

T.C
Sağlık Bakanlığı
Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi
II. Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği
Şef Dr. Ecder Özenç

FENTANİL İLAVE EDİLMİŞ BUPİVAKAİN ve
LEVOBUPİVAKAİNİN SPİNAL ANESTEZİDE KULLANIMI
SONRASINDA HEMODİNAMİK CEVAP ve ETKİLERİNİN
KARŞILAŞTIRILMASI

(Uzmanlık Tezi)

Dr. Harun YILMAZ

İstanbul - 2008

ÖNSÖZ

Asistanlığım süresince deneyimleri ile bizlere her zaman yol gösteren ve destek olan, bilgi ve sabrını esirgemeyen değerli hocam şefim Dr. Ecder ÖZENÇ'e ve I.Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği Şefi Dr. Gülşen BİCAN' a

Uzmanlık eğitimim boyunca göstermiş olduğu destek ve yardımlarından dolayı değerli şef muavinimiz. Dr. Nedret ERGÜVEN'e

Öğrettikleri her şey için başasistan ve uzmanlarıma,

Birlikte çalıştığım asistan arkadaşlarıma ve kliniğimizin tüm çalışanlarına,

Uzmanlık eğitimim boyunca gösterdikleri ilgi ve anlayıştan dolayı aileme
Teşekkürlerimi ve minnettarlığımı sunmayı bir borç bilirim.

Dr.Harun YILMAZ

İÇİNDEKİLER

GİRİŞ ve AMAÇ.....	1
GENEL BİLGİLER.....	2
GEREÇ ve YÖNTEMLER.....	28
BULGULAR.....	30
TARTIŞMA.....	46
SONUÇ.....	51
KAYNAKLAR.....	52

GİRİŞ VE AMAÇ

Rejyonel anestezi uygulamaları, günümüzde giderek yaygınlaşmaktadır. Operasyon sırasında hastanın bilincinin açık olması, havayolu reflekslerinin korunması, spontan solunumun ve postoperatif dönemde analjezinin devam etmesi hastanın mobilizasyonunu hızlandırmakta, olası tromboemboli risklerinden korumaktadır.

Spinal anestezi; beyin omurilik sıvısı (BOS) içine enjekte edilen lokal anesteziik solüsyon ile sinir iletiminin geçici olarak durdurulmasıdır. Günümüzde en sık kullanılan rejyonel anestezi tekniklerinden biridir.

İntratekal lokal anesteziiklere opioidlerin eklenmesi ile analjezi kalitesinin artırıldığı, dolayısıyla lokal anesteziik dozunun azaltılabildiği bilinmektedir.

Spinal opioidlerin, anestezi ve analjezi süresini artırarak postoperatif hasta konforunu olumlu yönde etkiledikleri bildirilmektedir.

İdeal opioid ve lokal anesteziik dozlarını belirlemeye yönelik çalışmalar sürmektedir

Biz bu çalışmamızda, fentanil ilave edilmiş Bupivakain ve Levobupivakainin spinal anesteziide kullanımı sonrasında hemodinamik cevap ve etkilerini karşılaştırmayı amaçladık.

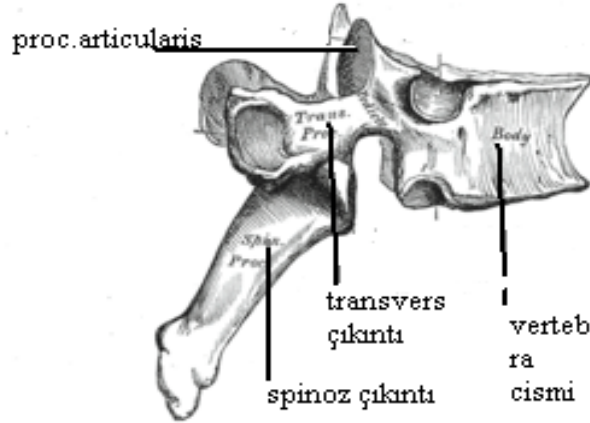
GENEL BİLGİLER

Spinal anestezi beyin omurilik sıvısı içine enjekte edilen lokal anestezik solüsyon ile sinir iletiminin geçici olarak durdurulmasıdır. Günümüzde en sık kullanılan rejyonel anestezi tekniklerinden biridir (1).

Anatomi

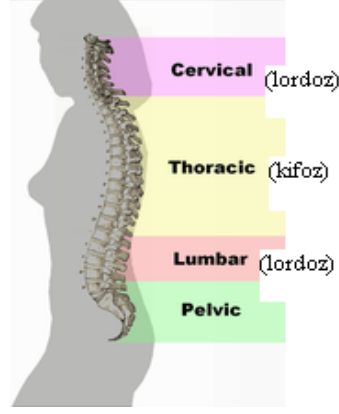
Omurga esas olarak erişkinde 7 servikal, 12 torakal, 5 lumbal, 5 sakral ve 4 koksigeal olmak üzere 33 vertebradan oluşur(2). Vertebra, genel olarak 6 esas kısımdan meydana gelir(3). Şekil:1 (1. vertebra 'atlas' hariç)

- 1) Corpus vertebra (omur cismi)
- 2) Arcus vertebra (omur kavsı)
- 3) Processus spinosus (diken çıkıntısı)
- 4) Processus transversus (enine çıkıntı)
- 5) Processus articularis (eklem çıkıntısı)
- 6) Foramen vertebrae (omur deliği)



Şekil 1: Vertebra'nın kısımları(4)

Vertebral kolon 3 yerde eğrilik gösterir. Servikal bölgede lordoz (öne eğik), torakal bölgede kifoz (arkaya eğik), lumbal bölgede lordoz (öne eğik) gösterir. Şekil: 2. Bu eğrilikler lokal anestezi ajanının yayılımında önemlidir(5)



Şekil 2: Vertebral kolonun eğrilikleri (6)

İskelette, foramen vertebraların birleşmesiyle canalis vertebralis meydana gelir. Spinal kord, canalis vertebralis içine yerleşmiştir. Üst kısmı medulla oblongata ile devam eder, alt kısmı conus medullaris adı verilen koniye benzeyen bir uç ile sonlanır. Conus medullarisin ucundan başlayarak koksikial kemik tabanına kadar devam eden ince uzantıya filum terminale denir. Vertebral kolonun bütünlüğünü sağlayan ve spinal kordun korunmasına yardımcı olan ligamentler aynı zamanda işlem sırasında iğnenin geçtiği katların bir kısmını oluşturur(7). Şekil: 3 Bu ligamentler arkadan öne doğru;

- 1- Anterior longitudinal ligament
- 2- Posterior longitudinal ligament
- 3- Ligamentum flavum: Vertebra arkuslarını birleştiren, sağlam, kalın, sarı, fibröz bantlardan oluşur. Lumbal bölgede en kalındır. Geçilmesiyle direnç kaybı hissedilir.
- 4- İnterspinöz ligament
- 5- Supraspinöz ligament: C7 - S5 arasında spinöz çıkıntıların uçlarını birleştiren kuvvetli bir fibröz kordondur. Yaşlılarda kalsifiye olup orta hattan girişi zorlaştırabilir(7).

Spinal Kordun Zarları(2,7)

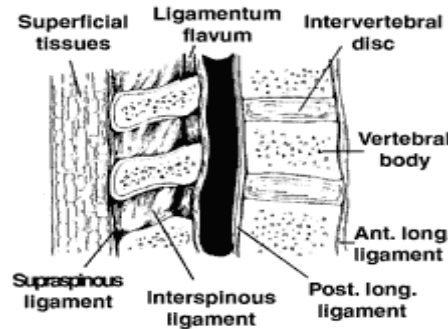
Omurilik, beyni saran katların devamı olan üç zarla çevrilidir(7). Bunlar dıştan içe;

1- Spinal dura: Biri, vertebral kanalı döşeyen periostal tabaka, diğeri de spinal kordu koruyucu bir kılıf şeklinde saran iç tabaka olmak üzere iki katlıdır. Medulla spinalisi ve onun radiklerini sarar. Yukarıda foramen magnuma tutunur ve dura mater encephali ile devam eder. Aşağıda ise conus medullaristen başlayıp aşağıya doğru iner filum terminaleyi sararak 2.

sakral vertebra hizasında bir çıkmaz yaparak sonlanır. Böylelikle spinal ve epidural aralık da burada son bulmuş olur.

2- Araknoid: Duranın iç tabakasıyla sıkıca temasta olup onun gibi S2 vertebra hizasında sonlanan ince ve damarsız bir membrandır. İkisinin arasında ince bir lenf tabakası içeren potansiyel bir subdural aralık mevcuttur. Pratikte spinal düzeyde subdural aralık ve subdural enjeksiyondan söz etmek zordur. Ancak bazen spinal veya epidural anestezi uygulamaları esnasında istenmeden bu aralığa girilebilir. Bu durumda tek taraflı, yamalı ya da beklenmedik derecede yüksek anestezi gelişebilir.

3- Piamater: Beyin ve omuriliği saran ince vasküler bir membrandır. Spinal korda sıkıca yapışıktır. Araknoid ile piamater arasındaki aralık, subaraknoid mesafe olup, içinde bu iki tabakayı birleştiren trabeküller, spinal sinirler ve BOS bulunur. S2 vertebra hizasında sonlanır.



Şekil 3 :Vertebral kolonun ligamentleri(8)

BEYİN OMURİLİK SIVISI(BOS)

BOS özellikle yan ventrikülde bulunan coroid plexusdan üretilir. Buradan salgılanan BOS iki Monro deliğinden geçerek 3.ventriküle ve buradan da Aqueductus Sylvii yoluyla 4.ventriküle girer. Buradan iki lateral recessus yoluyla Luschka deliğinden, recessus posterior yoluyla da Magendia deliğinden geçerek beyin ve omuriliğin subaraknoid boşluğuna çıkar. Bu şekilde salgılanan ve subaraknoidal boşlukta dolaşan BOS araknoid membradan ven sinüslerine giren araknoid villuslarıyla emilerek resorbe olur(9).

BOS renksiz ve berrak görünümde olup yaklaşık 1006 dansitesi vardır. Toplam 120-150 ml volumu mevcut olup günlük üretilen ve resorbe olan miktar eşit olup 500-800 ml dir. BOS basıncı oturur pozisyonda 15-20 cmH₂O dur(7).

Spinal Kord

Foramen magnum hizasında başlar, erkekte L1 vertebra alt kenarında, bayanda L2 vertebra korpusu hizasında, yeni doğanda L3 hizasında sonlanır. Sonlandığı bölgeye conus medullaris denir. Bu anatomik durum spinal anestezi sırasında iğne ile spinal kordun zedelenme ihtimalinden dolayı önemlidir(10).

Conus medullaris sonrası vertebral kanalda ‘cauda’ denilen sinir demeti bulunur. Conus medullaris S2 seviyesine kadar filum terminale interne olarak devam eder. S2 seviyesinde durayı delerek ‘filum terminale eksterna’ adını alır ve koksikte sonlanır(7).

Spinal kord bir anterior ve iki posterior arterden kanlanır. Venler ise vertebral kanalın içinde ve dışında medulla spinalis boyunca uzanarak karmaşık pleksuslar oluşturur ve intervertebral venlere drene olurlar(7).

Spinal Sinirler

Medulla spinalisin ön ve arka kökleri, intervertebral aralıkta birleşerek 31 çift spinal sinir oluşturur. Yukarıdan aşağıya doğru 8 çift servikal, 12 çift torakal, 5 çift lumbal, 5 çift sakral, 1 çift de koksikial sinir vardır. Ön kökler, motor norondan, arka kökler ise duysal liflerden oluşur. Spinal anestezide blok yeri, anatomik olarak bu spinal köklerdir(11).

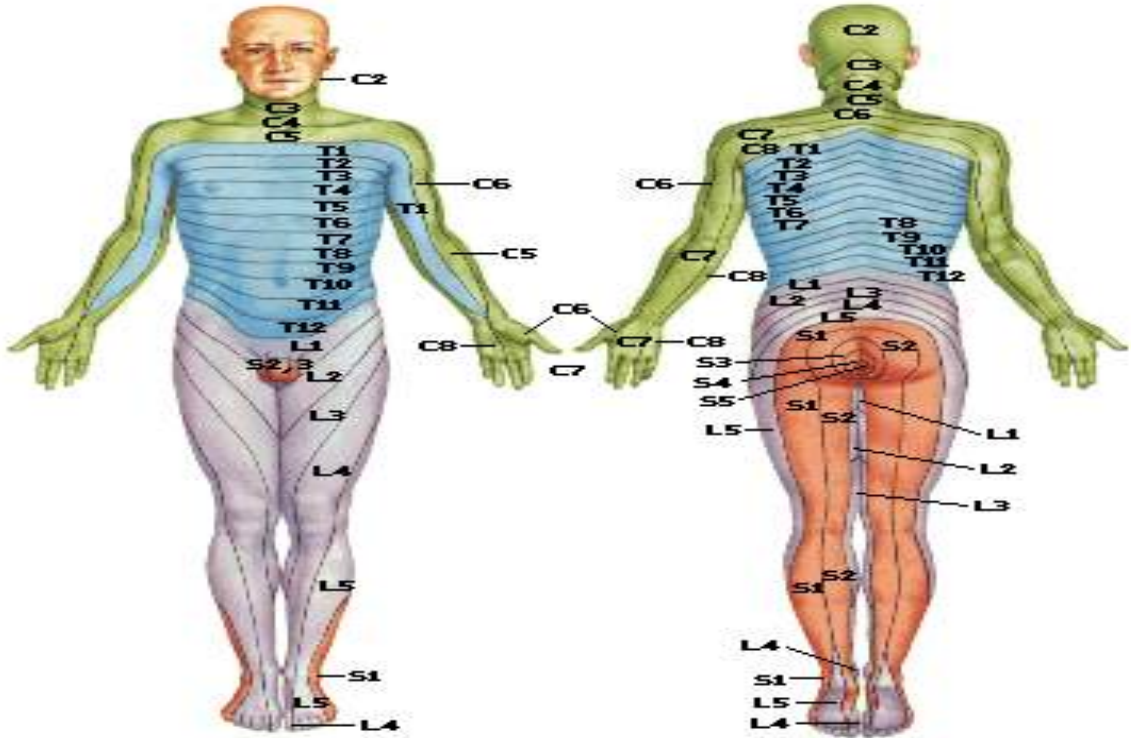
Spinal sinirler subaraknoid aralıkta pia mater ile örtülüdür. Spinal sinirler 3. fetal ayda vertebral kanalın sonuna kadar uzanırken, doğumda ise L3 seviyesinde sonlanır(7).

Sempatik sinir sistemi spinal anestezide önemlidir. Sempatik sinirler T1-L2 segmentler arasından çıkmakta olup preganglioner ve postganglioner noronlardan oluşmaktadır(7).

Dermatomlar

Vertebral kanalı terkeden sinirlerin derideki yayılım alanları dermatomları belirler(7). Şekil 4. Dermatomlar anestezi düzeyinin ve komplikasyonların değerlendirilebilmesi açısından çok önemlidir. Dermatomlar sadece deri için geçerli olup dermatom haritaları ile gösterilir. Dermatom altında bulunan organ ve kaslar genellikle farklı spinal sinirlerce innerve edilir. Bazı dermatomlar şu şekilde belirtilir:

- C8 dermatomu : Küçük parmak
- T1-2 dermatomu: Kol ve önkolun iç yüzü
- T4 dermatomu: Meme başı hizası
- T6-7 dermatomu: Ksifoid hizası
- T10 dermatomu: Göbek hizası
- L1 dermatomu: İnguinal bölge
- S1-4 dermatomu: Perine



Şekil 4: Dermatomlar (12)

Spinal Bloğun Etki Mekanizmaları

Spinal anesteziye BOS içine enjekte edilen lokal anestezi ilacının bir kısmı sinir dokusu tarafından alınır ve damar içine absorbe olarak ortamdan uzaklaştırılır. İlacın diğer bir kısmı ise yoğunluk farkı nedeniyle duradan diffüze olarak epidural aralığa geçer. BOS içindeki lokal anestezi maddenin yoğunluğu, enjeksiyon yerinden uzaklaştıkça azalır. Sinir dokusu tarafından alınma; ilacın BOS içindeki yoğunluğuna ve yağ içeriğine, sinir dokusunun lokal anestezi ile temas eden yüzeyinin genişliğine ve dokunun kanlanma düzeyine bağlıdır(2,10).

Spinal aralığa, spinal anestezi ile verilen lokal anestezi ilacının etki yeri spinal sinirlerin ön ve arka kökleridir. Bu etki; lokal anestezi yoğunluğu, sinir dokusunun lokal anestezi ile temas eden yüzey genişliği, yağ içeriği ve kanlanmasıyla değişiklik gösterir. Küçük lifli sensoriyal sinirler, büyük lifli motor nöronlara göre daha önce etkilenirler. A grubu lifler motor lifler olup blok oluşması geç olup geri dönme süresi daha kısadır(13,14,15).

Sensoriyal blokla motor blok arasında iki segmentlik seviye farkı vardır. Spinal kord içinde sempatik yollar ve preganglioner sempatik beta lifleri lokal anesteziye duyarlı olmaları nedeniyle sempatik bloğun sensoriyal bloktan daha aşağıda olabileceği ve daha uzun sürebileceği anlaşılmaktadır(2,16).

Spinal Anestezi Tipleri(7)

- 1) Saddle Blok
- 2) Aşağı Spinal Blok
- 3) Yüksek Spinal Blok
- 4) Tek Taraflı Spinal Anestezi
- 5) Total Spinal Blok

Spinal Anestezi Endikasyonları(2,7,13,14,15,17,18)

1)Cerrahi Endikasyonlar

- Alt ekstremitte cerrahileri
- Gluteal bölge cerrahileri

- Perine bölgesi cerrahileri
- Alt Abdomen cerrahileri (11)
- Lomber vertebra cerrahileri
- Ürolojik endoskopik cerrahiler
- Rektal cerrahiler
- Obstetrik cerrahiler
- Vaginal doğum ve sezeryan
- Pediyatrik cerrahi

2)Vasospastik hastalıkların organik kökenli hastalıklardan ayrımı

3)Terapötik Endikasyonlar

- Vasospastik patolojiler
- Akut pankreatit
- Mezenter arter trombozu
- Koroner ağrılar

Spinal Anestezi Kontrendikasyonları(2,6,13,14,15,18,19)

1)Mutlak Kontrendikasyonlar

- Enjeksiyon bölgesinde enfeksiyon
- Septisemi- bakteriyemi
- Koagulapati
- Şok veya ciddi hipovolemi
- Artmış kafa içi basıncı
- Terapötik antikoagülasyon
- Hastanın işlemi reddetmesi

2)Göreceli Kontrendikasyonlar

- Periferik nöropati
- Mini doz heparin uygulanması
- Psikoz veya demans
- Aspirin ve diğer antitrombositer ilaçlar

- Bazı kalp hastalıkları (aort stenozu)
- Demiyelinizan santral sinir sistemi hastalıkları
- Koopere olmayan hastalar
- Süresi belli olmayan cerrahi
- Sırt ağrısı
- Geçirilmiş lomber cerrahi
- Cerrahın işlemi reddetmesi

Spinal Anestezinin Tekniği

Spinal anestezi planlanan hastaya, mutlaka girişim ile ilgili bilgi verilmeli, onamı alınmalıdır. Hastanın sistemik ve fiziki muayenesi yapılması, hematolojik ve biyokimyasal parametrelerinin değerlendirilmesi gereklidir(1,7,10,11).

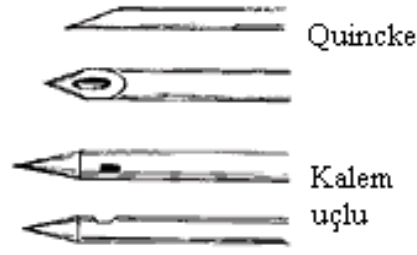
Hastaya spinal anestezi yapılmadan önce i.v. sıvı başlanıp (10-15 ml/kg) monitorize edilip, premedikasyonu yapılmalıdır. Ameliyat masasında genel anesteziye geçilebilecek şartların ve her an resusitasyon uygulanabilecek ortamın hazır olması gereklidir. Anestezi masasında spinal anestezi için en uygun ilaç seçilmeli ve uygun spinal iğne hazır olmalıdır. Spinal iğneler şunlardır(1,7): Şekil 5.

- Quincke-Babcock iğnesi: Keskin kenarlı, sivri uçlu, deliği uçtadır.
- Whitacre İğnesi: Kalem ucu şeklinde deliği yandadır.
- Greene İğnesi: Kalem ucu şeklinde keskin kenarlıdır.
- Pitkin İğnesi: Kısa, keskin uçlu, deliği en uçtadır.
- Tuohy İğnesi: Epidural iğnesi

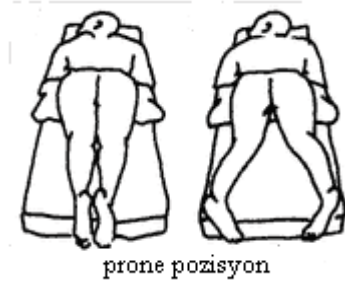
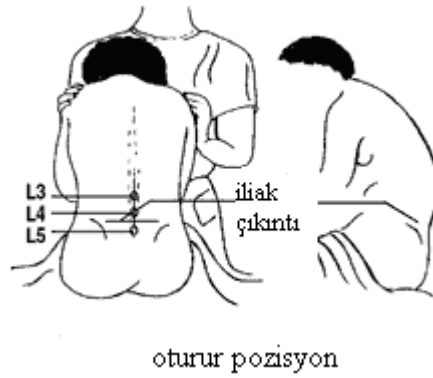
Spinal anestezi 3 pozisyonda yapılabilmektedir(7,18): Şekil 6.

1. Oturur pozisyonda
2. Lateral dekubitis pozisyonunda
3. Prone pozisyonda

Oturur pozisyon en uygun pozisyon olup işaret noktaları belirgindir. Saddle blok için en uygun pozisyonudur, postural hipotansiyon riski yüksektir. Lateral pozisyonda hastalar için rahat bir pozisyonudur, koopere olmayan hastalarda pozisyonu başkası verebilir. Tek taraflı anestezi için uygun pozisyonudur. Prone pozisyonu anorektal cerrahi için uygun pozisyon olup aspirasyon ve havayolu hakimiyeti konusunda dezavantajı vardır(12).



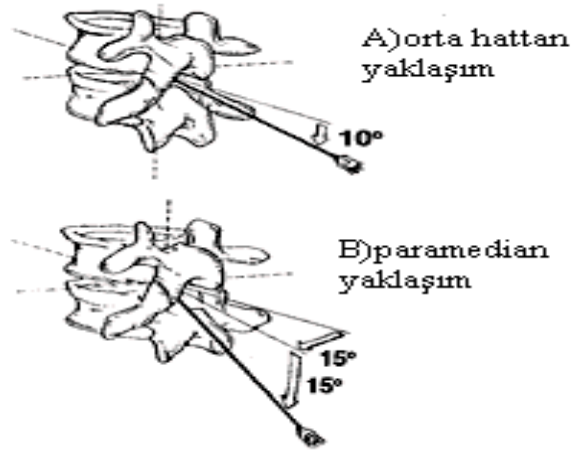
Şekil 5: Spinal iğneler(8)



Şekil 6: Spinal anestezi pozisyonları(8)

Spinal anestezi için çeşitli yaklaşım teknikleri vardır(18): Şekil 7.

1. Orta hattın yaklaşım
2. Lumbosakral yaklaşım
3. Paramedian yaklaşım
4. Kontinü kateter tekniği



Şekil 7: Spinal anestezi yaklaşımları(8)

Bu tekniklerden en sık kullanılan, orta hattın yaklaşım tekniğidir. Hastaya pozisyon verildikten sonra merkezden perifer doğru enjeksiyon yeri temizlenir ve bölge steril delikli bir yeşille sınırlandırılır. Boyama solüsyonunun subaraknoidal aralığa geçmesini önlemek için bölge, steriliteye dikkat edilerek silinir. Spinal anestezinin uygulanması için her iki krsta iliaca posterior superioru birleştiren çizgisel hat kullanılır. Bu hat ya L4 ün spinöz çıkıntısına ya da L4-L5 arasına tekabül eder. Lomber ponksiyon genellikle L2-L3 veya L3-L4 vertebral aralıktan yapılır. Giriş bölgesine intrakutan ve subkutan lokal anestezi yapılır ve bir süre beklenir(7).

Spinal iğne; cilt, cilt altı, ligamentum supraspinale ve ligamentum interspinale hissedilerek geçer. Ligamentum flavumda hissedilen bir dirençle karşılaşılır ve bu tabaka aşıldığında epidural aralığa girilir. BOS un serbest akışı kontrol edilir. BOS un renksiz berrak olması önemlidir. Berrak değilse örnek alınarak işlemde vazgeçilir. BOS geldiği görüldükten sonra lokal anestezi ajan spinal aralığa yavaş olarak verilir ve spinal iğne geri çekilerek spinal enjeksiyon tamamlanır. Kullanılan solüsyonun hipo, izo veya hiperbarik olmasına göre hastaya pozisyon verilir. Spinal anestezinin etkinliği ve seviyesi Bromage Skalası ve Pin Prick Testi (hastaya sivri uçlu bir iğne batırarak duysal blok seviyesini ölçme) ile kontrol edilir. Yeterli seviyeye ulaştığında uygun pozisyon verilerek operasyona başlanır(1,7).

Orta hattan yaklaşım sırasında geçiren tabakalar(7):

- Cilt
- Cilt altı
- Ligamentum supraspinale
- Ligamentum interspinale
- Ligamentum flavum
- Duramater
- Araknoid mater

Paramedian yaklaşım sırasında geçiren tabakalar(7)

- Cilt
- Cilt altı
- Paravertebral kaslar
- Ligamentum flavum
- Duramater
- Araknoid mater

Bromage Skalası (Motor bloğun derecesini değerlendirmede kullanılan skaladır)(7,19)

0. Hiç paralizi yok, ayak ve dizini tam fleksiyona getirebilir.
1. Sadece dizini ve ayaklarını hareket ettirebilir.
2. Dizini fleksiyona getiremez, sadece ayağını oynatabilir.
3. Ayak eklemi ve baş parmağını oynatamaz, tam paralizi vardır.

Lokal Anestezik İlaçların Etki Yeri ve Mekanizması

Lokal anesteziklerin etki yeri, spinal sinirlerin ön ve arka kökleridir. Blok sırasıyla aşağıdaki gibi tutulur(2,13,18,19,20):

- Preganglioner sempatik lifler
- Isı duyusu (sıcak ve soğuk)
- Ağrı duyusu
- Dokunma duyusu
- Derinlik duyusu
- Motor duyusu
- Eklem pozisyon duyusu
- Vibrasyon duyusu

Seviyesi en yüksek olan sempatik bloktur. Sempatik bloğun iki segment altında sensoriyal blok, sensoriyal bloğun iki segment altında ise motor blok gelişir(18). Spinal anestezinin temel amacı, sensoriyal ve motor blok oluşturmaktır. Birlikte gelişen sempatik denervasyon, genellikle sistemik değişikliklere neden olan bir yan etki gibi görülür (6).

Lokal anestezi ajanının dozunu etkileyen faktörler şunlardır(7,18):

1. Ajanın özelliği
2. Cerrahi girişim tipi
3. Cerrahi girişim süresi
4. Hastaya ait özellikler
 - Obesite (intraabdominal basınç artar, epidural venöz pleksus genişler, epidural ve subaraknoidal aralık daralır,)
 - Gebelik
 - Yaş (spinal ve epidural alanın kompliansı azalır, epidural ve subaraknoidal alan daralır,)
 - Boy

Spinal Anestezi Düzeyini Etkileyen Faktörler

1. Kullanılan ilacın tipi (hipo, izo veya hiperbarik olması)
2. Enjekte edilen solüsyonun volümü
3. Enjeksiyonun yapıldığı seviye
4. Enjeksiyonun hızı
5. Solüsyonun dansitesi, barisitesi
6. Barbutaj uygulanıp uygulanmaması
7. Hasta pozisyonu
8. İntraabdominal basınç (assit varlığı, obesite, gebelik)
9. Vertebral deformite (skolyoz, kifoskolyoz)
10. Geçirilmiş spinal cerrahi
11. İlacın yayılmasını etkileyen faktörler
 - ilacın dozu
 - lipid solubilitesi
 - lokal kan akımı
 - verildiği yüzey alan

12. Vazokonstriktör veya opioid eklenmesi (1)

13. İğne ucunun yönü

14. BOS un özellikleri

İlacın redistribüsyonu epidural aralıkta ve araknoid membrandaki emilimle olur. Redistribüsyon hızı total yüzey alanı ve dokunun vaskülaritesi ile ilgilidir(18).

Spinal Anestezinin Sistemlere Etkileri

1- Kardiyovasküler Sisteme Etkileri: Sempatik blokajın en önemli etkisi kardiyovasküler sistemde oluşan değişikliklerdir. Spinal bloğun bu sistem üzerine etkisi, i.v. α_1 ve β adrenerjik blokerlerin kombine kullanımları gibidir. Görülen en önemli komplikasyon, hipotansiyondur. Sempatik denervasyon bölgesindeki arter ve arterioller dilate olur, total periferik direnç, dolayısıyla arteriyel basınç düşer. Kan basıncındaki bu düşme, sempatik liflerin etkilenmediği alanlarda kompensatuar vazokonstrüksiyon gelişmesi nedeniyle, sempatik denervasyonun derecesi ile orantılı değildir. Total spinal blokta bile normal kişilerde arter ve arteriollerin otonom tonusu nedeniyle total periferik dirençteki azalma % 12 - 14 oranında kalır.

Hipotansiyon oluşumunda arteriyel dilatasyon kadar venöz dolaşımdaki değişiklikler de önemlidir. Ven ve venüllerde de arter ve arteriollerdeki kadar tonus kaybı söz konusudur. Ancak denerve olan venler, tonuslarını koruyamadıklarından maksimal derecede dilate olurlar. Venöz kapasite artışı ve kanın buralarda sekestre olması sonucunda venöz dönüş azalır, kardiyak output ve kan basıncı düşer. Pregangliyoner sempatik lifler T1 - L2 segmentlerinden kaynaklanırlar. Bu nedenle L2 segmentinin altında kalan bloklarda kardiyovasküler etkiler minimal düzeyde oluşur. Bu segmentin üstüne çıkan bloklarda ise sempatik denervasyonun derecesi artar. T1 - T3'e ulaşan blok tam sempatik denervasyon ile sonuçlanır. Pregangliyoner kardiyokseleratör T1 - T4 liflerinin blokajı ve venöz dönüşteki azalma sonucu sağ kalp basıncı düşer, gerilme reseptörleri aracılığıyla bradikardi gelişir. Kan basıncı değerlerinin kontrol değerinin % 25'i kadar düşmesi halinde hipotansiyon tedavi edilmelidir. Spinal anestezi planlanan hastada volüm açığı varsa, hipotansiyon daha belirgin şekilde ortaya çıkar. Bu nedenle hastalara işlem öncesinde intravenöz sıvı verilmesi önemlidir. Hipotansiyon gelişen hastada intravenöz sıvı verilmesi hızlandırılır, hastanın ayakları kaldırılır, oksijen verilir. Bradikardi gelişmiş ise atropin 0.5 mg iv uygulanır. Hipotansiyonun devam etmesi halinde α ve β mimetik etkili bir vazopressör olan efedrin 5-10 mg iv uygulanabilir(1,7,10,13,14,15,17).

2- Solunum Sistemine Etkileri: Oda havasında, spontan soluyan hastalarda spinal anestezi sırasında arteriyel kan gazları değişmez. İstirahat soluk hacmi, maksimum inspiratuar hacim ve maksimal inspiryumda oluşan negatif intraplevral basınç etkilenmeden kalır. Diafragmanın innervasyonunun C4 segmentinden çıkan spinal sinirlerledir. Bu nedenle bloğun yükselerek interkostal kasları etkilemesi, solunum parametrelerinde önemli bir değişikliğe neden olmaz. Ancak yüksek seviyeli torakal spinal anestezide maksimum soluma kapasitesi, maksimum ekspiratuar hacim ve zorlu ekshalasyondaki maksimum intraplevral basınçlar anlamlı derecede azalır. Ekspirium sırasında solunum mekaniğindeki bozukluk, trakeal ve bronşiyal sekresyonların atılımını zorlaştırır(1,7,10,13,14,15,).

Solunum durması oldukça zor ve seyrek. Bunun nedeni frenik sinirin tutulması değil, kan basıncı ve kardiyak outputtaki düşmeyle, medullar solunum merkezlerinde gelişen iskemidir. Hipotansiyon ve kardiyak outputun düzeltilmesiyle, solunum kendiliğinden geri döner(7,13,14,15,17)

Seviye yükseldikçe torakal miyomlar etkilenerek interkostal paralizi gelişir. Diafragma, sağlıklı kişilerde interkostal paraliziye kontrol eder. Ancak bu kompensasyon asiti olan obez, gebe, akciğer problemi olan hastalarda mümkün değildir(7,13,15).

Motor blok seviyesi, sensoryal blok seviyesinden genelde daha aşağıda olduğundan orta seviyeli servikal sensoryal anestezi de bile frenik sinir etkilenmez. Total spinal anestezi sonucu gelişen frenik sinir paralizisine bağlı solunum arresti oldukça nadirdir(1,7,13,15).

3- Karaciğer Üzerine Etkileri: Spinal anestezide, arteriyel kan basıncındaki azalmaya paralel olarak hepatik kan akımı da azalır. Bu azalma, sistemik arteriyel ve hepatik venöz oksijen içeriğindeki farkın artışına neden olur. Karaciğer fonksiyonları normal olan hastalar ile önceden bilinen karaciğer hastalığı olanlar arasında, spinal veya genel anestezi uygulamaları sonrası hepatik disfonksiyon gelişme sıklığı aynıdır. Spinal anestezinin bu hastalarda avantaj ya da dezavantajları henüz kanıtlanamamıştır. Bununla beraber, preoperatif dönemde karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalarda, uygun vakalarda, genel anestezi yerine spinal anestezinin tercih edilmesi önerilir(7,13,14,15).

4- Böbrekler Üzerine Etkileri: Spinal anestezi sırasında ortalama arter basıncı 50 mmHg'nın altına düşene kadar renal kan akımı korunur. 50 mmHg'nın altına düşmesi durumunda ise renal kan akımı ve idrar çıkışında geçici azalmalar olur. Ciddi ve uzun hipotansif periyodlar görülse bile, postoperatif dönemde kan basıncının normale dönmesi ile renal fonksiyonlar düzelir(7,13,14,15).

5- Hormonal ve Metabolik Yanıt Üzerine Etkiler: Spinal anestezi genel anestezide gözlenmeyecek şekilde, operasyon sahasından çıkan nosiseptif uyarılara karşı oluşan hormonal ve metabolik yanıtları bloke eder. Ancak bu etki geçicidir. Spinal anestezinin etkilerinin ortadan kalkmasından sonra aynı operasyonu genel veya spinal anestezi altında geçiren hastaların metabolik ve hormonal cevapları birbirinden ayırt edilemez(7,10,13,14,15).

6- Sindirim Sistemine Etkileri: T5 - L1 düzeyinde sempatik blokaj sonucu, parasempatik tonus hakimiyeti ön plana çıkar ve buna bağlı olarak ince barsaklarda kontraksiyon ve sfinkterlerde gevşeme olur. Bu etki, karın duvarının gevşemesi ile birlikte iyi cerrahi koşullar sağlar(7,13,14,15).

Hastaların %20 sinde bulantı ve kusma; serebral hipoksi hipotansiyon ve cerrahi işlem esnasında organların çekilmesine bağlı gelişir(7,13,14,15,17).

7- Mesane Fonksiyonlarına Etkisi: Spinal anestezide S2-S4 dermatomlarının blokajı sonucu mesane tonusu kaybolur, işeme refleksi inhibe olur ve idrar retansiyonu meydana gelebilir. Bu nedenle bu hastaların iyi takip edilmesi ve idrar retansiyonu gelişirse kateterizasyon gereklidir(7,13,14,15).

Spinal Anestezinin Komplikasyonları

1. Blok sırasında görülen komplikasyonlar(7,13)

- Yetersiz spinal anestezi
- Yüksek yada total spinal blok
- Kardiyak arrest
- Solunum arresti
- Sistemik toksik reaksiyon
- Hipotansiyon
- Bradikardi
- Bulantı-kusma

2. Blok sonrası görülen komplikasyonlar(7,13)

- Baş ağrısı
- Spinal fonksiyon yerinde ağrı
- Menenjit veya menengismus
- Norolojik şekiller
- İdrar retansiyonu

- Enfeksiyon

Yetersiz Spinal Anestezi: Spinal anestezinin cerrahiye yetecek analjezik etkisi olmaması ile karakteristiktir(7,13,15).

Yüksek Spinal Anestezi: Yüksek servikal veya torasik spinal anestezide, önemli derecede hipotansiyon, bradikardi ve solunum yetmezliği gelişebilir. Hipotansiyon devam ederse medüller solunum merkezlerinin hipoperfüzyonu nedeniyle apne izlenebilir. Tedavisinde solunum ve dolaşım desteği gerekebilir(7,13,15).

Kardiyak Arrest: Sempatik blokaj ve vagal aktivite sonucu oluşur.Kardiopulmoner Resüsitasyon ile hastaya müdahale edilmesi gerekir(7,13,15).

Solunum Arresti: Yüksek spinal blok sonrası, hipotansiyona sekonder gelişen serebral hipoksi ve santral depresyon sonrası oluşur. Etyoloji santral depresyon değilse anestezi geçene kadar yapay ventilasyon uygulanır. Etyoloji santral depresyon ise hipotansiyon tedavi edilmelidir(7,13,15).

Sistemik Toksisite: Yüksek dozda kullanılan lokal anestezikler SSS'ni (nöbet ve bilinç kaybı) ve kardiyovasküler sistemi (hipotansiyon, aritmiler, kardiyovasküler kollaps) etkileyerek sistemik toksisiteye neden olabilirler. Etyoloji ve komplikasyonlara yönelik tedavi edilir. Alerjik reaksiyon gelişirse tablo değerlendirilerek sistemik yanıt kontrol altına alınacak ilaçlar antihistaminik, steroid, adrenalin kullanılır(7,13,15).

Hipotansiyon: Total periferik rezistans, preload ve kardiyak outputtaki düşmelerle ortaya çıkar. İlk iş, maske ile %100. oksijen verilmelidir. Hastaya hızla i.v. sıvı infüzyonuna (500-1000 ml) başlanmalı, düzelmezse vazokonstriktör bir ajan yapılmalıdır(7,13). (efedrin,meteraminol)

Bulantı ve Kusma: Serebral hipoksi, hipotansiyon veya cerrahi işlem sırasında organ çekilmesine bağlı olarak gelişir. Hipotansiyona sekonder ise hipotansiyon tedavi edilmelidir. Visseral reflekslerde inhalasyon veya i.v. anestezi gerekebilir(7,13,15).

Baş Ağrısı: Hastaların çoğunda, spinal anesteziyi izleyen 1-2 gün içinde ortaya çıkmaktadır. İğnenin durayı deldiği yerden BOS kaçacağı olmakta ve bu miktar 20 ml'yi geçtiğinde baş ağrısı gelişmektedir. BOS basıncının düşmesi sonucu, beynin sıvı yastığından yoksun kaldığı ve ağrıya duyarlı yapıların gerilerek baş ağrısına neden olduğu kabul edilmektedir. Baş ağrısının gelişmesinde iğnenin kalınlığı, hastanın cinsiyeti (kadın), yaşı (genç) ve erken mobilize edilmesi etkili faktörlerdir. Ağrı sıklıkla frontal bölgede, daha az olarak da oksipital bölgede görülür. Nadiren yaygın olabilir. Zonklayıcı karakterdedir. Bulantı ve kusma eşlik edebilir(7,13,15).

Proflakside girişim öncesi sıvı yüklenmesi, daha ince spinal iğne seçimi(22-26 numara), doğru teknik uygulanması (dura lifleri longitudinal uzanır) ile önlenabilir(7,13).

Tedavi(7,13,15);

- Yatak istirahati ve abdominal bandaj
- Kodein(30 mg) ve aminosalisilik asit(600 mg)
- Oral su alınımlı (4 gün süre ile en az 3 lt/gün)
- Oral alınamıyorsa i.v. %5 dekstroz solusyonu
- Nikotinamid (100 mg) 2 gün süre ile günde 3 kez i.m. uygulanır.
- ADH 1/2000 den günde 3 kez 1 ml i.m. uygulanır.
- 30-40 ml serum fizyolojik ile ya da hastanın kendi kanı ile lomber epidural blok veya kaudal enjeksiyon uygulanması

Menejit ve Menegismus: Etyolojide hatalı ve yetersiz antiseptik teknik, lokal anestezi ajanının irritasyonu, septisemi veya lokal enjeksiyon varlığında spinal fonksiyon ve steril eldiven pudrası ile kontaminasyon (transvers myelit) rol oynayabilir(7,13,15).

Semptomlar hafifse tedavi gerektirmeyen menejit tablosu oturmuşsa uygun antibiyoterapi yapılır(7,13).

Nörolojik Komplikasyonlar: Ciddi ve kalıcı nörolojik hasar son derece nadir olup, iskemi, direkt travma veya kullanılan ilaçların kimyasal etkilerinden kaynaklanır. Steril koşullara özen gösterilmesi, nörolojik belirtileri olan sistemik hastalıklarda spinal anestezi uygulanmaması, toksisitesi yüksek ilaç ve yoğunluklardan kaçınılması ile bu olasılık en aza indirilebilir. Spinal kordda iskeminin başlıca nedeni hipotansiyondur. Aorta kros klemp konması, vasküler cerrahi gibi işlemler iskemi olasılığını artırır. Enjeksiyon sırasında bir sinir kökünün travmatize olması da nörolojik hasara neden olabilir. Nörolojik komplikasyonların en önemlisi, kronik adeziv araknoidittir. Erken veya geç dönemde görülebilir. En sık, medulla spinalisin lumbosakral bölgesi etkiler. Perianal duyuda azalma, alt ekstremit motor fonksiyonlarında bozukluk, barsak ve mesane fonksiyonlarında azalma ile kendini belli eder. Bazı hastalarda geçici nörolojik semptomlara rastlanabilir. Duyusal ve motor kayıp olmaksızın bacaklara yayılan bel ağrısı ile karakterizedir. Bloğun çözülmesinden sonra görülür, genellikle birkaç gün içinde spontan olarak geçer. Etyolojisi tam olarak aydınlatılamamıştır(7,13,15).

Sırt Ağrısı: Enjeksiyon esnasında lokal doku irritasyonu, hiperemi ve kaslarda refleks spazm görülebilir. Sonuç olarak hastalarda 10 - 14 gün sürebilen sırt ağrısı şikayeti olabilir(7,13,15).

Cauda Equina Sendromu: Mesane ve anal sfinkter kontrolünün kaybı, perianal duyu kaybı, alt ekstremitelerde duyu veya motor kayıp ile karakterize, uzamış veya kalıcı nörolojik defisit olarak tanımlanır(7,13,15).

Üriner Retansiyon: S2 - S4 dermatomlarının blokajı sonucu mesane tonusu kaybolur, işeme refleksi inhibe olur ve idrar retansiyonu meydana gelebilir(7,13,15).

Spinal hematoma: 1/220.000 oranında görülür. Koagülasyon bozukluğu olan hastalar risk grubundadır (1,7,16).

LOKAL ANESTEZİKLER

Lokal anestezikler, sinir lifleri boyunca impuls iletimini gecici olarak bloke eden ilaçlardır. Tüm sinirleri bloke ettikleri için etkileri sadece istenilen duyunun kaybı ile sınırlı kalmaz. Lokal anestezikler, membran Na kanallarının açılmasını engelleyerek hücre içine Na akımını engellerler. Buna bağlı olarak sinir lifleri ve diğer uyarılabilir hücrelerde(7,21,22,23) aşağıdaki değişiklikleri yaparlar;

- Depolarizasyon hızını yavaşlatırlar.
- Aksiyon potansiyelinin amplitüdünü azaltır ve kaldırır.
- Eksitasyon eşiğini yükseltirler.
- Refrakter periyodu uzatırlar.
- İmpuls iletim hızını düşürürler ve iletimi tam bloke ederler.
- İletimin güvenlik faktörünü azaltırlar.

Sinir lifleri A, B, C olmak üzere üç gruba ayrılırlar. A grubu lifler myelinli somatik, B grubu lifler myelinli preganglionik, C grubu lifler ise myelinsiz postganglionik liflerdir(16). İnce lifler kalınlardan, myelinsiz lifler myelinlilerden daha hızlı etkilenirler. Ağrı lifleri ilk önce bloke olur, bunu diğer duyuların (soğuk, sıcak, dokunma ve derin basınç duyusu) kaybı izler, en son ise motor fonksiyonlar kaybolur(24).

Lokal anestezikler, genellikle bir benzen halkasından yapılmış lipofilik grupta, bu gruptan ester veya amid bağı içeren bir ara zincir ile ayrılmış hidrofobik gruptan oluşmaktadır. Fizyolojik pH'da genellikle zayıf bazik maddelerdir. Lokal anesteziklerin güçleri, lipid çözünürlükleri ve lokal anesteziğin hidrofobik ortama penetrasyon yeteneği ile ilgilidir(7).

‘Cm’; sinir liflerinde iletimi durduracak minimum lokal anestezi konsantrasyonudur. Göreceli etkinlik olarak kabul edilen bu değere; sinir lifinin tipi ve myelinizasyon derecesi ile, ortamın pH’ı (asidik pH bloğu antagonize eder) ve elektrolit konsantrasyonları (hipokalemi ve hiperkalsemi bloğu antagonize eder) gibi faktörler etki eder(18,19).

Lokal anestezikler, uygulama yerinden absorbe olup, kan düzeyleri yeterince yükseldiğinde çeşitli organ sistemlerini etkilerler. Başlıca sistemik etkilerini santral sinir sisteminde gösterirler. Düşük konsantrasyonlarda sedasyon, görsel ve işitsel bozukluklar, huzursuzluk, sersemlik ve anksiyeteye neden olurlarken, yüksek konsantrasyonlarda ise nistagmus, titreme, konvülsiyon, solunum ve kardiyak depresyon oluşturabilirler(16,18).

Tablo I: Sinir Liflerinin Sınıflandırılması

Sınıf	Aksiyon	Myelin	Çap	Cm
A α	Motor	Var	++++	++++
A β	Hafif dokunma, basınç, ağrı	Var	+++	+++
A γ	Kas duyusu (propriosepsiyon)	Var	+++	++
A δ	Ağrı, ısı	Var	++	+
B	Preganglioner sempatik lifler	Var	++	+
C	Ağrı, basınç	Yok	+	+++

Opioid reseptörleri mü, kappa, delta, epsilon ve sigma olmak üzere 5 ana grupta toplanmaktadırlar. MSS’de; beyin sapı, talamus, arka hipofiz ve medulla spinalis substantia gelatinosa’da yoğun biçimde bulunmakta, bütün opioidler ve antagonistleri ile spesifik olarak bağlanmaktadırlar. Bu reseptörlerin, narkotiklerle ve elektrikle uyarılması sonucu meydana gelen etkiler antagonistlerle ortadan kaldırılabılır. Periferik sinir sisteminde ise mü, kappa ve delta tipi opioid reseptörlere daha sık rastlanır. MSS’de olduğu gibi periferde de reseptörlere agonist bağlandığında, ya primer afferent nöronun uyarılabilirliği inhibe olur ya da eksitator nörotransmitterlerin periferik ve santral salınımı engellenerek antinöseptif etki oluşur. Nalokson bütün bu reseptörlere antagonist etki yapar. Ancak mü reseptörlerine etkisi daha belirgindir(48).

Tablo 2 Opioid Reseptörlerin Sınıflandırılması

Reseptör	Klinik Etki
Mü	- Supraspinal analjezi (M-1) - Solunum depresyonu (M-2) - Bağımlılık - Öfori
Kappa	- Sedasyon - Spinal analjezi - Miyozis
Sigma	- Disfori - Halüsinasyon - Respiratuar stimülasyon - Vazomotor aktivitenin artması

BUPIVAKAİN(Marcaine®)

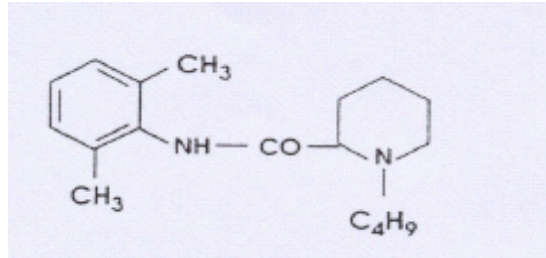
Amid yapıda lokal anestetik ajandır. Latent zamanı kısa, etkisi uzun bir ajandır. Piperidin halkası üzerine butil grubu eklenmiştir. Kimyasal yapısı; L-n Butyl-Piperidin 2 carboxyl acid-2-6 dimethylanilid-Hydrochloride'dir. Şekil 7. Etkisi en uzun lokal anestetiklerden biridir(3-5 saat). Lidokainden 3-4 kat daha etkin ancak toksisitesi 4 kat daha fazladır. Kısa etki süreli lokal anestetik ajanlara oranla daha lipofiliktir(18). Plazma klirensi 0.58 lt/dk, eliminasyon yarılanma süresi 2.7 saat ve hepatic ekskresyon oranı 0.40'tır. Başta $\alpha 1$ - asit glikoprotein olmak üzere plazma proteinlerine % 96 oranında bağlanır. Plazmayı kolaylıkla geçer. Plazma proteinlerine bağlanma oranı anneye göre fetüste daha düşüktür. Piyasada HCl tuzu olarak bulunur. Spinal anesteziye %0.5-0.75 konsantrasyonda ve 0,2-0,3 mg/kg dan kullanılır. Spinal anestezi amacıyla kullanımda ise anestetik etkinlik 3-4 dk içinde başlamakta ve 3,5-4 saat devam etmektedir(13,25,26). Bupivakain uzun etkisine karşın, motor blok yapıcı etkisinden daha fazla olarak duysal blok meydana getirmektedir. Bu özelliğiyle doğum analjezisi ve postoperatif analjezide popüler bir ajan haline gelmiştir. Bupivakain, intravenöz rejyonel anestezi(RİVA), presakral ve paraservikal bloklar için uygun değildir(19,25). Solüsyon pH'ı 4.5 - 6.5 olup, pKa'sı 7.7'dir. Fizyolojik pH'da % 33 oranında iyonize olmayan baz şeklindedir. Karaciğerde glukuronid konjugasyonu ile metabolize olur. Yarı ömrü erişkinde 9 saat, fetüste ise 8 saattir(28). Bupivakainin toksik doz konsantrasyonu 4-5 µg/ml dir. Total dozu 2-2.5 mg/kg ı geçmemelidir. Maksimum önerilen doz erişkin hasta

için 200 mg dır, eğer adrenalin eklenirse 250 mg geçmemelidir. Tekrarlanan dozlar ilk dozun yarısı veya $\frac{1}{4}$ ü kadardır 24 saatte maksimum 400 mg ı geçmemelidir(18,25,29). Sistemik toksik etkisi KVS ve SSS üzerine olmaktadır(27).

SSS Etkileri

Bupivakain ile oluşan SSS toksisitesinde başlangıçta serebral kortekste inhibitor yollar daha sonra tüm sistemler deprese olduğundan, belirtiler önce stimülasyon sonra depresyonla karakterizedir. Kortikal uyarılma ile heyecan, huzursuzluk, baş ağrısı, baş dönmesi, kulaklarda uğultu, nistagmus, ağız çeresinde ve dilde uyuşma, titreme ve kas seyirmeleri daha sonrada konvulziyon gelişir. Medullar merkezlerin uyarılmasıyla arter kan basıncı ve kalp atım hızında artma, solunum sayısında artma ve ritminde değişiklik, bulantı, kusma görülür. Depresyon belirtileri olarak da oryantasyon bozukluğu, sedasyon, bilinç kaybı, arteryel kan basıncında düşme, kalp atım hızında azalma veya durma ve apne gelişir(19,26,27).

Bupivakain toksisitesinin tedavisi oldukça zordur. Toksikite özellikle asidoz ve hipoksi ile agreeve olur. Toksikite nedeniyle meydana gelen kardiyovasküler arrest, resüsitasyona çok dirençlidir(19,26,27).



Şekil 8: Bupivakainin kimyasal yapısı (30)

Resüsitasyondaki bu zorluk ve mortalitenin yüksek olması, bupivakainin proteinlere yüksek oranda bağlanmasına ve yüksek lipid çözünürlüğü nedeni ile ajanın kalpteki iletim sisteminde birikerek refrakter re-entry aritmilere neden olmasına bağlanmıştır(30).

Bupivakainin, R ve S olmak üzere iki izomeri bulunur. R izomeri, S izomerine oranla Atriyo Ventrikler iletim zamanını belirgin şekilde uzatır. Bupivakainin kardiyak etkilerinin, kalsiyum kanalları ve intrasellüler kalsiyum akımı ile negatif etkileşmesine ve mitokondrilerde ATP sentezi üzerine olan olumsuz etkilerine bağlı olduğu bulunmuştur. Ayrıca bupivakainin miyokard kontraksiyon gücünü azaltması, depolarizasyon hızını ve aksiyon potansiyel amplitüdünü düşürmesi de kardiyak depresan etkiye katkıda bulunur. Bir

seferde uygulanabilecek maximum doz 200 mg olup, 1/200.000 konsantrasyonda adrenalin eklendiğinde bu miktar 250 mg'a çıkarılabilir. Doz tekrarı 3 saatten önce yapılmamalıdır. Günlük maksimum doz ise 600 - 800 mg'ı geçmemelidir(9 mg/kg/gün) (25,28,31).

Kardiyovasküler Sisteme Etkileri

Kardiyotoksitesi, muhtemelen hem direkt hem indirekt kardiyak etkileri sonucudur. Direkt etkileriyle, kardiyak debide azalma, hipotansiyon, kardiyak arreste yol açabilecek ventriküler taşikardi, bradikardi ve kalp bloğu göstergesi olan EKG değişikliklerini de içeren kardiyotoksite oluşturur. İndirekt etki, sempatik kardiyak innervasyonun blokajını ve diğer SSS ile ilgili mekanizmaları içerebilir. Miyokardial Na⁺ kanallarının blokajı da kardiyotoksiteye neden olabilir. Yüksek dozda, hızla verildiğinde veya ven içine yanlışlıkla enjeksiyon yapıldığında, önce Atriyo Ventriküler ileti yavaşlar. EKG de QRS kompleksinde genişleme, hipotansiyon, bradikardi gelişebilir ve oldukça sık olarak ventriküler taşikardi, ventriküler fibrilasyon sonrası asistoli görülebilir. Bupivakain ile oluşan kardiyotoksite resusitasyona kolay cevap vermemektedir. Asidoz, hipoksemi ve hiperkapni bupivakainin kardiyotoksitesini potansiyelize eder.(19,26,27)

LEVOBUPIVAKAİN(Chirocaine®)

Levobupivakain, bupivakain hidrokloridinin saf S(-) enantiomeri olan uzun etkili aminoamid yapıda bir lokal anesteziktir(31, 32). Şekil 8. Kimyasal adı 'S-1 butil, 2 piperidil, farmo 2'.6'xy lipid hidroklorid''dir. Molekül formülü C₁₈H₂₈N₂O dur. Solüsyonun PH'sı 4-6.5 dir(19, 26, 27). %97 oranda plazma proteinine bağlanırlar(26, 32, 33, 34, 35). Levobupivakainin, bupivakainden daha uzun süreli duysal blok oluşturduğuna dair çalışmalar vardır(33,35,36,37). 15 mg levobupivakainin, intratekal verilmesinden sonra duysal blok süresi 6.5 saattir. Levobupivakainin düşük dozlarda da daha fazla vazokonstriktör etki yaptığı ileri sürülmüştür(35). Bupivakain benzeri anestezik etkisi mevcuttur. Yapılan hayvan çalışmalarında bupivakaine göre daha az toksik olup letal dozun bupivakaine göre 1.3-1.6 kat daha yüksek olduğu gözlenmiştir(32,38,39,40,41). Levobupivakainin ana metaboliti 3 hidroksi levobupivakain olup, glukoronik asid ve sülfat ester konjugatlara çevrilir ve idrar ile atılır. Böbrek yetmezliğinde, idrarla atılan metabolitleri birikebilir. Hepatik disfonksiyonlu hastalarda eliminasyon uzar. Levobupivakain, sitokrom P450(CYP) sistemi tarafından metabolize edilir(26,29,33,34,35).

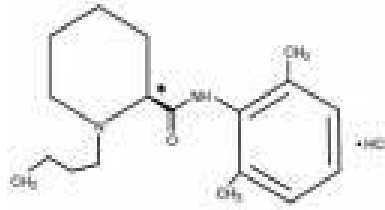
SSS Etkileri

Levobupivakainin, ortalama konvulzif dozu bupivakaine göre daha yüksektir. Levobupivakainin SSS yan etkilerinin daha az olduğu gösterilmiştir(40, 41). Hayvan çalışmalarında konvülziyon ve apne oluşturma olasılığının daha düşük olduğu gösterilmiştir(34,42,43).

Levopubivakainin vazokonstriktör etkisinin daha çok oluşu, ortaya çıkan duysal bloğun daha uzun sürmesini ve SSS toksisitesinin daha düşük olmasını açıklamaktadır(33).

Kardiovasküler Sisteme Etkiler

Yapılan hayvan çalışmalarında, bupivakainden daha az toksik etkiye sahip olduğu, QRS genişlemesi ve aritmi görülme sıklığının daha düşük olduğu gösterilmiştir(32,37,40,42).



Şekil 9: Levobupivakainin kimyasal yapısı(44)

SPİNAL OPIOİD KULLANIMI

Opioid reseptörlerin keşfedilmesiyle birlikte ağrı tedavisinde yeni ufuklar ortaya çıkmıştır. 1979 yılında spinal opioidlerin kullanılmasıyla birlikte, tek başına veya lokal anestetiklerle kullanılması uluslararası bir popülerite kazanmıştır. Birçok çalışma, spinal opioidlerin sistemik uygulamaya kıyasla daha az santral ve sistemik yan etki ile daha derin bir analjezi sağladığını göstermektedir(49,50). İntratekal ve epidural opioidler segmental analjezi sağlanması sonucunda bir dizi cerrahi ve noncerrahi ağrılı durumda yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu teknikler intraoperatif, postoperatif, travmatik, obstetrik, kronik ve kanser ağrısında başarılı şekilde uygulanmaktadır.

Spinal opioid analjezisi; sensoryal, sempatik veya motor bloğa yol açmadan hastanın mobilizasyonuna olanak verir.

Opioidler akut ağrı kontrolünde ensık kullanılan ajanlardır. Dokunma, derin duyu ve bilinç kaybına yol açmakızın analjezi oluşturur(52). Ağrıya gereken önemin verilmemesi, opioidlerin

etkisinin uzun olduğunun tahmin edilmesi ve opioid bağımlılığı korkusu nedeniyle çoğu hastanın yetersiz tedavi aldığı bildirilmektedir(53). Bu nedenle opioidlerin etki mekanizmasının, yan etkilerinin ve ajanlar arasındaki farkın çok iyi bilinmesi gereklidir.

Nöroaksiyel kullanımda etki mekanizmaları:

Opioidler, etkilerini spinal ve supraspinal olarak gösterirler. Reseptörler santral sinir sisteminde ortabeyin ve spinal kordun dorsalboynuzunda Lamina I'de yer alır. Reseptörler aynı zamanda visseral ve vasküler düz kaslarda,iskelet-kas yapısında ve sempatik ve sensoryal periferel nöronların terminallerinde bulunur.

Opioidlerin üç sinaptik mekanizması vardır; 1) opioid reseptörüne presnaptik olarak bağlanır ve eksitator nörotransmitter salınımını inhibe eder, 2) internöronlardaki aktiviteyi düşürür, 3) postsnaptik hiperpolarizasyon yapar(54).

Supraspinal olarak ağrının algılanmasını azaltırlar. Ayrıca desendan inhibitör nörotransmitter salınımını (5-HT, NE, GABA ve enkefalin) sağlar ve bu mediatörler spinal kord üzerinde antinosiseptif etkilerini gösterirler. Spinal etkilerini ise dorsal boynuzda C lifleriyle, nosiseptif nörotransmitterlerin (NMDA, P maddesi ve glutamat) inhibisyonunu sağlayarak gösterir.

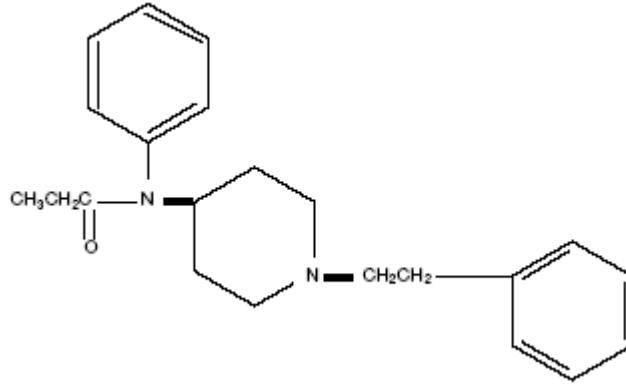
Çeşitli opioidlerin analjezi potensi ve süresini belirleyecek birçok faktör vardır. İlacın lipofilitesi, reseptöre bağlanması, interensek agonistik aktivitesi ve spinal korda dolaşımla ortadan kaldırılması gibi. Aynı zamanda opioidin dozu ve ağırlı stimulusun siddeti de önemlidir. Bu nedenle değişik opioidlerin analjezik etkilerini karşılaştırmak zordur(51)

Spinal ve epidural opioidlerin sistemik yan etkileri:

Bulantı, kusma, hipotansiyon, somnolans, ve erken respiratuar depresyon doza bağımlıdır ve sistemik absorbsiyon sonucunda gelişir. Spinal opioidlerin nonsistemik yan etkileri ise pruritis, üriner retansiyon, ve geç gelişen solunum depresyonudur(51).

FENTANİL

Fentanil, mililitresinde 50 µg fentanil bazına esit, sodyum hidroksit ile pH'sı 4,0-7,5'e ayarlı fentanil citrate içerir. Fentanil sitrat kimyasal olarak, molekül ağırlığı 528.60 olan "N- (1-phenethyl-4- piperidyl) propionanilide citrate" (1:1) olarak identifiye edilir. Deneysel formülü C₂₂H₂₈N₂O·C₆H₈O₇ 'dir (Sekil-10).



Şekil 10: Fentanil

Terapötik dozlarda esas etkisi analjezi ve sedasyondur. Narkotik analjeziklerle birlikte olan alveolar ventilasyon ve solunum hızında değişiklik, analjezik etkisinden daha uzun olabilir. Yüksek dozlarda apne yapabilir. Fentanil, kardiyak stabiliteyi korur ve daha yüksek dozlarda stres ilişkili hormonal değişiklikleri azaltır.

Farmakokinetik ve Farmakodinami:

1,7 dakikada dağılım, 13 dakikada yeniden dağılım süresi ve 219 dakika yarılanma ömrü ile üç-kompartman modeli olarak tanımlanır(40).Fentanil yüksek derecede lipid çözünür olduğundan etkisi hızlı baslar, hızla kan beyin bariyerini geçer ve 30 sn.de etkisini gösterir. Ancak maksimum analjezik ve respiratuar depresan etkisi, birkaç dakika içinde gözlenmeyebilir. Etki süresi, morfinden iki-üç kat daha kısadır(30-60dakika). Etki süresinin kısa olmasının nedeni, beyinden redistribüsyon olayı ile elimine edilmesidir. Respiratuar depresyon süresi, analjezik etkisinden daha uzun olabilir.

Morfine göre 40 kat daha fazla lipid çözünürlüğü gösterir. Bu da santral sinir sistemine çok daha kolay geçişini ve aynı dozda, 100 kat daha güçlü analjezik etki yapmasını sağlar. 0.1 mg/kg morfin dozuna karşılık, 0.001 mg/kg fentanil eşit analjezik etki oluşturur.

İskelet kası ve yağ dokuda birikir ve oradan yavaş yavaş kana salınır. Bu inaktif dokulardan fentanilin yavaş salınımı eliminasyonda hız sınırlayan basamaktır. Bu nedenle eliminasyon yarı ömrü 185-219 dk. arasındadır(52). Yenidoğanlarda daha uzun sürer. Prematürelerde 6-32 saat arasında değişebilir. Kan pH'sındaki değişiklikler, onun plazma ile santral sinir sistemi arasındaki dağılımını etkileyebilir.

Fentanil, genelde opioid mü reseptörleriyle etkileşir. Bu mü bağlayan yerler insan beyni, spinal kord ve diğer dokularda farklı olarak dağılırlar. Esas farmakolojik etkisi santral

sinir sistemi üzerinedir. Güvenlik aralığı geniş olduğundan hemodinamik stabilite üzerinde yararlı etkilerinden dolayı pediatrik anestezide sık olarak kullanılmaktadır. Özellikle kısa süreli girişimlerde (kemik iliği aspirasyonu, sütür, endoskopi gibi) rahatlıkla kullanılabilir. Stabil olmayan ve hemodinamik fonksiyonları yetersiz hastalarda tercih edilecek analjezik ajandır. Ortalama arteriyel basıncını etkilemez.

Eliminasyon: Primer olarak karaciğerde N-dealkilasyon ile norfentanile ve diğer inaktif Metabolitlere, metabolize edilir. İntravenöz uygulandıktan sonra yaklaşık % 75'i idrarla atılır. % 10 değişmemiş ilaç olarak atılır. % 9 feçesle, metabolit olarak atılır. Bilinen bir aktif metaboliti yoktur.

Yan etkileri: Minimal kardiyovasküler etkisi vardır. Bazı hastalarda ortostatik hipotansiyon yapabilir. % 1'den daha az oranında bradikardi yapabilir.

Gastrointestinal düz kaslarda, propulsif kasılmalarda azalma ve tonusta artış yapar. Bu, fentanilin konstipasyon etkisine neden olur Bulantı, kusma yapabilir.. Aslında fentanil diğer narkotiklerden daha az emetik aktivite gösterir. Opioidler genel olarak üriner sistem düz kaslarında da tonus artışı yapar. Ancak net etki değişkendir, bazı hastalarda üriner inkontinans yaparken, bazılarında miksiyon güçlüğü yapar. Kaşıntı, eritem gibi alerjik reaksiyonlar yapabilir de bunlar nadirdir. Çünkü fentanille klinik olarak anlamlı histamin salınımı daha nadir oluşur.

Öfori, disfori, sedasyon, respiratuar merkez depresyonu, öksürük refleksi depresyonu, pupil konstriksiyonu diğer yan etkileridir. Herhangi bir sedatif ilaçla beraber alınırse solunum depresyonu etkisi artar, bu nedenle doz azaltılmalıdır. 0.005 mg/kg/dk'dan hızlı infüzyon ile verildiğinde göğüs duvarı rijiditesine neden olur. Bu durum ventilasyon zorluğuna yol açabilir.

Klinik kullanımı ile ilgili özellikler: Akut ve kronik ağrıda sıklıkla kullanılmaktadır. Fentanil için güvenilir terapötik aralık, plazma seviyesinin 0,6-2,0 ng/mL olmasıdır(55). Fentanil oral, parenteral, nöraksial, transdermal, transmukozal ve inhalasyon yollarıyla kullanılmasına rağmen en sık intravenöz ve nöraksial yol tercih edilir(55). Fentanilin transdermal kullanımı akut ağrıda tercih edilmez. Bunun nedeni, etkisinin yavaş başlaması, ajanın titre edilememesi, sabit bir plazma konsantrasyonu oluşması ve yüksek insidansda solunum depresyonunun gözlenmesidir(55). İntravenöz olarak verilen fentanil 1-2 µg/kg bolus ve 1,5-2,5 µg/kg/saat dozlarda iyi düzeyde analjezi yapar. Epidural olarak verildiğinde sıklıkla 1 saat içinde pruritis gözlenir, kısa sürede geçer. Epidural fentanil, epidural morfine göre daha lokalize etkiye sahiptir. İntratekal fentanil çok iyi analjezi sağlar ancak intratekal kateternörotoksisiteye ve enfeksiyona neden olabilir(55).

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurul onayı alındıktan sonra, II.Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniğinde, elektif cerrahi planlanan; spinal anestezi uygulanabilecek, 18-65 yaş grubu, cerrahi girişimin spinal anesteziye engel oluşturmadığı, spinal anestezi uygulanmasında herhangi bir kontrendikasyonu bulunmayan, operasyon süreleri 2 saati geçmeyen, ASA I-II inguinal herni operasyonu planlanan toplam 50 hastada uygulandı.

Tüm hastalar preoperatif bir gün önce görülüp rutin ve hematolojik tetkikleri incelendi. Hastalar yapılacak işlem hakkında bilgilendirilip onamları alındı. Uygulamayı kabul etmeyen hastalar çalışmaya alınmadı.

Hastalara, operasyon masasına alınmadan önce preop odasında 10ml/kg izotonik NaCl solusyonu 30 dakika içinde verildi. Hasta operasyon masasına alındıktan sonra 0.03 mg/kg midazolom i.v yolla premedikasyon amaçlı yapıldı. Hastalar operasyon masasında genel anestezide kullanılan standart monitorizasyon (EKG, non invaziv TA, pulse oksimetre.) yapıldıktan sonra demografik bilgileri, sistolik ve diastolik basınçları, nabız dakika sayıları ölçülüp not edildi. Her an genel anesteziye geçilebilecek şartlar sağlandı.

Hastalar rastgele 25'erli 2 gruba ayrıldı.

Grup B'ye %0.5 izobarik Bupivakain 2.3 ml (11.5mg) + Fentanil 0.3 ml (15 µcg)

Grup L'ye %0.5 izobarik Levobupivakain 2.3 ml (11.5mg) + Fentanil 0.3 ml (15 µcg) intratekal yolla verildi.

Hastalar operasyon masasında oturur pozisyondayken, anestezi uygulanacak bölgeye steril şartlarda cilt temizliği yapılarak, steril delikli bir yeşil bezle örtüldü. L3-L4 mesafesinden median yaklaşım ile subaraknoid aralığa 22G spinal iğne ile girildi. BOS akışı gözlendikten sonra her gruba, kendi ilacından 2.6 ml uygulandı. Hastalar supin pozisyona getirilerek baş tarafları 30 derece yukarı kaldırıldı.

Duyusal blok düzeyi Pin Prick testi ile dermatom düzeyi olarak, motor blok derecesi ise "Bromage Skalası" ile değerlendirildi.

Tablo III: Bromage Skalası

0	Paralizi yok, hasta ayağını ve dizini tam olarak hareket ettirir.
1	Hasta sadece dizini ve ayağını hareket ettirir, bacağı düz olarak kaldıramaz.
2	Hasta dizini bükemez, sadece ayağını oynatır.
3	Tam paralizi.

Hastalarda duysal blok seviyeleri her 30 sn de bir olacak şekilde kontrol edildi. İntratekal enjeksiyonun yapılmasından itibaren T10 dermatomunda ağrı duyulmadığı ana kadar geçen zaman aralığı duysal blok başlangıç zamanı olarak kabul edildi. Aynı şekilde her 30 sn de bir hastaların Bromage Skorları takip edildi. İntratekal enjeksiyon yapıldıktan sonra Bromage 2-3 olana kadar geçen zaman aralığı motor blok başlangıç zamanı olarak değerlendirildi. Hastalarda yeterli analjezi sağlandıktan sonra operasyon başladı. Hastaların preoperatif, 1, 3, 5, 10, 15, 20, 30, 45, 60, 75, 90, 105, 120. dakikalardaki sistolik, diyastolik ve ortalama arteriyel basınçları ve nabızları not edildi. Operasyon sırasında, hipotansiyon gelişmesi üzerine (sistolik arteryel basıncın bazal değerinden %30 dan daha fazla düşmesi) 200 ml izotonik solüsyonu hızlı bir şekilde 10 dakika içinde verildi, düzelme olmadığında 5 mg efedrin i.v. uygulandı. Bradikardi (45/dk altında nabız sayısı) geliştiğinde 0.5 mg atropin i.v. yolla yapıldı.

Maksimum duysal blok ve postoperatif duysal blok seviyeleri ile postoperatif Bromage Skorları ve ilk analjezik yapılma zamanları not edildi.

Çalışmamızda elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için “SPSS for windows 10.0” İstatistik Paket Programı kullanıldı. Karşılaştırmalarda student’s t, Mann whitney u, Paired t test, Fisher exact ve ki-kare testleri kullanıldı. $p < 0.05$ anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Olguların Demografik Özellikleri (Tablo IV, Tablo V)

	Grup B		Grup L		p
	Ortalama	SS	Ortalama	SS	
Yaş(Yıl)	44,24	14,95	43,28	15,05	,822
Boy(cm)	168,60	4,86	168,36	4,96	,864
Ağırlık(Kg)	71,76	5,99	71,56	4,81	,897
Body Mass Index (BMI)	25,28	1,74	25,28	1,59	,993

Tablo IV: Hastaların yaş, boy, ağırlık, BMI ortalamaları

Gruplar arasında yaş ortalaması bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmedi. $p>0.05$

Gruplar arasında boy ortalaması bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmedi. $p>0.05$

Gruplar arasında ağırlık ortalaması bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmedi. $p>0.05$

Gruplar arasında Body Mass Index ortalaması bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmedi. $p>0.05$.

	Grup B		Grup L		Ki-kare	p
	n	%	n	%		
CINSİYET						
E	23	92,0	23	92,0		
K	2	8,0	2	8,0	-	-
ASA						
I	15	60,0	16	64,0		
II	10	40,0	9	36,0	0,08	0,771

Tablo V: Hastaların Cinsiyet ve ASA yüzdesi

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

Gruplar arasında ASA Skoru bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmedi. $p>0.05$

Sistolik Arteriyel Basınç Değerleri(Tablo VI, Tablo VII, Grafik I)

Sistolik Arteriyel Basınç	Grup B		Grup L		p
	Ortalama	SS	Ortalama	SS	
Preoperatif	141,16	11,62	139,16	11,15	,538
1.dk	139,68	11,18	136,80	10,66	,356
3.dk	138,64	11,28	134,12	11,05	,159
5.dk	128,72	9,46	126,44	10,22	,417
10.dk	123,28	8,52	119,80	10,44	,203
15.dk	116,40	7,91	115,24	8,39	,617
20.dk	113,24	6,97	112,52	7,09	,719
30.dk	109,04	6,52	106,92	19,99	,617
45.dk	107,40	6,20	111,28	7,40	,051
60.dk	104,20	20,40	110,80	7,08	,133
75.dk	108,92	5,77	111,20	5,65	,164
90.dk	108,36	5,15	113,36	5,81	,002**
105.dk	108,40	6,83	113,96	5,55	,003**
120.dk	108,24	5,14	113,76	5,71	,001***

Tablo VI: Hastaların Sistolik Basınç Ortalama Değerleri

Grup L ‘de 90, 105 ve 120.dakikalardaki sistolik arter basıncı değerleri, Grup B’ye göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksektir. $p<0.01$ $p<0.001$

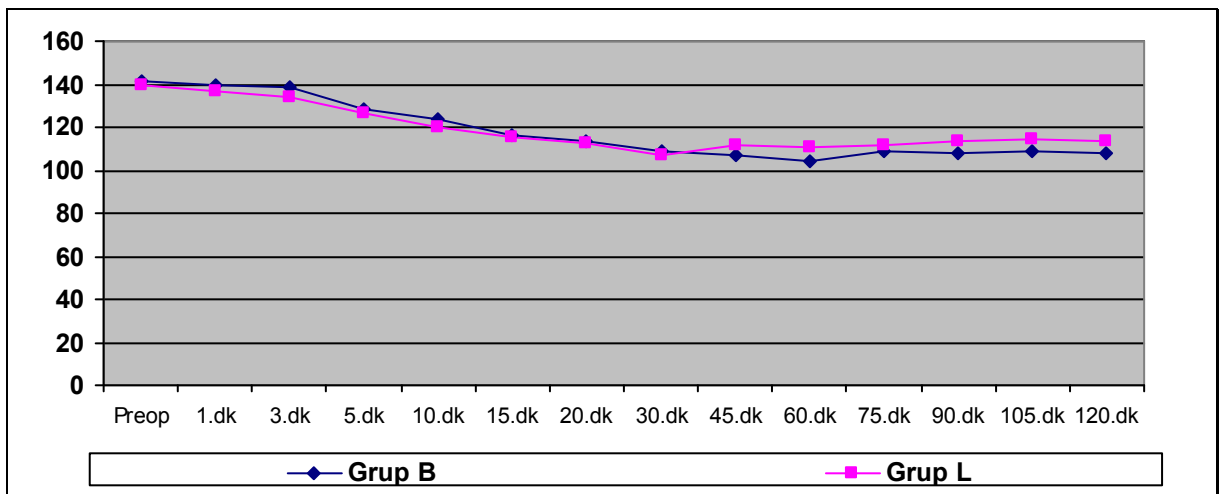
Gruplar arasında diğer, dönemlerde sistolik arter basınç değerleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur. $p>0.05$

	SAB	Grup B	Grup L
PREOPERATİF	1.dk	,001***	,020*
	3.dk	,001***	,000***
	5.dk	,000***	,000***
	10.dk	,000***	,000***
	15.dk	,000***	,000***
	20.dk	,000***	,000***
	30.dk	,000***	,000***
	45.dk	,000***	,000***
	60.dk	,000***	,000***
	75.dk	,000***	,000***
	90.dk	,000***	,000***
	105.dk	,000***	,000***
	120.dk	,000***	,000***

Tablo VII: Hastaların Sistolik Basınç Değerlerinin Karşılaştırılması

Grup L 'de; 1, 3, 5, 10, 15, 20, 30, 45, 60, 75 90, 105 ve 120.dakikalardaki sistolik arter basıncı değerleri preoperatif değerlerine göre anlamlı derecede düşmüştür. $p<0.001$

Grup B 'de; 1, 3, 5, 10, 15, 20, 30, 45, 60, 75 90, 105 ve 120.dakikalardaki sistolik arter basıncı değerleri preoperatif değerlerine göre anlamlı derecede düşmüştür. $p<0.05$ $p<0.001$



Grafik I: Grup B ve Grup L Hastaların Sistolik Basınç Değerleri

Diyastolik Basınç Değerleri (Tablo VIII, Tablo IX, Grafik II)

Diyastolik Arteriyel Basınç (DAB)	Grup B		Grup L		p
	Ortalama	SS	Ortalama	SS	
Preoperatif	84,40	5,81	83,36	6,89	,567
1.dk	83,32	5,76	81,64	5,59	,300
3.dk	82,80	6,32	80,32	6,44	,176
5.dk	78,44	5,34	75,64	6,81	,112
10.dk	74,88	5,21	72,08	6,74	,107
15.dk	71,00	5,65	69,60	5,48	,378
20.dk	69,36	5,08	67,76	5,72	,301
30.dk	66,04	5,43	67,52	5,90	,361
45.dk	65,04	5,55	66,80	4,96	,243
60.dk	65,44	4,79	67,56	4,55	,115
75.dk	65,44	4,60	67,60	4,14	,088
90.dk	65,24	4,18	67,80	3,97	,031*
105.dk	65,12	4,19	67,88	3,49	,015*
120.dk	64,56	3,74	68,28	4,20	,002**

Tablo VIII: Hastaların Diyastolik Basınç Ortalama Değerleri

Grup L ‘de 90, 105 ve 120.dakikalardaki diastolik arter basıncı değerleri Grup B’ ye göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksektir. $p<0.05$ $p<0.01$

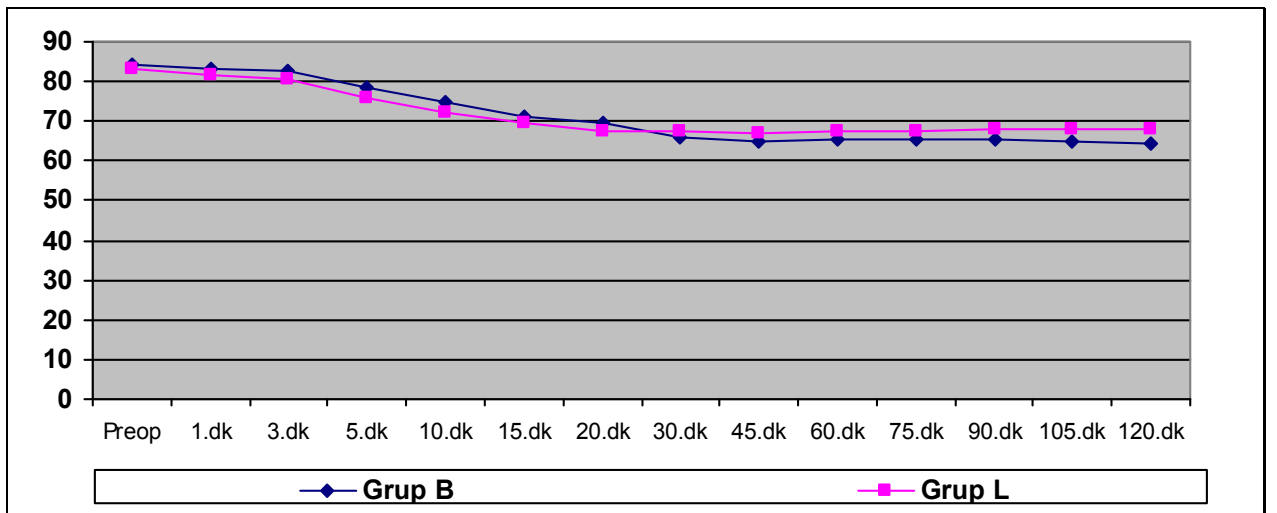
Gruplar arasında, diğer dönemlerde diastolik arter basınç değerleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur. $p>0.05$

	DAB	Grup B	Grup L
PREOPERATİF	1.dk	,004**	,022*
	3.dk	,000***	,005**
	5.dk	,000***	,000***
	10.dk	,000***	,000***
	15.dk	,000***	,000***
	20.dk	,000***	,000***
	30.dk	,000***	,000***
	45.dk	,000***	,000***
	60.dk	,000***	,000***
	75.dk	,000***	,000***
	90.dk	,000***	,000***
	105.dk	,000***	,000***
	120.dk	,000***	,000***

Tablo IX: Hastaların Diyastolik Basınç Değerlerinin Karşılaştırılması

Grup L 'de; 1, 3, 5, 10, 15, 20, 30, 45, 60, 75 90, 105 ve 120.dakikalardaki diastolik arter basıncı değerleri preop değerlerine göre anlamlı derecede düşmüştür. $p<0.01$ $p<0.001$

Grup B 'de; 1, 3, 5, 10, 15, 20, 30, 45, 60, 75 90, 105 ve 120.dk diastolik arter basıncı değerleri preop değerlerine göre anlamlı derecede düşmüştür. $p<0.05$ $p<0.01$ $p<0.001$



Grafik II: Grup B ve Grup L Hastaların Diyastolik Basınç Değerleri

Ortalama Arteriyel Basınç Değerleri (Tablo X, Tablo XI, Grafik III)

Ortalama Arter Basıncı	Grup B		Grup L		p
	Ortalama	SS	Ortalama	SS	
Preoperatif	106,40	7,65	105,16	8,12	,581
1.dk	101,32	20,60	103,64	7,61	,600
3.dk	101,04	20,67	101,64	8,46	,894
5.dk	98,72	6,68	95,76	9,23	,200
10.dk	94,88	6,28	91,96	8,64	,178
15.dk	87,12	17,72	88,64	6,83	,691
20.dk	88,16	5,83	86,60	6,96	,394
30.dk	84,64	5,77	86,24	7,60	,406
45.dk	83,52	6,10	86,12	6,88	,164
60.dk	83,84	5,80	85,92	6,34	,232
75.dk	84,04	5,51	86,56	5,64	,117
90.dk	83,72	5,14	87,00	5,82	,040*
105.dk	83,40	5,69	87,12	4,86	,016*
120.dk	83,24	5,04	86,80	4,85	,014*

TabloX:Grup B ve Grup L Hastaların Ortalama Arteriyel Basınç Değerleri Ortalamaları

Grup L 'de 90, 105 ve 120.dk ortalama arter basıncı değerleri Grup B'ye göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksektir. $p<0.05$

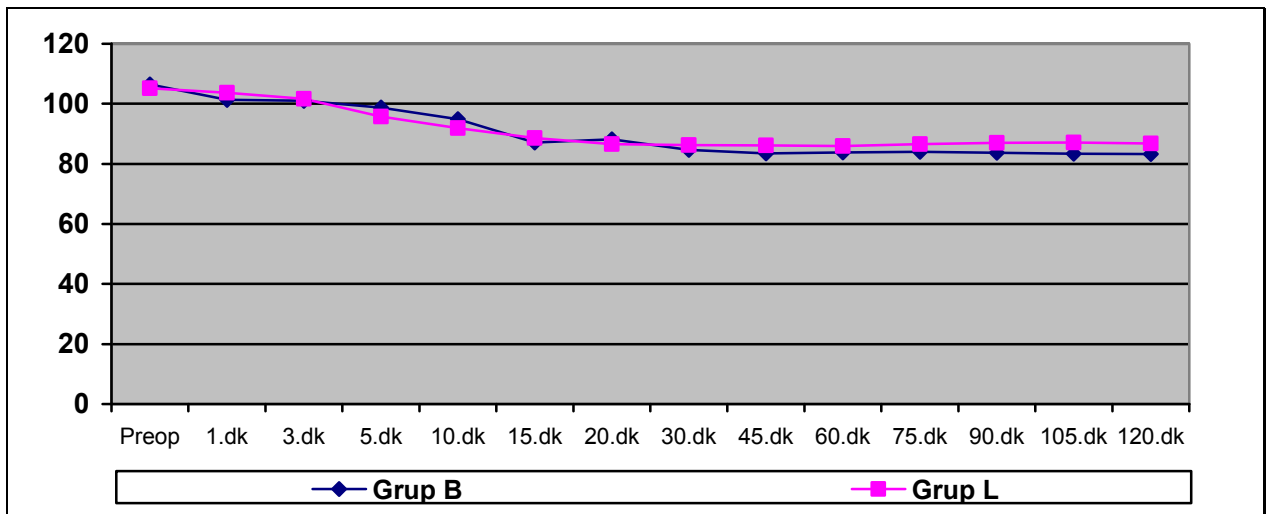
Gruplar arasında diğer dönemlerde ortalama arter basınç değerleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur. $p>0.05$

	OAB	Grup B	Grup L
	1.dk	,226	,001***
	3.dk	,136	,000***
	5.dk	,000***	,000***
	10.dk	,000***	,000***
	15.dk	,000***	,000***
PREOP	20.dk	,000***	,000***
	30.dk	,000***	,000***
	45.dk	,000***	,000***
	60.dk	,000***	,000***
	75.dk	,000***	,000***
	90.dk	,000***	,000***
	105.dk	,000***	,000***
	120.dk	,000***	,000***

TabloXI:Grup B ve Grup L Hastaların Ortalama Arteriyel Basıncı Değerlerinin Karşılaştırılması

Grup L 'de; 5, 10, 15, 20, 30, 45, 60, 75 90, 105 ve 120.dk ortalama arter basıncı değerleri preop değerlerine göre anlamlı derecede düşmüştür. $p<0.001$

Grup B 'de; 1, 3, 5, 10, 15, 20, 30, 45, 60, 75 90, 105 ve 120.dk ortalama arter basıncı değerleri preop değerlerine göre anlamlı derecede düşmüştür. $p<0.001$



GrafikIII: Grup B ve Grup L Hastaların Ortalama Arteriyel Basıncı Değerleri

Kalp Atım Hızı Değerleri(Tablo XII, Tablo XIII, Grafik IV)

Kalp Atım Hızı (KAH)	Grup B		Grup L		p
	Ortalama	SS	Ortalama	SS	
Preop	78,12	6,24	80,56	7,89	,231
1.dk	77,28	5,69	78,48	7,59	,530
3.dk	76,04	5,45	76,76	8,14	,715
5.dk	71,84	4,86	73,44	5,98	,304
10.dk	68,68	4,96	70,44	4,86	,211
15.dk	65,52	5,07	68,04	4,73	,075
20.dk	63,28	5,06	66,32	5,05	,039*
30.dk	60,72	5,36	64,84	5,34	,009**
45.dk	59,72	5,30	64,92	6,32	,003**
60.dk	59,48	4,91	65,20	5,78	,000***
75.dk	59,48	4,04	65,92	4,97	,000***
90.dk	59,00	3,82	66,80	5,35	,000***
105.dk	58,80	3,39	67,60	5,10	,000***
120.dk	58,20	2,66	67,68	4,85	,000***

Tablo XII: Hastaların Kalp Atım Hızlarının Ortalama Değerleri

Grup L ‘de 20, 30, 45, 60, 75, 90, 105 ve 120.dakikalardaki kalp atım hızı değerleri Grup B’ye göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksektir. $p<0.05$ $p<0.01$ $p<0.001$

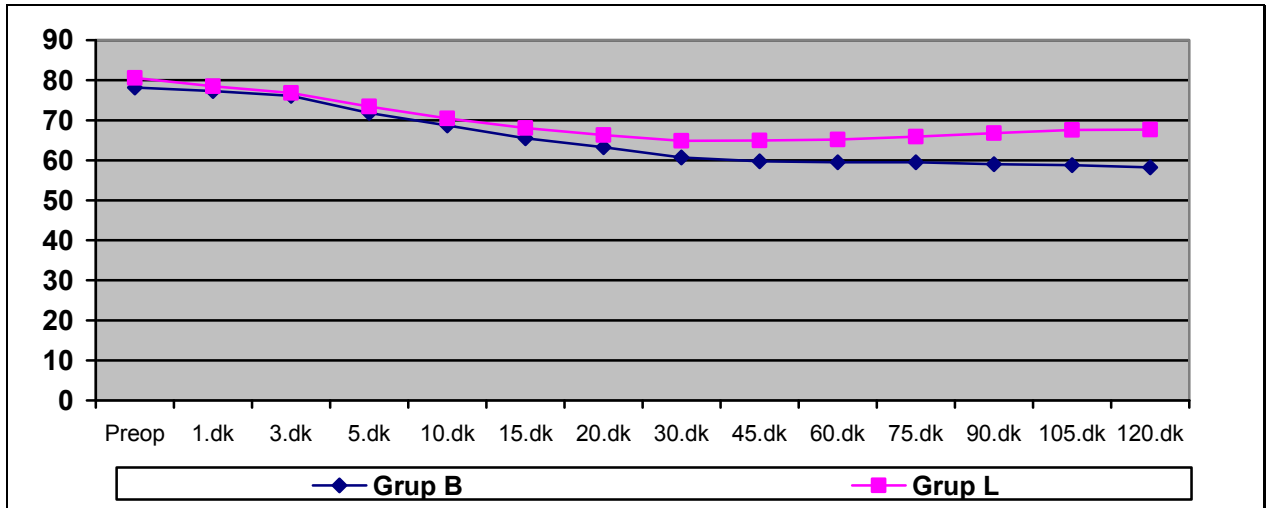
Gruplar arasında diğer dönemlerde kalp atım hızı değerleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur. $p>0.05$

	Kalp Atım Hızı	Grup B	Grup L
PREOPERATİF	1.dk	,010*	,002**
	3.dk	,000***	,000***
	5.dk	,000***	,000***
	10.dk	,000***	,000***
	15.dk	,000***	,000***
	20.dk	,000***	,000***
	30.dk	,000***	,000***
	45.dk	,000***	,000***
	60.dk	,000***	,000***
	75.dk	,000***	,000***
	90.dk	,000***	,000***
	105.dk	,000***	,000***
	120.dk	,000***	,000***

Tablo XIII: Hastaların Kalp Atım Hızlarının İstatistiksel Karşılaştırılması

Grup L ‘de; 1, 3, 5, 10, 15, 20, 30, 45, 60, 75 90, 105 ve 120.dk kalp atım hızı değerleri preop değerlerine göre anlamlı derecede düşmüştür. $p<0.05$ $p<0.001$

Grup B ‘de; 1, 3, 5, 10, 15, 20, 30, 45, 60, 75 90, 105 ve 120.dk kalp atım hızı değerleri preop değerlerine göre anlamlı derecede düşmüştür. $p<0.01$ $p<0.001$



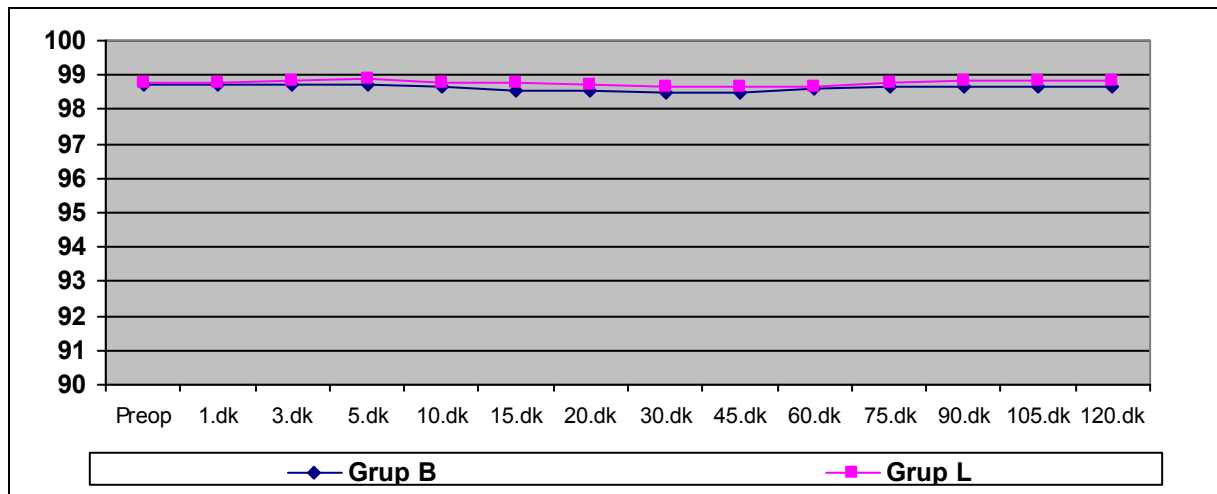
Grafik IV: Grup B ve Grup L Hastaların Kalp Atım Hızlarındaki Değişiklikler

Hastaların SpO2 Değerleri (%) (Tablo XIV, Grafik V)

SpO2	Grup B		Grup L		p
	Ortalama	SS	Ortalama	SS	
Preoperatif	98,72	,79	98,76	,93	,870
1.dk	98,72	,79	98,76	1,01	,877
3.dk	98,72	,79	98,84	,99	,637
5.dk	98,72	,79	98,88	1,01	,537
10.dk	98,64	,86	98,80	1,12	,573
15.dk	98,56	,96	98,76	1,09	,495
20.dk	98,52	,96	98,72	1,17	,513
30.dk	98,48	,96	98,64	1,15	,596
45.dk	98,48	,96	98,64	1,19	,603
60.dk	98,60	,82	98,68	1,22	,786
75.dk	98,64	,81	98,76	1,09	,661
90.dk	98,64	,81	98,84	1,03	,449
105.dk	98,64	,81	98,84	1,03	,449
120.dk	98,64	,81	98,84	1,03	,449

Tablo XIV: Grup B ve Grup L Hastaların SpO2 Ortalama Değerleri (%)

Gruplar arasında SpO2 değerleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur. $p>0.05$



GrafikV: Grup B ve Grup L Hastaların SpO2(%) Değişiklikleri

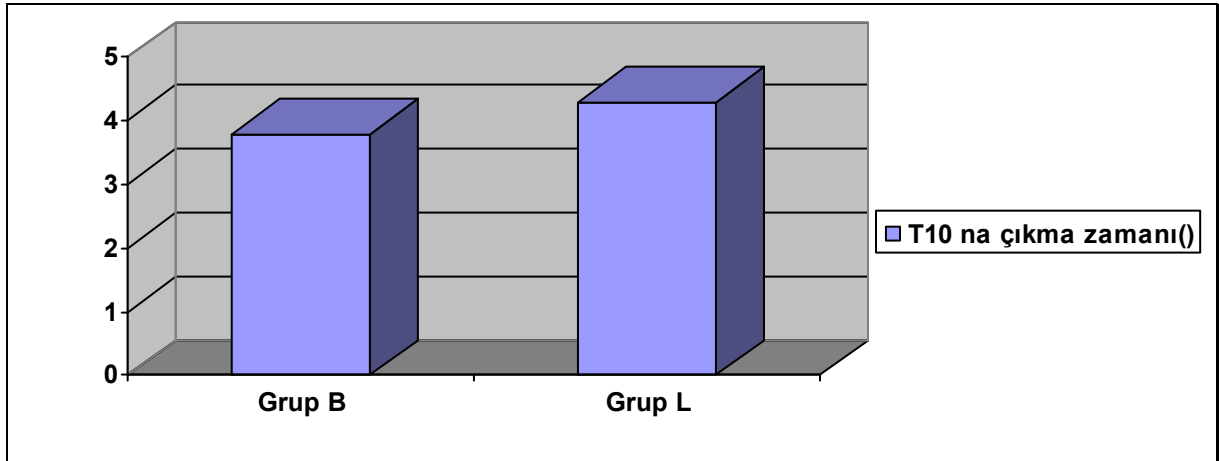
Duysal Bloğun T10 Dermatoma Çıkma Zamanı,10. dakika ve Postoperatif Bromage Skorları (Tablo XV, Grafik VI, Grafik VII, Grafik VIII)

	Grup B		Grup L		p
	Ortalama	SS	Ortalama	SS	
T10 na çıkma zamanı()	3,78	,58	4,29	,75	,010*
10.dk daki motor blok(Bromage	2,44	,51	2,16	,37	,031*
Postop motor blok(bromage	2,76	,44	1,92	,57	,000***

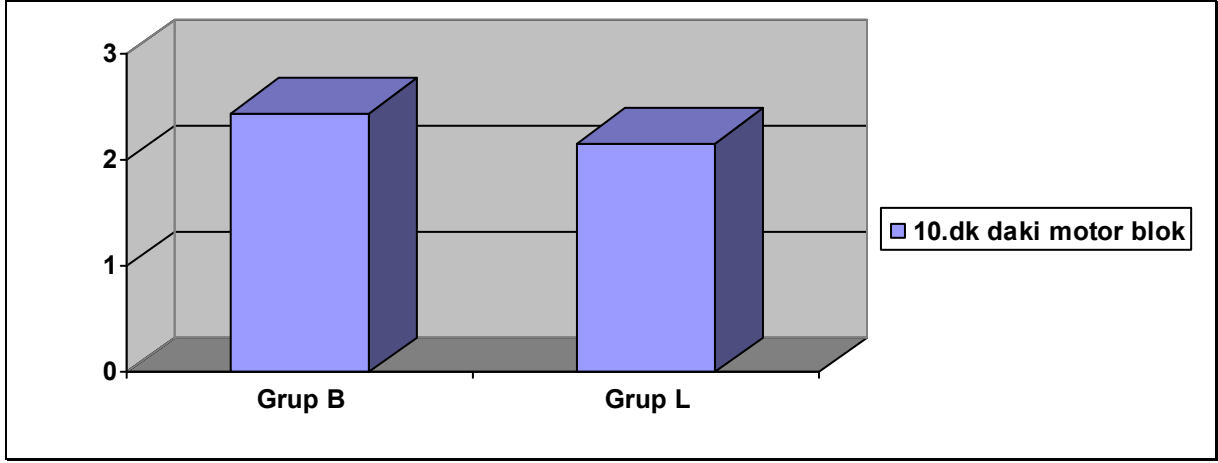
TabloXV: Duysal Bloğun T10 Dermatoma Çıkma Zamanı, 10.dakika ve Postoperatif Bromage Skor Ortalamaları

Grup L ‘nin T10 dermatoma çıkma zamanı Grup B’ye göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha uzundur. $p<0.05$

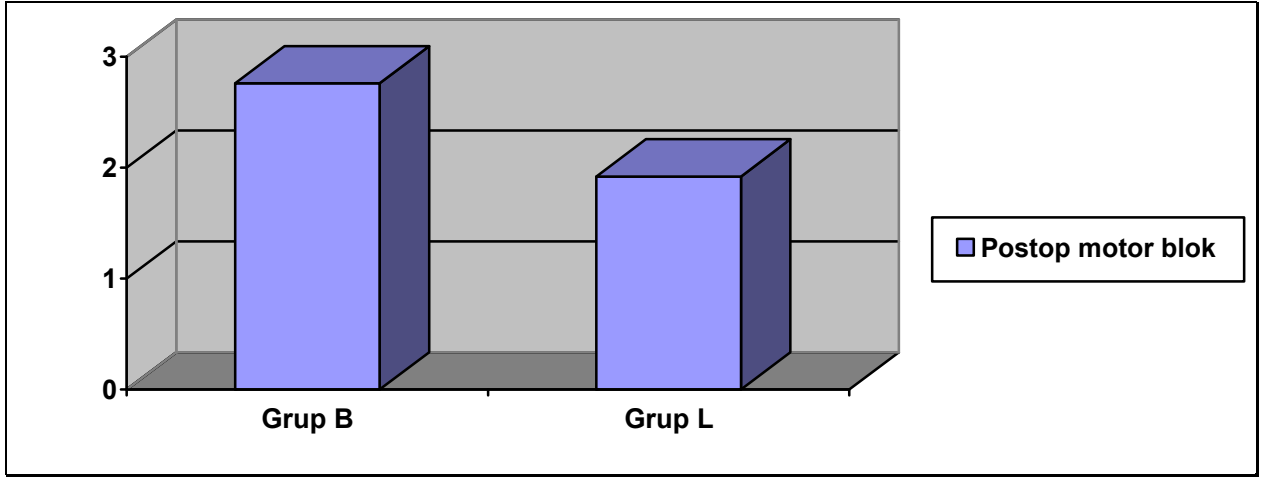
Grup B ‘nin 10.dk daki ve postop motor blok değerleri Grup L’ye göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksektir. $p<0.05$ $p<0.001$



Grafik VI:Grup B ve Grup L Hastalarda Duysal Bloğun T10 Dermatoma Çıkma Zamanı(dakika)



Grafik VII: Grup B ve Grup L Hastalarda 10. dakikadaki Motor Blok Skorları



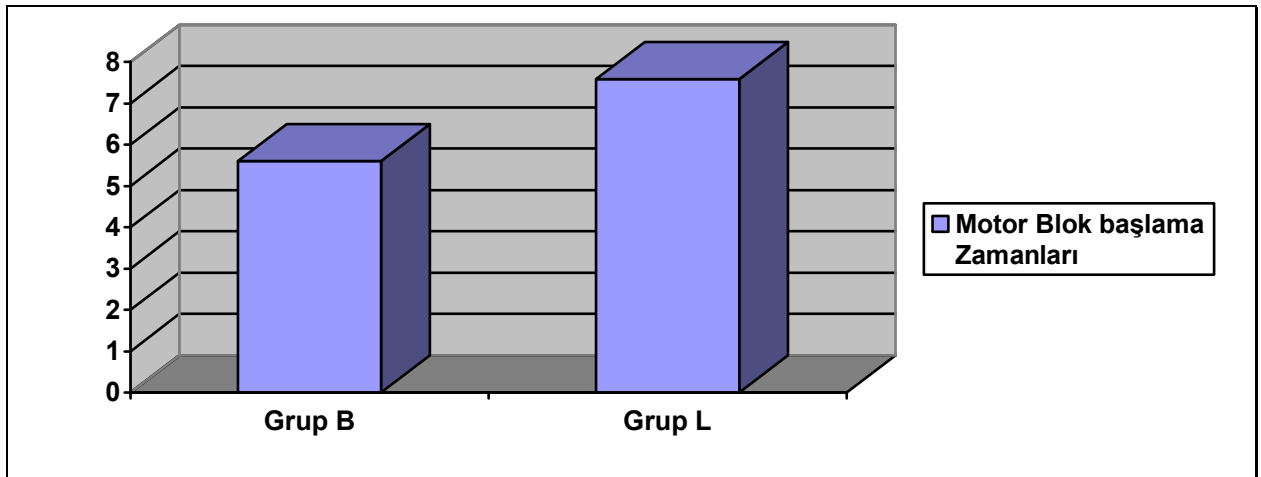
GrafikVIII:Grup B ve Grup L Hastaların Postoperatif Motor Blok Skorları

Motor Blok Başlama Zamanı(dakika)(Tablo XVI, Grafik IX)

	Grup B		Grup L		p
	Ortalama	SS	Ortalama	SS	
Motor Blok başlama Zamanları	5,60	0,65	7,59	0,84	0,000

Tablo:XVI: Grup B ve Grup L hastaların motor blok başlama zamanı ortalamaları (dakika)

Grup L ‘nin Motor Blok başlama zamanı Grup B’ye göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha uzundur. $p<0.05$ $p<0.001$



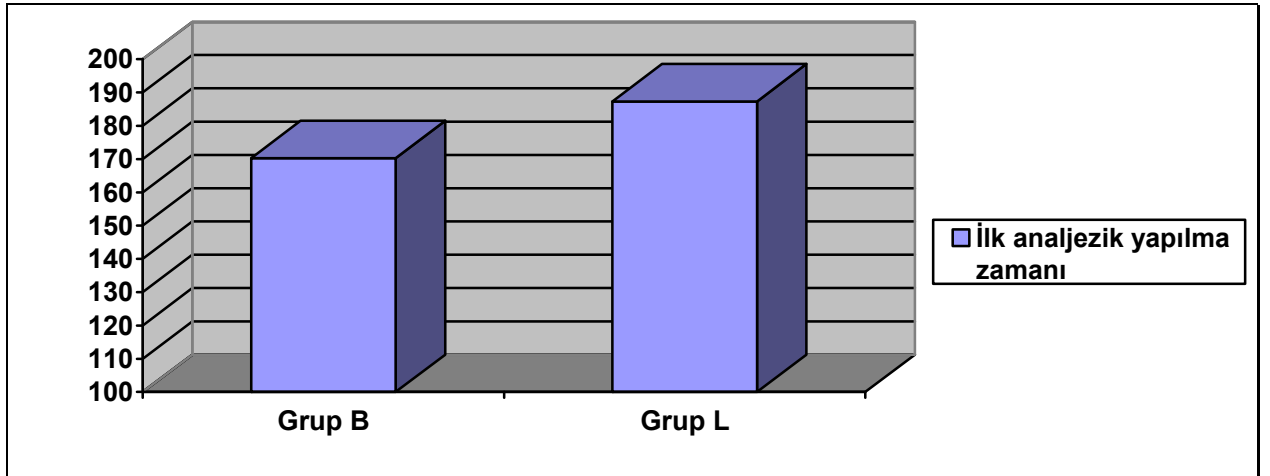
Grafik IX: Grup B ve Grup L Hastaların Motor Blok Başlama Zamanları(dakika)

İlk Analjezik Yapılma Zamanı(dakika)(Tablo XVII, Grafik X)

	Grup B		Grup L		p
	Ortalama	SS	Ortalama	SS	
İlk analjezik yapılma zamanı	170,24	10,40	187,36	8,23	,000

Tablo XVII: Grup B ve Grup L Hastaların İlk Analjezik Yapılma Zamanı Ortalamaları(dakika)

Grup L ‘nin ilk analjezik yapılma zamanı Grup B’ye göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha uzundur. $p<0.05$



GrafikX: Grup B ve Grup L Hastaların İlk Analjezik Yapılma Zamanı (dakika)

Yan Etkiler (Tablo XVIII)

	Grup B		Grup L		Ki-kare	p
	n	%	n	%		
BULANTI						
var	3	12,0	2	8,0		
yok	22	88,0	23	92,0		0,500
KUSMA						
yok	25	100,0	25	100,0		
HİPOTANSİYON						
var	3	12,0	2	8,0		
yok	22	88,0	23	92,0		0,500
KAŞINTI						
yok	25	100,0	25	100,0		
BRADİKARDİ						
yok	25	100,0	25	100,0		

Tablo XVIII: Grup B ve Grup L Hastalarda Görülen Yan Etki Yüzdeleri

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

TARTIŞMA

Spinal anestezi uygulamaları, oldukça güvenli bir anestezi yöntemi olup özellikle alt batin ve alt ekstremitte cerrahisinde sık kullanılmaktadır. Spinal anesteziye blok oluşturmak için kullanılan lokal anestezikler, uygun ve dikkatli kullanıldığında oldukça az yan etki profiline sahiptirler(25, 26, 27, 32, 33, 34).

Levobupivakain, yeni kullanım pratiğine girmiş bupivakainin S(-) enantiomeridir. Levobupivakainin racemic bupivakaine benzer farmakokinetik özellikler gösterir. Ancak çalışmalarda levobupivakainin kardiyovasküler ve merkezi sinir sistemi yan etkilerinin bupivakaine göre daha az olduğu, etki başlangıç süresinin ve etki süresinin, spinal anestezi sonrası hemodinamik değişikliklerin bupivakainle aynı olduğu belirtilmiştir. Levobupivakainin bu nedenle kardiyovasküler rahatsızlığı olan hastalarda yeni bir alternatif olabileceği bildirilmiştir. Ancak levobupivakain ile yapılan çalışmaların yeterli olmadığı daha çok çalışma yapılması gerektiği söylenmektedir(45, 46, 47).

Lipofilik opioidler, lokal anesteziklere eklenerek spinal anesteziye kullanımları motor blok süresini uzatmadan anestezi kalitesini arttırmaktadır. Bu tür kombinasyonlarda motor bloğun ortadan kalkma hızı da artmaktadır (56). Ayrıca sempatik bloğa neden olmadan lokal anesteziklerle sinerjistik etki göstermeleri nedeniyle, spinal anesteziye opioid ilavesinin gerekli lokal anestezi dozunu azaltarak daha stabil kan basıncı değerleri sağladığı ve anestezi kalitesini arttırdığı bildirilmiştir(57,58).

Glasser ve ark.1, kalça çıkığı cerrahisi uygulanan 80 hastada, izobarik %0.5 konsantrasyonda ve eşit hacimde (3.5ml) intratekal levobupivakain ve bupivakainin etkilerini karşılaştırdıkları çalışmada; levobupivakain kullandıkları hasta grubunda motor blok başlama süresini 10 ± 7 dakika, bupivakain kullandıkları hasta grubunda motor blok başlama süresini 9 ± 7 dakika, bulmuşlar ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığını belirtmişlerdir (59).

Casati ve ark.1 inguinal herni cerrahisi uygulanan 60 hastada, 8mg %0.5 hiperbarik levobupivakain ve bupivakain ile spinal anestezi yaptıkları çalışmada, levobupivakain kullandıkları hasta grubunda motor blok başlama süresini 10 ± 5 dakika, bupivakain grubunda 10 ± 4 dakika bulmuşlar ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit etmemişlerdir (60).

Fattorini ve ark.1 ortopedik cerrahi uygulanan 60 hastada, 3ml %0.5 izobarik levobupivakain ve bupivakain ile spinal anestezi yaptıkları çalışmada levobupivakain grubunda motor blok başlama süresini 11 ± 6 dakika, bupivakain grubunda 8 ± 4 dakika, bulmuşlardır (46).

Lee ve ark.ının ürolojik cerrahi uygulanacak 50 hastada, 2.6 ml %0.5 izobarik levobupivakain ve bupivakain ile spinal anestezi yaptıkları çalışmada, her iki grup arasında motor blok başlama süresi için istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (61).

Burke ve ark.1 alt ekstremitte cerrahisi uygulanacak 20 hastada yaptıkları çalışmada intratekal 15 mg %0.5 levobupivakain uygulamış ve motor blok başlama süresini ortalama 5(2-10) dakika saptamışlardır(62).

Liao ve ark. 1 tarafından alt ekstremitte cerrahisi geçirecek 60 hastada intratekal hipobarik 6 mg bupivakain ve levobupivakain uygulaması sonrası, levobupivakain grubunda motor blok başlama süresini 12.5 ± 3.7 dakika, bupivakain grubunda motor blok başlama süresini 11.8 ± 4.25 olarak bulmuşlardır. Levobupivakain grubunda motor blok süresini bupivakain grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede kısa tespit etmişlerdir (63).

Vanna ve ark.1 elektif transüretal endoskopik cerrahi uygulanacak 70 hastada intratekal %0.5 izobarik 2.5ml levobupivakain ile aynı volümde %0.5 hiperbarik bupivakain ile yaptıkları çalışmada levobupivakain grubunda motor blok başlama zamanını ortalama 7.5 dakika olarak tespit etmişlerdir. Bupivakain grubunda motor blok başlama zamanını ortalama 4.9 dakika olarak bulmuşlardır (64).

Kaya ve ark. 1 sezaryen operasyonu planlanan ASA I-II, 72 hastada yaptıkları çalışmada hastaları, 2 gruba ayrılmış ve I. grup hastalara 10 mg bupivakain+ 10 µg fentanil, II. grup hastalara 10 mg levopubivakain+ 10 µg fentanil intratekal uygulanmışlar maksimum motor bloğa ulaşma süresi levobupivakain uygulanan grupta daha kısa bulmuşlar ve yan etkiler arasında anlamlı bir fark bulamamışlardır.(67)

Arslan ve ark. 1 sezaryen operasyonu planlanan ASA I-II, 60 hastada yaptıkları çalışmada hastaları, 2 gruba ayrılmış ve I. grup hastalara 10 mg levobupivakain+ 10 µg fentanil, II. grup hastalara 10 mg levobupivakain + 0.2 ccserum fizyolojik intratekal uygulamışlar, levobupivakain + fentanil grubunda motor blok başlama zamanını 3.67 dakika, levobupivakain grubunda 10.93 dakika bulmuşlardır.(65)

Bizim 15µg fentanil+2.3ml(11.5mg) bupivakain ile 15µg fentanil+ 2.3ml(11.5mg) levobupivakaini karşılaştırdığımız çalışmada, motor blok başlama zamanının bupivakain grubunda ortalama 5.6 dakika, levobupivakain grubunda 7.59 dakika buldukİstatistiksel olarak levobupivakain grubunda bupivakain grubuna göre daha uzundu. Diğer çalışmalarla

kıyaslandığında motor blok başlama sürelerinin Vana ve ark.ı(64) ve Arslan ve ark (65) çalışmalarıyla benzer olduğu görüldü.Ayrıca İntraoperatif 10.dakika ve postoperatif Bromage Skorlarını değerlendirdiğimizde bupivakain grubunda levobupivakaine göre istatistiksel olarak daha yüksekti.

Glasser ve ark.1 levobupivakain grubunda duysal blok başlama süresini 11 ± 6 dakika, bupivakain grubunda duysal blok başlama süresini 13 ± 8 dakika olarak bulmuşlar, aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığını belirtmişlerdir (59).

Lee ve ark.1 levobupivakain grubunda duysal blok başlama süresini 10 ± 6 dakika, bupivakain için 8 ± 4 dakika olarak bulmuşlar ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığını belirtmişlerdir (61).

Fattorini ve ark.1 levobupivakain grubunda duysal blok başlama süresini 12 ± 6 dakika, bupivakain grubunda duysal blok başlama süresini 9 ± 5 dakika, olarak bulmuşlardır (46).

Liao ve ark.1 levobupivakain grubunda duysal blok başlama süresini 9.8 ± 4.2 dakika, bupivakain grubunda duysal blok başlama süresini 10.2 ± 3.5 dakika, olarak bulmuşlar aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığını belirtmişlerdir (63).

Vanna ve ark.1 levobupivakain grubunda duysal blok başlama süresini ortalama 10 dakika, bupivakain grubunda duysal blok başlama zamanını ortalama 7.3 dakika olarak tespit etmişlerdir (64).

Akçaboy ve ark. 1 TURP operasyonu uygulanacak 49 hastada yaptıkları çalışmada hastaları 2 gruba ayırmışlar, grup B hastalara 5mg bupivakain + 25 µg fentanil,grup L hastalara 5 mg levobupivakain+ 15 µg fentanil intratekal uygulamışlardır.Grup B de duysal blok başlama zamanı ortalama 10.98 dakika ,grup L de duysal blok başlama zamanı ortalama 11.27 dakika bulmuştur(66).

Çalışmamızda grup B deki duysal blok başlama zamanı ortalama 3.78 dakika, grup L deki duysal blok başlama zamanı ortalama 4.29 dakika bulunmuştur. İstatiksel olarak karşılaştırıldığında bu süre grup L de, grup B ye göre anlamlı derecede daha uzundu. Diğer çalışmalarla kıyasladığımızda bu süreler daha kısadır. Biz bunu lokal anesteziyelere ilave ettiğimiz fentanile bağladık.Akçaboy ve ark(66) çalışmasıyla kıyasladığımızda, bu farkın bizim kullandığımız lokal anestezi dozunun daha yüksek olmasına bağladık.

Glaser ve ark.1 yaptıkları çalışmada levobupivakain grubu ve bupivakain grubu arasında ortalama arteriyel basınç ve kalp hızı değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit etmemişler, ancak gruplarda kendi içinde intratekal ilaç uygulanımı sonrası değerlerin bazal değerin altında olduğunu belirtmişlerdir (59). Lee ve ark. 1 (61), Liao ve ark.1 (63),

Fattorini ve ark.1 (46) da Glasser ve ark.ının (59) yaptığı çalışmayı destekler nitelikte sonuç bulmuşlar, her iki grup arasında hemodinamik açıdan istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit etmemişlerdir.

Akçaboy ve ark.ının(66) yaptıkları çalışmada hemodinamik parametreler açısından iki grup arasında farklılık gözlenmemiştir.

Bizim çalışmamızda sistolik, diyastolik ve ortalama arteriyel basınçlarını değerlendirdiğimizde her iki grupta da preoperatif değerlere göre intraoperatif değerler düşük seyretmiş ayrıca 90,105 ve 120. dakikalardaki değerler; levobupivakain grubunda, bupivakain grubuna göre anlamlı derecede daha yüksektir. Kalp atım hızı değerleri her iki grupta da preoperatif değerlere göre intraoperatif değerlerde düşme gözlenmiş, ayrıca 20,30,45,60,75,90,105 ve 120. dakikalarda levobupivakain grubunda bupivakain grubuna göre yüksek bulunmuştur. Gruplar arası bu farklılıkların, levobupivakainin kardiyovasküler yan etkilerinin bupivakaine göre daha az olmasına bağlı olabileceğini düşünmekteyiz (45,46,47). Gruplar arası SpO2 değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit etmedik.

Çalışmamızda levobupivakain grubunda iki hastada bulantı, iki hastada hipotansiyon gözlemlendi. Bupivakain grubunda ise üç hastada bulantı, üç hastada hipotansiyon, tespit edildi. Bu komplikasyonlar açısından her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır.

Lee ve ark.1 50 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada bupivakain grubunda iki hastada hipotansiyon, bir hastada bulantı,kusma gözlemişlerdir (61). Glaser ve ark.1 80 hastada yaptıkları çalışmada levobupivakain grubunda bir hastada hipotansiyon, bir hastada bradikardi, bupivakain grubunda iki hastada hipotansiyon gözlemişlerdir (59). Fattorini ve ark.1 60 hastada yaptıkları çalışmada bupivakain grubunda iki hastada hipotansiyon, bradikardi ve bulantı gözlemiştir(46). Casati ve ark.1 60 hastada yaptıkları çalışmada bupivakain grubunda bir hastada hipotansiyon, bir hastada bradikardi, levobupivakain grubunda ise iki hastada hipotansiyon gözlemişlerdir (60). Vanna ve ark.ının 70 hastada yaptıkları çalışmada levobupivakain grubunda iki hastada, bupivakain grubunda dört hastada hipotansiyon, levobupivakain grubunda iki hastada, bupivakain grubunda bir hastada bradikardi gözlenmiştir (64). Levobupivakain grubunda iki hastada bulantı kusma gözlenmişken, bupivakain grubunda hiçbir hastada gözlenmemiştir. Bu çalışmaların sonuçları bizim çalışmamızı desteklemektedir.

Çalışmamızda ilk analjezik yapıma zamanını grup L de grup B ye göre istatistiksel olarak daha uzun bulduk.

Sonuç olarak; spinal anesteziye fentanil ilave edilmiş, levobupivakain ile bupivakainin etkileri karşılaştırıldığında, motor blok ve duysal blok başlama zamanları levobupivakain grubunda istatistiksel olarak anlamlı derecede uzun bulunmuştur. Hemodinamik etkilerin levobupivakain grubunda daha stabil, ilk analjezik gereksinimini levobupivakain grubunda istatistiksel olarak daha uzun olduğunu saptadık

Fentanil ilave edilmiş levobupivakainin, fentanil ilave edilmiş bupivakaine, spinal anestazide alternatif olabileceği kanısına vardık.

SONUÇ

Bupivakain spinal anestezi uygulamalarında tercih edilen bir lokal anesteziktir. Bupivakainin kardiyotoksik etkisinin rasemik karışım olmasından ileri geldiği, S(-) bupivakainin bu bakımdan daha güvenilir olduğu anlaşıldıktan sonra yakın zamanda levobupivakain kullanıma girmiştir.

Yapılan çalışmalarda intratekal uygulanan levobupivakain ve bupivakainin duysal ve motor blok etkisinin başlaması ve süresi, hasta hemodinamisi üzerine etkileri benzer bulunmuştur.

Spinal anestezide 15 µg fentanil+2.3ml(11.5mg) bupivakain ile 15 µg fentanil+2.3ml(11.5mg) levobupivakaini karşılaştırdığımız çalışmada, duysal ve motor blok başlama zamanlarının levobupivacain grubunda bupivakain grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede uzun bulundu.

Hemodinamik açıdan her iki grupta; sistolik, diyastolik ve ortalama arteriyel basınçlarla, kalp atım hızının preoperatif değerlere göre düştüğü görüldü. İntraoperatif ve postoperatif bazı takip zamanlarında sitolik, diyastolik ve ortalama arteriyel basınç ve kalp atım hızı değerleri levobupivakain grubunda bupivakain grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek bulundu.

SpO2 ve yan ekiler açısından gruplar arasında fark bulunmamıştır. İlk analjezik yapılma zamanı levobupivacain grubunda istatistiksel olarak daha uzun bulunmuştur.

Sonuç olarak; spinal anestezide eşit dozda fentanil ilave edilmiş levobupivakainin bupivakaine alternatif olabileceği kanısına vardık.

KAYNAKLAR

1. Erdine S., Rejyonel Anestezi, Nobel Matbaacılık, İstanbul, 2005, sf 159-179.
2. Erdine S., Sinir blokları Emre Matbaacılık İstanbul 1993; sf 56-71,154-176
3. Kuran O. Sistemik anatomi. Sf 74;1993
4. Staubesand J. İnsan anatomisi atlası. Sobotta. Cilt 2. Sf:10 Şek:21; 1990
5. Özyurt G.Yoğun Bakım, kristaloid ve kolloidler, Uludağ Üniversitesi basımevi sf 133-137
6. Wikipedia the free encyclopedia. <http://en.wikipedia.org/wiki/vert>. 2006
7. Esener Z: Klinik Anestezi, Logos Yayıncılık, İstanbul, 1995, sf 363-374, 403-414
8. World Federation of Societies of Anaesthesiologist WWW implementation by the NDA Web Team, Oxford. <http://www.nda.ox.ac.uk/wfsa/html/u03/u03.htm#anat>, 2006
9. Terzioğlu M, Çakar L. Fizyoloji ders kitabı cilt 2. sf148, 1989
10. Murray AM et al: Crystalloid versus colloid for circulating preload for epidural caesarean section Anaesthesia 1989;44:463
11. Gajraj N and et al: Comparison of an ephedrine infusion with crystalloid andministration for prevention of hypotension during spinal anaesthesia, Anaesthesia Annalgesia 1993;76
12. Carsten S. <http://www.schmeh.de/anatomie/index.php?ana=sinuntextr>, 2000
13. Colins V: Principles of Anesthesiology, Cilt 2, Lea & Ferbiger, Philadelphia, 1993, p 1445-1497, 1498-1512
14. Miller Roland D. MD: Anesthesia. Cilt 1-2, Churchill Livingston, New York,1994, p 1377-1395, 2139-2141.
15. Barash Paul G. MD: Management of Anaesthesia. Third Edition JB Lippincott Company, Philadelphia, 1995, p 509-544.
16. Ezzekial Mark R. Anesteziyoloji el kitabı, Nobel matbaacılık, İstanbul, 2006,sf 179
17. Erengül A: Lokal Anestezi. Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul, 1992, sf 12-15, 62-87
18. Morgan G.A., Maged S.M., Clinical Anesthesiology, Appleton Lange, Los Angeles, 2002, sf 220 - 232.
19. Kayhan Z: Lokal/Bölgesel anestezi yöntemleri: Klinik Anestezi. İkinci baskı. Logos Yayıncılık, İstanbul 1997, sf 270-273
20. Karfalı G, Kahveci F, Yılmazlar A, Bilgin H, Yavaşcaoğlu B. Lokal Anestezikler, Anesteziye Temel Konular. Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul. 2003, sf 117-119
21. Kayaalp O.S., Tıbbi Farmakoloji, 5. Baskı, Feryal Matbaacılık, Ankara, 1990, sf 1691.

22. Veering B, Strichartz GR. Local anesthetic in: Brown D. L .Regional Anesthesia and Analgesia. Philadelphia: 1996: 188-207
23. Mather LE, Huang YF, Veering B, et al. Systemic and Regional Pharmacokinetics of Levobupivacaine and Bupivacaine Enantiomers in Sheep Anesth and Anal. 86: 805-11, 1998
24. Prof.Dr. Dökmeci İsmet, Farmakoloji, Acar Matbaacılık, İstanbul, 1992, sf 472 - 75.
25. De Jong RH: Local anesthetic pharmacology: Regional Anesthesia and Analgesia. 1th edition. Brown DL (ed) WB Saunders. Philadelphia, 1996, p-124-142
26. Tucker GT, Mather LE: Properties, absorption and disposition of local anesthetic agents: Neural Blockade in Clinical Anesthesia and Management of Pain. 3 th edition. Cousins MJ. Bridenbaugh PO (eds) Lippincott-Raven, Philadelphia 1998. p: 55-95
27. Collins VJ: Lokal anesthetics: Principles of Anesthesiology. 3th. Edition. Collins VJ (ed) Lea &Febiger, Philadelphia 1993, p:1232-1281
28. Crews JC, Foreman AS, Weller RS, et al. Onset, duration, and dose tolerability of levobupivacaine 0.5 % for axillary brachial plexus neural blockade (abstract). Anesthesiology 89 (3A) Suppl.: A894, 1998
29. Howe JB: Local anesthetics: in Anesthetic Physiology and Pharmacology. McCaughey W, Clarke RJS, Fee JPH, Wallace WFM (eds) Churchill Livingstone. New York. 1997, p: 83-100.
30. Göktuna S. Tek taraflı inguinal herni operasyonlarında İntratekal 0.5% Hiperbarik bupivakain ile 0.5% Hiperbarik Bupivakain -Morfin Kombinasyonu Uygulamalarının Hemodinamik Stabilite, Duyusal ve Motor Blok ve Postoperatif Analjezisi Açısından Karşılaştırılması. Uzmanlık Tezi. 2006
31. Denson DD, Behbehani NM, Gregg RV. Enantiomer-specific effects of an intravenously administered arrhythmogenic dose of bupivacaine on neurons of the nucleus tractus solitarius and the cardiovascular system in the anesthetized rat. REG anesth 17: 311-6, 1992
32. Thomas JM, Chung SA. Recent advances in the pharmacokinetics of local anaesthetics: long-acting amide enantiomers and continuous infusions. Clin Pharmacokinet 36: 67-83, 1999
33. Foster RH, Markham A. Levobupivacaine: A review of its pharmacology and use as a local anaesthetic. Drugs 59: 531-579, 2000
34. Gristwood RW, Greaves JL. Levobupivacaine: a new safer long acting local anaesthetic agent. Expert Opin Invest Drugs 8: 861-76, 1999
35. McCellan KJ, Spencer CM. Levobupivacaine. Drugs 56: 355-62, 1998
36. McLeod GA, Burke D. Review Article: Levobupivacaine. Anaesthesia 56: p331-41, 2001

37. Bardsley H, Gristwood R, Watson N, et al. The local anaesthetic activity of levobupivacaine does not differ from racemic bupivacaine (marcaine): first clinical evidence. *Expert Opin Invest Drug* 6: 1883-5, 1997
38. Morrison SG, Dominguez JJ, Frascarola P, et al. A comparison of the electrocardiographic cardiotoxic effects of racemic bupivacaine, levobupivacaine, and ropivacaine in anesthetized swine. *Anesth and Analg* 90: 1308-14, 2000
39. Morrison SG, Dominguez JJ, Frascarola P, et al. Cardiotoxic effects of levobupivacaine, bupivacaine, and ropivacaine an experimental study in pentobarbital anesthetized swine (abstract). *Region Anesth Pain Med Suppl.* 23: 50, 1998
40. Huang YF, Pryor ME, Mather LE, et al. Cardiovascular and central nervous system effects of intravenous levobupivacaine and bupivacaine in sheep. *Anesth Analg* 86: 797-804, 1998
41. Van F, Roln PE, Brennan N, et al. Differential effects of levo and racemic bupivacaine on the EEG in volunteers (abstract). *Region Anesth Pain Med Suppl.* 23: 48, 1998
42. Aberg G. Toxicological and local anaesthetic effects of optically active isomers of two local anaesthetic compounds. *Acta Pharmacol et Toxicol* 31: 273-86, 1992
43. Simonetti MPB, Fernandes L. S(-) bupivacaine and RS(±) bupivacaine: a comparison of effects on the right and left atria of the rat (abstract). *Reg Anesth Suppl* 22:58, 1997
44. www.drugs.com/pdr/images/16/57001001.jpg, 2006
45. Christian Glaser, Peter Marhofer, Gabriella Zimpher, Marie T. Heinz, Christian Sitzwohl, Stephan Kapral, Ingrid Schindler. Levobupivacaine versus racemic bupivacaine for spinal anesthesia. *Anesth Analg* 2002; 94: 194-8
46. Fatorini F, Ricci Z, Rocco A, Romano R, Pascarella MA, Pinto G. Levobupivacaine versus racemic bupivacaine for spinal anaesthesia in orthopaedic major surgery. *Minerva Anestesiologia*. 2006 Jul-Aug; 72 (7-8): 637-44
47. Hannu Kokki, Paula Ylönen, Marja Heikkinen, Matti Reinikainen. Levobupivacaine for pediatric spinal anesthesia. *Anesth Analg* 2004; 98: 64-67
48. Morgan G.A., Maged S.M., *Clinical Anesthesiology*, Appleton Lange, Los Angeles, 2002, sf 218.
49. Chaney MA. Side effects of intrathecal and epidural opioids. *Can J Anaesth* 1995; 42: 891-903.
50. Chrubasik J, Chrubasik S, Martin E. Benefits and risks of epidural opioids in the treatment of postoperative pain. In: Chrubasik J, Cousins M, Martin E (eds). *Advances in Pain Therapy*, 2nd ed. Heidelberg: Springer-Verlag, 1993; 94-113.

51. Rawal N. Epidural and spinal agents for postoperative analgesia. In : Sandler AN (ed). The Surgical Clinics of North America. Philadelphia: WB Saunders, 1999; 313-344.
52. Stoelting RK. Opioid agonists and antagonists. In: Pharmacology and Physiology in Anesthetic Practice, 2nd ed. Philadelphia, JB Lippincott 1991; 70-101.
53. McQuay HJ, Sullivan HF, Smallman K, et al. Intrathecal opioids- potency and lipophilicity. Pain 1989 ;36: 111-115.
54. Austrup ML, Korean G. Analgesic agents for the postoperative period : opioids. In: Sandler AN (eds) The Surgical Clinics of North America. Philadelphia: WB Saunders, 1999; 253-273.
55. Peng P, Sandler AN. A review of the use of fentanyl analgesia in the management of acute pain in adults. Anesthesiology 1999; 90: 576-599.
56. Hamber EA, Viscomi CM: Intrathecal lipophilic opioids as adjuncts to surgical spinal anesthesia. Reg Anesth Pain Med 1999 May-June; 24(3): 255-263
57. Ben-David B, Miller G, Gavriel R, Gurevitch A: Low-dose bupivacaine-fentanyl spinal anesthesia for cesarean delivery. Reg Anesth Pain Med 2000 May-Jun; 25(3): 235-239
58. Siddik-Sayyid SM, Aouad MT, Jalbout MI, Zalaket MI, Berzina CE, Baraka AS: Intrathecal versus intravenous fentanyl for supplementation of subarachnoid block during cesarean delivery. Anesth Analg. 2002 Jul; 95(1): 209-213
59. Glasser C, Marhofer P, Zimpfer G, et al. Levobupivacaine versus racemic Bupivacaine for spinal anaesthesia. Anaesth Anal 2002; 94: 194-198
60. Casati A, Moizo E, Marchetti C, Vinciguerra F, A prospective, randomize, doubleblind comporison of unilateral spinal anesthesia with hyperbaric bupivacaine, ropivacaine or levobupivacaine for inguinal herniorrhaphy. Anaesth Anal 2004; 99: 1387-1392
61. Lee YY, Muchhal K, Chan CK, Levobupivacaine versus racemic bupivacaine in spinal anaesthesia for urological surgery. Anaesth Intensive Care. 2003 ; 31(6): 637-641.
62. Burke D, Kennedy S, Bannister J. Spinal anesthesia with 0.5% S(-)-bupivacaine for elective lower limb surgery. Reg Anesth Pain Med. 1999 ; 24(6): 519-523.
63. Liao RZ, Peng JH, Chen YX, et al. Comparison of the block characteristics of levobupivacaine vs bupivacaine for unilateral spinal block. Di Yi Jun Yi Da Xue Xue Bao. 2005; 25(12): 1563-1567
64. Vanna O, Chumsang L, Thongmee S. Levobupivacaine and bupivacaine in spinal anesthesia for transurethral endoscopic surgery, J Med Assoc Thai. 2006; 89(8):1133-1139

65. Arslan G, Yücekaya M, Özyurt Y, Temizel F, Kuzucuoğlu T, Süslü H, Erkal H; Arıkan Z, Spinal anestezi uygulanan sezaryenlerde levobupivakain ve levobupivakain + fentanil kombinasyonlarının anestezi etkilerinin karşılaştırılması TARD dergisi 2007;35(5):107
66. Akçaboy ZN, Akçaboy EY, Bilal B, Baydar M, Canbay E, Göğüş N, Transüretral prostatektomilerde uygulanan spinal anestezide düşük doz %0.5'lik levobupivakain ile %0.5'likbupivakain'in karşılaştırılması TARD dergisi 2007;35(5):114-115
67. Kaya S, Ölmez G, Uludağ Ö. Sezeryan operasyonlarında intratekal levobupivakainin fentanil ile kombine edilmesinin duyusal ve motor blok üzerine olan etkileri. TARD dergisi. Sf 253: 154; 2006