

T.C.
Sağlık Bakanlığı
ŒiŒli Etfal Eğitim ve AraŒtırma Hastanesi
1. Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği
Œef: Uzm. Dr. Sibel OBA

TUR-P YAPILAN OLGULARDA EPİDURAL
BUPIVAKAİN İLE LEVOBUPİVAKAİNİN ANESTEZİK
VE HEMODİNAMİK ETKİLERİNİN
KARŒILAŒTIRILMASI

(UZMANLIK TEZİ)

Dr. Ahmet ÖZMADEN

İSTANBUL-2006

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim boyunca eğitimime katkıda bulunan, her konuda desteğini ve tezimin hazırlanmasında yardımlarını esirgemeyen klinik şeflerimiz, değerli hocalarım Uzm. Dr. Sibel OBA'ya ve Uzm. Dr. Ayşe HANCI'ya teşekkür ederim.

Dahiliye rotasyonumu yaptığım 3. Dahiliye klinik şefi Uzm. Dr. Fatih BORLU ve ekibine;

Algoloji konusunda eğitimime katkıda bulunan Bezm-i Alem Valide Sultan Vakıf Gureba Eğitim ve Araştırma Hastanesi 2. Anesteziyoloji ve Reanimasyon Klinik Şefi Uzm. Dr. Tayfun ALDEMİR'e;

Tezimin hazırlanması aşamasında her kademedeki bana destek olan Uzm. Dr. Metin BEKTAŞ'a;

Bitirme tezimi yaptığım Üroloji Klinik Şefleri Prof. Dr. Erbil ERGENEKON ve Doç. Dr. Cengiz MİROĞLU ve Ekiplerine;

Eğitimim süresince birlikte çalıştığım tüm uzmanlarım ile diğer asistan, teknisyen, hemşire ve personel arkadaşlarıma;

Doğumu ile hayatıma ayrı bir anlam katan ve bana şans getirdiğine inandığım oğlum Bartu ÖZMADEN'e;

Her zaman beni destekleyen ve yanımda olan sevgili eşim Hilal ÖZMADEN'e;
Beni yetiştiren, bugünlere gelmemde çok büyük katkıları olan anne ve babama;

teşekkürler ...

Dr. Ahmet ÖZMADEN

İÇİNDEKİLER

A. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
B. GENEL BİLGİLER.....	3
C. GEREÇ VE YÖNTEM.....	38
D. BULGULAR.....	40
E. TARTIŞMA VE SONUÇ.....	51
F. ÖZET.....	56
G. KAYNAKLAR	57

A. GİRİŞ VE AMAÇ

Ürolojik operasyonlarda rejyonel anestezi yaygın olarak uygulanmaktadır. Uygulanan rejyonel anestezinin büyük bölümünü spinal anestezi oluşturmaktadır. Kullanılan setlerin yaygınlaşması, ilaç seçeneklerinin çoğalması ve hemodinamik değişikliklerinin az olması nedeni ile epidural anestezi uygulama sayısı giderek artmaktadır (1, 3).

Benign prostat hipertrofisi (BPH), ilerleyen yaşla birlikte, prostat bezinin glandular ve stromal elemanlarının hiperplazisi sonucu ortaya çıkan ve malign olmayan biçimde büyümesi ile kendini gösteren bir hastalıktır. BPH tanısı olan vakaların büyük çoğunluğu transüretral rezeksiyon (TUR) ile opere edilmektedir. TUR operasyonlarının önemli komplikasyonlarından iki tanesi TUR-P sendromu ve mesane perforasyonudur. TUR-P sendromunun ve mesane perforasyonunun erken tanınabilmesi ve müdahale edilebilmesi için bu operasyonlarda rejyonel anestezi önerilmektedir (2, 4).

BPH, çoğunlukla ileri yaş grubu hastalığı olup, beraberinde yandaş hastalıklar (diabet, hipertansiyon, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, iskemik kalp hastalığı vb.) eşlik edebilir. Bu hastalarda operasyon sırasında ve sonrasında oluşabilecek hemodinamik değişikliklere karşı tolerans daha azdır.

Nöroaksiyel blokajın asıl etki yeri sinir köküdür. Lokal anestezi solüsyon subaraknoid aralığa (Spinal Anestezi), epidural aralığa (Epidural Anestezi) veya her iki aralığa birden (Kombine Epidural Spinal Anestezi) verilir. Spinal anesteziye lokal anestezi solüsyonunun spinal korda olan etkisinin minimal olduğu düşünülür. Az hacimde ve miktarda lokal anestezi solüsyonunun Beyin Omurilik Sıvısı (BOS) içine direkt olarak uygulanması ile yüksek seviyede motor ve duyu blok sağlanırken, buna karşılık epidural anestezi ile sinir köklerinde aynı lokal anestezi konsantrasyonuna ulaşmak için daha yüksek miktarda ve hacimde lokal anestezi solüsyon vermek gerekir (26, 59).

Epidural anestezi ile oluşan blok seviyesinin belirleyicileri; anestezi solüsyonun baritesi, enjeksiyon yeri, verilen ilaç dozu, yaş, vertebral kolonun eğimi, ilaç hacmi, intra abdominal basınç, kataterin yönü, hastanın boyu ve gebeliktir (25, 26, 27, 59).

Epidural anestezinin spinal anesteziye göre hastanın hemodinamisinde daha az ve yavaş değişikliğe yol açtığı, bunun yanında daha az motor blok oluşturduğu bilinmektedir. Motor bloğun az olması, hastaların postop erken mobilizasyonu açısından

avantaj oluşturmaktadır. Epidural anestezide konulan katater sayesinde ek doz analjezik yapılabilir. İstenirse, postop ağrı tedavisi amacı ile ilaç uygulanabilir.

Epidural anestezi uygulaması için çok sayıda lokal anestejik ilaç mevcuttur. Son yıllarda bu ilaçlar arasına levobupivakain de eklenmiştir.

Biz de çalışmamızda, benign prostat hipertrofisi teşhisi olup, TUR-P operasyonu geçirecek ASA I-II-III hastalarda, epidural anestezilerde verilen eşit konsantrasyon ve volümdeki bupivakain ile levobupivakainin anestejik ve hemodinamik etkilerinin karşılaştırılmasını amaçladık.

B. GENEL BİLGİLER

BENİGN PROSTAT HİPERTROFİSİ (BPH)

Benign prostat hipertrofisi (BPH), 50 yaş yukarısı erkeklerde % 85 oranında görülen ve bu yaş grubunda erkeklerde hospitalizasyonun en sık nedenlerindedir (5). BPH, prostatik stromal ve glanduler kompartmanlarda, hipertrofi ve hiperplazi gelişmesi sonucu daha çok transisyonel zondan kaynaklanan bir hastalıktır (6). Çok sık karşılaşılan bir hastalık olmasına karşın, halen etiyojisi, biyolojisi, davranışı ve prognozu tam olarak açıklanmış değildir. Son yıllarda etyolojiye ve tedaviye yönelik çalışmalar apoptoz-proliferasyon dengesi üzerine yönelmiştir (7). Apoptoz, dokuların normal fizyolojisi ve fonksiyonu için gerekli, programlı olarak hücrelerin ölümüne neden olan bir dizi olayı ifade eder. Hücre bölünmesi sonrasında meydana gelen hücre sayısındaki homeostatik dengesizlik, apoptoz ile istenen seviyeye gelir. Normal prostat bezinde apoptoz-proliferasyon belirli bir dengededir. Dengenin apoptozun azalması yada proliferasyonun artması yönünde bozulmasının, BPH ve prostat kanseri (prostat Ca) gibi hastalıklara neden olduğunu destekler pek çok çalışma vardır (6, 24).

Erkeklerde 50 yaş sonrası giderek artan sıklıkla görülen semptomatik BPH, 80'li yaşlara kadar erkeklerin % 25-30 kadarında cerrahi tedavi gerektiren bir hastalıktır (5). BPH'nin prevalansı, yapılan otopsi verilerine göre, 31-40 yaşları arasında sadece % 8 iken, 71-80 yaşları arasında % 82 olarak saptanmıştır. Doubling time'ı ortalama 10 yıl olan BPH'nin gelişimi için dekadlar gerekmektedir (8). Histolojik olarak 3. dekatta saptanan nodüllerin çoğunluğu glandülerdir ve genellikle transizyonel zon ve periüretral dokulardadır. BPH, prostatik stromal ve glanduler kompartmanlarda hipertrofi ve hiperplazi gelişmesi sonucu daha çok transizyonel zondan kaynaklanan bir hastalıktır (7, 9).

İlerlemiş yaştaki erkeklerin hemen tümünde mikroskobik BPH bulunduğu, bunların yarısında prostat bezinin makroskobik olarak büyüdüğü ve bunların yarısında da miksiyon yakınmalarının olduğu saptanmıştır. Ancak unutulmaması gereken, çok büyük bir prostatın obstrüksiyona ve semptomlara yol açmayabileceği gibi, küçük ancak obstrüktif olan prostatların da varlığıdır.

Prostatın puberteye kadar olan büyümesi ile yaşlılıktaki hiperplazi arasında bir benzerlik tanımlanmıştır. Fötal gelişme sırasında prostat belirgin olarak büyümektedir. Benzer büyüme, pubertede ve pek çok erkekte de genç-orta yaşlarda görülmektedir. Puberte sonunda prostat yaklaşık 20 gr'a ulaşır ve BPH gelişmezse bu volümü korur.

Çok sık karşılaşılan bir hastalık olmasına karşın, BPH'nin etiyolojisi, biyolojisi, davranışı ve prognozu halen tam olarak açıklanmış değildir. Prostattaki büyümenin karmaşık intrensek ve ekstrensek mekanizmaların etkileşmesi sonucunda olduğu bilinmektedir. Prostat gelişimi ve fonksiyonu için gerekli olduğu bilinen testiküler androjenler en önemli ekstrensek faktörlerdir. Puberte öncesi kastre edilen erkeklerde BPH gelişmemektedir. Ayrıca ortamdaki androjen çekildiğinde, prostat boyutu bariz olarak küçülmektedir (10). Ancak kan dolaşımında androjen seviyesinin düştüğü bir dönemde, böylesine bir gelişimin başlayıp devam etmesi, BPH'ni basit bir hormonal değişimle açıklamanın doğru olmayacağını göstermektedir. Ayrıca çalışmalarda, intraprostatik DHT ve androjen reseptörleri düzeylerinin yaşlanmayla birlikte azalmadığı, aksine, androjen bağımlı hücre büyümesi için yeterli düzeyde olduğu saptanmıştır (11, 13).

Güncel olarak kabul gören inaniş, parakrin bir model çerçevesinde stromal hücrelerin, androjen bağımlı prostat büyümesinde çeşitli büyüme faktörleri aracılığı ile epitelyal hücreleri de etkileyerek önemli bir rol oynadığı yönündedir. Ayrıca bu mekanizmaya ek olarak dolaşımda bulunan DHT'un da prostat hücrelerini doğrudan uyarabileceği ihtimali üzerinde durulmaktadır (13, 15).

Deneysel çalışmalar, testislerin androjenler dışında bugün için tam olarak tanımlanamamış nonandrojenik testiküler faktör veya faktörler aracılığı ile BPH oluşumunda rolü olduğunu düşündürmektedir. İnsan spermatoselinden elde edilen sıvının, prostatik epitel ve stromal hücre kültürlerinde mitojenik etkisinin olduğu gösterilmiştir.

Daha önceleri mikroskobik BPH ve nodüler hiperplazi gelişiminde androjenler majör tetikleyici olarak kabul edilirken, günümüzde ise östrojenlerinde BPH patogenezinde rol oynadığı düşünülmektedir. Köpeklere östrojen verildiğinde, prostatik DHT konsantrasyonunun arttığı ve hücre ölüm hızının azaldığı gözlenmiştir. Yaşlanma ile birlikte serum östrojen seviyesinin yükselmesi, androjen reseptör sayısını arttırarak, artmış protein sentezine ve dolayısı ile prostatın büyümesine yol açabilir. BPH'li hastalarda prostattaki östrojen seviyesi de yükselir (12, 13, 16). Ayrıca büyük hacimli BPH saptanan hastalarda, periferik dolaşımdaki östradiol seviyesi de yüksek saptanmıştır. Sonuç olarak, BPH gelişiminde östrojen ve androjenlerin sinerjistik bir etki gösterdikleri düşünülmektedir.

Prostatik epitel hücrelerindeki insüline benzer büyüme faktörü (IGF) üretimi, BPH ve adenokarsinom gelişmesine eşlik eden değişikliklerden birisidir (15). IGF-

Reseptör 1 normal prostattan, BPH'li prostattan ve kanser dokularından kültürlenmiş epitel hücrelerinde ekprese edilir. Bazı araştırmacılara göre BPH'li ve prostat kanseri dokularında, düzeylerinin yüksek olduğu bildirilmiş olmasına rağmen, genel görüş BPH ve malign dokularında in vivo olarak düşük seviyede olduğudur (17, 18).

Epidermal büyüme faktörü (EGF) ve transforme edici büyüme faktör- α (TGF- α), prostat epitel hücreleri üzerine kuvvetli mitojenik etkiye sahiptir. TGF- β (Transforming Growth Faktör- β), retinoblastom gen ürününün fosforilasyonunu önleyerek, hücre proliferasyonunu engelleyen apoptotik bir ajandır.

TGF- β 'lar yara iyileşmesinde anjiogenezisi uyarırlar ve extraselüler matriks üzerindeki regülasyon etkileri ile normal prostat büyümesini engelleyerek apoptozu başlatırlar (18). Androjen çekilmesi ile birlikte prostattaki TGF- β ve reseptörlerinin arttığı saptanmıştır (17, 18).

Keratinosit büyüme faktörü (KGF), androjenik uyarı ile stromal hücrelerden salınmakta ve epitelyal hücrelerde proliferasyona yol açmaktadır. Stromal hücrelerde KGF reseptörü bulunmadığı için aynı yanıt gözlenmemektedir.

Endotelial büyüme faktörlerinden trombositlerden salınan büyüme faktörü (PDGF) daha çok prostat kanseri ile ilişkili iken, vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF)'nin hem BPH, hem de prostat ca'da anjiogenezisi ve proliferasyonu artırıcı etkileri saptanmıştır (16, 7, 18).

Sonuç olarak güncel görüşü özetlemek gerekirse, büyüme faktörleri prostatta androjen bağımlı etkileri ile sitümülasyon ve/veya inhibisyon yoluyla hücre gelişimi ve ölümü arasındaki hassas dengenin kurulmasında ve stromal epitelyal etkileşimin sağlanmasında önemli roller oynamaktadır. Bu karmaşık ve henüz tam anlaşılmamış sistemin dengesinin bozulmasının, anormal prostat büyümesine yol açtığı düşünülmektedir.

Son yıllarda etyoloji ve tedaviye yönelik çalışmalar apoptoz-proliferasyon dengesi üzerine yönelmiştir (6, 9). Normal prostat bezinde apoptoz-proliferasyon belli bir dengededir. Apoptozun azalması yada proliferasyonun artması ile dengenin bozulması, BPH ve prostat kanseri gibi hastalıklarla ilişkili bulunmuştur (19).

Hastalığın patofizyolojisi her geçen gün daha fazla ilgi çekmekte, elde edilen veriler artmakta ve bunların doğal sonucu olarak tedavi seçenekleri de hızla değişiklik göstermektedir. Günümüzde tedavi seçeneklerinin artması, hem hekimi, hem de

hastaları rahatlatmaktadır. Ancak halen cerrahi dışında prostata spesifik ve çok efektif bir tedavi modalitesi yoktur (21).

BPH'nin tedavisinde amaç, semptomları iyileştirmek, obstrüksiyonu gidermek, mesanedeki rezidü idrar ve buna bağlı enfeksiyon riskini ortadan kaldırmak ve üst üriner sistemin etkilenmesini önleyerek böbrek fonksiyon kaybını engellemektir.

TRANSÜRETRAL PROSTAT REZEKSİYONU

Benign Prostat Hipertrofisi, sıklıkla 60 yaşından büyük erkeklerde mesane boynunun semptomatik obstrüksiyonuna yol açar. İlk seçenek olarak medikal semptomatik yaklaşım tercih edilir. Eğer medikal tedaviye yeterli yanıt alınmaz ise cerrahi bir yönteme başvurulur. Hipertrofik ve hiperplazik olan prostat dokusunun çıkarılması için dört çeşit ameliyat tanımlanmıştır (31).

1. Suprapubik (Transvezikal) Prostatektomi
2. Retropubik Prostatektomi
3. Perineal Prostatektomi
4. Transüretal Prostat Rezeksiyonu

Güncel yaklaşım olarak, 40-50 gram altındaki prostat dokusu olan hastalar için, daha az invaziv olması nedeni ile transüretal prostat rezeksiyonu yaklaşımı tercih edilir. Prostat bezinin ağırlığı 80 gramın üzerinde ise, alternatif bir yaklaşım tercih edilir. İleri prostat kanseri olan hastalar da semptomatik üriner obstrüksiyonun giderilebilmesi için transüretal rezeksiyona aday olabilirler (31).

Transüretal prostat rezeksiyonu operasyonu planlanan hastalarda, ileri yaş nedeni ile solunumsal ve kardiovasküler hastalıkların prevalansı (% 30-60) yüksektir. Eşlik eden hastalıklara bağlı olarak işlemin mortalite oranı % 0,2-6 olarak bildirilmiştir. En sık rastlanılan ölüm sebebi, miyokart enfarktüsü, akciğer ödemi ve böbrek yetmezliğidir.

Pre-operatif hazırlık olarak her hastada akciğer filmi, EKG, rutin tarama testleri, kan grubu bakılmalı, eğer gerekli görülürse eşlik eden hastalıklarla ilgili ileri inceleme yapıp, gerekli tedaviye başlanmalıdır. Anemik olan ve prostat bezi 40 gramın üzerinde olan hastalarda, grup karşılaştırması yapılmış kan hazır olarak bulundurulmalıdır.

T10 düzeyine kadar ulaşan, duyuşal blok oluşturan epidural veya spinal anestezi, transüretal prostat rezeksiyonu için uygun cerrahi koşulları sağlar. Genel anestezi ile karşılaştırıldığında, rejyonel anestezi postoperatif venöz tromboz insidansını azaltır. TUR-P sendromu veya mesane perforasyonu belirtilerinin maskelenmesi olasılığı da

rejyonel anestezide daha düşüktür. Yapılan çeşitli klinik araştırmalarda, post operatif fonksiyonlar, kan kaybı, mortalite ve morbitide açısından rejyonel ve genel anestezi arasında herhangi bir farklılık görülmemiştir. Özellikle, sırt ağrısı tarif eden karsinomlu hastalarda, vertebral metastaz olasılığı düşülmelidir. Lumbar vertebralara metastazı olan hastalıklarda rejyonel anestezi kontrendikedir.

Transüretal prostat rezeksiyonu yapılan hastalarda rutin anestezi monitörizasyonu uygulanır. Uyanık hastalarda mental durumun değerlendirilmesi, TUR-P sendromu ve mesane perforasyonunun ilk belirtisi olabilir. Arteriel oksijen satürasyonundaki düşme, sıvı yüklenmesinin ilk belirtisi olarak yorumlanabilir. Bazı araştırmalarda hastaların % 18 kadarında peri-operatif iskemik elektrokardiografik değişikler saptanmıştır. Hipoterminin saptanması için uzun süren rezeksiyonlarda ısı monitörizasyonu yapılmalıdır. İrrigasyon sıvıları kullanıldığından kan kaybını belirlemek oldukça zordur. Rezeksiyon sırasında ortalama bir dakikada 3-5 ml kan kaybı olur. Hematokritte postoperatif düşme, irrigasyon solüsyonlarının neden olduğu dilüsyondan kaynaklanır.

İşlem özel bir sistoskoptan (Rezektoskop) bir halka geçirilmesi ile uygulanır. Sürekli yıkanarak ve direkt gözlemlenerek prostat dokusu halkaya bir kesme akımı verilerek çıkarılır. Prostat dokusunun özelliği ve fazla miktarda kullanılan irrigasyon sıvısı nedeni ile transüretal prostat dokusunun rezeksiyonu operasyonunda bazı komplikasyonlar görülebilir.

TUR-P Sendromu

Transüretal prostat rezeksiyonu sıklıkla geniş venöz sinüs ağını açar ve potansiyel olarak irrigasyon sıvısının sistemik dolaşıma emilmesine izin verir. Yaklaşık 2 litre veya daha fazla sıvının emilimi, TUR-P sendromu olarak adlandırılan belirtilere neden olabilir. Bu sendrom, intraoperatif veya postoperatif dönemde baş ağrısı, huzursuzluk, konfüzyon, siyanoz, dispne, aritmi, hipotansiyon veya nöbetlerle kendini belli eder. Eğer tedavi edilmez ise ölümcül olabilir. TUR-P sendromunun belirtileri başlıca, genellikle su intoksikasyonu olarak adlandırılan dolaşımda aşırı sıvı yüklenmesine bağlıdır. Kullanılan yıkama solüsyonunun içerdiği çözücüye bağlı olarak bazen çeşitli belirtiler de görülebilir (30, 32, 33).

Elektrolit içeren solüsyonlar, elektrokoter akımının dağılmasına yol açtıklarından, TUR-P sırasında irrigasyon solüsyonu olarak kullanılmazlar. Distile su, hipotonitesi nedeni ile eritrositleri lizise uğratarak iyi görüntü sağlamasına rağmen,

hipotonitesi nedeni ile akut su intoksikasyonuna yol açabilir. İrrigasyon sıvısı basınç altında olduğundan, eriyebilir madde emilimi de gerçekleşebilir. Yıkama solüsyonunun basıncı ile doğru orantılı olarak emilen sıvı miktarı artar. İrrigasyon sıvısının emiliminde önemli diğer parametre rezeksiyonun süresidir. Rezeksiyonların çoğu prostat miktarı ile ilişkili olarak 45-60 dakika sürer ve dakikada 15-20 ml kadar sıvı emilimi gerçekleşir. Özellikle kardiyak rezervi düşük hastalarda irrigasyon sıvısının fazla miktarda emilimi, pulmoner konjesyona neden olup, akciğer ödemi gelişmesine neden olabilir. İrrigasyon sıvılarının fazla miktarda emilimi, hipotonik içeriklerinden dolayı, ciddi nörolojik belirtilere yol açabilen dilüsyonel hiponatremi ve hipoosmolariteye neden olabilir. Serum sodyum konsantrasyonu 120 mEq/l'nin altına düşüncüye kadar genellikle hiponatremi semptomları gelişmez. Plazmanın önemli hipotonitesi ([Na] <100 mEq/l) akut intravasküler hemolize de neden olabilir (37, 38, 50, 51, 52, 53, 54, 58).

Kullanılan irrigasyon sıvılarından en fazla toksiteye neden olanı, glisin içeren solüsyonlardır. Literatürde, glisin solüsyonuna bağlı önemli hiperglisinemi (1000mg/l'nin üstünde) bildirilmiştir. Hiperglisineminin dolaşım depresyonu ve merkezi sinir sistemi toksisitesi yaptığı düşünülmektedir. Glisin, merkezi sinir sisteminde inhibitör transmitter olarak rol oynamaktadır. Operasyon esnasında görülen geçici körlüğe neden olabilir (57). TUR-P operasyonunu takiben, önemli merkezi sinir sistemi toksisitesine rastlanan birkaç hastada, muhtemel glisinin yıkımından oluşan hiperamonyemi saptanmıştır (40, 41, 45, 46, 47, 48, 49, 56). Sorbitol ve glikoz içeren irrigasyon sıvılarının fazla miktarda kullanılması, diyabeti olan hastalarda hiperglisemiye yol açabilir (43). Mannitol solüsyonlarının emilimi intravasküler hacmin genişlemesine yol açar (44).

TUR-P sendromunun tedavisinde en önemli nokta erken tanıdır. Tedavi yaklaşımı semptomların şiddetine göre düzenlenmelidir. İlk olarak, emilen su elimine edilmeye çalışılmalı ve hipoksemi, hipoperfüzyon önlenmelidir. Perioperatif olarak hastalara sıvı kısıtlaması yapılması TUR-P sendromunun gelişmesini önleyebilir. Fazla sıvının atılması için loop diüretikleri kullanılabilir. Şuur bulanıklığı ve konvüzyonlara yol açacak düzeyde semptomatik hiponatremide hipertonic salin solüsyonları verilebilir. Per-op görülen konvüzyonlar midazolam (2-4 mg), diazepam (3-5 mg) veya tiyopental (50-100 mg) ile sonlandırılabilir. Şuuru kapalı, tekrarlayan nöbetleri olan hastalarda, aspirasyonu önlemek için genellikle endotrakeal aspirasyon uygulanır. Hiponatremiyi tedavi etmek için verilecek hipertonic salin çözeltisinin (% 3 veya

% 5'lik) miktarı ve hızı, hastanın serum sodyum konsantrasyonuna göre ayarlanır (55).Sodyum konsantrasyonunun 120 mEq/l'den yüksek olduğu durumlarda, dolaşım yüklenmesinden kaçınmak için, verilecek hipertonic salin hızının 100 ml/st'i geçmemesi önerilir. Serum sodyum konsantrasyonunun 100 mEq/l'nin altında olduğu durumlarda ise, intravasküler hemolizi önlemek için daha agresif tedavi uygulanır (27, 30, 32, 33, 37, 38).

Hipotermi

Oda ısısında fazla miktarda irrigasyon sıvısının kullanılması, TUR-P operasyonu yapılan hastalardaki ısı kaybının en önemli nedenidir. Hipotermi oluşumunu önlemek için, irrigasyon sıvıları vücut ısısına kadar ısıtılmalıdır. Per-operatif hipotermiye bağlı olarak oluşabilecek titremeleri önlemek için, düşük doz meperidin (20 mg) intravenöz olarak uygulanabilir (35, 36).

Mesane Perforasyonu

TUR-P operasyonu sırasında mesane perforasyonu insidansı % 1 olarak bildirilmiştir. Perforasyon, rezektoskopun mesane duvarından geçmesi veya irrigasyon sıvıları ile mesanenin aşırı gerilimine bağlıdır. Mesane perforasyonları genellikle ekstrapitonealdir ve gönderilen irrigasyon sıvılarının yetersiz geri dönüşü ile kendini belli eder. Uyanık hastalarda bulantı, aşırı miktarda terleme ve anestezi seviyesine bağlı olarak retropubik, alt karın ağrısı şikayetlerine neden olur. Büyük ekstrapitoneal ve intraperitoneal perforasyonların çoğu, ani, açıklanamayan hipotansiyon veya hipertansiyona neden olurken, uyanık hastalarda yaygın karın ağrısı ile kendini belli eder. TUR-P operasyonlarında bradikardinin eşlik ettiği ani hipotansiyon veya hipertansiyonda perforasyondan şüphe edilir (34).

Koagülopati

Literatürde, TUR-P operasyonunu takiben yaygın damar içi pıhtılaşma bildirilmiştir ve bunun, operasyon sırasında prostattan dolaşıma tromboplastinlerin salınmasına bağlı olarak geliştiği düşünülür. Hastaların % 6'sında Subklinik DIC (Dissemine Intravasküler Koagülopati) kanıtları mevcut olabilir. Ayrıca, transüretal prostat rezeksiyonu yapılan hastalarda, ameliyat sırasında irrigasyon sıvısının emilimine bağlı dilüsyonel trombositopeni de gelişebilir. Prostat dokusunun ileri evre metastatik kanserlerinde, tümör hücrelerinin salgıladığı fibrinolitik enzimlere bağlı olarak, bazı vakalarda koagülopati görülebilir (30, 39).

Septisemi

Prostat dokusunda genellikle bakteriler kolonize olur ve kronik enfeksiyonlara yataklık edebilir. Rezeksiyon sonucu venöz sinüslerin açılması ve prostat dokusunun cerrahi manipülasyonu sonucu kolonize mikroorganizmalar kan dolaşımına girebilir. Transüretal prostat rezeksiyonu ameliyatında, gerçekleşen bakteri translokasyonuna bağlı olarak gelişen septisemi veya septik şok tabloları bildirilmiştir. TUR-P operasyonundan önce antibiyotik (gentamisin veya sefazolin) profilaksisi, septik epizot olasılığını azaltabilir (30, 39).

EPİDURAL ANESTEZİ

Rejyonel anestezi olarak da bilinen spinal, epidural, kaudal anestezi, 20. yüzyılın başlarında cerrahi girişimler için kullanılmıştır. 1940'lı yıllarda kalıcı nörolojik hasarlarla ilgili giderek artan yayınlar nedeni ile klinik uygulamaları giderek azalmıştır (25, 26, 27).

1940-1950 savaş yıllarında bu tekniklerin kullanımı yeniden güncellik kazanmıştır. Daha sonradan yapılan ayrıntılı epidemiyolojik çalışmalar, bu blokların deneyimli kişilerce asepsiye dikkat edilerek daha güvenilir lokal anestezikler kullanılarak yapılması halinde, nörolojik sekel oranının düşük olduğunu göstermiştir (26, 27).

Spinal kord ve sinir kökleri, kendilerine yapısal destek ve koruma sağlayan vertebral kolonun merkezi kemik kanalı içerisinde bulunur. Vertebral kolon 7 servikal, 12 torakal, 5 lumbar, 5 sakral, 4 koksigeal vertebradan oluşur. Buldukları bölgeye göre her vertebranın gövdesi, pedikülleri, laminaları bazı farklılıklar gösterir. İşlemin doğru olarak yapılabilmesi için bu farklılıkların iyi bilinmesi gereklidir (26, 27). Vertebral kolonun içerisinde, spinal kordun etrafını saran meniskler ve venöz sinüs pleksusları bulunmaktadır. Meninkler, içten dışa, pia-mater, araknoid-mater, dura-mater olmak üzere 3 katmandan oluşur. Pia-mater, spinal korda sıkıca yapışmıştır. Beyin Omurilik Sıvısı (BOS), pia-mater ile araknoid-mater arasında bulunur. Spinal sub-dural aralık klinik olarak önemsiz olup, dura-mater ile araknoid-mater arasında sınırları iyi belirlenemeyen bir boşluktur. Epidural aralık ise, dura-mater ile ligamentum flavum arasında, yağ dokusu ve venöz pleksusları ihtiva eden, sınırları iyi belirgin bir boşluktur (25, 27).

Spinal kanal normalde, erişkinde, foramen magnumdan L1 seviyesine kadar uzanır. Çocukta ise L3 seviyesinde sonlanır. Bundan sonra aşağıya doğru uzanan sinir

uçları “cauda equina”yı oluşturup, kendilerine ait intervertebral foramenlerden kolumna vertebralisini terk ederler. Bu anatomik özellikten dolayı yetişkinlerde L1, çocuklarda L3 seviyesinin altında lumbar ponksiyon spinal kordun travmatize olmasını önler. Cauda Equina’ya ait sinir köklerinin dural boşlukta serbest olarak hareket edip, ilerleyen iğne ile delinmek yerine, uzağa itilmesinden dolayı hasarlanması pek mümkün değildir (25, 27).

İşlem bakımından önemli bir özellik de, spinöz çıkıntıların, servikal ve lumbal bölgede horizontale yakınken torasik bölgede özellikle T4-9 hizasında dikeye varacak şekilde eğimli olmasıdır. Bu vertebraların spinöz çıkıntılarının ucu, bir alttaki vertebranın cismi hizasında bulunur. Bu durum lokalizasyon ve iğneye verilmesi gereken eğim bakımından önemlidir. Teknik olarak en kolay, güvenilir ve sık kullanılan aralıklar L2 - L3 ve L3 - L4 aralıklarıdır. Orta torasik bölgede orta hattan giriş zor olup, paramedian yaklaşım tercih edilir (25, 26, 27).

Epidural aralık, dural kılıf ve uzantılarını çevreleyen potansiyel bir aralık olup, dura ile vertebral kanalı döşeyen periost ve bunun ligamentlere verdiği fibröz uzantılar arasında yer alır. Üst sınırını foramen magnum hizasında periostla kaynaşan dura, alt sınırını ise sakrokoksigeal membran oluşturur. Yukarıda intrakranial boşlukla devamlılığı yoktur. Bu nedenle epidural aralığa verilen solüsyon C1’den yukarı çıkamaz. Epidural aralık önde, vertebra cisimlerinin arka yüzeyini kaplayan posterior longitudinal ligament ve diskler, arkada, laminaların ön yüzü, onları örten ligamentler ve lig. flavum ile yanlarda ise, pedikül ve intervertebral foramenlerle sınırlandırılmıştır. Önde en dar olup, intervertebral foramen bölgesinde genişler. En geniş olarak arkada bulunur ve buradaki genişliği bölgelere göre değişir. Servikal bölgede 1,0-1,5, üst torasik bölgede 2,5-3, alt torasik bölgede 4,0 - 5,0 ve en geniş olmak üzere lumbar bölgede 5,0 -6,0 mm genişliğindedir (25, 28, 29).

Epidural aralığın toplam volümü, taze kadavrada 118 ml olarak bulunmuştur. Normal kişide cilt-epidural aralık uzaklığı 4-5 cm’dir. Lig Flavum’un iki lamina arasındaki seyirindeki özellik nedeni ile, epidural aralığın genişliği interlaminal bölgenin üst kısmında alt kısımlara göre daha dardır (25, 27, 29).

Epidural aralık, yanlarda intervertebral foramenler yolu ile paravertebral alanla ilişkili olup, bu durum lokal anesteziğin bir alandan diğerine geçişi bakımından önemlidir.

Epidural aralık, gevşek bağ dokusu, yağ dokusu, dural kılıfları ile birlikte, spinal sinirler, damarlar ve lenfatikleri içerir. Vertebral kanalın venleri, internal vertebral

venöz pleksusun bir parçasıdır. Büyük bir kısmını epidural aralığın anterolateralinde yer alan geniş ve zengin venöz pleksuslar oluştururlar. Valvsiz yapıda olan bu venler, aşağıda pelvik, yukarıda intrakranial venlerle ve intervertebral foramenler yolu ile de torasik ve abdominal venlerle doğrudan bağlantılıdır. Bu şekilde epidural enjeksiyonla verilen lokal anestetik veya hava, bu venlere ve oradan da kalbe veya beyne ulaşabilir. Ayrıca bu venler, büyük abdominal kitlelerin oluşturduğu bası, portal hipertansiyon ve gebeliğin geç döneminde meydana gelen vena cava obstrüksiyonu nedeni ile genişleyerek, epidural aralığı daraltırlar. Bu sakıncaları en aza indirmek için, epidural aralığa orta hattan girilmeli, epidural venlerin dolgunluğunu artıran ıkınma, ve öksürme epizotları sırasında enjeksiyon yapılmamalı; V. Cava obstrüksiyonu veya basısı söz konusu olan hastalarda ilacın dozu azaltılmalı ve ilaç çok daha dikkatli aspirasyondan sonra verilmelidir (25, 27).

Epidural yağ dokusu en çok arkada olmak üzere, vertebral kanalın her tarafında bulunur; kapillerlerden zengindir. Miktarı kişinin toplam yağ miktarı ile orantılıdır. Çocuk ve gençlerde oldukça yumuşak olup, enjeksiyona direnç oluşturmaz iken, yaşın artması ile kompliyansı azalır (28).

Epidural aralıkta, torasik bölgede en fazla, sacral bölgede en az olmak üzere negatif basınç mevcuttur. Epidural aralıkta olan negatif basıncın (negatif intra-plevral basıncın) intervertebral foramenler yolu ile oluştuğu düşünülmektedir. İntraplevral basınçta meydana gelen değişikliklerin epidural negatif basıncı etkilemesi bunu destekleyen bir bulgudur. Örneğin hastanın kendini sıkması, ıkınması, öksürmesi ve valsalva manevrası yapması, intraplevral basınç ile birlikte epidural negatif basıncı da etkilemektedir. Amfizem ve portal hipertansiyon gibi epidural venlerde distansiyona yol açan durumlarda, epidural negatif basınç tamamen kaybolabilir iken, hastanın BOS basıncının düştüğü durumlarda epidural negatif basınç artabilir. Epidural basınç ortalama olarak torakal bölgede $-(2,0-3,0)$ cmH₂O, lumbal bölgede $-(0,5-1,0)$ cmH₂O ve sacral bölgede yaklaşık 0 dır (25, 29).

Epidural Anestezi Tekniği

Epidural aralığa tek doz enjeksiyon yapılabildiği gibi, bir kateter aracılığı ile enjeksiyonlar tekrarlanarak sürekli epidural blok da sağlanabilir. Seyrek olarak infüzyon şeklinde de epidural anestezi uygulanabilmektedir.

Tek Doz Epidural Anestezi

Kalın ve kısa kılavuz iğne ile spinöz çıkıntılar arasından girilerek yol açılır. Bu, epidural iğnenin daha kolay ilerlemesini sağlarken, cilt parçası veya bakterilerin epidural iğnenin ucunda içerilere taşınmasını da önler.

Epidural anestezi için genellikle 2 tip iğne kullanılmaktadır. Yaygın olarak kullanılan, kalın ve uç açıklığı yana bakan “Tuohy” iğnesinin ucunun künt oluşu, duranın delinmesini güçleştirmekte, açıklığının yana bakması da içinden geçirilen katetere başa ve ayağa doğru yön verme olanağı sağlamaktadır. Bazı konvansiyonel tip iğnelerde kavramayı arttırmak için “kanat” kısmı mevcuttur. Diğer daha az kullanılan iğne tipi ise, açıklığı uçta olan “Crawford” iğneleridir. Bu iğnenin durayı delmesini önlemek için epidural aralığa girilirken hava veya serum verilebilir. Bu şekilde dura öne doğru itilmiş olur. Erişkinlerde genellikle ince duvarlı, 16-18 no’lu iğneler kullanılmaktadır.

İğnenin interspinöz ligament içinde iken stilesi çıkarılır. Epidural alanın tanınmasında kullanılacak yöntemle göre arkasına bir enjektör veya tüp takılır; yada bir damla asılır. Ligamentum flavum geçildiğinde enjektörün pistonunda duyulan direnç kaybolur; tüp içindeki renkli sıvı hareket eder veya damla içeri çekilir.

Bundan sonra iğneye lokal anestezi dolu enjektör takılır ve değişik yönlerde aspirasyon yapılır. Bu sırada enjektöre kan gelirse, iğne çıkarılıp işlem başka bir aralıktan tekrarlanır veya iptal edilir.

İğnenin bir damara veya intratekal aralığa girmediğinden emin olunduktan sonra, lokal anestezi dozunun tamamı veya bundan önce 2,5-3 ml kadar test dozu verilir. Bu sırada piston kolaylıkla ilerlemeli ve enjeksiyon durdurulduğunda, enjektör içine geri akım olmamalıdır. Eğer test dozu verildi ise, bu dozdan sonra birkaç dakika beklenerek, spinal anesteziye işaret edecek yaygın bir analjezi olup olmadığı araştırılır. Verilen solüsyon epidural aralıkta ise, sadece hafif bir his kaybı olur. Hızlı ilerleyen anestezi seviyesinin yükselmesi subaraknoid enjeksiyonu düşündürmelidir. Test dozundan sonra hesaplanan dozda solüsyon yavaş olarak verilir. Test dozunun içine 15 mcgr kadar adrenalin eklenmesi ile de damar içi enjeksiyon olup olmadığı anlaşılır. Eğer damar içine enjeksiyon yapılmış ise, ani gelişen taşikardi ve hipertansiyon meydana gelecektir. Epidural enjeksiyonun hızlı yapılması ise nörolojik belirtilere neden olabilir (25, 26, 27, 59, 60, 61, 62, 63).

Kateter Yerleştirilmesi ve Devamlı Epidural Anestezi

Epidural aralığa bir kateter yerleştirilerek, lokal anesteziğin tekrarlanan enjeksiyonları veya devamlı infüzyonu ile uzun süreli anestezi sağlanabilir. Mevcut kateterlerin çoğu naylon ve teflondan yapılmıştır. İyi bir kateterin kolay kırılmaması, üzerinde işaret noktaları bulunması, biyolojik olarak inert ve radyopak olması gerekir.

Kateter içine stile yerleştirilmesi, kateterin yerleştirilmesini kolaylaştırır, ancak damar içine girme ve durayı delme olasılığını artırır. Bunu önlemek için stilenin kateter ucundan 1-2 cm geride sonlanacak şekilde geri çekilerek, yumuşak olan kateter ucunun ilerletilmesi çözüm olabilir. İşlem sırasında hiçbir zaman kateter iğnenin içinden geri çekilmemelidir. Kateter, iğnenin keskin olan ucu tarafından kesilerek bir parça epidural alanda kalabilir. Genellikle kateterin epidural alanda 3-4 cm ilerletilmesi yeterli olmaktadır (59, 60, 61, 62, 63).

Yaklaşık % 10 olguda, kateterin ilerlemesinde güçlük, damar içine girmesi, intervertebral foramenlerden kanalı terk etmesi gibi nedenlerle yeterli anestezi sağlanamaz. Kateterin yerleştirilmesinde güçlük var ise, iğne ile birlikte çıkarılıp, işlem başka bir aralıktan denenmelidir. Kateter damar içine girdi ise, kateterin iğne ile hafifçe geri çekilmesi ve serum ile yıkanması yeterli olabilir. Aspirasyonla BOS veya kan gelmeye devam ediyor ise, işlemi tekrarlamak veya tamamen iptal etmek gerekebilir. Kateter uygun şekilde yerleştirildi ise, iğne çıkarılır; kateter kırılmayacak ve çıkmayacak şekilde steril koşullarda hastanın cildine tespit edilir. Rutin uygulama olarak, yerleştirilen her kateterin ucuna bakteri filtresi takılır (59, 60, 61, 62, 63).

İlk doz, iğneden verilebileceği gibi, kateter yerleştirildikten sonra da verilebilir. Tekrar (top-up) dozları, başlangıçta verilenin yarısı kadar olmalı ve orta etki süreli ilaçlar yaklaşık bir saat, uzun etki süreli 2 saat sonra ve dikkatli bir aspirasyon yapılarak verilmelidir.

Post-op ağrı kontrolü ve doğum eylemi ağrısını azaltmak için, ilaç infüzyon pompası aracılığı ile de lokal anestezi verilebilir. Bu yöntemin, ağırlı intervallerin olmaması, kapalı bir sistem olduğu için enfeksiyon riskinin ve motor paralizinin daha az olması, kardiovasküler stabilite gibi üstünlükleri vardır. Pompanın ayarlanma hızına ve ilacın konsantrasyonuna bağlı olarak, enjeksiyonun tekrar edilmesi gerekebilir. Kanser ağrısının giderilmesinde olduğu gibi, uzun süreli uygulamalarda cilt altına implante edilen enjeksiyon rezervuarları kullanılmaya başlanmıştır.

Sürekli epidural anestezi sırasında, kümülatif etki veya taşiflaksi ortaya çıkabilir. Taşiflaksi daha çok amid türü lokal anesteziklerde gelişir. Bu grup içinden en fazla

taşıflaksiye neden olan lidokaindir. Taşıflaksi oluşma mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Tekrarlayan enjeksiyonların, lokal doku pH'sını düşürerek lokal anesteziğin etkisini azaltması, ve kateter çevresinde oluşan doku reaksiyonunun bir duvar oluşturarak ilacın etki yerine ulaşmasını engellemesi söz konusu olabilir.

Kateterin çıkarılması esnasında aşırı güç sarf edilmemeli, kateter çıkarılma sonrası kopma ve parçanın içeride kalma ihtimaline karşı kontrol edilmelidir. Uzun süreli uygulamalardan sonra, kateter ucundan kültür yapılarak, enfeksiyon varlığı araştırılmalıdır.

Paramedian (Paraspinoz, Lateral) Yaklaşım

Genellikle epidural aralıkta orta hattın daha az vaskülarize olması nedeni ile, girişimlerde orta hat tercih edilir. Fakat, özellikle torasik bölgede daha belirgin olmak üzere veya yaşlı insanlarda ligamanların kalsifiye olduğu durumlarda, epidural aralığa yaklaşmanın güçlüğü, paramedian bir yaklaşımı gerektirebilir. Spinoz çıkıntının alt kenarı ve orta hattın 1 cm lateralinden orta hatta doğru 10 derecelik bir eğimle dikey olarak girilip, daha önce tanımlanan yöntemlerin herhangi biri ile epidural aralık saptanır (64).

Torasik Epidural Blok

Torasik ve üst abdomen bölgesinde anestezi sağlamak amacı ile, daha aşağı seviyelerden yapılan bloklarda büyük volümde ilaç kullanımı gerekir. Bu seviyelerden yapılan işlemin, aşağıda geniş alanların gereksiz yere bloke olması ve bloğun kaybolmasının asıl ihtiyaç olan bölgelerden başlaması gibi sakıncaları bulunmaktadır. Lumbal yaklaşımla yapılan epidural girişimde, torasik bölgeye kadar kateterin ilerletilmesinde, kateterin düğümlenme riski yüksektir. Torasik düzeyde yapılan epidural anestezinin, bu bölgenin anesteziyi sağlamak için en ideal yöntem olarak kabul görmesine rağmen, teorik olarak düşüğe olsa, spinal kordun travmatize olma olasılığı bulunmaktadır. Torasik epidural blok, torakal operasyon sonrası post-op ağrı kontrolü için, özellikle operasyon sonrası solunum problemi olabilecek hastalarda uygulanabilir. Torasik epidural anestezide, paramedian yaklaşım, orta hat yaklaşımına göre daha uygundur (65, 66, 67).

Servikal Epidural Blok

Narkotiklere yanıtız servikal bölgenin şiddetli ağrılarında kullanılabilir. Sadece duyuşal blok sağlamak ve frenik sinirin motor fonksiyonunu etkilememek için düşük yoğunlukta ilaç kullanılmalıdır. Bölgede en belirgin olan 7 servikal vertebranın spinoz çıkıntısı işaretlenerek, C7-T1 aralığından orta hat yaklaşımı ve 30 derecelik açı ile

girilir. Verilen ilaç volümü genellikle 6-8 ml ile sınırlandırılır. Ligamentum flavum daha ince olduğu için, spinal kordun travmatize olma riski torakal girişime göre daha fazladır (68, 69, 70).

Kaudal (Sakral Epidural) Blok

Sakral ve altlumbal sinirlerin blokajı için kullanılan bir epidural blok çeşitidir. Yüksek seviyelerde blok elde etmek için verilen lokal anestezi ilacın miktarını artırmak gerektiğinden, üst seviyelerde blok düşünülduğünde, lumbal epidural blok daha uygundur (25, 27, 71).

Sakrum, 5 sakral vertebranın kaynaşması ile meydana gelmiş, tabanı yukarıda, üçgen şeklinde bir kemiktir. İnsanların sakrum oluşum şekilleri ufak varyasyonlar gösterebilir. Bu da yöntemin başarısını olumsuz yönde etkiler. Sakral kemik içinde düz bir şekilde uzanan ve sakral kemiğin öne doğru konveksitesine uyan sakral kanal vardır. Bu kanal yukarıda lumbal vertebral kanal, aşağıda sakral hiatusla devam eder. Sakral kanalın ön duvarını birbiri ile kaynaşmış vertebra cisimleri, arka duvarını ise kaynaşmış vertebralar oluşturur. Ön ve arka duvarda, her iki tarafta 4'er adet olmak üzere sakral foramenler vardır. Üçgen şeklindeki sakrum tepesi, dört adet rudimenter vertebradan meydana gelen koksiksle eklem yapar.

Sakral kanalın kapasitesi 32-34 ml, uzunluğu 10-15 cm olup, içinde dura kesesi, koksigeal ve sakral sinirler venöz plexus, yağ ve bağ dokusu bulunur.

İşlem yüzükoyun veya lateral pozisyonda yapılır. Hasta yüzükoyun yatarken, kalça hizasına yastık konur ve masanın alt kısmı hafifçe aşağıya indirilir. Steril koşullar sağlandıktan sonra, üçgen şeklindeki sakral hiatus ve sakral kornüleri palpe edilir. İşlem yerinin cilt ve cilt altı dokusuna lokal anestezi infiltrasyonu uygulanır. Sakral kornüleri birleştiren hat üzerinde, 4-5 cm uzunluğunda bir iğne ile, sakrokoksigeal membranla ciltle 60-70 derecelik bir açı ile delindikten sonra, iğnenin yönü ciltle 25-30 derecelik açı yapacak şekilde intergluteal oluğa doğru değiştirilir ve 2-3 cm ilerlenir. Daha fazla ilerlendiğinde duranın delinme ihtimali vardır. Aspirasyonla kan veya BOS gelmediğinin anlaşılmasından sonra, lokal anestezi enjekte edilir. Aspirasyon sırasında kan gelir ise iğnenin pozisyonu hafifçe değiştirilmeli; BOS gelir ise de ya işlemden vazgeçilmeli ya da uygun dozda intratekal enjeksiyonla spinal anestezi yapılmalıdır. Eğer mümkünse ilk önce test dozu verilerek intratekal enjeksiyonun belirtileri aranmalı, spinal anesteziye ait bir bulgu saptanamaz ise geri kalan lokal anestezi dozu verilmelidir. Eğer iğne ucu doğru lokalizasyonda ise, lokal anestezi solüsyon kolaylıkla enjekte edilir. İğne kanal dışında ise, hem enjeksiyona karşı direnç

hissedilecek, hem de enjekte edilen solüsyonla sakrum üzerinde bir şişlik gelişecektir (71, 72, 73, 74).

Uzun süreli analjezi gereken durumlarda, enjeksiyon için kullanılan plastik kanül yerinde bırakılarak veya sürekli bir kateter yerleştirilerek sürekli kaudal blok yapılabilir. Kateterin kanal içinde 3-5 cm ilerletilmesi yeterli olur. Dozlar başlangıç dozunun 1/3-1/2'si kadar ve kullanılan ilacın etki süresi ile uyumlu bir şekilde tekrarlanır. Ancak rutin klinik uygulamalarda, enjeksiyon yerinin anüse yakınlığı nedeni ile enfeksiyon gelişebileceğinden, kateter yerleştirilmesi pek fazla rağbet görmemiştir.

Sakral epidural anestezi tekniği, perianal girişimler, transüretal girişimler, forseps uygulaması ve alt ekstremitte girişimlerinde cerrahi ağrının giderilmesinde kullanılır. Tekniğin daha kolay ve nispeten başarı oranının daha yüksek olması nedeni ile, özellikle çocuklarda operatif ağrının giderilmesinde kullanılmaktadır. Sakral epidural anestezi ile oluşacak bloğun düzeyi, verilecek lokal anestetik solüsyonun miktarı, enjeksiyon hızı, hastanın pozisyonu, yaşı, boyu ve intervertebral foramenin açıklığı ile ilişkilidir (71, 74).

Sakral epidural anestezi ile anestezi düzeyinin tam olarak kontrol edilememesi, kas gevşemesinin tam olmayışı, etkisinin geç başlaması, sakrum anatomisindeki anomalilerin veya varyasyonların neden olduğu teknik güçlük, lumbal epidural anesteziye göre dezavantaj olarak kabul edilir.

Epidural Anestezi Endikasyonları

1. Alt karın, pelvik, perineal ve alt ekstremitte ameliyatları sırası ve sonrasında ağrı giderilmesi
2. Genel ve spinal anestezinin kontrendike olduğu durumlar
3. Özellikle abdominal ve torasik girişimlerde cerrahiye bağlı nöro-endokrin yanıtın bloke edilmesi gereken durumlar
4. Ağrısız eylem ve vaginal doğum: Devamlı epidural anestezi ile eylemin bütün aşamalarında ağrı kontrolü sağlanırken, aynı zamanda eylem için gerekli motor fonksiyon ve anne ile gerekli kooperasyonu mümkün kılar.
5. Sezaryen operasyonu için anestezi
6. Post operatif ağrı kontrolü: Özellikle torasik operasyonlardan sonra, hastanın yeterli analjezisi devamlı epidural anestezi ile sağlanabilir. Bu sayede, hastanın öksürmesi, derin nefes alabilmesi ve solunum egzersizleri yapması sağlanarak, post-op solunum komplikasyonları önlenir.

7. Medikal tedaviye yanıtızsız kronik ağrılarda, kateter yerleştirilerek devamlı epidural anestezi ile uzun süreli analjezi sağlanabilir.

8. Periferik damar hastalıkları ile, alt ekstremelerde trombozla görülen spazmları çözmek için ve geçici sempatik sistem blokajı amacı ile kullanılabilir.

Kontrendikasyonlar

Kesin Kontrendikasyonlar

- Sistemik ve lokal enfeksiyonlar
- Akut kanama
- Hipovolemik şok
- Kanama diatezi veya anti-koagulan tedavi
- İlerleyici santral sinir sistemi hastalıkları
- Lokal anestezi maddeye duyarlılık

Rölatif Kontrendikasyonlar

- Vertebral kolon deformitesi
- İntestinal obstruksiyon
- Geçirilmiş laminektomi operasyonları

Epidural Anestezi Düzeyini Etkileyen Faktörler

Amaca uygun anestezi sağlanabilmesi için, lokal anestezi solüsyonunun yeteri kadar segmenti etkilemesi gerekmektedir. Bu etki çeşitli etmenlere bağlıdır:

1. Enjeksiyonun Yeri: Genel ilke olarak, anestezi sağlanmak istenen alanın orta kısmına uyan segment hizasına enjeksiyon, epidural anestezi için en uygundur. Ancak bu yaklaşım teknik olarak spinal anestezi için, alt torasik ve lumbal aralıklar için geçerlidir. Epidural anestezi için servikal, torasik, lumbal veya sakral yaklaşım uygulanabilir.

2. Solüsyonun Volümü: Verilen volüm ne kadar büyük ise, bloke edilen alan o kadar geniş olacaktır. Verilecek volüm, bloke edilecek segment sayısına göre hesaplanmalıdır. Alt lumbal ve sakral bölgede epidural alanın daha geniş olması nedeni ile, segment başına daha fazla volüm vermek gerekir. Torasik segmentler için 2 ml/segment, lumbal ve sakral segmentler için 2,5 ml/segment hesaplanır. 10-15 ml'lik bir volümün, enjeksiyon yerinin iki tarafında dörder segmenti etkilediği kabul edilir.

3. İlacın Yoğunluğu ve Toplam Miktarı: Verilen ilaç ne kadar yoğun ise, o kadar geniş bir alanı etkiler. İlacın konsantrasyonu ile, oluşan motor blokaj doğru orantılıdır.

4. Enjeksiyonun Hızı: Yapılan enjeksiyonun hızı ile yayılım genişliği doğru, etki süresi ise ters orantılıdır. Ancak BOS basıncını, dolayısı ile intrakranial basıncı artırarak spinal kord akımını bozabileceğinden, hızlı epidural enjeksiyondan kaçınılmalıdır; baş ağrısı, hatta serebral kanamaya neden olabilir.

5. Hastanın Pozisyonu : Düz pozisyonda aşağı ve yukarı yayılım eşittir. Ancak masaya eğim verildiğinde, yerçekimi nedeni ile altta kalan kısma yayılım daha çok olur. Bu şekilde Trandelenburg pozisyonu ile birkaç segment daha yüksek anestezi sağlanabilir.

6. Klinik Etkenler: Epidural alanda yayılım yaşla artar. Bu hem intervertebral foramenlerin kapanmasından, hem de epidural damarların sklerozundan ileri gelir. Lokal anestezi daha büyük miktarda epidural aralıkta kalıp dağılır. Bu nedenle yaşlı hastalarda volümün, 40 yaşından sonra her yıl için segment başına 0,1 ml azaltılması önerilmektedir. Gebelik ve intra abdominal kitleler, vena kava basısı nedeni ile, epidural venöz pleksuslarda dolgunluk ve epidural aralıkta daralmaya neden olurlar. Bu durumda dozun azaltılması gerekir. Dehidratasyon, şok ve kaşekside yayılım azalır, etki geç görülür. Arterioskleroz ve tıkaçıcı damar hastalıklarında yayılım ve etki artar. Bağ ve myelin dokusundaki dejenerasyon nedeni ile penetrasyon artmış, damar dejenerasyonu sonucu da absorpsiyon azalmıştır. Çok uzun veya kısa boylu kişilerde de volümü aynı miktarda azaltmak veya artırmak gerekir.

Epidural aralığın saptanmasına yönelik tanımlanan yöntemlerde ana mekanizma, epidural aralıkta negatif basınç ve ligamentum flavumun geçilmesine dayanmaktadır (75, 76).

Negatif Basınç Yöntemleri

1. Asılı Damla Yöntemi: Oldukça basit, özel alet gerektirmeyen ve yaygın olarak kullanılan bir yöntemdir. İğne, interspinöz ligamentin içinde iken, ucuna serum fizyolojik veya distile su ile damla asılır ve yavaş olarak ilerletilir. Ligamentum flavum delinerek epidural aralığa girildiğinde negatif basınçtan dolayı damla içeri çekilir.

2. Kapiller Tüp (Odom) Yöntemi: İğnenin arkasına içinde hava kabarcığı bulunan serum fizyolojik veya renkli sıvı ile doldurulmuş bir tüp takılır. Epidural aralığa girildiğinde sıvının içeri çekildiği görülür.

3. Manometrik (Dogliotti) Yöntemi: İğnenin ucuna U şeklinde bir su manometresi takılır. Epidural aralığa girilince sıvı bir kolda yükselir.

Direnç Kaybı Yöntemleri

Epidural iğneye interspinöz ligament ve lig. flavum içinden geçerken duyulan kuvvetli direncin, lig. flavum geçildikten sonra aniden kaybolması esasına dayanan yöntemlerdir.

1. Enjektör Yöntemi: İğnenin veya serum fizyolojik ile doldurulmuş bir enjektörün pistonuna devamlı ve sabit basınç uygulanarak ilerletilmesi temeline dayanır. Epidural aralığa girildiğinde, pistonun duyulan direncin aniden kaybolacak ve piston kolaylıkla ilerleyecektir.

2. Balon (Macintosh) Yöntemi: Epidural iğnenin arkasına takılan ve 2-3 ml hava ile şişirilen balon, epidural aralığa girildiğinde sönmektedir.

Epidural Aralığa Verilen Lokal Anesteziğin Dağılımı, Etki Yeri ve Mekanizması

Epidural aralığa verilen lokal anestezi solüsyonu, volüme bağlı olarak yukarı veya aşağı doğru yayılır. Lokal anesteziğin bir kısmı, vasküler absorpsiyonla sistemik dolaşıma katılır ve sistemik etkilere yol açabilir. Kandaki lokal anestezi miktarı, enjeksiyonu izleyen 20-30 dakika içinde en üst düzeye ulaşır. Bu dönemde hastanın sistemik etkiler açısından yakından izlenmesi gerekir. İlacın toplam miktarı dikkate alındığında, sistemik yan etki olasılığı spinal anesteziden çok daha yüksektir.

1. İntervertebral Foramen Bölgesi: En önemli etki yerinin, spinal sinirlerin koruyucu dural kılıflarını yitirdikleri intervertebral sinir bölgesinde olduğu kabul edilmektedir. Burada lokal anestezi solüsyonunun sinir içine difüzyonu daha kolay olmaktadır.

2. Duradan Difüzyon: Epidural alana verilen lokal anestezi solüsyon, dural difüzyonla BOS içerisine girmektedir. BOS içerisine giren lokal anestezi primer, etkisini sinir kılıflarında göstermekle beraber, az da olsa spinal korda difüze olmaktadır. Fakat bu difüze olan miktarın, klinik etki götürece kadar anlamlı olmadığı kabul edilir.

3. Paravertebral Alan: Bu etki, intervertebral foramenlerin açık olduğu gençlerde daha belirgin olup, lokal anestezi solüsyon paravertebral foramenden çıkıp spinal sinirleri paravertebral alanda etkilemektedir.

Motor ve Duyusal Blok Seviyesinin Değerlendirilmesi

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 ve sadece ayağını oynatabilir.

3=Ayak eklemi veya başparmağını oynatamaz; tam paralizi vardır.

Dermatomlar

Spinal ve epidural anestezide anestezi düzeyinin belirlenebilmesi, yüksek spinal anestezideye bağlı komplikasyonların önlenmesi için, dermatomlar belirleyici olarak kullanılır. Vertebral kolonu terk eden sinirler, deride belirli yayılım göstererek dermatomları oluştururlar. Kullanılan bazı dermatom seviyeleri şunlardır:

C8	dermatomu.....	Küçük Parmak
T1-2	dermatomu.....	Kol ve Önkolun İç Yüzü
T3	dermatomu.....	Aksillanın Apeksi
T6-7	dermatomu.....	Ksifoid Hizası
T10	dermatomu.....	Göbek Hizası
L1	dermatomu.....	İnguinal Bölge
S1-4	dermatomu.....	Perine

Meme başları üzerinde kalan cilt bölgesi T1-2 ile birlikte C3-4'ten de inerve olduğu için, T1-2 bloke olsa bile ciltte duyu kaybı olmaz. Bu nedenle, T4 üzerinde anestezi düzeyi tayini ve kardioakseleratör liflerin etkilenip etkilenmediğini anlamak için, kol ve önkol iç kısmında cilt duyusu araştırılmalıdır (27, 77).

Nöroaksial Blok Komplikasyonları:

Oluşan komplikasyonlar uygulama tekniğinden, oluşan blok seviyesinin yükselmesinden, kullanılan lokal anestezinin toksik etkisinden, asepsiye dikkat edilmemesinden kaynaklanabileceği gibi, bazen de açıklayıcı bir neden bulunamaz.

Hipotansiyon ve Bradikardi

Sıklık ve şiddet açısından spinal anestezide daha belirgin olmak üzere, sempatik blokaja bağlı olarak bradikardi ve hipotansiyon gelişebilir. Hipotansiyon olasılığı önceden volüm açığı varsa daha fazla olduğundan, işlemden önce volümün normal veya biraz fazla olması güvenliği artıracaktır (78, 79, 80). Yaşlı ve aterosklerotik hastalarda kolaylıkla serebral ve miyokardial hipoksi gelişebilir. İntravenöz olarak sıvı desteği verilmesi, hastanın alt ekstremitelerinin kalp seviyesinin üstüne kaldırılması ve oksijen verilmesi ile hücrel hipoksi önlenir. Oluşan bradikardi sempatik blokaja bağlı olduğundan, küçük dozlarda 0,25 mg Atropin ile tedavi edilebilir. Hipotansiyon

bu önlemlerle kontrol edilemez ise, alfa ve beta-mimetik etkili bir vazopressör, örneğin efedrin (5-10 mg), intravenöz olarak tekrarlanabilir (81, 82, 83, 84).

Sırt Ağrısı

Cilt, subkutanöz dokular, kas ve ligamentlerden geçen iğne sırt ağrısına yol açabilir. Bu durumdan, refleks kas spazmı ile birlikte olan enflamatuar bir yanıt sorumlu olabilir. Ağrı hissi genellikle kendini sınırlar; fakat birkaç hafta sürebilir. Tedavisinde, non-steroid antiinflamatuar ajanlar ve sıcak kompres genellikle yeterlidir. Uzayan bloklarla birlikte olan sırt ağrısı oluşması, muhtemel bir epidural hematoma habercisi olabilir (85, 86).

Baş Ağrısı

Dura-materde uygulanan işlem sonucu oluşabilecek herhangi bir defekt, ponksiyon sonrası baş ağrısına (Post-dural Puncture Headache-PDPH) neden olabilir. Ağrının oluşma mekanizmasının dura da işlem sonrası oluşan defektten Beyin Omurilik Sıvısı (B.O.S.) yapım hızından daha hızlı olarak kaçak olması nedeni ile ortaya çıkan kafa içi basınç azalmasından kaynaklandığı düşünülmektedir. Oluşma insidansı, iğne kalınlığı, kullanılan iğnenin tipi ve hasta ile ilişkili faktörler ile ilgilidir. İğne kalınlığı arttıkça baş ağrısı oluşma insidansı artar. Standard kesik uçlu iğnelerle baş ağrısı insidansı, kalem uçlu iğnelerin aynı kalınlıkta olanlarından daha fazladır. Standard kesik uçlu iğnelerle iğne ucu dura ponksiyonu sırasında dura liflerine paralel olarak ilerletilirse, lifleri kesmek yerine, araladığına ve baş ağrısı insidansının daha düşük olduğuna inanılmaktadır (87, 88, 89).

Baş ağrısı insidansını artıran diğer faktörler; genç yaş, dişi cinsiyet ve gebeliktir. PDPH için en yüksek insidans, epidural anestezi işlemi sırasında epidural iğnesi ile epidural aralığın geçilip, sub-araknoid aralığa girilmesini “wet-tap” takiben ortaya çıkar. Benzer şekilde yerleştirilen epidural kateter de durayı delip PDPH’e neden olabilir. PDPH’in en düşük insidansla görüldüğü grup ise 27 G spinal iğnesinin kullanıldığı yaşlı erkek hastalardır. Sezaryen nedeni ile spinal anestezi uygulanan obstetrik hastalarda, ince kalem uçlu iğnelerle yapılan çalışmalarda, % 3 veya % 4 gibi düşük oranlar elde edilmiştir (88).

Baş ağrısı tipik olarak bilateral, frontal veya retro-orbital yerleşimli oksipital bölgeye ve enseye uzanır tarzdadır. PDPH’in en önemli özelliği, vücut pozisyonu ile ilişkisidir. Ağrı oturma veya ayakta durma ile şiddetlenir; düz yatma ile azalır. Ağrının başlaması genellikle işlemden 12-72 saat sonradır. Konservatif tedavi yatar pozisyon, oral veya intravenöz sıvı uygulaması, analjezikler ve kafeinden oluşmaktadır. Hastanın

supin pozisyonda tutulması dura-materdeki delikten BOS kaçışına neden olan hidrostatik basıncı azaltırken, baş ağrısını da en aza indirecektir. Analjezik ilaçlar non-steroid anti-enflamatuar ilaçları içerir. Hidrasyon ve kafein BOS yapımını artırarak etki gösterir. Kafein aynı zamanda intrakranial damarlarda vazokonstriksiyon oluşturarak ta etki gösterir. Laksatif ajanlar ve yumuşak diyetle valsalva manevrasını önleyerek yarar sağlarlar. Konservatif tedaviye rağmen baş ağrısı günlerce sürebilir. Böyle tedaviye dirençli durumlarda epidural kan yaması çok etkili bir yöntemdir. Steril şartlarda alınan 15-20 cc otolog kanın epidural aralığa ponksiyon seviyesi veya bir aralık altına enjekte edilmesinden oluşur. BOS'nın daha fazla kaçak yapmasını, kitle etkisi veya koagülasyonla önlediği düşünülmektedir. Başarı oranı % 90'ın üzerindedir. Eğer beklenen yanıt alınmaz ise, işlemin tekrarlanmasında herhangi bir sakınca yoktur. Benzer şekilde çeşitli yayınlarda epidural serum fizyolojik bolus dozları uygulanmış, fakat kan yaması kadar etkili olmadığı görülmüştür (85, 86, 88, 89, 90).

İdrar Retansiyonu:

S2-4 köklerinin lokal anestezikle blokajı mesane tonusunu azaltır ve miksiyon refleksini inhibe eder. Bu etkiler erkek hastalarda daha belirgin olmakla beraber, idrar sondası kısa etkili bloklar dışında bütün hastalarda kullanılmalıdır (85, 86).

Geçici Nörolojik Semptomlar

Geçici nörolojik semptomlar bacaklara yayılan tipik olarak sırt ağrısıyla karakterizedir; duyuusal motor defisit bulunmaz. İlerleyen günler içerisinde spontan olarak kaybolur. Literatürde, ilaçlardan en fazla hiperbarik lidokainle olduğu bildirilmiştir. Epidural anestezi ya da spinal anestezi sonrası görülen olgu sunumu şeklinde vakalar mevcuttur. Yapılan operasyon dikkate alındığında, bu semptomun litotomi pozisyonunda gününbirlik cerrahi işlem geçirenlerde en fazla olduğu belirtilmiştir. Geçici nörolojik semptomların etiyojisi net değildir. Nörotoksisiteden veya kas iskelet sistemine ait bir zorlanmadan kaynaklanan miyofasial bir ağrı, etiyojistik neden olabilir (91, 92).

Yüksek veya Total Spinal Anestezi

Nöroaksiyel blokajın beklenenden daha yüksek seviyeleriyle oluşan şuur kaybı, apne, solunum yetmezliği, ciddi bradikardi ve hipotansiyonun eşlik ettiği klinik duruma "total spinal anestezi" veya "yüksek spinal anestezi" adı verilir. Epidural veya kaudal girişim yapılan olgularda, yanlışlıkla subaraknoid ponksiyon yapılması sonrası da ortaya çıkabilir. Genellikle hızlı başlar ve eğer epidural anestezi için belirlenen dozda lokal anestezik ajanın subaraknoid olarak yapılması sonucunda meydana gelmiş ise,

klirik olarak çok daha belirgin ve hayati tehdit edici boyutlara ulaşabilir. Apnenin ortaya çıkış nedeni, yüksek seviyeli blokaja bağlı diyafragma paralizisinden çok, ciddi hipotansiyona bağlı, (oğunlukla şuur kaybının da eşlik ettiği) meduller solunum merkezinin perfüzyonundaki azalmadan kaynaklanmaktadır (93, 94, 95).

Yüksek spinal anestezinin tedavisi, havayolunun açık tutulması, yeterli ventilasyonun sağlanması ve dolaşımın desteklenmesini içerir. Solunum yetmezliği belirgin hale gelmesi durumunda oksijen desteği zorunlu hale gelir. Daha ciddi durumlarda genel anesteziye geçilmesi, entübasyon, asiste solunum ve mekanik ventilasyon gerekebilir. Hipotansiyon intravenöz sıvıların hızlı uygulanması, baş aşağı pozisyon ve vazopresörlerin kullanımı ile tedavi edilebilir. Efedrin ve Fenilefrin yeterli olmaz ise, Epinefrin erken dönemde titre edilerek kullanılmalıdır. Normotansiyonun idamesi için Dopamin infüzyonu yararlı olabilir. Bradikardinin oluşma mekanizması yüksek sempatik blokaj olduğu için, ilk tercih edilecek ajan Atropindir (0,01 mg/kg). Ayrıca alfa-mimetik ve beta-mimetik etkisi bulunan Efedrin ve Epinefrinde kalp hızını artırırlar (81, 84, 85, 86).

Spinal veya Epidural Hematom

Yapılan işlemin özelliğinden dolayı, iğnenin kendisinden veya kateterden kaynaklanmak üzere epidural venler yaralanabilir. Bu olay minör bir kanamaya sebep olur ve çoğunlukla kendini sınırlar. Spinal ve epidural anestezi sonrası klinik olarak belirgin hematom özellikle, koagülasyon veya kanama bozukluklarında oluşabilir. Literatürde yayınlanan olgular, çoğu hastalık veya farmakolojik tedavilere sekonder koagülasyon bozuklukları olan vakalardır. Yayınlanan vakaların çoğunda, hematomun epidural kateterin çekilmesinden sonra meydana geldiği dikkat çekicidir. Bu sebepten dolayı epidural kateterin çekilmesi bir risk faktörüdür.

Epidural hematomun kitle etkisi oluşturup sinir dokusunu sıkıştırdığı, direkt basıncı hasarı ve iskemi oluşturup nörolojik sekellere yol açtığı kabul edilmektedir. Hızlı tanı ve tedavi, nörolojik sekellerin ortaya çıkmasını önler. Semptomlar uzamış blok, uyuşukluk, motor güçsüzlük, sfinkter disfonksiyonu ile keskin bel ve bacak ağrısıdır. Eğer klinik olarak hematomdan şüphelenilirse, nörolojik görüntüleme (MRI, CT) hemen yapılmalı ve nroşrji konsültasyonu istenmelidir. Erken dekompresyon operasyonu uygulanan vakalarda nörolojik derlenme iyidir (96).

Menenjit ve Araknoidit

Subaraknoid aralık enfeksiyonu, malzeme, enjekte edilen solüsyonların kontaminasyonu veya ciltten giren organizmalar sonucunda nöroaksiyel blokajları

takiben oluşabilir. İçeride bırakılan kateterler organizmalarla kontamine olabilir ve daha sonra traktusu izleyerek derine inip enfeksiyona neden olabilir. Son yıllarda uygulanan asepsi ve tek kullanımlık kitler sayesinde, bu komplikasyonların görülme sıklığı azalmıştır (97, 98).

LOKAL ANESTEZİKLER

Lokal anestezipler sinir iletimini reversibl olarak kesen ilaçlardır. Klinikte lokal anestezi olarak kullanılan ilaçlar ya aminoesterler yada aminoasitlerdir. Lokal anesteziplerin blok yapan diğer ajanlardan farkı, blokajın reversibl olması ve sinir lifinde veya hücresinde hiçbir hasar oluşturmamasıdır. Bu ilaçların primer etkisi, periferik sinirde eksitasyon ve iletim mekanizmasını inhibe etmektir. Lokal anestezi solüsyonlar sistemik olarak verilir ise, santral sinir sisteminde implusların iletimini (kardiovasküler fonksiyon, iskelet ve düz kaslar) ve kalbin elektriksel ileti sistemini etkileyebilirler (99, 100).

Lokal anestezipler sinir membran stabilizasyonunu sağlayarak etki ederler; depolarizasyona engel olurlar. Sinir hücresi veya lifinin istirahat ve eşik potansiyelini etkilemezler. Lokal anesteziplerin sinirde elektriksel uyarılma eşik seviyesini yükselttiği, implusun iletimini yavaşlattığı, aktin potansiyelinin çıkış hızını azalttığı ve sonunda sinir iletimini bloke ettiği gösterilmiştir.

Lokal anesteziplerin hücre membranındaki etkileri üç ayrı teori ile açıklanmaktadır:

1. Spesifik Reseptör Teorisi: Sinirde membran potansiyelindeki değişiklikler, Na ve K iyonlarının protein yapısındaki özel kanalların içinden membrandan geçişine bağlıdır. Lokal anestezipler muhtemelen Na kanallarında bulunan spesifik lokal anestezi reseptörlere bağlanarak Na geçişini inhibe eder.
2. Yüzeysel Şarj Teorisi: Bu teoriye göre lokal anestezi, molekülün non-iyonize lipolitik aromatik yüksüz ucu ile membrana bağlanır. Membran dış yüzündeki negatif yükleri nötralize eder ve membran potansiyeli artar. Transmembran potansiyeldeki bu artma yeterli derecede ise, anestetize olmayan diğer sinir membranlarından gelen bir elektriksel akım membran potansiyelini eşik değerini düşürmeye yeterli olmaz ve blok oluşur.
3. Membran Ekspansiyonu Teorisi: Bu teoriye göre lipofilik lokal anestezi molekülü, membrandaki lipid moleküllerin hareketlerini artırır ve membranda ekspansiyona neden

olur. Membran genişlemesi ile Na kanalları sıkışır; Na iyonları membranı geçemez. Bu durumda aksiyon potansiyeli oluşmaz ve blok oluşur (99, 100).

Tablo I. Lokal anesteziklerin etki potansiyeli, etki başlangıçları, pKa değerleri, proteine bağlanma oranları ve liposolübiteleri

İLAC	Potansiyel	Başlangıç	pKa	Proteine bağlanma %	Lipid / Su partiyon kat katsayısı
PROKAIN	1	Hızlı	8,9	5,8	0,02
TETRAKAIN	16	Yavaş	8,7	75,6	4,1
LIDOKAIN	1	Hızlı	7,9	64,3	2,9
MEPIVAKAIN	1	Orta	7,6	77,5	0,8
PRILOKAIN	1	Hızlı	7,9	55	0,9
ETIDOKAIN	4	Hızlı	7,7	94	141
BUPIVAKAIN	4	Yavaş	8,1	95,6	27,5
ROPIVAKAIN	4	Orta	8,1	94	2,9

Lokal Anesteziklerin Kimyasal Yapılarına Göre Sınıflandırılması

Ester Grubu (Benzoik Asit Esterleri): Kokain, Prokain, Klorprokain ,Tetrakain, Benzokain

Amid Grubu: Lidokain, Mepivakain, Prilokain, Bupivakain, Etidokain, Dibukain, Levobupivakain

Alkoller:Etil Alkol, Aromatik Alkoller

Diğerleri:Holokain, Quinoline Deriveleri, Eucupirin

Metabolizma ve Atılım

Lokal anestezik solüsyonlar enjeksiyon yeri, solüsyonun pH'ı, yağda erirliği, solüsyonun dozajı, dokunun kanlanması, vazokonstriktör eklenmesi gibi çeşitli etkenlere göre değişen bir hızda sistemik dolaşıma absorbe olurlar.

Ester grubu lokal anestezikler, plazma pseudokolinesterazı tarafından genellikle hızlı bir şekilde hidroliz edilerek, suda eriyebilen aminoalkollere veya karboksilik aside dönüştürülür. Bu metabolitler farmakolojik olarak inaktiftir.

Amid grubu lokal anestezikler ise karaciğerde bulunan mikrozomal sitokrom enzimleri tarafından hidrolize edilir. Bunların inaktivasyon hızları ilaçtan ilaca büyük değişim gösterir. Bu ilaçların inaktivasyon hızları, karaciğer hastalıkları, propranol gibi karaciğer kan akımını azaltan ilaçlarla bir arada uygulanma durumlarında yavaşlar.

Lokal anestezipler yalnızca, ilaca bağlı toksisitenin tanısı, tedavisi ve bloktan kaynaklanabilecek diğer akut acil durumların m¼dahalesinde deneyimli olan klinisyenler tarafından uygulanmalıdır. Toksik reaksiyonların ve ilgili acil durumların uygun tedavisi için gerek duyulan oksijen, diğer resusitasyon ilaçları, kardiyovask¼ler resusitasyon donanımı ve personel hazır bulundurulmalıdır. İlaça bağlı toksisitenin uygun tedavisinde gecikilmesi, herhangi bir nedene bağlı ventilasyon yetersizliği sonucunda asidoz, kardiyak arrest ve muhtemelen ¼l¼me yol açabilir.

İntravask¼ler veya intratekal enjeksiyondan kaçınmak amacı ile, bir lokal anestezi maddenin ilk defa ve izleyen dozlarının enjeksiyonundan ¼nce kan ve beyin omurilik sıvısı (uygulanabildiği yerde) aspirasyonu yapılmalıdır. Ancak negatif bir aspirasyon, intravask¼ler veya intratekal enjeksiyon olasılığını ortadan kaldırmaz.

Lokal anesteziplerin g¼venli ve etkili kullanımını uygun dozaja, doğru tekniğe, yeterli ¼nlemlerin alınmasına ve acil durumlar için hazırlıklı olunmasına bağlıdır.

Acil kullanım için resusitasyon donanımı, oksijen ve resusitasyon ilaçları hazır bulundurulmalıdır. Y¼ksek plazma veya dermatom d¼zeyleri ve ciddi advers etkilerden kaçınmak amacı ile, etkin bir anestezi için gerekli olan en d¼ş¼k dozaj kullanılmalıdır. Enjeksiyonlar, yavaş ve b¼l¼nm¼ş olarak, intravask¼ler enjeksiyondan kaçınmak için her enjeksiyondan ¼nce ve sonra şırınga aspirasyonu yapılarak uygulanmalıdır. S¼rekli kateter tekniği kullanıldığında, her enjeksiyondan ¼nce ve enjeksiyon sırasında aspirasyon yapılmalıdır. Epidural anestezinin uygulanması sırasında, başlangıçta etkisi hızlı başlayan bir lokal anestezi ile test dozu uygulanması ve asıl uygulamaya geçilmeden ¼nce hastanın merkezi sinir sistemi ile kardiyovask¼ler toksisite ve yanlışlıkla intratekal uygulama belirtileri y¼n¼nden izlenmesi ¼nerilmektedir. Klinik durum izin veriyorsa, test dozu için epinefrin içeren lokal anestezi ¼zeltilerin verilmesi g¼z ¼n¼ne alınmalıdır; ¼nk¼ epinefrinle ilgili dolaşım değişimleri, yanlışlıkla yapılan intravask¼ler enjeksiyonun uyarıcı belirtileri olarak hizmet edebilir. Kan için yapılan aspirasyonlar negatif olsa bile, intravask¼ler enjeksiyon olasılığı vardır.

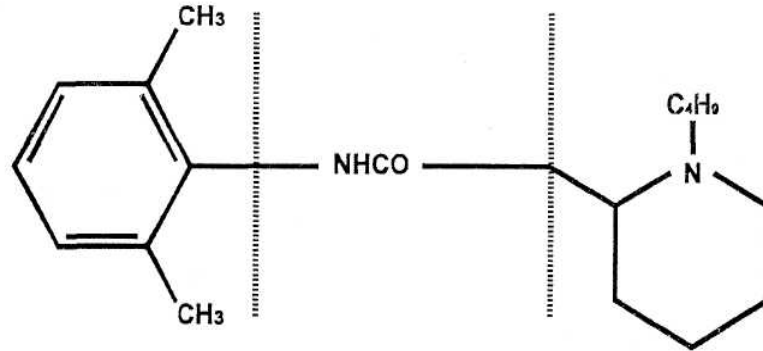
Lokal anesteziplerin yinelenen dozlarda enjeksiyonu, yinelenen her dozla birlikte ilacın veya metabolitlerinin yavaş yavaş birikmesi ya da yavaş metabolik değragasyon sonucunda plazma d¼zeylerinde anlamlı artışlara neden olabilir. Y¼ksek kan d¼zeylerine karşı tolerans, hastanın fizik durumuna bağlı olarak değişir. Lokal anestezipler hipotansiyon ve hipovolemisi olan kardiyovask¼ler fonksiyonları azalmış, ¼zellikle kalp bloku olan hastalarda da dikkatle kullanılmalıdır.

Kardiyovasküler ve respiratuvar vital (yaşam) belirtilerin (ventilasyonun yeterliğinin) ve hastanın bilinç durumunun, her lokal anestezi enjeksiyonundan sonra dikkatli ve sürekli olarak izlenmesi gerekir. Klinisyen huzursuzluk, anksiyete, tutarsız konuşma, sersemlik, ağızda ve dudaklarda uyuşma veya hissizlik, metalik tat, tinnitus, başdönmesi, görme bulanıklığı, tremor, seyirme, depresyon veya dengesizlik gibi merkezi sinir sistemine ilişkin olası erken belirtiler konusunda uyanık olmalıdır.

Bupivakain

Bupivakain, 1957, yılında A. F. Ekenstam tarafından hazırlanmıştır. Anilid yapıda bir maddedir ve yapısal olarak mepivakaine benzer. Mepivakainden farkı, piperidin nitrojeni üzerindeki metil grubunun bütül grubu ile yer değiştirmiş olmasıdır.

Bupivakain, prokainden sekiz, lidokain ve mepivakainden üç-dört kat daha güçlü olmasının yanı sıra, etki süresi mepivakain ve lidokainden iki-üç kat daha uzundur. Bupivakain yüksek oranda stabildir. Hatta ardarda yapılan otoklav sterilizasyonunda bile stabilitesini koruyabilir (107).



Şekil 1. Bupivakainin kimyasal formülü

Kimyasal Yapısı

Kimyasal adı 1-n-bütül-DL-piperidin-2-karboksilik asit-2, 6 dimetilanilid hidrokloriddir. Bupivakain 5.5-6 pH ve 8.1 pKa ile % 0.25-% 0.75 konsantrasyonda sıvı durumda hidroklorid formunda hazırlanmıştır. Obstetrik anestezi ve akut postoperatif ağrı kontrolü için düşük konsantrasyonda bupivakain (% 0.25'den az) tercih edilir (108). Bupivakain oda sıcaklığında bakterisit etkilidir (109). Plazma proteinlerine % 96 oranında bağlanır. pKa değeri 8'in üzerindeki tüm ilaçlar gibi, albuminden çok a-1 asidglikoproteine (AAG) bağlanır, dolayısı ile bu proteinin

eksikliği halinde, plazma total bupivakain dozu değişmediği halde serbest bupivakain miktarı arttığı için etki gücü ve toksisite riski artar (110).

İletim Bloğunun Özellikleri

PKa değerinin yüksek olması ve proteinlere yüksek oranda bağlanması nedeni ile bupivakainin iletim bloğunun başlama süresi uzundur. Etki başlangıç süresi genellikle 5-7 dk arasındadır ve maksimum etki 15-25 dk'da oluşur. Spinal blokta ise maksimum etki 5 dk'da başlar. Etki süresi blok tipine göre değişir. Epidural bloklarda ortalama süre 3,5-5 saat, periferik sinir bloklarında 5-6 saat, subaraknoid blokta ise 3,5-4 saattir.

Bupivakain, doz ve konsantrasyona göre, sensoriyel ve motor liflerde diferansiyel blok oluşturabilme özelliğine sahip bir lokal anesteziktir (107).

Metabolizma

Bupivakain karaciğerde metabolize olur. Biyotransformasyon karaciğer oksidazları tarafından piperidil halkasının "Pipecolyl xlyide"e (PPX) dealkillenmesi ile başlar. PPX'ın büyük kısmı idrarla değişmeden atılır, geri kalanı ise yavaş hidrosilasyonla biyotransformasyona uğrar (107). Bupivakainin infüzyon hızı, biyotransformasyon ve eliminasyon hızını aştığı durumlarda kümülatif etki oluşur (111).

Toksisite

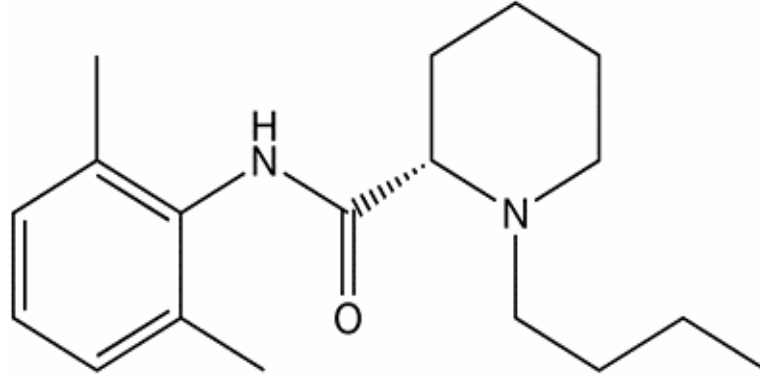
Bupivakainin kan konsantrasyonu, ajanın ekstravasküler enjeksiyon bölgelerinden sistemik dolaşıma absorpsiyon miktarına, sistemik dağılımına, metabolizmasına ve vücuttan eliminasyonuna bağlıdır. Blok bölgelerindeki farklı absorpsiyon oranları, toksisiteye yol açmamak amacı ile bupivakain dozlarının her blokta farklı olması zorunluluğunu oluşturur. Rejyonel blok sonrasında erişilen en yüksek plazma seviyeleri, lokal anestezi solüsyonun konsantrasyonu ve volümüne bağlı olmaksızın total dozu ile ilgilidir (112). Maksimum doz 1-2 mg/kg'dır. Toksik doz 2,5 - 3 mg/kg'dır.

Amid tipi lokal anestezikler ile kümülatif toksisite oluşumu söz konusu ise de, bupivakainin etkisinin uzun olması, tekrarlanma aralıklarını uzatarak kümülasyon olasılığını azaltır (111). Vazokonstriktör ajan eklenmesi (epinefrin, fenilefrin gibi), uygulama yerine göre değişen oranlarda bupivakainin etki süresini uzatır (113,114).

Bupivakainin toksisitesi, esas olarak santral sinir sistemi ve kardiyovasküler sistem bulguları ile ortaya çıkar. Sistemik absorpsiyon kan konsantrasyonunun, dolayısı ile yan etkilerin ve toksisite oluşumunun en önemli

belirleyicisidir. Bunun yanısıra bupivakainin istemsiz intravasküler enjeksiyonu veya güvenli maksimum dozun aşılması da toksik plazma seviyelerinin oluşmasına neden olur (115,116) .

Levobupivakain



Şekil 2. Levobupivakainin kimyasal formülü

Levobupivakain, amino asit sınıfı lokal anesteziğin bir üyesidir. Lokal anesteziğin sinirlerde elektriksel eksitasyon eşliğini yükselterek, sinir impulslarını yavaşlatarak ve aksiyon potansiyelinin yükselme hızını düşürerek sinir impulslarının üretimini ve iletimini bloke ederler. Genel olarak, anesteziğin ilerlemesi, etkilenen sinir liflerinin çapı, miyelinasyonu ve ileti hızı ile ilişkilidir. Klinik olarak, sinir fonksiyonu kaybının derecesi şöyledir: 1. ağrı; 2. sıcaklık; 3. dokunma; 4. propriyosepsiyon; ve 5. iskelet kası tonüsü.

Farmakodinami

Levobupivakainin diğer lokal anesteziğin farmakodinamik özelliklerini paylaşması beklenebilir. Lokal anesteziğin sistemik emilimi, merkezi sinir sistemi ve kardiyovasküler sistem üzerinde etkilere neden olabilir. Terapötik dozlarla erişilen kan konsantrasyonlarında kalpte ileti, eksitabilite, refrakterlik, kontraktilite ve periferik vasküler dirençte değişimler olduğu bildirilmiştir. Toksik kan konsantrasyonları kalp ileti ve eksitabilitesinde baskılanma sonucunda, atriyoventriküler blok, ventriküler aritmiler ve bazen ölümle sonuçlanan kalp durmasına yol açabilmektedir. Buna ek olarak, miyokard kontraktilesinin baskılanması ve periferik vazodilatasyon oluşması sonucunda kalp atım hacminde ve arteriyel kan basıncında düşme meydana gelmektedir. Sistemik emilimi takiben, lokal anesteziğin merkezi sinir sisteminde stimülasyon, depresyon veya her ikisine de neden olabilirler. Belirgin merkezi sinir sistemi

stimülasyonu, genellikle huzursuzluk, tremor, ürperme ve konvülsiyonlara ilerleme ile kendini belli eder. Sonunda merkezi sinir sistemi depresyonu komaya ve kalp-solunum durmasına ilerleyebilir. Ancak, lokal anesteziğin medulla ve yüksek merkezler üzerinde primer bir baskılayıcı etkisi vardır. Öncesinde bir eksitasyon evresi olmaksızın depresyon evresi gelişebilir.

Farmakokinetik

Tablo II. Sağlıklı gönüllülerde 40 mg levobupivakain ve rasemik bupivakain, R(+)- ve S(-)- enantiyomerlerinin ve 40 mg bupivakainin intravenöz enjeksiyonundan sonra farmakokinetik parametre değerleri (ortalama \pm SD).

Parametre	Levobupivakain	Bupivakain Rasemat	R(+)-Bupivakain	S(-)-Bupivakain
C _{max} , mcg/ml	1.445 \pm 0.237	1.421 \pm 0.224	0.629 \pm 0.100	0.794 \pm 0.131
AUC _{0-∞} , mcg saat/ml	1.153 \pm 0.447	1.166 \pm 0.400	0.478 \pm 0.166	0.715 \pm 0.261
T _{1/2} , saat	1.27 \pm 0.37	1.15 \pm 0.41	1.08 \pm 0.17	1.34 \pm 0.44
V _d , litre	66.91 \pm 18.23	59.97 \pm 17.65	68.58 \pm 21.02	56.73 \pm 15.14
Cl, litre/saat	39.06 \pm 13.29	38.12 \pm 12.64	46.72 \pm 16.07	46.72 \pm 16.07

Levobupivakain ve bupivakainin eşdeğer dozlarının IV infüzyonundan sonra, levobupivakainin ortalama klirens, dağılım hacmi ve terminal yarı ömür değerleri benzerdir. Levobupivakain uygulamasından sonra R(+)-bupivakain saptanabilir düzeylerde bulunmamıştır.

Epidural yoldan sırası ile 75 mg ve 112.5 mg dozlarında verilen % 0.5 ve % 0.75 levobupivakainin ortalama C_{max} ve AUC₀₋₂₄ (Eğri Altındaki Alan) değerleri yaklaşık olarak doz ile orantılıdır. Benzer biçimde, sırası ile 1 mg/kg ve 2 mg/kg dozlarında brakial pleksus bloku için kullanılan % 0.25 ile % 0.5 arasındaki levobupivakain dozlarında ortalama C_{max} ve AUC₀₋₂₄ değerleri yaklaşık olarak doz ile orantılıdır.

Terapötik uygulamayı takiben, levobupivakainin plazma konsantrasyonu, doza ve uygulama yoluna bağlıdır; çünkü uygulama yerindeki emilim, dokunun vaskülaritesinden etkilenir. Kandaki zirve düzeylerine, epidural uygulamadan sonra

ortalama olarak 30 dakikada ulaşılır ve 150 mg'a kadar olan dozlar sonucunda 1.2 mcg/ml'ye kadar çıkan C_{max} düzeyleri oluşur.

Levobupivakainin plazma proteinlerine bağlanması, in vitro olarak değerlendirilmiş ve 0.1 ve 1 mcg/ml konsantrasyonları arasında bu oranın <% 97 olduğu bulunmuştur. Levobupivakain ile insan kan hücreleri arasındaki bağlantı 0.01-1 mcg/ml arasında çok düşük olup, (% 0-2) 10 mcg/ml'de % 32'ye yükselmiştir. İntravenöz uygulamadan sonra levobupivakainin dağılım hacmi 67 litredir.

Levobupivakain yaygın olarak metabolize edilmekte olup, idrar ve dışkıda değişmemiş levobupivakain saptanmamıştır. [14C] levobupivakain kullanılan in vitro çalışmalar, CYP3A4 izoformunun ve CYP1A2 izoformunun levobupivakain metabolizmasını desbütıl-levobupivakain ve 3-hidroksi-levobupivakaine ilettiğini göstermiştir. In vivo olarak, 3-hidroksilevobupivakainin glukuronid ve sülfat konjugelerine dönüştüğü düşünülmektedir. Levobupivakainin (+)-bupivakaine metabolik dönüşümü, in vitro ve in vivo olarak kanıtlanmış değildir.

İntravenöz uygulamayı takiben, levobupivakainin radyoaktif işaretli dozu, esansiyel olarak kantitatif olup, ortalama toplam miktarın % 95 kadarı, 48 saatte idrar ve dışkıdan elde edilmiştir. Bu % 95'lik bölümün yaklaşık % 71'i idrarda, % 24'ü dışkıdadır. Plazmadaki toplam radyoaktivitenin ortalama klirensi ve terminal eliminasyon yarı ömrü, intravenöz uygulamadan sonra sırasıyla 39 litre/saat ve 1.3 saattir.

Yaşlılar

Eldeki sınırlı veriler yaşa göre T_{max} , C_{max} ve AUC değerlerinde bazı farklar olduğunu göstermektedir (<65, 65-75 ve >75 yaş). Bu farklar küçüktür ve uygulama yerine bağlı olarak değişmektedir.

Cinsiyet

Levobupivakainin farmakokinetiğinde cinsiyet farkları değerlendirilememiştir.

Maternal/ Fetal Oran

Levobupivakainin umbilikal venöz ve maternal konsantrasyonu sezaryen için, levobupivakainin epidural uygulanmasından sonra 0,252-0,303 arasındadır. Bunlar bupivakain için normal kabul edilen sınırların içindedir.

Emziren Anneler

Levobupivakainin veya metabolitlerinin insan sütüyle atılması konusunda çalışma yapılmamıştır.

Böbrek Yetersizliği

Böbrek yetersizliği olan hastalarda özel çalışmalar yapılmamıştır. Değişmemiş levobupivakain idrarla atılmamaktadır. Levobupivakainin böbrek yetersizliği olan hastalarda biriktiği yolunda bir kanıt bulunmamakla birlikte, metabolitlerin bazılarının birikmesi mümkündür çünkü bunlar primer olarak böbreklerden atılmaktadır.

Karaciğer Yetersizliği

Karaciğer yetersizliği olan hastalarda yapılmış spesifik çalışmalar yoktur. Levobupivakain primer olarak hepatik metabolizmayla elde edilir ve hepatik fonksiyondaki değişimlerin anlamlı sonuçları olabilir. Levobupivakain ciddi hepatik hastalığı olan hastalarda dikkatle kullanılmalıdır ve gecikmiş eliminasyonu nedeniyle, yinelenen dozların azaltılması gerekebilir.

Kontrendikasyonları

Levobupivakain, amid tipindeki lokal anestezi ajanlarına karşı aşırı duyarlılığı olan hastalarda kontrendikedir.

Levobupivakain, intravenöz bölgesel anestezide (Bier Bloku) kontrendikedir.

Levobupivakainin blok yaparken yanlılıkla intravenöz olarak enjeksiyonu, kardiyak arestle sonuçlanabilir. Bunun çabuk fark edilmesine ve uygun tedaviye rağmen hastada uzun süreli resusitasyon uygulanması gerekebilir. Bupivakaine göre resusitabilite şimdilik bilinmemektedir ve bu konuda henüz bir çalışma yapılmamıştır. Amid tipindeki bütün diğer lokal anesteziiklerde olduğu gibi, levobupivakain bölünmüş dozlarda uygulanmalıdır.

Levobupivakain, büyük dozlarda hızlı enjekte edilmemesi gerektiğinden, cerrahi anestezinin hızlı başlaması gereken acil durumlarda levobupivakain kullanılması önerilmemektedir.

Geçmişte, hamile hastalarda bupivakainin yanlılıkla intravenöz olarak enjeksiyonu sonucunda kardiyak aritmiler, kalp/dolaşım durması ve ölüm riskinin yüksek olduğu bildirilmiştir. Sezaryen için 150 mg'a kadar olan dozlarda 5 mg/ml (% 0,5) levobupivakain çözeltisi önerilmektedir.

Levobupivakain çözeltileri, obstetrik paraservikal blok anestezisinde kullanılmamalıdır. Söz konusu kullanımı destekleyen veriler yoktur ve ilave bir fetal bradikardi ve ölüm riski mevcuttur.

Levobupivakain, başka lokal anesteziikler veya amid tipi lokal anesteziiklerle yapısal olarak akraba olan başka ajanları kullanan hastalarda dikkatle kullanılmalıdır çünkü bu ilaçların toksik etkisi aditif niteliktedir.

Büyük miktarda lokal anestezi gerektiren bir periferik sinir bloku yapılacağı zaman, yüksek konsantrasyonlarda levobupivakain kullanıldığında dikkatli olunmalıdır.

Levobupivakain gibi amid tipi lokal anestezi karaciğerde metabolize edilir ve bu nedenle, sözkonusu ilaçlar, özellikle yinelenen dozlarda verildiğinde, hepatik hastalığı olan hastalarda dikkatle kullanılmalıdır. Ciddi hepatik bozukluğu olan hastalar, lokal anestezi normal olarak metabolize edemediğinden, toksik plazma konsantrasyonlarının gelişme riski daha büyüktür. Lokal anestezi, kardiyovasküler fonksiyonu azalmış hastalarda da dikkatle kullanılmalıdır; çünkü bu ilaçların neden olduğu uzamış A-V iletimiyle ilgili fonksiyonel değişimler bu hastalar tarafından kompanse edilemeyebilir.

Advers Reaksiyonlar

Levobupivakain ile reaksiyonlar diğer amid tipi anestezi türlerinde görülenlerdeki özelliklere sahiptir. Bu ilaç grubunda advers reaksiyonların başlıca nedenlerinden biri, aşırı plazma düzeyleri veya yüksek dermatom düzeyleri ile bağlantılıdır. Bu durumlar aşırı doz, yanlışlıkla intravasküler enjeksiyon veya yavaş metabolik degradasyon ile ilgili olabilir.

Faz II/III çalışmalarda levobupivakain uygulanan bütün hastaların % 5'inden fazlasında meydana gelen advers olaylar: Hipotansiyon, bulantı, postoperatif ağrı, ateş, kusma, anemi, kaşıntı, baş ağrısı, konstipasyon, baş dönmesi, fetal distres.

Bupivakain kontrollü faz II/III çalışmalarda bildirilen insidansı \geq % 1 olan advers olaylar: Hipotansiyon, bulantı, anemi, postoperatif ağrı, kusma, sırt ağrısı, ateş, baş dönmesi, fetal distres, baş ağrısı, geç doğum, kaşıntı, anormal EKG, karında şişme, albüminemi, katılık, konstipasyon, diplopi, hipoestezi, flatülans, abdominal ağrı, hipotermi, bradikardi, dispepsi, hematüri, hamilelikte kanama, parestezi, taşikardi, anormal idrar, purpura, yaradan akıntı artışı, öksürük, lökositoz, somnolans, üriner inkontinans, lokal anestezi, anksiyete, meme ağrısı (kadında), hipertansiyon idrar akımında azalma, idrar yolu enfeksiyonu, diyare.

Aşağıdaki advers olaylar levobupivakainin klinik programında birden daha fazla hastada görülmüş olup, genel insidansları % 1'den düşüktür ve klinik olarak anlamlı kabul edilmişlerdir;

Bir Bütün Olarak Vücut: Asteni, ödem; Kardiyovasküler Bozukluklar, Genel: Postüral hipotansiyon; Santral ve Periferik Sinir Sistemi Bozuklukları: Hipokinezi, istemsiz kas kontraksiyonu, spazm (generalize), tremor, senkop; Kalp Hızı ve Ritim Bozuklukları: Aritmi, ekstrasistoller, fibrilasyon (atriyal), kardiyak arrest;

Gastrointestinal Sistem Bozuklukları: İleus; Karaciğer ve Biliyer Sistem Bozuklukları: Bilirubin yükselmesi; Psikiyatrik Bozukluklar: Konfüzyon; Solunum Sistemi Bozuklukları: Apne, bronkospazm, dispne, pulmoner ödem, solunum yetmezliği; Deri ve İlgili Organlarda Bozukluklar: Terlemede artış, deri renginde değişme. Levobupivakain karşı görülen reaksiyonlar, diğer amid tipi lokal anesteziyelere karşı görülen reaksiyonların özelliklerine sahiptir.

Lokal anesteziyelere kullanımı ile ilgili advers nörolojik reaksiyonların insidansları, verilen toplam anesteziye madde miktarına, kullanılan ilaca, uygulama yoluna ve hastanın fiziksel durumuna bağlı olabilir. Bu etkilerin birçoğu da ilacın katkısı olsun ya da olmasın, lokal anestezi teknikleriyle ilgili olabilir.

Alerjik tipte reaksiyonlar seyrek ve lokal anesteziye maddeye karşı duyarlılığın bir sonucu olarak meydana gelirler. Bu reaksiyonlar ürtiker, kaşıntı, eritem, anjiyonerotik ödem (larinks ödemi dahil), taşikardi, hışırtı, bulantı, kusma, başdönmesi, senkop, aşırı terleme, ateş ve muhtemel anafilaktoid benzeri semptomatolojidir (şiddetli hipotansiyon dahil). Amid tipi lokal anesteziye grubunun üyeleri arasında çapraz duyarlılık bildirilmiştir.

İlaç Etkileşimleri

Levobupivakain, lokal anesteziyelere veya yapısal olarak amid tipi lokal anesteziyelere yakın ajanlar kullanan hastalarda dikkatle kullanılmalıdır; çünkü bu ilaçların toksik etkileri aditif olabilir. İn vitro çalışmalar, CYP3A4 izoformu ve CYP1A2 izoformunun levobupivakain metabolizmasını sırasıyla desbütill-levobupivakain ve 3-hidroksilevobupivakain ilettiklerini göstermiştir. Bu nedenle, levobupivakain ile bir arada verilen ve bu enzim ailesi tarafından metabolize edilen ilaçlar, potansiyel olarak levobupivakain ile etkileşebilir. Klinik çalışmalar yapılmamış olmasına karşın, levobupivakain metabolizmasının bilinen CYP3A4 indüktörleri (fenitoin, fenobarbital, rifampin gibi), CYP3A4 inhibitörleri (azol antimikotikler-örneğin ketokonazol; belirli proteaz inhibitörleri-örneğin ritonavir; makrolid antibiyotikler-örneğin eritromisin; ve kalsiyum kanal blokerleri-örneğin verapamil), CYP1A2 indüktörleri (omeprazol) ve CYP1A2 inhibitörleri (furafilin ve klaritromisin) tarafından etkilenmesi mümkündür. Levobupivakain CYP3A4 inhibitörleri ve CYP1A2 inhibitörleri ile aynı zamanda verildiğinde, sistemik levobupivakain düzeyleri toksisiteye yol açacak şekilde yükselebileceğinden, dozaj ayarlamaları yapılmalıdır.

Levobupivakain, meksiletin veya sınıf III antiaritmik ajanlar gibi lokal anesteziye sahip antiaritmik ilaçlar alan hastalarda dikkatle kullanılmalıdır; çünkü bunların kullanımı aditif etki ortaya çıkarabilir.

Geçimsizlikler

Levobupivakain pH değeri 8,5'ten büyük olan alkali çözeltilerle geçimli olmayabilir. Çalışmalar, levobupivakainin % 0,9 sodyum klorürün enjeksiyonluk USP çözeltilisi ve morfin, fentanil ve klonidin içeren tuzlu su çözeltileriyle geçimli olduğunu göstermiştir. Başka parenteral ürünlerle geçimlilik çalışmaları yapılmamıştır.

Doz Aşımı

Lokal anesteziyelere bağlı akut acil durumlar genellikle lokal anesteziyelere terapötik kullanımı veya lokal anesteziye çözeltilisinin yanlışlıkla intratekal veya intravasküler enjeksiyonu sırasında karşılaşılan yüksek plazma düzeyleri ya da yüksek dermatom düzeylerine ("yüksek spinal") bağlıdır

Tablo III:Dozaj ve Uygulama

Dozaj Önerileri				
Cerrahi Anestezi	% Konsantrasyon	Doz (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
Perferik Sınır	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 İnfiltrasyon - Erişkinler	0,25	60	150	Uygulanamaz
Lokal İnfiltrasyon - Çocuklar <12 yaş	0,5	0,25-0,50 ml/kg	1,25-2,5 mg/kg	Uygulanamaz
Dental	0,5-0,75	5-10	25-75	Uygulanamaz
Ağrı Tedavisi ^{a,b}				
Doğum Analjezisi (Epidural Bolus)	0,25	10-20	25-50	Minimal - Orta Dereceli
Doğum Analjezisi (Epidural İnfüzyon)	0,125 ^c	4-10 ml/saat	5-12,5 mg/saat	Minimal - Orta Dereceli
Postoperatif Ağrı (Epidural İnfüzyon)	0,125 ^c 0,25	10-15 ml/saat 5-7,5 ml/saat	12,5-18,75 mg/saat 12,5-18,75 mg/saat	Minimal - Orta Dereceli
^a Ağrı tedavisinde levobupivakain epidural olarak fentanil, morfin veya klonidin ile birlikte kullanılabilir.				
^b Levobupivakanin başka ajanlarla örn. Opioidlerle ağrı tedavisinde kombinasyonu durumunda levobupivakain dozunun, en düşük dozu (örneğin 1,25 mg/ml) geçmemesi tercih edilir.				
^c Levobupivakain standart çözeltisinin dilüsyonu, prezervatif içermeyen % 0.9'luk tuzlu su çözeltisiyle sterilite için standart hastane prosedürlerine uygun olarak yapılmalıdır.				
Tablodaki dozlar başarılı bir blok için gerekli olduğu kabul edilen dozlardır ve erişkinlerdeki kullanıma rehberlik etmelidirler. Anestezinin başlaması ve süresinde bireysel farklılıklar olmaktadır.				

C. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma, Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurul onayı alındıktan sonra, Üroloji Klinikleri'nde benign prostat hipertrofisi nedeniyle TUR-P operasyonu olacak olgular üzerinde prospektif, rastlantısal, çift kör olarak planlandı.

Yazılı olur onayı alınan, ASA I-II-III, 40-75 yaşları arasında, 40 olgu rastgele iki gruba ayrıldı.

ASA IV-V, 40 yaş altı-75 yaş üstü hastalar, ciddi bradikardi, birinci dereceden ileri kalp bloğu, hasta sinüs sendromu, kardiyojenik şok, belirgin kalp yetersizliği (sol ventrikül disfonksiyonu-EF < %30), semptomatik mitral ve aort kapak hastalığı, kalp tamponatı, hipovolemisi, karaciğer yetmezliği, akut intermitant porfiri, PTA, PTZ, İNR'si normal değerlerde olmayan ilerleyici nörolojik hastalığı olanlar, epidural anestezi uygulaması kontraendike olanlar ve sensorial blok seviyesi T10'a yükselmeyen hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Hastalara servislerinde 20 G kanül ile damar yolu açılıp, operasyona indirilmeden yarım saat önce 500 ml. dengeli elektrolit solüsyonu infüzyonu yapıldı.

Ameliyathaneye alınan hastalara, standart D II derivasyonunda EKG, puls oksimetre ile periferik oksijen saturasyonu (SpO₂) ve noninvazif kan basıncı monitörizasyonu uygulandı.

2 mg. i.v midazolam ile premedikasyon yapıldı.

Rastgele iki gruba ayrılan olgular sağ lateral decubitis pozisyonunda yatırıldı; İşlemin yapılacağı L3 - L4 aralığı steril olarak hazırlandı. 2,5 cc prilokain ile cilt-cilt altı lokal anestezi yapılarak yeterince analjezi sağlandıktan sonra 16 G tuohy iğnesi ile basınç kaybı tekniği uygulanarak epidural aralığa girildi. Yönü kaudale olmak üzere 2 - 2,5 cm. içeride olacak şekilde epidural mesafeye katater yerleştirildi. Katater tespit edilerek steril olarak kapatıldı.

Kataterden grup 1 olgulara % 0,5 10 cc bupivakain + 5 cc serum fizyolojik, grup 2 olgulara ise % 0,5 10 cc levobupivakain + 5 cc serum fizyolojik verildi.

Her iki grubun 5., 10., 15., 20., 30., 45., 60., 90., 120. dakikalarda sensorial blok dereceleri Pin Prick Testi motor blok dereceleri Bromage Skalası ile kontrol edildi. Ayrıca, her iki grubun başlangıç, 5., 10., 15., 20., 30., 45., 60., 90., 120. dakikalardaki sistolik, diastolik ortalama arter basınçları, kalp tepe atımları, periferik oksijen saturasyonları (SpO₂'leri) sensorial bloğun T10'a çıkış süreleri, maksimum sensorial

blok seviyeleri, sensorial bloğun iki segment gerileme süreleri ve komplikasyonlar tespit edilerek kaydedildi.

Sensorial blok seviyesi T10'a yükselince, olgular litotomi pozisyonuna alınarak operasyona başlandı.

D. BULGULAR

Çalışmamızda elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için Statistical Package For Social Sciences (SPSS): For Windows 13 programı kullanıldı. Pillai's Trace, bağımsız ve eşleşmiş örneklerde student t testi ile değerlendirmeler yapıldı, % 95 güven aralığında, $P < 0,05$ değerleri anlamlı, $p < 0,01$ değerleri ileri derecede anlamlı kabul edildi.

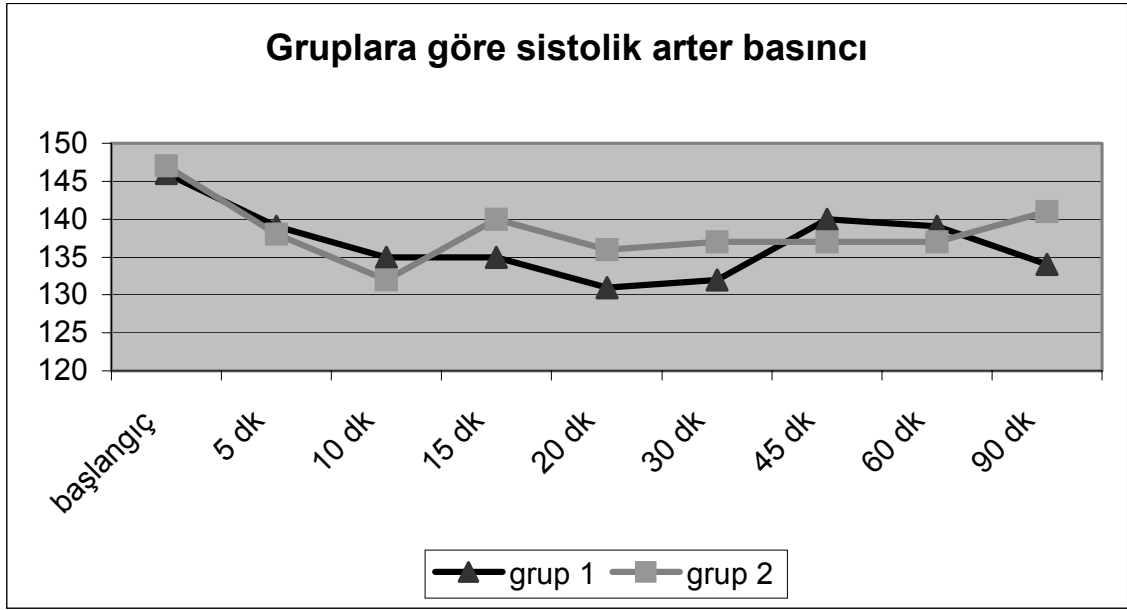
Çalışmada 40 olgu değerlendirmeye alındı. Demografik özellikler açısından iki grup arasında anlamlı fark yoktu.

Tablo IV. Demografik özelliklere göre grupların değerlendirilmesi.

	Sayı	Ağırlık (kg)	Boy (cm)	Yaş
Grup 1	20	73,35±12,62	170,1±6,23	64,35±7,28
Grup 2	20	74,75±14,06	168,35±6,8	67,65±8,58

Tablo V. Gruplara göre zamansal sistolik arter basıncı (SAB) (Ortalama±SD)

		Sayı	Ortalama±sd	Min-Max
SAB (baş.)	Grup 1	20	146±13	120-170
	Grup 2	20	147±19	103-183
SAB (5. dk)	Grup 1	20	139±18	116-185
	Grup 2	20	138±15	108-165
SAB (10. dk)	Grup 1	20	135±20	90-167
	Grup 2	20	132±17	106-175
SAB (15. dk)	Grup 1	20	135±15	110-169
	Grup 2	20	140±20	113-198
SAB (20. dk)	Grup 1	20	131±18	100-181
	Grup 2	20	136±16	102-161
SAB (30. dk)	Grup 1	20	132±22	110-187
	Grup 2	20	137±17	91-159
SAB (45. dk)	Grup 1	20	140±19	100-177
	Grup 2	20	137±18	111-180
SAB (60. dk)	Grup 1	17	139±19	94-180
	Grup 2	18	137±15	113-162
SAB (90. dk)	Grup 1	7	134±17	106-155
	Grup 2	6	141±25	113-176



Şekil 3. Gruplara göre sistolik arter basıncı

Tablo VI.

Pillai's Trace	Sig.
Zaman etkileşimi	0,003
Zaman * grup etkileşimi	0,598

Tablo VII:

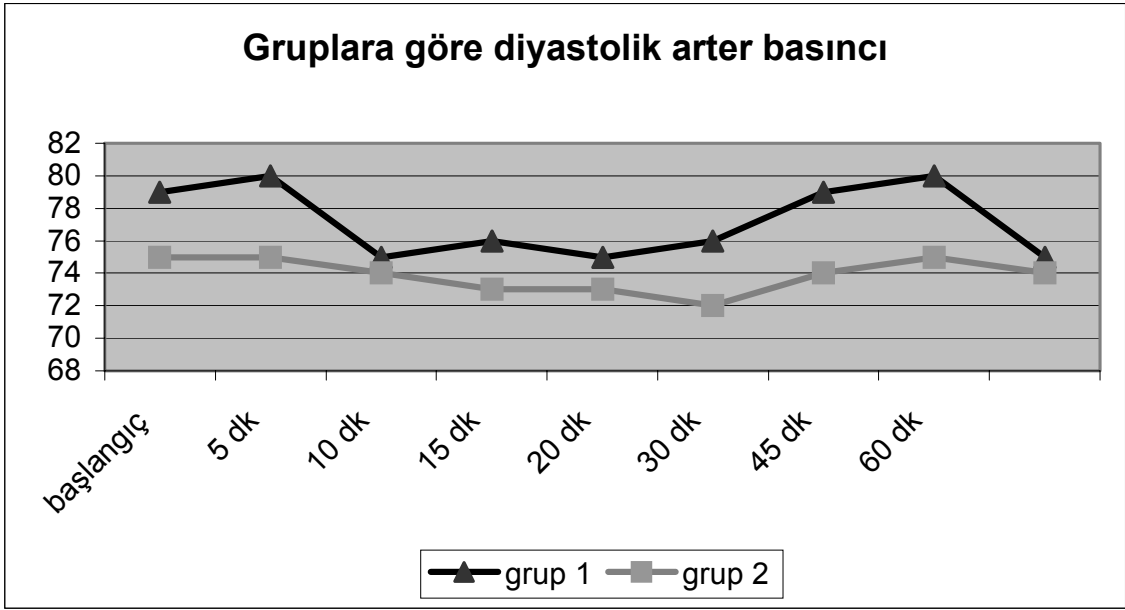
	(Grup 1)p	(Grup 2)p
SAB (baş)-SAB (5. Dk)	0,042	0,003
SAB (5. dk)- SAB (10. dk)	0,376	0,008
SAB (10. dk)- SAB (15. dk)	1,000	0,034
SAB (15. dk)- SAB (20. dk)	0,077	0,384
SAB (20. dk)- SAB (30. dk)	0,544	0,808
SAB (30. dk)- SAB (45. dk)	0,012	0,950
SAB (45. dk)- SAB (60. dk)	0,488	0,972
SAB (60. dk)- SAB (90. dk)	0,624	0,521

Gruplar kendi içlerinde karşılaştırıldığında, grup 1'de SAB düzeyinin 5. dk'da başlangıca göre düşmesi, 45. dk'da 30. dk'ya göre yükselmesi istatistiksel olarak anlamlıdır ($p < 0,05$).

Grup 2'nin SAB düzeyinin 10. dk'ya kadar düşme eğilimi gösterip 15. dk'da yükselmesi istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,05$).

Tablo VIII. Gruplara göre zamansal diastolik arter basıncı (DAB) dağılımı (Ortalama \pm SD)

		Sayı	Ortalama \pm sd	Min-Max
DAB (baş.)	Grup 1	20	79 \pm 13	55-100
	Grup 2	20	75 \pm 11	51-92
DAB (5. dk)	Grup 1	20	80 \pm 13	57-100
	Grup 2	20	75 \pm 9	51-92
DAB (10. dk)	Grup 1	20	75 \pm 13	42-95
	Grup 2	20	74 \pm 11	42-96
DAB (15. dk)	Grup 1	20	76 \pm 13	50-96
	Grup 2	20	73 \pm 12	48-110
DAB (20. dk)	Grup 1	20	75 \pm 16	44-100
	Grup 2	20	73 \pm 8	45-86
DAB (30. dk)	Grup 1	20	76 \pm 17	43-100
	Grup 2	20	72 \pm 10	38-85
DAB (45. dk)	Grup 1	20	79 \pm 18	43-116
	Grup 2	20	74 \pm 12	48-96
DAB (60. dk)	Grup 1	17	80 \pm 18	39-115
	Grup 2	18	75 \pm 8	52-90
DAB (90. dk)	Grup 1	7	75 \pm 16	52-92
	Grup 2	6	74 \pm 11	62-92



Şekil 4. Gruplara göre diyastolik arter basıncı

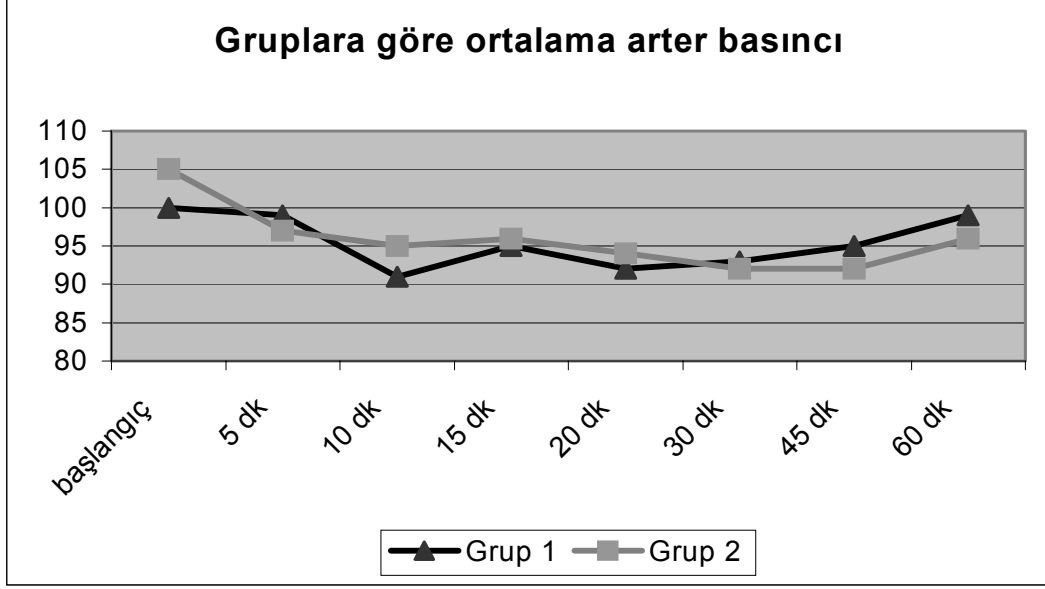
Tablo IX

Pillai's Trace	Sig.
Zaman etkileşimi	0,283
Zaman * grup etkileşimi	0,994

Gruplar kendi içlerinde karşılaştırıldığında, DAB açısından istatistiksel olarak bir anlamlılık saptanamamıştır ($p > 0,05$).

Tablo X. Gruplara göre zamansal ortalama arter basıncı (OAB) dağılımı
(Ortalama±SD)

		Sayı	Ortalama±sd	Min-Max
OAB (baş.)	Grup 1	20	100±17	72-143
	Grup 2	20	105±17	72-139
OAB (5. dk)	Grup 1	20	99±13	81-129
	Grup 2	20	97±14	72-125
OAB (10. dk)	Grup 1	20	91±12	58-110
	Grup 2	20	95±11	70-116
OAB (15. dk)	Grup 1	20	95±17	70-131
	Grup 2	20	96±13	78-133
OAB (20. dk)	Grup 1	20	92±14	69-116
	Grup 2	20	94±8	76-110
OAB (30. dk)	Grup 1	20	93±15	68-121
	Grup 2	20	92±11	66-110
OAB (45. dk)	Grup 1	20	95±26	11-142
	Grup 2	20	92±11	72-111
OAB (60. dk)	Grup 1	17	99±18	56-142
	Grup 2	18	96±7	85-109



Şekil 5. Gruplara göre ortalama arter basıncı

Tablo XI

Pillai's Trace	Sig.
Zaman etkileşimi	0,027
Zaman * grup etkileşimi	0,328

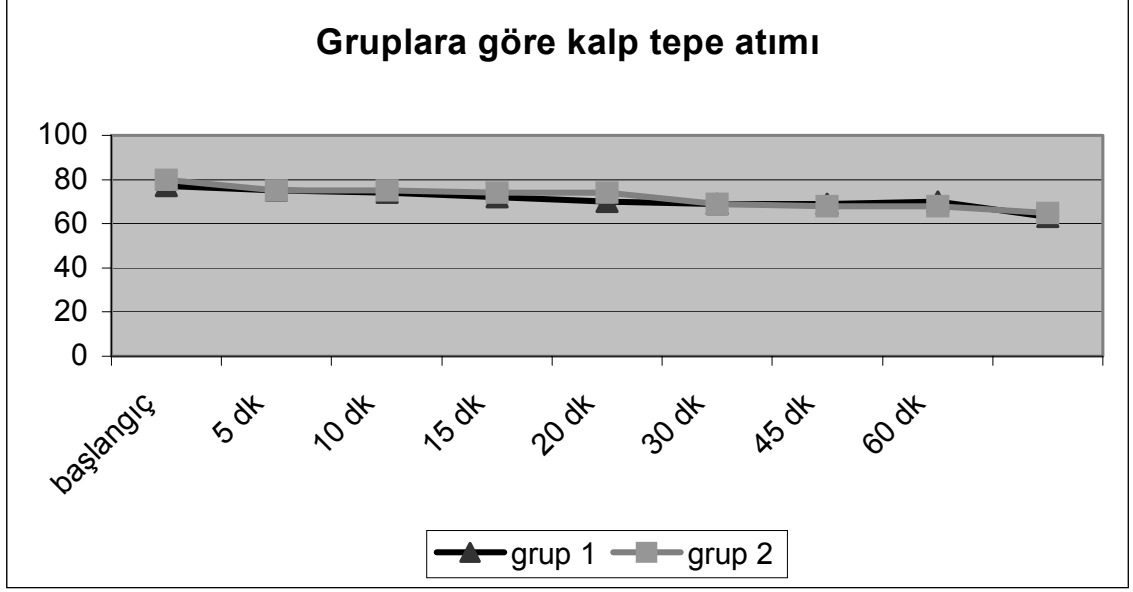
Tablo XII

	(Grup 1)p	(Grup 2)p
OAB (baş)-OAB (5. Dk)	0,857	0,026
OAB (5. dk)- OAB (10. dk)	0,001	0,397
OAB (10. dk)-OAB (15. dk)	0,206	0,932
OAB (15. dk)-OAB (20. dk)	0,195	0,599
OAB (20. dk)-OAB (30. dk)	0,626	0,269
OAB (30. dk)-OAB (45. dk)	0,723	0,956
OAB (45. dk)-OAB (60. dk)	0,956	0,100

Gruplar kendi içlerinde karşılaştırıldığında, OAB değerleri grup 2'de 5. dk başlangıca göre, grup1'de 10. dk 5. dk'ya göre anlamlı derecede düşük seyretmiştir ($p<0,05$).

Tablo XIII. Gruplara göre zamansal kalp tepe atımı (KTA) dağılımı
(Ortalama \pm SD)

		Sayı	Ortalama \pm sd	Min-Max
KTA (baş.)	Grup 1	20	77 \pm 11	56-92
	Grup 2	20	80 \pm 14	60-106
KTA (5. dk)	Grup 1	20	75 \pm 13	49-96
	Grup 2	20	75 \pm 15	55-103
KTA (10. dk)	Grup 1	20	74 \pm 11	58-93
	Grup 2	20	75 \pm 14	58-102
KTA (15. dk)	Grup 1	20	72 \pm 11	54-92
	Grup 2	20	74 \pm 16	57-108
KTA (20. dk)	Grup 1	20	70 \pm 11	55-91
	Grup 2	20	74 \pm 17	53-103
KTA (30. dk)	Grup 1	20	69 \pm 11	52-93
	Grup 2	20	69 \pm 14	52-96
KTA (45. dk)	Grup 1	20	69 \pm 13	50-100
	Grup 2	20	68 \pm 14	51-94
KTA (60. dk)	Grup 1	17	70 \pm 14	48-100
	Grup 2	18	68 \pm 13	50-96
KTA (90. dk)	Grup 1	7	63 \pm 9	52-80
	Grup 2	6	65 \pm 9	54-78



Şekil 6. Gruplara göre kalp tepe atımı

Tablo XIV

Pillai's Trace	Sig.
Zaman etkileşimi	0,000
Zaman * grup etkileşimi	0,217

Tablo XV

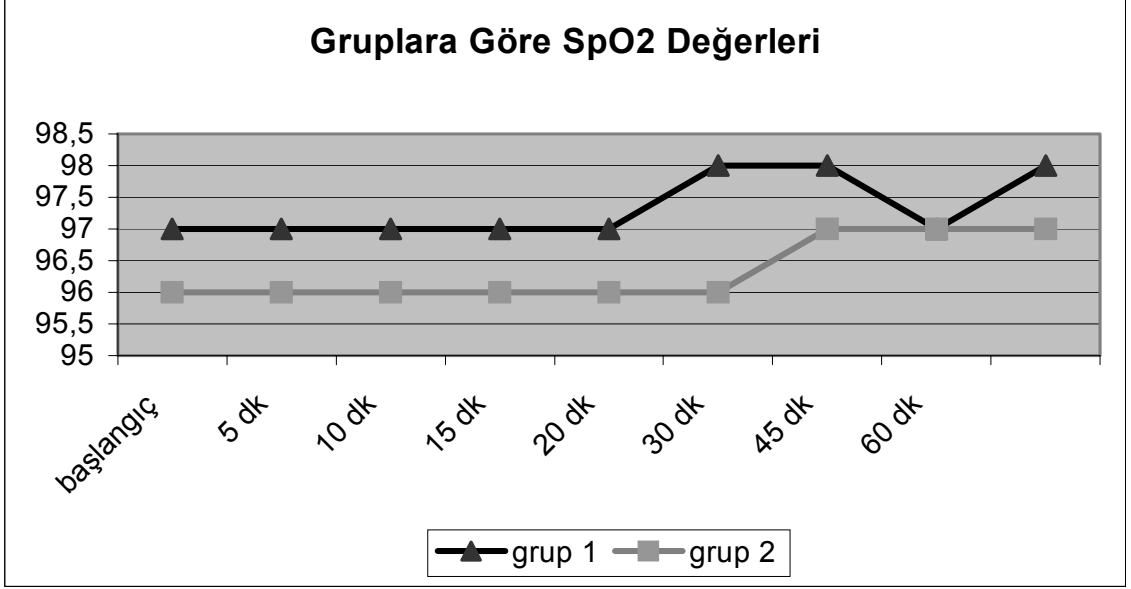
	(Grup1)p	(Grup 2)p
KTA (baş)-KTA (5. dk)	0,142	0,024
KTA (5. dk)- KTA (10. dk)	0,661	0,885
KTA (10. dk)- KTA (15. dk)	0,075	0,650
KTA (15. dk)- KTA (20. dk)	0,354	0,596
KTA (20. dk)- KTA (30. dk)	0,382	0,004
KTA (30. dk)- KTA (45. dk)	0,866	0,202
KTA (45. dk)- KTA (60. dk)	0,222	0,961

Gruplar kendi içlerinde KTA'ları açısından karşılaştırıldığında, Grup 1'de anlamlı bir farklılık yoktur ($p > 0,05$).

Grup 2'nin KTA'ları 5. dk'daki başlangıca göre, 30. dk'daki 20. dk'ya göre anlamlı derecede düşük seyretmiştir ($p < 0,05$).

Tablo XVI. Gruplara göre zamansal saturasyon değerleri (SpO2)
(Ortalama \pm SD)

		Sayı	Ortalama \pm sd	Min-Max
SpO2 (baş.)	Grup 1	20	97 \pm 1,4	93-99
	Grup 2	20	96 \pm 1,2	95-99
SpO2 (5. dk)	Grup 1	20	97 \pm 1,1	95-99
	Grup 2	20	96 \pm 1,1	95-98
SpO2 (10. dk)	Grup 1	20	97 \pm 0,8	96-99
	Grup 2	20	96 \pm 1,1	94-98
SpO2 (15. dk)	Grup 1	20	97 \pm 1,2	95-100
	Grup 2	20	96 \pm 1,3	94-98
SpO2 (20. dk)	Grup 1	20	97 \pm 2,1	90-100
	Grup 2	20	96 \pm 1,1	94-98
SpO2 (30. dk)	Grup 1	20	98 \pm 0,9	96-99
	Grup 2	20	96 \pm 0,8	95-98
SpO2 (45. dk)	Grup 1	20	98 \pm 0,9	96-99
	Grup 2	20	97 \pm 1,1	95-98
SpO2 (60. dk)	Grup 1	17	97 \pm 1,4	95-100
	Grup 2	18	97 \pm 1,4	94-99
SpO2 (90. dk)	Grup 1	7	98 \pm 1,3	96-100
	Grup 2	6	97 \pm 1,4	96-99



Şekil. 7 Gruplara göre SpO2 değerleri

Tablo XVII

Pillai's Trace	Sig.
Zaman etkileşimi	0,335
Zaman * grup etkileşimi	0,159

Gruplar kendi içlerinde karşılaştırıldığında, SPO2 açısından istatistiksel olarak bir anlamlılık saptanmamıştır ($p>0,05$).

Grup 1 ve 2'yi karşılaştırdığımızda, zaman ile etkileşimi bakımından SAB, OAB, KTA, SpO2 düzeyleri arasında istatistiksel anlamlılık saptanmamıştır ($p>0,05$).

Tablo XVIII

		Sayı	Ortalama±sd	Min-Max	p
T10'a Çıkış Süresi	Grup 1	20	15,6±5,5	10.0-30	0,249
	Grup 2	20	13,9±3,4	9.0-20	
Maksimum Blok	Grup 1	20	9,3±1,3	6.0-10	1,000
	Grup 2	20	9,3±2,8	6.0-20	
İki Segment Gerileme	Grup 1	20	35±8,2	25-60	0,000
	Grup 2	20	46,5±7,4	30-60	

Her iki grup karşılaştırıldığında, sensorial bloğun T10'a çıkış süresi ve maksimum sensorial blok seviyeleri arasında anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir ($p>0,05$).

Sensorial bloğun iki segment gerileme süresi bakımından, grup 2, istatistiksel olarak grup 1'e göre anlamlı derecede uzun seyretmiştir ($p<0,001$).

E. TARTIŞMA VE SONUÇ

Epidural anestezide kullanılan lokal anestezi ilaçlarının, hastaların hemodinamileri üzerinde yapabilecekleri değişikliklerin anestezi etkilerinin ve diğer özelliklerinin bilinmesi, uygun ajanın seçimini kolaylaştıracak; optimal şartlarda ve en az komplikasyonla operasyonun tamamlanmasını sağlayacaktır.

Nöroaksiyel blokajın hemodinamik denge üzerine etkisi; sempatik blokaj seviyesi, hastanın yaşı, hidrasyon durumu beraberinde olan kardiyak hastalıklar gibi etkenlere bağlıdır. Sağlıklı bir hastada en önemli etken, sempatik blokajın seviyesidir. Genellikle oluşan sempatik blok, duyuşal bloktan 2 seviye yukarıdadır (77).

Preganglioner sempatik lifler T1-L2 segmentlerinden kaynaklanır. Böylece L2'nin altındaki bir bloğun kardiovasküler etkileri minimal iken, blok yükseldikçe sempatik bloğun derecesi de artar. Bloğun seviyesi T1-3 ulaştığında tam sempatik denervasyon gelişir. Bu durumda T1-4 kaynaklanan kardio-akselerator liflerde etkilenmektedir. Duyusal bloğun bu seviyeden daha yükseğe çıktığı durumlarda sempatik blokajın hemodinamik etkileri bakımından bir farklılık yoktur. Bazen alçak seviyede duyuşal blokaj da bile belirli seviyede sempatik denervasyon mevcuttur.

Sempatik bloğun en önemli sonucu, kardiovasküler sistemdeki etkileridir. Sempatik denervasyon bölgesinde arter ve arterioller dilate olup total periferik direnç, dolayısı ile de arteriel basınç düşmektedir. Ancak kan basıncındaki düşme sempatik oluşan denervasyonla orantılı değildir. Çünkü sempatik liflerin etkilenmediği bölgelerde kompensatuvar vazokonstriksiyon gelişmektedir. Bu özellikle üst ekstremitelerde olur ve serebral damarlar etkilenmez (78, 79, 80).

Nöroaksiyel blokajın yükselmesi sonucu oluşan total blokta bile normal kişilerde total periferik dirençteki azalma % 15-20'yi geçmemektedir. Bloğun yükselmesine bağlı ciddi hipotansiyonda arteriel dilatasyon dışında etkenlerin de olması muhtemeldir. Hipotansiyonun oluşmasındaki en önemli etken, dolaşımın venöz tarafında olan değişikliklerdir. Venüllerde de arter ve arteriollerdeki kadar tonus kaybı söz konusudur. Denerve olmuş venler tonuslarını koruyamadıkları için maksimum derecede dilate olurlar. Venöz kapasite artışı ve kanın burada sekestire olması venöz dönüşü azaltarak kardiyak output ve kan basıncında belirgin azalmaya neden olmaktadır. Dehidrasyon ve hipovolemi gibi sempatik aktivitenin yüksek olduğu durumlarda, kan basıncındaki düşme daha belirgin olacaktır (78, 79, 80).

E. Milanesi ve arkadaşları yaptıkları 115 hastalık çalışmada, postop analjezi amaçlı epidural levobupivakain ve ropivakain uygulamasını karşılaştırmıştır; torasik abdominal ve ürolojik ameliyatlarda, 1. grup hastalara ropivakain % 0,2'lik + 0,75 mcg/ml sufentanyl, diğer gruptaki hastalara levobupivakain % 0,125'lik + 0,75 mcg/ml sufentanyl epiduralden 5 ml/saat'den infüzyon şeklinde vermişlerdir. Levobupivakain uygulanan hastalarda önemli hemodinamik değişiklikler saptanmazken, ropivakain kullanılanların küçük bir kısmında (% 3,75) hipotansiyon gelişmesi üzerine epidural infüzyon durdurulmuştur (101).

Biz yaptığımız çalışmada, grup 1 olgularının sistolik arter basınçlarının 5. dakikadaki değerlerinin başlangıç değerlerine göre düşük ($p<0,05$), grup 2'deki olguların ise 5. dakika ve 10. dakikadaki değerlerinin başlangıç değerlerine göre düşük olduğunu tespit ettik ($p<0,05$). Ortalama arter basınç değerleri ise, grup 1'de 10. dakikada 5. dakikaya göre düşük ($p<0,05$), grup 2'de 5. dakikada 10. dakikaya göre düşük seyretti ($p<0,05$). Grup 2'deki olguların nabız sayısı 5. dakikada başlangıca göre, 30. dakikada 20. dakikaya göre düşük olarak gözlendi. Ancak, grup 1 ve grup 2'de oluşan hemodinamik parametreleri kendi aralarında karşılaştırdığımızda zaman ile etkileşimi bakımından sistolik arter basınçları, ortalama arter basınçları diastolik arter basınçları, nabız sayısı, saturasyon değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptamadık ($p>0,05$).

Rejyonel anesteziye bağlı oluşan hipotansiyonun önlenmesinde en önemli nokta, hastanın yeterli hidrasyonudur. Yeterli hidrasyona rağmen normotansiyonun sağlanamaması halinde, intravenöz olarak ufak dozlar halinde fenilefrin ve efedrin yapılabilir. Perioperatif dönemde gelişen bradikardinin tedavisinde atropin 0,01 mg/kg verilebilir. Hipotansiyon ve bradikardinin devamı halinde adrenalin, dopamin infüzyonu uygulanabilir. Literatürde, yüksek seviyeli nöroaksiyel blokaja bağlı kardiopulmoner arrest vakaları bildirilmiş olup, genellikle etyolojik sebep T1-4 seviyesinde sempatik blokaj nedeniyle karşılıksız kalan vagal tonus veya hipotansiyona bağlı solunum merkezinin inhibisyonudur. Tedavisinde entübasyon, mekanik ventilasyon ve vazokonstruktor ilaçlar uygulanır (5, 7, 81, 82, 83, 84).

Epidural anestezi uygulamasında değişik seviyelerde sensorial blokla birlikte, çeşitli derecelerde motor blok da oluşabilir. Sensorial ve motor bloğun seviye ve derecesi, hastaya bağlı özelliklere, kullanılan lokal anesteziklerin cinsine, epidural anestezi uygulama tekniklerine bağlı olarak değişmektedir.

İleri yaşlarda epidural anestezide hem sensorial blok seviyesi, hem de motor blok derecesi daha fazla olur. Epidural alanda yayılım hızla artar. Bu hem intervertebral foramenlerin kapanmasından, hem de epidural damarların sklerozundan ileri gelir. Lokal anestezi daha büyük miktarda epidural aralıkta kalıp dağılır. Bu nedenle yaşlı hastalarda volümün 40 yaşından sonra her yıl için segment başına 0,1 ml. azaltılması önerilmektedir.

Mc Goldrick ve arkadaşları 31 hastalık çalışmalarında, epidural levobupivakain uygulamasında yaşın, lokal anestezi klinik profil sistemik absorpsiyon ve atılımlarına etkisini araştırmışlardır. Olgular, 18-44 yaş arası, 45-70 yaş arası ve 70 yaş üzeri olmak üzere 3 gruba ayrılıp, hepsine % 0,75'lik levobupivakainden 18 ml (127,5 mg.) epiduralden verilmiştir. Grup 2 ve 3'de analjezi seviyesi grup 1'e göre 3 dermatom (ortalama 0,5-5 dermatom) yukarıda tespit edilmiştir. Grup 3 (en yaşlı) grup 1 (en genç) ile karşılaştırıldığında, levobupivakainin absorbe edilen bölümü 0,07 daha küçük ve absorpsiyon yarı ömrü 3,6 dakika daha kısa bulunmuştur. Böylece yaşın epidural levobupivakain uygulamasında farmakokinetik, erken absorpsiyon ve blok karakteristikleri üzerine etkisini demonstre etmişlerdir. İleri yaş gruplarında sensorial blok seviyesinin daha yüksek bulunmasını ilaç farmakokinetiğinden daha çok yaşla oluşan anatomik değişikliklere bağlamışlardır (103).

Çalışmamızdaki 2 grup değerlendirildiğinde, yaş ortalamalarında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu.

Epidural anestezide kullanılan lokal anestezi türünün tipi, verilen volümü ve konsantrasyonu da sensorial bloğun seviyesi ile motor bloğun derecesini değiştirir.

Verilen lokal anestezi ne kadar konsantre ise, o kadar geniş bir alanı etkiler. İlacın konsantrasyonu ile oluşan motor blokaj doğru orantılıdır.

Dernedde ve arkadaşları toplam 49 hastalık çalışmasında, 26 hastalık 1. gruba epiduralden 1,5 mg/ml lik levobupivakainden 3,3 ml bolus, 23 hastalık 2. gruba ise 5 mg/ml lik levobupivakainden 1 ml. bolus vermişlerdir. Grupların motor blok derecelerine bakmışlar; her iki gruptaki motor blok Bromage 1'in altında kalmış ve iki grup arasında anlamlı bir fark saptamamışlardır (104).

Hector J. Lacassie ve arkadaşlarının yaptığı 60 hastalık bir diğer çalışmada, ilk hastalara % 0,25 levobupivakain ve % 0,25 bupivakain epiduralden verilmiş, motor blok yapma açısından iki grup karşılaştırılmış; gruptaki diğer hastalara lokal anestezi dozu motor blok derecesi Bromage Skorlamasına göre 4 olana kadar % 0,025 arttırılarak verilmiştir. Bupivakainde % 0,27 konsantrasyonda, levobupivakainde ise %

0,31 lik konsantrasyonda motor blok oluşmuş; her iki lokal anesteziğin potensliği oranlandığında levobupivakain/bupivakain oranı 0,87 bulunmuştur. Çalışma sonucunda motor blok açısından bupivakainin daha potent bir lokal anesteziğ olduğu gösterilmiştir (102).

Bizim çalışmamızda hastalar motor blok açısından Bromage Skorlamasına göre ilk 10 dakika izlendi. Bu süre boyunca motor blok Bromage Skorlamasına göre 1'in altında kaldı.10. dakikadan itibaren hastalar litotomi pozisyonuna alınıp operasyona başlandığından, geri kalan sürede motor blok değerlendirilmesi yapılamadı.

Verilen lokal anesteziğin volümü ne kadar fazla ise, bloke edilen alan o kadar geniş olacaktır. Verilecek volüm bloke edilecek segment sayısına göre hesaplanmalıdır. Alt lumbal ve sakral bölgede epidural alanın daha geniş olması nedeni ile segment başına daha fazla volüm vermek gerekir. Torasik segmentler için 2 ml. lumbal ve sakral segmentler için 2,5 ml/segment hesaplanır. 10-15 ml'lik bir volümün enjeksiyon yerinin iki tarafında dörder segmenti etkilediği kabul edilir.

Don J. Kopacz ve arkadaşları 56 hastalık alt abdomiral cerrahi geçirecek hastalarda 20 ml. % 0,75'lik levobupivakain ve bupivakaini karşılaştırmışlardır. Her iki grupta da T10 dermatomunda duyuşsal blok oluşma süresi aynı bulunmuş; duyuşsal bloğun tam oturması levobupivakainde daha uzun tespit edilmiştir. Rectus abdominis kasında gevşeme meydana gelmede her iki grupta anlamlı bir farklılık görülmemiş; çalışmanın sonucunda hem duyuşsal blok oluşmasında hem de motor blok derecesinde iki lokal anesteziğ arasında anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir (105).

Çalışmamızda eşit konsantrasyon ve volümde levobupivakain ile bupivakaini epiduralden verdiğimizde sensorial bloğun T10'a çıkış sürelerinin maksimum sensorial blok seviyelerinin aynı olduğunu tespit ettik. Ancak levobupivakain ile yaptığımız grubun sensorial bloğunun iki segment gerileme süresinin bupivakain ile yaptığımız gruba göre daha uzun olduğunu gördük. Böylelikle levobupivakainin bupivakaine göre epidural anesteziğde daha potent bir lokal anesteziğ olduğu fikrine vardık.

Epidural aralığa verilen lokal anesteziğ solüsyonu volüme bağlı olarak yukarı veya aşığı doğru yayılır. Lokal anesteziğin bir kısmı vasküler absorpsiyonla sistemik dolaşıma katılır ve sistemik etkilere yol açabilir. Kandaki lokal anesteziğ miktarı enjeksiyonu izleyen 20-30 dakika içinde en üst düzeye ulaşır. Bu dönemde hastanın lokal anesteziğlerin sistemik etkileri açısından yakından izlenmesi gerekir.

Timo E. ve arkadaşları genel anestezi sırasında yanlışlıkla intravenöz levobupivakain infüzyonu yapılmış (125 mg 100 ml içinde) bir olguyu bildirmişlerdir:

63 yaşında, 70 kg.'lık prostat kanseri olan olgu, gelişen kardiyak kollapsın resüsitasyonu ile tedavi edilmiştir (106).

Lokal anestezipler yalnızca, ilaca bağlı toksisitenin tanısı, tedavisi ve bloktan kaynaklanabilecek diğer akut acil durumların müdahalesinde deneyimli olan klinisyenler tarafından uygulanmalıdır. Toksik reaksiyonların ve ilgili acil durumların uygun tedavisi için gerek duyulan oksijen, diğer resüsitasyon ilaçları, kardiyovasküler resüsitasyon donanımı ve personel hazır bulundurulmalıdır. İlaça bağlı toksisitenin uygun tedavisinde gecikilmesi, herhangi bir nedene bağlı ventilasyon yetersizliği sonucunda asidoz, kardiyak arrest ve muhtemelen ölüme yol açabilir.

Lokal anesteziplerin güvenli ve etkili kullanımı uygun dozaja, doğru tekniğe, yeterli önlemlerin alınmasına ve acil durumlar için hazırlıklı olunmasına bağlıdır.

Yaptığımız çalışmada, epidural anestezide yerleştirilen kataterden eşit konsantrasyon ve volümde verilen bupivakain ile levobupivakain arasında hemodinamik etkiler açısından anlamlı bir fark tespit etmedik. Literatürde levobupivakainin kardiyak toksik etkisinin daha az olduğu belirtilmesine rağmen, biz her iki grup arasında bir farklılık gözlemedik. Çalışmamızda levobupivakain ile yapmış olduğumuz grubun sensorial blok seviyesinin iki segment gerileme süresinin, bupivakain ile yaptığımız gruba göre anlamlı derecede uzun olduğunu gördük.

Sonuç olarak, epidural anestezide kullanılan levobupivakainin bupivakaine göre daha potent bir lokal anestezi olduğu, uzun sürebilecek vakalarda özellikle tercih edilebileceği, hemodinamik etkiler açısından her iki ilaç arasında fark bulunmadığı fikrine vardık

F. ÖZET

Çalışmamızda benign prostat hipertrofisi teşhisi olup, elektif transuretral prostat rezeksiyonu yapılan hastalarda, eşit konsantrasyon ve volümde verilen bupivakain ile levobupivakainin, anestezi ve hemodinamik etkilerinin karşılaştırılmasını amaçladık.

Çalışmaya 40-75 yaş arası rastgele iki gruba ayrılmış, fiziksel durumu ASA I-II-III olan 40 hastayı dahil ettik. Operasyon öncesi epidural katater yerleştirilen grup 1'deki hastalara kataterden % 0,5 10 cc bupivakain + 5 cc serum fizyolojik, grup 2'deki hastalara % 0,5 10 cc levobupivakain + 5 cc serum fizyolojik verdik.

Her iki grubun 5., 10., 15., 20., 30., 45., 60., 90., 120. dakikalarda sensorial blok seviyelerini Pinprick testi, motor blok derecelerini Bromage Skalası ile kontrol ettik. Ayrıca her iki grubun başlangıç, 5.,10., 15., 20., 30., 45., 60., 90., 120. dakikalardaki sistolik, diastolik, ortalama arter basınçlarına, kalp tepe atımlarına, periferik oksijen saturasyonlarına baktık. Sensorial bloğun T10'a çıkış sürelerini, maksimum sensorial blok seviyelerini, sensorial bloğun iki segment gerileme sürelerini ve komplikasyonları kaydettik.

Çalışmanın sonucunda, bupivakain ve levobupivakain verilen her iki grubu karşılaştırdığımızda, hemodinamik parametreler açısından iki grup arasında anlamlı bir fark bulamadık. Sensorial bloğun T10'a çıkış süreleri ve maksimum sensorial blok seviyeleri de her iki grupta birbirine yakındı. Ancak, sensorial bloğun iki segment gerileme süresi, levobupivakain ile yapılan grupta, bupivakain ile yapılan gruba göre ileri derecede anlamlı olarak uzundu.

Sonuç olarak, epidural anestezide kullanılan levobupivakainin bupivakaine göre daha potent bir lokal anestezi olduğu, uzun sürebilecek vakalarda özellikle tercih edilebileceği, hemodinamik etkiler açısından her iki ilaç arasında fark bulunmadığı fikrine vardık.

G. KAYNAKLAR

- 1-Kayhan Z:** Klinik Anestezi; 3. Baskı; İstanbul Logos Yayıncılık Tic. A.Ş.: 398-401.; Mayıs 2004
- 2-G. Edward Morgan, Jr. Maged S. Mikhail Michael J. Murray ve C. Philip Larson, Jr.:**Klinik Anesteziyoloji. 3.Baskı; İstanbul; Güneş Kitapevleri Ltd. Şti.;;692-697 2004
- 3- Kayhan Z:** Klinik Anestezi; 3. Baskı; İstanbul Logos Yayıncılık Tic. A.Ş.;;572-586 Mayıs 2004
- 4- G. Edward Morgan, Jr. Maged S. Mikhail Michael J. Murray ve C. Philip Larson, Jr.:**Klinik Anesteziyoloji. 3.Baskı; İstanbul; Güneş Kitapevleri Ltd. Şti.;;253-281 2004
- 5-Carter HB, Coffey DS:** The prostate: an increasing medical problem.Prostate; 16: 39-48; 1990
- 6-Turkeri LN, Ozyurek M, Ersev D ,Akdas A.:** Apoptotic regression of prostatic tissue induced by short-term doxazosin treatment in BPH Arch Esp Urol.; 54 (2) 191-6; 2001 Mar
- 7-Claus,Siegfried; Berges, Richard Cell:** Kinetin in Epithelium and Stroma of BPH The Journal of Urology: Volume 158(1) pp 217-221; July 1997
- 8-Berry SJ, Coffey DS, Walsh PC, et al:** The development of human benign prostatic hyperplasia with age. J. Urol 132: 474-479
- 9-Kyprianou, N., Litvak., Alexander, R.B.:** Induction of apoptosis by doxazosin.J. Urol., 159:1810-1815, 1998
- 10-Bosch RJ, Griffiths DJ, Blom JM, Schroder FH:** Treatment of BPH by androgen deprivation:effects on prostate size and urodynamic parameters J. Urol; 141: 68-72; 1989
- 11-McConnell J.:** Epidemiology, etiology, pathophysiology and diagnosis of benign prostatic hyperplasia.Campbell's Urology Walsh PC, Retik A, Vaughan ED, Wein AJ (Eds). Saunders Comp Philadelphia 1429-1450; 1998
- 12-Türkeri L, Tarcan T:** Benign prostat hiperplazisinin fizyopatolojisi. Özen HA, Özkardeş H (Ed): Hekimler Yayın Birliği, Ankara: 27-37; 1996
- 13-McConnell JD:** Prostatic growth: New insights into hormonal regulation. Br J Urol.: 56 (Suppl 1): 5-10; 1999

- 14-Peters CA, Walsh PC:** The effect of nafarelin acetate, a luteinizing hormone releasing hormone agonist, on benign prostatic hyperplasia. *N Engl J Med*, 317: 599, 1987
- 15-Kurek R, Unn T, Gred A, Renneberg H.:** Insulin Like Growth-Factor (IGF) in prostate cancer. In American Urological Association Annual Meeting; Atlanta.GA. USA 2000; 2000
- 16-Russell DW, Wilson JD:** Steroid 5 α -reductase: Two genes/two enzymes. *Annu Rev Biochem* 63: 25-61; 1994
- 17-Boudon C, Roider G, Lechevallier E, Mottet N, Barenton B, Sultan C.:** Secretion of insulin-like growth factors and their binding proteins by human normal and hyperplastic prostatic cells in primary culture. *J Clin Endocrinol Metab*; 81: 612-7; 1996
- 18-Ilio K, Sensibar J.:** Effect of TGF β 1, TGF α and EGF on cell proliferation and cell death in rat ventral prostate epithelial cells in culture ; 16: 482-90. *J. Androl* 1995
- 19-Wang Y, Wong Y.:** Sex hormone-induced prostatic carcinogenesis in the noble rat. The role of insulin-like growth factor-1 (IGF-1) and vascular endothelial growth factor (VEGF) in development of prostate cancer; 35: 165-77; *Prostate* 1998
- 20-Gues HA.:** Epidemiology and natural history of benign prostatic hyperplasia. *Urol Clin Nort Am* ; 22: 2, 247; 1995
- 21-Meigs JB, Barry MJ.:** Natural history of benign prostatic hyperplasia. *Textbook of benign prostatic hyperplasia*. Kirby R, McConnell J, Fitzpatrick J, Roehborn C, Boyle P (Eds). Isis Medical Media Oxford 125; 1996
- 22-Mc Neal JE:** Regional morphology and pathology of the prostate. *Am J Pathol*, 49: 347, 1968
- 23-Shapiro E, Hartanto V, Lepor H:** Quantifying the smooth muscle content of the prostate using double-immunoenzymatic staining and assisting image analysis. *J Urol*, 147: 1167, 1992
- 24-Chon, Joanna K.; Borkowski, Andrew; Partin Alan W.:**Alpha adrenergic antagonists terazosin and Doxazosin induce prostate apoptosis without affecting cell proliferation in patients with BPH *J Urol*, Volume 161(6): 2002-2008; June 1999
- 25-Kayhan Z:** *Klinik Anestezi*. 2. Baskı. İstanbul: Logus Yayıncılık Tic. A.Ş. 623-638;1997
- 26-Erdine S:** *Rejyonel Anestezi*. Nobel Tıp Kitapevleri Ltd 185-191;2005
- 27-Morgan E:** *Klinik Anesteziyoloji* 3. Baskı Güneş Kitapevleri Ltd 253-280; 2004

- 28-Katz J:** Atlas of Rejyonel Anesthesia. Spinal and Epidural Anatomy. A publish division of Prentice- Hall United States of America 425-489; 1985
- 29-Prof Dr. Orhan Kuran:** Normal Anatomi, 235-246; 1986
- 30-Gravenstein D:** Transurethral resection of the prostate (TUR-P) syndrome: A review of the pathophysiology and management. *Anesth Analg* ; 84: 438; 1997
- 31-Malhotra V:** Anesthesia for Renal and Genito-Urologic surgery. Mc-Graw-Hill, 1996
- 32-Mebust WK, Holdgrewe HL, Cockett ATK, et al:** Transurethral prostatectomy-immmediate and postoperative complications: A operative study 13 participating institutions evaluating 3885 patiets; 141: 243; *J Urol* 1989
- 33-Jensen V:** The TUR-P syndrome. *Can J Anaesth* 38:50; 1991
- 34-Thursfield S, Fernando R:** Perforation in transurethral operations: Technic for immediate diagnosis and management of extravasations. *JAMA* 142:142: 798 1980
- 35-Allen TD :** Body temperature changes during prostatic resections as related to the temparature of irrigating solutions. *J Urol* 110:433,1973
- 36-Harioka T, Marakawa M, Nada J, Mori K:** Effects of continuously warmed irrigating fluids during transurethral prostate rezection. *Anaesth intensive care* 16:324, 1988
- 37-Rao Pn.:** Fluid absorbtion during urological endoscopy.;60:93 ; *Br J Urol* 1987
- 38-Swamnathan R, TormeyWP.:** Fluid absorbtion during transurethral prostatectomy.: 282; 317 *B J Urol* 1981
- 39-Kolmet T, Norlen H.:** Transurethral resection of the prostate: a rewiev of 1111 cases.; 21:47-55 *İnt Urol Nephrol* 1989
- 40-Norlen H, Allgen LG, Vinnars E, Bedrelidour Classon G.:** Glycine solutions asirrigating agent during Transurethral resection of the prostate: 20:19-26; 1986
- 41-Nespit TE:** The use of glycine in transurethral prostatic surgery. *J. Urol* 59:1212, 1968
- 42-Desmond J:** Serum osmolarity and plasma electrolytes in patient who develop dilutional hyponatremia during transurethral resection. *Can J. Surg.* 13:116, 1970
- 43-Emet J gilbough JH, Mc Lean P :** Fluid absorption during transurethral resection: Comparison of mortality and morbidity after irrigation with water and non-hemolytic solutions *J Urol* 101:884, 1969
- 44-Better OS, Rubenstein I, Winaver JM , Knochel JP:** Mannitol therapy revisited (1940-1997) *Kid INT*; 52:886, 1997

- 45-Tauzin-Fin P.:** An adverse effect of glycine irrigation solution: absorption syndrome] *Therapie.* ; 57(1):48-54; 2002
- 46-Bartoloni A, Gottin L, Ficarra V, Capotosto C, Malossini G, Tallarigo C, Finco:** The TUR-P syndrome: importance of expiratory ethanol measurement and high serum levels of glycine *Arch Esp Urol.* ; 54(5):480-7; 2001
- 47-Okeke AA, Lodge R, Hinchliffe A, Walker A, Dickerson D, Gillatt DA:** Ethanol-glycine irrigating fluid for transurethral resection of the prostate in practice. *BJU Int.* ; 86(1):43-6; 2000
- 48-Dawkins GP, Miller RA:** Sorbitol-mannitol solution for urological electrosurgical resection-- a safer fluid than glycine 1.5%. *Eur Urol.* ; 36(2):99-102, 1999
- 49-Radal M, Bera AP, Leisner C, Haillet O, Autret-Leca E:** Adverse effects of glycolic irrigation solutions] *Therapie.* ;54(2):233-6; 1999
- 50-Bakan N, Gedik E, Ersoy O:** Early detection of the TUR-P syndrome. *Anesth Analg.* ;91(1):250-1, 2000
- 51-Clemente Ramos LM, Ramasco Rueda F, Platas Sancho A, Archilla Esteban J, Romero Cajigal I, Corbacho Fabregat C, Allona Almagro A:** Reabsorption syndrome after transurethral resection (TUR) of the prostate: review of physiologic, diagnostic, and therapeutic features] *Actas Urol Esp.* ; 25(1):14-31; 2001.
- 52-Gray RA, Lynch C, Hehir M, Worsley M.:** Intravesical pressure and the TUR syndrome. *Anaesthesia.* ; 56(5):461-5; 2001
- 53-Balzarro M, Ficarra V, Bartoloni A, Tallarigo C, Malossini G:** The pathophysiology, diagnosis and therapy of the transurethral resection of the prostate syndrome. *Urol Int.* ; 66(3):121-6; 2001
- 54-Hahn RG:** The volumetric fluid balance as a measure of fluid absorption during transurethral resection of the prostate. *Eur J Anaesthesiol.* ;17(9):559-65 ; 2000
- 55-Sharma D.:** Treatment of transurethral resection syndrome with intravenous 29.2% saline. *BJU Int.* ; 95(7):1117; 2005
- 56-Collins JW, Macdermott S, Bradbrook RA, Keeley FX Jr, Timoney AG:** A comparison of the effect of 1.5% glycine and 5% glucose irrigants on plasma serum physiology and the incidence of transurethral resection syndrome during prostate resection. *BJU Int.* ; 96(3):368-72; 2005
- 57-Khan-Ghori SN, Khalaf MM, Khan RK, Bakhameez HS:** Loss of vision: a manifestation of TUR-P syndrome. A case report. *Middle East J Anesthesiol;* 14(6):441-9; 1998

- 58-Gravenstein D.:** Transurethral resection of the prostate (TURP) syndrome: a review of the pathophysiology and management. *Anesth Analg.* ;84(2):438-46; 1997
- 59-Hodgson E.:** Combined spinal/epidural anesthesia. *Middle East J Anesthesiol.*; 17(1):103-12; 2003.
- 60-Rawal N, Holmstrom B.:** The combined spinal--epidural technique. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* ;17(3):347-64; 2003
- 61-King HK, Huntington C, Louis-Jacques M:** Combined epidural-spinal-general anesthesia. *Reg Anesth.* ;20(6):548; 1995
- 62-T.M.Cook:** Combined epidural-spinal techniques Review Article *Anaesthesia*, 55, 42-64; 2000
- 63-Tahtaci N, Neyal:** Combined spinal and epidural anaesthesia in elderly patients. *Int J Clin Pract.*56(9):655; 2002
- 64-Leeda M, Stienstra R, Arbous MS, Dahan A, Th Veering B, Burm AG, Van Kleef JW.:** Lumbar epidural catheter insertion: the midline vs. the paramedian approach. *Eur J Anaesthesiol.* ;22(11):839-42; 2005
- 65-Waurick R, Van Aken H:** Update in thoracic epidural anaesthesia. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* ; 19(2):201-13; 2005
- 66-Scherer R, Giebler R.:** Thoracic epidural anaesthesia *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther.* Mar;38(3):168-88; quiz 189-90. Review. German; 2003
- 67-Hammer GB:** Pediatric thoracic anesthesia. *Anesthesiol Clin North America.*; 20(1):153-80; 2002
- 68-Guevara-Lopez U, Barcenas-Olivares J, Gutierrez-Sougarret B, Aldrete JA, Olascoaga-Ortega G. Introna RP, Blair JR, Martin DC, Yodlowski EH.:** Cervical epidural anesthesia for upper extremity surgery using three different formulations of local anesthetics. *Cir Cir.* ; 73(4):273-81; 2005
- 69-Schumann R, Rafique MB:** Low-dose epidural anesthesia for cervical cerclage. *Can J Anaesth.* 50(4):424-5; 2003
- 70-Dominguez F, Laso T, Tijero T, Ruiz-Moyano J, Hernandez J, Puig A:** Cervical epidural anesthesia with 0.75% ropivacaine in shoulder surgery *Rev Esp Anesthesiol Reanim.* ; 49(1):39-43; 2002
- 71-Martin LV:** Sacral epidural (caudal) block. In Wildsmith JAW, Armitage EN(ed): 92-97; 1995
- 72-Bromage PR:** Caudal Anesthesia. In Bromage PR (ed): *Epidural Analgesia.* Philadelphia, WB Saunders, 147-153; 1978

- 73-Willis RJ:** Caudal Epidural Blockade. In Cousins MJ, Bridenbaugh DO (eds): Neural Blockade. Philadelphia, JB Lippincott, , pp 376-377; 1988
- 74-Waldmann Sd:** The Current status of caudal epidural nevre block in contemporary practice . Pain Digest, 187-193; 1997
- 75-Ames WA, Hayes JA, Petroz GC, Roy WL:** Loss of resistance to normal saline is preferred to identify the epidural space: a survey of Canadian pediatric anesthesiologists. Can J Anaesth. ; 52(6):607-12; 2005
- 76-Scott DB:** Identification of the epidural space: loss of resistance to air or saline? Reg Anesth. ; 22 (1):1-2; 1997
- 77-Introna RP, Blair JR, Martin DC, Yodlowski EH:** Measurement of sympathetic blockade: effect of epidural and spinal anesthesia. Anesthesiology; 93 (1):301-3; 2000
- 78-Holte K, Foss NB, Svensen C, Lund C, Madsen JL, Kehlet H:** Epidural anesthesia, hypotension, and changes in intravascular volume. Anesthesiology; 100 (2):281-6; 2004
- 79-Goy RW, Sia AT:** Sensorimotor anesthesia and hypotension after subarachnoid block: combined spinal-epidural versus single-shot spinal technique. Anesth Analg. 98 (2):491-6; 2004
- 80-Davies P, Howells:** Hypotension following combined spinal epidural anaesthesia Anaesthesia ;58 (9):932; 2003
- 81-Kasaba T, Yamaga M, Iwasaki T, Yoshimura Y, Takasaki M:** Ephedrine, dopamine, or dobutamine to treat hypotension with propofol during epidural anesthesia. Can J Anaesth. ; 47 (3):237-41; 2000
- 82-McGrath JM, Chestnut DH, Vincent RD, DeBruyn CS, Atkins BL, Poduska DJ, Chatterjee P:** Ephedrine remains the vasopressor of choice for treatment of hypotension during ritodrine infusion and epidural anesthesia. Anesthesiology. ;80 (5):1073-81; 1994
- 83-Brooker RF, Butterworth JF 4th, Kitzman DW, Berman JM, Kashtan HI, McKinley AC:** Treatment of hypotension after hyperbaric tetracaine spinal anesthesia. A randomized, double-blind, cross-over comparison of phenylephrine and epinephrine. Anesthesiology. ;86 (4):797-805; 1997
- 84-Engberg G, Wiklund L:** The circulatory effects of intravenously administered ephedrine during epidural blockade. Acta Anaesthesiol Scand Suppl. ;66:27-36; 1978
- 85-Sturgess JE, Browne D:** Complication of the combined spinal epidural technique Anaesthesia. ;58 (5):466; 2003

- 86-Lok C, Kirk P.:** Complication of the combined spinal epidural technique 2. *Anaesthesia*. ;58 (5):486-7;2003
- 87-Usubiaga JE, Usubiaga LE, Brea LM, Goyena R.:** Effect of saline injections on epidural and subarachnoid space pressures and relation to post-spinal anesthesia headache. *Anesthesia and Analgesia* ; 46: 293-6; 1967
- 88-Candido KD, Stevens RA.:** Post-dural puncture headache: pathophysiology, prevention and treatment *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* ;17 (3):451-69; 2003
- 89-Chan BO, Paech MJ:** Persistent cerebrospinal fluid leak: a complication of the combined spinal-epidural technique. *Anesth Analg.* ;98 (3):828-30; 2004
- 90-Raffin L, Batiste C, Noel D, Serbouh A:** Epidural blood patch, never too late.] *Ann Fr Anesth Reanim.* ;23; 2005
- 91-Paech MJ.:** Unexplained neurologic deficit after uneventful combined spinal and epidural anesthesia for Cesarean delivery. *Regional Anesthesia*; 22: 479-82; 1997
- 92-Aldrete JA:** Recurrent neurological symptoms in a patient after repeat combined spinal and epidural anaesthesia. *Br J Anaesth.*; 90(3):402-4; 2003
- 93-Bogod DG:** Cardiorespiratory arrest following combined spinal/epidural anaesthesia for Caesarean section. *Anaesthesia*; 49: 86; 1994
- 94-Eldor J, Guedj P, Levine S.:** Delayed respiratory arrest in combined spinal epidural anaesthesia. *Regional Anaesthesia*; 19: 418-22; 1994
- 95-Hawthorne L, Lyons G.:** Cardiac arrest complicating spinal anaesthesia for Caesarean section. *International Journal of Obstetric Anesthesia*; 6: 126-9; 1997
- 96-Bougher RJ, Ramage D.:** Spinal subdural haematoma following combined spinal-epidural anaesthesia. *Anaesthesia and Intensive Care*;21 47-4; 1995
- 97-Harding SA, Collis RE, Morgan BM.:** Meningitis after combined spinal-extradural anaesthesia in obstetrics. *British Journal of Anaesthesia*; 73: 545-7; 1994
- 98-Thursfield S, Fernando R.:** Bacterial meningitis following combined spinal-epidural analgesia for labour. *Anaesthesia*; 53: 823; 1998
- 99-Fozzard HA, Lee PJ, Lipkind GM:** Mechanism of local anesthetic drug action on voltage-gated sodium channels. *Curr Pharm Des*;11(21):2671-86. Review; 2005
- 100-Lokal Anestezikler:** Klinik Anesteziyoloji Morgan E 3. Baskı Güneş Kitapevleri Ltd 233-242; 2004
- 101-E. Milanesi, S. Bettinelli, M. Pedefferri, M. Allegri, F. Caramella and A. Braschi:** Epidural levobupivacaine: Its higher potency guarantees more efficacy and

safety than ropivacaine to control postoperative pain? *Regional Anesthesia and Pain Medicine*. Volume 29, Supplement 2, Page 90; September-October 2004

102-Hector J. Lacassie, MD, and Malachy O. Columb, FRCA: The Relative Motor Blocking Potencies of Bupivacaine and Levobupivacaine in Labor. *Anesth Analg*; 97:1509-1513; 2003

103-McGoldrick, Kathryn E. MD: Effect of Age on the Clinical Profile and Systemic Absorption and Disposition of Levobupivacaine After Epidural Administration. *Surv. anesthesiol.*, Volume 49(1); 7-8 .February 2005

104-Dernedde M, Stadler M, Bardiau F, Boogaerts JG: Comparison of 2 Concentrations of Levobupivacaine in Postoperative Patient-Controlled Epidural Analgesia. *Obstet. anesth. dig.*, Volume 26(2)..86-87; June 2006

105-Dan J. Kopacz, MD, Hugh W. Allen, MD, and Gale E. Thompson, MD: A Comparison of Epidural Levobupivacaine 0,75% with Racemic Bupivacaine for Lower Abdominal Surgery. *Anesth Analg*;90:642-648; 2000

106-Timo E. Salomaki, M.D., Ph.D., Palvi A. Laurila, M.D., Ph.D., Jantti Ville, M.D., Ph.D: Successful Resuscitation after Cardiovascular Collapse following Accidental Intravenous Infusion of Levobupivacaine during General Anesthesia. *Anesthesiology*; 103:1095-6; 2005

107-Tetzlaff JE. Bupivacaine. In: Tetzlaff JE.: Clinical pharmacology of local anesthetics. Woburn: Butterworth-Heinemann.; 115-123; 2000

108-Loughnan BA, Fennelly ME, Henley M, Hall GM.: The effects of differing concentrations of bupivacaine on the epidural somatosensory evoked potentials after posterior tibial nerve stimulation. *Anesth Analg*; 81: 147-151; 1995

109-Sakuragi T. Ishino H, Dan K.: Bactericidal activity of 0.5 % bupivacaine with preservatives on microorganisms in the human skin flora. *Reg Anesth PainMed*;22: 178-184; 1997

110-Booker PD. Tailor C, Saba G.: Perioperative changes in a 1 - acid glycoprotein concentrations in infants undergoing major surgery. *Br JAnaesth*;76:365-368; 1996

111-Emanuelsson BMK, Zaric D, Nydahl PA, Axelsson KH.: Pharmacokinetics of ropivacaine and bupivacaine during 21 hours of continuous epidural infusion in healthy male volunteers. *Anesth Analg*; 81: 1163-1168; 1995

- 112-Collins VJ. Local anesthetics. In: Collins VJ.:** Principles of Anesthesiology. Philadelphia: Lea & Febiger,; 1232-1281; 1993
- 113-Covino BG. Local anesthetics. In: Ferrante FM.:** Postoperative Pain Management. United States of America: Churchill Livingstone Inc.,; 211-253; 1993
- 114-Burm AGL. Van Kleef JW, Gladines MP.:** Epidural anesthesia with lidocaine and bupivacaine: effects of epinephrine on the plasma concentration profiles. Anesth Analg; 65: 1281-1284; 1986
- 115-Freid EB, Bailey AG.:** Electrocardiographic and hemodynamic changes associated with unintentional intravascular injection of bupivacaine with epinephrine in infants. Anesthesiology; 79: 394-398; 1993
- 116-Ved SA, Pinosky M, Nicodemus H.:** Ventricular tachycardia and brief cardiovascular collapse in two infants after caudal anesthesia using a bupivacaine - epinephrine solution. Anesthesiology; 79: 1121-1123; 1993