



T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
ANKARA ATATÜRK EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
ANESTEZİYOLOJİ ve REANİMASYON
KLİNİĞİ

KLİNİK ŞEFİ: Doç.Dr. Orhan KANBAK

KOMBİNE EPİDURAL/GENEL ANESTEZİDE, EPİDURAL
LEVOBUPİVAKAİN VE BUPİVAKAİNİN GENEL ANESTEZİ ÖNCESİ
BİSPEKTRAL İNDEKSE VE GENEL ANESTEZİK GEREKSİNİMLERİNE
ETKİLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Uzmanlık Tezi

Dr. Ayça Tuba DUMANLI ÖZCAN

Tez Danışmanı:

Doç. Dr. Seval İZDEŞ

ANKARA

2009

T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
ANKARA ATATÜRK EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
ANESTEZİYOLOJİ ve REANİMASYON
KLİNİĞİ

KLİNİK ŞEFİ: Doç.Dr. Orhan KANBAK

KOMBİNE EPİDURAL/GENEL ANESTEZİDE, EPİDURAL
LEVOBUPİVAKAİN VE BUPİVAKAİNİN GENEL ANESTEZİ ÖNCESİ
BİSPEKTRAL İNDEKSE VE GENEL ANESTEZİK GEREKSİNİMLERİNE
ETKİLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Uzmanlık Tezi

Dr. Ayça Tuba DUMANLI ÖZCAN

Tez Danışmanı:

Doç. Dr. Seval İZDEŞ

ANKARA

2009

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa No</u>
İÇİNDEKİLER	i
ÖZET.....	v
ABSTRACT.....	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ	vii
TABLolar DİZİNİ	viii
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1. GENEL ANESTEZİ.....	4
2.1.1. Anestezi Teorileri.....	4
2.1.1.1. Klasik teoriler	4
2.1.1.2. Modern teoriler	5
2.1.2. Genel Anestezi Verme Yolları	5
2.1.2.1. Uygulama yönünden anestezi safhaları.....	5
2.1.3. İnhalasyon Anestezikleri	7
2.1.4. Farkında Olma (Awareness).....	7
2.1.5. Anestezi Derinliği	8
2.1.5.1. Analjezi ve amnezi safhası	8
2.1.5.2. Deliryum veya eksitasyon safhası	8
2.1.5.3. Cerrahi anestezi safhası	9
2.1.5.4. Medüller depresyon safhası.....	9
2.1.6. Anestezi Derinliğinin Belirlenmesi.....	9
2.1.6.1. Serebral fonksiyon monitörü	10
2.1.6.2. Elektroensefalografi	10
2.1.6.3. Bispektral elektroensefalografik monitorizasyon.....	10
2.2. EPİDURAL ANESTEZİ.....	13

2.2.1. Anatomisi	13
2.2.2. Periferik Sinir Anatomi ve Fizyolojisi	16
2.2.3. Sinir İletiminin Fizyolojisi	17
2.2.3.1. Polarizasyon.....	18
2.2.3.2. Depolarizasyon	18
2.2.3.3. Repolarizasyon	18
2.2.4. Endikasyonları.....	18
2.2.5. Kontrendikasyonları	19
2.2.6. Epidural Anestezi Düzeyini Etkileyen Faktörler	19
2.2.6.1. Enjeksiyonun yeri	19
2.2.6.2. Solüsyonun volümü	19
2.2.6.3. İlacın yoğunluğu ve toplam miktarı	20
2.2.6.4. Enjeksiyonun hızı	20
2.2.6.5. Hastanın pozisyonu.....	20
2.2.6.6. Klinik etkenler	20
2.2.7. Epidural Anestezi Uygulama Tekniği	21
2.2.7.1. Hastanın pozisyonu	21
2.2.7.2. Girişim	21
2.2.8. Epidural Aralığa Verilen LA'in Dağılımı, Etki Yeri ve Mekanizması	24
2.2.9. Epidural Anestezinin Fizyolojik Etkiler.....	24
2.2.9.1. Kardiyovasküler etkiler	25
2.2.9.2. Solunum sistemine etkisi	27
2.2.9.3. Gastrointestinal sisteme etkisi	27
2.2.9.4. Üriner sisteme etkisi	27
2.2.9.5. Nöroendokrin sisteme etkisi	27
2.2.9.6. Termoregülasyon sistemine etkisi	28
2.2.10. Epidural Anestezinin Komplikasyonları	28

2.2.10.1. Yanlışlıkla dura delinmesi ve total spinal blok	28
2.2.10.2. Epidural venlere girilmesi	28
2.2.10.3. Epidural hematoma	28
2.2.10.4. Epidural apse	29
2.2.10.5. Anterior spinal arter sendromu	29
2.2.10.6. Epidural aralıktaki kataterin kopması	29
2.2.10.7. Lokal anestezi ajanlarının toksik etkileri	29
2.2.10.8. Dura ponksiyonuna bağlı baş ağrısı	29
2.2.10.9. Sırt ve bel ağrısı	30
2.2.10.10. İdrar retansiyonu	30
2.2.10.11. Nörolojik sekeller	30
2.2.11. Epidural Anestezi Başarısızlık Nedenleri	30
2.3. KOMBİNE EPİDURAL/GENEL ANESTEZİ	31
2.3.1. Kombine Epidural/Genel Anestezinin Etkileri	31
2.4. LOKAL ANESTEZİKLER	34
2.4.1. Kimyasal Yapı	34
2.4.2. LA'lerin Sınıflandırılması	35
2.4.2.1. Ara zincire göre sınıflandırma	35
2.4.2.2. Etki sürelerine göre sınıflandırma	36
2.4.2.3. Etki yerlerine göre sınıflandırma	36
2.4.3. LA'nın Fizikokimyasal Özellikleri	36
2.4.3.1. Lipofilik - hidrofilik denge	37
2.4.3.2. Minimum anestetik konsantrasyon	37
2.4.4. Lokal Anestetiklerin Hücre Membranındaki Etkileri	38
2.4.4.1. Spesifik reseptör teorisi	39
2.4.4.2. Yüzey yüklenmesi teorisi	39
2.4.4.3. Membran ekspansiyonu teorisi	40
2.4.5. Lokal Anesteziklerin Farmakokinetiği	40

2.4.5.1. Absorbsiyon	40
2.4.5.2. Distribüsyon	40
2.4.5.3. Metabolizma ve atılım.....	40
2.4.6. LA'lere Bağlı Sistemik Reaksiyonlar.....	41
2.4.7. Taşıflaksi	42
2.4.8. Bupivakain.....	42
2.4.8.1. Kimyasal yapısı	43
2.4.8.2. İletim bloğunun özellikleri	43
2.4.8.3. Metabolizması	44
2.4.8.4. Toksisitesi.....	44
2.4.9. Levobupivakain	45
2.4.9.1. Farmakodinamisi	45
2.4.9.2. Farmakokinetiği.....	46
2.4.9.3. Kontrendikasyonları	47
2.4.9.4. Yan etkileri	48
2.4.9.5. İlaç etkileşimleri	48
3. GEREÇ ve YÖNTEM.....	50
4. BULGULAR.....	54
5. TARTIŞMA	79
6. SONUÇ	87
7. KAYNAKLAR	88

ÖZET

Bu çalışmada; alt ekstremitte operasyonlarında kombine epidural/genel anestezide, eşdeğer dozlarda levobupivakain ve bupivakainin uyanık dönemde BİS üzerine, genel anestezi sırasında da volatil anestezi gereksinimi üzerine etkilerini karşılaştırmayı amaçladık.

Etik kurul izninden sonra, ASA I-II, 18-65 yaşında 66 olgu çalışmaya dâhil edildi ve epidural kateter takılıp randomize olarak üç eşit gruba ayrıldı. Epidural kateterden I. Gruba (Grup K) 5 mL % 0.9'luk salin, sonrasında 10 mL.sa⁻¹salin infüzyonu; II. Gruba (Grup L) 5 mL % 0.25'lik levobupivakain sonrasında 10 mL.sa⁻¹ % 0.25'lik levobupivakain infüzyonu , III. Gruba 5 mL % 0.25 bupivakain (Grup B) sonrasında 10 mL.sa⁻¹ % 0.25'lik bupivakain infüzyonu uygulandı. Vital bulgular ve BİS bloktan önce ve sonra belirli aralıklarla kaydedildi. Tüm olguların duyuşsal ve motor blok düzeyi 30.dk' da değerlendirilip, standart genel anestezi indüksiyonu ve idamesi uygulanarak, belirli aralıklarla sevofluranın minimum alveoler konsantrasyonu (MAK), ekstübasyon, göz açma ve ilk analjezik zamanları kaydedildi.

Uyanıklık döneminde Grup K'da BİS, kontrol değerine göre anlamlı değişiklik göstermezken, Grup B'de 30 dk hariç, Grup L'de ise tüm ölçüm zamanlarında anlamlı düşmüştü (p<0.05-p<0.001). Sevofluranın MAK, operasyonun 20.dk'sından sonra tüm ölçüm zamanlarında Grup K'da Grup L'ye göre, 35. ve 50.dk' larda Grup B'ye göre, 35.dk da ise Grup B'de Grup L'ye göre anlamlı yüksekti (p<0.05-p<0.001). Ekstübasyon ve göz açma zamanı Grup K'da diğer 2 Gruba göre anlamlı uzun (p<0.01, p<0.001), ekstübasyonda BİS Grup K'da, diğer 2 Gruba göre anlamlı düşüktü (p<0.01). İlk analjezik süresi Grup K'da diğer 2 gruba göre, Grup B'de de Grup L'ye göre anlamlı kısaydı (p<0.01, p<0.001).

Sonuç olarak; uyanıklık döneminde epidural levobupivakain ve bupivakainin BİS'i benzer şekilde düşürdüğü ancak, genel anestezi sırasında epidural levobupivakainin, bupivakaine göre sevofluran gereksinimini daha fazla azalttığı kanısına varıldı.

Anahtar Kelimeler: levobupivakain, bupivakain; epidural, sevofluran; genel anestezi, bispektal indeks

ABSTRACT

The aim of this study was to compare the effects of use of equivalent doses of levobupivacaine and bupivacaine in combined epidural/general anesthesia on awake period bispectral index (BIS) value and on volatile anesthetics requirements during general anesthesia for lower extremity operations.

After obtaining approval from the local ethical committee, ASA I-II, 66 patients 18-65 years old were included in the study and randomly divided into three groups following epidural catheter insertion. The Group I (Group K) received injection of 5 mL 0.9% saline, followed by infusion of 10 mL.h⁻¹ saline; the Group II (Group L) 5 mL 0.25% levobupivacaine followed by 10 mL.h⁻¹ 0.25% levobupivacaine infusion, Group III. (Group B) 5 mL 0.25 % bupivacaine followed by 10 mL.h⁻¹ 0.25% bupivacaine infusion. Vital signs and BIS values were evaluated before and after blockage at regular intervals. Levels of sensory and motor blockage were evaluated 30 min after the injection, and standard general anesthesia induction and maintenance was performed. The minimum alveolar concentration (MAC) of sevoflurane, extubation, eye opening and the first analgesic times were recorded.

While the awake period BIS values of group K did not show significant difference compared to control values, there were a significant reductions for all measurement times for group L, and group B except for 30th min ($p<0.05$ - $p<0.001$). The MAC values of sevoflurane was higher for all measurement times after 20 minutes for Group K compared to Group L, compared to Group B at 35th and 50th min, and at 35th min in Group B compared to Group L ($p<0.05$ - $p<0.001$). The time to extubation and eye opening for Group K compared to the other 2 Groups was significantly longer ($p<0.01$, $p<0.001$), extubation BIS value of Group K was lower than the other 2 Groups ($p<0.01$). The time to first pain medication for Group K was significantly shorter than the other 2 Groups, and also shorter for Group B than the Group L ($p<0.01$, $p<0.001$).

As a result, it was concluded that levobupivacaine and bupivacaine caused a comparable level of decrease in BIS on awake period but, during general anesthesia epidural levobupivacaine causes higher level of decrease in sevoflurane requirement compared to bupivacaine.

Key words: levobupivacaine, bupivacaine; epidural, sevoflurane; general anesthesia, bispectral index

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil	<u>Sayfa No:</u>
2.1. BIS monitörü.....	11
2.2. Epidural aralığın lokalizasyonu	14
2.3. Epidural anestezi	23
2.4. Dermatomlar	25
2.5. Lokal anesteziklerin kimyasal yapısı	34
2.6. Bupivakainin kimyasal formülü	43
2.7. Levobupivakainin kimyasal formülü	45
4.1. Gruplardaki olguların epidural uygulandıktan sonra KAH değerleri	58
4.2. Gruplardaki olguların epidural uygulandıktan sonra OAB değerleri	60
4.3. Gruplardaki olguların epidural uygulandıktan sonra SpO ₂ değerleri	62
4.4. Gruplardaki olguların epidural uygulandıktan sonra SS değerleri	63
4.5. Gruplardaki olguların epidural uygulandıktan sonra BİS değerleri	65
4.6. Gruplardaki olguların entübasyon uygulandıktan sonra KAH değerleri	67
4.7. Gruplardaki olguların entübasyon uygulandıktan sonra OAB değerleri	69
4.8. Gruplardaki olguların entübasyon uygulandıktan sonra BİS değerleri	70
4.9. Gruplardaki olguların operasyon sırasındaki ilk bir saatteki KAH değerleri	72
4.10. Gruplardaki olguların operasyondan sırasındaki ilk bir saatteki OAB değerleri	75

TABLolar DİZİNİ

Tablo	Sayfa No:
2.1. Sinir liflerinin sınıflandırılması	17
2.2. Ester ve amid grubu lokal anesteziğin arasındaki farklar	35
2.3. Lokal anestetiklerin etki potansiyelleri, etki başlangıçları, Pka değerleri, proteine bağlanma oranları ve liposolübiliteleleri	38
4.1. Gruplardaki olguların demografik ve operasyonla ilgili özellikleri.....	54
4.2. Gruplardaki olguların operasyon tipleri	55
4.3. Gruplardaki olguların postoperatif dönemde değerlendirilen parametrelerin incelenmesi	56
4.4. Gruplardaki olguların epidural uygulandıktan sonra KAH değerleri	57
4.5. Gruplardaki olguların epidural uygulandıktan sonra OAB değerleri.....	59
4.6. Gruplardaki olguların epidural uygulandıktan sonra SpO ₂ değerleri	61
4.7. Gruplardaki olguların epidural uygulandıktan sonra SS değerleri	63
4.8. Gruplardaki olguların epidural uygulandıktan sonra BIS değerleri	64
4.9. Gruplardaki olguların entübasyon uygulandıktan sonra KAH değerleri ..	66
4.10. Gruplardaki olguların entübasyon uygulandıktan sonra OAB değerleri.....	68
4.11. Gruplardaki olguların entübasyon uygulandıktan sonra BIS değerleri	70
4.12. Gruplardaki olguların operasyon sırasındaki ilk bir saatteki KAH Değerleri	71
4.13. Gruplardaki olguların operasyondan sırasındaki ilk bir saatteki OABDeğerleri	74
4.14. Gruplardaki olguların operasyon sırasındaki ilk bir saatteki inspire edilen sevofluran konsantrasyonu değerleri	76
4.15. Gruplardaki olguların operasyon sırasında bir saatteki ekspire edilen sevofluran konsantrasyonu değerleri	77
4.16. Gruplardaki olguların operasyonda ilk bir saatteki MAC değerleri	78

1. GİRİŞ

Kombine epidural/genel anestezi, operasyon sırasında stres yanıtı, kan kaybını ve genel anestezi gereksinimini azaltacağı için orta ve büyük operasyonlarda genellikle tercih edilen bir anestezi yöntemidir. Bu anestezi yönteminin diğer bir avantajı da, epidural yoldan etkin postoperatif ağrı kontrolü sağlanıp, immobilizasyona bağlı oluşan pulmoner ve tromboembolik komplikasyon riskini, dolayısıyla morbidite ve mortaliteyi azaltmasıdır (1,2,3). Ancak kombine epidural/genel anestezinin bu avantajlarının yanında, lokal anestetik uygulama yerine ve dozuna bağlı hipotansiyon, bradikardi ve solunum depresyonu ile yüzeysel genel anestezide bağlı cerrahi sırasında farkında olma gibi istenmeyen yan etkileri de bulunmaktadır (4,5).

Cerrahi sırasında farkında olma, ciddi duygusal hasar ve post-travmatik stres bozukluklarına neden olabilen kötü bir anestezi deneyimidir (6). Bu nedenle son yıllarda anestezi uygulamaları sırasında, farkında olmayı önlemek ve anestezi derinliğini belirlemek amacıyla çeşitli monitörizasyon yöntemlerinden faydalanılmaya çalışılmaktadır. Bu amaçla en sık kullanılan monitörizasyon yöntemlerinden biri, elektroensefalik yöntemle anestezi derinliğini ölçen Bispektal İndeks (BİS) monitörüdür. BİS, EEG analizinden elde edilen 3 parametrenin bileşimidir. BİS monitörü, inhalasyon ve IV anestezi sırasında hipnotik durumun derecesiyle iyi bir şekilde uyumlu olan elektroensalografik sinyalleri, 0 (tam elektriksel sessizlik) ile 100 (uyanık) arasında bir sayıya çevirerek ölçümünü sağlar (7). BİS monitorizasyonunun intraoperatif uyanıklığı belirgin şekilde azalttığı bildirilmektedir (8).

Kombine epidural/genel anestezide, epidural yoldan uygulanan lokal anestetiklerle, intravenöz veya inhalasyon anestetik gereksiniminde azalma olduğu pek çok çalışmada BİS kullanılarak gösterilmiştir (5,9,10). Ancak bunun mekanizması henüz tam olarak bilinmemektedir. Bununla birlikte, cerrahi uyarıdan önce başlatılan epidural lokal anestetik infüzyonu ile operasyon bölgesinden kaynaklanan somatosensorial iletimin üst merkezlere çıkması medulla spinalis düzeyinde engellenerek, retikulotalamokortikal uyanıklığın azalarak, genel anestetiklere gereksinimi düşürdüğü düşünülmektedir (10,11). Ancak lokal anestetiklerin, santral bloklar dışında im, iv yollar gibi başka yollardan kullanılmasıyla da; hem intravenöz anestetiklere hem de inhalasyon

anesteziklerine gereksinimin azaldığının gösterilmesi bu düşünceyi doğrulamamaktadır (12,13).

Kombine epidural/genel anestezi yönteminde klinikte epidural yoldan sıklıkla lokal anestezik olarak, uzun etki süresinin olması nedeni ile yüksek kardiyak ve santral sinir sistemi toksisitesine sahip, amid yapıda bupivakain kullanılmaktadır. Ancak epidural anestezide kullanılan bupivakain dozları ile fark edilemeyen intravasküler ve intratekal enjeksiyon yapılması, santral sinir sistemi toksisitesi bulguları ortaya çıkmaksızın, ani ciddi kardiyak toksisite oluşturmakta ve oluşan bu toksisitenin tedavisi oldukça güç olmaktadır (14,15).

Uzun etkili lokal anesteziklerden klinik kullanıma en son giren ve rasemik bupivacainin (S-)-enantiomeri olan levobupivakain, uzun etkili amid tipi bir lokal anesteziktir ve kimyasal yapısı bupivakaine benzemektedir. Hayvanlarda, gönüllülerde ve klinik çalışmalarda ve anlamlı düzeyde santral sinir sistemi ve kardiyak semptomların oluşması için gerekli ortalama levobupivakain dozunun, bupivakain dozundan daha yüksek olduğu gösterilmiş ve dolayısıyla kardiyak ile santral sinir sistemi toksisitesinin daha az olduğu bildirilmiştir (16,17)

Levobupivakainin etkinliğini bupivakain ile karşılaştıran literatürdeki çalışmalar incelendiğinde; levobupivakain, bupivakainle epidural yoldan eş değer dozlarda ve %0.5 konsantrasyonda kullanıldığında, hem duyuşal hem de motor blok özelliklerinin benzer olduğunu bildiren çalışmalara rastlanmaktadır (96,97). Ancak levobupivakain, bupivakainle eş değer dozda ve konsantrasyonda (%0.5) epidural anestezide kullanıldığında, oluşan duyuşal bloğun segmental yayılımı ve süresinin benzer olduğu, levobupivakainle oluşan motor bloğun gücünün daha zayıf olmasına rağmen, süresinin bupivakainle oluşan motor blok süresine göre daha uzun olduğunu bildiren çalışmalar da bulunmaktadır (20). Randomize, çift kör yöntemle yapılmış klinik çalışmaları inceleyen bir derlemede de; bupivakainle epidural yoldan aynı dozda kullanıldığında, levobupivakainin anestezik ve/veya analjezik etkinliğinin, büyük bir oranda bupivakaine benzer olduğu ancak, levobupivakainle oluşan duyuşal bloğun, bupivakaine göre 23-43 dk, daha uzun olma eğiliminde olduğu bildirilmiştir (21). Daha yüksek konsantrasyonda eşit dozlarda %0.75 levobupivakain ile %0.75 bupivakain epidural anestezide kullanıldığında duyuşal ve motor bloğun benzer olduğu ancak,

levobupivakainle bupivakaine göre duyusal blok tam gerileme süresinin anlamlı uzun olduğu gösterilmiştir (22).

Biz de çalışmamızda; alt ekstremitte operasyonlarında kombine epidural/genel anesteziye, eşdeğer dozlarda levobupivakain ve bupivakainin uyanık dönemde BIS üzerine, genel anestezi sırasında da volatil anestezi gereksinimi üzerine etkilerini karşılaştırmayı amaçladık.



2. GENEL BİLGİLER

Kombine epidural/genel anestezi, bazı cerrahi girişimlerde kontrollü ventilasyon hasta için güvenilir veya cerrahi girişim için gerekli olduğunda gerçekleştirilen bir yöntemdir. Bu yöntemde epidural anestezi genellikle induksiyondan önce uygulanır (23). Öncelikle kombine epidural/genel anestezinin iki komponentinden olan genel anestezi ve epidural anesteziyi açıkladıktan sonra kombine epidural/genel anestezinin avantaj ve dezavantajları anlatılacaktır.

2.1.GENEL ANESTEZİ

Anestezi sözcüğü ilk kez İsa'dan sonra birinci yüzyılda Yunan filozofu Dioscorides tarafından mandragora bitkisinin narkotik benzeri etkilerini tanımlamak için kullanılmıştır. Anestezi, an (olumsuzluk eki) ve estezi (duyu, his) sözcüğünden oluşur ve duyarsızlık, hissizlik demektir. Genel anestezi, vital fonksiyonlarda bir değişiklik olmadan, geçici bilinç kaybı (mental blok), analjezi (duyusal blok) ve arefleksi (refleks blok) ve motor blok oluşturulmasıdır. Bilinç kaybı ve reflekslerin baskılanması yanında, kas gevşemesi de genel anestezinin önemli bir komponenti olup üçü birlikte genel anestezi triadı' nı oluşturmaktadır. Bu durum, genel anestezi ilaçlarının santral sinir sisteminde (SSS) yaptığı kortikal ve pisişik merkezlerden başlayıp, bazal ganglionlar, serebellum, medulla spinalis ve medüller merkezler sırasını izleyen inisi bir depresyonun sonucudur (23).

2.1.1. Anestezi Teorileri

Genel anestezinin nasıl oluştuğu bugüne kadar tam olarak aydınlatılamamıştır. Pek çok teori bulunmaktadır. Anestezi teorileri 2 ana grupta incelenebilir:

2.1.1.1. Klasik teoriler (24)

Kullanılan ajanların fiziksel ve kimyasal özelliklerine dayandırılır.

a) Lipid teorisi: Overton Meyer hipotezine göre tüm genel anestezi ilaçları yağda erimekte ve yağda erirlik dereceleri anestezi etkinliklerini göstermektedir. Bu teoriye göre yağ/su bölünme katsayısı ne kadar büyükse anestetik ajan o kadar kuvvetlidir.

b) Kolloid teori: Anestetik ajanların hücre protoplazmasında bir değişim oluşturduğunu ileri sürer. Bu teoriye göre, narkotikler, önce muhtemelen protoplazmik kolloidlerin stabilitesini azaltmakta; olay permeabilite azalması ve jelatin oluşumu ile sürmekte ve bu noktada anestezi ortaya çıkmaktadır.

c) Yüzey gerilimi ve adsorbsiyon (yapışma) teorisi: Bu teoriye göre, hücre zarına adsorbe olarak, geçirgenliğini azaltan her şey, hücre üzerine inhibe edici özelliği vardır. Anestetiklerin membrana yapışarak yüzey gerilimini azalttıklarını ileri sürer.

d) Permeabilite teorisi: Anestetik ajanın adsorbe olduktan sonra SSS hücrelerinin permeabilitesini azalttıklarını ileri sürer.

2.1.1.2. Modern teoriler (24)

Hücrenin biyofiziksel ve biyokimyasal özelliklerine dayandırılır.

a) Biyokimyasal teori (oksidasyonun inhibisyonu teorisi): Anestezinin hücrede oksidasyonun inhibisyonu ile oluştuğunu açıklar.

b) Biyofiziksel teori (mikrokristalizasyon teorisi): Bu teoriye göre beynin %78'i sudan oluşur. Anestetiklerin etkisi ile bunun %1 'nin hidrat kristalleri halinde kristalleşerek bir küre oluşturması sonucu beyinde impuls iletimi durur.

2.1.2. Genel Anestezi Verme Yolları (24)

Genel anestetik maddeler hastaya sıklıkla gaz veya buhar halinde inhale ettirilerek ya da iv. enjeksiyonla verilir. Daha az olmak üzere de i.m., oral veya rektal yol kullanılır.

2.1.2.1.Uygulama yönünden anestezi safhaları (24)

Uygulama açısından genel anestezi; indüksiyon, idame ve uyanma olmak üzere 3 safha bulunmaktadır.

İndüksiyon, anestezinin başlatılmasıdır. En yaygın uygulama, bir iv. ajanla hızlı indüksiyon sağlayıp daha sonra inhalasyon ajanına geçmektir. İntravenöz indüksiyonun,

özellikle yaşlı ve/veya genel durumu düşkün hastalarda solunum ve dolaşım depresyonu, ekstasyon, allerjik ve anaflaktik reaksiyonlar, enjeksiyon yerinde ağrı, damar dışı ve arter içi enjeksiyon gibi sakıncaları vardır. Küçük çocuklarda, çok yaşlı ya da damar bulmanın güç olduğu hastalarda doğrudan inhalasyon yolu ile indüksiyon yapılabilir. Bu yöntemin soluk tutma, laringeal spazm ve tükürük sekresyonlarında artma gibi sakıncaları vardır. Çocuklarda iv yol bulmanın zor olduğu durumlarda kullanılabilir. Bu amaçla en çok kullanılan ajan ketamindir. İntramüsküler indüksiyon çok az da olsa kullanılmaktadır. Daha çok çocuklarda anestezi öncesi veya bazı tanısal girişimlerde sedasyon/yüzeyel anestezi sağlamak üzere kullanılabilir.

İndüksiyondan sonra, anestezinin cerrahi girişim boyunca ve bu girişimin gerektirdiği derinlikte belirli bir düzeyde sürdürüldüğü safha anestezi idamesidir. Anestezinin devamı için günümüzde en yaygın uygulama oksijen/azot protoksit karışımına etkin bir inhalasyon anestezisi eklemektir. İnhalasyon anestezisi yerine kuvvetli analjezikler veya diğer iv. anestezikler de kullanılabilir. Bu safhada hava yolu açıklığı sıklıkla endotrakeal entübasyon ile sağlanır. Kısa sürecek girişimlerde maske ile idame tercih edilebilir.

Cerrahi girişim sonunda kullanılan anestezinin etki hızına bağlı olarak anestezik ajan kapatılır. Bu andan itibaren uyanma safhası başlar. Kullanılan ajana ve hastanın durumuna bağlı olmak üzere değişen sürelerde hastalar, hava yolu açıklığını koruyabilecek duruma gelirler. Uyanma hızı; izofluran > enfluran > halotan şeklindedir. İntravenöz anestezi uygulandığında ise uyanma süresi, doza bağlıdır. 500 mg'ı aşmayan dozda tiopental kullanıldığında uyanma hızlı iken yüksek dozlarda bu süre uzar. Propofol ve etomidat ile uyanma hızlı ve iyidir. Ketaminden sonra koruyucu refleksler çabuk döner ancak bilincin tam dönmesi 1 saat alabilir. Bu dönemde eğer nondepolarizan tipte kas gevşetici kullanılmışsa revers edilir. Solunum yeterli, kardiyovasküler bulgular stabil ise orofarengeal ve gerekiyorsa trakeobronşiyal aspirasyondan sonra ekstübasyon yapılır. Yeterli solunum, oksijenasyon ve kardiyovasküler stabilite sağlandıktan sonra hasta ameliyathaneden derlenme odasına alınır. Burada bazı hastalarda hava yolu obstrüksiyonu, hipoksi, hiperkarbi ve aspirasyon başta olmak üzere hayatı tehdit eden sorunlar çıkabilir.

2.1.3. İnhalasyon Anestezikleri (23)

Nitröz oksit, kloroform ve eter evrensel kabul edilmiş ilk genel anesteziklerdir. Yıllarca kullanılan enfluran ve metoksifluran toksisiteleri ve etkinlikleri nedeniyle artık kullanılmıyor. Şu an beş inhalasyon anestezigi klinik anestezide kullanılmaya devam etmektedir: nitröz oksit, halotan, isofluran, desfluran ve sevofluran. Çalışmamızda kullanılan inhalasyon ajanı sevofluran florinle halojenlenmiş bir inhalasyon anestezigidir. Keskin olmayan kokusu ve alveolar konsantrasyonun hızlı yükselmesi sevofluranı pediatrik ve erişkin hastalarda sakin ve hızlı inhalasyon indüksiyonu için mükemmel bir seçim haline getirir. Düşük kan erirliği anestezinin kesilmesi halinde alveoler anestezik konsantrasyonun hızla azalmasına ve izoflurana göre hızlı uyanmaya yol açar. Sevofluran miyokardiyal kontraktileti ve solunumu hafifçe deprese eder. İsofluran ve desfluran gibi normokarbide serebral kan akımı ve intrakranial basıncı önemsiz derecede artırır. Renal kan akımını önemsiz derecede düşürür. Total karaciğer kan akımı ve oksijen sunumu korunur. Karaciğerde, sitokrom p-450 2E1 izoformu tarafından metabolize edilir. Sonuçta oluşan inorganik florür konsantrasyonu hastaların %7'sinde 50 µmol/litre aşar. Baryum hidroksid lime veya soda lime gibi alkaliler, sevofluranı nefrotoksitesi kanıtlanmış Compound A'ya (florometil-2,2-difloro-1-(triflorometil) vinil eter) indirgeyebilir.

2.1.4.Farkında Olma (Awareness) (24)

Farkında olma hastanın ameliyat sırasında uyanık olduğunu veya kötü rüyalar gördüğünü anımsamasıdır. O sırada hasta hareketsiz olduğu için bu durumu belirtememektedir. Uyanık olma ise hastanın uyanık olup bunu hareketleri ile belli etmesidir. Hasta bu durumu sonradan hatırlamayabilir.

Özellikle kas gevşeticilerin kullanımı ile çok derin anestezi gereksiniminin ortadan kalkması ve sezaryen girişimi gibi girişimlerde fetal ve neonatal depresyon endişesi ile anestezi yüzeysel tutulmaktadır. Bu durumda hastanın olayları fark etmesi söz konusu olabilir. Bu durum indüksiyon idame veya ameliyatın sonlarına doğru olabilmektedir. İndüksiyon sırasında yetersiz dozda iv indüksiyon ajanını takiben verilen kas gevşetici ile hareketsiz hale gelmesi, tekrarlayan ve uzayan entübasyon işlemleri sırasında sadece kas gevşeticinin tekrarlanması ile hasta olayların farkına varabilir. Anestezinin idamesi

sırasında total intravenöz anestezi (TIVA) kullanılıyorsa, ilacın plazma düzeyinin yetersiz olması, inhalasyon anesteziği kullanırken; devrede olabilecek bir kaçak, ventilatör kullanılıyorsa buradan olabilecek kaçak veya gazların iyi ayarlanamaması, sık sık oksijen by-passının kullanılması, azot protoksitin bitmesi gibi etkenler söz konusu olabilir. Sezeryan girişimlerinde de ya yetersiz dozda indüksiyon ajanı vermekle veya bebeğin çıktığı sırada görülmektedir. Girişim sonunda anesteziğin çok erken kesilmesi ile cilt dikişlerinin atıldığı sırada hasta olayların farkında olabilir.

Lokal anestezik (LA) kullanılarak yapılan santral bloklar somatosensorial iletimin yukarı çıkmasını engeller ve retikulo talamo kortikal uyanıklığı azaltır böylelikle anestezik ihtiyacını azaltır (70). Ek olarak anesteziğin supraspinal etkilerinin bilinç düzeyini baskıladığı ileri sürülmüştür (71). Klinik kullanımda epidural uygulanan hastada düşük doz anestezik kullanımıyla ilişkili uyanıklık olabilmektedir ancak genellikle hastaların anestezi derinliği ölçülerek bu komplikasyonun önüne geçilebilmektedir.

2.1.5. Anestezi Derinliği (24)

Vücudun ağırlı uyaranlara duyarsız hale getirilmesini amaçlayan genel anesteziğin yeterli derinlikte olması gerekir. John Snow, 1850'lerde kloroform veya eter anesteziği verilen hastalarda anestezi derinliğinin belirlenmesine yardımcı olacak bazı belirtiler tanımlamıştır. 1920'de Guedel bunları daha da geliştirerek genel anestezi sırasında 4 safha ve 3. safhada 4 basamak tanımlamıştır: (1) Analjezi ve amnezi safhası, (2) Delirium veya eksitasyon safhası, (3) Cerrahi anestezi safhası, (4) Medüller depresyon safhası.

2.1.5.1. Analjezi ve amnezi safhası

Anesteziğin uygulanmasından bilinç kaybına kadar sürer.

2.1.5.2. Deliryum veya eksitasyon safhası

Bilinç kaybından cerrahi anestezi safhasına kadar sürer. Özellikle nahoş uyarılarla değişik derecelerde eksitasyon ve istemsiz aktivite olabilir.

2.1.5.3. Cerrahi anestezi safhası

İkinci safhadan spontan solunumun durmasına kadar devam eder. Koruyucu refleksler deprese olur. Tüm kaslarda gevşeme meydana gelir. Bu safha derinliğine göre dört basamağa ayrılır. Bu ayırım solunum hareketleri, dolaşım parametreleri, göz küresi hareketleri, bazı refleksler ve pupil çapına göre yapılır.

2.1.5.4. Medüller depresyon safhası

Solunum depresyonundan dolaşım yetmezliğine kadar süren bir tür koma halidir. Bu safhalar, çok yavaş gelişen ve her değişikliğin sıra ile izlenebildiği eter anestezisi için tanımlanmış olup günümüzde pratik önemini büyük ölçüde yitirmiştir. Anestezinin fazla yüzeysel veya derin olması sakıncalıdır. Derin anestezi; vital fonksiyonları deprese ederek hatta bulber merkezlerin depresyonu ile koma ve ölüme neden olabilirken, yüzeysel anestezi; ağrılı ve zararlı uyarınları, bunlara verilen nöroendokrin ve refleks yanıtları yeteri kadar önleyemediği için zararlı olabilmektedir. Kirpik, kornea ve konjunktiva refleksleri, pupilin büyüklüğü ve ışığa reaksiyonu, göz yaşarması, kan basıncı ve nabız değişiklikleri, terleme, iskelet kas tonusu, akciğer kompliyansı gibi klinik belirtiler ile anestezi derinliğine karar verilmektedir.

2.1.6. Anestezi Derinliğinin Belirlenmesi

Anestezik maddelerin ilk kullanımından bu yana, anestezi derinliğinin belirlenmesine yönelik yöntem arayışı sürmektedir. Böyle bir yöntem hem anestezi uygulamasını kolaylaştıracak, hem de anestezi güvenliğini artıracaktır.

Anestezi derinliğinin belirlenmesinde günlük uygulamada yararlanılan klinik belirtilere ek olarak, anestezi derinliğinin izlenmesinde yararlanılabilecek bazı ileri yöntemler de vardır. Bunlar;

2.1.6.1.Serebral fonksiyon monitörü (23)

Anesteziklerin ayrı ayrı özelliklerinden çok, hastanın bilinç durumunu değerlendirmekte yararlı olabilir.

a) Uyarılmış potansiyel teknikleri (72):

Spesifik anatomik yapıların fonksiyonu ve beyindeki ilişkilerini araştırmaya yarayan yöntemlerdir. Oditor, somatosensorial ve vizüel olmak üzere üç tipi klinikte, omurga ve spinal kord tümör lokalizasyonun belirlenmesi ve rezeksiyonu, multiple skleroz lezyonları, anestezinin ve cerrahi girişimin etkileri ve yoğun bakım hastalarında beyin hasarının değerlendirilmesinde kullanılmaktadır. Bunlar içinde oditor uyarılmış yanıtlar (auditory evoked response, AER) anestezi derinliğinin saptanmasında en faydalı olan uyarılmış potansiyel tekniğidir.

2.1.6.2. Elektroensefalografi (EEG)

En objektif yöntem elektroensefalografidir. Burada yine eter/azot protoksit anestezisi için tanımlanmış, düz, ritmik, kompleks patern, hafif, orta, ağır ve tam süpresyon olmak üzere 7 safha ayırtedilir. Diğer anestezikler için de EEG modelleri belirlenmiştir. Ancak EEG üzerinde, anestezi sırasında, anesteziklerin etkisi yanında, iskemi, hipoksi, hiperkapni, hipoglisemi, hipotansiyon ve ani ısı düşmelerinin de etkisi olduğu dikkate alınmalıdır.

2.1.6.3. Bispektral elektroensefalografik monitorizasyon (24,25,73,74)

Bispektral indeks (BİS) elektroensefalografi (EEG) sinyalinin bileşenleri arasında akut faz çiftleşmesinin derecesini sayısallaştıran bir yorum yöntemidir. Nörolojik hastalıklar, serebral iskemi ve anestetik etkinliğin izlenmesi gibi çeşitli durumlarda EEG'yi basit ve güvenilir bir şekilde değerlendirmek amacıyla harcanan çabalar sonucunda bulunmuştur. Sedasyon ve hipnozun BİS ile sayısal olarak ölçülebilmesi klinik avantajlar sağlamaktadır. BİS monitorizasyonu ile daha iyi derlenme şartlarının oluştuğu ve maliyetin azaltılmasına katkıda bulunulduğu da bildirilmektedir.

EEG, subkortikal talamik çekirdekler tarafından kontrol edilen kortikal elektriksel aktiviteyi gösterir. Bu elektriksel aktivite, anestezi derinliği ile doğrudan değişim gösterir. 1990'larda Natick, Massachusetts'teki bir medikal cihaz şirketi olan Aspect Medical Systems, anestezi derinliğini ölçebilmek için kapsamlı bir araştırma yapmıştır. Aspect EEG monitörü anestezinin beyindeki özellikle hipnotik etkilerini değerlendirmiştir. Cihaz sürekli bir EEG parametresidir ve uyanık, ilaçsız değer olan 95 ile 100'den, EEG aktivitesi olmadığı anlamına gelen 0'a denk değişen BİS (Bispektral İndex) değerini göstermektedir. Aspect BİS EEG monitörünün geliştirilmesi, öncelikle çoklu EEG sinyalleri çok parametrelili istatistik testleri kullanarak klinik bilgilerle birleştirilmesi ve tek bir BİS değeri oluşturulması ile sağlanmıştır. BİS, pek çok merkezde değişik anestezik ve cerrahi koşullarda prospektif olarak denenmiştir. BİS'in anestezinin hipnotik kısmını ölçtüğü saptanırken analjezik kısmına duyarlı olduğu gözlenmiştir. Operasyon odasının gürültülü elektriksel ortamına rağmen kaliteli sinyal yakalayabilecek ucuz malzeme ve sensörlerin geliştirilmesinden sonra yapılan prospektif çalışmalar, BİS monitörizasyonunun anestezi uygulamasını iyileştirdiğinin göstermiştir.



Şekil 2.1: BIS Monitörü (99)

BİS'in EEG sinyal analizi Rampil ve Sigl tarafından araştırılmıştır. O güne dek çoğu EEG sinyal analizi, EEG sinyalinin belirli bir zaman dilimindeki frekansını inceleyen bir tür spektral analiz şeklinde olmuştur. Frekans analizi EEG sinyalini "Fourier" analizine göre bir dizi dalga işaretine indirgemıştır. Her dalga işaretinde amplitüd,

frekans ve faz açısı tanımlıdır. Amplitüd her bir tepe-taban geriliminin yarısıdır, frekans bir saniyedeki dalga sayısıdır, faz açısı ise dalga işaretinin başlangıcının birim zamana göre konumunu tanımlamaktadır. “Fourier” analizinin çıktısında EEG dalgasını oluşturan dalga işaretlerinin frekans, amplitüd ve fazları birleştirilerek histogramda tek bir dalga gösterilir. Dolayısıyla, patlama baskılanma gibi, birim zaman içinde ani olarak değişen dalgaların analizi sorunlu olur. Geleneksel spektral analiz, faz verisini dikkate almaz ve frekansların korele olmadığını, lineer olduğunu varsayar. Tam tersi, BİS analizi frekansların uyumlu olabileceğini varsayar ve faz verisini frekans bantlarındaki biyokoherens adı verilen eşleşme için kaynak olarak kullanır. EEG fazlarının birbiriyle ilişkileri hakkında henüz çok şey bilinmemektedir fakat genel kanı uyanık beyinde birbirinden bağımsız pek çok sinyal üretiminin olduğu ve bunların birbiriyle senkronizasyonunun az olduğu yönündedir. Beyin uykuya daldıkça aktif sinyal üreteçlerinin sayısı da azalacak ve oluşan EEG’deki sinyal kaynakları daha fazla eşleşme (biyokoherens) gösterecektir. Ek olarak BİS analizi bilindik spektral analiz ile olduğundan daha fazla gürültü baskılama sağlayan özellikler içerir. Dolayısıyla BİS analizi yakalanan EEG sinyalinden bilindik spektral analizin yakalayabildiği frekans ve amplitüd bilgisinin ötesinde çok daha fazla bilgi elde edilmesini sağlayabilmektedir. BİS değeri 0 izoelektrik EEG’yi, 100 ise uyanık bir beyni göstermektedir. Sedasyon ve hipnoz seviyesi, frontotemporal bölge üzerine yerleştirilen bir algılayıcı yardımı ile, BİS monitöründen 0-100 arasında sayısal bir değer olarak izlenebilmektedir. 100 değeri uyanıklık durumunu, 80 hafif sedasyonu, 60 orta hipnotik seviyeyi, 40 ise derin hipnotik seviyeyi yansıtmaktadır. 40 ile 60 arasındaki BİS değerleri genel anestezi için yeterli hipnotik etkiyi sağlamaktadır. Bilinç kaybı 70-80 civarındaki BİS değerlerinde oluşmaktadır. Tüm elektrofizyolojik ölçümlerde olduğu gibi, her hastada olabilecek farklılıklardan dolayı BİS değeri hastanın klinik durumuna göre değerlendirilmelidir.

Temel olarak hipnotik ajanların EEG üzerindeki etkilerini ölçer. BIS’in anestezi ilaçlarının hipnotik ve sedatif etkilerini gösterdiğini ayrıca bilinç düzeyi ile iyi korele olduğunu ortayakonulmuştur. Opioidlerin klinik bulgular üzerine (hemodinami, hareketlilik) volatil ve intravenöz hipnotiklerle sinerjistik etkileşimi EEG’ye yansıyan görüntüden daha belirgindir. Bu nedenle düşük veya orta düzeyde opioid analjezi içeren bir anestezi yanında BİS değerine göre titre edilen bir hipnotikle (volatil anestezi, intravenöz anestezi) kullanıldığında BİS daha isabetli sonuç vermektedir. Düşük

opioid dozları BİS'in hipnotik ajanların SSS üzerindeki farmakodinamik etkilerini isabetli şekilde yansıtmasını sağlamaktadır. BİS monitörizasyonunun klinik kullanımında anestezinin hipnotik ve analjezik uygulamaları ayrılmaktadır. Hipnotik ajanla birlikte düşük veya orta doz analjezik ajan (opioid) verilmekte, cerrahiye zaman içinde verilen klinik ve BİS yanıtları anesteziist tarafından değerlendirilmektedir. Erişkinlerde yapılan çalışmalarda BIS monitorizasyonun uyanıklık riskini azalttığı gösterilmiştir ancak çocuklarda durum tartışmalıdır. BIS kortikal fonksiyonu ölçmektedir. Kullanılan farklı ilaçların kortekste farklı etkileri olduğundan BIS değerlerinin yorumlanması çocuklarda uyanıklığı önleme açısından yeterli olmayabilir.

2.2. EPİDURAL ANESTEZİ

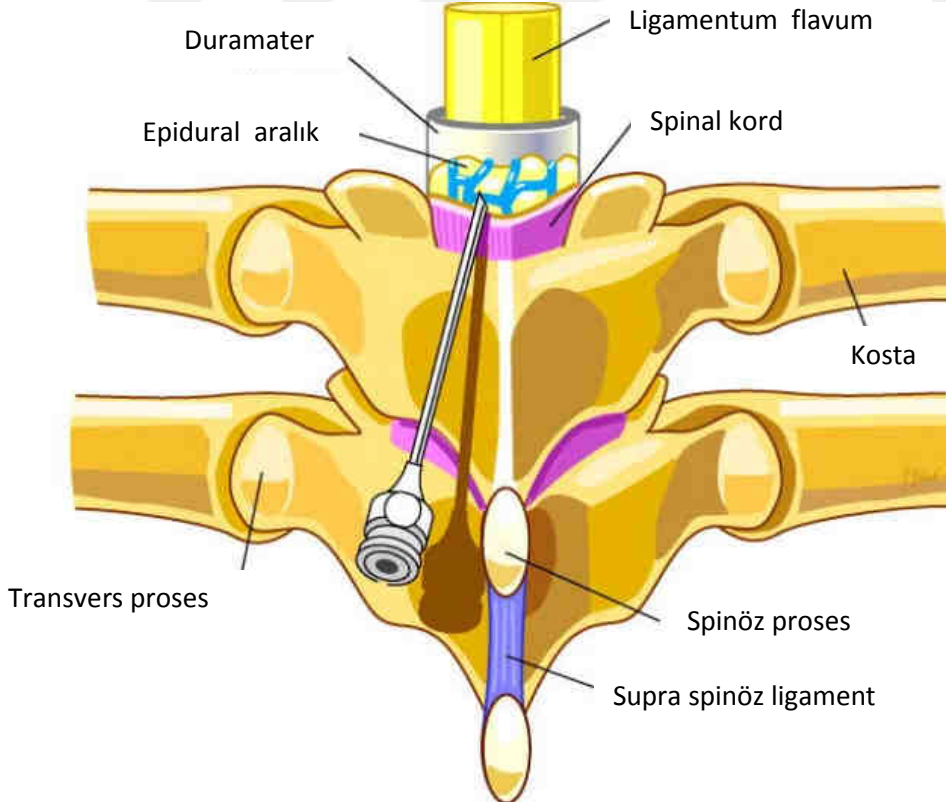
Epidural anestezi, spinal sinirlerin duradan çıkıp, intervertebral foremenlere girdiği sırada epidural aralıkta bloke edilmesiyle meydana gelen anestezi yöntemidir. Başlıca duyuşal ve semptomimetik lifler bloke olurken, motor sinirler de kısmen veya tamamen bloke olabilirler. Anestezik ajanın verilme yerine göre; servikal, torakal, lumbal veya kaudal epidural blok olarak isimlendirilir (24). Epidural anestezi 20. yüzyılın başında bulunmasına rağmen ancak 1940 ve 1950'lerde yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır. Touhy'nin 1945 yılında spinal anestezi için geliştirdiği kateter tekniğinin Curbelo tarafından 1949 yılında epidural blok sırasında kullanılması epidural blokta önemli bir aşamadır (26). Dawkins ve Bromage'nin 1952, 1967 ve 1971 yıllarında epidural blok mekanizmasını açıklamalarıyla bu yöntem daha da iyi kavranmıştır (27,28).

2.2.1. Anatomisi

Vertebral kolon; 7 servikal, 12 torakal, 5 lomber, 5 sakral ve 4 koksigeal olmak üzere toplam 33 vertebradan oluşur. Tipik bir vertebranın anterior bölümü cisim (korpus), posterior bölümü arkus'dan (lamina) oluşur. Pediküller ve vertebral arkusun birleşim yerinde transvers çıkıntılar bulunur. Birleşen laminaların dorsal çıkıntısı spinöz çıkıntıları oluşturur. 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 oluşur (29).

Spinal kanal, normalde erişkinde foramen magnumdan L₁ seviyesine kadar uzanır. Çocukta ise L₂ seviyesinde sonlanır. Bundan sonra aşağıya doğru uzanan sinir uçları “kauda ekina’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. Kauda ekina’ya ait sinir köklerinin dural boşlukta serbest olarak hareket edip, ilerleyen iğne ile delinmek yerine, uzağa itilmesinden dolayı hasarlanması pek mümkün değildir (23,24).

Epidural aralık bir tarafta duramater, diğer tarafta ligamentler ve vertebral kanalı çevreleyen periosteum arasında foramen magnumdan sakrokoksigeal membrana kadar uzanır. Duranın iki tabakası üstte foramen magnumda kafatasına yapışarak aralığın beyin ile ilişkisini keserken altta da ikinci sakral vertebra (S₂) seviyesinde sakrokoksigeal membrana yapışır. Bu durum epidural aralığın vertebral kanal içinde kapalı bir boşluk olmasını sağlar. Ventral olarak dura ile, dorsal olarak ligamentum flavum ile bağlanır. Ligamanlar vertebral kolonu bir arada tutar ve medulla spinalisi korurlar. Ponksiyon yapılırken bu ligamanların oluşturduğu farklı dirençler, epidural aralığın lokalizasyonu yönünden çok önemlidir (29,30).



Şekil 2.2: Epidural Aralığın Lokalizasyonu (100)

Sagittal planda orta hattan girildiğinde epidural aralığa ulaşmak için iğnenin geçtiği dokular sırasıyla; cilt, cilt altı, supraspinöz ligament, interspinöz ligament ve ligamentum flavumdur. Bu ligamentler lomber aralıkta daha kalındır. Epidural aralıktan sonra dura mater yer alır. Bu da geçildiğinde subaraknoid aralığa ulaşılmaktadır. Spinal kanalı saran zarlar, beyni saran zarların devamıdır. Bunlar dura mater, araknoid ve pia materdir. Spinal kord foramen magnum hizasında başlar. Konus medullaris halinde sonlanır (24).

Epidural aralık en geniş olarak arkada bulunur ve buradaki genişliği bölgelere göre değişir. Servikal bölgede 1.0-1.5mm, üst torasik bölgede 2.5-3mm, alt torasik bölgede 4.0-5.0mm ve en geniş olmak üzere lomber bölgede 5.0-6.0 mm genişliğindedir (32,35,36). Epidural aralığın toplam volümü, taze kadavrada 118 ml olarak bulunmuştur. Normal kişide cilt-epidural aralık uzaklığı 4-5 cm'dir. Ligamentum Flavum'un iki lamina arasındaki seyirindeki özellik nedeni ile, epidural aralığın genişliği interlaminal bölgenin üst kısmında alt kısımlara göre daha dardır (23,24,31).

Epidural aralık, yanalarda 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 LA veya hava, bu venlere ve oradan da kalbe veya beyine ulaşabilir. Ayrıca bu venler, büyük abdominal kitlelerin oluşturduğu bası, portal hipertansiyon ve gebeliğin geç döneminde meydana gelen vena kava 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 sırasında enjeksiyon yapılmamalı; vena kava obstrüksiyonu veya basısı söz konusu olan hastalarda ilacın dozu azaltılmalı ve ilaç çok daha dikkatli aspirasyondan sonra verilmelidir (23,24). Epidural yağ dokusu en çok arkada olmak üzere vertebral kanalın her tarafında bulunur ve kapillerlerden zengindir. Miktarı kişinin toplam yağ

miktarı ile orantılıdır. Çocuk ve gençlerde oldukça yumuşak olup, enjeksiyona direnç oluşturmaz iken, yaşın artması ile kompliyansı azalır (29). Ayrıca epidural aralıkta duramater ile posterior longitudinal ligament ve ligamentum flavum arasında, kuvvetli bantlar oluşturan bağ dokusu bulunur. Bu dorsomedian bantlar klinikte epidural, anestezide, unilateral blokların oluşması ya da kateterin ilerleyememesi gibi sorunlar oluşturabilir (32,67).

Epidural aralıkta, torasik bölgede en fazla, sakral bölgede en az olmak üzere negatif basınç mevcuttur. Epidural aralıkta olan negatif basıncın, intervertebral foramenler yolu ile negatif intraplevral basınçtan 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 $-(2-3)$ cmH₂O, lumbal bölgede $-(0,5-1)$ cmH₂O ve sakral bölgede yaklaşık 0 dir (24,31).

Spinal kordun kanlanması iki ayrı kaynaktan olur. Bunlar anterior spinal arter ve posterior spinal arterdir. A. spinalis anterior spinal kordun 2/3 ön kısmıyla merkezini kanlandırırken, A. spinalis posterior 1/3 arka kısım ile gri maddenin bir kısmını kanlandırır.

2.2.2. Periferik Sinir Anatomi ve Fizyolojisi (24)

Her bir periferik sinir aksonu kendi hücre membranına (aksolemma) sahiptir. Aksolemma içinde aksoplazmayı içerir. Miyelinsiz sinirler (otonom post gangliyonik lifler) bir schwann kılıfı ile sarılmıştır. Miyelinli sinirler (motor ve duyu lifleri) ise aynı zamanda birçok miyelin lifi ile de sarılmıştır ve lipoid bir membran schwann kılıfından aksonu ayırır. Miyelin ranvier düğümleri yolu ile sıçrayıcı iletimi oluşturarak, sinir iletiminin hızını büyük oranda artırır. Ranvier düğümleri miyelin kılıfındaki periyodik kesintilerdir. Tipik bir periferik sinir birçok akson gurubu içerir. Her bir akson endonöriumla, akson grupları ise ikinci bir konnektif doku tabakası perinöriumla,

sinirin bütünü ise epinöriyumla çevrilidir. Bu durumda bir LA molekülün etki yeri olan sinir aksonuna ulaşması için 4 veya 5 (miyelinli sinirde) konnektif doku tabakası veya lipid membran bariyerini geçmesi gerekir. Periferik sinirler lifin kalınlığı ve fizyolojik özelliklerine göre sınıflandırılırlar. Sinir lifleri A, B ve C olmak üzere üç gruba ayrılırlar. A grubu lifler miyelinli somatik, B grubu lifler miyelinli preganglionik, C grubu lifler ise myelinsiz sempatik postganglionik ve ağrıyı ileten liflerdir. Aşağıdaki tabloda sinir liflerinin tip, fonksiyon ve (LA)'lere olan duyarlılıkları gösterilmiştir (Tablo 2.1).

Tablo 2.1: Sinir Liflerinin Sınıflandırılması (1)

SİNİR LİFİ	MİYELİN	ÇAP	İLETİM HIZI	LOKALİZASYONU	FONKSİYONU
A (alfa)	(+)	6 - 22	30 - 120m/sn	Kas, eklemlerin motor aff & eff	Proprioception & motor
A (beta)	(+)	6 - 22	30 - 120m/sn	Kas, eklemlerin motor aff & eff	Proprioception & motor
A (gamma)	(+)	3 - 6	15 - 35m/sn	Kas lifleri efferenti	Adale tonüsü
A (delta)	(+)	1 - 4	5 - 25 m/sn	Afferent duyu siniri	Ağrı, Isı, Dokunma
B	(+)	3	3 - 15 m/sn	Pregang. sempatik	Otonom fonksiyon
C (sC)	(-)	1	0.1 - 2 m/sn	Postgang. sempatik	Otonom fonksiyon
C (dC)	(-)			Afferent duyu siniri	Ağrı, ısı, dokunma

Ekstremitelerde majör sinir bloklarında analjezi ilk olarak proksimalden başlar, sonra distale yayılır. Sinir bloğunun klinik kinetiği klasik nörofizyolojik bulgulardan farklıdır. İlk olarak küçük duyu lifleri (C, A) ve otonom lifler (B) bloke olur, geniş motor ve proprioseptif aksonlar (A- α , β) daha sonra bloke olur. Nedeni, liflerin lokalizasyonu ve doku bariyerleridir. İzole edilmiş sinirlerde diffüzyon bariyerleri kaldırıldığında A lifleri LA, C liflerinden daha fazla duyarlı olur. Klinikte duyu kaybı bir sıra izler. Bu sıra; ağrı, ısı, dokunma, proprioception, kas tonüsünün kaybı ile karakterizedir.

2.2.3. Sinir İletiminin Fizyolojisi (36)

Periferik sinir iletisinde, sırasıyla polarizasyon, depolarizasyon ve repolarizasyon olayları meydana gelmektedir.

2.2.3.1. Polarizasyon

Sodyum iyonlarına karşı geçirgenliğin olmaması nedeniyle hücre zarının içi ile dışı arasında (-60) - (-90) mV'luk bir potansiyel farklılık vardır. Na⁺ konsantrasyonunun dışta daha fazla olmasına bağlı olarak zarın dış tarafı pozitif iç tarafı ise negatif yüklüdür. Hücre içinde K⁺ iyonları daha fazladır. Bu potansiyel farklılık Na⁺ -K⁺ pompası tarafından Na⁺'un hücre dışına atılmasıyla sağlanır. Membran K⁺ iyonlarına karşı serbestçe geçirgen olmasına karşın hücre içi / hücre dışı K⁺ oranı (150/5 veya 30/1) hücre içindeki Na⁺'un hücre dışındaki K⁺'la aktif değişimi nedeniyle sürdürülür.

2.2.3.2. Depolarizasyon

Sinirin uyarılmasıyla birlikte istirahat hali potansiyeli -90 mV'dan -50 mV'a değişir ve Na⁺ a karşı geçirgenlik hızla artar, Na⁺ iyonlarının hücre içine hızla girişi sonunda membran potansiyeli +30-+40 mV'a çıkar. Bu durumda aksiyon potansiyeli oluşur. Sodyum kanalları açılır.

2.2.3.3. Repolarizasyon

Depolarizasyon 0,1-0,2 ms sürer, bundan 0,4 ms sonra ise sodyuma karşı geçirgenlik hızla azalır ve K⁺'a geçirgenlik artar. Bu geçirgenlik istirahat potansiyeline tekrar erişinceye kadar devam eder. Sonunda aktif Na⁺ pompası tarafından zarın içi ile dışı arasındaki Na⁺ ve K⁺ iyon farkı tekrar istirahat potansiyeli durumuna getirilir.

Lokal depolarizasyon sırasında ortaya çıkan elektrik enerjisi (miyelinli sinirlerde sadece ranvier düğümlerinde oluşur ve sıçrayıcı bir iletim sağlar) komşu bölgelere geçer ve sürecin tümü her defasında tekrarlanır. Böylece cevap iletimin şiddetinde hiç azalma oluşturmadan tüm sinir boyunca aynı şiddette iletilir (36).

2.2.4. Endikasyonları (75)

Cerrahi: Toraks cerrahisi, sezaryen, intraabdominal cerrahi, herni cerrahisi, mesane cerrahisi, vajinal histerektomi, genital cerrahi, alt ekstremitte cerrahisi, anorektal cerrahi, vajinal doğum'da uygulanabilir.

Diagnostik: Vazospastik hastalıkların organik kökenli hastalıklardan ayırt edilmesi amacıyla uygulanır.

Terapötik: Alt ekstremitelerin vazospastik hastalıklarının tedavisinde, kanser, akut pankreatit veya mezenter arter trombozunun neden olduğu ağrının tedavisi.

2.2.5.Kontrendikasyonları (23)

Kesin Kontrendikasyonları:

Enjeksiyon bölgesinde infeksiyon, hastanın reddetmesi, koagulopati veya diğer kanama diatezleri, ciddi hipovolemi, kafa içi basıncında artış, ciddi aort darlığı, ciddi mitral darlık.

Rölatif Kontrendikasyonları

Ciddi spinal deformite, kooperasyon kurulamayan hasta, önceden mevcut nörolojik defisit, stenotik kalp kapak hastalığı.

2.2.6. Epidural Anestezi Düzeyini Etkileyen Faktörler (24,33,34)

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

2.2.6.1. Enjeksiyonun yeri

Genel ilke olarak, anestezisi sağlanmak istenen alanın orta kısmına uyan segment hizasına enjeksiyon, epidural anestezi için en uygundur.

2.2.6.2. Solüsyonun volümü

Verilen volüm 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 segment başına 2 ml, lumbal ve sakral

segmentler için segment başına 2,5 ml olarak hesaplanır. 10-15 ml'lik bir volümün, enjeksiyon yerinin iki tarafında dörder segmenti etkilediği kabul edilir.

2.2.6.3. İlacın yoğunluğu ve toplam miktarı

Verilen ilaç ne kadar yoğun ise, o kadar geniş bir alanı etkiler. İlacın konsantrasyonu ile oluşan motor blok derecesi doğru orantılıdır.

2.2.6.4. 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. Ayrıca baş ağrısı, hatta serebral kanamaya da neden olabilir.

2.2.6.5. Hastanın pozisyonu

Düz pozisyonda aşağı ve yukarı yayılım eşittir. Ancak masaya eğim verildiğinde, yerçekimi nedeni ile altta kalan kısma yayılım biraz daha fazla olur. Bu şekilde Trendelenburg pozisyonu ile birkaç segment daha yüksek anestezi sağlanabilir.

2.2.6.6. Klinik etkenler

Epidural alanda yayılım yaşla artar. Bu hem intervertebral foramenlerin kapanmasından, hem de epidural damarların sklerozundan kaynaklanır. LA daha fazla 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 azaltmak veya artırmak gerekir. Epidural aralığın saptanmasına yönelik tanımlanan yöntemlerde ana

mekanizma, epidural aralıkta negatif basınç ve ligamentum flavumun geçilmesine dayanmaktadır.

2.2.7.Epidural Anestezi Uygulama Tekniği (24)

2.2.7.1.Hastanın pozisyonu

Yan pozisyon (lateral dekubitus), en fazla tercih edilen pozisyonudur. Omurga spinöz çıkıntıları masaya paralel konumda olmalı ve intervertebral aralıkların açılabilmesi için sırt fleksiyona getirilmelidir. Kadın ve erkeklerde kalça yapısındaki farklılıklar nedeniyle kolumna vertebralisin pozisyonu değişebilir. Bu durum girişim sırasında iğnenin yönlendirilmesi ve blok düzeyini etkileyebilir.

Oturur pozisyon intertorakanterik kırığı olan, bu nedenle yan yatmakta zorlanan hastalarda tercih edilmelidir.

Anatomik olarak epidural aralığın en geniş olduğu bölge L₂ seviyesidir. Ancak epidural blokta T₁₂-L₅ arasındaki aralıklar tercih edilmelidir. Çünkü lomber vertebraların spinöz çıkıntıları daha geniş bir açı oluşturur.

2.2.7.2. Girişim

Bölge aseptik olarak temizlenir ve örtülür. Seçilen intervertebral aralıkta enjeksiyon noktasında cilt, cilt altı ve interspinöz ligament içine kadar olan alanda 3-5 ml lokal anestetikle lokal anestezi sağlanır. Epidural iğnenin (16-18 G) kolayca geçebileceği bir yol açmak amacıyla tercihen ucu kapalı, yol gösterici kalın bir iğne (18 G) ile girilerek bir yol oluşturulur (Şekil 2.3). Bu uygulama, cilt plağı veya cilt bakterilerinin spinal iğne tarafından subaraknoid aralığa taşınmasını önler. Epidural iğne interspinöz ligamente kadar 3-4 cm) ilerletilir. İğnenin ilerletilmesi ve kademelerin geçilmesi sırasında istem dışı ani bir ilerlemeyi önlemek amacı ile yüzük parmağı ve küçük parmak hastanın sırtına temas ettirilerek iğnenin kontrol edilmesi sağlanır. İğnenin epidural aralığa girdiği iki temel yöntemden biri kullanılarak saptanır. Bu yöntemler:

1-Negatif basınç yöntemleri

Epidural aralıktaki negatif basıncın saptanmasına dayanan yöntemlerdir.

a) 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.

b) 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.

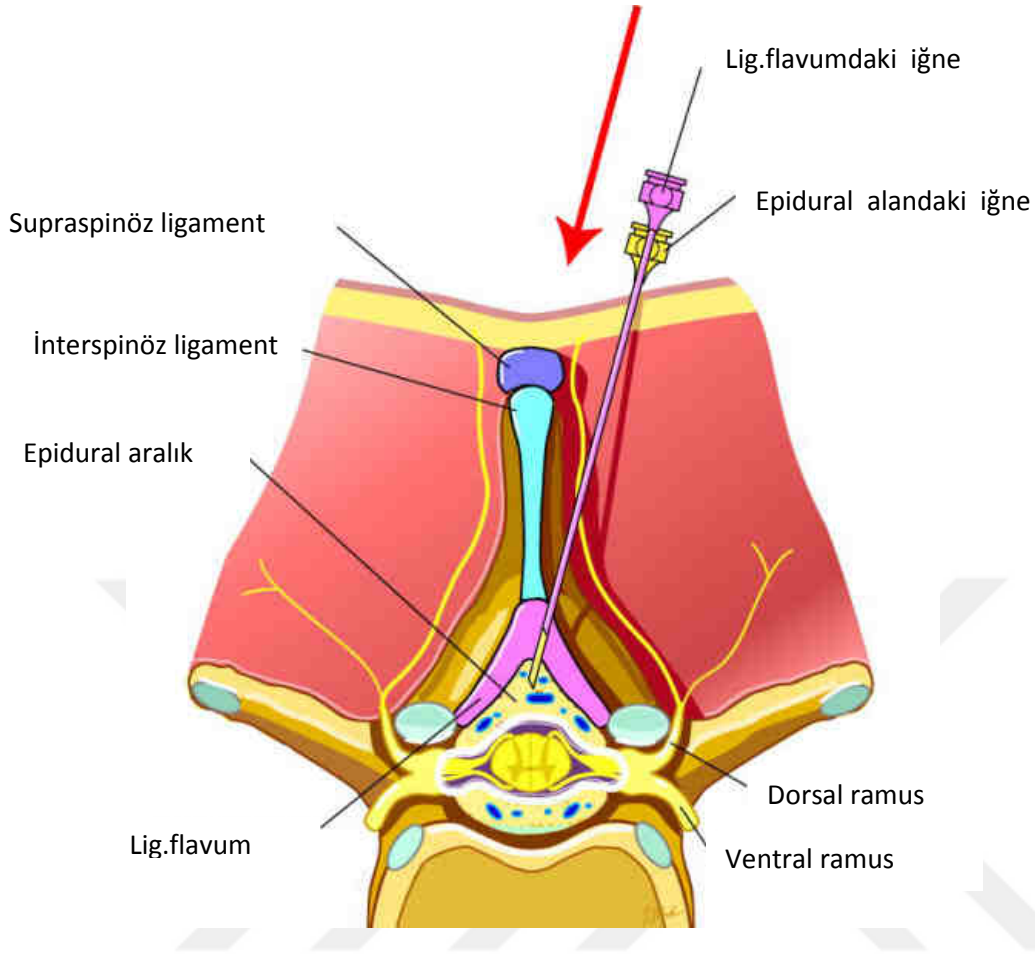
c) Manometrik (Dogliotti) yöntemi: İğnenin ucuna U şeklinde bir su manometresi takılır. Epidural aralığa girilince sıvı bir kolda yükselir.

2-Direnç kaybı yöntemleri

İnterspinöz ligament ve ligamentum flavum içinden geçerken duyulan kuvvetli direncin, ligamentum flavum geçildikten sonra aniden kaybolması esasına dayanan yöntemlerdir.

a) Enjektör yöntemi: İğnenin veya serum fizyolojik ile doldurulmuş bir enjektörün pistonuna devamlı ve sabit basınç uygulanarak ilerletilmesi temeline dayanır. Epidural aralığa girildiğinde, pistonu duyulan direnç aniden kaybolacak ve piston kolaylıkla ilerleyecektir.

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



Şekil 2.3: Epidural Anestezi (100)

Epidural aralığa girildikten sonra test dozu olarak 2 ml lokal anestetik epidural aralığa verilir. Normalde, epidural aralığa uygulanan 2 ml'lik test dozu ile hiç bir bölgede analjezi oluşmaz. Ancak girişimin yapıldığı aralıktaki sinire yayılan çok küçük bir alanda hipoestezi veya anestezi görülebilir. Kan basıncı, nabız ve duyuşal fonksiyon etkilenmez. Eğer bu dozla yaygın bir anestezi, kan basıncı ve nabızda değişiklik, duyuşal ve motor fonksiyonda etkilenme saptanır ise duranın delindiği, lokal anestetik solüsyonun subaraknoid aralığa geçerek spinal blok oluşturduğu anlaşılır. Test dozu uygulamasını takiben duranın intakt olduğu anlaşıldıktan sonra, aspirasyon testi tekrarlanır ve 10 - 20 ml lokal anestetik solüsyon içeren enjektör iğneye tesbit edilerek istenilen doz enjekte edilir. Maksimum volüm 20 ml olmalı, enjeksiyon 1 ml/sn hızda yapılmalıdır. İğnenin çıkarılmasından sonra hasta sırtüstü veya lokal anestetik solüsyonun yayılabileceği uygun bir pozisyona getirilir.

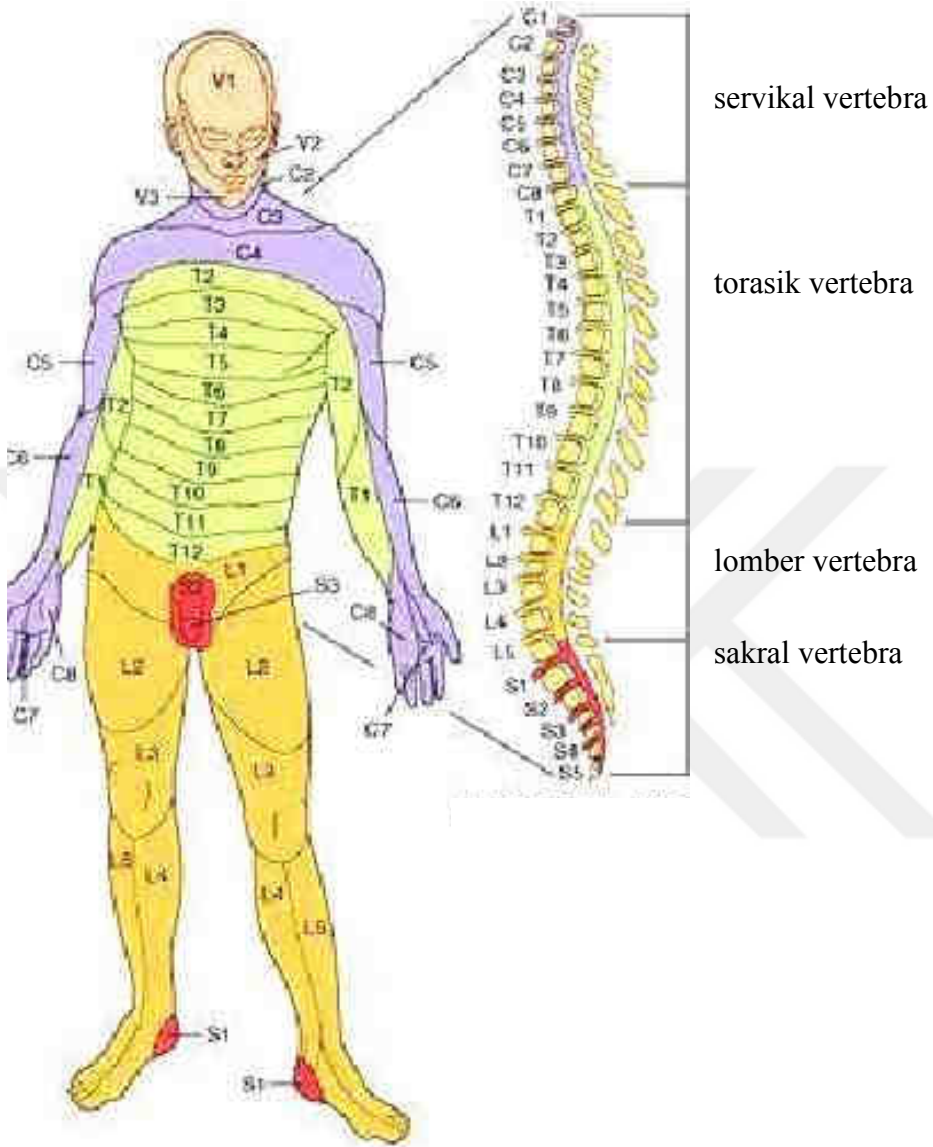
2.2.8. Epidural Aralığa Verilen LA'nın Dağılımı, Etki Yeri ve Mekanizması (24)

Epidural aralığa verilen LA solüsyonu, volüme bağlı olarak yukarı veya aşağı doğru yayılır. Lokal anesteziğin bir kısmı, vasküler absorpsiyonla sistemik dolaşıma katılır ve sistemik etkilere yol açabilir. Kandak LA miktarı, enjeksiyonu izleyen 20-30 dakika içinde en üst düzeye ulaşır. Bu dönemde hastanın sistemik etkiler açısından yakından izlenmesi gerekir. Verilen LA miktarı nedeniyle, sistemik yan etki olasılığı spinal anesteziden çok daha yüksektir. En önemli etki yerinin, spinal sinirlerin koruyucu dural kılıflarını yitirdikleri intervertebral sinir bölgesinde olduğu kabul edilmektedir. Burada LA solüsyonun sinir içine difüzyonu daha kolay olmaktadır. Ayrıca epidural alana verilen LA solüsyon, dural diffüzyonla BOS içerisine girmektedir. BOS içerisine giren LA primer, etkisini sinir kılıflarında göstermekle beraber, az da olsa spinal korda diffüze olmaktadır. Fakat bu difüze olan miktarın, klinik etki gösterecek kadar anlamlı olmadığı kabul edilir. İntervertebral foramenlerin açık olduğu gençlerde, LA solüsyon paravertebral foramenden çıkıp, spinal sinirleri paravertebral alanda etkilemektedir.

2.2.9. Epidural Anestezi'nin Fizyolojik Etkileri (25)

Epidural anestezi bölgesel anestezi sağlamakla birlikte etkileri tüm sistemleri etkilemektedir. Spinal ve epidural anestezi'nin insan fizyolojisinde meydana getirdiği değişikliklerin en önemli nedeni sempatik paralizidir. Epidural aralığa verilen LA dozu göz önüne alındığında, vasküler absorpsiyona bağlı sistemik etkilerinin de görülebileceği unutulmamalıdır. Sempatik çekirdekler medulla spinalis üzerinde T₁'de başlar, L₂ L₃'de sonlanır. Parasempatik çekirdekler ise kranial (en önemli sinir lifleri 10. kafa çifti olan N.Vagus) ve sakral segmentlerde (S₂-S₄) bulunurlar. Vertebral kolonu terk eden spinal sinirler, deride belirli bir yayılım göstererek dermatomları oluştururlar.

Dermatomlar: Epidural ve spinal anestezi gibi bölgesel yöntemlerin çoğunda, anestezi düzeyinin belirlenmesi, komplikasyonların değerlendirilebilmesi için dermatomların bilinmesi önemlidir (Şekil 2.4).



Şekil 2.4: Dermatomlar (97)

2.2.9.1. Kardiyovasküler etkiler

Epidural anestezinin yüksekliğine bağlı olarak bloke edilen sempatik liflerin sayısı ile orantılı şekilde hipotansiyon gelişebilir. L₂ seviyesinin altında oluşan blok ile sempatik lifler etkilenmezken, T₁- T₃ arasında tam sempatik denervasyon oluşur. Sempatik denervasyon bölgesinde arter ve arterioller dilate olmakta, total periferik direnç ve kan basıncı düşmektedir (29).

Venöz dilatasyon ve kanın periferde göllenmesi ise venöz dönüşü azaltır. Böylece, kardiyak debi ve kan basıncı belirgin olarak düşer. Eğer olaya hipovolemi de eşlik ederse bu düşüş artar. İşlemden önce volümün normal veya biraz fazla olması güvenliği artıracaktır. Pulmoner arter basıncı da düşer. Arteriyal basıncın düşmesi ve kanın operasyon sahasından diğer dokulara redistribüsyonu sonucunda, intraoperatif kan kaybı ve postoperatif tromboembolik komplikasyonlar azalır (35).

Kalbin sempatik innervasyonu T₁-T₅ düzeyinden, orta servikal, stellar ve ilk dört torasik gangliondan sağlanmaktadır. Bromage'nin yaptığı sınıflamaya göre, epidural anestezinin çeşitli kardiyovasküler etkileri mevcuttur. Bunlar rezistans ve kapasitans damarlar üzerine vazomotor blok etkiler, T₅ üzeri segmentlere yayılan sinir bloğu ile kardiyokselatör liflerin etkilenmesi, vazokonstrüktörlerin sistemik etkileri, epidural bloğun visseral etkileri, LA'lerin emilimi ve kardiyovasküler etkileri, hastanın kendi hemostatik mekanizmalarıdır. Epidural bloğun T₄ dermatomundan daha yukarı çıkması ile kardiyak efferent sempatik liflerin (kardio-akseleratör) bloke olması sonucunda bradikardi oluşur. Venöz dönüşün azalması ile sağ kalp basıncı düşer. Bu da refleks bradikardiye neden olur (Bain-bridge refleksi). Hidrostatik karotik sinüs refleksi ve diğer baroreseptör mekanizmalar düşük kan basıncına taşikardi ile cevap verirlerse de bradikardi daha sıklıkla görülür. Çünkü Bain-bridge refleksi baskındır (67). Ortalama aort basıncı düşmesine bağlı olarak koroner perfüzyon da azalır. Afterload azalması, myokardın oksijen gereksinimini azaltacağından normal kişilerde perfüzyon yeterlidir ancak, iskemik kalp hastalarında bu durum önemlidir (35,67).

Anestetize olmayan vücut birimlerinde, periferik rezistansın düşmesine bağlı olarak kompensatuar vazokontrüksiyon olur. Anestezinin yüksekliği ile doğru orantılı olarak O₂ tüketimi azalır. Bu etki hipotansif durumlarda bazal metabolizma hızının azalmasına ve kasılmayan adelenin O₂ ihtiyacının azalmasına bağlanmaktadır. Anestetize bölgelerde kan akım hızının azalması sonucunda, O₂ ekstraksiyonu artar. Buna bağlı olarak arterio-venöz O₂ farkı (Sa-v O₂) artar. Epidural blok sonrasında ekstremitelerde kan akımı artarken, kas kan akımı azalır (36).

2.2.9.2. Solunum sistemine etkisi

Epidural anestezinin üst seviyesi T₇-T₁₀ arasında ise solunumda önemli bir değişiklik olmaz. Anestezi seviyesi torasik dermatomları da kapsayacak şekilde yükseldikçe interkostal adalelerin paralizi başlar (67). Sırtüstü yatan istirahat halindeki kişide, T₄'e kadar olan bloklarda, innervasyonu n.frenikus ile olan diyafragmanın kompanzasyonu ile solunum fonksiyonları genellikle etkilenmez. Hatta bütün interkostal kaslar paralize olsa dahi, diyafragmanın kompanzasyonunun solunumun sürdürülmesine yeteceği bildirilmiştir (35). Akciğerlerin sempatik innervasyonunun T₂-T₄ spinal köklerden olduğu bilinmektedir. Sempatik stimülasyon bronşial dilatasyona ve pulmoner arter vazokonstriksiyonuna yol açmaktadır. Yüksek bloklarda bu liflerin kısmen ya da tamamen bloke olmaları ile vagal aktivitede artma ve bronşial spazm görülebilir. Solunum durması, daha çok hipotansiyon ve kardiyak output düşmesinin neden olduğu iskemiye bağlıdır (36). Karın kaslarının ve interkostal kasların paralizisinden sonra kişi öksüremez. Aspirasyon riski göz önünde bulundurulmalıdır (32,67).

2.2.9.3. Gastrointestinal sisteme etkisi

Epidural blok sonrasında oluşan sempatik blok sonucu, parasempatik aktivite artışı ile peristaltik hareketler artar. Bu şekilde postoperatif dönemde ileus gelişmesi engellenmiş olur. Ancak peristaltizm artışı ve intraabdominal basınç artışı, intestinal obstrüksiyon halinde istenmeyen etkilerdir (26).

2.2.9.4. Üriner sisteme etkisi

S₂-S₄ düzeyinde blok sonucu geçici atoni gelişir. Bu atoni kısa süreli olup, blok sonrası distansiyon kısa sürmektedir. Lokal anestezinin etkisinin geçmesi ile mesane fonksiyonları normale döner. Çok az vakada idrar sondası takmak gerekebilir (42).

2.2.9.5. Nöroendokrin sisteme etkisi

Epidural anestezi, spinal korddan geçen ve travmaya karşı gelişen metabolik yanıtın kısmen sorumlu olan adrenokortikal ve sempatik deşarjı kısmen veya tamamen önleyebilir. Nöroendokrin stres yanıtın baskılanması için, nöroaksiyal blok insizyondan önce başlamalı ve postoperatif döneme uzanmalıdır (23).

2.2.9.6. Termoregülasyon sistemine etkisi

Sempatik blokaja bağlı periferik vazodilatasyon, dolaşıma geçen LA'lerin ısı regülasyon merkezini etkilemesi, spinal kordda afferent termoreseptör liflerin inhibisyonuna bağlı periferik algılama bozukluğu, soğuk LA'lerin kullanılması ile spinal korda termosensitif yapıların etkilenmesi gibi nedenlerle peridural blok sonrasında hastalarda hipotermi ve titreme ortaya çıkabilir. Nedenleri arasında en çok soğuk LA'lerin kullanımı ön plana çıkmaktadır (36,37).

2.2.10. Epidural Anestezinin Komplikasyonları

2.2.10.1. Yanlışıklıkla dura delinmesi ve total spinal blok

İşlem sırasında gerekli koşullara uyulmaması ile ortaya çıkan bir komplikasyondur. Mutlaka test doz olarak lokal anestezi ajanının spinal anestezi oluşturulacak dozu verildikten sonra 5 dk. beklenmeli ve spinal blok gelişmediği takdirde LA solüsyonun geri kalan miktarı verilmelidir. Kateter yerleştiren hastalarda başlangıçta epidural aralıktaki duranın delinebileceği akıldan çıkarılmamalıdır. Total spinal blok oluştuğunda kardiyak ve respiratuar arrest gelişme olasılığı çok yüksektir. Bu durumda uygun resüsitasyon uygulanmalıdır (39).

2.2.10.2. Epidural venlere girilmesi

Ven içine LA verilmediği takdirde ve kanama bozukluğu yoksa komplikasyon olarak kabul edilmeyebilir. İntravasküler olarak lokal anestezi verilmesi halinde ise sistemik toksik reaksiyonlar gelişir (40).

2.2.10.3. Epidural hematoma

Kanama bozukluğu olanlarda ve antikoagülan tedavi görenlerde olası bir komplikasyondur. Hematomların çoğunun epidural kateter çekildikten hemen sonra oluştuğuna dikkat edilmelidir. Kalıcı nörolojik sekellerin önlenmesi için hızlı tanı ve girişim zorunludur. Spinal kordda bası yapması halinde paralizisi gelişebilir. Semptomlar uyuşukluk ve motor güçsüzlük, sfinkter disfonksiyonuna kadar ilerleyen keskin bel ve

bacak ağrısıdır. Magnetik rezonans görüntüleme ve bilgisayarlı tomografi ile tanı konularak hemen cerrahi dekompresyon sağlanmalıdır (76).

2.2.10.4. Epidural apse

Genellikle endojen bir enfeksiyona bağlı olarak ortaya çıkar. En çok stafilokok aureus ile olur. Şiddetli sırt ağrısı, lokal hassasiyet, lökositoz, miyelogramda bası bulguları, yüksek ateş vardır. Ponksiyon ile pürülan mayii gelir. Derhal müdahale gerektirir (40).

2.2.10.5. Anterior spinal arter sendromu (Adamkiewicz sendromu)

Yüksek doz adrenalini solüsyonların kullanılması ve ani iskemiye bağlı olarak anterior spinal arterin vazokonstriksiyonu ile spinal kord iskemisi ve paralizisi gelişebilir (40).

2.2.10.6. Epidural aralıkta kataterin kopması

Kateterin ilerletilemediği durumlarda, iğne epidural boşlukta iken kateterin geri çekilmesi durumunda kopabilir. Laminektomi ile kopan parçanın çıkarılması gerekebilir (44).

2.2.10.7. Lokal anestezi ajanlarının toksik etkileri (lokal anestezi başlığı altında anlatılacaktır).

2.2.10.8. Dura ponksiyonuna bağlı baş ağrısı

Epidural iğnenin durayı delmesine ve dışarı beyin omurilik sıvısı sızmasına bağlı olarak gelişir. Ponksiyondan 1-2 gün sonra da görülebilmektedir. Ağrı frontal ve oksipital bölgededir. Oturma, öksürme, ıkınma ile artar, yatınca azalır ya da geçer. Yatak istirahati, intravenöz sıvı tedavisi ve analjezik uygulanır. Çok şiddetli ise aseptik teknikte aynı aralıktan girilerek yaklaşık 15ml venöz kan ile epidural kan yaması “blood patch” yapılmalıdır (23).

2.2.10.9. Sırt ve bel ağrısı

Genellikle kalın iğne kullanıldığında ve tekrarlayan iğne batmaları sonucunda gelişebilir (23).

2.2.10.10. İdrar retansiyonu

Özellikle sakral segmentlerin tutulması durumunda görülmektedir. S₂-S₄ köklerinin lokal anesteziyle blokajı mesane tonusunu azaltır ve miksiyon refleksini inhibe eder. Postoperatif idrar kateteri mevcut değilse, hasta miksiyon açısından yakından izlenmelidir (23).

2.2.10.11. Nörolojik sekeller

Epidural blok sırasında nadirdir. Epidural kateterle ağrı kontrolü sağlanacaksa, postoperatif bloğun periyodik olarak azalmasına izin verilmeli ve nörolojik fonksiyonun bozulmamış olduğu doğrulanmalıdır. Kateterli bir hasta için ameliyat sonrası dönemde sürdürülmek üzere ameliyat sırasında antikoagülasyon gerekirse, merkezi sinir sistemini kanamayla zedelenme tehlikesine atmadan, cerrahi ekiple konsültasyon, antikoagülasyonun kısa süre içinde geri çevrilmesi ve kateterin çıkarılması gerekmektedir (23).

2.2.11. Epidural Anestezide Başarısızlık Nedenleri

Epidural anestezinin başarısız olmasının nedenleri arasında şunlar sayılabilir; ilk dozun ve volümün yetersiz olması, cerrahi insizyon öncesi yeterli süre beklenmemesi, epidural alanın orta hattında septa bulunması, kateterin 4 cm'den fazla ilerletilmesi, L₅, S₁, S₂ sinirlerinin kalın olması nedeniyle tam olarak bloke edilememesine bağlı bilek ve ayak cerrahisinde başarısızlık, dura delinmesi, kateterin epidural vene girmesi, yalancı direnç kaybı olmasıdır. Yalancı direnç kaybının nedenleri, bazı genç erişkinlerde spinal ligamanların yumuşak olması ve epidural alana girilmiş hissi vermesi, interspinöz ligamanlar arasında kistik dejenerasyonların bulunmasıdır (42,43).

2.3. KOMBİNE EPİDURAL/GENEL ANESTEZİ

Kombine epidural/genel anestezi bazı cerrahi girişimlerde kontrollü ventilasyon hasta için güvenilir veya cerrahi girişim için gerekli olduğunda gerçekleştirilen bir yöntemdir. Bu yöntemde epidural analjezi genellikle indüksiyondan önce uygulanır. Epidural analjezi, dilüe lokal anestetik veya epidural opioidle epidural aralık doldurularak ve sinir kılıflarına geçiş sağlanarak duysal blok sağlanmasıdır. Epidural analjezi sağlamak için aralıklı bolus enjeksiyon, devamlı infüzyon ve hasta kontrollü epidural analjezi olmak üzere üç farklı yöntem kullanılır (23).

2.3.1. Kombine Epidural/Genel Anestezinin Etkileri

Cerrahi girişim orta ve ciddi derecede postoperatif ağrı ile sonuçlanacağı için, epidural anestezi ağrının kontrolünü sağlamak ve immobilizasyona bağlı pulmoner ve tromboembolik komplikasyonları engelleyebilmek amacıyla idealdir. Ameliyat sırasında epidural kateter kullanımıyla daha az miktarda anestetik ajana ihtiyaç duyulur, bu daha az hemodinamik dalgalanmalara neden olur, daha hızlı uyanma sağlar ve kan kaybını azaltır. Aynı zamanda hastanın havayolu korunur, ventilasyonu kontrol edilir (23). Cerrahi girişim ve ağrı, stres yanıt olarak tanımlanan bir seri otonom, nöroendokrin ve metabolik yanıtı neden olmaktadır. Cerrahi travmanın şiddeti ve süresi, hastanın yaşı, anestezi uygulama yöntemi ve cerrahi teknik gibi pek çok değişken bu yanıtla ilişkilidir. Cerrahiye stres yanıt genel anestezi ile başlar ve postoperatif 3-4. günde sonlanır. Afferent nöral stimulus ve otonomik sinir sisteminin ve diğer reflekslerin ağrı ile aktivasyonu, endokrin metabolik yanıtların oluşum mekanizmasında major etken olabileceğinden; cerrahi stres yanıtı hafifletmede ağrı kontrolü önemlidir. Epidural anestezi stres yanıtı sorumlu olan afferent iletimi bloke ederek, adrenokortikal ve sempatik deşarjı travmanın kaynağına göre tamamen veya kısmen önleyebilir. Bu etki alt batın girişimlerinde daha belirgindir. Rejyonel anestezi teknikleri ve tercihen LA' lerin devamlı uygulanmaları cerrahi stres yanıtta tama yakın azalma sağlayabilmektedir (77).

Kombine epidural/genel anestezide yerleştirilen bir epidural kateterle, akut post operatif ağrı efektif ve güvenli şekilde kontrol edilebilmektedir. Sistemik opioidlerden daha iyi analjezi sağlamaktadır. Sistemik opioidlerle desteklenen genel anestezide göre kombine epidural genel anestezinin bir parçası olarak epidural kateter kullanımı daha az

postoperatif ağrıya neden olur ve hasta iyileşmesini hızlandırır. Tüm bunlar mortalite ve morbidite hızlarını, hastaneden taburculuğu ve postoperatif analjezi kalitesini etkiler (78).

Bugüne kadar birkaç çalışmada intraoperatif opioid veya LA kullanılan nöroaksiyal bloğun postoperatif analjezik gereksinimin üzerine etkileri araştırılmıştır. Bu çalışmalardan birinde prostatektomi olacak hastaların bir kısmına sadece genel anestezi, bir kısmına da sadece epidural anestezi veya kombine epidural/genel anestezi uygulanmıştır. Operasyon boyunca kombine epidural/genel anesteziye göre epidural anestezide oldukça fazla miktarda LA gerektiği belirlenmiştir. Ancak postoperatif ilk gün hasta kontrollü analjezi ihtiyacı her üç grupta da aynı bulunmuştur. İkinci günde ise hastaların sadece epidural anestezi uygulananlarında diğer gruplara göre daha az ilaç gereksinimi olduğu bildirilmiştir (79).

İmmüsupresyon; postoperatif enfeksiyon gelişmesine, hasta mortalitesinin artmasına ve hasta bakım maliyetini artmasına yol açmaktadır. Ayrıca immün fonksiyonların baskılanması, tümörün büyümesi ve metastaz yapmasını da kolaylaştırır. Postoperatif immün depresyonu azaltan rejyonel anestezi ve analjezi (özellikle nöroaksiyel teknikler) hasta da immün depresyonla ilişkili postoperatif komplikasyonların gelişmesini önlemektedir. Genel anestezi ile kombine epidural/genel anestezi teknikleri karşılaştırılmış ve epidural analjezi alanda postoperatif enfeksiyon komplikasyonlarının az görüldüğü saptanmıştır. Torasik, abdominal ve vasküler prosedürler geçiren yüksek riskli hastalardan intra ve postoperatif epidural analjezi alanların pnömoni ve sepsis gibi komplikasyon insidansları düşüktür (25).

İntraoperatif kan transfüzyonu, perioperatif immüsupresyon ve tümör rekürrensi ile ilişkilidir. Rejyonel anestezi intraoperatif kan transfüzyonu ihtiyacı olan ortopedik ve ürolojik prosedürlerde, intra ve postoperatif kan kayıplarını azaltarak, perioperatif kan transfüzyonunu dolaylı olarak da tümör rekürrenslerini önlemektedir. Sonuç olarak epidural analjezi ve anestezi postoperatif immün fonksiyonları korumaktadır (80).

Genel anesteziye göre rejyonel anestezi derin ven trombozu insidansını açıkça düşürür. Randomize kontrollü yapılan metaanalizlerde, travmatik femur boyun kırığı olan hastalarda derin ven trombozu insidansının, rejyonel anestezi alanlarda anlamlı az olduğu bulunmuştur. Açık prostetektomili hastalarda da, rejyonel anestezinin DVT

insidansını azalttığı tespit edilmiştir. LA'lerle yapılan devamlı epidural analjezi, postoperatif dönemde DVT insidansında azalma sağlar (81,82).

Rejyonel anestezi, vasküler cerrahi sonrası greft trombozunu insidansını azaltır. Genel anesteziyle karşılaştırınca kombine epidural/genel anestezi ve epidural anestezi graft oklüzyonunu veya başarısızlığını ve koagülasyon eğilimini azaltır. Geriye dönük veriler, epidural anesteziyle desteklenen genel anestezielerde serbest flep yaşama şansının yüksek, mikrovasküler komplikasyon insidansının düşük olduğunu göstermiştir. Postoperatif koagülabiliteyi azaltan rejyonel anestezi ve analjezi platelet hiperaktivitesinin neden olduğu miyokart infarktüsünü de azaltır. Özetle postoperatif hiperkoagülabilitenin etyolojisi şu an için kesin değildir. Potansiyel mediatörler arası etkileşimin oldukça komplekstir. Postoperatif hiperkoagülabilitenin gelişmesinde birçok etkenin söz konusu olduğu düşünülmektedir. LA'lerle yapılan rejyonel anestezi ve analjezi birçok mekanizmayla postoperatif hiperkoagülabiliteyi azaltabilir ve trombolitik komplikasyonları azaltarak hastaların taburculuğunu hızlandırabilir (83).

Bir çalışmada yüksek riskli hastaların major ameliyatlarında, hastalar kombine epidural-genel anestezi ve genel anestezi alacak şekilde rastgele seçilmiş ve postoperatif ağrı kontrolü için sistemik ve epidural narkotikler kullanılmıştır. Kombine epidural/genel anestezi alanlarda konjestif kalp yetmezliğinin postoperatif perioduna bağlı şikayetler daha az olmuştur. Birçok çalışmada da rejyonel anesteziye göre epidural anesteziye miyokardial iskemi ve enfarktüs insidansı düşük bulmuştur (25).

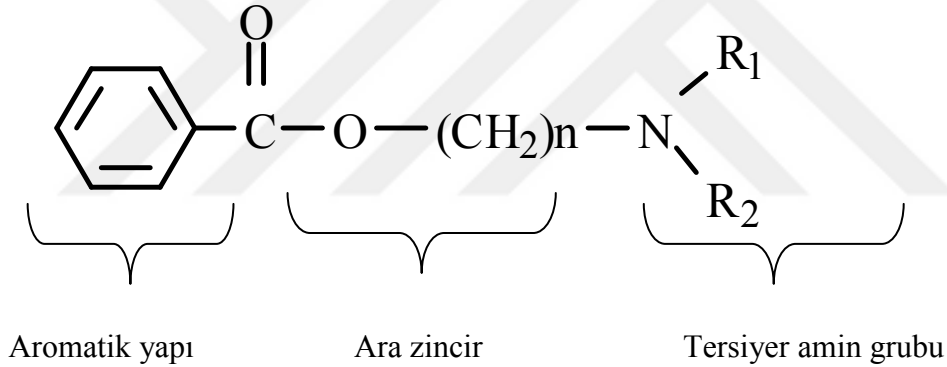
Rejyonel anestezi ve analjezi klinik ve kardiovasküler yararları açısından önerilmektedir, torakal epidural analjezinin kardiak cerrahidaki yeriyle ilgili çalışmalarda intraoperatif hemodinamik stabilitenin yanında erken ekstübasyon zamanı ve uyanmayı hızlandırması açısından yararları ortaya konmuştur. Ayrıca sempatik blokajla disritmojenik eşik yükseltilmiştir (23). Kombine epidural/genel anestezinin dezavantajları ise hipotansiyon, bradikardi, yüzeysel anesteziye bağlı cerrahi sırasında uyanıklık oluşabilmesidir (23).

2.4. LOKAL ANESTEZİKLER (LA)

Bölgesel anestezi, vücudun belirli bölgesinde, sinir iletiminin geçici olarak durdurulması demektir. LA'ler ise uygun yoğunlukta verildiklerinde, uygulama yerinden başlayarak, sinir iletimini geçici olarak bloke eden maddelerdir (14). LA'ler, anestezi ve analjezinin yoğunluğunu arttırmak, etki süresini uzatmak veya başlangıç hızını arttırmak için kombine edilebilir ve diğer adjuvan ajanlarla birlikte kullanılabilirler. Kimyasal yapı, bu ilaçların metabolizmasını ve vücuttan eliminasyonunu belirler (44).

2.4.1. Kimyasal Yapı (32)

LA'ler, bir karboksilik veya heterosiklik aromatik halka ile bir tersiyer amin grubunu birleştiren 2-3 karbonlu ara zincirden oluşmakta ve alkoller ile aminler olmak üzere iki ana gruba ayrılmaktadır (Şekil 2.5).



Şekil 2.5: LA'in Kimyasal Yapısı (84)

Ansature aromatik lipofilik grup: Moleküle lipofilik karakter verir.

Ara zincir: Ester -CO- veya amid -CNH- bağı içerir. LA'ler bu kimyasal yapılarına göre ester veya amid tipi bileşikler olarak sınıflandırılır. Amid veya ester bağlanması anestetik potansiyeli verir ve bağı kalkmasından sonra aktivitede bir azalma oluşur.

Tersiyer veya sekonder aminden oluşan hidrofilik grup: Amin grubu hidrofilik özellik gösteren zayıf bir bazdır (proton alıcısıdır), fizyolojik pH'da kısmen yüklenerek (proton alarak) yüklü grubu (iyonize şekli) oluşturur.

LA'ler içinde bir tek prilokain sekonder amin içerir diğerleri tersiyer amin içerirler. Lokal anestetikler lipofilik aromatik grup ve hidrofilik amin gurubundan dolayı değişik derecelerde su veya lipid eriyebilirliğine sahiptir. Molekülün noniyonize şeklini aromatik zincir ve tersiyer aminde yüklenmeyen yüksüz baz grubu oluşturur. Non iyonize şekil lipofilik özellik gösterir ve doku bariyerlerini geçebilir.

2.4.2. LA'lerin Sınıflandırılması (24,45)

2.4.2.1. Ara zincire göre sınıflandırma

- a) Ester grubu (Benzoik asit esterleri): Kokain, prokain, klorprokain, tetrakain, benzokain ester grubu LA'lerdir. Ester grubu LA'ler; paraamino benzoik asidin (PABA) ester deriveleridir ve plazma kolinesterazı ile metabolize edilirler. Metabolik ürünü allerjen olarak bilinen PABA'dır. Bu yüzden allerjik reaksiyonlar bu grupla sık görülür.
- b) Amid grubu: Lidokain, mepivakain, prilokain, bupivakain, etidokain, dibukain, ropivakain, lidokain amid grubu LA'lerdir. Amid grubu LA'ler karaciğer tarafından metabolize edilir. Allerjik reaksiyon potansiyeli oldukça azdır. Anestezik aktivite için aromatik halka esastır.

Tablo 2.2: Ester ve Amid Grubu LA'lerin Arasındaki Farklar (85)

	ESTER GRUBU	AMİD GRUBU
METABOLİZMA	Plazma kolinesterazı tarafından Hızlıdır.	Karaciğerde Yavaştır.
SİSTEMİK TOKSİK ETKİ	Daha azdır.	Daha fazladır.
ALLERJİK REAKSİYON	Daha fazladır.	Nadirdir.
STABİLİTE	Stabil değildirler ışık, ısı vb. etkilenirler	Çok stabil ajanlardır.
ETKİ BAŞLANGICI	Yavaştır.	Hızlıdır (orta - çok hızlı)
PKa	pH'dan (7,4) yüksektir	pH'dan (7,4) düşüktür.

2.4.2.2. Etki sürelerine göre sınıflandırma

- a) Kısa etkili ve düşük potensli (Örn: Prokain)
- b) Orta etkili ve orta potensli (Örn: Lidokain, Mepivakain, Prilokain, Klorprokain)
- c) Uzun etkili ve yüksek potensli (Örn: Tetrakain, bupivakain, etidokain, ropivakain, levobupivakain)

2.4.2.3. Etki yerlerine göre sınıflandırma

- a) Yalnız Na^+ kanallarının dış yüzündeki reseptörleri etkileyen ajanlar. Bunlar yüklü (iyonize) biyotoksinler, tetrodotoksin ve saksitoksin'dir.
- b) Esas olarak Na^+ kanallarının iç yüzündeki reseptörleri etkileyen ajanlar. Lidokainin kuarterner deriveleri bu şekilde bir etki gösterir.
- c) Sinir membranında nonspesifik etki göstererek, lipid moleküllerinin hareketliliğini artırıp, membran ekspansiyonuna neden olan ajanlar. Bunlar nötral yapıdaki benzokain, n-butanol gibi ajanlardır.
- d) Hem Na^+ kanallarının iç yüzündeki reseptörleri etkileyen hem de membran ekspansiyonuna neden olan ajanlar. Klinikte kullanılan ajanların çoğunluğu bu şekilde etki gösterir, çünkü bunlarda hem yüksüz (noniyonize) tersiyer baz hem de yüklü (iyonize) şekil bulunur. Katyonik şekil (yüklü şekil), iç yüzdeki reseptörler üzerinde etki gösterirken, yüksüz şekil (noniyonize şekil) ise membran lipidleri ile etkileşerek membran ekspansiyonuna neden olur.

2.4.3. LA'in Fizikokimyasal Özellikleri (86)

LA potansiyel, etki başlangıcı ve etki süresi primer olarak ilacın fizyokimyasal özellikleri ve vazodilatör aktivitesi tarafından belirlenir. Lipid eriyebilirliği (lipid/su partiyon kat katsayısı ile yansıtılır), anestetik potansiyelin primer belirleyicisidir. LA'in anestetik potansiyelleri ve etki süreleri molekül içinde değişiklikler yapılarak değiştirilebilir. Proteine bağlanma ilacın etki süresini uzatır.

2.4.3.1. Lipofilik - hidrofilik denge

Lokal anesteziğin lipofilik karakteri hem tersiyer amin hem de aromatik gruptaki alkil (baz) grubunun büyüklüğünün değiştirilmesinden etkilenir (hidrofilik karakterin tersine). Baz (alkil) grubunun artırılmasıyla ajanın lipofilik özelliği artar. Bu durumda çok daha potent ve uzun etkili olurlar. Örneğin tersiyer amin grubuna bir butil grubu (alkil) eklenmesiyle (bupivakain) veya aromatik zincire bir butil grubu eklenmesiyle (tetrakain) ajanın etkisi ve etki süresi artar.

Lokal anestetikler solüsyon içinde Non iyonize şekil (B) ve İyonize şekil (BH⁺) arasında kimyasal bir denge halinde bulunurlar. Moleküldeki bu iki şeklin oranı molekülün pKa'sına ve çevrenin pH'sına bağlı olup Henderson-Hasselberg denklemiyle hesaplanır ($pKa = pH - \log B / BH^+$).

Her bir ilaç için spesifik bir hidrojen iyonu (pH) konsantrasyonunda, yüksüz bazın konsantrasyonu yüklü katyonun konsantrasyonuna eşittir. Bu hidrojen iyonu konsantrasyonu pKa diye isimlendirilir. Molekülün pKa'sı arttıkça katyonik (iyonize) şekli artar. pKa lokal anesteziğin etki başlangıcını belirler.

LA'lerin noniyonize şekilleriyle dokulara diffüze olup, sinir kılıfını ve membranı geçtikleri daha sonra iyonize şekilleri ile membrana bağlanarak iletimi bloke ettikleri kabul edilir. Bu nedenle LA'in etkisinin büyüklüğü için her iki şekilde beraber olması gerekir. Lokal anesteziğin enjekte edildiği yerdeki pH değişikliği noniyonize veya iyonize formdaki ajanın miktarını değiştirerek ilacın aktivitesini artırır.

LA potansiyel, lipofilik özellik ve etki süresi ile proteine bağlanma arasında direkt bir ilişki vardır. Genel olarak potent, uzun etkili ve yüksek lipofilik ajanlar (tetrakain, etidokain, bupivakain gibi) hidrofilik türevlerine göre (prokain, lidokain, mepivakain gibi) çok daha yüksek oranda proteine bağlanırlar.

2.4.3.2. Minimum anestetik konsantrasyon (CM)

Bir sinir lifine verildiğinde standart bir süre için impuls iletiminde blok oluşturmak için gerekli olan minimum LA konsantrasyonudur. Bu konsantrasyonun altında iletim tümüyle bloke olmaz. CM'yi etkileyen faktörler şunlardır:

a) Lifin çapı: Geniş çaplı lifler daha yüksek konsantrasyonda LA'le bloke edilebilir.

b) pH: Yüksek pH'da (bazik), düşük pH'ya (asit) göre CM daha azdır. Başka bir deyişle bazik ortamda LA etki artar ve daha düşük konsantrasyonlarda etki gösterir.

c) Kalsiyum konsantrasyonu: Lokal anestetik potansiyel, fosfolipidlere Ca^{++} bağlanmasının inhibe edilmesi ile direkt olarak ilgilidir. Lokal anestetik etki Ca^{++} konsantrasyonuna uygun olarak azalır.

Tablo 2.3: Lokal Anestetiklerin Etki Potansiyelleri, Etki başlangıçları, pKA Değerleri, Proteine Bağlanma Oranları ve Liposolübiliteleleri (85)

İLAC	Potansiyel	Başlangıç	pKa	Proteine bağlanma %	lipid / su partiyon kat katsayısı
PROKAİN	1	Hızlı	8,9	5,8	0,02
TETRAKAİN	16	Yavaş	8,7	75,6	4,1
LİDOKAİN	1	Hızlı	7,9	64,3	2,9
MEPIVAKAİN	1	Orta	7,6	77,5	0,8
PRİLOKAİN	1	Hızlı	7,9	55	0,9
ETİDOKAİN	4	Hızlı	7,7	94	141
BUPIVAKAİN	4	Yavaş	8,1	95,6	27,5
ROPIVAKAİN	4	Orta	8,1	94	2,9

2.4.4. Lokal Anestetiklerin Hücre Membranındaki Etkileri (54)

LA'lerin etkisi altında sinir lifinde eksitasyon eşiği yükselir, impulsun iletim hızı azalır, nihayet uygun konsantrasyondaki ilaçla, iletim tam olarak bloke edilir. Lokal anestetikler, sinir membranını stabilize ederek uyarılmasına engel olurlar. İstirahat potansiyeli devam ederken uyarılara karşı cevap inhibe edilmiştir. LA'lerin, zardaki fosfolipidlerle birleşerek sodyum, potasyum ve kalsiyum iyonlarının zardan geçişlerini engelledikleri, protein reseptörleri ile birleşerek uyarıların protein reseptörlerinin

gözenek çapında yaptıkları genişlemeyi önledikleri veya sodyum reseptörleri ile birleşerek ya da membranın hidrokarbon bölgesine giderek, sodyum kanallarını tıkamaları sonucu membranı stabilize ettikleri ileri sürülmektedir. Her tip sinir lifi LA'lerden etkilenir. Ancak bu etki, ince liflerde kalınlardan, miyelinsiz liflerde miyelinlilerden daha çabuk ve daha düşük yoğunluklarda görülür.

LA'lerin membrandaki etkilerini açıklayan değişik teoriler bulunmaktadır. Bunlar;

2.4.4.1. Spesifik reseptör teorisi (23)

Sinirde membran potansiyelindeki değişiklikler protein yapısındaki özel kanallar içinden Na ve K iyonlarının geçişine bağlıdır. LA'ler muhtemelen Na⁺ kanallarında bulunan spesifik reseptörlere bağlanarak Na⁺ geçişini inhibe ederler. Na⁺ kanallarının içinde bir kapı mekanizması vardır ve Na⁺ iyonlarının geçişini kontrol eder. İstirahat halinde kapı kapanır ve Na⁺ iyonlarının geçişine izin vermez. Aksiyon potansiyeli geliştiği zaman (depolarizasyon) kapı açılır ve Na⁺ iyonlarının içeri girmesine izin verir. İşte bu kapı kontrol mekanizması, Na⁺ kanallarında bulunan spesifik LA reseptörlerine LA'lerin bağlanması ile inaktive edilir. Na⁺ kanallarında reseptörler iki yerde bulunur; kanalın içinde (internal veya aksoplazmik) ve dışında (eksternal). Eksternal reseptörler iki biyotoksin tarafından bloke edilir (tetrodotoksin ve saksitoksin). Her ikisi de pozitif yüklüdür. İnternal reseptörler (aksoplazmik reseptörler) klinikte kullanılan LA'lerin iyonize şekli tarafından bloke edilir. LA molekülündeki noniyonize form lipofilik özelliğinden dolayı doku bariyerleri ve sinir kılıfından kolaylıkla penetre olur ve membranı geçer, iyonize şekil doku bariyerini geçemez. Membranı geçen noniyonize şekil aksoplazmanın pH'sı tarafından iyonize şekle çevrilir. Bu iyonize şekil de Na⁺ kanalının iç yüzündeki spesifik reseptörlerle reaksiyona girer, bunlara bağlanır ve iletimi bloke eder.

2.4.4.2. Yüzey yüklenmesi teorisi (36)

Bu teoriye göre lipofilik kısımlar lipit matrikse gömülmekte, (+) yüklü uçlar ise membranın dış yüzeyinde yer almaktadır. Bu durumda membranın dış yüzündeki (+) yük sayısının artması membranın dış yüzündeki negatif yükleri nötralize eder ve membran istirahat potansiyeli artar. Membran potansiyelindeki bu artma depolarizasyon

eşliğini artırmakta ve ileti bloke olmaktadır. Ancak bu teori benzokain gibi nötral ilaçların aktivitesini açıklamakta yetersiz kalır, çünkü bu ilaçların yüklü şekli yoktur.

2.4.4.3. Membran ekspansiyonu teorisi (36)

Bu teoriye göre, LA molekülü noniyonize ucu ile membrana penetre olarak lipid moleküllerinin hareketlerini artırır ve membranda ekspansiyona neden olur. Membranın genişlemesi ile Na⁺ kanalları sıkışır ve Na⁺ iyonları membranı geçemez. Bu durumda aksiyon potansiyeli oluşmaz ve blok oluşur. Bu teori ile benzokain gibi nötral yapıdaki LA'lerin etkisi açıklanabilir, fakat iyonize moleküllerin LA aktivitesi açıklanamaz.

2.4.5. Lokal Anesteziklerin Farmakokinetiği (36,67)

2.4.5.1. Absorbsiyon

LA'lerin uygulandıkları yerden emilerek sistemik dolaşıma geçişlerini, doz, enjeksiyonun yeri (bloğun tip), ilacın pH'ı, yağda erirliği ve vazokonstrüktör madde eklenmesi ile fizikokimyasal ve farmakolojik özellikleri belirler. Yağda erirliği yüksek olan LA'ler potenttir. LA emildikten sonra, ilk karşılaştığı organ akciğerdir. Burada ilacın büyük kısmı geçici olarak tutulur ve diğer organların birdenbire büyük miktarda ilaçla karşılaşması engellenir.

2.4.5.2. Distribüsyon

Ester grubu LA'ler, plazma kolin esterazları ile çok hızlı yıkıldıklarından plazma yarı ömürleri çok kısadır. Amid grubundakiler ise, vücutta yaygın olarak dağılırlar.

2.4.5.3. Metabolizma ve atılım

Ester grubu LA'ler, plazma kolin esterazı ile hidrolize olarak, suda eriyen alkol ve karboksilik asitlere dönüşürler. Bu ürünler, aktif olmayıp, bazen antijenik özelliklerinden dolayı, hipersensitivite reaksiyonlarına yol açabilirler.

Amid grubu LA'ler, karaciğerde mikrozomal enzimler tarafından hidrolize edilirler. Amid grubunun metabolizması sonucu ortaya çıkan anilin deriveleri

methemoglobinemiye yol açabilirler. Karaciğer hastalıklarında amid grubu ile yüksek plazma düzeylerine bağlı olarak toksisite artışı görülebilir.

Methemoglobinemi, yüksek dozlarda (10 mg/kg'dan daha yüksek, total 900 mg'ın üstünde) prilokain uygulaması, bunun bir metaboliti olan o-toluidine'nin birikimine neden olur. Bu metabolit, okside edici bir ajandır ve methemoglobin redüktaz enzimini inhibe ederek hemoglobini (Hb⁺²) methemoglobine (Hb⁺³) dönüştürür. Fazla miktarda methemoglobin varlığında (3-5 g/100 ml kanda) hastada siyanoz görülür. Methemoglobineminin bu seviyesi sağlıklı hastalarda önemli değildir. Ancak kardiyak veya pulmoner hastalığı olan hastalarda, oksijen taşınmasında hafif bir bozukluğun olması halinde ve infantlarda hemen tedavi edilmelidir. Çünkü infantların eritrositlerinde methemoglobin redüktaz enzimi eksiktir. Tedavide redükte edici ajanlar, metilen mavisi (1-1,5 mg/kg) ve askorbik asit 2 mg/kg dozunda iv olarak kullanılarak, methemoglobinin hemoglobine hızlı dönüşümü sağlanır.

2.4.6. LA'lere Bağlı Sistemik Reaksiyonlar (24, 26, 45)

Sistemik etkiler daha çok kardiyovasküler sistemde ve merkezi sinir sisteminde görülür. Reaksiyonlar ya ilaca karşı allerji ya da ilacın kandaki seviyesinin yükselmesi sonucu ortaya çıkar. LA'lere karşı gelişen reaksiyonların ancak %1'i aşırı duyarlılığa bağlı olup ilacın dozu önemli değildir. Daha çok ester grubuna karşı gelişir. Allerjik reaksiyonlar, ilacın verilmesinden birkaç dakika sonra ortaya çıkar ve yaygın anjionörotik ödem, ürtiker, hipotansiyon, eklem ağrıları, nefes darlığı, bulantı ve kusma ile kendini gösterebilir.

LA'lere karşı gelişen reaksiyonların %99'u ise yüksek kan düzeyine bağlı olan toksik reaksiyonlardır. Bu reaksiyonlar, ilacın yanlışlıkla damar içine verilmesi, damardan zengin bölgelerde uygulanan sinir blokları sonrası inflamasyonlu bölgelere uygulandığında emilimin hızlı olması sonucu, tirotoksikoz, karaciğer yetersizliği hipoproteinemi ve şiddetli anemi gibi detoksifikasyon mekanizmasının bozulduğu durumlarda ortaya çıkar. LA'ler lipofilik özelliklerden dolayı kan-beyin engelini kolaylıkla aştıklarından, dolaşımdaki miktarlarının yükselmesine karşı beyin çok duyarlıdır. İlk olarak dilde ve ağız etrafında uyuşma, baş dönmesi, uyuklama, kulak çınlaması, nistagmus, bulantı ve kusma görülür. Daha sonra huzursuzluk, sinirlilik,

titreme ve kas seğirmeleri ortaya çıkar. En sonunda da apne kardiyovasküller kollaps ve koma gelişir.

Kokain, adrenerjik sinir ucundan adrenalin ve noradrenalinin geri alınımını inhibe eder, bu nedenle eksojen veya endojen katekolamin salınımına karşı cevabı potansiyalize eder. Vazokonstriksiyon ve ventriküler aritmilere neden olur. Kokain alan hastalarda (örn. hava yolunun topikal anestezisi amacıyla) genel anestezi altında ölüm veya ventriküler fibrilasyon oluşabilir. Aritmisi olan hastalar, halothan verilmesi planlanan hastalar (miyokardı katekolaminlere karşı duyarlı kılar ve aritmiye neden olur) dolaşımın katekolaminlerin desteğinde sürdürüldüğü hastalarda kokain ile topikal blok yapılmamalıdır.

2.4.7. Taşiflaksi (87)

Sürekli LA uygulamalarında LA'in etkisinde azalma gelişmesi durumudur. Mekanizması sinirin yakın çevresinde lokal pH değişikliğine bağlıdır. LA solüsyonlar sıklıkla hidroklorür tuzları olarak kullanılırlar, bunlar orta derecede asidiktir (pH 4-6). Dokuya enjekte edildiklerinde fizyolojik pH'ya tamponlanarak membrandan diffüze olmak için yeterli miktarda bazın oluşumu sağlanır. Tekrarlanan enjeksiyonlar, lokal tampon kapasitesini sınırlar ve yüklü form birikir, aksonal diffüzyon için yeterli yüksüz baz konsantrasyonu oluşamaz. Bu durum klinikte anestetik etkiye karşı tolerans oluşmasına neden olur. Taşiflaksi olasılığı direkt olarak LA'in pKa'sı ile ilgilidir. pKa fizyolojik pH'ya ne kadar yakınsa, taşiflaksi o kadar sık oluşur (örn mepivakainin pKa'sı 7.4' e çok yakındır, birikim ve taşiflaksi riski yüksektir). Taşiflaksi durumunda ilacın konsantrasyonu artırılmalı veya başka bir LA'e geçilmelidir.

Bu tez çalışmasında amid tipi LA'den bupivakain ve levobupivakain kullanıldığı için aşağıda ayrıntılı anlatılmıştır.

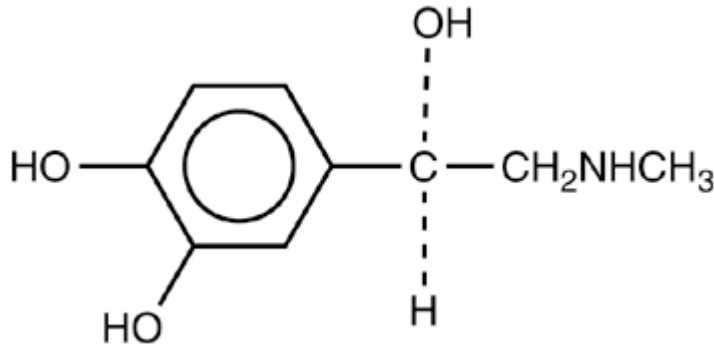
2.4.8. Bupivakain

İlk kez 1963 yılında kullanılmıştır. Bugün için epidural anestezide en sık kullanılan ilaç bupivakaindir (36, 45, 56). 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 yanısıra, etki süresi mepivakain ve lidokainden iki-üç kat daha uzundur. Etki süresi tetrakaine eşittir, ancak düşük dozlarda motor blok daha az o luşturur. Etki başlama süresi lidokain ve mepivakine göre daha yavaştır. Yağda eriyebilirliği ve proteine bağlanma oranı (%70-90) yüksektir. Proteine bağlanma oranının yüksek olması nedeniyle fetal kanda konsantrasyonu yükselmez (68,69). Bupivakain yüksek oranda stabildir. Hatta ard arda yapılan otoklav sterilizasyonunda bile stabilitesini koruyabilir (46).

2.4.8.1. Kimyasal yapısı

Kimyasal adı 1-n-bütül-DL-piperidin-2-karboksilik asit-2, 6 dimetilanilid hidrokloriddir (Şekil 2.6). Bupivakain pH'sı 5.5-6 ve pKa'sı 8.1 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 (47). Bupivakain oda sıcaklığında bakterisit etkilidir (48). Plazma proteinlerine %96 oranında bağlanır. pKa değeri 8'in üzerindeki tüm ilaçlar gibi, albuminden çok α -1 asitglikoproteine bağlanır, dolayısı ile bu proteinin eksikliği halinde, plazma total bupivakain dozu değişmediği halde serbest bupivakain miktarı arttığı için, etki gücü ve toksisite riski artar (49).



Şekil 2.6: Bupivakainin Kimyasal Formülü (98)

2.4.8.2. İletim bloğunun özellikleri

pKa değerinin yüksek olması ve proteinlere yüksek oranda bağlanması nedeniyle bupivakainin iletim bloğunun başlama süresi uzundur. Etki başlangıç süresi genellikle 5-7 dk arasındadır ve maksimum etki 15 - 25 dk' da oluşur. Etki süresi blok tipine göre

değişir. Epidural bloklarda ortalama etki süresi 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 LA'tir (58). Sinir bloğu yavaş oluşur ancak, çok iyi duyuşsal anestezi sağlaması nedeniyle, bu gruptaki diğer ilaçlardan daha fazla tercih edilmektedir. Etki başlama süresi kaudal ve epidural enjeksiyondan sonra 20 dk'dır. Plazmada en üst seviyeye 30-45 dk'da ulaşır (36,64-66). Küçük sinir blokajı ve infiltrasyon anestezisi için %0.25'lik, büyük sinir ve kaudal blokajda %0.5'lik, epidural blokta ise %0.5 veya %0.75'lik konsantrasyonları kullanılabilir (56,67,68).

2.4.8.3. Metabolizması

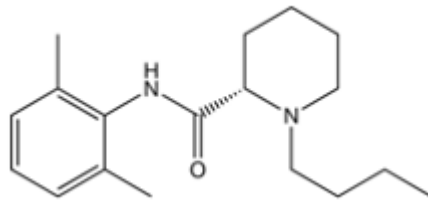
Bupivakain karaciğerde metabolize olur. Biyotransformasyonu karaciğer oksidazları tarafından piperidil halkasının dealkillenmesi ile başlar. Bupivakainin infüzyon hızı, biyotransformasyon ve eliminasyon hızını aştığı durumlarda kümülatif etki oluşur (50).

2.4.8.4. Toksisitesi

Bupivakainin kan konsantrasyonu, ajanın ekstrasvasküler 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, LA solüsyonun konsantrasyonu ve volümüne bağlı olmaksızın total dozu ile ilgilidir (51). Maksimum doz 1-2 mg/kg'dır. Toksik dozu 2,5-3 mg/kg'dır (50). Bupivakainin toksisitesi, esas olarak santral sinir sistemi ve kardiyovasküler sistem bulguları ile ortaya çıkar. Sistemik absorpsiyon kan konsantrasyonunun, dolayısı ile yan etkilerin ve toksite oluşumunun en önemli belirleyicisidir. Bunun yanısıra bupivakainin istemsiz intravasküler enjeksiyonu veya güvenli maksimum dozun aşılması da toksik plazma seviyelerinin oluşmasına neden olur (54,55). Bupivakain, infiltrasyon anestezisi, sinir bloğu, kaudal blok, epidural ve subaraknoid bloklarda kullanılabilir. Obstetrik anestezide sık kullanılan bir ajandır ancak bu grup hastalarda kardiotoksitesi daha fazladır. Gebelerde epidural blokta, dilate epidural venlere bupivakain verilme olasılığı gebe olmayanlara göre daha fazladır. Rejyonel anestezide LA ajanların intravasküler

verilmesini takiben oluşan kardiyak arrest vakalarını içeren bir seride, 6 vakada bupivakain veya etidokain'in enjeksiyonunu takiben konvulsiyonlarla birlikte, ventriküler aritmi geliştiği bildirilmiştir. Sezaryen operasyonunda %0.75 bupivakain ile epidural anestezi esnasında, yanlışlıkla intravasküler enjeksiyonu takiben ani ölüm olduğunu yayınlanmıştır (61-63). Bu nedenle gebelerde %0,75 bupivakain ile epidural anestezi önerilmemektedir (57-60).

2.4.9. Levobupivakain



Şekil 2.7: Levobupivakainin Kimyasal Formülü

Levobupivakain, amid grubu LA'lerin bir üyesidir. Levobupivakain, bupivakain hidrokloridin S(-) enantiyomeridir (Şekil 2.7) (88).

2.4.9.1. Farmakodinamisi (89,90)

Levobupivakainin diğer LA'lerin farmakodinamik özelliklerini paylaşması beklenebilir. LA'lerin 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. Sistemik emilimi takiben, 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, medulla ve yüksek merkezler üzerinde primer bir baskılayıcı etkisi vardır. Öncesinde bir eksitasyon evresi olmaksızın depresyon evresi gelişebilir.

2.4.9.2. Farmakokinetiği (69,70)

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 Cmax değeri, yaklaşık olarak doz ile orantılıdır. Benzer biçimde, sırası ile 1 mg/kg ve 2 mg/kg dozlarında brakial pleksus bloğu için kullanılan %0.25 ile %0.5 arasındaki levobupivakain dozlarında ortalama Cmax değeri 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 dk'da ulaşılır ve 150 mg'a kadar olan dozlar sonucunda 1.2 µg/ml'ye kadar çıkan Cmax düzeyleri oluşur. Levobupivakainin plazma proteinlerine bağlanması, in vitro olarak değerlendirilmiş ve 0.1 ve 1 µg/ml konsantrasyonları arasında bu oranın %97'den küçük olduğu bulunmuştur. İntravenöz uygulamadan sonra levobupivakainin dağılım hacmi 67 L'dir. Levobupivakain yaygın olarak metabolize edilmekte olup, idrar ve dışkıda değişmemiş levobupivakain saptanmamıştır. Levobupivakain kullanılan in vitro çalışmalar, CYP3A4 ve CYP1A2 izoformlarının levobupivakaini metabolize edip, desbütil-levobupivakain ve 3-hidroksi-levobupivakaini oluşturduğu göstermiştir. In vivo olarak, 3-hidroksi-levobupivakainin glukuronid ve sülfat konjugelerine dönüştüğü düşünülmektedir. İntravenöz uygulamayı takiben, levobupivakainin radyoaktif işaretli dozu, esansiyel olarak kantitatif olup, ortalama toplam miktarın %95 kadarı, 48 sa'te 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 L/sa ve 1.3 sa'tir.

Levobupivakainin farmakokinetiğinde cinsiyet farkları değerlendirilememiştir. 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. Levobupivakainin veya metabolitlerinin insan sütüyle atılması konusunda çalışma yapılmamıştır.

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

2.4.9.3. Kontrendikasyonları (91,93)

Levobupivakain, amid tipindeki LA ajanlara karşı aşırı duyarlılığı olan hastalarda kontrendikedir. Levobupivakainin blok yaparken yanlışlıkla intravenöz olarak enjeksiyonu, kardiyak arestle sonuçlanabilir. Bu durumun çabuk fark edilmesine ve uygun tedaviye rağmen hastada uzun süreli resusitasyon uygulanması gerekebilir. Amid tipindeki bütün diğer LA'lerde olduğu gibi, levobupivakain bölünmüş dozlarda uygulanmalıdır. Obstetrik hastalarda bupivakainin yanlışlıkla 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 levobupivakain solüsyonu önerilmektedir. Levobupivakain, obstetrik paraservikal blok anesteziinde kullanılmamalıdır. Söz konusu kullanımı destekleyen veriler yoktur ve ilave bir fetal bradikardi ve ölüm riski mevcuttur. Yanlışlıkla turnike açılması ve büyük miktarda levobupivakainin dolaşıma karışması ihtimali nedeniyle intravenöz rejjyonel anestezi (Bier Bloğu) kullanımı kontrendikedir.

Levobupivakain, başka LA'ler veya amid tipi LA'lerle yapısal olarak benzer olan başka ajanları kullanan hastalarda dikkatle kullanılmalıdır. Çünkü bu ilaçların toksik etkisi aditif niteliktedir.

Büyük miktarda LA gerektiren bir periferik sinir bloğu yapılacağı zaman, yüksek konsantrasyonlarda levobupivakain kullanıldığında dikkatli olunmalıdır. Levobupivakain gibi amid tipi LA'ler karaciğerde metabolize edilir ve bu nedenle, söz konusu ilaçlar, özellikle yinelenen dozlarda verildiğinde, karaciğer hastalığı olanlarda

dikkatle kullanılmalıdır. Ciddi hepatik bozukluğu olan hastalar, LA'leri normal olarak metabolize edemediğinden, toksik plazma konsantrasyonlarının gelişme riski daha büyüktür. LA'ler, kardiyovasküler fonksiyonu azalmış hastalarda da dikkatle kullanılmalıdır. Çünkü bu ilaçların neden olduğu uzamış A-V iletimiyle ilgili fonksiyonel değişimler bu hastalar tarafından kompanse edilemeyebilir.

2.4.9.4. Yan etkileri (94,95)

Levobupivakain ile reaksiyonlar diğer amid tipi LA'lerle oluşana benzer. Yan etkilerin başlıca nedenlerinden biri, aşırı plazma düzeyleri veya yüksek dermatom düzeyleridir. 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 yan etkiler: hipotansiyon, bulantı, postoperatif ağrı, ateş, kusma, anemi, kaşıntı, başağrısı, konstipasyon, başdönmesi, fetal distresdir.

2.4.9.5. İlaç etkileşimleri (91,93,96)

Levobupivakain, LA'ler veya yapısal olarak amid tipi LA'lere yakın ajanlar kullanan hastalarda dikkatle kullanılmalıdır. Çünkü bu ilaçların toksik etkileri aditif olabilir. İn vitro çalışmalar, CYP3A4 izoformu ve CYP1A2 izoformunun levobupivakaini sırasıyla desbütill-levobupivakain ve 3-hidroksilevobupivakaine metabolize ettiklerini 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 metabolizmasında rol aldığı bilinen CYP3A4 izoformunu indükleyen ajanlar (fenitoin, fenobarbital, rifampin gibi) ve inhibe eden ajanlar (azol antimikotikler-örneğin ketokonazol; belirli proteaz inhibitörleri-örneğin ritonavir; makrolid antibiyotikler-örneğin eritromisin; ve kalsiyum kanal blokerleri-örneğin verapamil gibi) ile CYP1A2 izoformunu indükleyen ajanlar (omeprazol) ve inhibe eden ajanlar (furafilin ve klaritromisin) tarafından levobupivakainin metabolize olmasının 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 LA aktiviteye sahip antiaritmik ilaçlar alan hastalarda dikkatle kullanılmalıdır; çünkü bunların kullanımı aditif etki ortaya çıkarabilir.

Levobupivakain pH değeri 8.5'ten büyük olan alkali çözeltilerle geçimli olmayabilir. Çalışmalar, levobupivakainin %0.9 sodyum klorürün enjeksiyonluk çözeltisi ve morfin, fentanil ve klonidin içeren tuzlu su çözeltileriyle geçimli olduğunu göstermiştir. Başka parenteral ürünlerle geçimlilik çalışmaları yapılmamıştır (94,95).

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışma Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Ameliyathanesinde, hastanemiz Etik komite izni alındıktan sonra yapıldı. Elektif şartlarda alt ekstremitte cerrahisi geçirecek olgulara operasyondan önce preoperatif değerlendirme yapılarak, uygulanacak anestezi yöntemi olan epidural anestezi ile kombine genel anestezi tekniği, komplikasyonları ve yan etkileri ayrıntılı olarak anlatıldı. Çalışmaya katılmayı kabul eden olguların sözlü ve yazılı olurları alındı.

Çalışma randomize, çift-kör, plasebo kontrollü olarak, elektif şartlarda alt ekstremitte cerrahisi geçirecek ve genel anestezi ile kombine epidural anestezi uygulanması planlanan 66 ortopedi hastasında yapıldı. Olgular 8saat aç bırakıldı. ASA I-II grubundan, 18-65 yaş arasındaki çalışmayı kabul eden koopere olan olgular seçildi. İşlemi kabul etmeyen, koopere olamayan, 45 kg'dan az 100 kg'dan fazla, ciddi kardiyovasküler, renal, hematolojik (kanama diatezi, antikoagülan tedavi alanlar, hemoglobin değeri 10 gr/dl'in altında olanlar) problemi, hepatik hastalığı, serebrovasküler, nörolojik veya psikiyatrik hastalığı olanlar, epidural anestezi yapılması kontrendike olanlar, spinal cerrahi geçirenler, kullanılacak lokal anestetiklerden birine aşırı duyarlı olanlar, ilaç ve alkol bağımlılığı bulunanlar, gebelik veya emzirme döneminde bulunanlar, santral sinir sistemine etkili ilaç ve analjezik kullananlar çalışma dışı bırakıldı.

Operasyon öncesi 8 saat aç bırakılan olgulara premedikasyon uygulanmadan operasyon odasına alındı. Tüm olgularda periferik venöz kateter (20G, Plusflon I.V Cannula, India) için el sırtından bir ven kanüle edilerek ve bütün olgulara 500 mL ringer laktat solüsyonu uygulandıktan sonra, idamede 8 mL.kg⁻¹.sa⁻¹ kristalloid solüsyonu başlandı ve tüm çalışma boyunca uygulandı. Standart monitörizasyon uygulandı. Epidural anestezi uygulamadan önce tüm olguların, kalp atım hızı (KAH), ortalama arteriyel basıncı (OAB) ve periferik oksijen saturasyonları (SpO₂), solunum sayıları (SS), BIS değerleri monitörden (Datex Ohmeda S₅, Finland) kaydedildi. Bu değerler epidural enjeksiyon öncesi kontrol değeri (0.dk) olarak kabul edildi.

Tüm olgularda lateral dekübit pozisyonda aseptik koşullar sağlanarak, L₃₋₄ intervertebral aralıktan median yaklaşım ile LA altında (%1'lik lidokainden 2 mL ile)

standart 18 G'lık tuohy epidural iğnesi aracılığı ile direnç kaybı yöntemi kullanılarak, epidural aralığa girildi. 3 mL salin içinde 15 µg epinefrin uygulanarak test dozu uygulanarak epidural aralık doğrulandı. Daha sonra epidural kateter 5 cm kaudale doğru ilerletildi. Epidural kateter yerleştirilmesinden sonra, olgular supin pozisyona alındı. Daha sonra olgular, epidural aralığa uygulanacak solüsyona göre rastgele yöntemle 20 olguluk üç eşit gruba ayrıldı. Rastgele yöntem operasyon öncesinde eşit sayıda ve üzerinde grubun belirtildiği kâğıtların olduğu bir zarf içinden kura çekilerek sağlandı. Epidural kateterden negatif aspirasyon testi yapılarak, I. Gruptaki (Grup Kontrol; Grup K) olgulara 5 mL %0.9'luk NaCl, sonrasında 10 mL.sa⁻¹salin infüzyonu; II. Gruptaki olgulara (Grup levobupivakain; Grup L) 5 mL %0.25'lik levobupivakain (Chirocaine®, Abbott, Norveç) sonrasında 10 mL.sa⁻¹ %0.25'lik levobupivakain infüzyonu, III. Gruptaki olgulara 5 mL %0.25 bupivakain (Grup bupivakain; Grup B) sonrasında 10 mL.sa⁻¹ %0.25'lik bupivakain infüzyonu (Marcaine®, AstraZeneca, Lüleburgaz) uygulandı. Epidural solüsyon çalışma ilaçlarını hazırlayan ilk anesteziist tarafından uygulanırken, olgular hangi çalışma ilacının verildiğini bilmeyen ikinci anesteziist tarafından değerlendirildi. Epidural enjeksiyon sonrası 15., 20., 25. ve 30. dk'larda KAH, OAB, SpO₂, SS, ve BIS değerleri monitörden (Datex Ohmeda S5) kaydedildi. Ayrıca 30.dk' da duyusal blok düzeyi (soğuk ampulle soğuk hissinin kaybı ve pinpirik testi) ve alt ekstremitede motor blok düzeyi (0= tam motor kuvvet, 1= kısmi motor kuvvet kaybı, 2= tam motor kuvvet kaybı) değerlendirildi. Daha sonra olgular 6 L.dk⁻¹ O₂ ile 3 dk preoksijenasyonu takiben, 5 mg.kg⁻¹ thiopental, 1 mg.kg⁻¹ lidokain ve 0.15 mg.kg⁻¹ sisatrakuryum verilerek 3-4 dk sonra entübe edildi. Entübasyondan sonra %50-50 O₂/hava ve end tidal sevofluran konsantrasyonu %0.75 olacak şekilde solutuldu. ETCO₂ 32-38 mmHg olacak şekilde tidal volüm ve solunum sayısı ayarlandı. Entübasyondan hemen ve 3 dk sonra ve sonraki 10 dk boyunca 1 dk'da bir KAH, OAB, ETCO₂ve BIS değerleri kaydedildi. Hastalar normotermik tutuldu (36 °C). Bu dönemde hastaya bir rakam söylendi. Daha sonra BIS değeri, 40-50 olacak şekilde sevofluran konsantrasyonu ayarlanarak (%0.2 artırılarak veya azaltılarak) ve %66-33 O₂/N₂O ile solutulup cerrahi başlatıldı. Cerrahi stimulus ile hareket olup olmadığı ve KAH, OAB, ETCO₂, inspire edilen sevoflurane konsantrasyonu (FIsevo) ve ekspire edilen sevofluran konsantrasyonu (FEsevo), minimum alveoler sevofluran konsantrasyonu (MAK) ve BIS değerleri monitörden kaydedildi. Operasyon boyunca 5 dk'da bir KAH, OAB, SpO₂,

ETCO₂, FIsevo, FEsevo ve BIS değerleri kaydedildi. Bu dönemde hastaya operasyon öncesi genel anestezi alırken söylenen rakamdan farklı bir rakam söylendi ve bu rakam 30 dk ara ile söylenmeye devam edildi.

Çalışma boyunca OAB değeri 60 mmHg’ın üzerinde tutulmaya çalışıldı. OAB değeri bazal OAB kontrol değerlerine göre %25’den fazla düştüğünde hipotansiyon olarak kabul edilip, 300 ml kristalloid solusyonu hızlı verildi. Bu tedaviye yanıt vermeyen olgulara 0.1 mg.kg⁻¹ efedrin hidroklorid iv kullanıldı. Efedrin verilmek zorunda kalan olgular çalışma dışı bırakıldı. KAH 45 vuru/dk ve bunun altına düştüğünde 0.5 mg atropin sülfat iv olarak uygulanmak üzere hazır bulunduruldu. Htc değeri 24’n altına düşen olgulara kan verilerek, protokole kaydedildi.

Cilt kapamaya geçince epidural infüzyon kesildi. Anestezik gazlar cilt kapama bitince kapatılıp, hastalara 6 L.dk⁻¹ O₂ verilerek ve neostigmin ve atropin yapılıp hastalar ekstübe edildi. Ekstübasyon zamanı kaydedildi. Ekstübasyondan hemen önce ve sonra KAH, OAB, FEsevo, ETCO₂ ve BIS yazıldı. Fiziksel bir uyarı olmadan her 30 sn’de bir normal ses tonu ile göz aması söylenerek ve gözlerini açtığı zaman kaydedildi. Operasyon sonrası göz açmadan 20 dk sonra uyandırma odasında ve postoperatif 24. saatte operasyon sırasında rüya görüp görmediği anestezi sırasında farkında olup olmadığı (awareness) sorgulandı. Uyandırmada göz açmadan 20 dk sonra Vizüel analog skala (VAS) (0; hiç ağrı yok-10 cm; şiddetli ağrı) ile hastaların ağrıları sorgulanarak ve kaydedildi. VAS 3 ve üzerinde olduğu zaman epidural yoldan ağrı tedavisi başlandı ve bu zaman ilk analjezik ihtiyaç zamanı olarak yazılarak ve çalışma sonlandırıldı.

İstatistiksel analizler SPSS 16.0 bilgisayar programı ile yapıldı. Temel istatistikler ile hastaların özellikleri özetlendi. Sayısal parametrelerin özetlenmesinde ortalama, standart sapma, minimum ve maksimum değerleri gerekli durumlarda %95 güven aralıkları; kategorik değişkenler de ise sayı ve yüzde değerleri kullanıldı. Gruplar arası karşılaştırmalar Tek Yönlü Varyans Analizi (One-Way ANOVA) veya Kruskal Wallis testiyle değerlendirildi. Tek Yönlü Varyans Analizi sonucunun anlamlı görüldüğü yerlerde farka neden olan grubu belirlemek amacıyla, post hoc testlerden Tukey testi kullanıldı. İgili karşılaştırmalar için Mann-Whitney U testi uygulandı. Kontrol değerini belirlenen diğer ölçüm değerleriyle grup içi karşılaştırmak için Wilcoxon testi

kullanıldı. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılması çapraz tablo istatistikleriyle (Pearson Ki-Kare ve Fisher's Exact Test) yapıldı. $p < 0,05$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmamıza orjinal olarak 66 hasta dahil edildi. Ancak Grup B 'den 1 ve Grup L'den 2 hasta efedrin uygulanmak zorunda kaldığı için çalışma dışı bırakıldı. Çalışmamızda hiçbir olguda komplikasyon veya yan etki gerçekleşmedi. Epidural anestezi sonrası 30.dk'da duyuşal ve motor blok düzeyi değerlendirildi ve hem bupivakain hem de levobupivakain grubunda alt ekstremitede motor blok oluşmadığı gözlemlendi. Epidural uygulanmasının 30. dk'sında maksimal duyuşal blok düzeyinin epidural bupivakain grubunda T₁₀ (T₈ - L₁) [median(ranj)], epidural levobupivakain grubunda ise T₁₀ (T₈-T₁₂) [median(ranj)] olduğu ve her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı saptandı.

Çalışmamızda gruptaki olguların yaş, cins, vücut ağırlığı, boy, ASA sınıflaması gibi genel özellikler ve operasyon süreleri, intraoperatif total sıvı miktarı, total sisatrakuryum dozu ve operasyonda kan uygulaması Tablo 4.1'de, Gruptaki olguların operasyon tipleri ise Tablo 4.2'de gösterilmiştir.

Tablo 4.1. Gruptaki Olguların Demografik ve Operasyonla İlgili Özellikleri

Grup	Kontrol Grubu (Grup K) (n=22)	Bupivakain Grubu (Grup B) (n=21)	Levobupivakain Grubu (GrupL) (n=20)	P değeri
Yaş (yıl)	47.1 ± 10.3 (25-65)	46 ± 14 (21-67)	46.9 ± 13.0 (24-65)	FY
Ağırlık (kg)	74.8 ± 11.1 (60-100)	75.2 ± 11.5 (55-97)	80.5 ± 12.6 (60-100)	FY
Boy (cm)	162.3 ± 7.1 (150-180)	163.5 ± 8.2 (148-175)	165.2 ± 6.7 (152-178)	FY
Operasyon süresi (dk)	68.3 ± 17.3 (45-120)	88.4 ± 26.5 (55-150)	72.0 ± 19.6 (35-120)	GK-GB (p=0.011)
İntraoperative total sıvı miktarı (mL)	2684.2 ± 590.2 (2000-4000)	2364.5 ± 938.1 (1000-4500)	2700.0 ± 732.7 (1500-4000)	FY
Total sisatrakuryum dozu	14.7 ± 2.3 (11-20)	14.2 ± 2.3 (9-18)	14.5 ± 1.6 (11-17)	FY
ASA (I-II)	9/13 (40.9/59.1)	14/7 (66.6/33.3)	14/6 (70.0/30)	FY
Cinsiyet (Erkek/Kadın)	4/18 (18.2/81.8)	8/13 (38.1/61.9)	4/16 (20/80)	FY
Operasyonda kan uygulaması (evet/hayır)	9/13 (40.9/59.1)	6/15 (28.6/71.4)	4/16 (20.0/80.0)	FY

Veriler; ortalama ± SD (min-maks) veya olgu sayısı (%),G:grup, FY: İstatistiksel olarak anlamlı fark yok.

Tablo 4.2. Gruplardaki Olguların Operasyon Tipleri

	Kontrol	Bupivakain	Levobupivakain
	Grubu	Grubu	Grubu
	(GrupK)	(GrupB)	(GrupL)
	(n=22)	(n=21)	(n=20)
Total kalça protezi	9 (40.9)	7 (33.3)	8 (40.0)
Total diz protezi	10 (45.5)	6 (28.7)	8 (40.0)
Artroskopi	3 (13.6)	4 (19.0)	0 (0.0)
Diz altı operasyonlar	0 (0.0)	4 (19.0)	4 (20.0)

Gruplar arası $p>0.05$ veriler; olgu sayısı (%)

Çalışmamızda gruplardaki olgularda kilo, boy, yaş, intraoperative total sıvı miktarı, cinsiyet dağılımları, ASA sınıflaması ve operasyonda kan uygulaması ve total sisatrakuryum dozu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmazken ($p>0.05$), operasyon süreleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark vardır ($p<0.05$) (Tablo 4.1). Grup K'nın operasyon süresinin; Grup B'ye göre istatistiksel olarak anlamlı derecede kısa olduğu belirlenmiştir ($p<0.05$). Operasyon süreleri bakımından Grup B ile Grup L arasında ve Grup K ile Grup L arasında ise istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0.05$).

Gruplardaki olguların postoperatif dönemde değerlendirilen parametreleri incelendiğinde (Tablo 4.3); ekstübasyon süresinin Grup K'da; Grup B ve Grup L'ye göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha uzun olduğu saptanmıştır ($p<0.001$, $p<0.01$). Ancak Grup B ile Grup L arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0.05$). Ekstübasyon sırasındaki BİS değerleri Grup K'da; Grup B ve Grup L'ye göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşük olduğu belirlenmiştir ($p<0.05$). Grup B ile Grup L arasında fark gözlenmemiştir ($p>0.05$). Göz açma zamanı Grup K'da Grup B ve Grup L'e göre istatistiksel olarak anlamlı uzundur ($p<0.01$). Ancak göz açma zamanı açısından Grup B ile Grup L arasında istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde fark bulunmamıştır ($p>0.05$). Göz açma sırasındaki BİS ölçüm değerlerinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0.05$). Postoperatif 20.dakikada VAS değeri Grup K'de; Grup B ve Grup L'e göre istatistiksel olarak

anlamli derecede daha yuksek olduğu saptanmıştır ($p<0.01$, $p<0.001$). Grup B’de de Grup L’ye göre istatistiksel olarak anlamli yuksek bulunmuştur ($p<0.01$). Postoperatif analjezi zamanı Grup K’de; Grup B ve Grup L’e göre, Grup B’de Grup L’e göre istatistiksel olarak anlamli derecede daha kısıdır ($p<0.01$, $p<0.001$). Postoperatif ilk ağrı duyduğundaki VAS değerleri açısından Grup K ile Grup B ve Grup L arasında istatistiksel olarak anlamli fark vardır ($p<0.001$).

Tablo 4.3. Gruplardaki Olguların Postoperatif Dönemde Değerlendirilen Parametrelerin İncelenmesi

	Kontrol Grubu (Grup K) (n=22)	Bupivakain Grubu (Grup B) (n=21)	Levobupivakain Grubu (Grup L) (n=20)	P değerı
Ekstübasyon süresi (dk)	7.5 ± 4.5	3.9 ± 2.2	4.1 ± 2.5	GK-GB (p=0.000)
	(4-18)	(1-10)	(1-12)	GK-GL (p=0.001)
Ekstübasyondaki BIS değerı	71.3 ± 8.8	77.7 ± 7.3	76.1 ± 7.9	GK-GB (p=0.024)
	(54-89)	(65-93)	(55-88)	GK-GL (p=0.036)
Göz açma zamanı	16.8 ± 5.2	10.4 ± 5.7	11.0 ± 5.9	GK-GB(p=0.001)
	(10-30)	(5-30)	(5-25)	GK-GL (p=0.004)
Göz atığında BIS değerı (0-100)	87.7 ± 4.8	88.5 ± 6.2	88.0 ± 5.3	FY
	(78-98)	(77-98)	(77-95)	
Postoperatif 20.dk VAS (0-10)	9.3 ± 1.8	2.4 ± 2.7	0.4 ± 1.4	GK-GB (p=0.001)
	(4-10)	(0-10)	(0-6)	GK-GL (p=0.000) GB-GL (p=0.009)
Postoperatif analjezi zamanı	36.4±13.5	65.2 ± 29.8	105.5 ± 40.9	GK-GB (p=0.007)
	(14-69)	(14-140)	(60-180)	GK-GL (p=0.000) GB-GL (p=0.009)
Postoperatif ağrı duyduğunda VAS	8.3 ± 1.8	6.1 ± 2.1	5.9 ± 1.0	GK-GB (p=0.000)
	(4-10)	(0-10)	(5-8)	GK-GL (p=0.000)

Veriler; ortalama ± SD (min-maks) FY:istatistiksel olarak fark yok, G:Grup.

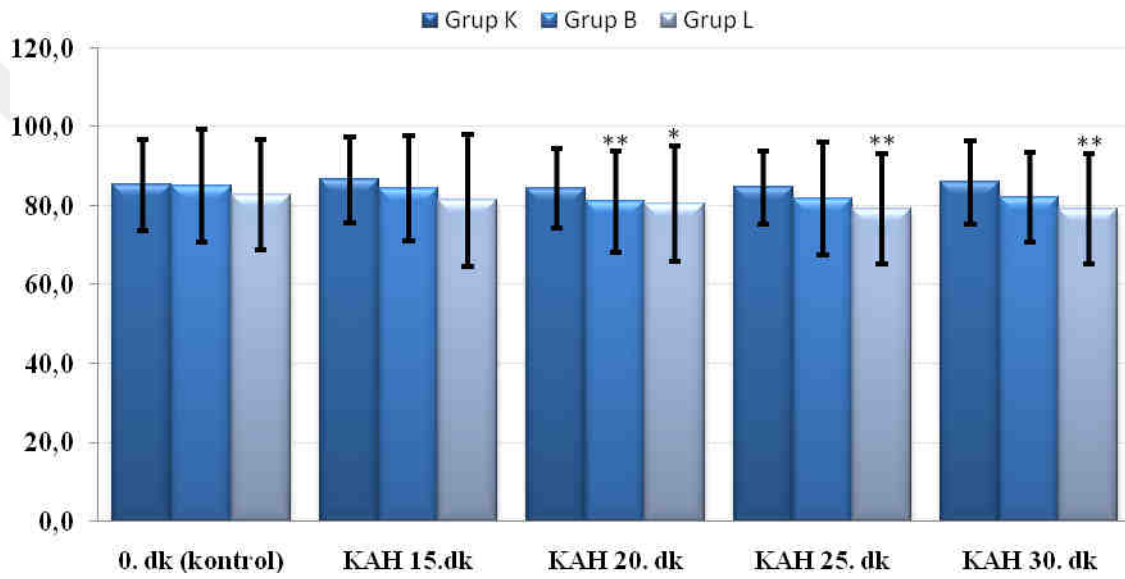
Gruplardaki olguların epidural uygulama sonrası KAH değerleri karşılaştırıldığında epidural uygulamadan önceki (0.dk) ve sonraki 15., 20., 25. ve 30. dakikalardaki değerleri açısından 3 grup arasında istatistiksel yönden anlamlı fark yoktur ($p>0.05$) (Tablo 4.4).

Tablo 4.4. Gruplardaki Olguların Epidural Uygulandıktan Sonra KAH Değerleri

	Kontrol Grubu (GrupK) (n=22)	Bupivakain Grubu (GrupB) (n=21)	Levobupivakain Grubu (GrupL) (n=20)
KAH 0.dk (Kontrol)	85.3 ± 11.5 (64-113)	85.1 ± 14.4 (67-118)	82.9 ± 14.0 (62-115)
KAH 15.dk	86.6 ± 11.0 (67-108)	84.6 ± 13.4 (63-106)	81.4 ± 16.8 (10-127)
KAH 20.dk	84.5 ± 10.1 (64-106)	81.1 ± 12.7 (61-117)	80.6 ± 14.6 (57-112)
KAH 25.dk	84.6 ± 9.3 (66-99)	81.7 ± 14.3 (63-119)	79.2 ± 14.0 (57-107)
KAH 30.dk	86.0 ± 10.6 (60-107)	82.0 ± 11.4 (65-104)	79.2 ± 14.0 (54-103)

Gruplar arası $p>0.05$ veriler; ortalama ± SD (min-maks)

Gruplardaki olguların epidural uygulama öncesi kontrol değeri ile epidural uygulandıktan sonraki 15. dk, 20. dk, 25. dk ve 30. dk'lardaki değerlerinin grup içi değerlendirmesi yapıldığında (Şekil 4.1); Grup K'de kontrol değerine göre tüm ölçüm zamanlarında anlamlı fark yokken ($p>0.05$), Grup B'de başlangıç KAH değeri ile 20. dk ölçüm değeri arasında ($p<0.01$), Grup L'de ise KAH başlangıç değeri ile 20., 25. ve 30. dk'lardaki KAH değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardır ($p<0.05$, $p<0.01$).



Şekil 4.1. Gruplardaki Olguların Epidural Uygulandıktan Sonra KAH Değerleri

*: $p<0.05$ kontrol değeri ile karşılaştırıldığında **: $p<0.01$ kontrol değeri ile karşılaştırıldığında

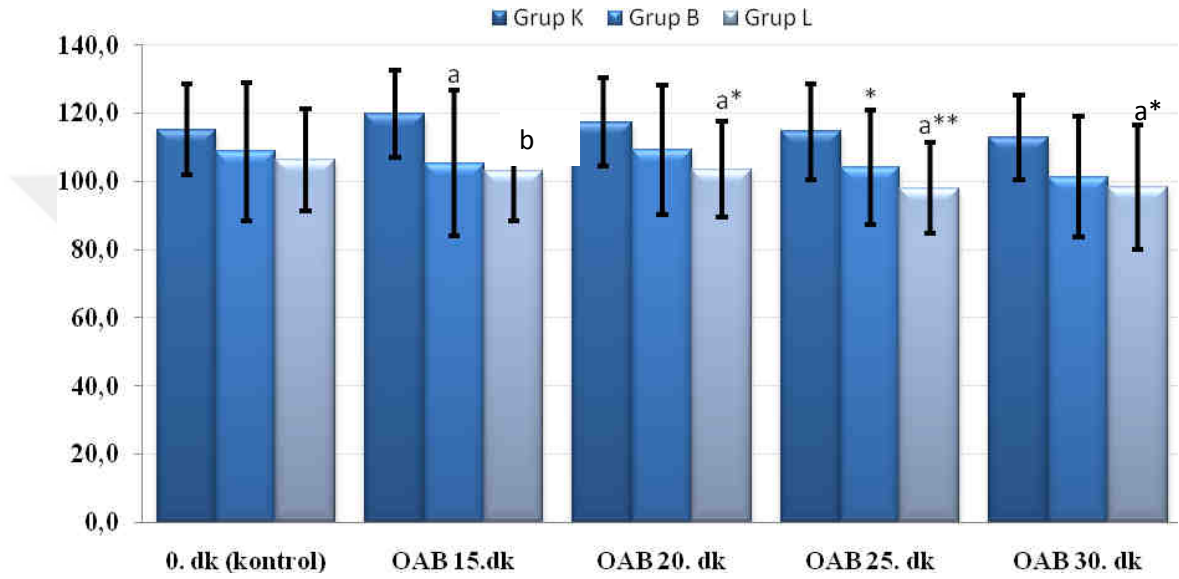
Gruplardaki olguların epidural uygulandıktan sonraki OAB değerleri incelendiğinde (Tablo 4.5); epidural uygulandıktan 15 dk sonra OAB, Grup K'da, GrupB ve Grup L'ye göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek bulunmuştur (sırasıyla $p<0.05$, $p<0.01$). Ayrıca epidural uygulandıktan sonra 20. 25. ve 30.dk'larda OAB değerlerinin Grup K'da; Grup L'den istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu belirlenmiştir ($p<0.05$).

Tablo 4.5. Gruplardaki Olguların Epidural Uygulandıktan Sonra OAB Değerleri

	Kontrol	Bupivakain	Levobupivakain	P değeri
	Grubu	Grubu	Grubu	
	(Grup K)	(Grup B)	(Grup L)	
	(n=22)	(n=21)	(n=20)	
OAB 0.dk	115.1 ± 13.3	108.7 ± 20.3	106.3 ± 15.1	FY
(Kontrol)	(86-136)	(59-140)	(87-143)	
OAB 15.dk	119.8 ± 12.7	105.4 ± 21.3	103.2 ± 14.8	GK-GB (p=0.017)
	(99-145)	(60-136)	(65-130)	GK-GL (p=0.006)
OAB 20.dk	117.3 ± 13.0	109.1 ± 19.0	103.6 ± 14.2	GK-GL (p=0.016)
	(98-139)	(71-137)	(82-136)	
OAB 25.dk	114.5 ± 14.1	104.0 ± 16.8	98.1 ± 13.3	GK-GL (p=0.012)
	(94-148)	(62-127)	(71-125)	
OAB 30.dk	112.8 ± 12.5	101.3 ± 17.8	98.4 ± 18.1	GK-GL (p=0.015)
	(95-141)	(61-126)	(53-141)	

Veriler; ortalama ± SD (min-maks) FY:istatistiksel olarak fark yoktur. G:Grup

Gruplardaki olguların Grup içi OAB değerleri karşılaştırıldığında (Şekil 4.2); Grup K'da kontrol değerine göre tüm ölçüm zamanlarında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar bulunmazken ($p>0.05$), Grup B'de sadece 25. dk'da OAB değeri kontrol değerine göre istatistiksel olarak anlamlı düşük bulunmuştur ($p<0.05$). Grup L'de ise başlangıç değeri ile 15. dk. değeri dışındaki ölçüm zamanları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar bulunmuştur ($p<0.05$, $p<0.01$).



Şekil 4.2. Gruplardaki Olguların Epidural Uygulandıktan Sonra OAB Değerleri

a: $p<0.05$ GrupK ile karşılaştırıldığında b: $p<0.01$ GrupK ile karşılaştırıldığında *: $p<0.05$ kontrol değeri ile karşılaştırıldığında **: $p<0.01$ kontrol değeri ile karşılaştırıldığında

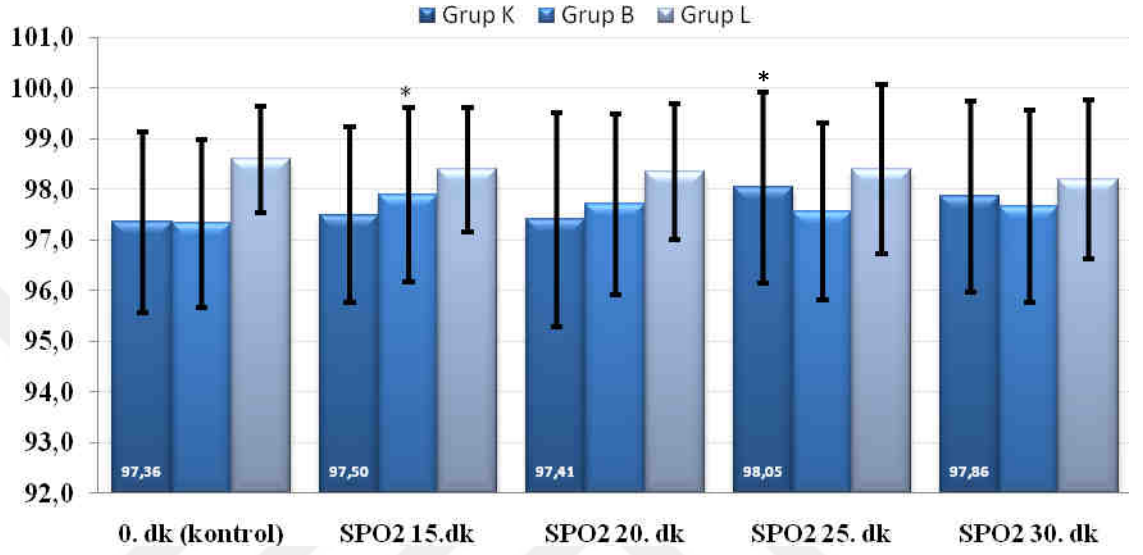
Gruplardaki olguların epidural öncesi ve sonrasındaki 30 dk boyunca belirtilen ölçüm zamanlarında SpO₂ değerleri incelendiğinde; gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (p>0.05) (Tablo 4.6).

Tablo 4.6. Gruplardaki Olguların Epidural Uygulandıktan Sonra SpO₂ Değerleri

	Kontrol	Bupivakain	Levobupivakain
	Grubu	Grubu	Grubu
	(Grup K)	(Grup B)	(Grup L)
	(n=22)	(n=21)	(n=20)
SpO₂ 0.dk	97.4 ± 1.8 (92-99)	97.3 ± 1.7 (94-100)	97.6 ± 1.0 (95-100)
SpO₂ 15.dk	97.5 ± 1.7 (92-99)	97.9 ± 1.7 (94-100)	98.4 ± 1.2 (95-100)
SpO₂ 20.dk	97.4 ± 2.1 (92-100)	97.7 ± 1.8 (93-100)	98.4 ± 1.3 (95-100)
SpO₂ 25.dk	98.0 ± 1.9 (92-100)	97.6 ± 1.7 (94-100)	98.4 ± 1.7 (93-100)
SpO₂ 30.dk	97.9 ± 1.9 (92-100)	97.7 ± 1.96 (92-100)	98.2 ± 1.6 (94-100)

Gruplar arası p>0.05, veriler; ortalama ± SD (min-maks).

SpO₂ değerleri karşılaştırıldığında Grup K'da kontrol değeri ile 25. dk ölçüm değeri, Grup B'de kontrol değeri ile 15. dk değeri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark varken ($p<0.05$), Grup L'de kontrol değerine göre diğer ölçüm zamanlarındaki SpO₂ değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0.05$) (şekil 4.3).



şekil 4.3. Grublardaki Olguların Epidural Uygulandıktan Sonra SpO₂ Değerleri

*: $p<0.05$ kontrol değeri ile karşılaştırıldığında

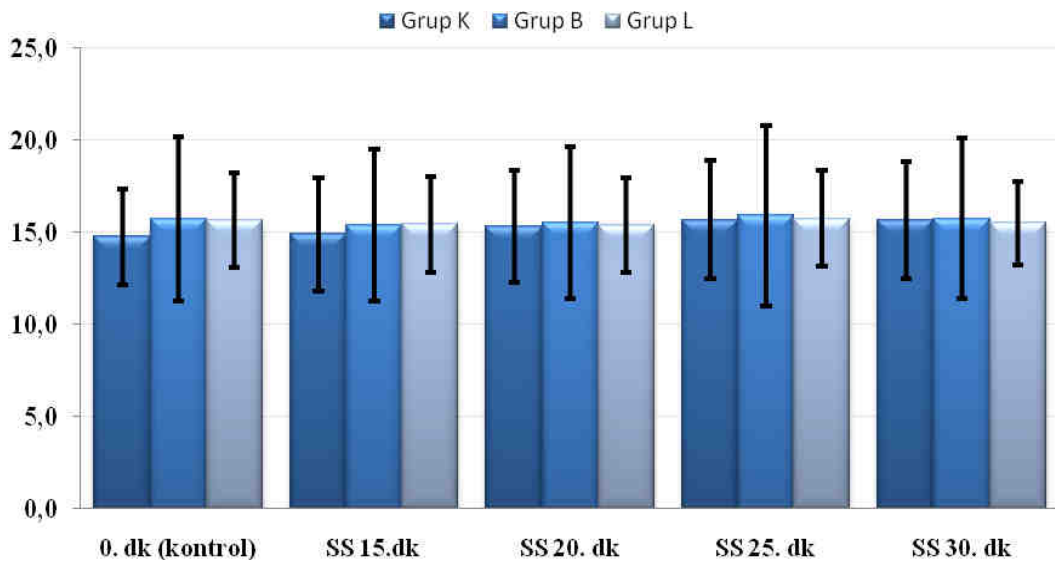
Epidural uygulama öncesi ve 15. 20. 25. ve 30. dk'larda gruptaki olgular arasında solunum sayısı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$) (Tablo 4.7).

Tablo 4.7. Gruptaki Olguların Epidural Uygulandıktan Sonra SS Değerleri

	Kontrol Grubu (Grup K) (n=22)	Bupivakain Grubu (Grup B) (n=21)	Levobupivakain Grubu (Grup L) (n=20)
SS0 (Kontrol)	14.8 ± 2.6 (12-20)	15.7 ± 4.5 (10-25)	15.7 ± 2.6 (12-20)
SS15. dk	14.9 ± 3.1 (12-25)	15.4 ± 4.1 (10-25)	15.5 ± 2.6 (12-22)
SS20. dk	15.3 ± 3.0 (12-25)	15.5 ± 4.1 (10-25)	15.4 ± 2.5 (12-22)
SS25. dk	15.7 ± 3.2 (12-25)	15.9 ± 4.9 (10-30)	15.8 ± 2.6 (12-23)
SS30. dk	15.7 ± 3.2 (12-25)	15.8 ± 4.4 (10-25)	15.5 ± 2.2 (12-20)

Gruplar arası $p>0.05$, veriler; ortalama ± SD (min-maks); SS:solunum sayısı

3 Grupta da SS değerlerinde, kontrol değerine göre diğer ölçüm zamanlarında Grup içi karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0.05$) (Şekil 4.4).



Şekil 4.4. Gruptaki Olguların Epidural Uygulandıktan Sonra SS Değerleri

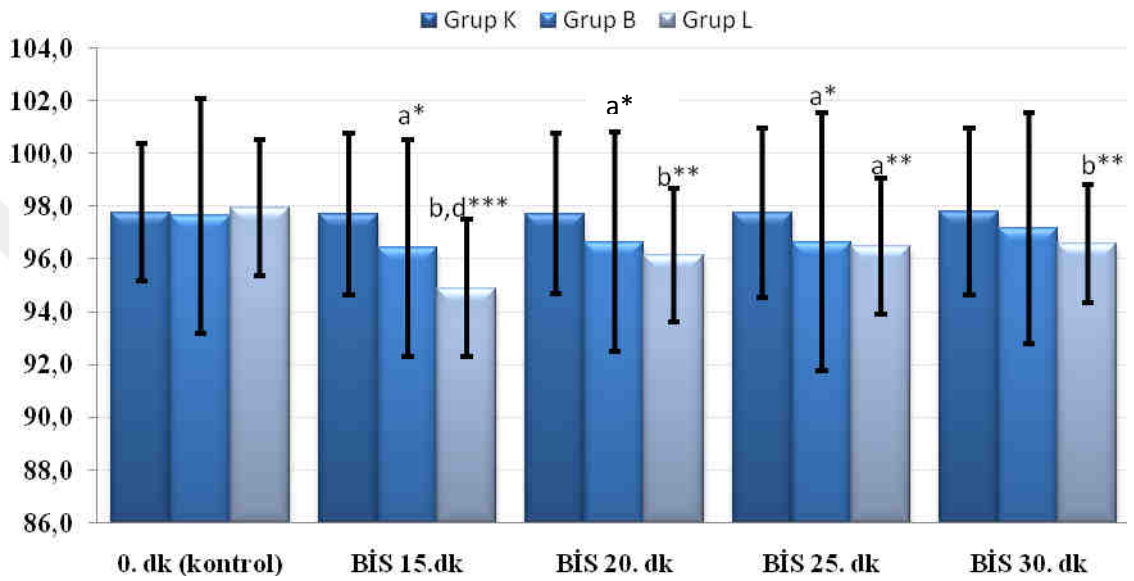
Epidural uygulandıktan sonraki BİS değerleri incelendiğinde (Tablo 4.8); epidural uygulamadan önceki kontrol BİS değerlerinde gruplar arasında anlamlı fark yokken ($p>0.05$), 15. dk BİS değerleri karşılaştırdığında Grup K ile Grup B, yine Grup K ile Grup L ve Grup B ile Grup L arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p<0.05$, $p<0.01$). Grup K'nın epidural sonrası 20. ve 25. dk BİS değeri; Grup B ve Grup L'den istatistiksel olarak anlamlı derece daha fazla iken ($p<0.05$, $p<0.01$) Grup B ve Grup L arasında anlamlı fark belirlenmemiştir ($p>0.05$). Gruplardaki olguların epidural sonrası 30. dk BİS değerleri değerlendirildiğinde, Grup K'daki olgularda Grup L'deki olgulara oranla daha fazla olduğu bulunmuştur ($p<0.01$). Grup B'deki olgular ile Grup K ve Grup L'deki olgular arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0.05$) (Tablo 4.8).

Tablo 4.8. Gruplardaki Olguların Epidural Uygulandıktan Sonra BİS Değerleri

	Kontrol Grubu (Grup K) (n=22)	Bupivakain Grubu (Grup B) (n=21)	Levobupivakain Grubu (Grup L) (n=20)	P değeri
BİS 0.dk (kontrol)	97.8 ± 0.6 (96-98)	97.7 ± 0.7 (96-98)	98.0 ± 0.2 (97-98)	FY
BİS 15.dk	97.7 ± 0.7 (96-98)	96.4 ± 2.0 (91-98)	94.9 ± 2.0 (90-98)	GK-GB (p=0.034) GK-GL (p=0.001) GB-GL (P=0.012)
BİS 20.dk	97.7 ± 0.8 (96-99)	96.7 ± 1.6 (92-98)	96.2 ± 1.6 (93-98)	GK-GB (p=0.035) GK-GL (p=0.001)
BİS 25.dk	97.8 ± 0.4 (97-98)	96.7 ± 1.9 (91-98)	96.5 ± 1.5 (94-98)	GK-GB (p=0.032) GK-GL (p=0.013)
BİS 30.dk	97.8 ± 0.4 (97-98)	97.2 ± 1.2 (94-98)	96.6 ± 1.3 (94-98)	GK-GL (p=0.001)

Veriler; ortalama ± SD (min-maks) FY:istatistiksel olarak anlamlı fark yok, G:Grup

Gruplardaki olguların epidural uygulandıktan sonra BIS değerleri kontrol değeri ile karşılaştırıldığında Grup K'da BIS başlangıç değeriyle diğer ölçüm zamanları arasında anlamlı fark bulunmazken ($p>0.05$), Grup B'de başlangıç BIS değeri ile 30. dk değeri hariç diğer ölçüm zamanları BIS değerlerinin istatistiksel olarak anlamlı küçük olduğu belirlendi ($p<0.05$). Grup L'de tüm ölçüm değerleri kontrol değerine göre istatistiksel olarak anlamlı düşük bulunmuştur ($p<0.01$, $p<0.001$) (Şekil 4.5).



Şekil 4.5. Gruplardaki Olguların Epidural Uygulandıktan Sonra BIS Değerleri

a: $p<0.05$ GrupK ile karşılaştırıldığında b: $p<0.01$ GrupK ile karşılaştırıldığında, d: $p<0.05$ GrupB ile karşılaştırıldığında, *: $p<0.05$ kontrol değeri ile karşılaştırıldığında, **: $p<0.01$ kontrol değeri ile karşılaştırıldığında, ***: $p<0.001$ kontrol değeri ile karşılaştırıldığında

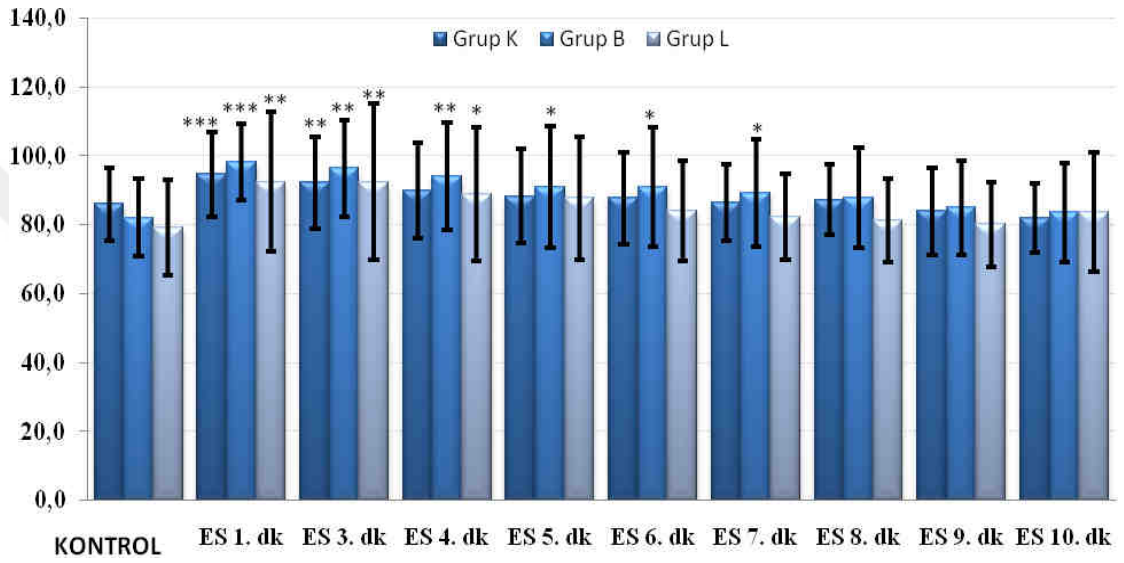
Gruplardaki olguların entübasyon sonrası ilk 10 dk'da KAH değerleri incelendiğinde, istatistiksel olarak anlamlı fark belirlenmemiştir ($p>0.05$) (Tablo 4.9).

Tablo 4.9. Gruplardaki Olguların Entübasyon Uygulandıktan Sonra KAH Değerleri

	Kontrol Grubu (Grup K) (n=22)	Bupivakain Grubu (Grup B) (n=21)	Levobupivakain Grubu (Grup L) (n=20)
KAH Ep.Son.30.dk (kontrol)	97.8 ± 0.39 (60-107)	97.2 ± 1.25 (65-104)	96.6 ± 1.31 (54-103)
KAH ES 1. Dk	94.6 ± 12.2 (73-117)	98.2 ± 11.2 (79-117)	92.4 ± 20.2 (62-142)
KAH ES 3. Dk	92.1 ± 13.3 (70-116)	96.4 ± 14.0 (73-120)	92.4 ± 22.6 (66-154)
KAH ES 4. Dk	89.9 ± 13.8 (69-114)	94.1 ± 15.7 (61-118)	88.8 ± 19.4 (64-147)
KAH ES 5. Dk	88.3 ± 13.6 (64-114)	90.9 ± 17.8 (55-124)	87.7 ± 17.8 (58-131)
KAH ES 6. Dk	87.7 ± 13.3 (62-111)	90.9 ± 17.3 (54-126)	84.1 ± 14.5 (56-118)
KAH ES 7. Dk	86.5 ± 11.1 (62-104)	89.1 ± 15.7 (57-118)	82.2 ± 10.2 (54-105)
KAH ES 8. Dk	87.2 ± 10.2 (60-113)	87.7 ± 14.5 (56-114)	81.3 ± 12.0 (59-108)
KAH ES 9. Dk	83.9 ± 12.7 (58-112)	84.9 ± 13.7 (58-112)	80.2 ± 12.3 (58-107)
KAH ES 10. Dk	82.0 ± 10.1 (61-102)	83.5 ± 14.2 (48-107)	83.6 ± 17.2 (58-136)

Gruplar arası $p>0.05$, veriler; ortalama ± SD (min-maks) Ep.Son.: epidural sonrası ES:entübasyon sonrası

Gruplardaki olguların entübasyon öncesi ve sonrası KAH değerleri epidural sonrası 30 dk (kontrol) değerine göre karşılaştırıldığında; Grup K'da kontrol değeri ile (epidural sonrası 30. dk) 1. dk ve 3. dk'daki ölçüm değerleri arasında, Grup B'de 1., 3., 4., 5., 6. ve 7. dk'daki ölçüm değerleri arasında ve Grup L'de kontrol değeri ile (epidural sonrası 30.dk değeri) 1., 3. ve 4. dk'daki ölçüm değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p<0.05$ - $p<0.001$) (Şekil 4.6). Grupların diğer ölçüm zamanı değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0.05$).



Şekil 4.6. Gruplardaki Olguların Entübasyon Uygulandıktan Sonra KAH Değerleri

*: $p<0.05$ kontrol değeri ile karşılaştırıldığında, **: $p<0.01$ kontrol değeri ile karşılaştırıldığında, ***: $p<0.001$ kontrol değeri ile karşılaştırıldığında, ES:Entübasyon sonrası, Kontrol:Epidural sonrası 30.dk Ep.son.:epidural sonrası

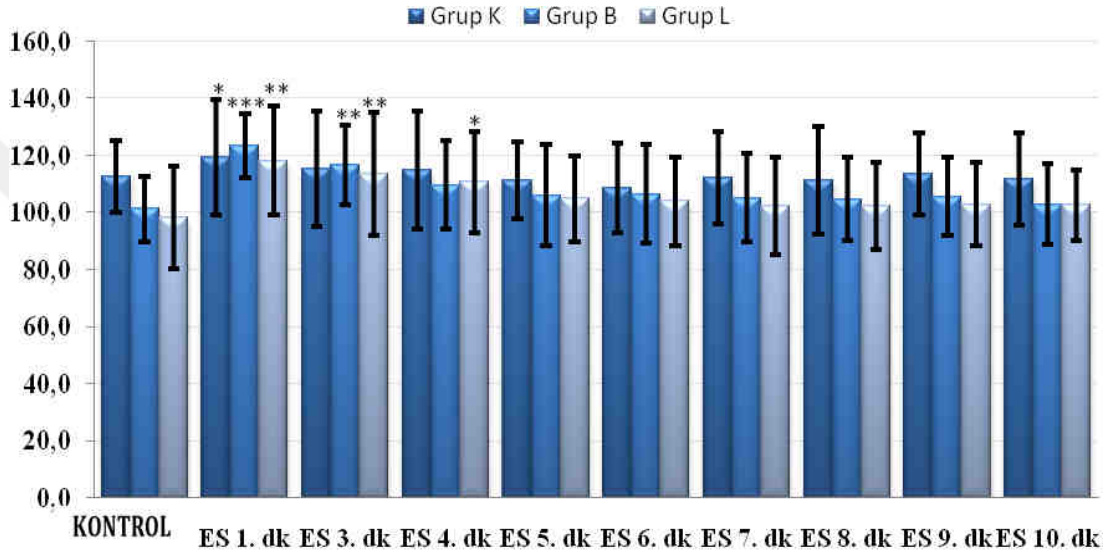
Gruplardaki olguların entübasyon sonrası ilk 10 dk'daki OAB değerleri incelendiğinde; gruplar arası tüm ölçüm zamanlarında istatistiksel olarak anlamlı fark belirlenmemiştir ($p>0.05$) (Tablo 4.10).

Tablo 4.10. Gruplardaki Olguların Entübasyon Uygulandıktan Sonra OAB Değerleri

	Kontrol	Bupivakain	Levobupivakain
	Grubu	Grubu	Grubu
	(Grup K)	(Grup B)	(Grup L)
	(n=22)	(n=21)	(n=20)
OAB Ep.son.30.dk	112.8 ± 12.5	101.3 ± 17.8	98.4 ± 18.1
(kontrol)	(95-141)	(61-126)	(53-141)
OAB ES 1.dk	119.4 ± 20.2	123.4 ± 17.4	118.2 ± 19.2
	(82-159)	(91-154)	(81-145)
OAB ES 3. Dk	115.4 ± 20.2	116.8 ± 20.0	113.8 ± 21.6
	(79-163)	(80-150)	(81-161)
OAB ES 4. Dk	115.0 ± 20.5	109.8 ± 20.9	110.8 ± 17.7
	(77-164)	(67-147)	(81-149)
OAB ES 5. Dk	111.5 ± 13.6	106.1 ± 14.6	105.0 ± 15.1
	(83-133)	(74-138)	(87-139)
OAB ES 6. Dk	108.9 ± 15.7	106.7 ± 15.1	104.2 ± 15.5
	(78-146)	(86-141)	(78-146)
OAB ES 7. Dk	112.3 ± 16.1	105.3 ± 17.0	102.5 ± 17.0
	(83-148)	(81-144)	(82-134)
OAB ES 8. Dk	111.4 ± 18.8	104.9 ± 15.0	102.4 ± 15.2
	(65-152)	(82-137)	(79-134)
OAB ES 9. Dk	113.6 ± 14.5	105.8 ± 14.5	103.0 ± 14.5
	(93-147)	(83-132)	(72-132)
OAB ES 10. Dk	111.8 ± 16.1	103.0 ± 12.8	102.8 ± 12.4
	(87-155)	(82-131)	(78-124)

Gruplar arası $p>0.05$, veriler; ortalama ± SD (min-maks) Ep.Son.:Epidural sonrası ES:entübasyon sonrası

Gruplardaki olguların entübasyon öncesi ve sonrası OAB değerleri grup içinde kontrol değerine göre karşılaştırıldığında (Şekil 4.7); Grup K’da kontrol OAB değeri ile entübasyon sonrası 1. dk ölçüm değeri, Grup B’de ise kontrol OAB ile entübasyon sonrası 1. ve 3. dk ölçüm değeri ve Grup L’de ise kontrol değeri ile entübasyon sonrası 1., 3. ve 4. dk ölçüm değerleri arasında grup içi anlamlı farklılıklar bulunmuştur ($p<0.05$ - $p<0.001$). Grupların diğer ölçüm zamanlarındaki OAB değerlerinin grup içi karşılaştırmasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0.05$).



Şekil 4.7. Gruplardaki Olguların Entübasyon Uygulandıktan Sonra OAB Değerleri

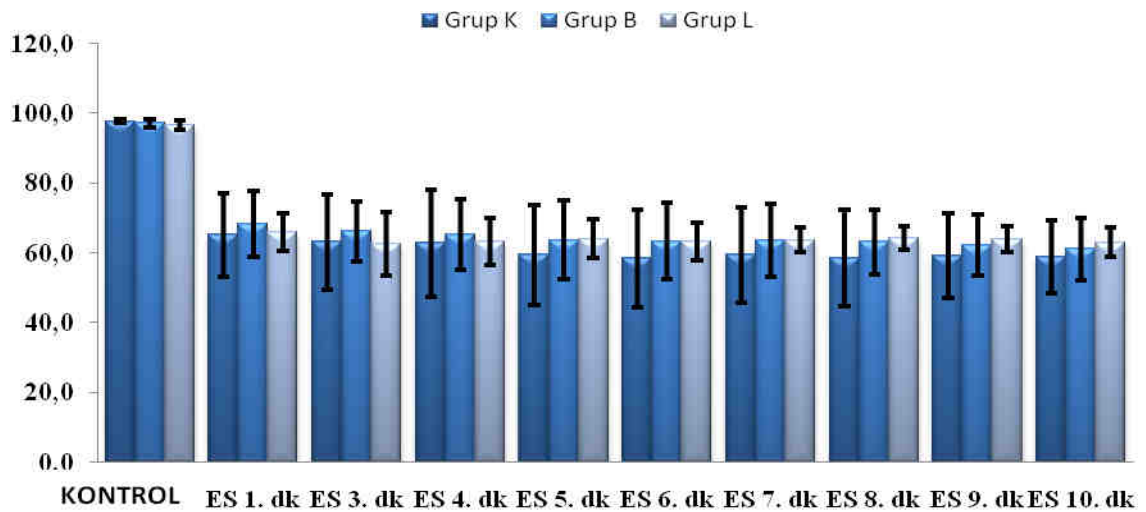
*: $p<0,05$ kontrol değeri ile karşılaştırıldığında, **: $p<0,01$ kontrol değeri ile karşılaştırıldığında, ***: $p<0,001$ kontrol değeri ile karşılaştırıldığında, ES: Entübasyon sonrası, Kontrol: epidural sonrası 30.dk

Entübasyon sonrası ilk 10 dk boyunca grupların BİS değerleri incelendiğinde; gruplar arasında tüm ölçüm zamanlarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0.05$) (Tablo 4.11, Şekil 4.8).

Tablo 4.11. Gruplardaki Olguların Entübasyon Uygulandıktan Sonra BİS Değerleri

	Kontrol Grubu (Grup K) (n=22)	Bupivakain Grubu (Grup B) (n=21)	Levobupivakain Grubu (Grup L) (n=20)
BİS Ep.Son.30.dk (kontrol)	98.8 ± 0.4 (97-98)	97.2 ± 1.3 (94-98)	96.6 ± 1.3 (94-98)
BİS ES 1. Dk	65.2 ± 12.1 (39-96)	68.4 ± 9.4 (44-90)	66.1 ± 5.3 (50-74)
BİS ES 3. Dk	63.2 ± 13.6 (27-78)	66.2 ± 8.6 (42-76)	62.7 ± 9.2 (33-70)
BİS ES 4. Dk	62.9 ± 15.3 (22-79)	65.4 ± 10.0 (36-77)	63.2 ± 6.7 (40-69)
BİS ES 5. Dk	59.5 ± 14.2 (23-73)	63.8 ± 11.4 (33-76)	64.2 ± 5.5 (46-70)
BİS ES 6. Dk	58.5 ± 14.0 (21-72)	63.4 ± 11.0 (35-76)	63.4 ± 5.4 (49-69)
BİS ES 7. Dk	59.5 ± 13.7 (20-75)	63.8 ± 10.5 (41-77)	63.8 ± 3.5 (58-70)
BİS ES 8. Dk	58.5 ± 13.8 (23-75)	63.2 ± 9.2 (41-75)	64.4 ± 3.2 (58-69)
BİS ES 9. Dk	59.4 ± 12.1 (33-76)	62.3 ± 8.9 (40-73)	64.1 ± 3.6 (56-69)
BİS ES 10. Dk	59.0 ± 10.4 (35-74)	61.2 ± 8.8 (41-73)	63.1 ± 4.2 (50-68)

Gruplar arası $P>0.05$, veriler; ortalama ± SD (min-maks) ES:entübasyon sonrası Ep.Son:epidural sonrası



Şekil 4.8. Gruplardaki Olguların Entübasyon Uygulandıktan Sonra BİS Değerleri

Kontrol:epidural sonrası 30. dk

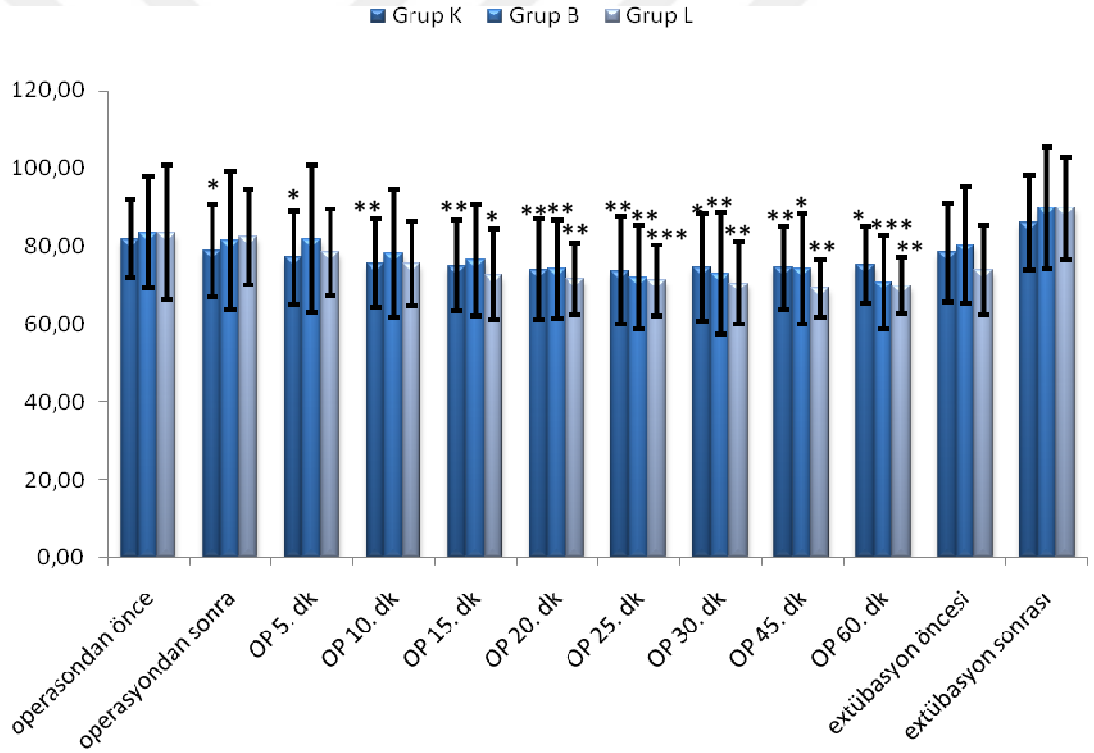
Operasyon sırasında ilk 1sa ile ekstübasyon öncesi ve sonrası KAH değerleri incelendiğinde (Tablo 4.12); tüm ölçüm zamanlarında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p>0.05$).

Tablo 4.12. Gruplardaki Olguların Operasyon Sırasındaki İlk Bir Saatteki KAH Değerleri

	Kontrol Grubu (Grup K) (n=22)	Bupivakain Grubu (Grup B) (n=21)	Levobupivakain Grubu (Grup L) (n=20)
KAH OP. ÖNCE (KONTROL)	82.0 ± 10.1 (61-102)	83.5 ± 14.2 (48-107)	83.6 ± 17.2 (58-136)
KAH ins.	78.9 ± 12.1 (60-103)	81.4 ± 17.5 (51-117)	82.5 ± 12.3 (58-103)
KAH 5. dk	77.1 ± 11.9 (56-106)	82.0 ± 19.1 (49-117)	78.5 ± 11.1 (60-101)
KAH 10. dk	75.7 ± 11.3 (55-101)	78.2 ± 16.4 (50-115)	75.7 ± 10.8 (58-100)
KAH 15. dk	75.0 ± 11.7 (55-100)	76.4 ± 14.3 (50-99)	72.8 ± 11.7 (52-100)
KAH 20. dk	74.1 ± 12.8 (54-109)	74.1 ± 12.5 (50-96)	71.8 ± 9.2 (58-89)
KAH 25. dk	73.8 ± 13.9 (53-115)	72.0 ± 13.3 (51-93)	71.3 ± 9.2 (52-88)
KAH 30. dk	74.7 ± 13.7 (54-110)	73.0 ± 15.7 (53-113)	70.5 ± 10.6 (43-90)
KAH 35. dk	73.0 ± 12.6 (55-107)	71.7 ± 10.3 (52-89)	69.5 ± 9.7 (48-93)
KAH 40. dk	72.9 ± 12.0 (53-100)	70.6 ± 11.4 (52-95)	69.5 ± 8.3 (54-83)
KAH 45. dk	74.5 ± 10.7 (56-103)	74.2 ± 14.1 (51-99)	69.1 ± 7.3 (56-81)
KAH 50. dk	75.3 ± 11.0 (56-102)	71.1 ± 12.3 (50-89)	69.8 ± 7.7 (55-81)
KAH 60. dk	75.2 ± 9.9 (56-90)	70.8 ± 12.1 (51-90)	69.9 ± 7.3 (55-79)
KAH EÖ	78.4 ± 12.6 (58-117)	80.2 ± 15.0 (54-117)	74.0 ± 11.4 (55-96)
KAH eks.son.	86.1 ± 12.1 (63-11)	89.8 ± 15.5 (60-117)	89.7 ± 13.1 (69-119)

Gruplar arasında $p>0.05$, veriler; ortalama ± SD (min-maks) KAH ins: insizyondaki KAH değeri, EÖ: ekstübasyon öncesi eks.son.: ekstübasyon sonrası

Gruplardaki olguların operasyon sırasında ilk 1 sa ile ekstübasyon öncesi ve sonrası KAH değerleri, kontrol değeri olan; entübasyondan sonra 10. dakika değerleri ile grup içi karşılaştırıldığında (Şekil 4.9); Grup K’da kontrol değeri ile ekstübasyon öncesi ve sonrası hariç tüm zamanlardaki ölçüm değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p<0.05$ - $p<0.001$). Grup B’de ise kontrol değeri (entübasyon sonrası 10. dk KAH değeri) ile operasyon sırasındaki 20., 25., 30., 35., 40., 45., 50. ve 60. dk değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunurken ($p<0.05$ - $p<0.001$) Grup L’de kontrol değeri (entübasyon sonrası 10. dk KAH değeri) ile 15., 20., 25., 30., 35., 40., 45., 50. ve 60. dk değerleri arasında grup içi istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar bulunmuştur ($p<0.05$, $p<0.01$).



Şekil 4.9. Gruplardaki Olguların Operasyon Sırasındaki İlk Bir Saatteki KAH Değerleri

*: $p<0,05$ kontrol değeri ile karşılaştırıldığında **: $p<0,01$ kontrol değeri ile karşılaştırıldığında,
 ***: $p<0,001$ kontrol değeri ile karşılaştırıldığında

Operasyon sırasında ilk 1saat ile ekstübasyon öncesi ve sonrası OAB değerleri incelediğinde (Tablo 4.13); 25., 30., 35. ve 50. dk'lardaki OAB değerleri Grup K'da Grup B' ye göre istatistiksel olarak anlamlı olarak daha yüksek olduğu belirlendi ($p<0,05$). Ayrıca 50. dk'daki ve ekstübasyon sonrası ölçüm zamanında Grup K'daki OAB değerinin, Grup L'den istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğu saptanmıştır ($p<0,05$, $p<0,01$). Diğer ölçüm zamanlarında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark belirlenmemiştir ($p>0,05$).

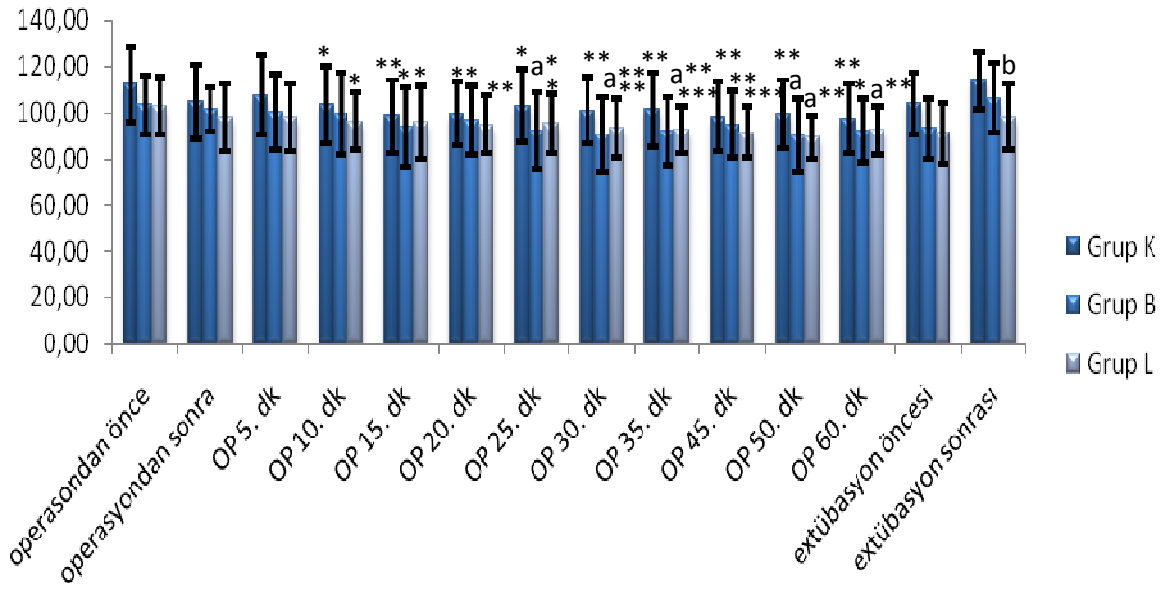


Tablo 4.13. Gruplardaki Olguların Operasyondan Sırasındaki İlk Bir Saatteki OAB Değerleri

	Kontrol Grubu (Grup K) (n=22)	Bupivakain Grubu (Grup B) (n=21)	Levobupivakain Grubu (Grup L) (n=20)	P değeri
OAB OP.ÖNCE 10.dk (Kontrol)	111.8 ± 16.1 (87-155)	103.0 ± 12.8 (82-131)	102.8 ± 12.4 (78-124)	FY
OAB ins	104.6 ± 16.3 (72-141)	101.2 ± 9.3 (85-115)	97.9 ± 14.7 (77-132)	FY
OAB 5. dk	107.6 ± 17.2 (74-148)	100.0 ± 16.4 (52-129)	98.0 ± 14.8 (75-128)	FY
OAB 10. dk	103.2 ± 16.4 (77-141)	99.5 ± 17.7 (64-135)	96.0 ± 12.4 (82-121)	FY
OAB 15. dk	98.3 ± 15.8 (71-132)	93.8 ± 17.0 (63-132)	95.6 ± 15.5 (73-133)	FY
OAB 20. dk	99.5 ± 13.8 (72-131)	96.7 ± 14.7 (66-133)	94.8 ± 12.2 (73-123)	FY
OAB 25. dk	102.9 ± 15.5 (71-135)	92.0 ± 16.4 (53-123)	95.0 ± 12.6 (77-116)	GK-GB (p=0.029)
OAB 30. dk	100.9 ± 14.2 (74-140)	90.6 ± 16.1 (57-117)	93.3 ± 12.8 (70-120)	GK-GB (p=0.034)
OAB 35. dk	101.2 ± 15.8 (70-140)	91.9 ± 14.6 (65-123)	92.8 ± 10.1 (74-112)	GK-GB (p=0.030)
OAB 40. dk	99.5 ± 19.9 (60-147)	92.5 ± 15.0 (66-135)	91.5 ± 12.9 (69-113)	FY
OAB 45. dk	98.1 ± 15.2 (69-124)	94.7 ± 14.3 (79-131)	91.4 ± 11.2 (71-108)	FY
OAB 50. dk	99.0 ± 14.7 (66-121)	90.1 ± 15.9 (54-126)	89.0 ± 9.5 (68-103)	GK-GB (p=0.043) GK-GL (p=0.025)
OAB 60. dk	97.5 ± 15.3 (69-121)	92.0 ± 13.7 (61-128)	92.3 ± 10.3 (74-114)	FY
OAB EÖ	103.8 ± 13.4 (74-129)	93.0 ± 13.1 (78-128)	90.9 ± 13.1 (63-117)	FY
OAB ES	113.7 ± 12.4 (91-148)	106.2 ± 15.3 (74-136)	98.2 ± 14.3 (86.8-126)	GK-GL (p=0.001)

Veriler; ortalama ± SD (min-maks) FY:istatistiksel olarak anlamlı fark yok, OAB ins:insizyondaki OAB değeri, EÖ: ekstübasyon öncesi eks.son: ekstübasyon sonrası.

Gruplardaki olguların operasyon sırasında ilk 1 sa ile ekstübasyon öncesi ve sonrası OAB değerleri kontrol değeri olan; entübasyondan sonra 10. dk değerleri ile grup içi karşılaştırıldığında (Tablo 4.10); Grup K ve Grup L’de kontrol değeri ile insizyon ve 5. dk değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark belirlenmemiştir ($p>0.05$). Ancak diğer ölçüm zamanlarındaki OAB değerleriyle kontrol değeri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark belirlenmiştir ($p<0.05$, $p<0.001$). Grup B’ de ise kontrol değeri (entübasyon sonrası 10. dk OAB değeri) ile operasyon sırasındaki 10., 15., 20., 25., 30., 35., 40., 45., 50. ve 60. dk değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p<0.05$, $p<0.01$).



Şekil 4.10. Gruplardaki Olguların Operasyondan Sırasındaki İlk Bir Saatteki OAB Değerleri

a: $p<0.05$ GrupK ile karşılaştırıldığında b: $p<0.01$ GrupK ile karşılaştırıldığında *: $p<0.05$ kontrol değeri ile karşılaştırıldığında, **: $p<0.01$ kontrol değeri ile karşılaştırıldığında, ***: $p<0.001$ kontrol değeri ile karşılaştırıldığında.

Operasyonun ilk saatindeki inspire edilen sevofluran fraksiyonu (FİS) incelendiğinde (Tablo 4.14); 20., 25., 30., 35., 40., 45., 50. ve 60. dk'larda Grup K'ya göre, Grup L'nin FİS değerlerinin istatistiksel olarak anlamlı olarak düşük olduğu gözlemlendi ($p<0,05$). Ayrıca FİS değerlerinin 35. ve 45. dk'larda Grup L'de; Grup B ve Grup K'ya göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha az olduğu belirlendi($p<0,05$). Diğer değerlendirme zamanlarında gruplar arasında anlamlı fark belirlenmemiştir ($p>0,05$).

Tablo 4.14. Gruplardaki Olguların Operasyon Sırasındaki İlk Bir Saatteki İmpire Edilen Sevofluran Konsantrasyonu Değerleri

	Kontrol Grubu (Grup K) (n=22)	Bupivakain Grubu (Grup B) (n=21)	Levobupivakain Grubu (Grup L) (n=20)	P değeri
FİS ins	2.6 ± 0.9 (1.6-5.5)	2.7 ± 1.1 (0.5-4.7)	2.6 ± 1.0 (0.25-5.3)	FY
FİS 5. Dk	2.4 ± 0.8 (1.0-4.4)	2.4 ± 0.7 (1.2-3.5)	2.1 ± 0.7 (0.9-3.8)	FY
FİS 10. dk	2.3 ± 0.6 (1.3-3.4)	2.2 ± 0.7 (0.8-3.9)	1.9 ± 0.6 (0.8-3.1)	FY
FİS 15. dk	2.2 ± 0.7 (1.1-3.7)	1.9 ± 0.9 (0.4-4.2)	1.9 ± 0.5 (1.2-3.4)	FY
FİS 20. dk	2.2 ± 0.6 (1.2-3.0)	1.9 ± 0.8 (0.7-3.8)	1.6 ± 0.5 (0.6-2.9)	GK-GL (p=0.021)
FİS 25. dk	2.1 ± 0.6 (1.4-3.6)	1.9 ± 0.8 (0.9-4.5)	1.6 ± 0.6 (0.6-2.9)	GK-GL (p=0.044)
FİS 30. dk	2.0 ± 0.6 (1.0-3.2)	1.7 ± 0.4 (0.7-2.3)	1.6 ± 0.5 (1.0-2.7)	GK-GL (p=0.021)
FİS 35. dk	2.0 ± 0.5 (1.1-3.2)	2.0 ± 0.7 (0.8-3.8)	1.5 ± 0.6 (0.7-2.9)	GK-GL (p=0.017) GB-GL (p=0.012)
FİS 40. dk	1.9 ± 0.5 (0.9-3.1)	1.8 ± 0.6 (0.8-3.0)	1.5 ± 0.6 (0.7-2.9)	GK-GL (p=0.034)
FİS 45. dk	1.9 ± 0.5 (0.9-2.9)	1.9 ± 0.7 (0.8-3.2)	1.4 ± 0.6 (0.7-3.2)	GK-GL (p=0.032) GB-GL (p=0.044)
FİS 50. dk	2.0 ± 0.4 (1.1-2.8)	1.8 ± 0.5 (1.1-2.7)	1.4 ± 0.5 (0.7-2.8)	GK-GL (p=0.002)
FİS 60. dk	2.0 ± 0.4 (1.1-2.8)	1.8 ± 0.5 (0.7-2.8)	1.5 ± 0.6 (0.7-2.8)	GK-GL (p=0.016)

Veriler; ortalama ± SD (min-maks), FY:Gruplar arasında istatistiksel olarak fark yoktur, FİS : İmpire edilen sevofluran fraksiyonu, FİS İns :insizyondaki FİS değeri.

Operasyonun ilk saatinde; ekspire edilen sevofluran fraksiyonu (FES) incelendiğinde (Tablo 4.15); 20., 25., 30.,35.,40., 45., 50. ve 60. dk'larda Grup K'ya göre Grup L'nin FES değerlerinin istatistiksel olarak anlamlı olarak düşük olduğu gözlemlendi ($p<0.05$ - $p<0.001$). Ayrıca FES değerlerinin 35., 45. ve 50. dakikalarda Grup B'ye göre de Grup L'de istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha az olduğu belirlendi ($p<0.05$). Diğer değerlendirme zamanlarında gruplar arasında anlamlı fark belirlenmemiştir ($p>0.05$).

Tablo 4.15. Gruplardaki Olguların Operasyon Sırasında Bir Saatteki Ekspire Edilen Sevofluran Konsantrasyonu Değerleri

	Kontrol Grubu (Grup K) (n=22)	Bupivakain Grubu (Grup B) (n=21)	Levobupivakain Grubu (Grup L) (n=20)	P değeri
FES ins	2.1 ± 0.7 (0.9-4.0)	2.8 ± 0.8 (0.4-3.6)	2.3 ± 0.8 (1.5-5.1)	FY
FES 5. dk	2.1 ± 0.7 (0.9-3.7)	2.0 ± 0.5 (1.2-3.2)	1.9 ± 0.6 (1.0-3.0)	FY
FES 10. dk	2.0 ± 0.5 (1.2-2.9)	1.8 ± 0.5 (0.9-2.8)	1.7 ± 0.5 (0.8-2.6)	FY
FES 15. dk	1.9 ± 0.5 (1.1-3.0)	1.7 ± 0.7 (0.5-3.3)	1.7 ± 0.5 (1.0-2.7)	FY
FES 20. dk	1.9 ± 0.4 (1.1-2.6)	1.7 ± 0.7 (0.7-3.3)	1.4 ± 0.4 (0.6-2.5)	GK-GL (p=0.013)
FES 25. dk	1.9 ± 0.5 (1.4-3.2)	1.7 ± 0.5 (1.1-3.4)	1.5 ± 0.5 (0.6-2.5)	GK-GL (p=0.021)
FES 30. dk	1.8 ± 0.4 (1.1-2.8)	1.5 ± 0.4 (0.9-2.1)	1.5 ± 0.4 (0.9-2.2)	GK-GL (p=0.016)
FES 35. dk	1.8 ± 0.5 (1.0-2.9)	1.8 ± 0.5 (0.8-3.0)	1.3 ± 0.5 (0.7-2.5)	GK-GL (p=0.008) GB-GL (p=0.017)
FES 40. dk	1.8 ± 0.5 (1.1-2.8)	1.7 ± 0.5 (0.8-2.6)	1.3 ± 0.4 (0.7-2.5)	GK-GL (p=0.004)
FES 45. dk	1.8 ± 0.4 (1.0-2.4)	1.7 ± 0.5 (0.8-2.6)	1.3 ± 0.5 (0.6-2.6)	GK-GL (p=0.002) GB-GL (p=0.015)
FES 50. dk	1.8 ± 0.3 (0.9-2.3)	1.6 ± 0.4 (1.1-2.3)	1.3 ± 0.4 (0.7-2.1)	GK-GL (p=0.000) GB-GL (p=0.010)
FES 60. dk	1.8 ± 0.3 (1.1-2.3)	1.6 ± 0.4 (1.1-2.3)	1.3 ± 0.6 (0.7-2.5)	GK-GL (p=0.005)

Veriler; ortalama ± SD (min-maks) FY: Gruplar arasında istatistiksel olarak fark yoktur, FES: Ekspire edilen sevofluran fraksiyonu, FES ins: insizyon sırsındaki FES değeri.

Gruplardaki olguların MAK değerleri incelendiğinde (Tablo 4.16); operasyonun birinci saatinde 20., 25., 30., 35., 40., 45., 50. ve 60. ölçüm dk'larındaki Grup K değerleri, aynı ölçüm zamanlarındaki Grup L değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu saptanmıştır ($p<0.05$ - $p<0.001$). Grup K'nın 30., 35. ve 50. dk'larındaki minimum alveolar konsantrasyon (MAK) değerleri; Grup B ve Grup L'den daha fazladır ($p<0.05$ - $p<0.001$). Diğer ölçüm zamanlarında gruplar arasında istatistiksel anlamda fark bulunamamıştır ($p>0.05$).

Tablo 4.16. Gruplardaki Olguların Operasyonda İlk Bir Saatteki MAK Değerleri

	Kontrol Grubu (Grup K) (n=22)	Bupivakain Grubu (Grup B) (n=21)	Levobupivakain Grubu (Grup L) (n=20)	P değeri
MAK ins	1.4 ± 0.4 (0.8-2.4)	1.3 ± 0.4 (0.2-2.0)	1.5 ± 0.4 (1.1-2.3)	FY
MAK 5. Dk	1.4 ± 0.3 (0.8-2.1)	1.3 ± 0.2 (0.8-1.7)	1.3 ± 0.3 (0.8-1.9)	FY
MAK 10. dk	1.3 ± 0.2 (0.9-1.8)	1.2 ± 0.3 (0.6-1.7)	1.2 ± 0.2 (0.7-1.6)	FY
MAK 15. dk	1.3 ± 0.3 (0.9-1.8)	1.1 ± 0.3 (0.4-1.9)	1.2 ± 0.2 (0.8-1.6)	FY
MAK 20. dk	1.3 ± 0.2 (0.8-1.7)	1.2 ± 0.3 (0.6-1.9)	1.1 ± 0.2 (0.6-1.6)	GK-GL (p=0.019)
MAK 25. dk	1.3 ± 0.3 (0.9-2.0)	1.2 ± 0.2 (0.8-1.7)	1.0 ± 0.2 (0.8-1.5)	GK-GL (p=0.001)
MAK 30. dk	1.2 ± 0.2 (0.8-1.8)	1.1 ± 0.2 (0.7-1.3)	1.0 ± 0.2 (0.8-1.4)	GK-GB (p=0.016) GK-GL (p=0.003)
MAK 35. dk	1.3 ± 0.2 (0.8-1.8)	1.2 ± 0.3 (0.7-1.8)	1.0 ± 0.2 (0.7-1.5)	GK-GL (p=0.003) GB-GL (p=0.045)
MAK 40. dk	1.3 ± 0.2 (0.8-1.8)	1.1 ± 0.3 (0.6-1.6)	1.0 ± 0.2 (0.8-1.5)	GK-GL (p=0.005)
MAK 45. dk	1.3 ± 0.2 (0.8-1.6)	1.1 ± 0.3 (0.7-1.6)	1.0 ± 0.2 (0.7-1.7)	GK-GL (p=0.005)
MAK 50. dk	1.2 ± 0.2 (0.9-1.6)	1.1 ± 0.2 (0.8-1.4)	1.0 ± 0.2 (0.7-1.4)	GK-GB (p=0.029) GK-GL (p=0.000)
MAK 60. dk	1.3 ± 0.2 (0.9-1.6)	1.1 ± 0.2 (0.8-1.5)	1.0 ± 0.2 (0.7-1.5)	GK-GL (p=0.000)

Veriler; ortalama ± SD (min-maks) FY: Gruplar arasında istatistiksel olarak fark yoktur, MAK: minimum alveoler konsantrasyon, MAK ins:insizyon sırasındaki MAK değeridir.

5. TARTIŞMA

Nöroaksial anestezinin sedatif etkisinin olduğu, hem epidural hem de spinal yoldan uygulanan lokal anesteziğin, sedasyona yol açtığı bilinmektedir. Spinal anestezi yapılmış ancak premedikasyon uygulanmamış olgularda, sedasyon olduğu ve oluşan sedasyon düzeyinin de duyuşal bloğun seviyesiyle ilişkili olduğu gösterilmiştir (101,102).

Kombine epidural/genel anestezide epidural yoldan uygulanan lidokain, bupivakain veya ropivakain gibi çeşitli lokal anesteziğlerle, iv veya inhalasyon anesteziğlerine gereksinimin azaldığı pek çok çalışmada objektif yöntemler kullanılarak gösterilmiştir (103,104,105,106). Literatürde epidural yoldan uygulanan lokal anesteziğın, genel anesteziğ gereksinimine etkisi olmadığını bildiren tek bir çalışmaya rastlanmıştır (107). Bu çalışmada, 1/800 000 dozunda epinefrin eklenmiş 10 mL %0.125 bupivakain, L₁-L₂ intervertebral aralıktan konulan kateter aracılıyla lumbar disk operasyonlarında desfluran ile genel anestezi öncesi uygulamış ve epidural aralıktan 10 mL salin verilen kontrol grubuna göre BIS'in farklı olmadığını, BIS'in epidural bupivakainden etkilenmediğini bildirmiştir (107).

Epidural lokal anesteziğlerle iv veya inhalasyon anesteziğlerine gereksinimin azalma mekanizması henüz tam olarak bilinmemektedir. Bununla birlikte, cerrahi uyarıdan önce başlatılan epidural lokal anesteziğ infüzyonu ile operasyon bölgesinden kaynaklanan somatosensorial iletimin üst merkezlere çıkması medulla spinalis düzeyinde engellenerek (deafferansasyon), retikulotalamokortikal uyanıklığın azalarak ve/veya epidural aralıktan lokal anesteziğlerin emilerek dolaşıma karışıp sistemik etki göstermeleri ve/veya subanesteziğ konsantrasyonlarda lokal anesteziğlerin spinal kort motor fonksiyonlarını baskılaması gibi çeşitli mekanizmalarla genel anesteziğlere gereksinimi azalttığı düşünülmektedir (9,10,11). Ancak, lokal anesteziğlerin spinal ve epidural anesteziğ dışında, im, iv yollar gibi başka yollardan kullanılmasıyla da; hem iv anesteziğlere hem de inhalasyon anesteziğlerine gereksinimin azaldığının bazı çalışmalarda gösterilmesiyle, kombine epidural/genel anestezide de epidural yoldan uygulanan lokal anesteziğlerin emilmesiyle sistemik etkilerinin genel anesteziğlere gereksinimi düşürmede esas etkili olduğu görüşü öne sürülmektedir (12,13). Ancak, Hodgson ve Liu (108), bir gruba iv salin ve epidural yoldan 15 mL, 2 mg/mL lidokain,

diğer gruba ise iv lidokain (1 mg/kg bolus, 25 µg/kg/dk idame dozda) uygulamışlar, her iki grupta da benzer plazma lidokain düzeyleri saptamalarına rağmen, epidural yoldan lidokain uygulanan grupta sevofluran gereksiniminin %34 azaldığını belirlemişlerdir. Oluşan bu etkinin; sistemik emilim sonucunda oluşmadığını, epidural lokal anesteziyle duyuşal iletimin üst merkezlere iletiminin kesilmesiyle veya lokal anesteziğin beyin omurilik sıvısının içinde direkt olarak rostral yayılmasıyla olabileceğini bildirmişlerdir.

Epidural bloğun niteliğini etkileyen lokal anestezi dozunun, dozun verilış şeklinin (tek doz veya sürekli infüzyon), konsantrasyonun ve opioid, epinefrin gibi bir ajanla birlikte verilip verilmemesinin, iv ve inhalasyon anesteziğine gereksinimi de etkileyebileceği düşünölmektedir (9,105,107,109,110).

Kombine epidural/genel anestezi de epidural opioidlerin anestezi gereksinimine etkisi tartışmalıdır. Kombine epidural/genel anestezi de epidural yoldan tek başına veya lokal anestezi ile birlikte uygulanan opioidlerle; anestezi gereksiniminin azaldığını bildiren çalışmalar bulunmasına karşın (3,111,112), anestezi tüketimine etkisinin olmadığını öne süren çalışmalara da rastlanmaktadır (113,114). Çalışmalardaki bu farklı sonuçlar, cerrahinin tipi, kullanılan opioidlerin farklı olması, lokal anestezi ilaçlarla birlikte veya tek başına kullanılmaları, farklı dozlarda kullanılmaları gibi pek çok faktöre bağılı olabilir.

Kombine epidural/genel anestezi de lokal anestezi ilacın dozu, konsantrasyonu ve uygulama seviyesi ile ilişkili olan duyuşal blok düzeyinin; genel anestezi gereksinimine etkisi olabileceği düşünölmüş ve bu konuda pek çok çalışma yapılmıştır (9,109,110,115). Ancak bu çalışmaların çoğunda yüksek doz ve konsantrasyonda lokal anestezi ile sağlanan yüksek dermatomal duyuşal blok düzeylerinde oluşan genel anestezi gereksiniminde azalmanın lokal anesteziğin nöroaksiyel sistemden uyarı geçişini engellemesiyle mi oluştuğı yoksa lokal anesteziğin sistemik absorpsiyonu sonucu oluşan sistemik etki ile mi oluştuğı gösterilememiştir. Doufas ve arkadaşları (115), 11 gönüllüye lomber epidural kateterden duyuşal blok T₅ düzeyine çıkana kadar düşük bolus dozlarda 2mg/mL 2-kloroprokain uygulayıp, gönüllülerin sedasyon düzeylerini, BIS ve beyin sapı işitsel uyarılmış potansiyellerle objektif, sedasyon skalalarıyla da subjektif olarak duyuşal blok ortadan kalkana kadar değerlendirmişlerdir. Sonuçta epidural anestezi sırasında oluşan sedasyon düzeyinin, beyin sapı işitsel uyarılmış potansiyellerle saptanabileceğini ve duyuşal blok seviyesiyle

ilişkili olduğunu ve santral sinir sistemi uyanıklığının, duyuşal uyarıların iletilmemesiyle azalabileceğini saptamışlardır. Çalışmalarında epidural anestezide 2-klorprokaini düşük bolus dozlarda kullanarak, klorprokainin sistemik dolaşıma emilimiyle plazma kolinesteraz enzimi tarafından 10s-3 dk içinde parçalandığını, böylece sistemik etkisini ortadan kaldırmayı amaçladıklarını bildirmişlerdir. Epidural lokal anestezişlerle oluşun sedasyon düzeyinin, duyuşal bloğun seviyesiyle ilişkili olduğunu düşünen Ishiyama ve arkadaşları da (5), 5 mL ropivakaini (7.5 mg/mL) epidural aralığa uygulayıp, epidural ropivakainin maksimum sefalik ve kaudal yayılım zamanı olan enjeksiyonundan yaklaşık 20 dk sonra uyanık dönemde, duyuşal bloğun 4. torasik dermatoma ulaşmasına rağmen, BİS ile belirgin bir sedasyon oluşmadığını bildirmişlerdir. Çalışmalarında; benzer duyuşal blok düzeyi cerrahi uyarının olmadığı genel anestezinin ilk 10 dk'lık döneminde de olmasına rağmen, bu dönemde BİS ile derin sedasyon oluşmasını, duyuşal blok seviyesinden başka faktörlerin, örneğın epidural ve genel anestezinin sinerjistik etkileri gibi, söz konusu olabileceğini ileri sürerek açıklamışlardır.

Literatürde levobupivakain ile yapılmış kombine epidural/genel anestezi ile ilgili bir çalışmaya rastlanmamıştır. Kombine epidural/genel anestezide tek başına bupivakainin anesteziş tüketimine etkinliğini inceleyen Agarwal ve arkadaşları'nın yaptıkları çalışmada (104), 10 mL %0.1 bupivakain solüsyonu indüksiyondan 20 dk önce verilmiş ve 6 mL/saat infüzyonla idame ettirilip, anestezi öncesi epidural bupivakain alan hastalarda propofolün indüksiyon ve idame doz gereksiniminin belirgin azaldığı bildirilmiştir. Biz de çalışmamızda bupivakaini 5 mL hacimde ancak %0.25 konsantrasyonda epidural aralığa verip, yine aynı konsantrasyonda bupivakaini 10 mL/sa infüzyon şeklinde uyguladık ve sevofluran tüketimini kontrol grubuna göre azalttığımızı belirledik.

Ciddi duyuşal hasar ve post-travmatik stres bozukluklarına yol açabilen anestezi sırasında farkında olmayı önlemek, anesteziş ilaç kullanımını azaltmak, uyanmayı hızlandırarak anestezi sonrası bakım ünitesinde kalış süresini kısaltmak gibi avantajları olan anestezinin hipnotik komponentini ölçen BİS monitörü (6,116-119), kombine epidural/genel anestezide epiduralden verilen lokal anestezişlerle birlikte kullanılan iv ve inhalasyon anesteziş gereksiniminin belirlenmesinde pek çok çalışmada güvenle kullanılmıştır (5,9,10,109,110,120,121). BİS değeri; 85 ve üzerinde olduğunda hastanın

uyanık ve belleğin bozulmadığı, 50 civarında olduğunda cerrahi sırasında yeterli hipnotik düzeyin sağlandığı bilinmektedir (7,122).

Biz de çalışmamızda önceki çalışmalarda anestezi derinliğini belirlemede güvenli olduğu bildirilen BİS monitörünü kullandık ve cerrahi sırasında olgularda BİS değerlerini 40-50 arasında tutabilmek için inspire edilen sevofluran konsantrasyonunu değiştirdik. Operasyon başlamasından itibaren ilk 15 dk ekspire edilen sevofluran konsantrasyonu (FES) ve dolayısıyla MAK değerlerinde gruplar arasında anlamlı farklı olmadığı gözlemlendi. Ancak FES ve sevofluranın MAK değerlerinin, epidural levobupivakain grubunda kontrol grubuna göre operasyonun 20. dk'sından itibaren başlayan ve operasyonun ilk 1 sa'i boyunca devam eden tüm ölçüm zamanlarında istatistiksel olarak anlamlı düşük olduğu belirlendi ($p<0.05$ - $p<0.001$). Ayrıca epidural levobupivakain grubunda bupivakain grubuna göre, sevofluranın MAK değerlerinin operasyonun 35. ve 50. dk'larında, FES'in ise 35., 45. ve 50. dk'larında anlamlı düşük olduğu saptandı ($p<0.05$). Buna rağmen kontrol grubunda ekstübasyon süresi ve göz açma süresinin, hem epidural bupivakain hem de epidural levobupivakain uygulanan gruba göre, istatistiksel olarak anlamlı uzun olduğu gözlemlendi ($p<0.01$ - $p<0.001$). Ekstübasyon sırasında BİS değerinin de kontrol grubunda, diğer iki gruba göre istatistiksel olarak anlamlı düşük olduğu belirlendi. Ayrıca postoperatif ilk analjezik gereksinim zamanı da; kontrol grubunda, diğer iki gruba göre, epidural levobupivakain grubunda da bupivakain grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı kısa olduğu gözlemlendi ($p<0.01$ - $p<0.001$). Çalışmamızda hem sadece anestezi aldığı cerrahi uyarının olmadığı ilk 10 dk'da hem de tüm operasyon boyunca hiç bir olguda farkında olma durumu belirlenmedi.

Levobupivakainin etkinliğini bupivakain ile karşılaştıran literatürdeki çalışmalar incelendiğinde; levobupivakain, bupivakainle epidural yoldan eş değer dozlarda ve %0.5 konsantrasyonda kullanıldığında, hem duyuşal hem de motor blok özelliklerinin benzer olduğunu bildiren çalışmalara rastlanmaktadır (18,19). Ancak levobupivakain, bupivakainle eş değer dozda ve konsantrasyonda (%0.5) epidural anestezide kullanıldığında, oluşan duyuşal bloğun segmental yayılımı ve süresinin benzer olduğu, levobupivakainle oluşan motor bloğun gücünün daha zayıf olmasına rağmen, süresinin bupivakainle oluşan motor blok süresine göre daha uzun olduğunu bildiren çalışmalar da bulunmaktadır (20). Randomize, çift kör yöntemle yapılmış klinik çalışmaları inceleyen bir derlemede de; bupivakainle epidural yoldan aynı dozda kullanıldığında,

levobupivakainin anestezi ve/veya analjezik etkinliğinin, büyük bir oranda bupivakaine benzer olduğu ancak, levobupivakainle oluşan duyuşal bloğun, bupivakaine göre 23-43 dk, daha uzun olma eğiliminde olduğu bildirilmiştir (21). Daha yüksek konsantrasyonda eşit dozlarda %0.75 levobupivakain ile %0.75 bupivakain epidural anestezide kullanıldığında duyuşal ve motor bloğun benzer olduğu ancak, levobupivakainle bupivakaine göre duyuşal blok tam gerileme süresinin anlamlı uzun olduğu gösterilmiştir (22).

Bizim çalışmamızda epidural yoldan uygulanan bupivakain ve levobupivakain kombine/epidural anestezide sıklıkla kullanılan konsantrasyonlar ve hacimlerde kullanılmıştır. Bu nedenle duyuşal ve motor blok süreleri ile düzeylerini direkt epidural anestezi çalışmalarıyla karşılaştıramayız. Ayrıca duyuşal ve motor blok düzeylerini takip etmemiz, genel anestezi boyunca imkânsız ve uyandıktan sonra da sağlıklı sonuçlar elde edileceğinden çalışmaya dâhil edilmedi. Bu nedenle gruplarda sadece epidural anestezi sonrası 30.dk'da duyuşal ve motor blok düzeyi değerlendirildi ve hem bupivakain hem de levobupivakain grubunda alt ekstremitelerde motor blok oluşmadığı gözlemlendi. Epidural uygulanmasının 30. dk'sında maksimal duyuşal blok düzeyinin epidural bupivakain grubunda T₁₀ (T₈ - L₁) [median(ranđ)], epidural levobupivakain grubunda ise T₁₀ (T₈-T₁₂) [median(ranđ)] olduğu ve her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı saptandı. Epidural sonrası 30.dk'da epidural bupivakain ve levobupivakain uygulanan gruplarda duyuşal blok düzeylerinin benzer olmasına rağmen, postoperatif dönemde 20.dk'da VAS ile değerlendirilen ağrı düzeyinin epidural bupivakain grubunda epidural levobupivakain grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek olduğu belirlendi (p<0.01). Ayrıca postoperatif ilk analjezik gereksinim zamanının da epidural bupivakain grubunda, epidural levobupivakain grubuna göre anlamlı kısa olması; eşit ama analjezik dozda ve konsantrasyonlarda kullandığımız rasemik bupivacainin (S-)-enantiomeri olan levobupivakainin etkisinin, bupivakaine göre daha uzun olduğunu düşündürdü.

Kombine epidural/genel anestezide lokal anesteziğin anestezi gereksinimini azaltması çok fazla incelenen bir konu olmasına karşın, cerrahi uyarı ile inhalasyon ve iv anestezi olmaksızın epidural anestezinin uyanık dönemde sedatif etkilerinin olup olmadığını, literatürde çok az çalışmada incelenmiştir. İnfanlarda kaudal blokajın, manyetik rezonans görüntüleme sırasında sedasyon sağladığı bildirilmiştir (123).

Çocuklarda bir başka çalışmada da azot protoksit uygulanmaksızın sevofluran (endtidal sevofluran konsantrasyonu %1.5) ile genel anestezi uygulanırken, 1 mL/kg dozda %0.25 bupivakainle kaudal blok uygulanmış ve kaudal blok uygulanmayan kontrol grubuna göre, BIS değerlerinin, 2-5 yaş çocuklarda düştüğünü, ancak infantlarda değişmediğini bildirmişlerdir (125). Literatürde, epidural lokal anesteziklerin uyanık dönemde sedatif etkisini erişkinlerde inceleyen bir çalışmaya rastlanmıştır. Bu çalışmada (5), 7.5 mg/mL konsantrasyonda 5 mL hacimde ropivakain tek doz şeklinde torakal epidural aralığa uygulanmış, cerrahi stimulus olmadan hem uyanık dönemde, hem de sevofluranla genel anestezinin ilk 10 dk'sında BIS'i düşürdüğü, ancak bu düşüklüğün genel anestezi boyunca uyanıklık fazına göre daha fazla olduğu gösterilmiştir.

Biz çalışmamızda; epidural yoldan verdiğimiz ilaçları başlangıçta bolus uyguladıktan sonra infüzyon şeklinde vermeye devam ettik ve epidural yoldan uygulanan ilaçların sedatif etkilerini diğer çalışmalardan farklı olarak üç farklı dönemde inceledik. Bu dönemler, hiç başka anestezinin ve uyarının oluşturulmadığı uyanık dönem, anestezi aldığı ancak cerrahi stimulusun olmadığı sadece genel anestezi dönemi (ilk 10 dk) ve anestezi ve cerrahi stimulusun olduğu cerrahi dönemdir. Çalışmamızda epidural uyguladığımız lokal anesteziklerin sedatif etkilerini, duyuşsal bloğun oluşmaya başlayacağını düşündüğümüz epidural uygulama sonrası 15. dk'dan itibaren incelemeye başladık ve maksimal bloğa ulaşacağını düşündüğümüz 30. dk'a kadarki dönemde BIS ile belirlemeye çalıştık. Uyanık dönemde epidural uygulandıktan 15 dk sonra, BIS değerinin kontrol grubuna göre hem epidural bupivakain hem de epidural levobupivakain grubunda istatistiksel olarak anlamlı düştüğü ($p<0.05$ - $p<0.01$), levobupivakain grubundaki bu düşüşün bupivakaine göre de istatistiksel olarak anlamlı fazla olduğu gözlemlendi. Epidural anestezide maksimum sefalik ve kaudal yayılım beklediğimiz uygulamadan sonraki 20 ve 25. dk'larda BIS değerinin yine epidural bupivakain ve levobupivakain uygulanan gruplarda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düşük olduğu saptandı ($p<0.05$ - $p<0.01$). Bununla birlikte, bizim çalışmamızda da uyanık dönem boyunca hem epidural bupivakain hem de epidural levobupivakain derin sedatif etkiler oluşturmamıştır. Stabil bir çevre sağlayıp belirli zaman aralıklarında end tidal sevofluran konsantrasyon değişikliklerini düzenli bir şekilde belirlemek için noksius stimulus uygulamadığımız anestezinin ilk 10 dk'sında

incelediğimizde gruplar arasında end tidal sevofluran konsantrasyonunda herhangi bir fark belirlenmedi.

Epidural anestezi ve kombine genel/epidural anestezi hipotansiyona neden olabilir (5,125). Hem epidural anestezinin hem de kombine epidural/genel anestezinin hemodinamik etkileri bizim çalışmamızda da gözlenmiştir. Epidural uygulandıktan sonra KAH'larında gruplar arasında anlamlı farklılıklar belirlenmezken, epidural uygulanan gruplarda bazı ölçüm zamanlarında OAB değerlerinin kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düşük olduğu saptanmıştır ($p<0.05$ - $p<0.01$).

Kombine genel epidural anestezi hastaların büyük kısmında hipotansiyona neden olur (5, 125,126). Genel anestezi indüksiyonu sırasında laringoskopi ve trakeal entübasyonla oluşan güçlü noksius stimulus ile katekolamin plazma konsantrasyonlarının yükselmesine bağlı taşikardi, hipertansiyon oluşmaktadır (126). Nakatani ve arkadaşları (127), propofol ile yaptıkları indüksiyon sırasında oluşan hemodinamik değişiklikleri, epidural anestezi uygulanan veya uygulanmayan olgularda karşılaştırmışlar ve epidural anestezi uygulananlarda indüksiyonda derin hipotansiyon oluşmadığını ve entübasyona hemodinamik yanıtın hedef kontrollü propofolle baskılandığını göstermişlerdir. Xiang ve arkadaşları (121), 1.5 mg/mL lidokain ve 0.5 mg/mL ile epidural anestezi uygulanan hastalarda propofol ile indüksiyon yapmışlar ve benzer şekilde laringoskopi ve entübasyona stres yanıtın azaldığını göstermişlerdir. Laringoskopi sırasında oluşan hemodinamik değişiklikler, somatosensorial refleksler ve adrenal bezden katekolamin salınımıyla oluşmaktadır (128). Vasküler yatağa giden sempatik sinirlerin efferent yolları spinal olarak T₁-L₂, adrenal bezdeki T₆-L₂, kalbinki T₁-T₅ arasındadır ve epidural bloğun sempatik aktiviteyi azaltıcı etkisiyle iletim azalmaktadır. Epidural anestezide T₁-L₂ arasındaki sinirlerde oluşturulan blokla laringoskopi ve entübasyonu takiben oluşan kan basıncı yüksekliğinin azaldığı gösterilmiştir (129,130).

Biz de çalışmamızda epidural bloğun etkileri için yeterli blok sağlanana kadar bekledikten sonra indüksiyon yaptık. Buna rağmen entübasyondan hemen sonra (1. ve 3.dk'larda), hem KAH'ın hem de OAB'ın, epidural uygulanan her 2 grupta da kontrol grubunda olduğu gibi entübasyon öncesi kontrol değerine göre istatistiksel olarak anlamlı yükseldiğini belirledik ($p<0.05$ - $p<0.001$). Çalışmamızda epidural uygulanan gruplarda laringoskopi ve entübasyona stres yanıtın baskılanmamasının nedeni, epidural analjezi seviyesinin her iki grupta da düşük olması olabilir.

Hipotansiyon oluştuğunda verilen efedrinin BİS'i yükselttiği ancak fenilefrinin böyle bir etkisinin olmadığı bildirilmiştir (125). Bizim çalışmamızda bupivakain grubundan 1 olgu, levobupivakain grubundan 2 olgu efedrin uygulanmak zorunda kaldığı için çalışma dışı bırakıldı. Operasyon boyunca ilk bir saatte, ekstübasyon öncesi ve sonrası; KAH açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmamasına karşın, OAB değerlerinin bazı ölçüm zamanlarında epidural uygulanan 2 gruba göre istatistiksel anlamlı yüksek olduğu gözlemlendi ($p<0.05$ - $p<0.01$). Fakat bütün gruplarda çalışmada kalan olgularda, çalışma boyunca iyi hemodinamik denge sağlandı.



6. SONUÇ

Sonuç olarak; alt ekstremitte operasyonlarında lomber epidural yoldan eş değer konsantrasyon ve dozlarda verilen bupivakain ile levobupivakain, genel anestezi öncesi klinik olarak belirgin olmayan, BIS ile gösterilebilen hafif bir sedasyon oluşmasına neden olmuşlar ancak bu dozlarda genel anestezi indüksiyonunda trakeal entübasyona stres yanıt oluşmasını önleyememişlerdir. Epidural bupivakain ve levobupivakain uyanıklık döneminde BIS'i benzer şekilde düşürmesine rağmen, sevofluranla genel anestezi sırasında epidural levobupivakainin, bupivakaine göre sevofluran gereksinimini daha fazla azalttığı belirlenmiş ve levobupivakainin bu etkisinin, geç dönemde daha fazla sefale doğru yayılmasından kaynaklanabileceği kanısına varılmıştır.

7. KAYNAKLAR

1. Li Y, Zhu S, Yan M. Combined general/epidural anesthesia (ropivacaine 0.375%) versus general anesthesia for upper abdominal surgery. *Anesth Analg.* 2008 May;106(5):1562-5.
2. Seller Losada JM, Sifre Julio C, Ruiz García V. Combined general-epidural anesthesia compared to general anesthesia: a systematic review and meta-analysis of morbidity and mortality and analgesic efficacy in thoracoabdominal surgery]. *Rev Esp Anesthesiol Reanim.* 2008 Jun-Jul;55(6):360-6.
3. Casati L, Fernández-Galinski S, Barrera E, Pol O, Puig MM. Isoflurane requirements during combined general/epidural anesthesia for major abdominal surgery. *Anesth Analg.* 2002 May;94(5):1331-7.
4. Ghoneim MM, Block RI, Haffarnan M, Mathews MJ. Awareness during anesthesia: risk factors, causes and sequelae: a review of reported cases in the literature. *Anesth Analg.* 2009 Feb;108(2):527-35.
5. Ishiyama T, Kashimoto S, Oguchi T, Yamaguchi T, Okuyama K, Kumazawa T. Epidural ropivacaine anesthesia decreases the bispectral index during the awake phase and sevoflurane general anesthesia. *Anesth Analg.* 2005 Mar;100(3):728-32.
6. Domino KB, Posner KL, Caplan RA, Cheney FW. Awareness during anesthesia: a closed claims analysis. *Anesthesiology* 1999; 90(4):1053-61.
7. Johansen JW, Sebel PS. Development and clinical application of electroencephalographic bispectrum monitoring. *Anesthesiology.* 2000; 93(5):1336-44.
8. Myles PS, Leslie K, McNeil J, Forbes A, Chan MT. Bispectral index monitoring to prevent awareness during anaesthesia: the B-Aware randomised controlled trial. *Lancet.* 2004 May 29;363(9423):1757-63.
9. Sentürk M, Güçyetmez B, Ozkan-Seyhan T, Karadeniz M, Dinçer S, Akpir D, Sengül T, Denkeli T. Comparison of the effects of thoracic and lumbar epidural anaesthesia on induction and maintenance doses of propofol during total i.v. anaesthesia. *Br J Anaesth.* 2008 Aug;101(2):255-60.
10. Peter S. Hodgson, Spencer S. Liu. Epidural Lidocaine Decreases Sevoflurane Requirement for Adequate Depth of Anesthesia as Measured by the Bispectral Index® Monitor. *Anesthesiology* 2001; 94:799–803.

11. Hodgson PS, Liu SS, Gras TW. Does epidural anesthesia have general anesthetic effects? A prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Anesthesiology* 1999; 91(6):1687-92.
12. Senturk M, Pembeci K, Menda F, Ozkan T, Gucyetmez B, Tugrul M, Camci E, Akpir K. Effects of intramuscular administration of lidocaine or bupivacaine on induction and maintenance doses of propofol evaluated by bispectral index. *Br J Anaesth* 2002; 89(6):849-52.
13. Doherty TJ, Frazier DL. Effect of intravenous lidocaine on halothane minimum alveolar concentration in ponies. *Equine Vet J.* 1998 Jul;30(4):300-3.
14. Brown DL, Ransom DM, Hall JA, Leicht CH, Schroeder DR, Offord KP. Regional anesthesia and local anesthetic-induced systemic toxicity: seizure frequency and accompanying cardiovascular changes. *Anesth Analg* 1995; 81(2):321-8.
15. Marwick PC, Levin AI, Coetzee AR. Recurrence of cardiotoxicity after lipid rescue from bupivacaine-induced cardiac arrest. *Anesth Analg* 2009; 108(4):1344-6.
16. Bardsley H, Gristwood R, Baker H, Watson N, Nimmo W. A comparison of the cardiovascular effects of levobupivacaine and rac-bupivacaine following intravenous administration to healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol* 1998; 46(3):245-9.
17. Chang DH, Ladd LA, Wilson KA, Gelgor L, Mather LE. Tolerability of large-dose intravenous levobupivacaine in sheep. *Anesth Analg* 2000; 91(3):671-9.
18. Cox CR, Faccenda KA, Gilhooly C, Bannister J, Scott NB, Morrison LM. Extradural S(-)-bupivacaine: comparison with racemic RS-bupivacaine. *Br J Anaesth* 1998;80(3):289-93.
19. Cheng CR, Su TH, Hung YC, Wang PT. A comparative study of the safety and efficacy of 0.5%levobupivacaine and 0.5%bupivacaine for epidural anesthesia in subjects undergoing elective caesarean section. *Acta Anaesthesiol Sin* 2002;40(1):13-20.
20. Faccenda KA, Simpson AM, Henderson DJ, Smith D, McGrady EM, Morrison LM. A comparison of levobupivacaine 0.5%and racemic bupivacaine 0.5%for extradural anesthesia for caesarean section. *Reg Anesth Pain Med* 2003;28(5):394-400.

21. Foster RH, Markham A. Levobupivacaine: a review of its pharmacology and use as a local anaesthetic. *Drugs* 2000; 59(3):551-79.
22. Kopacz DJ, Allen HW, Thompson GE. A comparison of epidural levobupivacaine 0.75%with racemic bupivacaine for lower abdominal surgery. *Anesth Analg* 2000; 90(3):642-8.
23. Morgan GE, Mikhail MS, Murray MJ. *Clinical Anesthesiology*, 4th ed. New York, Lange Medical Book, 2005;144-147, 262-275, 289-323.
24. Kayhan Z.: *Klinik Anestezi*. 3. baskı. Logos yayıncılık tic. A.Ş. İstanbul 2004; 65-83, 500-524, 552-590.
25. Miller: *Miller's Anesthesia*, 7th ed.2009 Churchill Livingstone, pp. 35-36, 1096, 1879, 1981, 2768-2770.
26. Meymaris E.Chemical anatomy of the nerve membrane.*Br J Anaesth*. 1975 Feb;47 suppl:164-72.
27. Bromage PR.Spread of analgesic solutions in the epidural space and their site of action: a statistical study. *Br J Anaesth*. 1962;34:161-78.
28. Bromage PR. Mechanism of action of extradural analgesia.*Br J Anaesth*. 1975 Feb;47 suppl:199-211.
29. Katz J. *Atlas of Regional Anesthesia. Spinal and Epidural anatomy*. A publish division of Prentice –Hall United States of America,1985
30. Macintosh R., Lee İ.A.: *Lumbar Puncture and Spinal Analgesia*, 3th Ed., Churchill Lingstone London, 15,1973
31. Prof Dr. Orhan Kuran: *Normal Anatomi*, 235-246; 1986
32. Alfred L., Atkinson RS.: *A Synopsis of Anaesthesia*. 2nd. edition, Churchill livingstone, London, 465-476,1990
33. 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
34. Scott DB: Identification of the epidural space: loss of resistance to air or saline? *Reg Anesth.*; 22 (1):1-2; 1997

35. Teager M.P.: The role of regional anaesthesia in improving surgical outcome. *Int Anaesth. Research Society Review Course Lectures*. 122-28, 1991.
36. Erdine S.: Sinir blokları, 1. baskı, Emre matbaacılık, İst. 59-80, 187-9, 1993.
37. Terence M.: Spinal, epidural and caudal anaesthesia. In: *Anaesthesia*, 2nd. Ed. Miller RD., Churchill Livingsstone, London, 1061-106, 1986.
38. Mc Donald JS.: Obstetric analgesia anaesthesia. *Current therapy Obstetrics and Gynecology*. Lange Med. Pup. P.546, 1987.
39. Skowronski GA, Rigg JR. Total spinal block complicating epidural analgesia in labour. *Anaesth Intensive Care*. 1981 Aug;9(3):274-6.
40. Puke M., Arner S., Norlander O.: Complications of regional anaesthesia with special reference to epidural, spinal and caudal anaesthesia. *General Anaesthesia*. Nunn et all. London: Butterworth & co ltd. 1989. p. 1106
41. Brown M, Rein P. Securing the epidural catheter. *Anesthesiology*. 1985;62:373-4.
42. Macney DC. Physiologic effects of regional block. In brown DL (ed): *regional anaesthesia and analgesia*. Philadelphia, WD saunders, p. 397-422, 1996.
43. 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
44. Williams MJ: Local anesthetics. In; *Pain medicine a comprehensive review*. Mosby Year Book St. Louis; 1996: p; 162-7.
45. Covino B. G.: Pharmacology of local anaesthetic agents. *General Anaesthesia*. Nunn et al. Butterword Co Ltd, London 1989; pp: 1011-36.
46. Tetzlaff JE. Bupivacaine. In: Tetzlaff JE.: *Clinical pharmacology of local anesthetics*. Woburn: Butterworth-Heinemann,: 115-123; 2000.
47. Loughnan BA, Yau KW, Ransford AO, Hall GM. Effects of epidural diamorphine on the somatosensory evoked potential to posterior tibial nerve stimulation. *Anaesthesia*. 1991 Nov;46(11):912-4.

48. Sakuragi T, Ishino H, Dan K. Bactericidal activity of 0.5% bupivacaine with preservatives on microorganisms in the human skin flora. *Reg Anesth*. 1997 Mar-Apr;22(2):178-84.
49. Booker PD, Taylor C, Saba G. Perioperative changes in alpha 1-acid glycoprotein concentrations in infants undergoing major surgery. *Br J Anaesth*. 1996 Mar;76(3):365-8.
50. Emanuelsson BM, Zaric D, Nydahl PA, Axelsson KH. Pharmacokinetics of ropivacaine and bupivacaine during 21 hours of continuous epidural infusion in healthy male volunteers. *Anesth Analg*. 1995 Dec;81(6):1163-8.
51. Collins VJ. Local anesthetics. In: Collins VJ.: *Principles of Anesthesiology*. Philadelphia: Lea & Febiger,; 1232-1281; 1993.
52. Covino BG. Local anesthetics. In: Ferrante FM.: *Postoperative Pain Management*. United States of America: Churchill Livingstone Inc.,; 211-253; 1993
53. Burm AG, van Kleef JW, Gladines MP, Olthof G, Spierdijk J. Epidural anesthesia with lidocaine and bupivacaine: effects of epinephrine on the plasma concentration profiles. *Anesth Analg*. 1986 Dec;65(12):1281-4.
54. Freid EB, Bailey AG.: Electrocardiographic and hemodynamic changes associated with unintentional intravascular injection of bupivacaine with epinephrine in infants. *Anesthesiology*; 79: 394-398; 1993
55. 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
56. Stoelting R.: *Pharmacology and physiology in anesthetic practice*. 1st. Ed., JB., Lippincott, Philadelphia, 164, 1987.
57. Reynolds F. Epidural analgesia in obstetrics. *BMJ*. 1989 Sep 23;299(6702):751-2.
58. Chestnut DH, Laszewski LJ, Pollack KL, Bates JN, Manago NK, Choi WW. Continuous epidural infusion of 0.0625% bupivacaine-0.0002% fentanyl during the second stage of labor. *Anesthesiology*. 1990;72:613-8.

59. Muir HA, Writer D, Douglas J, Weeks S, Gambling D, Macarthur A. Double-blind comparison of epidural ropivacaine 0.25% and bupivacaine 0.25%, for the relief of childbirth pain. *Can J Anaesth.* 1997 Jun;44(6):599-604.
60. Crosby E, Sandler A, Finucane B, Writer D, Reid D, McKenna J, et al. Comparison of epidural anaesthesia with ropivacaine 0.5% and bupivacaine 0.5% for caesarean section. *Can J Anaesth.* 1998;45:1066-71.
61. Reiz S, Nath S. Cardiotoxicity of local anaesthetic agents. *Br J Anaesth.* 1986 Jul;58(7):736-46.
62. Reiz S, Häggmark S, Johansson G, Nath S. Cardiotoxicity of ropivacaine--a new amide local anaesthetic agent. *Acta Anaesthesiol Scand.* 1989 Feb;33(2):93-8.
63. Marx GF. Cardiotoxicity of local anesthetics--the plot thickens. *Anesthesiology.* 1984 Jan;60(1):3-5.
64. Cousins MJ, Bernadette TV. Epidural blockade. In: *Neural Blockade* Cousins MJ, Bridenbaugh PO Lippincott-Raven, pp: 243-322, 1998.
65. Marsh CR, Hardy PA. Ropivacaine: a new local anaesthetic agent. *Br J Hosp Med.* 1991 Feb;45(2):94-5.
66. Tucker GJ., Mather LE.: Properties, absorption and disposition of local anaesthetic agent. In: *Neural Blockade*. Cousins MJ. Bridenbaugh P.O: TB. Lippincott Com.; 1988.
67. Collins J.V.: Epidural anaesthesia. In: *Principles of anaesthesiology*. 3rd. Edition Lea and Febriger. Philadelphia: 1341-1571-1610, 1993.
68. Wylie W.D., Churchill-Davidson. HC.: anestezi uygulaması, II. Cilt, Baskı 1, Türkiye organ ve yanık tedavi vakfı yayınları, Ankara, s. 1390-407, 1984.
68. Ronald D., Miller MD.: *Anesthesia*, second edition, Churchill Livingstone, NY.; 2; pp: 1289, 1986.
70. Antognini JF, Jinks SL, Atherley R, Clayton C, Carstens E. Spinal anaesthesia indirectly depresses cortical activity associated with electrical stimulation of the reticular formation. *Br J Anaesth.* 2003 Aug;91(2):233-8.

71. Hodgson PS, Liu SS, Gras TW. Does epidural anesthesia have general anesthetic effects? A prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Anesthesiology*. 1999 Dec;91(6):1687-92.
72. Fenelly M: spinal cord monitoring. *Anaesthesia* 1998;53,41.
73. Rampil IJ. A primer for EEG signal processing in anesthesia. *Anesthesiology*. 1998 Oct;89(4):980-1002.
74. Glass PS, Bloom M, Kearse L, Rosow C, Sebel P, Manberg P. Bispectral analysis measures sedation and memory effects of propofol, midazolam, isoflurane, and alfentanil in healthy volunteers. *Anesthesiology*. 1997 Apr;86(4):836-47.
75. Raj PP: textbook of regional anesthesia. Churchill Livingstone, 2002
76. Ben-David B, Rawa R. Complications of neuraxial blockade. *Anesthesiol Clin North America*. 2002 Sep;20(3):669-693.
77. Kehlet H, Holte K. Effect of postoperative analgesia on surgical outcome. *Br J Anaesth* 2001;87:62-72.
78. Handley GH, Silbert BS, Mooney PH, Schweitzer SA, Allen NB. Combined general and epidural anesthesia versus general anesthesia for major abdominal surgery: postanesthesia recovery characteristics. *Reg Anesth*. 1997 Sep-Oct;22(5):435-41.
79. Raja S, Frank S: The effect of epidural versus general anesthesia on postoperative pain and analgesic requirements in patients undergoing radical prostatectomy. *Anesthesiology* 1994; 80:49-56.)
80. Modig J. Regional anaesthesia and blood loss. *Acta Anaesthesiol Scand Suppl*. 1988;89:44-8.
81. Gottschalk A, Smith DS, Jobes DR, Kennedy SK, Lally SE, Noble VE, Grugan KF, Seifert HA, Cheung A, Malkowicz SB, Gutsche BB, Wein AJ. Preemptive epidural analgesia and recovery from radical prostatectomy: a randomized controlled trial. *JAMA*. 1998 Apr 8;279(14):1076-82.
82. Sorenson RM, Pace NL. Anesthetic techniques during surgical repair of femoral neck fractures. A meta-analysis. *Anesthesiology*. 1992 Dec;77(6):1095-104.

83. Christopherson R, Beattie C, Frank SM, Norris EJ, Meinert CL, Gottlieb SO, Yates H, Rock P, Parker SD, Perler BA, et al. Perioperative morbidity in patients randomized to epidural or general anesthesia for lower extremity vascular surgery. Perioperative Ischemia Randomized Anesthesia Trial Study Group. *Anesthesiology*. 1993 Sep;79(3):422-34.
84. Ian K McLeod, Daniel J Gallagher, Don R Revis Jr, eMedicine Specialties, Otolaryngology and Facial Plastic Surgery, Pharmacology, Local Anesthetics, 2008, emedicine.medscape.com/article/873879-overview.
85. New york school of regional anesthesia
86. Evers AS. Maze M: *Anesthetic Pharmacology_ Physiologic Principles and Clinical Practice*. Churchill Livingstone, 2004)
87. <http://lokman.cu.edu.tr/anestezi/>
88. Chirocaine Injection: Purdue Pharma, www.painhealth.com.
89. Denson DD, Behbehani MM, 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*. 1992 Nov-Dec;17(6):311-6.
90. Vanhoutte F, Vereecke J, Verbeke N, Carmeliet E. Stereoselective effects of the enantiomers of bupivacaine on the electrophysiological properties of the guinea-pig papillary muscle. *Br J Pharmacol*. 1991 May;103(1):1275-81.
91. Abbott laboratories. Chirocaine 2.5 mg/ml: summary of product characteristics. Cambridge, UK, 1999
92. Thomas JM, Schug SA. Recent advances in the pharmacokinetics of local anaesthetics. Long-acting amide enantiomers and continuous infusions. *Clin Pharmacokinet*. 1999 Jan;36(1):67-83.
93. Purdue Pharma L.P. Chirocaine (levobupivacaine injection) prescribing information. Norwalk (CT), USA, 1 Dec 1999.
94. Burke D, Kennedy S, Bannister J. Spinal anesthesia with 0.5% S(-)-bupivacaine for elective lower limb surgery. *Reg Anesth Pain Med*. 1999 Nov-Dec;24(6):519-23.

95. Crews JC, Weller RS, Moss J, James RL. Levobupivacaine for axillary brachial plexus block: a pharmacokinetic and clinical comparison in patients with normal renal function or renal disease. *Anesth Analg*. 2002 Jul;95(1):219-23.
96. Palkama VJ, Neuvonen PJ, Olkkola KT. Effect of itraconazole on the pharmacokinetics of bupivacaine enantiomers in healthy volunteers. *Br J Anaesth*. 1999 Oct;83(4):659-61.
97. <http://www.turkmania.com/showthread>.
98. www.drugs.com/pro/bupivacaine
99. Roberts: *Clinical Procedures in Emergency Medicine*, 5th ed.
100. Waldman: *Atlas of Interventional Pain Management*, 2nd ed.
101. Pollock JE, Neal JM, Liu SS, Burkhead D, Polissar N. Sedation during spinal anesthesia. *Anesthesiology* 2000; 93(3):728-34.
102. Gentili M, Huu PC, Enel D, Hollande J, Bonnet F. Sedation depends on the level of sensory block induced by spinal anaesthesia. *Br J Anaesth* 1998; 81(6): 970-1.
103. Lu CH, Borel CO, Wu CT, Yeh CC, Jao SW, Chao PC, Wong CS. Combined general-epidural anesthesia decreases the desflurane requirement for equivalent A-line ARX index in colorectal surgery. *Acta Anaesthesiol Scand* 2005; 49(8): 1063-7.
104. Agarwal A, Pandey R, Dhiraaj S, Singh PK, Raza M, Pandey CK, Gupta D, Choudhury A, Singh U. The effect of epidural bupivacaine on induction and maintenance doses of propofol (evaluated by bispectral index) and maintenance doses of fentanyl and vecuronium. *Anesth Analg* 2004; 99(6):1684-8.
105. Kanata K, Sakura S, Kushizaki H, Nakatani T, Saito Y. Effects of epidural anesthesia with 0.2% and 1% ropivacaine on predicted propofol concentrations and bispectral index values at three clinical end points. *J Clin Anesth* 2006; 18(6):409-14.
106. Li Y, Zhu S, Yan M. Combined general/epidural anesthesia (ropivacaine 0.375%) versus general anesthesia for upper abdominal surgery. *Anesth Analg*. 2008 May;106(5):1562-5

107. Hans P, Lecoq JP, Brichant JF, Dewandre PY, Lamy M. Effect of epidural bupivacaine on the relationship between the bispectral index and end-expiratory concentrations of desflurane. *Anaesthesia* 1999; 54(9):899-902.
108. Hodgson PS, Liu SS. Epidural lidocaine decreases sevoflurane requirement for adequate depth of anesthesia as measured by the Bispectral Index monitor. *Anesthesiology*. 2001; 94(5):799-803.
109. Zhang J, Zhang W, Li B. The effect of epidural anesthesia with different concentrations of ropivacaine on sevoflurane requirements. *Anesth Analg*. 2007 Apr;104(4):984-6.
110. Shono A, Sakura S, Saito Y, Doi K, Nakatani T. Comparison of 1% and 2% lidocaine epidural anaesthesia combined with sevoflurane general anaesthesia utilizing a constant bispectral index. *Br J Anaesth*. 2003 Dec;91(6):825-9.
111. Schwieger IM, Klopfenstein CE, Forster A. Epidural morphine reduces halothane MAC in humans. *Can J Anaesth*. 1992; 39(9):911-4.
112. Kashyap L, Pawar DK, Kaul HL, Mohan VK, Dwivedi SN. Effect of epidural morphine on minimum alveolar concentration of isoflurane in humans. *J Postgrad Med* 2003; 49(3):211-3.
113. Koo M, Sabaté A, Dalmau A, Camprubi I. Sevoflurane requirements during coloproctologic surgery: difference between two different epidural regimens. *J Clin Anesth*. 2003 Mar;15(2):97-102.
114. Gurkan Y, Ozdamar D, Toker K, Solak M. Effect of preoperative epidural morphine administration on desflurane requirements during gynecologic surgery. *Reg Anesth Pain Med*. 2006 Sep-Oct;31(5):428-32.
115. Doufas AG, Wadhwa A, Shah YM, Lin CM, Haugh GS, Sessler DI. Block-dependent sedation during epidural anaesthesia is associated with delayed brainstem conduction. *Br J Anaesth* 2004; 93(2): 228-34.)
116. Rosow C, Manberg PJ. Bispectral index monitoring. *Anesthesiol Clin North America* 2001; 19(4):947-66.
117. Kissin I. Depth of anesthesia and bispectral index monitoring. *Anesth Analg* 2000; 90(5):1114-7.

118. Gan TJ, Glass PS, Windsor A, Payne F, Rosow C, Sebel P, Manberg P. Bispectral index monitoring allows faster emergence and improved recovery from propofol, alfentanil, and nitrous oxide anesthesia. BIS Utility Study Group. *Anesthesiology* 1997; 87(4):808-15.
119. Song D, Joshi GP, White PF. Titration of volatile anesthetics using bispectral index facilitates recovery after ambulatory anesthesia. *Anesthesiology* 1997; 87(4):842-8.
120. Mayer J, Boldt J, Schellhaass A, Hiller B, Suttner SW. Bispectral index-guided general anesthesia in combination with thoracic epidural analgesia reduces recovery time in fast-track colon surgery. *Anesth Analg.* 2007 May;104(5):1145-9
121. Xiang Y, Li YH. Comparison of 1.5% lidocaine and 0.5% ropivacaine epidural anesthesia combined with propofol general anesthesia guided by bispectral index. *J Zhejiang Univ Sci B.* 2007 Jun;8(6):428-34.
122. Sandler NA. Bispectral analysis: an objective method of assessing anesthetic depth. *J Oral Maxillofac Surg* 2004; 62(8):1002-4.
123. Sites BD, Blike G, Cravero J, Andeweg S, Beach M. Single-dose caudal anaesthesia for two infants undergoing diagnostic brain magnetic resonance imaging: high risk and nonhigh risk. *Paediatr Anaesth* 2003; 13(2):171-4.
124. Davidson, Andrew J. Ironfield, Craig M. Skinner, Adam V. Frawley, Geoff P. The effects of caudal local anesthesia blockade on the Bispectral Index during general anesthesia in children. *Paediatric Anaesthesia*, Volume 16, Number 8, August 2006, pp. 828-833(6)
125. Ishiyama T, Oguchi T, Iijima T, Matsukawa T, Kashimoto S, Kumazawa T. Ephedrine, but not phenylephrine, increases bispectral index values during combined general and epidural anesthesia. *Anesth Analg.* 2003 Sep;97(3):780-4.
126. Shribman AJ, Smith G, Achola KJ. Cardiovascular and catecholamine responses to laryngoscopy with and without tracheal intubation. *Br J Anaesth* 1987; 59(3):295-9.
127. Nakatani T, Saito Y, Sakura S, Kanata K. Haemodynamic effects of thoracic epidural anaesthesia during induction of anaesthesia: an investigation into the effects of tracheal intubation during target-controlled infusion of propofol. *Anaesthesia.* 2005 Jun;60(6):530-4.

128. Hassan HG, el-Sharkawy TY, Renck H, Mansour G, Fouda A. Hemodynamic and catecholamine responses to laryngoscopy with vs. without endotracheal intubation. *Acta Anaesthesiol Scand.* 1991 Jul;35(5):442-7.
129. Bonica JJ. Autonomic innervation of the viscera in relation to nerve block. *Anesthesiology.* 1968 Jul-Aug;29(4):793-813.
130. Wattwil M, Sundberg A, Olsson J, Nordström S. Thoracolumbar epidural anaesthesia blocks the circulatory response to laryngoscopy and intubation. *Acta Anaesthesiol Scand.* 1987 Aug;31(6):529-31.

