

475999

T. C.

SAĞLIK BAKANLIĞI

ANKARA NUMUNE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

I. ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON KLİNİĞİ

ŞEF: DOÇ. DR. NERMİN GÖĞÜŞ

TRANSÜRETRAL CERRAHİDE

DÜŞÜK DOZ LEVOBUPİVAKAİN ENJEKSİYON HIZININ

HEMODİNAMİ, SENSORYAL VE MOTOR BLOK ÜZERİNE ETKİLERİ

2014 BD 20463

DR. YELİZ İREM (ATAMAN) TUNÇEL

UZMANLIK TEZİ

ANKARA 2006



Refik Saydam Koleksiyonu
DVN 2014/5 - 8474

D.N. - 797763

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince, bilgi ve becerilerini aktaran, eğitimimizi yönlendiren değerli hocam I. Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği Şefi Doç.Dr. Nermin GÖĞÜŞ'e,

II. Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği Şefi Uz.Dr. Bayazıt DİKMEN'e,

Eğitimime katkıları yanında, hayat tecrübelerinden faydalanmamı ve her zaman aydınlık bakmamı sağlayan değerli şef muavinim Uz.Dr. Cüneyt AKSU'ya, sahip olduğu anlayış ve hoşgörüyü esirgmeden yol gösteren değerli şef muavinim Uz.Dr. Mustafa BAYDAR'a,

Tezimin her aşamasındaki desteklerinden dolayı danışmanlarım Uz.Dr. Mehmet MUTLU ve Uz.Dr. Özlem Balkız SOYAL'a,

Tezimin yapılması aşamasında yardımlarını esirgemeyen, benimle aynı odada çalışma zorluğuna katlanan Dr. Bora BİLAL ve anestezi teknisyeni Sadettin GÜNDOĞDU'ya, ayrıca Üroloji Kliniği ameliyat odalarında çalışan ve yardımlarını esirgemeyen Dr. Ebru EFETÜRK, Dr. Naim EDİZ, Dr. Selen Kabalcı EDİZ, Dr. Veli PEHLİVAN, Dr. Özgür YAĞAN, Dr. İnan KILIÇ ve Dr. Korgün ÖKMEN'e, anestezi teknisyenleri İsmail ÇANDIRLI, Hilal AKSU ve Nuray YAVUZBAŞ'a,

Tüm eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım, üzerimde emeği olan tüm I. Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği uzmanlarına, birlikte çalışmaktan zevk aldığım tüm asistan doktor arkadaşlarıma ve sevgili anestezi teknisyenlerine,

Beni büyük bir özveri ile yetiştiren, her zaman arkamda olan sevgili aileme ve tezimin istatistiksel analizinde sabrından dolayı sevgili abim Yavuz Eren ATAMAN'a

Sevgisini, desteğini ve güler yüzünü hiçbir zaman esirgemeyen biricik eşim Doç.Dr. Ümit Tunçel'e,

Teşekkür ederim.

Dr. Yeliz İrem (ATAMAN) TUNÇEL

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	ii
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. LOKAL ANESTEZİKLER	3
2.1.1. Lokal Anesteziklerin Tanımı ve Tarihiçesi	3
2.1.2. Lokal Anesteziklerin Etki Mekanizmaları	4
2.1.3. Lokal Anesteziklerin Farmakolojisi	4
2.2. LEVOBUPİVAKAİN	7
2.2.1. Farmakokinetik Özellikleri	8
2.2.2. Farmakodinamik Özellikleri	10
2.2.2.1. Etki Mekanizması	10
2.2.2.2. Anestezi Potensi	10
2.2.2.3. Kardiyovasküler Sistem Etkileri	10
2.2.2.4. Santral Sinir Sistemi Etkileri	11
2.2.3. Terapotik Kullanımı	12
2.2.4. Tolerabilite	13
2.2.5. Dozaj ve Uygulama	14
2.2.6. Uyarılar ve Kontrendikasyonları	15
2.3. SPİNAL ANESTEZİ	15
2.3.1. Vertebral Kanalın Anatomik Özellikleri	15
2.3.1.1. Kemik Yapı ve Spinal Kanal	15
2.3.1.2. Vertebral Kolonun Ligamentleri	16
2.3.1.3. Spinal Kordun Zarları	17
2.3.1.4. Spinal Kord ve Spinal Sinirler	18
2.3.1.5. Spinal Kordun Kanlanması	19
2.3.1.6. BOS	20
2.3.1.7. Dermatomlar	21
2.3.2. Fizyolojik Özellikler	21
2.3.3. Spinal Anestezi Endikasyonları	22
2.3.4. Spinal Anestezi Kontrendikasyonları	23

2.3.5. Spinal Anestezinin Sistemler Üzerine Etkileri	24
2.3.5.1. Kardiyovasküler Sistem	24
2.3.5.2. Solunum Sistemi	26
2.3.5.3. Gastrointestinal Sistem	26
2.3.5.4. Endokrin ve Metabolik Fonksiyonlar	27
2.3.6. Spinal Anestezi Komplikasyonları	27
2.3.6.1. Bel Ağrısı	28
2.3.6.2. Baş Ağrısı	28
2.3.6.3. Nörolojik Komplikasyonlar	29
2.3.6.4. İdrar Retansiyonu	29
2.3.6.5. Kalp Yetmezliği	30
2.3.6.6. Menenjit	30
2.3.6.7. TNS (Geçici Nörolojik Semptomlar)	30
2.3.7. Spinal Anestezinin Oluşumu	30
2.4. LOKAL ANESTEZİK AJANIN SUBARAKNOİD ARALIKTA DAĞILIMINI ETKİLEYEN FAKTÖRLER	33
2.4.1. Lokal Anestezik Ajanın Subaraknoid Aralıkta Dağılımını Etkileyen Faktörler	33
2.4.1.1. Hasta Özellikleri	33
2.4.1.2. Uygulamaya İlişkin Özellikler	34
2.4.1.3. BOS'un Özellikleri	34
2.4.1.4. Lokal Anestezik Ajanın Özellikleri	34
2.4.2. Enjeksiyon Hızı	34
3. MATERYAL - METOD	36
4. BULGULAR	39
5. TARTIŞMA	53
6. SONUÇ	62
7. ÖZET	63
KAYNAKLAR	65

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Spinal anestezi uygulaması, yüksek başarıya sahip, yaklaşık yüz yıllık bir tekniktir (1). Uygulamanın kolaylığı, uzun tarihi geçmişi, tekniğin basit olduğu imajını uyandırsa da; anatomi, fizyoloji, farmakoloji bilgilerinin yeni edinilmiş olduğu ve spinal anestezi ile ilgili araştırılması gereken, henüz bilinmeyen konuların da varlığını koruduğu unutulmamalıdır (1).

Spinal anestezinin en önemli avantajı, basit bir enjeksiyon ile az miktarda lokal anestezik kullanarak, vücudun büyük kısmında derin sinir bloğu oluşturabilmesidir. Bununla beraber, tekniğin en büyük sorunu ise, cerrahi için yeterli blok oluştururken gereksiz geniş yayılım ve dolayısıyla komplikasyon riskini arttırmadan, BOS içinde lokal anesteziğin yayılımını kontrol edebilmektir (2). Yayılımda oluşan, hastalar arası geniş değişkenlik, klinikte bu tekniği ilk kullanan kişi olan August Bier tarafından fark edilmiş ve 'lauenhaft' (yolunu bilmezlik) olarak adlandırılmıştır. Aslında, yaklaşık yüzyıl önce, ilk kez glukoz ilavesi ile solüsyonları hiperbarik hale getirip kullanan Londralı cerrah Aurthur Barker tarafından kesin çalışmalar yapılmış olmasına rağmen, onun prensiplerinin de, her yeni ilaç piyasaya tanıtıldığında, yeniden öğrenilmesi gerekmektedir (2). Son yıllarda, spinal anesteziyi olabildiğince önceden tahmin edilebilir hale getirmek için rehber olmaya odaklanmış çalışmalar yapılmaktadır.

Uzun etki süresi nedeniyle, bupivakain en sık kullanılan lokal anesteziklerden biridir. Bununla beraber, kaza ile intravasküler enjeksiyonu sonrası, derin miyokardiyal depresyon ve hatta kardiyak arrest oluşabilmektedir. Bupivakainin tetiklediği kardiyovasküler kollapsın tedavisi zor, hatta bazen başarısızdır (3, 4). Levobupivakain, bupivakainin S(-)- enantiyomeridir. Levobupivakainin kardiyotoksitesitesi, S(-) izomerinin R(+) izomerine göre, inaktif durumdaki kardiyak sodyum kanallarına düşük afinitesine bağlı olarak, bupivakainden azdır (5). Kardiyotoksitesitedeki potansiyel azlık nedeniyle, levobupivakain, bupivakaine çekici bir alternatif olarak gözükmektedir.

Lokal anestezik solüsyonun, subaraknoid aralığa enjeksiyonunda, bazıları daha fazla öneme sahip pek çok faktörün, solüsyonun yayılımını etkilediği söylenebilir. Yayılımda anahtar olan faktörler; BOS ve enjekte edilen lokal anesteziğin özellikleri, kullanılan klinik teknik ve hastanın genel özellikleridir (2). Lokal anestezik solüsyonların

subaraknoid aralıkta dağılımını etkileyen ve biz anesteziistlerin az da olsa kontrol edebileceği faktörler ise; enjektörde edilen solüsyonun volüm ve dozu gibi lokal anestezi solüsyonunun özellikleri ile enjeksiyon yeri, enjeksiyon sırasında iğnenin yönü gibi enjeksiyon tekniği ile ilgili özelliklerdir. Enjeksiyon hızının, maksimum sensoryal seviyeyi etkileyip etkilemediği, bir soru işaretidir. Sadece enjeksiyon hızını değiştirmek genişçe araştırılmış, ama çelişkili sonuçlar elde edilmiştir. Bazı çalışmalar hızlı enjeksiyon ile geniş yayılım rapor ederken (6,7,8,9), bazıları yavaş enjeksiyon ile geniş yayılım rapor etmiştir (10,11). Bazıları ise hiç fark olmadığını savunmuştur (12,13,14,15). Bu uyumsuz sonuçlar, intratekal ilaç yayılımını etkileyebilen değişik faktörler arasındaki komplike etkileşimi yansıtır olabilir (2).

Benign prostat hiperplazisi nedeniyle mesane çıkış obstrüksiyonu olan hastalarda, prostatın transüretal rezeksiyonu (TUR-P) %85- 90 başarı oranı ile, tedavide altın standarttır (16). TUR-P, sıklıkla hipertansiyon, solunum sistemi, dolaşım sistemi problemleri olan ve böbrek fonksiyonları bozulmuş yaşlı hastalara uygulanmaktadır. TUR-P üzerinde yapılmış geniş çalışmalar, kanama, TUR sendromu, mesane perforasyonu, hipotermi, intraoperatif ve erken postoperatif dönemde diseminasyon intravasküler koagülasyon dahil olmak üzere, morbidite oranının %18 kadar yüksek olduğunu rapor etmişlerdir. TUR-P olacak hastalarda, nispeten artmış kalp, akciğer problemleri vardır ve mortalite oranının %0.2 olduğu düşünülürse, bu hastalarda hemodinamik değişikliği minimize edecek, stabil bir anestezi sağlamak önemlidir. Genel anestezi, bu semptomların tanınmasını zorlaştırabileceği gibi, daha fazla hemodinamik değişikliğe neden olduğundan, rejyonel anestezi, TUR-P uygulamalarında en çok tercih edilen yöntemdir(17).

Çalışmamızda, literatürde düşük doz levobupivakain ile spinal anestezi çalışması sınırlı olduğundan ve ayrıca intratekal farklı enjeksiyon hızlarının sensoryal ve motor blok üzerine etkilerinin olabileceğini de düşünerek, benign prostat hiperplazisi nedeniyle transüretal prostat rezeksiyonu planlanan hastalarda, düşük doz levobupivakainin farklı enjeksiyon hızlarında kullanımının, hemodinami, motor ve sensoryal blok üzerine etkilerini değerlendirmeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. LOKAL ANESTEZİKLER

2.1.1. Lokal Anesteziklerin Tanımı ve Tarihçesi

Vücuttaki tüm sinir lifleri, nöronlar ile iskelet kası, kalp kası ve beyin gibi uyarılabilen dokularda depolarizasyon dalgasının oluşumunu ve yayılımını engelleyerek bu yapılarda geçici duyu, motor ve otonomik fonksiyon kaybına yol açan ilaçlara lokal anestezikler denir. Rejyonel anestezi oluşturan ajan, dokularda kalıcı hasar oluşturmamalı ve duyu fonksiyonundaki bu kesinti geri dönüşlü olmalıdır (18).

Yüzyıllar boyu Peru ve Bolivia yerlileri, Erythroxyton Coca yapraklarını çiğneyerek, yorgunluklarını gidermeye ve iştahlarını kesmeye çalışmışlardır. Bu etkiler, yaprakta bulunan ana alkaloid olan kokaine aittir. O zaman yaprakların çiğnenmesi ile ağız mukozasında gelişen uyuşma, bir yan etki olarak düşünülmüştür. Bitki, 19.yy'da Avrupalıların ilgisini çekmiş ve 1860 yılında kokain alkaloidi Neimann tarafından izole edilmiştir. Modern lokal anestezinin başlangıcı, bir oftalmolojist olan Carl Koller'in 1884'te topikal kokainin gözde cerrahi anestezi oluşturduğunu göstermesi ile başlamıştır. August Bier'in 1898'te spinal anesteziyi ilk uygulayan kişi olduğu kabul edilmektedir; Bier, 3 ml %0.5'lik kokaini intratekal olarak kullanmıştır. Kokain'in alışkanlık yapıcı ve toksik etkileri fark edildikten sonra, diğer anestezikler sentezlenmiştir. Bunların önemlileri prokain (1905), lidokain (1948) ve bupivakain (1960) olmuştur. Prokain, lidokainin kullanımına kadar standart lokal anestezik olmuştur. Halen de diğer lokal anesteziklerin etkinlik ve toksisitelerinin kıyaslanmasında referans olarak kullanılmaktadır (19).

Otuz yıldan uzun bir süre, rejyonel anestezide bupivakain, uzun etkili amid tipte bir lokal anestezik olarak popülaritesini korumuştur. Bupivakainin önemli dezavantajları; lokal anestezik toksisitesi, kardiyak toksisite potansiyeli, kardiyak arrest, uzamış ve zor resusitasyon olup, yüksek oranda anne ölümleri Food and Drug Administration (FDA)'a rapor edilmiş ve bupivakainin tekrar kullanımının değerlendirilmesine neden olmuştur. Bupivakain ile ilgili toksisite çalışmalarında yapılan stereokimyasal incelemelerden sonra bupivakainin izomerleri bulunmuş ve farmakodinamik özellikleri bupivakaine benzer,

kardiyotoksik ve nörotoksik etkisi daha az olan levobupivakainin güvenle kullanılabileceği 1989 yılında gösterilmiştir (20).

2.1.2. Lokal Anesteziklerin Etki Mekanizmaları

Lokal anestezikler, uyarılabilir hücre membranlarında, sodyum (Na^{+2}) kanallarının açılmasını engelleyerek hücre içine yönelik hızlı Na^{+2} akımını doza bağlı azaltırlar. Tüm bu etkiler için lokal anesteziklerin, Na^{+2} kanalları içindeki özel bir reseptöre bağlandıkları düşünülmektedir (18,21,22). Buna bağlı olarak sinir lifleri ve diğer uyarılabilir hücrelerde:

- 1) Aksiyon potansiyelinin yükseliş hızını, yani depolarizasyon hızını yavaşlatırlar,
- 2) Aksiyon potansiyelinin amplitüdünü azaltırlar veya ortadan kaldırırlar,
- 3) Santral Sinir Sistemi (SSS)'nde eksitasyon eşiğini azaltırlar,
- 4) İmpuls iletim hızını düşürürler ve iletimi tam bloke ederler.

Lokal anesteziklerin etkileri lokal ve sistemik olup: lokal etkileri sinirlerin yayılım alanında görülürken, sistemik etkileri, doza bağımlı olarak, ilacın enjekte edildiği yerden absorpsiyonu ile veya sistemik olarak verilmesi sonucu ortaya çıkar (18,21).

2.1.3. Lokal Anesteziklerin Farmakolojisi

Lokal anesteziklerin hepsi yağda eriyen alkaloidlerin suda eriyen tuzlarıdır (18). Lokal anesteziklerin neredeyse tümü, ortak bir amin yapısının kimyasal varyasyonları olup, zayıf bazik özellik gösteren sekonder veya tersiyer amin yapısına sahiptirler(18,23). Lokal anestezikler, ana zincirine ester veya amid bağı gelmesi ile aminoesterler ve aminoamidler olarak iki gruba ayrılır. İki grup temel olarak, kimyasal stabilite, metabolizma ve allerjik potansiyel açısından birbirinden farklılık gösterir. Aminoamid yapıları lokal anestezikler, karaciğerde mikrozomal enzimlerce yıkılmaktadırlar ve aminoester grubu ilaçlara göre daha stabildirler. Allerjik reaksiyon geliştirme potansiyelleri çok nadirdir. Aminoester yapıları, paraaminobenzoik asit (PABA) türevleridir ve plazma kolinesterazı tarafından metabolize edilirler. Metabolik yan ürünü olan paraaminobenzoik asit, allerjen bir üründür ve bunlarda allerjik reaksiyonlar daha sık görülür. Lokal anesteziklerin değişik klinik etkileri ancak fizyokimyasal özellikleri ile açıklanabilir. Bupivakain ve levobupivakain için bu özellikler Tablo-1'de verilmiştir (18, 21, 23).

Tablo-1: Bupivakain ve Levobupivakainin fizikokimyasal özellikleri

ÖZELLİKLER	BUPİVAKAİN	LEVOBUPİVAKAİN
Moleküler ağırlık	288	324.9
pKa	8.1	8.0
pH (plain solüsyon)	4.5- 6.5	4- 6.5
Lipid çözünürlüğü	30	30
Partisyon katsayısı	27.5	27.5
Proteine bağlanma	%95- 96	%97
Eşdeğer konsantrasyon	%0.5	%0.5
Göreceli etki gücü	8	8
Göreceli sistemik toksisite	6	5
Güvenlik marjı	1.25	1.25
Tercih edilen doz	%0.25- 0.5	%0.25- 0.5
Etki başlangıcı	Yavaş	Yavaş
Etki süresi	4- 12 saat	4- 12 saat
Maksimum tek doz (plain)	2 mg/kg	2 mg/kg
Günlük maksimum doz	225 mg/kg	150 mg/kg
Atılım şekli	%70 idrar, %24 gaita	%71 idrar, %24 gaita
Dağılım volümü	59.9 lt	66.9 lt
Yarılanma ömrü	1.56 saat	1.42 saat
Maternal/ Fetal oran	0.31/ 0.44	0.25/ 0.30
Klirensi	38.12± 12.64	39.06± 13.29
Veriliş yolu	Epidural, spinal, sinir bloğu, Lokal infiltrasyon	Epidural, spinal, sinir bloğu, Lokal infiltrasyon
Klinik çalışmalarda dozu	10- 30 ml %0.25, %0.5, %0.75	10- 30 ml %0.25, %0.5, %0.75
Endikasyonları	Cerrahi esnasında major ve minör sinir bloğu, Postoperatif ağrı tedavisi, Obstetrik	Cerrahi esnasında major ve minör sinir bloğu, Postoperatif ağrı tedavisi, Obstetrik
Yan etkileri	İntraoperatif hipotansiyon	İntraoperatif hipotansiyon

Lokal anesteziik ilaçların lipid çözünürlüğü ve proteine bağlanma özellikleri, ilaçların yayılımları, penetrasyon özellikleri, etki süresileri ve toksisitelelerini belirler. Lokal anesteziik ilaçların pKa'sı, ortam pH'sına göre lokal anesteziğin baz ve katyon oranlarını belirler. Bütün lokal anesteziikler, asitle birleştiğinde suda eriyebilen tuz oluşturan zayıf bazlardır. Solüsyon halindeyken, pozitif yüklü katyon ve serbest baz şeklinde dissosiyel olurlar. Serbest baz, solüsyonun penetrasyonunu sağlarken pozitif yüklü katyon farmakolojik olarak aktif kısımdır (23,24).

Lokal anesteziiklerin etkilerinin ortaya çıkış süreleri, ilaçların lipid çözünürlüğü ve proteinlere bağlanma özellikleri ile ilişkilidir. Etkilerinin ortaya çıkış süreleri açısından 3 gruba ayrılırlar (21,23):

- Zayıf güçte, kısa etkili ilaçlar: prokain, klorprokain
- Orta güçte, orta etkili ilaçlar: lidokain, mepivakain, prilokain
- Güçlü, uzun etkili ilaçlar: ametokain, bupivakain, etidokain, ropivakain, levobupivakain

Lokal anesteziiklerin uygulandıkları yerden emilerek sistemik dolaşıma geçişi, çeşitli etkenlere bağlıdır. Bunlar; doz, enjeksiyon yeri, eklenen vazokonstriktör ajanlar, solüsyonun pH'sı, yağda erirliği ve dokunun kanlanmasıdır (21,23,24).

İdeal rejyonel anestezi uygulaması, etkin ancak toksik olmayan lokal anesteziiklerle mümkündür. Rejyonel anestezinin uygulanma şekli ve uygulandığı bölge, hem klinik etki sürelerinde farklılıkların ortaya çıkması, hem de lokal anesteziik dozunun belirlenmesinde önemli parametrelerdir. İlaçların absorpsiyon hızları, rejyonel anestezi uygulamaları açısından; interkostal blok> paraservikal blok> intramuskuler uygulama> kaudal blok> peridural blok> aksiller blok> brakial pleksus bloğu> subaraknoid blok> siyatik femoral blok> subkutan uygulamalar olarak sıralanabilir (18). Lokal anesteziik solüsyona, vazokonstriktör bir ajan ilave edilmesiyle lokal anesteziik ilacın sistemik emilimi azalıp, etki süresi uzar ve böylece sistemik toksisite riski azalır (18,21,23,24).

Lokal anesteziikler, düzenli ve uygun şekilde kullanılırlarsa güvenlidirler. Ancak, yanlışlıkla damar içine veya çok yüksek dozda uygulanırsa, sistemik toksik reaksiyon oluşturma riskleri vardır. Lokal anesteziiklerin güvenlik sınırları değişkendir. Güvenlik sınırları açısından yapılan çalışmalarda, prilokainin en güvenilir aminoamid yapılı ilaç

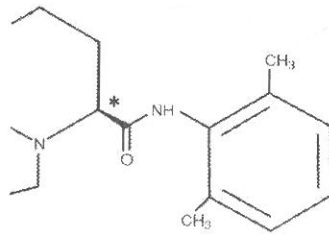
olduğu gösterilmiştir. Prilokaini sırasıyla etidokain, bupivakain ve mepivakain izlemektedir (21,24).

2.2. LEVOBUPİVAKAİN

Levobupivakain, bupivakain hidrokloridin saf S(-) enantiyomeri olan, uzun etkili, aminoamid yapıda bir lokal anesteziyektir. Rasemik bupivakain, geleneksel olarak piyasadaki en uzun etkili lokal anesteziyektir ve yaygın biçimde kullanılmaktadır (25). Uzun etki süresi, yinelenen uygulama veya top-up doz ihtiyacını azaltmıştır. Ek olarak bupivakain, duyu ve motor blok ayrımı (duyu blok, motor bloktan daha belirgindir) yapmaktadır (25). Bu, kadınların analjeziye rağmen doğuma aktif biçimde katılmaları, gününbirlik cerrahiden sonra erken taburculuk ve postoperatif ağrı tedavisinde kullanıldığında postoperatif rehabilitasyon için önemlidir. Bupivakain bir anesteziyektir olarak etkili olmakla birlikte bazıları obstetrik kullanım sırasında meydana gelebilen kardiyovasküler ve/veya SSS toksisitesine bağlı ölümler nedeniyle güvenlilik kaygıları ortaya çıkmıştır (3).

Bupivakain, bir kiral merkezi bulunduğu için, stereoizomerizm göstermektedir. Piyasada iki enantiyomerinin rasemik karışımı olarak (ortalama 50:50) mevcuttur. Preklinik çalışmalar, her iki enantiyomerin anesteziyektir aktivitesinin olduğunu belirlemiştir ama toksisite bir ölçüde enantiyoselektif olup, levobupivakain daha düşük toksisite riski taşımaktadır (26).

Levobupivakainin kimyasal adı;" (S)-1- butil, 2-piperidilformo- 2',6' ksilid hidroklorid"dir. Molekül formülü; $C_{18}H_{28}N_2O.HCl$ 'dir. Kimyasal yapı formülü şekil- 1'de görülmektedir (27).



* -indicates the chiral center

Şekil-1: Levobupivakainin kimyasal formülü

2.2.1. Farmakokinetik Özellikleri

Levobupivakain farmakokinetiği ile ilgili bilgiler sınırlıdır (Tablo-2). Solüsyonun pH'sı 4.0- 6.5, moleküler ağırlığı 324.9'dur.

Tablo-2: Tek doz levobupivakain için farmakokinetik veriler *.

Yol	Pt/vo (no)	Konsant	Total doz(mg)	C _{max} (mg/L)	t _{max} (saat)	AUC (mg/L.st)	Vd(L)	t _{1/2} (st)	CL (L/st)
İntravenöz	vo (11)		40	1.4	0.17	1.15	67	1.3	39
Epidural	pt (9)	%0.5	75	0.58	0.37	3.56			
	pt (9)	%0.75	112.5	0.81	0.29	4.93			
Epidural	pt (10)	%0.5	150	1.02		4.08			
Epidural	pt (10)	%0.75	150	0.84	0.4	5.32			
Brakiyel pleksus bloğu	pt(10)	%0.25	1 mg/kg	0.47	0.5	3			
	pt(10)	%0.5	2 mg/kg	0.96	0.71	5.31			

* Çalışmalar, cerrahi hastalarda (pt) veya sağlıklı gönüllülerde (vo) yapılmıştır. Değerler ortalamadır. (AUC: Plazma konsantrasyon- zaman eğrisi altında kalan alan, CL: Toplam plazma klirensi, C_{max}: Maksimum plazma konsantrasyonu, T_{1/2}: Eliminasyon yarı ömrü, T_{max}: C_{max}'a kadar geçen zaman, Vd: Dağılım hacmi) (3,28,29,30,31)

Levobupivakain farmakokinetiği, gönüllülere intravenöz uygulama yapıldıktan sonra araştırılmasına karşın, ilaç klinik koşullarda hiçbir zaman intravenöz yoldan verilmemiştir.

Lokal anestezipler uygulama yerinde etki gösterirler. Sistemik mekanizmalarla alım ve dağılım etki yerine ulaşmada birer faktör değildir. Ancak, lokal anesteziplerin genel dolaşıma alınması, anesteziğin sonlandırılmasında önemlidir. Maksimum plazma konsantrasyonu (C_{max}) ve levobupivakainin plazma konsantrasyon- zaman eğrisi altında kalan alan (AUC), dozla orantılıdır (32,33,34). Levobupivakainin uygulama yerinden absorpsiyonunu doku vaskülaritesi belirler. Bu nedenle, plazma konsantrasyonları aynı zamanda uygulama yolundan etkilenmektedir (32,33,34). 75 ile 150 mg (35,36,37) epidural uygulamadan sonra C_{max}; 0.58 ile 1.02 mg/L ve sırasıyla 1 ve 2 mg/kg ile brakiyel pleksus bloğundan sonra 0.47 ve 0.96 mg/L olmuştur. Karşılık gelen AUC

değerleri, epidural uygulamayla 3.56 ile 5.32 mg/L.st ve brakial pleksus bloğundan sonra 3 ile 5.31 mg/L.st olmuştur (Tablo-2). Cmax'a kadar geçen zaman, epidural uygulamadan veya brakial pleksus bloğundan sonra ortalama 20- 40 dakikadır (33,37). Gönüllülerde 40 mg iv. verildikten sonra, levobupivakain eliminasyon yarı ömrü 1.3 saat ve dağılım hacmi 67 L'dir (32,33,34).

Levobupivakain, insan plazmasında in vitro olarak 0.1-1 mg/L konsantrasyonları arasında, yüksek oranda proteine bağlanır (%97)(33,34). İlaç, sitokrom P450(CYP) sisteminin primer olarak CYP1A2 ve CYP3A4 izoformları tarafından metabolize edilir (32,33,34). Hepatik disfonksiyonda ilacın eliminasyonu etkilenebilir (33). Levobupivakainin major metaboliti (3-hidroksi- levobupivakain) idrarla atılan glukuronik asit ve sülfat esteri konjugatlarına dönüşür. İdrarla değişmemiş levobupivakain ekskrete edilmemektedir. Bu nedenle renal hastalığı olanlarda levobupivakain birikmezken idrarla atılan metabolitleri birikebilir (33). Metabolize edilen levobupivakainin 48 saat içinde %71'i idrarla ve %24'ü feçesle atılır (33,34).

Levobupivakain plasentayı geçer (38). Sezeryan uygulanan kadınlarda, epidural %0.5 (150 mg) levobupivakainden sonra umbilikal ven/ maternal ven ilaç konsantrasyonu oranı 0.3'dür.

Levobupivakainin farmakokinetik özellikleri, bupivakaine büyük ölçüde benzer (32,33,34), ama bazı enantioselektif özellikler bildirilmiştir. Levobupivakainin toplam plazma konsantrasyonu, rasemik bupivakain uygulamasından sonra deksbupivakainden daha yüksektir (33, 36, 39, 40). Bupivakainin sistemik dağılımının, özellikle plazma proteinlerine bağlanma yönünden enantioselektif olduğu düşünülmektedir. Bupivakain uygulamasından sonra, bağlı olmayan levobupivakain konsantrasyonu, deksbupivakainden düşüktür (39,40). Sistemik absorpsiyon, enantioselektif gibi gözükmemektedir (39). Levobupivakain, in vivo olarak rasemizasyon geçirmemektedir.

2.2.2. Farmakodinamik Özellikleri

2.2.2.1. Etki Mekanizması

Levobupivakain, bütün lokal anestezik ajanlarla olduğu gibi, nöron membranlarında voltaj sensitif iyon kanallarının blokajıyla, sinir impulslarının iletilmesine engel olmaktadır. Na^{+2} kanallarının açılmasıyla etkileşim sonucunda, duyuusal ve motor aktivite ve sempatik aktiviteyle ilgili sinirlerde aksiyon potansiyelinin iletilmesine engel olarak, lokalize ve geri dönüşlü anestezi oluşturur (25,26,32,41,42).

2.2.2.2. Anestezi Potensi

Genel olarak, levobupivakain in vitro, in vivo, insan gönüllülerinde ve hayvanlarda yapılan sinir bloğu çalışmalarında, bupivakain kadar güçlü olduğu ve benzer duyuusal ve motor blok sağladığı gösterilmiştir (26,32, 43, 44). Bazı hayvan çalışmalarında, deksbupivakain veya bupivakaine göre levobupivakain ile daha uzun duyuusal blok eğilimi görülmüştür (26,32) ve bu, levobupivakainin düşük dozlarda vazokonstriktif aktivitesinin R(+)-enantiyomerine göre daha büyük olması ile ilişkili olabilir. Ancak bu fark, daha yüksek konsantrasyonlarda ($\leq \%0.75$) görülmeme eğilimindedir. $\%0.125$, 0.25 ve 0.5 levobupivakainin etkisi, duyuusal ağrı bloğu süresi için doz bağımlıyken, duyuusal ve motor blok süresi doza bağlı değildir.

Levobupivakainin bir anestezik olarak hayvanlarda, bupivakaine benzer güçte olup bupivakaine göre daha az toksik olması, önemlidir. Levobupivakainin letal dozunun bupivakaine göre daha yüksek olması (çoğu hayvan çalışmalarında 1.3 ile 1.6 kat daha yüksek), levobupivakainin bupivakain karşısındaki güvenlik avantajı için destekleyici bir kanıttır (26,32,45).

2.2.2.3. Kardiyovasküler Sistem Etkileri

Lokal anesteziklerde kardiyotoksisite potansiyeli vardır; çünkü bunlar yalnızca sinir hücresi membranlarında değil, aynı zamanda kalp gibi uyarılabilir dokularda da iyon kanallarını bloke ederler (5,32). Uzun etkili lokal anestezikler için toksisite riski daha büyüktür (46). Bupivakain ile kardiyotoksisite genel olarak; kardiyak aritmiler (ventriküler

fibrilasyon ve taşikardi dahil) ve hızlı, geri dönüşsüz, hatta fatal olabilen şiddetli kardiyak kollapsla kendini belli eder (3,32). Kardiyotoksiste, muhtemelen hem doğrudan hem de dolaylı kardiyak etkilerin sonucudur. Dolaylı etkiler; sempatik kardiyak innervasyonun blokajı ve başka SSS aracılı mekanizmalarla ilgili olabilir (32,47). Miyokardın sodyum kanallarının blokajı, iletinin gecikmesine ve QRS aralığının uzamasına neden olmakta, ayrıca potasyum ve sodyum kanallarının blokajı da kardiyotoksisteye katkıda bulunabilmektedir (32).

İn vitro çalışmalar, levobupivakainin kardiyotoksik potansiyelinin, bupivakain ve deksbupivakaine göre daha az olduğunu göstermiştir. Levobupivakain, izole kobay ventriküler miyositlerinde (5), inaktif durumdaki kardiyak sodyum kanallarını bloke etmede ve klonlanmış insan kardiyak potasyum kanallarını bloke etmede (48) deksbupivakaine göre daha az güçlüdür. Diğer insan ve hayvan dokusu çalışmalarında, deksbupivakain ve/veya bupivakain ile karşılaştırıldığında, levobupivakainin aynı konsantrasyondaki zararlı etkisi daha azdır ve/veya maksimal depolarizasyon hızını (V_{max})(47,49) azaltmada, atriyoventriküler iletiyi uzatmada (50) ve QRS aralığı süresini uzatmada (51,52) daha zayıftır. Sonuç olarak, levobupivakainin izole kalp dokusunda, şiddetli aritmi, özellikle ventriküler fibrilasyonu indüklemeye olasılığı, deksbupivakain ve/veya bupivakainden daha düşüktür (51).

İnsan gönüllülerinde intravenöz levobupivakain (ortalama doz 56 mg), bupivakaine (ortalama doz 48 mg) göre daha az negatif inotrop etkiye neden olmuştur (53). İntravenöz uygulamayla yapılan başka bir çalışmada, > 75 mg alan gönüllülerde QTc aralığındaki ortalama maksimum artış, levobupivakainle 3 msn olmasına karşın bupivakain ile 24 msn olmuştur.

2.2.2.4. Santral Sinir Sistemi Etkileri

Lokal anesteziğin nucleus tractus solitariusda uygulanması, hipotansiyon, bradikardi ve aritmilere neden olmaktadır (54). Anestezi altındaki sıçanlarda, hem levobupivakain hem de deksbupivakain nucleus tractus solitariusda hücre ateşlenmesini tümüyle ya da tüme yakın bloke etmelerine karşın, intravenöz uygulamadan sonra hücre ateşleme hızında maksimum azalmaya kadar geçen zaman, levobupivakainde deksbupivakaine göre anlamlı ölçüde daha uzundur (54). Bu, SSS tarafından bupivakain alımının, enantiyomer için



selektif olduğunu ve levobupivakain için, deksbupivakaine göre daha yavaş olduğunu düşündürmektedir. Deksbupivakain alan bütün hayvanlarda apne olurken, levobupivakain verilenlerin nefes almayı sürdürmesi, enantiyomerlerin respiratuar nöronlar üzerinde farklı etkilerinin olduğunu düşündürmektedir.

Bilinci açık koyunlarda yapılan bir çalışmada intravenöz levobupivakainle SSS toksisitesi riski, aynı dozdaki bupivakainden daha az bulunmuştur (46). Levobupivakainin ortalama konvulsif dozu 103 mg iken bupivakaininki 85 mg'dır. SSS eksitasyon belirtileri, bupivakain ile daha çabuk başlamakta ve daha uzun sürmektedir. Levobupivakain ile deksbupivakaini karşılaştıran diğer hayvan çalışmalarında da benzer bulgular bildirilmiştir (26).

Gönüllülerde yapılan çalışmalarda, SSS toksisite riskinin, levobupivakainde bupivakaine göre daha az olduğu gösterilmiştir. İntravenöz bupivakain alanların %64'üne karşılık (ortalama doz 65.5 mg) levobupivakain alanların %36'sında (ortalama doz 67.7 mg) santral veya periferik sinir sistemi bozuklukları meydana gelmiştir (32,55). İntravenöz uygulama çalışmasında, kinik olarak anlamlı SSS semptomlarının oluşması için, ortalama levobupivakain dozu (56 mg), bupivakain dozundan (48 mg) biraz daha yüksektir (53). Başka bir intravenöz çalışmada, gönüllülere iv 40 mg levobupivakain ve bupivakain verilmiş, levobupivakain verilen grupta EEG'de daha az SSS depresyonu izlenmiştir (28). Etkinin ve etkilenen alanın büyüklüğü, levobupivakain ile daha az olmuştur.

2.2.3. Terapotik Kullanımı

Levobupivakain, etki başlangıcı, epidural yoldan verildiğinde 15 dk'dan kısa olan, uzun etkili bir lokal anesteziktir. Etki süresi doz bağımlıdır ve anestezik tekniklere göre farklılık gösterir (27).

Epidural blok, periferik sinir bloğu (supraklaviküler, aksiler, brakial pleksus), lokal infiltrasyon ve peribulbar blok dozlarını içeren karşılaştırmalı çalışmalarda, levobupivakainin anestezik ve/veya analjezik etkilerinin, aynı dozlardaki bupivakain ile büyük ölçüde benzerlik gösterdiği belirtilmiştir (20,27,42).

Levobupivakain, duysal blok zamanını bupivakaine göre daha fazla uzatıyor gibi görünse de bu farklılık istatistiksel açıdan anlamlı bulunmamıştır. Levobupivakainin epidural yoldan verilışinden sonra duysal blok zamanı, %0.75 konsantrasyonda (112.5 ile 202.5 mg) 8-9 saat, %0.5 konsantrasyonda (150 mg) 7.5 saat iken, %0.5 konsantrasyonda bupivakain (75 mg) ile 6 saattir (43). 15 mg levobupivakain intratekal verildikten sonra duysal blok zamanı 6.5 saattir. %0.5'lik levobupivakainin (2mg/kg) periferik sinir bloğu için verilmesini takiben duysal blok zamanı ise, 17 saattir. Levobupivakain epidural yoldan verildiğinde, duysal bloktan daha kısa motor blok zamanı oluşturur. Bu farklılıklar, periferik sinir bloklarında görülmez (20,27,42,56).

%0.5 levobupivakainin 3 ml (15 mg) intratekal kullanımına ilişkin karşılaştırmalı olmayan bir çalışmada, blok çok hızlı başlamış, duysal ve motor blok süreleri sırasıyla 6.5 ve 4.4 saat olmuştur (57). Sefalik yayılımın derecesi, hastalar arasında çok değişken olup, maksimum yükseklik L3'den T4'e kadardır. Bu, muhtemelen kullanılan ilacın sade (dekstroz/glukoz bulunmayan) solüsyonunun hafif hipobarik olması ve 37°C'de dansitesinin 1.0005 g/mL olması gibi fiziksel özellikleri ile ilgilidir (27). Maksimum yayılım, ortalama 25 dk sonra meydana gelmiştir. Tam motor blok, hastaların %95'inde görülmüştür.

2.2.4. Tolerabilite

Levobupivakain ve bupivakainin tolerabilite profilleri klinik çalışmalarda benzerdir. Faz II/III çalışmalarda 1141 hastada levobupivakain anestezisiyle bağlantılı en sık görülen yan etkiler (ilaçla olan nedensel ilişkisinden bağımsız olarak; uygulama yolu belirtilmemiştir): hipotansiyon (%31), bulantı (%21), postoperatif ağrı (%18), ateş (%17), kusma (%14), anemi (%12), pruritus (%9), ağrı (%8), başağrısı (%7), konstipasyon (%7), baş dönmesi (%6), ve fetal distrestir (%5) (27).

Levobupivakain ve bupivakainin kan basıncı ve kalp hızı üzerindeki etkileri, genel olarak benzerdir. Klinik çalışmalarda, klinik olarak anlamlı EKG anormallikleri oluşmamıştır. Kullanılan dozlarda levobupivakain, ciddi advers SSS olaylarına neden olmamıştır (27).

2.2.5. Dozaj ve Uygulama

Levobupivakainin erişkin hastalardaki uygulama şekilleri; epidural, intratekal, periferik sinir bloğu, peribulbar ve cerrahi anestezi için lokal infiltrasyondur (20,27,42). Levobupivakain ayrıca erişkinlerde doğum analjezisi ve postoperatif ağrı tedavisi için epidural yoldan kullanılabilir. Çocuklarda levobupivakain, illioinguinal ve illohipogastrik sinir bloklarında endikedir (27,58). Obstetrik hastalarda, sezeryan ameliyatlarında, maksimum %0.5'lik (150 mg) konsantrasyonda kullanılır (29,30,59,60). Levobupivakain için önerilen doz şeması Tablo-3'de verilmiştir (36,37,56,57,61,62,63,64,65,66,67).

Yetişkinlerde cerrahi anestezi için önerilen maksimum tek doz genel olarak epidural yol ile 150 mg'dır. Maksimum 24 saatlik kullanım dozu 400 mg'dır. Ek dozlar uzun prosedürler için gerekli olabilir. İntratekal veriliş için maksimum tek doz 15 mg'dır. Doğum analjezisi için maksimum 50 mg levobupivakain verilebilir ve postoperatif analjezi amaçlı maksimum 25 mg/st verilmelidir (27,35,62). Yetişkinlerde postoperatif ağrı tedavisi için doz, 18.75 mg/st'i geçmemelidir.

Tablo-3: Levobupivakain için önerilen doz şeması

Cerrahi anestezi	Konsantrasyon %	Volüm (ml)	Doz (mg)	Motor blok
Cerrahi müdahale -epidural uygulama	0.5-0.75	10-20	50-150	Orta dereceli Tam
Sezeryan -epidural uygulama	0.5	15-30	75-150	Orta dereceli Tam
Periferik sinir	0.25-0.5	1-40	Maksimum 150	Orta dereceli Tam
İntratekal	0.5	3	15	Orta dereceli Tam
Oftalmik	0.75	5-15	37.5-112.5	Orta dereceli Tam
Lokal infiltrasyon -erişkin	0.25	60	150	Uygulanmaz
Lokal infiltrasyon -çocuk < 12y	0.5	0.25-0.5 mL/kg	1.25-2.5 mg/kg	Uygulanmaz
Dental	0.5-0.75	5-10	25-75	Uygulanmaz
Ağrı tedavisi^{a,b}				
Doğum analjezisi (epidural bolus)	0.25	10-20	25-50	Minimal-orta dereceli
Doğum analjezisi (epidural infüzyon)	0.125	4-10 mL/st	5-12.5 mg/st	Minimal-orta dereceli
Postoperatif ağrı (epidural infüzyon)	0.125 0.25	10-15 mL/st 5-7.5 mL/st	12.5-18.75 mg/st 12.5-18.75 mg/st	Minimal-orta dereceli

^a Ağrı tedavisinde levobupivakain epidural olarak fentanil, morfin veya klonidin ile birlikte kullanılabilir.

^b Levobupivakain başka ajanlarla örn opioidlerle ağrı tedavisinde kombinasyonu durumunda kullanılacak dozlar

2.2.6. Uyarılar ve Kontrendikasyonları

Spesifik kontrendikasyonları aşağıdaki gibidir (25):

- Obstetrik hastalarda %0.75 levobupivakain kullanımı,
- Obstetrikte paraservikal blokta kullanımı,
- İntravenöz rejyonel anestezide kullanımı (Bier bloku),
- Levobupivakain veya amid tipindeki bir lokal anesteziğe karşı bilinen hipersensitivite,
- Şiddetli hipotansiyon (kardiyojenik şok veya hipovolemik şok).

Levobupivakain, kardiyovasküler sistem fonksiyonları bozulmuş, karaciğer hastalığı veya azalmış karaciğer kan akımı olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır (20,27,42).

2.3. SPİNAL ANESTEZİ

Spinal anestezi; lokal anestetik ajanların subaraknoid aralıkta BOS içerisine verilmesi ile sinir iletiminin geçici olarak durdurulmasıdır. Küçük volümde lokal anestetik ile vücudun alt kısmında bütün duyarlar bloke edilir (68,69).

Subaraknoid aralığa ilk olarak 1891 yılında Quinke tarafından ulaşılmışken, ilk spinal anestezi 1899 yılında August Bier tarafından uygulanmıştır (69).

Başarılı ve güvenilir bir spinal anestezi için, vertebral kolonun ve içindeki yapıların anatomisinin ve fizyolojisinin iyi bilinmesi anahtar rol oynar (1).

2.3.1. Vertebral Kanalın Anatomik Özellikleri

2.3.1.1. Kemik Yapı ve Spinal Kanal

Vertebral kolon, foramen magnumdan başlayıp sakral hiatusta sonlanır. 7'si servikal, 12'si torakal, 5'i lumbal, 5'i sakral ve 4'ü koksigeal 33 vertebradan oluşur. Erişkin dönemde, sakral ve koksigeal kemiklerin kendi içinde birleşmelerinden dolayı fonksiyonel olarak 24 vertebraya indirgenir.

Vertebral kolon düz olmayıp, dört noktada eğrilik gösterir. Servikal ve lumbal eğriliklerin konveksitesi öne, torasik ve sakral eğriliklerin konveksitesi arkaya bakar. Bu anatomi, yer çekiminin hasta üzerindeki etkilerini ve spinal anestezi solüsyonların dağılımlarını anlamak yönünden önemlidir.

Spinal kanal; vertebral cisimlerin arka yüzü, intervertebral diskler, vertebral arkuslar ve bunları birleştiren bağlar arasında kalan kısımdır. Bu kanal yanlarda intervertebral, arkada interlaminal foramenlerle dışarı açılır (69,70). Yanlarda vertebra arkusları üzerindeki çentiklerin birleşmesi ile meydana gelen intervertebral foramenler, spinal sinirlerin vertebral kanalı terk etmesine olanak verirken, arkada laminalar arasında oluşan ve üçgen biçiminde olup, gövdenin öne fleksiyonu ile eşkenar dörtgen biçimini alan interlaminal foramenler de, iğnenin epidural veya subdural aralığa ulaşmasına olanak verir (68).

Spinal blok uygulamasında ilk basamak, girişimin yapılacağı intervertebral aralığın doğru olarak tespit edilmesidir. Girişimin yeri, vücut yüzeyindeki belirli anatomik noktalardan yararlanılarak saptanır, örneğin;

- C2 spinöz çıkıntısı, protuberans oksipitalis'in hemen altındadır,
- C7 spinöz çıkıntısı, diğerlerine göre daha belirgindir ve bu vertebraya "vertebra prominens" denir,
- Skapulanın alt ucu, T7'ye denk gelir,
- Spina iliaca superior posterior kesitlerini birleştiren hayali çizgi (Tuffier çizgisi), L4 ile L5 vertebraların spinöz çıkıntıları arasında geçer (68,69).

İşlem bakımından önemli bir özellik de, spinöz çıkıntıların, servikal ve lumbal bölgelerde horizontale yakınken, torasik bölgede dikeye varacak şekilde eğimli olmalarıdır. Bu durum, lokalizasyon ve iğneye verilecek eğim bakımından önemlidir.

2.3.1.2. Vertebral Kolonun Ligamentleri

Vertebral kolon, kendine stabilite ve esneklik veren çeşitli bağlarla bağlanmıştır. Bu bağlar, cilt ve cilt altını geçtikten sonra 5 tanedir (69,70,71):

- 1- *Supraspinöz ligament*: Servikal 7.vertebradan sakruma kadar uzanır. Servikal 7.vertebranın üzerinde, oksipital protuberansia'ya kadar devam eder ve "ligamentum nucha" adını alır. Fibröz yapıda bir ligamenttir. En geniş ve kalın olduğu yer lumbal bölgedir. Yaşa bağlı kalsifiye olarak, orta hattan girişimi zorlaştırabilir.
- 2- *İnterspinöz ligament*: Spinöz çıkıntılar arasındadır, lumbal bölgede kalınlaşır.
- 3- *Ligamentum flavum*: Vertebral arkusları birleştiren sağlam, kalın, sarı fibröz kanatlardan oluşan ligamenttir. Servikal bölgede en ince, lumbal bölgede en kalındır. İğneye gösterdiği direnç ve geçilmesi ile hissedilen direnç kaybı, lokalizasyon bakımından çok önemlidir.
- 4- *Posterior longitudinal ligament*: Vertebra korpuslarını arkadan birleştirir. İğnenin çok ileri itilmesi ile bu ligament ve intervertebral disk zedelenebilir.
- 5- *Anterior longitudinal ligament*: Vertebra korpuslarını önden birleştirir.

Böylece spinal anestezi işlemi sırasında iğne; cilt, ciltaltı, supraspinöz, interspinöz ligament ve ligamentum flavumu geçerek epidural alana, durayı geçerek subdural aralığa, araknoid membranı geçtiğinde ise subaraknoid aralığa ulaşmaktadır (70).

2.3.1.3. Spinal Kordun Zarları

Spinal kord, vertebral kanal ve üç kılıf tarafından çevrilir. Dıştan içe doğru; dura mater, araknoid mater ve pia materden oluşur. *Dura mater*, yukarıda foramen magnum çevresine sıkı sıkıya yapışıktır, aşağıda ise S2 düzeyinde filum terminale ile devam eder ve kranial dura materin meningeal tabakasının aşağı doğru devamıdır. *Araknoid mater*, dura matere sıkı yapışık olan ve oldukça ince nonvasküler bir membran olup, S2 alt sınırında sona erer. Dura ve araknoid mater arasında subdural boşluk adında potansiyel bir boşluk mevcuttur ve bu boşlukta, yüzeyleri kayganlaştıran seröz bir sıvı vardır. *Pia mater*, en içteki tabaka olup, beyin ve omuriliği saran çok ince vasküler bir membrandır. Araknoid ve pia mater arasında, subaraknoid boşluk bulunur. Bu boşlukta, spinal sinirler, serebrospinal sıvı ve omur iliği besleyen damarlar yer alır (69,71,72).

2.3.1.4. Spinal Kord ve Spinal Sinirler

Spinal kord, foramen magnum düzeyinde medulla oblongatadan başlar ve konus medullerinin altında sona erer. Doğumda L3 düzeyindeyken, yaşla birlikte L1 düzeyine kadar çekilir (69,72). Spinal sinirler, simetrik düzenlenmiş 8 servikal, 12 torasik, 5 lumbal, 5 sakral ve birkaç koksigeal segmentten oluşan 31 çiftten meydana gelir (69). Fötal hayatın 3.ayından itibaren vertebral kolonun kemik yapısı, spinal korddan daha hızlı gelişir. Bu gelişim farkından dolayı spinal segmentlerle vertebralar aynı hizada bulunmaz (70,72).

İstenen düzeyde anestezi sağlanması için dikkat edilmesi gereken bir özellik, spinal sinirlerin seyridir. Spinal sinirler, üst kısımlarda hemen hemen kendi hizalarında vertebrayı terk ederken, aşağıda kendi intervertebral foramenlerine ulaşmak üzere giderek artan eğilimli yol izlerler. Bunun sonucunda, lumbal ve sakral sinirler kauda ekinayı oluştururlar. Kauda ekinayı oluşturan sinirler, ince bir pia mater tabakası ile örtülüdür ve korddan çıkıp ilgili foramenlere ulaşmaya kadar uzun bir yol alır. Bu nedenle BOS içine verilen lokal anesteziklerle geniş temas yüzeyi oluştururlar (70).

Spinal anestezi ajanlarının hedef alanları, spinal sinir kökleri ve spinal korddur. Spinal sinir köklerindeki bireysel anatomik varyasyonlar, spinal anestezideki varyasyonları açıklamaya yardımcı olmaktadır (73,74). Spinal korda, gri cevher spinal nöronları içerir ve santral kanalı 'H' şeklinde çevreler. Arka boynuz sensoryal fonksiyondan (ağrı, pozisyon hissi, dokunma ve ısı) sorumlu iken, ön boynuz motor fonksiyon ve spinal reflekslerden sorumludur. Yeni otopsi ve mikroskopik çalışmalarda, bireyler arasında, sinir köklerinde büyük farklılıklar olduğu, ayrıca ön kök ile kıyaslandığında arka köklerin daha geniş fakat daha kolay liflere ayrılabilen paketçiklerden oluştuğu gösterilmiştir (74). Daha geniş olan arka kök sinirlerinin anestezi ajanlarına daha zor geçirgenlik göstereceği düşünülmesine rağmen dorsal kök sinirlerinin lifçiklere daha kolay ayrılabilir olması, tek ve ince olan ön kök sinirlerine oranla lokal anesteziklerin penetrasyonu için daha geniş yüzey alanı sağlamaktadır. Bu anatomik bulgu, duyu bloğunun neden motor bloktan önce olduğunu açıklamaya yardımcı olmaktadır (75).

2.3.1.5. Spinal Kordun Kanlanması

Spinal kord kan akımı, serebral kan akımının yaklaşık %40'ı kadardır. Servikal ve lumbosakral bölgeler, torasik bölgenin iki katı kadar kan alır. Spinal kord kan akımı hem otonom regülasyon hem de kimyasal regülasyon yönünden serebral kan akımına paralellik gösterir. Serebral kan akımına benzer olarak hipokapnide azalırken, hiperkapni ve hipokside vazodilatasyon sonucu artar. Spinal kord kan akımını etkileyen diğer faktörler; anestezi ajanları, travma, fokal kanama alanları, ödem varlığı ve hasarlı nöronlardan vazokonstriktör nörotransmitterlerin salınmasıdır.

Spinal kord, boyunca uzanan bir anterior ve iki posterior arter ile subklaviyan, aorta ve iliak arterlerin spinal dallarından beslenir. Spinal arterler intervertebral foraminalardan geçerek önce peridural boşluğa, oradan spinal köklerle duranın ağızlaştığı noktalardan subaraknoid boşluğa ve omuriliğe ulaşır. Bu arterlerin görevi, spinal sinir köklerine kan vermek olmakla birlikte, çok az miktarı anterior spinal arterle anastomoz yapar (69,70,71).

Anterior spinal arter, vertebral arterin dalıdır. Kordun 2/3 ön kısmı ile merkezini kanlandırır. Anterior spinal arter tektir. Spinal kordun içine ve çevresine sayısız dallar verir. Anterior spinal arter çok az arterden dal alır. Bunların en büyüğü radikularis magna (Adamkiewicz) arteridir. T8- L3 arasında genellikle sol taraftan girer. Bu arterin iğne ya da cerrahi sonrası hasar görmesi, omuriliğin lumbal bölgesinin iskemisine yol açar. Bu iskemi sonucu motor kayıp ortaya çıkabilir. Aynı şekilde yüksek doz adrenalini kullanılması sonucu gelişen vazokonstriksiyon, iskemiyi yol açabilir (69,70,71).

Posterior spinal arter, posterior inferior serebellar arterden kaynaklanır ve kordun 1/3 beyaz cevher ile gri cevherin bir kısmını kanlandırır. Posterior spinal arteri besleyen dallar daha fazladır (69,70,71).

Spinal venler, vertebral kanalın içinde ve dışında olmak üzere, bütün medulla spinalis boyunca uzanan karmaşık pleksuslar oluşturur ve intervertebral venlere drene olurlar. Venöz sistem, vena kava sistemine paralel seyrederek ve intratorasik veya intraabdominal basınç artışında alternatif bir drenaj yolu oluşturur (69).

2.3.1.6. BOS

Beyin omurilik sıvısı (BOS), lateral ve üçüncü ventriküldeki koroid pleksuslarda kanın ultrafiltrasyonu sonucu oluşur. Sağlıklı kimselerde, berrak ve renksizdir. Özgül ağırlığı 37°C' de ortalama 1006 (1003-1008), pH'sı 7.35'dir. Günde 500- 800 ml kadar üretilir ve aynı miktarda araknoid villuslarca venöz dolaşımdan absorbe edilir. Total volümü 120- 150 ml olup, bunun sadece 25- 30 ml'si spinal kompartmanda, çoğu kordun sonlandığı düzeyin altında bulunur. İçeriğindeki sodyum ve klorür miktarı plazmadan daha fazla, protein, kalsiyum, potasyum, bikarbonat, üre, glikoz ve fosfat miktarları ise plazmadan daha azdır. Serum osmolalitesindeki düşüş, BOS üretiminde %6- 7'lik bir değişikliğe yol açar. Bu nedenle, iv. sıvı verilerek dehidratasyonun giderilmesi, postspinal baş ağrısının önlenmesinde önemlidir. BOS basıncı, oturur pozisyonda lumbal bölgede 15- 20 cmH₂O kadardır (71). BOS basıncı, venöz sinüslerdeki basıncın, serebral kan akımının veya otoregülasyonu bozacak derecede sistolik arteriyel basıncın arttığı durumlarda yükselir(69).

BOS'un temel işlevi, genişleme özelliği olmayan kafatası içindeki beyni, sıvı bir yastık gibi desteklemektir. Ayrıca spinal kordu travmadan korumak, intrakraniyel boşluktaki volümü dengede tutmak, SSS'nin metabolik değişimini ve lenfatik drenajını sağlamak gibi görevleri de vardır (18).

Spinal anestezi maddeleri, enjeksiyonu takiben santral sinir sisteminde etki edecekleri yere ulaşmadan BOS ile dilüe olur, dolayısıyla lumbosakral pleksustaki BOS miktarı ve bu volüm içindeki dağılım spinal anesteziyi etkiler. Yakın zamanda MRI görüntüleme tekniği ile lumbosakral pleksustaki BOS miktarının 28- 81 ml arasında değiştiği tespit edilmiştir (76). İlginç olarak obez hastalar, nispi olarak daha az BOS hacmine sahiptir. Bu, kısmen nöral açıklığın kompresyonu nedeniyle olur. Ne yazık ki lumbosakral pleksustaki BOS hacmi, fizik koşullarından boy dışındaki hiçbir parametre ile korelasyon göstermez. Bu sebeple volüm, fizik inceleme ile kolaylıkla tahmin edilemez (77). Diğer önemli bir nokta da, MRI'da gözlenen BOS'un hareketsiz bir göl suyu gibi durmayıp, arteriyel pulsasyonlarla sürekli ossilasyon göstermesidir (78). Bu dalgalı hareketler, spinal ajanların dağılımı ve temizlenmesinde etkili olabilmekte ve konsantrasyon ajanların nörotoksik etkisine maruz kalmasını engelleyebilmektedir (75).

2.3.1.7. Dermatomlar

Başta spinal ve epidural anestezi olmak üzere, bölgesel yöntemlerin çoğunda, anestezi düzeyinin belirlenmesi ve komplikasyonların değerlendirilebilmesi için dermatomların bilinmesi önemlidir. Vertebral kolonu terk eden sinirler, deride belirli yayılım göstererek dermatomları oluştururlar. Hatırda tutulması kolay bazı dermatomlar şu şekilde belirtilebilir (70):

- | | |
|---|----------------------------------|
| -C8 dermatomu: küçük parmak, | -T6-7 dermatomu: ksifoid hizası, |
| -T1-2 dermatomu: kol ve ön kolun iç yüzü, | -T10 dermatomu: göbek hizası, |
| -T3 dermatomu: aksillanın apeksi, | -L1 dermatomu: inguinal bölge, |
| -T4 dermatomu: meme başı hizası, | -S1-4 dermatomu: perine. |

2.3.2. Fizyolojik Özellikler

Santral bloklarda afferent ve efferent innervasyon, hem somatik (duyusal ve motor innervasyonla ilgili) hem de visseral (otonom sinir sistemiyle ilgili) yapıları etkiler (68,69,71,72).

Somatik blokajda amaç, ağrının giderilmesi ve kas gevşemesinin sağlanmasıdır. Subaraknoid blokta ajan hem BOS'la karışır, hem de spinal kordla temas eder. Bloğu etkileyen faktörler, ilacın yayılımını da etkileyen faktörler olan; gravite, BOS basıncı, hasta pozisyonu ve ilacın ısısıdır (68, 79).

Lokal anestetik ajanlar, nöral blokaj oluşturabilmek için, lipid membrana penetre olmalı ve aksoplazma içindeki Na kanallarının blokajını sağlayabilmelidirler. Nöral blokajın olduğu bir minimum anestetik konsantrasyon vardır, ancak sinir lifleri homojen yapıda değildir (motor, duyusal ve sempatik lifler farklıdır). Sinir lifi tipleri A, B, C tipi lifler olmak üzere 3 gruba ayrılır. A grubu liflerde; alfa (α), beta (β), gama (γ) ve delta (δ) olmak üzere 4 subgruptur. Bu grupların fonksiyonları tablo-4' de verilmiştir (68,71).

Tablo-4: Sinir liflerinin özellikleri

	Fonksiyon	Myelin	Kalınlık
A α	Motor	Var	++++
A β	Hafif temas, Basınç, ağrı	Var	+++
A γ	Kas içiği (proprioepsiyon)	Var	+++
A δ	Ağrı, ısı	Var	++
B	Preganglionik Sempatik lifler	Var	++
C	Ağrı, basınç	Yok	+

Sinir kökündeki etki bölgesinde bu liflerin karışımı bulunur ve santral anestezi üniform olmaz. Küçük ve myelinli lifler daha kolay, kalın ve myelinsiz lifler daha zor bloke olur. A α ve myelinsiz C lifleri zor bloke olur. Liflerin özelliği nedeniyle sempatik blok, duyuşal bloktan, duyuşal blok da motor bloktan ikişer segment yukarıdadır. Duyuşal blok, ağrı ve hafif dokunmayla değerlendirilir (68,71).

2.3.3. Spinal Anestezi Endikasyonları

- Alt ekstremitte cerrahileri
- Rektal bölge ameliyatları
- Prostatın transüretal rezeksiyonu
- Perine ameliyatları
- Göbek hattı altındaki ameliyatlar
- Jinekolojik ameliyatlar
- Obstetrik ameliyatlar (70,71,72)

2.3.4. Spinal Anestezi Kontrendikasyonları

Mutlak kontrendikasyonları:

- Hastanın reddetmesi
- Enjeksiyon yerinde enfeksiyon
- Enjeksiyon yerinde cildin aseptik olarak hazırlanmasına engel olan dermatolojik hastalıklar (örn: psöriasis)
- Septisemi, bakteriyemi
- Şok veya ciddi hipovolemi
- Spinal kord hastalığı
- İntrakraniyal basıncın yüksek olması (meduller vazomotor ve respiratuar merkezlerde herniyasyona neden olur)
- Majör pıhtılaşma bozuklukları
- Bilgi ve deneyim eksikliği
- Ciddi aort darlığı ve mitral darlığı

Rölatif Kontrendikasyonları:

- Göbek üstü büyük ameliyatlar
- Vertebral kolonda ciddi deformiteler (artrit, kifoskolyoz, lumbal vertebranın çeşitli yerlerde füzyonu)
- Kronik baş veya bel ağrısı
- 5-10 ml BOS gelmesine rağmen BOS'da hala kan görülmesi
- 3 kez denenmesine rağmen spinal aralığa girilememesi
- Minör pıhtılaşma bozuklukları, mini doz heparin verilmiş olması
- Kalp hastaları (miyokardiyal, valvüler veya iskemik kalp hastalığı) özellikle T6 ve üzerinde anestezi isteniyorsa
- Ameliyat süresinin belirli olmaması (70,71,72).

2.3.5. Spinal Anestezinin Sistemler Üzerine Etkileri

Spinal anestezi sırasında vücut sistemlerinde çeşitli değişiklikler ortaya çıkar.

2.3.5.1. Kardiyovasküler Sistem

Spinal anesteziye bağlı en önemli fizyolojik yanıtlar, kardiyovasküler sistemi içerir. Bu etki, sinir bloğunun otonom sinir sistemi ve bir dereceye kadar vagus siniri üzerindeki etkilerine bağlıdır. Spinal anestezi sırasında lokal anesteziğe bağlı olarak ortaya çıkan kardiyovasküler değişiklikler, lokal anesteziklerin meduller vazomotor merkezler üzerindeki etkisine bağlı değildir. BOS'da yapılan ölçümlerde meduller merkezlerin depresyonu için gerekli seviyeye ulaşılmamaktadır. Kardiyovasküler etki, doğrudan doğruya sempatik sinir sistemi üzerindeki etkiye bağlıdır (69,71). Preganglioner sempatik lifler, T1-L2 segmentlerinden kaynaklanır. Böylece L2 altındaki bir bloğun kardiyovasküler etkisi minimal iken, blok yükseldikçe sempatik bloğun da derecesi artar (32,60). Sempatik bloğa bağlı olarak arter ve arteriyoller dilate olmakta; total periferik direnç, dolayısıyla da arteriyel basınç düşmektedir (27,32,60). Total periferik dirençte düşme, maksimum %15-18 civarındadır (27,32). Bu nedenle kardiyak outputta çok belirgin düşme meydana gelmez.

Bunun yanında spinal anestezide ciddi hipotansiyon gelişebilmektedir. Spinal anestezi sırasında ortaya çıkan ciddi hipotansiyon; kardiyak outputta dolayısıyla preloaddaki büyük düşümlere bağlıdır. Preloaddaki bu azalmanın nedeni, dolaşımın venöz tarafındaki tonus kaybı ve buna bağlı gelişen aşırı dilatasyondur. Sonuçta venöz kapasite artışı ve kanın burada sekestre olması venöz dönüşü azaltır, kan basıncında belirgin düşme gözlenir. Spinal anestezi sırasında ortaya çıkan şiddetli hipotansiyonun tedavisi; bu hipotansiyonun nedenine yönelik olmalıdır. Hipotansiyon sırasında kompensatuar olarak vazokonstriksiyon gelişir. Bu vazokonstriksiyonun gelişmemesi halinde çok ciddi boyutlarda hipotansiyon ortaya çıkabilir (27,32).

Kan basıncının, spinal anestezi öncesindeki arteriyel basınç ölçümlerinin %25-33'ü kadar azalması halinde tedavisi gerekir. Gerçekte spinal anestezide ortaya çıkan hipotansiyonun tedavisi farmakolojik değil, fizyolojik önlemlerle olmalıdır. Spinal anestezi sırasında ortaya çıkan hipotansiyonun fizyolojik önlemleri, kalbe venöz dönüşü, yani

preloadu, dolayısıyla kardiyak outputu arttırmaktır. Bunun için hastanın ayaklarını yükseltmek çoğu zaman yeterli olur. Kalbe venöz dönüşü arttırmanın diğer bir yöntemi de, hızlı iv. dengeli elektrolit solüsyonu (1.0-1.5 lt/15 dk) infüzyonudur. Fizyolojik önlemlerin yeterli olmadığı durumda, vazopressör ajan olarak efedrin (im. 25-50 mg, iv. 10-15 mg) veya fenilefrin (im. 2-3 mg, iv. 0.25-0.50 mg) kullanılabilir (27,32,60).

Spinal anestezinin diğer bir sonucu bradikardidir. Preganglioner kardiyokseleratör liflerin (T1-4) blokajı ve sağ kalpteki basıncın düşmesi ile gerilme reseptörleri aracılığı ile gelişir. Tedavide iv. atropin 0.25-0.5 mg verilir (27,32,60).

Spinal anestezi sırasında aort basıncındaki düşüş, koroner kan akımında da azalmaya yol açar. Ancak bu sırada miyokard oksijen gereksiniminin de belirgin bir miktarda düştüğü ve normal bireylerde myokard oksijenlenmesinde yetersizlik olmadığı saptanmıştır. Spinal anestezi sırasında miyokard oksijen gereksiniminin düşmesi, üç nedene bağlanmaktadır:

- *Birincisi*; afterload azalmakta, dolayısıyla sol ventrikülün atımı sırasındaki direnç azalmaktadır.
- *İkincisi*; preload azalmakta, venöz dönüş ve kardiyak outputun azalması, her iki ventrikülün işini azaltmaktadır.
- *Üçüncüsü*; kalp hızı azalmakta bu da myokardın işini ve oksijen gereksinimini azaltmaktadır (27,32).

Spinal anestezide serebral dolaşım, ortalama aort basıncı 55-60 mmHg'nın altına düşmedikçe, serebral otonöregülasyon mekanizması ile korunur. Ancak hipertansiflerde sınır daha yüksek olduğu için, hipotansiyon tedavisine daha erken başlanılmalıdır (27).

Spinal anestezi sırasında hepatik kan akımı, ortalama arteriyel kan basıncındaki düşmeye paralel olarak azalır, ancak karaciğer, arter kanından fazla oksijen çekebildiğinden, iskemi olmaz. T1-4 düzeyine kadar spinal anestezinin hepatik kan akımı, oksijenizasyonu ve ilaç metabolizması üzerine belirgin bir etkisi yoktur (27,32,60).

Renal kan akımı da, beyin kan akımı gibi belirli otonöregülasyon mekanizmaları altındadır. Vazokonstriksiyon gelişmediği takdirde, ortalama arteriyel basınç 50 mmHg'nın altına inmedikçe, renal kan akımında belirgin bir değişiklik ortaya çıkmaz.

Nöroaksiyel blok nedeniyle böbrek fonksiyonunda çok az klinik etki oluşur. Lumbal ve sakral seviyelerde nöroaksiyel blok, mesane fonksiyonunun hem sempatik hem de parasempatik kontrolünü bloke eder. Otonomik mesane kontrolünün kaybı, blok ortadan kalkana kadar idrar retansiyonu oluşumuna neden olur. Perioperatif dönemde idrar sondası takılmamış ise, en kısa etkili ajanı, mümkün olan en düşük dozda kullanmak ve mümkünse intravenöz sıvı uygulamasını kısıtlamak yararlı olacaktır (27,32,45,60).

2.3.5.2. Solunum Sistemi

Spinal anestezinin solunum sistemine etkisi, ancak seviye çok yükselirse mümkündür. Bu durumda bile spontan oda havası soluyan hastalarda arteriyel kan gazı değerlerinde belirgin bir değişiklik meydana gelmez. İstirahat tidal volümü, maksimum inspiratuar volüm, negatif intraplevral basınçta önemli bir değişiklik olmaz. Ancak torakal miyotomlar etkilenerek assendan bir interkostal paralizi gelişir ve buna bağlı olarak maksimum soluma kapasitesi ve maksimum ekspiratuar volümlerde belirgin bir azalma meydana gelir. Ekspiryum sırasındaki solunum mekaniğinde bozulma meydana gelir. Bu durum, özellikle trakeal ve bronşiyal sekresyonların atılımını zorlaştırır (27,32).

Spinal anestezi sırasında, solunumun durması, oldukça zor ve seyrek. Seviye çok yükseldiğinde C3-5 düzeyindeki motor paralizi ile frenik sinir paralizisine bağlı apne gelişebilir de, yüksek spinal anestezi sırasında ortaya çıkan solunum durmasının, kan basıncı ve kardiyak outputtaki ani düşüş sonucu medüller respiratuar nöronlarda gelişen iskemiye bağlı olduğu düşünülmektedir. Ayrıca hipotansiyon ve kardiyak outputun düzeltilmesi durumunda solunumun hemen geri dönmesi de, bu düşüncüyü destekler (27,32,60).

2.3.5.3. Gastrointestinal Sistem

T5-L1 arasındaki pregangliyonik sempatik lifler, bağırsakların inhibitör lifleridir. Nöroaksiyel blokajla sempatektomi, vagal tonusun aktif olmasını sağlar. Bu nedenle toraksın ortalarına kadar çıkan spinal anestezi sırasında parasempatik hakimiyet sonucu, vagus aktivitesi ile ince bağırsaklarda kontraksiyon ve sfinkterlerde gevşeme olur; bu sırada peristaltizm bozulmaz (27,32,45,60).

Spinal anestezi sırasında bulantı-kusma gözlemlenebilir. Bu yan etki; serebral hipoksi, hipotansiyon veya cerrahi işlem sırasındaki organ çekilmesine bağlı olarak gelişir. Cerrahi işlemin dikkatle yapılması, hipotansiyonun düzeltilmesi ve oksijen verilmesi ile geçer. Nadiren iv. antiemetik ajanlara ihtiyaç duyulabilir (27,60).

2.3.5.4. Endokrin ve Metabolik Fonksiyonlar

Cerrahi travma, lokalize inflamatuvar yanıt ve somatik, visseral afferent sinir liflerinin aktivasyonu ile nöroendokrin bir yanıt oluşturur. Bu yanıt adrenokortikotropik hormon, kortizol, epinefrin, norepinefrin ve vazopressin düzeylerinde artışı ve renin-angiyotensin-aldosteron sisteminin aktivasyonunu içerir. Klinik bulgular; intraoperatif ve postoperatif hipotansiyon, taşikardi, hiperglisemi, protein katabolizması, immün yanıtın baskılanması ve böbrek fonksiyonunda değişiklikleri içerir. Nöroaksiyel blokaj, bu stres yanıtı parsiyel olarak baskılayabilir (majör invaziv cerrahi sırasında) veya tamamen bloke edebilir (alt ekstremitte cerrahisinde). T11 seviyesinde bir blok, adrenal yolakları bloke ederek hiperglisemiye baskılayabilir. Nöroaksiyel bloklar katekolamin salınımını azaltarak, perioperatif aritmileri azaltabilir ve iskemi insidansını düşürebilir. Nöroendokrin stres yanıtın baskılanmasını arttırmak için nöroaksiyel blok insizyondan önce başlamalı ve postoperatif döneme uzamalıdır (45).

2.3.6. Spinal Anestezi Komplikasyonları

- Bel ağrısı
- Baş ağrısı
- Başarısız spinal anestezi
- Hipotansiyon
- Bradikardi
- İdrar retansiyonu
- Yüksek veya total spinal blok
- Subdural enjeksiyon
- Geçici Nörolojik Semptomlar (TNS)
- Lokal anesteziyelere bağlı sistemik toksisite
- Kauda ekina sendromu
- Menenjit, araknoidit
- Kalp yetmezliği
- Respiratuar depresyon (5,45).

2.3.6.1. Bel Ağrısı

Spinal anestezi sonrası en sık karşılaşılan komplikasyondur, çeşitli yazarlara göre, %2-25 sıklıkta bel ağrısı görülmektedir. Cilt, subkutanöz dokular, kas ve ligamentlerden geçen bir iğne sırt ağrısına neden olabilir. Bu durumdan refleks kas spazmı ile birlikte olan veya olmayan lokalize inflamatuvar bir yanıt sorumlu olabilir. Ağrı veya hasarlanma hissi genellikle hafif ve sınırlıdır ancak birkaç hafta boyunca sürebilir. Eğer tedavi gerekirse; asetaminofen, nonsteroid antiinflamatuvar ajanlar (NSAID), sıcak veya soğuk kompresler yeterli olacaktır (27,45).

2.3.6.2. Baş Ağrısı

Spinal anestezi sonrası en sık karşılaşılan ikinci komplikasyondur. Bu baş ağrısına "Post Dural Ponksiyon (puncture) Baş Ağrısı" denir. BOS'un duradaki delikten sızmasına bağlı BOS basıncının kronik olarak azalması ile ortaya çıkar. Beynin sıvı yastığından yoksun kalması sonucu ağrıya duyarlı SSS yapılarının gerilmesi ve dura, kranyum ve beyin sapına tutunmuş vasküler yapıların aşağı doğru traksiyonu söz konusudur. Çeşitli yazarlara göre %0.2- 24 sıklıkta görülür. Postdural ponksiyon baş ağrısı; kadınlarda, genç hastalarda ve obstetrik ameliyatlardan sonra daha sık görülmektedir. Kullanılan iğnenin 22G'dan kalın olması, baş ağrısı sıklığını arttırmaktadır. Baş ağrısı ponksiyondan saatler sonra, genellikle 1-2 gün içinde ortaya çıkmaktadır. Ağrı, sıklıkla frontal bölgede, daha az sıklıkla oksipital bölgededir. Boyun ve omuzlara yayılır. Ayağa kalkmak, oturmak, öksürmek ve ıkmak ile artar, yatınca azalır veya geçer(27,28,32). Beraberinde bulantı, iştah kaybı, fotofobi, işitme bozuklukları, tinnitus, depresyon gelişebilir. Çok ciddi vakalarda diplopi, kraniyal sinir paralizi ortaya çıkabilir (27,32,60).

Baş ağrısı, pencil point tip iğne kullanılması, ince iğne (> 22G) kullanılması ve iğnenin uç açıklığının dura liflerine paralel olması ile deliğin çapı küçültülerek, postoperatif dönemde bol sıvı verilerek ve yatak istirahati ile kontrol edilebilir. Tedavide, bol sıvı desteği (3 lt/gün), yatak istirahati, analjezik ilaçlar (asetaminofen, NSAİD) ve kafein verilebilir. Gaita yumuşatıcılar ve yumuşak diyet, valsalva manevrasını önleyerek yarar sağlayabilir. Konservatif tedaviye rağmen cevap vermeyen vakalarda, epidural kan yaması etkili bir tedavidir (27,32,45).

2.3.6.3. Nörolojik Komplikasyonlar

Ciddi ve kalıcı hasar çok nadir olup; iskemi, direk travma veya kimyasal maddelerden kaynaklanabilir. Komplikasyonların en önemlisi kronik adeziv araknoidittir. Erken veya geç olarak gelişebilir. En çok medulla spinalisin lumbosakral bölgesi etkilenmektedir. Buna bağlı perianal duyuda azalma, alt ekstremitte motor fonksiyonunda bozukluk, barsak ve mesane fonksiyonlarında bozulma ile kendini belli eder. Spinal anestezi sonrası nadiren de olsa periferik sinirler, kauda ekina veya kraniyal sinirlerde geçici paraliziler ortaya çıkabilir. Kraniyal sinir paralizi, BOS dinamiğindeki değişikliklerden kaynaklanır. En sık olarak kafa içindeki seyri en uzun olan nervus abduzens etkilenir ve kendini diplopi, fotofobi ve bulanık görme ile belli eder. Bu durum, geç de olsa kendiliğinden düzelir (27). Kauda ekinada hasar gelişmesi halinde kauda ekina sendromundan bahsedilir. Bu sendrom, lokal anesteziğe bağlı oluşan nörotoksisitedir. Barsak, mesane disfonksiyonu ve parapleji ile karakterizedir. Lokal anesteziğin tekrarlanan dozları, devamlı infüzyonu, hiperbarik ve yoğunluğu daha fazla olan formların kullanılmasında ortaya çıkabilir. Sinir köklerinde inkomplet hasar söz konusudur (30,32).

Meydana gelen nörolojik sekellerin spinal anesteziye bağlanabilmesi için, önceden hastanın mutlaka nörolojik muayeneden geçmiş olması gerekir (27,32).

2.3.6.4. İdrar Retansiyonu

Spinal anesteziye S2-4 segmentlerinin blokajı ile normal mesane fonksiyonu tamamen ortadan kalkar ve analjezinin kalkmasına paralel olarak da döner. Böylece kalıcı bir hasar söz konusu olmadan diğer nedenlere bağlı olarak idrar retansiyonu gelişebilir. Blokajın kaybolmasından sonrada boşalma güçlüğüne devam etmesi; hipotansiyonun önlenmesi amacıyla bol miktarda sıvı verilmesi, yakın bölgelerdeki girişimlerde kas spazmı veya ağrının miksiyonu güçleştirmesi gibi nedenlere bağlı olarak gelişebilir. Mesanenin aşırı gerilmesi; peritonun uyarılmasından dolayı, hipertansiyon, taşikardi ve ajitasyon nedeni olabilir (26,45).

2.3.6.5. Kalp Yetmezliği

Çok seyrek görülen bir komplikasyondur. Sempatik liflerin tutulması ve vagusun aşırı aktivasyonuna bağlıdır. Spinal bloğun T1 düzeyinin üzerine çıkması halinde gözlenebilir (27).

2.3.6.6. Menenjit

Sterilizasyon yöntemleri ve asepsi/antisepsi koşullarına azami özen gösterilmesi ile çok nadir oluşabilecek bir komplikasyondur (27).

2.3.6.7. TNS (Geçici Nörolojik Semptomlar)

İlk kez 1993'de tanımlanan TNS, bacaklara yayılan sırt ağrısı ile karakterizedir. Duyusal ve motor defisit bulunmaz (45). TNS, spinal anestezi çözüldükten 12-36 saat sonra başlar, 2-3 gün sürer ve genellikle 3-4/10 oranında ağrı şiddetindedir (0= ağrı yok, 10= en kötü ağrı). TNS'ye bağlı rahatsızlık hissi kendini sınırlandırır ve NSAID ile kolayca tedavi edilebilir (24).

TNS riski; litotomi pozisyonu ve diz artroskopisi pozisyonu ile artar (24). En sık hiperbarik lidokainle oluşur (insidansı %11.9'a kadar ulaşır). Tetrakain (%1.6), bupivakain (%1.3), mepivakain, prilokain, prokain ve ropivakain ile de bildirilmiştir (45).

TNS patogenezi net değildir ve nörotoksisiteye mi bağlı olduğu, yoksa kas iskelet sistemine ait zorlanma kaynaklı miyofasial ağrı mı olduğu tartışmalıdır (45).

2.3.7. Spinal Anestezinin Oluşumu

Subaraknoid aralığa verilen ilacın hangi nöral dokuda etkisini gösterdiği henüz tam olarak bilinmemektedir. Muhtemel etki yerleri sinir kökleri ile beraber dorsal kök ganglionları ve kordun yüzeyel kısımlarıdır (26,27).

Lokal anestezi ajanının subaraknoid aralıkta dağılımı, spinal anestezinin sınırlarını belirleyen en önemli etkidir. L3-4 düzeyinden gerçekleştirilen spinal anestezi yalnız sakral bölgeleri etkileyebileceği gibi, lumbal, torakal hatta servikal bölgeleri de tutabilir. Bu dağılım farklılığı pek çok etmene bağlıdır (32).

Spinal anestezi için verilen lokal anestezi ajanlarının sinir dokusundaki etkileri, dört faktöre bağlıdır(27):

- 1- Lokal anestezi ajanının serebrospinal sıvı içindeki konsantrasyonu,
- 2- Serebrospinal sıvı içinde lokal anestezi ajanla karşı karşıya gelen spinal kord düzeyi,
- 3- Sinir dokusunun yağ içeriği,
- 4- Sinir dokusunun kan dolaşımı.

Serebrospinal sıvı içerisindeki lokal anestezi konsantrasyonunun artması, sinir dokusu üzerindeki etkiyi arttırmaktadır. Enjeksiyon yerinde lokal anestezi konsantrasyonu daha fazladır. Dolayısıyla, enjeksiyon bölgesinden uzaklaştıkça konsantrasyon azalacağından etki de azalmaktadır (27).

Spinal kordun lokal anestezi ile karşı karşıya kaldığı yüzey, önemli bir etkidir. Lokal anestezinin spinal kord üzerindeki etkisi, iki şekilde gerçekleşmektedir. Birincisi, lokal anestezi ajanının konsantrasyon gradiyentine bağlı olarak, BOS'dan, pia mater boyunca difüzyonudur. Bu yavaş süreç, daha çok kordun yüzeysel tabakalarını etkiler. İkinci süreç ise, subaraknoid aralıkta Virchow-Robin boşlukları aracılığı ile lokal anestezi ajanının, spinal kordun daha derin tabakalarına erişmesidir (27).

Lokal anestezi ajanlarının bir bölümü yağda, suya göre daha fazla erirler. Bu nedenle yağ dokusundan zengin dokularda daha etkili olurlar. Myelinli sinirler, myelinsiz sinirlere göre yağ dokusundan daha zengindir ve bu nedenle lokal anestezi ajanlardan daha belirgin olarak etkilenir (27). Yağda eriyebilirlik, intratekal lokal anesteziğin eliminasyon hızında önemli bir etkidir. Lokal anestezi ajan lipide ne kadar fazla bağlanıyorsa, o kadar uzun etki göstermektedir. Yağ dokusundan zengin bölgelerde, yağda eriyebilirliği yüksek olan lokal anestezi ajanının vasküler absorpsiyonu da yavaşlamaktadır (27,32).

Doku kan dolaşımı, lokal anesteziğin etkinliğinde önemli rol oynar, çünkü sinir dokularından lokal anesteziğin temizlenmesinde, kan dolaşımı etkili olmaktadır (27). Lokal anesteziğin ajanının subaraknoid aralıkta eliminasyon hızı, spinal anesteziğin süresini de belirler. Eliminasyon, lokal anesteziğin ajanının subaraknoid aralıkta metabolizmasına değil, doğrudan vasküler absorpsiyonuna bağlıdır. Vasküler absorpsiyona bağlı eliminasyon, epidural ve subaraknoid aralıkta meydana gelir (27,32,45). Epidural aralığa verilen ajan nasıl subaraknoid aralığa geçiyorsa, aynı şekilde subaraknoid aralığa verilen lokal anesteziğin ajanı da, konsantrasyon gradiyentine bağlı olarak epidural aralığa doğru hareket eder. Bu ilaçların durayı geçmesi, ne ilaçların yağda çözünübilirliğine, ne iyonizasyona, ne de pKa'ya bağlıdır. Epidural aralıktaki kan miktarı, subaraknoid aralıktakinden daha fazladır (ml kan akımı/ gr/ dk cinsinden). Bu nedenle, epidural aralıkta vasküler absorpsiyon ve reabsorpsiyon, subaraknoid aralıktan daha fazladır. Subaraknoid aralıktan absorpsiyon, pia materdeki damarlar aracılığıyla olur. Spinal kordun vasküler perfüzyonu bölgesel farklılık gösterdiğinden, eliminasyon da farklı olacaktır.

Spinal kord kan akımındaki azalmanın lokal anesteziğin subaraknoid bölgeden eliminasyon oranını azaltması ve spinal anesteziğin süresini uzatması beklenir. Spinal anesteziğin süresinde, epinefrin ve fenilefrin gibi vazokonstriktör ajanların lokal anesteziğle birlikte verilmesi, bölgede kan akımını yavaşlatarak etki süresini uzatır (27,32,45).

Lokal anesteziğin ajanı subaraknoid aralığa verildikten sonra, spinal kordun yanı sıra spinal kökler ve arka kök ganglionlarına da yerleşir. Ancak duyu kaybı ve kas gevşemesini sağlayan spinal kordun kendisi değil, spinal köklerdir. Spinal sinir kökleri üzerindeki etki, lokal anesteziğin ajanının konsantrasyonuna da bağlıdır. Düşük konsantrasyonlarda sempatik sinirler üzerindeki etki daha belirginken, konsantrasyon yükseldikçe somatik sinirler üzerindeki etki ortaya çıkar (27,32).

2.4. LOKAL ANESTEZİK AJANIN SUBARAKNOİD ARALIKTA DAĞILIMINI ETKİLEYEN FAKTÖRLER

Spinal anesteziğin en önemli avantajı, düşük miktarda lokal anesteziğin basit enjeksiyonu ile vücudun büyük kısmında derin sinir bloğu oluşturabilmesidir. Bununla beraber, tekniğin en büyük sorunu, cerrahi için yeterli blok oluşturmakla birlikte, gereksiz geniş yayılım ve dolayısıyla komplikasyon riskini arttırmadan, BOS içinde lokal anesteziğin yayılımını kontrol etmekteki güçlüğüdür (2).

Serebrospinal sıvı, vertebral kanalda spinal kord ve kauda ekinayı çevreleyen ve araknoid materle çevrelenmiş dar (2-3 mm derinlikte) bir boşlukta bulunur. Lokal anesteziğin solüsyon enjekte edilirken, ilk olarak BOS ile yer değiştirme ve BOS içinde oluşturulan akımın sonucu olarak yayılır. Sonraki basamak, belki de en kritik olan, yerçekimi etkisi altında hem BOS hem de lokal anesteziğin solüsyonun densiteleri arasındaki etkileşime bağlı yayılımdır. Yerçekimi, hasta pozisyonuna göre ve horizontal pozisyonda vertebral kanalın kıvrımlarına bağlı olarak etki gösterir. Bazıları diğerlerine göre daha fazla etkiye sahip olan pek çok faktör, bu mekanizmaları etkiler. Anahtar olanlar; BOS ve enjekte edilen lokal anesteziğin özellikleri, kullanılan klinik teknik ve hastanın genel özellikleridir. Bu faktörler, komplike yollarla birbirleriyle etkileşirler (2).

Belirtilen fiziksel kuvvetlerin etkisi altında, lokal anesteziğin hacimli yayılımı tamamlandıktan sonra, son aşama ilacın BOS içinde ve sinir dokuları içine doğru difüzyonudur (2).

2.4.1. Lokal Anesteziğin Subaraknoid Aralıkta Dağılımını Etkileyen Faktörler

2.4.1.1. Hasta Özellikleri

- | | |
|------------|--|
| - Yaş | - İntraabdominal basınç |
| - Kilo | - Spinal kord anatomisi |
| - Boy | - Lumbosakral serebrospinal sıvı hacmi |
| - Cinsiyet | - Hamilelik |

2.4.1.2. Uygulamaya İlişkin Özellikler

- Hasta pozisyonu
- Enjeksiyon seviyesi
- İğne tipi, iğne ucu yönü
- İntratekal kataterler
- Epidural enjeksiyon
- Enjeksiyon hızı
- Enjeksiyon tekniği
(barbotaj yapılıp yapılmadığı)

2.4.1.3. BOS'un Özellikleri

- Yoğunluk
- Özgül ağırlık
- Basınç

2.4.1.4. Lokal Anestezik Ajanın Özellikleri

- Barisitesi
- Ajanın konsantrasyonu
- Lokal anestezik ajanın dozu
- Verilen volüm
- Lokal anestezik ajanda vazokonstriktör madde bulundurulması (anestezi süresini uzatır) (2).

2.4.2. Enjeksiyon Hızı

Sıvı enjeksiyonu ile BOS içinde oluşan akım, lokal anestezik solüsyonun yayılımında önemli bir etkidir. Pek çok faktör, özellikle iğne ucunun boyut, şekil ve oryantasyonu ile enjeksiyon hızı, bu akımın oluşumunu etkileyebilir. Barbotajın (tekrarlayan aspirasyon ve BOS ile lokal anesteziklerin tekrar geri enjeksiyonu ile bu akımın istemli yaratılması), yayılımı arttırdığı yaygın olarak düşünülmele birlikte kanıtlar bunu doğrulamamaktadır (80,81,82).

Enjeksiyon hızının, serebrospinal sıvı içinde meydana getirdiği türbülans miktarına bağlı olarak, lokal anestezik solüsyonun subaraknoid aralıkta yayılımını etkileyebileceği savunulmaktadır (93). Spinal kanal modeli kullanılarak yapılan bir çalışmada, enjeksiyon

hızının artırılmasının lokal anesteziik solüsyonun yayılımını arttırdığı gösterilmiş (81), bununla beraber diğer araştırmacılar, bu sonuçları kanıtlayamamışlardır (83). Bir başka spinal kanalın cam modelinde, sıvı akımı oluşumuna engel olarak etki edebilecek spinal kanal ve kauda ekina temsilleri, bu cam model içine konulmamıştır (84). Klinik çalışmalarla da, sadece enjeksiyon hızını değiştirmek genişçe araştırılmış, ama çelişkili sonuçlar elde edilmiştir. Bazı çalışmalar hızlı enjeksiyonla geniş yayılım rapor ederken (6,7,8,9), bazıları yavaş enjeksiyonla geniş yayılım rapor etmiştir (10,11) ve bazıları hiç fark olmadığını rapor etmiştir (12,13,14,15).

Hızlı enjeksiyon, hacimli bir BOS hareketi ve basınç değişikliği oluşturabilir, bu da solüsyonun enjeksiyon yerinde durgun kalmasına neden olabilir. Yavaş enjeksiyon ise, BOS'da hacimli hareket veya basınç değişikliğine neden olmadan, solüsyonun, barisitesi ve graviteye göre yayılımına imkan verebilir (10).

Enjeksiyon hızının, lokal anesteziik solüsyonun subaraknoid yayılımını etkilemesinde, bir başka mekanizma da söz konusu olabilir. Çoğu lokal anesteziik oda ısısında enjekte edilir (20-25°C) ve spinal köklere fikse olmadan önce 37°C'ye erişir. Lokal anesteziik solüsyon oda ısısında enjekte edildiğinde, spinal iğne içerisinde, subaraknoid aralığa doğru olan yolunda ısınıyor olabilir. Lokal anesteziğin göreceli barisitesinde 22°C'den 37°C'ye ısınırken meydana gelen değişikliğin, serebrospinal sıvıdaki dağılımında neyi etkilediğini bilmek zordur. Sonuçta artan ısı, enjeksiyon hızı ile ters ilişkili olabilir. Isı, lokal anesteziik solüsyonun dansitesini etkilediğinden, enjeksiyon hızı, ısı üzerinde ve dolayısıyla da lokal anesteziik solüsyonun barisitesi üzerindeki etkisi ile, ajanın subaraknoid dağılımını etkileyebilir. Bu etki ilk olarak spinal kateterler için öne sürülmüşse de, spinal iğneler içinde geçerli olabilir (13).

Pek çok faktör, lokal anesteziiklerin intratekal yayılımını etkilemektedir. Buna rağmen, çoğunun etkisi azdır ve etkileri önceden kestirilemez. Anesteziistlerin kontrol edebileceği faktörler ise, lokal anesteziik solüsyonun fiziksel özellikleri ve enjeksiyon tekniğidir. Bunlar içinde en önemlileri; enjekte edilen solüsyonun barisitesi ve hastanın postürüdür. En fazla önceden kestirilebilecek etki, yaklaşık yüzyıllık bir sonuç olan ve hala evrensel uygulanan, glukoz içeren düşük volümlü solüsyonun yavaş enjeksiyonunu takiben hastanın supin pozisyona geçirilmesidir (2).

3. MATERYAL - METOD

Hastanemiz etik kurulu izni ve bilgilendirilmiş hasta oluru alındıktan sonra, elektif TUR-P planlanan, nörolojik defisiti veya spinal anestezi için kontrendikasyonu bulunmayan 40-80 yaş arası, ASA I-III risk grubunda 50 hasta çalışmaya dahil edildi.

Hastalar operasyondan bir gün önce görülerek sistemik muayeneleri yapıldı ve uygulanacak anestezi tekniği hakkında bilgilendirildi.

Premedikasyon uygulanmadan operasyon odasına alınan hastalara, non-invaziv sistolik, diastolik, ortalama arter basıncı, kalp hızı, puls oksimetre ile oksijen saturasyonu ve 5-lead EKG (PETAŞ) monitorizasyonu yapıldı. Tüm hastalara el sırtındaki periferik venden 20- gauge iv. kanül ile damar yolu açıldı ve 500 ml %0.9 sodyum klorür yüklemesini takiben hastalar oturur pozisyona alındı. Asepsi antisepsi kurallarına uyularak L3- L4 spinöz aralığından 25-Gauge Quincke spinal iğne ile subaraknoid aralığa girildi. Her açıdan serbest BOS akışı görüldükten sonra spinal iğne uç açıklığı sefalik yöne çevrildi.

Hastalar rastgele iki gruba ayrıldı. **Grup-I**'deki hastalara perfüzyon pompası ile 180 sn (2ml/dk) enjeksiyon hızında 1.5 ml (7.5 mg) oda ısısında %0.5 levobupivakain; **Grup-II**'deki hastalara 15 sn (6ml/dk) enjeksiyon hızında 1.5 ml (7.5 mg) oda ısısında %0.5 levobupivakain verildi. Grup-II'deki hastalar, pozisyona bağlı fark oluşmaması için 180 sn oturur pozisyonda tutuldu. İntratekal enjeksiyon sonrası, tüm hastalar supin pozisyona alınır alınmaz sedasyon amaçlı 2 mg iv. dormicum yapıldı.

Spinal enjeksiyon öncesi, spinal enjeksiyon tamamlandıktan sonra 30 dakika süreyle 2 dakikada bir, 30. dakikadan sonra 5 dakikada bir ve cerrahi işlem tamamlandıktan sonra 15 dakikada bir non-invaziv sistolik arter basıncı, diastolik arter basıncı, ortalama arter basıncı, kalp hızı, saturasyon probu ile oksijen saturasyonu kaydedildi.

Spinal enjeksiyon tamamlandıktan sonra 30 dakika süreyle 2 dakikada bir, 30. dakikadan sonra 5 dakikada bir ve cerrahi işlem bittikten sonra 15 dakikada bir sensoryal blok seviyesi, bilateral anterior aksiller çizgi üzerinde pinprick duyusunun kaybı ile seviye

L2 olana kadar değerlendirilerek kaydedildi. Sensoryal blok seviyesi T10 ve üzeri olan hastalarda operasyona izin verildi.

Motor blok 6 parametrelili modifiye bromage skalası ile spinal enjeksiyon tamamlandıktan sonra hasta cerrahiye verilene kadar 2 dakikada bir, cerrahi bitiminde ve sonrasında 15 dakikada bir değerlendirilerek kaydedildi (1= tam blok, 2= tama yakın blok: sadece ayağını oynatabilir, 3= kısmi blok: dizini oynatabilir, 4= belirgin kalça fleksiyon zayıflığı: bacağına kaldırır ama yukarıda tutamaz, 5= kalça fleksiyonunda zorluk yok: bacağına kaldırır 10 sn veya fazla yukarıda tutabilir, 6= blok yok) (85).

Her iki tarafta, sensoryal blok maksimum seviyeye ulaştıktan sonra, iki dermatom gerileyene kadar geçen süre "Sensoryal Blok Regresyon Zamanı" olarak kaydedildi. İntratekal enjeksiyon tamamlandıktan sonra, L2 sensoryal blok seviyesine kadar geçen süre "Duyusal Blok Süresi" olarak kaydedildi.

İntratekal enjeksiyonu takiben 15 dakika sonunda sensoryal bloğun T10 seviyesine ulaşamaması başarısızlık olarak kabul edilerek genel anesteziye geçilmesi planlandı. Hastalara başlangıçta verilen iv. puşe 2 mg dormicum dışında gerektiğinde 10 dakika aralarla 1 mg ek doz yapıldı, sedasyon yeterli olmadığında ve hastalar ek analjezik ihtiyacı duyduğunda iv. fentanyl 50 mcg 5 dk ara ile en çok 3 kez yapılması planlandı. Buna rağmen yeterli olunmazsa, 1- 2 mg/kg iv. propofol ve 1 mg/kg iv. aritmal induksiyonu sonrası laringeal maske aracılığıyla %40 O₂+ %60 N₂O + sevofloran ile, genel anesteziye geçilmesi planlandı.

Hastalara verilen intravenöz sıvı miktarı, ek ilaçlar ve dozları, kullanılan irrigasyon sıvısı miktarı kaydedildi. Hemodinamiyi etkileyen faktörler olan Hb/ Htc, Na konsantrasyonunun preop ve postop değerleri kaydedildi. Anestezi başlama ve bitiş, cerrahi başlama ve bitiş süreleri kaydedildi.

Ek intravenöz analjezik ve sedasyon ihtiyacına göre spinal blok kalitesi 3 parametrelili skala (yeterli spinal blok: cerrahiye tamamlamak için sedasyon veya analjezik gerekmemesi, yetersiz spinal blok: cerrahiye tamamlamak için ek analjezik gerekmesi, başarısız spinal blok: cerrahiye tamamlamak için genel anestezi gerekmesi) (86) ile farklı bir anesteziist tarafından değerlendirilerek kaydedildi.

Tüm takip boyunca hipotansiyon, bradikardi, bulantı, kusma, baş ağrısı, sırt- bel ağrısı gibi yan etkiler ve TUR sendromu, kanama, perforasyon gibi cerrahi komplikasyonlar kaydedildi. Sistolik kan basıncının bazal değerden %30 daha fazla veya 100 mmHg'nin altına düşmesi hipotansiyon olarak kabul edilip iv. hızlı infüzyon ve gerektiğinde 1 dk ara ile sistolik arter basıncı >100 mmHg oluncaya kadar 5 mg iv. efedrin, kalp hızının 50 atım/dk altına düşmesi bradikardi olarak kabul edilip gerektiğinde 1 dk ara ile kalp hızı >50 atım/dk oluncaya kadar 0.01 mg/kg iv. atropin ile tedavi edildi. Oksijen saturasyonunun < %93 olması hipoksi olarak kabul edilip yüz maskesi ile 2 lt/dk oksijen verilerek tedavi edildi.

Postoperatif derlenme döneminde 15 dakika ara ile hastaların ağrı düzeyleri vizüel analog skala VAS 0-10 cm (0: hiç ağrı yok, 10: dayanılmaz en şiddetli ağrı) ile değerlendirildi. VAS \geq 1 olduğunda im. 75 mg dikloron yapıldı.

Kullanılan anestezi tekniği ile ilgili hasta memnuniyeti 2 parametrelili skala ile (memnun: gelecekte eğer gerekirse aynı yöntemi tercih ederim, memnun değil: gelecekte aynı anestezi yöntemini tercih etmem) (87) kaydedildi.

Çalışmanın istatistiksel analizi için, elde edilen veriler kodlanarak SPSS for Windows 11. 5. 0 ortamında bilgisayara kaydedildi. Kolmogorov-Smirnow testi ile değişkenlerin normal dağılıma uyup uymadıkları kontrol edildikten sonra, normal dağılım gösteren, hastaların demografik özellikleri, cerrahi süresi, kullanılan irrigasyon sıvısı miktarı, verilen infüzyon sıvısı miktarı, hemoglobin ve hematokrit ile sodyum konsantrasyonu ölçümlerinin preoperatif ve postoperatif değerleri arası fark, T10 dermatomuna ulaşma süresi, T12 dermatomuna ulaşma süresi, duyuşal blok süresi, maksimum sensoryal blok zamanı, sensoryal blok regresyon zamanı ve hemodinamik parametrelerin gruplar arası ortalamalar farklarının istatistiksel analizi için Student's t-test; ASA sınıflandırmasının gruplara göre dağılımının istatistiksel analizi için Ki-kare testi; sensoryal ve motor blokların gruplara göre dağılımlarının istatistiksel analizi için Mann-Whitney U testi; hemodinamik parametrelerin grup içi ve gruplar arası değerlendirilmesi için tekrarlayan ANOVA analizi kullanıldı. Yapılan tüm istatistiksel analizlerde anlamlılık düzeyi olarak $p < 0,05$ alındı.

4. BULGULAR

Çalışmaya toplam 50 hasta dahil edilmiştir. Ancak Grup-I'deki 1 hastada 15 dakika beklenmesine rağmen, cerrahi sensoryal blok seviyesi kabul edilen T10'a ulaşılabilmesi nedeniyle genel anesteziye geçildi. Ayrıca Grup-I'den 2 hastada ve Grup-II'den 4 hastada açık prostatektomiye geçilmesi nedeniyle genel anesteziye geçildi. Grup-II'de 2 hastaya sadece meatotomi yapılması nedeniyle bu hastalar istatistiksel analize dahil edilmedi. İstatistiksel değerlendirilmeye Grup-I'den 22 hasta, Grup-II'den 19 hasta alındı.

İstatistiksel değerlendirmeye alınan hastaların yaş, boy, kilo, ASA sınıflaması, cerrahi süresi, kullanılan irrigasyon sıvısı, verilen infüzyon sıvısı miktarı değerleri Tablo-5'de verildi. Gruplar arasında, istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu.

Tablo-5: Hastaların Demografik Özellikleri, Cerrahi Süre, Kullanılan İrrigasyon Sıvısı Miktarı, Verilen İnfüzyon Sıvısı Miktarı

	Grup I (Yavaş İnf.) n = 22	Grup II (Hızlı İnf.) n = 19	p-değeri
Yaş	64,59 ± 10,52	68,05 ± 7,17	0,233
Boy	171,45 ± 5,25	170,89 ± 7,83	0,787
Kilo	75,27 ± 16,22	75,95 ± 12,07	0,882
ASA 2 / 3	10 / 12	6 / 13	0,364
Cerrahi Süre	50,91 ± 16,80	43,00 ± 13,65	0,110
İrrigasyon Sıvısı (lt)	18,14 ± 6,12	15,21 ± 4,96	0,104
Verilen İnfüzyon Sıvısı	1818,18 ± 451,07	1631,58 ± 326,69	0,143

Değerler ortalama ± standart deviasyon (ort ± SD) olarak verilmiştir.

Hemodinamiyi etkileyen parametreler olan, preoperatif ve postoperatif hemoglobin, hematokrit değerleri ile preoperatif ve postoperatif değerler arasındaki fark; preoperatif ve postoperatif sodyum konsantrasyonu değerleri ile preoperatif ve postoperatif konsantrasyon değerleri arasındaki fark, Tablo-6'da verildi. Gruplar arasında, istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu.

Tablo-6: Preoperatif ve Postoperatif Hemoglobin, Hematokrit ve Sodyum Değerleri

	Grup I (Yavaş İnf.) n = 22	Grup II (Hızlı İnf.) n = 19	p-değeri
Preop. Hemoglobin	13,73 ± 1,83	14,43 ± 1,59	0,203
Preop. Hematokrit	41,15 ± 5,06	42,76 ± 4,76	0,303
Postop. Hemoglobin	12,17 ± 1,82	12,67 ± 1,74	0,376
Postop. Hematokrit	36,34 ± 5,52	38,00 ± 5,30	0,333
Hemoglobin Fark	-1,56 ± 1,11	-1,76 ± 0,72	0,507
Hematokrit Fark	-4,81 ± 2,91	-4,76 ± 2,91	0,952
Preop. Sodyum	141,45 ± 2,52	140,16 ± 2,63	0,116
Postop. Sodyum	138,64 ± 2,63	139,00 ± 3,27	0,116
Sodyum Fark	-2,82 ± 3,66	-1,16 ± 3,82	0,164

Değerler ortalaması ± standart deviasyon (ort ± SD) olarak verilmiştir.

Hastayı cerrahiye verme kriteri olan, T10 oturma zamanı Grup-I'de 2,05 ± 2,32 dakika iken, Grup-II'de 7,47 ± 3,58 dakika idi (Tablo-7). T10 oturma zamanının gruplar arası ortalamalar farkı, istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p = 0,000 < 0,005$)*.

Sensoryal bloğun T12 seviyesine ulaşması için geçen sürenin, gruplar arası ortalamalar farkı, istatistiksel olarak anlamlı değildi (Tablo-7).

İntratekal enjeksiyon başlangıcından L2 sensoryal blok seviyesine kadar geçen süre duyuşsal blok süresi olarak değerlendirildi. Grup-I'de duyuşsal blok süresi 121,86 ± 26,48 iken, Grup-II'de 151,89 ± 27,19 dakika idi (Tablo-7). Duyuşsal blok süresinin gruplar arası ortalamalar farkı, istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p = 0,001 < 0,05$)*.

Maksimum sensoryal blok zamanı Grup-I'de 12,50 ± 6,59 dakika iken Grup-II'de 15,00 ± 5,90 dakika idi (Tablo-7). Gruplar arası ortalamalar farkı, istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

Sensoryal blok regresyon zamanı (SBRZ), Grup-I'de 34,64 ± 18,24 dakika iken Grup-II'de 40,89 ± 19,96 dakikaydı (Tablo-7). Gruplar arası ortalamalar farkı, istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

Tablo-7: T10 Ulaşma Süresi, T12 Ulaşma Süresi, Duyusal Blok Süresi, Maksimum Sensoryal Blok Süresi, Sensoryal Blok Regresyon Zamanı

	Grup I (Yavaş İnf.) n = 22	Grup II (Hızlı İnf.) n = 19	p-değeri
T10 Ulaşma Süresi	2,05 ± 2,32	7,47 ± 3,58	0,000*
T12 Ulaşma Süresi	92,68 ± 23,82	92,63 ± 19,65	0,994
Duyusal Blok Süresi	121,86 ± 26,48	151,89 ± 27,19	0,001*
Maks. Sens. Bl. Zamanı	12,50 ± 6,59	15,00 ± 5,90	0,211
Sens. Bl. Repr. Zamanı	34,64 ± 18,24	40,89 ± 19,96	0,301

Değerler ortalama± standart deviasyon (ort± SD) olarak verilmiştir.

* Ortalamalar arası fark, istatistiksel olarak anlamlıdır (p<0,05).

Grup-I'deki hastaların intratekal enjeksiyon tamamlandıktan sonra supin pozisyona alındığında ve Grup-II'deki hastaların intratekal enjeksiyon tamamlandıktan sonra 3 dakika oturur pozisyonda bekletildikten sonra supin pozisyona alındığında değerlendirilen sensoryal blok seviyelerinin dağılımı Tablo-8'de, maksimum sensoryal blok seviyelerinin dağılımı ise Tablo-9'da verildi.

Tablo-8: İntratekal Enjeksiyondan Sonra Supin Pozisyonda İlk Değerlendirilen Dermatomların Dağılımı

		Supin Pozisyonda Dermatom									
Grup		T7	T8	T9	T10	T11	T12	L1	L2	L3	Toplam
Yavaş İnfüzyon	Sayı	1	1	1	6	2	3	2	4	2	22
Grubu	Satır %	4,55	4,55	4,55	27,27	9,09	13,64	9,09	18,18	9,09	100,00
Hızlı İnfüzyon	Sayı	0	0	0	4	1	7	3	0	4	19
Grubu	Satır %	0,00	0,00	0,00	21,05	5,26	36,84	15,79	0,00	21,05	100,00
Toplam	Sayı	1	1	1	10	3	10	5	4	6	41
	Satır %	2,44	2,44	2,44	24,39	7,32	24,39	12,20	9,76	14,63	100,00

Tablo-9: Maksimum Sensoryal Blok Seviyeleri Dağılımı

		Maksimum Sensoryal Blok Seviyesi								
Grup		T3	T4	T5	T6	T7	T8	T9	T10	Toplam
Yavaş İnfüzyon	Sayı	2	1	4	4	5	2	3	1	22
Grubu	Satır %	9,09	4,55	18,18	18,18	22,73	9,09	13,64	4,55	100,00
Hızlı İnfüzyon	Sayı	0	3	1	1	2	5	4	3	19
Grubu	Satır %	0,00	15,79	5,26	5,26	10,53	26,32	21,05	15,79	100,00
Toplam	Sayı	2	4	5	5	7	7	7	4	41
	Satır %	4,88	9,76	12,20	12,20	17,07	17,07	17,07	9,76	100,00

Oturur pozisyondan supin pozisyona getirildiğinde değerlendirilen sensoryal blok ve maksimum sensoryal blok seviyeleri için, gruplar arasında dağılımların farkı, istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (Tablo-10).

Tablo-10: İlk Supin Pozisyonda Değerlendirilen Sensoryal Blok ve Maksimum Sensoryal Blok Dağılımı İstatistiksel Analizi

	Grup I (Yavaş İnf.) n = 22	Grup II (Hızlı İnf.) n = 19	p-değeri
Sup. Poz. Dermatol.	11,5 (7 – 15)	12 (10 – 15)	0,269
Maks. Sens. Blok Sev.	6,5 (3 – 10)	8 (4 – 10)	0,077

Değerler Ortanca (min- maks) olarak verilmiştir.

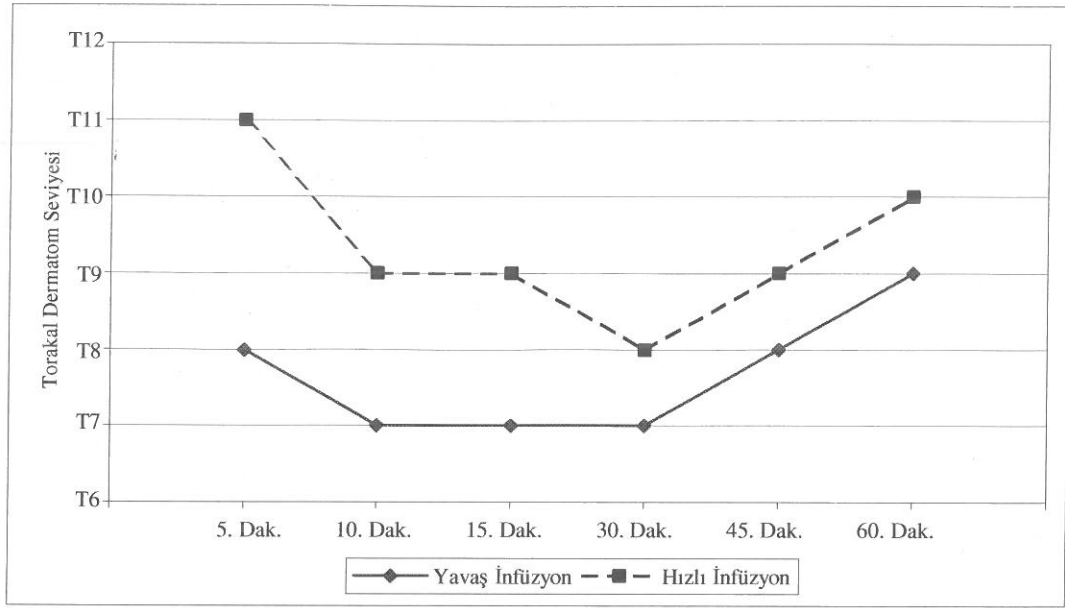
Gruplara ait sensoryal blok seviyelerinin, ölçüm zamanlarına göre değerleri Tablo-11’de verildi. Zaman içerisindeki ölçümlerin değişimleri açısından karşılaştırıldığında, 5. (p= 0,000< 0,05)*, 10. (p= 0,014< 0,05)* ve 15. dakikalarda (p= 0,048< 0,05)*, gruplar arası dağılımların farkı istatistiksel olarak anlamlıdır.

Tablo-11: Sensoryal Blok Seviyeleri

Sensoryal Blok Seviyesi	Grup I (Yavaş İnf.) n = 22	Grup II (Hızlı İnf.) n = 19	p-değeri
5. Dakika	8 (3 – 12)	11 (8 – 15)	0,000*
10. Dakika	7 (3 – 11)	9 (4 – 12)	0,014*
15. Dakika	7 (3 – 11)	9 (4 – 10)	0,048*
30. Dakika	7 (3 – 11)	8 (4 – 11)	0,224
45. Dakika	8 (3 – 12)	9 (6 – 11)	0,200
60. Dakika	9 (4 – 14)	10 (7 – 12)	0,093

Değerler Ortanca (min- maks) olarak verilmiştir.

* Dağılımların farkı, istatistiksel olarak anlamlıdır.



Şekil-2: Sensoryal Blok Seviyelerinin Zamana Göre Dağılımları

Oturur pozisyondan supin pozisyona getirildiğinde değerlendirilen motor blok derecesi Tablo-12’de verildi. Gruplar arası ilişki istatistiksel olarak anlamlı olmamakla beraber, p değeri ($p=0,052$) anlamlılık düzeyi kabul edilen $p=0,05$ ’e oldukça yakındı.

Sensoryal blok seviyesi T10 olduğunda değerlendirilen motor blok derecesi için, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (Tablo-12).

Sensoryal blok seviyesi T12 olduğunda değerlendirilen motor blok derecesi için, gruplar arası dağılımın farkı istatistiksel olarak anlamlı bulundu (Tablo-12, $p=0,026 < 0,05$)*.

Sensoryal blok seviyesi L2 olduğunda değerlendirilen motor blok derecesi için, gruplar arası dağılımın farkı, istatistiksel olarak anlamlı bulundu (Tablo-12, $p=0,010 < 0,05$)*.

Operasyon başlangıcında değerlendirilen motor blok derecelerinin dağılımları, istatistiksel olarak anlamlı değildi (Tablo-12). Operasyon bitiminde değerlendirilen motor blok derecelerinin dağılımları, istatistiksel olarak anlamlı olmamakla beraber, p değeri ($p=0,058$) anlamlılık düzeyi kabul edilen $p=0,05$ ’e oldukça yakındı (Tablo-12).

Tablo-12: Motor Blok Dereceleri

	Grup I (Yavaş İnf.) n = 22	Grup II (Hızlı İnf.) n = 19	p-değeri
Sup. Poz. Motor	5 (2 - 6)	6 (3 - 6)	0,052**
T10'da Motor Blok	4,5 (2 - 5)	3 (1 - 6)	0,362
T12'de Motor Blok	4 (2 - 6)	3 (1 - 6)	0,026*
L2'de Motor Blok	5,5 (3 - 6)	4 (2 - 6)	0,010*
Op. Baş. Motor Blok	2 (2 - 5)	3 (1 - 5)	0,878
Op. Bit. Motor Blok	3 (1 - 6)	2 (1 - 6)	0,058**

Değerler Ortanca (min- maks) olarak verilmiştir.

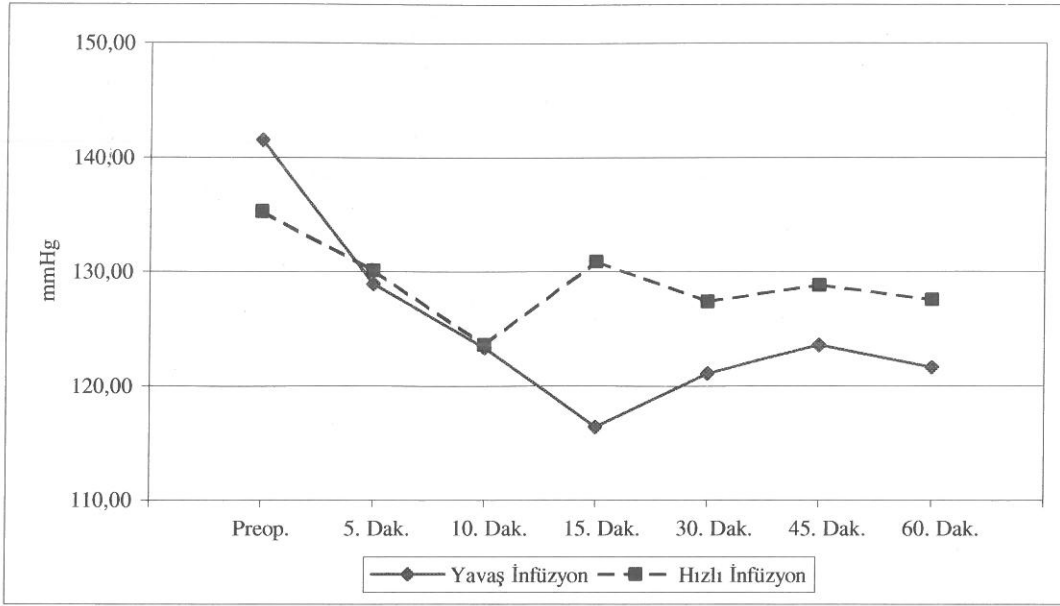
* Dağılımların farkı istatistiksel olarak anlamlıdır.

** p-değeri $\alpha=0,05$ sınırına oldukça yakındır.

Gruplar arası karşılaştırıldığında, her iki grubun sistolik arter basınç (SAB) değerleri ortalamalar arası farkı, istatistiksel olarak anlamsız bulundu (Tablo-13). Grup içi preoperatif değerleri ile karşılaştırıldığında ise; her iki grupta da preoperatif değere göre istatistiksel olarak anlamlı azalma tespit edildi ($p= 0,000 < 0,05$). Gruplar arası minimum SAB değeri ve zamanı için, ortalamalar arası fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (Tablo13).

Tablo-13: Sistolik Arter Basınçları Değerleri

SAB	Grup I (Yavaş İnf.) n = 22	Grup II (Hızlı İnf.) n = 19	p-değeri
Preop.	141,50 ± 13,64	135,26 ± 30,49	0,392
5. Dakika	128,95 ± 16,93	130,11 ± 34,97	0,892
10. Dakika	123,36 ± 17,25	123,63 ± 34,62	0,975
15. Dakika	116,41 ± 27,82	130,89 ± 20,47	0,069
30. Dakika	121,09 ± 18,35	127,37 ± 18,06	0,278
45. Dakika	123,55 ± 16,01	128,84 ± 21,33	0,370
60. Dakika	121,59 ± 16,55	127,53 ± 21,74	0,328
Min. SAB	103,32 ± 12,65	108,47 ± 17,60	0,284
Min. HT Zamanı	47,59 ± 32,74	36,42 ± 32,32	0,280

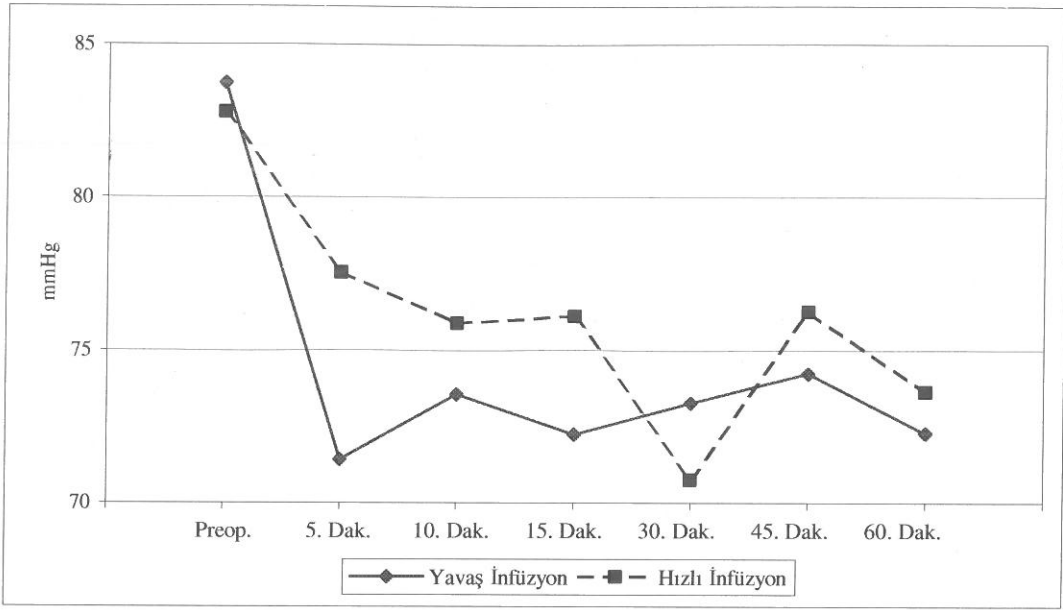


Şekil-3: Systolik Arter Basıncının Zamana Göre Dağılımı

Gruplar arası karşılaştırıldığında, her iki grubun diastolik arter basınç (DAB) değerleri ortalamalar arası farkı, istatistiksel olarak anlamsız bulundu (Tablo-14). Grup içi preoperatif değerleri ile karşılaştırıldığında ise; her iki grupta da preoperatif değere göre istatistiksel olarak anlamlı azalma tespit edildi ($p=0,000 < 0,05$).

Tablo-14: Diastolik Arter Basınçları Değerleri

DAB	Grup I (Yavaş İnf.) n = 22	Grup II (Hızlı İnf.) n = 19	p-değeri
Preop.	83,73 ± 13,11	82,79 ± 10,32	0,803
5. Dakika	71,41 ± 17,54	77,53 ± 11,70	0,204
10. Dakika	73,55 ± 11,06	75,89 ± 13,69	0,547
15. Dakika	72,23 ± 8,61	76,11 ± 13,47	0,289
30. Dakika	73,27 ± 11,18	70,74 ± 18,48	0,592
45. Dakika	74,23 ± 11,51	76,26 ± 13,66	0,607
60. Dakika	72,27 ± 12,90	73,63 ± 13,89	0,747
Min. DAB	63,45 ± 10,91	66,53 ± 12,61	0,408

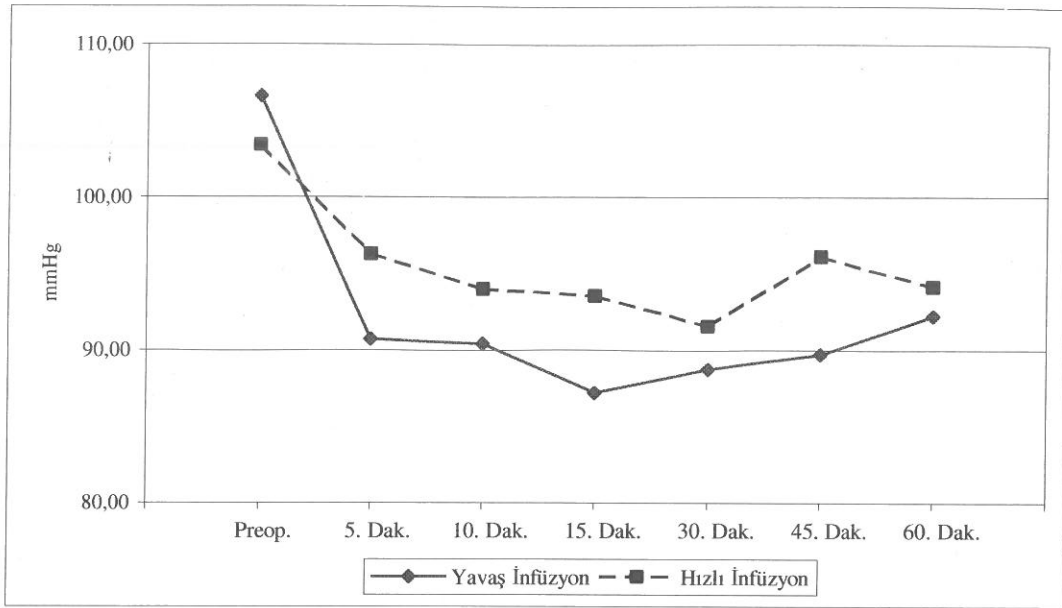


Şekil-4: Diastolik Arter Basıncının Zamana Göre Dağılımı

Gruplar arası karşılaştırıldığında, her iki grubun ortalama arter basınç (OAB) değerleri ortalamalar arası farkı, istatistiksel olarak anlamsız bulundu (Tablo-15). Grup içi preoperatif değerleri ile karşılaştırıldığında ise; her iki grupta da preoperatif değere göre istatistiksel olarak anlamlı azalma tespit edildi ($p=0,000 < 0,05$).

Tablo-15: Ortalama Arter Basınçları Değerleri

OAB	Grup I (Yavaş İnf.) n = 22	Grup II (Hızlı İnf.) n = 19	p-değeri
Preop.	106,64 ± 11,10	103,42 ± 13,39	0,406
5. Dakika	90,73 ± 11,52	96,32 ± 17,27	0,225
10. Dakika	90,45 ± 14,41	94,00 ± 17,26	0,478
15. Dakika	87,18 ± 9,81	93,53 ± 16,86	0,160
30. Dakika	88,77 ± 12,21	91,58 ± 14,29	0,502
45. Dakika	89,73 ± 13,34	96,16 ± 16,86	0,181
60. Dakika	92,23 ± 15,42	94,16 ± 19,48	0,725
Min. OAB	78,82 ± 12,26	80,53 ± 12,99	0,668

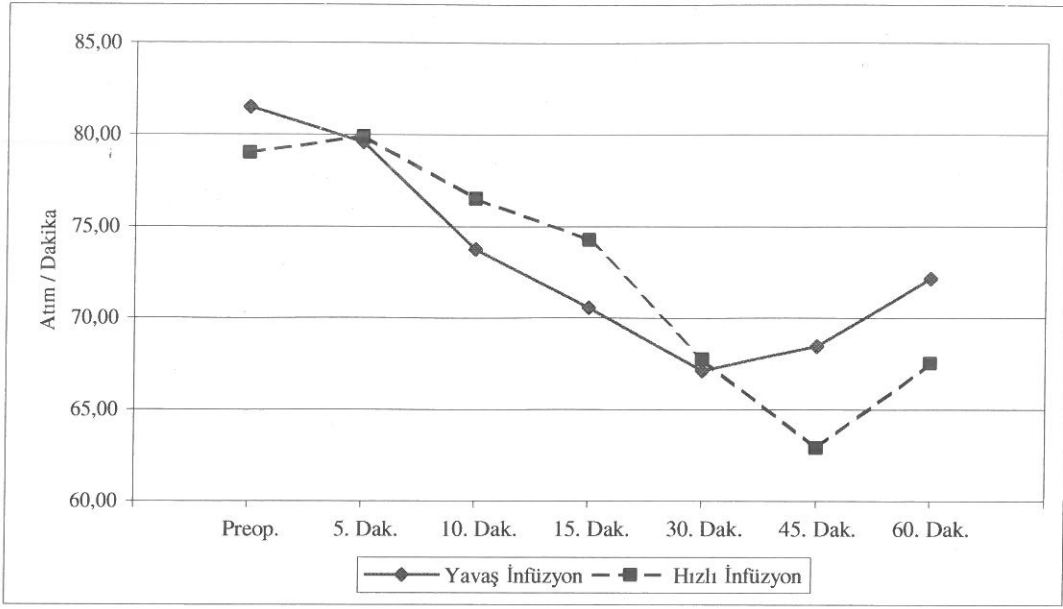


Şekil-5: Ortalama Arter Basıncının Zamana Göre Dağılımı

Gruplar arası karşılaştırıldığında, her iki grubun nabız (NB) değerleri ortalamalar arası farkı, istatistiksel olarak anlamsız bulundu (Tablo-16). Grup içi preoperatif değerleri ile karşılaştırıldığında ise; her iki grupta da preoperatif değere göre istatistiksel olarak anlamlı azalma tespit edildi ($p=0,000 < 0,05$).

Tablo-16: Nabız Değerleri

NB	Grup I (Yavaş İnf.) n = 22	Grup II (Hızlı İnf.) n = 19	p-değeri
Preop.	81,50 ± 13,38	79,00 ± 15,03	0,576
5. Dakika	79,59 ± 14,45	79,89 ± 14,37	0,947
10. Dakika	73,73 ± 14,63	76,53 ± 11,84	0,509
15. Dakika	70,55 ± 15,55	74,26 ± 13,10	0,417
30. Dakika	67,14 ± 14,79	67,79 ± 10,37	0,873
45. Dakika	68,45 ± 13,82	62,89 ± 17,21	0,258
60. Dakika	72,14 ± 15,19	67,53 ± 9,34	0,258



Şekil-6: Nabız Değerlerinin Zamana Göre Dağılımı

Her iki grubun oksijen saturasyonu değerleri (SpO_2), grup içi ve gruplar arası karşılaştırıldığında, ortalamalar arası fark istatistiksel olarak anlamsız bulundu (Tablo-17).

Tablo-17: Oksijen Saturasyon Değerleri

SpO_2	Grup I (Yavaş İnf.) n = 22	Grup II (Hızlı İnf.) n = 19	p-değeri
Preop.	96,05 ± 1,68	95,37 ± 1,92	0,235
5. Dakika	91,64 ± 18,54	95,79 ± 2,02	0,338
10. Dakika	96,14 ± 1,88	95,42 ± 2,06	0,253
15. Dakika	96,36 ± 1,76	96,00 ± 1,91	0,530
30. Dakika	97,45 ± 1,63	96,95 ± 1,51	0,309
45. Dakika	97,45 ± 1,63	96,95 ± 1,51	0,309
60. Dakika	97,45 ± 1,63	96,95 ± 1,51	0,309

Gruplar arasında, yan etkilerin dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (Tablo-18).

Tablo-18: Yan Etkilerin Dağılımı

Yan Etki	Grup	Görüldü		Görülmedi		Toplam	p-değeri
		Sayı	Satır%	Sayı	Satır%		
Hipotansiyon	Yavaş İnfüzyon	6	27,27	16	72,73	22	0,945
	Hızlı İnfüzyon	5	26,32	14	73,68	19	
	Toplam	11	26,83	30	73,17	41	
Bradikardi	Yavaş İnfüzyon	3	13,64	19	86,36	22	0,846
	Hızlı İnfüzyon	3	15,79	16	84,21	19	
	Toplam	6	14,63	35	85,37	41	
Bulantı	Yavaş İnfüzyon	2	9,09	20	90,91	22	0,877
	Hızlı İnfüzyon	2	10,53	17	89,47	19	
	Toplam	4	9,76	37	90,24	41	
Kusma	Yavaş İnfüzyon	0	0,00	22	100,00	22	0,276
	Hızlı İnfüzyon	1	5,26	18	94,74	19	
	Toplam	1	2,44	40	97,56	41	
Baş Ağrısı / Dönmesi	Yavaş İnfüzyon	1	4,55	21	95,45	22	0,347
	Hızlı İnfüzyon	0	0,00	19	100,00	19	
	Toplam	1	2,44	40	97,56	41	
Üşüme	Yavaş İnfüzyon	5	22,73	17	77,27	22	0,301
	Hızlı İnfüzyon	2	10,53	17	89,47	19	
	Toplam	7	17,07	34	82,93	41	
Titreme	Yavaş İnfüzyon	2	9,09	20	90,91	22	0,639
	Hızlı İnfüzyon	1	5,26	18	94,74	19	
	Toplam	3	7,32	38	92,68	41	
Ürtiker	Yavaş İnfüzyon	1	4,55	21	95,45	22	0,915
	Hızlı İnfüzyon	1	5,26	18	94,74	19	
	Toplam	2	4,88	39	95,12	41	
Halsizlik	Yavaş İnfüzyon	1	4,55	21	95,45	22	0,347
	Hızlı İnfüzyon	0	0,00	19	100,00	19	
	Toplam	1	2,44	40	97,56	41	

Her iki grup karşılaştırıldığında, gruplar arasında efedrin ihtiyacı duyan kişi sayısı ve verilen efedrin miktarı açısından, dağılımların farkı istatistiksel olarak anlamsızdı (Tablo-19).

Tablo-19: Grupların Efedrin İhtiyacı

Efedrin	Yavaş İnf. Grubu		Hızlı İnf. Grubu		p-değeri
	Sayı	Sütun%	Sayı	Sütun%	
Verildi	6	27,27	5	26,32	0,945
Verilmedi	16	72,73	14	73,68	
Toplam	22	100,00	19	100,00	
Doz (Ort. ± SD)	22,50 ± 15,08		19,00 ± 12,45		0,780

Her iki grup karşılaştırıldığında, gruplar arasında atropin ihtiyacı duyan kişi sayısı ve verilen atropin miktarı açısından, dağılımların farkı istatistiksel olarak anlamsızdı (Tablo-20).

Tablo-20: Grupların Atropin İhtiyacı

Atropin	Yavaş İnf. Grubu		Hızlı İnf. Grubu		p-değeri
	Sayı	Sütun%	Sayı	Sütun%	
Verildi	3	13,64	3	15,79	0,846
Verilmedi	19	86,36	16	84,21	
Toplam	22	100,00	19	100,00	
Doz (Ort. ± SD)	0,54 ± 0,37		1,07 ± 0,46		0,105

Gruplar arasında, kaydedilen cerrahi komplikasyonlar açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (Tablo-21).

Tablo-21: Cerrahi Komplasyonlar

Grup		Cerrahi Komplasyon			Toplam	p-değeri
		Olmadı	Kanama	Perforasyon		
Yavaş Inf.	Sayı	19	2	1	22	0,247
	Grubu	Satır %	86,36	9,09	4,55	
Hızlı Inf.	Sayı	19	0	0	19	
	Grubu	Satır %	100,00	0,00	0,00	
Toplam	Sayı	38	2	1	41	
	Satır %	92,68	4,88	2,44	100,00	

Hasta memnuniyeti açısından, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (Tablo-22).

Tablo-22: Hasta Memnuniyeti

Grup		Hasta Memnuniyeti		Toplam	p-değeri
		Memnun	Memnun değil		
Yavaş Inf.	Sayı	21	1	22	0,347
	Grubu	Satır %	95,45	4,55	
Hızlı Inf.	Sayı	19	0	19	
	Grubu	Satır %	100,00	0,00	
Toplam	Sayı	40	1	41	
	Satır %	97,56	2,44	100,00	

Grup-I'de sadece 1 hastada, cerrahiye verme kriteri olan T10 sensoryal blok seviyesi, 15 dakika beklenilmesine rağmen oluşmadı. Her iki grup karşılaştırıldığında, gruplar arasında blok kalitesi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (Tablo-23).

Tablo-23: Blok Kalitesi

Grup		Blok Kalitesi			Toplam	p-değeri
		Yeterli	Yetersiz	Başarısız		
Yavaş Inf.	Sayı	19	3	1	23	0,643
	Grubu	Satır %	82,61	13,04	4,35	
Hızlı Inf.	Sayı	16	3	0	19	
	Grubu	Satır %	84,21	15,79	0,00	
Toplam	Sayı	35	6	1	42	
		Satır %	83,33	14,29	2,38	

5. TARTIŞMA

Epidural anestezi ve sinir pleksus blokları dahil hemen tüm kullanım alanlarında yapılan çalışmalarda, levobupivakain anestezi potensinin, daha kaliteli sensoryal ve motor blok oluşturan rasemik bupivakaine benzer olduğu gösterilmiştir (29,35,36,56,88). Lyons ve ark., epidural doğum analjezisi için, levobupivakainin rasemik bupivakaine potens oranını 0.98 olarak rapor etmişlerdir (88).

İatrojenik intravasküler enjeksiyon durumunda, levobupivakain, bupivakaine oranla daha az kardiyotoksik olma avantajına sahiptir. Spinal anestezide kullanılan bupivakain dozu düşük olduğundan, kardiyotoksikite sorunu daha az önem taşır. Ancak intratekal levobupivakainin klinik etkilerinin araştırılması önemlidir; çünkü epidural anestezi sırasında da iatrojenik intratekal enjeksiyon olasılığı vardır.

Intratekal levobupivakain kullanımını içeren yalnızca birkaç çalışma vardır. Burke ve ark., karşılaştırmalı olmayan bir çalışmada, 20 hastada alt ekstremitte cerrahisi için 3 mL (15 mg) %0.5 levobupivakain kullanmışlar ve hastaların %90'ında (18/20) yeterli anestezi kalitesi elde etmişlerdir (57). Glaser ve ark. ise, prospektif, randomize, çift kör bir çalışmada, elektif total kalça replasmanı cerrahisi uygulanan 80 hastada, spinal anestezi için, 3.5 mL (17.5 mg) %0.5 levobupivakain ile rasemik bupivakaini karşılaştırmışlar; sensoryal ve motor blok dahil, benzer klinik etkiler bulmuşlardır. Levobupivakain grubunda sadece 1 hasta, teknik hata nedeniyle, ek anestezi gerektirmiş, bunun dışındaki 39 hasta ek analjezik ihtiyacı dahi göstermemiştir (89). Benzer olarak, Lee ve ark., prospektif, randomize, çift kör çalışmada, daha düşük doz olan 2.6 mL (13 mg) %0.5 levobupivakain ile rasemik bupivakaini karşılaştırmışlar; %0.5 levobupivakainin etkili bir lokal anestetik olduğunu; blok oturma zamanı, sensoryal ve motor blok dereceleri ile hemodinamik değişikliklerin eş doz %0.5 rasemik bupivakain ile benzer olduğunu göstermişlerdir. Levobupivakain grubunda 1 hasta teknik hata nedeniyle, hiç sensoryal ve motor blok oluşmaması sonucu istatistiksel analize dahil edilmemiş, bunun dışında tüm hastalarda yeterli anestezi kalitesi elde edilmiştir (90). Biz, çalışmamızda, diğer çalışmalarda kullanılan dozların nerdeyse yarısı olan 1.5 mL (7.5 mg) %0.5 levobupivakain kullandık. Çalışmaya dahil edilen toplam 50 hastanın 8'i cerrahi prosedürün değiştirilmesi nedeniyle istatistiksel analize dahil edilmedi. Bunun dışında Grup-I'deki 1 hastada (1/42), muhtemelen 3 dakikalık enjeksiyon işlemi sırasında oluşan

teknik hata nedeniyle, 15 dakika beklenmesine rağmen cerrahi sensoryal blok seviyesi kabul edilen T10'a ulaşılabilmesi sonucu genel anesteziye geçildi. Bunun dışında ek anestezi gerektiren hasta olmadı. Glaser ve ark.(89) ile Lee ve ark. (90) yaptıkları çalışmaların sonucu ile benzer, ancak Burke ve ark.dan (57) farklı olarak, çalışmamızda tüm hastalar için yeterli anestezi kalitesi (% 97,62) elde edildi.

Çalışmamızda, intratekal farklı enjeksiyon hızlarının sensoryal ve motor blok üzerine etkilerinin olabileceğini düşünerek, iki grupta 0.5 mL/dk ve 6 mL/dk enjeksiyon hızlarında 1.5 mL % 0.5 levobupivakain kullandık. Maksimum sensoryal blok seviyesi, Grup-I ve II'de sırasıyla, T6,5 (T3-10) ve T8 (T4-10) olarak bulundu. İki grup arasında, istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Burke ve ark., hastalar arasında analjezi yayılımında, maksimum sefalik blok yüksekliğinin L3- T4 arasında değiştiği geniş değişkenlik gözlemlemişler ve 3 mL %0.5 levobupivakain ile sensoryal analjezi yayılımının önceden kestirilemeyeceği kanısına varmışlardır (57). Değişken sensoryal bloğun, 23°C'de 1.0048 g/mL ve 37°C'de 1.0005 g/mL dansitesi ile %0.5 levobupivakainin hipobarik özelliğine bağlı olabileceği savunulmuştur (20,57). Lee ve ark. 2.6 mL % 0.5 levobupivakain grubunda maksimum sensoryal blok seviyesini T7 (T3-10) olarak (90), Glaser ve ark. 3.5 mL % 0.5 levobupivakain ile maksimum sensoryal blok seviyesini T8 (T4-12) (89) olarak rapor etmişlerdir. Glaser ve ark., levobupivakain ile spinal anestezi yayılımının, en az bupivakain yayılımı kadar önceden kestirilebileceğini savunmuşlardır (89). Çalışmamızda, Lee ve ark.(90) ile Glaser ve ark.(89) çalışma sonuçlarına benzer maksimum sensoryal blok seviyelerinin oluşması; intratekal % 0.5 levobupivakainin önceden kestirilemeyen yayılımını rapor eden Burke ve ark. dan (57) farklı olarak, hastalar arasında analjezi yayılımında geniş değişkenlik izlenmemesi, düşük doz levobupivakainin yeterli spinal anestezi seviyesi ve güvenli dağılım sağlaması açısından etkili olabileceğini düşündürmektedir.

Vercauteren ve ark., doğumda kombine spinal epidural analjezi için başlangıç subaraknoid enjeksiyonunda daha düşük doz olan 2 mL %0.125 levobupivakain veya rasemik bupivakain kullanmışlar; bupivakain grubundaki hastaların %34'ünde grade 1 bromage skoruna karşılık, levobupivakain grubunda hiç motor blok oluşmadığını, bunun dışındaki klinik etkilerin benzer olduğunu bulmuşlardır (91).

Alley ve ark., randomize, çift kör bir çalışmada, 18 sağlıklı gönüllüde 4-8-12 mg dozlarında %0.25 hiperbarik levobupivakain ile aynı dozlarda bupivakaini karşılaştırmış, sensoryal ve motor blok özellikleri açısından eşit etki gösterdiklerini rapor etmişlerdir (92). Çalışmamızda kullandığımız 7.5 mg dozuna yakın olan 8 mg levobupivakain grubunda, maksimum sensoryal blok seviyesi T4 (T3-7) olarak gözlemlenmiş, sensoryal blok regresyon zamanı (SBRZ) 51 ± 12 dakika, L1 dermatom seviyesine ulaşma süresi ise 147 ± 35 dakika olarak kaydedilmiştir. Çalışmamızda, SBRZ , Grup-I ve II için sırasıyla, $34,64 \pm 18,24$ dakika ve $40,89 \pm 19,96$ dakika olarak hesaplanmış olup gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Alley ve ark.(92) çalışmalarına göre, çalışmamızda daha hızlı SBRZ izlenmesi, muhtemelen bizim plain ancak onların hiperbarik solüsyon kullanmış olmasına bağlıdır. Çalışmamızda, duyusal blok süresi olarak intratekal enjeksiyondan L2 sensoryal blok seviyesine kadar geçen süre kaydedildi. Duyusal blok süresi, Grup-I ve II için sırasıyla, $121,86 \pm 26,48$ ve $151,89 \pm 27,19$ dakika olarak hesaplandı; gruplar arasında ortalamalar arası fark, istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Alley ve ark, hiperbarik levobupivakain kullanmış olmasına rağmen (92), çalışmalarında elde ettikleri L1 seviyesine ulaşma süresi, bizim çalışmamızda hızlı enjeksiyon grubunda elde ettiğimiz L2 seviyesine ulaşma süresine oldukça yakındır. Yavaş enjeksiyon grubumuzdaki istatistiksel olarak anlamlı daha kısa duyusal blok süresi, muhtemelen enjeksiyon hızları arasındaki farkın sensoryal blok üzerine etkisini yansıtmaktadır.

Lee ve ark.'nın çalışmalarında, 2.6 mL levobupivakain grubunda, operasyon başlangıcında tam motor blok izlenen hasta sayısı 18/24 (%37), operasyon bitiminde tam motor blok izlenen hasta sayısı ise 21/ 24 (%43) olarak açıklanmıştır (90). Bizim çalışmamızda ise, her iki grupta farklı enjeksiyon hızlarında 1.5 mL %0.5 levobupivakain kullanılmış olup, Grup-I ve II'de sırasıyla, operasyon başlangıcında tam motor blok izlenen hasta sayısı, 0/22 (% 0) ve 1/ 19 (% 5,3), operasyon bitiminde tam motor blok izlenen hasta sayısı 2/22 (% 9,1) ve 8/19 (%42,1) idi. İki çalışma arasındaki fark, muhtemelen bizim düşük doz kullanmamıza ve gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı fark olmamasına rağmen, Grup-II'deki tam blok izlenen hasta sayısının daha fazla olması ise muhtemelen enjeksiyon hızları arasındaki farka bağlıdır. Bu sonuç, düşük doz %0.5 levobupivakain kullanımının, minimal motor blok ile yoğun sensoryal blok oluşturarak özellikle kısa veya günübirlik cerrahilerde spinal anestezi sonrası erken taburculuğu hızlandırarak, bir avantaj sağlayabileceğini göstermektedir.

Subaraknoid aralıkta, lokal anesteziğin dağılımını etkileyen pek çok faktör vardır (93). Bu faktörlerden biri olan enjeksiyon hızının, maksimum sensoryal seviyeyi etkileyip etkilemediği, bir soru işaretidir (6,11,13,15,83,94). Yapılmış olan iki çalışmada, enjeksiyon hızı ile ilişkili etki gösterilmiştir (6,11). Çalışmalarda enjeksiyon hızı ile ilişkili etkinin gösterilememesi, enjeksiyon hızlarının çok yakın olması veya 'yavaş' olarak kabul edilen enjeksiyon hızının aslında hızlı olmasının sonucu olabilir. Ayrıca, çalışmaların çoğunda enjeksiyonlar manuel olarak gerçekleştirilmiş olup, bu da subaraknoid uygulama sırasında, enjeksiyon hızında değişmelerle sonuçlanmış olabilir.

Bourke ve ark., bir spinal kanal modelinde, değişik gauge spinal iğnelerle farklı enjeksiyon hızlarının etkilerini, violent (şiddetli), turbulent (türbülans oluşturan), non-turbulent stream (türbülans oluşturmeyen akım) ve dribble (damla damla) olarak derecelendirmişlerdir. Subaraknoid aralıkta lokal anesteziğin solüsyonların difüzyon ve yayılımını kontrol edebilmek için, sadece dribble hızın, etkili yavaş enjeksiyon hızı olabilecek kadar farklı olduğunu savunmuşlardır. Enjeksiyon hızının etkisine yönelik çalışmalarda, yavaş olarak kabul edilen enjeksiyon hızının aslında çok hızlı, dolayısıyla sonuçların tümünün kusurlu olduğunu; çalışmalardaki tipik 0.05 mL/sn (3mL/dk) yavaş enjeksiyon hızının pratik klinik amaçlar için, 0.5 mL/sn (30 mL/dk) ile 1.0 mL/sn (60 mL/dk) arasında değişen veya çoğu çalışmada 'olabildiğince hızlı' olarak geçen enjeksiyon hızından çok farklı olmadığını ileri sürmüşlerdir (95). Biz, çalışmamızda 25 gauge quince spinal iğne ve bir infüzyon pompası yardımı ile, yavaş enjeksiyon için 0.008 mL/sn (0.5 mL/dk) hızını ve hızlı enjeksiyon için 0.1 mL/sn (6 mL/dk) hızını kullandık. Bourke ve ark.'a göre, 25 gauge spinal iğne ile dribble akım hızı 0.004 mL/sn (0.25 mL/dk) idi (95). Ancak bu hız, klinik kullanım açısından pratikte oldukça zor, hasta için de oldukça sıkıcı ve konforsuzdur. Çalışmamızda tercih ettiğimiz yavaş ve hızlı enjeksiyon hızları, sırasıyla, Bourke ve ark.'nın çalışmasında türbülans oluşturmeyen akım ve şiddetli akım olarak tanımlanmıştır.

Tuominen ve ark., lateral horizontal pozisyondaki hastalarda 3 mL %0.5 bupivakainin, hızlı enjeksiyon (10 sn) ile karşılaştırıldığında, yavaş enjeksiyonun (180 sn) daha yüksek spinal analjezi ile sonuçlandığını göstermişlerdir (11). Bir spinal kanal modelinde, enjeksiyon hızının artırılmasıyla lokal anesteziğin yayılımının yükselmesini (81), bu modelin, oldukça karmaşık olan subaraknoid aralığın yapısını kusurlu olarak yansıtmaya bağlamışlardır (11). Lokal anesteziğin solüsyonun hızlı enjeksiyonunun,

BOS'un hacimli yer değiştirmesine ve solüsyonun enjeksiyon kenarına yakın durgun kalmasına neden olduğunu; yavaş enjeksiyonun ise, BOS'da hacimli hareket veya basınç değişikliğine neden olmadan, spinal kord ve araknoid mater arasındaki sınırlı alanda lokal anesteziğin geniş yayılımı ile sonuçlandığını savunmuşlardır. Benzer şekilde, Stienstra ve ark., oturur pozisyondaki hastalarda 37°C'ye ısıtılmış 3 mL %0.5 bupivakainin, hızlı enjeksiyon (olabildiğince hızlı) ile karşılaştırıldığında yavaş enjeksiyonunun (60 sn) anlamlı şekilde yüksek spinal analjezi yayılımına neden olduğunu göstermişlerdir (10). Bu sonucu da, ısınmış bupivakainin (37°C'de bupivakain hipobariktir), barisiteyle bağlantılı olarak, yavaş enjeksiyonu sırasındaki uzun oturma perioduna bağlamışlardır (10).

Horlocker ve ark., lateral horizontal pozisyondaki hastalarda, %0.3 hipobarik bupivakainin hızlı enjeksiyonunun (0.5 mL/sn), yavaş enjeksiyon (0.02 mL/sn) ile karşılaştırıldığında, anlamlı olarak yüksek maksimum sensoryal seviye ile sonuçlandığını göstermişlerdir (8). Diğer çalışmalardan farklı sonuç bulmalarını, kullanılan ajanın barisitesine ve enjeksiyon sırasındaki ve sonrasında hasta pozisyonuna bağlamışlardır. %0.3 bupivakain solüsyonunun, hem enjeksiyon sırasında, hem de spinal kök fiksasyonunda hipobarik olduğunu savunmuşlardır. Ayrıca tüm enjeksiyonları manuel olarak değil, elektrikli şırınga pompası kullanarak, hızda değişiklik olmadan uygulamışlardır. Enjeksiyon hızındaki hafif değişikliklerin bile türbülansa neden olabileceğini ve lokal anesteziğin yayılımını değiştirebileceğini savunmuşlardır. Enjeksiyon hızının, subaraknoid aralıkta lokal anesteziğin dağılımında orta derecede etkili olduğunu, ayrıca enjeksiyon sırasında hasta pozisyonu ve serebrospinal sıvı ile ilişkili lokal anesteziğin solüsyonun spesifik gravitesinin de bir spinal lokal anesteziğin uygulamasında hesaba katılması gerektiğini savunmuşlardır (8).

Çoğu lokal anesteziğin oda ısısında enjekte edilir (20-25°C) ve spinal köklere fikse olmadan önce 37°C'ye erişir (96). Lokal anesteziğin göreceli barisitesinde 22°C'den 37°C'ye ısınırken meydana gelen değişikliğin, serebrospinal sıvıdaki dağılımında neyi etkilediğini bilmek zordur. %0.5 bupivakain 22°C'de hiperbarik, 37°C'de hipobariktir. Lokal anesteziğin solüsyon oda ısısında enjekte edildiğinde, spinal iğne içerisinde subaraknoid aralığa doğru olan yolunda ısınıyor olabilir. Sonuçta artan ısı, enjeksiyon hızı ile ters ilişkili olabilir. Isı, lokal anesteziğin solüsyonun dansitesini etkilediğinden, enjeksiyon hızı, ısı üzerinde ve dolayısıyla da lokal anesteziğin solüsyonun barisitesi üzerindeki etkisi ile, ajanın subaraknoid dağılımını etkileyebilir. Bu etki ilk olarak spinal

kateterler için öne sürülmüşse de, spinal iğneler içinde geçerli olabilir (97). Bucx ve ark. çalışmalarında, oda ısısında plain %0.5 bupivakainin 10 kat farklı enjeksiyon hızlarında uygulanmasının maksimum sensoryal blok seviyeleri arasında anlamlı bir fark ile yansıyan, yeterince geniş ısı bağımlı barisitede bir değişiklikle sonuçlanabilir mi araştırmışlardır. Maksimum sensoryal blok seviyesinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulamamışlar; anestezi solüsyonun iğne içindeki pasajı sırasında oluşan ısı değişiminin, ajanın subaraknoid dağılımında etkili olabilecek yeterli genişlikte dansite değişikliğine neden olmadığını savunmuşlardır (13).

Biz çalışmamızda oda ısısında %0.5 plain levobupivakain kullandık. Çalışmamızı planladığımızda, literatürde düşük doz levobupivakain enjeksiyon hızının maksimum sensoryal blok seviyesi üzerine etkisini araştırmış bir çalışma yoktu. Yapılan bir çalışmada, klinik olarak intratekal enjeksiyondan önce ve sonraki lokal anestezi dansiteleri arasındaki ilişkiyi göstermek için, 23°C ve 37°C'de analizler yapılmıştır; buna göre 5 mg/mL levobupivakainin dansitesi, 23°C ve 37°C'de hem dekstrozu hem de dekstrosuz, 5 mg/mL bupivakain ve ropivakain ile kıyaslandığında anlamlı olarak yüksektir. %0.5 levobupivakainin dansitesi 23°C'de 1.00419, 37°C'de 1.00024'dür; yani, %0.5 levobupivakain, tüm hasta gruplarında hipobarisite sınırının üst sınırındadır, dolayısıyla izobarik bir solüsyon olarak kabul edilebilir (98). Çalışmamızda, oda ısısında iki farklı hızda, bir elektrikli şırınga pompası aracılığıyla enjekte ettiğimiz düşük doz levobupivakain ile maksimum sensoryal blok seviyeleri, yavaş enjeksiyon grubunda T6,5 (3 – 10), hızlı enjeksiyon grubunda T8 (4 – 10) idi. Yavaş enjeksiyon grubunda daha yüksek ortalama maksimum sensoryal blok seviyeleri izlenmesine rağmen, iki grup arasında dağılımların farkı istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,077 > 0,05$). Bulduğumuz sonuç, Tuominen ve ark. (11), Stienstra ve ark. (10) ile Horlocker ve ark.'nın (8) bupivakain ile yaptıkları çalışmaların sonuçları ile uyuşmamaktadır. Bizim çalışmamızda, enjeksiyon hızı ile maksimum sensoryal blok seviyeleri arasında ilişki bulunamamıştır. Örneklem sayısının artırılmasının, farklı ve daha doğru sonuçların elde edilmesi açısından yararlı olabileceğini düşünmekteyiz.

Bir in vitro modelde, yavaş enjeksiyonun, hızlı türbülant bir akımdan daha geniş lokal anestezi yayılımı oluşturduğu gösterilmiştir (99). Yavaş enjeksiyon ile enjekte edilen ajan, enjeksiyon yönünde temas ettiği herhangi bir yüzeye yapışma ve yüzey boyunca daha uzağa ilerleme eğilimindedir. Ters olarak, hızlı enjeksiyon, yüzeyden hızla

geri dönen türbılan akım oluşturur, daha az yönlü, daha fazla karışan ve dilüe olan dağılıma neden olur. Matematiksel bir modelde, bulgularla eşleşen sonuçlar bulunmuştur (100).

Anderson ve ark.'da, benzer olarak, prospektif, randomize, çift kör çalışmalarında, 25 G Whitacre spinal iğne ile, hasta oturur pozisyonda ve iğne açıklığı sefale yönlendirilmişken, 3 mL %0.5 plain bupivakaini 10 sn veya 3'dk da enjekte etmişlerdir. Tüm hastalar, spinal enjeksiyon başlangıcından itibaren 3 dk süreyle oturur pozisyonda tutulmuş ve daha sonra supin pozisyona alınarak yerçekimi etkisi farkı ortadan kaldırılmıştır. Yavaş enjeksiyon grubunun, hızlı enjeksiyon grubuyla kıyaslandığında, daha erken maksimum sensoryal blok seviyesine ulaştığını (ort 20 dk'ya karşı 30 dk) göstermişlerdir. Her iki grupta maksimum sensoryal blok seviyelerini benzer bulmuşlardır. En düşük ortalama arter basıncı zamanının yavaş grupta daha erken oluştuğunu (ort 10 dk'ya karşı 20 dk) göstermişlerdir. Motor blok süresi yavaş grupta daha kısa bulunmuştur (ort 180 dk'ya karşı 270 dk). Yavaş enjeksiyonun daha hızlı oturan ve daha çabuk derlenen bir blok ile sonuçlandığını savunmuşlardır (12).

Biz de elektif ürolojik cerrahilerde, 1.5 mL levobupivakaini, 25 gauge quincke spinal iğne ile 15 sn veya 3 dk'da enjekte ettik. Hızlı enjeksiyonu manuel olarak, yavaş enjeksiyonu elektrikli şırınga pompası kullanarak gerçekleştirdik. Cerrahiye verme kriteri kabul ettiğimiz T10 sensoryal blok oturma zamanı, yavaş enjeksiyon grubunda ($2,05 \pm 2,32$ dk), hızlı enjeksiyon grubuyla ($7,47 \pm 3,58$ dk) kıyaslandığında, anlamlı şekilde kısaydı. Gruplara ait sensoryal blok seviyelerinin ölçüm zamanlarına göre değerleri karşılaştırıldığında, yavaş enjeksiyon grubunda 5., 10. ve 15. dakikalarda istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksekti. Maksimum sensoryal blok seviyeleri, yavaş ve hızlı enjeksiyon gruplarında sırasıyla, ortalama T6,5 (3-10) ve T8 (4-10) (ortanca[min-maks]) idi. Maksimum sensoryal blok oturma zamanları ise yavaş enjeksiyon grubunda $12,50 \pm 6,59$ dk, hızlı enjeksiyon grubunda $15,00 \pm 5,90$ dk olup iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı. Çalışmamızda, 25 G quincke spinal iğne ile, Anderson ve ark.'nın çalışmalarına (12) benzer olarak, hasta oturur pozisyonda ve iğne açıklığı sefale yönlendirilmişken, %0.5 plain levobupivakain yavaş enjeksiyonunun başlangıçta sefalik yöne doğru geniş lokal anestezi yayılımı oluşturduğunu düşündük. Lokal anestezi ajan, muhtemelen sefale daha hızlı gönderilmiş ve serebrospinal sıvıda sensoryal sinir köklerinin bulunduğu posterior kompartmanda konsantre olarak kalmıştır. Bu da, sensoryal bloğun

daha hızlı oturması ile sonuçlanmıştır. Her iki grupta da maksimum sensoryal blok seviyelerinin benzer olması, eşit miktarda ilacın er geç posterior serebrospinal sıvı kompartmanında aynı sefalik seviyeye ulaştığını göstermektedir. Tüm hastalar aynı süreyle oturur pozisyonda tutulmuş ve daha sonra supin pozisyona alınmıştır, dolayısıyla yerçekimi etkisi farkı ortadan kaldırılmıştır. Levobupivakain, bupivakainde olduğu gibi, hasta supin pozisyondayken, yerçekiminden daha fazla etkilenmediği, serebrospinal sıvı ile tam olarak karışım oluşturup yeterince dilüe olduğu en yüksek seviyeye, torasik kifozun sefalik sınırına kadar, yukarı doğru yüzer. Sensoryal bloğun klinik yüksekliği daha sonra, lokal anesteziğin bir sensoryal spinal kökü bloke etmesi için gerekli minimum konsantrasyonuna bağlıdır (12).

Çalışmamızda, intratekal enjeksiyon başlangıcından L2 sensoryal blok seviyesine kadar geçen süre, 'duyusal blok süresi' olarak değerlendirildi. Yavaş enjeksiyon grubunda duyusal blok süresi ($121,86 \pm 26,48$ dk), hızlı enjeksiyon grubu ($151,89 \pm 27,19$ dk) ile kıyaslandığında, anlamlı şekilde kısa bulundu ($p = 0,001 < 0,05$). Anderson ve ark.'nın çalışmasında (12) da, sensoryal fonksiyonların normale dönme zamanı, 180. dakikaya kadar her iki grupta benzer, 240. dakikada yavaş enjeksiyon grubunda istatistiksel olarak anlamlı şekilde hızlıydı. Aynı ajan tarafından oluşturulan aynı yükseklikteki sensoryal bloğun, bir grupta diğerine göre nasıl daha hızlı gerilediğine ise, bir açıklama getirilememiştir.

Çalışmamızda, 3 dakikalık oturma periodundan sonra supin pozisyona getirildiği andan itibaren hastalarda değerlendirilen motor blok dereceleri arası ilişki başlangıçta istatistiksel olarak anlamlı değildi. Operasyon başlangıcında değerlendirilen motor blok derecelerinin dağılımları, istatistiksel olarak anlamlı değildi. Ancak, operasyon bitiminde değerlendirilen motor blok derecelerinin dağılımları, istatistiksel olarak anlamlı olmamakla beraber (ki $p = 0,058$ anlamlılık düzeyi kabul edilen $p = 0,05$ 'e oldukça yakın bulundu), yavaş enjeksiyon grubunda daha yüksek (daha hızlı kaybolması lehine) bir değerdedi. Ayrıca sensoryal blok seviyesi L2 olduğunda değerlendirilen motor blok dereceleri, yavaş enjeksiyon grubunda ($5,5$ [3-6]), hızlı enjeksiyon grubu (4 [2-6]) ile kıyaslandığında, daha hızlı kaybolmaktaydı. Bu sonuç, Anderson ve ark. sonuçları (12) ile benzerdir. Ayrıca, motor bloğun çok anlamlı olmasa da, yavaş enjeksiyon grubunda daha yavaşça gelişme eğiliminde olduğu ve anlamlı olarak daha hızlı kaybolduğu gözlemlendi. Bu yönü, kısa veya günübirlik cerrahilerde yararlı bir klinik avantaj sağlayabilir. Bunun nedeni, daha fazla

sefalik dağılım ile birlikte, alt lomber ve sakral motor sinir köklerine daha az ulaşan ilaç varlığı olabilir.

Çalışmamızda, Anderson ve ark.'dan (12) farklı olarak gruplar arası karşılaştırmada, her iki grubun sistolik arter basınç (SAB) değerleri ortalamalar arası farkı, istatistiksel olarak anlamsız bulundu. Grup içi preoperatif değerler karşılaştırıldığında ise; her iki grupta da preoperatif değere göre istatistiksel olarak anlamlı azalma tespit edildi ($p=0,000 < 0,05$), ancak bu azalma %30'dan daha fazla olmadığından klinik olarak anlamlı değildi. Gruplar arası minimum SAB değerleri, yavaş enjeksiyon grubunda ort $103,32 \pm 12,65$, hızlı enjeksiyon grubunda ise $108,47 \pm 17,60$ idi. Minimum SAB değerleri zamanları, yavaş enjeksiyon grubunda $47,59 \pm 32,74$ dakika, hızlı enjeksiyon grubunda $36,42 \pm 32,32$ dakikaydı. Her iki grupta da minimum SAB değerleri ortalaması 100 mmHg'nin altına düşmemiştir, bu, muhtemelen düşük doz levobupivakain kullanmamızla ve buna bağlı maksimum sensoryal blok seviyelerinin çok yüksek olmaması ile bağlantılıdır. Yine her iki grupta, minimum SAB değerlerinin ortaya çıkması, intratekal enjeksiyon başlangıcından 30 dakika sonraya denk düşmekte, bu da, SAB değerlerindeki düşmenin spinal anestezi etkisinden çok cerrahi nedenlere bağlı olabileceğini akla getirmektedir.

Düşük doz levobupivakain kullanarak blok seviyelerini düşük tutmamız ve sempatik denervasyonu azaltmamız, muhtemelen hemodinamik parametrelerin stabil kalmasını sağlamıştır. Çalışmamızda, cerrahi işlem sırasında veya sonrasında TUR sendromu izlenmemiştir. Çalışmamızda, preoperatif ve postoperatif Na^{+2} değerleri arasında meydana gelen değişiklik istatistiksel olarak anlamlı değildi. Absorbsiyonun derecesi, rezeksiyon zamanı, kanama derecesi ve tipi, irrigasyon sıvısının volüm ve basıncı ile ilişkilidir (101). Çalışmamızda, cerrahi işlem süreleri ortalama 60 dakikayı geçmemiştir. Kullanılan irrigasyon sıvısı miktarı yavaş enjeksiyon grubunda ortalama $18,14 \pm 6,12$ lt, hızlı enjeksiyon grubunda ortalama $15,21 \pm 4,96$ lt olup, irrigasyon sıvısı verilme kurallarına uyulmuştur. Cerrahi işlemler sırasında kanama komplikasyonu izlenmemiştir. Bu da hemodinaminin stabil tutulmasına katkıda bulunmuştur.

6. SONUÇ

Çalışmamız, subaraknoid uygulamalarda yavaş enjeksiyon hızlarının, bloğun daha hızlı oturması ve daha hızlı kaybolması avantajı ile tercih edilebilecek basit ve etkin bir yöntem olabileceğini düşündürmektedir. Ayrıca, kardiyak problemlerin mortalite ve morbiditeyi etkilediği TUR-P gibi cerrahilerde, minimal hemodinamik değişiklik ile stabil anestezi sağlamak önemli bir faktördür. Bu amaçla, düşük doz levobupivakain kullanımının, hem yeterli spinal analjezi seviyesini sağlamak, hem de hemodinamiyi stabil tutmak için uygun lokal anestetik ajan olabileceği kanaatindeyiz. Bizim çalışmamız, en az T10 seviyesinde sensoryal blok gerektiren cerrahiler için spinal anestezide, düşük doz (1.5 mL) %0.5 levobupivakainin etkili bir lokal anestetik olduğunu ve yeterli anestezi kalitesi sağlayabileceğini düşündürmektedir.

7. ÖZET

Çalışmamızda, intratekal farklı enjeksiyon hızlarının sensoryal ve motor blok üzerine etkilerinin olabileceğini düşünerek, benign prostat hiperplazisi nedeniyle transüretal prostat rezeksiyonu planlanan hastalarda, düşük doz levobupivakainin farklı enjeksiyon hızlarında kullanımının, hemodinami, motor ve sensoryal blok üzerine etkilerini değerlendirmeyi amaçladık.

Hastanemiz etik kurulu izni ve bilgilendirilmiş hasta oluru alındıktan sonra, elektif TUR-P planlanan, nörolojik defisiti veya spinal anestezi için kontrendikasyonu bulunmayan 40-80 yaş arası, ASA I-III risk grubunda 50 hasta çalışmaya dahil edildi. Premedikasyon uygulanmadan operasyon odasına alınan hastalara, monitorizasyon sonrası 500 ml %0.9 sodyum klorür yüklemesini takiben oturur pozisyonda, L3- L4 spinöz aralığından 25-Gauge Quincke spinal iğne ile subaraknoid aralığa girildi. Hastalar rastgele iki gruba ayrıldı: **Grup-I**'deki hastalara perfüzyon pompası ile 180 sn (2ml/dk) enjeksiyon hızında; **Grup-II**'deki hastalara 15 sn (6ml/dk) enjeksiyon hızında 1.5 ml (7.5 mg) oda ısısında %0.5 levobupivakain verildi. Grup-II'deki hastalar, pozisyona bağlı fark oluşmaması için 180 sn oturur pozisyonda tutuldu. Hastalar sensoryal blok parametreleri, motor blok parametreleri, hemodinamik profiller ve yan etki insidansları açısından incelendi.

Gruplar arasında demografik veriler, operasyon süresi ve hemodinamiyi etkileyen parametreler olan preoperatif hemoglobin, hematokrit ve sodyum konsantrasyonları ile postoperatif değerleri arasında anlamlı farklılık bulunamadı. Tüm hastalar için yeterli anestezi kalitesi (%97,62) elde edildi. Cerrahiye verme kriteri olan T10 oturma zamanı, Grup-I'de, Grup-II'ye göre anlamlı şekilde kısa bulundu ($p= 0,000 < 0,005$). İntratekal enjeksiyon başlangıcından L2 sensoryal blok seviyesine kadar geçen süre duyuşal blok süresi olarak değerlendirildi. Grup-I'de duyuşal blok süresi, Grup-II'ye göre anlamlı şekilde kısa bulundu ($p=0,001 < 0,005$). Gruplar arasında maksimum sensoryal blok seviyeleri, maksimum sensoryal blok oturma zamanları, sensoryal blok regresyon zamanları açısından anlamlı fark bulunamadı. Operasyon bitiminde değerlendirilen motor blok derecelerinin dağılımları, istatistiksel olarak anlamlı olmamakla beraber, p değeri ($p= 0,058$) anlamlılık düzeyi kabul edilen $p= 0,05$ 'e oldukça yakındı. Grup-I'de, Grup-II'ye göre daha hızlı motor derlenme izlendi. Gruplar arası karşılaştırıldığında, her iki grubun

sistolik, diastolik ve ortalama arteryel kan basıncıları ile kalp hızı ve oksijen saturasyonu değerleri ortalamalar arası farkı, istatistiksel olarak anlamsız bulundu. Grup içi preoperatif değerleri ile karşılaştırıldığında ise, her iki grupta preoperatif değerlere göre istatistiksel olarak anlamlı azalma tespit edildi; ancak bu azalma, klinik olarak anlamlı değildi.

Sonuç olarak, en az T10 seviyesinde sensoryal blok gerektiren cerrahilerde spinal anestezi için, düşük doz (1.5 mL) %0.5 levobupivakain kullanımının yeterli spinal analjezi seviyesini sağlamak ve hemodinamiyi de stabil tutmak için uygun ve etkili bir lokal anestezi ajan olduğunu; ayrıca subaraknoid uygulamalarda yavaş enjeksiyon hızlarının, bloğun daha hızlı oturması ve daha hızlı kaybolması avantajı ile tercih edilebilecek basit ve etkin bir yöntem olabileceğini söyleyebiliriz.

KAYNAKLAR

1. Mohammed EM. Selective Spinal Anaesthesia A Review EJA 2003; 19:99-106
2. Hocking G, Wildsmith JAW. Intratekal drug spread. Br J Anaesth 2004; 93(4): 568-578
3. Albright GA. Cardiac arrest following regional anesthesia with etidocaine or bupivacaine. Anesthesiology 1979; 51(4): 285-286
4. Reiz S, Nath S. Cardiotoxicity of local anaesthetic agents. Br J Anaesth 1996; 58: 736-746
5. Valenzuela C, Snyders DJ, Bennett PB, et al. Stereoselective block of cardiac sodium channels by bupivacaine in guinea pig ventricular myocytes. Circulation 1995; 92: 3014-3024
6. Atchison SR, Wedel DJ, Wilson PR. Effect of injection rate on level and duration of hypobaric spinal anesthesia. Anesth Analg 1989; 69: 496-500.
7. Hanazaki M, Hashimoto M, Nogami S, Kusudo K, Aono H, Takeda A. Effect of injection speed on sensory blockade in spinal anesthesia with 0.5% hyperbaric tetracaine [abstract]. Masui 1997; 46: 777-782.
8. Horlocker TT, Wedel DJ, Wilson PR. Effect of injection rate on sensory level and duration of hypobaric bupivacaine spinal anesthesia for total hip arthroplasty. Anesth Analg 1994; 79: 773-777.
9. Janik R, Dick W, Stanton-Hicks M. The effect of injection speed on the blockade characteristics of hyperbaric bupivacaine and tetracaine in spinal anesthesia. Reg Anesth 1989; 12: 63-68.
10. Stienstra R, Van Porten F. Speed of injection does not affect subarachnoid distribution of plain bupivacaine 0.5%. Reg Anesth 1990; 15: 208-210.
11. Tuominen M, Pitkanen M, Rosenberg PH. Effect of speed of injection of 0.5% plain bupivacaine on the spread of spinal anaesthesia. Br J Anaesth 1992; 69: 148-149.
12. Anderson L, Walker J, Brydon C, Serpell MG. Rate of injection through whitacre needles affects distribution of spinal anaesthesia. Br J Anaesth 2001; 86: 245-248.

13. Bucx MJL, Kroon JW, Stienstra R. Effect of speed of injection on the maximum sensory level for spinal anesthesia using plain bupivacaine 0.5% at room temperature. *Reg Anesth* 1993; 18: 103-105.
14. Casati A, Fanelli G, Cappelleri G, et al. Effects of spinal needle type on lateral distribution of 0.5% hyperbaric bupivacaine. *Anesth Analg* 1998; 87: 355-359
15. Van Gessel EF, Praplan J, Fuchs T, Forster A, Gamuin Z. Influence of injection speed on the subarachnoid distribution of isobaric bupivacaine 0.5% *anesth Analg* 1993; 77: 483-487
16. Mebust WK, Holtgrewe HL, Cockett AT, Peters PC. Transurethral prostatectomy: immediate and postoperative complications. Cooperative study of 13 participating institutions evaluating 3,885 patients. *J Urol* 2002 Jan; 167 (1): 5-9
17. Dobson PM, Caldicott LD, Gerrish SP, Cole JR, Channer KS. Changes in haemodynamic variables during transurethral resection of the prostate: comparison of general and spinal anaesthesia. *Br J Anaesth* 1994 Mar; 72 (3): 267-271.
18. Collins VJ. *Local Anesthetics: Principles of Anesthesiology*. 3th edition. Collins VJ (ed) Lea & Febiger, Philadelphia 1993; 1232-1281
19. Morgan Jr. GE, Mikhail MS, Murray MJ. *The Practice of Anesthesiology: Clinical Anesthesiology*. 3th edition, Appleton & Lange 2002; 1-10.
20. McLeod GA, Burke D. A Review Article: Levobupivacaine. *Anaesthesia* 2001; 56: 331-341.
21. Kayaalp SO: *Lokal Anestezikler: Tibbi Farmakoloji*. Beşinci baskı. Kayaalp SO (ed). Feryal Matbaacılık, Ankara 1990; 1691-1714
22. Mather LE, Huang YF, Veering B, et al. Systemic and regional pharmacokinetics of levobupivacaine and bupivacaine enantiomers in sheep. *Anesth Analg* 1998; 86:805-811.
23. de Jong RH: *Local Anesthetic Pharmacology: Regional Anesthesia and Analgesia*. 1th edition. Brown DL (ed). Philadelphia 1996; 124-142
24. Tucker GT, Mather LE: *Properties, absorption and disposition of local anesthetic agents: Neural blockade in Clinical Anesthesia and Management of Pain*. 3th edition. Cousins MJ, Bridenbaugh PO(eds). Lippincott- Raven. Philadelphia 1998; 55-95

25. McCaughey W, Mirakhur RK. Drugs in anaesthetic practice and analgesia. In: Speight TM, Holford NHG, editors. *Avery's drug treatment*. 4th ed. Aucland: Adis International, 1997: 451-514
26. Aberg G. Toxicological and local anaesthetic effects optically active isomers of two local anaesthetic compounds. *Acta Pharmacol et Toxicol* 1972; 31: 273-286
27. Foster RH, Markham A. Levobupivacaine: A review of its pharmacology and use as a local anaesthetic. *Adis Drug Evaluation. Drugs* 2000;59(3):p: 551- 579
28. Van F, Rolan PE, Brennan N, et al. Differential effects of levobupivacaine and racemic bupivacaine on the EEG in volunteers [abstract]. *Region Anesth Pain Med* 1998 May-Jun; 23 Suppl.:48
29. Bay-Nielsen M, Klarskov B, Bech K, et al. Levobupivacaine vs bupivacaine as infiltration anaesthesia in inguinal herniorrhaphy. *Br J Anaesth* 1999 Feb; 82(2): 280-282
30. Cox CR, Checketts MR, MacKenzie N, et al. Comparison of S(-)-bupivacaine with racemic (RS)-bupivacaine in supraclavicular brachial plexus block. *Br J Anaesth* 1998; 80: 594-598
31. Kopacz DJ, Allen HW, Thompson GE. A comparison of epidural levobupivacaine with 0.75% racemic bupivacaine for peribulbar anaesthesia. *Anaesthesia* 1998; 53: 1160-1164
32. Gristwood RW, Greaves JL. Levobupivacaine: a new safer long acting local anaesthetic agent. *Expert Opin Invest Drug* 1999 Jun; 8: 861-876
33. Purdue Pharma L.P. Chirocaine (levobupivacaine enjection) prescribing information. Norwalk (CT), USA, 1 Dec 1999
34. Abbott Laboratories. Chirocaine 2.5 mg/mL: summary of product characteristics. Cambridge, UK, 1999
35. Bader AM, Tsen LC, Camann WR, et al. Clinical effects and maternal and fetal plasma concentrations of 0.5% epidural levobupivacaine versus bupivacaine for ceserian delivery. *Anesthesiology* 1999 Jun; 90: 1596-1601

36. Kopacz DJ, Allen HW, Thompson GE. A comparison of epidural levobupivacaine 0.75% with racemic bupivacaine for lower abdominal surgery. *Anesth Analg* 2000; 90: 642-648
37. Faccenda KA, Morrison LMM. The pharmacokinetics of levobupivacaine and racemic bupivacaine following extradural administration [abstract]. *Region Anesth Pain Med* 1998 May-Jun; 23 Suppl.: 52
38. Santos AC, Karpel B, Noble G. The placental transfer and fetal effects of levobupivacaine, racemic bupivacaine, and ropivacaine. *Anesthesiology* 1999 Jun; 90: 1698-1703
39. Groen K, Mantel M, Zeijlmans PWM, et al. Pharmacokinetics of enantiomers of bupivacaine and mepivacaine after epidural administration of the racemates. *Anesth Analg* 1998; 86: 361-366
40. Burm AGL, van der Meer AD, van Kleef JW, et al. Pharmacokinetics of enantiomers of bupivacaine following intravenous administration of the racemate. *Br J Clin Pharmacol* 1994 Aug; 38: 125-129
41. Howe JP: Local anesthetics: in *Anesthetic Physiology and Pharmacology*. Mc Caughey W, Clarke RJS, Fee JPH, Wallace WFM (eds) Churchill Livingstone. New York 1997.p: 83- 100
42. McCellan KJ, Spencer CM. Levobupivacaine. *Drugs* 1998 Sep; 56: 355-362
43. Dyhre H, Lang M, Wallin R, et al. The duration of action of bupivacaine, levobupivacaine, ropivacaine and ethidine in peripheral nerve block in the rat. *Acta Anaesthesiol Scand*. 1997 Nov; 41: 1346-1352
44. Kanai Y, Tateyama S, Nakamura T, et al. Effects of levobupivacaine, bupivacaine, and ropivacaine on tail-flick response and motor function in rats following epidural or intrathecal administration. *Region Anesth Pain Med* 1999 Sep-Oct; 24: 444-452
45. 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* 1998 May-June; 23(3 Suppl.): 50

46. Huang YF, Pryor ME, Mather LE, et al. Cardiovascular and central nervous system effects of intravenous levobupivacaine and bupivacaine in sheep. *Anesth Analg* 1998; 86: 797-804
47. Vanhoutte F, Vereecke J, Verbeke N, et al. Stereoselective effects of the enantiomers of bupivacaine on the electrophysiological properties of the guinea-pig papillary muscle. *Br J Pharmacol* 1991; 103: 1275-1281
48. Valenzuela C, Delpon E, Tamkun MM, et al. Stereoselective block of a human cardiac potassium channel (Kv 1.5) by bupivacaine enantiomers. *Biophys J* 1995; 69: 418-427
49. Harding DP, Collier PA, Huckle RM, et al. Cardiotoxic effects of levobupivacaine, bupivacaine and ropivacaine: an in vitro study in guinea-pig and human cardiac muscle [abstract]. *Br J Pharmacol* 1998 Dec; 125 Suppl.: 127P
50. Graf BM, Martin E, Bosnjak ZJ, et al. Stereospecific effect of bupivacaine isomers on atrioventricular conduction in the isolated perfused guinea pig heart. *Anesthesiology* 1997 Feb; 86(2): 410-419
51. Mazoit JX, Boico O, Sami k. Myocardial uptake of bupivacaine: II. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of bupivacaine enantiomers in the isolated perfused rabbit heart. *Anesth Analg* 1993; 77: 477-482
52. Mazoit JX, Decaux J, Bouaziz H, et al. Comparative effect of racemic bupivacaine, levobupivacaine and ropivacaine on isolated rabbit heart [abstract]. *Anesthesiology* 1999 Sep; 91(3A):A885
53. Bardsley H, Gristwood R, Baker H, et al. A comparison of the cardiovascular effects of levobupivacaine and rac-bupivacaine following intravenous administration to healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol* 1998 Sep; 46: 245-249
54. Denson DD, Behbehani MM, Gregg RV. Enantiomer-specific effects of an intravenously administered arrhythmogenic dose of bupivacaine on neurons of the nucleus tractus solitarius and the cardiovascular system in the anesthetised rat. *Reg Anesth* 1992 Nov-Dec; 17: 311-316
55. Nimmo W. Evidence of improved safety over bupivacaine in human volunteers [abstract]. *European Society of Anaesthesiologists*. 1998 Apr 25-28; Barcelona, Spain.

56. Cox CR, Faccenda KA, Gilhooly C, et al. Extradural S(-)-bupivacaine: comparison with racemic RS-bupivacaine. *Br J Anaesth* 1998 Mar; 80: 289-293
57. Burke D, Kennedy S, Bannister J. Spinal anesthesia with 0.5% S(-)-bupivacaine or elective lower limb surgery. *Region Anesth Pain Med* 1999; 24(6): 519-523
58. Gunter JB, Gregg T, Varughese AM, et al. Levobupivacaine for ilioinguinal/ilihypogastric nerve block in children. *Anesth and Analg* 1999; 89:647-649.
59. Bader AM, Tsen LC, Camann WR, et al. Clinical effects and maternal and fetal plasma concentrations of 0.5% epidural levobupivacaine versus bupivacaine for cesarean delivery. *Anesthesiology* 1999 Jun; 90:1596-601
60. Burke D, Henderson DJ, Simpson AM, et al. Comparison of 0.25% S(-)-bupivacaine with 0.25% RS-bupivacaine for epidural analgesia in labour. *Br J Anaesth* 1999; 83(5): 750-755
61. Burke D, MacKenzie M, Newton D, et al. A comparison of vasoactivity between levobupivacaine and bupivacaine [abstract]. *Br J Anaesth* 1998; 81(4): 631P-2P
62. Convery P, Burke D, Donaldson L, et al. Comparison of 0.125% levobupivacaine and 0.125% bupivacaine epidural infusions for labour analgesia [abstract]. *Br J Anaesth* 1999 Jun 82 Suppl.1: 163
63. Cox CR, Faccenda KA, MacKenzie N, et al. Comparison of S(-)-bupivacaine with racemic (RS)-bupivacaine in supraclavicular brachial plexus block. *Br J Anaesth* 1998; 86: 805-811
64. 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* 1998 Sep; 89(3A) Suppl.: A894
65. Eyres R, Chalkiandis G, Taylor R. Efficacy and safety of levobupivacaine as caudal anaesthesia in paediatric surgery. *International Monitor of Regional Anaesthesia* 1999; 11: 31A
66. Kanai Y, Tateyama S, Nakamura T, et al. Effects of levobupivacaine, bupivacaine, and ropivacaine and pethidin in peripheral nerve block in rat. *Acta Anaesthesiol Scand* 1997; 41: 1346-1352

67. Kopacz DJ, Allen HW. Accidental intravenous levobupivacaine. *Anesth Analg* 1999 Oct; 89: 1027-1029
68. Kayhan Z. Lokal Anestezikler. *Klinik Anestezi, Logos Yayıncılık*, 1997;435-452
69. Erdine S. Sinir Blokları, Emre Matbaacılık, İstanbul, 1993; 155-176
70. Kayhan Z. Santral Bloklar Epidural ve Spinal Anestezi. *Klinik Anestezi, Logos Yayıncılık*, 1997: 477-505
71. Bridenbaugh PO, Grene MM, Brull SJ. Spinal (Subarachnoid) Neural Blockade. Neural Blockade in Clinical Anesthesia and Management of Pain. Cousins MJ, Bridenbaugh PO (editors). 3th edition. Philadelphia. Lippincott-Raven 1998: 203-241
72. Brown DL. Spinal, Epidural and Caudal Anesthesia. In: Miller DR(ed). *Anesthesia* 4th edition, Churchill Livingstone 1994: 1505-1535
73. Hogan QH. Size of human lower thoracic and lumbosacral nerve roots. *Anesthesiology* 1996; 85: 37-42
74. Hogan QH, Toth J. Anatomy of soft tissues of the spinal canal. *Reg Anesth Pain Med* 1999; 24: 303-310
75. Liu S, McDonald BS. Current issues in spinal anesthesia. *Anesthesiology* 2001; 94: 888-906
76. Hogan QH, Prost R, Kulier A, Taylor ML, Liu S, Mark L. Magnetic resonance imaging of cerebrospinal fluid volume and the influence of body habitus and abdominal pressure. *Anesthesiology* 1996; 84: 1341-1349
77. Carpenter RL, Hogan QH, Liu S, et al. Lumbosacral cerebrospinal fluid volume is the primary determinant of sensory block extent during spinal anesthesia. *Anesthesiology* 1998; 89: 24-29
78. Hogan QH. Anatomy of spinal anesthesia: Same old and new findings. *Reg Anesth Pain Med* 1998; 23: 340-343
79. Morgan GE, Mikhail MS. *Clinical Anesthesiology*. Appleton & Lange, Connecticut 1996; 211-244
80. Kitahara T, Kuri S, Yoshida J. The spread of drugs used for spinal anesthesia. *Anesthesiology* 1956; 17: 205-208.

81. Lanz E, Theiss D, Erdmann K, Becker J. Modelluntersuchungen zur Aubsreitung der 'isobaren' Spinalanaesthesie [abstract]. *Reg Anesth* 1980;3: 4-9
82. Nightingale PJ. Barbotage and spinal anaesthesia. The effect of barbotage on the spread of analgesia during isobaric spinal anaesthesia with plain bupivacaine. *Anaesthesia* 1983; 38:7-8.
83. Stienstra R, Gielen M, Kroon JW, Van Porten JF. The influence of temperature and speed of injection on the distribution of a solution containing bupivacaine and methylene blue. *Reg Anesth* 1990: 15: 6-11
84. Tuominen M, Pitkanen M, Rosenberg PH. Effect of speed of injection of 0.5% plain bupivacaine on the spread of spinal anaesthesia. *Br J Anaesth* 1992; 69: 148-149.
85. *Br J Anaesth* 2003, 91(5): 684- 689
86. *Anesth Analg* 2005; 101: 77- 82
87. *Anesth Analg* 2004; 99: 1387- 1392
88. Lyons G, Columb M, Wilson RC, Johnson RV. Epidural pain relief in labour: potencies of levobupivacaine and racemic bupivacaine. *Br J Anaesth* 1998; 81: 899-901
89. Glaser C, Marhofer P, Zimpfer G et al. Levobupivacaine versus racemicbupivacaine for spinal anesthesia. *Anesth Analg* 2002; 94: 194-198
90. Lee YY, Muchhal K, Chan CK. Levobupivacaine versus racemic bupivacaine in spinal anaesthesia for urological surgery. *Anaesth Intensive Care* 2003; 31: 637-641
91. Vercauteren MP, Hans G, De Decker , Adriaensen HA. Levobupivacaine combined sufentanil and epinephrine for intrathecal labor analgesia: a comparison with racemic bupivacaine. *Anesth Analg* 2001; 93: 996-1000
92. Alley EA, Kopacz DJ, McDonald SB, Lui SS. Hyperbaric spinal levobupivacaine: a comparison to racemic bupivacaine in volunteers. *Anesth Analg* 2002; 94: 188-193
93. Greene NM. Distribution of local anesthetic solutions within the subarachnoid space. *Anesth Analg* 1985; 64: 715-730

94. McClure JH, Brown DT, Wildsmith JAW. Effect of injected volume and speed of injection on the spread of spinal anaesthesia with isobaric amethocaine. *Br J Anaesth* 1982; 54: 917-920
95. Bourke DL, Sprung J, Harrison C, Thomas P. The dribble speed for spinal anaesthesia. *Reg Anesth* 1993; 18: 326-327
96. Horlocker TT, Wedel DJ. Density, specific gravity, and baricity of spinal anesthetic solutions at body temperature. *Anesth Analg* 1993; 76: 1015-1018
97. Nicol ME, Holdcroft A. Density of intrathecal agents. *Br J Anaesth* 1992; 68: 60-63
98. McLeod GA. Density of spinal local anaesthetic solutions of bupivacaine, levobupivacaine, and ropivacaine with and without dextrose. *Br J Anaesth* 2004; 92: 547-551
99. Serpell MG, Gray W. Flow dynamics through spinal needles. *Anaesthesia* 1997; 52: 229-236
100. Myers MR. A numerical investigation into factors affecting anesthetic distribution during spinal anaesthesia. *J Biomech* 1996; 29: 139-149
101. Hahn RG. The transurethral resection syndrome. *Acta Anaesth Scand* 1991; 35: 557-567
102. Rhymer JC, Bell TJ, Perry KC, Ward JP. Hyponatemia following transurethral resection. *Br J Urol* 1985; 57: 450
103. Alexander JP, Pollard A, Gillespie IA. Glycine and transurethra resection. *Anesthesia* 1986; 41: 1189
104. Hahn RG. Relations between irrigant absorption rate and hyponatremia during transurethral resection. *Acta Anaesth Scand* 1988; 32: 53