

T.C.  
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ  
MERAM TIP FAKÜLTESİ  
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI  
**Prof. Dr. Selmin ÖKESLİ**  
ANABİLİM DALI BAŞKANI

**ALT EKSTREMİTE OPERASYONLARINDA İNTRATEKAL  
HİPERBARİK BUPİVAKAİN VE HİPERBARİK  
BUPİVAKAİN+SUFENTANİL KOMBİNASYONUNUN  
KARŞILAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

**Dr. Gamze SARKILAR**

Tez Danışmanı

**Yrd. Doç. Dr. Jale BENGİ ÇELİK**

**KONYA-2002**

## İÇİNDEKİLER

<b>1.GİRİŞ.....</b>	<b>1</b>
<b>2.GENEL BİLGİLER.....</b>	<b>2</b>
<b>2.1.Spinal Anestezi.....</b>	<b>2</b>
2.1.1.Tarihçe.....	2
2.1.2.Anatomik özellikler.....	2
2.1.3.Spinal anestezinin oluşumu.....	4
2.1.4.Lokal anestezi ajanının dağılımını etkileyen faktörler.....	4
2.1.5.Lokal anestezi ajanının eliminasyonu.....	5
2.1.6.Spinal anestezi tekniği .....	5
2.1.7.Spinal anestezinin komplikasyonları.....	5
2.1.8.Santral blokajın kondrendikasyonları.....	6
<b>2.2.Lokal Anestezikler.....</b>	<b>6</b>
2.2.1.Spinal anestezide kullanımı.....	7
2.2.2.Fizyolojik etkileri.....	8
2.2.3.Lokal anesteziklere bağlı komplikasyonlar.....	8
2.2.3.1.Sistemik toksisite.....	8
2.2.3.2.Santral sinir sistemi toksisitesi.....	8
2.2.3.3.Kalp-damar-sistemi toksisitesi.....	10
2.2.3.4.Lokal doku toksisitesi .....	10
<b>2.3.Bupivakain.....</b>	<b>11</b>
<b>2.4.İntratekal Opioidler.....</b>	<b>12</b>
2.4.1.İntratekal ve epidural opioidlerin farmakokinetikleri.....	12
2.4.2.İntratekal ve epidural opioidlerin yan etkileri.....	13
2.4.3.İntratekal lipofilik opioidler ile spinal anestezi.....	14

<b>2.5.Sufentanil.....</b>	<b>14</b>
2.5.1.Farmakokinetik özellikleri .....	15
2.5.2.Farmakodinamik özellikleri .....	16
2.5.3.Klinik farmakoloji .....	17
2.5.4.Epidural uygulama.....	17
2.5.5.İntratekal kullanım.....	18
<b>3. MATERYAL - METOD.....</b>	<b>19</b>
<b>4. BULGULAR.....</b>	<b>22</b>
<b>5. TARTIŞMA.....</b>	<b>29</b>
<b>6. ÖZET.....</b>	<b>40</b>
<b>7. SUMMARY.....</b>	<b>41</b>
<b>8. KAYNAKLAR.....</b>	<b>42</b>
<b>9. TEŞEKKÜR.....</b>	<b>49</b>

## KISALTMALAR

SSS.....	Santral Sinir Sistemi
IHSS.....	İdiopatik Hipertrofik Subaortik Stenoz
BOS.....	Beyin Omurilik Sıvısı
KDS.....	Kalp-damar Sistemi
MAC.....	Minimal Alveolar Konsantrasyon
AAG.....	Alfa Asid Glukoprotein
CL.....	Klirens
Vd <sub>ss</sub> .....	Dağılım Hacmi
T <sub>1/2</sub> .....	Yarılanma-ömrü
TIVA.....	Total İntravenöz Anestezi
SAB.....	Sistolik Arter Basıncı
DAB.....	Diastolik Arter Basıncı
OAB.....	Ortalama Arter Basıncı
KAH.....	Kalp Atım Hızı
SpO <sub>2</sub> .....	Oksijen Satürasyonu
VAS.....	Visual Analog Skala

## 1. GİRİŞ

Rejyonal anestezi/analjezi, lokal anestetik ilaçların ağrıyı gidermek ve bölgesel anestezi sağlamak amacıyla, nöral fonksiyonu durdurmak için ilgili sinir bölgesine enjeksiyonu olarak tarif edilebilir. Rejyonal tekniklerden biri olan spinal anestezi göğüs, abdominal cerrahi ile alt ekstremitte cerrahisi sırasında, sonrasında ve yüksek riskli hastalarda sık kullanılmaktadır. Spinal anestezi lokal anestetik ajanların subaraknoid aralıktaki serebrospinal sıvı içine verilmesi ile sinir iletilişinin geçici olarak durdurulmasıdır.

Spinal anestezi en eski ve en yararlı anestezi yöntemlerinden birisidir. Uygulamadaki kolaylık, hızlı etki başlangıcı, yeterli analjezi ve kas gevşemesi sağlaması, mental fonksiyonları etkilememesi ile güncelliğini korumaktadır. Ayrıca gününbirlik anestezinin yaygınlaşması nedeniyle daha popüler hale gelmiştir. Spinal anestezide kullanılan anestetik miktarı az olduğundan toksisite riski minimaldir. Komplikasyonları da diğer yöntemlere göre azdır.

Opioid ajanlar rejyonal anestezi/analjezinin kalitesi ve süresini uzatarak ve lokal anestetik gerekliliğini azaltarak olumlu etkilere sahiptir. Bu ajanlar otonomik, duyuşsal ve motor blok oluşturmadan birçok ağrılı durumda etkili analjezi sağlamaktadır. Bu amaçla spinal anestezide de opioidlerin kullanımı giderek yaygınlaşmıştır.

Opioidlerin kullanımında karşılaşılan en önemli sorun sistemik yan etkilerdir. Opioidlerin sistemik absorpsiyon ve yan etkilerinden ileri gelen problemler opioid/lokal anestetik kombinasyonunun kullanımına neden olmuştur. Bu pratikte spinal opioid dozunu ve yan etkilerini minimize etmeyi amaçlar ve kullanımla ilgili problemler geri çevrilebilir. Etki sürelerinin uzun olması dolayısıyla opioidler bupivakain gibi güçlü lokal anestetik ajanlar ile beraber uygulanabilmektedir. Opioid ilave edilen lokal anestetik solüsyonların daha iyi analjezi sağladığını gösteren deliller vardır.

Spinal anestezi ortopedik alt ekstremitte cerrahisinde artroskopi gibi gününbirlik anestezi planlanan hastalarda uygulama kolaylığı, düşük maliyeti ve yan etkilerinin az olması nedeniyle tercih edilmektedir.

Bu çalışmada alt ekstremitte cerrahisi uygulanacak 18-53 yaşındaki hasta grubunda lokal anestetiklere ilave edilen, lipofilik özelliği ve analjezik potansi diğer opioidlere göre çok daha fazla olan sufentanilin spinal anestezide uygulanmasının hemodinami, blok seviyesi, anestezi kalitesi, intraoperatif ve postoperatif komplikasyonlar üzerine olan etkilerinin araştırılması amaçlanmıştır.

## **2. GENEL BİLGİLER**

### **2. 1. Spinal Anestezi**

#### **2. 1. 1. Tarihçe**

J. L. Corning kokainin köpek sinirleri üzerindeki etkilerini incelerken yanlışlıkla durayı delmiştir. Ardından intradural enjeksiyonu bilinçli olarak tekrarlayıp, 1885 yılında bu uygulamaya spinal anestezi adını vererek cerrahi girişimlerde kullanılabileceğini önermiştir (1,3).

Spinal anestezinin tarihçesindeki ilk dönem olan 1899 ve 1905 yılları arası spinal anesteziye sadece kokain kullanımının olduğu dönemdir. 1899'u takip eden yıllarda spinal anesteziye kokain kullanımı, yeni tekniklerin bulunması ve Santral Sinir Sisteminde (SSS) tremor, hiperrefleksi, şiddetli baş ağrısı, kas spazmı ve bel ağrısı yapmasından dolayı güncelliğini kaybetmiştir (2).

1880'lerde başlayan ve 1920'lere kadar süren dönem Bonica tarafından rejyonel anestezinin altın çağı olarak kabul edilmektedir. Günümüzde kullanılan yöntemlerin çoğu bu dönemde bulunmuş ve klinikte uygulanmaya başlanmıştır (3).

1904'de prokain sentez edilmiş (1,2,7). 1905'de bir Alman cerrah olan Heinrich Braun operatif spinal anestezi için prokain kullanımını bildirmiştir. Prokainin girişi ile spinal anesteziye yeni bir dönem başlamıştır (2).

1970 yılında SSS'de ve özellikle spinal kordda çok spesifik opioid reseptörlerinin keşfi spinal yolun kullanılmasını yaygınlaştırmıştır. Yaks ve Rudy deneysel hayvan modellerinde ağrının ortadan kaldırılmasında intratekal opioidlerin etkilerini göstermiştir (4,8). 1979 yılında insanlarda intratekal morfinin analjezik etkisi gösterilmiştir (8). Epidural ve spinal uygulanan küçük miktardaki opioidlerin iyi antinosisepsiyon sağlaması opioidleri daha popüler hale getirmiştir. 1980'de spinal opioidlerin yaygın olarak kullanılmasıyla ortaya çıkan yan etkiler bildirilmiş ve 1982 yılında intratekal lipofilik opioidler klinik kullanıma girmiştir (4,14).

#### **2. 1. 2. Anatomik özellikler**

Vertebral kolon 33 vertebradan oluşmaktadır; 7 servikal, 12 torakal, 5 lumbal, 5 sakral, 4 koksigeal vertebra mevcuttur. Vertebral kolon dört noktada eğrilik gösterir. Servikal ve lumbal eğriliklerin konveksitesi öne, torakal ve sakral eğriliklerin konveksitesi arkaya

bakar. Bu eğrilikler lokal anestezi ajanının yayılımında önemli rol oynar. Vertebral kolon kendine stabilite ve esneklik veren çeşitli bağlarla bağlanmıştır (2,3,5,11).

Omurilik vertebral kanal ve üç kılıf tarafından çevrilir. Bu kılıflara meninks adı verilir. Dıştan içe doğru dura mater, araknoid mater ve pia materden oluşur. Dura yukarıda foramen magnum çevresine sıkı sıkıya yapışmıştır. Aşağıda ise S<sub>2</sub> düzeyinde Filum Terminale ile devam eder. Araknoid membran, dura matere sıkı yapışık olan ve oldukça ince nonvasküler bir membrandır, S<sub>2</sub> alt sınırında sona erer. Dura ve araknoid mater arasında subdural boşluk altında potansiyel bir boşluk vardır. Bu boşlukta yüzeyleri kayganlaştıran seröz bir sıvı vardır. Pia mater beyin ve omuriliği saran vasküler bir membrandır. Araknoid ve pia mater arasındaki boşluğa subaraknoid boşluk adı verilir. Bu boşlukta spinal sinirler serebrospinal sıvı ve omuriliği besleyen damarlar bulunur (1,2,3).

Subaraknoid boşluk üç kısma ayrılır:

- 1- Kraniyal subaraknoid boşluk (beyni çevreler)
- 2- Spinal subaraknoid boşluk (omuriliği çevreler)
- 3- Ön ve arka spinal sinir köklerini çevreleyen subaraknoid boşluk (2,3).

Bu üç komponent birbirleriyle bağlantılıdır. Omuriliği terk eden ön ve arka kökler pia mater ile çevrilidir. Spinal kökler durayı delip peridural boşluğa girdiklerinde de üç meningeal tabaka ile çevrilir. İntervertebral foramenlerden çıkarken arka kök gangliyonları seviyesinde araknoid ve pia mater periferik sinirin perinöral epiteli olarak devam eder. Spinal sinir kökünde araknoid hücreleri ya da villuslar bulunur. Bu villuslar komşu subdural boşluklara doğru uzantılar verir (2,3).

Spinal kord foramen magnum düzeyinde medulla oblongatadan başlar ve konus medullarisin altında sona erer. Doğumda L<sub>3</sub> düzeyinde iken yaşla birlikte L<sub>1</sub> düzeyine kadar çekilir (1,3). Spinal sinirler simetrik düzenlenmiş ve 31 çiftten meydana gelir (3).

Serebrospinal sıvı hidrostatik ve osmotik dengeyi sağlamaya çalışan bir kan plazması ultrafiltratıdır. Spinal ve kraniyal subaraknoid boşluklarda ve beynin ventriküllerinde bulunur. Serebrospinal sıvı ya sekresyonla ya da lateral, üçüncü ve dördüncü ventriküllerde koroid pleksusların ultrafiltrasyonu ile oluşur (2,3).

Spinal kordun kanlanması beyinden gelen arterler ile subklavian, aorta ve iliak arterlerin spinal dallarından sağlanır. Bu arterlerin görevi spinal sinir köklerine kan vermek olmakla birlikte çok az bir miktarda anterior spinal arterlerle anastomoz yapar (2,3).

Anterior spinal arter her vertebral arterin bir dalını alarak oluşan ve medulla oblongata piramidleri arasında yer alarak orta hatta ilerleyen tek bir arterdir ve çok az arterden dal alır. Bunların en büyüğü radikülaris magna ya da Adamkiewicz arteridir. T<sub>8</sub>-L<sub>3</sub> arasında

genellikle soldan girer. Bu arterin iğne ya da cerrahi sonucu hasar görmesi omuriliğin lumbal bölgesinin iskemisine yol açar. Bu iskemi sonucu motor kayıp ortaya çıkabilir (2,3). Aynı şekilde yüksek doz adrenalin kullanılması sonucu gelişen vazokonstriksiyon iskemiye yol açar (2).

### **2. 1. 3. Spinal anestezinin oluşumu**

Subaraknoid bölgeye verilen ilacın hangi nöral dokuda etkisini gösterdiği henüz tam olarak bilinmemektedir. Muhtemel etki yerleri sinir kökleri ile beraber dorsal kök gangliyonları ve kordun yüzeyel kısımlarıdır (6).

Lokal anestezi ajanının subaraknoid aralıkta dağılımı spinal anestezinin sınırlarını belirleyen en önemli etkidir. L<sub>3</sub>-L<sub>4</sub> düzeyinden gerçekleştirilen spinal anestezi yalnızca sakral kökleri etkileyebileceği gibi lumbal, torakal hatta servikal bölgeleri de tutabilir. Bu dağılım farklılığı birçok etkene bağlıdır (2).

Spinal anestezi için verilen lokal anestezi ajanlarının sinir dokusundaki etkileri dört faktöre bağlıdır (3).

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

Serebrospinal sıvı içerisindeki lokal anestezi konsantrasyonunun artması sinir dokusu üzerindeki etkiyi arttırmaktadır. Dolayısıyla enjeksiyon bölgesinden uzaklaştıkça konsantrasyon azalacağından etki de azalmaktadır (3).

Lokal anestezi ajanı subaraknoid aralığa verildikten sonra spinal kordun yanısıra spinal kökler arka kök gangliyonlarına da yerleşir. Ancak duyu kaybı ve kas gevşemesini sağlayan spinal kordun kendisi değil spinal köklerdir. Spinal sinir kökleri üzerindeki etki lokal anestezi ajanının konsantrasyonuna da bağlıdır. Düşük konsantrasyonlarda sempatik sinirler üzerindeki etki daha belirginken, konsantrasyon yükseldikçe somatik sinirler üzerindeki etki ortaya çıkar (2,3).

### **2. 1. 4. Lokal anestezi ajanının dağılımını etkileyen faktörler**

**Hastanın özellikleri:** Yaş, kilo, boy, cinsiyet, intraabdominal basınç, spinal kolonun anatomisi, pozisyon, enjeksiyon bölgesi, diffüzyon

**BOS'un özellikleri:** Yoğunluk, özgül ağırlık, basınç

**Anestezi ajanının özellikleri:** Lokal anestezi ajanının etkinliğinde ve dağılımında en etkili faktörler ajanın hipobarik, izobarik veya hiperbarik olmasıdır. Anestezi ajanının miktarı, anestezi ajanının konsantrasyonu, verilen volüm, vazokonstriktör ilavesi de önemli bir faktördür (3).

### **2. 1. 5. Lokal anestezi ajanının eliminasyonu**

Lokal anestezi ajanının subaraknoid aralıkta eliminasyon hızı spinal anestezinin süresini de belirleyecektir. Eliminasyon lokal anestezi ajanının subaraknoid aralıkta metabolize olmasına değil doğrudan doğruya vasküler absorpsiyonuna bağlıdır. Vasküler absorpsiyona bağlı eliminasyon epidural ve subaraknoid aralıkta meydana gelir (3).

### **2. 1. 6. Spinal anestezi tekniği**

Bütün bloklarda olduğu gibi hastaya, genel anesteziye geçme olasılığı düşünülerek pozisyon verilmelidir. Bu nedenle önceden damar yolu sağlanması, arteriyel basıncın gözlenmesi ve hava yolu ile ilgili her türlü aygıtın bulunması gerekir. Hastanın yatırıldığı ameliyat masasının hastaya pozisyon verilebilecek özelliklere sahip olması gerekir. Spinal anestezinin peridural anesteziden en büyük farkı anestezi seviyesinin hastaya pozisyon verilerek ayarlanabilmesidir. Spinal anestezi lateral dekübitus pozisyonu, oturur pozisyon yüzükoyun pozisyon olmak üzere üç pozisyonda gerçekleştirilebilir (2,3).

### **2. 1. 7. Spinal anestezinin komplikasyonları (3,13)**

1. Hipotansiyon
2. Bulantı ve kusma
3. Bel ağrısı
4. Baş ağrısı
5. Nörolojik sekeller
6. Kalp yetmezliği
7. Menenjit ve meningismus
8. Palsi ve Paralizi
9. İdrar retansiyonu

## **2. 1. 8. Santral blokajın kondrendikasyonları (11)**

### **Kesin kondrendikasyonları**

- 1- Hastanın istememesi
- 2- Sepsis
- 3- Bakteriyemi
- 4- Enjeksiyon yerinde enfeksiyon
- 5- Hipovolemi
- 6- Koagülopati
- 7- Terapötik antikoagülasyon
- 8- Demyelinizan SSS hastalıkları
- 9- Artmış intrakraniyal basınç
- 10- Psikoz veya demans

### **Rölatif kondrendikasyonları**

- 1- Periferik nöropati
- 2- Aspirin veya antiplatelet ilaçlar
- 3- Daha önceden geçirilmiş lomber vertebra operasyonu
- 4- Kronik bel ağrısı
- 5- Bazı kardiyak lezyonlar
  - İdiopatik hipertrofik subaortik stenoz (IHSS)
  - Aortik stenoz
- 6- Psikolojik veya emosyonel instabilite
- 7- Hasta ile koopere olamama
- 8- Süresi bilinmeyen cerrahi girişim
- 9- Cerrahi ekibin uyanık hasta istememesi

## **2.2. Lokal Anestezikler**

Rejijonal anestezi, vücudun belli bir bölgesinde geçici olarak duyusal, motor ve otonom fonksiyonları ortadan kaldıran lokal anestezik adı verilen ajanlarla yapılabilmektedir. Günümüzde kullanılan lokal anestezik ajanlar, ilacın aromatik ve amin grubları arasındaki ara halkanın, ester veya amid yapıda olmasına göre amid grubu veya ester grubu lokal anestezik ajanlar olarak sınıflandırılmışlardır.

Ester grubu ajanlarda, allerjik reaksiyonlar, stabilitenin korunamaması önemli problemlerdir. Ancak bu grup ajanlar hızla metabolize olur ve sistemik toksisiteyi

nadirdir. Amid grubu ajanlar ise esas olarak karaciğerde metabolize olurlar ve sistemik toksisiteleri daha sık görülür. Bu ajanın yanlılıkla, hızla dolaşıma verilmesi ile oluşan akut toksik doz kardiyovasküler depresyona neden olur (20,21).

Lokal anesteziikler hidrokarbon zinciri ile bağlanan lipofilik ve hidrofilik kısımlardan oluşur. Hidrofilik grup genellikle dietilamin gibi bir tersiyer amindir. Halbuki lipofilik kısım paraaminobenzoik asid gibi doymamış aromatik zincirdir. Lipofilik kısım anesteziik aktivite için gereklidir (16).

### **2. 2. 1. Spinal anesteziide kullanımı**

Lokal anesteziik solüsyonlar BOS içeresine verildiğinde, spinal kordun yüzeyel tabakalarını etkiler, fakat esas etki yerleri spinal kordu anterior boynuzdan terk eden pregangliyonik liflerdir. Lokal anesteziğin enjeksiyon yerinden uzaklaşmasına bağlı olarak ve farklı sinir liflerinin lokal anesteziiklerin etkilerine duyarlılıklarının farklı olması nedeniyle farklı anestezi bölgeleri gelişebilir. Motor ve duyuşal liflerin tutulumunda yetersizlik olduğu halde pregangliyonik sempatik sinir sisteminin lifleri bloke olabilir. Sempatik blokaj duyuşal anesteziiden yaklaşık iki segment yukarıdadır. Aynı sebepten dolayıda motor anestezi seviyesi duyuşal anesteziinin iki segment altındadır. Lokal anesteziğin konsantrasyonunun artması ile ince C lifleri, ince ve orta kalınlıktaki A liflerinin oluşturduğu ağrı ve ısı duyarlılığı ortadan kalkmaktadır. Bununla birlikte dokunma, derin his ve motor fonksiyonlar hala vardır. Hasta basınca duyarlıdır fakat cerrahi uyarı ile ağrı duymaz. Anksiyöz hastalarda bu ağrı olarak algılanabilir (16).

Spinal anestezi için sıklıkla tetrakain, lidokain ve bupivakain kullanılır. Ancak lidokain ile geçici nörolojik komplikasyonların insidansı daha yüksektir (16). Bu yüzden bupivakain spinal anesteziide lidokaine alternatif bir ilaç olarak önerilmektedir (24,25). Bupivakain, ortopedik cerrahi sırasında alt ekstremitede turnike ağrısının önlenmesinde tetrakainden daha etkilidir. BOS içine enjekte edilen lokal anesteziik solüsyonun spesifik ağırlığı yayılımında önemlidir. Lokal anesteziiklere glukoz ilavesi spesifik ağırlığını artırır. Aksine distile su ilavesi spesifik ağırlığını azaltır. BOS'da kolinesteraz önemli miktarda bulunmaz. Bu yüzden ester tipi lokal anesteziiklerin BOS'tan alınımı amid tipi lokal anesteziiklerde olduğu gibi vasküler absorpsiyon ileidir. İntratekal enjekte edilen tetrakain spinal kord kan akımını artırır, bu etki epinefrin ilave edilerek önlenebilir. Bupivakain vazokonstriktör etkilidir (16).

### **2. 2. 2. Fizyolojik etkileri**

Spinal anestezi duyusal blok ve kas gevşemesi sağlar ve buna sempatik blokaj eşlik eder. Sempatik blokaj arteriyel vazodilatasyona neden olur ancak sağlam sempatik innervasyonun olduğu alanlardaki vazokonstriksiyon ile kompanze edildiği için sistemik arter basıncında azalma olmaz. Kompanzatuvar vazokonstriksiyon üst ekstremitelerde gelişir ancak serebral damarlarda gelişmez. Hatta spinal anestezi ile total sempatik blokaj oluşabilir. Sistemik vasküler rezistansta azalma %15'den azdır, çünkü intrinsik tonusu korunan arteriyollerin düz kaslarından dolayı bu değişiklik minimaldir. Spinal anestezi ile oluşan kardiyovasküler değişikliklerin çoğu venöz sirkülasyondaki değişikliklerden kaynaklanır (16).

### **2. 2. 3. Lokal anesteziyelere bağlı komplikasyonlar**

Lokal anesteziyelere bağlı komplikasyonlar, çoğu kez hafif ve kendini sınırlayıcı özellikte olmalarına karşın, ölüme neden olacak kadar ciddi de seyredebilirler. Hafif komplikasyonlar genellikle ya tanınmamakta ya da önemsenmemektedir. Bu oldukça tehlikeli bir durumdur. Lokal anesteziyelere bağlı hafif komplikasyonların, daha ciddi komplikasyonların öncül belirtileri olabileceği düşünölmeli ve bunlar erken uyarı sinyalleri olarak algılanmalıdır (26).

Lokal anesteziyelere bağlı komplikasyonlar; sistemik toksisite, allerjik reaksiyonlar, lokal doku toksisitesi ve methemoglobinemi olarak sıralanabilir.

#### **2. 2. 3. 1. Sistemik toksisite**

Lokal anesteziyelere en ciddi ve en sık rastlanan komplikasyonu sistemik toksisitedir. Lokal anesteziyelere tamamı, vücudun neresine verilirse verilsin, sonuçta absorpsiyonla kana geçmektedir. Kandaki lokal anesteziyelere konsantrasyonlarının belli düzeyleri aşması halinde ortaya çıkan entoksikasyon tablosu sistemik toksisite olarak isimlendirilir. Neden, çoğu kez yanlışlıkla intravasküler enjeksiyon ya da yüksek dozların uygulanmasıdır.

Lokal anesteziyelere ajanların sistemik toksisite olasılıkları, potensleri ile doğru orantılı olmak üzere birbirlerinden önemli derecede farklılık gösterir. Eşdeğer etkinlik dozlarında sistemik toksisite olasılığı yönünden sıralama; kokain> dibukain> tetrakain> bupivakain> etidokain> mepivakain> lidokain> prilokain> prokain> 2-klorprokain şeklindedir (21).

#### **2. 2. 3. 2. Santral sinir sistemi toksisitesi**

Yüksek dozların absorpsiyonu ile toksik kan düzeylerine ulaşıldığında, klinik belirtiler genellikle enjeksiyondan 5-15 dk sonra başlar ve ilerler. Beyinin önce daha fazla kanlanan

korteks bölgesi, sonra da daha az kanlanan subkortikal yapıları etkilendiğinden, önce kortikal inhibitör yapıların suprese olması ile stimülasyon belirtileri, ardından eksitatör yapıların da etkilenmesiyle genel depresyon belirtileri şeklinde, bifazik bir klinik seyir izlenir. İlk semptomlar subjektiftir; dil ve dudaklarda uyuşukluk, huzursuzluk, başdönmesi, sersemlik hissi, kulakta uğultu ya da çınlama ve görsel odaklanma güçlüğü gibi duyuşal değişiklikler, bazen de dezoriyantasyon ve uyuklama hissi oluşabilir. Bunu daha objektif eksitatör belirtiler izler; önce yüzde ve ekstremite distal kısımlarından başlayan kas seğirmeleri ve titremeler giderek jeneralize hale gelir, bilinç kapanmaya başlar ve tonik-klonik konvülziyonlar ortaya çıkar. Kandaki lokal anestezi konsantrasyonu yeterince yükselirse; nöbet aktivitesi kısa sürede kaybolur, genel bir SSS depresyonu baskın hale geçer, solunum giderek deprese olur ve solunum arresti gelişir (21).

Sistemik toksisite, çoğu kez yanlışlıkla intravasküler enjeksiyona bağlıdır (27). Baş ve boyundaki bloklarda, yanlışlıkla doğrudan beyine giden vertebral arter ya da karotid arter içine 1,5-2 mL gibi çok küçük volümde lokal anestezi verilmesi durumunda bile, prodrom belirtileri olmaksızın hemen konvülziyon ve/veya kalp toksisitesi ortaya çıkmaktadır. Gerek karotid ve vertebral arterlere, gerekse oftalmik, otolaringolojik ve dental bloklar sırasında daha küçük arter dallarına küçük miktarda lokal anestezi verildiğinde, yalnızca konvülziyon değil; total körlük, afazi, hemiparezi ve bilinç kaybı gibi farklı klinik tablolar da bildirilmiştir (28). Yanlışlıkla intravenöz enjeksiyon ya da geniş mukoza yüzeylerine topikal uygulamalarda pik kan düzeyi, periferik aşırı doz absorpsiyonuna göre çok daha hızlı oluştuğu için latent süre ve progresif seyirli bifazik klinik tablo pek belirgin değildir. Bu tür olgularda uygulamadan hemen sonra, çok kısa süre içinde konvülziyon ya da doz çok yüksekse doğrudan dolaşım kollapsı görülür (21,29).

Lokal anestezikler SSS'de doğrudan bir hasara neden olmazlar. Hasta açısından en büyük risk, nöbet ya da koma döneminde beyin hipoksisidir. Şiddetli kas aktivitesi sırasında apne de geliştiği için hızla hipoksemi, asidoz ve hiperkalemi oluşur. Hipoksi beyin hasarına yol açarken, hiperkarbi ve asidoz da toksisiteyi artırıcı etkiler yapmaktadır. Hiperkarbi ile serebral vazodilatasyon oluşmakta ve beyine geçen lokal anestezi miktarı artmakta, asidozda lokal anesteziklerin proteine bağlanma oranları azaldığı için dokuya geçebilen serbest fraksiyon artmakta ve lokal anestezinin baz formu daha fazla katyonik forma dönüşerek hücre içinde kalma eğilimi göstermektedir (21).

### 2. 2. 3. 3. Kalp-damar sistemi toksisitesi

Lokal anestezi ajanlar yeterince yüksek kan düzeylerine ulaşırlarsa, hem kalp üzerine hem de periferik damarlar üzerine doğrudan etki yapabilirler.

Kalp üzerindeki elektrofizyolojik etki; Purkinje sistemi ve kalp kası hücrelerinin membranlarında bulunan sodyum kanallarının inhibisyonuna bağlı olarak, depolarizasyonun yavaşlaması, dolayısıyla kalpteki iletimin yavaşlaması şeklindedir. Bunun EKG'deki yansıması; PR intervalinde ve QRS kompleksinin süresinde uzamadır. Kandaki lokal anestezi düzeyinin aşırı yükselmesi durumunda, sinüs düğümü deprese olur, sonuçta sinüs bradikardisi ve sinüs arresti gelişir. Bupivakain gibi uzun etkili lokal anestezi ajanlar, diğerlerinden farklı olarak, ventriküler fibrilasyonu da içeren şiddetli aritmilere yol açabilirler. Bu aritmojenik etkinin mekanizması açık değildir. İleri sürülen iki mekanizmadan biri, depolarizasyondaki azalmanın daha uzun süreli olması ve derlenmenin de inkomplet oluşu, diğeri ise bu aritmilerin SSS kaynaklı olabileceği yönündedir (21).

Periferik damarlar üzerindeki etki bifaziktir. Düşük dozlarda vazokonstriksiyon, yüksek dozlarda ise vazodilatasyon yaparlar (21).

Genellikle SSS toksisitesine bağlı konvülsiyonlar ortaya çıkana kadar kardiyovasküler sistem ya hiç etkilenmez, ya da hafif bir kan basıncı artışı gözlenebilir. Dolaşım arresti için gereken dozlar konvülsiyon için gereken dozların çok üstündedir; lidokainde bu oran yedi kat, bupivakainde ise yaklaşık dört kattır (21).

### 2. 2. 3. 4. Lokal doku toksisitesi

**Nörotoksite:** Klinikte kullanılan konsantrasyon ve dozlarda, intranöral enjeksiyon yapılmadıkça lokalize sinir hasarı çok nadirdir (21,27). Lokal anestezi ajanların nörotoksisitesi, sodyum kanalları blokajı ile ilişkisiz görünmektedir (30). Üç önemli klinik nörotoksite tablosu tanımlanmıştır.

**Sürekli spinal anestezide kauda equina sendromu:** Mikrokaterlerle sürekli intratekal anestezi uygulanan bazı hastalarda kauda equina sendromu ile karşılaşılması, kaygı uyandıran güncel konulardan biridir. Araştırmalar, mikrokaterlerin yüksek konsantrasyonda ilaç enjeksiyonunu kolaylaştırırken, lokal anestezi ajanının BOS içinde dağılıp dilüe olmasını engellediğini ve sakral köklerde yüksek konsantrasyonda intranöral lokal anestezi birikmesinin toksisiteye yol açtığını düşündürmektedir (31).

**Geçici nörolojik semptomlar:** İlk kez 1993'te, spinal anesteziden sonra görülen ve en fazla bir hafta süren; bel, kalça ve bacakta radiküler ağrı, motor ya da duyuşal bozukluk şeklinde tanımlanmıştır (32).

**Miyotoksisite:** Lokal anesteziğin klinik konsantrasyonlarda çizgili kas hasarına neden olduğu bilinmektedir. Prokain en az, bupivakain ise en fazla kas hasarına yol açan ajanlardır. Bu etki reversibldir. Genellikle kısa süre içinde rejenerasyon başlamakta ve 2-4 haftada tamamlanmaktadır (36).

**Methemoglobinemi:** Prilokain uygulamadan birkaç saat sonra siyanoz gelişmesi tipik olup, geç ortaya çıkması nedeniyle atlanması durumunda yaşamı tehdit edici olabilir (28).

### 2. 3. Bupivakain

Bupivakain mepivakainin bir türevidir. Mepivakain molekülündeki piperidin halkasına üç metil (butil grubu) grubu ilave edilmiştir (16).

Düşük yoğunluklarda motor blok yapmadan analjezi sağlar. Birikici etkisi yoktur. Total dozu 150 mg veya 2 mg/kg'ı geçmemelidir. Gebelerde kullanımından sonra fetusteki düzeyi fazla yükselmez. Bu özellikleri nedeniyle doğum eylemi ağrısının giderilmesinde yaygın olarak kullanılmaktadır (5).

Bupivakainin kardiyak sodyum kanalları üzerine etkisi kardiyak toksisitesinden sorumlu tutulmaktadır. Lidokain ve bupivakain sinir ve kalpte sodyum kanallarını bloke eder. Bu kanallar hızlı iletimden sorumludur. Lidokainle kontraktilite üzerine olan etkileri karşılaştırıldığında 16 kez daha potenttir. 2 mg/dk infüzyon hızı ile 3 saat boyunca iv olarak uygulanırsa plazma seviyesi 1.8 mg/mL'ye ulaşır. Bu seviye rejyonel teknikteki ile aynıdır. Bu seviyeler kardiyovasküler fonksiyonları etkileyebilir.

Etkisi spinal anestezide 5-10 dk da, kaudal ve epidural enjeksiyonda 20 dk da başlar. Latent süre lidokain veya prokain eklenmesi ile kısaltılabilir. Motor ve duyuşal blokaj 3 saat kadar sürebilir. Yarı ömrü erişkinde 9, fetusta 18 saattir. Plasenta bariyerini pasif diffüzyonla geçer (3).

Lipofilik özelliği fazladır. Proteine %95 oranında bağlanır. Solüsyon pH'ı 4.5-6.5 olup pKa'sı 7.7'dir (5).

Rejyonel anestezide lokal anesteziğin hastaların 1-4/1000 de konvülziyonlara neden olabilen sistemik toksisiteye yol açabilir. Bupivakainle bu yan etki daha çok gözlenmektedir (33). Hipoksi, hiperkarbi ve asidoz kardiyotoksik etkiyi potansiyelize eder. Gebelerin ve yenidoğanların bupivakainin kardiyotoksik etkilerine biraz daha duyarlı olduğu, özellikle yenidoğanlarda SSS belirtileri görülmeden kardiyotoksisite

görülebileceği bildirilmektedir (21,34). Lokal anesteziyle oluşan ventriküler fibrilasyon ve taşikardinin elektriksel tedavisinde normalden daha yüksek enerji düzeyleri kullanmak gerekir. Bupivakaine bağlı dolaşım arrestinde resüsitasyona yanıt almak zordur (35).

Lokal anestezi en fazla bupivakainle olmak üzere miyotoksikite ve çizgili kas hasarına yol açmaktadır. Bu etki geçicidir. Genellikle kısa süre içinde rejenerasyon başlamakta ve 2-4 haftada tamamlanmaktadır. Kas hasarının derecesi doza bağımlı olup, yinelenen uygulamalarla, steroid ya da adrenalini enjeksiyonlarla artmakta ve nadiren de olsa klinik sorun oluşturmaktadır (36).

## **2. 4. İntratekal Opioidler**

1970 yılında SSS'de ve özellikle spinal korddaki spesifik opioid reseptörlerinin keşfi ve sonrasında epidural/spinal küçük dozda opioidlerin çok iyi antinosesepiyon sağlaması intratekal opioid kullanımını popüler hale getirmiştir (4,38) 1979'da araştırmacılar ilk intratekal morfini tedavisi zor ağrılarda kullanmışlardır. Bununla birlikte bu yaygın uygulama opioidlerin kaşıntı, bulantı-kusma, solunum depresyonu gibi yan etkilerinin bildirilmesi ile popülaritesini kaybetmiştir. Spinal opioidlerle analjezinin başlangıcı ve süresi lipide erirlikleri ile ilişkilidir. Sufentanil ve fetanil gibi lipide erirliği yüksek ajanlarla intratekal uygulamada etki başlangıcı nispeten daha kısadır (38).

İntratekal ve epidural opioidler segmental antinosesepiyon sağlar. Sistemik uygulamaya göre antinosesepiyon için daha düşük dozlara gereksinim vardır. Morfin kullanıldığında antinosesepiyon uzamakta ve tek enjeksiyonu takip eden günlerde de devam edebilmektedir. Lokal anesteziyle farklı olarak otonomik, motor ve duyu blok oluşmaz. Bu yüzden hipotansiyon ve paralizisi oluşturmaz (4).

### **2. 4. 1. İntratekal ve epidural opioidlerin farmakokinetikleri**

İntratekal ve epidural opioid uygulamasını takiben yan etkileri onların farmakokinetiğinden son derecede etkilenir. Fentanil 800, sufentanil 1600 kat morfinden daha çok lipide erir. Bu yüzden morfinin bazı yan etkileri daha fazladır, antinosesepiyonun başlangıcı yavaştır ve uzun etki gösterir (4).

Genelde intratekal ve epidural opioidlerin yan etkilerinin çoğu doza bağımlıdır ve intratekal uygulamada daha yaygındır. Opioidler intratekal uygulandığında doza bağımlı olarak hemen BOS'da yüksek konsantrasyonlara ulaşır. Fentanil ve sufentanil spinal korda çabuk penetre olurlar, BOS'da sefale yükselen kısmı azken morfinde bunun tam tersidir. Morfinin sefale yükselmesinin nedeni serebrospinal sıvıdaki miktarıdır. Lumbal bölgeden

sefale doğru serebrospinal sıvıda yükselir; 1-2 saat içinde sisterna magnaya, 3-6 içerisinde de lateral ve 4. ventriküle ulaşır. Öksürme, hapşırma ve ıkınma BOS'un hareketini etkilemesine rağmen, vücut pozisyonundan etkilenmez. Çok lipofilik opioidler vasküler reabsorbsiyona ve spinal penetrasyona sekonder BOS'dan çabuk hareket eder. Tersine morfin uzun bir zaman periyodunda BOS'da kalır ve eliminasyonu araknoid granülasyonlardan reabsorbsiyon ile olur. Genelde intratekal ve epidural opioidlerin yan etkilerinin çoğu doza bağımlıdır ve intratekal uygulamada daha yaygındır. Yan etkiler epidural/spinal ya da sistemik opioidlere kronik maruz kalan hastalarda daha azdır. Bazı yan etkiler spesifik opioid reseptörleri aracılığıyla oluşur (4).

#### **2. 4. 2. İntratekal ve epidural opioidlerin yan etkileri (4)**

1. Kaşıntı
2. Bulantı-kusma
3. Solunum depresyonu
4. İdrar retansiyon
5. Mental durumda değişme
6. SSS eksitasyonu
7. Hiperaleji
8. Herpest simplex virüs reaktivasyonu
9. Neonatal morbidite
10. Seksüel disfonksiyon
11. Oküler disfonksiyon
12. Termoregülatuar disfonksiyon
13. Gastrointestinal disfonksiyon
14. Su retansiyonu
15. Kardiyak disritmi
16. Saç kaybı
17. Nörotoksisite
18. Anafaksi

### 2. 4. 3. İntratekal lipofilik opioidler ile spinal anestezi (39)

#### Avantajları

1. Tek başına lokal anestetiklere göre daha hızlı cerrahi blok başlangıcı
2. Daha iyi intraoperatif analjezi, spinal anestezi başarı oranında artış
3. Düşük doz lokal anestezi spinal anestezinin hızlı dönüşüne izin verir
4. Motor blok devamı olmadan postoperatif analjezinin devamı
5. Sezaryen esnasında daha az bulantı ve kusma

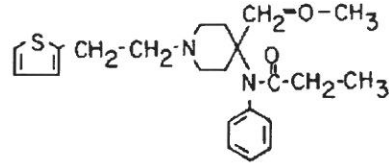
#### Dezavantajları

1. Kaşıntının fazla olması
2. Nadir solunum depresyonu

İntratekal fentanil ve sufentanil kuvvetli, orta etki süreli (2-5 saat) analjezi sağlar. Düşük doz lokal anestezi opioidlerle kombinasyonu geleneksel yüksek doz spinal lokal anesteziye göre; hızlı blok başlangıcı, daha az hipotansiyon, kaliteli intraoperatif analjezi, motor blokta hızlı dönüş sağlar (39). İntratekal opioidler abdominal ve göğüs cerrahisinde volatil anesteziğin MAC değerlerini azaltarak hızlı ekstübasyon ve derlenmeye olanak sağlar (23,39).

### 2. 5. Sufentanil

Sufentanil sitrat, fentanil benzeri potent sentetik bir opioiddir. Fentanil bileşiğindeki 4-anilinopiperidinin bir thienyl derivatıdır. Sufentanil'in kimyasal yapısı 1976 yılında Van Bever ve ark. tarafından tanımlanmıştır. Yapısal formülü (şekil I)(37) N- [4-(methoxymethyl)-1-[ 2-(2-thienyl)ethyl]-4-piperidiny] -N-phenylpropanamide. Moleküler ağırlığı 578.68'dir (37). N-dealkilasyon ve O-demetilasyon ile hızlı ve tam (%99) olarak metabolize edilir (15,23,37,40,41).



Şekil I. Sufentanil

Sufentanil fentanilden 5-10 kat daha potent bir ajandır (15,37,40,41). Sufentanil opioid reseptörlerine (özellikle mü reseptörlerine) (23,37,40) ve proteinlere fentanile göre daha çok bağlanır (93% karşı %84) ve ayrıca distribüsyon hacmi daha düşüktür ( $V_{d_{ss}}$  2.5-3 litre/kg karşı 3-5 litre/kg) (40).

### 2. 5. 1. Farmakokinetik özellikleri

Sufentanil 8.01'lik pKa'sı ile bir tersiyer amindir. Fizyolojik pH'da (7.4) ilacın %20'si noniyonize formdadır (37,40,41). Octanol/su partiyon katsayısı: 1757'dür (37,39) (Tablo 1). Noniyonize kısım dokuya diffüzyon ve penetrasyondan sorumlu iken, iyonize kısım spesifik opioid reseptörlerine bağlanır. Metabolik asidozda pH değerinde düşme iyonlaşmada artışa yol açar. Bu da opioid reseptörlerindeki sufentanilin iyonik bağlarının kuvvetlenmesine, solunum depresyonunda artışa ve intraselüler depolardaki sufentanilin mobilizasyonuna neden olur. Aksine PH'da yükselmeye neden olan nörocerrahide uygulanan hiperventilasyon noniyonize kısımda, dağılım hacminde, eliminasyon yarı-ömründe ve intraselüler depolarda artışa neden olur. Tekrarlanan dozlarda ve sürekli kullanımından sonra postoperatif solunum depresyonu gelişebileceğinden doz azaltılmalıdır (40).

Sufentanil, %83 oranında alfa-<sub>1</sub> asid glukoprotein (AAG) olmak üzere, %93 oranında plazma proteinlerine bağlanır (40,41). Enfeksiyon, operasyon, karsinom, pnömoni, romatoid artritte proteinlerde artma; gebelik, oral kontraseptif kullanımı ve hemodilüsyonla serum AAG seviyesinde azalma olur (40). Sufentanil'in serbest fraksiyonu yenidoğanda, çocuk ve yetişkinlerden yaklaşık 2.5 kat daha büyüktür (46). Bu farklılık yenidoğanlarda çocuklardakinden AAG'nin çok düşük konsantrasyonları nedeniyledir. AAG konsantrasyonu gestasyonel yaşa bağımlıdır. Konsantrasyon, 30-35 haftalık gestasyonda doğan prematürelde termde doğan infantların sadece %60'dır (41). Çocuklarda plazma AAG yetişkinlerle karşılaştırıldığı zaman bazan önemli ölçüde artabilir. Bu durum, çocuklarda enfeksiyonların fazla olmasına bağlanabilir. İlacın serbest fraksiyonu ilacın dağılımında önemli bir faktördür. Teorik olarak bu serbest fraksiyon beyinden diğer organlara daha hızlı redistribüsyona olanak verir (46).

Erişkinde, sufentanilin farmakokinetiği yaş ve vücut ağırlığı ile değişmez (42). 2-8 yaş arasındaki çocuklarda (CL 30.5 mL/kg/dk) erişkinden daha hızlı yıkılır (43).

Sufentanilin farmokokinetiği, renal transplantasyon uygulanacak kronik renal yetmezlikli hastalarda değişmez (41). Kronik renal yetmezliklerde sufentanilin plazma konsantrasyonunda artma nedeniyle uzamış solunum depresyonu görülebilir (15,40).

Hepatobilyer yetmezliklerde sufentanilin hepatik klirensi önemlidir. Hepatik yetmezliklerde sufentanilin farmakokinetiği değişir (44). Bununla birlikte komplike olmayan sirozlu hastalarda sufentanilin farmakokinetiğinde değişiklik gözlenmez (41). Tek doz IV sufentanilin sirozlu ve normal hastalarda eliminasyon yarı ömrü benzerdir (15).

IV bolus uygulamasından sonra sufentanil akciğerden ilk geçişte uptake uğrar (15,45). Sufentanilin aktif metabolitlerinden desmethyl formu farmakolojik aktiviteye sahiptir. Bu metabolitin elde edilen konsantrasyonu düşük olduğundan sufentanilin farmakolojik aktivitesine katkıda bulunmaz. Sufentanilin hepatik atılımı %90'nın üzerindedir (41).

Fizyolojik pH'da iyonizasyon derecesi daha yüksek ve plazma proteinlerine bağlanması daha fazla olduğundan, fentanile kıyasla distribüsyon volümü daha az eliminasyon yarı ömrü daha kısadır (23). Obesite, sufentanilin distribüsyon volümünü artırabilir; eliminasyon yarı ömrünü uzatabilir (15,23,40).

**Tablo I.** Adultlarda Opioid İlaçların Farmakokinetik Parametreleri (41)

	PKa	Noniyonize (%)	Lipidde Erişlilik	Protein'e Bağlanma (%)	CL (L/min)	Vdss (L)	T1/2 (h)
Morfın	7.9	24	1.4	35	1.2	200	1.7
Meperidin	8.6	7.4	39	70	1.02	260	4.8
Fentanil	8.4	9.1	816	84	1.53	335	3.6
Alfentanil	6.5	88.8	128	92	0.24	27	1.6
Sufentanil	8	19.7	1757	93	0.9	339	12.8
Remifentanil	7.07	68	NA	92	3-4	25-62	10-20d

NA= yeterli bilgi yok; CL= klirens; Vd<sub>ss</sub>= dağılım hacmi; T<sub>1/2</sub>=yarılanma-ömrü; d=dakika

### 2. 5. 2. Farmakodinamik özellikleri

Solunum depresyonu, konstipasyona yol açabilen gastrointestinal spazm, gastrik boşalma zamanında geçikme kullanımını takiben oluşabilir. Tekrarlanan uygulamalarda tolerans ve fiziksel bağımlılık gelişebilir (19).

Solunum depresyonu yenidoğanlarda daha büyük çocuklarda kullanılan opioid konsantrasyonlarında veya daha düşük dozlarda gelişmektedir. Buna yenidoğanlarda kan beyin bariyerinin permeabilitesindeki artış ve yenidoğanla daha büyük çocuklar arasındaki proteinlere bağlanmadaki farklılık neden olmaktadır. İlacın plazmadaki serbest fraksiyonu ile beyinden atılımı arasında anlamlı bir ilişki vardır (41). Sufentanil fentanil gibi EEG'de frekansta azalma ve amplitüd artışı gibi değişikliklere neden olur (41).

### 2. 5. 3. Klinik farmakoloji

Sufentanilin klinikte başlıca kullanım endikasyonu TİVA (Total İntravenöz Anestezi) ve balans anestezi. Hipnotik ve/veya volatil anesteziklerle kombinasyonunda planlanan operasyonun süresine göre başlangıç dozu 0.25-1.5 µg/kg'dır (40).

Kardiyovasküler cerrahide 30 µg/kg gibi yüksek dozlar kullanılmaktadır. Laringoskopi, entübasyon ve sternotomi gibi stresli safhalarda hemodinamik stabilite fentanile göre daha iyi korunmaktadır. Kalp üzerinde oldukça az negatif inotropik etkiye sahiptir. Yüksek dozlarda bile kardiyovasküler cerrahide sternotomi gibi ağırlı durumlarda kan basıncındaki yükselmeleri engelleyememektedir ve beraberinde β-blokerler ya da vazodilatatörler kullanılmalıdır. Diğer opioidlerle olduğu gibi toplam doza ve uygulama hızına bağlı olarak toraks rijiditesi gelişebilir. Fentanile göre; etki başlangıcı hızlıdır, hipnotik etkisi daha fazladır, yarılanma süresi kısadır. Bu yüzden daha iyi bir anestezi kontrolü, daha az postoperatif solunum depresyonu görülür ve postoperatif analjezi gereksinimi daha azdır (40).

Ağrının algılanması, ağrı impulslarının değerlendirilmesi ve ağrıya cevaba neden olan opioid reseptörleri; spinal kordda (substantia gelatinoza), beyinde (Periaqueductal gri maddesinde, amygdala, corpus striatum ve hypothalamusta) lokalizedir (15). Sufentanil buprenorfin gibi mü reseptörlerinde yüksek intrinsik aktiviteye sahiptir. Klinik olarak bu etki analjezi için gerekli plazma konsantrasyonunu azaltır (40).

### 2. 5. 4. Epidural uygulama

Sezaryen, torakal, abdominal ve ortopedik cerrahiyi takiben postoperatif ağrının tedavisinde ve vaginal doğumda bupivakaine yardımcı bir analjeziktir. Epidural sufentanil 5-10 dakika içinde hızlı spinal analjezi sağlar. 4-6 saatlik etki süresine sahiptir. Analjezinin başlangıcı ve devamı doza bağımlıdır (19). Ancak epidural sufentanil dozunun 25 µg'dan 75 µg'a çıkarılması ile analjezi başlangıcı ve analjezi süresinde artış tespit edilmemiş, bradipne ve PaCO<sub>2</sub>'de artış bildirilmiştir (40). Tek doz epidural enjeksiyonu takiben pik plazma konsantrasyonlarına 10 dakika içinde ulaşılır ve bu IV uygulamaya göre 4-6 kat daha düşüktür. Uygulamadan sonraki ilk 3 saat içindeki sistemik absorpsiyon IV bolusun yaklaşık 1/2-1/3'ü kadardır (19). Epinefrin ilavesi sistemik absorpsiyon hızını azaltır, paravertebral pleksuslardan BOS'a geçiş erken solunum depresyonu yapabilir (40).

Vaginal doğum esnasında %0.125-%0.25'lik bupivakaine 10-30 µg sufentanil ilavesi tek başına %0.25'lik bupivakaine göre daha uzun ve daha etkili analjezi sağlar. Yenidoğanların Apgar skorları skorları etkilenmez (19).

Sufentanilin %0.065-0.125 bupivakain ile kombinasyonu doğumda %94 tam analjezi sağlamıştır. Saf lokal anesteziyle bu oran %76'dır. Sezaryende 75 µg fentanil ve 50µg sufentanilin epidural dozlarının karşılaştırıldığı bir çalışmada 12 ml volümde sufentanille annede iyi bir analjezi ve Apgar skoru sağlanmış ancak kaşıntı, kusma, sedasyon gibi yan etkilerde artış tespit edilmiştir. %0.125 bupivakaine 2µg/mL sufentanil ilave edilmesiyle anne ve bebekte solunum depresyonu tespit edilmemiş ve Apgar skorları %0.25 bupivakain kullanılan grup ile benzer bulunmuştur (40).

### **2. 5. 5. İntratekal kullanım**

İntratekal sufentanil, morfinle karşılaştırıldığında morfinden çok daha hızlı ve çok daha etkili analjezi sağladığı gösterilmiştir (Analjezik potansi morfinden 600-700 kat; octanol/su partiyon katsayısı yaklaşık morfinden 1000 kat, meperidinden 40 kat yüksektir). 1991'de Handsomer 75 µg sufentanili epidural uygulamış ve serebro spinal sıvı konsantrasyonları 15 µg verilen intratekal dozla eşit bulunmuş. 1994'de Van Decar doğum analjezisinde intratekal sufentanil doz-cevap eğrisini belirlemiştir. Bu çalışmada intratekal sufentanil dozu ED50 için 2.5 µg, ED95 için 7.5-10 µg bulunmuştur. Artan sufentanil dozu ile birlikte analjezi de artmıştır. Başka bir çalışmada da intratekal sufentanil miktarı ile analjezi kalitesi ve süresi arasında ilişki gösterilmemiştir (38). İntratekal sufentanile 0.2 mg adrenalin ilavesi doğum analjezisini uzatmada anlamlı bulunmamış. Erken ve geç solunum depresyonu intratekal uygulamada gösterilmiştir. Yeni çalışmalar 10 µg verilen intratekal sufentanilden sonra şiddetli hipotansiyon ve solunum depresyonu bildirilmiştir. Erken solunum depresyonunun ilacın sistemik absorpsiyonuna sekonder olabileceği düşünülmüştür. Solunum depresyonuna, yüksek serum seviyeleri nedeniyle, lipid erirliği yüksek ajanlarla intratekal uygulamada daha dikkatli olunmalıdır. Solunum depresyonu dozla ilişkilidir. Bu yüzden epidural lokal anestezikler spinal opioidlerle birlikte uygulandığında doz bireyselleştirilmelidir (38).

### 3. MATERYAL – METOD

Bu çalışma, Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesinde etik komite ve hastaların onayı alınarak Ağustos 2001-Kasım 2001 tarihleri arasında yapıldı. Elektif koşullarda, alt ekstremitte cerrahisi geçirecek, ASA I-II grubundan, 18-53 yaşları arasında toplam 50 olgu çalışma kapsamına alındı. Spinal anestezi için risk taşıyan (periferik nöropati veya başka nörolojik, mental hastalığı olanlar, vertebral ve spinal deformiteli) lokal anesteziyelere duyarlılığı olan ve spinal anesteziyi kabul etmeyen olgular çalışma dışı bırakıldı. Olgulara postoperatif dönemde ağrılarını değerlendirecekleri “Visual Analog Scala” (VAS) (0=Ağrı yok, 10=Şiddetli ağrı) hakkında bilgi verildi.

#### 3. 1. Çalışma Protokolü

Premedikasyon uygulanmayan tüm olgular rastgele 25’şer kişilik iki gruba ayrıldı. Operasyon odasına alınan olguların isim, yaş, boy, vücut ağırlıkları ve operasyon cinsi kayıt edildi. Elektrokardiyografileri (EKG), kalp atım hızları (KAH), noninvaziv kan basıncı ve periferik oksijen saturasyonu (SpO<sub>2</sub>) monitorizasyonu (Criticare systems, inc. Made in USA) yapıldı. İlk 30 dk 5 dk aralıklarla, sonraki 30 dk da 10 dk aralıklarla ve operasyonun bitimine kadar 15 dk aralıklarla kan basıncı, KAH ve SpO<sub>2</sub> takip edildi. Olgulara 20-30 dk’da gidecek şekilde %0.9 NaCl solüsyonu (10 mL/kg) ile yükleme yapıldı. Daha sonra 7mL/kg/saat hızda infüzyona devam edildi.

Oturur pozisyonda L<sub>3-4</sub> veya L<sub>4-5</sub> interspinal aralıktan, uygun saha temizliğini takiben 25 gauge Quincke (Braun) iğne ile intratekal aralığa girildi. Berrak BOS akışı görüldükten sonra;

**I. Grup (Grup S)’e:** %0.5 hiperbarik bupivakain (Marcaine, Astra Zeneca) 2 mL/10 mg ve sufentanil (Sufenta, Janssen) 10 µg /2 mL toplam 4 mL= **Dansite:** 1019

**II. Grup (Grup K)’ya:** %0.5 hiperbarik bupivakain 2 mL/10 mg ve %0.9 NaCl 2 mL toplam 4 mL= **Dansite:** 1020 (Hand Refraktometre, Atago) hazırlanan solüsyonlar 0.2-0.3 mL/sn hızda intratekal uygulandı.

Enjeksiyonu takiben olgular supin pozisyonda horizontal olarak yatırıldı. Duyusal blok seviyesi, orta klaviküler hatta bilateral pin-prick testi ile, motor blok seviyesi ise Bromage skalası (11) (Tablo II) ile blok sonrası 1, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 40, 50, 60, 75, 90. dk.larda tespit edildi. Motor blok başlama zamanları, duyusal bloğun T<sub>10</sub> segmentine ulaşma zamanı, maksimal ulaşılan dermatom ve iki segment gerileme zamanı; alt ekstremitede motor blok kalkış zamanları ve intraoperatif komplikasyonlar (bulantı-kusma, bradikardi,

hipotansiyon, sedasyon, kaşıntı, solunum depresyonu) kaydedildi. Duyusal anestezi L<sub>1-2</sub> seviyesine geldiğinde, alt ekstremitte cerrahisi için bu seviye yeterli kabul edilip operasyona müsade edildi. Operasyon süreleri kaydedildi.

**Tablo II.** Bromage Motor Skalası

MOTOR SKALASI	
0	Dizini bükerek, ayağını oynatabilir, bacağına kaldırabilir
1	Dizini bükerek, ayağını oynatır, bacağına kaldıramaz
2	Sadece ayağını oynatabilir
3	Ayak ve diz hareket ettiremez

Sedasyon, Wilson ve ark. (95) skorlama sistemi kullanılarak değerlendirildi (Tablo III).

**Tablo III.** Sedasyon Skorlaması

SEDASYON SKORLAMASI	
1	Tamamen uyanık
2	Gözler açık uykulu
3	Gözler kapalı, uykulu, sözel uyarıya cevap var
4	Hafif fiziksel uyarıya cevap var
5	Sözel ve fiziksel uyarıya cevap yok

İntraoperatif kaşıntı 3 puanlı bir skala ile değerlendirildi (59). Skor 2 veya 3 olduğunda klinik olarak önemli kabul edildi. 3 olduğunda 20 mg intravenöz (IV) difenhidramin HCl ile tedavi edildi (Tablo IV).

**Tablo IV.** Kaşıntı Skorlaması

KAŞINTI SKORLAMASI	
0	Kaşıntı yok
1	Sorulunca kaşıntı var
2	Kaşıntıdan rahatsız olma
3	Tedavi gerektiren kaşıntı

İntraoperatif SAB, blok öncesi değerine göre %30'dan daha fazla azaldığında veya 100 mmHg'nın altına düştüğünde hipotansiyon olarak değerlendirildi. IV sıvı infüzyonu artırıldı veya intravenöz efedrin (5-10 mg) ile tedavi edildi. KAH 50 atım/dk'nın altına düşmesi bradikardi kabul edildi ve 0.5 mg atropin IV yapıldı. Kusma 10 mg IV metoklopramid ile tedavi edildi.

Duyusal blok iki segment gerileyinceye kadar olgular operasyon odasında bekletildi. Postoperatif komplikasyonlar (bulantı-kusma, baş ağrısı, idrar retansiyonu, kaşıntı) bir gün boyunca izlendi. İlk analjezi gereksinim zamanları kaydedildi (VAS 4-5).

### **İSTATİSTİKSEL ANALİZ**

Veriler bilgisayar ortamına aktarılarak, SPSS 9.0 Windows için paket programı yardımıyla istatistiksel analizleri yapıldı. Veriler ortalama  $\pm$  standart sapma ve yüzde olarak özetlendi. İki grup arasındaki farklılıkların karşılaştırmaları parametrik şartların sağlanabildiği durumlarda Student's-t testi, parametrik koşullar sağlanamadığında Mann-Whitney U testi ile yapıldı. Katagorik verilerin karşılaştırılmasında Ki-kare testi kullanıldı. Grup içindeki ve öncesindeki karşılaştırmalar Paired-t testi ile yapıldı,  $p < 0.05$  düzeyi anlamlı olarak kabul edildi.

## 4. BULGULAR

### 4.1. Hastaların Özellikleri

Hastaların yaş, cins, boy, vücut ağırlığı, operasyon süresi gibi klinik özellikleri istatistiksel olarak değerlendirildiğinde gruplar arasında anlamlı fark bulunmadı (Tablo V) ( $p>0.05$ ).

**Tablo V.** İki Grubun Klinik Özellikleri (Ortalama  $\pm$  SD)

	GRUP S (n=25)	GRUP K (n=25)
Yaş (yıl)	34 $\pm$ 8	34 $\pm$ 10
Cinsiyet (E/K)	20/5	20/5
Vücut ağırlığı (kg)	76 $\pm$ 13	72 $\pm$ 13
Boy (cm)	173 $\pm$ 7	170 $\pm$ 7
Operasyon süresi (dk)	52 $\pm$ 25	44 $\pm$ 21

Grubların operasyon cinsine göre dağılımı Tablo VI'de gösterilmiştir.

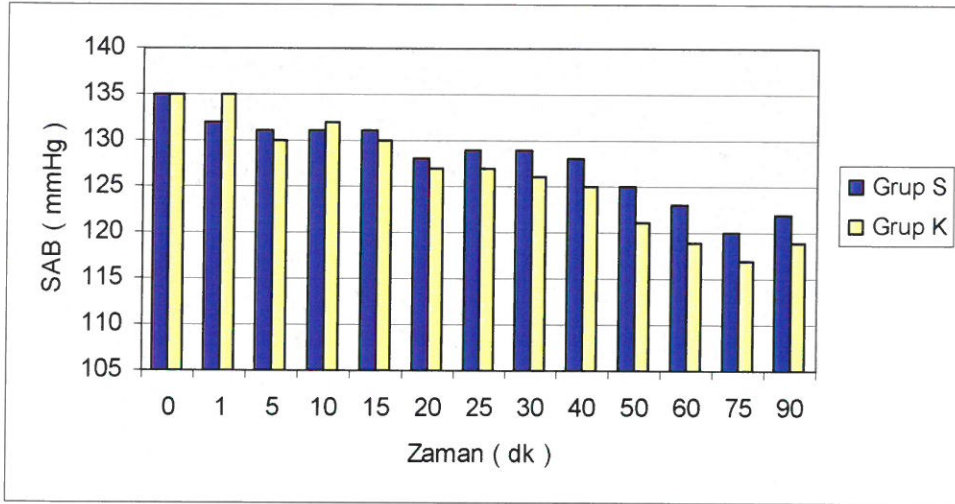
**Tablo VI.** Grubların Operasyon Cinsine Göre Dağılımı

	GRUP S (n=25)	GRUP K (n=25)
Diz artroskopisi	12	10
Ayak artroskopisi	1	1
Cilt grefti	1	2
Debritman	3	4
Hallux Valgus	2	1
Amputasyon	-	2
Kırık	3	4
İmplant çıkarma	1	1
Tendon tamiri	2	-

### 4. 2. Kardiyovasküler Değişiklikler

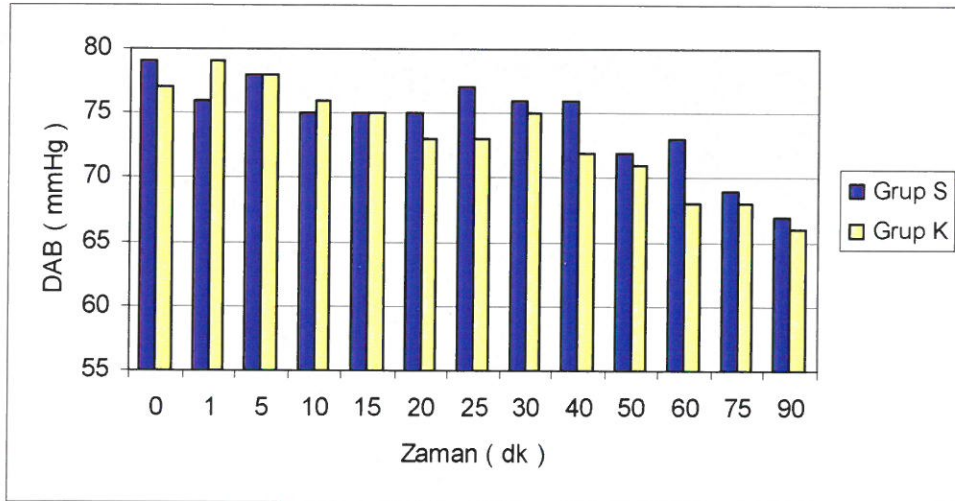
#### 4. 2. 1. Kan basıncı

Her iki grubun blok öncesi ölçülen SAB, DAB ve OAB değerleri benzerdi. SAB Grup S'de 135  $\pm$  19 mmHg, Grup K'da 135  $\pm$  20 mmHg; DAB Grup S'de 79  $\pm$  13 mmHg, Grup K'da 77  $\pm$  13; OAB Grup S'de 100  $\pm$  16 mmHg, Grup K'da 94  $\pm$  14 olarak kaydedildi. Grubların SAB, DAB ve OAB değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak fark yoktu (Tablo VII) ( $p>0.05$ ).

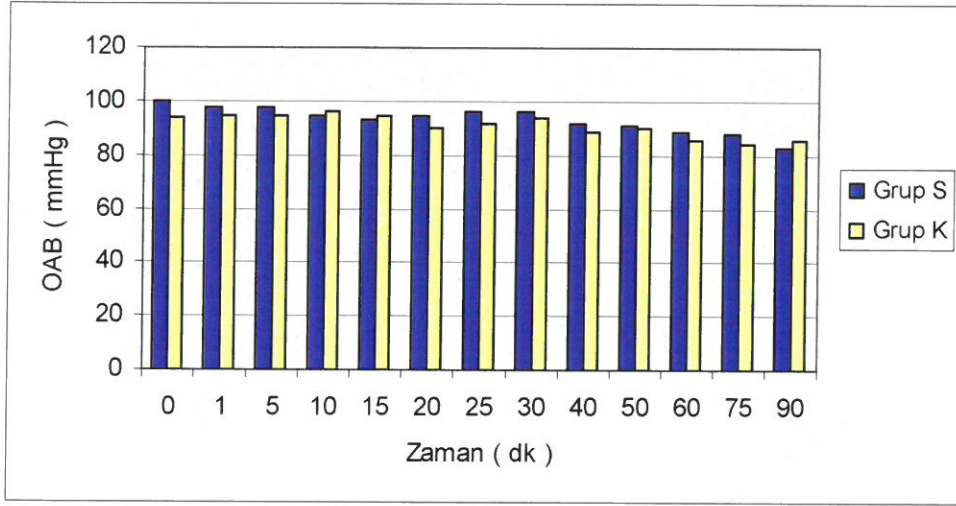


**Grafik I:** Grupların SAB Değerleri

SAB'de Grup S'de 30, 40, 50, 60, 75. dk, Grup K'da 20, 25, 30, 40, 50, 60, 75, 90 dk.larda, DAB'de Grup S'de 30, 40, 50, 60 dk, Grup K'da 50, 60. dk.larda, OAB 'de Grup S 30, 40, 50, 60, 75. dk.larda, Grup K'da 20, 25, 40, 50, 60, 75, 90. dk.larda kontrol değerine göre düşme tespit edildi. (Tablo VII) (Grafik I,II,III) ( $p < 0.05$ ).



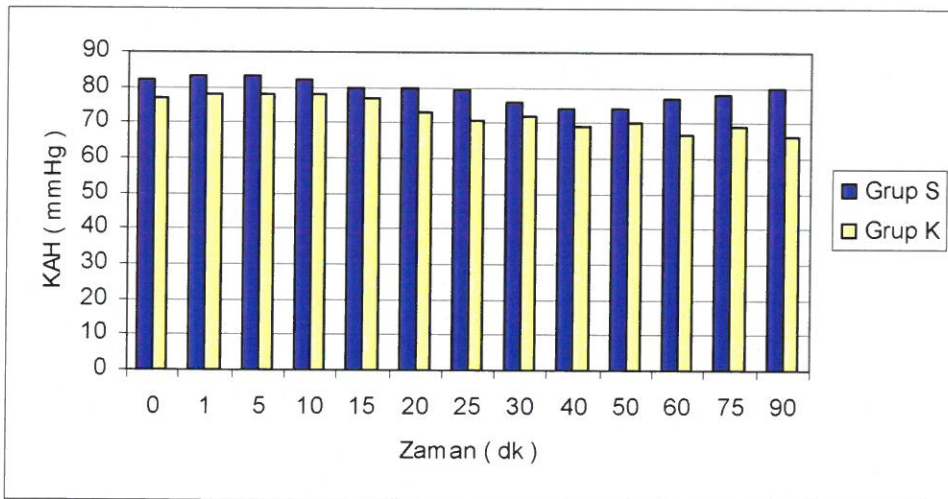
**Grafik II:** Grupların DAB Değerleri



**Grafik III.** Grubların OAB Değerleri

#### 4. 2. 2. Kalp atım hızı

Blok öncesi KAH Grup S’de  $82 \pm 16$  atım dk, Grup K’da ise  $77 \pm 14$  atım/dk olarak tespit edildi. İki grup arasında KAH değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi (Tablo VII) (Grafik IV) ( $p>0.05$ ). Her iki grup kontrol değeri ile karşılaştırıldığında Grup S’de 25.dk, Grup K’da ise 20.dk’dan itibaren 60. dk’ya kadar süren arasında istatistiksel olarak anlamlı ancak klinik önemi olmayan düşme tespit edildi (Tablo VII) ( $p<0.05$ ).



**Grafik IV.** Grubların KAH Değeri

**Tablo VII. Hemodinamik ve Solunumsal Değişiklikler**

	<b>KAH ( atım/dk )</b>	<b>SAB ( mmHg )</b>	<b>DAB ( mmHg )</b>	<b>OAB ( mmHg )</b>	<b>SpO<sub>2</sub> ( % )</b>
<b>Kontrol</b>					
GrupS	82 ± 16	135 ± 19	79 ± 13	100 ± 16	97 ± 1
Grup K	77 ± 14	135 ± 20	77 ± 13*	94 ± 14	97 ± 0
<b>1. dakika</b>					
GrupS	83 ± 16	132 ± 18	76 ± 10	98 ± 14	97 ± 1
Grup K	78 ± 13	135 ± 19	79 ± 13	95 ± 13	97 ± 1
<b>5. dakika</b>					
GrupS	83 ± 16	131 ± 19	78 ± 14	98 ± 14	97 ± 1
Grup K	78 ± 15	130 ± 19	78 ± 11	95 ± 12	97 ± 1
<b>10. dakika</b>					
GrupS	82 ± 16	131 ± 16	75 ± 13	95 ± 11	97 ± 1
Grup K	78 ± 15	132 ± 18	76 ± 13	96 ± 14	97 ± 1
<b>15. dakika</b>					
GrupS	80 ± 16	131 ± 16	75 ± 13	93 ± 16	97 ± 1
Grup K	77 ± 14	130 ± 18	75 ± 13	95 ± 13	97 ± 1
<b>20. dakika</b>					
GrupS	80 ± 16	128 ± 16	75 ± 15	95 ± 15	96 ± 1
Grup K	73 ± 14*	127 ± 16*	73 ± 14	90 ± 14*	97 ± 1
<b>25. dakika</b>					
GrupS	79 ± 16♦	129 ± 18	77 ± 14	96 ± 13	97 ± 1
Grup K	71 ± 13*	127 ± 16*	73 ± 13	92 ± 13*	97 ± 1
<b>30. dakika</b>					
GrupS	76 ± 16♦	129 ± 16♦	76 ± 13♦	96 ± 12♦	96 ± 1
Grup K	72 ± 13*	126 ± 17*	75 ± 14	94 ± 14	97 ± 1
<b>40. dakika</b>					
GrupS	74 ± 14♦	128 ± 15♦	76 ± 13♦	92 ± 12♦	96 ± 1
Grup K	69 ± 12*	125 ± 15*	72 ± 15	89 ± 16*	97 ± 1
<b>50. dakika</b>					
GrupS	74 ± 17♦	125 ± 14♦	72 ± 14♦	91 ± 13♦	96 ± 0
Grup K	70 ± 13*	121 ± 17*	71 ± 13*	90 ± 14*	96 ± 0
<b>60. dakika</b>					
GrupS	77 ± 20♦	123 ± 16♦	73 ± 15♦	89 ± 12♦	96 ± 1
Grup K	67 ± 10*	119 ± 17*	68 ± 12*	86 ± 15*	97 ± 1
<b>75. dakika</b>					
GrupS	78 ± 20	120 ± 17♦	69 ± 13	88 ± 11♦	96 ± 1
Grup K	69 ± 10	117 ± 13*	68 ± 13	84 ± 11*	97 ± 0
<b>90. dakika</b>					
GrupS	80 ± 20	122 ± 25	67 ± 18	83 ± 23	96 ± 0
Grup K	66 ± 11	119 ± 11*	66 ± 9	86 ± 8*	97 ± 0

Ortalama ± SD

\* p &lt; 0.05 kontrol grubunda bazal değere göre paried t testi ile ölçüldü

♦p &lt; 0.05 sufentanil grubunda bazal değere göre paried t testi ile ölçüldü

### 4. 3. Oksijen Satürasyonu

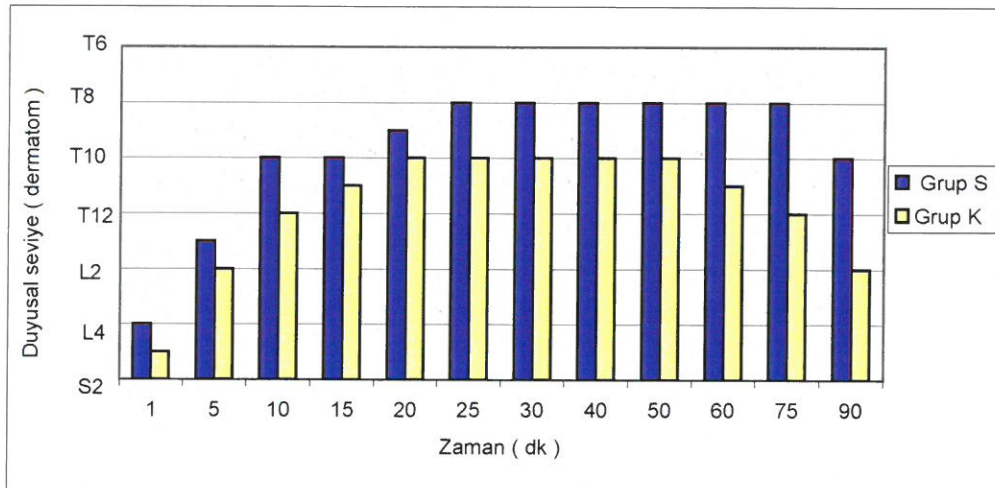
Her iki grubun başlangıç SpO<sub>2</sub> değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (p>0.05). Grupların başlangıç değerlerine göre çalışma boyunca SpO<sub>2</sub> değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark olmadı (p>0.05).

### 4. 4. Duyusal Blok

Her iki grubun dakikalar boyunca duyusal anestezi seviyeleri ortalama olarak değerlendirildi (Tablo VIII) (Grafik V). Grup S'de duyusal anestezi başlangıcı Grup K'ya göre daha hızlı idi (Tablo VIII) (p <0.05).

**Tablo VIII.** Duyusal Anestezi Seviyeleri

	GRUP S	GRUP K
1. dk	L <sub>4</sub>	L <sub>5</sub>
5. dk	L <sub>1</sub>	L <sub>2</sub>
10. dk	T <sub>10</sub>	T <sub>12</sub>
15. dk	T <sub>10</sub>	T <sub>11</sub>
20. dk	T <sub>9</sub>	T <sub>10</sub>
25. dk	T <sub>8</sub>	T <sub>10</sub>
30. dk	T <sub>8</sub>	T <sub>10</sub>
40. dk	T <sub>8</sub>	T <sub>10</sub>
50. dk	T <sub>8</sub>	T <sub>10</sub>
60. dk	T <sub>8</sub>	T <sub>11</sub>
75. dk	T <sub>8</sub>	T <sub>12</sub>
90. dk	T <sub>10</sub>	L <sub>2</sub>



**Grafik V.** Grupların Duyusal Dermatome Seviyeleri

Grup S T<sub>10</sub> seviyesine 10.dk da Grup K ise 20. dk da ulaştı. Maksimal duyusal anestezi seviyesi, Grup S’de ortalama T<sub>8</sub> (25.dk) iken Grup K’da T<sub>10</sub> (20.dk) seviyesinde idi. Grup S’de daha yüksek duyusal anestezi seviyesi elde edildi. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı (p <0.05).

Duyusal bloğun, kraniyal yönde maksimal dermatoma yayılım zamanı, maksimal düzeye ulaştıktan sonra, bloğun bu dermatomdan 2 segment aşağıya inmesine kadar geçen süre arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı (Tablo IX) (p <0.05). Bloğun tamamen ortadan kalkması için geçen süreler açısından iki grup arasında anlamlı farklılık yoktu (TabloIX) (p>0.05).

**Tablo IX: Duyusal Bloğun Gerilemesi**

\* p<0.05

	<b>GRUP S</b>	<b>GRUP K</b>
Mak. blok yüksekliği (dakika)	28 ± 7*	17 ± 5
2 segment gerileme zamanı (dakika)	36 ± 17*	21 ± 6
Bloğun tamamen ortadan kalkma zamanı (dakika)	185 ± 31	164 ± 42

#### 4. 5. Motor Blok

İntratekal ilaç enjeksiyonu yapıldıktan sonra Bromage grade 0 düzeyinden grade 1 blok gelişmesine kadar geçen süre, yani motor blok başlama zamanı Grup S’de 4 ± 3 dk, Grup K’da 3 ± 7 dk olarak bulundu. İstatistiksel fark yoktu (p>0.05). Her iki grupta motor blok dereceleri arasında da istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (Tablo X) (p>0.05).

**Tablo X. Motor Blok Dereceleri**

	<b>GRUP S (hasta sayısı) n</b>	<b>GRUP K (hasta sayısı) n</b>
Grade 0	2	1
Grade 1	2	2
Grade 2	5	5
Grade 3	16	17
<b>Toplam</b>	<b>25</b>	<b>25</b>

#### 4. 7. Postoperatif Analjezi Gereksinim Süreleri

Her iki grubda etkin analjezik gereksinim zamanı açısından istatistiksel anlamlı fark tespit edildi (Tablo XI) ( $p < 0.05$ ). Gruplar arasında mutlak analjezi süreleri açısından anlamlı fark tespit edilmedi ( $p > 0.05$ ).

**Tablo XI.** Mutlak Analjezi ve Etkin Analjezi Zamanları

	GRUP S	GRUP K
Mutlak analjezi (dakika) <sup>1</sup>	185 ± 31	164 ± 42
Etkin analjezi (dakika) <sup>2</sup>	355 ± 192 *	273 ± 218

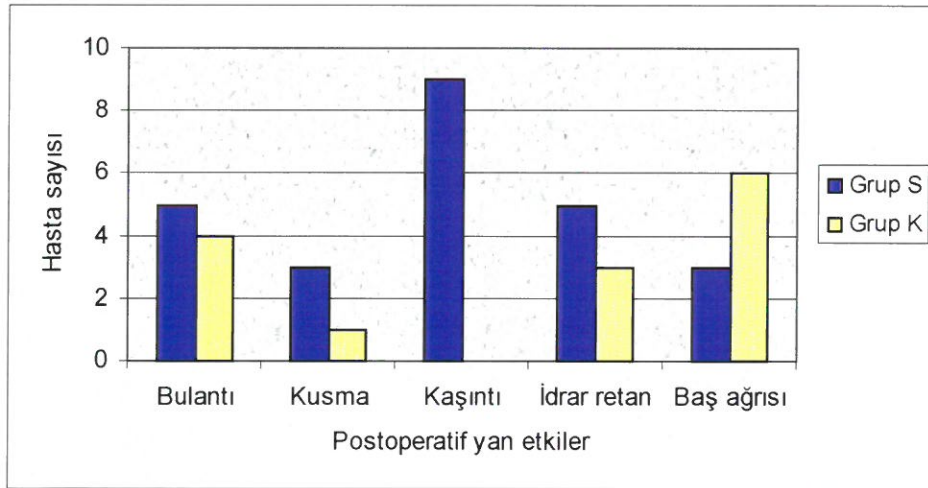
<sup>1</sup>Visual Analog Skala ( VAS ) >0

<sup>2</sup> Visual Analog Skala ( VAS ) >4 – 5

\*Anlamlı farklılık (  $p < 0.05$  Mann-Whitney Testi ) kontrol grubuna göre

#### 4. 8. Postoperatif Komplikasyonlar

Postoperatif komplikasyonlar (bulantı-kusma, baş ağrısı, idrar retansiyonu) yönünden karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi (Grafik VI) ( $p > 0.05$ ). İdrar retansiyonu gelişen hastaların 6'sı erkek hasta idi. İki tanesine idrar sondası takıldı. Grup S'de 9 hastada kaşıntı tespit edildi. Kaşıntı yönünden gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi (Grafik VI) ( $p < 0.001$ ).



**Grafik VI.** Postoperatif komplikasyonlar

## 5. TARTIŞMA

Rejyonal anestezi, hasta derlenmesi ve hemşire bakım süresini, erken dönemde analjezik ihtiyacını ve anesteziye bağlı postoperatif komplikasyonları önemli derecede azaltır (47). Spinal anestezinin, genel anestezi ile karşılaştırıldığında iyi bir alternatif olmasını sağlayan kesin avantajları vardır (48). Spinal anestezi kolay uygulanabilir, ekonomik, etki başlangıcı hızlı ve iyi bir kas gevşemesi ve ağrı kontrolü sağlan bir rejyonal anestezi yöntemidir (47,48). Genel anesteziye oranla solunum depresyonu oldukça nadirdir ve postoperatif sedasyon sorunundan uzaktır (47). Bunun yanı sıra hipotansiyon, sıvı yüklenmesi, postspinal başağrısı riski, idrar retansiyonu, anestezi süresinin sınırlı oluşu ve beklenmeyen yaygın blok riski gibi dez avantajları da vardır (3,47).

Günübirlik cerrahide kısa etkili ve etki başlangıcı hızlı olan ilaçların kullanılması önemlidir. Hiperbarik bupivakainin yüksek volüm ve dozda kullanılması derlenme süresini uzatır (49). Spinal anestezide tek başına lokal anestezi olarak bupivakain uygulamasının, etki süresinin kısa olması, postoperatif analjezi ihtiyacının erken başlaması ve ameliyat döneminde özellikle sezaryen ve abdominal operasyonlarda uterusun manipülasyonu ve peritonun kapatılması sırasındaki bulantıyı önlemede yetersiz kalması gibi sakıncaları vardır (50).

Küçük dozlarda intratekal verilen lokal anestezi ile opioidlerin sinerjik etkiye sahip oldukları yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (52,53). Son yıllarda, cerrahi sırasında ve efektif postoperatif ağrı kontrolünde, intratekal veya epidural lokal anesteziye opioid ilavesi yaygın olarak kullanılmaktadır. Sufentanilin intratekal uygulanması, epidural veya intravenöz yola göre daha potent analjezi sağlamaktadır (52). Hiperbarik bupivakaine, fentanil gibi lipofilik ajanların ilavesi hem etki başlama süresini hızlandırmakta, hem de intraoperatif ve erken postoperatif dönemde analjezi kalitesini artırmaktadır (51,53). İntratekal opioidlerle sağlanan analjezi, lokal anesteziğin aksine iskelet kaslarında zayıflık (motor blokaj), dokunma duyusunda (proprioepsiyon) kayıp ve sempatik blokaja neden olmaz (14, 15). İntratekal opioidlerle analjezi dozla ilişkilidir somatik ağrıdan çok visseral ağrılarda daha etkilidir (15). Lokal anesteziğe opioid ilavesi anestezi süresini ve kalitesini, motor bloğu etkilemeksizin artırır. Bu durumda derlenme süresi etkilenmeksizin daha kaliteli ve günübirlik cerrahi için uygun bir anestezi sağlanmış olur (49,54,55). Bu çalışmada hiperbarik bupivakaine ilave edilen sufentanilin ek getirileri ve yan etkileri araştırıldı.

Nonpregnant popülasyonda yapılan çoğu çalışmada hiperbarik bupivakain ile sefalik yayılım izobarik bupivakainden anlamlı ölçüde daha yüksek bulunmuştur. BOS'ta hiperbarik solüsyonun yayılımındaki bu özellik daha düşük motor bloğa sebep olabilir. Abdominal cerrahi için hiperbarik solüsyon tercih edilmesine rağmen, pratikte inguinal ve ortopedik cerrahide de yaygın olarak kullanılmaktadır. Hiperbarik solüsyonla yüksek yayılım nedeniyle hipotansiyon gibi hemodinamik yan etkiler daha fazla bulunmuştur. Ancak izobarik solüsyonun nasıl davranacağı belli olmadığından aşırı rostral yayılım ve hatta total spinal anestezi bile oluşabilmektedir (56). Alt ekstremitte cerrahisi için T<sub>10</sub> seviyesinde spinal blok kalça ameliyatlarında ve artroskopik girişimlerde yeterli analjezi sağlar (9). Bupivakain spinal anestezi için hiperbarik ve düz solüsyon olarak kullanılmaktadır. Düz bupivakain izobariktir ancak 37°C'de biraz hipobariktir (56).

Doğum analjezisi için intratekal sufentanil verilen gebelerin %80-95'inde kaşıntı geliştiği bildirilmektedir (57,58,78). Bazı çalışmalarda hiperbarik solüsyon elde etmek için dekstroz ilavesinin sufentanilin yayılımını sınırlayarak kaşıntıyı kontrol altına aldığı gösterilmiştir (59,80,81).

Bu çalışmadan önce yaptığımız pilot çalışmada, yaklaşık 20 hastalık bir seride 10 mg izobarik bupivakaine ilave 10 µg sufentanili kullandık ancak yukarıda belirtildiği gibi izobarik bupivakainle spinal anestezinin kontrolü oldukça zor oldu. Duyusal anestezi seviyemiz üst torakal segmentlere kadar yükseldi ve klinik gözlemlerimize göre hastalarda sedasyon, kaşıntı (özellikle tedavi gerektirecek 2. ve 3. dereceden kaşıntı) ve bradikardi gibi yan etkiler daha fazla belirlendi. Ortopedik cerrahide bu kadar yüksek seviyelere gereksinim olmadığı ve kaşıntı gibi yan etkileri azaltmak için çalışmada hiperbarik bupivakain kullanımına karar verildi. Cerrahi anestezi için önerilen bupivakain dozu 12.5-15 mg'dır. 10 mg'lık doz sezaryende bile yetersiz motor blok riski taşır (56). Bu çalışma, alt ekstremitte cerrahisinde yapılacağı ve sufentanilin bu anesteziye ek katkılarını araştırmak için planlandığından, hiperbarik bupivakain dozu her iki grubda da 10 mg olarak belirlendi.

Lokal anestezikler ve opioidlerin birlikte spinal ve epidural anestezide kullanılmaları onların dozlarını azaltarak yan etkilerini ve toksisitelerini minimize eder (50,60). Ratlarda, lidokain ve bupivakain ile kombine edilen morfinin her bir ajanın yalnız başına uygulandığı zamankinden daha hızlı, uzun süreli ve efektif analjezi sağladığı tespit edilmiş (61). Bu etkileşimin mekanizması tam olarak bilinmemektedir ancak bu ilaçların etki mekanizmalarındaki farklılıklardan kaynaklanabilir. Opioidler voltaja bağlı kalsiyum kanallarını inhibe ederler ve düşük frekanslı sinirsel uyarılar esnasında daha efektif blok

sağlarlar (62). Lokal anestezi ise sodyum kanallarını bloke eder ve yüksek frekanslı sinirsel uyarılar esnasında daha çok blok sağlarlar (22). Spinal ve epidural analjezi ile ilgili klinik çalışmalar ve hayvan deneylerinde intratekal opioidlerle lokal anestezi kombinasyonu tekrarlayan ağrılı uyarının neden olduğu nosisepsiyonu taşıyan afferent C liflerinin potansiyel gücünü gösteren wind-up fenomenini azaltması nedeniyle analjezik etkiyi hızlandırabildiği ve uzatabildiği gösterilmiştir (64,65).

Malinovsky ve ark. (66) doğum analjezisinde sufentanilin intratekal uygulamadan sonra lokal anesteziğin total dozunu azalttığını ve etki süresini uzattığını bildirmişlerdir.

Campbell ve ark. (67) nullipar gebelerde, doğum analjezisinde intratekal 2.5 mg bupivakainin  $70 \pm 34$  dk analjezi sağladığı, 2.5 mg bupivakain 10 µg sufentanil ilave edildiğinde analjezi süresinin  $148 \pm 27$  dk'ya kadar uzadığını tespit etmişlerdir.

Hiperbarik bupivakainin intratekal uygulanması doza bağımlı duyuşal blok, turnike ağrısına tolerans ve motor blok sağlar. İntratekal bupivakain dozunda artma ile duyuşal blok süresinde ve sefafe yayılımında artma meydana gelir. Çeşitli doz-cevap çalışmalarında tek enjeksiyonluk 7.5-12 mg arasındaki hiperbarik bupivakain dozları ile elde edilen duyuşal blok seviyelerinin (T<sub>4</sub>-T<sub>9</sub>) benzer olduğu belirtilmiştir (68). Ancak Chung ve ark. (69) 8-11 mg %0.25 hiperbarik bupivakain (3.2-4.4 mL) ile duyuşal blok seviyesinde ve süresinde artma tespit etmişken motor blok yoğunluğu ve süresi açısından dozlar arasında fark bulmamışlardır. Yüksek dozlarda lokal anesteziğin daha kaliteli duyuşal blok sağlayabileceğini ancak %0.25 hiperbarik bupivakainin 4.0 mL volüm içinde kullanılması hipotansiyon insidansındaki artış nedeniyle tavsiye edilmemiştir. Büyük volümlerin servikal spinal blok ve şiddetli hipotansiyona neden olabileceği bildirilmiştir. Maksimal ortalama dermatom T<sub>2-3</sub>, SAB'da azalmayı %25.7 olarak tespit etmişlerdir. Chung ve ark. (69) 4.0-4.4 mL %0.25 hiperbarik bupivakain kullandıkları obstetrik hasta grubunda duyuşal anestezi 2. dk da T<sub>9</sub>, maksimum dermatoma ulaşma zamanı 11.9 (3.0) dk; motor blok gerileme zamanı 142.2 (33.3) dk olarak bulmuşlardır. Çalışmamızda kontrol grubunda Chung ve ark.'dan farklı olarak 5.dk da duyuşal blok ortalama L<sub>2</sub>, maksimal ulaşılan dermatom 20.dk da T<sub>10</sub> iken, motor bloğun tam kalkış zamanı  $256 \pm 88$  dk. olarak belirlendi. Çalışmamızda 10µ sufentanilin 2 mL'lik volüm içinde olması nedeniyle zorunlu olarak %0.5 10 mg/2mL hiperbarik bupivakain 4 mL volüm içinde kullanıldı. Buna rağmen şiddetli hipotansiyon ve yüksek duyuşal blok görülmedi. Bu bulgu Chung ve ark.'nın obstetrik hastalar üzerinde çalışmış olmalarına ve enjeksiyonun lateral dekübitus pozisyonunda yapılmasına bağlanabilir.

Liu ve ark. (68) yaptıkları çalışmada 7.5-15 mg dozlarında bupivakain ile S<sub>2</sub> dermatomuna gerileme süresini 150-240 dk. olarak belirleyerek duyu blok süresinde artma tespit etmişlerdir. Artan bupivakain dozları ile duyu ve motor blokda artmıştır. Maksimum dermatomal blok seviyesi 3.75-7.5-11.5mg dozlarında sırasıyla T<sub>9</sub>, T<sub>5</sub>, T<sub>4</sub>. olarak tespit edilmiştir. Çalışmamızda kontrol grubunda maksimum dermatomal blok seviyesi T<sub>10</sub> olmasına rağmen duyu anestezinin tam kalkış zamanı 164 ± 42 dk olarak Liu ve ark. ile uyumludur.

Veering ve ark. (70) 68-87 yaşındaki minör ürolojik girişim planan hastalara 3 mL hiperbarik bupivakaini spinal anestezide L<sub>3-4</sub> ve L<sub>4-5</sub> gibi farklı intervertebral aralıklarından uygulamışlar her iki grup arasında maksimal sefalik duyu blok seviyesi, maksimum motor blok derecesi ve hemodinamik değişiklikler arasında anlamlı fark bulmamışlardır. Maksimal sefalik yayılma zamanları ve en yüksek analjezi seviyesi sırasıyla 15-14 dk. ve T<sub>7.0</sub>-T<sub>7.2</sub> olarak bulmuşlardır. Tam motor blok, sırasıyla hastaların %100-93'ünde tespit edilmişlerdir. Klinik çalışmalarda hiperbarik bupivakainin spinal uygulamasından sonra spinal analjezi profilinin artan yaşla birlikte değiştiği gösterilmiştir. Genç hastalarla karşılaştırıldığında yaşlı hastalarda en yüksek analjezi seviyesinin yaklaşık 3-4 segment daha yüksek olduğu bildirilmiş. Bu yüzden yaş ve yüksek analjezi seviyeleri spinal anestezide hipotansiyon gelişiminde rol oynayan temel faktörler gibi görünmektedir (63). Çalışmamızda kontrol grubunda maksimal sefalik yayılma zamanı 20. dk ve en yüksek analjezi seviyesi T<sub>10</sub> olarak belirlendi. Maksimal dermatomun Veering ve ark.'nın çalışmasından daha düşük olmasını hastaların daha genç olmalarıyla açıklayabiliriz.

Standl ve ark. (71) hastalara intratekal 10 µg sufentanil, 5 mg izobarik bupivakain, 5 µg sufentanil+2.5 mg izobarik bupivakain ve plasebo olmak üzere planladıkları çalışmalarında 4 farklı grupta ortalama analjezi sürelerini (VAS>25) sufentanil grubunda 128 ± 61dk., bupivakain grubunda 146 ± 74 dk, karışım grubunda 167 ± 78 dk, plasebo grubunda ise 47 ± 62 dk olarak tespit edilmiş ve postoperatif ilk 4 saat içinde hiçbir parenteral analjezik uygulanmamıştır. Bütün grublarda duyu bloğun median analjezi seviyeleri enjeksiyondan sonra 30. dk'da en yüksek seviyeye ulaşmıştır. Plasebo grubunda erken dönemde postoperatif kusma insidansı diğer gruplarla karşılaştırıldığında daha yüksek bulunmuştur. Sufentanil alan hastalarda orta derecede tedavi gerektirmeyen yüksek insidanda kaşıntı (15. dk'da başlayan) tespit edilmiştir. Çalışmamızda sufentanil ve kontrol grubundaki mutlak analjezi (VAS>0) ve etkin analjezi zamanları (VAS>4) sırasıyla 185 ± 31, 355 ± 192; 164 ± 42, 273 ± 218 dk. olarak tespit edildi.

Lu ve ark. (79) sufentanil ile 6 saate kadar analjezinin yeterli olduğunu ve 12.5 µg dan daha yüksek intratekal sufentanil dozlarıyla yüksek serum düzeylerine ulaşıldığını daha çok bulantı ve hipoksemi olduğunu, analjezi başlangıcını hızlandırmadığını ve süresini uzatmadığını bulmuşlardır.

Courtney ve ark. (96) 10 µg sufentanilin postoperatif analjezi süresini uzattığını bulmuşlardır. Hamilton ve ark. (87) 6 olguluk obstetrik hasta grubunda yüksek duyuşal blok belirlemişlerdir.

Fournier ve ark.'nın (72) çalışmasında 7.5 µg intratekal sufentanil ile (VAS<3 9±9 dk) ağrı tamamen ortadan kalkmış yaklaşık 4 saat devam etmiştir. Dahlgren ve ark. (50) 5 µg sufentanil ile 12.5 mg hiperbarik bupivakaini plasebo ile karşılaştırdıkları sezaryen sonrası ilk analjezi zamanını 214 dk olarak belirlemişlerdir. Riley ve ark. (73) 10 µg sufentanil ile verbal analog skala=0 (VPS:0-10) tüm hastalarda 10.dk. olarak tespit edilmiş.VPS ortalama 6 ± 2 olarak başlamış. Çalışmamızda da sufentanil grubunda duyuşal anestezi daha hızlı başladı ve tüm zaman periyodlarında duyuşal dermatomlar kontrol grubumuza göre daha yüksek seyretti.T<sub>10</sub>'da duyuşal anestezi başlama zamanı 10.dk olarak belirlendi.

Sufentanil grubunda maksimal duyuşal bloğun iki dermatom gerileme zamanı kontrol grubumuza göre daha uzundu (Grup S'de 86±17 dk, Grup K'da 62±16 dk). Çalışmamızda farklı dozlar kullanılmasına ve alt ekstremitte cerrahi sonrası postoperatif ağrı aslında doğum ağrısı ile karşılaştırılmazsada bizim çalışmamızda da hızlı, yeterli (uzun süreli) analjezi sağlanmıştır.

Sufentanil grubunda 16 hastada, kontrol grubunda 17 hastada 3. derece motor blok gelişti. Grup S'de 2 hastada, Grup K'da 1 hastada Grade 0 motor blok belirlendi. Her iki grup arasında motor blok yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Opioidler motor blokaj yapmazlar (60) ve hiperbarik solüsyonlarla motor blok derecesi izobarik solüsyonlara göre daha düşüktür (56). Total bupivakain dozu BOS'da anestezi solüsyonun yayılmasında anestezi solüsyonun konsantrasyonu ve volümünden daha önemlidir (69). Çalışmada tüm hastalarda tam motor blok gelişmemesi 10 mg %0.25 hiperbarik bupivakain (düşük doz) kullanılmasına bağlanabilir.

Hemodinamik değişiklikler intratekal opioidlerin yan etkilerinden değildir (4). Bununla birlikte bazı araştırmacılar intratekal fentanil (74) ve sufentanilden (75) sonra arteriyel basınçta anlamlı ölçüde azalma olduğunu belirtmişlerdir. Lokal anesteziklerin spinal

uygulanmasından sonra gelişen hipotansiyonun derecesi sempatik bloğun seviyesi ile koreledir. Sempatik blok duyuşsal bloktan 2-4 spinal segment daha yüksektir (70).

Riley ve ark. (73) doğum analjezisinde intratekal sufentanilin klinik olarak anlamlı sempatik blokaja neden olmadığını bulmuşlardır fakat 10µg sufentanil ile kontrol değerine göre SAB'de düşme tespit etmişlerdir. Kan basıncındaki düşüşü ise hastaların ağrılarının geçmesine bağlamışlardır.

Fournier ve ark. (72) ise intratekal lokal anesteziye sufentanil ekledikleri olgularda klinik olarak önemsiz olan orta derecede (%14-17 oranında) tedavi gerektirmeyen kan basıncında düşme tespit etmişlerdir. Donadoni ve ark. (76) ürolojik girişimlerde 1.5 mL %5 hiperbarik lidokaine ilave 7.5 µg sufentanil kullandıkları hastalarda ve kontrol grublarında, kontrol değerine göre bloğun maksimum yayıldığı periyotlarda SAB ve DAB'de düşme tespit etmişler; KAH kontrol grubunda değişmemiş, sufentanil grubunda azalmış. Çalışmamızda da her iki grubda kontrol değerine göre SAB, DAB, OAB ve kalp hızında anlamlı düşme tespit edildi. Düşmelerin duyuşsal bloğun maksimuma ulaştığı zaman periyotlarında olması nedeniyle bunu lokal anesteziğe bağlı sempatik blokaja bağlayabiliriz. Sufentanil grubu ile kontrol grubunu kıyasladığımızda hemodinamik parametreler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Bulgularımız bu yönüyle literatürlerde belirtilenlerle uyum göstermektedir (72,73).

Yan etkiler intratekal opioidlerin hem BOS hem de sistemik dolaşımında bulunmasına bağlıdır (4,15). Genellikle yan etkilerin çoğu doza bağlı iken bazı yan etkiler ise spesifik opioid reseptörleri ile etkileşime bağlıdır. Yan etkilerin çoğu opioidleri kronik kullanan hastalarda daha azdır. Spinal anestezide lokal anesteziğe opioidlerin ilavesiyle 4 önemli yan etki; kaşıntı, bulantı-kusma, idrar retansiyonu ve solunum depresyonu meydana gelmektedir (15).

Kaşıntı intratekal opioidlerin çok sık görülen bir yan etkisidir (15,77). Sufentanil hızlı başlangıcı ve mükemmel analjezi sağlaması nedeniyle kombine spinal-epidural anestezide kullanılmasına rağmen kaşıntı insidansının yüksek oluşu kullanımını sınırlamaktadır (59). Herman ve ark. (78) doğum analjezisinde 2.5-5-7.5-10.0-12.5-15.0 µg sufentanil kullandıkları hastalarda %80 kaşıntı tespit edilmiş kaşıntı yönünden dozlar arasında fark bulmamışlardır. Lu ve ark. (79) obstetrik anestezide üç ayrı dozda 12.5 µg, 25 µg ve 50 µg intratekal sufentanili uygulamışlar. 20 olgunun 15'inde kaşıntı bildirmişlerdir. Intratekal doz ile kaşıntı arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır.

Courtney ve ark. (96) % 0.75 hiperbarik bupivakaine 10 µg, 15 µg ve 20 µg sufentanil ilave ettikleri çalışmalarında toplam 27 hastanın 25'inde kaşıntı tespit etmişler sadece bir tanesine medikal tedavi uygulamışlardır.

Ferouz (80), Gage (81) ve ark. ayrı ayrı yaptıkları çalışmalarda sufentanile %7.5 veya %5 dekstroz ilavesinin kaşıntının yayılımını azalttığı sonucuna varılmıştır. Abouleish ve arkadaşlarının (59) yaptığı benzer bir çalışmada % 3.5 dekstroz ilave edilerek hiperbarik yapılan sufentanilin analjezik özelliği etkilenmeksizin kaşıntının şiddetini, yayılımını ve insidansını sınırladığı bulunmuştur. Kaşıntı %3.5 dekstroz ilave ettikleri grupta %42, salin grubunda %88 olarak bulunmuş, yine dekstroz grubunun %21'inde, salin grubunda yaklaşık %84'ünde 2. ve 3. dereceden kaşıntı tespit edilmiştir.

Çalışmamızda kaşıntı intratekal enjeksiyondan sonra ortalama 20.dk'da başladı. Sufentanil kullandığımız hastaların %96'sında kaşıntı tespit edildi ve %36'sında 2. ve 3. dereceden kaşıntı gelişti. İki hastaya medikal tedavi (antihistaminik) uygulandı. Orta derecede bir hafifleme tespit edildi. Kaşıntı postoperatif dönemde de %36 olarak belirlendi. Total şkorlamada kaşıntı yüzdemiz yüksek olsa da klinik olarak önemli olan kaşıntı yüzdemizin dekstroz ilave edilen çalışmalardaki yüzdelerle yakın olması nedeniyle hiperbarik solüsyonların kaşıntının şiddetini azalttığı kanaatindeyiz.

İntratekal opioidlerin önemli yan etkilerinden biriside dakikalar içerisinde gelişebilen ve gecikmiş olarak saatler içinde oluşabilen, solunum depresyonudur. İntratekal opioidlerin konvansiyonel dozlarından sonra müdahale gerektirecek solunum depresyonunun insidansı %1'dir ki bu da intramüsküler ve intravenöz uygulanan klinik dozlarla benzerdir (15). Solunum depresyonu subaraknoid mesafe içinde opioidlerin santral yayılımı nedeniyle gelişebilir. Eğer opioidler respiratuvar merkezlere ilerlerse (özellikle morfin gibi hidrofilik opioidler subaraknoid mesafe içinde serbestçe geniş bir aralıkta yayılırlar) solunum depresyonu gelişebilir. Ancak daha lipofilik ajanlar dokulara hızlı penetre olurlar (82,83). Solunum depresyonunda BOS'da sefalik migrasyon sorumlu olmasına rağmen çoğunlukla lipofilik opioidin sistemik absorpsiyonundan da kaynaklanabilir (15).

Erken solunum depresyonu 2 saat içerisinde gelişir. Klinik önemi olan solunum depresyonuna epidural fentanil ve sufentanil yol açmaktadır (15). Solunum depresyonunu tespit etmek güç olabilir. 10 µg sufentanilin intratekal uygulamasından sonra yüksek duyuşsal yayılım ve solunum depresyonunun olabileceğini bildiren yayınlar vardır (84,85,86). Lu ve ark. (79) 50 µg sufentanil uygulamasından sonra 1 ve 3. saatlerde solunum sayısında azalma; 1, 1.5, 2. ve 3. saatlerde hipoksemi ile 2. ve 3. saatlerde 20 sn.

sürekli 2 apne epizodu tespit etmişlerdir. Solunum depresyonu riski obstetrik hastalar için Ferouz ve ark. (86) tarafından %0.021 olarak belirlenmiştir. Ancak Standl ve ark. (71) orta derecede solunum depresyonu olabileceğini ve bu yüzden intratekal uygulamadan sonra en az 30 dk. gözlem ve monitörizasyonun zorunlu olduğunu bildirmişlerdir.

Yüksek ve tekrarlanan dozlar, beraberinde sedatif ve opioidlerin IV uygulanması solunum depresyonuna katkıda bulunabilir (86). Bu nedenle şöyle bir soru aklımıza gelebilir. Eğer sufentanil dozu azaltılırsa solunum depresyonu riski azaltılarak konforlu analjezi sağlanabilir mi? Standl ve ark. (71) bupivakaine ilave edilen 5 µg sufentanil ile iki hastada solunum depresyonu bildirmişlerdir. Yani düşük dozlarda da bu yan etki ile karşılaşılabilir.

Katsiris ve ark. (88) 10 µg sufentanil ile 23.dk da, Greenhalgh ve ark. (85) 19.dk da apne tespit etmişler ve maske ile manuel ventile edilip IV naloksan uygulamışlardır. Ferouz (86), Lu (84) ve ark. daha önce IV opioid uygulanan hastalarda solunum depresyonu bildirmişlerdir. 10 µg sufentanil kullandığımız hastaların hiçbirinde solunum depresyonu gözlenmedi. Bunu tek enjeksiyon uygulamamıza, literatürlerde (71,84,85,86,88) bildirilen vakaların büyük çoğunluğunun obstetrik hastalar olup (daha küçük subaraknoid aralığa sahip oldukları için rostral yayılımları daha fazla) bazılarında beraberinde IV opioid kullanılmasına bağlayabiliriz.

Sedasyon intratekal opioidlerin uygulanmasından sonra bütün opioidlerle gelişebilir ve bu da doz bağımlı gibi görünmektedir. Sedasyon, sufentanil kullanımı ile daha yaygındır. Sedasyondan başka mental durumda değişiklikler meydana gelebilmektedir. Naloksan ile geriye döndürülebilen paranoid psikoz, katatoni ve hallusinasyonlar bildirilmiştir (4,15). Lu ve ark. (79) ise obstetrik anestezide üç ayrı dozda 12.5 µg, 25 µg ve 50 µg intratekal sufentanili uygulamışlar; ancak hiçbir hastada klinik olarak anlamlı sedasyon görülmediğini bildirmişlerdir.

Regina ve ark. (89) obstetrik bir hastada intratekal sufentanil/bupivakainden sonra geçici mental değişiklikler ve afazi tespit etmişlerdir. Hafif solunum depresyonu ve asidoz dışında sufentanilin sefalik yayılımına bağlı diğer yan etkiler görülmemiş. Görülen komplikasyonları izobarik bupivakainin yüksek spinal yayılımı nedeniyle kranial sinirlerin etkilenmesine bağlamışlardır.

Bu çalışmada sufentanil grubunda üç hastada sedasyon skorlamasına göre ikinci dereceden sedasyon gözlemlendi. Bu sedasyon klinik açıdan önemli derecede değildi.

Bulgularımızı hiperbarik solüsyon kullanmamıza, maksimal duyuşal dermatomun sufentanil grubunda ortalama T<sub>8</sub> olmasına bağlayabiliriz.

Spinal kord veya sinir uzantılarında toksisite belirtileri spinal ilaca maruz kaldıktan sonra histolojik, fizyolojik veya davranışsal/mental bozukluklar şeklinde ortaya çıkar. Nörohistopatoloji nöral injuri, gliosis veya myelin kılıfta hasar şeklinde sınıflandırılabilir ve araknoid hücrelerin olaya katılımı ve inflamatuvar değişiklikler olarak tanımlanabilir. Nörotoksitenin klinik bulguları ağrı, motor ve duyuşal defisit; mesane, barsak disfonksiyonu şeklindedir. Lokal anesteziklerin hepsi klinikte kullanılan dozlardan daha konsantre ve yüksek dozlarda kullanılırsa nörotoksiteye sahiptir. Lidokain ve tetrakain klinikte uygulanan bupivakain dozlarından daha fazla nörotoksiteye neden olur (90).

Sufentanil 5 gün süreyle intratekal bir kateter ile kedilere uygulanmış ve nörohistopatolojik değişiklikler görülmemiştir. Benzer şekilde köpeklere klinik dozlarda intratekal sufentanil birkaç hafta uygulanmış anormal histopatolojiye rastlanmamıştır. Bununla birlikte koyunlara 50 µg ve 200 µg gibi çok daha büyük dozlar üç gün süreyle her altı saatte bir uygulanmış spinal kordda doza bağlı histopatolojik değişiklikler görülmüştür (90). Rawal ve ark. (91) koyunlarda 1.5 µg/kg intratekal sufentanil ile nörotoksisite bulgularına rastlamamışlar fakat 7.5 µg/kg intratekal sufentanil ile nöronal histopatolojik değişiklikler tesbit edilmiş ve 0.75 µg/kg dozlarında sadece orta derecede değişiklikler gözlemişlerdir. Bu bulgular büyük dozların nörotoksik etkilerinin bir yansıması olabilir. Veya bu çalışmalarda kullanılan hipotonik solüsyonlar, büyük volüm, sık uygulama ve kullanılan deneysel modellerden kaynaklanabilir (90).

Bu çalışmada sufentanil ve bupivakain küçük dozlarda ve tek enjeksiyon olarak uygulanmıştır ve deneysel bir çalışma olmadığından histopatolojik olarak değerlendirilmesi mümkün değildir. Fakat nörotoksisite olabileceğini düşündüren hiçbir klinik bulgu hastalarımızda gözlenmemiştir.

Üriner retansiyon morfin gibi hidrofilik spinal opioidlerde lipofilik opioidlere göre daha fazla görülmekte bu nedenle intratekal uygulamada lipofilik opioidler daha çok tercih edilmektedir (38). Lau ve ark. (92) intratekal sufentanil ile istemli miksiyon zamanını spinal lidokine göre daha kısa bulmuşlardır.

Üriner retansiyon insidansı geniş aralıklarda değişkenlik gösterir ve genç erkeklerde daha yaygındır. İntratekal opioidler ile meydana gelen idrar retansiyonu eşdeğer dozlarının intravenöz ya da intramüsküler verilmesine göre daha sıktır. Bu etki doza bağlı değildir ve

opioidlerin sistemik absorpsiyonu ile ilişkili olabilir veya idrar retansiyonu sakral spinal kordda lokalize opioid reseptörleri ile etkileşim nedeniyle oluşabilir. Bu etkileşim detrusor kasında gevşeme ve maksimal mesane kapasitesinde bir artışa neden olan sakral parasempatik sinir sisteminin inhibisyonunu kolaylaştırır ve bu etki naloksan ile geriye döndürülebilir (15).

Çalışmamızda her iki grup arasında idrar retansiyonu yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi. İdrar retansiyonu gelişen hastaların büyük çoğunluğu erkek hastalar (8 hastadan 6 tanesi) idi ve bu iki tanesine eksternal sonda uygulandı.

Spinal anestezi altında yapılan sezaryenlerde lokal anezteziklere intratekal lipofilik opioidlerin ilavesi ile intraoperatif iyi bir analjezi sağlamış ve intraoperatif bulantı-kusma da önlenmiştir (38). Hiperbarik bupivakaine opioid ilavesi intraoperatif bulantı-kusma insidansını azaltmaktadır (50,51). Lu ve ark. (79) obstetrik anesteziye üç ayrı dozda 12.5 µg, 25 µg ve 50 µg intratekal sufentanil uygulamışlar, artan intratekal sufentanil dozları ile bulantı skorlarında doza bağlı olarak anlamlı ölçüde artış tespit etmişlerdir. Bu çalışmada sufentanil grubunda bir hastanın intraoperatif dönemde kısa süreli bulantısı oldu. Bu hastanın bulantı esnasındaki duyuşsal anestezi seviyesi T<sub>7</sub> idi. Kontrol grubunda hiçbir hastada bulantı tespit edilmedi. Postoperatif dönemde sufentanil grubunda 5 hastanın, kontrol grubunda ise 4 hastanın bulantı şikayeti oldu. İntraoperatif ve postoperatif dönemde bulantı-kusma yönünden gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu.

Hiperbarik glukoz içeren amid grubu lokal aneztezikler izobarik esterlerle karşılaştırıldığında rezidüel lokal anezteziklerin etkisi ile erken dönemde postspinal baş ağrısının daha fazla olduğu tespit edilmiş buna da rezidüel lokal anesteziğin vazokonstriktör etkisi (tedavide kafein ve non-steroidal anti-enflamatuvar ilaç kullanılması) ve glukozun yüksek konsantrasyonlarının irritasyonla veya osmotik etki ile baş ağrısına neden olabileceği belirtilmiştir. Çalışmamızda sufentanil grubunda %12 (3 hastada), kontrol grubunda %24 (6 hastada) 25-G Quincke iğne ile postspinal baş ağrısı tespit edildi. Obstetrik hastalarda 26-G Quincke iğne ile yapılan postspinal baş ağrısı bir çalışmada %25 diğerk bir çalışmada da %10.4 olarak tespit edilmiş (93). Coşar ve ark. (94) diz artroskopisinden sonra 25-G Quincke tipi spinal iğne ile %1.6 olguda baş ağrısı tespit etmişlerdir Hastalarımız obstetrik hasta olmamalarına rağmen benzer yüzdelerin elde edilmesini hasta grubumuzun genç olmasına, postoperatif dönemde yeterli hidrasyon sağlanamaması, hiperbarik solüsyon kullunmamıza ve vakalarımızın çoğunun günübirlik

anestezi uygulanan hastalar olması nedeniyle erken dönemde mobilize edilmelerine bağlayabiliriz.

Sonuç olarak, spinal anestezide günümüzde yaygın olarak kullanılan opioid lokal anestezi kombinasyonu (10 µg sufentanil+10mg hiperbarik bupivakain) hemodinamik parametreleri ve motor blokajı etkilemeden hızlı, etkili ve uzun süreli analjezi sağlamaktadır. Bununla birlikte istenmeyen bir yan etki olarak kaşıntı yüksek oranda gözlenmektedir. Kaşıntının azaltılması (özellikle tedavi gerektiren kaşıntı) için hiperbarik solüsyonların tercih edilmesi ile daha konforlu analjezi sağlanabileceği kanaatindeyiz. İntratekal opioidlerle sedasyon gelişebileceği ve beraberinde solunumun da deprese olabileceği akılda tutulmalıdır. Bu yüzden intratekal sufentanil uygulanan hastalara en az ilk bir saat sıkı monitörizasyon yapılmasını önermekteyiz.

## 6. ÖZET

Lipofilik opioidlerin özellikle fentanil ve sufentanilin spinal anesteziye ilave edilerek kullanılması giderek artmaya başlamıştır. Hiperbarik bupivakaine sufentanil ilave edilmesinin çeşitli faydalı etkileri gösterilmiştir. İntratekal sufentanil efektif analjezi süresini ve postoperatif ağrısız dönemi uzatmada yararlı bulunmuştur. Çalışmamızın amacı hiperbarik bupivakainin tek başına kullanıldığında ve sufentanil ilave edildiğinde hemodinamik değişiklikler, duyuşal ve motor blok, yan etkiler ve postoperatif analjezi gereksinimini değerlendirmekdi.

ASA I-II grubundan 50 hasta çalışmaya dahil edildi ve rastgele iki gruba ayrıldı. Hastaların hiçbirine premedikasyon uygulanmadı. Grup S'e 10mg hiperbarik bupivakain+10 µg sufentanil, Grup K 'ya 10 mg hiperbarik bupivakain uygulandı. Her iki gruba toplam 4 ml solüsyon verildi. Noninvaziv arteriyel kan basıncı, kalp hızı, SpO<sub>2</sub>, duyuşal ve motor blok seviyeleri ilk 30 dk.da her 5 dk.da bir, sonraki 30 dk.da 10 dk.da bir ve operasyon süresince her 15 dk.da bir kaydedildi.

Sistolik, diastolik ve ortalama arter basınçları, kalp hızı her iki grupta kontrol değere göre belirgin olarak düştü. Gruplar arasında ise fark bulunmadı. Duyuşal bloğun başlangıç zamanı Grup S'de daha kısa idi ve duyuşal blok Grup S'de Grup K'dan daha yüksekti. postoperatif analjezi süresi Grup S'de Grup K'dan daha uzundu. Motor bloğun başlama zamanı ve derecesi bakımından her iki grubda fark bulunmadı. Yan etkilerin sıklığı kaşıntı dışında her iki grupta benzerdi. Sufentanil verilen hastalarda insidansı daha yüksek olmasına rağmen sadece 2 hastada rahatsız edici kaşıntıdan dolayı tedavi gerekti.

Sonuç olarak sufentanil eklenen veya eklenmeyen hiperbarik bupivakainin cerrahi operasyonlarda efektif analjezi sağladığı ve intratekal 10 µg sufentanilin hiperbarik bupivakaine eklendiğinde kaşıntı dışında belirgin bir komplikasyona sebep olmaksızın postoperatif dönemde analjezi süresini arttırdığı gözlemlendi.

## 7. SUMMARY

Lipophilic opioids especially fentanyl and sufentanil are increased being administered intrathecally as adjuncts to spinal anesthesia. The addition of subarachnoid sufentanil to hyperbaric bupivacaine have shown several beneficial effects. Intrathecal sufentanil prolonged the duration of effective analgesia and provided longer pain relief in the postoperative period. The aim of our study was evaluate the effects of hyperbaric bupivacaine with or without sufentanil hemodynamic changes, sensory and motor blocks in intraoperative period, postoperative analgesia and the incidence of adverse side effects.

Fifty patients (ASA I-II) were included in this study and were allocated randomly to two groups of 25 each. Premedication was omitted. 10 mg hyperbaric bupivacaine+10 µg sufentanil was injected to Group S. The same dose of hyperbaric bupivacaine given to Group K with 2 mL %0.9 NaCl 4mL solution was used in both groups.

Noninvasive arterial blood pressure, heart rate, SpO<sub>2</sub>, sensory and motor blocks were recorded every 5 minutes during first 30 min, every 10 min for the following 30 min, and every 15 min intervals in the operation period. Intraoperative/postoperative side effects and postoperative analgesic requirements were recorded. Systolic and diastolic arterial pressure, heart rate were decreases significantly in both groups than control value and no significant difference were noted between the groups. The onset time of sensory block was shorter in group S and sensory block was higher in Group S than Group K. The duration of analgesia was longer in Group S than Group K. The onset time and degree of motor block was similar in both groups.

The frequency of side effects except pruritus was similar in both groups. Despite the high incidence of pruritus in patients receiving sufentanil, only two patient required treatment because of significant discomfort. In conclusion hyperbaric bupivacaine with or without sufentanil provides effective analgesia during the surgical operation. Intrathecal 10 µg sufentanil added to hyperbaric bupivacaine increased the duration of analgesia in the early postoperative period without any important complication except pruritus. Patients in the Group S had the highest incidence of pruritus in postoperative period, which did not require treatment. 10 µg sufentanil plus hyperbaric bupivacaine provided to improve both the quality and duration of analgesia in this procedures.

## 8. KAYNAKLAR

1. Brown DL: Spinal, Epidural, and Caudal Anesthesia. In: Miller DR (ed) Anesthesia, Fourth Edition, Churchill Livingstone 1994; 1505-1535.
2. Bridenbaugh PO, Greene NM, and Brull SJ: Spinal (Subarachnoid) Neural Blockade. In: Cousins MJ, Bridenbaugh PO (eds.) Neural Blockade, Third Edition, Philadelphia, Lippincott-Raven 1998; 203-242.
3. Erdine S: Sinir Blokları. Emre Matbaacılık, İstanbul 1993; 1-176.
4. Chaney MA: Side Effects of Intrathecal and Epidural Opioids. Can J Anaesth 1995; 42: 891-903.
5. Kayhan Z: Santral bloklar. Klinik Anestezi, II. Baskı, Logos Yayıncılık Tic. A. Ş. 1997; 477-489.
6. Cousins M: Epidural Neural Blockade. In: Cousins MJ, Bridenbaugh PO (eds.) Neural Blockade, Third edition, Philadelphia, Lippincott-Raven 1998; 243-323.
7. Wildsmith JWA, Lee A: Local Anaesthetic Agents. Textbook of Anaesthesia, Third Edition, Churchill Livingstone 1998; 227-238.
8. Gwartz KH: Single-Dose Intrathecal Opioids in The Management of Acut Postoperatif Pain. In: Sinatra RS (ed) Acut Pain Mechanism&Management, Mosby 1992; 253-268.
9. Mulroy MF: Spinal Anesthesia. Regional Anesthesia An Illusrated Procedural Guide, Second Edition, Little Brown and Company 1996; 69-95.
10. Wildsmith JAW, Lee A: Local Anesthetic Techniques. Textbook of Anaesthesia, Third Edition, Churchill Livingstone 1998; 445-469.
11. Morgan GE, Mikhail MS, Çeviri: Lüleci N. Klinik Anesteziyoloji. I. Baskı, Nobel Tıp Kitabevi 2002; 211-244.
12. Barash PG, Cullen BF, Stoelting RK, Çeviri: Elar Z. Epidural ve Spinal Anestezi. Klinik Anestezi El Kitabı, III. Baskı, Logos Yayıncılık, İstanbul 1999; 238-244.
13. Gerancher JC, Liu SS: Complications of Neuraxial (Spinal, Epidural, Caudal) Anesthesia. In: Benumof JL, Saidman LJ (eds.) Anesthesia&Perioperative Complications, Second Edition, Mosby 1999; 50-66.
14. Sinatra RS: Spinal Opioid Analgesia: an Overview. In: Sinatra RS (ed) Acut Pain Mechanisms&Management, Mosby 1992; 225-233.

15. Stoelting RK: Opioid Agonist and Antagonists Pharmacology&Physiology in Anesthetic Practice, Third Edition 1999; 77-112.
16. Stoelting RK: Local Anesthetics. Pharmacology&Physiology in Anesthetic Practice, Third Edition 1999; 158-181.
17. Vickers MD, Morgan M, Spencer PSJ, Read MS: Local Anaesthetics. Drugs in Anaesthetic and Intensive Care Practice, Eight Edition 1999; 203-220.
18. Denson DD, Mazoit JX: Physiology and Pharmacology of Local Anesthetics. In: Sinatra RS (ed) Acute Pain Mechanisms&Management 1992; 127-140.
19. Sufenta (Janssen). Sufentanil Citrate: Narcotic Analgesic-Adjunct to Anesthesia. 2001 <http://www.rxmed.com/monographs/sufenta.html>
20. Tucker GJ, Mather LE: Properties, Absorption of Local Anesthetic Agents. In: Cousins MJ, Bridenbaugh PO (eds.) Neural Blockade, Philadelphia, Lippincott -Raven 1998; 55-97.
21. Covino BG, Wildsmith JAV: Clinical Pharmacology of Local Anesthetic Agents. In: Cousins MJ, Bridenbaugh PO (eds.) Neural Blockade, Philadelphia, Lippincott-Raven 1998; 98-128.
22. Butterworth JF, Strichartz GR: Molecular Mechanisms of Local Anesthesia: A Review. Anesthesiology 1990; 72: 722-734.
23. Paul GB, Bruce FC, Robert KS, Çeviri: Elaz Z. Klinik Anestezi El Kitabı. Opioidler, III. Baskı, Logos Yayıncılık, İstanbul 1999; 115-128.
24. Carpenter RL: Hyperbaric Lidocaine Spinal Anesthesia: Do We Need an Alternative? Anesth Analg 1995; 81: 1125-1128
25. Drasner K. Lidocaine Spinal Anesthesia: A Vanishing Therapeutic Index? Anesthesiology 1997; 87: 469-472.
26. Collins VJ: Principles of Anesthesiology. Malver, Lea&Febiger 1993; 1291-1316.
27. Mulroy MF: Complication of Regional Anesthesia. Regional Anesthesia An Illustrated Procedural Guide, Little Brown and Company 1996; 33-46.
28. Bridenbaugh PO, Wedel DJ: Complications of Local Anesthetic Neural Blockade. In: Cousins MJ, Bridenbaugh PO (eds.) Neural Blockade, Philadelphia, Lippincott-Raven 1998; 639-661.
29. Santos AC, Finster M: Local Anesthetics. N: Chestnut DH (ed.) Obstetric Anesthesia, Missouri, Mosby 1999; 209-232.

30. Sakura S, Bollen AW, Ciriales RDK: Local Anesthetic Neurotoxicity Does not Result From Blockade of Voltage-Gated Sodium Channels. *Anesth Analg* 1995; 81: 338-346.
31. Drasner K, Sakura S, Chan VWS, Bollen AW, Ciriales R: Persistent Sacral Sensory Deficit Induced by Intrathecal Local Anesthetic Infusion in The Rat. *Anesthesiology* 1994; 80: 847-852.
32. Hiller A, Rosenberg PH: Transient Neurological Symptoms after Spinal Anesthesia with %4 Mepivacaine and %0.5 Bupivacaine. *Br J Anaesth* 1997; 79: 301-305.
33. Brown DL, Ransom DM, Hall JA, et al: Regional anesthesia and local Anesthetic-Induced Systemic Toxicity: Seizure Frequency and Accompanying Cardiovascular Changes. *Anesth Analg* 1995; 81: 321-328.
34. Maxwell LG, Martin LD, Yaster M: Bupivacaine-Induced Cardiac Toxicity in Neonates: Successful Treatment with Intravenous Phenytoin. *Anesthesiology* 1994; 80: 682-686.
35. Heavner JE, Mather LE, Pitkanen M et al: Should Epinephrine Be Used To Treat Local Anesthetic-Induced Cardiotoxicity. *Anesthesiology* 1994; 80: 1179-1180.
36. Hogan Q, Dotson R, Erickson S, Kettler R, Hogan K: Local Anesthetic Myotoxicity: A Case and Review. *Anesthesiology* 1994; 80: 942-947.
37. Nabil RF: Sufentanil: A Review. Estafanous SG (ed) *Opioids in Anesthesia*, Butterworth Stoneham, USA 1984; 132-139.
38. Celleno D: Spinal sufentanil. *Anaesthesia* 1998; 53 (Suppl): 49-50.
39. Hamber EA, Viscomi CM: Intrathecal Lipophilic Opioids as Adjuncts to Surgical Spinal Anesthesia. *Regional Anesthesia and Pain Medicine* 1999; 24: 255-263.
40. Ellemauer S: Sufentanil. An Alternative to fentanyl/alfentanil? *Anaesthesist* 1994; 43: 143-158.
41. Bovil JG, Boer F: Opioids in Cardiac Anesthesia. In: Kaplan JA, Reich DL, Konstadt SN (eds.) *Cardiac Anesthesia*, Fourth Edition, W.B. Saunders Company 1999; 573-609.
42. Matteo RS, Schwartz AE, Ornstein E, et al: Pharmacokinetics of Sufentanil in The Elderly Surgical Patients. *Can J Anaesth* 1990; 37: 852.
43. Guay J, Gaudreault P, Tang A, et al: Pharmacokinetics of Sufentanil in Normal Children. *Can J Anaesth* 1992; 39: 14.
44. Gepst E, Shafer SL, Camu F, et al: Linearity of Pharmacokinetics and Model Estimation of Sufentanil. *Anesthesiology* 1995; 83: 1194.

45. Boer F, Burm AGL, Bovill JG, Mooren RAG et al: Uptake of Sufentanil, Alfentanil and Morphine in The Lung of Cardiothoracic Patients. *Br Anaesth* 1992; 68: 370.
46. Meistelman C, Benhamou D, Barre J, et al: Effects of Age on Plazma Protein Binding of Sufentanil. *Anesthesiology* 1990; 72: 470-473.
47. Pittoni G, Toffoletto F, Calcarella G, Zanette G, Giron GP: Spinal Anesthesia in Outpatient Knee Surgery: 22-Gauge Versus 25-Gauge Sprotte Needle. *Anesth Analg* 1995; 81: 73.
48. Felsby S, Juelsgaard P: Combined Spinal and Epidural Anesthesia. *Anesth Analg* 1995; 80: 821.
49. Durmuş M, Türköz A, Toğal T, Ayas A, Öztürk E, Ersoy MÖ: *Türk Anest Rean Cem Mecmuası* 2001; 29: 65-68.
50. Dahlgren G, Hultstrand C, Jakobsson J, Norman M, Eriksson E, Martin H: Intrathecal Sufentanil, Fentanyl, or Placebo Added to Bupivacaine for Cesarean Section. *Anesth Analg* 1997; 85: 1288-1293.
51. Randalls B, Broadway JW, Browne DA, Morgan BM: Comparison of Four Subarachnoid Solutions in A Needle-Through-Needle Technique for Elective Cesarean Section. *Br J Anaesth* 1991; 66: 314.
52. Camann WR, Denney RA, Holby ED, Datta S: A Comparison of Intrathecal, Epidural and Intravenous Sufentanil for Labor Analgesia. *Anesthesiology* 1992; 77: 884-887.
53. Balzarena SD: Clinical Effects of Intrathecally Administered Fentanyl in Patient Undergoing Cesarean Section. *Anesth Analg* 1992; 74: 653.
54. Ben-David B, Solomon E, Levin H, Admoni H, Goldik Z: Intrathecal Fentanyl with Small Dose Dilute Bupivacaine: Better Anesthesia Without Prolonging Recovery. *Anesth Analg* 1997; 85: 560.
55. Singh H, Yang J, Thornton K, Gieseke A: Intrathecal Fentanyl Prolongs Sensory Bupivacaine Block. *Can J Anaesth* 1995; 42: 987.
56. Vercauteren MP, Coppejans HC, Hoffmann VL, Saldien V, Adriaensen, HA: Dose Hyperbaric Versus Plain Bupivacaine During Spinal Anesthesia for Cesarean Section. *Anesth Analg* 1998; 86: 989-993.
57. Cohen SE, Cherry CM, Hobrook RH Jr, El-Sayed YY, Gibson RN, Jaffe RA: Intrathecal Sufentanil for Labor Analgesia-Sensory Changes, Side Effects, and Fetal Heart Rate Changes. *Anesth Analg* 1993; 77: 1155-1160.

58. Camann WR, Minzter BH, Denney RA, Datta S: Intrathecal Sufentanil for Labor Analgesia Effects of Added Epinephrine. *Anesthesiology* 1993; 78: 870-874.
59. Abouleish AE, Portnoy D, Abouleish EI: Addition of Dextrose 3.5% to Intrathecal Sufentanil for Labour Analgesia Reduces Pruritus. *Can J Anaesth* 2000; 42: 1171-1175.
60. Henderson et al: Intrathecal Sufentanil Vs Lidocaine-Sufentanil. *Can J Anaesth* 2001; 48: 267-272.
61. Solomon RE, Gebhart GF: Synergistic Antinociceptive Interactions Among Drugs Administered to the Spinal Cord. *Anesth Analg* 1994; 78: 1164-1172.
62. Wang C, Koutsoukou-Dritsopoulou A, Chatrabarti MK, et al: Differential Effects of Alfentanil, Fentanyl, Pethidine and Lignocaine Administered Intrathecally on Nociceptive Responses Evoked by Low and High Frequency Stimulation of Somatic Nerves. *Br J Anaesth* 1993; 70: 63-69.
63. Carpenter RL, Caplan RA, Brown DL, Stephenson C, Wu R: Incidence and Risk Factors for Side Effects of Spinal Anesthesia. *Anesthesiology* 1992; 76: 906-916.
64. Dickenson AH: Spinal Cord Pharmacology of Pain *Br J Anaesth* 1995; 75: 193-200.
65. Wiebalck A, Brodner G, Van Aken H: The Effects of Adding Sufentanil to Bupivacaine for Postoperative Patient-Controlled Epidural Analgesia. *Anesth Analg* 1997; 85: 124-129.
66. Malinovsky JM, Lepage JY, Cozian A, Lechevalier T.: Transient Muscular Spasm After a Large Dose of Intrathecal Sufentanil. *Anesthesiology* 1996; 84: 1513-1515.
67. Campbell DC, Camann WR, Datta S: The Addition of Bupivacaine to Intrathecal Sufentanil for Labor Analgesia. *Anesth Analg* 1995; 81: 305-309.
68. Liu S, Ware D, Allen HW, Neal JM, Pollock JE: Dose-Response Characteristics of Spinal Bupivacaine in Volunteers: Clinical Implications for Ambulatory Anesthesia. *Anesthesiology* 1996; 85: 729-736.
69. Chung CJ, Bae SH, Chae KY, Chin YJ: Spinal Anaesthesia with 0.25% Hyperbaric Bupivacaine for Caesarean Section: Effects of Volume. *Br J Anaesth*. 1996; 77: 145-149.
70. Veering BTh, Ter Riet P, Burm AGL, Stienstra R, van Kleef J: Site of Injection on Spread of Analgesia. *Br J Anaesth* 1996; 77: 343-346.
71. Standl TG, Horn EP, Luckmann M, Burmeister MA, Wilhelm S, Esch JS: Subarachnoid Sufentanil for Early Postoperative Pain Management in Orthopedic Patients. *Anesthesiology* 2001; 94: 230-238.

72. Fournier R, Van Gessel E, Weber A, and Gamulin Z: A Comparison of Intrathecal Analgesia with Fentanyl or Sufentanil After Total Hip Replacement *Anesth Analg* 2000; 918-922.
73. Riley ET, Walker D, Hamilton CL: Intrathecal Sufentanil for Labor Analgesia Does Not Cause a Sympathectomy. *Anesthesiology* 1997; 87: 874-878.
74. Palmer CM, Cork RC, Hays R, et al: The Dose-Response Relation of Intrathecal Fentanyl for Labor Analgesia. *Anesth Analg* 1998; 88: 355-361.
75. Riley ET, Ratner EF, Cohen SE: Intrathecal Sufentanil for Labor Analgesia: Do Sensory Changes Predict Better Analgesia and Greater Hypotension? *Anesth Analg* 1997; 84: 346-351.
76. Donadoni R, Vermeulen H, Noorduin H, Rolly G: Intrathecal Sufentanil As A Supplement To Subarachnoid Anaesthesia with Lignocaine. *Br J Anaesth.* 1987; 59: 1523-1527.
77. Honet J, Arkoosh V, Norris M, et al: Comparison Among Intrathecal Fentanyl, Meperidine and Sufentanil for Labor Analgesia. *Anesth Analg* 1992; 75: 734-739.
78. Herman NL, Calicott R, Van Decar TK, Conlin G, Tilton J: Determination of The Dose-Response Relationship for Intrathecal Sufentanil in Laboring Patients. *Anesth Analg* 1997; 84: 1256-1261.
79. Lu JK, Schafer PG, Gardner TL, Pace NL, Zhang J, Niu S, Stanley TH, and Bailey PL: The Dose-Response Pharmacology of Intrathecal Sufentanil in Female Volunteers. *Anesth Analg* 1997; 85: 372-379.
80. Ferouz F, Norris MC, Arkoosh VA, Leighton BL, Boxer LM, Corba RJ: Baricity, Needle Direction and Intrathecal Sufentanil Labor Analgesia. *Anesthesiology* 1997; 86: 592-598.
81. Gage JC, D'Angelo R, Miller R, Eisenach JC: Does Dextrose Affect Analgesia or The Side Effects of Intrathecal Sufentanil? *Anesth Analg* 1997; 85: 826-830.
82. Hansdottir V, Hedner T, Woestenborghs R, Nordberg G: The CSF and Plasma Pharmacokinetics of Sufentanil After Intrathecal Administration. *Anesthesiology* 1991; 74: 264-269.
83. Stevens RA, Petty RH, Hill HF, et al. Redistribution of Sufentanil to Cerebrospinal Fluid and Systemic Circulation after Epidural Administration in Dogs. *Anesth Analg* 1993; 76: 323-327.
84. Lu JK, Mahullang TR, Staples MH, Kern SE, Bailey PL: Maternal Respiratory Arrests, Severe Hypotension, and Fetal Distress after Administration of Intrathecal, Sufentanil, and Bupivacaine after Intravenous Fentanyl. *Anesthesiology* 1997; 87: 170-172.

85. Greenhalgh CA. Respiratory Arrest in a Parturient Following Intrathecal Injection of Sufentanil and Bupivacaine: *Anaesthesia* 1996; 51: 173-175.
86. Ferouz F, Norris MC, Leighton BL: Risk of Respiratory Arrest After Intrathecal Sufentanil. *Anesth Analg* 1997; 85: 1088-1090.
87. Hamilton CL, Cohen SE: High Sensory Block after Intrathecal Sufentanil for Labor Analgesia. *Anesthesiology* 1995; 83: 1118-1121.
88. Katsiris S, Williams S, Leighton B, Barbara L, Halpern S: Respiratory Arrest Following Intrathecal Injection of Sufentanil and Bupivacaine in A Parturient. *Can J Anaesth* 1998; 45: 880-883.
89. Regina YF, Aikya F: Mental Status Change and Aphasia After Labor Analgesia with Intrathecal Sufentanil/Bupivacaine. *Anesth Analg* 2000; 90: 1175-1176.
90. Hodgson PS, Neal JM, Pollock JE, Liu SS: The Neurotoxicity of Drugs Given Intrathecally (Spinal). *Anesth Analg* 1999; 88: 797-809.
91. Rawal N, Nuutinen L, Raj PP, et al: Behavioral and Histopathologic Effects Following Intrathecal Administration of Butorphanol, Sufentanil, and Nalbuphine in Sheep. *Anesthesiology* 1991; 75: 1025-1034.
92. Lau WC, Green CR, Faerber GJ, Tait AR, Golembiewski JA: Intrathecal Sufentanil for Extracorporeal Shock Wave Lithotripsy Provides Earlier Discharge of The Outpatient Than Intrathecal Lidocaine. *Anesth Analg* 1997; 84: 1227-1231.
93. Shutt LE, Valentine SJ, Wee MYK, Page RJ, Prosser A, Thomas TA. Spinal Anaesthesia for Ceaseran Section: Comparison of 22-Gauge and 25-Gauge Whitcare Needles With 26 Gauge Quinke Needles.: *Br J Anaesth* 1992; 69: 589.
94. Çoşar A, Kurt E, Erk K, Bilgin F, Güzeldemir ME: Diz Artroskopisi Uygulanan Olgularda Semispinal ve Spinal Blok Tekniklerin Hemodinami ve Komplikasyonlar Yönünden Karşılaştırılması. *Anestezi Dergisi* 1999; 7: 113-117.
95. Wilson E, David A, Mackenzie N, Grant IS: Sedation During Spinal Anaesthesia: Comparison of Propofol and Midazolam. *Br J Anaesth* 1990; 64: 48-52.
96. Courtney MA, Bader AM, Hartwell B, Hauch M, Grennan MJ, Datta S: Perioperative Analgesia with Subarachnoid Sufentanil Administration. *Regional Anesthesia* 1992; 17: 274-278.

## 9. TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübeleri ile eğitimime katkılarından dolayı, anabilim dalı başkanımız Prof. Dr. Selmin Ökesli'ye, anabilim dalımızın diğer hocaları Prof. Dr. Şeref Otelcioğlu, Yrd. Doç. Dr. Ateş Duman, Yrd. Doç. Dr. Alper Yosunkaya, Yrd Doç. Dr. Sema Tuncer, Yrd. Doç. Dr. Aybars Tavlan, Yrd. Doç. Dr. Cemile Öztin Ögün, Yrd. Doç Dr. Ruhiye Reisli ve Yrd. Doç Dr. Atila Erol'a ve tez danışman hocam Yrd. Doç Dr. Jale Bengi Çelik'e, istatistik çalışmalarındaki yardımlarından dolayı Sn. Uz. Dr. Fatih Kara'ya teşekkür ve saygılarımı sunarım.

Hayatımın her döneminde varlıklarından güç aldığım aileme, ihtisasım süresince birlikte çalıştığım asistan arkadaşlarım ve tüm ameliyathane çalışanlarına teşekkür ederim.

Dr.Gamze SARKILAR

KONYA-2002