

22414

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

EPİDURAL ANESTEZİDE BUPİVAKAİN, BUPİVAKAİN-LİDOKAİN  
KARIŞIMI VE BU KARIŞIMA NaHCO<sub>3</sub> KATILMASI İLE ELDE EDİLEN LOKAL  
ANESTEZİK SOLÜSYONLARIN ETKİLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

TEZ YÖNETİCİSİ  
Yard. Doç Dr. M. ÖZCAN ERSOY

Dr. ELVAN TERCAN  
UZMANLIK TEZİ  
KAYSERİ - 1992

T. C.  
Yükseköğretim  
Dokümantasyon

## İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
<b>A-GİRİŞ VE AMAÇ</b>	1
<b>B-GENEL BİLGİLER</b>	3
<b>I-EPİDURAL ANESTEZİ</b>	3
1-Epidural Anestezinin Tarihsel Gelişimi	3
2- Anatomi ve Fizyoloji	4
a) Epidural aralıktaki negatif basınç	7
b) Epidural aralığın tayini yöntemleri	7
c) Epidural aralıkta anestezi ajanlarının etki mekanizmaları ve yayılımı	8
d) Epidural aralıkta anestezi solüsyonunun yayılımını etkileyen faktörler	9
e) Epidural anestezinin sistemik etkileri	9
3- Epidural Blok	12
a) Endikasyonları	12
b) Kontrendikasyonları	13
c) Epidural blok uygulama tekniği	13
d) Epidural blokta hastanın pozisyonu	13
e) Epidural blokta dikkat edilecek hususlar	14
f) Komplikasyonları	14
g) Epidural blokta başarısızlık	15
h) Sürekli epidural anestezi	15
<b>II-BUPİVAKAİN</b>	16
<b>III-LİDOKAİN</b>	17
<b>VI-LOKAL ANESTEZİKLERİN ALKALİNİZASYONU</b>	18
<b>C-MATERYAL VE METOD</b>	20
<b>D-BULGULAR</b>	24
<b>E-TARTIŞMA</b>	29
<b>F-SONUÇLAR</b>	37
<b>G-ÖZET</b>	38
<b>H-SUMMARY</b>	40
<b>I -KAYNAKLAR</b>	42

## TABLO-ŞEKİL VE GRAFİK LİSTESİ

	<u>Sayfa</u>
Şekil 1 : Omurganın önemli ligamentleri.	5
Şekil 2 : Dermatomların dağılımı	6
Tablo I : Lokal anesteziye ilave edilebilecek NaHCO <sub>3</sub> miktarları	19
Tablo II : Grupların yaş, boy, ağırlık, kullanılan lokal anestezi miktarları ve ameliyat süreleri dağılımı	24
Tablo III : Gruplarda uygulanan operasyonlar	25
Tablo IV : Gruplarda ölçülen sistolik kan basıncı değerleri	26
Tablo V : Gruplarda saptanan kalp atım hızı değerleri	26
Tablo VI : Gruplarda elde edilen zamanla ilgili bulgular	27
Tablo VI I: Epidural blokajı takiben gelişen motor blok derecesi ve sıklığı	27
Tablo VIII: Gruplarda görülen komplikasyonların dağılımı	28
Tablo IX : Epidural blokaj seviyeleri	28
Şekil 3: Gruplarda ilk 60 dakikada ölçülen ortalama kan basıncı değerleri	36
Şekil 4: Gruplarda ilk 60 dakikada saptanan ortalama kalp atım hızları	36

Uzmanlık eğitimim süresince ve tez çalışmalarımın bütün aşamalarında değerli katkılarıyla bana yön veren, her türlü yardım ve hoşgörüsünü esirgemeyen Hocam Sayın Yard.Doç.Dr. M. Özcan Ersoy ve Yard. Doç. Dr. Adem Boyacı'ya teşekkürü bir borç bilirim.

Dr. Elvan TERCAN

## GİRİŞ VE AMAÇ

Epidural anestezi, günümüzde yaygın olarak kullanılan bir anestezi tekniğidir. Bu teknikte kullanılan lokal anesteziklerin bir kısmı hızlı fakat kısa etki süresine, bir kısmı ise geç ve uzun etki süresine sahiptir(3,10,12). Hızlı fakat kısa etki süreli bir lokal anesteziğin kullanılması, planlanan operasyonun bitirilmesine yetecek etki süresi sağlamadığı için, yavaş fakat uzun etki süresine sahip lokal anesteziğin kullanılması da operasyonun başlama süresini geciktirdiği, hastayı ve operatörü daha fazla strese soktuğu için, klinik kullanımda bazı problemlere yol açmaktadır. Günümüzde hızlı ve uzun etkili ideal bir lokal anestezi bulunmamaktadır(13,28,44).

Son zamanlarda hızlı ve kısa etkili bir lokal anestezi ajanla yavaş ve uzun etkili diğer bir lokal anestezi ajanının karıştırılarak epidural anestezide kullanılması popüler olmuştur(8,13,14,16,18,19,24,28,44,47). Böylece arzu edilen hızlı ve uzun etkili bir lokal anestezi solüsyonun elde edilmesi düşünülmüştür. Bu amaçla önceleri kloroprokain ve bupivakain karışımı kullanılmış ve kloroprokain'in düşük sistemik toksisitesi karışım için bir avantaj olarak görülmüştür(12).

Lokal ve bölgesel anestezide etkinliğin artırılması amacıyla, lokal anesteziklere vazokonstriktör(3,10,12,16,36), dextran(12,16) ve hyaluronidaz(16) eklenmesi, karbonasyon(1,9,26,33), alkalinizasyon(3,10,12,15-17,30,31,41) ve lokal anestezi solüsyonların ısıtılması(3,16,34) gibi yöntemlere başvurulmaktadır.

Lokal anesteziyelere sodyum bikarbonat eklenmesi (alkalinizasyon), pH değerinde yükselmeye sebep olarak anesteziğin dokulara difüzyonunu hızlandırmakta, bu da istenen etkinin daha çabuk oluşmasını sağlamaktadır(3,10,12,15-17,30,31,41).

Çalışmamızda, hızlı ve kısa etkili lidokain HCl ile geç ve uzun etkili bupivakain HCl karışımı ve bu karışıma sodyum bikarbonat eklenmesi ile elde edilen lokal anesteziyelere solüsyonların etkinliklerini araştırmayı amaçladık.



## GENEL BİLGİLER

### I- EPİDURAL ANESTEZİ

Lokal anestezi solüsyonunun spinal dura ile spinal periost arasında bulunan epidural aralığa enjekte edilmesiyle veya spinal sinirlerin duradan çıkıp intervertebral foramenlere uzanırken epidural aralıkta bloke edilmeleri ile elde edilen bölgesel anestezi tekniğine epidural anestezi denmektedir(3,16,38).

#### 1-Epidural Anestezinin Tarihsel Gelişimi

Epidural anestezi girişimi, ilk kez 1901 yılında Cathelin ve Sicard tarafından köpeklerde gerçekleştirilmiştir(3). Cerrahi amaçla insanlarda uygulanması 1921 yılında Paget tarafından sağlanmıştır. Dogliotti ve Aburel(1931) yeniden epidural bloğu güncelleştirmişlerdir. Cleland 1949'da sürekli lomber epidural analjeziyi gerçekleştirmiştir. Lomber epidural anestezi ilk kez 1950'lerde doğum ağrılarını gidermede, daha sonraları da cerrahi ve postoperatif analjezide başvurulan bir yöntem olmuştur. Bu konudaki sistemli çalışmalar ise ancak 1960'dan sonra Bromage tarafından başlatılmıştır(38). Bromage 1962 yılında yaptığı geniş klinik ve laboratuvar çalışmaları sonucu, epidural aralığa enjekte edilen lokal anestezi

ajanların yayılım ve etki mekanizmaları hakkında aydınlatıcı görüşler ileri sürmüştür(3,34,38).

Bütün bu gelişmeler sonunda epidural anestezi, giderek yaygın ve geçerli bir anestezi yöntemi olmuştur.

## **2- Anatomi-Fizyoloji**

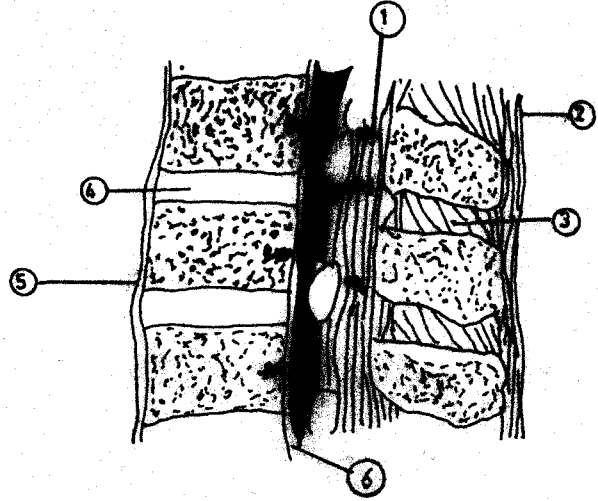
Epidural blokta, cilt ve ciltaltı dokusu, supraspinöz ligament, interspinöz ligament ve ligamentum flavum gibi anatomik katmanlar geçilmektedir(34).

Supraspinöz ligament, C7 düzeyinden sakruma kadar uzanır. Ligamentum nuchae'nın devamıdır. Spinal çıkıntıların uçları ile birleşir. Lomber bölgede en kalın ve en geniştir(34,38). İnterspinöz ligamentler, spinal çıkıntıların uçlarından köklerine kadar birbirine bağlanmasını sağlar. Arkada supraspinöz ligamentle, önde ise ligamentum flavumla birleşmişlerdir. Lomber bölgede geniş ve kalındır. Ligamentum flavum, anestezi için en önemli tabakadır. Elastik ve sarı fibrillerden oluştuğu için bu ad verilmiştir. Spinöz çıkıntıların her iki yanında yer alır. Superior ve inferior artiküler çıkıntılar arasında eklem kapsülü ile birleşir. Orta hatta zayıf olup, spinal ponksiyon iğnesi buradan geçirilirse çok az bir direnç hissedilir. Uygulamada zor olduğundan, iğne genellikle ligamentum flavumun tüm kalınlığından geçer. Servikal kanalın arka duvarının yarısından fazlasını kaplar. Geri kalan bölüm, kemik lamina tarafından oluşturulur. Servikal bölgede en incedir. Lomber bölgede ise en kalın olup, en çok direnci burada gösterir. Dik konuma gelince ve bunun sürdürülmesinde adalelere yardımcıdır(34).

Epidural aralık, foramen magnumdan başlayarak koksikse kadar uzanan bir boşluktur. Yanlarda intervertebral foramenler aracılığı ile paravertebral aralıkla ilişkilidir. Epidural aralık, medulla spinalisi bütünüyle sarmıştır. Bu nedenle kord çevresindeki durayı vertebral kanal duvarından ayırır. Epidural aralık, üstte periostal ve spinal dura katlarının birleşmesiyle foramen magnumdan başlar. Aşağıda, sakral kanal olarak sürer ve sakrokoksigeal membranla sonlanır. Epidural aralık, önde posterior longitudinal ligamentle, vertebra korpusları ve intervertebral diskle sınırlıdır. Yanlarda vertebral pediküller ve intervertebral foramenler yer alır. Arkada ise ligamentum flavum ve vertebral laminaların ön yüzü bulunur(34,38) (ŞEKİL 1.)



- 1- Ligamentum flavum
- 2- Supraspinöz ligament
- 3- Interspinöz ligament
- 4- Intervertebral disk
- 5- Anterior longitudinal ligament
- 6- Posterior longitudinal ligament



ŞEKİL 1: Omurganın önemli ligamentleri.

Epidural aralık, önde çok dar olup arkada genişir. Genişliği, servikal bölgede(C3 düzeyinde) 1-1,5 mm, torasik bölgede(T6 düzeyinde) 4-5 mm, lomber bölgede(L2 düzeyinde) 5-6 mm.dir(16). Epidural aralığın toplam volümü, taze kadavrada 118 ml. olarak bulunmuştur(16). Normal kişilerde cilt-epidural aralık uzaklığı ortalama 4-6 cm.dir(16,22,23,46,49).

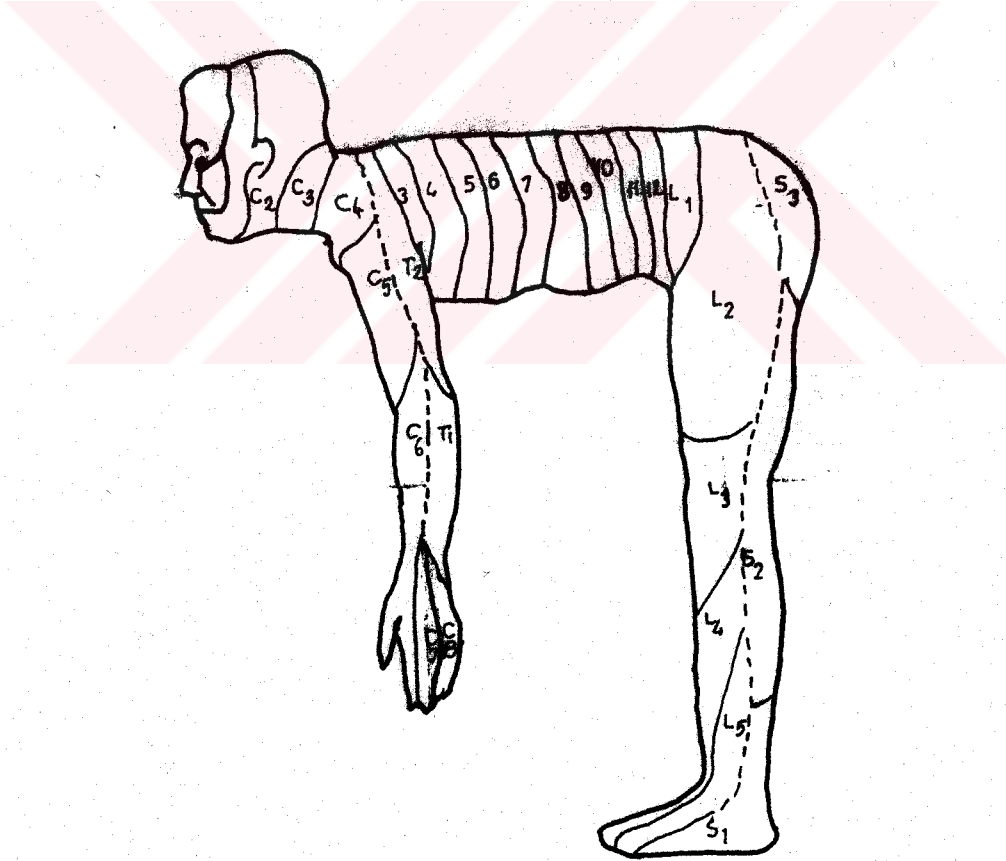
Vertebral kanalın venöz pleksusu, epidural aralıkta yer alır. Anterior venöz pleksus, posterior longitudinal ligamentin her iki yanında yerleşmiştir. Valvsiz olan bu venler aşağıda pelvik, yukarıda intrakranial venlerle ve intervertebral foramenler yolu ile torasik ve abdominal venlerle doğrudan bağlantılıdır. Bu yüzden epidural enjeksiyonla verilen lokal anestezi veya hava bu venlere ve oradan kalbe veya beyne ulaşabilir. Ayrıca bu venler, öksürme, ıkınma sırasında veya büyük abdominal kitleler ve gebeliğin geç döneminde meydana gelen vena kava basısı nedeni ile genişleyerek epidural aralığı daraltırlar. Bu sakıncaları en aza indirmek için epidural aralığa orta hattan girilmeli; epidural venlerin dolgunluğunu artıran ıkınma, öksürme gibi olaylar sırasında enjeksiyon yapılmamalı; vena kava basısı söz konusu olanlarda enjekte edilecek solüsyonun dozu azaltılmalı ve çok dikkatli bir aspirasyondan sonra enjeksiyon yapılmalıdır(16).

Epidural aralık yağ dokusundan zengin olup, en çok posterior ve anterolateralde yerleşmiştir. Kapillerlerden zengindir. Yumuşak kıvamda olup enjeksiyona direnç oluşturmazken, yaş ilerledikçe kompliansı azalır(16,34). Yağda eriyen bupivakain ve etidokain gibi lokal anestezi bu doku tarafından uzun süre tutulabilirler(6,7,16).

## Dermatomlar

Epidural anestezi düzeyinin belirlenmesi ve komplikasyonların değerlendirilebilmesi için dermatomların iyi bilinmesi çok önemlidir(16). Vertebral kolondan çıkan spinal sinirler, deride belirli bir yayılım göstererek dermatomları oluştururlar. Cilt duyusunun araştırılması ile tutulan spinal segmentler hakkında bilgi edinilebilir. Bununla ilgili olarak, kolay hatırlanabilen bazı dermatomlar şöyle sıralanabilir(34,35).

**C8** üst ekstremité küçük parmağı, **T1-2** kol ve önkolun iç yüzü, **T3** aksilla apeksi, **T4** meme başları hizası, **T6-7** ksifoid hizası, **T10** göbük hizası, **L1** inguinal bölge, **S1-4** perine, **L2** uyluk dış yüzü ve **L3** dizkapağı bölgesi(ŞEKİL 2).



ŞEKİL 2: Dermatomların dağılımı.

### **a) Epidural Aralıktaki Negatif Basınç**

Epidural aralıkta negatif basınç varlığı oldukça tartışmalıdır. Bu hususta yapılan çalışmalarda çeşitli görüşler ileri sürülmüş olup, şu şekilde sıralanabilir.

1-Epidural aralığa giren iğnenin etkisi ile duranın öne itilmesi, epidural aralığı genişletmekte ve bir negatif basınç oluşmaktadır(3,16,34).

2-Intraplevral negatif basınç, intervertebral foramenler yoluyla epidural alana yansımaktadır(3,16,34)

3-Vertebral kolonun horizontal pozisyonundan vertikal pozisyona getirilmesiyle spinal dura içindeki serebrospinal sıvının yerçekimine uyarak aşağıda toplanması, epidural alanda negatif basınca yolaçmaktadır(2,3).

### **b) Epidural Aralığın Tayini Yöntemleri**

Epidural aralığın tayin edilmesinde genel olarak iki yöntem kullanılır(3,16,34,38).

**1-Direncin Kaybolması Yöntemleri:** Epidural ponksiyon iğnesine interspinöz ligament ve ligamentum flavum içinden geçerken duyulan kuvvetli direncin, ligamentum flavum geçildikten sonra aniden kaybolması esasına dayanır.

**ı) Enjektör (Dogliotti) yöntemi:** Epidural ponksiyon iğnesinin, hava (Dogliotti ve Pages) veya serum fizyolojikle (Lund) doldurulmuş bir enjektörün pistonuna devamlı ve sabit bir basınç uygulanarak ilerletilmesi esasına dayanır. Epidural aralığa girildiğinde pistonu duyulan direnç aniden kaybolur ve piston kolaylıkla ilerler.

**ii) Balon (Macintosh) yöntemi:** Epidural ponksiyon iğnesinin arkasına takılan ve 2-3 cc hava ile doldurulmuş balonun, epidural aralığa girildiğinde sönmeye esasına dayanan bir yöntemdir.

**2- Negatif Basınç Yöntemleri:** Epidural aralıkta var olduğu kabul edilen negatif basıncın çeşitli yöntemlerle tayin edilmesine dayanan yöntemlerdir.

**ı) Asılı damla (Gutierrez) yöntemi:** Epidural ponksiyon iğnesi, interspinöz ligament içinde iken, ucuna serum fizyolojik veya distile sudan bir damla asılır ve yavaş olarak ilerletilir. Ligamentum flavum delinerek epidural aralığa girildiğinde damla içeri çekilir.

**ii) Kapiller tüp (Odom) yöntemi:** Epidural ponksiyon iğnesinin arkasına, içinde hava kabarcığı bulunan serum fizyolojik veya renkli sıvı ile doldurulmuş kapiller bir cam tüp takılır. Epidural aralığa girildiğinde sıvı içeri çekilir.

**iii) Manometrik (Dogliotti) yöntem:** Epidural ponksiyon iğnesinin ucuna U şeklinde bir su manometresi takılır. Epidural aralığa girildiğinde sıvı iğneye yakın kolda yükselir.

Epidural enjeksiyonda bu tekniklerden herhangi birinin gerçekleştirilebilmesi için genellikle iki tip iğne kullanılmaktadır. En yaygın olarak kullanılanı, kalın ve uç açıklığı yana bakan **Tuohy** iğnesidir. Ucunun künt oluşu, duranın delinmesi riskini azaltmakta, açıklığının yana bakması da içinden geçirilen katetere başa veya ayağa doğru yön vermeyi kolaylaştırmaktadır. Daha az kullanılan diğer epidural ponksiyon iğnesi ise **Crawford** iğnesidir. Bu iğnenin durayı delmesini önlemek üzere epidural aralığa girilirken hava veya serum verilerek duranın öne doğru hareket etmesi sağlanmaya çalışılır(16).

#### **c) Epidural Aralıkta Anestezik Ajanların Etki Mekanizmaları ve Yayılımı**

Epidural aralıkta lokal anestezik ajanların nasıl etkili oldukları henüz açıklık kazanmamıştır. Üç muhtelif etki yerinden söz edilmektedir(16,20,34).

1- Lokal anestezik solüsyon, duradan subaraknoid mesafeye geçerek, ya sinir köküne ya da arka kök ganglionuna etki etmektedir.

2- Lokal anestezik solüsyon, epidural aralıktan intervertebral foramenler yoluyla paravertebral alana geçmekte ve burada sinirleri bloke etmektedir.

3- Lokal anestezikler, spinal sinirlerin koruyucu dural kılıflarını yitirdikleri intervertebral foramen bölgesinde sinir köklerini etkilemektedirler. Burada lokal anestezinin sinir içine difüzyonu daha kolay olmaktadır.

Epidural aralığa enjekte edilen lokal anestezikler, önce preganglioner sempatik lifleri, daha sonra da kalın lifleri bloke ederler. Sırasıyla ağrı,ısı, dokunma ve en son basınç duygusu kaybolur. Motor nöronlar ve proprioseptif sinirler, çapları en kalın olan sinirlerdir ve anestezik solüsyonun konsantrasyonu yeterliyse bloke edilebilirler. Postüral duyu tam motor blokta bile kaybolmayabilir(34).

**d) Epidural Aralıkta Anestezik Solüsyonun Yayılımını Etkileyen Faktörler**

Hastaya ve uygulanan tekniğe bağlı olarak şu şekilde sıralanabilir (3,7,16,29,34,38,42).

**1-Hastaya bağlı olan faktörler:**

- a) Hastanın yaşı,
- b) Hastanın ağırlığı ve boyu,
- c) Gebelik, karın içinde tümöral kitle veya asit oluşu,
- d) Arterioskleroz ve diabet gibi metabolik arteryel hastalıklar.

**2- Uygulanan tekniğe bağlı faktörler:**

- a) Enjeksiyonun yeri,
- b) Enjeksiyon hızı,
- c) Lokal anestezik solüsyonun hacmi,
- d) Lokal anestezik solüsyonun yoğunluğu,
- e) Vazopressörlerin eklenmesi,
- f) Hastanın pozisyonu.

**e) Epidural Anestezinin Sistemik Etkileri**

Epidural anestezide kullanılan lokal anestezikler özellikle santral sinir sistemi, solunum ve dolaşım sistemleri üzerine etkilidirler(3,10,16,34,38,42).

**Santral sinir sistemine etkileri**

Lokal anestezikler, santral sinir sisteminde preganglioner sempatik sinir lifleri, medulla spinalis ve beyin düzeyinde etkili olurlar.

Lokal anestezik solüsyonların preganglioner sinir lifleri üzerine olan etkisi sinir liflerinin çapına, miyelinli veya miyelinsiz oluşuna ve epinevriyuma bağlıdır. Çap ne kadar küçük ise etkilenme o kadar fazla olur. Bu yüzden küçük çaplı sempatik lifler en önce bloke olurlar. Kalın çaplı ve miyelinli motor lifler ise daha geç bloke olurlar(10,34).

Medulla spinalis üzerine olan etkiler, rutin uygulamalar sırasında pek farkedilmez. Ancak segmental epidural analjezi uygulandığı zaman, bloke edilmemiş segmentlerden geçmesi gereken distal sinir uyarıları bu segmentleri geçemez. Bunun nedeni, piamaterin damarları boyunca uzanan perivasküler aralığa (Virchow-Robin) lokal anestezi maddelerinin sızmasıdır. Böylece doğrudan kord içi sinir liflerine veya sinapslara etkili olurlar(3).

Beyin dokusu kanlanması, ortalama arteriyel basınç ile lokal vasküler dirence bağlıdır. Epidural anestezi her ikisini de değiştirebilir ve beyin kan dolaşımını etkileyebilir. Ancak sempatik blokajın beyin arter ve arteriollerine üzerine etkisi, diğer organlar ile kıyaslanırsa oldukça azdır. Bu direkt etki ile, klinik olarak normotansif hastalarda herhangi bir patoloji gözlenmez. Ancak özellikle hipertansif hastalarda epidural anesteziye bağlı olarak gelişen hipotansiyon tehlikeli olabilir. Çünkü böyle bir durumda refleks serebrovasküler direnç değişiklikleri yetersiz kalabilir ve beyin kanlanması azalır. Pozisyon, belirgin bir hipotansiyon durumunda önemli olabilir. Başın ayaklara göre daha aşağıda olması, beyin kanlanmasını artırabilir(34). Klinik olarak normotansif hastalarda hipotansiyonun etkisi, sistolik basınç 60 mm Hg'nın altına düşmekle ortaya çıkar. Ancak bu sınır, hipertansiflerde daha yüksek olup, bu hastalarda hipotansiyonun tedavisine daha erken başlanmalıdır(16).

### **Kardiovasküler sistem üzerine etkileri**

Epidural anestezinin kardiovasküler sisteme etkileri, meydana getirdiği sempatik blok ve bunu takiben oluşan arter ve arteriollerdeki genişlemeye bağlı periferik direncin düşmesi ile ilgilidir. Yoksa lokal anesteziklerin doğrudan kardiovasküler sistemi etkileyebilmeleri çok aşırı dozaja bağlıdır(16,34,35). L2 seviyesinin altında oluşan bir blokta kan basıncı az etkilenirken, T4'ün üzerindeki blokta hem sempatik vazokonstriktör lifler, hem de kalbin sempatik innervasyonu etkilendiği için kan basıncındaki düşüş daha belirgindir(16,38).

T10 seviyesindeki bir blokajda sadece periferik sempatik blok meydana gelir ve kardiovasküler sistem az etkilenir. Bu seviyede oluşan blokla inguinal, perianal ve alt ekstremitelerde operasyonları yapılabilir. Sezaryen, apendektomi gibi alt karın operasyonları için T4 seviyesini de içine alan bir blok gereklidir(38).

Arteriyel kan basıncındaki düşme, bazen blok öncesi kan basıncının % 20-30'u kadar olmaktadır. Epidural blokajda sempatik blok duysal bloktan 2 veya 3 segment

daha fazla olabilir.Epidural anestezinin kardiovasküler sisteme etkileri şöyle özetlenebilir (3,16,38).

1-Periferik vazodilatasyon,

2-Atrial refleks (Bainbridge refleksi) sonucu bradikardi,

3-Vasküler düz kasların depresyonu ve miyokardın  $\beta$ -adrenerjik blokajı sebebiyle kardiyak output düşüşü,

4-Düşük doz adrenalin kullanımına bağlı, Beta uyarımı sebebiyle kardiyak output artışı ve periferik dirençte azalma.

### **Solunum Sistemine Etkileri**

Epidural blokaja bağlı ağır bir hipotansiyon, solunum ve dolaşım merkezlerini etkileyerek solunum depresyonuna yolaçabilir. Ayrıca hastanın pozisyonu, abdominal kitle, ekartör ve kompreslerin basısı gibi cerrahi etkenler de solunum sıkıntısına sebep olabilirler(16). Epidural anesteziye bağlı olarak;

1-Kardiyak outputtaki düşme sebebiyle medüller kan akımının yetersizliği

2-Bütün solunum kaslarını denerve eden total spinal blok oluşması

3-Masif ekstradural yayılım olması

4-Yanlışlıkla subdural enjeksiyon yapılması

5-Lokal anesteziklerin toksik etkileri

6-Narkotik analjezik kullanılması solunum depresyonu yapabilir(3).

### **Hematolojik Sistem Üzerine Etkisi**

Epidural anestezi uygulanan hastalarda, tromboembolik komplikasyonların daha az görüldüğü, bunun da lokal anesteziklerin trombosit agregasyonunu önleyici etkisinden ileri geldiği bildirilmektedir(11,21,29). Ayrıca dolaşım ile ilgili olarak bilhassa alt ekstremitelerde venöz stazi engelleyici tesiri olduğu belirtilmektedir(29). Epidural anestezi uygulanan hastalarda fibrinolizde düzelme, pıhtılaşma eğiliminde azalma olduğu gösterilmiştir(11,16). Epidural anestezi ile total kalça protezi replasmanı yapılanlarda genel anestezi alanlara göre daha az kan kaybı olmaktadır(25,40).

## **Cerrahi Strese Nöroendokrin Cevabın Önlenmesi**

Normalde travmaya karşı gelişen metabolik değişiklikler, erken dönemde kişinin hayatının devamını amaçlamaktadır. Cerrahi insizyon esnasında genel anesteziye rağmen katekolamin seviyesinde ve kan glikozunda artma olmaktadır. Epidural blok altında yapılan alt karın operasyonları ve alt ekstremitte operasyonları esnasında bu alanlardan kalkan stimulusların iletimini sağlayan afferent sinirler bloke olduklarından adrenokortikal cevap ve sempatik deşarj önlenmektedir(16).

### **3-Epidural Blok**

**a) Endikasyonları:** Epidural blok genel olarak üç amaçla uygulanır(3,16).

#### **1- Cerrahi endikasyonlar**

- a) Alt karın, pelvik, perianal ve alt ekstremitte ameliyatları,
- b) Genel veya spinal anestezinin kontrendike olduğu vakalar,
- c) Özellikle torasik ve abdominal girişimlerde yüzeysel genel anestezi ile birlikte uygulanabilir.

#### **2- Obstetrik endikasyonlar**

- a) Ağrısız vajinal doğum,
- b) Sezaryen operasyonu,
- c) Pre-eklampsi ve eklampsi'de kan basıncı yükselmesini önlemek veya düşürmek, hastanın ağrısını gidererek stresini azaltmak amacıyla uygulanabilir.

#### **3- Tedavi ve ayırıcı tanı endikasyonları**

- a) Postoperatif analjezi,
- b) Ezici göğüs travmaları,
- c) Kronik ağrı ve kanser ağrılarının tedavisi,
- d) Akut pankreatit, dissekan aort anevrizması, mezenter arter trombozuna bağlı visseral ağrıların giderilmesi,
- e) Periferik damar hastalıklarında sempatektominin yararının belirlenmesi.



### **b) Kontrendikasyonları**

Hastanın kabul etmemesi, sistemik veya lokal enfeksiyon, hipovolemi veya şok, lokal anesteziye aşırı duyarlılık, kafa içi basıncının yüksek olması, kanama diatezi veya antikoagulan tedavi epidural anestezi için mutlak kontrendikasyon teşkil eder(16,37). Vertebral kolon deformitesi, ciddi baş ve bel ağrısı, alkollü olmak, psikolojik rahatsızlık, dekompanse kalp yetmezliği, geçirilmiş laminektomi, intestinal obstrüksiyon vb. abdominal distansiyona yolağan durumlarda epidural blok uygulanması relatif olarak kontrendikedir(3,16).

### **c) Epidural blok uygulama tekniği**

Hasta ameliyat masasına alındıktan sonra kan basıncı, nabız hızı tesbit edilir ve hasta sürekli EKG monitörüne bağlanır. Hastaya uygun pozisyon verilir. Blokajın uygulanacağı interspinal aralık inspeksiyon ve palpasyonla tayin edilir. Erişkinlerde iki iliak kemik üst kenarını birleştiren çizgi, lomber 4. (L4) vertebranın spinal çıkıntısından geçer. Bu spinal çıkıntının üzerindeki interspinal aralık L3-4, bir üstteki aralık L2-3, alttaki aralık ise L4-5 interspinal aralıktır. Genellikle lomber epidural veya subaraknoid girişimler; L4'ün altında orta hattan ponksiyonun güç olması, L2'nin üzerinde konus medullarisin travmatize edilmesi riskleri sebebiyle, L2-3 veya L3-4 interspinal aralıktan yapılmaktadır(3,16,34,38). Ayrıca en az lokal anestezi solüsyonla yeterli seviyede blok oluşturmak için, bloke edilmek istenen spinal dermatomun ortasına rastlayan aralıktan enjeksiyon yapılması gerektiği ileri sürülmektedir(34).

### **d) Epidural Bloкта Hastanın Pozisyonu**

Epidural blok genel olarak iki pozisyonda uygulanır.

- 1- Yan pozisyon,
- 2- Oturur pozisyon.

Alt ekstremiteler ve rektal bölge ameliyatlarında yer çekiminin etkisinden yararlanmak için oturur pozisyonda blok yapılması tercih edilebilir. Yer çekimi etkisiyle lokal anestezi solüsyonunun yayılımı oturur pozisyonda sakral segmentlere doğru, Trendelenburg pozisyonunda ise başa doğru yönelmektedir(16,34).

**e) Epidural Bloкта Dikkat Edilecek Hususlar(16)**

- 1- Asepsiye özen gösterilmelidir.
- 2- Hasta monitörize edilmeli ve kan basıncı sık aralıklarla kontrol edilmelidir.
- 3- Epidural blok özel bir amaç söz konusu olmadıkça L2 düzeyinin altından yapılmalıdır.
- 4- Lokal anestezi enjekte edilmeden önce iğne dört yöne çevrilerek dikkatle aspire edilmelidir.
- 5- Epidural aralıkta aspirasyonla kan geldiği zaman ya bloktan vazgeçilmeli veya başka bir aralıktan yapılmalıdır.
- 6- Eğer kaza ile dura delinmiş ise spinal blok yapılmalı veya başka bir aralıktan epidural ponksiyon denenmelidir.
- 7- Total spinal blok gelişebileceği düşünülerek hazırlıklı olunmalıdır.

**f) Epidural Anestezi nin Komplikasyonları(3,16,27,34,37,38,45,46,50).**

- 1- Hipotansiyon ve kardiovasküler depresyon,
- 2- Bulantı ve kusma,
- 3- Solunum depresyonu,
- 4- Titreme,
- 5- Lokal anestezi klerin veya beraberinde kullanılan diğer ajanların sistemik toksik etkileri,
- 6- Total spinal blok,
- 7- Masif epidural blok,
- 8- İntravenöz enjeksiyon,
- 9- Duranın delinmesi,
- 10- Sinir yaralanmaları,

- 11- İdrar retansiyonu,
- 12- Bel ağrısı,
- 13- Lokal enfeksiyon veya apse,
- 14- Epidurokutanöz fistül,
- 15- Epidural mesafede hematoma,
- 16- Tek taraflı blok oluşması,
- 17- Teknikte başarısızlık,

#### **g) Epidural Blokte Başarısızlık**

Başarısızlığın en büyük sebebi tecrübesizliktir. Ayrıca vertebraların patolojik durumları, interspinöz aralıkta artritik değişiklikler, ligamentlerin elastikiyetlerini kaybetmeleri epidural blokte başarısızlık sebepleridir. İntervertebral foramenlerin tıkalı olması halinde lokal anesteziğin yayılımı engelleneceğinden yeterli analjezi sağlanamaz(3,16).

Epidural ponksiyon iğnesinin yanlışlıkla lomber adeleler içine girmesi, anesteziğin epidural mesafeye girdiğini zannederek ilacı vermesine, bu da sonuçta epidural bloğun başarısız olmasına sebep olacaktır(3).

#### **h) Sürekli Epidural Anestezi**

Epidural aralığa bir kateter yerleştirilerek lokal anesteziğin tekrarlanan dozlarda veya infüzyon şeklinde kullanılması ile uzun süreli epidural anestezi sağlanabilir. Bu uygulamanın ağırlı dönemlerin olmaması, kapalı bir sistem olup enfeksiyon riskinin az olması, kardiovasküler stabilite gibi üstünlükleri vardır. Uzun süreli uygulamalarda özellikle kısa etkili amid tipi lokal anesteziklerin kullanılmasında taşiflaksi gelişebilir (3,16).

Uzama ihtimali olan veya uzun süreceği bilinen ameliyatlarda, ameliyatın başlama zamanının belirsiz olduğu durumlarda, verilen dozun yetmemesi düşünüldüğünde, postoperatif ağrı tedavisinde, ağrısız vaginal doğumda ve kronik ağrı tedavisinde başvurulabilecek bir yöntemdir(3,16).

## II-BUPIVACAINE (Marcaine)= LAC-43

Bupivakain, ilk kez 1957 yılında Ekenstan ve arkadaşları tarafından İsveç'de sentezlenmiş ve 1963 yılında ilk kez Teluvio tarafından klinik kullanıma sokulmuştur(3,34).

Ticari preparatı **Marcaine** ve **Carbostesine**'dir.

Kimyasal formülü :  $C_{18}H_{28}ON_2 \cdot HCl$

Kimyasal adı : DL-1-Butyl-2-(2,6-xylycarbamoyl) Piperidine Hydrochlorid'dir.

Lipidlerde eriyebilirliği çok yüksek olan bir maddedir.

### Fiziksel Özellikleri:

Molekül ağırlığı 288.0, erime noktası 258°C'dir. Hidroklorid şekli suda kolayca erir. pKa= 8.1 olup, stabildir. Adrenalinli solüsyonu iki kezden fazla otoklave edilemez. pH=6.0, özgül ağırlığı 20°C'da 1.006, 37°C'da 0.977'dir. Adrenalinli bupivakain'in pH'sı 3.5'dir. Asit ve alkaliye dayanıklıdır. Lidokainden daha kardiotoksik olup hipoksi, hiperkapni ve gebelik hallerinde bu toksisite daha belirginleşir(3,34,39).

### Farmakoloji:

Bupivakain, lidokainden 3-4 kez daha güçlü ve ondan daha uzun etkilidir. Aynı konsantrasyonda bupivakain, etidokain'den daha uzun etkilidir. Uzun süreli analjezi meydana getirmede özellikle tercih edilmektedir. Sürekli epidural blokta taşiflaksi meydana getirme ihtimali lidokain'den daha azdır ve onun kadar güvenlidir (34).

Bupivakain, enjekte edildiği yerde vazodilatasyon meydana getirmez. Adrenalin ilave edilmesi, etki süresini fazla uzatmaz, fakat toksisitesini azaltır(34). Klinik kullanım dozlarında bupivakain kan düzeyi, genellikle toksik belirtilere sebep olacak düzeyin çok altındadır. Lidokain'den daha az, mepivakain'den çok daha az birikime uğrar. Plazma proteinlerine bağlanma oranı oldukça yüksektir ve fötal kan konsantrasyonunun yükselmesine sebep olmaz.

Rejional intravenöz anestezide (Bier's Blok), turnikenin açılmasından sonra sistemik dolaşıma katılmasıyla fatal toksik komplikasyonlara yolaçabileceği sebebiyle tavsiye edilmez(3).

Klinik uygulamada bupivakain, ametokain'den daha az toksiktir. Maksimum güvenli dozu, 2 mg/kg'dir. Mepivakain'den ise beş kez daha fazla toksiktir. Fakat mepivakain'den daha potent olduğu için toksisite/potansiyel oranı birbirine benzerdir(34).

Bupivakain, motor bloktan çok duyu bloğu oluşturur(3). %0.125-0.5 konsantrasyonlarda motor bloğun istenmediği durumlarda özellikle kullanılmaktadır. Bu diferansiyel blok yapma özelliği sebebiyle obstetrikde ağrısız doğum girişimlerinde faydalanılmaktadır. Travayda ağrı gidermede etki süresi 2-3 saat iken, postoperatif analjezi süresi, 10-12 saati bulur(12).

Bupivakain kullanılan hastalarda arteriyel kan basıncı düşmesi, daha yavaş ve az olmaktadır. Bu etki, bupivakain'in yavaş absorpsiyonu ile açıklanmaktadır(34).

Epidural anestezide kullanılan bupivakain konsantrasyonu, % 0.25-0.5'dir(34). Kullanılan konsantrasyon arttıkça, oluşan blok kalitesi, motor blok oluşma insidansı ve etki süresi de artmaktadır(43). Bupivakain metabolizması büyük oranda karaciğerde olup N-dealkilasyon sonucu oluşan metaboliti idrarla atılır. Kullanılan dozun yaklaşık %10'u değişmeden idrarla atılmaktadır(3).

### III-LIDOCAINE ( LIGNOCAINE = XYLOCAINE )

İlk kez, 1943 yılında İsveç'te Löfgren ve Londqvist tarafından sentezlenmiş ve 1948'de Gordh tarafından klinikte kullanılmıştır(3). Ticari preparatları **Aritmal** ve **Jetokain** olarak piyasada bulunmaktadır. Asit ve alkali ortamda çok stabildir. pKa:7.86'dır. Lipidlerde eriyebilirliği orta derecededir(3,34).

Kimyasal adı: 2-Diethylaminoaceto-2',6'-xylididehydrochloride'dir.

#### **Farmakoloji:**

Etkisinin çok çabuk başlaması yanında etkinliği orta derecededir. İnfiltrasyon anestezisinde, sinir bloklarında, rejional bloklarda ve mukoza yüzeylerine topikal uygulamada hızla etkisi ortaya çıkar. Genel olarak hafif bir vazodilatasyon yapar. Adrenalin ilave edilerek kullanıldığında absorpsiyon hızı yavaşlar, etki süresi uzar. Normalde epidural analjezi süresi, 45-60 dakika iken, adrenalin ilave edilince bu süre 2.5 saati bulur(34). Tekrarlanan dozları taşiflaksiye sebep olabilir. Lidokain'in karbonat formu, dokulara hidroklorid formundan daha hızlı geçer ve motor blok oluşturma etkisi daha yüksektir. Fazla toksik değildir, ancak aşırı doz halinde

kardiovasküler sistem ve santral sinir sistemi üzerine istenmeyen etkileri ortaya çıkabilir. Endotrakeal anestezi uygulamasında laringeal irritasyonu önlemek için oral spray şeklinde kullanıldığında mukozadan hızla absorbe olup toksik seviyeye ulaşabilir. Propranolol ile beraber kullanıldığında lidokain'in klerensi azalır ve toksisite riski artar. Serebral etki ile amnezi ve uyuşukluğa sebep olabilir(3).

Epidural blok için önerilen konsantrasyonu %1.2 veya %2'lik lidokain hidrokloridin 1/200000'lik adrenalini ilave edilerek kullanılmasıdır(3,34). Bier's bloкта % 0.5'lik lidokain'den 40 ml. kullanılabilir(3).

Maksimum güvenli dozu, adrenalini 7 mg/kg, adrenalinsiz 3mg/kg civarındadır. Plazma lidokain konsantrasyonu 3-5 µgr/ml'yi aşarsa toksik tablo görülür. Toksikite belirtileri, titreme, konvülsiyon, apne ve akut kalp yetmezliği şeklinde ortaya çıkar(3). Lidokain, karaciğer mikrozomlarında amidaz ve oksidaz enzimleri tarafından metabolize edilir, kronik karaciğer hastalığında metabolizma yavaştır. Metabolitleri, idrarla atılır. İdrar pH'sı asitleştikçe atılım hızlanır(3,16).

#### **IV- LOKAL ANESTEZİKLERİN ALKALİNİZASYONU**

Lokal anestezi ajanları sinir dokusu içine ulaştıkları zaman etkili olabilirler. Eğer yeterli miktarda lokal anestezi, nöral dokuya hızla ulaştırılabilirse etkisinin başlaması hızlanır, kalitesi artar ve etki süresi uzar. İlacın ayrışmamış baz formu yağda çözünür ve sinir membranına penetre olarak aksoplazmaya ulaşır. Lokal anesteziğin farmakolojik etkisi suda çözünen ayrışmış katyonik form tarafından sağlanır. Ayrışma derecesi Henderson-Hasselbach eşitliği ile tayin edilir. Bu, ilacın yarısının ayrışıp yarısının ayrışmadığı ortamın pKa derecesine bağlıdır. Kullanılan lokal anesteziğin pKa'sı genellikle 7.7-8.9 arasındadır. Lidokain'in pKa'sı 7.9, bupivakain'in pKa'sı 8.1'dir. Ticari preparatların çoğu asidik pH'da (4.2-6.25) stabil ve uzun ömürlü kalmaktadır. Bu pH'da ilacın esas etkinliğini sağlayacak ayrışmamış baz formu azdır. Enjeksiyondan hemen önce lokal anestezi solüsyonlarının çoğuna bikarbonat ilave edilerek ayrışmamış baz formu kolayca artırılabilir. Bu yolla alkalileştirilen lidokain epidural mesafeye enjekte edildiğinde etkisi daha çabuk ortaya çıkmaktadır. Bupivakainle yapılan çalışmalarda çelişkili sonuçlar alınmıştır(4,16). Lokal anesteziğin aşırı alkalinizasyonunda bir presipitasyon görülür(4,5). Yaygın olarak kullanılan lokal anesteziğe pH'yı 7'nin üzerine çıkarmak üzere karıştırılması önerilen bikarbonat miktarları, Tablo 1'de gösterilmiştir(4).

TABLO I: Lokal anesteziye ilave edilebilecek sodyum bikarbonat miktarları.

Lokal anestezi	Lokal anestezi %	Eklenecek % 8.4 volümü (ml)	NaHCO <sub>3</sub> (1mEq/ml)
Lidokain	1.0	10	1.2
Lidokain	1.5	10	1.0
Lidokain	2.0	10	0.8
Bupivakain	0.25	20	0.12
Bupivakain	0.5	20	0.08
Bupivakain	0.75	20	0.04

## MATERYAL VE METOD

Bu çalışma, Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji, Ortopedi ve Genel Cerrahi Klinikleri tarafından opere edilen, yaşları 18-91 arasında 9 kadın 53 erkek, toplam 62 hastada gerçekleştirildi. Hastaların hiç birinde diabet, kanama diatezi veya nörolojik hastalık gibi epidural blok uygulamaya kontrendikasyon oluşturabilecek bir hastalık yoktu.

Hastaların dosyaları incelenerek yaşı, cinsiyeti, boy ve ağırlığı, hastalığı ve yapılacak ameliyat, çalışma için oluşturulan protokole kaydedildi.

Hastalar rastgele üç gruba ayrıldı. I. grup hastalara (n=20) % 0.5 bupivakain HCl; II. grup hastalara (n=22) % 0.5 bupivakain HCl + % 2 lidokain HCl solüsyonlarının eşit hacimde karışımı ile elde edilen % 0.25 bupivakain + % 1 lidokain karışımı; III. grup hastalara (n=20) % 0.5 bupivakain HCl + % 2 lidokain HCl solüsyonlarının eşit hacimde karışımı ile elde edilen % 0.25 bupivakain + % 1 lidokain karışımına 1 cc/10 cc % 8.4'lük NaHCO<sub>3</sub> solüsyonu karıştırılarak elde edilen lokal anestezi solüsyonlarla tek doz epidural blok uygulandı. Lokal anestezi karışımına NaHCO<sub>3</sub> ilave edilirken derhal bir presipitasyon oluşuyordu, ancak karışımın hazırlandığı enjektör sallanmakla ve NaHCO<sub>3</sub> ilavesi azar azar yapılmakla bu presipitasyon önlenildi.



Operasyondan önce ne tür bir anestezi yöntemi uygulanacağı açıklanarak hastaların oluru alındı. Medikal premedikasyon uygulanmadı. Operasyon masasına alındıktan sonra hastaların sistolik kan basıncı ölçüldü ve EKG monitörüne bağlandı, kalp atım hızları tesbit edildi. Hastanın ameliyat öncesi insensibl kayıplarının yerine konması ve epidural blokajın hipotansiyona sebep olmaması için blok uygulanmadan önce her hastaya 500 ile 1000 ml arasında % 0.9 NaCl infüzyonu sağlandı.

Hastalara oturur pozisyonda epidural blok uygulanmak üzere hastanın sırtı iyice masa kenarına yaklaştırıldı. Lomber lordoz sağlanmak üzere hasta vücudu dik tutulurken başı, çenesi göğsüne degecek şekilde öne doğru eğdirildi ve hareket etmemesi söylendi. Bir yardımcı hastanın pozisyonunu sabit tutarken inspeksiyon ve palpasyonla hastada ponksiyonun yapılacağı interspinal aralık tespit edildi. Hastanın sırtı ponksiyon yapılacak noktadan itibaren alkol-iyot solüsyonu ve alkolle silindi, kurulandı. Steril delikli kompresle örtüldü. Ponksiyon için genellikle L<sub>3-4</sub> veya L<sub>2-3</sub> aralığı seçildi. Ponksiyon bölgesinde cilt, cilt altı ve interspinal ligament %2'lik prilokainle infiltre edildi. 18 G Tuohy iğnesi interspinal aralıkta 3-3.5 cm ilerletildikten sonra mandreni çekilerek arkasına, 7-8 cc % 0.9 NaCl solüsyonu bulunan 10 cc'lik cam enjektör takıldı. Enjektör pistonuna sabit bir güç uygularken Tuohy iğnesi de ilerletilerek epidural mesafe, direncin kaybolması tekniği ile tespit edildi. Epidural mesafeye girildiğinden, beyin omirilik sıvısı(BOS) veya kan gelmediğinden emin olmak için Tuohy iğnesinin açıklığı sağa, sola, yukarıya ve aşağıya çevrilerek dikkatle aspirasyon yapıldı. BOS veya kan gelmediğinden emin olunduktan sonra lokal anestezik solüsyon 1 ml/sn hızla epidural mesafeye enjekte edildi. Enjeksiyondan sonra ponksiyon noktası steril olarak kapatıldı, hasta supine pozisyonda yatırıldı. Ameliyat masasının baş kısmı 5-10° yukarıya kaldırıldı.

Epidural blok için gerekli lokal anestezik dozu 150 cm. boyunda bir hasta için;

20-40 yaş arası 1-1.5 ml/segment

40-60 yaş arası 0.5-1.0 ml/segment

60-80 yaş arası 0.3-0.6 ml/segment olarak hesaplandı.

150 cm'yi geçen uzun boylu hastalarda her 5 cm için 0.1 ml/segment ilave edildi(38).

Epidural blok için kullanılan lokal anestetik solüsyonlar hep oda sıcaklığında ve bloktan hemen önce taze olarak hazırlandı.

Epidural blok için her üç grupta kullanılan lokal anestetik solüsyonların pH değerleri Beckman Model 3500 Digital pHmeter cihazı ile ölçüldü.

Epidural enjeksiyondan sonra ilk 15 dakika 2-3 dakikada bir, daha sonra her 5 dakikada bir sistolik kan basıncı ve kalp atım hızı ölçüldü ve anestezi raporuna kaydedildi. Hastaya sorularak alt ekstremitelerinde ısınma hissinin başladığı zaman (**latent süre**) tayin edildi. Enjeksiyondan sonra ilk 10 dakika, her dakikada, daha sonra 2 dakikada bir toraks, karın, perine ve alt ekstremitte cildine iğne batırma (pin prick) testi ile cerrahi analjezi başlangıç zamanı ve blok seviyesi saptandı. Bromage skalasına göre motor blok derecesi tayin edildi(3,16). Buna göre:

- 0: Hiç motor blok olmaması,
- 1: Kalça ekleminin dizi bükmeden fleksiyon yapamaması,
- 2: Diz ekleminin fleksiyon yapamaması,
- 3: Ayak bileği ekleminde plantar fleksiyon olmaması (tam motor blok).

Epidural blok uygulandıktan sonra sağlanan analjezinin kalitesi, hastanın operasyon sırasında ağrı duyup duymamasına ve ek analjezik ilaca ihtiyaç gösterip göstermemesine göre değerlendirildi. İlave sedasyon veya analjezik gereksinimi olan hastalara iv olarak 50-100 mg tiopental veya 25-50 mg meperidin verildi.

Ameliyat süresi uzayan hastalara blokaj süresi yeterli olmadığında 4-5 mg/kg tiopental, 1-1.5 mg/kg süksinilkolin verilerek endotrakeal entübasyon yapıldı. Anestezi idamesi 4 l/dk N<sub>2</sub>O, 2 l/dk O<sub>2</sub> ve % 0.5-1.0 halotan ile sürdürüldü. İhtiyaç duyulan hastalarda pankuronium bromid ile kas gevşemesi sağlandı.

Serviste hastaya ilk ağrısı başlayana kadar analjezik yapılmaması ve ağrısının başladığı zamanın kaydedilmesi söylendi. Hasta servisinde izlenerek ilk ağrı başladığı zaman tesbit edildi ve blok başlangıcından bu zamana kadar geçen süre, **total analjezi süresi** kabul edildi. Operasyon sırasında ek iv analjezik verilen veya genel anestezi uygulanan Grup I'de 8, Grup II'de 6, Grup III'de 6 hasta değerlendirme dışı tutuldu.

Epidural blok uyguladığımız hastalarda operasyon boyunca gelişmesi muhtemel komplikasyonlar yakından takip edildi. Epidural blok sonrası en çok beklenen komplikasyon olarak hipotansiyon geliştiğinde 15-20 ml/kg/saat hızla % 0.9 NaCl solüsyonu infüze edildi. Hastaya Trendelenburg pozisyonu verildi. Bu önlemlerle kan basıncı düzelmeyen hastalara iv 15-25 mg efedrin verildi. Bradikardi gelişen hastalara iv yolla 0.5 mg atropin verildi. Hipotansiyonla beraber bulantı ve terleme görülen hastalara hipotansiyonu giderici önlemlerle beraber maske ile % 100 O<sub>2</sub> verildi. Yine epidural blok uygulanan hastalarda sık görülen titreme(shivering) olduğunda 15-20 mg efedrin veya 25 mg meperidin iv olarak uygulandı.

Epidural blok için geçen latent süre, cerrahi analjezinin başlama zamanı ve sağlanan analjezi süreleri bakımından bulgular her üç grupta karşılaştırıldı. Sonuçlar Varyans Analizi ile istatistiksel olarak değerlendirildi. İstatistiksel olarak gruplar arasındaki farklılığın hangi gruptan kaynaklandığı, Student-t testi ile değerlendirildi. Sistolik kan basıncı ve kalp atım hızı değişiklikleri, her grupta 15'er dakika ara ile ölçülen değerler başlangıç değerleri ile karşılaştırılarak "İki eş arasındaki farkın önemlilik testi" ile değerlendirildi.

## BULGULAR

Çalışılan gruplarda hastaların yaş, boy uzunluğu ve ağırlıkları bakımından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ( $p>0.05$ ) (Tablo II).

Epidural blok için verilen lokal anesteziik solüsyon miktarları ve hasta gruplarındaki ameliyat süreleri bakımından da gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmedi ( $p>0.05$ ) (Tablo II).

TABLO II Grupların yaş, boy, ağırlık, verilen lokal anesteziik miktarları ve ameliyat süreleri dağılımı.

	Grup I X ± SD	Grup II X ± SD	Grup III X ± SD	f	p
Yaş (yıl)	56.70 ± 19.08	53.09 ± 13.85	54.65 ± 17.03	0.35	>0.05
Boy (cm)	167.60 ± 9.25	167.86 ± 6.94	168.65 ± 6.97	0.98	>0.05
Ağırlık (kg)	64.90 ± 10.53	63.72 ± 7.04	65.10 ± 7.81	1.53	>0.05
Lokal anest. vol(ml)	16.90 ± 2.12	17.59 ± 2.19	18.40 ± 1.75	2.70	>0.05
Amel. Süresi(dk)	87.00 ± 40.37	72.50 ± 40.93	71.31 ± 37.29	0.30	>0.05

X: Ortalama      SD: Standart sapma

Çalışmamızdaki hasta gruplarında uygulanan operasyonlar ve hastaların cinsiyet dağılımı Tablo: III'de gösterilmiştir.

TABLO III Gruplarda uygulanan operasyonlar.

Yapılan Ameliyatlar	Grup I	Grup II	Grup III
	E / K	E / K	E / K
Transuretral Operasyon	4 / -	10 / -	5 / -
Alt Karın Operasyonu	5 / -	1 / -	5 / -
Alt Extremitte Operasyonu	7 / 3	7 / 3	4 / 3
Perianal Operasyon	1 / -	1 / -	3 / -
Toplam (62)	17 / 3	19 / 3	17 / 3

Grup I'de blok öncesi ölçülen sistolik kan basıncında blok sonrası 15. dakikadan itibaren düşme görüldü. Ölçülen değerler arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı idi ( $p < 0.05$ ) (Tablo IV). Bu grupta blok öncesi tespit edilen kalp atım hızı, blok sonrası 45. dakikadan sonra istatistiksel olarak anlamlı bir düşme gösterdi ( $p < 0.05$ ), 60. dakikada bu düşme daha da belirgindi ( $p < 0.01$ ) (Tablo V).

Grup II'de blok öncesi ölçülen sistolik kan basıncında 15. dakikadan itibaren istatistiksel olarak önemsiz bir düşme ( $p > 0.05$ ) gözlenirken, 30. dakikadan sonra bu düşüş istatistiksel olarak anlamlı idi ( $p < 0.05$ ) (Tablo IV). Bu grupta blok öncesi tespit edilen kalp atım hızında 45. dakikadan itibaren istatistiksel olarak anlamlı bir düşme görüldü ( $p < 0.01$ ) (Tablo V).

Grup III'de blok öncesi ölçülen sistolik kan basıncında 15. dakikadan sonra istatistiksel olarak anlamlı bir düşme görüldü ( $p < 0.05$ ) (Tablo IV). Bu grupta blok öncesi bulunan kalp atım hızının 15. dakikadan itibaren istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde düştüğü ( $p < 0.05$ ) ve 30. dakikadan sonra bu düşüşün daha fazla olduğu görüldü ( $p < 0.01$ ) (Tablo V).

TABLO IV Gruplarda ölçülen sistolik kan basıncı değerleri.

Zaman	Sistolik kan basıncı (mm Hg)		
	Grup I X±SD	Grup II X±SD	Grup III X±SD
Blok öncesi 0	139.33±24.63	140.93±23.95	150.00±23.38
15. dakika 1	125.66±17.91	135.93±23.32	137.81±19.40
30. dakika 2	126.33±17.97	132.50±24.08	138.43±18.94
45. dakika 3	126.66±18.48	132.50±26.26	137.81±18.61
60. dakika 4	118.21±35.49	131.87±24.34	133.75±19.36

X:Ortalama, SD:Standart sapma

0-1	t=2.58, p<0.05	t=1.09, p>0.05	t=2.97, p<0.05
0-2	t=2.08, p<0.05	t=1.76, p<0.05	t=1.65, p>0.05
0-3	t=2.34, p<0.05	t=1.72, p>0.05	t=2.30, p<0.05
0-4	t=2.24, p<0.05	t=1.90, p<0.05	t=2.44, p<0.05

Tablo V Gruplarda tespit edilen kalp atım hızı değerleri.

Zaman	Kalp atım hızı (atım/dk)		
	Grup I X±SD	Grup II X±SD	Grup III X±SD
Blok öncesi 0	91.60±19.87	94.62±18.44	85.62±11.61
15. dakika 1	92.53±18.94	93.50±17.48	82.31±12.24
30. dakika 2	89.20±15.99	88.25±18.86	84.00±17.00
45. dakika 3	82.33±14.99	84.62±16.93	78.81±15.33
60. dakika 4	73.28±24.41	79.87±17.85	77.87±14.34

X:Ortalama SD:Standart sapma

0-1	t=0.51, p>0.05	t=1.07, p>0.05	t=2.25, p<0.05
0-2	t=0.97, p>0.05	t=1.48, p>0.05	t=3.02, p<0.01
0-3	t=2.57, p<0.05	t=3.06, p<0.01	t=7.07, p<0.01
0-4	t=3.25, p<0.01	t=3.09, p<0.01	t=4.30, p<0.01

Çalışmamızda uyguladığımız epidural bloğun ilk belirtisi, gelişen sempatik blokaj olmuştur. Sempatik blok gelişme süresi, (**latent süre**) bakımından Grup I ile Grup II ve Grup II ile Grup III arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulundu(p<0.05). Grup I ile Grup III arasındaki farklılık yine istatistiksel olarak anlamlı idi(p<0.01) (Tablo VI).

Epidural blok uygulandıktan sonra, cerrahiye izin verecek derecede analjezinin başlama zamanı (**analjezi başlangıç süresi**), bakımından Grup I ile Grup II arasında istatistiksel bir farklılık bulunamadı ( $p>0.05$ ). Grup II ile Grup III ve Grup I ile Grup III hastalarda elde edilen analjezi başlangıç süreleri bakımından aralarındaki farklılık, istatistiksel olarak anlamlı idi ( $p<0.01$ ) (Tablo VI).

Analjezi başlangıcından postoperatif dönemde hastanın ilk analjezik ilaca ihtiyaç duyduğu zamana kadar geçen süre (**total analjezi süresi**), bakımından Grup I ile Grup II arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunamadı ( $p>0.05$ ). Grup II ile Grup III ve Grup I ile Grup III arasındaki farklılık ise istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p<0.01$ ) (Tablo VI).

TABLO VI Gruplarda elde edilen zamanla ilgili bulgular.

	Grup I X±SD	Grup II X±SD	Grup III X±SD	f	p
Latent süre(dk)	5.50±0.85	4.27±1.77	3.15±1.46	7.97	<0.05
Analj.başl.süre(dk)	11.35±3.20	10.18±3.63	6.90±1.61	11.89	<0.05
Total Analj.süre.(dk)	223.50±34.83	211.81±54.55	140.75±34.80	9.28	<0.05

X: Ortalama SD: Standart sapma

	Latent süre	Analjezi Başl. Süresi	Total Analj. Süresi
I>II	t=2.20, p<0.05	t=1.10, p>0.05	t=0.39, p>0.05
I>III	t=4.45, p<0.05	t=5.55, p<0.01	t=7.26, p<0.01
II>III	t=2.22, p<0.05	t=3.71, p<0.01	t=4.20, p<0.01

Çalışmamızda epidural blokajı takiben gelişen motor blok derecesi ve sıklığı Tablo VI'da gösterildi.

TABLO VII Gruplarda epidural blokajı takiben gelişen motor blok derecesi ve sıklığı.

	Grup I		Grup II		Grup III	
	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%
0.Derece	18	90	12	54.54	16	80
1.Derece	1	5	6	27.27	4	20
2.Derece	1	5	4	18.18	0	0
3.Derece	0	0	0	0	0	0

Epidural blokajda kullanılan lokal anestezi solüsyonunun sağladığı analjezinin kalitesi, hastaların operasyon sırasında ek analjezik veya sedatif ilaca ihtiyacının

olup olmamasına göre değerlendirildi. Grup I'de 10 (%50), Grup II'de 12 (%54.54), Grup III'de 9 (%45) hastada ek analjezik veya sedatif ihtiyacı olmadı. Operasyonun başlamasından bir müddet sonra Grup I'de 7 (%35), Grup II'de 8 (%36.36), Grup III'de 8 (%40) hastada sedatif veya analjezik amaçla 50-100 mg tiopental veya 25-50 mg meperidin iv verildi. Grup I'de 3 (%15), Grup II'de 2 (%9.09), Grup III'de 3 (%15) hastada operasyonun uzaması, aşırı ağrı duyma ve adele gevşekliğinin yetersiz olmasından dolayı endotrakeal genel anestezi uygulandı.

Uyguladığımız epidural blokajda, her lokal anestezi grubunda hipotansiyon, bradikardi, bulantı-kusma ve titremeden başka ciddi bir komplikasyon görülmedi. Hipotansiyon gelişen hastalarda 15-25 mg iv efedrin verilerek kan basıncı yükseltildi. Bradikardi görülen hastalarda kalp atım hızı 55'in altına indiğinde 0.5 mg iv atropin verildi, kalp atım hızı normale döndü. Hipotansiyonla birlikte bulantısı olan hastalarda kan basıncı düzeltildiğinde kusma olmadan bulantı hissi kayboldu. Epidural bloktan 15-30 dakika sonra bazı hastalarda titreme görüldü. 15-25 mg efedrin veya 25 mg meperidin iv verildiğinde titremenin kaybolduğu gözlemlendi(Tablo VIII).

TABLO VIII Gruplarda görülen komplikasyonların dağılımı.

	Grup I		Grup II		Grup III	
	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%
Komplikasyonsuz	14	70	10	45.45	11	55
Hipotansiyon	4	20	6	27.27	3	15
Bradikardi	3	15	2	9.09	1	5
Bulantı-Kusma	0	0	3	13.63	1	5
Titreme	6	30	6	27.27	4	20

Bütün gruplarda analjezi seviyesinin tesbiti spinal dermatomlara göre yapıldı. Sağlanan blok seviyeleri Tablo IX'da gösterildi.

TABLO IX Epidural blokaj seviyeleri.

	T <sub>4</sub>	T <sub>6</sub>	T <sub>8</sub>	T <sub>10</sub>	T <sub>11</sub>	T <sub>12</sub>	L <sub>1</sub>	L <sub>2</sub>
I. Grup	-	3	2	7	3	4	1	-
II. Grup	4	-	2	8	4	4	-	-
III. Grup	-	2	1	8	2	5	-	2

Her üç grupta kullanılan lokal anestezi solüsyonların pH ölçümleri, Beckman Model 3500 Digital pHmeter cihazı ile yapıldığında; I.grupta pH=5.74, II. grupta pH=6.55, III. grupta pH=7.50 bulundu.



## TARTIŞMA

Lomber epidural analjezi, ağrı tedavisi, cerrahi girişimler ve bazı hastalıkların ayırıcı tanısında kullanılan bir analjezi yöntemidir(9,11,21,24,25,27,29,40). Bu amaçla kullanılan lokal anesteziğin hızlı ve uzun etkili olmaları aranan ideal özelliklerdir(13). Ancak günümüzde hem hızlı hem de uzun etkili bir lokal anestezi yoktur(3,38,44). Bu nedenle, bu iki özelliği bir arada taşıyan bir lokal anestezi elde etmek amacıyla hızlı ve kısa etkili bir lokal anesteziyle, geç ve uzun etkili diğer bir lokal anesteziğin karıştırılarak kullanılması düşünülmüştür. Klinik çalışmalarda çeşitli karışımlar kullanılmış ve değişik sonuçlar elde edilmiştir(12,13,17,18, 19,24,27,28,44,47).

Önceleri hızlı ve kısa etkili kloroprokain ile geç ve uzun etkili bupivakain karışımı, bu amaçla kullanılmıştır(8,13,18,19). Cunningham ve Kaplan(1974)(13) brakial pleksus blokajı için bu karışımı kullanmışlar, kısa latent süre ve uzun analjezi süresi elde ettiklerini bildirmişlerdir. Cohen ve Thurlow(1979)(8) kloroprokain ve bupivakain karışımını epidural blok için kullandıklarında analjezi süresini, tek başına bupivakainle elde edilen süreden daha kısa bulmuşlardır. Etki süresindeki bu kısalmayı kloroprokain'in düşük pH'sı sebebiyle karışımın da pH'sının düşmesine bağlamışlardır. Galindo ve Witcher(18,19), izole rat siyatik sinirinde kloroprokain-

bupivakain karışımının etkisini araştırmışlar ve latent süreyi kısa, blok süresini de tek başına bupivakainle elde edilen süreden daha kısa bulmuşlardır. Onlar da bu kısalmayı pH düşüklüğüne atfetmişlerdir.

De Jong ve Bonin(14), lokal anesteziğin karışımlarının kullanılması halinde tek başlarına kullanıldıklarına oranla daha toksik olmadıklarını deneysel olarak göstermişlerdir. Bu çalışmada bupivakainin lidokainden 4 kez, kloroprokainden 7 kez daha toksik olduğunu, karışımlarının kullanılması halinde toksisitenin artmadığını bildirmişlerdir. Yine aynı yazarlar kloroprokainin insan serum esterazı tarafından hidrolize edilmesinin, bupivakainle birlikte olduğunda % 38 azaldığını, bu nedenle kloroprokain-bupivakain karışımının, lidokain-bupivakain karışımından daha toksik olduğunu ileri sürmüşlerdir. Morishima ve arkadaşları(32) da koyunlar üzerinde yaptıkları bir çalışmada bupivakainin, lidokainden daha kardiyotoksik olduğunu gözlemişlerdir. Çalışmamızda bupivakain HCl ve lidokain HCl karışımı ile sağlanan epidural blok süresinin tek başına bupivakainle sağlanan epidural blok süresine yakın olması, bupivakainin kardiyotoksik(39) etkisini azaltmak üzere, bu karışımın kullanılmasının daha avantajlı olabileceğini telkin etmektedir.

Seow ve arkadaşları(44) yaptıkları bir çalışmada değişik oranlarda bupivakain-lidokain karışımlarını kullanarak epidural blok sağlamışlar, latent süre, analjezi yayılımı ve analjezi sürelerini tek başına bupivakainle veya lidokainle sağladıkları epidural blokta elde ettikleri sürelerle karşılaştırmışlardır. Bu çalışmada latent süre ve analjezi yayılımını bütün gruplarda benzer bulurken analjezi süresini, karışımdaki bupivakain oranı ne kadar fazla ise o kadar uzun olarak tesbit etmişlerdir. Çalışmamızda, bupivakain-lidokain karışımı ile (Grup II) elde ettiğimiz epidural blokta latent süreyi  $4.27 \pm 1.77$  dakika, analjezi başlangıç süresini  $10.18 \pm 3.63$  dakika, total blok süresini  $219.37 \pm 58.93$  dakika bulurken, tek başına bupivakain ile (Grup I) elde ettiğimiz epidural blokta latent süreyi  $5.50 \pm 1.85$  dakika, analjezi başlangıç süresini  $11.35 \pm 3.20$  dakika, total blok süresini ise  $226.66 \pm 26.40$  dakika bulduk. Latent süre Grup II'de Grup I'e göre istatistiksel olarak anlamlı derecede ( $p < 0.05$ ) kısa iken analjezi başlangıcı için geçen süre ve total blok süresi bakımından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ( $p > 0.05$ ).

Magee ve arkadaşları(28) da hızlı ve uzun etkili bir lokal anesteziğin solüsyon elde etmek amacıyla lidokain CO<sub>2</sub> ve lidokain HCl'ü bupivakainle karıştırarak epidural blok için kullanmışlar ve lokal anesteziğin karışımlarının epidural blok için

insanlarda kullanımının güvenli bulunduğunu bildirmişlerdir. Seow ve arkadaşları(44) da yaptıkları farmakokinetik çalışmalar sonucu, bupivakain ve lidokain karışımının kullanılması halinde plazma konsantrasyonlarının tek başlarına kullanıldıklarında ulaştıkları konsantrasyonları aşmadığını bildirmişlerdir. Magee ve arkadaşları(28) çalışmalarında % 0.375'lik bupivakainle latent süreyi  $9.30 \pm 1.16$  dakika, maksimum analjezi başlama süresini  $23.30 \pm 4.80$  dakika, analjezi süresini  $165.00 \pm 20.00$  dakika bulmuşlardır. Bizim çalışmamızda %0.5'lik bupivakainle bulduğumuz sonuçlar sırasıyla  $5.50 \pm 1.85$  dakika,  $11.35 \pm 3.20$  dakika ve  $226.66 \pm 26.40$  dakikadır. Biz çalışmamızda latent süre olarak hastada sempatik blokaj belirtisi saydığımız alt ekstremitelerde meydana gelen ısınmanın başlamasına kadar geçen süreyi kabul ederken Magee ve arkadaşları(28) minimum analjezi başlangıcına kadar geçen süreyi latent süre kabul etmişlerdir. Bu sebeple bizim çalışmamızda latent süre daha kısa bulunmuştur. Çalışmamızdaki analjezi başlangıç süresi, Magee ve arkadaşlarının(28) analjezi başlangıç sürelerine yakındır. Magee ve arkadaşlarının bulduğu total analjezi süresinin, bizim bulduğumuz total analjezi süresinden kısa olması, kullanılan bupivakain konsantrasyonunun farklı olması ve analjezi süresinin tayininde farklı metod uygulanmasından kaynaklanabilir. Onlar, blokajın tutulan dermatom seviyesinden 4 segment geriye dönmeye kadar geçen süreyi total analjezi süresi olarak kabul ederlerken, biz çalışmamızda hastanın operasyondan sonra ilk ağrı duyduğu zamana kadar geçen süreyi total analjezi süresi olarak kabul ettik. Ayrıca Magee ve arkadaşlarının(28) kullandıkları bupivakain konsantrasyonu %0.375 iken, bizim kullandığımız bupivakain konsantrasyonu %0.5'dir.

Magee ve arkadaşları(28), %0.375 bupivakain HCl ve %1.0 lidokain HCl karışımı ile uyguladıkları epidural blokta, latent süreyi  $5.00 \pm 0.67$  dk., analjezi başlangıç süresini  $16.30 \pm 3.20$  dk. ve analjezi süresini  $143.00 \pm 33.70$  dk. bulmuşlardır. Biz de çalışmamızda bu süreleri sırayla  $4.27 \pm 1.77$  dk.,  $10.18 \pm 3.63$  dk. ve  $219.37 \pm 58.93$  dk. olarak tesbit ettik. Bizim bulduğumuz latent süre ve analjezi başlangıç süreleri ile Magee ve arkadaşlarının buldukları süreler birbirine çok yakındır. Çalışmamızda bupivakain grubuyla, bupivakain-lidokain karışımı grupları arasında analjezi başlangıç süresi ve total analjezi süresi bakımından anlamlı bir fark bulunmaması Magee ve arkadaşlarının(28) sonuçları ile benzerlik göstermektedir.

Sweet ve arkadaşları(47) bupivakain ve lidokainin eşit hacimde karışımlarını deri içine enjekte ederek, sağlanan analjezi sürelerini araştırdıkları çalışmalarında

%0.25 bupivakain HCl'le analjezi süresini  $125 \pm 70$  dk.; %0.25 bupivakain HCl ve %1 lidokain HCl karışımı ile  $112 \pm 41$  dk. bulmuşlardır. Bupivakain ve lidokain karışımı ile elde edilen analjezi süresi ile tek başına bupivakainle elde edilen analjezi süresi arasındaki farkı istatistiksel olarak önemsiz bulmuşlardır. Kullandıkları lokal anestezi konsantrasyonunun bizim kullandığımız konsantrasyonun yarısı kadar olması sağladıkları analjezi süresinin kısalığını açıklayabilir. Böyle olunca onların bupivakain-lidokain karışımı ile elde ettikleri analjezi süresinin bizim bulduğumuz sonuçlarla benzerlik gösterdiğini söyleyebiliriz. Ayrıca bizim çalışmamızda da bupivakain-lidokain karışımının sağladığı analjezi süresi ile tek başına bupivakainin sağladığı analjezi süresi arasında anlamlı bir fark yoktur.

Howell ve arkadaşları(24) bupivakain ve lidokain karışımını epidural analjezi altında elektif sezaryen operasyonu uygulanan hastalarda kullanmışlar ve bu karışımın, tek başına %0.5 bupivakain veya adrenalini %2 lidokain'e eşdeğer analjezi sağlayabileceğini ve bunlara alternatif olarak kullanılabileceğini ileri sürmüşlerdir. Bizim çalışmamızda bupivakain-lidokain karışımı ile elde ettiğimiz analjezi başlangıç süresinin, tek başına bupivakainle elde edilen süreden kısa olması, analjezi süresinin de bupivakainle elde edilen süreye yakın bulunması nedeniyle, bu karışımın tek doz epidural blokta kullanılmasının daha avantajlı görüldüğünü söyleyebiliriz.

Norton ve arkadaşları(36) %0.5 bupivakain yerine adrenalini %2 lidokain kullanarak sağladıkları epidural blokta, analjezi başlangıcını ve analjezi süresini tek başına %0.5 bupivakaine göre daha kısa bulmuşlardır. Ancak sağlanan analjezi süresinin sezaryen operasyonunun tamamlanması için yeterli olduğunu, bu nedenle blok uygulanmadan hemen önce hazırlanan adrenalini %2 lidokain solüsyonu ile sağlanan epidural bloğun daha çabuk başlamasının, %0.5 bupivakaine göre bir avantaj olduğunu belirtmişlerdir.

Epidural blok uygulamasında analjezi başlangıcını hızlandırmak ve aynı zamanda analjezi süresinin de uzun olmasını sağlamak amacıyla yapılan çalışmalar, son yıllarda lokal anesteziğin pH'sının yükseltilmesi ve bu şekilde ajanın sinir membranına difüzyonunun hızlandırılması konusunda yoğunlaşmıştır (1,4,15,17,26,30,31,48,49). Bu konuda son on yıldır yapılan çalışmalarda çelişkili sonuçlar bildirilmektedir. Bu amaçla lokal anesteziğe  $\text{CO}_2$  ya da  $\text{NaHCO}_3$  karıştırılması üzerinde durulmaktadır.

Morison(33), %2 lidokain CO<sub>2</sub> ile %2 lidokain HCl'ün epidural enjeksiyonunda analjezi başlangıcı, yayılımı ve sağlanan analjezi süreleri bakımından karşılaştırdığı çalışmasında bu iki solüsyon arasında belirgin bir fark bulunmadığını bildirmiştir. Cole ve arkadaşları(9) da epidural analjezi altında sezaryen operasyonu uygulanan hastalara %2 lidokain HCl veya %1.73 lidokain CO<sub>2</sub> vererek etkilerini araştırmışlar ve etki başlangıcı, yayılımı ve analjezi süreleri bakımından aralarında istatistiksel bir farklılık bulamamışlardır.

McMorland ve arkadaşları(31), epidural analjezi altında doğum yapan hastalarda %0.25 bupivakain HCl veya %0.25 bupivakain HCl + 0.1 ml %8.4 NaHCO<sub>3</sub> karışımını kullanarak, etki başlangıcını, süresini ve pH değişikliklerini araştırmışlardır. Çalışmalarında pH'nın 5.65'den 7.26 ya yükseldiğini, analjezi başlangıcının 6 dakikadan 3.2 dakikaya indiğini ve analjezi süresinin 79.4 dakikadan 96.5 dakikaya uzadığını bildirmişlerdir. McMorland ve arkadaşları(30) epidural analjezi altında sezaryen operasyonu yapılan hastalardan bir gruba %0.5 bupivakain HCl, diğer gruba % 0.5 bupivakain HCl'e NaHCO<sub>3</sub> eklenerek elde edilen karışımı vererek etki başlangıcının 6.4 dakikadan 3.2 dakikaya indiğini, maksimum analjezi başlangıcının 24.8 dakikadan 18.1 dakikaya kısaldığını ve analjezi süresinin de 124.8 dakikadan 147.3 dakikaya uzadığını bulmuşlardır.

Di Fazio ve arkadaşları(15) adrenalinli % 1.5 lidokain HCl, veya bu solüsyona NaHCO<sub>3</sub> ilave ederek elde ettikleri, pH'sı yükseltilmiş lidokain HCl solüsyonlarını epidural yolla uygulamak suretiyle sağladıkları analjezi sonuçlarını araştırdıkları çalışmalarında solüsyonun pH'sı arttıkça etkinliğin hızlandığı sonucuna varmışlardır.

Lokal anestezi solüsyonlar, sinir membranına iki şekilde ulaşırlar. Birincisi, iyonize olmamış serbest baz, diğeri iyonize katyon şeklindedir. Ortamın pH'sı arttıkça iyonize olmamış serbest baz fraksiyonu artar ve bu kısmın sinir membranına difüzyonu daha kolay olduğu için etki başlangıcı hızlanır(4,15,16).

Tackley ve Coe(48) sezaryen operasyonu yapılacak hastalara uyguladıkları epidural blokta, bir grup hastada %0.5 bupivakain HCl, bir grup hastada da adrenalinli % 0.5 bupivakain HCl + NaHCO<sub>3</sub> karışımını kullanmışlar, analjezi başlangıcının tek başına bupivakain verilen gruptan daha hızlı olduğunu, motor bloğun daha fazla görüldüğünü ve analjezi kalitesinin daha iyi olduğunu

bildirmişlerdir. Bu nedenle adrenalini ve pH'sı yükseltilmiş %0.5 bupivakain'in epidural blokta tek başına %0.5 bupivakain'den daha üstün olduğunu ileri sürmüşlerdir.

Ackerman ve arkadaşları(1) %2 2-kloropropain'in pH'sının yükseltilmesi ile etkinliğindeki değişiklikleri inceledikleri çalışmalarında, solüsyonun pH'sı yükseldikçe analjezi başlangıcının hızlandığını bulmuşlardır. Liepert ve arkadaşları(26) epidural blokta kullanılan lokal anesteziğin pH'sının analjezi başlangıcı, analjezi kalitesi ve analjezi süresi üzerine etkilerini araştırmak için, sezaryen operasyonuna alınan hastalardan bir gruba %1.73 lidokain CO<sub>2</sub>, bir gruba %2 lidokain HCl ve bir gruba da %2 lidokain HCl + NaHCO<sub>3</sub> karışımını vermişler, analjezi başlangıcı, kalitesi ve süresi bakımından gruplar arasında anlamlı bir fark bulamamışlardır. Verborgh ve arkadaşları(49) ortopedik operasyon geçiren hastalardan bir gruba %0.5 bupivakain HCl, diğer gruba %0.5 bupivakain HCl + NaHCO<sub>3</sub> karışımı, epidural yolla verildiğinde analjezi başlangıcı ve motor blok oluşumu bakımından gruplar arasında bir fark bulunmadığını bildirmişlerdir.

Değişik metodlarla ve çeşitli hasta gruplarında yapılan çalışmalarda elde edilen sonuçların farklı bulunmasında, gebelikle ilgili hormonal değişiklikler sonucu membran geçirgenliğinin artması(8,17,30), araştırmalarda analjezi başlangıç zamanının tayininde değişik kriterler seçilmesi(17,24,28), anestezi solüsyonunun değişik ısı derecelerinde hazırlanması(16), solüsyonun hazırlanma zamanı(5,17), zaman geçtikçe pH'da meydana gelen değişiklikler(5,26), kullanılan lokal anesteziğin yoğunluğu(38,43) ve kişisel farklılıkların rol oynayabileceği bildirilmiştir.

Fernando ve Jones(17) elektif sezaryen vakalarında epidural analjezinin dezavantajlarını ortadan kaldırmak, güvenli ve yeterli bir epidural analjezi sağlamak amacıyla, latent süreyi kısaltmak için %0.5 bupivakain HCl ve %2 lidokain HCl karışımına her 10 ml için 1 ml %8.4 NaHCO<sub>3</sub> karıştırarak epidural mesafeye kateter yoluyla enjekte etmişlerdir. Elde edilen analjezi başlangıç süresini, NaHCO<sub>3</sub> karıştırılmayan bupivakain-lidokain karışımı ile elde edilen analjezi başlangıç süresi ile karşılaştırdıkları çalışmalarında, lokal anestezi solüsyonuna NaHCO<sub>3</sub> eklemekle analjezi başlangıcının daha hızlı olduğunu göstermişlerdir. NaHCO<sub>3</sub> ilave edilmeyen bupivakain-lidokain karışımında analjezi başlangıç süresini, 21.9 ± 6.47 dak., NaHCO<sub>3</sub> ilave edilen çalışma grubunda 12.7 ± 1.16 dak. bulmuşlardır. İki lokal anestezi grubunda elde edilen süreler arasındaki farkı istatistiksel olarak anlamlı

bulmuşlardır(17). Çalışmamızda sadece bupivakain-lidokain karışımının kullanıldığı grupta analjezi başlangıç süresi  $10.18 \pm 3.63$  dk,  $\text{NaHCO}_3$  ilave edilen grupta ise  $6.90 \pm 1.61$  dk. bulundu. Burada bulunan süreler, Fernando ve Jones'un sürelerine göre çok daha kısadır. Bizim de iki grupta elde ettiğimiz analjezi başlangıç süreleri arasındaki fark Fernando ve Jones'un buldukları gibi anlamlı idi.

Fernando ve Jones'un(17) çalışmalarında,  $\text{NaHCO}_3$ 'lu lokal anestezi karışımının kullanıldığı hasta grubunda sağlanan analjezi kalitesi, diğer gruptan daha iyi bulunurken bizim çalışmamızda  $\text{NaHCO}_3$  karıştırılan anestezi solüsyonun kullanıldığı gruptaki analjezi kalitesi, diğer gruptan daha iyi değildi. Lokal anestezi solüsyonlara  $\text{NaHCO}_3$  eklemekle elde edilen analjezi süreleri, birçok çalışmada uzamış bulunurken(26,29,30), bizim çalışmamızda bu sürenin diğer gruplara göre anlamlı bir şekilde düştüğü görüldü. Bu sürenin kısalmasında lokal anestezi karışımına eklenmesi önerilen  $\text{NaHCO}_3$  miktarının(4) çok fazlasını kullanmamız ve  $\text{NaHCO}_3$  ilave etmekle solüsyonun lokal anestezi yoğunluğundaki % 10'luk dilüsyon etkili olabilir.

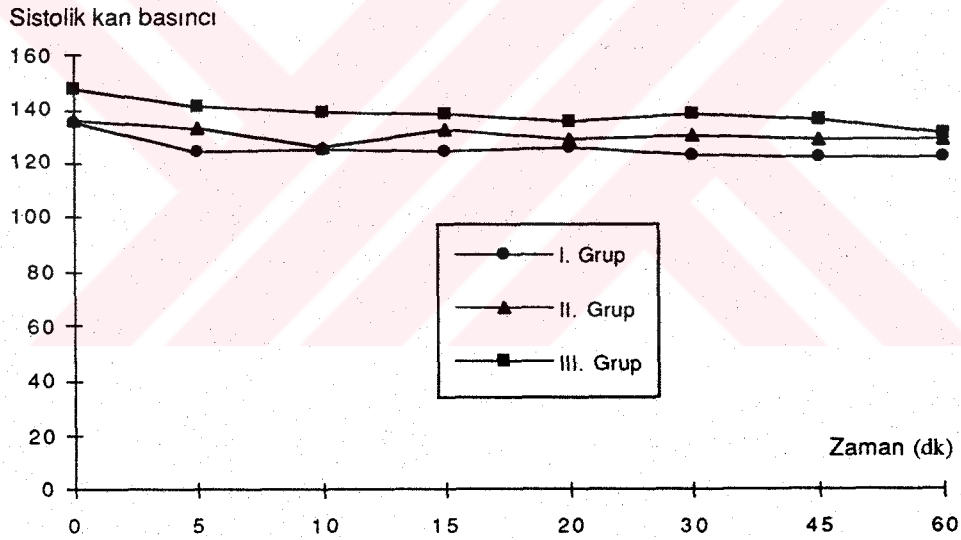
Çalışmamızda her üç hasta grubunda da epidural blokajı takiben gelişmesi muhtemel komplikasyonların görülme insidansı, birbirinden çok farklı bulunmamıştır. Gelişen komplikasyonlar, basit yöntemlerle ve kolayca tedavi edilebilmiştir. En fazla rastlanan komplikasyonlar, hipotansiyon ve titreme olmuştur. Titreme görülen hastalara 15-25 mg efedrin iv verildiğinde titremenin kaybolması, efedrinin katekolamin deşarji ile metabolizma ve ısı yapımını artırmasının bir sonucu olabilir.

Epidural blok uyguladığımız hasta gruplarında ölçülen sistolik kan basıncı, her üç grupta da istatistiksel olarak anlamlı derecede düşmüştür. Ancak çalışmamızda her üç grupta da etkin bir tedavi gerektiren hipotansiyon görülme oranı, düşük bulunmuştur. Bu durum, kullandığımız lokal anestezi solüsyonların yoğunluklarının düşük olmasının yanında, blok öncesi hemen her hastaya 500 ile 1000 ml arasında %0.9 NaCl solüsyonu infüze etmemiz ve sağlanan bloğun  $T_4$  seviyesinin altında kalması ile açıklanabilir. Çünkü, epidural blok sonucu aşırı hipotansiyon oluşabilmesi için, blok seviyesinin en az  $T_4$  ve daha yukarı seviyede olması gerektiği bilinmektedir(16,34,35,38,41).

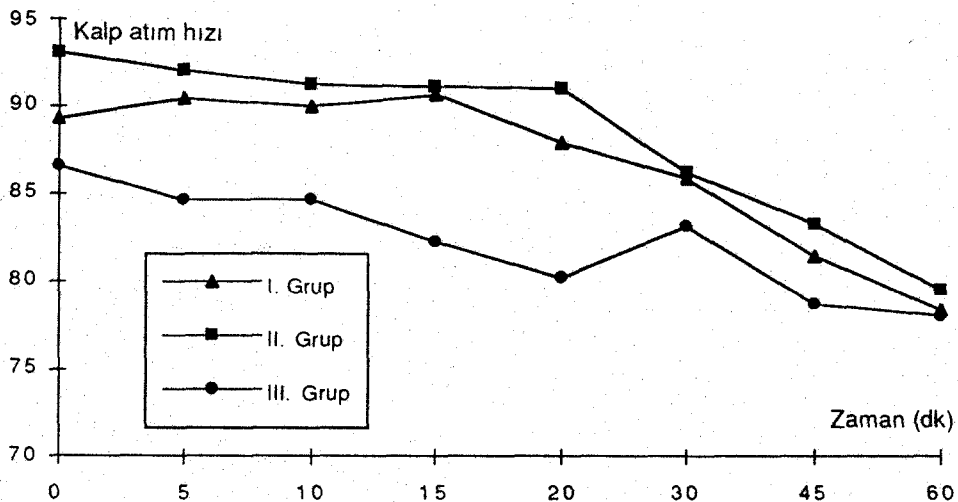
Çalışmamızda her üç hasta grubunda da epidural bloğu takiben kalp atım hızında anlamlı bir düşme olduğu görülmüştür. Bunu epidural bloğu takiben gelişen periferik vazodilatasyon, kardiak afferent sempatik liflerin blokajı, vasküler düz

kasların depresyonu ve myokardın beta-adrenerjik blokajı sonucu kalp atım hacminde düşme ve atrial refleks sonucu bradikardi oluşumu gibi mekanizmalarla açıklayabiliriz(3,34). Epidural blokajı takiben ilk 60 dakikada elde edilen sistolik kan basıncı ve kalp atım hızı değişiklikleri Şekil 3 ve 4'de görülmektedir.

Yapılan çalışmalarda epidural blokajı takiben, kullanılan lokal anesteziğin cinsine ve konsantrasyonuna bağlı olarak çeşitli derecelerde motor blok geliştiği bildirilirken (17,28,44,49), bizim çalışmamızda motor blok gelişme sıklığı her üç grupta da çok düşük bulunmuştur. %0.5 bupivakain solüsyonu ile sağlanan epidural blokta motor blokdan çok duysal blok oluşması, bupivakainin bilinen bir özelliğidir(16,30,31). Bupivakain-lidokain karışımı ile sağlanan epidural blokta, motor blok oluşma insidansının azlığı da bu karışımda bulunan lokal anesteziklerin yoğunluklarının düşük olmasıyla açıklanabilir.



ŞEKİL 3: Gruplarda ilk 60 dakikada ölçülen ortalama sistolik kan basıncı değerleri (mm Hg).



ŞEKİL 4: Gruplarda ilk 60 dakikada saptanan ortalama kalp atım hızları (atım/ dk).





## SONUÇLAR

Epidural blokta % 0.5 bupivakain HCl ve % 2 lidokain HCl'ün eşit hacimde karışımı, tek başına %0.5 bupivakain HCl'e eşdeğerde analjezi süresi sağlamaktadır. Bupivakain'in sebep olabileceği kardiotosisite riskine karşı bu karışım alternatif olarak kullanılabilir.

Lokal anestezi solüsyonlara NaHCO<sub>3</sub> karıştırılması, yavaş yavaş ve önerilen miktarlarda yapılmazsa presipitasyon oluşmaktadır. NaHCO<sub>3</sub> katılması ile lokal anesteziğin epidural bloktaki etki başlangıcı hızlanmakta, bekleme süresi kısalmaktadır. Ancak sağladığı analjezi süresinin kısılması sebebiyle kısa süreli girişimlerde uygun bir yöntem olabileceği düşünülebilir.



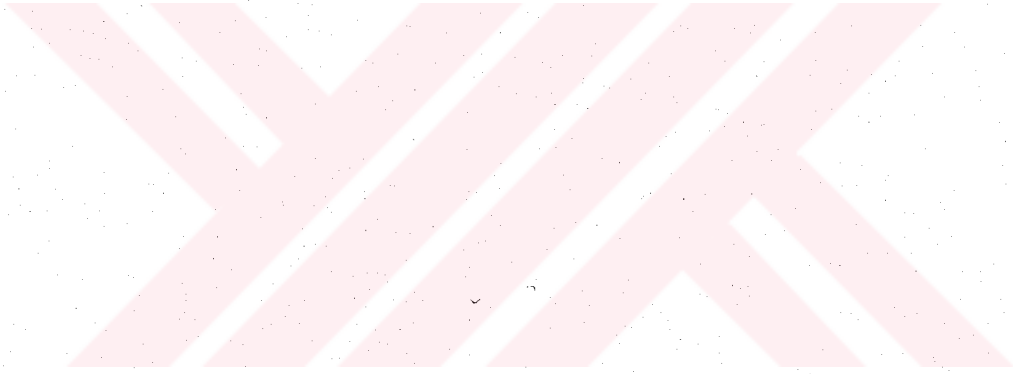
## ÖZET

Mevcut lokal anesteziğin yavaş etki göstermeleri ve etkilerinin kısa olması gibi iki temel faktör, rejional anestezi kullanımını sınırlar. Bu yüzden son yıllarda rejional anestezi de lokal anesteziğin karışımlarının kullanılması güncellik kazanmıştır. Bu uygulamanın temelinde lidokain gibi kısa etkili ve bupivakain gibi geç etkili ajanların olumsuzluklarının ortadan kaldırılması rol oynamaktadır. Lokal anesteziğin sinir dokusuna geçişi, alkalizasyonla artırılabilir.

Ürolojik, ortopedik, perianal ve alt karın ameliyatı yapılan ve rastgele üç gruba ayrılan 62 hastaya tek doz lomber epidural blok uygulandı. Grup I'e %0.5 bupivakain HCl, Grup II'ye %0.25 bupivakain HCl ve %1 lidokain HCl karışımı, Grup III'e ise bu karışıma her 10 ml'ye 1 ml %8.4'lük NaHCO<sub>3</sub> eklenmesiyle elde edilen karışım verildi.

Analjezi başlangıcı, Grup III'te Grup I ve Grup II'den daha hızlıydı( $p<0.01$ ). Grup I ile Grup II arasında anlamlı bir fark yoktu( $p>0.05$ ). Analjezi süresi grup III'de Grup I ve Grup II'den daha kısaydı( $p<0.01$ ).Grup I ile Grup II arasında anlamlı bir fark yoktu( $p>0.05$ ).

Bu çalışma,bupivakain ve lidokain karışımının tek başına bupivakaine alternatif olabileceğini göstermektedir. Kullanılan bupivakain dozunu azaltmakla bu karışım, kardiotoksisite riskini azaltabilir. Alkalinizasyon, analjezi başlangıç zamanının kısalmasını sağlar.





## SUMMARY

The acceptance of regional anaesthesia has been limited by two major factors inherent in the local anaesthetic agents available for use, slow onset time and short duration of action. Hence, the use of mixtures of local anaesthetics for regional anaesthesia has become relatively popular in recent years. The basis for this practice is to compensate for the short duration of action certain agents such as lidocaine and long latency of other agents such as bupivacaine. Penetration of local anaesthetics into the neural tissues may be increased by alkalinization.

Single dose of lumbar epidural blockade was instituted for orthopedic, urologic, perianal and lower abdominal surgery in 62 patients who were randomly assigned to three treatment groups. Group I (n=20) received bupivacaine HCl, 0.5 percent; group II (n=22) a mixture containing bupivacaine HCl, 0.25 percent and lidocaine HCl, 1 percent; and group III (n=20) a mixture containing bupivacaine HCl, 0.25 percent, lidocaine HCl, 1 percent and NaHCO<sub>3</sub>, 8.4 percent 1 ml/10 ml solution. Onset of analgesia to pin prick was significantly faster in group III than group I and group

II( $p < 0.01$ ). There were no significant differences between the group I and group II( $p > 0.05$ ). The duration of analgesia was significantly shorter in group III than group I and group II( $p < 0.01$ ). There were no significant differences between the group I and group II( $p > 0.05$ ).

This study shows that a mixture of bupivacaine and lignocaine provided an excellent alternative to bupivacaine alone. By reducing the dose of bupivacaine used, the combination may reduce the risk of cardiotoxicity. Alkalinization provides shorter analgesia onset time.



## KAYNAKLAR

1. Ackerman WE, Juneja MM, Denson DD, et al: The effect of pH and pCO<sub>2</sub> on epidural analgesia with 2% 2-Chloroprocaine. *Anesth Analg* 68:593-598,1989.
2. Andrade P: A new interpretation of the origin of extradural space negative pressure. *Br J Anaesth* 55:85-88,1983.
3. Atkinson RS, Rushman GB, Alfred Lee J: A synopsis of anaesthesia. IOP Pub Ltd, Bristol 1987, pp 605-721.
4. Batra MS: Adjuvants in epidural and spinal anesthesia. *Anesth Clin N Am* 10:13-30, 1992.
5. Bonhomme L, Benhamou D, Martre H, Preaux N: Chemical stability of bupivacaine and epinephrine in pH-adjusted solutions. *Anesthesiology* 67:A279,1987.
6. Burm AGL, Van Kleef JW, Vermeulen NPE, et al: Pharmacokinetics of lidocaine and bupivacaine following subarachnoid administration in surgical patients: Simultaneous investigation of absorption and disposition kinetics using stable isotopes. *Anesthesiology* 69:584-592,1988.

7. Burn JM, Guyer PB, Langdon L: The spread of solutions injected into the epidural space. A study using epidurograms in patients with the lumbosciatic syndrome. *Br J Anaesth* 45:338-344, 1973.
8. Cohen SE, Thurlow A: Comparison of chloroprocaine-bupivacaine mixture with chloroprocaine and bupivacaine used individually for obstetric epidural analgesia. *Anesthesiology* 51:288-292, 1979.
9. Cole CP, McMorland GH, Axelson JE, Jenkins LC: Epidural blockade for caesarean section comparing lidocaine hydrocarbonate and lidocaine hydrochloride. *Anesthesiology* 62:348-350, 1985.
10. Cousins MJ, Mather LE: Clinical pharmacology of local anaesthetics. *Anaesth Intens Care* 8:257-276, 1980.
11. Covert CR, Fox GS: Anaesthesia for hip surgery in the elderly. *Can J Anaesth* 36:311-319, 1989.
12. Covino BG: Pharmacology of local anaesthetic agents. *Br J Anaesth* 58:701-706, 1986.
13. Cunningham NL, Kaplan JA: A rapid-onset, long acting regional anesthetic technique. *Anesthesiology* 41:509-511, 1974.
14. De Jong RH, Bonin JD: Mixtures of local anesthetics are no more toxic than the parent drug. *Anesthesiology* 54:177-181, 1981.
15. Di Fazio CA, Carron H, Grosslight KR, et al: Comparison of pH-adjusted lidocaine solutions for epidural anesthesia. *Anesth Analg* 65:760-764, 1986.
16. Esener Z: Lokal anestezi. *Klinik Anestezi*. Logos yayıncılık, İstanbul 1991, ss 363-378, 403-428.
17. Fernando R, Jones HM: Comparison of plain and alkalinized local anaesthetic mixtures of lignocaine and bupivacaine for elective extradural caesarean section. *Br J Anaesth* 67:699-703, 1991.
18. Galindo A, Witcher T: Mixtures of local anesthetics: Bupivacaine-Chloroprocaine. *Anesthesiology* 51:S213, 1979.

19. Galindo A, Witcher T: Mixtures of local anesthetics: Bupivacaine-Chloroprocaine. **Anesth Analg** 59:683-685,1980.
20. Giasi RM, D'Agostino E, Covino BG: Absorbtion of lidocaine following subarachnoid and epidural administration. **Anesth Analg** 58:361-363,1979.
21. Goucke CR: Prophylaxis against venous thromboembolism. **Anaesth Intens Care** 17:458-465,1989.
22. Harrison GR, Clowes NWB: The depth of lumbar epidural space from the skin. **Anaesthesia** 40:685-687,1985.
23. Hirabayashi Y, Shimizu R, Matsuda I, Inoue S: Effect of extradural compliance and resistance on spread of extradural analgesia. **Br J Anaesth** 65:508-513,1990.
24. Howell P, Dawies W, Wrigley M, et al: Comparison of four local extradural anaesthetic solutions for elective caesarean section. **Br J Anaesth** 65:648-653,1990.
25. Keith I: Anaesthesia and blood loss in total hip replacement. **Anaesthesia** 32:444-450,1977.
26. Liepert DJ, Douglas MJ, McMorland GH, et al: Comparison of lidocaine CO<sub>2</sub>, two percent lidocaine hydrochloride and pH adjusted lidocaine hydrochloride for caesarean section anaesthesia. **Can J Anaesth** 37:333-336,1990.
27. Löfström JB, Bengtsson M: Spinal (intradural) and extradural analgesia. In Nunn JF, Utting JE, Brown BR. (ed): **General Anaesthesia**. Butterworth and co, London 1989, pp 1086-1105.
28. Magee DA, Sweet PT, Holland AJC: Epidural anaesthesia with mixtures of bupivacaine and lidocaine. **Can J Anaesth** 30:174-178,1983.
29. McKenzie PS, Loach AB: Local anaesthesia for orthopaedic surgery. **Br J Anaesth** 58:779-789,1986.
30. McMorland GH, Douglas JM, Axelson JE, et al: The effect of pH-adjustment of bupivacaine on onset and duration of epidural anaesthesia for caesarean section. **Can J Anaesth** 35:457-461, 1988.



31. McMorland GH, Douglas MJ, Jeffery WK, et al: Effect of pH-adjustment of bupivacaine on onset and duration of epidural analgesia in parturients. **Can Anaesth Soc J** 33:537-541,1986.
32. Morishima HO, Pedersen H, Finster M, et al: Is bupivacaine more cardiotoxic than lidocaine. **Anesthesiology** 59:A41,1983.
33. Morison DH: A double-blind comparison of carbonated lidocaine and lidocaine hydrochloride in epidural anaesthesia. **Can Anaesth Soc J** 28:387-389,1981.
34. Morris DDB: Spinal ve epidural analjezi. In Wylie WD, Churchill-Davidson HC (ed): **Anestezi Uygulaması**. (Çeviri) Akyön G. Türkiye Organ Nakli ve Yanık Tedavi Vakfı Yayınları, Ankara 1984, ss 1411-1481.
35. Murphy TM: Spinal, epidural and caudal anesthesia. In Miller RD,(ed): **Anesthesia**. Churchill Livingstone, New York 1986, pp 1061-1111.
36. Norton AC, Davis AG, Spicer RJ: Lignocaine 2% with adrenaline for epidural caesarean section: A comparison with 0.5% bupivacaine. **Anaesthesia** 43:844-849,1988.
37. Odoom JA, Sıh IL: Epidural analgesia and anticoagulant therapy. Experience with one thousand cases of continuous epidurals. **Anaesthesia** 38:254-259,1983.
38. Owen H, Cousins MJ: Subarachnoid and extradural anaesthesia. In Nimmo WS, Smith G (ed): **Anaesthesia**. Blackwell Sci Pub, Oxford 1989, pp 1034-1070.
39. Reiz S, Nath S: Cardiotoxicity of local anaesthetic agents. **Br J Anaesth** 58:736-746,1986.
40. Rosberg B, Fredin H, Gustafson C: Anesthetic techniques and surgical blood loss in total hip arthroplasty. **Acta Anaesth Scand** 26:189-193,1982.
41. Savarese JJ, Covino BG: Basic and clinical pharmacology of local anesthetic drugs. In Miller RD (ed): **Anesthesia**. Churchill-Livingstone, New York 1986, pp 985-1013.

42. Scott DB: Toxic effects of local anaesthetic agents on the central nervous system. **Br J Anaesth** 58:732-735,1986.
43. Scott DB, McClure JH, Giasi RM, et al: Effects of concentration of local anaesthetic drugs in extradural block. **Br J Anaesth** 52:1033-1037,1980.
44. Seow LT, Lips FJ, Cousins MJ, Mather LE: Lidocaine and bupivacaine mixtures for epidural blockade. **Anesthesiology** 56:177-183,1982.
45. Sessler DI, Ponte J: Shivering during epidural anesthesia. **Anesthesiology** 72:816-821,1990.
46. Sutton DN, Linter SPK: Depth of extradural space and dural puncture. **Anaesthesia** 46:97-98,1991.
47. Sweet PT, Magee DA, Holland AJC: Duration of intradermal anaesthesia with mixtures of bupivacaine and lidocaine. **Can Anaesth Soc J** 29:481-483,1982.
48. Tackley RM, Coe AJ: Alkalinized bupivacaine and adrenaline for epidural caesarean section. A comparison with 0.5% bupivacaine. **Anaesthesia** 43:1019-1021,1988.
49. Verborgh C, Claeys MA, Camu F: Onset of epidural blockade after plain or alkalinized 0.5% bupivacaine. **Anesth Analg** 73:401-404,1991.
50. Wulf H, Striepling E: Postmortem findings after epidural anaesthesia. **Anaesthesia** 45:357-361,1990.

**Jüri Başkanı**

**UYGUNDUR**

**Jüri Üyesi**

**UYGUNDUR**

**Jüri Üyesi**

**UYGUNDUR**

**Jüri Üyesi**

**UYGUNDUR**

**Jüri Üyesi**

**UYGUNDUR**

**T. C.**  
**Yükseköğretim**  
**Dokümantasyon**