

TC.

SAĞLIK BAKANLIĞI

HASEKİ EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

I.ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON KLİNİĞİ

Klinik Şefi:Uz.Dr.Gülşen BİCAN

**EPİDURAL ANESTEZİ UYGULAMALARINDA BUPİVAKAİN
VE LEVOBUPİVAKAİN ETKİLERİNİN
KARŞILAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

Dr.Gökhan GEDİKLİ

İSTANBUL

2008

İÇİNDEKİLER

Önsöz.....	3
Giriş Ve Amaç.....	4
Genel Bilgiler.....	5
Gereç Ve yöntemler	28
Bulgular.....	30
Sonuç Ve Tartışma.....	47
Özet.....	53
Kaynaklar	55

ÖNSÖZ

Bilgi ve tecrübesini, uzmanlık eğitimim boyunca benimle paylaşan klinik şefimiz sayın Dr. Gülşen BİCAN'a, deneyimlerinden faydalandığım başta tez danışmanım Dr.Aytül Taş ve diğer uzmanlarıma, her şartta bana destek olan asistan, teknisyen ve hemşire arkadaşlarıma, beraber çalıştığımız ameliyathane ve yoğun bakım personeline teşekkür ederim.

Daima yanımda bulunan, desteğini benden esirgemeyen, eşim, çocuğumun annesi MÜŞERREF'e, yaşam kaynağım, babasının canısı BATURALP(BATUŞ)'e ve dünyaya gelmemin müsebbibi annem ve babama teşekkürü borç bilirim.

GİRİŞ VE AMAÇ

Epidural anestezi birçok cerrahi girişimde tercih edilen, güvenli bir bölgesel anestezi yöntemidir. Operasyon esnasında şuurun açık olması, spontan solunumun sürdürülmesi ve hava yolu reflekslerinin korunması, operasyon sonrası ağrı kontrolüne imkan vermesi, epidural anestezi uygulamalarının en önemli avantajlarından. Epidural anestezi uygulamalarında blok oluşturmak için lokal anesteziklerden faydalanılmaktadır. Lokal anestezikler uygun dozda ve dikkatli kullanıldıklarında oldukça düşük yan etkileri vardır.

Uzun etki süreli lokal anesteziklerden Bupivakain ile aynı gruptan olan Levobupivakain, Bupivakainin S(-) enantiomeri olup ülkemizde yeni ruhsatlandırılmıştır. Levobupivakainin epidural anestezi uygulamalarında kullanımı Bupivakaine benzer şekilde etkili ve güvenlidir. Birçok çalışmada Levobupivakainin kardiyovasküler ve merkezi sinir sistemi yan etkilerinin Bupivakainden daha az olduğu, etki başlangıç süresi ve etki süresinin ise aynı olduğu, kardiyovasküler sistem patolojileri olan hastalarda Bupivakaine alternatif olabileceği ifade edilmektedir.

Bu çalışmada epidural anestezide Bupivakain ve Levobupivakain kullanımında etki başlangıç sürelerini ve hemodinamik etkilerini karşılaştırmalı olarak değerlendirdik.

GENEL BİLGİLER

Bölgesel anestezi yöntemleri hastada bilinç kaybına yol açmadan vücudun belli bölgelerindeki sinir iletilişinin ve ağrı duyusunun ortadan kaldırılmasına olanak sağlar. Epidural anestezi uygulaması için epidural, ekstradural ve peridural anestezi terimleri kullanılmaktadır ve aralarında anlam farkı yoktur. Epidural blok son yıllarda cerrahi anestezi ve akut/kronik ağrı kontrolünde en sık kullanılan yöntemlerden biridir

EPİDURAL ANESTEZİ

Epidural anestezi, spinal sinirlerin duradan çıkıp, intervertebral foramenlere uzanırken epidural aralıkta anestetize edilmesiyle meydana gelen bir tür anestezi yöntemidir. Başlıca sensoriyal semptomimetik lifler bloke olurken, motor sinirler de kısmen veya tamamen bloke olabilirler. Kullanılan ajana ve konsantrasyonuna göre otonomik, sensoryel veya motor blok elde edilebilir. Spinal anesteziye önemli bir üstünlüğü de blokajın segmenter olabilmesidir.

Anestezik solüsyonun verilme yerine göre, torakal, lumbal veya kaudal epidural bloktan söz edilebilir. Ancak klinik uygulamada, epidural anestezi dendiğinde lumbal epidural anestezi anlaşılmaktadır (1).

Epidural anestezi ilk kez 1895'de Cathelin tarafından sakral bölgede, 1921' de de Pages tarafından lumbal bölgede yapılmıştır (1). 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 (1, 2, 3). 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 (2, 3).

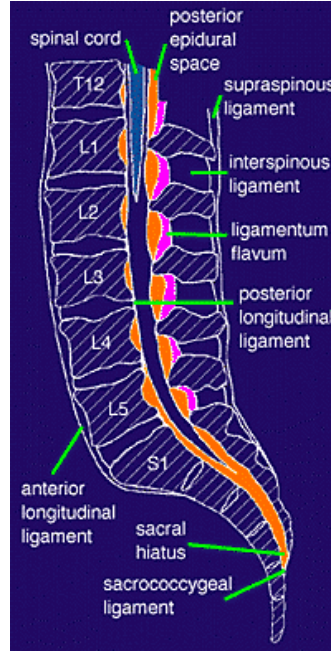
Touhy'nin 1945 yılında spinal anestezi için geliştirdiği kateter tekniğinin Curbelo tarafından 1949 yılında epidural blok sırasında kullanılması epidural blokta önemli bir aşamadır (4). Dawkins ve Bromage'nin 1952, 1967 ve 1971 yıllarında epidural blok mekanizmasını açıklamalarıyla bu yöntem daha da iyi kavranmıştır (5, 6).

Güvenli bir epidural anestezi uygulaması için vertebral kolon ve çevre dokuların anatomisi çok iyi bilinmelidir. Epidural aralık, dural kılıf ve uzantılarını çevreleyen

potansiyel bir aralık olup, dura ile vertebral kanalı dōşeyen periost ve bunun ligamentlere verdiği fibröz uzantılar arasında yer alır.

EPİDURAL ARALIĞIN ANATOMİSİ

Vertebralar, komşu yumuşak dokular, epidural aralıktaki oluşumlar, damarsal yapılar, subaraknoid boşluk ve meninksler epidural anestezi açısından önemli yapılardır (Şekil 1). Bu yapıların özelliklerinin bilinmesi girişim açısından önemlidir (7).



Şekil 1: Epidural aralık (7)

Vertebral Kolon;

Vertebral kolon 33 vertebradan oluşur.

- □7 servikal vertebra
- 12 torasik vertebra
- □5 lumbar vertebra
- □5 sakral vertebra
- □4 koksigeal vertebra'dan oluşur.

Tipik bir vertebranın anterior bölümü cisim (corpus), posterior bölümü arkus'dan (lamina) oluşur. Pediküller ve vertebral arkusun birleşim yerinde processus transversuslar bulunur. Birleşen laminaların dorsal çıkıntısı processus spinosustur (4).

Vertebra cisminin arka yüzü, intervertebral diskler, vertebra arkusları ve bunları birleştiren bağlar spinal kanalı meydana getirirler. Spinal kanal, medulla spinalis ve onu örten zarları içerir. Spinal sinirlerin vertebral kanalı terk ettiği intervertebral foramenler, yanlarda vertebra arkusları üzerindeki çentiklerin birleşmesi ile meydana gelir (4).

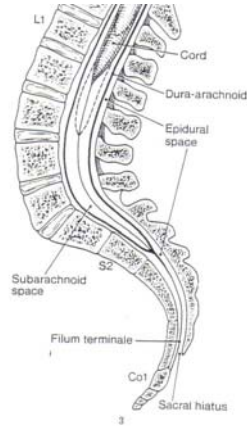
Vertebral kolon 4 noktada eğrilik gösterir. Bunlardan servikal ve lomber bölgedeki eğriliklerin konveksitesi öne; torasik ve sakral bölgedeki eğriliklerin konveksitesi arkaya bakacak şekildedir. Bu eğriliklerin varlığı lokal anestezik (LA) ajanın yayılımında önemlidir.

Spinöz çıkıntılar özellikle lomber bölgede genişler. Burada angüstasyon yapmadıkları için supraspinöz ligamanın tam ortasından girmek mümkündür. Spinöz çıkıntının alt kenarı interlaminer boşluğun en geniş yerinde bulunur.

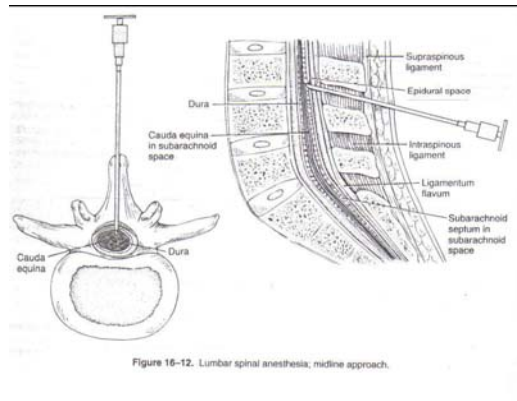
Toraks bölgesinde ise spinöz çıkıntılar aşağıya doğru açı yaparak interlaminer boşluğu daraltır. Bu bölgede spinöz çıkıntılarının alt ucu alttaki vertebra korpusunun laminası hizasındadır. Spinal kanal normalde erişkinde foremen magnumdan L1 seviyesine kadar uzanır. Çocukta ise L3 seviyesinde sonlanır. 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 lomber 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. (8)

Teknik olarak en kolay ve güvenilir aralıklar L2-3 ve L3-4 vertebral aralıklardır. Enjeksiyon yapılacak yerin saptanmasında en sık kullanılan referans noktası crista iliaca anterior superior’u birleştiren horizontal çizgidir ki bu çizgi L4 vertebranın spinöz çıkıntısından veya L4-5 vertebral aralığından geçer. Epidural aralık servikal bölgede 1-1.5 mm, üst torasik bölgede 2.5-3 mm, alt torasik bölgede 4-5 mm olup, en geniş yeri olan lomber bölgede ise 5-6 mm genişliğindedir. Volümü yaklaşık 118 ml’dir ve normal kişilerde cilt ile epidural aralık mesafesi ortalama 4-5 cm’dir (9). Vertebral kolonun bütünlüğünü sağlayan ve spinal kordun korunmasına yardımcı olan ligamentler aynı zamanda işlem sırasında iğnenin geçtiği katların bir kısmını oluşturur. Bu ligamentler önden arkaya doğru anterior longitudinal ligament, posterior longitudinal ligament, ligamentum flavum, interspinöz ligament ve supraspinöz ligament şeklinde sıralanır. Epidural blok yaparken iğne cilt, cilt altı, supraspinöz ligament, interspinöz ligament, ve ligamentum flavum’u geçerek epidural alana ulaşır (Şekil 2).

Epidural aralık, spinal meninksler ile vertebral kanalın kenarları arasında yer alır. Üstte, foramen magnum hizasında periost ile kaynaşan dura, altta sakrokoksigeal membran, önde posterior longitudinal ligament, arkada laminaların ön yüzü ve ligamentum flavum, yanlarda pedikül ve intervertebral foramenler ile sınırlandırılmıştır. Yanlarda intervertebral foramenler yolu ile paravertebral alanla ilişkidir, yukarıda ise intrakraniyal boşlukla devamlılığı yoktur. Bu nedenle epidural aralığa verilen lokal anesteziik solüsyon C1 segmentinden yukarı çıkamaz (9).



Şekil 2:Epidural alan (7)



Şekil 3:Epidural aralığın anatomisi (7)

Ligamanlar;

Vertebral kolonun stabilitesini ve esnekliğini sağlayan başlardır (Şekil 2-3).

- Supraspinöz ligaman; C7'den sakruma kadar uzanır. C7 üstünde oksipital bölgeye kadar Ligamentum Nukae olarak devam eder. Lumbar bölgede kalınlaşır.
- İnterspinöz ligaman; spinöz çıkıntılar arasındaki ligamandır. Lumbar bölgede kalınlaşır.
- □Ligamentum flavum; üstteki vertebranın alt laminasını alttaki vertebranın üst laminasına birleştiren sarı elastik liflerdir. Artiküler çıkıntıların tabanından başlar.
- □Longitudinal ligaman; vertebra korpuslarını birbirine başlar.

Epidural Aralık;

Epidural aralık spinal meninkleri saran ve foramen magnumdan başlayarak sakrokoksigeal ligamanla sarılı sakral hiatusa kadar devam eden bir boşluktur (Şekil 2-3).

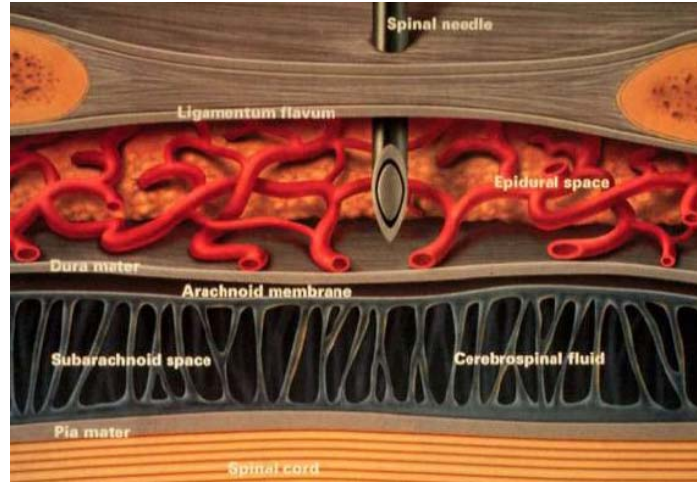
- Önde; posterior longitudinal ligaman
- Yanlarda; pediküller ve intervertebral foramenler
- Arkada; ligamentum flavum ve lamina ön yüzü ile çevrilidir.

Epidural boşluk önde duranın vertebral kanalın ön yüzüne yakınlığı nedeniyle dardır. Arkada ise düzeye bağlı olarak değişkenlik göstermekle birlikte oldukça geniştir.

- Servikal bölgede; 1, 5-2 mm
- Torosik bölgede; 3 mm
- Lumbar bölgede; 5-6 mm'dir (10).

Epidural boşlukta sinir köklerinin yanı sıra yağ dokusu, areolar doku, lenfatikler, arterler ve internal venöz pleksus bulunur. Epidural boşluk yağ ve bağ dokusu bakımından zengin bir aralıktır. Yağ dokusunun miktarı genel yağlanma ile doğrudan ilişkilidir ve aşırı vaskülarizedir, çok ince kapillerler içerir. Epidural venler aracılığı ile vasküler sistemle

ilişkidedir. Bazivertebral venöz pleksus aracılığı ile intrakraniyal venlerle; azygos venleri aracılığı ile batin içi venlerle bağlantılıdır. İntervertebral foramenler, epidural aralığın paravertebral boşluklar ve diğer dokularla bağlantısını sağlamaktadır. Gençlerde bu foramenler açıktır. Yaş ilerledikçe daralmaya ve kapanmaya başlar. Bu nedenle gençlerde epidural aralık solüsyonların sızıntısına açıktır. Yaşlılarda bu sızıntı olmayacağından daha az miktardaki solüsyon ile anestezi sağlanabilir. Sinir köklerinin durayı deldiği noktalar epidural ve subaraknoid boşluklar arasındaki geçişi sağlamada önemli rol oynar. Epidural basınç negatif intratorasik basınçtan etkilenir. Astım ve amfizem gibi akciğer hastalıklarında bu negatif basınç ortadan kalkabilir. Epidural aralıktaki negatif basınç epidural aralığın saptanmasında da kolaylık sağlar. Lumbar bölgedeki negatif basınç 14 cmH₂O civarına kadar ulaşabildiği için epidural blok tekniklerinde negatif basınçtan yararlanılabilir. İntratorasik ve intraabdominal basıncın arttığı durumlarda özellikle torasik epidural boşluğun negatif basıncı azalır (11).



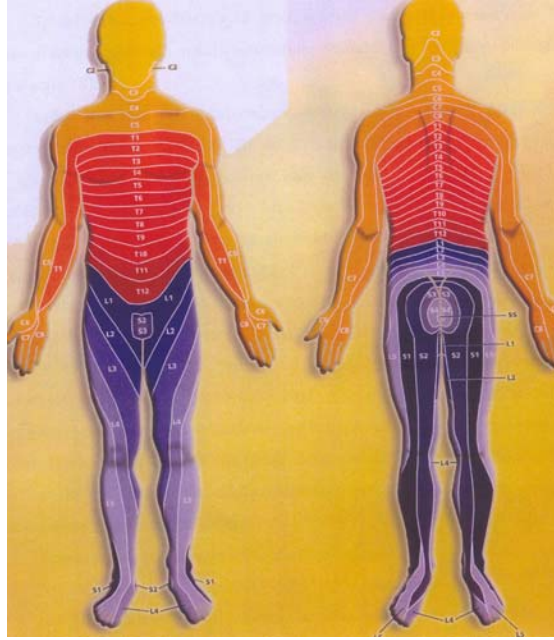
Şekil 4:Epidural aralıktaki yapılar (7)

Epidural anesteziye belli referans noktaları vardır.

- C7 Belirgin spinöz çıkıntı
- T2 Anterior axiller çizgi
- T4 Meme başı
- T6 Ksifoid proçes
- T7 Skapula alt ucu
- T10 Umbilikus

- L4-5 Spina iliaca superiorposterior

Toraksa doğru çıktıkça spinöz çıkıntıların açısı küçülür. Bu nedenle epidural aralığa 130 derecelik bir açıyla girilir. Lomber bölgede dik olarak girilirken servikal bölgede dike yakın bir açıyla epidural aralığa ulaşır. Ponksiyon sırasında iğnenin geçeceği dokular sırasıyla; cilt, cilt altı, supraspinöz ligaman, interspinöz ligaman, ligamentum flavum, dura, araknoid membran ve BOS'tur (Beyin Omurilik Sıvısı) (12).(Şekil 4)



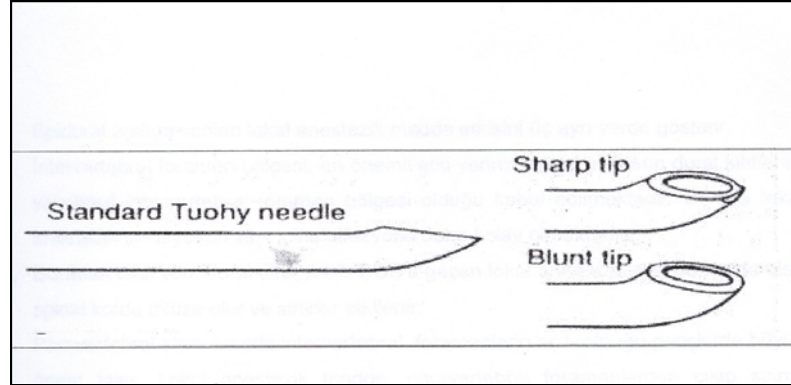
Şekil 5: Dermotomlar (5)

EPİDURAL ANESTEZİ TEKNİĞİ

Epidural anestezi uygulamasında girişim yapılacak bölgenin cilt temizliği büyük önem taşır. Bu amaçla kullanılan tüm antiseptik solüsyonlar nörotoksiktir. Bu nedenle kullanılacak iğnenin ve lokal anestetik ajanın bu antiseptiklerle temas etmemesine özen gösterilmelidir.

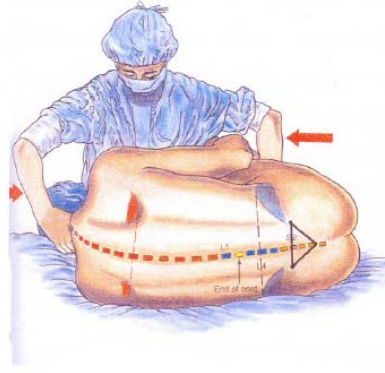
Epidural anestezi uygulamalarında sıklıkla uç açıklığı yana bakan Tuohy iğnesi kullanılır (Şekil 6). Girişim sırasında kullanılan standart epidural iğne, 7.5cm uzunluğunda, 16-18 gauge ve künt uçlu olup, ucu gövdesi ile 15-30 derecelik açı oluşturacak özelliktedir. Epidural iğnenin ucunun künt oluşu duranın delinmesini güçleştirmekte, iğnenin açıklığının

yana bakması ise içinden geçirilen katetere başa veya ayağa doğru yön vermeye olanak sağlamaktadır (13).



Şekil 6: Standart Tuohy İğnesi (13)

İşlem sonrasında kullanılan iğnenin veya kateterin yanlışlıkla intravasküler veya intratekal bölgeye yerleştirilip yerleştirilmediğini kontrol etmek amacıyla test dozu yapmak yaygın bir uygulamadır. Bu amaçla lokal anestezi solüsyon içeren 3-4 ml.lik test dozu iğneden veya kateterden verilir. Bu test dozunun içine 5 mcg/ml epinefrin de eklenebilir. Test dozu uygulamasından sonra yaklaşık 3 dakika süre ile beklemek gerekir. Bu süre içinde iğne veya kateter intratekal bölgede bulunuyorsa, test dozunun içindeki lokal anestezi ajan, spinal anestezi oluşumuna neden olur. Eğer iğne intravasküler alanda bulunuyorsa, test dozunun içindeki epinefrin uygulama sonrası 30-60 saniye içerisinde kalp atım hızında 20-30 atım/dakika, sistolik kan basıncında ise \square 20 mmHg artışa neden olur. Test dozunun teorik olarak bir diğer avantajı ise enjekte edilen lokal anestezi solüsyonun epidural alanda meydana getirdiği genişleme ile kateterin daha rahat yerleştirilmesine olanak sağlamasıdır. Teorik olarak dezavantajı ise kateterin ilerletilmesi sırasında oluşacak parestezinin enjekte edilen lokal anestezi madde nedeniyle maskelenebilmesidir (14).



Şekil 6a: Epidural uygulamada hasta pozisyonları (18,20)



Şekil 6b: Epidural uygulamada hasta pozisyonları (18,20)

Epidural aralığa kateter yerleştirmek lokal anestezi maddenin dozlarının tekrarlanmasına ve devamlı infüzyonuna veya postoperatif analjezi uygulamasına olanak sağlar. Epidural iğnenin ucu keskin olabileceği için işlem sırasında kateter hiçbir zaman geri

çekilmemelidir. Kateterin epidural aralıkta 3-4 cm ilerletilmesi yeterli olur. Epidural aralığa verilen lokal anesteziik solüsyon volüme bağı olarak aşağı ve yukarı doğru yayılır. Lokal anesteziik maddenin bir kısmı vasküler absorpsiyonla sistemik dolaşıma katılır ve sistemik etkilere yol açabilir. Kandaki lokal anesteziik madde miktarı, enjeksiyonu izleyen 20-30 dakika içinde en üst düzeye ulaşır. Bu dönemde hastanın sistemik etkiler yönünden yakından izlenmesi gerekir(5).

Epidural aralığın saptanması için çeşitli teknikler tanımlanmıştır(8).

1- Epidural boşluktaki negatif basınçtan yararlanmak üzere geliştirilen teknikler

2- Ligamentum flavum direnci ve bu direncin geçilmesine dayanan teknikler

Negatif Basınç Teknikleri;

- Asılı damla tekniği
- Kapiler tüp tekniği (Odom)
- Manometre tekniği

Direnç Kaybı Teknikleri;

- Enjektör tekniği (dogliotti, lund)
- Yaylı şırınga tekniği (brunner ve ikle)
- Balon tekniği (macintosh)
- Brooke tekniği
- Davkins'in dikey tüpü

Lomber Epidural Anestezi Orta Yaklaşım

Epidural aralığa girebilmek için 3 yaklaşım söz konusudur

- Median yaklaşım
- Paramedian yaklaşım
- Lateral yaklaşım.

EPİDURAL ANESTEZİNİN FİZYOLOJİSİ

Epidural aralığa verilen lokal anestezi madde etkisini üç ayrı yerde gösterir.

1. İntervertebral foramen bölgesi; en önemli etki yerinin spinal sinirlerin dural kılıflarını yitirdikleri intervertebral foramen bölgesi olduğu kabul edilmektedir. Burada lokal anestezi solüsyonun sinir içine difüzyonu daha kolay olmaktadır.

2. Duradan difüzyon; dural difüzyonla BOS'a geçen lokal anestezi madde, az da olsa spinal korda difüze olur ve sinirler etkilenir.

3. Paravertebral alan; bu etki intervertebral foramenlerin açık olduğu gençlerde büyük önem taşır. Lokal anestezi madde, paravertebral foramenlerden çıkıp spinal sinirleri paravertebral alanda etkilemektedir (14).

Lokal anestezi solüsyonun subaraknoid veya epidural aralığa verilmesinden sonra ilk olarak preganglionik sempatik lifler etkilenir. Daha sonra otonom liflerden kalınlıklarına göre, ısı, ağrı, dokunma ve en sonunda basınç duyusunu taşıyan lifler bloke olur. Sırası ile sempatik, duyu ve motor blok oluşur (15)

Epidural aralığa verilen lokal anestezi madde çeşitli kaçış yolları vardır (8, 15). Bunlar;

1. İntravertebral foramina
2. İlacı absorbe ederek bölgeden uzaklaştıran kan damarları ve lenfatikler
3. Semipermeabl membran görevi yaparak, ilacın serebrospinal sıvıya geçmesini sağlayan duramater,
4. İlacı absorbe eden epidural yağ dokusudur.

Bu yollar ile etkilenen sinirler; anterior kökler, posterior kökler ve ganglionları, mixed spinal sinirler, ak ve gri kormünikasyon dalları, visseral afferent liflerdir (16).

L₅ ve S₁'deki çok büyük spinal sinirler, epidural boşlukta bloke edilmesi en zor sinirlerdir ve bu sinir köklerinin baskılanmasını gerektiren cerrahi işlemler epidural anestezi ile diğer bölgesel tekniklerde olduğundan çok daha zor olabilir (13).

Epidural aralığa verilen lokal anestezi madde penetre olduğu nöral dokuda aksiyon potansiyelini konsantrasyona bağlı olarak bloke eder (Tablo 1). Böylece periferden gelen afferent impulsların ilerlemesi engellenir.

Tablo 1: Epidural anestezi ile blok oluşumu

Bloke olan spinal sinirler	Klinik
Preganglionik sempatik lifler	Hastanın ayakları ısınır
Isı duyusunu taşıyan sensoryal lifler	Önce soğuğu sonra sıcaklığı algılayamaz
Ağrı duyusunu taşıyan sensoryal lifler	İğne batmasını algılayamaz
Dokunma duyusunu taşıyan sensoryal lifler	Derin duyu kaybolur
Motor lifler	İskelet kasında motor blok oluşur

Bloğun geri çekilmesi ise bunun tam tersidir. Önce motor blok, sonra sensoryal blok, sonra da sempatik blok ortadan kalkar. Sempatik blok sensoryal bloktan 2-4 segment yukardadır. Motor blok ise sensoryal bloktan 2 segment aşağıdadır (17).

EPİDURAL ANESTEZİ DÜZEYİNİ ETKİLEYEN FAKTÖRLER

Amaca uygun bir anestezi düzeyi sağlamak için, lokal anestezi maddenin yeterli sayıda segmenti etkilemesi gerekir (Şekil 5). Anestezi düzeyini etkileyen başlıca faktörler;

1- Enjeksiyon Yeri: İlke olarak en uygun enjeksiyon yeri anestezi sağlamak istenilen bölgenin orta kısmına uyan segment hizasıdır. Fakat işlem için en uygun olan yerler alt torasik ve lomber vertebral aralıklardır(2)

2- Solüsyonun Volümü ve Dozajı: Epidural aralığa uygulanan lokal anestezi maddenin etkisi önceden tam olarak tahmin edilemez. Epidural aralığın büyüklüğü hastadan hastaya farklılıklar gösterebilir ve içeriğinde ilerleyen yaş ile birlikte değişiklikler olabilir. Genellikle anestezi sağlanması planlanan bölge için, spinal segment başına 1-2 ml lokal anestezi madde verilir. Temel olarak verilen lokal anestezi maddenin volümü ne kadar fazla ise bloke olan alan da o kadar geniş olacaktır. Alt lomber ve sakral bölgede epidural alan daha geniş olduğu için segment başına daha fazla volüm vermek gerekir. Epidural alana verilen lokal anestezi maddenin volümü fazla, konsantrasyonu düşük ise oluşan duyu blok yüksek segmentlere kadar çıkar, fakat motor blok yetersiz olur. Epidural alana verilen lokal anestezi maddenin volümü az, konsantrasyonu fazla ise ait segmentlerde daha etkili duyu blok ve motor blok oluşur (12).

3- Enjeksiyon Hızı: Epidural alana verilen lokal anestezi solüsyonunun verilmiş hızı ne kadar yüksek ise yayılım alanı o kadar geniş, fakat etki süresi de o kadar kısa olur. BOS basıncını dolayısıyla intrakraniyal basıncı artırarak spinal kordun kan akımını bozabileceğinden hızlı epidural enjeksiyondan kaçınılmalıdır(13).

4- Hastanın Pozisyonu: Hasta düz pozisyonda yatarken lokal anestezi maddenin sefalik ve kaudal yönlerde yayılımı eşit olur. Hastanın enjeksiyon esnasındaki pozisyonuna, kullanılan lokal anestezi ajanının özgül ağırlığına, yerçekimine, vertebral kolonun anatomik yapısına ve enjeksiyon sonrası hastaya verilen pozisyonuna bağlı olarak ilacın yayılımı değişkenlik gösterebilir(12)

5- Hastaya Ait Nedenler: Aynı düzeyde anestezi oluşmasını sağlayacak lokal anestezi maddenin dozu yaşla paralel olarak azalır. Bu, yaşın artmasıyla birlikte epidural alanın kompliyansının ve büyüklüğünün azalması ile açıklanabilir. Genç yetişkinlerle aynı doz ve volümde enjekte edilen lokal anestezi madde yaşlı hastalarda daha yüksek sefalik yayılıma neden olabilir. Bu nedenle 40 yaşından sonraki her 10 yıl için enjekte edilecek lokal anestezi madde miktarı segment başına 0.1 ml azaltılmalıdır(12)

Vücut ağırlığı ile epidural anestezinin sefalik yayılımı arasında minimal bir korelasyon vardır. Ancak morbid obez hastalarda epidural alanın dar olması nedeniyle dozun azaltılması gerekir. Hastanın boyu ise, lokal anestezi maddenin sefalik yönde yayılımında rol oynar. Hastanın boyu yaklaşık 150 cm. ise her segment için 1 ml, 180 cm. üzerinde ise segment başına 2 ml lokal anestezi madde kullanılması önerilmektedir.

6- Vazokonstriktörler: Epidural anestezide kullanılan vazokonstriktör ajanların etkileri çok iyi tanımlanamamıştır. Epidural alanın genişliği nedeniyle, epidural anestezi oluşturmak amacıyla büyük miktarda lokal anestezi madde kullanmak gerekir. Lokal anestezi maddeye vazokonstriktör eklenmesi vasküler absorpsiyonu azaltarak lokal anestezi madde ihtiyacını azaltır. Aynı zamanda lokal vazokonstriktör ajanlar daha kaliteli blok oluşumunu sağlayabilirler(13)

7- pH: Kimyasal stabilite ve bakteriyostatik etki düşünülerek lokal anestezi maddelerin pH'ı 3.5 – 5.5 olarak hazırlanmıştır. Lokal anestezi maddeler bu pH değerinde genelde iyonik formda bulunurlar. İyonik formdaki lokal anestezi maddenin epidural alanda yayılımı daha iyi olmasına rağmen, bloğun başlaması noniyonik formun sinir hücre membranına penetrasyonuna bağlıdır. Bu amaçla enjeksiyon öncesinde lokal anestezi maddeye bikarbonat eklenmesi solüsyonun pH'ını yükselterek etkinin başlamasını hızlandırır (12).

EPİDURAL ANESTEZİNİN SİSTEMLER ETKİLERİ VE KOMPLİKASYONLARI

1. Kardiyovasküler Sisteme Etkileri: Epidural anestezinin hemodinamik etkilerinin sıklık ve şiddeti spinal anestezide görülenlerden daha azdır. Sempatik blokajın en önemli etkisi kardiyovasküler sistemde oluşan değişikliklerdir ve görülen en önemli komplikasyon hipotansiyondur. Sempatik denervasyon bölgesindeki arter ve arterioller dilate olmakta, total periferik direnç, dolayısıyla arteriyel basınç düşmektedir. Kan basıncındaki bu düşme, sempatik liflerin etkilenmediği alanlarda kompensatuar vazokonstriksiyon gelişmesi nedeniyle, sempatik denervasyonun derecesi ile orantılı değildir. Total spinal blokta bile normal kişilerde arter ve arteriollerin otonom tonusu nedeniyle total periferik dirençteki azalma %12-14 oranında kalır. Hipotansiyon oluşumunda arteriel dilatasyon yanında venöz dolaşımdaki değişiklikler de önemlidir. Ven ve venüllerde de arter ve arteriollerdeki kadar tonus kaybı söz konusudur. Ancak denerve olan venler tonuslarını koruyamadıklarından maksimum derecede dilate olurlar. Venöz kapasite artışı ve kanın buralarda sekestre olması sonucunda venöz dönüş azalır, kardiak output ve kan basıncı düşer. Pregangliyoner sempatik lifler T1- L2 segmentlerinden kaynaklanmaktadır. Bu nedenle L2 segmentinin altında kalan bloklarda kardiyovasküler etkiler minimal düzeyde oluşur. Bu segmentin üstüne çıkan bloklarda ise sempatik denervasyonun derecesi artar. T1-T3'e ulaşan blok tam sempatik denervasyon ile sonuçlanır. Pregangliyoner kardiyoakseleratör T1-4 liflerinin blokajı ve venöz dönüşteki azalma sonucu sağ kalp basıncı düşer, gerilme reseptörleri aracılığıyla bradikardi gelişir. Kan basıncı değerlerinin kontrol değerinin %25'i kadar düşmesi halinde hipotansiyon tedavi edilmelidir. Epidural anestezi planlanan hastada volüm açığı varsa hipotansiyon daha belirgin şekilde ortaya çıkar. Bu nedenle hastalara işlem öncesinde intravenöz sıvı verilmesi önemlidir. Hipotansiyon gelişen hastada intravenöz sıvı verilmesi hızlandırılır, hastaya oksijen verilir. Bradikardi gelişmiş ise atropin 0.5 mg intravenöz (iv) uygulanır.

Hipotansiyonun devam etmesi halinde α ve β mimetik etkili bir vazopressör olan efedrin 5-10 mg iv uygulanabilir. Ayrıca epidural anestezinin, venöz ve pulmoner tromboembolik olayları azalttığı kabul edilmektedir (18, 19).

2. Strese Nöroendokrin Yanıtın Önlenmesi : Epidural anestezi spinal kordtan geçen ve bu yanıtın kısmen sorumlu olan afferent iletimi bloke ederek, adrenokortikal ve sempatik deşarjı travmanın kaynağına göre tamamen veya kısmen önleyebilir.

3. Solunum Sistemine Etkisi: Yüksek düzeylerdeki bloklarda interkostal kaslardaki paraliziyeye bağılı olarak hastanın öksürme gücünde azalma meydana gelebilir. Ancak C3-5 düzeyinden çıkan frenik sinir ile innervasyonu sağlanan diyafragma, interkostal kaslardaki paraliziyeyi kompanse edebilir.

4. Bulantı-Kusma: Epidural anestezi sırasında gelişen hipotansiyona veya abdominal cerrahi sırasında organ çekilmesine bağılı olarak gelişebilir.

5. Duranın Delinmesi: Epidural anestezi uygulaması esnasında yanlışıklıkla oluşabilir. Olayın erken farkedilmesi önemlidir. Durum farkedilmezse büyük miktarda lokal anestezi maddenin intratekal verilmesiyle total spinal blok gelişebilir.

6. Sistemik Toksikite: Epidural anestezi uygulamalarında fazla miktarda lokal anestezi madde kullanılması ve bu bölgenin zengin damar yatağı nedeniyle lokal anestezi maddenin absorpsiyonu sonucu meydana gelir. Diğer bir neden ise lokal anestezi maddenin yanlışıklıkla intravenöz uygulanmasıdır.

7. Lokal Enfeksiyon: Nadir olmakla birlikte çok ciddi bir komplikasyondur. Sellülit, epidural abse, araknoidit ve miyelit şeklinde görülebilir.

8. Hematom: Girişim sırasında epidural venlerin hasarı sonucu gelişir. Daha çok koagülopatili veya antikoagülan kullanan hastalarda görülür. Eğer santral blok beklenen süre içinde gerilemezse veya geriledikten sonra tekrar yükselirse epidural hematomdan şüphe edilmelidir. Acil olarak tanı konup tedavisi planlanmalıdır.

9. Nörolojik Sekeller: Bu bölgedeki sinirlere, sinir köklerine veya medulla spinalisin kendisine, iğne ya da kateterin direkt travması veya ilacın nörotoksik etkisi sonucunda oluşur. Sistemik hipotansiyona bağılı olarak gelişen bölgesel iskemi diğer bir önemli faktördür. En önemli nörolojik komplikasyon kronik adeziv araknoidittir. En sık lumbosakral bölgede görülür. Perianal duyuda azalma, alt ekstremitelerde motor fonksiyonlarında bozukluk, barsak ve mesane fonksiyonlarında bozulma ile kendini belli eder.

10. Başağrısı : Girişim sırasında duranın hasarlanması sonucu BOS sızması ve intrakraniyal basıncın düşmesi nedeniyle tentoryumda ve meninklerdeki kan damarlarında çekilme ve gerilmeler sonucu meydana gelir. Postural karakterlidir. Hastanın dik pozisyona gelmesi ile ağrı artar. Genellikle uygulamadan 6-12 saat sonra başlar. Sıklıkla frontal bölgede ve zonklayıcı karakterdedir. Bulantı-kusma ile birlikte olabilir. Tedavide ilk 24 saatte bol hidrasyon ve yumuşak diyet alınması, rahat defekasyon sağlanması, abdominal bandaj yapılması ve oral analjezik kullanımı yararlıdır. Başağrısının devamı halinde epidural aralığa

steril olarak alınmış hastanın kendi kanı (yaklaşık 10 ml) enjekte edilerek kan yaması uygulanır.

11. İdrar Retansiyonu : S2-S4 dermatomlarının blokajı sonucu mesane tonusu kaybolur, işeme refleksi inhibe olur ve idrar retansiyonu meydana gelebilir.

12. Kateter Kullanımına Bağlı Komplikasyonlar : Kateterin yerleştirilmesinde güçlük, bükülme, düğümlenme, kopma, yönünün kontrol edilememesi, dura delinmesi, epidural alan dışına çıkması gibi komplikasyonlar olabilir (18, 19, 20, 21, 22).

Epidural Anestezinin Endikasyonları

1- Cerrahi Endikasyonlar;

a- Alt ve üst batin cerrahisi, ürolojik ve pelvik cerrahi, alt ekstremité cerrahisi ve damar cerrahisi

b- Genel anestezinin kontrendike olduğu durumlar

c- Yüzeysel genel anestezi ile birlikte

2- Obstetrik analjezi

3- Postoperatif ağrı giderilmesi

4- Kronik ağrı tedavisi (22, 23).

Epidural Anestezinin Kontrendikasyonları:

Mutlak ve relatif olmak üzere iki ayrı bölümde sayılabilir;

Mutlak;

1. Sepsis,
2. Bakteriyemi,
3. Enjeksiyon yerinde cilt enfeksiyonu,
4. Ağır hipovolemi,
5. Koagülopati,
6. Antikoagülen tedavi,
7. İntrakranial basınç artışı,
8. Hastanın kabul etmemesi.

Relatif;

1. Periferik nöropati,
2. Düşük doz heparin,
3. Psikoz veya demans,
4. Aspirin ve diğer antitrombositer ilaçlar,
5. Demiyelinizan santral sinir sistemi hastalıkları,
6. Bazı kalp hastalıkları (idiyopatik hipertrofik subaortik stenoz, aortstenozu),
7. Fizyolojik veya emosyonel labilite,
8. Koopere olmayan hasta,
9. Cerrahi ekibin uyanık hasta ile çalışmaması (24, 25).

EPİDURAL ANESTEZİDE BAŞARISIZLIK NEDENLERİ

- İlk dozun ve volümün yetersiz olması.
- .Cerrahi insizyon öncesi yeterli süre beklenmemesi.
- Epidural alanın orta hattında septa bulunması.
- Kateterin 4cm'den fazla ilerletilmesi
- Bilek ve ayak cerrahisi (L5, S1, S2 sinirlerinin kalın olması nedeniyle tam olarak bloke edilememesi).
- Dura delinmesi
- Kateterin epidural vene girmesi
- Yalancı direnç kaybı; bazı genç erişkinlerde spinal ligamanlar yumuşaktır ve epidural alana girilmiş hissi verebilir, interspinöz ligamanlar arasında kistik dejenerasyon da buna neden olabilir (26, 27).

LOKAL ANESTEZİKLER

Epidural Anestezide Kullanılan İlaçlar (28)

Lokal anestezi maddeleri, sinir lifleri ile uygun konsantrasyonlarda temas ettiklerinde bu liflerdeki impuls iletimini reversibl olarak bloke eden ilaçlardır. Cerrahi için ideal bir lokal anestezi madde aşağıdaki kriterlere sahip olmalıdır:

- Derin duyu ve motor blok
- Hızlı etki başlangıcı
- Ameliyat sonrasında mobilitenin çabuk geri kazanılması için, motor bloğun hızla sona ermesi
- Yüksek dozlarda düşük sistemik toksisite riski ile birlikte, iyi tolere edilmesi

Lokal Anestezi Ajanlar (28)

Lokal anestezi ajanlar 3 majör kimyasal kısımdan oluşur;

- Lipofilik aromatik halka
- Hidrofilik tersiyer amin
- Ester veya amid bağı

Lokal anestezi ajanlar lipofilik ve hidrofilik komponentler arasındaki bağı göre 2 ana grupta incelenir;

1-Amino esterler;

Benzoik asit veya orto, meta, para aminobenzoik asit türevleridir. Kokain, piperokain ve heksikain benzoik asit esterleri iken; benzokain, prokain, tetrakain ve klorprokain ise para aminobenzoik asit esterleridir. Ester bağı genellikle stabil olmadığından bu ajanlar solüsyon içinde hidroliz ile, vücutta ise psödokolinesteraz ile yıkılırlar. Bu gruptaki preparatlar hızla tüketilmeli ve sterilizasyondan kaçınılmalıdır. Ayrıca ester bağı, kısa etki süresi ve daha az toksik etki gibi özellikler de göstermektedir(38)

2- Amino amidler;

Amid bağı daha stabildir ve sterilizasyon ya da pH değişikliklerinden etkilenmez. Bu ajanlar karaciğerde metabolize olurlar ve çok az bir kısmı ise değişmeden idrarla atılır. Bu grupta klinikte kullanılan ajanlar; lidokain, prilokain, dibukain, mepivakain, bupivakain ve etidokain'dir.

Lokal anestezi ajanların etki mekanizması;

Lokal anestezi etki mekanizması hala çözülebilmemiş bir konu değildir; fakat akson membranlarının bazı reseptör bölgelerinde membrandaki deliklerden Na iyonu geçişini

kontrol eden Ca^{+2} iyonu ile yarıştıkları düşünülmektedir. Lokal anestezi bir seri olaya neden olmaktadır;

- Ca^{+2} iyonlarını, bağlandıkları membran reseptörlerinden ayırarak membran permeabilitesinin artışı önlerler.
- Membran potansiyeli yavaşça düşer ve tam depolarizasyon için gerekli olan eşik potansiyeline ulaşamamaktadır.

Sonuç; Uyarının iletiminde bir blok oluşur. Lokal anestezi ajan ilk uygulandığında geçici bir blok meydana gelir (Wedensky Bloğu). Bu dönemde zayıf uyarılar impuls oluşturamazken kuvvetli uyarılar blok alanından geçebilir. İlacın konsantrasyonu total blok yapacak düzeye ulaştığı zaman frekans ve güce bağlı olmaksızın hiçbir uyarıyı geçirmemektedir.

Lokal anesteziğin başlattığı fizyolojik aktivite değişiklikleri reversibldir. Normal aktivite ilaç interstisyel alana geçince geri döner. Lokal anesteziğin etki mekanizmaları ile ilgili 3 önemli teori söz konusudur;(28,29,39)

Reseptör Teorisi;

Sinir iletiminde Na ve K iyonlarının yarattığı membran potansiyeli rol oynar. Bu teoride lokal anestetiklerin Na kanallarındaki bazı özel reseptörleri etkileyip bu kanalları kapattığı düşünülmektedir. Na kanallarında biri iç, diğeri dış yüzde yer alan iki tür reseptör gösterilmiştir.

- Dış yüzeydeki reseptör Tetrodoksine ve Saksitoksine gibi (+) yüklü biyotoksinlerle bloke edilmektedir.
- İç yüzeydeki reseptöre ise klinikte kullanılan lokal anestezi ajanların katyonik formları (-) yüklü fosfat kuyruklarına bağlanarak bloke eder.

Hill'e göre Na kanallarında iç yüzde tek bir reseptör vardır ve biyotoksinler gibi (+) yüklü katyonik formlar hidrofilik olduklarından Na kanallarından ilerleyerek reseptöre ulaşmaktadırlar. Nötral bazik formlar ise lipofilik olduklarından lipid matriksten geçerler ve aksoplazmada katyonik forma dönüşerek reseptöre bağlanırlar. Uyarının sıklığı ne kadar fazla ise açılan Na kanalı o kadar fazla olacak ve reseptöre ulaşabilen katyon formundaki lokal anestezi miktarı artacaktır. Buna Frekansa Bağımlı Blokaj adı verilir(29)

Membran Ekspansiyonu Teorisi;

Lipofilik özellikteki lokal anestetiklerin lipid matrikse girerek yapısal değişiklik oluşturduğu düşünülmektedir. Lipid matriksin bozulması membran ekspansiyonuna, bu durum da Na kanallarının daralmasına neden olmaktadır. Bu teori Benzokain gibi nötral ajanların etkilerini açıklar(29,32)

□Yüzey Yüklenmesi Teorisi;

Bu teoriye göre lipofilik kısımlar lipid matrikse gömülür, (+) yüklü uçlar ise membran dış kısmında yer alır. Yüzeyde yeterince (+) yük birikimi dış yüzeydeki negatifliği ortadan kaldırır. Depolarizasyon eşiği artar ve ileti bloke olur.

Takmani, lokal anestetik ajanları etki mekanizması ve etki yerlerine göre sınıflamıştır;

- Sadece Na kanallarının dış yüzündeki reseptörlere etkili olan ajanlar (biyotoksinler)
- Esas olarak iç reseptörlere etkili ajanlar (Lidokain)
- Lipit matriksi etkileyerek membran ekspansiyonu yapan ajanlar (Benzokain)
- Hem iç reseptörde hem de membran yapısında etkili ajanlar (klinikte kullanılanlar)(32)

Lokal Anestetik Farmakokinetiği;(28,59)

□Absorbsiyon

Lokal anestetiklerin uygulandıkları yerden geçmeleri çeşitli etkenlere bağlıdır.

a- Doz

b- Enjeksiyonun yeri

c- Vazokonstriktör maddeler; adrenalin gibi ajanlar enjeksiyon yerinin bölgesel perfüzyonunu azaltarak lokal anestetiklerin sistemik absorpsiyonunu azaltır.

d- Fizikokimyasal özellikler

e- Farmakolojik özellikler

Distribüsyon;

Ester grubu lokal anestetikler plazma kolinesterazı tarafından yıkıldıkları için plazma yarı ömürleri çok kısadır. Amid grubu ise esas olarak karaciğerde metabolize olur ve % 5'den az bir kısmı değişmeden idrar ile atılır.

□Metabolizma ve ekskresyon;

Amid bağı karaciğer mikrozomal enzimleri tarafından yıkılır. Metabolizma hızı en fazla olan prilokain, etidokain, lidokain, mepivakain ve bupivakain şeklinde sıralanır. Amid grubunun metabolizması iki neden ile önemlidir. Birincisi; prilokain metabolizması sonucu oluşan o-

toluidin hemoglobini okside ederek methemoglobinemiye neden olur. İkincisi ise karaciğer hastalıklarında yüksek toksisite görülebilir.

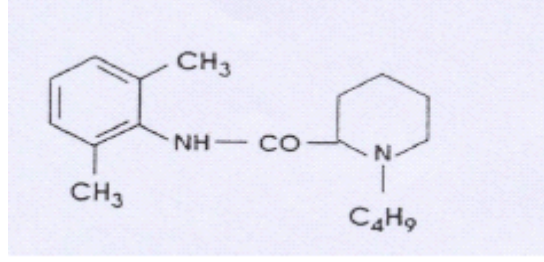
Ester grubu ise plazma kolinesterazı tarafından hidrolize edilir. Bu ürünler aktif değildir ve bazen hipersensitiviteye neden olabilirler. Atipik plazma kolinesterazı söz konusu ise toksisite görülebilir(28).

Tablo 2 : Epidural Anestezide Kullanılan Lokal Anestezikler(28,40)

Lokal anestezi	2 Dermatome Gerileme (dk)	Tam Gerileme (dk)
Klorprokain (%3)	45-60	100-160
Lidokain (%1.5)	60-120	160-200
Mepivakain (%2)	60-100	160-200
Ropivakain (%0.5-1)	90-180	240-420
Etidokain (%1-1.5)	120-240	300-460
Bupivakain (%0.5-0.75)	120-240	300-460

BUPIVAKAİN

Bupivakain, amid yapılı uzun etkili bir lokal anestezi ajandır. Piperidin halkası üzerine butil grubu eklenmiştir (Şekil 7). Santral sinir sistemi toksisitesi ve kardiyak depresan etkisi lidokainden fazladır. Lokal anestezi etkinliği bakımından da lidokainden 4 kez güçlüdür, etki süresi ise 2-3 kat daha uzundur. Kısa etki süreli lokal anestezi ajanlara oranla daha lipofiliktir (28). Hayvan çalışmaları bupivakainin kardiotoksitesinin yüksek lipofilik özelliğine ve miyokard sodyum kanallarına yüksek afinitesine bağlı olduğunu göstermektedir (29). Ayrıca yüksek lipofilitesi nedeniyle miyelinli motor liflerine daha fazla penetre olur ve daha güçlü lokal anestezi etkinlik gösterir. Bupivakainin R ve S olmak üzere iki izomeri bulunur. R izomeri, S izomerine oranla A-V iletim zamanını daha belirgin şekilde uzatır (30). Ayrıca bupivakainin negatif kardiyak etkilerinin, kalsiyum kanalları ve intrasellüler kalsiyum akımı ile etkileşimine ve mitokondrilerde ATP sentezi üzerine olan etkilerine bağlı olduğu bulunmuştur (31, 32). Bunun yanında bupivakainin miyokard kontraksiyon gücünü azaltması, depolarizasyon hızını ve aksiyon potansiyel amplitüdünü düşürmesi kardiyak depresan etkiye katkıda bulunur (33).



Şekil 7 : R, S – (±) – Bupivakain(59)

Bupivakainin plazma klirensi 0.58 lt/dk, eliminasyon yarılanma süresi 2.7 saat ve hepatik ekskresyon oranı 0.40'tır. Başta α -1-asit glikoprotein olmak üzere plazma proteinlerine %96 oranında bağlanır. Plesantayı kolaylıkla geçer. Plazma proteinlerine bağlanma oranı anneye göre fetüste daha düşüktür. Bupivakainin maksimal dozu 3 mg/kg/gün olup, etkisi 5-10 dakikada başlar. Karaciğerde glukuronid konjugasyonla metabolize olur. Epidural uygulamasından sonra verilen dozun yaklaşık %0.2'si bupivakain, %1'i piperkoliksilidin, %0.1'i 4-hidroksibupivakain olarak idrar ile atılır. Bupivakainin pH değeri 6.5'un üzerindeki ortamlarda çözünürlüğü sınırlıdır. Prespite olacağından alkali solüsyonlarla kullanılmamalıdır. İnfiltrasyon ve sinir blokajı için % 0.25, spinal, epidural ve kaudal blok için %0.5-0.75 konsantrasyonundaki solüsyonları kullanılır(24,28).

LEVOBUPİVAKAİN

Levobupivakain, bupivakain hidrokloridinin saf S(-) enantiomeri olan uzun etkili aminoamid yapıda bir lokal anesteziktir(34, 35).(Şekil 8). Kimyasal adı S-1 butil, 2 piperidil, farmo 2'.6'xy lipid hidroklorid'dir. Molekül formülü C₁₈H₂₈N₂O dur. Solüsyonun PH'sı 4-6.5 dir(36, 37, 38). 97% oranda plazma proteinine bağlanırlar(37, 40, 41, 42, 43) Levopubivakainin bupivakainden daha uzun süreli duysal blok oluşturduğuna dair çalışmalar vardır(40, 42, 43, 44). 15 mg levobupivakainin intratekal verilmesinden sonra duysal blok zamanı 6.5 saattir. Levopubivakainin düşük dozlarda da daha fazla vazokonstriktör etki yaptığı ileri sürülmüştür(42). Bupivakain benzeri anesteziik etkisi mevcuttur. Yapılan hayvan çalışmalarında bupivakaine göre daha az toksik olup letal dozun bupivakaine göre 1.3-1.6 kat daha yüksek olduğu gözlenmiştir(39, 45, 46, 47, 48). Levobupivakainin ana metaboliti 3 hidroksi levobupivakain olup glukoronik asid ve sülfat ester konjugatlara çevrilir ve idrar ile

atılır. Böbrek yetmezliğinde idrarla atılan metabolitleri birikebilir. Hepatik disfonksiyonlu hastalarda eliminasyon uzar. Levobupivakain sitokrom P450(CYP) sistemi tarafından metabolize edilir(49, 50, 51, 52, 53).

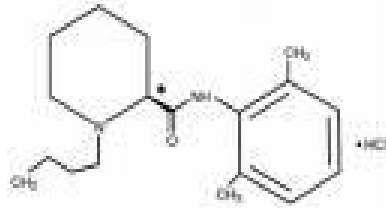
SSS Etkileri

Levobupivakainin ortalama konvulzif dozu bupivakaine göre daha yüksektir. Levobupivakainin SSS yan etkilerinin daha az olduğu gösterilmiştir(54, 55). Hayvan çalışmalarında konvülziyon ve apne oluşturma olasılığının daha düşük olduğu gösterilmiştir(52, 56, 57).

Levopubivakainin vazokonstriktör etkisinin daha çok oluşu, ortaya çıkan duysal bloğun daha uzun sürmesini ve SSS toksisitesinin daha düşük olmasını açıklamaktadır(51).

Kardiovasküler Sisteme Etkiler

Yapılan hayvan çalışmalarında bupivakainden daha az toksik etkiye sahip olduğu, QRS genişlemesi ve aritmi görülme sıklığının daha düşük olduğu gösterilmiştir(50, 58, 54, 56).



Şekil 8: Levobupivakainin kimyasal yapısı(59)

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi etik kurul onayı alındıktan sonra elektif cerrahisi epidural anestezi altında planlanan, 18-60 yaş arası, epidural anestezi ile cerrahisi gerçekleştirilebilen, epidural anestezi için kontrendikasyonu bulunmayan, operasyon süresi 2 saati geçmeyen, ASA I-II 50 hasta 2 grup halinde alındı. Tüm hastalar preoperatif değerlendirmeye tabi tutularak rutin tetkikleri değerlendirildi. Hastalar uygulanacak çalışma hakkında bilgilendirilip yazılı ve sözlü onamları alındı.

Hastalara preop odasında 15 ml/kg izotonik NaCl solusyonu 30 dakika içinde verildi. Hasta operasyon masasına alındıktan sonra 0.02 mg/kg midazolom i.v yolla premedikasyon amaçlı yapıldı. Hastalar operasyon masasında EKG, non invaziv TA, pulse oksimetre ile SPO₂ monitörizasyonu yapıldıktan sonra demografik bilgileri, sistolik ve diastolik basınçları, nabız dakika sayıları ölçülüp not edildi.

Hasta oturur pozisyonda iken girişim yeri tayin edildi. İlgili bölgenin usulüne uygun temizliği yapılarak steril delikli yeşille örtüldükten sonra girişim yapılacak aralığa 3 ml prilokain ile infiltrasyon anestezi yapıldı. 18 Gauge Tuohy iğne ile asılı damla yöntemi ile orta hattan epidural mesafe tayin edildi. Epidural mesafe tayin edildikten sonra hasta hala otururken , 3 ml prilokain test dozu epidural aralıktan yapıldı. 3 dk beklendikten sonra hastada bacaklarda uyuşma, karıncalanma, ağırlık hissi gibi subarachnoid enjeksiyon veya baş dönmesi, ağızda metalik tad, taşikardi veya kulak çınlaması gibi damar içi enjeksiyon bulguları sorgulandıktan sonra Levobupivakain grubuna(grup L) 10 ml %0.5 Levobupivakain, Bupivakain grubuna (grup B)10 ml %0.5 Bupivakain yapılarak 20 Gauge kateter epidural iğneden sefale doğru 4 cm ilerletilerek yerleştirildi.Hastalar supin pozisyonda 30 derece açı ile yatırıldı. Hastalarda duysal blok seviyeleri her 30 sn de bir olacak şekilde kontrol edildi.

Epidural enjeksiyondan itibaren ağrı duymadığı ana kadar geçen zaman aralığı duysal blok başlangıç zamanı olarak kabul edildi.30 saniyelik aralıklarla hastaların bromage skorları değerlendirildi ve epidural enjeksiyondan bromage 2 olmasına kadar geçen zaman aralığı motor blok başlangıç zamanı olarak değerlendirildi. Hastaların preop, 1, 3, 5, 10, 15, 20, 30, 40, 50, 60, 75, 90, 105, 120. dakikalarda sistolik, diyastolik ve ortalama arteriyel basınçları ve kalp atım hızları not edildi. Operasyon sırasında hipotansiyon gelişmesi üzerine (sistolik arteriyel basıncın bazal değerinden 30% dan daha fazla düşmesi) 200 ml izotonik

solüsyonu hızlı bir şekilde 10 dakika içinde verildi, düzelme olmadığında 5 mg efedrin i.v. uygulandı. Bradikardi (45/dk altında nabız sayısı) geliştiğinde 0.5 mg atropin i.v. yolla yapıldı. Olgular yan etkiler (hipotansiyon, bradikardi, bulantı, kusma, kaşıntı) açısından takip edildi.

İstatistiksel analiz: Verilerin değerlendirilmesinde SPSS for windows 10.0 istatistik paket programı kullanıldı. Karşılaştırmalarda student's t, Mann whitney u, Paired t test ve fisher exact test testleri kullanıldı. $p < 0.05$ anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Istatistiksel analiz: Verilerin değerlendirilmesinde SPSS for windows 10.0 istatistik paket programı kullanıldı. Karşılaştırmalarda student's t, Mann whitney u, Paired t test ve fisher exact test testleri kullanıldı. $p < 0.05$ anlamlı kabul edildi.

Tablo 3:Hastaların cinsiyet dağılımı tablosu

	Levobupivakain		Bupivakain		P
	n	%	n	%	
Erkek	21	84,0	20	80,0	0,500
kadın	4	16,0	5	20,0	

Gruplar arasında cinsiyet dağılımı bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur. $p > 0.05$

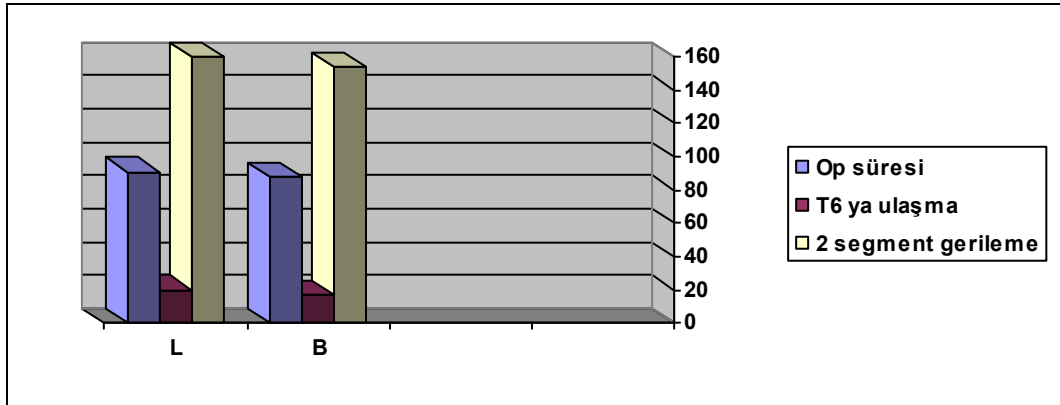
Tablo 4:Hastaların yaş, kilo, boy ortalama tablosu

	Levobupivakain		Bupivakain		P
	Ortal ama	SS	Ortal ama	SS	
Yaş	54,1	8,10	54,7	6,20	$p > 0,05$
Kilo	77	15,00	75	12,40	$p > 0,05$
Boy	164	15,70	169	20,10	$p > 0,05$

Gruplar arasında yaş, kilo ve boy ortalamaları bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur. $p > 0.05$

Tablo 5:Gruplara göre operasyon, T6 ya ulaşma ve 2 segment gerileme süresi

	Levobupivakain		Bupivakain		P
	Ortalama	SS	Ortalama	SS	
Op süresi	91	15,00	88	19,00	p>0,05
T6 ya ulaşma	20	6,20	17	5,40	p>0,05
2 segment gerileme	160	16,20	154	19,80	p>0,05

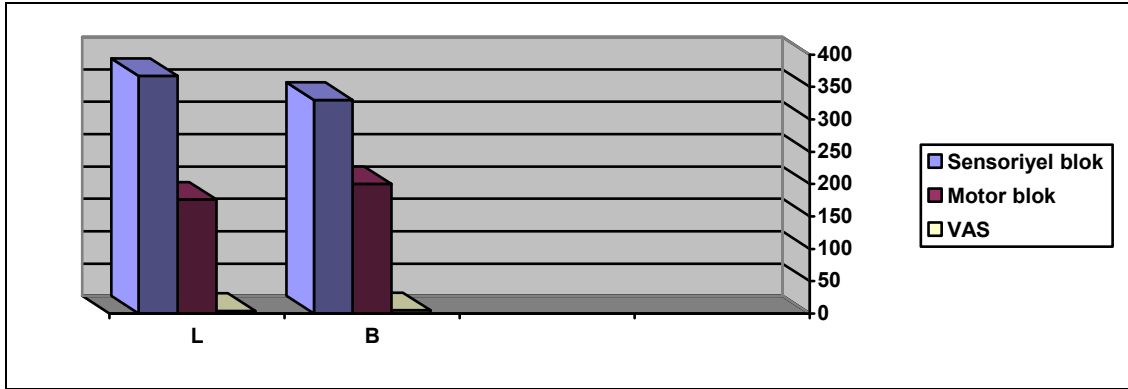


Grafik 1: Gruplara göre operasyon, T6 ya ulaşma ve 2 segment gerileme süresi

Gruplar arasında operasyon süresi, T6 ya ulaşma ve 2 segment gerileme ortalamaları bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur.p>0.05

Tablo 6: Gruplara göre sensoriyel, motor blok süreleri ve VAS skorları tablosu

	Levobupivakain		Bupivakain		P
	Ortalama	SS	Ortalama	SS	
Sensoriyel blok	367	35, 80	330	40, 10	p<0.05
Motor blok	176	17, 60	200	19, 20	p<0.05
VAS	4	1, 60	5	2, 20	p>0.05



Grafik 2: Gruplara göre sensoriyel, motor blok süreleri ve VAS skorları tablosu

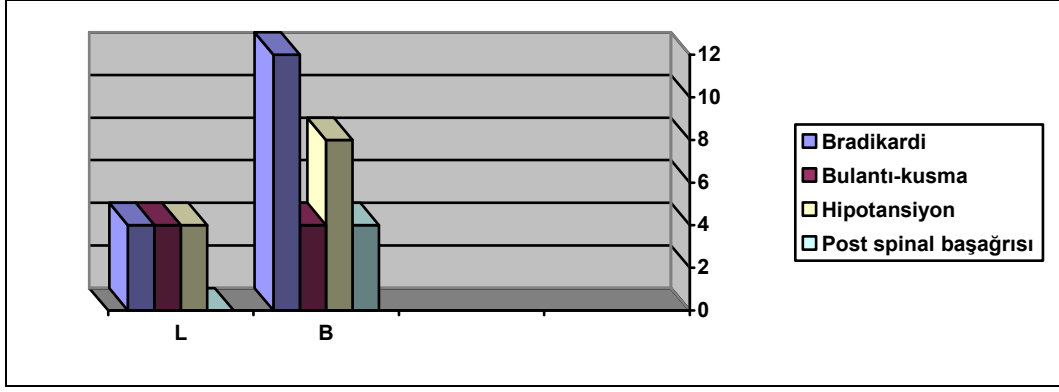
Levobupivakain sensoriyel blok süresi Bupivakain grubuna göre anlamlı derecede daha uzundur.p<0.05

Bupivakain motor blok süresi Levobupivakain grubuna göre anlamlı derecede daha uzundur.p<0.05

Gruplar arasında VAS ortalamaları bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur.p>0.05

Tablo 7:Gruplara göre yan etki dağılımı tablosu

	Levobupivakain		Bupivakain		P
	%	n	%		
Bradikardi	4,0	3	12,0		0,500
Bulantı-kusma	4,0	1	4,0		-
Hipotansiyon	4,0	2	8,0		0,500
Dura ponksiyonu	0	0	0		-
Konvülziyon	0	0	0		-
Başarısız blok	0	0	0		-
Hipotansiyon	0	0	0		-
Post spinal başağrısı	0	1	4,0		0,500
Kaşıntı	0	0	0		-
Üriner retansiyon	0	0	0		-
Epidural hematoma	0	0	0		-
Enfeksiyöz komplikasyonlar	0	0	0		-



Grafik 3:Gruplara göre yan etki dağılımı tablosu (Biyoistatistik açısından anlamlı olan değerler grafikleştirilmiştir.)

Gruplar arasında yan etkiler bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur. $p>0.05$

Tablo 8: Grupların sistolik kan basınçları açısından karşılaştırılması

	Levobupivakain		Bupivakain		P
	Ortalama	SS	Ortalama	SS	
Başlangıç	14,44	5,03	142,44	9,69	1,000
1.dk	139,40	4,54	140,12	7,72	,689
3.dk	141,20	6,63	139,52	7,82	,416
5.dk	134,76	5,43	133,52	11,15	,619
10.dk	130,48	3,50	129,64	10,60	,708
15.dk	127,92	3,67	126,64	9,64	,538
20.dk	129,96	5,95	115,08	9,50	,000***
30.dk	132,92	5,14	113,96	7,78	,000***
40.dk	132,96	3,52	110,36	6,51	,000***
50.dk	134,56	5,08	111,92	6,66	,000***
60.dk	133,64	8,13	114,28	8,48	,000***
80.dk	130,16	4,96	113,84	8,23	,000***
90.dk	129,44	4,87	113,32	9,41	,000***
105.dk	131,04	6,67	128,88	11,92	,433
120.dk	127,88	5,40	135,28	10,68	,003**

Levobupivakain grubunun 20, 30, 40, 50, 60, 80 ve 90.dk sistolik arter basıncı değerleri bupivakain grubuna göre anlamlı derecede daha fazladır.p<0.001

Bupivakain grubunun 120.dk sistolik arter basıncı değerleri Levobupivakain grubuna göre anlamlı derecede daha fazladır.p<0.01

Gruplar arasında diğer dönemlerde sistolik arter basıncı değerleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur.p>0.05

Tablo 9: Grup içi sistolik kan basınçlarının değerlendirilmesi

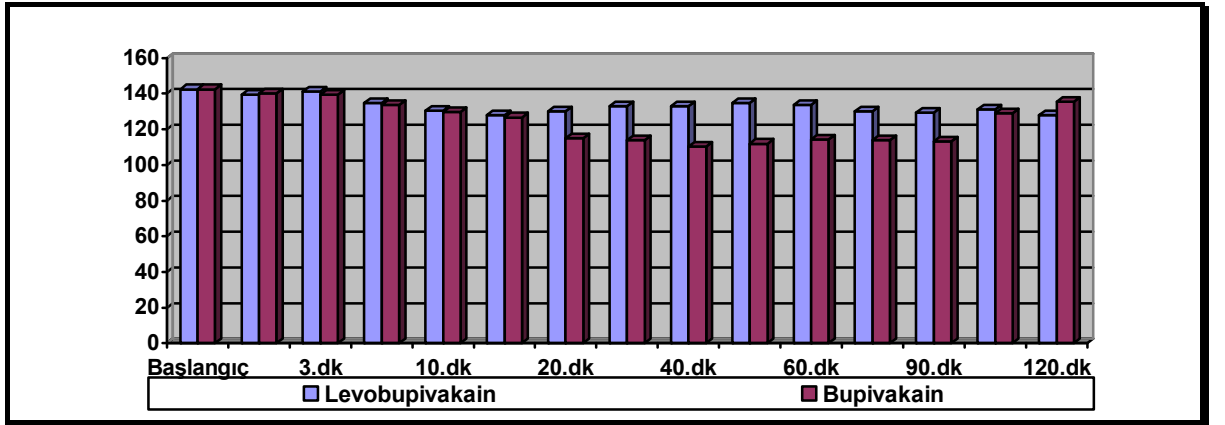
SAB	Levobupivakain	Bupivakain
1.dk	,048*	,233
3.dk	,457	,190
5.dk	,000***	,005**
10.dk	,000***	,000***
15.dk	,000***	,000***
20.dk	,000***	,000***
30.dk	,000***	,000***
Başlangıç		
40.dk	,000***	,000***
50.dk	,000***	,000***
60.dk	,000***	,000***
80.dk	,000***	,000***
90.dk	,000***	,000***
105.dk	,000***	,000***
120.dk	,000***	,022*

Levobupivakain grubunda 1., 5., 10., 15., 20, 30, 40, 50, 60, 80., 90. ve 120. dk sistolik arter basıncı değerleri başlangıca göre anlamlı derecede düşmüştür. $p < 0.05$ $p < 0.001$

Levobupivakain grubunda başlangıç 3.dk değerleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur. $p > 0.05$

Bupivakain grubunda 5., 10., 15., 20, 30, 40, 50, 60, 80., 90. ve 120. dk sistolik arter basıncı değerleri başlangıca göre anlamlı derecede düşmüştür. $p < 0.05$ $p < 0.001$

Bupivakain grubunda başlangıç 1 ve 3.dk değerleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur. $p > 0.05$



Grafik 4: Grupların sistolik kan basıncı ortalamalarının dağılım

Tablo 10: Grupların diastolik kan basınçları açısından karşılaştırılması

DAB	Levobupivakain		Bupivakain		p
	Ortalama	SS	Ortalama	SS	
Başlangıç	83, 52	6, 23	85, 60	8, 27	, 320
1.dk	80, 60	4, 73	81, 52	7, 67	, 612
3.dk	81, 52	6, 17	80, 28	7, 91	, 539
5.dk	77, 60	7, 39	75, 52	7, 86	, 340
10.dk	77, 56	6, 05	71, 52	9, 46	, 010*
15.dk	74, 76	3, 63	69, 72	8, 34	, 008**
20.dk	78, 08	7, 06	56, 92	4, 85	, 000***
30.dk	78, 80	5, 84	58, 56	3, 88	, 000***
40.dk	77, 60	3, 10	57, 44	3, 68	, 000***
50.dk	72, 60	5, 42	57, 44	3, 68	, 000***
60.dk	73, 52	2, 14	63, 40	4, 41	, 000***
80.dk	72, 52	9, 20	64, 28	5, 28	, 000***
90.dk	69, 24	3, 26	64, 64	6, 31	, 002***
105.dk	75, 96	3, 77	80, 96	6, 36	, 001***
120.dk	73, 24	7, 19	82, 60	5, 49	, 000***

Levobupivakain grubunun 10, 15, 20, 30, 40, 50, 60, 80 ve 90.dk diastolik arter basıncı değerleri bupivakain grubuna göre anlamlı derecede daha fazladır.p<0.001

Bupivakain grubunun 105 ve 120.dk diastolik arter basıncı değerleri Levobupivakain grubuna göre anlamlı derecede daha fazladır.p<0.001

Gruplar arasında diğer dönemlerde diastolik arter basıncı değerleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur.p>0.05

Tablo 11: Grup içi diastolik kan basınçlarının değerlendirilmesi

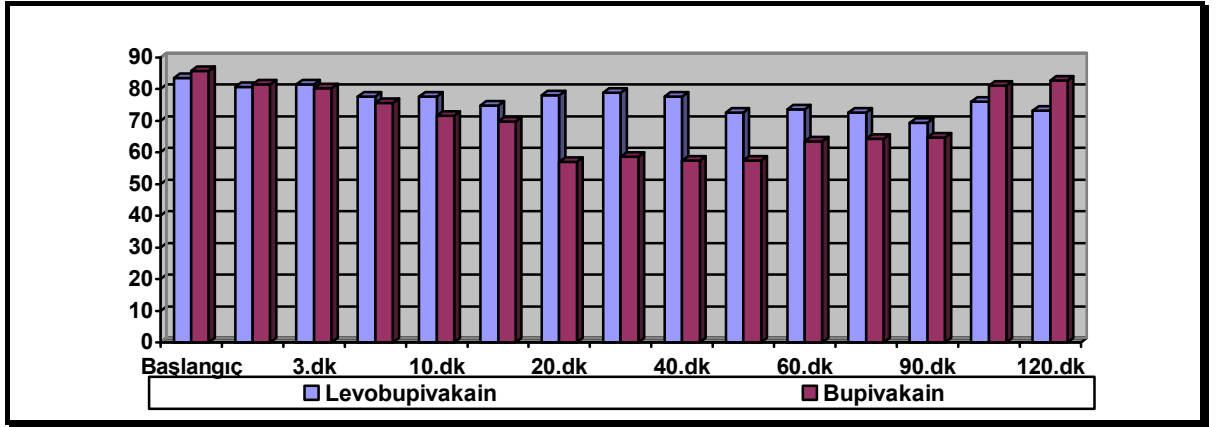
DAB	Levobupivakain	Bupivakain
1.dk	,004**	,034*
3.dk	,069	,014*
5.dk	,000***	,000***
10.dk	,000***	,000***
15.dk	,000***	,000***
20.dk	,007**	,000***
30.dk	,005**	,000***
Başlangıç		
40.dk	,000***	,000***
50.dk	,000***	,000***
60.dk	,000***	,000***
80.dk	,000***	,000***
90.dk	,000***	,000***
105.dk	,000***	,038*
120.dk	,000***	,214

Levobupivakain grubunda 1., 5., 10., 15., 20, 30, 40, 50, 60, 80., 90. ve 120. dk diastolik arter basıncı değerleri başlangıca göre anlamlı derecede düşmüştür. $p<0.05$ $p<0.001$

Levobupivakain grubunda başlangıç ile 3.dk değerleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur. $p>0.05$

Bupivakain grubunda 1, 3, 5., 10., 15., 20, 30, 40, 50, 60, 80. ve 90. dk diastolik arter basıncı değerleri başlangıca göre anlamlı derecede düşmüştür. $p<0.05$ $p<0.001$

Bupivakain grubunda başlangıç ve 120.dk değerleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur. $p>0.05$



Grafik 5: Grupların diastolik kan basıncı ortalamaları dağılımı

Tablo 12: Grupların ortalama kanbasıçları açısından karşılaştırılması

OAB	Levobupivakain		Bupivakain		p
	Ortalama	SS	Ortalama	SS	
Başlangıç	103,16	4,22	104,55	8,42	,465
1.dk	100,20	3,72	101,05	6,69	,580
3.dk	101,41	5,48	100,03	6,70	,427
5.dk	96,65	5,50	94,85	7,01	,318
10.dk	95,20	4,31	90,89	7,00	,012*
15.dk	92,48	2,74	88,69	6,33	,008**
20.dk	95,37	4,81	76,31	4,71	,000***
30.dk	96,84	4,32	77,03	3,92	,000***
40.dk	96,05	2,11	75,08	3,58	,000***
50.dk	93,25	3,30	75,60	4,06	,000***
60.dk	93,56	3,34	80,36	4,22	,000***
80.dk	91,73	6,66	80,80	5,26	,000***
90.dk	89,31	2,85	80,87	5,08	,000***
105.dk	94,32	3,65	96,93	5,16	,044*
120.dk	91,45	5,40	100,16	5,32	,000***

Levobupivakain grubunun 10, 15, 20, 30, 40, 50, 60, 80 ve 90.dk ortalama arter basıncı değerleri bupivakain grubuna göre anlamlı derecede daha fazladır.p<0.001

Bupivakain grubunun 105 ve 120.dk ortalama arter basıncı değerleri Levobupivakain grubuna göre anlamlı derecede daha fazladır.p<0.001

Gruplar arasında diğer dönemlerde ortalama arter basıncı değerleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur.p>0.05

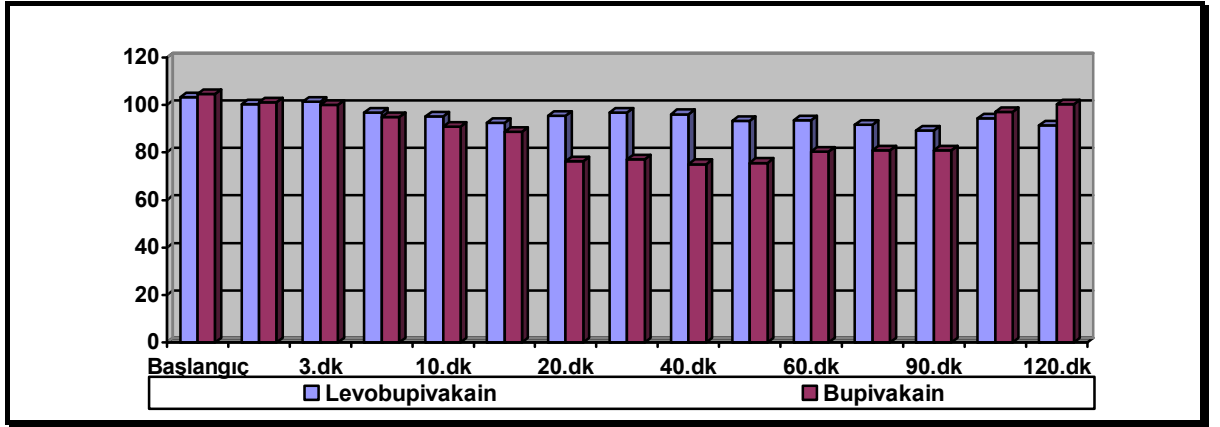
Tablo 13: Grup içi ortalama kan basınçlarının değerlendirilmesi

OAB	Levobupivakain	Bupivakain
1.dk	, 000***	, 050*
3.dk	, 044*	, 024*
5.dk	, 000***	, 000***
10.dk	, 000***	, 000***
15.dk	, 000***	, 000***
20.dk	, 000***	, 000***
30.dk	, 000***	, 000***
Başlangıç	, 000***	, 000***
40.dk	, 000***	, 000***
50.dk	, 000***	, 000***
60.dk	, 000***	, 000***
80.dk	, 000***	, 000***
90.dk	, 000***	, 000***
105.dk	, 000***	, 000***
120.dk	, 000***	, 062

Levobupivakain grubunda 1., 3, 5., 10., 15., 20, 30, 40, 50, 60, 80., 90. ve 120. dk ortalama arter basıncı değerleri başlangıca göre anlamlı derecede düşmüştür. $p<0.05$
 $p<0.001$

Bupivakain grubunda 1, 3, 5., 10., 15., 20, 30, 40, 50, 60, 80., 90. ve 120. dk ortalama arter basıncı değerleri başlangıca göre anlamlı derecede düşmüştür. $p<0.05$ $p<0.001$

Bupivakain grubunda başlangıç ve 120.dk değerleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur. $p>0.05$



Grafik 6: Grupların ortalama kan basıncının dağılımı

Tablo 14: Grupların kalp atım hızı açısından karşılaştırılması

KAH	Levobupivakain		Bupivakain		p
	Ortalama	SS	Ortalama	SS	
Başlangıç	77, 12	8, 69	76, 48	7, 97	, 787
1.dk	74, 60	8, 42	73, 80	5, 42	, 691
3.dk	72, 76	7, 51	75, 20	6, 53	, 226
5.dk	68, 84	8, 37	70, 40	6, 71	, 471
10.dk	72, 80	7, 23	66, 92	9, 64	, 018*
15.dk	54, 84	2, 81	64, 32	8, 65	, 000***
20.dk	58, 00	6, 89	56, 40	5, 86	, 381
30.dk	61, 64	7, 64	57, 60	4, 76	, 029*
40.dk	64, 28	6, 56	56, 36	3, 45	, 000***
50.dk	68, 40	4, 74	60, 32	3, 21	, 000***
60.dk	65, 92	7, 13	57, 32	6, 40	, 000***
80.dk	62, 32	8, 27	59, 32	4, 58	, 119
90.dk	60, 76	3, 11	63, 48	5, 43	, 035*
105.dk	65, 08	5, 90	68, 08	10, 65	, 224
120.dk	65, 64	4, 42	67, 40	7, 15	, 300

Levobupivakain grubunun 10.dk kalp atım değerleri bupivakain grubuna göre anlamlı derecede daha fazladır.p<0.001

Bupivakain grubunun 15, 30, 40, 50, 60 ve 90.dk kalp atım değerleri Levobupivakain grubuna göre anlamlı derecede daha fazladır.p<0.001 p<0.05

Gruplar arasında diğer dönemlerde kalp atım değerleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur.p>0.05

Tablo 15: Grup içi kalp atım hızı değerlendirilmesi

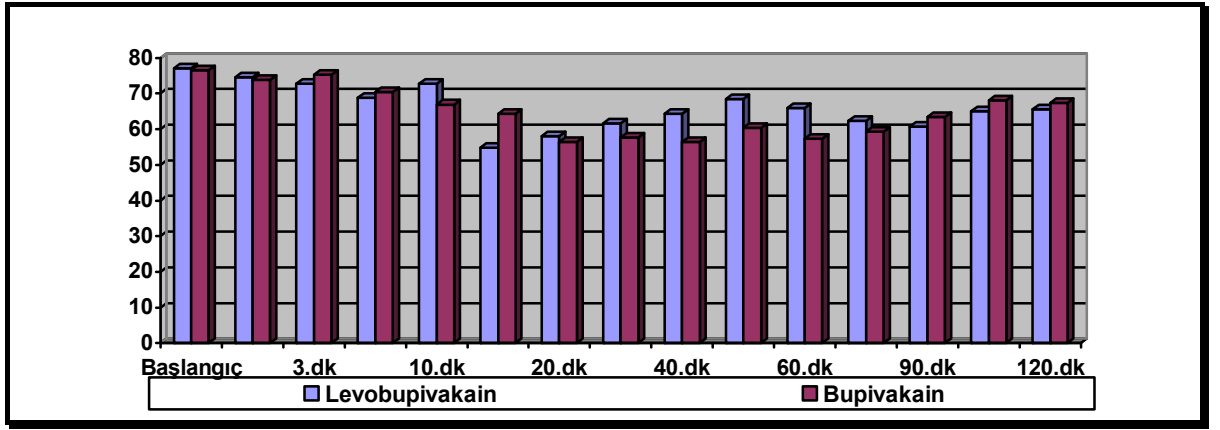
KAH	Levobupivakain	Bupivakain
1.dk	, 121	, 163
3.dk	, 022*	, 554
5.dk	, 000**	, 016*
10.dk	, 002**	, 000***
15.dk	, 000***	, 000***
20.dk	, 000***	, 000***
30.dk	, 000***	, 000***
Başlangıç		
40.dk	, 000***	, 000***
50.dk	, 000***	, 000***
60.dk	, 000***	, 000***
80.dk	, 000***	, 000***
90.dk	, 000***	, 000***
105.dk	, 000***	, 008**
120.dk	, 000***	, 000***

Levobupivakain grubunda 3, 5., 10., 15., 20, 30, 40, 50, 60, 80., 90, 105ve 120. dk KAH değerleri başlangıca göre anlamlı derecede düşmüştür.p<0.05 p<0.001

Levobupivakain grubunda başlangıç ve 1.dk değerleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur. $p>0.05$

Bupivakain grubunda 5., 10., 15., 20, 30, 40, 50, 60, 80., 90., 105. ve 120. dk KAH değerleri başlangıca göre anlamlı derecede düşmüştür. $p<0.05$ $p<0.001$

Bupivakain grubunda başlangıç 1 ve 3.dk değerleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur. $p>0.05$



Grafik 7 : Grupların kalp atım hızı ortalamalarının dağılımı

SONUÇ VE TARTIŞMA

Bölgesel anestezi yöntemleri hastada bilinç kaybına yol açmadan vücudun belli bölgelerindeki sinir iletilisinin ve ağrı duyusunun ortadan kaldırılmasına olanak sağlar. Epidural anestezi uygulaması için epidural, ekstradural ve peridural anestezi terimleri kullanılmaktadır ve aralarında anlam farkı yoktur. Epidural blok son yıllarda cerrahi anestezi ve akut/kronik ağrı kontrolünde en sık kullanılan yöntemlerden biridir.

Epidural anestezi ilk kez 1895'de Cathelin tarafından sakral bölgede, 1921'de de Pages tarafından lumbal bölgede yapılmıştır (1). 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 (1, 2, 3). 1940-1950 savaş yıllarında bu tekniklerin kullanımı yeniden güncellik kazanmıştır. Daha sonradan yapılan ayrıntılı epidemiyolojik çalışmalar, bu blokların deneyimli kişilerce aseptik dikkat edilerek daha güvenilir lokal anestezi kullanılarak yapılması halinde, nörolojik sekel oranının düşük olduğunu göstermiştir (2, 3).

Touhy'nin 1945 yılında spinal anestezi için geliştirdiği kateter tekniğinin Curbelo tarafından 1949 yılında epidural blok sırasında kullanılması epidural blokta önemli bir aşamadır (4). Dawkins ve Bromage'nin 1952, 1967 ve 1971 yıllarında epidural blok mekanizmasını açıklamalarıyla bu yöntem daha da iyi kavranmıştır (5, 6).

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 (2,5,36)

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. Duyuşal 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.

Bupivakain aminoasit yapılı uzun etkili bir lokal anestezik maddedir (28). Bupivakainin kardiyak sodyum kanallarından yavaş ayrılması kardiyak iletide gecikmeye ve ventrikül kontraktilesinde azalmaya neden olur. Sonuçta depolarizasyonun uzamasına, aberan ventriküler iletilere ve ektopik atımların oluşumunun kolaylaşmasına neden olur. Ayrıca bupivakain yüksek lipofilik özelliği ile myelinli motor liflere büyük oranda penetre olarak daha yoğun motor blok oluşuma neden olur (28,29).

Levobupivakain, bupivakain hidrokloridinin saf S(-) enantiomeri olan uzun etkili aminoamid yapıda bir lokal anesteziktir(34, 35). Şekil 8. Kimyasal adı S-1 butil, 2 piperidil, farmo 2'.6'xy lipid hidroklorid'dir. Molekül formülü C₁₈H₂₈N₂O dur. Solüsyonun PH'sı 4-6.5 dir(36, 37, 38). 97% oranda plazma proteinine bağlanırlar(37, 40, 41, 42, 43) Levopubivakainin bupivakainden daha uzun süreli duysal blok oluşturduğuna dair çalışmalar vardır(40, 42, 43, 44). 15 mg levobupivakainin intratekal verilmesinden sonra duysal blok zamanı 6.5 saattir. Levopubivakainin düşük dozlarda da daha fazla vazokonstriktör etki yaptığı ileri sürülmüştür(42). Bupivakain benzeri anestezik etkisi mevcuttur. Yapılan hayvan çalışmalarında bupivakaine göre daha az toksik olup letal dozun bupivakaine göre 1.3-1.6 kat daha yüksek olduğu gözlenmiştir(39, 45, 46, 47, 48). Levobupivakainin ana metaboliti 3 hidroksi levobupivakain olup glukoronik asid ve sülfat ester konjugatlara çevrilir ve idrar ile atılır. Böbrek yetmezliğinde idrarla atılan metabolitleri birikebilir. Hepatik disfonksiyonlu hastalarda eliminasyon uzar. Levobupivakain sitokrom P450(CYP) sistemi tarafından metabolize edilir(49, 50, 51, 52, 53).

Kopacz DJ ve arkadaşları elektif alt abdomen cerrahisi planlanan ASA I, II, III fiziki statusta 56 hastada % 0, 75'lik 20 ml levobupivakain ile % 0, 75'lik 20 ml bupivakain kullanarak epidural anestezi başlama zamanını, devamlılık süresini, duysal ve motor blok derecesini karşılaştırmışlar. Anestezi başlama süresinin iki grup arasında benzer olduğunu ve T10 dermatom düzeyine ulaşma süresinin levobupivakain için 13, 6 ± 5, 6 dk, bupivakain için 14 ± 9, 9 dk olduğunu bulmuşlar ve benzer olarak değerlendirmişlerdir (60).

Bizde çalışmamızda gruplar arasında T6'ya ulaşma ve 2 segment gerileme süreleri ortalamaları bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit etmedik p>0.05.

Casati A ve arkadaşları elektif total kalça protezi ameliyatı planlanan ASA I, II, III fiziki statusta 45 hastada % 0, 5'lik levobupivakain ile % 0, 5'lik bupivakain ve % 0, 5'lik ropivakain ile epidural anestezi oluşturup anestezi başlangıç zamanlarını, devamlılık süresini, motor ve duysal blok derecesini karşılaştırmışlar, sonrasında hasta kontrollü epidural infuzyonla % 0, 125'lik levopuvikain, % 0, 125'lik bupivakain ve % 0, 125'lik ropivakain

kullanarak motor blok etkisini ve analjezik etkisini karşılaştırmışlar (61). Casati A ve arkadaşları çalışmalarında % 0, 5'lik levobupivakain ile oluşturulan epidural bloğun aynı volümdeki % 0, 5'lik bupivakain ile aynı kalite, sürede olduğunu ve motor blok derecesinin daha düşük olduğunu saptamışlar.

Bizde çalışmamızda % 0, 5'lik levobupivakain ile % 0, 5'lik bupivakain arasında duyuşsal blok başlama süresini T6 dermatomuna ulaşma süresi, 2 dermatom gerileme süresini benzer olarak bulduk $p>0.05$.

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 (62).

Bizim çalışmamızda ise Levobupivakain grubunun 20, 30, 40, 50, 60, 80 ve 90.dk sistolik arter basıncı değerleri bupivakain grubuna göre, Bupivakain grubunun 120.dk sistolik arter basıncı değerleri Levobupivakain grubuna göre anlamlı derecede daha fazla bulunmuş olup, gruplar arasında diğer dönemlerde sistolik arter basıncı değerleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir. $p>0.05$.Çalışmamızda Levobupivakain grubunda 1., 5., 10., 15., 20, 30, 40, 50, 60, 80., 90. ve 120. dk sistolik arter basıncı değerleri başlangıca göre, Bupivakain grubunda ise 5., 10., 15., 20, 30, 40, 50, 60, 80., 90. ve 120. dk sistolik arter basıncı değerleri başlangıca göre anlamlı derecede düşük bulunmuştur. $p<0.05$ $p<0.001$.Levobupivakain grubunda başlangıç 3.dk değerleri bakımından, Bupivakain grubunda başlangıç 1 ve 3.dk değerleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmemiş olup. $p>0.05$.

Levobupivakain grubunun 10, 15, 20, 30, 40, 50, 60, 80 ve 90.dk diastolik arter basıncı değerleri bupivakain grubuna göre anlamlı derecede daha fazla olduğu bulunmuştur. $p<0.001$.Bupivakain grubunun 105 ve 120.dk diastolik arter basıncı değerleri Levobupivakain grubuna göre anlamlı derecede daha fazla tespit edilmiş olup, gruplar arasında diğer dönemlerde diastolik arter basıncı değerleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir. $p>0.05$.Çalışmamızda Levobupivakain grubunda 1., 5., 10., 15., 20, 30, 40, 50, 60, 80., 90. ve 120. dk diastolik arter basıncı değerleri başlangıca göre anlamlı derecede düşmüştür. $p<0.05$ $p<0.001$. Levobupivakain grubunda

başlangıç ile 3.dk değerleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. $p>0.05$.Bupivakain grubunda ise 1, 3, 5., 10., 15., 20, 30, 40, 50, 60, 80. ve 90. dk diastolik arter basıncı değerleri başlangıca göre anlamlı derecede düşmüştür. $p<0.05$ $p<0.001$.Bupivakain grubunda başlangıç ve 120.dk değerleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilememiştir. $p>0.05$

Ortalama arter basıncı açısından Levobupivakain grubunun 10, 15, 20, 30, 40, 50, 60, 80 ve 90.dk ortalama arter basıncı değerleri bupivakain grubuna göre, Bupivakain grubunun 105 ve 120.dk ortalama arter basıncı değerleri Levobupivakain grubuna göre anlamlı derecede daha fazla bulunmuş olup, $p<0.001$ gruplar arasında diğer dönemlerde ortalama arter basıncı değerleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir. $p>0.05$.Levobupivakain grubunda 1., 3, 5., 10., 15., 20, 30, 40, 50, 60, 80., 90. ve 120. dk ortalama arter basıncı değerleri başlangıca, Bupivakain grubunda 1, 3, 5., 10., 15., 20, 30, 40, 50, 60, 80., 90. ve 120. dk ortalama arter basıncı değerleri başlangıca göre anlamlı derecede düşmüştür. $p<0.05$ $p<0.001$.Bupivakain grubunda başlangıç ve 120.dk değerleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir. $p>0.05$.

Rejyonel anesteziye bağlı oluşan hipotansiyonun önlenmesinde en önemli nokta, hastanın yeterli hidrasyonudur(21,29,31). 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 vazokonstriktör ilaçlar uygulanır (62, 63, 64, 65).

Mc Goldrick ve arkadaşları 31 hastalık çalışmada, epidural levobupivakain uygulamasında yaşın, lokal anesteziğin 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

absorbsiyon 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 (67). Bizim çalışmamızda ise gruplar arasında, yaş ortalamaları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu.

Peduto VA ve arkadaşları elektif alt ekstremitte cerrahisi planlanan ASA I, II, III fiziki statusta 65 hastada % 0, 5'lik 15 ml levobupivakain ile % 0, 75'lik 15 ml ropivakaini epidural anesteziye kullanarak anestezinin başlama zamanını, motor blok ve duyuşal blok kalitesini ve intra operatif analjezik ihtiyacını karşılaştırmışlar. Anestezi başlama zamanı, duyuşal ve motor blok kalitesi açısından fark bulunmamıştır(69).

Don J. Kopacz ve arkadaşları 56 hastalık alt abdominal cerrahi geçirecek hastalarda 20 ml. % 0, 75'lik levobupivakain ve bupivakaini karşılaştırmışlardır. Her iki grupta da T10 dermatomunda duyuşal blok oluşma süresi aynı bulunmuş; duyuşal bloğun tam oturması levobupivakainde daha uzun tespit edilmiştir. Rectus abdominis kasında gevşeme meydana gelmede her iki grupta anlamlı bir farklılık görülmemiş; çalışmanın sonucunda hem duyuşal blok oluşmasında hem de motor blok derecesinde iki lokal anestezi arasında anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir (68). Biz ise çalışmamızda eşit volümde ve konsantrasyonda levobupivakain ile bupivakaini epiduralden mesafeden uyguladığımızda sensorial bloğun T6'ya çıkış sürelerinin aynı olduğunu tespit ettik. Bupivakain ile blok gerçekleştirdiğimiz grubun sensorial bloğunun iki segment gerileme süresinin levobupivakain ile gerçekleştirdiğimiz blok grubu ile aynı olduğunu gördük. Fakat Levobupivakain sensoriyel blok süresi Bupivakain grubuna göre anlamlı derecede daha uzun , Bupivakain motor blok süresi ise Levobupivakain grubuna göre anlamlı derecede daha uzun bulundu.

Huang YF ve arkadaşları levobupivakainin bupivakaine göre kardiyak ve santral sinir sistemi ile ilgili toksisitesini koyunlar üzerinde yaptıkları çalışmada karşılaştırmışlar, levobupivakain için çok geniş bir güvenlik marjı olduğunu ve toksisitesinin daha düşük olduğunu açıklamışlar (54).Gristwood RW ve arkadaşları levobupivakain ile bupivakainin kardiyak ve sinir sistemi üzerine olan toksisitelerini karşılaştırmışlar ve levobupivakainin daha az toksik olduğu sonucuna varmışlar (70).Bizim çalışmamızda ise gruplar arasında yan etkiler bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir.

SONUÇ

Çalışmamızın neticesi olarak motor blok süresi açısından bupivakainin daha uzun süreli bloğa neden olması nedeniyle, motor blok gerçekleşmesi talep edilen cerrahi prosedürlerde levobupivakaine tercih edilebileceği, kısa süreli cerrahilerde ise motor bloğun daha erken derlenmesi açısından levobupivakainin öncelikli olarak kullanılmasının uygun olduğu, hemodinamik parametreleri her iki ajanın da benzer şekilde etkilediği , yan etkiler açısından her iki ilaç arasında fark bulunmadığı fikrine vardık.

ÖZET

Bölgesel anestezi yöntemleri hastada bilinç kaybına yol açmadan vücudun belli bölgelerindeki sinir iletilişinin ve ağrı duyusunun ortadan kaldırılmasına olanak sağlar. Epidural anestezi uygulaması için epidural, ekstradural ve peridural anestezi terimleri kullanılmaktadır ve aralarında anlam farkı yoktur. Epidural blok son yıllarda cerrahi anesteziye ve akut/kronik ağrı kontrolünde en sık kullanılan yöntemlerden biridir.

Epidural anestezi, spinal sinirlerin duradan çıkıp, intervertebral foramenlere uzanırken epidural aralıkta anestetize edilmesiyle meydana gelen bir tür anestezi yöntemidir. Başlıca sensoriyel semptomatik lifler bloke olurken, motor sinirler de kısmen veya tamamen bloke olabilirler. Kullanılan ajana ve konsantrasyonuna göre otonomik, sensoryel veya motor blok elde edilebilir. Spinal anesteziye önemli bir üstünlüğü de blokajın segmenter olabilmesidir.

Çalışmamızda Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi etik kurul onayı alındıktan sonra elektif cerrahisi epidural anestezi altında planlanan, 18-60 yaş arası, epidural anestezi ile cerrahisi gerçekleştirilebilen, epidural anestezi için kontrendikasyonu bulunmayan, operasyon süresi 2 saati geçmeyen, ASA I-II 50 hasta 2 grup halinde alındı. Tüm hastalar preoperatif değerlendirmeye tabi tutularak rutin tetkikleri değerlendirildi. Hastalar uygulanacak çalışma hakkında bilgilendirilip yazılı ve sözlü onamları alındı.

Hastalara preop odasında 15 ml/kg izotonik NaCl solusyonu 30 dakika içinde verildi. Hasta operasyon masasına alındıktan sonra 0.02 mg/kg midazolom i.v yolla premedikasyon amaçlı yapıldı. Hastalar operasyon masasında EKG, non invaziv TA, pulse oksimetre ile SPO₂ monitörizasyonu yapıldıktan sonra demografik bilgileri, sistolik ve diastolik basınçları, nabız dakika sayıları ölçülüp not edildi.

Hasta oturur pozisyonda iken girişim yeri tayin edildi. İlgili bölgenin usulüne uygun temizliği yapılarak steril delikli yeşille örtüldükten sonra girişim yapılacak aralığa 3 ml prilokain ile infiltrasyon anestezisi yapıldı. 18 Gauge Tuohy iğne ile asılı damla yöntemi ile orta hattan epidural mesafe tayin edildi. Epidural mesafe tayin edildikten sonra hasta hala otururken , 3 ml prilokain test dozu epidural aralıktan yapıldı. 3 dk beklendikten sonra hastada bacaklarda uyuşma, karıncalanma, ağırlık hissi gibi subarahnoid enjeksiyon veya baş dönmesi, ağızda metalik tad, taşikardi veya kulak çınlaması gibi amar içi enjeksiyon bulguları sorgulandıktan sonra Levobupivakain grubuna(grup L) 10 ml %0.5 Levobupivakain, Bupivakain grubuna (grup B)10 ml %0.5 Bupivakain yapılarak 20 Gauge kateter epidural iğneden sefale doğru 4 cm ilerletilerek yerleştirildi.Hastalar supin

pozisyonda 30 derece açı ile yatırıldı. Hastalarda duysal blok seviyeleri her 30 sn de bir olacak şekilde kontrol edildi.

Epidural enjeksiyondan itibaren ağrı duymadığı ana kadar geçen zaman aralığı duysal blok başlangıç zamanı olarak kabul edildi. 30 saniyelik aralıklarla hastaların bromage skorları değerlendirildi ve epidural enjeksiyondan bromage 2 olmasına kadar geçen zaman aralığı motor blok başlangıç zamanı olarak değerlendirildi. Hastaların preop, 1, 3, 5, 10, 15, 20, 30, 40, 50, 60, 75, 90, 105, 120. dakikalarda sistolik, diyastolik ve ortalama arteriyal basınçları ve kalp atım hızları not edildi. Operasyon sırasında hipotansiyon gelişmesi üzerine (sistolik arteriyel basıncın bazal değerinden 30% dan daha fazla düşmesi) 200 ml izotonik solüsyonu hızlı bir şekilde 10 dakika içinde verildi, düzelme olmadığında 5 mg efedrin i.v. uygulandı. Bradikardi (45/dk altında nabız sayısı) geliştiğinde 0.5 mg atropin i.v. yolla yapıldı. Olgular yan etkiler (hipotansiyon, bradikardi, bulantı, kusma, kaşıntı) açısından takip edildi.

Çalışmamızın neticesi olarak motor blok süresi açısından bupivakainin daha uzun süreli bloğa neden olması nedeniyle, motor blok gerçekleşmesi talep edilen cerrahi prosedürlerde levobupivakaine tercih edilebileceği, kısa süreli cerrahilerde ise motor bloğun daha erken derlenmesi açısından levobupivakainin öncelikli olarak kullanılmasının uygun olduğu, hemodinamik parametreleri her iki ajanın da benzer şekilde etkilediği, yan etkiler açısından her iki ilaç arasında fark bulunmadığı fikrine vardık.

KAYNAKLAR

1. Kayhan Z.:Klinik Anestezi. 2. baskı.Logos yayıncılık tic. A.Ş. İstanbul
2. Erdine S: Rejyonel Anestezi. Nobel Tıp Kitapevleri Ltd 185-191;2005
3. Morgan E: Klinik Anesteziyoloji 3. Baskı Güneş Kitapevleri Ltd 253-280; 2004
4. 7. Meymaris M.:Chemistry and physiology of local anesthesia. Br. J. Of Anesth.;47;pp;164, 1975
5. 8. Bromage PR Spread of analgesic solutions in the epidural space and their site of action:a statistical study. Br J Anesth. 1962;34:161-78.
6. 9. Bromage PR. Mechanism of action of extradural analgesia. Br.
7. Blomberg RG., Anatomy of the epidural space. Anesthesiology. (1998) 69 (5):797.
8. 3. Morgan E. Klinik Anesteziyoloji 3. Baskı Güneş Kitapevleri Ltd 2004 253-280
9. 5. Esener Z. Klinik Anestezi. Logos Yayıncılık, Samsun, 1991, sf 403-425
10. 8. Eldor J, Guedj P., Anew way to measure the width of the epidural space.Anaesthesia. (1991) 46 (2): 162.
11. Hogan QH., Epidural anatomy examined by cryomicrotome section. Influence of age, vertebral level and disease. Reg. Anesthesia (1996) 21 (5): 395-406.
- 12.Aldrete JA., Precise identification of the epidural space depth. J Clinic Anesth.(1996) 8(1): 84-86.
- 13.Morgan G.A., Maged S.M., Murray M.J. Clinical Anesthesiology. 3 edition, The McGraw-Hill Companies Inc, New York, 2002, p 253-280.
- 14..Esener Z.Klinik Anestezi. Logos Yayıncılık, Samsun, 1991, sf 403-425
- 15.Curchill Davidson H.C.: A practice of anaesthesia, 5th ed., Lloyd-Luke, London 857, 1984.

16. Atkinson R.S., Rushman G.B., Alfedlee J.: A synopsis of anaesthesia, 9th.Ed., Wright, Bristol. 758, 1982
17. Bonica J.C: The management of pain. 2nd. Ed. Lea and febriger. Philedelphia, 1878-83, 1990.
18. Esener Z. Klinik Anestezi. Logos Yayıncılık, Samsun, 1991, sf 403-425
19. Korfalı G. Anesteziye Temel Konular. 1. Baskı, Nobel Matbacılık, İstanbul, 2003, sf 113-116.
20. Morgan G.A., Maged S.M., Murray M.J. Clinical Anesthesiology. 3 edition, The McGraw-Hill Companies Inc, New York, 2002, p 253-280.
21. Benumof J.L., Saidman L.J. Anesthesia & Perioperative Complications, 2.baskı, 1999, sf 53-57.
22. Erdine S., Rejyonel Anestezi. Nobel Matbaacılık, İstanbul, 2005, sf 135-152.
23. Hogan QH., Epidural anatomy examined by cryomicrotome section. Influence of age, vertebral level and disease. Reg. Anesthesia (1996)21 (5): 395-406.
24. Esener Z. Klinik Anestezi. Logos Yayıncılık, Samsun, 1991, sf 403-425.101
25. Wildsmith J., Armitage E. Principles and Practice of Regional Anesthesia. Churchill Livingstone, New York, 1987, p 70-71.
26. Macney DC. Physiologic effects of regional block. In brown DL (ed): regional anaesthesia and analgesia. Philadelphia, WD saunders, p. 397-422, 1996.
27. Raj PP, Knarr DC, Vigdorth E, Denson DD. et. al. Comparison of continuous epidural infusion of a local anesthetic and administration of systemic narcotics in the management of pain after total knee replacement surgery. Anesth Analg. 1987;66:401-6.
28. Kayaalp O.S. Tibbi Farmakoloji. 5.Baskı, Feryal Matbacılık, Ankara, 1990, sf 1691.
29. Clarkson CW., Hondeghem LM. Mechanism for Bupivacaine Depression of Cardiac Conduction: Fast Block of Sodium Channels during the Action Potential with Slow Recovery from Block during Diastole. Anesthesiology 1985; 62: 396-405.

30. Graf BM., Eberl S., Abraham BS., et al. Comparison of the Direct Cardiotoxicity of the Isomers of Ropivacaine and Bupivacaine. *Anesthesiology* Sep. 1998, Vol 89, No 3A.
31. Reiz S., Nath S. Cardiotoxicity of Local Anesthetics Agents. *Br. J. Anaesth* 1986; 58:736-748.
32. Sztark F., Malgat M., Dabadie P., et al. Comparison of Effects of Bupivacaine and Ropivacaine on Heart Cell Mitochondrial Bioenergetics. *Anesthesiology*. May 1998, vol 88, no: 5, 1340-1349.
33. Eisenack JC., Tong C. Site of Hemodynamic
34. Denson DD, Behbehani NM, Gregg RV. Enantiomer-specific effects of an intravenously administered arrhythmogenic dose of bupivacaine on neurons of the nucleus tractus solitarius and the cardiovascular system in the anesthetized rat. *REG anesth* 17: 311-6, 1992
35. Thomas JM, Schung SA. Recent advances in the pharmacokinetics of local anaesthetics: long-acting amide enantiomers and continuous infusions. *Clin Pharmacokinet* 36: 67-83, 1999
36. Kayhan Z: Lokal/Bölgesel anestezi yöntemleri: Klinik Anestezi. İkinci baskı. Logos Yayıncılık, İstanbul 1997, sf 270-273
37. Tucker GT, Mather LE: Properties, absorption and disposition of local anesthetic agents: Neural Blockade in Clinical Anesthesia and Management of Pain. 3 th edition. Cousins MJ. Bridenbaugh PO (eds) Lippincott-Raven, Philadelphia 1998. p: 55-95
38. Collins VJ: Lokal anesthetics: Principles of Anesthesiology. 3th. Edition. Collins VJ (ed) Lea &Febiger, Philadelphia 1993, p:1232-1281
39. Thomas JM, Schung SA. Recent advances in the pharmacokinetics of local anaesthetics: long-acting amide enantiomers and continuous infusions. *Clin Pharmacokinet* 36: 67-83, 1999
40. Foster RH, Markham A. Levobupivacaine: A review of its pharmacology and use as a local anaesthetic. *Drugs* 59: 531-579, 2000

41. Gristwood RW, Greaves JL. Levobupivacaine: a new safer long acting local anaesthetic agent. *Expert Opin Invest Drug* 8: 861-76, 1999
42. McCellan KJ, Spencer CM. Levobupivacaine. *Drugs* 56: 355-62, 1998
43. McLeod GA, Burke D. Review Article: Levobupivacaine. *Anaesthesia* 56: p331-41, 2001
44. Bardsley H, Gristwood R, Watson N, et al. The local anaesthetic activity of levobupivacaine does not differ from racemic bupivacaine (marcaine): first clinical evidence. *Expert Opin Invest Drug* 6: 1883-5, 1997
45. Morrison SG, Dominguez JJ, Frascarola P, et al. A comparison of the electrocardiographic cardiotoxic effects of racemic bupivacaine, levobupivacaine, and ropivacaine in anesthetized swine. *Anesth and Analg* 90: 1308-14, 2000
46. Morrison SG, Dominguez JJ, Frascarola P, et al. Cardiotoxic effects of levobupivacaine, bupivacaine, and ropivacaine an experimental study in pentobarbital anesthetized swine (abstract). *Region Anesth Pain Med Suppl.* 23: 50, 1998
47. Huang YF, Pryor ME, Mather LE, et al. Cardiovascular and central nervous system effects of intravenous levobupivacaine and bupivacaine and bupivacaine in sheep. *Anesth Analg* 86: 797-804, 1998
48. Van F, Roln PE, Brennan N, et al. Differential effects of levo and racemic bupivacaine on the EEG in volunteers (abstract). *Region Anesth Pain Med Suppl.* 23: 48, 1998
49. Tucker GT, Mather LE: Properties, absorption and disposition of local anesthetic agents: Neural Blockade in Clinical Anesthesia and Management of Pain. 3rd edition. Cousins MJ, Bridenbaugh PO (eds) Lippincott-Raven, Philadelphia 1998. p: 55-95
50. Howe JB: Local anesthetics: in *Anesthetic Physiology and Pharmacology*. McCaughey W, Clarke RJS, Fee JPH, Wallace WFM (eds) Churchill Livingstone. New York. 1997, p: 83-100.
51. Foster RH, Markham A. Levobupivacaine: A review of its pharmacology and use as a local anaesthetic. *Drugs* 59: 531-579, 2000

52. Gristwood RW, Greaves JL. Levobupivacaine: a new safer long acting local anaesthetic agent. *Expert Opin Invest Drug* 8: 861-76, 1999
53. McCellan KJ, Spencer CM. Levobupivacaine. *Drugs* 56: 355-62, 1998
54. Huang YF, Pryor ME, Mather LE, et al. Cardiovascular and central nervous system effects of intravenous levobupivacaine and bupivacaine in sheep. *Anesth Analg* 86: 797-804, 1998
55. Van F, Rolin PE, Brennan N, et al. Differential effects of levo and racemic bupivacaine on the EEG in volunteers (abstract). *Region Anesth Pain Med Suppl*. 23: 48, 1998
56. Aberg G. Toxicological and local anaesthetic effects of optically active isomers of two local anaesthetic compounds. *Acta Pharmacol et Toxicol* 31: 273-86, 1992
57. Simonetti MPB, Fernandes L. S(-) bupivacaine and RS(±) bupivacaine: a comparison of effects on the right and left atria of the rat (abstract). *Reg Anesth Suppl* 22:58, 1997
58. Bardsley H, Gristwood R, Watson N, et al. The local anaesthetic activity of levobupivacaine does not differ from racemic bupivacaine (marcaine): first clinical evidence. *Expert Opin Invest Drug* 6: 1883-5, 1997
59. www.drugs.com/pdr/images/16/57001001.jpg, 2006
60. Dan J. Kopackz, MD, Hugh W. Allen, MD, and Gale E. Thompson, MD. A Comparison of Epidural Levobupivacaine 0, 75 % with Racemic Bupivacaine for Lower Abdominal Surgery. *Anesthesia & Analgesia* 2000; 90:642-648.
61. Casati A., Santorsola R., Aldegheri G., Ravasi F., Fanelli G., Berti M., Frascgini G., Torri G. Intraoperative epidural anesthesia and postoperative analgesia with levobupivacaine for major orthopedic surgery: a double-blind, randomized comparison of racemic bupivacaine and ropivacaine. *Clin. Anesth.* 2003 Mar;15 :126-31.
62. E. Milanesi, S. Bettinelli, M. Pedferri, 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 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
63. 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
64. 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
65. Engberg G, Wiklund L: The circulatory effects of intravenously administered ephedrine during epidural blockade. *Acta Anaesthesiol Scand Suppl.* ;66:27-36; 1978
66. Sturgess JE, Browne D: Complication of the combined spinal epidural technique *Anaesthesia.* ;58 (5):466; 2003
67. McGoldrick, Kathryn E. MD: Effect of Age on the Clinical Profile and Systemic Absorption and Disposition of Levobupivacaine After Epidural Administration. *Surv. anesthiol.*, Volume 49(1); 7-8 .February 2005
68. 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
69. Peduto VA., Baroncini S., Montanini S., Proietti R., Rosignoli L., Tufano R., Casati A. A prospective, randomized, double-blind comparison of epidural levobupivacaine 0, 5 % with epidural ropivacaine 0, 75 % for lower limb procedures. *Eur J Anaesthesiol*, 2003 Dec; 20 : 979-83
70. Gristwood RW. Cardiac and CNS toxicity of levobupivacaine: strengths of evidence for advantage over bupivacaine. *Drug Saf*, 2002; 25 : 153-63.