



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

**BEYİN OMURİLİK SIVISININ (BOS)
BİOKİMYASAL PARAMETRELERİ İLE
CİNSİYET VE SPİNAL BLOK ÖZELLİKLERİ
ARASINDAKİ İLİŞKİNİN ARAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Melih EŞGİN

Antalya, 2013



**T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON
ANABİLİM DALI**

**BEYİN OMURİLİK SIVISININ (BOS)
BİOKİMYASAL PARAMETRELERİ İLE
CİNSİYET VE SPİNAL BLOK ÖZELLİKLERİ
ARASINDAKİ İLİŞKİNİN ARAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Melih EŞGİN

Tez Danışmanı: Doç.Dr. Fatma ERTUĞRUL

“Kaynakça Gösterilerek Tezimden Yararlanılabilmir”

Antalya, 2013

**Bu çalışma Akdeniz Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Yönetim Birimi tarafından
2011.04.0103.036 Proje No ile desteklemiştir.**

TEŞEKKÜR

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı'nda tez çalışmalarım sırasında bana danışmanlık yapan tez hocam Sayın Doç. Dr. Fatma ERTUĞRUL'a, eğitimime katkıda bulunan çalışmalarım sırasında yardımlarını esirgemeyen Anabilim Dalımız Başkanı Prof.Dr. Necmiye HADİMİOĞLU başta olmak üzere tüm hocalarıma, asistan arkadaşlarıma,

Prensipleriyle beni ben yapan babama, ailesine karşılıksız ve sarsılmaz bir sevgi ve güvenle yanımda olan anneme, sonsuz destek, sabır ve sevgiyle her zaman yanımda olan ağabeyim ve ablama

en içten teşekkürlerimle...

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
Kısaltmalar Dizini	iv
Tablolar Dizini	v
Şekiller Dizini	vi
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Ventriküler Sistem Embriyolojisi ve Anatomisi	3
2.2. BOS Fizyolojisi	6
2.2.1. BOS'un biyokimyasal bileşenleri	9
2.2.2. BOS elektroforezi	10
2.3. Spinal Anestezi	10
2.3.1. Tarihçe	10
2.3.2. Spinal anatomi	10
2.3.3. Spinal anestezi	15
2.4. Lokal Anestezikler	21
2.4.1. Lokal anesteziklerin tanımı	22
2.4.2. Lokal anesteziklerin tarihçesi	22
2.4.3. Lokal anesteziklerin etki mekanizması	22
2.4.4. Lokal anesteziklerin kimyasal yapısı	23
2.4.5. Lokal anesteziklerin sınıflandırılması	24
2.4.6. Lokal anesteziklerin farmakolojik özellikleri	25
2.4.7. Lokal anesteziklerin farmakokinetik özellikleri	26
2.4.8. Lokal anesteziklerin farmakodinamik özellikleri	27
2.4.9. Lokal anestezik solüsyonlarda barisite	28
2.4.10. Levobupivakain (Chirocaine)	29
3. GEREÇ VE YÖNTEM	32
3.1. Hastaların Hazırlanması	34
3.2. Spinal Anestezi Uygulaması	34
3.3. Hastaların Takibi	35
3.4. Biyokimyasal Değerlendirme	36
3.5. İstatistiksel Analiz	38

4. BULGULAR	39
4.1. Hastaların Cerrahi Bölümlere Göre Dağılımı	39
4.2. Demografik Veriler	39
4.3. Vital Bulgular	40
4.3.1. Nabız değerleri	40
4.3.2. Ortalama arteriyel basınç değerleri	42
4.4. Operasyon Sırasında Atropin ve Adrenalin Kullanımı	45
4.5. Hastalarda Gelişen Bloklara Ait Değerler	45
4.5.1. Duyusal blok	45
4.5.2. Motor blok	49
4.5.3. L1 gerileme süreleri (Duyu blok derlenme süresi)	50
4.5.4. İki dermatom gerileme, motor blok başlama ve derlenme süreleri	51
4.6. Hastaların Biyokimyasal Verileri	52
4.6.1. Hasta gruplarına ait kan biyokimya değerleri	52
4.6.2. Hasta gruplarına ait BOS biyokimya değerleri	53
4.7. Baş Ağrısı – Cinsiyet İlişkisi	54
5. TARTIŞMA	56
6. SONUÇLAR	61
7. ÖZET	63
8. ABSTRACT	65
9. KAYNAKLAR	67

KISALTMALAR DİZİNİ

BOS	Beyin omurilik sıvısı
DAB	Diastolik arter basıncı
KAH	Kalp atım hızı
LA	Lokal anestezi
MKG	Manyetik rezonans görüntüleme
NIKB	Non-invaziv kan basıncı
OAB	Ortalama arter basıncı
PABA	Paraminobenzoik asit
SAB	Sistolik arter basıncı
SpO₂	Periferik oksijen saturasyonu
SSS	Santral sinir sistemi
VKI	Vücut kitle indeksi

TABLOLAR DİZİNİ

<u>Tablo</u>	<u>Sayfa</u>
2.1. BOS'un biyokimyasal analizi	9
2.2. BOS elektroforezi	10
2.3. Dermatomlar	14
2.4. Lokal anestezi ilaçlarının sınıflandırılması	22
3.1. BOS ve kan örneklerinden bakılan biyokimyasal parametrelere ait değer aralıkları	37
4.1. Çalışmaya katılan hastaların yaş, boy ve kilo ortalamaları (SD)	40
4.2. Dermatom skorlama tablosu	46
4.3. Kadın ve erkek hasta gruplarında, ulaşılan maksimum duyu bloğu seviyeleri ve oranları (% olarak)	48
4.4. Kadın ve erkek hasta gruplarında gelişen duysal blok düzeyinin minimum, maksimum ve median değerleri	48
4.5. 0, 5, 10, 15, 20, 25, 30 ve 45. dakikalarında, kadın ve erkek hastalarda hiç motor blok gelişmeyen (0) ve tam paralizi gelişen (3) hasta oranları (% olarak)	50
4.6. Kadın ve erkek hastalara ait ortalama L1 gerileme süreleri (dakika olarak) / SD	50
4.7. Kadın ve erkek hastalarda motor blok başlama, derlenme, 2 dermatom gerileme süreleri	51
4.8. Kadın ve erkek hastalardan alınan BOS örneklerine ait osmolarite, dansite ve pH değerleri	53
4.9. Kadın ve erkek hastalarda biyokimyasal parametrelerle duysal blok arasındaki korelasyon	54

ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>Sekil</u>	<u>Sayfa</u>
2.1. a. Medulla Spinalisin embriyolojik gelişimi	4
b. İnsan sinir sisteminin embriyolojik gelişiminde erken evreler	4
2.2. Embriyolojik nöral tüp beyin vezikülleri ve medulla spinalisi oluşturur	5
2.3. Vertebral kanal	11
2.4. Spinal kanal	12
2.5. Spinal kord ligamentleri	13
2.6. Spinal kordun zarları	14
2.7. Dermatomlar	15
2.8. Spinal anestezi uygulanırken kullanılan pozisyonlar	18
2.9. Spinal anestezi teknikleri	18
2.10. LA'lerin genel kimyasal yapısı	24
2.11. Levobupivakainin kimyasal yapısı	29
4.1. Çalışmaya katılan hastaların, cerrahi branşlara göre dağılımı (%) olarak)	39
4.2. Kadın hastaların, operasyon öncesi ve operasyonun 0.-5.- 10.-15.- 20.-25.-30.-45.-60.-75.-90.-105. ve 120. dakikalarındaki minimum, maksimum ve ortalama nabız değerleri	40
4.3. Erkek hastaların, operasyon öncesi ve operasyonun 0.-5.- 10.-15.- 20.-25.-30.-45.-60.-75.-90.-105. ve 120. dakikalarındaki minimum, maksimum ve ortalama nabız değerleri	41
4.4. Hastaların operasyon öncesi ve operasyonun 0.-5.- 10.-15.-20.-25.- 30.-45.-60.-75.-90.-105. ve 120. dakikalarındaki ortalama nabız değerleri	41
4.5. Kadın hastaların, operasyon öncesi ve operasyonun 0.-5.- 10.-15.- 20.-25.-30.-45.-60.-75.-90.-105. ve 120. dakikalarındaki minimum, maksimum ve ortalama arteriyel basınç değerleri	42

<u>Sekil</u>	<u>Sayfa</u>
4.6. Erkek hastaların, operasyon öncesi ve operasyonun 0.-5.- 10.-15.- 20.-25.-30.-45.-60.-75.-90.-105. ve 120. dakikalarındaki minimum, maksimum ve ortalama arteriyel basınç değerleri	43
4.7 Hastaların operasyon öncesi ve operasyonun 0.-5.- 10.-15.-20.-25.- 30.-45.-60.-75.-90.-105. ve 120. dakikalarındaki ortalama arteriyel basınç değerleri	43
4.8. Kadın ve erkek hastalarda operasyon sırasında atropin ve adrenalin kullanma oranları (% olarak)	45
4.9. Erkek hastalar için 0, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 45, 60, 75, 90, 105 ve 120. dakikalardaki duyusal blok seviyesine ait minimum, maksimum ve ortalama değerler (skorlama şeklinde)	46
4.10. Kadın hastalar için 0, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 45, 60, 75, 90, 105 ve 120. dakikalardaki duyusal blok seviyesine ait minimum, maksimum ve ortalama değerler (skorlama şeklinde)	47
4.11. Kadın ve erkek hasta gruplarının, 0, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 45, 60, 75, 90, 105 ve 120. dakikalardaki duyusal blok seviyesine ait ortalama değerlerinin (skorlama şeklinde)	47
4.12. Kadın ve erkek hasta gruplarında gelişen duyusal blok düzeyinin minimum, maksimum ve median değerleri	48
4.13. 0, 5 ve 10. dakikalarda kadın ve erkek hastalarda motor blok gelişmeme oranları	49
4.14. Çalışmaya alınan kadın ve erkek hastalar ait, ortalama iki dermatom gerileme, L1 gerileme, motor blok başlama ve derlenme süreleri (dk olarak)	51
4.15. Kadın ve erkek hasta gruplarında, motor blok başlama süresine ait minimum, maksimum ve ortalama değerler (dk olarak)	52
4.16. Çalışmaya alınan kadın ve erkek hastaların alınan kan örneklerine ait biyokimyasal veriler	52
4.17. Çalışmaya alınan kadın ve erkek hastaların alınan BOS örneklerine ait biyokimyasal veriler	53
4.18. Kadın ve erkek hastalarda başağrısı görülme oranları (% olarak)	54

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Beyin-omurilik sıvısı (BOS) içinde lokal anestezi (LA) solüsyonu ile sinir iletiminin geçici olarak durdurulması olan spinal blok, en eski ve etkin rejyonel anestezi tekniklerindendir. Spinal anestezi, umblikus altı tüm cerrahi girişimlerde birçok avantaja sahiptir. Bunlar arasında kas gevşemesi, postoperatif analjezi, barsak motilitesinde artış ve sempatik bloğa bağlı tromboemboli profilaksisi sayılabilir. Spinal anestezi amacıyla BOS içine enjekte edilen LA, sinir dokusu tarafından alınır ve vasküler absorpsiyon ile ortamdan uzaklaştırılır (1,2).

Spinal anestezi düzeyi, kullanılan LA ajan, blok uygulanırken kullanılan yöntem ve hastaya ait bazı özelliklerden etkilenmektedir. Spinal blok uygulaması için kullanılacak LA ajanın ısı, dansite, barisite, uygulandığı doz, konsantrasyon ve hacmindeki değişiklikler, oluşan spinal anestezi düzeyini etkilemektedir. Uygulama yöntemindeki farklılıklar (spinal anestezi için kullanılacak enjeksiyon yeri, enjeksiyon hızı, spinal iğnenin yönü ve barbotaj) da, spinal anestezi düzeyini değiştirir. Bu faktörlerin yanında, hastanın yaşı, boyu, cinsiyeti karın içi basınç ve anatomik yapısı ve BOS'a ait özellikleri de spinal anestezi düzeyi için belirleyici olmaktadır. BOS'a ait bu özelliklerden başlıcaları; BOS kompozisyonu, sirkülasyon volümü, basıncı ve dansitesidir (3,4).

BOS içeriği ile spinal anestezi düzeyinin araştırıldığı az sayıda çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmalardan bazılarında, farklı cinsiyetler arasında, gebe olan ve olmayan kadınlar arasında ve premenapozal ve post menapozal kadınlar arasında BOS dansitesi açısından farklılıklar gösterilmiştir (5,6). Başka bir çalışmada ise, BOS dansitesi yanında, BOS'un glukoz ve protein içeriğinin erkek hastalarda, bayan hastalara göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu gösterilmiş ve erkeklerde duysal blok düzeyinde artma elde edildiği bildirilmiştir. Bu sonuçtan hareketle, araştırmacılar BOS parametrelerindeki (protein, glukoz, Na, Cl) değişikliğin BOS dansitesini ve dolayısıyla dermatomal blok yayılımını etkileyebileceğini bildirmişlerdir (7).

BOS içeriğindeki glukoz, protein ve hücreler, BOS dansitesini oluşturan ana faktörlerdir. BOS dansitesi, kadınlarda erkeklere göre, gebelerde gebe olmayanlara göre, premenapozal kadınlarda post menapozal kadınlara ve erkeklere göre daha düşüktür. Teorik olarak bu farklılıkların değişik hasta popülasyonlarında LA

solüsyonunun hareketinde farklılıklar oluşturabileceği bildirilmektedir (8). Ancak bunların klinik olarak anlamlı olup olmadıklarını araştıran yeterli sayıda çalışma yoktur.

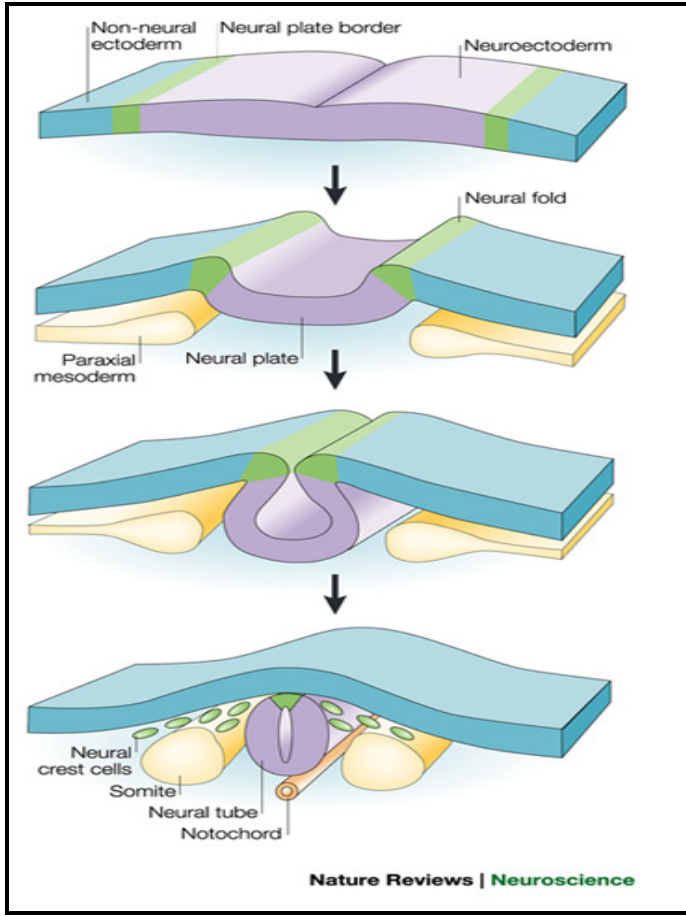
Bu noktadan hareketle, biz de bu çalışma ile biyokimyasal BOS parametreleri ve spinal blok özellikleri arasındaki ilişkiyi her iki cinsiyet grupları arasında karşılaştırarak, duysal ve motor blok özellikleri ile BOS parametreleri arasındaki ilişkiyi incelemeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

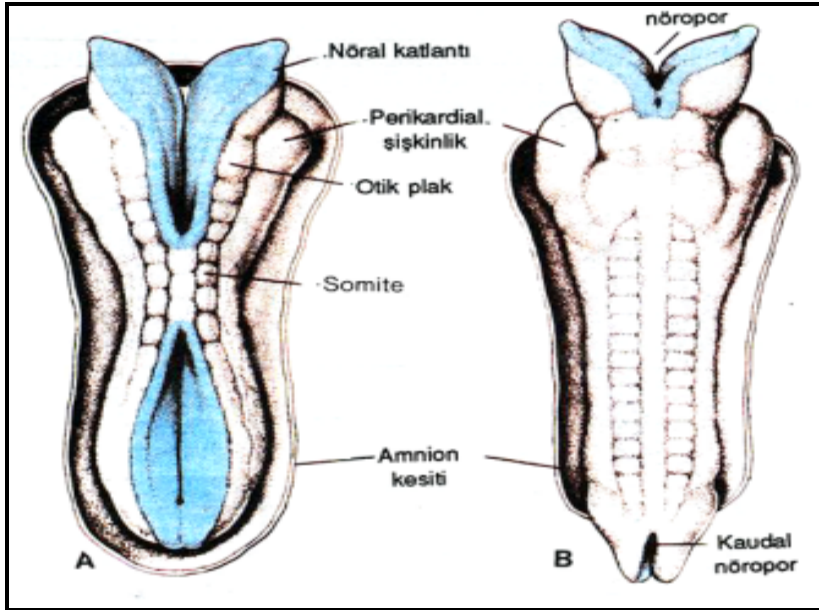
2.1. Ventriküler Sistem Embriyolojisi ve Anatomisi

Döllenmeden sonraki 3. haftanın sonunda, embriyonun dıştan içe; ektoderm, mezoderm ve endoderm olmak üzere 3 tabakası vardır. Bu dönemde ektoderm germ yaprağı, sefalik bölgede geniş, kaudalde daha dar, yassı bir disk biçimindedir. Notokordun gelişmesi ve indüktif etkisiyle, notokordun üzerinde bulunan kısımda ektoderm kalınlaşıp nöral plağı oluşturur. Terlik biçimindeki nöral plak, zamanla genişleyip primitif çizgiye doğru uzanır. Üçüncü haftanın sonlarına doğru, nöral plağın lateral kenarları daha fazla büyüyüp yükselerek nöral katlantıları (plika nöralis) oluşturur. Nöral katlantıların arasında kalan çukur bölge ise nöral oluk (sulkus nöralis) olarak adlandırılır. Nöral katlantılar daha sonra birbirine doğru yaklaşarak orta hatta birbirleriyle kaynaşırlar. Kaynaşma, gelecekte boynun oluşacağı dördüncü somit bölgesinden başlar, sefalik ve kaudal yönde devam eder. Bu olayların sonucunda nöral tüp oluşur. Ancak, embriyonun kaudal ve kraniyal uçlarında kaynaşma daha geç meydana geldiğinden kraniyal ve kaudal nöroporlar yoluyla amnion boşluğu ile nöral tüp arasında geçici bir ilişki kurulur. Kraniyal nöropor, 25. gün dolaylarında ve kaudal nöropor da 27. gün dolaylarında kapanır (9) (Şekil 2.1.a ve Şekil 2.1.b).

Nöral plak gelişirken bu plağın dış kenarlar ile yüzeyel ektoderm arasında şerit halinde bir grup hücre daha farklılaşır. Bu şeritler nöral plikaların hareketleri ile birbirine yaklaşırlar. Bunlara Crista nöralis denir. Crista nöralisteki hücre kümeleri daha sonra spinal ganglionların ilkel sensitif pseudounipolar hücrelerine dönüşürler (10).

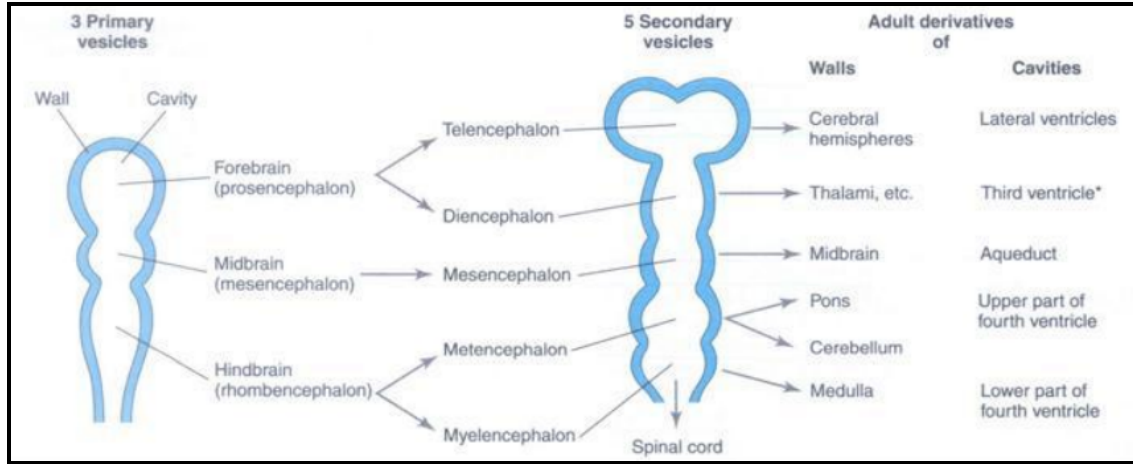


Şekil 2.1.a. Medulla Spinalisin embriyolojik gelişimi.



Şekil 2.1.b. İnsan sinir sisteminin embriyolojik gelişiminde erken evreler (10).

Nöral tüpün sefalik ucunda primer beyin vezikülleri adı verilen üç dilatasyon ortaya çıkar: a) prozensefalon (ön beyin), b) mezensefalon (orta beyin) ve c) rombensefalon (arka beyin).



Şekil 2.2. Embriyolojik nöral tüp beyin vezikülleri ve medulla spinalisi oluşturur (10).

Embriyo, 5 haftalık olduğunda prozensefalon, telensefalon ve diensefalon olmak üzere iki parçadan ibarettir. Rombensefalon da metensefalon ve myelensefalon olmak üzere iki parçadan oluşur (Şekil 2.2). Beyin hemisferleri içindeki boşluklar; lateral ventriküller, diensefalon boşluğu 3. ventrikül, rombensefalon boşluğu da 4. ventrikül adıyla bilinir. 3. ve 4. ventriküller birbirlerine mezensefalon lümeni aracılığıyla bağlıdır. Bu lümen daha sonra giderek daralır ve bundan sonra akuaduktus serebri (Sylvii) adını alır. Lateral ventriküller de 3. ventriküle foremen Monro ile bağlanırlar (9).

Nöral tübün kapanmasından kısa bir süre sonra, koroid pleksus mezenşimal kökenli epitelial dokunun serebral ventrikül oluşma noktalarında, nöral tüp içerisine doğru invajinasyonu şeklinde oluşmaya başlar. Koroid pleksus öncelikle 4. ventrikülde, daha sonra da sırasıyla lateral ventrikülde ve 3. ventrikülde oluşur (11). Hemisfer duvarının diensefalon tavanına bitişik olduğu bölgede nöroblast gelişimi olmaz ve bu bölge oldukça ince kalır. Burada hemisferin duvarı, üzeri vasküler mezenşimle kaplı tek sıralı bir endotelial hücre tabakasından oluşur ve bu iki yapı birlikte koroid pleksusu meydana getirir. Koroid pleksusunun aslında hemisfer tavanını oluşturması gerekirken hemisferin değişik bölümlerinin orantısız olarak büyümeleri sonucu bu gerçekleşmez ve koroid pleksus, koroid fissür olarak adlandırılan bir çizgiyi izleyerek lateral ventrikül içerisine girer. Diensefalon ve myelensefalon tavan plaklarının üzeri de vasküler

mezenşimle kaplı tek sıralı bir ependimal hücre tabakasından oluşur. Bu iki yapı bir araya gelerek 3. ve 4. ventrikülün koroid pleksusunu yapar (9).

2.2. BOS Fizyolojisi

BOS, lateral ve 3. ventriküllerdeki koroid pleksus sekresyonları ile birlikte parankimal kapiller ve hücrel metabolik işlemler sonucu oluşan interstisyel sıvının karışımıdır. Başka bir deyişle BOS, kan plazmasının hidrostatik ve osmotik bir denge içinde olan ultrafiltratıdır. Berrak, renksiz bir sıvı olan BOS, spinal ve kranial subaraknoid aralıklarda ve beyin ventriküllerinde bulunur (12). Beyni ve spinal kordu çevreleyen tüm hacim 1650 ml olup, bunun 150 ml'sini BOS oluşturmaktadır (13). Erişkindeki toplam 150 ml BOS'un 75 ml'si spinal kord çevresinde, 25 ml'si ventriküler sistem içerisinde, 50 ml'si ise kortikal sulkuslar çevresinde ve sisternler içerisinde bulunmaktadır. Yaşlılarda, BOS oluşumu ve BOS emilimindeki azalmanın yanı sıra, BOS hacminde de bir azalma söz konusudur (14,15). Erişkinde BOS dakikada 0.3 -0.4 ml (25 ml/h) salgılanmakta olup günlük BOS üretiminin sabit ve yaklaşık 500 ml kadar olduğu düşünülmektedir. Her 6 saatte, 20-30 ml'lik kayıp yerine konabilmektedir (16). Ancak kantitatif manyetik rezonans görüntüleme (MRG) teknikleri BOS üretiminin sirkadiyen ritm gösterdiğini, üretimin sabaha karşı saat 02:00'da maksimum, öğleden sonra saat 18:00'da ise en az olduğunu göstermektedir (17). Lateral ventriküller içerisinde oluşan BOS, foramen Monro aracılığıyla 3. ventriküle ve buradan da aquaduktus Sylvii aracılığıyla 4. ventriküle ulaşmaktadır. Foremen Magendi ve Luschka'lar ile BOS, 4. ventrikülden sisternlere ve servikal subaraknoid aralığa geçmektedir. BOS'un ventrikülosisternal hareketi ilk yapılan çalışmalarda "bulk flow" teorisi ile açıklanmıştır. "Bulk flow" teorisi, 1960'lı yıllarda araknoid granülasyonların mekanik valf görevi gördüklerinin ortaya atılmasıyla çıkmıştır (18). Bu teoriye göre BOS, koroid pleksuslarda yapılmakta ve araknoid granülasyonlarda emilmektedir. BOS'un ventriküler sistemden araknoid granülasyonlara hareketini ve emilimini sağlayan güç, BOS'un üretildiği yerdeki basıncın emildiği yerdeki basınçtan hafifçe yüksek olmasıdır (19). Ancak akıma duyarlı MRG çalışmaları BOS akımının pulsatil özellikte olduğunu, sistolde arteriyel kan akımı ile birlikte BOS'un kraniyokaudal yönde, diastolde ise kaudokraniyal yönde hareket ettiğini göstermektedir (17, 20). Kardiyak siklus boyunca net akım, kraniyokaudal yönde olmaktadır (21).

BOS'un %60'ı koroid pleksus tarafından üretilmektedir. Burada bulunan karbonik anhidraz enzimi, BOS sekresyonu için gerekli bir proteindir. Geri kalan %40'lık kısmının ise beyin kapillerleri veya ependim tarafından üretildiği tahmin edilmektedir. Koroid pleksus başlıca lateral ventriküllerin atrial duvarlarının ependimal yüzeyleri boyunca, 3. ventrikül tavanında ve 4. ventrikülün posterior- inferior duvarı boyunca yerleşim göstermektedir (19). Üretim; fenestre koroid pleksus kapiller endotelinden ultrafiltrasyon ve koroid pleksus epitelyumu tarafından regüle edilen aktif sekresyon ile olmaktadır (17,22).

BOS, koroid pleksuslardan ventriküllere devamlı olarak salgılanır. Lateral ventriküllerden 3. ventriküle, oradan da akuaduktus mezensefali yoluyla 4. ventriküle geçer. Apertura lateralis ve apertura mediana yoluyla subaraknoid boşluklara geçerek boşluğu tamamen doldurur ve santral sinir sisteminin (SSS) çevresini sarar. Sinus sagittalis superior bölgesinde, villi araknoidalelerden venöz kana boşalır (10). Esas drenaj rotası superior sagittal sinüstdür. Emilim için gereken kuvvet, sagittal sinüs kan basıncı ve intraventriküler basınç arasındaki hidrostatik basınç farklılığıdır ve sagittal sinüsteki basınç, juguler venden daha yüksektir (16,23).

BOS yapımı, sempatik aktivite etkisi altındadır. Histolojik olarak koroid pleksus epitel ve damarları superior servikal ganglionlardan noradrenerjik iletim alırlar. Superior servikal ganglion stimülasyonu sıvının basıncını ve üretimini artırır. Bu sekretuar innervasyon tükrük ve silier sekresyonlarla beraber β -adrenerjik reseptörlerle düzenlenir. Bunlar hücre membranında lokalizedir. Adenilat siklazla birlikte nörotransmitter veya β -agonistler intrasellüler c-AMP yapımını artırır. Bu da BOS yapımında artışa yol açar.

BOS sekresyonu primer olarak aktif sodyum (Na^+) transportuna bağlıdır. Epitelin ventriküler BOS ile temas halindeki yüzeyinde (apikal membran) Na^+/K^+ pompası bulunmaktadır. Pompa sodyumu dışarı atarak hücre içi sodyum seviyesini düşürür. Bu da epitelin plazmaya bakan yüzünde (bazolateral membran) aktif Na^+/K^+ değişimi ile sonuçlanmaktadır. Aynı zamanda bazolateral membranda $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$ değişimi olur. Koroid pleksus içine atılan Cl^- , apikal membrandan kanallar aracılığı ile salgılanır. Apikal membrandan sodyum atılması ile BOS hipertonic özellik kazanır. Ancak suyun koroid epitelinden akuaporin kanalları ile veya beyin parankiminden ventriküler ependim aracılığı ile ventriküle geçmesi ile BOS izotonik özellik kazanır. Na^+/K^+

pompa inhibitörü olan kardiyak glikozidler, HCO_3^- üzerine etkili olan karbonik anhidraz enzimi BOS üretimini azaltmaktadır (17). Bunun yanında, intraventriküler basınç artışı ya da serum osmolaritesinin artışı ile BOS oluşumu azalır. Serum osmolaritesindeki %1'lik bir değişiklik, BOS oluşumunda %6.7'lik bir değişikliğe yol açar (16,23,24).

Ayrıca BOS basıncındaki uzun süre artış ve yaşlanma, BOS üretimini etkileyebilmektedir (25). Yapılan çalışmalar BOS üretiminin yaşlanmayla birlikte %50 azaldığını göstermektedir (26).

Klasik bilgilere göre, BOS'un emilim yeri olarak araknoid granülasyonlar gösterilse de, BOS başlıca koroid pleksuslar olmak üzere SSS'nin kapiller sisteminde üretilmekte ve araknoid granülasyonlarla birlikte diffüz olarak SSS'nin kapiller yatağında emilmektedir (18,20,27,28). Yapılan çalışmalarda fetüs döneminde araknoid villus veya granülasyonlar izlenmemiştir. Doğumla birlikte araknoid projeksiyonlar durada görülmeye başlar ve bunlardan bazıları venler ile ilişkilidir. İnfant döneminde araknoid villus ve granülasyonların sayısı artmaya başlar (27). Bu nedenle gelişimin erken dönemlerinde BOS emilimini araknoid granülasyonlarla açıklamak mümkün değildir. Ayrıca araknoid granülasyonlarda hiçbir mekanik valf gösterilmemiştir. Lomber subaraknoid aralığa verilen radyoaktif işaretli albümin, birkaç dakika içinde kanda saptanır. Enjekte edilen radyoizotopun %80-90'ı spinal kanaldan emilir ki, spinal kanalda araknoid granülasyon bulunmamaktadır. 24 saatlik ölçümlerde radyoizotop maksimum konvenksitede ve lumbosakral bölgede saptanmıştır ve bu da bu alanlarda BOS döngüsünün azalmış olduğunu düşündürmektedir (20).

Neonatal dönemde araknoid granülasyonların yeni oluşmaya başlaması BOS emiliminde alternatif yolların olduğunu düşündürmektedir. Papoiconomou ve arkadaşlarının (27) koyunlar üzerinde yaptığı çalışma neonatal dönemde BOS emiliminde ekstrakranial lenfatiklerin rolü olabileceğini göstermektedir. SSS parankimi lenfatik damar içermemektedir. Ancak hayvan deneylerinde BOS'a enjekte edilen işaretlenmiş radyoaktif proteinler ekstrakranial lenfatiklerde saptanmıştır. Enjekte edilen moleküller, kranyumu bazı sinirlerin etrafındaki subaraknoid aralık aracılığıyla terk etmektedir. En önemli yol olarak ise kribriform tabakayı geçen olfaktor sinir gözükmektedir. Olfaktör sinir aracılığıyla nazal mukozaya gelen BOS, burada lenfatik damarlar tarafından emilmekte ve boyundaki lenf nodları aracılığıyla plazmaya dönmektedir. Ayrıca BOS'un kranyumu başka sinirler aracılığı ile de terk ettiği

düşünülmektedir. Bu görüş, radyoaktif maddenin, optik sinir ve vagus sinirinde de saptanmasıyla desteklenmektedir (27). Beynin BOS içinde yüzüyor olması, ağırlığını %97 oranında azaltmakta ve beyin mekanik hasarlardan korumaktadır. BOS ayrıca mikrobisleyicilerin, elektrolitlerin ve moleküllerin beyin parankimine aşınmasında görev almaktadır (17,25). BOS, beyin volüm regülasyonu için ozmolit kaynağıdır ve ekstrasellüler aralıkta iyon değişimi için tampon görevi görmektedir. BOS'un temizleme fonksiyonu olduğu da gösterilmiştir. Buna örnek olarak; serotonin ve dopamin yıkım ürünleri olan 5-OH-indolik asetik asit ve homovalinik asitin koroid pleksus tarafından absorbe edilmesi ve araknoid villuslar tarafından temizlenmesi gösterilebilir (17).

2.2.1. BOS'un biyokimyasal bileşenleri

BOS'un özgül ağırlığı, 37°C'de 1006 olup, horizontal pozisyonda, 60-80 cm H₂O olan BOS basıncı, oturur pozisyonda lomber bölgede 15-20 cm H₂O değerleri arasındadır (29). BOS'un pH değeri, arteriyel kandan hafifçe düşüktür (30).

Plazmadan farklı olarak BOS içeriğinde sodyum ve klor miktarı daha fazla, protein, kalsiyum, bikarbonat, üre, glukoz ve fosfat daha azdır (30,31).

Tablo 2.1. BOS'un biyokimyasal analizi.

Parametre	Değer
Albumin	<10-30 mgr/dL
Hücre sayısı	<5 hücre/uL
Glukoz	40-80 mgr/dL
LDH	Yaklaşık %10
Protein	12-60 mg/dL
Ksantokromi	Negatif
Klor	118-132 mEq/L
Sodyum	136-145 mEq/L
Potasyum	2.5-3.2 mEq/L

2.2.2. BOS elektroforezi

Tablo 2.2. BOS elektroforezi.

Prealbumin	% 2,2	7,1 mg/dl
Albumin	% 56,8	76,4 mg/dl
Alfa1 globulin	%1,1	6,6 mg/dl
Alfa2 globulin	%3,0	12,6 mg/dl
β globulin	%7,3	17,9 mg/dl
Gama globulin	%3,0	13,0 mg/dl

2.3. Spinal Anestezi

2.3.1. Tarihçe

1682 → Valsalva, köpek omurgasını inceleme sırasında BOS varlığının tesbiti

1764 → Dominico Cotugno, ilk kez BOS'un tanımı

1885 → J. Leonard Corning, önce deneysel amaçlı olarak köpeklerde, sonra insanlarda kronik ağrı tedavisinde intervertebral kokain enjeksiyonu

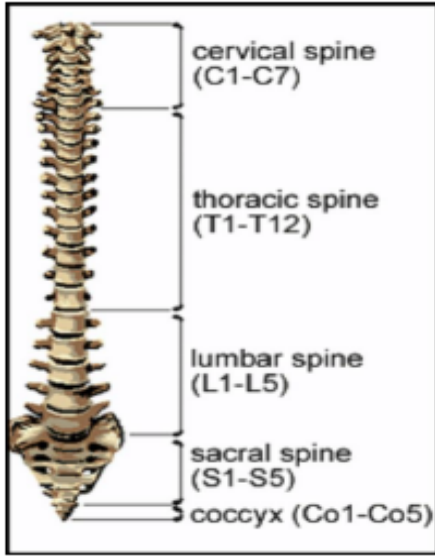
Ancak bu girişimlerin spinal yada epidural uygulama olduğuna ilişkin kesin bulgular bulunmamaktadır (31,32). Corning, köpeklerde yaptığı kokain çalışmaları sırasında kazara duranın yırtılması sonucu ilk spinal anesteziyi gerçekleştirmiştir.

1891 → Quinkle ve Wynter, lomber ponksiyonun klinik olarak standardizasyonu (32)

1898 → August Bier, cerrahi amaçlı ilk spinal anestezi (33).

2.3.2. Spinal anatomi

Vertebral kanal, 7 servikal, 12 torakal, 5 lomber, 5 sakral ve 4 koksigeal olmak üzere 33 vertebradan oluşmaktadır (Şekil 2.3). Bu vertebraların arka yüzü, intervertebral diskler, vertebra arkusları ve bunları birleştiren bağlar, medulla spinalisi ve onu örten zarları içeren spinal kanalı meydana getirir (31). Kanal, yanlarda intervertebral ve interlaminar foremenlerle dışarı açılır (24).



Şekil 2.3. Vertebral kanal.

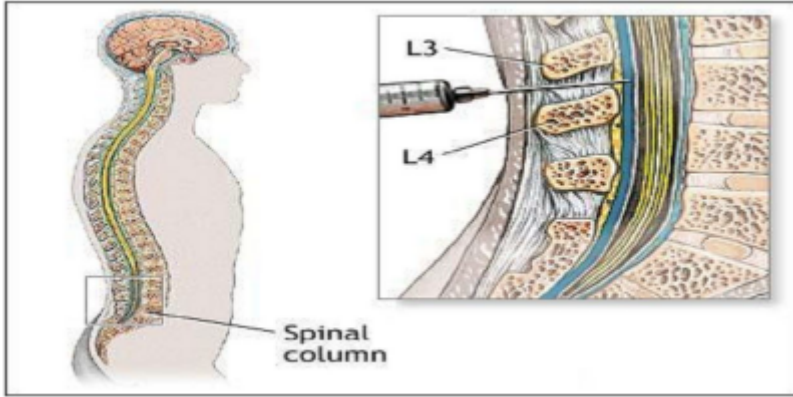
Normalde supin pozisyonundaki lumbar vertebralar L4 en yüksekte ve T8 de en aşağıda olmak üzere bir eğim yaparlar. Servikal ve lumbar eğimler öne doğru iken, torasik ve sakral eğimler arkaya doğrudur.

Yanlarda vertebra arkuslarının üzerindeki çentiklerin birleşmesi ile meydana gelen intervertebral foramenler spinal sinirlerin vertebral kanalı terk etmesine olanak verirken, arkada laminalar arasında oluşan üçgen şeklindeki interlaminar foramen, gövdenin öne fleksiyonu ile eşkenar dörtgen biçimini alarak iğnenin epidural veya subaraknoid aralığa ulaşmasına olanak verir (31,34).

Spinöz çıkıntılar, servikal ve lumbal bölgede horizontale yakın seyreder. Üst spinöz çıkıntının alt kenarı laminar boşluğun en geniş yerinde bulunur. Torakal bölgede ise özellikle T4-9 hizasında spinöz çıkıntılar aşağı doğru açı yaparak interlaminar boşluğu daraltır. Bu bölgede spinöz çıkıntıların alt ucu, alttaki vertebra korpusu hizasında bulunur. Bu durum lokalizasyon ve iğneye verilmesi gereken eğim bakımından önemlidir. Orta torakal bölgede orta hattın giriş zor olup, paramedian yaklaşım tercih edilir.

Servikal bölgede paramedian çıkıntının açısı, lumbal bölgedeki kadar olmasa da yeniden genişler ve orta hattın dik bir açıyla girişe olanak sağlar. Uygulamada teknik olarak en kolay, en güvenilir ve en sık kullanılan aralıklar L3-L4 ve L4-L5 aralıklarıdır. Santral blok uygulamalarında en sık kullanılan hatlardan birisi olan Tuffier hattı; her iki

iliak çıkıntının tepesini birleştiren çizgidir. Bu çizgi, vertebral kolonun L4 spinöz çıkıntısı veya L4-L5 aralığından geçer. Spinal kord yetişkinde L1, bazen de L2 düzeyinde sonlandığı için, santral bloklar kord travmasından kaçınmak amacıyla Tuffier hattının en fazla iki aralık üzerinden yapılır (35). Spinal veya epidural girişimin L3 vertebranın altından yapılması daha güvenilir ve kolaydır (36,37).

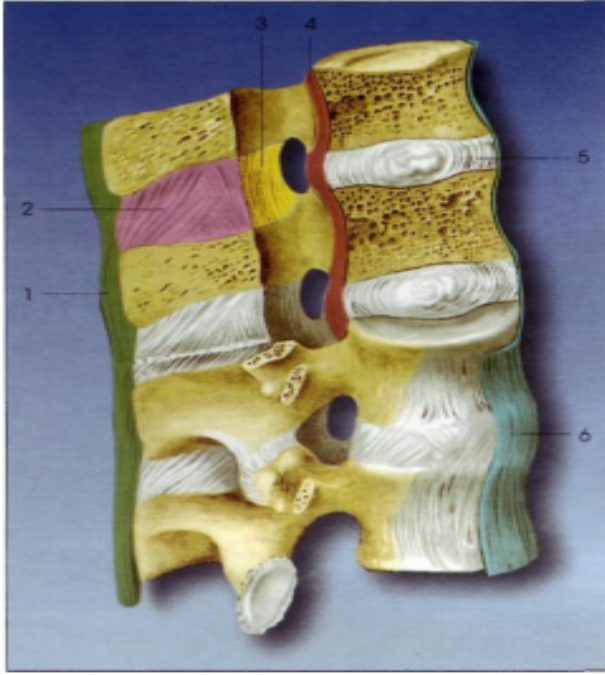


Şekil 2.4. Spinal kanal.

Vertebral kolonun ligamentleri

Vertebral kolonun bütünlüğünü sağlayan ve spinal kordun korunmasına yardımcı olan ligamentler, ponksiyon yapılırken oluşturdukları farklı dirençler nedeniyle anestezi açısından önem taşırlar.

1. Anterior longitudinal ligament: Vertebral cisimleri ve intervertebral diskleri önden birleştirir. C7'den sakruma kadar uzanan bu ligament, vertebrayı lordoza karşı korur.
2. Posterior longitudinal Ligament: Vertebra cisimlerini ve intervertebral diskleri arkadan birleştirir ve kifoza karşı direnç gösterir. İğnenin çok ileri itilmesi ile bu ligament ve intervertebral disk zedelenebilir.
3. Ligamentum flavum: Vertebraların arkusunu birleştiren sağlam, kalın, sarı fibröz bantlardan oluşur. Lomber bölgede en kalındır. Anestezi sırasında iğne ile geçerken hissedilen direnç kaybı önemlidir.
4. İnterspinöz ligament: Spinöz çıkıntılar arasında yer alır.
5. Supraspinöz ligament: C7- sakrum arasında spinöz çıkıntıların uçlarını birleştiren kuvvetli bir fibröz kordondur. C7'den yukarıda ligamentum nuchae olarak devam eder. Lomber bölgede en geniştir ve yaşlı hastalarda kalsifikasyon nedeniyle orta hat girişimlerine engel olabilir (38,39).

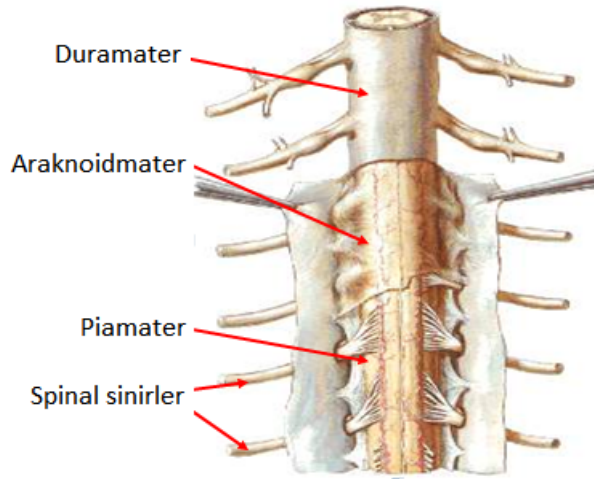


Şekil 2.5. Spinal kord ligamentleri: **1.** Supraspinöz lig., **2.** İnterspinöz lig., **3.** Lig. Flavum, **4.** Posterior longitudinal lig., **5.** İntervertebral disk, **6.** Anterior longitudinal lig.

Spinal kordun zarları

Omurilik, beyni saran koruyucu tabakaların devamı olan üç zarla çevrilidir:

1. **Duramater:** Biri vertebral kanalı döşeyen periostal tabaka, diğeri de spinal kordu koruyucu bir kılıf şeklinde saran iç tabaka olmak üzere iki katlıdır. Bu iki tabaka, üstte foremen magnum hizasında birleşip kemiğe sıkıca yapışırken, altta S2 vertebra hizasında sonlanır. Böylelikle spinal ve epidural aralık da burada son bulmuş olur.
2. **Araknoid membran:** Duranın iç tabakasıyla sıkıca temasta olup onun gibi S2 vertebra hizasında sonlanan ince ve damarsız bir membrandır. İkisinin arasında ince bir lenf tabakası içeren potansiyel bir subdural aralık mevcuttur. Pratikte spinal düzeyde subdural aralık ve subdural enjeksiyondan söz etmek zordur. Ancak bazen spinal veya epidural anestezi uygulamaları esnasında istenmeden bu aralığa girilebilir. Bu durumda tek taraflı, yamalı ya da beklenmedik derecede yüksek anestezi gelişebilir.
3. **Piamater:** İnce vasküler bir yapıdır. Spinal korda sıkıca yapışıktır. Araknoid ile pia mater arasındaki aralık, subaraknoid mesafe olup, içinde bu iki tabakayı birleştiren trabeküller, spinal sinirler ve BOS bulunur. Piamater, S2 vertebra hizasında sonlanır.



Şekil 2.6. Spinal kordun zarları.

Spinal kordun kanlanması

Spinal kord, anterior ve posterior spinal arterden kanlanır. Anterior spinal arter, yukarıda vertebral arterden kaynaklanır ve anterior longitudinal sulkus içinde aşağıya iner. İnerken spinal arterden de dallar alır. Posterior spinal arter, posterior inferior serebellar arterden kaynaklanır.

Venler, vertebral kanalın içinde ve dışında olmak üzere bütün medulla spinalis boyunca uzanır, pleksuslar oluşturur ve intervertebral venlere drene olurlar (31).

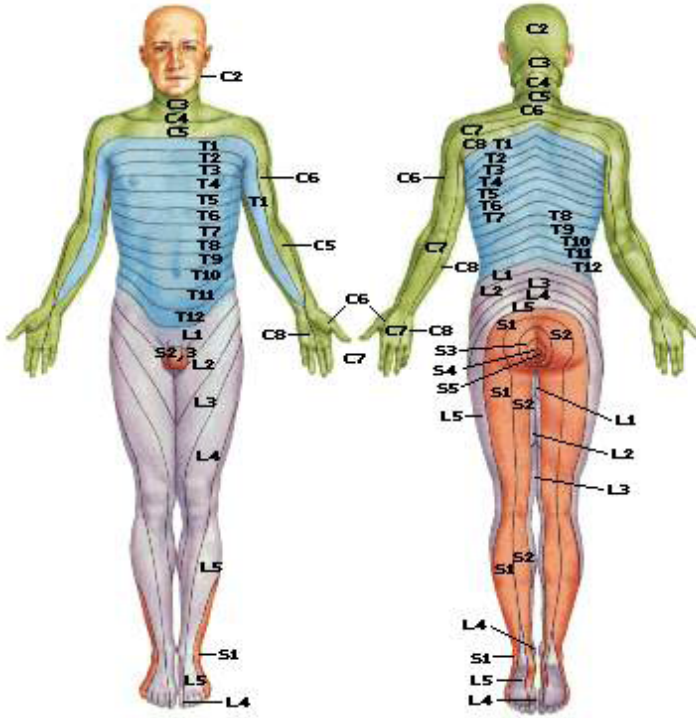
Dermatomlar

Vertebral kolonu terk eden sinirlerin deride belirli yayılım göstermesiyle oluşan dermatomlar, spinal ve epidural anestezide anestezi düzeyinin belirlenebilmesi ve yüksek spinal anesteziye bağlı komplikasyonların önlenmesi için kullanılır. Kullanılan bazı dermatom seviyeleri, aşağıda Tablo 2.3. ve Şekil 2.7. ile gösterilmiştir (31,40).

Tablo 2.3. Dermatomlar.

T1-T2	Kol- ön kol iç yüzü
T3	Aksilla apeksi
T4	Meme başı
T6-T7	Ksifoid
T10	Göbek
L1	İnguinal bölge
S1-S4	Perine

Meme başları üzerinde kalan cilt bölgesi, T1-2 ile birlikte C3-4'den de innerve olduğu için, T1-2 bloke olsa bile ciltte duyu kaybı olmaz. Bu nedenle T4 üzerinde anestezi düzeyi tayini ve kardioakseleratör liflerin etkilenip etkilenmediğini anlamak için kol ve ön kol iç kısmında cilt duyusu araştırılmalıdır (31,40).



Şekil 2.7. Dermatomlar.

2.3.3. Spinal anestezi

Spinal anestezi, subaraknoid aralığa LA enjeksiyonu ile yapılır. Subaraknoid aralıktaki LA, spinal kordun yüzeyel katlarını da etkiler; ancak asıl etkisi spinal kordu terk eden sinir kökleri ve dorsal kök gangliyonları üzerinedir. Motor lifler; anesteziklerden daha zor ve geç etkilendiği için duyu ve motor blok arasında, duyu blok daha yüksek olmak üzere iki segment fark oluşur. Sempatik blok da duyu bloktan iki segment daha yukarıdadır. Anestezi süresi, LA ilacın sinirleri terk etme hızına bağlıdır. İlacın önemli bir kısmı BOS içine yayılır ve venöz drenajla, az bir kısmı da lenfatiklerle uzaklaştırılır.

Spinal anestezinin temel amacı duyusal ve motor blok olup, birlikte gelişen sempatik denervasyon bir yan etki gibi görülür (41-43). Spinal anestezi derin bir motor bloğa sebep olur. Motor bloğun derecesini belirlemede “**Bromage Skalası**” kullanılır. Bu skala;

- 0** = Hiç paralizi yok, hasta ayağını ve dizini tam olarak fleksiyona getirebilir.
- 1** = Sadece dizini ve ayaklarını hareket ettirebilir, bacağı düz olarak kaldıramaz.
- 2** = Dizini bükemez, sadece ayağını oynatır.
- 3** = Ayak eklemi veya başparmağını oynatamaz, tam paralizi vardır (44).

Spinal anestezide, duyusal blok seviye tespiti, “pinprick testi” ile yapılmaktadır.

S1-4	Perine
L1	İnguinal bölge
T10	Göbek hizası
T6-7	Ksifoid hizası
T4	Meme bası hizası
T3	Aksillanın apeksi
T1-2	Kol ve ön kolun içyüzü
C8	Küçük parmak (el) (9) (Şekil 2.7)

Spinal anestezi endikasyonları

1. **Cerrahi:** Alt ekstremit ve kalça ameliyatları, lomber omurganın cerrahi girişimleri, perine (rektal bölge ameliyatları, transüretal rezeksiyon vb.), alt batin cerrahisi, kolesistektomi ve gastrik rezeksiyon gibi yukarı abdomen girişimleri ve sezaryen operasyonları gibi jinekolojik ameliyatlara için anestezi yöntemi olarak uygulanır (41, 42).
2. **Tanı:** Otonom sinir sistemi hastalıklarını organik hastalıklardan ayırmak için kullanılır.
3. **Tedavi:** Alt ekstremitenin damarsal spazmları ile akut pankreatit veya mezenter trombozuna bağlı ağrıyı ortadan kaldırmak amacıyla uygulanır (12, 31).

Spinal anestezi kontrendikasyonları (33)

1. Kesin kontrendikasyonlar

- a) Hastanın spinal anesteziyi reddetmesi
- b) Beyin tümörü, SSS sifilizi, menenjit ve diğer SSS enfeksiyonları
- c) Medulla spinalis ve periferik sinir hastalıkları, (Poliomyelit, multipl skleroz, demiyelinize hastalıklar gibi)
- d) Şok ve hipovolemi
- e) İntrakraniyal basıncın yüksekliği
- f) Ciddi anemi
- g) Koroner darlık ve yetmezlik
- h) Kardiyak yetmezlik
- i) Sistemik enfeksiyonlar, yaygın sepsis veya bakteriyemi
- j) Ponksiyon bölgesinde lokal enfeksiyon, dermatolojik hastalıklar
- k) Uzun süreli intestinal obstrüksiyon
- l) Koopere olamayan ve aşırı korkan hastalar
- m) Mental bozukluğu olan hastalar
- n) Kanama diyatezi olanlar ve antikoagülan tedavi uygulanan hastalar

2. Rölatif kontrendikasyonlar

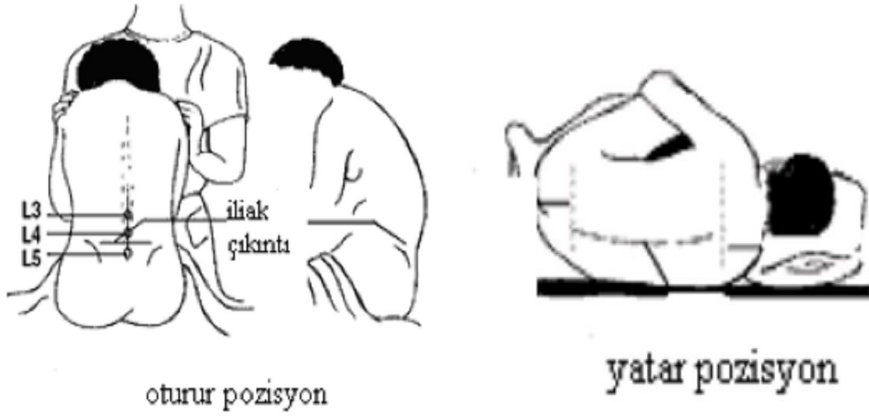
- a) Hipotansiyon, hipertansiyon
- b) Aortik ve valvüler hastalıklar
- c) Primer myokardiyal kalp yetmezliği
- d) Konjenital ve sonradan edinilmiş spinal anomaliler, vertebral kolon deformiteleri
- e) Kronik sırt ve baş ağrıları olan hastalar
- f) Alkolik veya psikiyatrik hastalar

Spinal anestezi tekniği

Hastaya yapılacak işlem ve kendisinden neler istendiği açıklanır. Premedikasyon uygulanır. Kontrol kan basıncı ve nabız sayısı belirlenip, iv sıvı (tercihen dengeli tuz solüsyonu) başlanır. Sağlıklı bir kişide blok öncesinde 7 ml/kg intravenöz sıvı uygulanması hipotansiyonun önlenmesinde faydalıdır (36). Bu girişimlere karşın hipotansiyon yine de oluşabilir ve acil tedavi gerektirir. Bu nedenle atropin ve

vazopressör (efedrin) hazır bulundurulur. Spinal anestezi iki pozisyonda yapılabilir (Şekil 2.8).

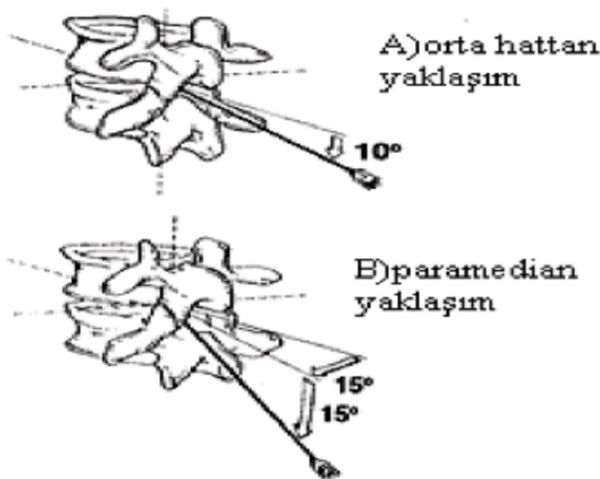
- 1- Oturur pozisyon,
- 2- Lateral dekübitüs pozisyonu (yan yatar pozisyon).



Şekil 2.8. Spinal anestezi uygulanırken kullanılan pozisyonlar.

Spinal anestezi için çeşitli teknikler geliştirilmiştir (Şekil 2.9). Bu teknikler:

- 1- Orta hattın yaklaşım (en sık kullanılan yaklaşımdır),
- 2- Paramedian lateral yaklaşım,
- 3- Lumbosakral yaklaşım (Taylor tekniği),
- 4- Sürekli kateter tekniği.



Şekil 2.9. Spinal anestezi teknikleri.

Spinal anestezi tipleri

“Saddle” (Eyer veya süvari yaması) blok: Alt lomber ve sakral segmentlerin bloğudur. Az miktarda ilacın oturur pozisyonda, L4–5 aralığından enjeksiyonu ve hastanın enjeksiyondan sonra en az 5 dk oturur pozisyonda tutulması ile elde edilir. Kan basıncı çok az etkilenir.

Alçak spinal anestezi: Alt torasik, lomber ve sakral segmentleri tutar ve cilt anestezisi T10’u geçmez.

Yüksek spinal anestezi: T4–12, lomber ve sakral segmentleri tutar. Cilt anestezisi T4 hizasındadır.

Tek taraflı spinal anestezi (Hemianestezi): Enjeksiyonun, hastayı anestetize edilmek istenen tarafa yatırarak yapılması ve hastanın 5 dakika süre ile bu pozisyonda tutulması ile elde edilir.

Total spinal blok: Bir anestezi tipi olmayıp, bloğun çok yükselmesi ile oluşan bir komplikasyondur. Bulber merkezlerin depresyonu söz konusudur (45).

Spinal anestezi seviyesini etkileyen faktörler

1. Barisite- Pozisyon

Spinal anestezi solüsyonların ağırlıkları yoğunlukları ile ifade edilir. Spinal anestezi bir solüsyonun barisitesi de anestezi solüsyonun yoğunluğunun BOS’un yoğunluğuna oranıdır. BOS içinde LA’lerin yayılımını belirlemede barisite en önemli parametredir. Bir solüsyonun barisitesi 1,0 ise izobarik, barisite 1,0’dan büyük ise hiperbarik, 1,0’dan küçük ise hipobarik olarak nitelendirilir (12).

2. İlaç Dozu- Konsantrasyon

Spinal anestezi uygulamasında kullanılan ilacın doz, konsantrasyon ve hacmi, BOS içinde ilaç dağılımını etkileyen unsurlardandır. İlacın dozunu LA’in hacmi ve konsantrasyonu belirler. Uygulanan doz, hacimden daha önemlidir(12).

3. Enjeksiyon Seviyesi

LA konsantrasyonu enjeksiyon bölgesinden olan uzaklığa bağlı olarak değil LA konsantrasyonunun yüksek olduğu vertebra merkezi ile uzaklığına bağlıdır. Buna göre L3-L4 aralığına enjekte edilen LA solüsyonun dağılımı sakral köklerle sınırlı olabilirken, aynı aralıktan uygulanan LA solüsyonu sakral, lomber, torakal ve hatta servikal köklere kadar yayılabilir (12).

4. Hasta Boyu

Uzun boylu hastalarda LA bir miktar daha az başa doğru dağılım gösterir (46). Spinal uzunluk mevcutsa blok ile uzunluk arasında bir korelasyon vardır (47). Birçok erişkinde boy aralığı sınırlıdır. Buna göre 210 cm boyunda bir hastada L3-4 aralığına verilen LA solüsyonu ile bloke edilen spinal segment sayısı, aynı hacimde LA'ın aynı seviyeden enjeksiyonu uygulanan 130 cm boyundaki hastadaki bloke edilen spinal segment sayısından daha az olacaktır (48, 49).

5. Vertebral Anatomi

Vertebral kolonda anormal eğimler örneğin skolyoz veya kifoskolyoz subaraknoid aralığın konturlarını değiştirerek bloğun seviyesini etkiler (12).

6. Yaş

Kullanılan solüsyondan bağımsız olarak ileri yaşlarda maksimum dağılımda, motor bloğun ortaya çıkış hızında ve kardiyovasküler stabilitenin bozulmasında kesin fakat küçük bir artış vardır. Muhtemelen spinal anatomide, sinir fizyolojisinde ve kardiyovasküler reflekslerde yaşla ilgili gelişen değişikliklere bağlıdır.(4).

7. Obezite

Sıklıkla ileri sürülen, obez hastalarda epidural yağ dokusunun dural boşluğu sıkıştırmasıyla BOS hacminin azalması ve sonuçta daha fazla dağılım gözlenmesidir. Ek olarak obez hastalarda enjeksiyon seviyesi sıklıkla tahminlerden daha yüksekte tanımlanır ve bu daha fazla başa doğru yayılımla sonuçlanır (4).

8. İntra -Abdominal Basınç

İntra abdominal basınç artışı epidural venlere kan akımını artırır. Spinal duraya bası BOS akımını azaltır (49). Gebelik, asit ve intra-abdominal tümör gibi intraabdominal basınçta artma, BOS hacminin azalması ile sonuçlanır (12).

9. İğne Ucunun Yönü

Enjeksiyon başa doğru yönlendirilmiş ise enjeksiyon noktasının laterale veya kaudale yönlendirilmesinden daha yüksek seviyeler elde edilir. Lateral horizontal pozisyonundaki hastada iğnenin uzun eksenine başa doğru yönlendirilirse, hiperbarik bir solüsyonun yayılımı uzun eksenin vertebral kolona göre dik konumda olduğu durumdan daha başa doğru olacaktır (12).

10. Beyin Omurilik Sıvısı Hacmi

Yetişkinlerde ortalama 150 ml olan total BOS hacminin hemen hemen yarısı intrakranial'dır. Geriye kalan kısmı subaraknoid mesafeyi doldurur ve ilacın dağıldığı hacmi ifade eder. Yaş, ağırlık ve uzunluk gibi faktörler lumbosakral BOS volümünü etkiler (4). BOS hacmi anestezi seviyesi ile ters orantılıdır. İntra-abdominal basınç artışı veya epidural venlerde genişlemeye yol açan durumlar BOS hacmini azaltarak daha yüksek blok seviyeleri oluşturur. Bu duruma gebelik, asit ve intra-abdominal tümörler de dahildir. Yaşlılarda uygulanan LA dozu ile elde edilen spinal blok seviyesinin yüksek olmasından BOS hacmindeki yaşa bağlı değişikliklerin sorumlu olduğu düşünülmektedir. Ciddi kifoz veya kifoskolyoz da BOS hacminde azalma ile birlikte olabilir (36).

11. Cinsiyet

Genelde erkeklerin hamile olmayan bayanlara göre daha az başa doğru dağılıma sahip olduğuna inanılır. Hiperbarik solüsyonların dağılımı hasta lateral pozisyondayken vücut değişikliklerindeki farklılıklara göre etkilenebilir. Erkeklerde lateral pozisyonda kalçalar omuzlardan daha alçak, spinal kolon baş yukarı lateral pozisyondayken, kadınlarda ise kalçalar omuzlardan daha yüksektir ve vertebral kolon baş aşağı pozisyondayken (4).

12. Isı

BOS vücut sıcaklığındayken LA solüsyonlar oda sıcaklığında uygulanırlar. Enjeksiyondan hemen sonra lokal olarak BOS sıcaklığında azalma olur (2,7 ml bolusla 2-3°C, 12 ml bolusla 6-8°C), fakat merkez ısı 2 dakika içinde bu değişikliği eski haline çevirir (50)

13. Viskozite

Viskozitenin öneminin az olduğu kabul edilmiştir, fakat glukoz ilave edilmiş solüsyonların viskozitesine ilaveten dansitesi de değişir. Birçok viskoz solüsyon (%10 glukoz) diğer solüsyonlardan daha yüksek ortalama dağılım hacmine sahiptir. Glukoz ilave edilmemiş solüsyonlar viskoz solüsyonlara göre BOS'la daha az karışırlar. İlacın enjekte edilen bolus kısmı BOS'la tamamen karışmadan önce daha çok yayılır (4).

2.4. Lokal Anestezikler

2.4.1. Lokal anesteziklerin tanımı

Lokal anestezikler (LA), uygun yoğunlukta verildiklerinde uygulama yerinden başlayarak sinir iletimini geçici olarak bloke eden ilaçlardır. Sinir sisteminin her yerinde ve her tip sinir lifi üzerinde etki yaparlar. Klinik yoğunluklarda kullanıldıklarında bu etkileri reversibl olup, sinir lifi ve hücrelerinde herhangi bir hasar olmaksızın sinir fonksiyonları tamamen geri döner (51).

2.4.2. Lokal anesteziklerin tarihçesi

Güney Amerika’da Andlar bölgesinde yetişen “erythoxylon coca” türü bitkilerin yapraklarından elde edilen kokain, 1884’de tıpta lokal anestezi için kullanılan ilk ilaçtır (52). Prilokainin 1905’de sentezlenmesinden sonra yeni LA’ler de kullanıma girmiştir. LA ilaçların tarihsel gelişimi ve sınıflandırılması, Tablo 2.4.’de gösterilmiştir (53).

2.4.3. Lokal anesteziklerin etki mekanizması

LA’ler, özellikle periferik sinirlerde olmak üzere bütün uyarılabilir dokularda depolarizasyon blokajı yaparak membran stabilizasyonu sağlar. Bu blokajı da, en çok kabul gören görüşe göre çoğu LA, sodyum kanallarının iç yüzeyindeki reseptörlerine bağlanarak kanalların aktivasyonu ve membran depolarizasyonuna bağlı sodyum geçişini önleyerek gerçekleştirir. Bu durum, istirahat membran potansiyelini veya eşik düzeyini değiştirmez fakat depolarizasyon hızını yavaşlatır. Aksiyon potansiyeli ilerleyemez çünkü eşik düzeyine asla ulaşamaz (53). Sonuç olarak sinir iletimi tam olarak bloke olur (54)

Tablo 2.4. Lokal anestezik ilaçların sınıflandırılması.

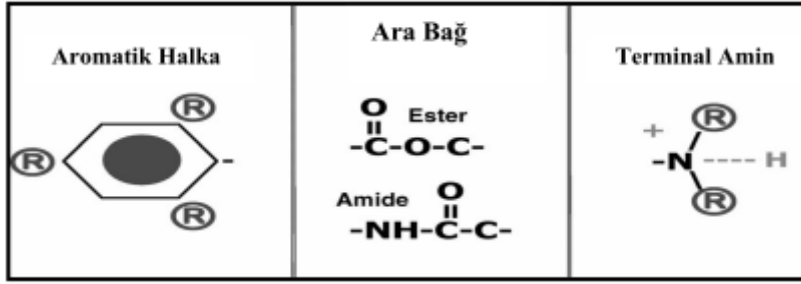
Ester Tipi	Amid Tipi
Kokain (Benzoil metil ekgonin, 1884)	Dibukain (Nupercaine, Cinhocain, 1930)
Prokain (Novacain, 1905)	Lidokain (Xylocaine, Lignocaine, 1948)
Ametokain (Pantocaine, Tetracaine, 1928)	Mepivakain (Carbocaine, Scandicaine, 1959)
Klorprokain (Nesacain, 1952)	Prilokain (Citanest, Distanest, Proptocaine, 1959)
	Bupivakain (Marcaine, Carbostesin, Sensorcaine, 1963)
	Etidokain (Duranest, 1972)
	Ropivakain (Naropin, 1988)
	Levobupivakain (Chirocaine, 1999)

Her tip sinir lifi LA'den etkilenir, ancak bu etki ince liflerde kalınlardan ve myelinsiz liflerde myelinlilerden daha çabuk ve daha düşük konsantrasyonlarda görülür. Myelin, LA'in sinir lifine ulaşmasını güçleştirir. Uyarının, bir düğüm atlayabilmesi nedeniyle LA'in tek tek düğümü etkilediği durumlarda LA sağlanamayabilir. Bu nedenle sinirin en az 2-3 Ranvier düğümü içeren veya 8-10 mm'lik bir kısmı LA ile temas etmelidir (2).

Sinir lifleri, A, B, C lifleri olarak adlandırılmıştır. A lifleri myelinli somatik sinirler olup α , β , γ (gama) ve δ (delta) alt gruplarına ayrılır. A α lifleri motor, propioseptif ve refleks fonksiyonludur. A β lifleri kas innervasyonu, dokunma ve bası hissi ile ilgili olup, A γ lifleri kas içciklerinin tonusundan sorumludur. A δ lifleri ise ağrı ve ısı duyusunu iletirler. Lif kalınlığı alfadan deltaya doğru azalmaktadır. B liflerini vasküler ve intestinal düz kasları innerve eden preganglionik myelinli otonom aksonları oluşturur. Myelinsiz C lifleri ise postganglionik otonom ve ağrı ile ısı iletiminden sorumludur. A lifleri en kalın, C lifleri en ince liflerdir. Lif ne kadar kalınsa gerekli LA konsantrasyonu o denli yüksek olmalıdır. Burada bir istisna, preganglionik otonom B liflerinin ilk önce bloke olmasıdır. Bu nedenle spinal ve peridural anestezide sempatik blokaj dermatomal düzeyden hayli yüksektir. Kalın liflerin daha yüksek konsantrasyonda blokajı, diferansiyel sinir blokajını sağlamaktadır. Bir periferik sinir bloğunda ağrı tamamen yok olurken (A δ ve C lifleri blokajı), motor fonksiyonlar, dokunma ve bası duyuları daha az etkilenmektedir (55).

2.4.4. Lokal anesteziklerin kimyasal yapısı

LA, genellikle bir benzen halkası olan lipofilik bir grup ile genelde tersiyer amin olan hidrofilik grup ve bunları ayıran ester veya amid bağı içeren ara karbon zincirden oluşur. Ara zincirin yapısı, ester veya amid grubu olarak sınıflandırılmasının temelini oluşturur. LA'lerin fizikokimyasal özellikleri; aromatik halkanın yerine ara zincirdeki bağın tipine ve amin nitrojene bağlı alkil gruplarına göre belirlenir (53). LA'in kimyasal yapısını değiştirmek, farmakolojik etkilerini değiştirir (54). LA'ler, hem bazik, hem de asidik yük taşıdıkları için amfoterik özellik gösterirler ve bu nedenle değişik pH değerlerinde çözünme özelliklerine sahiptirler (53). LA'lerin kimyasal yapısı, Şekil 2.10'da gösterilmiştir.



Şekil 2.10. LA'lerin genel kimyasal yapısı.

2.4.5. Lokal anesteziklerin sınıflandırılması

LA'ler, ester ve amid grupları olarak iki ana başlık altında toplanır.

1.Ester grubu lokal anestezikler

Ester bağı genellikle stabil olmadığından bu ajanlar solüsyon içinde hidroliz ile vücutta ise plazma kolinesteraz ile yıkılmaktadır (55).Ester hidrolizi çok hızlıdır ve suda çözünen metabolitleri idrarla atılır. Metabolitlerinden birisi olan paraminobenzoik asit (PABA) allerjik reaksiyonlara neden olabilmektedir (2). Genetik olarak anormal psödokolinesterazı olan hastalarda metabolizma yavaşlayacağı için toksik yan etki riski yüksektir. BOS'ta esteraz enzimi olmadığından intratekal olarak verilen ester tipi LA'in etkisinin sonlanması, kana absorpsiyon ile gerçekleşir (53). Ester bağı kısa etki süresi ve toksisitenin azalması gibi özellikleri de sağlamaktadır (55).

Kokain, prokain, klorprokain, tetrakain, ester grubu LA'lerdir (2,52).

2. Amid grubu lokal anestezikler

Amid bağı daha stabil olup sterilizasyon ve pH değişikliklerinden etkilenmemektedir (58). Amid yapısındaki LA'ler, karaciğerde mikrozomal enzimlerce metabolize edilirler. Hepatik fonksiyonda veya kan akımında azalma, metabolik hızı düşürecektir ve sistemik toksisiteye yol açacaktır (33).

Lidokain, dibukain, mepivakain,bupivakain, etidokain, prilokain ve ropivakain amid tipi LA'lerdir (52, 56).

2.4.6. Lokal anesteziklerin farmakolojik özellikleri

LA ajanların etki başlama hızı, potensi ve etki süresini; pKa, lipit çözünürlük, proteine bağlanma ve intrinsik vasodilatör aktivite gibi fiziksel özellikleri belirler (54,56).

1. pKa

Kimyasal bir bileşiğin pKa'sı iyonize ve non iyonize formlarının eşit miktarda bulunduğu pH değeridir. LA'ler gibi bazlarda pKa ne kadar büyükse, solüsyondaki iyonize fraksiyon o kadar fazladır. Sinir kılıfı ve sinir membranı etrafındaki difüzyon, non iyonize ilacın derecesi ile bağlantılı olduğundan, düşük pKa'lı LA'lerin hızlı etki başlangıcı varken, yüksek pKa'lı LA'lerin yavaş etki başlangıcı vardır (54,56).

2. Lipit çözünürlüğü

Lipit çözünürlüğü, LA'in potensini belirler. Potens; etki oluşturmak için gerekli olan minimum ilaç miktarıdır (56). LA'ler, etki yerlerine ulaşmak için lipit çözünür membranlardan geçmek durumunda olduğundan, etki başlangıcına katkıda bulunabilir (54).

3. Proteine bağlanma

Proteine bağlanma, sinir membranının protein bileşenlerine bağlanmayı yansıttığından, LA'in etki süresini etkiler. Plazmadaki amid LA'ler, baskın olarak yüksek afiniteli ve sınırlı kapasiteli bir protein olan α 1-asit glikoproteine ve düşük afiniteli, geniş kapasiteli bir protein olan albumine bağlanır (54). Yüksek oranda plazma proteinine bağlananların etki süreleri de uzundur (53).

4. Vasoaktivite

LA'lerin kokain, ropivakain ve levobupivakain dışında hepsi, vasodilatör etkilidir. İntrinsik vasodilatör aktivite, LA'lerin toksisitesini, potensini ve etki süresini etkiler. Vasodilatasyon derecesi yükseldikçe, ilacın sistemik absorpsiyonu artar (56).

2.4.7. Lokal anesteziklerin farmakokinetik özellikleri

1. Absorbsiyon

Enjeksiyon yeri, dozu, enjeksiyon oranı, adrenalin kullanımı ve ilacın farmakolojik özellikleri, LA'lerin enjeksiyon yerinden sistemik dolaşıma geçmelerini etkiler (54). Enjekte edilen LA'lerin emilimi, aşağıdaki faktörlere bağlıdır:

- a) **Enjeksiyon Yeri:** Sistemik emilimin hızı, enjeksiyon yapılan bölgenin damarlanması ile orantılıdır. Emilim, en hızlıdan en yavaş şöyle sıralanır:
- b) İntravenöz>trakeal>interkostal>kaudal>paraservikal>epidural>brakial pleksus siyatik >subkutan (36)
- c) **Vasokonstrüktör Kullanımı:** Epinefrin yada daha nadir olarak fenilefrin eklenmesi, uygulama alanında vasokonstrüksiyona neden olur. Bunun sonucunda, emilimin azalması, nöronal alımı, analjezinin kalitesini artırır, etki süresini uzatır ve toksik yan etkileri sınırlar (36).
- d) **Lokal Anestezik Ajan Tipi:** Dokuya yüksek oranda bağlanan LA'ler, daha yavaş emilirler (36).
- e) **Lokal Anestezik Dozu:** Enjekte edilen LA ajanının dozu ile kandaki pik değeri arasında lineer bir ilişki vardır (23).

2. Dağılım

Dağılım, aşağıdaki faktörlerin belirlediği organ alımına bağlıdır.

- a) **Doku Perfüzyonu:** Kanlanması fazla olan organlar (beyin, akciğer, karaciğer, böbrek ve kalp), başlangıçtaki hızlı alımdan sorumludur. Bunu, daha az kanlanan organlara (kaslar ve barsak) daha yavaş dağılım izler (36).
- b) **Doku/Kan Partisyon Katsayısı:** Plazma proteinlerine kuvvetli bağlanma, anestezinin kanda kalımsına eğilim yaratırken, yağda erirliğin yüksek olması, dokuya geçişi kolaylaştırır (36).
- c) **Doku Kütlesi:** Kitlenin büyük olmasından dolayı kas dokusu, LA'ler için önemli bir rezervuar oluşturur (33, 53).

3. Metabolizma ve atılım

Ester ve amid LA'ler, metabolizma ve atılım yönünden farklılıklar gösterir. Ester tipi olanlar plazma ve eritrosit içindeki kolinesterazlarca hızla hidrolize olurken, amid tipi olanlar karaciğerde aromatik hidroksilasyon, dealkilasyon ve amid hidrolizi yoluyla yıkılırlar; yıkım ürünleri böbrekle atılır (2). Diğer ester anesteziklerden farklı olarak kokain kısmi olarak karaciğerde metabolize olur ve kısmen de değişmeden atılır (53).

2.4.8. Lokal anesteziklerin farmakodinamik özellikleri

Anestezik etkinlik

Sinir membranı lipoprotein yapısında olduğundan, LA ilacın etkinliğinde en önemli özellik, yağda erirliktir (2). Anestezik molekül, sinir membranını geçmek ve sodyum kanalları üzerindeki parsiyel hidrofobik yere bağlanmak durumunda olduğundan hidrofobisite intrinsik anestezik etkinliğin primer belirleyicisidir (57).

Etki süresi

LA'ler, sinir membranında sodyum kanalları içindeki protein reseptörlerine bağlandığından, ajanın membran proteinlerine afinitesi ve bağlanma yeteneği etkinin uzun sürmesinde en önemli etkidir (2, 53).

Etki başlangıç hızı

Bir ilacın pKa'sı ne kadar düşük ve baz formu ne kadar yüksek oranda ise nöral membranı o kadar çabuk geçer ve etki başlama hızı okadar kısa olur (53).

Diferansiyel blok

Bir LA ilacın sensorial ve motor lifleri farklı derecelerde etkilemesi sonucu ortaya çıkar. Bu özellik bupivakainde belirgin bir özellik olup, motor blok yapmaksızın veya minimal motor blok yaparak analjezi sağlama olanağı verir. Diferansiyel sinir bloğunun klinik önemi, LA'lerin düşük yoğunlukları kullanıldığında ortaya çıkmaktadır. Bu durumda C lifleri ile ince ve orta kalınlıktaki A lifleri bloke olduğundan ağrı ve ısı duyusu kaybolmakta, dokunma, propioseptif ve motor fonksiyonlar etkilenmemektedir. Böylece hasta dokunulduğunu hissedebilir ancak ağrı duymaz (2).

2.4.9. Lokal anestezi solüsyonlarda barisite

1. Hiperbarik Solüsyon

Barker 1908'de subaraknoid boşlukta BOS içine verilen LA solüsyonların dansitelerinin glukoz eklenerek arttırılmasını tanımladı (23). Spinal anestezi için hiperbarik solüsyon hazırlamanın en kolay ve güvenli yolu glukoz eklenmesidir (1). Hiperbarik bir solüsyonun verilmesinden sonra hasta sırt üstü ve düz yatırıldığında ilaç, enjeksiyon yerine göre vertebral kordun kavsini izler. Buna göre L3 altındaki bir enjeksiyonla aşağı, daha yukarda bir enjeksiyonla başa doğru ilerler ve torakal kavsin en çukur yeri olan T4 hizasında birikir. Enjeksiyondan sonra hasta pozisyonunun solüsyonun tipine göre değiştirilmesi ile istenilen anestezi düzeyi sağlanabilir. Pozisyonun etkili olabilmesi için, hastanın enjeksiyondan sonra en az 5 dakika (dk) o pozisyonda tutulması gerekir (2). Geleneksel olarak %5-8 oranında yüksek glukoz içeriği bu solüsyonları güçlü hiperbarik solüsyonlar haline getirir (59).

2. Hipobarik solüsyon

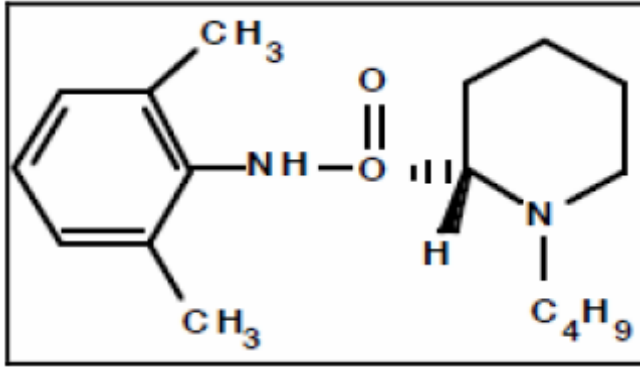
Hipobarik solüsyonların intratekal enjeksiyonlarında ve sonrasındaki birkaç dakika içindeki hasta pozisyonu BOS içindeki yayılımını belirler. Enjeksiyon esnasında ve sonrasında baş yukarı pozisyonunda ise anestezi kaudal yönde ilerler. Hipobarik solüsyonlar unilateral anestezi, özellikle de alt ekstremiteler operasyonları için çok uygundur. İntraabdominal operasyonlar için tavsiye edilmezler. Yeterince yüksek seviyeli anestezi için gerekli baş yukarı pozisyonu yoğun simpatik denervasyon varlığında tehlikeli olabilir ve böyle bir durumda arteriyel hipotansiyon ciddi bir komplikasyon olabilir (1).

3. İzobarik Solüsyon

İzobarik spinal anesteziğin en önemli klinik avantajı pozisyonun anesteziğin dağılımı ve anestezi seviyesi üzerine etkisinin olmayışdır. Enjeksiyon her pozisyonda uygulanabilir ve anestezi seviyesini etkilemeden hastaya intraoperatif her türlü pozisyon verilebilir (1).

2.4.10. Levobupivakain (Chirocaine)

Uzun etkili amid tipi bir LA olan levobupivakain, bupivakainin saf S (-) enantiomeridir (55, 60, 61). Levobupivakainin daha fazla olan vasokonstrüktif etkisi sonucu duysal bloğun daha uzun sürmesi olağandır (60). Levobupivakainin kimyasal adı (S)-1-butil-2-piperidilformo-2',6'-xylidide hidroklorid'dir. Molekül formu $C_{18}H_{28}N_2O.HCl$ olan levobupivakainin moleküler ağırlığı 324,9 Dalton ve pH'sı 4,0-6,5'tir (62). Partisyon katsayısı 1624 ve pKa'sı 8,09'dur. Chirocaine, levobupivakaine HCl'ye eşdeğer (2,5 mg/ml, 5 mg/ml ve 7,5 mg/ml) izotonik sodyum klorür ve su içeren steril, apirojen bir solüsyondur. pH düzenleyici olarak hidroklorik asit veya sodyum hidroksit eklenmiş olabilir (62). Levobupivakainin kimyasal yapısı, Şekil 2.11'de gösterilmiştir.



Şekil 2.11. Levobupivakainin kimyasal yapısı (53).

1. Farmakokinetik özellikleri

Levobupivakainin uygulama yerinden absorpsiyonu, dokunun vasküleritesi tarafından belirlenir. Bu nedenle plazma konsantrasyonu, uygulama yoluna bağlı olarak değişir (60). Levobupivakain, insan plazmasında yüksek oranda (%97'den fazla) proteine bağlanır (61). 40 mg IV levobupivakain uygulanmasından sonra eliminasyon yarı ömrü 1,3 saat, dağılım hacmi ise 67 litredir (60).

Levobupivakain, karaciğerde sitokrom p450 sistemi (primer olarak CYP1A2 ve CYP3A4 izoformları) ile metabolize edildiğinden hepatik disfonksiyon durumunda ilacın eliminasyonu belirgin olarak etkilenir. Levobupivakainin major metaboliti olan 3-hidroksi-levobupivakain, glukronik asit ve sülfat ester konjugatlarına dönüştürülerek %71 oranında idrar ile, %24 oranında feçes ile atılır (60).

Renal yetmezlikli hastalarda levobupivakain birikmediği halde, idrarla atılan metabolitleri birikebilir (60). Plasental geçişi olan levobupivakainin, fetüs üzerinde belirgin yan etkileri gösterilmemiştir (60).

2. Farmakodinamik özellikleri

Bütün LA'lerde olduğu gibi levobupivakain de sinir membranlarında voltaja duyarlı iyon kanallarını bloke eder ve böylece sinirden impuları geçmesini önler. Lokalize ve reversibl anestezi, sodyum kanallarının açılmasıyla etkileşim sonucu duyuşal, motor ve sempatik aktiviteyle ilgili sinirlerde aksiyon potansiyelinin iletilmesine engel olur (60). Genel olarak in vitro, in vivo ve gönüllüler üzerinde yapılmış çalışmalarda levobupivakainin bupivakain kadar potent olduğu, benzer duyuşal ve motor blok sağladığı gösterilmiştir (60). Bazı çalışmalarda bupivakainin duyuşal blok süresi daha uzun bulunmuştur, bu da düşük dozlarda deksbupivakaine göre levobupivakainin vasokonstrüktif aktivitesinin daha fazla olmasına bağlanmıştır (60). In vitro çalışmalarda levobupivakainin, bupivakaine göre daha düşük kardiyotoksisite riski taşıdığı gösterilmiş ve sodyum kanallarının inaktif durumda blokajı, kardiyak potasyum kanallarının blokajı, depolarizasyonun maksimum hızında azalma, atriyoventriküler iletimde gecikme ve QRS intervalinde uzama gibi olaylarda daha az etkili olduğu belirlenmiştir (60). Gönüllülerde IV levobupivakainin (ortalama doz 56 mg), bupivakaine göre (ortalama doz 48 mg) daah az negatif inotropik etkili olduğu bulunmuştur (60).

3. Dozaj ve Uygulama

Levobupivakain, cerrahi anestezinin birçok tipinde ve postoperatif ağrı tedavisinde kullanılmaktadır. Levobupivakainin endikasyonları; epidural anestezi, intratekal anestezi, periferik sinir blokları, peribulber uygulama, lokal infiltrasyon anestezisidir (60).

Levobupivakainin spesifik kontrendikasyonları; %0,75 konsantrasyonda obstetrik hastalarda kullanımı, obstetrik paraservikal blokta kullanımı, IV rejyonal anestezi, amid tipi diğer LA'lerle ve levobupivakaine karşı bilinen hipersensitivite, ciddi hipotansiyondur (60).

Epidural yolla erişkin hastalarda cerrahi anestezi için gerekli maksimum tek doz genel olarak 150 mg'dır (60). Levobupivakainin 24 saat içinde kullanılan maksimum dozu 400 mg'dır (63). İntratekal uygulamada tavsiye edilen maksimum tek doz 15

mg'dır. Sezaryen operasyonlarında kullanılan konsantrasyon %0,5'i geçmemelidir (60). Doğum analjezisinde tavsiye edilen maksimum epidural doz %0,125 konsantrasyonda 12,5 mg/saat infüzyon, %0,25 konsantrasyonda en az 15 dakikalık aralıklarla en fazla 25 mg'dır. Postoperatif ağrı tedavisinde erişkin dozu 18,75 mg/saati geçmemelidir (60).

İlioinguinal/ iliohipogastrik blok yapılan çocuklarda maksimum önerilen doz her bir taraf için 1,25 mg/kg'dır (60).

4. Terapötik kullanımı

Levobupivakain, epidural yoldan uygulandığında etki başlangıcı 15 dakikadan kısa süren uzun etkili bir LA ajandır. Etki süresi anestezik tekniğe göre değişir ve doz bağımlıdır. Birçok olguda istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmasa da bupivakainle karşılaştırıldığında, levobupivakainin duysal bloğu daha uzundur. Epidural uygulamada %0,75 levobupivakain ile duysal blok süresi yaklaşık 8-9 saat, %0,5 levobupivakain ile 6 saattir (60). Motor blok süresi 3-6 saat arasında değişir. Epidural uygulamada levobupivakain motor bloğu, duysal bloktan daha az uzatmıştır. Bu durum, periferik sinir bloklarında gözlenmemiştir. Periferik sinir bloğunda %0,5 levobupivakain, 2 mg/kg dozunda uygulandığında duysal blok 17 saat bulunmuştur (60). 15 mg intratekal %0,5 levobupivakainden sonra blok başlama süresi çok kısa, duysal blok süresi 6 saat ve motor blok başlama süresi yaklaşık 4,4 saat bulunmuştur (60).

5. Toksikoloji

Levobupivakainin geliştirilmesindeki temel amaç, bupivakainle eşit etkinlikte ancak ondan daha düşük toksisite riski olan bir ajan elde etmektir. İn vivo olarak bupivakaine göre levobupivakainin potansiyel toksisitesi daha düşüktür. İlacın üreticisinin faz II/III denemeleri sırasında 1141 olgu ile yapılan klinik çalışmalarda olguların %78'i en az bir yan etki tariflemiştir. En sık görülen yan etkiler; hipotansiyon (%31), bulantı (%21), postoperatif ağrı (%18), ateş (%17), kusma (%14), anemi (%12), kaşıntı (%9), ağrı (%8), baş ağrısı (%7), konstipasyon (%7), baş dönmesi (%6) ve fetal distrestir (%5) (60). Bunlar amid tipi LA'lerin yan etkileridir. Klinik çalışmalarda levobupivakainin ciddi bir kardiyovasküler etkisinin gösterilmemesine karşın, teorik olarak diğer amid tipi LA'lere benzer şekilde miyokardiyal depresyon oluşabilir.

Levobupivakainin ile kardiyak outputta azalma, hipotansiyon, kalp bloğuna bağlı EKG değişiklikleri, bradikardi ve kardiyak arreste yol açabilen ventriküler taşiaritmi gibi

potansiyel kardiyotoksosite bulguları tanımlanmıştır (60). Çalışmaların hiçbirinde levobupivakainle ilgili ciddi SSS yan etkilerine rastlanmamıştır. Ancak levobupivakainin üreticisi, amid tipi LA'lerle oluşan SSS toksisitesi hakkında uyarılmaktadır; peltek konuşma, baş dönmesi, bulanık görme, konvülsiyon, bilinç kaybı ve solunum arresti ile sonuçlanabilen kas seğirmeleri erken belirtileri olabilir (60). IV enjeksiyondan kaçınmak için enjeksiyon öncesi ve sırasında dikkatli aspirasyon yapılmalıdır. Yüksek dozda enjeksiyon yapıldığında (örneğin epidural blok), lidokain gibi kısa etkili bir LA ile beraber 3-5 ml test dozu verilmeli (mümkünse epinefrin tavsiye edilir)

Kalp hızında geçici bir artış test dozunun intravasküler alana verildiğini, spinal blok belirtilerinin görülmesi ise intratekal verildiğini gösterir (60). Yüksek dozlar yavaş ve derece derece enjekte edilmelidir (7,5-30 mg/dk). Bu nedenle cerrahi anestezi için hızlı başlangıç gereken acil durumlarda levobupivakain kullanımı uygun olmayabilir. Erken gebelikte kullanımı, kar-zarar hesabı yapılarak uygulanmalıdır. Emziren annelerde dikkat edilmelidir. Levobupivakain ve bupivakainin anestezi etkileri benzer bulunduğuna göre burada karşılaştırılması gereken şey toksisite riskleridir. İn vitro deneylerde ve hayvan çalışmalarında levobupivakainin bupivakaine göre güvenlik ve toksisite avantajı gösterilmiştir (60). İlave olarak levobupivakainin letal ve konvülsif dozları daha yüksek olup hayvanlarda bupivakain ile aynı dozlarda daha az aritmik olduğu kanıtlanmıştır. Gönüllü insanlarda bupivakainle karşılaştırıldığında levobupivakainin daha az negatif inotropik etkili ve daha az aritmojenik potansiyelinin olduğu görülmektedir Levobupivakain ile EEG üzerinde SSS depresyonunun işareti olan değişiklikler ile santral ve periferik sinir sistemi bozukluklarının insidansı daha az olmaktadır. LA'ler için potansiyel bir kardiyotoksosite mevcuttur, çünkü sadece sinir membranında değil, kalp gibi diğer uyarılabilir dokularda da iyon kanallarını bloke eder. Önemli olarak hayvanlarda yapılan çalışmalarda levobupivakainin bir anestezi ajan olarak bupivakain ile benzer etkinlik gösterdiği, ancak daha az toksik olduğu açıklanmaktadır Levobupivakainin letal dozu bupivakaine göre 1,3-1,6 kat daha yüksek olup, bu da bupivakaine göre levobupivakaine güvenlik açısından avantaj sağlamaktadır (60).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Akdeniz Üniversitesi Etik Kurulu tarafından onaylanan bu çalışmaya, bilgilendirilmiş gönüllü olur formu okutularak onayları alındıktan sonra Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesinde, genel cerrahi, üroloji, kadın hastalıkları ve doğum, ortopedi, ve kalp ve damar cerrahisi bölümlerince elektif şartlarda operasyonları planlanan 120 hasta dahil edildi. Hastalar, Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Anestezi ve Reanimasyon polikliniğinde yapılan preoperatif değerlendirmede spinal anesteziye uygun olduğu saptanan ve hasta, anesteziist ve cerrahın ortak kararı ile operasyon sırasında uygulanacak cerrahi yöntemin spinal anestezi olması kararı alınan hastalardan, çalışmaya dahil edilme kriterlerine uygun olarak seçildi. Önceki çalışmalardan elde edilen veriler doğrultusunda, 0.05 anlamlılık değeri ve 0,9 güç değeri ile her bir grup için 50 hasta olmak üzere, toplamda 100 hasta sayısının yeterli olacağı hesaplandı. Olası veri eksikliklerini tamamlamak amacıyla bu sayı 120 hastaya çıkarıldı.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri

Spinal anestezi yöntemi ile operasyonu planlanan hastalar arasında;

1. 30- 70 yaş arası
2. Boyu 150-180 cm arası
3. Spinal kord anomalisi bulunmayan
4. ASA I, II, III grubu (DM, nörolojik, psikiyatrik hastalığı olmayan ve gebe olmayan hastalar)
5. VKI değeri 40'ın altında olan

Çalışmaya dahil edilmeme kriterleri

1. ASA IV grubu hastalar (ciddi kardiyak, ciddi solunum sistemi problemi, renal ve hepatik fonksiyon testleri bozuk hastalar)
2. ASA E grubu hastalar (acil cerrahi operasyon gereken durumlar)
3. Çalışmada kullanılan ilaçlara karşı bilinen alerjisi olan
4. DM, nörolojik, psikiyatrik hastalığı olanlar
5. Gebe hastalar

6. Dehidrate, spinal postural anomalisi olanlar
7. Morbit obezite
8. Spinal anestezi için kontrendikasyonu bulunan hastalar (hipovolemi, bölgesel cilt enfeksiyonu, sepsis ve bakteriyemi, koagülopati, artmış kafa içi basıncı, hastanın spinal anestezi yöntemini istememesi, antikoagülan-antiplatelet ajan kullanımı, geçirilmiş lumbal cerrahi)

Planlanandan daha büyük bir operasyona dönülmesi nedeniyle spinal anestezinin yetersiz kaldığı yada yetersiz kalacağı düşünülen durumlarda, yada hastanın ağrı duyması nedeniyle cerrahın isteği doğrultusunda genel anesteziye geçilen hastalar, çalışma dışı bırakıldı.

3.1. Hastaların Hazırlanması

Hastalara operasyondan önceki gece saat 24:00'ten sonra katı ve sıvı gıda almamaları, postoperatif ise 24 saat yatak istirahati ve postoperatif 2. saatten itibaren günde 2 L sıvı almaları önerildi. Çalışmaya dahil edilen 120 hasta, erkek ve kadın hasta grubu olarak ikiye ayrıldı. Operasyon odasına alınan hastalara el sırtından 20 G kanül takılarak, 7 mL/kg kristaloid infüzyonu başlandı. EKG (II. derivasyon), periferik oksijen saturasyonu (SpO₂), non-invaziv kan basıncı (NİKB) ölçümü, kalp atım hızı (KAH) monitörizasyonu yapıldı. İşlem öncesi hastanın bazal hemodinamik parametreleri kontrol değerleri olarak kaydedildi.

3.2. Spinal Anestezi Uygulaması

Lateral dekubitis pozisyonu verilen hastalara, kliniğimizde rutin olarak uygulanan şekilde spinal anestezi uygulandı. Bunun için gerekli cilt dezenfeksiyonundan sonra girişim yapılacak aralığa 2 mL %2'lik lidokain ciltten ligamentum flavum'a kadar infiltre edilerek lokal anestezi sağlandı ve L₃-L₄ seviyesinde 26 G spinal iğne (Atrau-Com, 26G Atravmatic Spinal Needle EGEMEN International) ile ponksiyon yapıldı. Serbest BOS akışı görüldükten sonra, LA enjeksiyonu öncesinde 2 cc BOS örneği alındı. Daha önce yapılmış çalışmalarda hastalardan 2 cc BOS örneğinin güvenle alınabileceği tespit edilmiştir (8,15,64). BOS örneği alındıktan sonra, 3 cc izobarik LA ajan (Chirocaine 5,0 mg/ml 10 ml'lık ampul-ABBOTT), subaraknoid alana enjekte

edildi. Hastalardan eş zamanlı olarak 3 cc venöz kan örneği alındı. LA enjeksiyonu sonrası, rutin olarak uygulanan protokoldeki gibi, hastalara nazal oksijen uygulamasına ve kristalloid infüzyonuna devam edildi.

Hastalardan alınan örnekler, çalışmaya dahil edilen vaka sayısı tamamlanana kadar -80°C 'de saklandı

3.3. Hastaların Takibi

Operasyon odasına alınarak monitorize edilen ve bazal hemodinamik değerleri alınan hastalarda, kalp atım hızı (KAH), sistolik arter basıncı (SAB), diyastolik arter basıncı (DAB), ortalama arter basıncı (OAB) ve SpO_2 değerleri spinal anestezi yapıldıktan sonra ilk 30 dakika boyunca 5 dakika aralıklarla, sonrasında 15 dakika aralıklarla takip edildi ve bu değerler kaydedildi.

Duyusal blok seviyesi künt uçlu bir iğne kullanılarak “pin prick” testi ile dermatom haritasına (Şekil 2.7) uygun olan dermatomlara dokunularak; sempatik blok derecesi soğuk alkollü pamuğun dokundurulmasıyla ciltteki ısı hissi farkı ile ve motor blok seviyesi de modifiye Bromage skalası değerlendirildi.

Bu skalaya göre motor blok;

Hiç paralizi yok	: 0
Dizini ve ayağın hareket ettirebiliyor fakat bacağını düz olarak kaldıramıyor	: 1
Dizini bükemiyor, sadece ayağını oynatabiliyor	: 2
Ayak ve baş parmağını oynatamıyor, total paralizi var	: 3

Bu verilerden, hastaların maksimum duysal blok seviyesi, maksimum duysal bloğa ulaşma süresi, 2 dermatom gerileme süresi, L1'e gerileme süresi (duysal blok derlenme süresi), motor blok başlama süresi, motor blok derlenme süresi, tesbit edildi.

Çalışmaya dahil edilen kadın ve erkek hastalar, spinal anestezi 12-48 saat sonra gelişen; ayağa kalkmakla, oturma ve öksürmekle şiddetlenen; yatar durumda hafifleyen; frontal veya oksipital bölgede olup temporal bölge, omuz ve vertekse yayılan karakterdeki ağrı spinal anestezi sonrası baş ağrısı olarak tanımlanarak kayıt altına alındı.

3.4. Biyokimyasal Değerlendirme

120 hastaya ait spinal blok uygulaması tamamlandıktan sonra, -80°C’de saklanan BOS ve kan örnekleri, hastanemiz merkez laboratuvarında oda ısısında çözündürüldü. Kan örneklerinden total protein, albumin, elektrolitler (Na, K, Cl), Mg ve Ca, BOS örneklerinden ise total protein, albumin, glukoz, elektrolitler (Na, K, Cl), Mg, Ca, üre çalışıldı. Hastanemizde, osmometre ile osmolarite bakılamadığından, BOS osmolaritesi, hesaplama yöntemiyle saptandı. Ayrıca kalitatif bir yöntem olan Combur 10 test M adlı test stribi ile hasta başında BOS dansitesi ve pH değeri bakıldı.

Alınan örneklerle yapılan ölçümler ve kullanılan teknik, aşağıda belirtilmiştir.

1. **Serum Albumin Analizi:** Fotometrik [Bromcresol Gren (BCG)] yöntemle Cobas 8000 otoanalizöründe (Roche Diagnostics, Mannheim, Germany) ölçüldü. Sonuçlar g/dL olarak verildi.
2. **Serum Total Protein Analizi:** Biüret reaksiyonu ile, End-point yöntemle Cobas 8000 otoanalizöründe (Roche Diagnostics, Mannheim, Germany) ölçüldü. Sonuçlar g/dL olarak verildi.
3. **Serum ve BOS Glukoz Analizi:** Enzimatik (Glukoz Hekzokinaz) yöntemle Cobas 8000 otoanalizöründe (Roche Diagnostics, Mannheim, Germany) ölçüldü. Sonuçlar mg/dL olarak verildi.
4. **Serum ve BOS Sodyum Analizi:** İndirekt İon selektif elektrod yöntemi ile Cobas 8000 otoanalizöründe (Roche Diagnostics, Mannheim, Germany) ölçüldü. Sonuçlar mEq/L olarak verildi.
5. **Serum ve BOS Klor Analizi:** İndirekt İon selektif elektrod yöntemi ile Cobas 8000 otoanalizöründe (Roche Diagnostics, Mannheim, Germany) ölçüldü. Sonuçlar mEq/L olarak verildi.
6. **Serum ve BOS Potasyum Analizi:** İndirekt İon selektif elektrod yöntemi ile Cobas 8000 otoanalizöründe (Roche Diagnostics, Mannheim, Germany) ölçüldü. Sonuçlar mEq/L olarak verildi.
7. **Serum ve BOS Magnezyum Analizi:** Kolorimetrik, **endpoint** yöntem ile Cobas 8000 otoanalizöründe (Roche Diagnostics, Mannheim, Germany) ölçüldü. Sonuçlar mg/dL olarak verildi.

8. **Serum ve BOS Kalsiyum Analizi:** Fotometrik yöntem ile Cobas 8000 otoanalizöründe (Roche Diagnostics, Mannheim, Germany) ölçüldü. Sonuçlar mg/dL olarak verildi.
9. **BOS Total Protein Analizi:** Turbidimetrik yöntemle yöntemle Cobas 8000 otoanalizöründe (Roche Diagnostics, Mannheim, Germany) ölçüldü. Sonuçlar mg/dL olarak verildi.
10. **BOS Albumin Analizi:** İmmünoturbidimetrik yöntemle yöntemle Cobas 8000 otoanalizöründe (Roche Diagnostics, Mannheim, Germany) ölçüldü. Sonuçlar mg/L olarak verildi.
11. **BOS Üre Analizi:** Enzimatik (Üreaz) ve kinetik yöntemle Cobas 8000 otoanalizöründe (Roche Diagnostics, Mannheim, Germany) ölçüldü. Sonuçlar mg/dL olarak verildi.
12. **BOS Osmolarite Analizi:** $\text{mOsm/kg} = 2,0 \text{ Na}^+ (\text{mmol/L}) + 0,056 \text{ glukoz} (\text{mg/dL}) + 0,36 \text{ üre} (\text{mg/dL})$ formülü kullanılarak hesaplandı.

Aşağıda, Tablo 3.1’de BOS ve kan örneklerinden bakılan biyokimyasal parametrelere ait değer aralıkları verilmiştir.

Tablo 3.1. BOS ve kan örneklerinden bakılan biyokimyasal parametrelere ait değer aralıkları.

	BOS Referans Aralığı	Serum Referans Aralığı
Albumin	100-300 mg/L	3,97-4,94 g/dL
Glukoz	40-70mg/dL	70-105 mg/dL
Total protein	0-45 mg/dL	6,6-8,7 g/dL
Sodyum	142-150 mEq/L	136-145 mEq/L
Potasyum	2,5-3,20 mEq/L	3,5-5,1 mEq/L
Kalsiyum	1,79-2,77 mg/dL	8,6-10,20 mg/dL
Klor	118-132 mEq/L	98-107 mEq/L
Magnezyum	0,84-3,62 mg/dL	1,70-2,55 mg/dL
Üre	3,5-7,2 mg/dL	7-25 mg/dL
Osmolarite	280-300 mOsm/kg	275-290 mOsm/kg

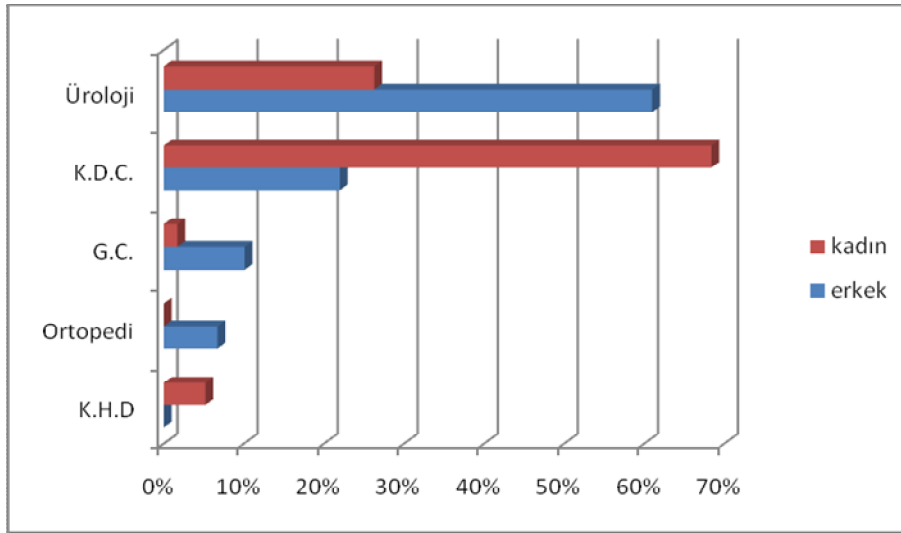
3.5. İstatistiksel Analiz

Veriler SPSS 18.0 (Chicago) kullanılarak analiz edildi. Örneklemi tanımlamak için frekans dağılımı, ortalama, standart sapma gibi tanımlayıcı istatistikler kullanıldı. İki grubun sürekli değişkenlerin analizinde test varsayımlarına göre Student-t testi ya da Mann-Whitney U testi yapıldı. Sürekli değişkenlerin zamana göre değişimlerinin analizlerinde test varsayımlarına göre; iki eş arası fark testi ya da Wilcoxon eş testi kullanıldı. Gruplara göre kategorik verilerin analizinde Ki-kare testi kullanıldı. Değişkenler arası ilişkilerin belirlenmesinde test varsayımlarında Spearman korelasyon testi kullanıldı. Analizlerde $p < 0.05$ değeri anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. Hastaların Cerrahi Bölümlere Göre Dağılımı

Çalışmaya alınan 120 hastanın 2 tanesinde BOS örneğine ulaşamadı. Erkek hastalardan birisinde BOS gelişi olmasına rağmen tutulum olmadı. Başka bir hastanın BOS osmolaritesi çok düşük olduğu için (157), çalışma dışı bırakıldı. Sonuç olarak; çalışmaya 57 tanesi kadın (%49,2), 59 tanesi erkek (%50,8) hasta olmak üzere, toplam 116 hastanın verileri dahil edildi. Kadın ve erkek hastaların, cerrahi bölümlere göre dağılımı, aşağıda Şekil 4.1. ile gösterilmiştir.



Şekil 4.1. Çalışmaya katılan hastaların, cerrahi branşlara göre dağılımı (% olarak).

Çalışmaya ASA I ve II olan hastalar dahil edildi. 116 hastanın %82,2'si ASA I, geri kalan %17,8'i ASA II hastalardı.

4.2. Demografik Veriler

Çalışmaya katılan hastaların yaş, boy ve kilo ortalamaları, aşağıda Tablo 4.1'de verilmiştir.

Tablo 4.1. Çalışmaya katılan hastaların yaş, boy ve kilo ortalamaları (SD).

	Kadın hasta (SD)	Erkek hasta (SD)
Yaş*	43,58 (10,75)	49,78 (14,61)
Boy (cm)*	163,00 (5,11)	171,22 (6,37)
Kilo (kg)	75,61 (13,17)	78,32 (10,93)
Vücut K. İndeks (kg/m ²)*	28,167(4,8)	26,536 (3,46)

*: p<0,05

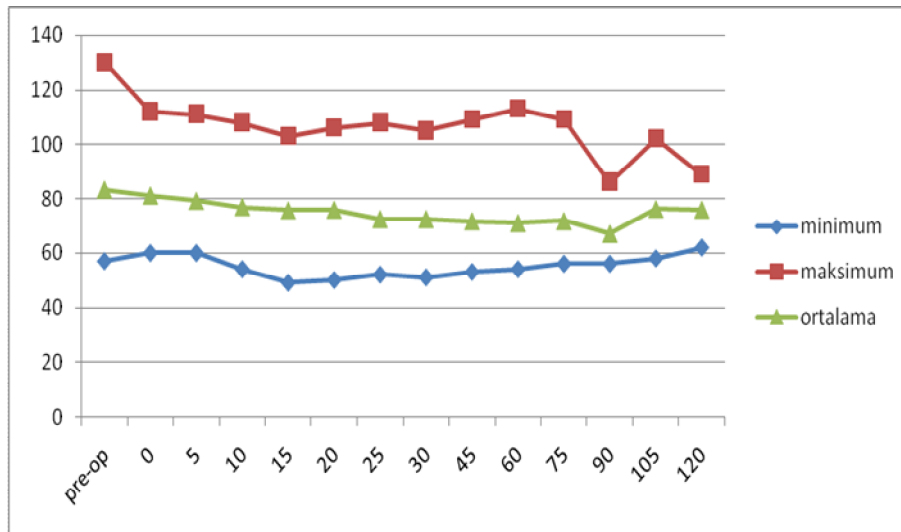
Hastaların demografik verileri karşılaştırıldığında; kadın ve erkek hastalar arasında, ortalama ağırlık değerleri arasında anlamlı bir farklılık bulunamazken, her iki grubun yaş, boy ve VKİ ortalamaları arasındaki farklılık anlamlı olarak değerlendirildi (p değerleri sırasıyla 0,016- 0,000 ve 0,039). İstatistiksel farklılığın olduğu yaş, boy ve vücut kitle indeksin, duyuşal ve motor bloklar arasında bir korelasyon tespit edilmedi.

Çalışmaya dahil edilen kadın hastaların %36,2'si premenapoz, %32,8'i postmenapoz hasta idi.

4.3. Vital Bulgular

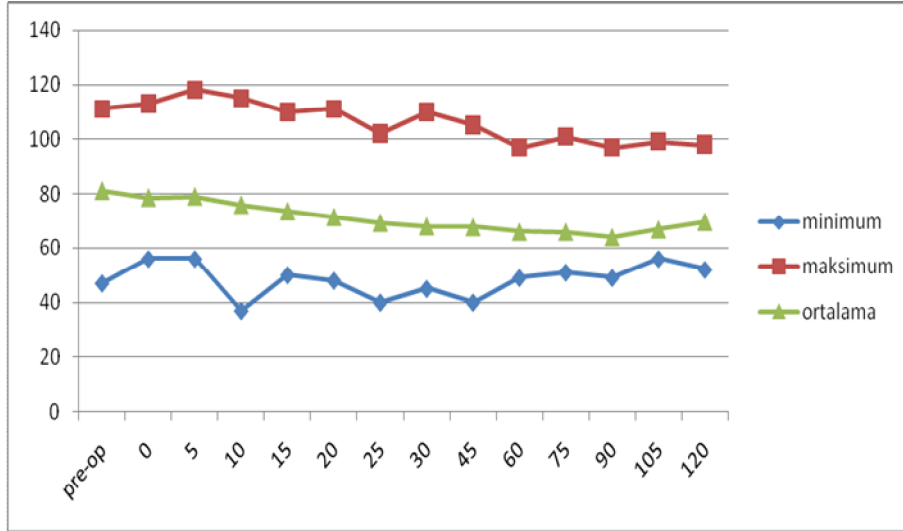
4.3.1. Nabız değerleri

Çalışmaya alınan kadın hastaların, operasyon öncesi ve operasyonun 0.-5.- 10.- 15.-20.-25.-30.-45.-60.-75.-90.-105. ve 120. dakikalarındaki minimum, maksimum ve ortalama nabız değerleri aşağıda Şekil 4.2. ile gösterilmiştir.



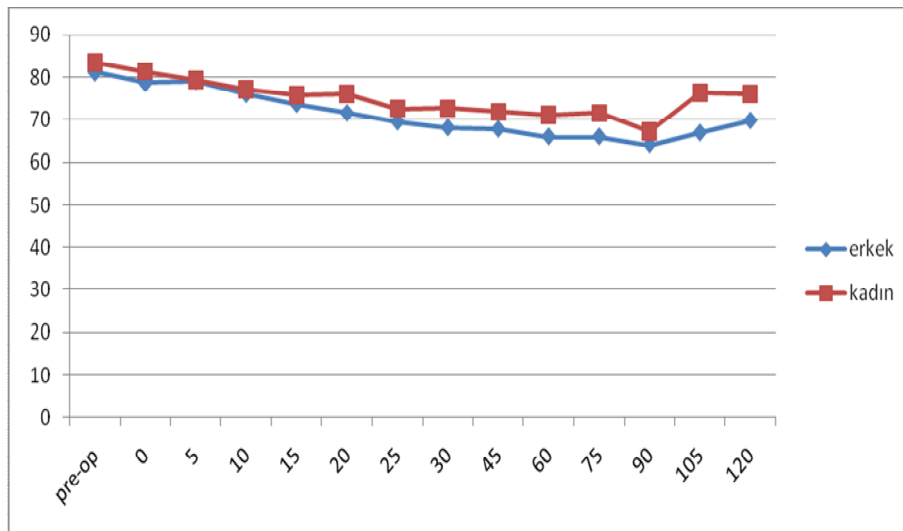
Şekil 4.2. Kadın hastaların, operasyon öncesi ve operasyonun 0.-5.- 10.-15.-20.-25.-30.-45.- 60.-75.-90.-105. ve 120. dakikalarındaki minimum, maksimum ve ortalama nabız değerleri

Çalışmaya alınan erkek hastaların, operasyon öncesi ve operasyonun 0.-5.- 10.- 15.-20.-25.-30.-45.-60.-75.-90.-105. ve 120. dakikalarındaki minimum, maksimum ve ortalama nabız değerleri aşağıda Şekil 4.3. ile gösterilmiştir.



Şekil 4.3. Erkek hastaların, operasyon öncesi ve operasyonun 0.-5.- 10.-15.-20.-25.-30.-45.-60.-75.-90.-105. ve 120. dakikalarındaki minimum, maksimum ve ortalama nabız değerleri.

Çalışmaya alınan kadın ve erkek hastaların, operasyon öncesi ve operasyonun 0.- 5.- 10.-15.-20.-25.-30.-45.-60.-75.-90.-105. ve 120. dakikalarındaki ortalama nabız değerleri aşağıda Şekil 4.4. ile gösterilmiştir.

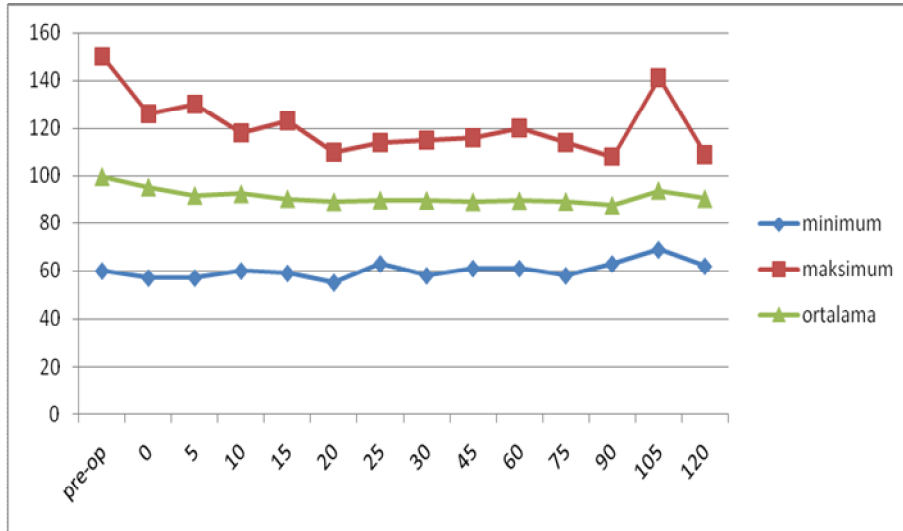


Şekil 4.4. Hastaların operasyon öncesi ve operasyonun 0.-5.- 10.-15.-20.-25.-30.-45.-60.-75.-90.-105. ve 120. dakikalarındaki ortalama nabız değerleri.

İntraoperatif ortalama nabız değerleri karşılaştırıldığında, erkeklerdeki değerin, kadın hastalardan sayısal olarak daha düşük olduğu görüldü. Bunun yanında, tüm zaman dilimleri göz önüne alındığında, erkeklerde en düşük nabız değerlerinin (minimum değer), genel olarak kadın hastalardan daha düşük seyrettiği belirlendi. Ancak nabız değerleri arasındaki bu sayısal farklılık, istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

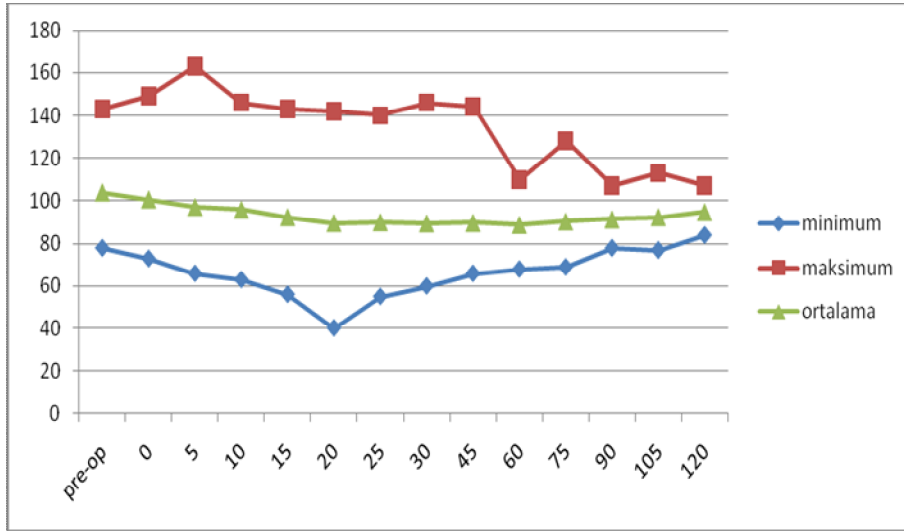
4.3.2. Ortalama arteriyel basınç değerleri

Çalışmaya alınan kadın hastaların, operasyon öncesi ve operasyonun 0.-5.- 10.- 15.-20.-25.-30.-45.-60.-75.-90.-105. ve 120. dakikalarındaki minimum, maksimum ve ortalama arteriyel basınç değerleri aşağıda Şekil 4.5. ile gösterilmiştir.



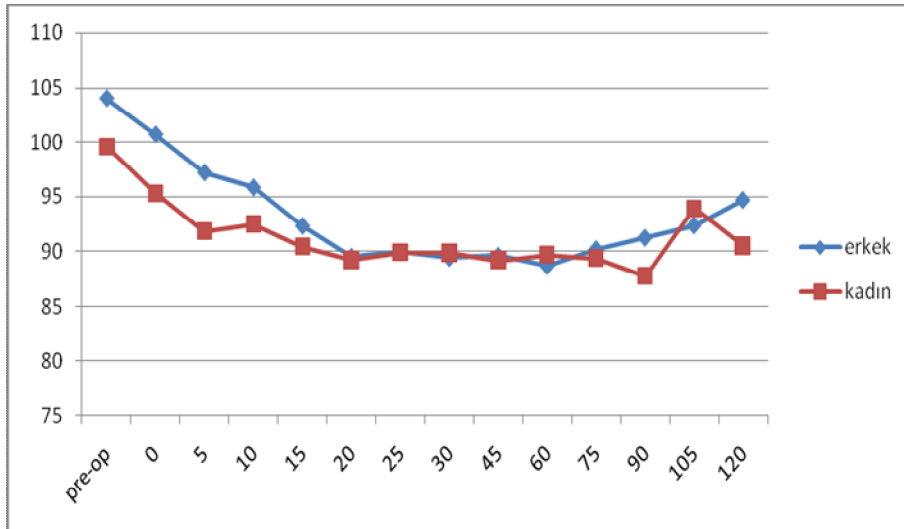
Şekil 4.5. Kadın hastaların, operasyon öncesi ve operasyonun 0.-5.- 10.-15.-20.-25.-30.-45.-60.-75.-90.-105. ve 120. dakikalarındaki minimum, maksimum ve ortalama arteriyel basınç değerleri

Çalışmaya alınan erkek hastaların, operasyon öncesi ve operasyonun 0.-5.- 10.- 15.-20.-25.-30.-45.-60.-75.-90.-105. ve 120. dakikalarındaki minimum, maksimum ve ortalama arteriyel basınç değerleri aşağıda Şekil 4.6. ile gösterilmiştir.



Şekil 4.6. Erkek hastaların, operasyon öncesi ve operasyonun 0.-5.- 10.-15.-20.-25.-30.-45.-60.-75.-90.-105. ve 120. dakikalarındaki minimum, maksimum ve ortalama arteriyel basınç değerleri.

Çalışmaya alınan kadın ve erkek hastaların, operasyon öncesi ve operasyonun 0.-5.- 10.-15.-20.-25.-30.-45.-60.-75.-90.-105. ve 120. dakikalarındaki ortalama arteriyel basınç değerleri aşağıda Şekil 4.7. ile gösterilmiştir.



Şekil 4.7. Hastaların operasyon öncesi ve operasyonun 0.-5.- 10.-15.-20.-25.-30.-45.-60.-75.-90.-105. ve 120. dakikalarındaki ortalama arteriyel basınç değerleri.

Çeşitli zaman dilimlerinde erkek ve kadın hastalarda tesbit edilen ortalama arteriyel basınç değerleri arasında anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p>0,05$).

Preoperatif ve intraoperatif dönemdeki nabız ve ortalama arteriyel basınç değerleri, kadın ve erkek hasta gruplarında, grup içinde karşılaştırıldı. Buna göre;

- _ Kadın hastalarda preoperatif ve intraoperatif (0, 5, 15, 20, 30, 75, 90. dakikalarda) nabız değerleri karşılaştırıldığında, intraoperatif 0. dakika hariç, tüm intraoperatif değerler, preoperatif dönemdeki nabız değerinden anlamlı olarak farklıdır ($p<0,05$).
- _ Kadın hastalarda preoperatif ve intraoperatif (0, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 45, 60, 75, 90, 105. dakikalarda) ortalama arteriyel basınç değerleri karşılaştırıldığında, tüm intraoperatif değerler, preoperatif dönemdeki ortalama arteriyel basınç değerinden anlamlı olarak farklıdır ($p<0,05$).

Bu değerlendirmelere bakarak, kadın hastaların hemodinamik olarak, spinal anestezi den etkilenmiş oldukları söylenebilir.

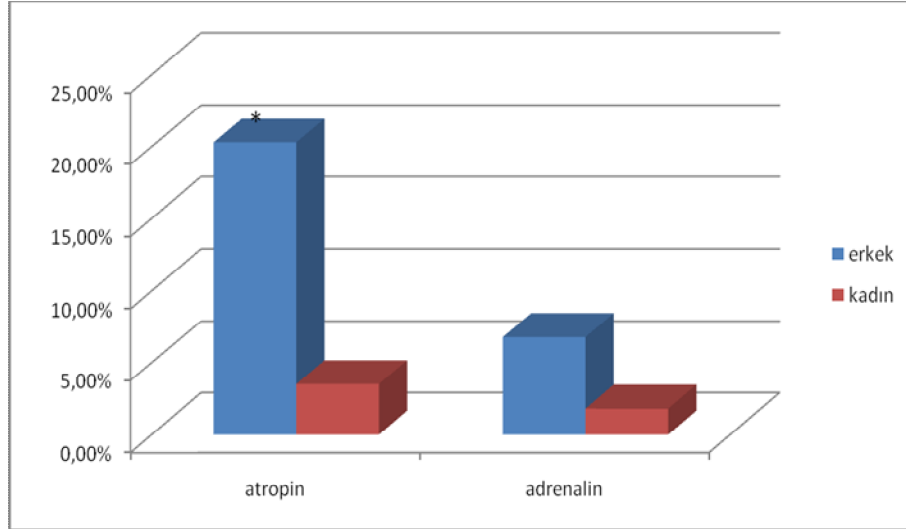
- _ Erkek hastalarda preoperatif ve intraoperatif (0, 5, 15, 20, 30, 75, 90. dakikalarda) nabız değerleri karşılaştırıldığında, intraoperatif 5. dakika hariç, tüm intraoperatif değerler, preoperatif dönemdeki nabız değerinden anlamlı olarak farklıdır ($p<0,05$).
- _ Erkek hastalarda preoperatif ve intraoperatif (0, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 45, 60, 75, 90, 105. dakikalarda) ortalama arteriyel basınç değerleri karşılaştırıldığında, 120. dakika hariç tüm intraoperatif değerler, preoperatif dönemdeki ortalama arteriyel basınç değerinden anlamlı olarak farklıdır ($p<0,05$).

Bu değerlendirmelere bakarak, erkek hastaların hemodinamik olarak, spinal anestezi den etkilenmiş oldukları söylenebilir.

Pre-operatif ve intraoperatif değerler, gruplar arasında karşılaştırıldığında ise, kadın ve erkek hasta grupları arasında, spinal anestezinin hemodinamik etkileri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olmadığı görüldü.

4.4. Operasyon Sırasında Atropin ve Adrenalin Kullanımı

Operasyon sırasında kadın ve erkek hasta gruplarında atropin ve adrenalin kullanım oranları, aşağıda Şekil 4.8. ile gösterilmiştir.



*: $p < 0,05$ (Kadın hasta grubuyla karşılaştırıldığında anlamlı)

Şekil 4.8. Kadın ve erkek hastalarda operasyon sırasında atropin ve adrenalin kullanma oranları (% olarak).

Operasyon sırasında atropin kullanma oranları, erkek hastalarda (12 olguda), kadın hasta (2 olguda) grubuna oranla anlamlı olarak daha yüksek bulundu ($p=0,005$). Adrenalin kullanma oranları, erkek hastalar (4 erkek, 1 kadın hastada) arasında fazla olsa da, bu sayısal farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,364$).

4.5. Hastalarda Gelişen Bloklara Ait Değerler

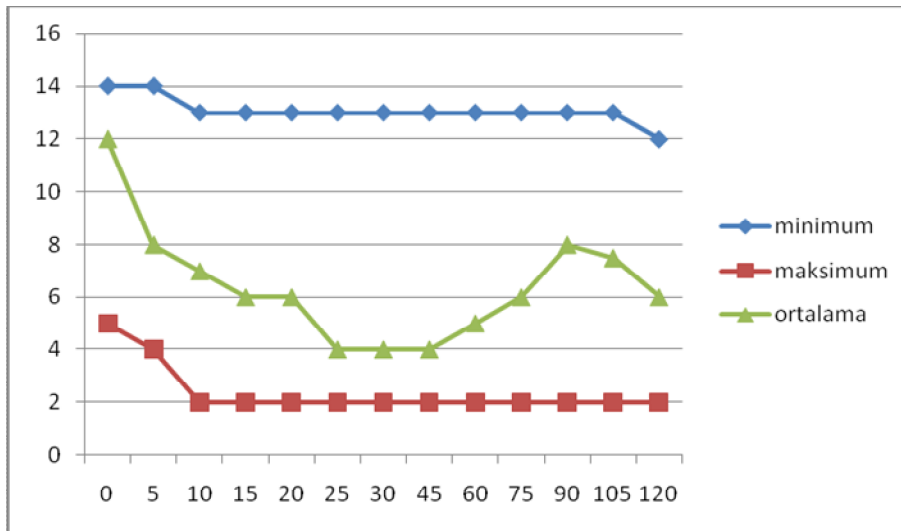
4.5.1. Duyusal blok

Kadın ve erkek hastalarda gelişen duyusal bloğun değerlendirilmesinde kullanılmak üzere, duyusal dermatomlar, aşağıda Tablo 4.2.'de gösterildiği şekilde numaralandırılmış ve bir skorelama tablosu oluşturulmuştur.

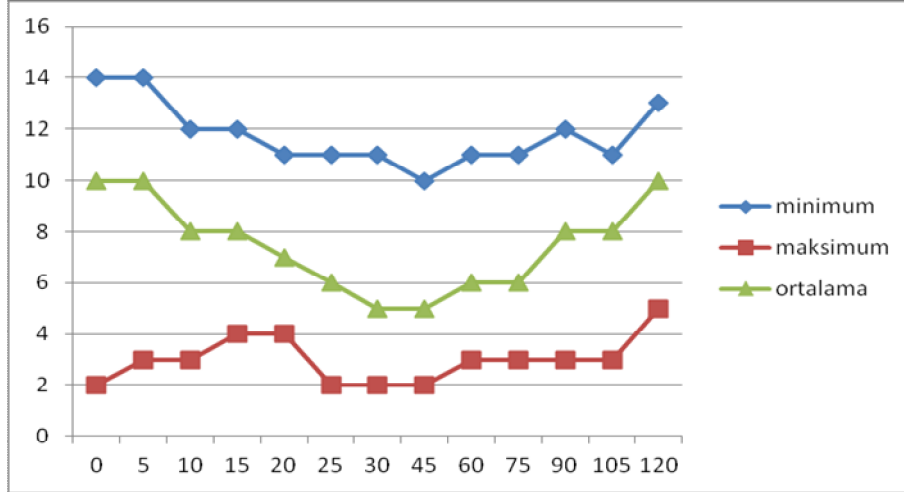
Tablo 4.2. Dermatom skorlama tablosu.

Dermatom Seviyesi	Skor
T1	1
T2	2
T3	3
T4	4
T5	5
T6	6
T7	7
T8	8
T9	9
T10	10
T11	11
T12	12
L1	13
Tutulum yok	14

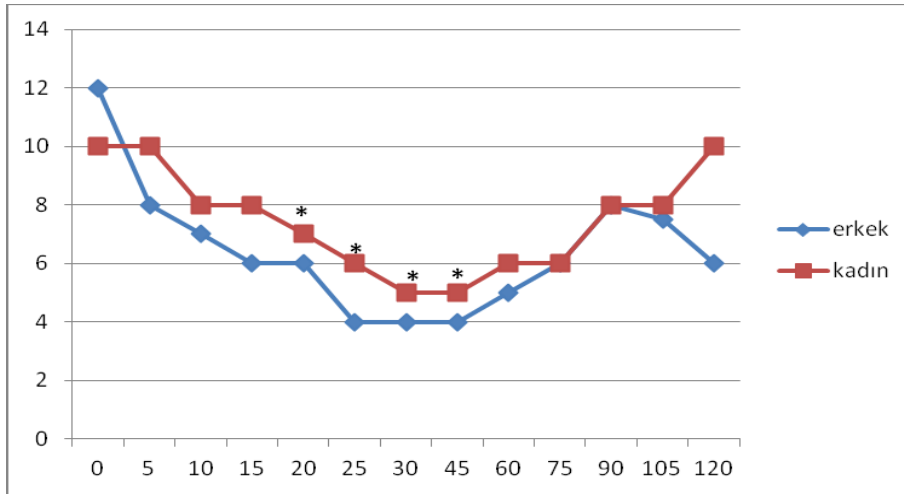
Çalışmaya katılan kadın ve erkek hastaların, değişik zaman dilimlerinde duyuşal blok değerdendirmeşinde tutulan dermatom seviyeleri (skorlama şeklinde) ve oranları, aşağıda Tablo 4.2’de verilmiştir.



şekil 4.9. Erkek hastalar için 0, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 45, 60, 75, 90, 105 ve 120. dakikalardaki duyuşal blok seviyesine ait minimum, maksimum ve ortalama değerdler (skorlama şeklinde).



Şekil 4.10. Kadın hastalar için 0, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 45, 60, 75, 90, 105 ve 120 dakikalardaki duyusal blok seviyesine ait minimum, maksimum ve ortalama değerler (skorlama şeklinde).



*: istatistiksel olarak anlamlı ($p < 0,005$)

Şekil 4.11. Kadın ve erkek hasta gruplarının, 0, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 45, 60, 75, 90, 105 ve 120 dakikalardaki duyusal blok seviyesine ait ortalama değerleri (skorlama şeklinde).

Operasyonun süresince, beşer dakika aralıklarla yapılan duyusal blok değerlendirilmesinde, genel olarak kadın hasta grubu ile erkek hasta grubu ortalama duyu seviyesi karşılaştırıldığında seviyenin, erkek hasta grubunda yüksek olduğu belirlendi. 30. dakikadan sonra, takip edilen birçok operasyon bittiği için, intraoperatif dakikalık duyusal blok muayenesi, operasyonu biten vakalarda yapılmadı. Bu nedenle, power test değerine ulaşamadığı için, sayısal değerler değerlendirilmedi. İstatistiksel olarak, 15. ($p=0,009$), 20. ($p=0,015$), 25. ($p=0,007$) ve 30. ($p=0,025$) dakikalardaki duyusal blok

tutulumuna ait median değerler erkek hasta grubunda, anlamlı olarak daha üst seviyelerde gözlemlendi

Kadın ve erkek hasta gruplarında, ulaşılan maksimum duyu bloğu seviyesi ve oranları, aşağıda, Tablo 4.3’de gösterilmiştir.

Tablo 4.3. Kadın ve erkek hasta gruplarında, ulaşılan maksimum duyu bloğu seviyeleri ve oranları (% olarak).

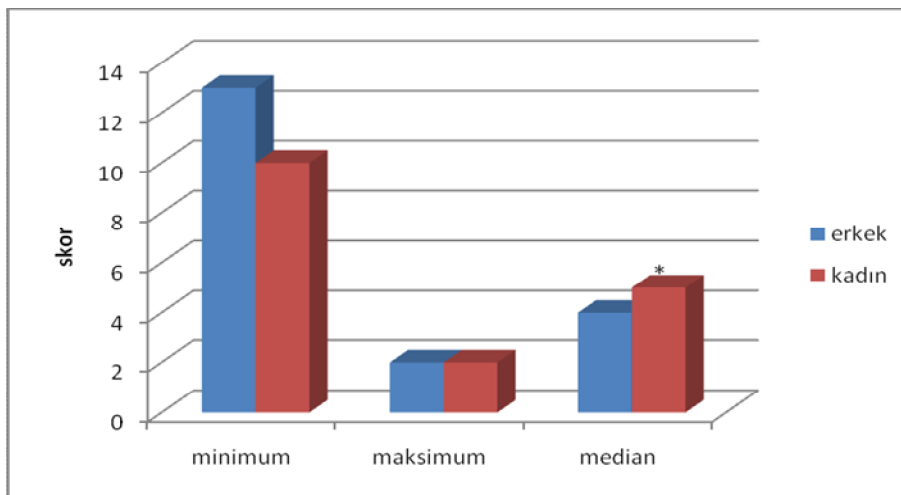
	2	3	4	5	6	7	8	9	10	12	13
Kadın hasta	%5,3	%7,0	%33,3	%5,3	%12,3	%3,5	%15,8	%5,3	%12,3	%0	%0
Erkek hasta	%22	%16,9	%23,7	%3,4	%16,9	%1,7	%1,7	%1,7	%8,5	%1,7	%1,7

Yukarıdaki tabloda da izlenebildiği gibi, erkek hasta grubunda duysal blok gelişimi T2 seviyesindeki %22, T3 seviyesine %19,9 oranında olmuşken, kadın hasta grubunda bu seviyelerdeki duysal blok oranları sırasıyla %5,3 ve %7 olarak belirlenmiştir.

Tablo 4.4. Kadın ve erkek hasta gruplarında gelişen duysal blok düzeyinin minimum, maksimum ve median değerleri.

	Kadın hasta	Erkek hasta
Minimum	T10	T13
Maksimum	T2	T2
Median *	T5	T4

*: istatistiksel olarak anlamlı (p=0,006)



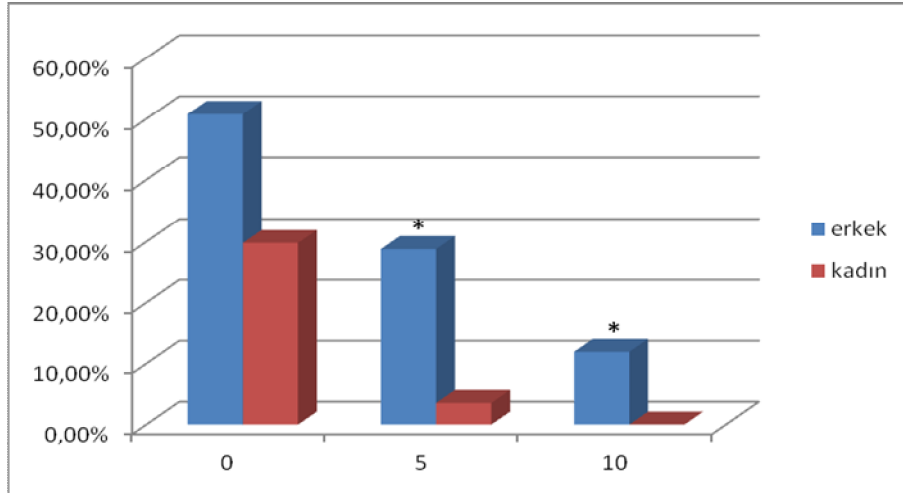
*: istatistiksel olarak anlamlı (p=0,006)

Şekil 4.12. Kadın ve erkek hasta gruplarında gelişen duysal blok düzeyinin minimum, maksimum ve median değerleri.

Kadın ve erkek hasta gruplarında, duyu seviyelerine ait değerleri gösteren grafikte/tablodaki izlendiği şekilde, duyu blok seviyesine ait median değerler karşılaştırıldığında, kadın ve erkek hasta grupları arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,006$). Bu değerlendirmeye göre, erkek hastalardaki duyu blok tutulumunun, kadın hastalara göre anlamlı olarak daha üst seviyelerde olduğu görülmektedir.

4.5.2. Motor blok

Hastalarda gelişen motor blok 0 (motor blok yok), 1, 2 ve 3 (tam paralizi) olarak değerlendirildi. Aşağıda, Şekil 4.13’de 0., 5 ve 10. dakikalarda kadın ve erkek hastalarda motor blok gelişmeyen hasta oranları gösterilmiştir.



*: istatistiksel olarak anlamlı ($p<0,05$)

Şekil 4.13. 0, 5 ve 10. dakikalarda kadın ve erkek hastalarda motor blok gelişmeme oranları.

Kadın ve erkek hastalarda gelişen motor blok, zamana göre karşılaştırıldığında, 0. dakikada motor blok gelişmeyen hasta oranları (% olarak) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yokken ($p=0,13$), 5. dakikada motor tutulum olmayan erkek hasta oranı, motor tutulum olmayan kadın hasta oranından anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($p=0,002$ $p<0,001$).

10. dakikada yapılan motor blok değerlendirmesinde, erkek hasta grubundaki 7 olguda motor tutulumun olmadığı belirlenmiştir. Aynı zaman diliminde, kadın hastaların %87,7’sinde tam motor tutulum izlenmekteyken, bu oran erkek hasta grubunda %61

olarak bulunmuştur. Tam motor blok tutulumu açısından kadın ve erkek hasta grupları arasındaki bu farklılık, istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0,001$).

Motor blok tutulumu açısından kadın ve erkek hasta grupları arasında, 5. ve 10. dakika dışındaki zaman dilimlerinde belirlenen sayısal farklılıklar, istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Operasyonun 0, 5, 10, 15, 20, 25, 30 ve 45. dakikalarında, kadın ve erkek hastalarda hiç motor blok gelişmeyen (0) ve tam paralizi gelişen (3) hasta oranları, aşağıda Tablo 4.5. ile gösterilmiştir.

Tablo 4.5. 0, 5, 10, 15, 20, 25, 30 ve 45. dakikalarında, kadın ve erkek hastalarda hiç motor blok gelişmeyen (0) ve tam paralizi gelişen (3) hasta oranları (% olarak).

Süre (dk)	Kadın Hasta		Erkek Hasta	
	0 (motor tutulum yok)	3 (tam paralizi)	0 (motor tutulum yok)	3 (tam paralizi)
0	%29,8	%17,5	%50,8	%15,3
5	%3,5	%54,4	%28,8 *	%33,9
10	%0	%87,7	%11,9 *	%61
15	%0	%93	%5,2	%82,8
20	%0	%98,2	%3,5	%91,2
25	%0	%98,1	%3,5	%96,5
30	%0	%98,1	%1,8	%98,2
45	%0	%100	%1,9	%98,1

Kadın ve erkek hastalarda motor blok gelişimi değerlendirilirken, erkek hastalarda motor tutulumun daha az olduğu ve zamanla oturduğu söylenebilir. Kadın hastalarda motor blok gelişimi daha hızlı olmaktadır.

4.5.3. L1 gerileme süreleri (Duyu blok derlenme süresi)

Kadın ve erkek hastalara ait ortalama L1 gerileme süreleri, aşağıda Tablo 4.6 ile gösterilmiştir.

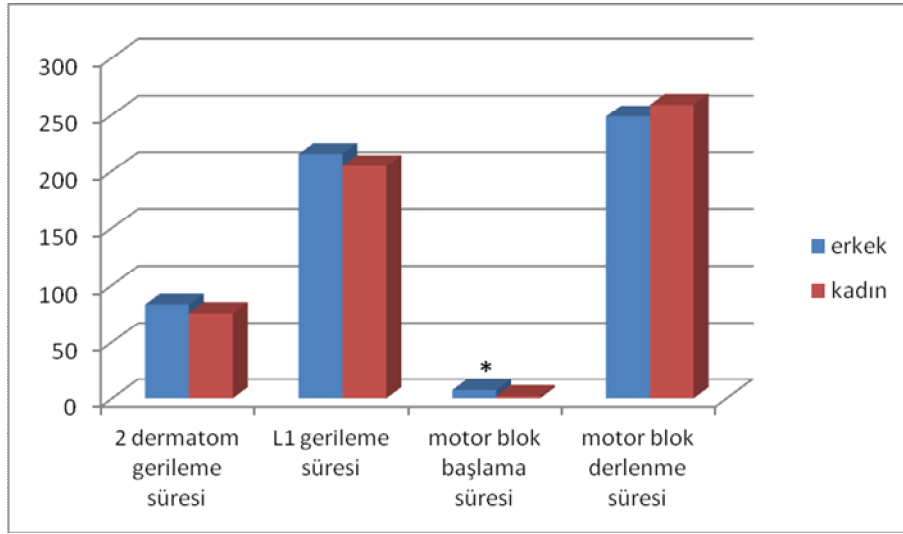
Tablo 4.6. Kadın ve erkek hastalara ait ortalama L1 gerileme süreleri (dakika olarak) / SD

Cinsiyet	Ortalama L1 gerileme süresi (dk.) / SD
Kadın	204,44 / 61,23
Erkek	215,20 / 62,84

Bu süreler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ($p=0,352$). Kadın ve erkek hastaların derlenme süreleri aynıdır.

4.5.4. İki dermatom gerileme, motor blok başlama ve derlenme süreleri

Çalışmaya alınan kadın ve erkek hastalar ait, ortalama iki dermatom gerileme, motor blok başlama ve derlenme dk, aşağıda Şekil 4.14 ve Tablo 4.7. ile gösterilmiştir.



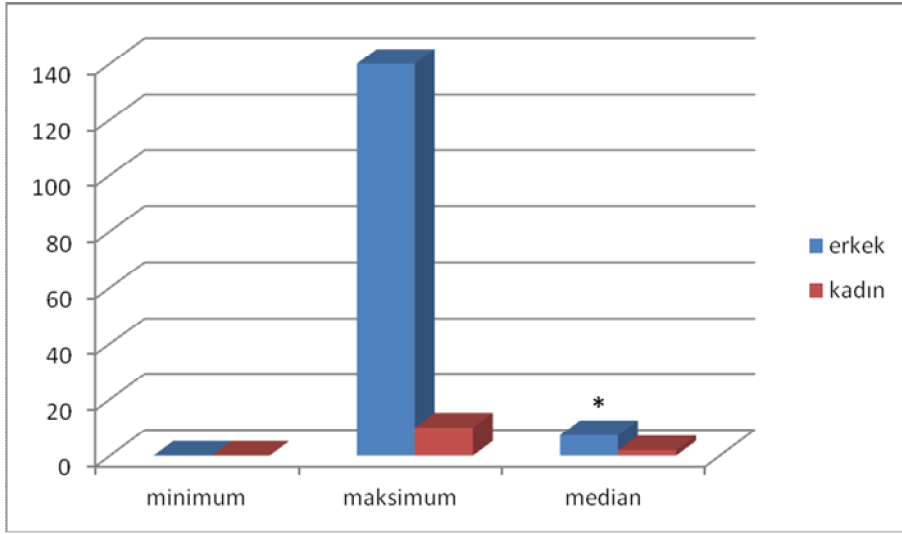
*: istatistiksel olarak anlamlı ($p<0,05$)

Şekil 4.14. Çalışmaya alınan kadın ve erkek hastalar ait, ortalama iki dermatom gerileme, L1 gerileme, motor blok başlama ve derlenme süreleri (dk olarak).

Tablo 4.7. Kadın ve erkek hastalarda motor blok başlama, derlenme, 2 dermatom gerileme süreleri.

Süre (dk)	Kadın Hasta			Erkek Hasta			p
	Min.	Max.	Ort (SD)	Min.	Max.	Ort (SD)	
Motor blok başlama süresi	0	140	1,93 (2,71)	0	45	7,25 (18,9)	0,04*
Motor blok derlenme süresi	100	400	258 (74,7)	120	600	248 (88,8)	0,26
İki dermatom gerileme süresi			75 (51,1)			83 (47,7)	0,281

*: istatistiksel olarak anlamlı ($p<0,05$)



*: istatistiksel olarak anlamlı ($p=0,04$)

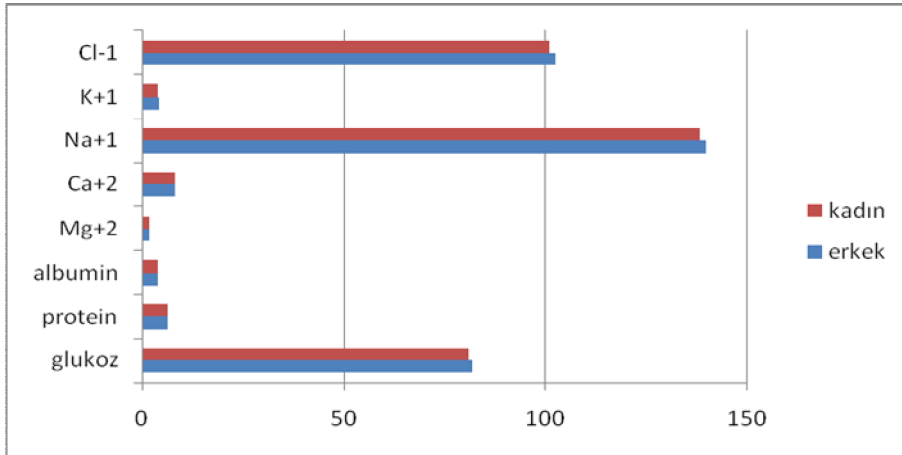
Şekil 4.15. Kadın ve erkek hasta gruplarında, motor blok başlama süresine ait minimum, maksimum ve ortalama değerler (dk olarak).

Motor blok başlama süreleri değerlendirildiğinde, kadın ve erkek hastalar arasında, anlamlı bir farklılık izlendi ($p=0,04$). Motor blok derlenme süreleri ve iki dermatom gerileme süreleri arasında, kadın ve erkek hastalar arasında anlamlı bir farklılık izlenmedi (sırasıyla $p=0,26$ ve $p=0,281$)

4.6. Hastaların Biyokimyasal Verileri

4.6.1. Hasta gruplarına ait kan biyokimya değerleri

Çalışmaya alınan kadın ve erkek hastaların alınan kan örneklerine ait biyokimyasal veriler, aşağıda Şekil 4. 16. ile gösterilmiştir.

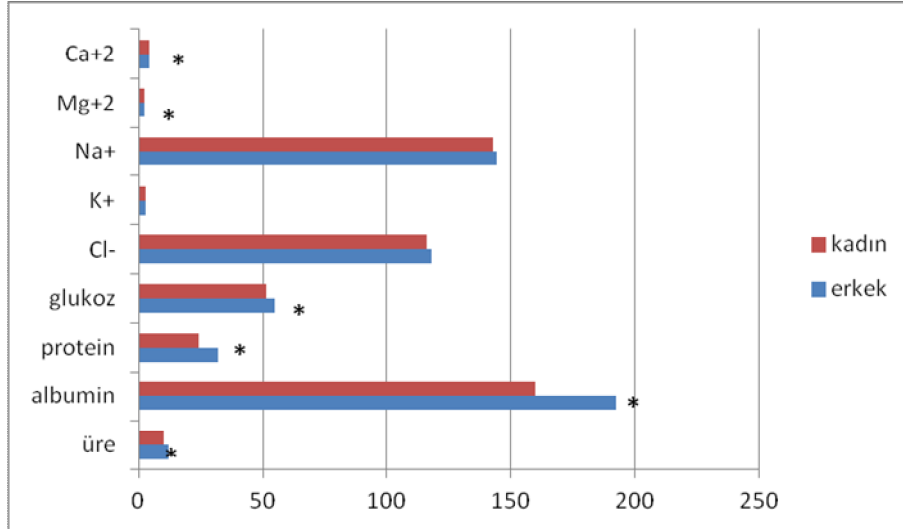


Şekil 4.16. Çalışmaya alınan kadın ve erkek hastaların alınan kan örneklerine ait biyokimyasal veriler.

Kadın ve erkek hasta grupları arasında, değerlendirilen biyokimyasal parametreler açısından, anlamlı bir farklılık izlenmedi ($p>0,005$).

4.6.2. Hasta gruplarına ait BOS biyokimya değerleri

Çalışmaya alınan kadın ve erkek hastaların alınan BOS örneklerine ait biyokimyasal veriler, aşağıda Şekil 4.17. ile gösterilmiştir.



*: istatistiksel olarak anlamlı ($p<0,05$)

Şekil 4.17. Çalışmaya alınan kadın ve erkek hastaların alınan BOS örneklerine ait biyokimyasal veriler.

Çalışmaya alınan kadın ve erkek hastaların alınan BOS örneklerine ait osmolarite, dansite ve pH değerleri, aşağıda Tablo 4.8. ile gösterilmiştir. Bu tablodaki değerler, kalitatif test sonuçları olup, kantitatif değerleri yansıtmamaktadır.

Tablo 4.8. Kadın ve erkek hastalardan alınan BOS örneklerine ait osmolarite, dansite ve pH değerleri.

Cinsiyet	Osmolarite(SD)	Dansite (SD)	pH(SD)
Kadın	289,85 (14,06)	1005,31 (2,22)	8,15(0,35)
Erkek	294,80 (13,06)	1005,42 (3,2)	7,98 (0,59)
P	0,058	0,9	0,082

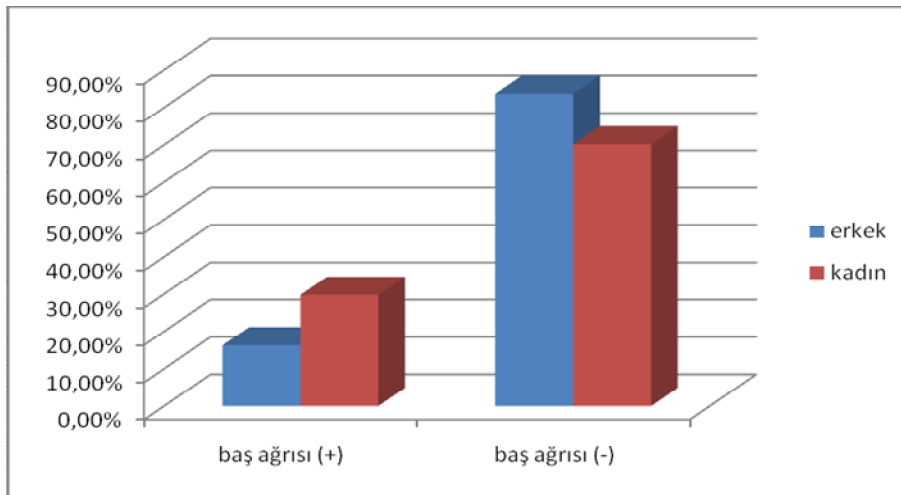
Çalışmaya alınan kadın ve erkek hastaların BOS değerleri karşılaştırıldığında; erkek hastalarda kadın hastalara göre ortalama BOS albümin (p 0,008), glukoz (p 0,042), Ca^{+2} (p 0,027), Mg^{+2} (p 0,005), protein (p 0,000) ve üre (p 0,000) değerlerinin

daha yüksek olduğu ve iki grup arasındaki bu farklılıkların, istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulundu.

Hasta gruplarına ait kan protein, Cl^{-1} ve Mg^{+2} değerleri arasında ise, anlamlı bir farklılık bulunamadı.

4.7. Baş Ağrısı - Cinsiyet İlişkisi

Çalışmaya dahil edilen kadın ve erkek hastaların takibinde, işlemden 24 saat sonra baş ağrısı gelişip gelişmediği sorgulandı. Çalışmaya katılan kadın hastaların %29,8'inde (14 olguda) baş ağrısı görülürken, erkek hastalarda (7 olguda) bu oran %16,3 olarak belirlendi (Şekil 4.8). İki grup arasındaki bu sayısal farklılık, istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.



Şekil 4.18. Kadın ve erkek hastalarda başağrısı görülme oranları (% olarak).

Tablo 4.9. Kadın ve erkek hastalarda biyokimyasal parametrelerle duyuşal blok arasındaki korelasyon.

Biyokimyasal parametre	Kadın hasta	Erkek hasta
Glukoz	Yok	(+)
Albümin	(+)	Yok
Sodyum	(-)	Yok
Protein	Yok	Yok
Osmolarite	Yok	Yok
Üre	(-)	(+)

Kadın ve erkek hasta gruplarının, BOS örneklerinde değerlendirilen bazı biyokimyasal parametreleri ile yapılan korelasyon testleri aşağıda sıralanmıştır. Buna göre;

1. Erkeklerde glukoz düzeyi ile duyu blok seviyesi arasında (+) bir korelasyon varken, kadında böyle bir korelasyon izlenmemektedir.
2. Erkeklerde albumin ile korelasyon izlenmezken, kadında (+) bir korelasyon bulunmaktadır.
3. Erkeklerde sodyum ile korelasyon izlenmezken, kadında (-) bir korelasyon bulunmaktadır. Bununla birlikte, Na değeri sayısal olarak kadınlarda daha düşük olsa da, erkek ve kadın hasta grubunda, istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık izlenmemektedir.
4. Erkek ve kadın hastada, protein ve osmolarite için anlamlı bir korelasyon bulunmamaktadır.
5. Erkeklerde üre ile (+)korelasyon izlenirken, kadında (-) bir korelasyon bulunmaktadır. Erkeklerde, pH ve dansite için (+) korelasyon bulunmaktadır. Ancak bu değerler, kalitatif ölçümler olup, kantitatif değerleri yansıtmamaktadır. Bunun yanı sıra, osmolarite değeri de kantitatif bir ölçümle tesbit edilmemiş, belli formüller kullanılarak hesaplanmıştır. Bu noktalar göz önüne alındığında, pH, dansite ve osmolarite ile ilgili istatistiksel değerlendirmeler ve ilgili korelasyonlar güvenilir olmayabilir.

5. TARTIŞMA

Spinal anestezi, günümüzde, pek çok cerrahi işlem için bir seçenek olarak düşünülmektedir (15). Lokal anesteziklerin, spinal aralığa dağılmalarını etkileyen 20'den fazla faktör sıralanmıştır. Bu faktörlerden bazılarının etkinliği kesin olarak belirtilse de, bazı faktörlerin etkisi daha az ya da tartışmalıdır (3). BOS, subaraknoid yolla verilen ilaçların dağıldığı sıvı olarak düşünüldüğünde, volüm ve dansite gibi BOS'a ait özelliklerin de, verilen LA ilaçların subaraknoid bölgede dağılımını etkileyen faktörler arasında yer alması kaçınılmazdır (3).

BOS içeriğindeki glukoz, protein ve hücreler, BOS dansitesini oluşturan ana faktörlerdir (64). BOS dansitesi ve pH değeri, kalitatif yöntemlerle değerlendirilen parametreler olup, özellikle daha önce yapılmış çalışmalarda BOS dansite değerinin hassas sonuçlarının duysal bloğa etkisi, istatistiksel olarak değerlendirilmiştir. Biz de çalışmamızda, BOS dansitesini etkileyeceğini düşündüğümüz bazı biyokimyasal parametreleri, BOS osmolaritesini, dansitesini ve pH değerini her iki cinsiyet için karşılaştırdık.

Spinal bloğu etkileyen temel faktörlerden birisi, BOS dansitesidir. Higuchi ve ark (65)'nin yaptığı bir çalışmada, maksimum duyu bloğu seviyesinin, BOS volümü ve BOS dansitesi ile korele olduğu gösterilmiştir. Bu ve benzer diğer başka çalışmalarda, BOS yapımının ve emiliminin azalmasına bağlı olarak BOS hacmi azalan yaşlı hastalarda, BOS dansitesinin arttığı durumlarda özellikle izobarik LA kullanılması durumunda, duysal blok seviyesinde ve süresinde artış olduğu gösterilmiştir (6,7,14).

Yapılan çalışmalarda, BOS dansitesinin kişiden kişiye farklılık gösterebileceği gibi, cinsiyetler arasında, gebe ve gebe olmayan kadınlar arasında, premenapozal ve postmenapozal kadınlar arasında da değişebileceği bildirilmiştir (5,6,64). Schiffer ve ark (7) BOS dansitesi yanında, BOS glukoz ve protein değerlerinin, erkek hastalarda anlamlı olarak yüksek olduğunu belirtmiş ve BOS dansitesi ile maksimum duysal blok arasında yüksek bir korelasyon olduğunu göstermiştir. Bu bulgu, BOS içindeki glukoz seviyeleri ile motor blok gelişimi arasındaki direk ilişkiyi gösteren başka bir çalışma ile doğrulanmıştır (66). BOS'un içerdiği glukoz düzeyi ile gelişen blok arasındaki korelasyonu değerlendiren bir çalışmada (15), diyabetik hastalarda gelişen duysal bloğun, diyabetik olmayan hastalarda gelişenden farklı olduğu, diyabetik hasta grubunda gelişen duysal bloğun daha üst seviyelerde olduğu bulunmuştur. Başka bir

çalışmada da, artmış BOS glukozuna bağlı olarak daha hızlı duysal ve motor blok olduğu, gelişen bloklardaki gerilemenin daha uzun sürdüğü belirtilmiştir (66).

Bizim çalışmamızda, kadın hasta grubu ile karşılaştırıldığında, erkek hastalarda BOS protein ve glukoz düzeylerinin istatistiksel olarak yüksek olduğu tesbit edilmiştir. BOS osmolaritesi, dansitesi ve protein düzeyi ile gelişen duysal blok arasında bir ilişki bulunamamasına karşın, BOS glukoz düzeyi ile gelişen duysal blok arasında bir korelasyon tesbit edilmiştir. BOS glukozunun duysal bloğa etkisi, erkeklerde daha üst seviyede gelişen ve daha uzun süren duysal bloğun bir açıklaması olabilir. Erkek hastalarda daha üst seviyelerde ve daha uzun süreli duysal blok gelişimine karşın, duysal ve motor tutulum, kadın hastalara göre daha yavaş başlamaktadır. Bu konuyu açıklığa kavuşturacak daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

BOS dansitesinin analiz edildiği 131 vakanın olduğu bir çalışmada, glukoz ve protein düzeylerinin BOS dansitesiyle arasındaki olası bir korelasyonundan bahsedilmiş ve protein seviyelerindeki artışın, BOS dansitesini etkilediği belirtilmiştir (6). Denson ve ark (67), BOS'da artan protein oranının, (LA'in bu proteinlere bağlanmasından dolayı) LA solüsyonda rostral genişleme ile ilişkili olduğunu savunmuştur. Yazarlar, BOS içindeki albümin seviyelerinin, LA'in sinir liflerine fiksasyonunu artırarak, bloğu etkilediğini belirtmişlerdir. Schiffer ve ark. yaptığı bir çalışmada ise, yüksek orandaki BOS protein ve glukoz düzeylerinin BOS dansitesini artırdığını, dolayısıyla uygulanan izobarik LA solüsyonun yüksek dansiteli BOS içinde hipobarik duruma geldiğini, hipobarik hale gelen LA ajanının da rostral yayılımının arttığını savunmuştur (7).

Ancak yukarıdaki çalışmalardan farklı olarak, Echevarria ve ark'nın (15) çalışmasında, BOS içeriğindeki yüksek protein seviyelerinin maksimum blok seviyesini etkilemediği, sadece blok süresini uzattığı bildirilmiştir.

Bizim çalışmada duyu ve motor blok derlenme süreleri açısından her iki cinsiyet arasında istatistiksel olarak farklılık tespit edilmedi. Ancak sayısal olarak duyu bloğu derlenme süresi erkekte, motor blok derlenme süresi ise kadında daha uzundu. Çalışmamızda, BOS protein düzeyleri erkek hasta grubunda anlamlı olarak yüksek bulunmuş, ancak kadın hasta grubuyla karşılaştırıldığında, protein düzeyinin gelişen duysal blokla bir korelasyon göstermediği tesbit edilmiştir. Bu sonuç, yukarıda belirtilen çalışmalardan farklı olarak rostral yayılım teorisini açıklamamaktadır. Bu nedenle, BOS protein yüksekliğine bağlı LA'in rostral yayılımları ile ilgili ileri çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünüyoruz.

Çalışmamızda erkek hastalarda BOS albümin düzeyleri anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Bu durum, erkeklerde daha üst seviyelerde gelişen duysal bloğu açıklayabilir. Ancak duysal blok ile BOS albümin düzeyleri arasında korelasyon tespit edilmemiştir. Kadın hasta grubunda BOS albümin düzeyi ve gelişen duysal blok arasında pozitif bir korelasyon tesbit edilmiştir. Kadında düşük albümin seviyesi ile birlikte daha alt seviyede duysal blok seviyeleri ve korelasyonun bulunması, rostral yayılımda albüminin de rol oynayabileceğini düşündürülebilir.

Dobler ve ark (68) ise, BOS dansitesi üzerinde, glukozdan çok Na, Cl ve CO₂'in etkili olduğunu bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda sadece BOS'daki Na⁺ ve Cl⁻ düzeyleri değerlendirilmiş, CO₂ değerine bakılmamıştır. Erkek hasta grubunda, ortalama Na⁺ ve Cl⁻ değerlerinde sayısal bir farklılık tesbit edilmesine karşın, bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmamış, buna karşın kadın hasta grubunda Na⁺ düzeyi ve gelişen duysal blok arasında negatif bir korelasyon tesbit edilmiştir.

Çalışmamızda, BOS osmolarite hesaplanmasında kullanılan glukoz ve üre düzeyleri kadın ve erkek hasta grupları arasında istatistiksel olarak farklı bulunmuş, BOS glukoz, üre ve Na⁺ değerleri ile gelişen duysal blok arasında korelasyon tesbit edilmiştir. Ancak bu farklılıklara rağmen, kadın ve erkek hasta grupları arasında, BOS osmolaritesi ile gelişen duysal blok korelasyonu açısından anlamlı bir farklılık tesbit edilememiştir. Bu tezatlık, çalışmamızda BOS osmolaritesinin kantitatif yöntemlerle ölçülmeyip, belli parametreler kullanılarak hesaplanması ile açıklanabilir.

V Kİ'deki farklılıkların, boy ve kilodaki farklılıktan kaynaklı olarak bloğu etkilemesi olasıdır. Ancak bu konuyla ilgili yapılmış çalışmaların sonuçları farklıdır. Hirabayashi ve ark.'nın izobarik bupivakain kullanarak spinal anestezi uyguladıkları 185 olgulu bir çalışmada, LA yayılımı ile VKİ arasında bir korelasyon bulunmazken,; Pitkanen'in yaptığı bir çalışmada, VKİ ile LA ajanının sefalik yayılımı arasında pozitif bir korelasyon tesbit edilmiştir. Bizim çalışmamızda, kadın hasta grubunun VKİ'i, anlamlı olarak yüksek çıkmakla birlikte, VKİ'nin duysal ve motor blok ile korelasyonu tespit edilmedi. Ayrıca kadın ve erkek arasında istatistiksel anlamlı olarak tespit edilen yaş faktörünün, duysal ve motor blok ile korelasyonu saptanmadı (46,69).

Sinir iletimindeki olası değişikliklerin belirteci olarak düşünülebilecek, BOS içindeki Ca⁺² ve Mg⁺² değerleri de erkek hastalarda kadın hasta grubuna göre anlamlı oranda yüksek bulundu. Bu farklılığın, erkeklerde daha yüksek seviyelerde izlenen maksimal duyu blok seviyesini açıklayabileceğini düşünüyoruz.

Spinal anestezinin önemli parçası olan motor blokla ilgili yapılmış çalışmalarda, cinsiyetin motor bloğu etkilediği tespit edilmiştir. Erkeklerin, kadınlarda oluşan motor blok düzeyine ulaşabilmesi için, kadınlara uygulanan lokal anestezi solüsyonundan daha fazlasına gerek duyulduğu tespit edilmiştir (70). Bu durumun erkeklerde motor liflerin daha az sensitif oluşu, hormonal profil farklılığı ya da erkeklerde ağırlık ve boyun LA solüsyon yayılımına etkisinden kaynaklanabileceği belirtilmiştir. Bizim çalışmamızda, erkek ve kadın gruplar arasında 5 ve 10 dakikalarda motor blok gelişmeyen olgu sayıları açısından istatistik olarak anlamlı fark tespit edildi. Erkeklerde motor blok gelişmeme oranı 5. dakikada %28,8, 10. dakikada %10,8 iken; kadın hasta grubunda bu oran sırasıyla %3,5 ve %0 olarak gözlenmiştir. Tam paralizi 10. dakikada erkeklerde %61 oranındayken, kadınlarda %87,7 oranında tespit edilmiştir. Erkek ve kadın cinsiyet arasında istatistik olarak farklılık olmasına rağmen yaş, boy ve VKI'le motor tutulum arasında korelasyona rastlanmamıştır. Cinsiyetler arasında motor tutulum farkında; hormonal, motor lif sensitivitesinin farklılığı ya da başka faktör yada faktörlerin rol oynaması olasıdır. Cinsiyetin motor blok üzerindeki etkisinin tam olarak anlaşılması için ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Spinal anestezinin önemli komplikasyonlarından birisi baş ağrısıdır. Yapılan çalışmalar, spinal anestezi sonrası gelişen baş ağrısının, BOS basıncında ani azalma, duramater, serebral arterler ve venöz sinüsler gibi ağrıya duyarlı yapıların gerilmesine bağlı olarak ortaya çıktığını savunmaktadır (71,72).

Ayrıca spinal iğnenin çapının azaltılmasının baş ağrısı insidansı üzerinde önemli etkiye sahip olduğu bildirilmektedir. Bizim çalışmamızda, kadın hastaların %29,8'inde (14 olgu) baş ağrısı tesbit edilirken; erkek hastalarda bu oran %16,3 (7 olgu) olarak bulundu. Tüm hastalar bir arada değerlendirildiğinde, baş ağrısı izlenme oranı %18,1 olarak hesaplandı (Şekil 4.8/kontrol edilecek). Bu oran, yapılan diğer çalışmalarda tesbit edilen oranlardan daha yüksek bir değerdir. Postspinal baş ağrısı insidansı 22 G iğne ile %40, 25 G iğne ile %25, 26 G Qincle iğne ile %2-12, 29 G iğne ile %0 olarak bildirilmiştir (73-75).

Çalışmamızda atravmatik 26G spinal iğne kullanılarak iğne kalınlığına bağlı baş ağrısı oranı azaltılmaya çalışılmıştır. Ancak yapılmış olan çalışmalarda ilk girişte ponksiyon yapılamayan hastalar çalışma dışı bırakılırken, çalışmamızın primer amacı postspinal baş ağrısı insidansını saptamak olmadığı için, ilk girişte subaraknoid

ponksiyonun gerçekleştirilemediği olgular çalışma dışı bırakılmamıştır. Bu nedenle de, ortalama başağrısı görülme sıklığı diğer çalışmalardan yüksek bulunmuş olabilir.

Karaaslan ve ark.'nın (76) yaptığı çalışmada, 22 G spinal iğne ile %22.2 oranında postspinal baş ağrısı bildirilmiş; bu çalışmada BOS biyokimyasal verileri ile (PCO_2 , HCO_3 , BE, Cl, Na, K, Ca ve osmolarite) postspinal baş ağrısı arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır.

Kadın ve erkek hastaların BOS biyokimyasal içeriğini araştıran çok az sayıda çalışma vardır. İlk kez Schiffer ve ark (64) tarafından tesbit edilen erkek-kadın hastalar arasında BOS glukoz ve protein düzeyindeki farklılıklar, bizim çalışmamızda da gösterilmiştir. Yapılan diğer çalışmalardan farklı olarak, çalışmamızda ayrıca ürenin erkek hastalarda anlamlı olarak daha fazla olduğu, erkek hastalarda BOS üre düzeyi ile duyusal blok arasında pozitif bir korelasyon olduğu, kadın hastalarda ise negatif korelasyon gözlemlendiği tesbit edilmiştir.

Çalışmamızda, erkek hasta grubunda maksimum blok seviyesinin, kadın hastalardan daha yüksek olduğu belirlendi. Yüksek blok seviyesi ile hemodinamik etkilenme daha fazla olabileceği için bu bulguyu destekler şekilde, operasyon sırasında atropin kullanımının, erkek hastalarda anlamlı oranda yüksek olduğu görüldü. Ayrıca erkek hasta grubunda motor blok tutulumunun kadın gruba göre daha zayıf olduğu ve motor blok tutulumunun kadın gruba göre daha geç geliştiği gözlemlendi. Bu bilgiler ışığında, BOS dansitesini etkileyebilecek parametrelerin farklılığından dolayı spinal anestezi uygulamaları sırasında, özellikle izobarik LA kullanılması durumunda, hastanın cinsiyetinin göz önünde bulundurulması, erkek hastalarda bloğun daha üst seviyelere çıkabileceğinin göz ardı edilmemesi gerekebilir.

Çalışmamızda, sonuç olarak; bazı BOS bazı parametrelerinin, cinsiyete göre değişiklik gösterdiği ve spinal bloğun bazı parametrelerini etkilediği gösterilmiştir. Bu verilerle birlikte, hem bu ilişkinin tam olarak tespiti için ileri korelasyon çalışmalarına; hem de kadın ve erkek hastaların BOS içeriklerini araştıran ve BOS dansitesini etkileyen parametrelere ilişkin daha geniş hasta gruplarını içeren ileri çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

6. SONUÇLAR

Elektif şartlarda planlanan operasyonları için spinal anestezi uygulanan kadın ve erkek hastaların biyokimyasal BOS parametreleri ve spinal blok özellikleri arasındaki ilişkiyi değerlendiren bu çalışmadan elde edilen sonuçlar şu şekilde sıralanabilir:

1. Kadın ve erkek hasta gruplarında, preoperatif değerlere göre nabız ve OAB değerleri intraoperatif dönemde düşük seyretti. Diğer bir deyişle, tüm hastalar, hemodinamik açıdan uygulanan anestezi yönteminden benzer etkilendi.
2. Kadın hasta grubu ile karşılaştırıldığında, erkek hastalarda BOS protein ve glukoz düzeylerinin istatistiksel olarak yüksek olduğu tesbit edildi. BOS osmolaritesi, dansitesi ve protein düzeyi ile gelişen duysal blok arasında bir ilişki bulunamamasına karşın, BOS glukoz düzeyi ile gelişen duysal blok arasında bir korelasyon tesbit edildi.
3. Erkek hastalarda gelişen duysal blok, kadın hastalarda gelişen bloktan daha yüksek seviyede bulundu. BOS glukozunun duysal bloğa etkisi, erkeklerde daha üst seviyede gelişen ve daha uzun süren duysal bloğun bir açıklaması olabilir. Erkek hastalarda daha üst seviyelerde ve daha uzun süreli duysal blok gelişimine karşın, duysal ve motor tutulum, kadın hastalara göre daha yavaş başlamakta ve motor blok, kadın hastalarda erkek hastalarla karşılaştırıldığında daha hızlı oturmaktadır.
4. BOS protein düzeyleri erkek hasta grubunda anlamlı olarak yüksek bulundu, ancak kadın hasta grubuyla karşılaştırıldığında, protein düzeyinin gelişen duysal blokla bir korelasyon göstermediği tesbit edildi.
5. Erkek hastalarda BOS albümin düzeyleri anlamlı olarak daha yüksek bulundu. Bu durum, erkeklerde daha üst seviyelerde gelişen duysal bloğu açıklayabilir. Ancak duysal blok ile BOS albümin düzeyleri arasında korelasyon tespit edilmedi. Kadın hasta grubunda BOS albümin düzeyi ve gelişen duysal blok arasında pozitif bir korelasyon tesbit edildi. Kadında düşük albümin seviyesi ile birlikte daha alt seviyede duysal blok seviyeleri ve korelasyonun bulunması, rostral yayılımda albüminin de rol oynayabileceğini düşündürülebilir.

6. BOS osmolarite hesaplanmasında kullanılan glukoz ve üre düzeyleri kadın ve erkek hasta grupları arasında istatistiksel olarak farklı bulundu. BOS glukoz, üre ve Na⁺ değerleri ile gelişen duyuşal blok arasında korelasyon tesbit edildi. Ancak bu farklılıklara rağmen, kadın ve erkek hasta grupları arasında, BOS osmolaritesi ile gelişen duyuşal blok korelasyonu açısından anlamlı bir farklılık tesbit edilemedi. Bu tezatlık, çalışmamızda BOS osmolaritesinin kantitatif yöntemlerle ölçülmeyip, belli parametreler kullanılarak hesaplanması ile açıklanabilir
7. Erkek-kadın hastalar arasında BOS glukoz ve protein düzeyindeki farklılıklar yanında, ürenin erkek hastalarda anlamlı olarak daha fazla olduğu, erkek hastalarda BOS üre düzeyi ile duyuşal blok arasında pozitif bir korelasyon olduğu, kadın hastalarda ise negatif korelasyon gözleendiği tesbit edildi.
8. Erkek hasta grubunda maksimum blok seviyesinin, kadın hastalardan daha yüksek olduğu belirlendi. Yüksek blok seviyesi ile hemodinamik etkilenme daha fazla olabileceği için bu bulguyu destekler şekilde, operasyon sırasında atropin kullanımının, erkek hastalarda anlamlı oranda yüksek olduğu görüldü.

7. ÖZET

BEYİN OMURİLİK SIVISININ (BOS) BİOKİMYASAL PARAMETRELERİ İLE CİNSİYET VE SPİNAL BLOK ÖZELLİKLERİ ARASINDAKİ İLİŞKİNİN ARAŞTIRILMASI

Spinal blok, en eski ve etkin rejyonal anestezi tekniklerindendir. Spinal anestezi düzeyi, kullanılacak LA ajan ve uygulama yöntemindeki değişikliklerden etkilenmektedir. Bunun yanında, hastanın yaşı, boyu, cinsiyeti karın içi basınç, anatomik yapısı ve BOS' a ait özellikler (BOS kompozisyonu, sirkülasyon volümü, basıncı ve dansitesi) gibi kişisel faktörler de spinal anestezi düzeyi için belirleyici olmaktadır.

Biz de çalışmamızda, kadın ve erkek hastalar arasında, BOS'a ait biyokimyasal parametrelerdeki değişikliklerin, spinal anestezi düzeyine nasıl etki ettiğini araştırdık. Çalışmaya, Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde, değişik cerrahi branşlarda elektif şartlarda operasyonu planlanan ve spinal anestezi uygulanacak 120 hasta dahil edildi. Kadın ve erkek hasta grupları oluşturularak spinal anestezi uygulandı. Operasyon odasına alınmayı takiben, operasyon sonrası döneme kadar, belli aralıklarla her iki hasta grubunun vital bulguları, duysal ve motor blok değerlendirilmesi yapıldı. Operasyon öncesi alınan kan ve BOS örneklerinin biyokimyasal değerlendirilmesi yapıldı ve sonuçlar karşılaştırıldı.

Yapılan değerlendirmede, her iki hasta grubunun, vital bulgular açısından spinal anesteziden anlamlı olarak etkilendiği görüldü. Operasyonun 0-30 dakikaları arasında, beşer dakika aralıklarla yapılan duysal blok değerlendirmesinde, erkek hastalarda gelişen bloğun, anlamlı olarak daha yüksek seviyelerde olduğu belirlendi. Yapılan motor blok değerlendirmesinde ise, kadın hastalarda motor bloğun, erkek hastalara göre daha hızlı geliştiği tesbit edildi.

Yapılan biyokimyasal değerlendirmelerde, kadın ve erkek hastalar arasında kan parametreleri açısından anlamlı bir farklılık izlenmezken, erkek hastalarda BOS albümin, glukoz, Ca^{+2} , Mg^{+2} , protein ve üre değerlerinin anlamlı olarak daha yüksek olduğu bulundu. BOS parametreleri ve spinal blok korelasyonu açısından; erkek hastalardaki pH, dansite, glukoz ve üre düzeyleri ile duysal blok arasında (+) korelasyon

izlenirken, kadında albumin ile (+) korelasyon tesbit edildi. Kadınlardaki sodyum ve üre düzeyiyle spinal blok korelasyonu ise (-) yönde bulundu.

Bu değerlendirmelerin sonucunda, kadın ve erkek hastalar arasında bazı BOS parametrelerinde farklılıklar olduğu ve bu farklılıkların spinal anestezi düzeyini etkileyebileceği gösterilmiştir. Ancak bu konu ile ilgili ileri çalışmalara ihtiyaç vardır. Bunun yanı sıra, erkek hastalarda maksimum blok seviyesinin daha üst düzeylerde olması da göz önüne alındığında, spinal anestezi uygulamaları sırasında hastanın cinsiyetinin göz önünde bulundurulması, erkek hastalarda bloğun daha üst seviyelere çıkabileceğinin akılda tutulması önerilir.

Anahtar kelimeler: Spinal anestezi, BOS, duysal ve motor blok.

8. ABSTRACT

INVESTIGATION OF RELATIONSHIP BETWEEN THE BIOCHEMICAL FEATURES OF CSF IN DIFFERENT SEX AND SPINAL BLOCKADE

Spinal blockage is one of the oldest and the most effective regional anaesthetic technique. Level of the spinal anaesthesia is affected by the anaesthetic agent and the differences in the application methods. Besides, personal factors such as age of the patient, height, intraabdominal pressure, anatomical structure and the features of CSF (composition, circulation, volume, pressure and density of CSF) is the determining factor for the level of spinal anaesthesia.

In this study, we investigated how the differences in the biochemical parameters of CSF between male and female affect the level of spinal anaesthesia. 120 patients who scheduled for various surgical operations by spinal anaesthesia in Akdeniz University Medical Faculty were enrolled in the study and formed two groups as male and female. After the transfer to the operating room, vital parameters, sensorial and motor blockade of the both groups were followed in specified periods. CSF and blood samples taken before the operation were evaluated biochemically and compared.

It was seen that, vital parameters in both study groups were significantly affected by spinal anaesthesia. During the first 30 minutes of the operations, sensorial and motor blockade was evaluated in every 5 minutes. Sensorial blockade level was found significantly higher in male group and the onset time of motor blockage was found significantly shorter in the female group.

According to the biochemical assessment, there were no significant differences in the blood parameters between male and female whereas albumin, glucose, Ca^{+2} , Mg^{+2} , protein and urea levels were significantly higher in the male CSF. CSF parameters spinal blockade correlation was evaluated. There was a (+) correlation between sensorial blockade and pH, density, glucose and urea levels in male group and between albumin in female group. The correlation between spinal blockade and level of Na^{+} and urea was (-) in females.

In conclusion; in this study, it is shown that there were some differences in some BOS parameters between male and female and these differences might affect the spinal

anaesthesia. But further studies are needed in this area. In addition, it should consider that maximal block levels were higher in male group. Because of this, it is recommended to be careful during spinal anaesthesia in the point of blockade levels in males.

Key words: Spinal anaesthesia, CSF, sensorial and motor blockade.

9. KAYNAKLAR

1. Özyalçın SN. Spinal anestezi/analjezi uygulamaları. Rejyonel Anestezi. İstanbul Nobel Tıp Kitapevleri 2005; 159-84.
2. Kayhan Z. Klinik Anestezi. 3. Baskı. Logos Yayıncılık, 2004
3. Greene NM. Distribution of local anesthetic solutions within the subarachnoid space. *Anesth Analg* 1985; 64(7): 715-30.
4. Hocking G, Wildsmith JA. Intrathecal drug spread. *Br J Anaesth* 2004; 93(4): 568-78.
5. Richardson MG, Wissler RN. Density of lumbar cerebrospinal fluid in pregnant and nonpregnant humans. *Anesthesiology* 1996; 85(2): 326-30.
6. Lui AC, Polis TZ, Cicutti NJ. Densities of cerebrospinal fluid and spinal anaesthetic solutions in surgical patients at body temperature. *Can J Anaesth* 1998; 45(4): 297-303.
7. Schiffer E, Van Gessel E, Fournier R, Weber A, Gamulin Z. Cerebrospinal fluid density influences extent of plain bupivacaine spinal anesthesia. *Anesthesiology*. 2002; 96(6): 1325-30.
8. Hocking G, Wildsmith JA. Intrathecal drug spread. *Br J Anaesth* 2004; 93(4): 568-78.
9. Sadler TW. Santral Sinir Sistemi. In: Sadler TW, ed. Langman's medical embriology. 7th ed. Williams and Wilkins 1995; 358-96.
10. Dere F. Nöroanatomi Fonksiyonel Nöroloji Atlası ve Ders Kitabı 2000; 3: 11-3.
11. Dziegielewska KM, Ek J, Habgood MD, Saunders NR. Development of the choroid plexus. *Microscopy Research and Technique* 2000; 52: 5-20.
12. Bridenbaugh PO, Grene NM, Brull JS, Cousins MJ, Veering BT, Wills RJ. Central neural blockade. In: Bridenbaugh PO. Lippincot-Raven. Clinical anesthesia and manegement of pain. 3nd. ed. New York, Lippincot-Raven 1998; 203-342.
13. Morgan E, Maged M. Spinal epidural and caudal blocks. In: Clinical Anesthesiology, Prentice- Hall International Inc, Los Angeles 1991; 16: 189-211.
14. Cameron AE, Arnold RW, Ghoris MW, Jamieson V. Spinal analgesia using bupivakain 0,5% plain: variation in the extent of the block with patient age. *Anaesthesia* 1981; 36: 318-22.
15. Hachero EA, Ramallo AE, Ramos DM. Spinal anaesthesia with 0,5% isobaric bupivakain in patients with diabetes mellitus. The influence of CSF composition on sensory and motor block. *Eur J Anaesthesiol* 2008; 25: 1014-9.
16. Davson H. Physiology of the cerebro spinal fluid. Journal Med London. JA Churchill; 1967.
17. Begsneider M. Evolving concepts of cerebrospinal fluid physiology. *Neurosurgery Clinics of North America* 2001; 23: 631-8.
18. McComb JG. Recent research into the nature of cerebrospinal fluid formation and absorption. *Neurosurg* 1983; 59: 369-83.

19. McComb JG. Cerebrospinal fluid physiology of the developing fetus. *AJNR Am J Neuroradiol* 1992; 13: 595-9.
20. Greitz D. Radiological assessment of hydrocephalus : new theories and implications of therapy. *Neurosurg Rev* 2004; 27: 145-65.
21. Bradley WG, Scalzo D, Queralt J, Nitz WN, Atkinson DJ, Wong P. Normal pressure hydrocephalus: evaluation with cerebrospinal fluid flow measurements at MR imaging. *Radiology* 1996; 198: 523-9.
22. Men S. BOS akım hastalıkları ve hidrosefali. *Nöroradyoloji Manyetik Rezonans Uygulamaları* 2006; 80-96.
23. Collins VJ. Principles of anaesthesiology: general and regional Anaesthesia. Third Edition. Volume 2. Lea-Pebiger, Philadelphia 1993; 1450-98.
24. Erdine S, Özyalçın SN, Raj PP, Heavner J, Aldemir T, Yücel A. Rejyonel Anestezi. *Nobel Tıp Kitapevleri* 2005; 160-1.
25. Silverberg GD, Mayo M, Saul T, Rubenstein E, McGuire D. Alzheimer's disease, normal-pressure hydrocephalus, and senescent changes in CSF circulatory physiology: a hypothesis. *The Lancet Neurology* 2003; 506-11.
26. May C, Kaye JA, Attack JR, Schapiro MB, Friedland RP, Rapoport SI. Cerebrospinal fluid production is reduced in healthy aging. *Neurology* 1990; 40: 500-3.
27. Papaiconomou C, Bozanovic-Sosoc R, Zakharov A, Johnston M. Does neonatal cerebrospinal fluid absorption occur via arachnoid projections or extracranial lymphatics? *Am J Physiol* 2002; 283: 869-76.
28. Greitz D, Greitz T. The pathogenesis and hemodynamics of hydrocephalus. A proposal for a new understanding. *Int J Neuroradiol* 1997; 3: 367-75.
29. Arthur G, John H, Guyton & Hall Tıbbi Fizyoloji 9. Baskı Nobel Tıp Kitapevleri 1996; 787.
30. Erdine S. Peridural anestezi, sinir blokları. İstanbul, Emre Matbaacılık 1993; 9-10, 49-80, 155-209, 178-209.
31. Kayhan Z. Santral bloklar. *Klinik Anestezi*. İstanbul. 2. Baskı. Logos Yayıncılık 1997; 477-89.
32. Atkinson RS. Spinal analgesia. In: Atkinson RS, Rushman GB, Davies NJH (Ed.). *Lee's synopsis of anaesthesia*. 11th ed. Oxford: Butterworth- Heinemann International Edition 1993; 691-719.
33. Albright G, Forster R. Spinal analgesia-physiologic effects. In: Collins VJ (Ed.). *Principles of anesthesiology*. 3rd ed. Philadelphia: Lea & Febiger 1993; 1445-570.
34. Kuran O. Sistemik anatomi. İstanbul: Filiz Kitabevi 1983; 47-94.
35. Akdemir M.S. Obstetrik hasta grubunda, spinal anestezi altında uygulanan sezaryen operasyonları sonrasında görülebilen postspinal baş ağrısı ile ilişkili faktörler ve insidans. *Uzmanlık Tezi*, Diyarbakır 2010.
36. Morgan GE, Mikhail MS, Murray MJ. *Klinik anesteziyoloji (LANGE)*, Güneş Kitabevi, 4. Baskı, Ankara 2008; 319-20.

37. Bogod DG. Cardiorespiratory arrest following combined spinal/epidural anaesthesia for Caesarean section. *Anaesthesia* 1994; 49: 86.
38. Murphy MR, Opioids, Barash, PG, Cullen BF, Stoelting RK. *Clinical anesthesia*, Philadelphia, 3th ed. JB Lippincott Company 1995.
39. April EW. The back. In: *Anatomy*. Pennsylvania, Harwal Publishing Como 1984; 19: 271-85.
40. Introna RP, Blair JR, Martin DC. Measurement of sympathetic blockade: effect of epidural and spinal anesthesia. *Anesthesiology* 2000; 93(1): 301-3.
41. Churchill-Davidson HC. Spinal Anesthesia. In: *A Practice of Anesthesia*, 5th ed, Llyod-Luke, London 1984; 857.
42. Kuran, O. Normal Anatomi, İstanbul, İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi 1986; 184–200.
43. Ferner H, Staubesand J. Sobotta Atlas of Human Anatomy, 10th English ed, Urban and Schwarzenberg, München 1982; 117–9..
44. Sun S, Aydın I. Peridural Anesteziye Carticain (Ultracain), *Türk Anesteziyoloji ve Reanimasyon Mecmuası* 1986; 14: 18–21.
45. Güngör İ. TUR ameliyatlarında spinal anesteziye hiperbarik levobupivakain ile hiperbarik levobupivakaine eklenen morfinin duyuşal blok, motor blok ve hemodinamik etkilerinin karşılaştırılması. Uzmanlık Tezi, İstanbul 2009.
46. Pitkanen MT. Body mass and spread of spinal anesthesia with bupivacaine. *Anesth Analg* 1987; 66: 127-31.
47. Hartwell BL, Aglio LS, Hauch MA, Data S. Vertebral column length and spread of hyperbaric subarachnoid bupivacaine in the term parturient. *Reg Anesth* 1991; 16: 17-9.
48. Norris MC. Height, weight, and the spread of subarachnoid hyperbaric bupivacaine in the term parturient. *Anesth Analg* 1988; 67: 555.
49. Norris MC. Patient variables and the subarachnoid spread of hyperbaric bupivacaine in the term parturient. *Anaesthesiology* 1990; 72: 478.
50. Hirabayashi Y, Shimizu R, Saitoh K, Fukuda H, Furuse M. Anatomical configuration of the spinal column in the supine position. I. A study using magnetic resonance imaging. *Br J Anaesthesia* 1995; 75: 3-5.
51. Kiraz HA. Saddle spinal anestezi altında yapılan anorektal cerrahi girişimlerinde levobupivakain ile bupivakainin etkilerinin karşılaştırılması. Uzmanlık Tezi, Ankara 2008.
52. Kayaalp O. Lokal anestezişler. In: *Rasyonel tedavi yönünden tıbbi farmakoloji*. I. cilt. 9. Baskı. Ankara Hacettepe-taş 2000; 789-803.
53. Kocamanoğlu İS, Sarıhasan B. Lokal Anestezişler. Yeni bir lokal anesteziş bupivakain. *OMÜ Tıp Dergisi* 2007; 24 (1): 27-36
54. Macleod G. Lokal anesteziş ajanlar In: Davies NJH, Cashman JN editors. *Lee' synopsis of anaesthesia*. Çeviri editörü: Turan İÖ. 13. Baskı Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri 2008; 369-99.
55. Erdine S. Yücel A. Periferik sinir fizyolojisi ve lokal anesteziş ajanlar. In: Erdine S editör. *Rejyonel Anestezi*, İstanbul Nobel Kitabevleri 2005; 23-44.

56. Chong CA, Denny NM. Local anaesthetic and additive drugs. *Anaesth Intensive Care* 2004; 5(5): 158-61.
57. Strichartz GR, Berde CB. Local anaesthetics. In: Miller RD, editor. *Miller's Anaesthesia* Vol I, 6. edn. Philadelphia: Churchill Livingstone 2005; 573-603.
58. Karaca S Spinal anestezinin komplikasyonları. In: Jankovic D. *Regional blockaden und infiltration therapie (Rejyonal sinir blokları ve infiltrasyon tedavisi-ders kitabı ve renkli atlas) genişletilmiş ve revize edilmiş 3. Baskı Çeviri editörü: Karaca S. İstanbul Logos Yayıncılık; 2006; 285-92.*
59. Stienstra R, Veering BT. Intrathecal drug spread: Is it controllable? *Reg Anesth Pain Med* 1998; 23(4): 347-51.
60. Foster RH, Markham A. Levobupivacaine a review of its pharmacology and use as a local anaesthetic. *Drugs* 2000; 59(3): 551-79.
61. McClellan KJ, Spencer CM. Levobupivacaine. *Drugs* 1998; 56(3): 355-62.
62. Gristwood RW, Greaves JL. Levobupivacaine: a new safer long acting local anaesthetic agent. *Exp Opin Inves Drugs* 1999; 8(6): 861-76.
63. McLeod GA, Burke D. Levobupivacaine. *Anaesthesia* 2001; 56:331-41.
64. Schiffer E, Van Gessel E, Gamulin Z. Influence of sex on cerebrospinal fluid density in adults. *Br j Anaesth* 1999; 83(6): 943-4.
65. Higuchi H, Hirata J, Adachi Y, Kazama T. Influence of lumbosacral cerebrospinal fluid density, velocity and volume on extent and duration of plain bupivacaine spinal anesthesia. *Anesthesiology* 2004; 100: 106-14.
66. Sanchez MJ, Demartini FA, Estan CN, Vinals BP, Quiniones TC, Morales SV, Varela M. Relation between glucose concentration in cerebrospinal fluid and sensory and motor block during spinal anesthesia with hyperbaric bupivacaine. *Rev Esp Anesthesiol Reanim* 2006; 53: 11-17
67. Denson DD, Coyle DE, Thompson GA. Bupivacaine protein binding in the term parturient: effect of lactic acidosis. *Clin Pharmacol Ther* 1984; 35: 702-9.
68. Dobler K, Nolte H. Do elevated blood and cerebrospinal fluid glucose levels and other factors modify the density of cerebrospinal fluid and the spread of isobaric spinal anesthesia? *Reg Anaesth* 1990; 13: 101-7.
69. Hirabayashi Y, Shimizu R, Saitoh K. Spread of spinal anesthesia with 0.5% isobaric bupivacaine. *Masui* 1993; 42: 1628-34.
70. Camorcia M, Capogna G, Columb MO. Effect of sex and pregnancy on the potency of intrathecal bupivacaine: determination of ED50 for motor block with the up-down sequential allocation method. *Eur J Anaesthesiol* 2011; 28: 240-4.
71. Hess JH. Postdural puncture headache: A literature review. *AANA J* 1991; 59: 549-55.
72. Turnbull DK, Shepherd DB. Post-dural puncture head-ache: Pathogenesis, prevention and treatment. *Br J Anaesth* 2003; 91: 718-29.
73. Barker P. Headache after dural puncture. *Anaesthesia* 1989; 44: 696-7.
74. Flaatten H, Rodt S, Rosland J, Vamnes J. Postoperative headache in young patients after spinal anaesthesia. *Anaesthesia* 1987; 42: 202-5.

75. Flaatten H, Rodt SA, Vamnes J, Rosland J, Wisborg T, Koller ME. Postdural puncture headache. A comparison between 26- and 29-gauge needles in young patients. *Anaesthesia* 1989; 44: 147-9.
76. Karaslan K, Gülcü N, Koçoğlu H, Gümüş E, Ekerbiçer H. Beyin omurilik sıvısı kimyasal analiz sonuçları ile spinal anestezinin etkinliği arasındaki ilişki. *Türkiye Klinikleri J Anest Reanim* 2006; 4: 116-20.