüsyon enjekte edilir. Alt torasik, lumbal ve sakral segmentleri tutar. Kan basıncına belirgin etkisi yoktur (17, 39, 43).

b- Hastanın Pozisyonu

Kullanılan lokal anesteziğin barisitesine göre hastaya çeşitli pozisyonlar verilerek istenilen spinal anestezi düzeyi elde edilebilir. Örnek olarak; oturur pozisyonda, L₄₋₅

aralığından hiperbarik lokal anestezi solüsyon uygulamasıyla alt lumbal ve sakral segmentlerin bloğu gelişir. Saddle (eyer) blok adı verilen bu durumda kan basıncı çok az etkilenir. Yine L₂₋₃ veya L₃₋₄ aralığından hiperbarik lokal anestezi solüsyonu enjeksiyonundan hemen sonra hasta sırtüstü yatırıldığında solüsyon yukarı doğru yayılır ve T₄ hizasında birikir (17, 31, 39).

c- İlacın Dozu ve Hacmi

İlacın dozu arttıkça, anestezi seviyesinin yüksekliği, süresi ve yoğunluğu artar. İlacın dozu sabit tutulup, hacmi artırıldığında anestezi yayılımı artar (17, 39, 43).

d- Enjeksiyonun yeri

Tüm diğer değişkenler sabit olduğunda, enjeksiyonun daha yukarı aralıklardan yapılması, blok seviyesinin de daha yukarı çıkmasına neden olur (17, 43).

B- Minör Faktörler

Yaş, boy, ağırlık, cinsiyet, lokal anesteziğe eklenen ilaçlar, intra-abdominal basınç, spinal kanalın anatomik yapısı, karın içi basınç değişiklikleri, gebelik, enjeksiyon tekniği (barbotaj yapılıp yapılmadığı), BOS'un özellikleri, lokal anesteziğin ısısı, iğnenin yönü, lokal anesteziğin vazokonstriktör içermesi (32).

1.8. Spinal Anestezi Uygulamasına Hazırlık

- Yapılacak işlem hastaya açıklanır, gerekliyse premedikasyon uygulanır.
- Damar yolu açılarak sıvı verilir.

- Kan basıncı, kalp atım sayısı ve periferik oksijen satürasyonu monitörize edilir.
- Herhangi bir yan etki ve komplikasyon oluşma olasılığına karşı atropin, vazopressör ajan (efedrin) ve genel anestezi hazırlığı tam olmalıdır.
- Hastaya pozisyon verilir. Bu oturur veya yan pozisyon olabilir. Yan pozisyon hasta için daha rahattır. Hasta sağ veya sol yanına yatar, dizlerini karnına doğru çekerken, küçük bir yastıkla desteklenen başını çenesi göğsüne degecek şekilde fleksiyona getirir. Bu sırada vertebral kolon masaya paralel ve hasta masanın kenarında olmalıdır. Bir yardımcının, pozisyon verilmesi ve hasta hareketinin önlenmesi için yardımcı olması gerekir. Bu şekilde spinöz çıkıntıların arası mümkün olduğunca genişletilmiş olur. Oturur pozisyon, işaret noktalarının belirlenmesi daha kolay olduğundan uygulayıcı için daha rahat bir pozisyonudur ancak postural hipotansiyon yönünden dikkatli olunmalıdır. Yüzüstü pozisyonda spinal anestezi uygularken, operasyon masası hastanın iliak kristaları üzerinden fleksiyona getirilerek hastaya daha rahat bir pozisyon verilebilir.
- Enjeksiyonun yapılacağı aralık belirlenir.
- Asepsi ve antisepsi kurallarına uyularak enjeksiyon bölgesi temizlenir.
- Cilt ve cilt altına ince ve sivri uçlu bir iğne ile lokal anestezik infiltrasyonu yapılır.
- Genellikle 22-25 gauge 8-10 cm boyunda iğneler kullanılarak median ya da paramedian subaraknoid ponksiyon yapılır.
- BOS geldiği görüldükten sonra sıvı berrak ve renksiz ise lokal anestezik enjekte edilir. BOS berrak değilse örnek alınır, işlem yapılmaz. Kanlı ise biraz beklenir, bir süre sonra berrak BOS gelebilir. Kanlı gelmeye devam ederse iğne çıkarılır, işlem tekrarlanır.
- İşlem veya enjeksiyon sırasında parestezi gelişirse iğne geri çekilir ve tekrar yerleştirilir.

- Enjeksiyondan sonra hasta sırtüstü yatar duruma getirilir. Gerekirse masaya pozisyon verilir. Lokal anestezi ilacın fiksasyonu 30-45 dakika aldığından, hastayı belli bir pozisyonda sabit tutmak pratik değildir (22, 39).

1.9. Spinal Anestezide Kullanılan İğneler

Spinal iğneler değişik çaplarda olup uçlarının şekillerine göre adlandırılmaktadırlar. Spinal iğnelerin yüzeyi düzgün yapılmıştır. Ayrıca, epitelyal hücrelerin subaraknoid boşluğa itilmesini önleyen, iğnenin lümenini tamamen tıkayan ve iğneye sıkıca oturan stileleri vardır. Genel olarak keskin ve küt uçlu olarak sınıflandırılabilirler. *Quincke* iğne keskin uçlu ve uç noktasından enjeksiyon yapılan modeldir. *Whitacre* ve diğer kalem uçlu iğnelerin uçları yuvarlaktır ve yandan enjeksiyon yapılır. *Sprotte* da uzun açıklığı olan ve yandan enjeksiyon yapılan bir iğnedir. Dura liflerini ayırarak ilerleyen iğneler (*Greene*, *Whitacre* ve *Sprotte*), durada daha az hasar oluştururlar. Bunun sonucu olarak da postspinal baş ağrısı görülme sıklığını azaltırlar. Genel olarak, iğnenin kalınlığı azaldıkça postspinal baş ağrısı insidansı azalır (10, 17, 43, 58).

1.10. Spinal Anestezinin Komplikasyonları

Sempatik denervasyon ve hipotansiyon

Spinal anestezinin en sık görülen yan etkisidir (%10-40). Sempatik blokaj sonucu venöz göllenme nedeniyle olur. Pregangliyoner sempatik lifler T₁-L₂ segmentlerinden kaynaklandığı için, L₂ altındaki bloğun kardiyovasküler etkisi minimal iken, blok yükseldikçe sempatik bloğun derecesi artar. Blok T₁₋₃'e yükseldiğinde tam sempatik denervasyon gelişir. Bu durumda kardiyookselatör lifler de etkilenir. Kan basıncının kontrol değerinin %25'i kadar

düşmesi halinde tedavi edilmesi gerekir. Hastaya i.v. dengeli sıvılar verilir ve gerekiyorsa vazopressör ajanlar da kullanılabilir (39, 43, 48, 62).

Bradikardi

Pregangliyoner kardioakselatör liflerin blokajı ve sağ kalpteki gerilme reseptörleri aracılığı ile gelişir. Blok seviyesi yükseldikçe etkilenme riski de artar. Tedavide atropin kullanılır (10, 39, 43, 62).

Kardiyak arrest

Spinal anestezi ile kardiyak arrest görülme sıklığı geniş spinal anestezi serilerinde 4/100.000 ile 1/10.000 arasında değişmektedir. Bu olgularda, sedatize hasta ile sözel iletişimin kesilmesi ve adrenalın verilmesinde gecikme önemli nedenler olarak görülmüştür. Profilaktik sıvı yüklenmesi ve bradikardinin erken tedavisi önemlidir (10, 39, 43, 62).

Bel ağrısı

Bel ağrısı; iğnenin cilt-cilt altı dokusu, kas ve ligamentlerden geçmesi nedeniyle olabileceği gibi, sırt kısmındaki kasların gevşemesi ve belin desteksiz kalmasından da kaynaklanabilir. Ayrıca sadece genel anestezi alan hastaların %25-30'unda da bel ağrısı görülmektedir (10, 39, 43).

Baş ağrısı

Duradaki defektin devamına bağlıdır. Ağrı tipik olarak bilateral, frontal veya retroorbital olup, oksipital bölgeden enseye yayılan tipte de olabilir. Ağrının en önemli özelliği; ayakta

durma veya oturma ile şiddetlenip, yatmakla azalmasıdır. Beraberinde bulantı, kusma ve fotofobi olabilir. Hastaların çoğunda baş ağrısı işlemi izleyen 12-72 saat içinde ortaya çıkar. Baş ağrısının nedeni olarak; duradaki delikten BOS kaçağı olması, böylece BOS basıncının düşmesi, özellikle meningeal yapıların gerilmesiyle de ağrının ortaya çıktığı görüşü kabul edilmektedir. Kaçak miktarı 20 mL'yi geçtiğinde ağrı ortaya çıkmaktadır. Baş ağrısı görülme sıklığı; gençlerde, kadınlarda, kalın ve keskin uçlu iğne kullanımında, iğnenin ucunun dura liflerini dik olarak kestiği durumlarda ve hamilelerde daha sıktır (10, 39, 43, 48).

Hastalara herhangi bir tedavi uygulanmadığında baş ağrısı spontan olarak 1-6 hafta sonra düzelebilir ancak bu durum günlük yaşamı olumsuz yönde etkiler. Bu nedenle hastalar tedavi edilmelidir. Konservatif olarak yatak istirahati, bol hidrasyon, karın bandajı ve konstipasyonun önlenmesi ağrının şiddetini azaltabilir. Oral analjezik olarak asetaminofenler ve steroid olmayan anti-inflamatuar ilaçlar kullanılabilir. Oral veya i.v. kafein de verilebilir. Kafein hem BOS yapımını uyararak hem de kafa içi damarların vazokonstriksiyonunu sağlayarak etkisini gösterir. Tedavide esas olarak epidural kan yaması (blood patch) kullanılır. Epidural aralığa, steril şartlarda alınan hastanın kendi kanından, 5-15 mL enjekte edilir. Böylece hem kan hacmi ile spinal BOS üzerine tamponat etkisi yaparak hem de gelişen pıhtı ile duradaki deliği kapatarak BOS kaçağını önler (10, 39, 43, 48).

Nörolojik hasarlar

Son derece nadir görülürler. Spinal anestezi sonrası meydana gelen sekellerin spinal anesteziye bağlanabilmesi için önceden hastanın nörolojik muayenesinin yapılmış olması gerekir.

-Geçici nörolojik semptomlar

Transient neurologic symptoms (TNS) olarak da bilinen bu semptomlar spinal bloğun çözülmesinden sonra oluşan ve birkaç günde spontan olarak kaybolan, duyuşal ve motor defisit olmadan bacaklara yayılan bel ağrısı ile karakterizedir. Bu sendromun görülme sıklığı; günübirlik cerrahide, litotomi pozisyonunda yapılan ameliyatlarda, lidokain kullanılan hastalarda yüksektir. Nedeni tam olarak bilinmemektedir (14, 39, 43, 48).

-Ciddi ve kalıcı nörolojik hasar

Son derece nadir olup iskemi, direkt travma veya kimyasal maddelerden kaynaklanabilir. Bazen enjeksiyon sırasında bir sinir kökü veya spinal kordun kendisi travmatize olabilir. Bu durumda hastada parestezi olur. İşlem sırasında parestezi olursa iğne geri çekilmelidir (39).

-Kauda ekuina sendromu

Sinir köklerinin hasarı sonucu belde ve alt ekstremitelerde ağrı, dermatomal dağılım göstermeyen uyuşukluk, mesane-barsak disfonksiyonu ve cinsel fonksiyon bozukluğu gelişir. Bu hastalar dikkatli nörolojik muayene ve ilgili bölgenin manyetik rezonans görüntülemesi ile değerlendirilir. Hasarın araknoidite ilerlememesi için kortikosteroidler ve anti-enflamatuar ilaçlar verilir (39, 43).

Menenjit ve araknoidit

Subaraknoid boşluğun enfeksiyonu kullanılan araç ve gereçlerin, enjekte edilen solüsyonların kontaminasyonu ile ya da organizmaların ciltten subaraknoid boşluğa taşınması ile oluşabilir. Araknoidit enfeksiyöz veya non-enfeksiyöz olabilir. Epidural apse, travmatik işlemler, lokal anestezikler, deterjanlar, antiseptikler, kontrast maddeler, propilen glikol gibi

maddelerden kaynaklanabilir. Klinik olarak ağrı, nörolojik semptomlar ve radyolojik olarak da sinir köklerinin yumaklaşması görülür (39, 43).

Spinal ve epidural hematoma

Epidural venlerin iğne ya da kateterle zedelenmesi sonucu çoğunlukla benign ve kendini sınırlayan kanamalar olur. Klinik olarak önemli spinal hematoma özellikle kanama ve pıhtılaşma bozuklukları olan hastalarda görülür. Semptomlar; bel ve bacak ağrısı, uyuşukluk, motor güçsüzlük ve/veya sfinkter fonksiyon bozukluğudur. Hastaların büyük bir kısmında 8-12 saat içinde cerrahi dekompresyon ile nörolojik iyileşme sağlanır (43).

Solunumsal etkiler

Yüksek veya total spinal anestezide karın ve göğüs duvarı kaslarının paralizi ve solunum merkezlerinin kanlanması bozulması sonucu ortaya çıkabilir. Bu durumda hastaya oksijen desteği verilmeli, gerekirse hasta entübe edilip mekanik ventilasyona geçilmelidir (39, 43).

Bulantı ve kusma

Serebral hipoksi, hipotansiyon, cerrahi sırasında organ çekilmesi ve hipertansiyona bağlı olarak gelişebilir. Nedeni saptanmalı ve tedavi buna göre planlanmalıdır (22, 39).

İdrar retansiyonu

Spinal anestezide S₂₋₄ sinir köklerinin bloke edilmesi ile mesane tonusu azalır ve refleksler baskılanır. Spinal bloğun çözülmesiyle de normale döner. Böylece kalıcı bir hasar

olmadan, diğ er nedenlere bağlı olarak idrar retansiyonu gelişebilir; bunlar arasında bol sıvı verilmesi, ağrının miksiyonu g  le tirmesi, opioidlerin kullanılması sayılabilir. İdrar retansiyonu gelişmesi halinde mesane kateterizasyonu yapılmalıdır (39, 43).

Enfeksiyon

Modern sterilizasyon yöntemleri ve tek kullanımlık malzemelerin kullanılması, asepsi-antisepsi koşullarına uygun işlem yapılması ile enfeksiyon görülmesi son derece nadirdir (39).

2. LOKAL ANESTEZİKLER

2.1. Lokal Anesteziklerin Tanımı

Uygun konsantrasyonlarda verildiklerinde vücuttaki tüm sinir liflerinde, nöronlarda ve diğ er uyarılabilir dokularda elektrofizyolojik aktivite değişikliğine yol açarak geçici duyu, motor ve otonomik fonksiyon kaybı meydana getiren maddelerdir. Ayrıca kinidin benzeri antiaritmikler, antihistaminikler ve β -blokerlerin de lokal anestezik etkisi vardır (16, 37, 38).

2.2. Lokal Anesteziklerin Tarihçesi

Yüzyıllar boyu Peru ve Bolivya yerlileri *Erythroxylon Coca* yapraklarını çiğneyerek, yorgunluklarını gidermeye ve i tahlarını kesmeye  alı mı lardır. Bu etkileri oluşturan ana alkaloid yapraktaki kokaindir. Ağız mukozasında oluşan uyu ma da bir yan etki olarak kabul edilmiştir. Bitki Avrupa'da da dikkat çekmiş ve 1860 yılında *Neimann* kokain alkaloidini izole etmiştir. *Karl K ller* 1884 yılında, kokaini göz damlası olarak kullanmış ve böylece lokal anestezi oluşturmuştur. Bu gelişmeden sonra lokal anesteziklerle ilgili bir çok makale yayınlanmıştır. İlk kez 1901 yılında *Harvey Cushing* tarafından bölgesel anestezi terimi

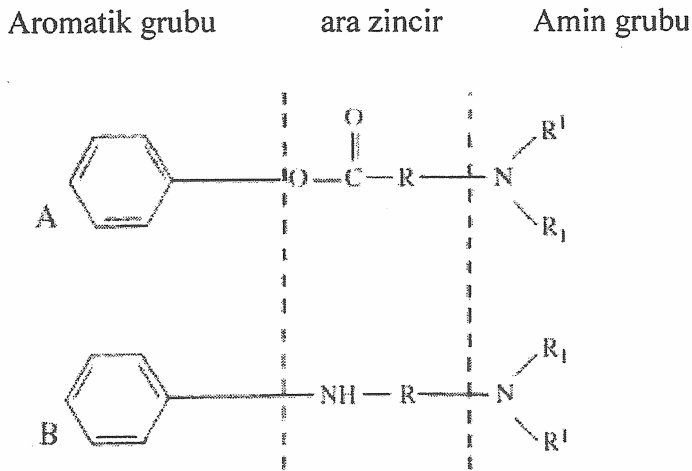
kullanılmıştır. Kokainin bağımlılık yapıcı ve toksik etkilerinin fark edilmesiyle farklı lokal anesteziik ilaçlar sentezlenmiştir. Prokain, 1905 yılında *Einhorn* tarafından, benzoik asit ve dietil amino etanolden sentezlenen ve yaygın olarak kullanılan ilk sentetik lokal anesteziiktir. Çinkokain 1920’de ve bupivakain 1960’da kullanılmaya başlanmıştır. Bupivakain uzun yıllardır klinik kullanımda sıklıkla tercih edilmekle birlikte, kardiyotoksik etkilerinin olması, yeni ilaç arayışlarına yol açmıştır. Bu nedenle, bupivakainin daha güvenilir olan S(-) izomeri levobupivakain yakın zamanda kullanıma girmiştir (16, 38, 50, 56).

2.3. Lokal Anesteziiklerin Etki Mekanizması

Lokal anesteziikler, hücre membranında bulunan sodyum kanallarının açılmasını engelleyerek, hücre içine hızlı sodyum akımını konsantrasyona bağılı bir şekilde azaltırlar. Bunun sonucu olarak sinir liflerinde diğey uyarılabilir hücrelerde aksiyon potansiyelinin yükseliş hızı yani depolarizasyon hızı yavaşlar, aksiyon potansiyelinin amplitüdü azalır veya tamamen ortadan kalkar, refrakter periyod uzar, uyarı iletim hızı düşer ve iletim bloke olur. Tüm bu etkilerin, lokal anesteziik ilacın hücre membranındaki sodyum kanalları içindeki özel bir reseptöre bağlanması ile oluştuğı düşünölmektedir (16, 37, 38).

2.4. Lokal Anesteziiklerin Farmakolojisi

Lokal anesteziikler, ester ya da amid bağıyla birbirinden ayrılan bir lipofilik grup ve hidrofilik grup içeren moleküllerdir (Şekil 2). Genellikle lipofilik grup bir benzen halkası, hidrofilik grup ise tersiyer amin içerir. Lokal anesteziikler, tersiyer amin grubunda fizyolojik pH’ta pozitif yük taşıyan zayıf baz özelliğindedirler (57).



Şekil 2. Lokal anesteziklerin kimyasal yapısı
A. Ester B. Amid

I- Amid Grubu Lokal Anestezikler

Artikain, bupivakain, dibukain, etidokain, levobupivakain, lidokain, mepivakain, prilokain ve ropivakaindir.

II- Ester grubu lokal anestezikler

Kokain, klorprokain, tetrakain ve prokaindir.

Ester ve amid grubu lokal anestezikler arasında kimyasal stabilite, metabolizma ve alerji oluşturma bakımından farklılıklar vardır. Ester bağı esterazlarla hidrolize uğrar. Metabolizma sonucu ortaya çıkan paraaminobenzoik asit (PABA) nadir de olsa alerjik reaksiyonlara neden olabilir. Amid grubundaki amid bağı ise karaciğerde mikrozomal enzimler tarafından parçalanır. Amid grubu ilaçlar, ester grubundaki ilaçlara göre daha stabildir. Ayrıca bu grupta alerjik reaksiyonlar daha nadir görülür (38, 57).

A- Lokal Anesteziklerin Farmakokinetiği

Absorbsiyon

Sağlam ciltten absorbe olmazlar. Lokal anestezikler mukoz membranlarda topikal olarak veya çeşitli dokulara enjekte edilerek kullanılabilir. Bir çok mukoz membran lokal anestezik geçişine karşı zayıf bariyer oluşturur, bu durum hızlı etki başlangıcına yol açar. Bununla beraber, sağlam ciltten emilebilmeleri için lokal anestezinin içerdiği su konsantrasyonunun yüksek olması ve analjezi sağlaması için de lipid çözünürlüğü yüksek olan bir baz içermesi gereklidir (57).

Uygulanan lokal anestezinin sistemik absorpsiyonu kan akımına bağlıdır. Absorpsiyonu etkileyen faktörler:

- Enjeksiyon yeri

Bir lokal anestezinin uygulandığı bölgenin kanlanması ne kadar fazla ise emilim de o kadar fazladır. Buna göre emilim en hızlıdan yavaş doğru şöyle sıralanır; intravenöz, trakeal, interkostal, kaudal, paraservikal, epidural, brakial pleksus, intratekal, siyatik, subkutanöz.

- Vazokonstriktör eklenmesi

Epinefrin ya da daha az sıklıkla fenilefrin, norepinefrin eklenmesi uygulama bölgesinde vazokonstriksiyona yol açarak absorpsiyonu azaltır. Böylece nöronal alım artar, etki süresi uzar ve toksik yan etkiler sınırlanır.

- Lokal anestezik ilacın tipi

Yüksek doku bağlanma özelliği olan lokal anestezikler daha yavaş absorbe olurlar. Ayrıca kokain hariç tüm lokal anesteziklerin intrensek vazodilatatör etkileri vardır ve bunun derecesi absorpsiyon hızını etkiler. Lipofilik özelliği olan ajanlar enjeksiyon yerindeki dokulara daha fazla bağlanarak daha az sistemik emilime neden olurlar. pKa, bir maddenin

katyon (iyonize) ve serbest (non-iyonize) baz miktarının eşit olduğu pH değeridir. İlacın pKa'sı fizyolojik pH'a ne kadar yakınsa, o kadar çok dissosiyeye olur ve etki başlangıcı hızlanır.

- Lokal anestezi doz

Uygulanan lokal anestezi doz ve pik kan anestezi düzeyi doğru orantılıdır (9, 16, 37, 38, 57).

Dağılım

Lokal anesteziklerin büyük bir kısmı plazmada proteinlere bağlanarak, bir kısmı da eritrositlere girerek dokulara dağılır ve orada tutulur. Plazma proteinleri ile eritrositlere bağlanma arasında ters bir ilişki vardır. Amid yapılı lokal anestezikler plazmada proteinlere daha fazla bağlanırlar. Bağlanma albümin ve α_1 -asit glikoproteine olur. Romatoid artrit, yanık, miyokard enfarktüsü, kanser, travma, renal transplantasyon, enflamatuvar hastalıklar ve üremi gibi durumlarda proteinlerin düzeyi artarken, yenidoğanda erişkine göre daha düşüktür. Bu değişiklikler, ilacın karaciğerde tutulmasını ve inaktive edilmesini etkiler. Lokal anestezikler akciğer dokusu tarafından hızlıca tutulur, bu da pulmoner dolaşımdan geçen ilacın kandaki konsantrasyonunun belirgin olarak düşmesine neden olur. Akciğerin tuttuğu ilaç miktarı lokal anesteziğin tipine göre değişir (9, 38, 57).

Lokal anestezikler kan-beyin bariyeri ve plasentayı kolayca geçer. Mideden absorbe olmazlar. Lokal anesteziklerin dağılımını etkileyen faktörler;

- Doku perfüzyonu: Damardan zengin dokular, ilacın plazmadan hızla alındığı ilk fazdan sorumludurlar. Daha yavaş olan fazda ise ilaç, perfüzyonu daha az olan dokulara dağılır.

- Doku-kan dağılım katsayısı: Güçlü protein bağlanma kapasitesi ilacın kanda kalmasını sağlarken, yüksek yağda çözünürlük ilacın doku tarafından alımını kolaylaştırır.

- Doku miktarı: kas dokusu büyük kitlesinden dolayı lokal anestezikler için en büyük rezervuardır (9, 16, 38, 57).

Metabolizma ve atılım

Lokal anesteziklerin metabolizması ve atılımı ester veya amid yapılı olmalarına göre değişir. Ester grubu lokal anestezikler, pseudokolinesteraz enzimi ile hidrolize uğrar. Ester hidrolizi çok hızlıdır. Suda atılan metabolitleri idrar ile atılır. Bir metabolit olan PABA, alerjik reaksiyonlardan sorumludur. Genetik olarak anormal enzim aktivitesi olan hastalarda metabolizma yavaşladığından, toksik yan etki görülme sıklığı artar. Serebrospinal sıvıda enzim bulunmadığı için intratekal verilen ester tipi lokal anesteziklerin etkisinin bitmesi o bölgeden kan akımına karışması ile olur. Diğer ester tipi lokal anesteziklerden farklı olarak kokain, kısmen karaciğerde metabolize olur ve kısmen de değişmeden idrarla atılır.

Amid yapılı lokal anestezikler, karaciğerde mikrozomal enzimler tarafından metabolize edilir. Metabolizma hızı lokal anesteziğe göre değişir ancak ester hidrolizinden daha yavaştır. Karaciğer kan akımının azalması, siroz, konjestif kalp yetmezliği, hipotermi ve halotan, simetidin, propranolol gibi ilaçlar lokal anesteziklerin yıkımını veya uzaklaştırılmasını zorlaştırır ve hastalarda sistemik toksisite görülme oranı artar. Metabolitlerin atılımı renal klirensle bağlıdır ve çok az miktarda ilaç değişmeden atılır (38, 57).

Lokal Doku Toksisitesi

Uygun dozlar, yoğunluklar ve endikasyonlarda kullanılan lokal anestezikler ve içlerindeki koruyucu maddelerin direk nörotoksik etkileri yoktur. Solüsyona eklenen vazopressörlerin iskemik etkileri olabilir (38).

B- Lokal anesteziklerin farmakodinamiği

Anestezik etkinlik

Sinir membranı lipoprotein yapısında olduğundan lokal anestezik ilacın etkinliğini belirleyen en önemli özellik yağda erirliğıdir. Ancak klinik etkinliğin değeriendirilmesinde ilacın vazodilatasyon yapıcı etkisi ve dokudaki dağılım farklılıkları da önemlidir (9, 38, 57).

Etki başlangıç hızı

İn vitro olarak en önemli etken ilacın pKa'sı iken, in vivo olarak ilacın sinir dokusu dışındaki dokulara difüzyon hızı ve yoğunluğu gibi etkenler de önem kazanır. Bir ilacın pKa'sı, o ilacın iyonize olan ve olmayan formlarının eşit olduğu pH değeriştir. Lokal anestezik ilacın pKa değeri fizyolojik pH'ya ne kadar yakınsa o ilacın iyonize olmayan baz formunun konsantrasyonu daha yüksek olur, böylece ilaç sinir membranından daha çok geçer ve etki başlangıcı hızlı olur. Etki başlangıç hızına göre; klorprokain, lidokain, mepivakain, prilokain ve etidokain hızlı, bupivakain orta, prokain ve ametokain ise yavaş etkili olarak sıralanabilir (9, 16, 38, 57).

Etki süresi

Lokal anestezikler sinir membranında sodyum kanalları içindeki protein reseptörlerine bağlandığından, ajanın membran proteinlerine afinitesi ve bağlanma yeteneği etkinin uzun sürmesinde en önemli etken olmaktadır. Ancak bu konudaki bilgilerin çoğu plazma proteinlerine bağlanma ile ilgili olduğu için, plazma proteinleri ve membran proteinlerine bağlanmanın paralel olduğu varsayılmaktadır.

Lokal anesteziğin periferik damarlardaki etkisi de etki süresini etkileyen önemli faktörlerden biridir.

Lokal anestezikler anesteziğin etkinlik ve etki sürelerine göre üç grupta toplanabilir.

- I- Zayıf güçte, kısa etkili ilaçlar: Prokain, klorprokain
- II- Orta etkinlikte, orta etki süreli ilaçlar: Lidokain, mepivakain, prilokain
- III- Güçlü ve uzun etkili ilaçlar: Ametokain, etidokain, tetrakain, bupivakain, ropivakain, levobupivakain (38, 57)

Diferansiyel blok

Bir lokal anesteziğin ilacın duyuşal ve motor lifleri farklı derecede etkilemesi sonucu ortaya çıkar. Özellikle bupivakainde belirgin olan bu durum, hastada motor blok oluşturmadan veya minimum motor blokla analjezi sağlama olanağı verir. Diferansiyel sinir bloğunun klinik önemi lokal anesteziklerin düşük konsantrasyonları kullanıldığında ortaya çıkmaktadır. Bu durumda C lifleri ile ince ve orta kalınlıktaki A lifleri bloke olduğundan ağrı ve ısı duyuları kaybolmakta, dokunma, proprioseptif ve motor fonksiyonlar etkilenmemektedir. Böylece hasta dokunulduğunu hisseder ancak ağrı duymaz. Motor lifleri de tutacak blok için doz iki katına çıkarılmalıdır (38).

2.5. Lokal anesteziklerin sistemik etkileri

Lokal anestezikler uygulama yerinden absorbe olarak çeşitli organları etkileyebilirler ve böylece istenmeyen etkiler görülebilir. Kanda ulaşılan lokal anesteziğin konsantrasyonu, uyarılabilir hücrelerde membran stabilizasyonu yapacak kadar yükseldiğinde SSS, kalp ve solunum merkezi gibi yaşamsal önemi olan yapılar, konsantrasyona bağılı bir şekilde

etkilenirler. Bu etkilenme, ilacın lokal olarak aşırı dozda uygulanması sonucu absorpsiyonla dolaşıma geçmesi ile olabileceği gibi, ilacın yanlışlıkla damar içine enjeksiyonuna bağlı olarak da meydana gelebilir. Bu nedenle lokal anestezik madde enjekte edilmeden önce, enjektör pistonu geri çekilerek kan gelip gelmediğine bakılmalıdır. Belirtilen bu durumlar yoksa ve hastada ilacın metabolizmasıyla ilgili bir bozukluk yoksa uygun dozda sistemik yan tesir olasılığı düşüktür (9, 37, 38, 51, 57).

Kardiyovasküler sistem

Miyokarda kontraktilite, eksitabilite ve iletim hızını azaltır. Anormal veya hasara uğramış miyokard liflerinde otomatizmi deprese ederek aritmileri önler. Damar düz kaslarının gevşemesi çeşitli derecelerde arteriyal dilatasyona yol açar. Bradikardi, hipotansiyon, kalp bloğu gibi etkilerin sonucunda kardiyak arrest gelişebilir. Genel anestezi sırasında oluşan disritmi veya dolaşım bozukluğu, lokal anestezik toksisitesininin belirtisi olabilir.

Lidokainin düşük dozları, bazı ventriküler ritim bozukluklarının tedavisinde etkilidir. Kullanılan uygun dozlarda ise miyokard kontraktilitesi ve arteriyal kan basıncı genellikle etkilenmez. Bölgesel anestezi uygulaması sırasında bupivakainin yanlışlıkla damar içine verilmesi hipotansiyon, atriyoventriküler kalp bloğu ve ventriküler fibrilasyon gibi ritim bozukluklarını içeren ciddi kardiyotoksik reaksiyonlara yol açmıştır. Gebelik, hipoksemi ve solunumsal asidoz predispozan faktörlerdir. Elektrofizyolojik çalışmalar bupivakainin lidokainden daha fazla depolarizasyon değişikliğine yol açtığı göstermiştir. Bupivakain kalpteki sodyum kanallarını hızla bloke etmekte ve bu blokaj uzun sürmektedir. Bu özelliği resüsitasyonu daha zor hale getirmekte ve süresini uzatmaktadır. Bupivakainin S(-) izomeri olan levobupivakainin plazma klirensi ve eliminasyon yarı ömrü daha kısadır.

Levobupivakainle bupivakaine göre daha az kardiyovasküler ve SSS yan etkileri bildirilmiştir. Kokainin kardiyovasküler sisteme etkileri diğer lokal anesteziklerden farklıdır. Kokain adrenerjik sinir uçlarından norepinefrinin geri alınımını inhibe ederek, hipertansiyon ve ventriküler ektopik atım oluşturur. Ayrıca damarlarda da vazokonstriktör etkilidir (9, 37, 38, 51, 57).

Solunum sistemi

Lidokain, solunumun düşük arteriyel oksijen basıncına cevap olarak uyarılma yanıtını deprese eder. Lokal anestezikler, medüller solunum merkezini direkt temas ile deprese ederek veya frenik ve interkostal sinirlerin paralizisi ile apneye yol açabilirler (43).

Santral sinir sistemi

Lokal anestezikler kan beyin bariyerini kolayca aştıkları için SSS lokal anestezik toksisitesine özellikle duyarlıdır ve uyanık hastada aşırı dozun erken belirtilerinin ortaya çıktığı sistemdir. Toksikasyonun erken belirtileri; ağız çevresinde ve dilde uyuşukluk, baş dönmesi, kulak çınlaması, tonik-klonik konvülsiyonlar gibi SSS eksitasyon belirtilerini, konuşma bozukluğu ve bilinç kaybı ise SSS depresyon belirtilerini işaret eder. Sonuçta apne, kardiyovasküler kollaps ve koma gelişebilir.

Plasentadan kolaylıkla fetüse geçer ancak normal dozlarda belirgin bir olumsuz etki yapmazlar. Aşırı dozda kullanıldıklarında, bebekte belirgin SSS depresyonu, çizgili kas tonusunda azalma ve bradikardi yapabilirler (38, 57).

Bağıklık sistemi

Lokal anesteziyelere karşı gelişen gerçek hipersensitivite reaksiyonları nadir görülür. Ester tipi lokal anesteziyelere alerjik özelliğı olan PABA türevi oldukları için, alerjik reaksiyon oluşturma potansiyelleri daha fazladır. Amid tipi lokal anesteziyelere ise alerjik yapı içermemelerine rağmen, bu ilaçların solüsyonları, içerdikleri bir koruyucu madde olan metil paraben nedeniyle alerjik reaksiyona yol açabilirler (9, 37, 38, 57).

Kas-iskelet sistemi

Lokal anesteziyelere iskelet kasına direkt enjekte edildiklerinde, kas liflerinde hiperkontraksiyona, litik dejenerasyona, ödem ve nekroza yol açabilir. Bu etki genelde 3-4 haftada geri döner (9, 57).

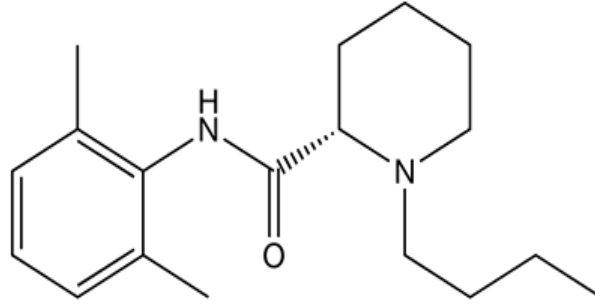
Hematolojik sistem

Lidokain pıhtılaşmayı azaltır ve fibrinolizi artırır. Prilokainin karaciğerde metabolizması sonucu ortaya çıkan o-toluidin, hemoglobini methemoglobine okside eder. Uygulanan prilokain miktarı ile oluşan methemoglobinemi derecesi arasında doz-cevap ilişkisi vardır. Genelde 600 mg prilokain uygulanması, klinik olarak belirgin methemoglobinemi gelişmesine yol açar. Methemoglobinemi 24 saat içinde spontan olarak kaybolur. Ancak ağır dolaşım bozukluğu veya anemi durumunda i.v. metilen mavisi verilerek tedavi edilebilir (37, 57).

2.6. Araştırmada kullanılan lokal anestezik: Levobupivakain (Chirocaine®)

Levobupivakain, uzun etkili amid tipi bir lokal anestezik olup, bupivakainin saf S(-) enantiomeridir. İnsan ve hayvan çalışmaları levobupivakainin bupivakain kadar etkin olduğunu ve daha uzun duyuşal blok süresi oluşturduğunu göstermiştir (9, 37, 53, 57).

Levobupivakainin kimyasal adı S-1 bütıl, 2-piperidıl, farmo 2'6'xy lıpid hıdroklorıd'dır (şekıl 3).



Şekıl 3. Levobupivakainin kimyasal formülü

Anestezik etkinlik

Diğer lokal anestezik ajanlarda olduğu gibi, levobupivakain de voltaja bağlı iyon kanallarını bloke ederek etki gösterir. Hayvan çalışmalarında levobupivakain ve bupivakainin etki başlangıç süresi, motor ve duyuşal blok süresi benzer olarak bulunmuştur. Bazı hayvan çalışmalarında ise levobupivakain ile daha uzun anestezi süresi ve daha güçlü anestezik etkinlik saptanmıştır (25). Bu durum, levobupivakainin daha güçlü vazokonstriktör etkiye sahip olmasına bağlanmıştır. Levobupivakain; epidural (3, 20), intratekal (12, 25), kaudal (24, 34) olarak ayrıca periferik sinir bloklarında (19, 73), infiltrasyon anestezisinde (7, 42),

peribulbar bloklarda (25) kullanılabilir. Ayrıca postoperatif analjezide (21, 63) ve doğum analjezisinde kullanılabilir (46, 47, 77).

Farmakodinamik özellikler

Levobupivakain, bupivakaine benzer farmakodinamik özellikler gösterir (25, 53, 54). Epidural uygulamalarda, etki başlangıç süresi 5-15 dakika arasında olup, duyuşal blok süresi 5-8 saat, motor blok süresi 3-5 saat arasında değişebilir. İntratekal kullanımda ise etki 2-5 dakika içinde başlar, yaklaşık olarak duyuşal blok 6 saat, motor blok 4 saat sürer (25, 53).

Dozaj

Alt batin ve alt ekstremite cerrahilerinde epidural yolla %0.5-0.75 konsantrasyonlarında 10-20 mL, sezaryenlerde %0.5 konsantrasyonunda 15-30 mL kullanılabilir. Periferik sinir bloklarında %0.25-0.5 konsantrasyonunda 1-40 mL, lokal infiltrasyon anestezişinde 60 mL %0.25 verilebilir. İntratekal olarak ise %0.5 konsantrasyonda 3 mL yeterlidir. Obstetrik analjezi sağlamak için %0.25 konsantrasyonda epiduralden 10-20 mL bolus, %0.125 konsantrasyonda 4-10 mL infüzyon kullanılır. Çocuklarda, ilioinguinal ve iliohipogastrik sinir bloklarında %0.5 konsantrasyonda 1.25-2.5 mg kg⁻¹ kullanılabilir (25).

Levobupivakain için önerilen doz şeması Tablo I'de görölmektedir.

Tablo I. Levobupivakain için önerilen doz şeması (25).

Levobupivakainin dozaj önerileri				
Cerrahi anestezi	% konsantrasyon	Volüm (mL)	Doz (mg)	Motor blok
Cerrahi müdahale -Epidural uygulama	0.5-0.75	10-20	50-150	Orta dereceli- tam
Sezaryen -Epidural uygulama	0.5	15-30	75-150	Orta dereceli- tam
Periferik sinir	0.25-0.5	1-40	Maksimum 150	Orta dereceli- tam
İntratekal	0.5	3	15	Orta dereceli- tam
Oftalmik	0.75	5-15	37.5-112.5	Orta dereceli- tam
Lokal infiltrasyon -Erişkinler	0.25	60	150	-
Lokal infiltrasyon -Çocuklar <12 yaş	0.5	0.25-0.5 mg mL ⁻¹	1.25-2.5 mg kg ⁻¹	-
Dental	0.5-0.75	5-10	25-75	-
Ağrı tedavisi ^{a, b}				
Doğum analjezisi (epidural bolus)	0.25	10-20	25-50	Minimal-orta dereceli
Doğum analjezisi (epidural infüzyon)	0.125	4-10 mL st ⁻¹	5-12.5 mg st ⁻¹	Minimal-orta dereceli
Postoperatif ağrı (epidural infüzyon)	0.125	10-15 mL st ⁻¹	12.5-18.75 mg st ⁻¹	Minimal-orta dereceli
	0.25	5-7.5 mL st ⁻¹	12.5-18.75 mg st ⁻¹	
^a Ağrı tedavisinde levobupivakain epidural olarak fentanil, morfin veya klonidin ile birlikte kullanılabilir				
^b Levobupivakainin başka ajanlarla örn. opioidlerle kombinasyonu durumunda konsantrasyonun en düşük doz olan 1.25 (%0.125) mg mL ⁻¹ ,yi geçmemesi önerilir.				

Toksikoloji

Hayvan çalışmalarında levobupivakain, bupivakain ile benzer etki gücüne sahip olmakla beraber, bupivakainden daha az toksik bulunmuştur (33, 51, 52, 60, 74). Letal doz, levobupivakainde bupivakainden 1.3-1.6 kat daha yüksektir (25). Erişkinlerde cerrahi anestezi için önerilen maksimum doz tek seferde 150 mg ve günlük toplam 400 mg'dır. İntatekal olarak önerilen maksimum doz ise 15 mg'dır. Sezaryen için kullanılan konsantrasyon %0.5'i aşmamalıdır. Doğum analjezisi için önerilen maksimum doz, epidural %0.125'lik infüzyondan 12.5 mg st⁻¹ veya 15 dakika aralıklarla %0.25'lik konsantrasyondan 25 mg'dır. Postoperatif ağrı için doz 18.75mg st⁻¹'i aşmamalıdır. Çocuklarda ilioinguinal, iliohipogastrik bloklarda maksimum doz tek taraf için 1.25 mg kg⁻¹'dir (25, 53, 54).

Farmakolojik Özellikler

Levobupivakain solüsyonunun pH'sı 4.0-6.5 arasında olup, molekül ağırlığı 324.9'dur. terapötik uygulamayı takiben, levobupivakainin plazma konsantrasyonu, doza ve uygulama yoluna bağlıdır çünkü uygulama yerindeki emilim, dokunun vasküleritesinden etkilenir. Epiduralden verilen 150 mg'a kadar olan dozlar, maksimum plazma konsantrasyonunu (Cmax) 30 dakika içinde 1.2 µg mL⁻¹'ye kadar çıkarabilir (25, 53).

Levobupivakain, yüksek oranda (%97) plazma proteinlerine bağlanır. İntravenöz 40 mg uygulamadan sonra dağılım hacmi 67 litre, plazmadaki ortalama klirensi 39 litre st⁻¹ ve terminal eliminasyon yarı ömrü 2.06 saattir (25, 53).

Levobupivakain plasentayı geçer ancak fetüste belirgin yan etki oluşturmaz (3, 25, 30, 54). Levobupivakain karaciğerde sitokrom p450 enzim sisteminin CYP1A2 ve CYP3A4 izoformları tarafından metabolize edilir. Ana metaboliti olan 3-hidroksi-levobupivakain,

glukronik asit ve sülfat ester konjugatlarına çevrilir ve idrarla atılır. Böbrek yetmezliği olanlarda plazmada levobupivakain birikmez ancak idrarla atılan metabolitleri birikebilir. Karaciğer yetmezliği olanlarda ise, ilacın eliminasyonu uzar. Gönüllülerde yapılan çalışmalarda, tek doz intravenöz levobupivakain enjeksiyonundan sonra 48 saat içinde ilacın %71'inin idrarla ve %24'ünün dışkıyla atıldığı gösterilmiştir.

Sistemik etkiler

Kardiyovasküler toksisite hem direkt hem de indirekt etkiler sonucu oluşabilir. Miyokardiyal sodyum kanallarının blokajı QRS aralığının uzamasına yol açarken, potasyum ve kalsiyum kanallarının blokajı kardiyotoksisitenin oluşumunda rol alır. Hayvan çalışmalarında levobupivakainin daha az kardiyotoksik olduğu gösterilmiştir (25, 30, 51, 60, 74).

Gönüllülerde yapılan bir çalışma, i.v. verilen levobupivakainin bupivakaine göre kardiyovasküler sistem üzerine belirgin olarak daha az toksik olduğunu göstermiştir (6).

Koyunlarda yapılan bir çalışmada ortalama konvülsif doz levobupivakain için 103 mg iken, bupivakain için 85 mg bulunmuştur. SSS uyarılma belirtileri bupivakain ile daha geç başlamış ve daha uzun sürmüştür (33). Yine gönüllülerde yapılan çalışmalarda levobupivakainin SSS toksisitesinin daha az olduğu görülmüştür (6, 25).

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Gazi Üniversitesi Etik Kurul onayı alındıktan sonra, Gazi Üniversitesi Hastanesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı bünyesinde genel cerrahi ameliyathanesinde yapıldı. Tek taraflı inguinal herni operasyonu planlanan ASA I-II risk grubundaki 40 olgu çalışmaya dahil edildi. Rejyonel anestezi uygulamasını kabul etmeyen, operasyon öncesi motor ve duyu kaybı olan, spinal anestezi uygulaması kontrendike olan ve çalışma kapsamına alınmayı kabul etmeyen hastalar çalışmaya alınmadı. Hastalara operasyondan bir gün önce saat 24:00'ten sonra katı ve sıvı gıda almamaları gerektiği bildirildi. Operasyon öncesi hastalara premedikasyon yapılmadı. Her hastaya bilgilendirilmiş gönüllü olur formu okutularak sözlü ve yazılı onayları alındı.

Araştırmaya katılan 40 olgu spinal aralığa enjekte edilecek ilaçlara göre rasgele 2 gruba ayrılarak Grup L'ye izobarik levobupivakain (3 mL, 7.5 mg, %0.25) ve Grup D'ye hiperbarik levobupivakain (1.5 mL %0.5 izobarik levobupivakain + 1.2mL %20 glukoz + 0.3mL SF ile %8 glukoz içeren 3 mL, 7.5 mg %0.25) verildi. Gazi Üniversitesi Merkez Biyokimya Laboratuvarında bakılan dansite değerleri izobarik grupta 1004 mg mL^{-1} hiperbarik grupta 1018 mg mL^{-1} olarak belirlendi (Urisys 2400, seri no:1744-017).

Spinal anestezi sağlamak için kullanılacak lokal anestezik, spinal anesteziyi uygulayacak ve hastayı takip edecek araştırmacı ile hasta tarafından bilinmeyecek şekilde başka bir anesteziist tarafından enjektöre çekilmesiyle çift kör çalışma yöntemi uygulandı. Ameliyathane odasına alınan her hastaya tercihen el üzerinden 18 gauge kanül ile intravenöz yol açıldı. Hastalara 10 mL kg^{-1} Ringer laktat solüsyonu yaklaşık olarak 30 dakikada verildi. Tüm hastaların EKG, non-invaziv kan basıncı ve periferik oksijen saturasyonu (SpO_2)

monitorizasyonu yapıldı. Kalp atım hızı (KAH), ortalama arter basıncı (OAB), periferik oksijen satürasyonu (SpO₂) ölçüldü, kontrol değeri kaydedildi (Physiogard SM 785 NT/07, No: 932230371)

Daha sonra hastalar oturur pozisyona getirildi. İyot ve alkolle cilt asepsisi sağlandıktan sonra L₂₋₃ veya L₃₋₄ interspinöz aralığı belirlendi ve 2 mL'lik enjektör kullanılarak, %2'lik 2 mL lidokain ile cilt ve ciltaltı infiltre edilerek lokal anestezi sağlandı. Sonra belirlenen aralıktan 25 gauge *Quincke* spinal iğne (Spinocan® Braun) ile subaraknoid ponksiyon yapıldı ve kaçınıcı denemede başarılı olunduğu kaydedildi, lokal anestezik ilaç 30 saniye içinde enjekte edildi. İlaç verme işleminin bitişi 0.dakika kabul edildi. Hasta hemen sırtüstü yatırıldı. Tüm hastalara yüz maskesi ile 3 lt dk⁻¹ oksijen verildi. Bundan sonra hastanın KAH, DAB, OAB, SpO₂ değerleri 2, 4, 6, 8, 10, 15, 20, 25, 30, 45, 60, 75, 90, 105, 120. dakikalarda kaydedildi. Ayrıca subaraknoid enjeksiyondan sonra 2, 4, 6, 8, 10, 15, 20, 25, 30, 45, 60, 75, 90, 105, 120. dakikalarda orta hatta 'pin prick' testiyle (22 gauge sivri uçlu iğne ile dermatomlara dokunularak) duyuşal blok seviyesi, soğuk alkollü spancın dokundurulması ile sempatik blok seviyesi ve Bromage skalası ile motor blok dereceleri (0= Hiç paralizi yok, 1= Dizini ve ayaklarını hareket ettirebilir, bacağına düz olarak kaldıramaz, 2= Dizini bükemez, sadece ayağını oynatabilir, 3= Tam paralizi) belirlendi ve kaydedildi.

Duyuşal blok T₁₀ seviyesini aştığı ve insizyon bölgesinde 'pin prick' testiyle ağrı olmadığı belirlendiğinde cerrahinin başlamasına izin verildi. Ameliyat esnasında SAB'ın 90 mmHg'nın altına inmesi veya OAB'nin kontrol değerine göre %25'ten fazla düşüş göstermesi hipotansiyon olarak kabul edildi ve hastaya 5 mg efedrin i.v. bolus olarak verildi. KAH'nın dakikada 50 atımın altına düşmesi bradikardi olarak kabul edildi ve 0.5 mg atropin i.v. bolus olarak enjekte edildi.

Ameliyat sırasında hastanın periton gerilmesi hissinden rahatsız olması veya ağrı duyması halinde fentanil $1 \mu\text{g kg}^{-1}$ i.v. bolus verildi ve kaydedildi. Bunların dışında sedoanaljezi ihtiyacı olması veya genel anesteziye geçilmesi durumunda hasta çalışma dışında bırakıldı. Hasta ameliyat süresince hipotansiyon, bradikardi, bulantı, kusma, ağrı, huzursuzluk, titreme gibi yan etkiler bakımından dikkatle izlendi. Toplam cerrahi süre kaydedildi.

Ameliyat bitiminde hasta ve cerrah memnuniyeti 0-kötü, 1-vasat, 2-iyi, 3-çok iyi, 4-mükemmel şeklinde değerlendirilerek kaydedildi. Hastalar operasyonun bitimini takiben derlenme odasına alınarak postoperatif bir saat süreyle KAH, OAB, SpO_2 , duyuşal blok ve motor blok düzeyleri kaydedildi. Hastalar duyuşal blok seviyesi en az 2 segment gerilediğinde, motor blok derecesi en fazla 1 olduğunda ve hemodinamik parametreler stabil ise genel cerrahi servisine gönderildi.

Hastalara vizüel analos skala (VAS) anlatıldı ve VAS değeri 3-4 olduğunda postoperatif dönemdeki ilk analjezik gereksinim zamanları kaydedildi. Hastalar operasyon sonrası; baş ağrısı, sırt ve bacaklarda ağrı, güç kaybı, idrar ve gaita tutamama gibi komplikasyonlar açısından taburcu edilene kadar takip edildiler ve taburcu olduktan sonra şikayetleri olması durumunda araştırmacılarla iletişim kurmaları konusunda bilgilendirildiler.

İsttistiksel analiz

İstatistiksel değerlendirme SPSS 12.0 bilgisayar programında gerçekleştirildi. Veriler, ortalama $\pm$ standart sapma (ort $\pm$ SS), ortanca (%25-%75), En az- En çok ve n (%) olarak sunuldu.

Yaş, vücut ağırlığı, boy, operasyon süresi, duysal bloğun T₁₀'a ulaşma zamanı, iki segment regresyon, motor, duysal blok sonlanma zamanı, maksimum seviyeye ulaşma zamanı, maksimum motor blok oluşma zamanı verileri gruplar arası Student's t testi ile karşılaştırıldı. ASA, cinsiyet, motor blok derecesi, hasta ve cerrah memnuniyeti, ek fentanil ihtiyacı, perioperatif ve postoperatif yan etki gibi verilerin değerlendirmesinde chi-square veya Fisher'in kesin chi-square testleri ile yapıldı.

Kalp atım hızı (KAH), ortalama arteriyel kan basıncı (OAB), periferik oksijen saturasyonu (SpO₂), duysal blok, motor blok verileri tekrarlı ölçümleri Kruskal wallis testi ile değerlendirildi. Farklılık olması durumunda gruplar arası posthoc Scheffe testi ile karşılaştırıldı.

Tekrarlı ölçümler varyans analizinde zaman faktörünün önemli olduğu belirlenen; KAH, OAB, SpO₂, duysal blok ve motor blok verilerinin grup içi kontrol değerleri posthoc Bonferroni testi ile karşılaştırıldı. P<0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmamıza dahil edilen hasta grupları arasındaki demografik özellikler, ASA dağılımları ve operasyon süreleri açısından benzer bulunmuştur (Tablo II).

Tablo II: Gruplardaki olguların demografik özellikleri, ASA dağılımları ile operasyon süresi [Ort $\pm$ SS (En az-En çok), n]

	Grup L (n=20)	Grup D (n=20)
Yaş (yıl)	55.2 $\pm$ 14.4 (27-75)	55.3 $\pm$ 14.2 (21-75)
Ağırlık (kg)	73.2 $\pm$ 11.7 (54-97)	71.6 $\pm$ 8.1 (60-85)
Boy (cm)	169.8 $\pm$ 8.2 (150-182)	168.6 $\pm$ 6.8 (157-184)
Cinsiyet (K:E)	2 : 18	2 : 18
ASA (I:II)	13 : 7	13 : 7
Operasyon süresi (dk)	60.6 $\pm$ 18.8 (32-98)	61.3 $\pm$ 14.9 (36-90)

Ortalama arter basıncı verilerinin ölçüm zamanlarına göre ortalama değerleri Tablo III ve Şekil 4’te verildi. Gruplara ait OAB ortalamaları, zaman içerisindeki değişimleri açısından karşılaştırıldığında gruplar arası fark belirlenmedi. Kontrol değere göre zaman içerisindeki grup içi farklılıklar araştırıldığında ise, her iki grupta da OAB tüm ölçüm zamanlarında ilk ölçüm değerine göre azalmış olmakla birlikte kontrol OAB ortalamalarından istatistiksel olarak farklı olmadığı görüldü.

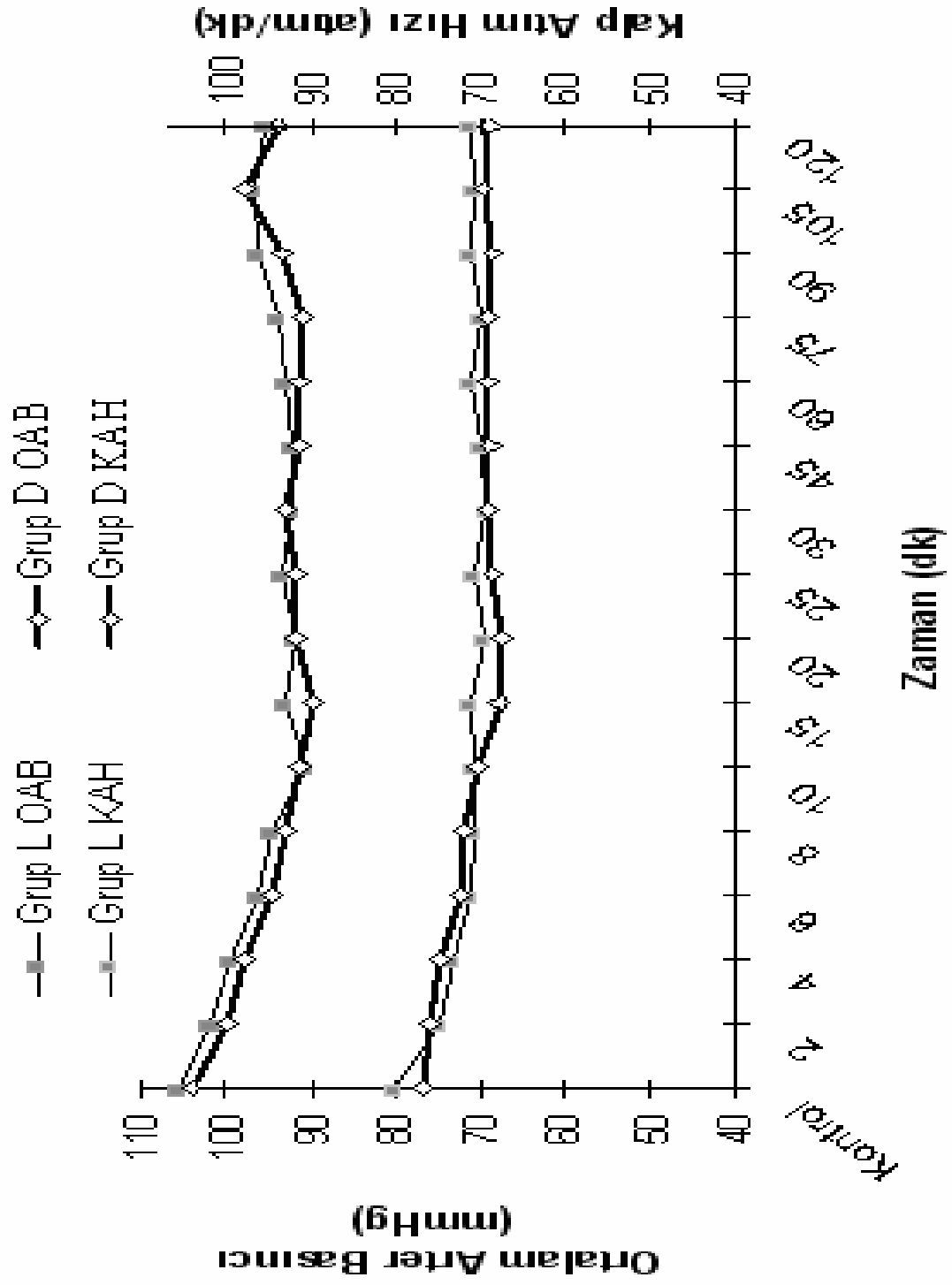
Tablo III. Gruplardaki ortalama arter basınçları (mmHg) [Ort±SS (En az-En çok)]

	Grup L (n=20)	Grup D (n=20)
Kontrol	105.6 ± 15.5 (79-144)	104.2 ± 14.4 (84-133)
2. dk	101.6 ± 18.7 (70-147)	99.8 ± 13.8 (75-126)
4. dk	99.3 ± 20.2 (70-143)	97.6 ± 16.6 (60-139)
6. dk	96.3 ± 17.9 (65-143)	94.6 ± 14.6 (68-119)
8. dk	94.7 ± 15.7 (69-128)	93.1 ± 13.0 (65-123)
10. dk	90.5 ± 18.5 (64-131)	91.4 ± 13.6 (69-121)
15. dk	92.9 ± 15.5(62-128)	90.0 ± 13.1 (57-117)
20. dk	92.0 ± 18.3 (62-137)	91.9 ± 13.6 (66-114)
25. dk	93.2 ± 16.9 (69-134)	91.7 ± 10.5 (76-115)
30. dk	92.4 ± 17.1 (64-128)	92.8 ± 11.6 (72-120)
45. dk	92.2 ±18.8 (64-136)	91.3 ± 11.7 (71-110)
60. dk	92.8 ± 20.4 (66-153)	91.3 ± 10.4 (66-109)
75. dk	93.6 ± 18.1 (73-148)	91.1 ± 11.9 (58-117)
90. dk	96.1 ± 17.8 (69-140)	93.3 ± 15.1 (77-134)
105. dk	96.4 ± 18.4 (74-153)	97.7 ± 13.9 (78-135)
120. dk	95.3 ± 16.8 (70-131)	93.9 ± 13.2 (78-129)

Kalp atım hızı verilerinin ölçüm zamanlarına göre ortalama değerleri Tablo IV ve Şekil 4'te verildi. Gruplara ait KAH ortalamaları, zaman içerisindeki değişimleri açısından karşılaştırıldığında gruplar arası fark belirlenmedi. Kontrol değere göre zaman içerisindeki grup içi farklılıklar araştırıldığında ise, KAH ortalama değerlerinin, kontrol KAH ortalamalarından istatistiksel olarak farklı olmadığı görüldü.

Tablo IV. Gruplardaki kalp atım hızları (atım/dk) [Ort±SS (En az- En çok)]

	Grup L (n=20)	Grup D (n=20)
Kontrol	79.8 ± 15.7 (54-117)	76.7 ± 14.2 (50-100)
2. dk	74.9 ± 14.5 (53-113)	76.0 ± 12.3 (59-101)
4. dk	73.3 ± 13.6 (55-106)	75.0 ± 11.7 (57-101)
6. dk	71.2 ± 14.4 (56-107)	72.6 ± 11.4 (60-101)
8. dk	71.0 ± 13.2 (54-106)	72.0 ± 12.0 (58-101)
10. dk	70.9 ± 14.6 (53-115)	70.3 ± 10.8 (55-96)
15. dk	71.2 ± 13.7 (56-112)	67.8 ± 10.7 (52-93)
20. dk	69.6 ± 12.6 (52-106)	67.2 ± 12.3 (52-94)
25. dk	71.0 ± 14.3 (56-116)	68.5 ± 11.8 (50-90)
30. dk	69.3 ± 13.9 (52-106)	69.2 ± 9.9 (51-90)
45. dk	70.0 ± 12.4 (53-98)	69.0 ± 10.2 (52-90)
60. dk	71.4 ± 12.5 (54-102)	69.4 ± 9.3 (50-90)
75. dk	70.2 ± 11.3 (53-93)	69.1 ± 10.5 (52-90)
90. dk	71.3 ± 13.0 (50-105)	68.3 ± 11.9 (50-93)
105. dk	70.9 ± 13.8 (51-103)	69.5 ± 12.6 (50-93)
120. dk	71.4 ± 11.4 (53-93)	68.8 ± 12.0 (50-92)



Şekil 4. Grupların kalp atım hızları ve ortalama arter basınçları

SpO₂ ölçümleri karşılaştırıldığında gruplar arası ve grup içi veriler benzer olarak bulundu.

Her iki grupta da SpO₂ hiçbir ölçüm zamanında kontrol değerin altına düşmedi (Tablo V).

Tablo V. Gruplardaki SpO₂ (%) [Ort±SS (En az- En çok)]

	Grup L (n=20)	Grup D (n=20)
Kontrol	98.2 ± 1.4 (94-100)	98.4 ± 1.3 (96-100)
2. dk	99.4 ± 1.0 (96-100)	99.6 ± 0.9 (96-100)
4. dk	98.6 ± 1.1 (97-100)	99.4 ± 0.9 (98-100)
6. dk	98.6 ± 1.1 (96-100)	99.4 ± 0.9 (98-100)
8. dk	98.5 ± 1.0 (96-100)	99.0 ± 1.2 (96-100)
10. dk	98.4 ± 0.9 (97-100)	98.8 ± 1.2 (96-100)
15. dk	98.1 ± 1.1 (97-100)	98.8 ± 1.3 (96-100)
20. dk	98.2 ± 1.4 (94-100)	98.4 ± 1.3 (96-100)
25. dk	99.4 ± 1.0 (96-100)	99.6 ± 0.9 (96-100)
30. dk	98.6 ± 1.1 (97-100)	99.4 ± 0.9 (98-100)
45. dk	98.6 ± 1.1 (96-100)	99.4 ± 0.9 (98-100)
60. dk	98.5 ± 1.0 (96-100)	99.0 ± 1.2 (96-100)
75. dk	98.2 ± 1.4 (94-100)	98.4 ± 1.3 (96-100)
90. dk	99.4 ± 1.0 (96-100)	99.6 ± 0.9 (96-100)
105. dk	98.6 ± 1.1 (97-100)	99.4 ± 0.9 (98-100)
120. dk	98.6 ± 1.1 (96-100)	99.4 ± 0.9 (98-100)

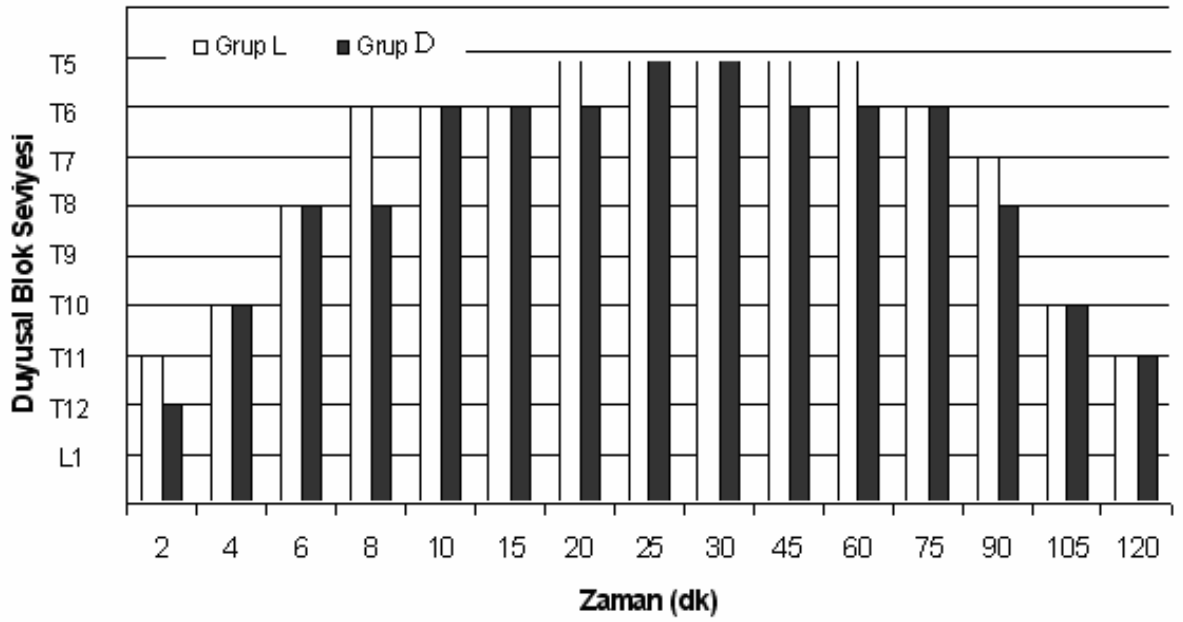
Cerrahi girişim için gerekli olan duyu bloğunun T_{10} 'a ulaşma zamanı Grup L'de 5.6 ± 2.5 dk, Grup D'de 6.1 ± 2.8 dk olup gruplar arasında istatistiksel fark belirlenmedi. Duyu bloğunun iki segment regresyonu için geçen zaman değerlendirildiğinde (Grup L'de 98.0 ± 24.5 dk, Grup D'de 88.5 ± 17.0 dk) benzer bulundu ($p=0.163$). İki grup arasında duyusal bloğun tamamen regresyonu için geçen zaman Grup L'de 194.5 dk ve Grup D'de 163.5 dk olup benzerdi. Duyusal bloğun T_{10} 'a gerileme zamanı Grup L'de 107.0 dk ve Grup D'de 101.3 dk olup benzerdi. Maksimum motor blok derecesi Grup L'de 2.2 ± 0.8 , Grup D'de 1.3 ± 1.1 olup Grup L' de anlamlı olarak yüksek bulundu ($p=0.005$). Maksimum seviyeye ulaşma zamanı ve maksimum motor blok oluşma zamanı benzer olarak bulundu. Motor blok sonlanma zamanı gruplar arasında benzer bulundu (Grup L 143.5 ± 40.3 dk, Grup D 120.3 ± 50.1 dk). İntraoperatif ek fentanil ihtiyacı gruplar arasında benzerdi ($p>0.05$). Postoperatif ilk analjezik ihtiyacı zamanı değerlendirildiğinde istatistiksel fark belirlenmedi (Tablo VI).

Tablo VI. Gruplar arasında duyusal bloğun T₁₀'a ulaşma zamanı, iki segment regresyon, motor-duyusal blok sonlanma zamanı, maksimum motor blok dereceleri, maksimum seviyeye ulaşma zamanı, maksimum motor blok oluşma zamanı, ek fentanil ihtiyacı ve ilk analjezik gereksinimleri [Ort±SS (En az-En çok), n (%)].

	Grup L (n=20)	Grup D (n=20)
Duyusal bloğun T₁₀' a ulaşma zamanı (dk)	5.6 ± 2.5 (2-10)	6.1 ± 2.8 (4-15)
İki segment gerileme zamanı (dk)	98.0± 24.5 (60-180)	88.5 ± 17.0 (60-120)
Duyusal bloğun T₁₀' a gerileme zamanı (dk)	107.0 ± 25.2 (60-180)	101.3 ± 24.9 (70-150)
Motor blok sonlanma zamanı(dk)	143.5 ± 40.3 (90-215)	120.3 ± 50.1 (60-260)
Duyusal blok sonlanma zamanı (dk)	194.5 ± 78.4 (125-390)	163.5 ± 61.9 (95-300)
Maksimum motor blok	2.2± 0.8 (1-3)	1.3 ± 1.1* (0-3)
Ek fentanil ihtiyacı (n)	4 (20)	2 (10)
İlk analjezik ihtiyacı (dk)	207.2 ± 76.5 (130-410)	178 ± 72.8 (90-350)
Maksimum seviyeye ulaşma zamanı (dk)	16.4 ± 5.8 (8-25)	14.8 ± 6.5 (6-25)
Maksimum motor blok oluşma zamanı (dk)	22.6± 5.2 (15-30)	21.5 ± 6.2 (10-30)

*p<0.05 (gruplar arası karşılaştırma)

Duyusal blok seviyelerinin dermatomal dağılımı ölçüm zamanlarına göre ortalama değerleri Tablo VII ve Şekil 5'te verildi. Duyusal blok seviyelerinin dermatomal dağılımı ortalama değerleri, zamana göre gruplar karşılaştırıldığında benzer bulundu. Zaman içerisindeki grup içi farklılıklar araştırıldığında ise Grup L'deki olguların duyu blok derecelerinde 4.dk, 105.dk ve 120.dk ölçüm zamanı dışında diğer ölçüm zamanlarında 2.dk değerine göre belirgin olarak artış gözlemlendi ($p<0.05$). Grup D'de de olguların duyu blok derecelerinde 4.dk, 105.dk ve 120.dk ölçüm zamanı dışında diğer ölçüm zamanlarında 2.dk değerine göre belirgin olarak artmış olarak bulundu ($p<0.05$).



Şekil 5: Gruplarda zamana göre duyu blok seviyesi

Tablo VII. Grupların duyuşal blok seviyelerinin dermatomsal dağılımı

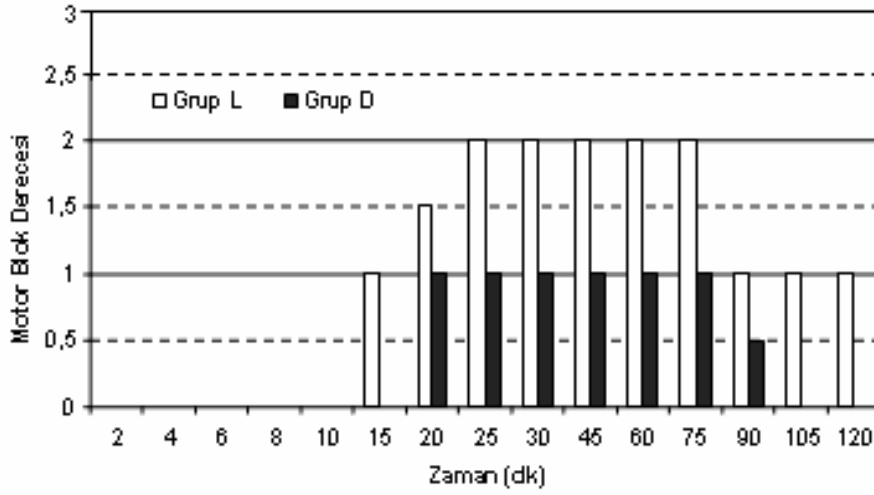
[Ortanca(En az-En çok)].

	Grup L (n=20)	Grup D (n=20)
2. dk	T ₁₁ (0-T ₈)	T ₁₁ (0-T ₁₀)
4. dk	T ₁₀ (T ₁₂ - T ₄)	T ₁₀ (T ₁₂ - T ₆)
6. dk	T ₈ † (T ₁₂ - T ₄)	T ₈ † (T ₁₂ - T ₆)
8. dk	T ₆ † (T ₁₂ - T ₄)	T _{7,†} (T ₁₂ - T ₅)
10. dk	T ₆ † (T ₁₀ - T ₃)	T ₆ † (T ₁₁ - T ₄)
15. dk	T ₆ † (T ₁₀ - T ₃)	T ₆ † (T ₈ - T ₄)
20. dk	T ₅ † (T ₉ - T ₃)	T ₆ † (T ₇ - T ₃)
25. dk	T ₅ † (T ₈ - T ₃)	T ₆ † (T ₇ - T ₃)
30. dk	T ₅ † (T ₈ - T ₃)	T ₆ † (T ₇ - T ₃)
45. dk	T ₅ † (T ₈ - T ₃)	T ₆ † (T ₇ - T ₃)
60. dk	T ₅ † (T ₁₀ - T ₃)	T ₆ † (T ₈ - T ₃)
75. dk	T ₆ † (T ₁₂ - T ₃)	T ₆ † (T ₁₀ - T ₃)
90. dk	T ₇ † (L ₁ - T ₃)	T ₈ † (T ₁₂ - T ₄)
105. dk	T ₁₀ (0- T ₁₂)	T ₁₀ (0- L ₁)
120. dk	T ₁₁ (0- L ₁)	T ₁₀ (0- L ₁)

*p<0.05 (gruplar arası karşılaştırma)

†p<0.05 (grup içinde 2. dk ile karşılaştırıldığında)

Gruplara ait motor blok derecelerinin dağılımı ortancaları, zaman içerisindeki değişimleri açısından gruplar karşılaştırıldığında 15.dk-105.dk arası bütün değerlerde Grup L’de belirgin olarak arttı. Kontrol değere göre zaman içerisindeki grup içi farklılıklar araştırıldığında ise, Grup L’deki olguların motor blok dereceleri 15.dk-105.dk ölçüm zamanlarında 2.dk değerine göre belirgin olarak arttı ($p<0.05$). Grup D’deki olguların motor blok dereceleri 20.dk-60.dk ölçüm zamanlarında 2.dk değerine göre belirgin olarak artmış olarak bulundu ($p<0.05$), (Tablo VIII, Şekil 6).



Şekil 6. Grupların motor blok derecesi ortalaması [Ortanca (%25-%75) (En az- En çok)]

Tablo VIII. Grupların zamana göre ortalama motor blok dereceleri

[Ortanca (%25-%75) (En az- En çok)]

	Grup L (n=20)	Grup D (n=20)	P
2. dk	0.0± (0.0-0.0) (0- 1)	0.0± (0.0-0.0) (0-0)	
4. dk	0.0 ± (0.0-0.0) (0-1)	0.0± (0.0-0.0) (0-0)	
6. dk	0.0± (0.0-0.0) (0-2)	0.0± (0.0-0.0) (0-1)	
8. dk	0.0± (0.0-1.0) (0-2)	0.0± (0.0-0.0) (0-1)	
10. dk	0.0± (0.0-1.0) (0-2)	0.0± (0.0-0.75) (0-2)	
15. dk	1.0± (0.0-2.0) † (0-3)	0.0±(0.0-1.0)* (0-3)	0.042
20. dk	1.5± (0.25-2.0) † (0-3)	1.0± (0.0-1.0) *, † (0-3)	0.048
25. dk	2.0± (1.0-3.0) † (0-3)	1.0± (0.25-1.75)*, † (0-3)	0.041
30. dk	2.0± (1.25-3.0) † (1-3)	1.0± (0.25-2.0)*, † (0-3)	0.005
45. dk	2.0± (1.25-3.0) † (1-3)	1.0± (0.25-2.0)*, † (0-3)	0.005
60. dk	2.0± (1.25-3.0) † (1-3)	1.0± (0.0-2.0)*, † (0-3)	0.002
75. dk	2.0± (1.0-3.0) † (0-3)	1.0± (0.0-1.0)* (0-3)	0.000
90. dk	1.0± (1.0-2.75) † (0-3)	0.5± (0.0-1.0)* (0-3)	0.017
105. dk	1.0± (1.0-2.0) † (0-3)	0.0± (0.0-1.0)* (0-3)	0.005
120. dk	1.0± (0.0-1.0) (0-2)	0.0± (0.0-1.0) (0-3)	

*p<0.05 (gruplar arası karşılaştırma)

†p<0.05 (grup içi 2. dk ile karşılaştırıldığında)

Maksimum motor blok derecesi iki grup arasında karşılaştırıldığında; Grup L’de %45 hastada Grup D’de ise %20 hastada motor blok derecesi 3, Grup L’de %0 Grup D’de %25 hastada motor blok derecesi 0 olarak bulundu (Tablo IX). İki grup karşılaştırıldığında motor blok derece yüzdelerinde istatistiksel anlamlılık bulundu ($p=0.035$).

Tablo IX. Maksimum motor blok derecesi [n (%)].

	BS	Grup L (n=20)	Grup D (n=20)
Motor blok derecesi	0	0 (0)	5 (25) *
	1	5 (25)	8 (40)
	2	6 (30)	3 (15)
	3	9 (45)	4 (20) *

*** $p<0.05$ (gruplar arası karşılaştırma)**

Hasta ve cerrahın anesteziden memnuniyeti her iki grupta da benzer bulundu. Grup D’de hastaların % 65’i, cerrahların % 55’i, Grup L’de hastaların % 70’i, cerrahların % 65’i uygulanan tekniği mükemmel olarak değerlendirmişlerdir (Tablo X).

Tablo X. Hasta ve cerrah memnuniyeti [n (%)].

		Grup L (n=20)	Grup D (n=20)
Hasta memnuniyeti	kötü	-	-
	vasat	-	-
	İyi	1 (5)	2(10)
	çok iyi	6 (30)	7(35)
	mükemmel	13(65)	11(55)
Cerrah memnuniyeti	kötü	-	-
	vasat	-	-
	İyi	-	-
	çok iyi	6(30)	7(35)
	mükemmel	14(70)	13(65)

Perioperatif dönemde belirlenen yan etkiler Tablo XI’de verildi. Değerlendirilen tüm parametrelerde gruplar arası istatistiksel anlamlı farklılık belirlenmedi. Grup L’de dört olguda hipotansiyon, bir olguda ise bradikardi, Grup D’de birer olguda bradikardi ve hipotansiyon görüldü. Takip edilen diğer parametreler olan vasküler hasar, konvülsiyon, huzursuzluk, titreme, bulantı ve kusma hiçbir hastada görülmeydi.

Tablo XI. Gruplarda belirlenen perioperatif yan etkiler [n (%)]

	Grup L (n=20)	Grup D (n=20)
Hipotansiyon	4 (20)	1 (5)
Bradikardi	1 (5)	1 (5)

Postoperatif dönemde görülen yan etkiler Tablo XII’de verildi. Hiçbir yan etki verisinde gruplar arası istatistiksel anlamlı fark belirlenmedi. Grup L’de iki olguda hipotansiyon, bir olguda bulantı görüldü. Grup D’de ise birer olguda hipotansiyon ve bradikardi görüldü. Postoperatif başağrısı, idrar retansiyonu, TNS, bulantı ve kusma hiçbir olguda görülmeydi.

Tablo XII. Gruplarda belirlenen postoperatif yan etkiler [n (%)]

	Grup L (n=20)	Grup D (n=20)
Hipotansiyon	4 (20)	1 (5)
Bradikardi	1 (5)	1 (5)

TARTIŞMA VE SONUÇ

Levobupivakainin spinal anestezide izobarik ve hiperbarik formlarının etkilerini karşılaştırdığımız bu çalışmada, motor blok gelişiminin hiperbarik kullandığımız olgularda anlamlı olarak az olduğunu; duyuşal ve motor blok gerileme zamanının hiperbarik grupta istatistiksel olarak anlamı olmasa da daha hızlı olduğunu saptadık.

Çalışmamızda, inguinal herni operasyonu için gerekli spinal anesteziyi sağlamak amacıyla 3 mL 7.5 mg %0.25 levobupivakain tercih edildi. Amaç, ortalama bir saat süren bu operasyon için mümkün olan en düşük doz ile anestezi elde etmenin yanında, hemodinamik parametreleri stabil tutmak ve postoperatif erken mobilizasyon sağlamaktır. *Alley* ve ark. (1) gönüllüler üzerinde yaptıkları çalışmada 8 mg 3.2 mL hiperbarik levobupivakain ile spinal anestezi uygulamışlar ve T₄ (T₃-T₇) düzeyinde duyuşal blok elde etmişlerdir. Benzer şekilde *Casati* ve ark. (15) inguinal herni operasyonu için anestezi oluşturmak amacıyla 8 mg hiperbarik levobupivakain tercih etmişlerdir. *Cappelleri* ve ark. (13) artroskopi yapılması planlanan hastalarda bir grupta 5 mg diğer grupta 7.5 mg hiperbarik levobupivakain kullanmışlar ve 5 mg dozun yeterli olduğu ve daha erken mobilizasyon sağladığı sonucuna varmışlardır. Total kalça protezi operasyonu geçirmesi planlanan hastalarda yapılan bir çalışmada izobarik levobupivakainin minimum lokal anestezik dozu 11.7 mg olarak tespit edilmiştir (70). Benzer şekilde sezaryen operasyonda minimum lokal anestezik doz izobarik levobupivakain için 10.58 mg bulunmuştur (65). Buna karşılık *Gautier* ve ark. (26) sezaryen operasyonda daha düşük doz (8 mg) izobarik levobupivakain kullanmışlar ve başarılı blok elde etmişlerdir. Levobupivakain'e opioid eklenerek 6.6 mg ve 7.6 mg ile gerçekleştirilen sezaryen operasyonu çalışmaları da muvcuttur (18, 78). Ağrısız doğum uygulamasında

intratekal minimum 1.35 mg levobupivakainle yeterli analjezi sağladığı görülmüştür (64). Levobupivakainle yapılan doz çalışmaları değerlendirildiğinde, inguinal herni operasyonu için 7.5 mg'ın yeterli anestezi sağlayabileceği düşünüldüğünden çalışmamızda bu doz tercih edildi.

Bazı çalışmalarda lokal anestezik solüsyonların barisitesini artırmak amacıyla farklı oranlarda glukoz konsantrasyonları kullanılmış ve bunların spinal anestezi üzerine olan etkileri araştırılmıştır (4, 67, 55). Nitekim, *McLeod* (55) yaptığı laboratuvar çalışmasında bupivakain, levobupivakain ve ropivakainin glukoz içeren ve içermeyen farklı konsantrasyonlarının (2.5, 5, 7.5 mg mL⁻¹) dansitesini 23°C ve 37°C'de karşılaştırmıştır. Lokal anesteziklere 10, 20, 30, 50 ve 80 mg mL⁻¹ glukoz eklenerek yapılan çalışmada lokal anesteziklerin dansitesinin ısı artışıyla azaldığı ve glukoz konsantrasyonu artışıyla arttığı görülmüştür. Levobupivakainin 5 mg mL⁻¹ solüsyonunun dansitesi, aynı konsantrasyondaki bupivakain ve ropivakain ile karşılaştırıldığında tüm glukoz konsantrasyonlarında ve sıcaklık değerlerinde daha fazla bulunmuştur. 7.5 mg mL⁻¹ levobupivakainin tüm hastalarda 37°C'de izobarik olduğu görülmüştür. Diğer lokal anesteziklerle karşılaştırıldığında, aynı sıcaklık ve glukoz konsantrasyonunda levobupivakainin dansitesinin daha yüksek olmasının, sodyum içeriğinin ve osmolalitesinin daha yüksek olmasından kaynaklanabileceğini ileri sürmüştür. Yazar, hipobarik solüsyonların oluşturduğu sensoryal bloğun tahmin edilemez bir yayılım gösterebileceği, lokal anestezik solüsyonlara 80 mg mL⁻¹ glukoz eklenmesinin tahmin edilebilir yayılımı sağlayabileceği yorumunu yapmıştır. Çalışmamızda hiperbarik lokal anestezik elde etmek için tavsiye edilen 80 mg mL⁻¹ glukoz konsantrasyonu tercih edildi. Elde edilen solüsyonun dansitesi 1018 olarak ölçüldü. BOS dansitesi 1003 mg mL⁻¹ kabul

edildiğinde, barisite değeri izobarik levobupivakain için 1.0009 ve hiperbarik levobupivakain için 1.0148 olarak hesaplandı.

İnguinal herni onarımı, alt karın bölgesinin bir operasyonu olduğu için uygulanan anestezinin orta torakal segmentleri (T₁₂-T₆) tutması istenir. Bu anestezi, hiperbarik bir lokal anestezik uygulandıktan sonra hastanın hemen sırtüstü yatırılmasıyla sağlanabilir. Bu durumda solüsyon, vertebra kavsini izleyerek T₄ seviyesine doğru yönlenir (39). Bu çalışmada da spinal anestezi uygulamasından sonra hasta hemen sırtüstü pozisyona alındı ve hiperbarik grupta anestezinin alt segmentlerde yoğunlaşmadan T₆ seviyesine ulaşması sağlandı.

Yapılan çalışmalar hiperbarik levobupivakainin etkinliğinin, hiperbarik bupivakaine benzer, hiperbarik ropivakainden 3:2 oranında fazla olduğunu göstermiştir (1, 13, 15). *Alley* ve ark. (1) eşit dozlarda (4, 8, 12 mg) intratekal hiperbarik bupivakain ve levobupivakaini karşılaştırmışlardır. Çalışmanın amacı klinik olarak hiperbarik bupivakainin yerine kullanılabilecek hiperbarik levobupivakain dozunu bulmak ve düşük doz hiperbarik %0.25 levobupivakainin gününbirlik spinal anestezi uygulanacak hastalardaki uygunluğunu saptamaktır. Hiperbarik levobupivakain ve bupivakainin tüm dozları karşılaştırıldığında, duyuşal ve motor blok etki süreleri bakımından klinik yönden ve istatistiksel olarak fark bulunmadığı görülmüştür. *Casati* ve ark. (15) inguinal herni onarımı planlanan 60 hastayı 3 gruba ayırmışlardır. 8 mg hiperbarik bupivakain, 8 mg hiperbarik levobupivakain ve 12 mg hiperbarik ropivakain karşılaştırılmıştır. Tüm hastalarda cerrahi tamamlanabilmiştir. Üç grup arasında cerrahi için yeterli blok başlangıç süreleri ve ulaşılan maksimum duyuşal blok seviyeleri bakımından fark bulunmamıştır. Araştırmacılar, 8 mg hiperbarik levobupivakain ve

12 mg hiperbarik ropivakainin inguinal hernilerde 8 mg bupivakaine uygun alternatifler olduğu sonucuna varmışlardır. *Cappelleri* ve ark. (13) artroskopi yapılması planlanan 91 hastayı 3 gruba ayırmışlardır. Bir gruba 7.5 mg hiperbarik ropivakain, ikinci gruba 7.5 mg hiperbarik levobupivakain ve üçüncü gruba 5 mg hiperbarik levobupivakain verilmiştir. Bu çalışma ile uzun etkili bir lokal anestezi olan levobupivakainin, hiperbarik formunun düşük dozlarda günübirlik anestezi için uygun bir seçenek olduğu gösterilmiştir.

Çalışmamızda, hemodinamik parametreler değerlendirildiğinde her iki grupta da hastaların kardiyovasküler bulgularının stabil seyrettiği görüldü. İntraoperatif dönemde izobarik grupta 4 hastada hiperbarik grupta 1 hastada hipotansiyon izlendi ve tüm hastalarda 5 mg i.v. efedrin uygulamasından sonra ek tedavi gerekmedi. Bradikardi her gruptan birer hastada kaydedildi ve 0.5 mg atropin uygulanmasından sonra kalp atım hızı normale döndü. Bupivakain ve levobupivakaini hemodinamik stabilite yönünden karşılaştıran çalışmalarda, iki lokal anestezi arasında istatistiksel fark bulunmamıştır (26, 27). Bununla birlikte levobupivakain ile yapılan insan ve hayvan çalışmaları, kardiyovasküler ve SSS toksisitesinin bupivakainden daha az olduğunu göstermiştir (6, 33, 45, 61). Ratlar üzerinde yapılan bir çalışmada, intratekal verilen bupivakain, levobupivakain ve dekstrobupivakainin somatik ve viseral algı üzerine olan etkileri (kuyruk oynatma ve kolorektal distansiyona bağlı kalp hızında azalma) ve nörotoksitesi karşılaştırılmıştır (61). Levobupivakain verilen ratlarda motor blok daha az gelişmiştir. Kolorektal distansiyonla indüklenen kalp hızında azalma, levobupivakain verilen grupta daha az olup nörotoksite açısından fark izlenmemiştir. Gönüllüler üzerinde yapılan bir çalışmada ise hastalar monitorize edildikten sonra bupivakain ve levobupivakain i.v. yolla 10 mg dakika hızla verilmiş ve kardiyotoksisite

karşılaştırılmıştır (6). Negatif inotrop etki ve ejeksiyon fraksiyonunda azalma levobupivakainle daha az görülmüştür. Koyunlar üzerinde yapılan bir çalışmada ise levobupivakain ve bupivakain i.v. 3 dakikada 200 mg olacak şekilde verilmiştir (33). Bupivakain verilen grupta konvülsiyon daha düşük dozlarda izlenirken, miyokardiyal depresyon iki lokal anesteziye de aynı bulunmuştur. Fatal aritmi görülme sıklığı levobupivakain verilen koyunlarda daha az izlenmiştir. *Kopacz ve Allen* (45) 77 yaşında elektif kalça artroplastisi yapılacak bir hastaya yanlışlıkla i.v. levobupivakain verdikleri bir olgu sunmuşlardır. Epidural kateter yerleştirilip toplam 142.5 mg levobupivakain enjekte edildikten sonra kateter aspire edilmiş ve kan geldiği gözlenmiştir. Motor ve duysal blok gelişmeyen hastada eksitasyon semptomları olması üzerine 2. ve 14.dakikada kan örneği alınmıştır. Hemodinamik destek sağlanan hastada spontan solunum devam etmiş ve kardiyovasküler stabilitesi bozulmamıştır. Alınan kanda levobupivakain düzeyi $2.7 \mu\text{g mL}^{-1}$ gelmiş ve i.v. verildiği doğrulanmıştır. Levobupivakainin toksisitesinin bupivakaine oranla daha düşük olduğunun bilindiği, ancak potansiyel tehlikeler açısından her zaman dikkatli olunması gerektiği bildirilmiştir. Çalışmamızda tercih edilen dozda yoğun sempatik blokaj ve kardiyotoksikite görülme olasılığı düşük olmakla birlikte, özellikle epidural anestezi gibi daha yüksek dozda lokal anesteziye kullanılan durumlarda potansiyel toksisite riski yönünden, levobupivakainin bupivakainden daha uygun bir tercih olabileceği düşünüldü.

İntratekal kullanılan lokal anesteziyelerin hiperbarik, izobarik ve hipobarik formlarının karşılaştırıldığı çok sayıda barisite çalışması mevcuttur. Hiperbarik levobupivakainle diğer lokal anesteziyelerin hiperbarik formlarının karşılaştırıldığı çalışmalar da yapılmıştır, ancak Mart 2007 tarihine kadar olan literatür taraması sonucunda levobupivakainin hiperbarik ve

izobarik formlarını karşılaştıran bir çalışmaya raslanmadı. Bu nedenle, çalışmamız değerlendirilirken, diğer lokal anesteziklerle yapılan barisite çalışmalarının sonuçları dikkate alındı (23, 31, 33, 35, 36, 44, 68, 69, 76).

Gruplar karşılaştırıldığında duyusal bloğun T_{10} seviyesine ulaşma zamanı, maksimum seviyeye ulaşma zamanı, iki segment gerileme zamanı, duyusal bloğun T_{10} seviyesine gerileme zamanı ve ilk analjezik gereksinim zamanı açısından istatistiksel fark izlenmedi. Yapılan diğer barisite çalışmaları incelendiğinde benzer sonuçların elde edildiği görüldü (23, 36). *Fettes ve ark* (23) elektif perineal cerrahi geçirek 40 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada, intratekal verilen 3 mL 15 mg izobarik ve hiperbarik ropivakaini karşılaştırmışlar ve T_{10} seviyesine ulaşma zamanı, iki segment gerileme zamanı ve ilk analjezik gereksinim zamanı açısından fark izlememişlerdir. Ropivakainle yapılan diğer bir barisite çalışmasında da alt ekstremité operasyonu geçirecek 40 hasta üzerinde izobarik ve hiperbarik formlar karşılaştırılmış ve maksimum seviyeye ulaşma zamanı, iki segment gerileme zamanı ve T_{10} seviyesine gerileme zamanı yönünden fark bulunamamıştır (36).

Çalışmamızda, ulaşılan maksimum seviye yönünden gruplar arasında fark yoktu. Duyusal ve motor blok sonlanma zamanı hiperbarik grupta daha hızlı oldu. Motor blok gelişimi hiperbarik levobupivakain kullanılan grupta istatistiksel olarak anlamlı derecede azdı. Eşit dozda ve volümde lokal anestezik kullanılıp, sadece barisitenin değiştirildiği çalışmalar irdelendi (23, 31, 35, 36, 44, 68, 69, 76). *Van Gessel ve ark.* (76) elektif kalça kırığı operasyonu planlanan 75 yaş ve üzeri 45 hastayı 3 gruba ayırmışlardır. Gruplar 7.5 mg bupivakainin hiperbarik, izobarik ve hipobarik formlarını karşılaştırmak üzere planlanmıştır.

Hastalara intratekal kateter takılıp supin pozisyona alındıktan sonra toplam 3 mL lokal anestezi vermiştir. Motor blok başlangıç zamanları her 3 grupta da benzer bulunmuştur. Ulaşılan maksimum seviye en fazla hiperbarik lokal anestezi verilen grupta olmuştur. Ulaşılan seviyeler hiperbarik grupta T_4 (T_3 - L_3) ve izobarik grupta T_{11} (T_6 - T_{12})'dir. Hiperbarik grupta ulaşılan maksimum seviye ortalaması izobarik gruba göre 7 segment kadar yukarıda olması, hastayı supin pozisyona aldıktan sonra spinal kateterden lokal anestezi verilmesine ve L_{3-4} aralığından yapılan girişiminden sonra kateterin 2 cm ilerletilmesine bağlanmıştır. Bu şekilde, hiperbarik lokal anestezinin T_4 seviyesine ulaşmasının vertebranın anatomik eğiminden dolayı kolaylaşmış olabileceği ileri sürülmüştür.

Perineal cerrahi geçirek hastalar üzerinde yapılan barisite çalışmasında, ropivakainin izobarik ve hiperbarik formları karşılaştırılmıştır (23). Hiperbarik grupta ulaşılan maksimum seviye ortalamasının 4 segment yukarıda olduğu, toplam sensoryal ve motor blok gerileme zamanının istatistiksel olarak anlamlı derecede kısa görülmüştür. İlk mobilize olma zamanı buna bağlı olarak hiperbarik grupta daha kısadır. Çalışmamızda da sensoryal blok ve motor blok benzer şekilde hiperbarik grupta daha hızlı (sensoryal blok Grup L: 194.5 ± 78.4 dk - Grup D: 163.5 ± 61.9 dk, motor blok Grup L 143.5 ± 40.3 dk - Grup D 120.3 ± 50.1 dk) geriledi.

Kallio ve ark. (36) alt ekstremité operasyonu geçirmesi planlanan 56 hasta üzerinde yaptıkları barisite çalışmasında, 15 mg ropivakainin izobarik ve hiperbarik formlarını karşılaştırmışlardır. Toplam motor blok süresi ve Bromage 3 seviyesinde motor blok görülen hasta sayısı, izobarik grupla karşılaştırıldığında, hiperbarik grupta istatistiksel olarak anlamlı

derecede az bulunmuştur. Ulaşılan maksimum seviye ortalaması hiperbarik grupta 5 segment yukarıdadır. Çalışmamızda gruplar karşılaştırıldığında, ulaşılan maksimum seviye dışında benzer sonuçlar elde edildi. Hiperbarik grupta Bromage skalasına göre 3.derece motor blok görülen hasta sayısı, istatistiksel olarak anlamlı derecede az bulundu.

Bir başka barisite çalışmasında *Sarvela* ve ark. (69) elektif sezaryen operasyonu planlanan 76 hastada, 9 mg bupivakainin hiperbarik ve izobarik formlarını karşılaştırmışlardır. İki grup arasında anestezi başlama zamanı ve ulaşılan maksimum seviye açısından istatistiksel fark izlenmemiştir. Hiperbarik lokal anestezi verilen grupta duyuşal ve motor blok sonlanması daha hızlı olmuştur. Sonuç olarak, hiperbarik lokal anestezi kullanılan grupta motor blok gelişiminin daha az, duyuşal ve motor gerilemesinin daha hızlı olması dışında anlamlı farklılık bulunmamıştır.

Sanderson ve ark. (68) %0.8 ve %8 glukoz içeren hiperbarik bupivakain ile izobarik bupivakainin karşılaştırmışlardır. Spinal anestezi uygulamasından sonra hastalar hemen supin pozisyona alınmıştır. Tüm hastalarda motor blok gelişmiş ancak %8 glukoz grubunda maksimum motor blok derecesi ortalaması anlamlı olarak düşük bulunmuştur.

Hallworth ve ark. (31) 150 elektif sezaryen vakasında yaptıkları çalışmada, 10 mg hiperbarik, izobarik ve hipobarik bupivakaini karşılaştırmışlardır. Hiperbarik grupla izobarik grup arasında ulaşılan maksimum senyoryal blok seviyesi açısından fark izlenmemiştir. Benzer şekilde, *Jankowska* ve *Veilette* (35) spinal anestezi uygulanan 40 hasta üzerinde

yaptıkları çalışmada %2 lidokainin hiperbarik ve izobarik formlarını karşılaştırmışlar ve ulaşılan maksimum sensoryal blok seviyeleri açısından istatistiksel farklılık gözlememişlerdir.

Barisite çalışmaları spinal anestezi uygulanan pediatrik hastalarda da yapılmış ve erişkin hastalara benzer sonuçlar elde edilmiştir. *Kokki* ve ark. (44) yaşları 2 ay-115 ay arasında değişen 100 pediatrik vakada yaptıkları çalışmada, bupivakainin izobarik ve hiperbarik formlarını karşılaştırmışlardır. Hastaların yaşına göre işlem öncesinde veya sonrasında tiyopental ya da propofol ile sedasyon sağlanmış ve bloğun sefalik yayılımı transkutanöz elektrik stimülasyonu (TES) ile belirlenmiştir. Gruplar karşılaştırıldığında ulaşılan maksimum seviye, maksimum seviyeye ulaşma zamanı, iki segment gerileme zamanı ve ilk analjezik ihtiyacı zamanı benzer bulunmuştur.

Barisite çalışmaları incelendiğinde, farklı lokal anestezikler kullanılmasına karşın, çalışmamızla benzer olarak hiperbarik gruplarda duyusal blok sonlanma zamanı ve motor blok sonlanma zamanının daha kısa olduğu görüldü. Yine benzer şekilde hiperbarik lokal anestezi uygulamasından sonra hemen sırtüstü pozisyona alınan hasta gruplarında motor blok gelişiminin daha az olduğu dikkati çekti. Glukoz içeren lokal anesteziklerin intratekal kullanılması genellikle anestezi süresini kısaltmaktadır. Bunun nedeni olarak hiperbarik solüsyonun intratekal bölgedeki sınırlı difüzyonu sorumlu tutulmuştur (39, 49). İzobarik ve hiperbarik lokal anestezikler karşılaştırıldığında ulaşılan maksimum seviye yönünden farklı sonuçlarla karşılaşmıştır. Çalışmalarda, grupların maksimum seviye sonuçlarının farklı olmasının, lokal anestezi yayılımını etkileyen gebelik, lokal anestezi barisitesi, spinal anestezinin uygulandığı aralık gibi diğer faktörlere bağlı olabileceği düşünüldü.

Lokal anesteziyelerin izobarik ve hiperbarik formları karşılaştırıldığında, hiperbarik lokal anesteziyeler kullanılan gruplarda duyusal blok kalitesinin daha iyi olduğu ve intraoperatif ek analjezik ihtiyacının daha az olduğu gözlenmiştir. Çalışmamızda izobarik grupta 4 hastada, hiperbarik grupta 2 hastada periton gerilmesi esnasında ağrı veya rahatsızlık hissi olması nedeniyle $1 \mu\text{g kg}^{-1}$ i.v. fentanil verildi ve hastalar cerrahiyi tamamlayabildi. Hiperbarik grupta daha az hastada ek analjezik gereksinimi olmasına rağmen gruplar arasında istatistiksel fark izlenmedi. *Van Gessel* ve ark.'nın (76) yaptığı barisite çalışmasında hiperbarik lokal anesteziyeler kullanılan grupta, spinal kateterden ilaç verildikten 30 dk sonra ek lokal anesteziyeler ihtiyacı en az olmuştur. Hiperbarik lokal anesteziyeler kullanıldığında daha iyi duyusal blok kalitesi sağlandığı yorumunu yapmışlardır. *Kallio* ve ark. (36) 56 hasta üzerinde alt ekstremitte cerrahisinde izobarik ve hiperbarik ropivakaini karşılaştırmışlardır. Operasyon yerinde ağrı duyulması ve/veya turnike ağrısı nedeniyle izobarik grupta 6 hastaya, hiperbarik grupta 3 hastaya i.v. fentanil verilmiştir. Hiperbarik grupta analjezi başarısının daha iyi olması tercih nedenlerinden biri olarak kabul edilmiştir. *Khaw* ve ark. (41) elektif sezaryen operasyonu planlanan 40 hastaya kombine spino-epidural anestezi uygulayarak izobarik ve hiperbarik ropivakainin etkilerini karşılaştırmışlardır. Hiperbarik lokal anesteziyeler kullanılan grupta tüm hastalar cerrahiyi tamamlarken, izobarik lokal anesteziyeler kullanılan grupta 5 hastaya epidural kateterden lokal anesteziyeler verilme ihtiyacı olmuştur. Yazarlar hiperbarik lokal anesteziyeler kullanılan grupta spinal anestezi başarısının daha yüksek olduğu sonucuna varmışlardır.

Hiperbarik lokal anesteziyeler, daha az motor blok gelişimi ve anestezi süresinin daha kısa olması nedeniyle gününbirlik spinal anestezi uygulanması planlanan hastalarda tercih edilmektedir. *Kallio* ve ark. (36) alt ekstremitte operasyonu geçirecek hastalarda izobarik ve

hiperbarik ropivakaini karşılaştırmışlar ve daha erken mobilizasyona imkan sağladığı için hiperbarik formun avantajlı olduğunu savunmuşlardır. *Sarvela* ve ark. (69) sezaryen operasyonlarında hiperbarik ve izobarik bupivakaini karşılaştırdıkları çalışmada hiperbarik grupta motor blok gelişiminin daha az olması ve gerilemesinin daha hızlı olması dışında anlamlı bir fark bulmamışlardır. Sezaryen operasyonu gününbirlik cerrahi olmamakla beraber, hiperbarik formun bu özelliğinin gününbirlik anestezi için bir tercih nedeni olabileceği sonucuna varmışlardır. Perineal cerrahide ropivakainin hiperbarik ve izobarik formlarının karşılaştırıldığı bir çalışmada hiperbarik grupta toplam motor blok zamanı ve ilk mobilizasyon zamanı daha kısa bulunmuştur (23). Yazarlar bu nedenle L₁ dermatomu altında yapılan gününbirlik cerrahi girişimlerde izobarik lokal anesteziklerin kullanılmaması gerektiğini savunmuşlardır. İnguinal herni operasyonu genellikle gününbirlik cerrahi olarak değerlendirilmez; ancak çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçlarla, levobupivakainin hiperbarik formunun gününbirlik spinal anestezi için uygun bir seçenek olduğu kanaatine varıldı.

Gününbirlik spinal anestezi uygulamalarında kısa süreli spinal anestezi sağlaması ve erken mobilizasyona imkan tanınması nedeniyle lidokain tercih edilen bir lokal anesteziktir. Ancak lidokainle yapılan spinal anesteziden sonra TNS görülme olasılığı diğer lokal anesteziklerden daha fazladır. *Ben-David* ve ark. (8) kısa süreli spinal anestezi oluşturmak, TNS olasılığını azaltmak ve hızlı mobilizasyon sağlamak amacıyla artroskopi vakalarında dilüe hiperbarik bupivakain (1 mL 5 mg hiperbarik bupivakain + 2 mL SF ilave edilip %0.17 bupivakain elde edilerek) kullanmışlardır. Artroskopi vakalarında dilüe düşük doz hiperbarik bupivakain ile yeterli süre anestezi sağlanabildiği, uzamış immobilizasyon, TNS ve idrar retansiyonuna raslanmadığı kaydedilmiştir. *Malinovsky* ve ark (49) ürolojik cerrahi geçirecek hastalara 10

mg hiperbarik bupivakaini SF ile dilüe ederek 2, 5 ve 10 mL lokal anestezi vermişlerdir. Hiperbarik bupivakain dilüe edildikçe motor blok şiddeti azalmıştır. Araştırmacılar, anestezi sonlanma ve motor blok sonlanma süresinin daha kısa olması nedeniyle düşük doz ve dilüe hiperbarik bupivakainin kısa cerrahi prosedürlerde uygun seçenek olabileceği sonucuna varmışlardır. Çalışmamızda düşük konsantrasyon ve dozda lokal anestezi kullanılmış olup yeterli spinal anestezi sağlanırken, hiçbir hastada uzamış immobilizasyon, TNS ve idrar retansiyonu görülmedi. Gününbirlik spinal anestezi uygulamalarının kalitesinin yüksek olması, yeterli olabilecek en düşük dozun kullanılması yanında, postoperatif mobilizasyonun hızlı ve yan etkilerin de en az olması ile sağlanır. Bu nedenle, uzun etkili lokal anesteziklerin düşük doz ve konsantrasyonda kullanılmasının, alternatif bir uygulama olabileceği kanısındayız.

Lokal anesteziklere düşük doz glukoz eklenmesiyle yapılan çalışmalarda, glukoz oranı düştükçe ulaşılan maksimum seviye varyasyonunun arttığı görülmüştür (4, 67). *Bannister* ve ark (4) bupivakaine eklenen %0.33, %0.83 ve %8 glukozun etkilerini incelemişlerdir. Diğer iki grupta karşılaştırıldığında, ulaşılan maksimum seviye varyasyonu en fazla %0.33 glukoz içeren grupta görülmüştür (L_1-T_3). %8 glukoz içeren grupta varyasyon T_7-T_1 dermatomlarıyla sınırlı kalmıştır. *Sakura* ve ark. (67) %7.5 ve %0.75 glukoz içeren tetrakain ile uygulanan spinal anestezinin etkilerini adolesan ve erişkin hastalarda karşılaştırmışlardır. Ulaşılan maksimum duyuşal blok seviye varyasyonu adolesan %7.5 glukoz kullanılan grupta T_5-T_2 , %0.75 glukoz kullanılan grupta $T_{11}-T_3$, erişkin %7.5 glukoz kullanılan grupta T_7-T_2 , %0.75 glukoz kullanılan grupta $T_{12}-T_2$ arasında olmuştur. Sonuçlar değerlendirildiğinde düşük doz glukoz kullanımının tahmin edilemez bir yayılmaya neden olduğu görülmektedir.

Çalışmamızda %8 glukoz konsantrasyonu tercih edilmiş olup, ulaşılan maksimum seviye varyasyonu sınırlıdır ($T_7 - T_3$).

İntratekal verilen lokal anestezi solüsyonunun ısısının spinal anestezi başlangıç zamanı ve yayılımı üzerine etkisini araştıran bir çalışmada %0.5 hiperbarik bupivakain kullanılmıştır (2). Laboratuvar çalışmasında 23°C ve 37°C’de dansitenin benzer olduğu ve vizkozitesinin ısı artışı ile azaldığı görülmüştür. 37°C’de sefalik yayılımın biraz daha fazla olması dışında spinal anestezinin diğer parametreleri açısından anlamlı farklılık olmamıştır. Çalışmamızda, ısı değişikliğinin spinal anestezi yayılımı üzerinde neden olabileceği farklılıklara engel olmak amacıyla, tüm hastalarda oda sıcaklığında (20-25°C) lokal anestezi kullanıldı.

Postspinal baş ağrısına neden olma potansiyeli açısından spinal iğnelerin karşılaştırıldığı çalışmalarda, 25-gauge Quincke iğnenin, Whitacre ve Pencil Point tipi spinal iğnelere oranla daha fazla baş ağrısına neden olduğu görülmüştür (5, 75). Çalışmamızda 25-gauge Quincke spinal iğne kullanılmasına rağmen postspinal baş ağrısına hiç raslamadık.

Sonuç olarak; spinal anestezide izobarik ve hiperbarik levobupivakain karşılaştırıldığında, hiperbarik levobupivakain kullanılan grupta, motor blok gelişimi daha az görüldü. Toplam duyuşal ve motor blok süresi, hiperbarik grupta daha kısaydı ancak gruplar arasında istatistiksel fark izlenmedi. Bulgular değerlendirildiğinde, daha az motor blok gelişimi nedeniyle, gününbirlik spinal anestezi uygulamalarında, hiperbarik levobupivakainin uygun bir seçenek olduğu kanısına varıldı.

ÖZET

Bu çalışmada; inguinal herni operasyonu geçirecek hastalara intratekal uygulanan izobarik ve hiperbarik levobupivakainin anestezi ve analjezi etkinlikleri, hemodinamik parametrelere etkileri, duyuşal ve motor blok oluşturma potansiyelleri, cerrahi konfor sağlama dereceleri, blok çözölme süreleri ve postoperatif analjezik etkinlikleri karşılaştırıldı.

ASA I-II risk grubundaki 40 olgu çalışmaya dahil edildi. Grup L'ye izobarik levobupivakain (3 mL, 7.5 mg, %0.25) ve Grup D'ye hiperbarik levobupivakain (1.5 mL %0.5 izobarik levobupivakain + 1.2mL %20 glukoz + 0.3mL SF ile %8 glukoz içeren 3 mL, 7.5 mg %0.25) verildi.

Gruplar karşılaştırıldığında; demografik özellikler, hemodinamik parametreler, ek analjezik ihtiyacı, maksimum seviyeye ulaşma zamanı, maksimum motor blok oluşma zamanı, duyuşal bloğun T₁₀'a ulaşma zamanı (Grup L: 5.6 ± 2.5 dk, Grup D: 6.1 ± 2.8 dk), duyuşal bloğun tamamen regresyonu (Grup L: 194.5 dk, Grup D: 163.5 dk), motor blok sonlanma zamanı (Grup L: 143.5 ± 40.3 dk, Grup D: 120.3 ± 50.1 dk), duyuşal bloğunun iki segment regresyonu (Grup L: 98.0 ± 24.5 dk, Grup D: 88.5 ± 17.0 dk) (p=0.163), duyuşal bloğun T₁₀'a gerileme zamanı (Grup L: 107.0 dk, Grup D: 101.3 dk) ve ilk analjezik gereksinimi zamanı benzer olarak bulundu. Maksimum motor blok seviyesi (Grup L: 2.2 ± 0.8, Grup D: 1.3 ± 1.1) Grup L'de anlamlı olarak yüksek bulundu (p=0.005).

Sonuç olarak; hiperbarik levobupivakain kullanılan grupta, motor blok derecesi ve süresinin daha az olması nedeniyle, hiperbarik levobupivakainin günöbirlik spinal anestezi uygulamalarında uygun bir seçenek olduğu kanısına varıldı.

SUMMARY

In this study; we compared the anaesthetic and analgesic effects of intrathecal isobaric or hiperbaric levobupivacaine on hemodynamic parameters, sensorial and motor block characteristics, surgical comfort, block resolution times and first postoperative analgesic requirement in patients undergoing inguinal hernia.

40 patients in the risk group of ASA I-II included in the study. Isobaric levobupivacaine administered to Group L (3 mL, 7.5 mg, 0.25%) and hiperbaric levobupivacaine (1.5mL %0.5 isobaric levobupivacaine + 1.2mL %20 glucose+0.3 mL PSS) administered to Group D.

When two groups were compared; demographic characteristics, hemodynamic parameters, additional analgesic requirement, time to reach the maximum level, duration of maximum block, time to reach the sensorial block to T_{10} (Group L: 5.6 ± 2.5 min, Group D: 6.1 ± 2.8 min), total regression of sensorial block (Group L: 194.5 min, Group D 163.5 min), termination time of motor blockade (Group L: 143.5 ± 40.3 min, Group D: 120.3 ± 50.1 min), two segment regression of sensorial blockade (Group L: 98.0 ± 24.5 min, Group D: 88.5 ± 17.0 min) ($p=0.163$), regression of sensorial blockade to T_{10} (Group L: 107.0 min, Group D: 101.3 min) and first analgesic requirement times were found to be similar. Maximum motor block level (Group L: 2.2 ± 0.8 , Group D: 1.3 ± 1.1) was significantly higher in Group L ($p=0.005$).

We conclude that hiperbaric levobupivacaine is a suitable choice in out-patient spinal anaesthesia practice. Because of less motor block degree and duration than with isobaric levobupivacaine.

KAYNAKLAR

1. Alley EA, Kopacz DJ, McDonald SB, Liu SS. Hyperbaric spinal levobupivacaine: A comparison to racemic bupivacaine in volunteers. *Anesth Analg* 94: 188-93, 2002
2. Arai YCP, Ueda W, Takimoto E, Manabe M. The influence of hyperbaric bupivacaine temperature on the spread of spinal anesthesia. *Anesth Analg* 102: 272-5, 2006
3. Bader MA, Tsen LC, Camann WR, Nephew E, Datta S. Clinical effects and maternal and fetal plasma concentrations of 0.5 % epidural levobupivacaine versus bupivacaine for cesarean delivery. *Anesthesiology* 90: 1596-601, 1999
4. Bannister J, McClure JH, Wildsmith JAW. Effect of glucose concentration on the intrathecal spread of 0.5% bupivacaine. *Br J Anaesth* 64: 232-4, 1990
5. Bano F, Haider S, Aftab S, Sultan ST. Comparison of 25-gauge, Quincke and Whitacre needles for postdural puncture headache in obstetric patients. *J Coll Physicians Surg Pak.* 14: 647-50, 2004
6. Bardsley H, Gristwood R, Baker H, Watson N, Nimmo W. A comparison of the cardiovascular effects of levobupivacaine and rac-bupivacaine following intravenous administration to healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol* 46: 245-9, 1998
7. Bay-Nielsen M, Klarskov B, Bech K, Andersen J, Kehlet H. Levobupivacaine vs bupivacaine as infiltration anaesthesia in inguinal herniorrhaphy. *Br J Anaesth* 82:280-2, 1999

8. Ben-David B, Solomon E, Levin H, Admoni H, Goldik Z. Intrathecal fentanyl with small-dose dilute bupivacaine: Better anesthesia without prolonging recovery. *Anesth Analg* 85:560-5, 1997
9. Berde CB, Strichartz GR: Local Anesthetics: In *Anesthesia*. 5th edition. Miller RD (ed) Churchill Livingstone 2000, p: 491- 521
10. Brown DL: Spinal, epidural and caudal anesthesia: In *anesthesia*. 5th edition. Miller RD (ed) Churchill Livingstone 2000, p: 1491- 519
11. Buckenmaier CC, Bleckner LL. Anaesthetic agents for advanced regional anaesthesia. *Drugs* 65: 745-59, 2005
12. Burke D, Kennedy S, Bannister J. Spinal anesthesia with 0.5% S(-)-bupivacaine for elective lower limb surgery. *Reg Anesth Pain Med* 24: 519- 23, 1999
13. Cappelleri G, Aldegheri G, Danelli G, Marchetti C, Nuzzi M, Iannandrea G, Casati A. Spinal anesthesia with hyperbaric levobupivacaine and ropivacaine for outpatient knee arthroscopy: A prospective, randomized, double-blind study. *Anesth Analg* 101: 77–82, 2005
14. Casati A, Moizo E, Marchetti C, Vinciguerra F. A Prospective, randomized, double-blind comparison of unilateral spinal anesthesia with hyperbaric bupivacaine, ropivacaine, or levobupivacaine for inguinal herniorrhaphy. *Anesth Analg* 99: 1387–92, 2004
15. Casati A, Vinciguerra F. Intrathecal anesthesia. *Curr Opin Anaesthesiol* 15: 543-51, 2002

16. Collins VJ. Local anesthetics: Principles of Anesthesiology. 3rd edition. Collins VJ (ed) Lea & Febiger Philadelphia 1993, p: 1232- 1381
17. Collins VJ. Spinal anesthesia- principles: Principles of Anesthesiology. 3rd edition. Collins VJ (ed) Lea & Febiger Philadelphia 1993, p: 1445-97
18. Coppejans HC, Vercauteren MP. Low-dose combined spinal-epidural anesthesia for cesarean delivery: a comparison of three plain local anesthetics. *Acta Anaesthesiol Belg* 57: 39-43, 2006
19. Cox CR, Checketts MR, Mackenzie N, Scott NB, Bannister J. Comparison of S(-)-bupivacane with racemic RS-bupivacaine in supraclavicular brachial plexus block. *Br J Anaesth* 80: 594- 8, 1998
20. Çekmen N, Akçabay M. Epidural anestezi bupivakain ile levobupivakainin etkilerinin karşılaştırılması. *Anestezi Dergisi* 12: 259- 64, 2004
21. De Cosmo G, Mascia A, Clemente A, Congedo E, Aceto P. Use of levobupivacaine for treatment of postoperative pain after thoracotomies. *Minerva Anesthesiol* 71: 347-51, 2005
22. Erdine S. Spinal Anestezi. Sinir Blokları. 1.Baskı Emre Matbaacılık. İstanbul 1993, s: 49-80
23. Fettes PDW, Hocking G, Peterson MK, Luck JF, Wildsmith JAW. Comparison of plain and hyperbaric solutions of ropivacaine for spinal anaesthesia. *Br J Anaesth* 94: 107-11, 2005

24. Frawley PG, Downie S, Huang GH. Levobupivacaine caudal anesthesia in children: a randomized double-blind comparison with bupivacaine. *Pediatric Anesth* 16: 754-60, 2006
25. Foster RH, Markham A. Levobupivacaine; A review of its pharmacology and use as a local anaesthetic. *Drugs* 59: 551-79, 2000
26. Gautier P, De Kock M, Huberty L, Demir T, Izydorczic M, Vanderick B. Comparison of the effects of intrathecal ropivacaine, levobupivacaine, and bupivacaine for caesarean section. *Br J Anaesth* 91: 684- 9, 2003
27. Glaser C, Marhofer P, Zimpfer G. Levobupivacaine versus racemic bupivacaine for spinal anesthesia. *Anesth Analg* 94: 194- 8, 2002
28. Grass AJ. New Developments in Spinal Anesthesia. *Anesthesiol Clin North Am, Reg Anesth* 18:2000, p: 235-50
29. Grene NM. Distribution of local anesthetic solutions within the subarachnoid space. *Anesth Analg* 64: 715-30, 1985
30. Gristwood RW. Cardiac and CNS toxicity of levobupivacaine. *Drug Safety* 25: 153-63, 2002
31. Hallworth SP, Fernando R, Columb MO, Stocks GM. The Effect of posture and baricity on the spread of intrathecal bupivacaine for elective cesarean delivery. *Anesth Analg* 100:1159-65, 2005
32. Hocking G, Wildsmith JAW. Intrathecal drug spread. *Br J Anaesth* 93: 568-78, 2004

33. Huang YF, Pryor ME, Mather LE. Cardiovascular and central nervous system effects of intravenous levobupivacaine and bupivacaine in sheep. *Anesth Analg* 86: 797-804, 1998
34. Ingelmo PM, Fumagalli R. Central blocks with levobupivacaine in children. *Minerva Anesthesiol* 71: 339-45, 2005
35. Jankowska A, Veillette Y. Comparison of differential blockade during spinal anesthesia using isobaric vs hyperbaric lidocaine. *Can J Anesth* 47: 137-42, 2000
36. Kallio H, Snall T, Tuomas CA, Rosenberg PH. Comparison of hyperbaric and plain ropivacaine 15 mg in spinal anaesthesia for lower limb surgery. *Br J Anaesth* 93:664-9, 2004
37. Kayaalp SO: Lokal Anestezikler: Tıbbi Farmakoloji. Dokuzuncu baskı. Kayaalp SO (ed) Feryal Matbaacılık. Ankara 2000, s: 789- 803
38. Kayhan Z: Lokal Anestezikler: Klinik Anestezi. Genişletilmiş 3.baskı. Logos Yayıncılık İstanbul 2004, s: 503- 23
39. Kayhan Z: Santral Bloklar (Spinal ve epidural anestezi): Klinik Anestezi. Genişletilmiş 3. Baskı. Logos Yayıncılık. İstanbul 2004, s: 552- 89
40. Kehlet H, Nielsen Bay M. Anaesthetic practice for groin hernia repair -A nation-wide study in Denmark 1998-2003. *Acta Anaesthesiol Scand* 49: 143-6, 2005
41. Khaw KS, Warwick D, Kee N, Wong M, Lee A. Spinal ropivacaine for cesarean delivery: A comparison of hyperbaric and plain solutions. *Anesth Analg* 94: 680-5, 2002

42. Kingsnorth AN, Cummings CG, Bennett DH. Local anaesthesia in elective inguinal hernia repair: A randomised, double-blind study comparing the efficacy of levobupivacaine with racemic bupivacaine. *Eur J Surg* 168: 391-6, 2002
43. Kleinman W: Regional Anesthesia and Pain Management: Spinal, Epidural, and Caudal Blocks. *Clinical Anesthesiology*. Morgan GE, Mikhail MS, Murray MJ (ed). 3rd edition Appleton & Lange Los Angeles 2002, p: 253- 82
44. Kokki H, Tuovinen K, Hendolin H. Spinal anaesthesia for paediatric day-case surgery: a double blind randomized, parallel group, prospective comparison of isobaric and hyperbaric bupivacaine. *Br J Anaesth* 8: 502-6, 1998
45. Kopacz DJ, Allen HW. Accidental intravenous levobupivacaine. *Anesth Analg* 89: 1027-29, 1999
46. Lacassie HJ, Columb MO. The relative motor blocking potencies of bupivacaine and levobupivacaine in labor. *Anesth Analg* 97: 1509-13, 2003
47. Lim Y, Ocampo CE, Sia AT. A comparison of duration of analgesia of intrathecal 2.5 mg of bupivacaine, ropivacaine, and levobupivacaine in combined spinal epidural analgesia for patients in labor. *Anesth Analg* 98: 235- 9, 2004
48. Liu SS, McDonald SB. Current issues in spinal anesthesia. *Anesthesiology* 94: 888-906, 2001
49. Malinovsky JM, Renaud G, Le Corre P. Intrathecal bupivacaine in humans influence of volume and baricity of solutions. *Anesthesiology* 91:1260-6, 1999

50. Mather L, Dennis H, Chang T. Cardiotoxicity with modern local anaesthetics. *Drugs* 61: 333- 42, 2001
51. Mazoit JX, Boico O, Sami K. Myocardial uptake of bupivacaine: II Pharmacokinetics and pharmacodynamics of bupivacaine enantiomers in the isolated perfused rabbit heart . *Anesth Analg* 77: 477- 82, 1993
52. Mazoit JX, Decaux A, Bouaziz H, et al. Comparative ventriküler electrophysiologic effect of racemic bupivapaine, levobupivacaine, and ropivacaine on the isolated rabbit heart. *Anesthesiology* 93: 784- 92, 2000
53. McClellan KJ, Spencer CM. Levobupivacaine. *Drugs* 56: 355-62, 1998
54. McLeod GA, Burke D. Levobupivacaine. *Anesthesia* 56: 331- 41, 2001
55. McLeod GA. Density of spinal anaesthetic solutions of bupivacaine, levobupivacaine, and ropivacaine with and without dextrose. *Br J Anaesth* 92: 547- 51, 2004
56. Milligan KR. Recent advances in local anaesthetics for spinal anaesthesia. *Eur J Anaesthesiol* 21: 837- 47, 2004
57. Morgan GE, Mikhail MS, Murray MJ. (ed). *Local Anesthetics. Clinical Anesthesiology*. 3rd edition Appleton & Lange Los Angeles 2002, p: 233- 41
58. Morgan GE, Mikhail MS, Murray MJ (ed). *Outpatient Anesthesia. Clinical Anesthesiology*. 3rd edition Appleton & Lange Los Angeles 2002, p: 882- 8

59. Morgan GE, Mikhail MS, Murray MJ (ed). Regional Anesthesia and Pain Management: Spinal, Epidural and Caudal Blocks. Clinical Anesthesiology. 3rd edition Appleton & Lange Los Angeles 2002, p: 253- 69

60. Morrison SG, Dominguez JJ, Frascarolo P. A comparison of the electrocardiographic cardiotoxic effects of racemic bupivacaine, levobupivacaine, and ropivacaine in anesthetized swine. *Anesth Analg* 90: 1308- 14, 2000

61. Muguruma T, Sakura S, Kiriara Y, Saito Y. Comparative somatic and visceral antinociception and neurotoxicity of intrathecal bupivacaine, levobupivacaine, and dextrobupivacaine in rats. *Anesthesiology* 104:1249–56, 2006

62. Mulroy MF. Spinal Anesthesia. Regional Anesthesia: An illustrated procedural guider. 2nd ed Seattle 1996, p: 69-95

63. Murdoch JAC, Dickson UK, Wilson PA. The efficacy and safety of three concentrations levobupivacaine administered as a continuous epidural infusion in patients undergoing orthopedic surgery. *Anesth Analg* 94: 438- 44, 2002

64. Parpaglioni R, Frigo MG, Lemma A, Sebastiani M, Barbati G, Celleno D. Minimum local analgesic dose. *Anesthesiology* 103: 1233-7, 2005

65. Parpaglioni R, Frigo MG, Lemma A, Sebastiani M, Barbati G, Celleno D. Minimum local anaesthetic dose (MLAD) of intrathecal levobupivacaine and ropivacaine for Caesarean section. *Anaesthesia*. 61: 110- 5, 2006

66. Raeder J. Best anesthetic method for inguinal hernia repair? *Acta Anaesthesiol Scand* 49: 131- 2, 2005

67. Sakura S, Imamachi N, Toyota K, Shono A, Saito Y. Spinal anesthesia with tetracaine in 7.5% or 0.75% glucose in adolescents and adults. *Anesth Analg* 93: 77–81, 2001
68. Sanderson P, Read J, Littlewood G, McKeown D, Wildsmith JAW. Interaction between baricity (glucose concentration) and other factors influencing intrathecal drug spread. *Br J Anaesth* 73: 744- 6, 1994
69. Sarvela PJ, Halonen PM, Korttila KT. Comparison of 9 mg of intrathecal plain and hyperbaric bupivacaine both with fentanyl for cesarean delivery. *Anesth Analg* 89: 1257– 66, 1999
70. Sell A, Olkkola KT, Jalonen J. Minimum effective local anaesthetic dose of isobaric levobupivacaine and ropivacaine administered via a spinal catheter for hip replacement surgery. *Br J Anaesth* 94: 239- 42, 2005
71. Stienstra R, Veering B. Intrathecal drug spread: Is it controllable? *Reg Anesth Pain Med* 23: 347- 51, 1998
72. Şahin Ş. Spinal blok. Santral ve Periferik Bloklar El kitabı. Logos Yayıncılık 2004, s:19- 30
73. Urbanek B, Duma A, Kimberger O. Onset time, quality of blockade, and duration of three-in-one blocks with levobupivacaine and bupivacaine. *Anesth Analg* 97: 888- 92, 2003
74. Valenzuela V, Snyders DJ, Bennett PB. Stereoselective block of cardiac sodium channels by bupivacaine in guinea pig ventricular myocytes. *Circulation* 92: 3014- 24, 1995

75. Vallejo MC, Mandell GL, Sabo DP. Postdural puncture headache: A randomized comparison of five spinal needles in obstetric patients. *Anesth Analg* 91: 916- 20, 2000
76. Van Gessel EF, Forster A, Schweizer A, Gamulin Z. Comparison of hypobaric, hyperbaric, and isobaric solutions of bupivacaine during continuous spinal anesthesia. *Anesth Analg* 72: 779- 84, 1991
77. Vercauteren MP, Hans G, Decker KD. Levobupivacaine combined with sufentanil and epinephrine for intrathecal labor analgesia: A comparison with racemic bupivacaine. *Anesth Analg* 93: 996- 1000, 2001
78. Vicente JM, Guasch EV, Bermejo JM, Gilsanz F. Low-dose 0.25% spinal levobupivacaine with epidural extension for cesarean section: comparison with 0.5% hyperbaric bupivacaine. *Rev Esp Anesthesiol Reanim* 53: 4- 10, 2006



T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
İlaç ve Eczacılık Genel Müdürlüğü

Sayı : B.10.0.İEG.0.11.00.01
Konu : Klinik Araştırma

15 SUBAT 2007

008398

GAZİ ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI
(Etik Kurul Başkanlığına)
ANKARA

İLGİ: 29/11/2006 tarih ve 483010 sayılı yazınız

Fakülteniz öğretim üyesi Prof.Dr.Mehmet AKÇABAY'ın sorumlu araştırmacısı olduğu **"İnguinal herni vakalarında spinal anesteziye kullanılan levobupivakainin izobarik ve hiperbarik formlarının karşılaştırılması"** konulu çalışmanıza ait ilgi yazı ekinde gönderilen çalışma dosyanız 23/01/2007 tarihli Merkezi Etik Kurul Toplantısı'nda görüşülerek, uygun bulunmuştur.

İlaç Araştırmaları Hakkında Yönetmeliğin 8. maddesinin (f) bendine göre araştırmanın tüm mali ve hukuki sorumluluğunun destekleyici, destekleyici yoksa destekleyici araştırmacının sorumluluğunda olduğu göz önüne alınarak, sorumluluğu yerel etik kurulunuza ait olmak üzere durumun tarafınızca değerlendirilmesi gerekmektedir.

Çalışmada kullanılacak tüm ilaç ve tetkiklerin destekleyici, destekleyici yoksa destekleyici araştırmacı tarafından karşılanması gerekmektedir.

Çalışma ilaçlarının sorumlu araştırmacılara teslim edildiğine dair tutanakların saklanması,

İleride yapılması gerekebilecek analizler için imal tarihi, son kullanma tarihi, seri no ve varsa analiz sertifikasının saklanması,

Araştırmadan elde edilen bulgu ve sonuçlar ile özellikle advers etkilerin altı aylık bildirim formu doğrultusunda her altı ayda bir Bakanlığımıza gönderilmesi gerekmektedir.

Yazımızın bir örneğinin diğer merkezlere ve varsa destekleyiciye iletilmesi hususunda bilginizi ve gereğini rica ederim.

İmza

Ecz.Gülser AKTAŞ
Bakan a.
Daire Başkanı V.