

EPİDURAL ANESTEZİDE ALKALİNİZE LİDOKAİN KULLANIMI

Sacide Demiralp*

Melek Tulunay**

Mehmet Oral***

Sumru Şekerci***

Ayşe Genç***

Epidural anestezinin spinal anesteziye göre en önemli dezavantajı ilacın uygulanmasından sonra bekleme süresinin uzun olmasıdır. Özellikle iki lokal anestetik maddenin lidokain ve klorprokainin epidural anestezide kullanımı bekleme süresini yaklaşık 10 dk civarına indirmiştir. Ancak bu sürenin daha da kısalması için solusyona adrenalin, tabii ve sentetik hipofiz arka lob ekstreleri gibi vazopressörlerin eklenmesi ve lokal anestetiklerin alkalinizasyonu gibi yöntemler denmektedir (2,3,10,11).

Lokal anestetiklerde pH değişikliğinin fiziko kimyasal temelini araştıran pek çok çalışma yapılmıştır. pH azaldıkça solusyondaki yüklü katyonlar (iyonize form) artarken, pH daki artma non iyonize formun yüzdesinde artışa neden olmaktadır (1,5,11,12). Ritchie ve ark. (11,12), iyonize katyonun anestetiklerin aktif hali olduğunu ve intraselüler reseptör bölgesine penetrasyon içinde non-iyonize formun gerektiğini bildirdiler. İnvitro bir model kullanarak alkali lokal anestetik solüsyonların kılıflı sinir preparatlarında, nötral lokal anestetik solüsyonların kılıfsız sinir preparatlarında daha etkili olduğunu gösterdiler. Noniyonize formun bağ dokusunda iyonize (katyonik) formdan daha iyi çözündüğünü ve sinir kılıfından daha kolayca difüze olduğunu bildirdiler. Penetrasyondan sonra iyonize katyon intraselüler reseptör bölgesine bağlanır ve sinir iletimini difüzyon oluşur oluşmaz bloke eder.

Lokal anestetik solüsyonların pH sınır fizyolojik sınırlara doğru artırılmasının analjezinin yerleşme süresini kısalttığı pek çok araştırmacı tarafından bildirilmiştir (3,7,13).

* A.Ü. Tıp Fak. Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı Doçenti

** A.Ü. Tıp Fak. Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı Profesörü

***A.Ü. Tıp Fak. Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı Araştırma Görevlisi

Bu çalışma, epidural anestezide kullanılan lidokain solusyonlarının pH sınır artırılmasının, analjezi başlama süresine, cerrahi analjezinin sağlanmasına ve analjezi devam süresine etkisini saptamak amacıyla yapıldı.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma genel cerrahi ve üroloji kliniklerinde cerrahi girişim geçiren ASA I, II sınıftan 33 hasta üzerinde uygulandı. Hastaların özellikleri ve operasyon cinsleri Tablo 1 ve 2 de görülmektedir. Hastalar

Tablo I : Hastaların Fiziksel Özellikleri

	I. Grup (Lidocaine) n=18 (E/K 15/3)	II. Grup (Alkalinize Lidokain) n=15 ((E/K 14/1)
Yaş (Yıl)	40.61 ± 15.06	45.60 ± 20.99
Vücut Ağırlığı	68.66 ± 11.82	72.46 ± 7.59
Max. Analjezi		
Oluşma Süresi (Dak)	13.77 ± 3.01 (*)	7.60 ± 3.66 (*)
Total Analjezi Süresi (Dak)	140.00 ± 36.46 (+)	187.00 ± 40.52 (+)
* p<0.05	+ p<0.05	

Tablo II : Gruplardaki Operasyon Cinsleri

I. Grup (Lidocain)		II. Grup (Alkalinize Lidocain)	
İnguinal Herni	8	İnguinal Herni	6
Varisektomi	4	Varisektomi	1
Hemoroid	2	Hemoroid	2
Taşlı Kolesistit	1	Açık Prostat	2
Anal Fissür	1	BPH (TUR)	1
Mide Kanaması	1	Sağ Böbrek Taşı	1
BPH (TUR)	1	Nüks Kasık Fıtığı	1
		Sinüs Pilonidalis	1
Toplam	18	Toplam	15

2 gruba ayrılarak I. gruba epidural anestezi amacıyla 15 ml % 2 lik lidokain + 1/200,000 adrenalın uygulanırken; II. gruba 15 ml % 2 lik lidokain + 1/200,000 adrenalın + 2 mEq NaHCO₃ uygulandı. Piyasada kullanılan lidokain preparatlarının pH ları incelendi, ortalama 6.80 olarak belirlendi. 20 ml lidokain içine 22 ml NaHCO₃ eklenmesiyle solusyonun pH sı 7.50 ± 0.50 değerine çıkarıldı. Karbonatlı solusyonun hızla tamponlanabileceği düşünülerek bikarbonat ilavesi hemen enjeksiyon sı-

rasında yapıldı. Epidural aralık lateral dekubitus pozisyonunda asılı damla tekniği ile saptandı, aralığa girildiğine emin olunduktan sonra hazırlanan solusyondan test amacıyla 3cc uygulandı. Hızlı bir sempatik blokaj, analjezi ve motor blok gibi subaraknoid enjeksiyon belirtileri olmadığına emin olunduktan sonra 15 ml lik total doz tamamlandı. 1., 3., 5., 10., 15., 20. ve 30. dakikalarda analjezinin segmental yayılımı tespit edildi. Analjezi; iğne batmasının hissedilmemesi ve periferik sinir stimülatörüyle cilde tetanik stimülasyon verildiğinde rahatsızlık hissinin kaybı olarak tanımlandı. Aynı şekilde ilk 20 dk lık periyotta motor blok gelişip gelişmediği kaydedildi. Bu skorlamada;

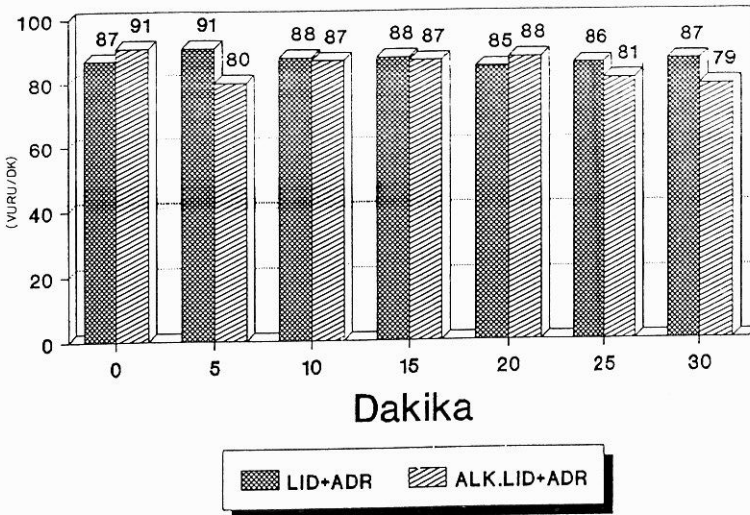
0 : Hiç motor blokaj yok

1 : Ekstremiteye uygulanan dirence karşı abdüksiyon ve fleksiyon yapamama

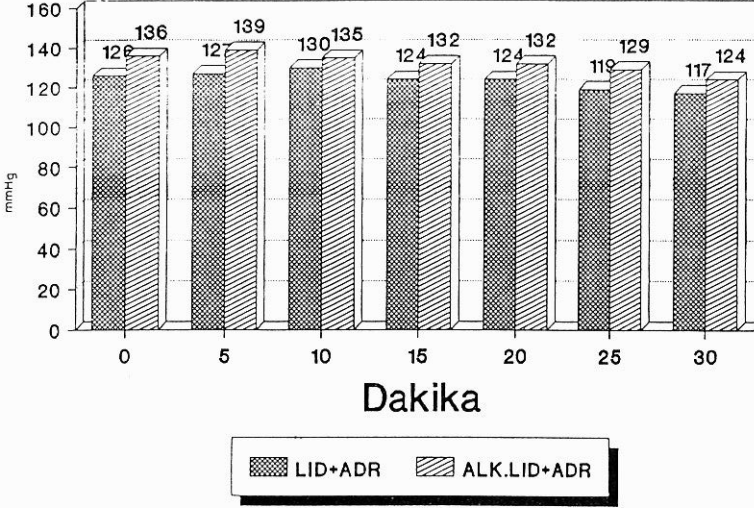
2 : Ekstremitenin graviteye karşı abdüksiyon ve fleksiyon yapamaması.

3 : Ekstremitenin ve ayağın graviteye karşı abdüksiyon ve fleksiyon yapamaması esas alındı.

Nabız ve kan basıncı değerleri anestezinin başlangıcı, 5., 10., 15., 20., 25., 30. dakikalarda ölçülerek kaydedildi. Bütün hastalara anestezinin total dozu tamamlanmadan önce 500 ml Ringer laktat infüze edildi T.A. başlangıç değerine göre % 25 - 30 luk bir düşme gösterdiğinde vazopressör uygulandı. Şekil I ve II de her iki gruptaki nabız ve kan basıncı değerleri görülmektedir.



Şekil 1 - Nabız Sayısı



Şekil 2 - Kan Basıncı (Sistolik)

30. dakikadan sonra, yarım saatlik periyotlarla hastalarda duyuşsal ve motor fonksiyonlar değeriendirildi. Bloktan kurtulma zamanları kaydedildi. Her iki gruptaki hastalarda ilk 30 dakikalık sürede ilave ve lokal anestezi gerektiren hastalar değeriendirme dışı bırakıldı.

Verilerin analizinde ortalamalar arası farkın önem kontrolü, Student's t testi, Kuruskal Wallis ve Mann-Whitney U testi kullanıldı. $P < 0.05$ değerieleri anlamlı kabul edildi.

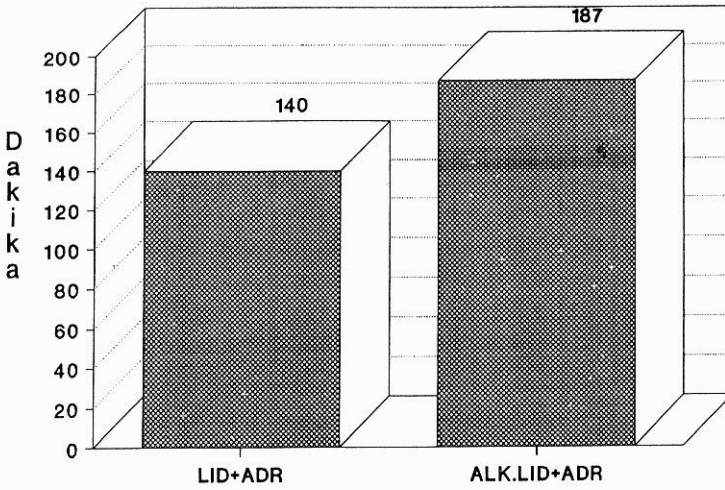
Değerişik cerrahi girişim geçirecek hastaları içeren çalışma grubumuz nedeniyle, analjezi seviyelerini standardize edemedik. Bu yüzden uygulanacak operasyon için gerekli cerrahi-analjezi oturma süresini esas aldık.

BULGULAR

İki grup arasında boy, kilo, yaş gibi fiziksel özellikler bakımından belirgin fark yoktu ($p < 0.05$). İki grupta da 2 şer hasta ilave doz lidokain gerektirdiği için çalışma dışı bırakıldı.

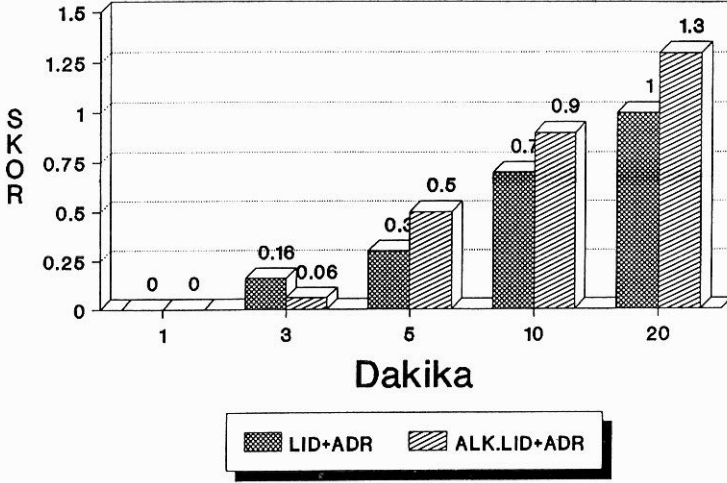
Alkalinize lidokain + adrenalın grubunda analjezinin ortaya çıkış zamanı 5 hastada 1. dakika sonunda gerçekleşti. 3. dakikada 12 hastada analjezi kaydedildi ve 5. dakikada hastaların tümünde analjezi başlamış bulunuyordu. Operasyon yerine göre istenilen cerrahi

analjezi düzeyinin elde edilmesi için geçen süre 7.60 ± 3.66 dakika olarak bulunmuştur. Lidokain adrenalın grubunda ise 1. dakikada 2 hastada, 3. dakikada 7 hastada, 5. dakikada 15 hastada analjezi başlama-sına rağmen 1 hastada analjezinin başlama süresi 15 dakika olarak belirlendi. Bu gruptaki hastalarda operasyon yerine göre arzulanan cerrahi analjezi süresinin elde edilmesine kadar geçen süre 13.77 ± 3.01 dakika olarak bulunmuştur. Bu değerler iki grup karşılaştırıldığında hem klinik hem de istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0.05$). Keza analjezinin devam süresi I. grup olan lidokain adrenalın grubunda 140.00 ± 36.66 dakika olarak bulunurken, II. grup olan alkalinize lidokain grubunda 187.00 ± 40.52 dakika olarak bulunmuştur ve bu değerlerde klinik ve istatistiksel olarak anlamlıdır ($p < 0.05$). Analjezi devam süreleri şekil 3 te görülmektedir.



Şekil 3 - Analjezi Süresi

Motor bloğun ortaya çıkış süreleri normal lidokain grubunda 1. dakikada 1, 3. dakikada 2, 5. dakikada 4, 10. dakikada 10 ve 20. dakikada 14 hastada motor blok tespit edilmiştir. 3 hastada hiç motor blok oluşmamıştır. Alkalinize lidokain grubunda 1. dakikada hiç motor blok yok, 3. dakikada 1 hastada 5. dakikada 7 hastada, 10. dakikada 10 ve 20. dakikada 10 hastada motor blok tespit edilmiş ve iki grup karşılaştırıldığında sonuçlar Mann-Whitney U testine göre istatistiksel olarak anlamsız bulunmuştur ($P > 0.05$). Dakikalara göre motor blok skorlaması şekil 4 de görülmektedir.



Şekil 4 - Motor Blok Skoru (0 - 3)

Operasyon süresince 5 dakikalık aralıkla kaydedilen nabız ve kan basıncı değerleri şekil 1 ve 2 de görülmektedir. Her Her iki grup hastada da kan basıncında başlangıç değerlerine göre 30. dakikaya kadar fazla önemsenmeyecek bir oranda düşme gözlenmiştir. Ancak bu değerler iki grup karşılaştırıldığında istatistiksel olarak önemsiz bulunmuştur. Keza şekil 1 de görülen nabız değerlerinde de iki grup karşılaştırıldığında önemli bir değişiklik oluşmamıştır.

TARTIŞMA

Bu çalışma epidural analjezinin başlaması ve cerrahi analjezinin yerleşme sürelerinin pH ile ilişkili olduğunu vurgulamaktadır. Sinir membranına uygulanan bir lokal anestezi, non-iyonize (yağda eriyen) serbest baz ve iyonize (suda eriyen) katyonik form olmak üzere 2 şekilde bulunur. Non-iyonize formun yüzdesi solüsyonun pH sınır artırılması ile belirgin şekilde artabilir. pH daki artışla ilişkili olarak lokal anesteziğin non-iyonize fraksiyonundaki artış sinire penetrasyonun daha iyi olması ve sinir blokajının daha hızlı ortaya çıkmasını sağlar. İyonize ve non-iyonize formların seviyelerinin saptanması Henderson-Hasselbach eşitliği ile basit şekilde yapılabilir (1,2,11,12,13,14).

Ritchi ve ark. (11,12) iyonize katyonik formun lokal anesteziğin reseptöre bağlanan aktif hali olduğunu ve intraselüler reseptör bölgesine penetrasyon için non-iyonize formun gerektiğini bildirdiler.

Yaptıkları invitro çalışmada penetrasyonun etkisini, kılıfı çıkarılan akson kullanarak en aza indirmeye çalışmışlar, lokal anesteziğin bu durumda, nötral solusyonlarda alkalilerden daha etkili olduğunu bulmuşlardır. Kurbağadaki tek myelinli lif üzerinde yaptıkları çalışmada alkali lokal anesteziğin solusyonlarının kılıflı preparatlarda ve nötral anesteziğin solusyonlarının kılıfsız preparatlarda daha etkili olduğunu göstermişlerdir.

Bir sinirde lokal anesteziğin etkinin başlaması, lokal anesteziğin ilacın sinir aksoplazması içine girip, sodyum kanalının içinde tutunması ile oluşur. Bu aktif bölgeye ulaşabilmesi için ilacın sadece onun non-iyonize şekline geçiren olan hem perinöral kılıfı hemde sinir membran yapılarını geçmesi gerekir (5). İlaç çözünürlüğü ve stabilitesinin sağlanması için lokal anesteziğin piyasa preparatları anesteziğin maddenin bir tuzunu ihtiva ederler. Bu genellikle hidroklorür tuzu şeklindedir ve asidik yapıdadır. Epinefrin, norepinefrin gibi maddeleri içerenler daha da asidiktir. Solusyon halindeki lidokainin non-iyonize formu pH 6'nın altında iken % 1 den pH 7 de % 11'e kadar değişir. Lokal anesteziğin solusyonunun pH sınırın fizyolojik sınırlara doğru artırılmasının penetrasyonu artırarak konsantrasyon etkisi oluşturduğu ve nöral blokajı süratlendirdiği bir çok araştırmacı tarafından bildirilmiştir (1,5,11, 12,13).

Alkali solusyonlarla etkinin fazlalığının nedeni periaxonal dokulardan daha hızlı penetrasyondur. Bir sinir yakınına uygulanan lokal anesteziğin etkisini belirleyen iki faktör :

a) Uygulama yerinden etki yerine penetrasyon.

b) Reseptör düzeyindeki gerçek etki yerindeki anesteziğin etkidir (11,12).

Penetrasyondan sonra non-iyonize ilaç tekrar iyonize ve non-iyonize formlara ayrışır. Bu formların her birinin miktarı aksoplazmanın pH sı ile değişir. Sodyum kanalının gerçek blokajının, lokal anesteziğin iyonize formunun, sodyum kanalı içindeki bir reseptöre bağlanmasıyla sinir membranının aksoplazmik yönünde olduğuna inanılmaktadır (5,11,12).

Bizim çalışmamızda alkalinize lidokain adrenalin grubunda hastaların tümünde 5. dakikada analjezi başlamış ve cerrahi analjezinin başlaması için geçen süre 7.5 dakika civarında tespit edilmiştir. Lidokain adrenalin grubunu oluşturan hastalarda analjezinin başlama sü-

resi gecikmiş ve cerrahi analjezinin yerleşmesi için geçen süre 14 dakikaya yakın seyretmiştir. Bu veriler hem klinik hem de istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Keza analjezinin devam süresi alkalinize lidokain adrenalın grubunda 187 dakika olarak bulunurken, lidokain adrenalın grubunda 140 dakika olarak bulunmuştur ve bu değerlerde klinik ve istatistiksel olarak anlamlıdır. Çalışmamızda lidokainin alkalinize edilmesiyle cerrahi analjezinin erken geliştiği ve etkisinin uzun süre devam ettiği yolundaki tespitlerimiz Difazio ve ark. (5) Parnass ve ark.'nın (9) bulgularıyla paralellik göstermiştir.

Analjezinin ortaya çıkış süresindeki kısalma lidokain solusyonuna karbon dioksit eklenerek karbonatlı solusyon hazırlanmasında da oluşmaktadır. Sukhani ve ark. (14), Bromage ve ark. (3), Bourke (2) karbonatlı lidokain solusyonlarının kullanımında analjezinin yayılımının daha geniş ve sinir lifindeki gerek sensorial, gerekse motor blokajın daha iyi kalitede olduğunu vurgulamışlardır. Karbonatlı solusyon kullanımı ile ilgili gözlemler muhtemelen,

- 1) Karbondioksitin nöral iletimi deprese edici etkisinden,
- 2) Aksoplazmanın pH sınını azaltarak,
- 3) Sinir aksoplazmasındaki lokal anesteziik fraksiyonunu arttırarak,
- 4) Düşük hücre içi pH ile sekonder olarak aksoplazmada artmış lokal anesteziik konsantrasyonuna bağlı olabilir.

Epidural anestezi amacıyla değişik lokal anesteziik kullanımı ve gene farklı bölgelerde farklı lokal anesteziiklerin alkalinize edilerek kullanımı ile ilgili birçok yayın mevcuttur. Mc Morland ve ark. (7) % 0.25 lik alkalinize edilmiş bupivacain'in epidural anesteziide kullanımı ile ilgili yaptıkları çalışmada hızlı etki ve uzun süreli blokaj elde ettiklerini bildirmişlerdir. Kliniğimizde Ökten ve ark. (8) tarafından yapılan çalışmada, alkalinize edilmiş ve normal bupivacain solusyonları epidural anesteziide karşılaştırmalı olarak kullanılmış ve alkalinize bupivacain cerrahi analjezinin oluşması açısından iki dakikalık bir avantaj sağlamıştır. Gene aynı çalışmada, alkalinize grupta analjezi süresi normal bupivacain grubuna göre bir saatlik uzama göstermiştir.

Bedder ve ark. (1), alkalinize edilmiş % 0.5 lik bupivacain'i supraklavikular brakial pleksus blokajında kullanmışlar ve yararlı bir etki oluşmadığını bildirmişlerdir. Hilgier (6), brakial pleksus blokajın-

da çift kör çalışma ile % 0.5 lik bupivacain epinefrin ve alkalinize % 0.5 lik bupivacain epinefrin kullanmış; bupivacain'in alkalizasyonunun duysal ve motor blokajın çabuk ortaya çıkıp uzun sürmesini sağladığını bildirmiştir.

Motor blokaj açısından iki grup karşılaştırıldığında lidokain adrenalalin grubundaki hastalarda daha hafif şiddette bir motor blokaj, alkalinize lidokain grubunda ise orta ve şiddetli blokajın ağırlık kazandığı gözlenmiş ancak istatistiksel olarak önemsiz bulunmuştur. Parnass ve ark. (9), alkalinize edilmiş lidokain ile epidural anestezide motor blokajın daha güçlü olduğunu savunmuşlardır. Karbon dioksit eklenmiş lidokain solusyonlarıyla da motor blokajın güçlü olduğu araştırmacılar tarafından bildirilmiştir (2,3,14).

Parnass ve ark. (9), sezeryan operasyonlarında, alkalinize ve normal lidokaini karşılaştırmalı olarak kullanmışlar ve alkalinize lidokainle oluşabilecek hipotansiyon riskini araştırmışlardır. Alkalinize lidokainle oluşabilecek hızlı etki spinal anesteziyile analog teşkil edebilir demişlerdir. Bilindiği gibi spinal anestezinin önemli dezavantajı, aşırı sempatik blok ve venöz dönüşdeki azalma nedeniyle oluşan kardiyak autputdaki ve kan basıncındaki belirgin düşmedir. Çalışmacılar, normal lidokain grubuna göre alkalinize lidokainle tansiyonun hızla düşüğünü tesbit etmişler ve tansiyondaki düşmenin ikinci dakikada başladığını ve altıncı dakikada ise belirgin hale geldiğini gözlemişlerdir. Sezeryan operasyonları sırasında oluşan hipotansiyon utero-plasental kan akımında istenmeyen etkiler oluşturabilir. Bunun özellikle preeklampatik ve eklampatik hastalarda zaten azalmış olan utero-plasental dolaşımı daha da bozabileceğini ifade etmişler ve bu vakalarda spinal anesteziden kaçınılması gerektiği kadar alkalinize lidokainle oluşturulan epidural anesteziden de kaçınılması gerektiğini savunmuşlardır.

Çalışmamızdaki 2 grupta da belirgin bir kan basıncı düşmesi saptamadık. Normal lidokain grubunda kan basıncında 15. dakikadan başlayarak 30. dakikaya doğru tedrici bir düşme kaydedildi. Alkalinize lidokain grubunda ise kan basıncı değerleri 10. dakikadan itibaren düşmeye başlamış ve 30. dakikada en fazla düşüşü göstermiştir. Çarpıcı kan basıncı düşmesi olmaması başlangıçta verilen 500 ml Ringer laktat infüzyonuna ve doz tamamlandıktan sonra hızlı serum infüzyonuna bağladık.

Teorik olarak alkalinize edilmiş lokal anesteziklerin konsantrasyon etkisi oluşturduğunu ve sistemik toksisiteye neden olabileceğini

düşünerek her iki grupta da lokal anestezi kan düzeyi baktırmayı düşündük, ancak teknik nedenlerle başaramadık. Difazio ve ark. (5) normal lidokain ve alkalize lidokain olan hastalarda kan düzeylerine bakmışlar ve iki grup arasında belirgin farklılık olmadığını bildirmişlerdir.

Çalışmamızdan elde edilen sonuçlarla lokal anesteziğin pH sınırını fizyolojik sınırlara doğru arttırılmasıyla, gerek analjezi, gerek cerrahi analjezi yerleşme sürelerinin belirgin olarak çabuklaştırıldığı ve anestezinin devam süresinin uzadığı gözlenmiştir. Bu özellikleriyle daha yaygın olarak kullanılacak yararlı bir uygulama olarak kabul edilmiştir.

ÖZET

Bu çalışma epidural anestezide, alkalize lidokainin etkisini incelemek amacıyla planlandı.

Hastalar iki gruba ayrılarak birinci gruptaki hastalara pH'sı 6.80 olan piyasadaki normal lidokainden uygulanırken ikinci gruptaki hastalara 20 ml lidokain içine 2.2 ml NaHCO₃ eklenerek hazırlanan ve pH sı 7.50 olan solüsyon uygulandı. İki grupta da lokal anestezi için 12/00.000 lik epinefrin ilave edildi. Bütün hastalarda ilk 30 dakika içinde analjezinin başlaması, cerrahi anestezi oluşma süresi, analjezi devam süresi, motor blok, ayrıca kan basıncı ve nabız değerleri saptandı. Birinci grupta cerrahi analjezi oluşma süresi 13.77dk bulunurken, ikinci grupta 7.60 dakika idi. Aynı şekilde total analjezi süresinin birinci grupta 140 dakika iken ikinci grupta 187 dakika olduğu gözlenmiştir. İki grup karşılaştırıldığında bu değerler hem klinik hem de istatistiksel olarak önemli bulunmuştur.

Anahtar kelimeler Alkalize lidokain, Epidural anestezi

SUMMARY

Use of Alkalinized Lidocaine in Epidural Anesthesia

The study was designed to evaluate the effects of alkalinized lidocaine in epidural anesthesia.

The patients were divided into two groups : The first group received commercial lidocaine with pH 6.80 while the second group received solution with pH 7.50, which was prepared by addition of 2.2 ml of

NaHCO₃ to 20 ml commercial lidocaine epinephrine in 1/200,000 concentration was added to local anesthetic solution in both groups. In all patients, the onset of analgesia, the time when surgical analgesia occurred, the duration of analgesia, motor blockade, and also pulse rate and blood pressure were determined within 30 minutes. The time of surgical analgesia in the first group was 13.77 minutes, while it was 7.60 minutes in the second group. Meanwhile, it was observed that the duration of analgesia was 140 minutes in the first group, while it was 187 minutes in the second group.

When the two groups were compared, the results were found significant both from the statistical and clinical point of view.

Key words : Alkalinised lidocaine, epidural anesthesia.

KAYNAKLAR

1. Bedder MD Kozody R Craig DB : Comparison Bupivacaine and Alkalinized Bupivacaine in Brachial Plexus Anesthesia, *Anesth. Analg.* 67 : 48-52 1988.
2. Bourke DL : Carbonated Lidocaine, *Anesth. Analg.* 67 : 482-490 1988.
3. Bromage PR Burfoot MT Crowel DE Truent AP : Quality of Epidural Blockage III : Carbonated Local Anesthetic Solutions, *Br. J. Anesth.* 39 : 197, 1987.
4. Churchill Davidson and Wylie WD (Çeviren Akyön G) : *Anestezi Uygulaması*, 2 : 1446-1458, 1984.
5. Difazio CA Carron H Grasslight KR Mascicki JC Bolding WR Johns RA : Comparison of pH-adjusted lidocaine solutions for Epidural Anesthesia, *Anesth. Analg.* 65 : 760-764, 1986.
6. Hilgier M : Alkalinisation of Bupivacaine for Brachial Plexus Block, *Reg. Anesth.* 10 : 59-61, 1985.
7. Mc Morland GH Douglas MJ Jeffery WK Ross PLE Axelson JE Kim JHK Gambling DR Robertson K : Effect of pH-adjustment of Bupivacaine on Onset and Duration of Epidural Analgesia in Parturients, *Can. Anesth. Soc. J.* 33 : 537-541, 1986.
8. Ökten F Saygın B Şekerci S : Epidural Anestezide Alkalinize Bupivacaine Kullanımı, *A.Ü. Tıp Fak. Mec.* 43 : 879-888, 1990.
9. Parnass SM Currand MJA Becker GL : Incidence of Hypotension Associated with Epidural Anesthesia Using Alkalinised Lidocaine for Cesarean Section, *Anesth. Analg.* 66 : 1148-1150, 1987.

10. Racle JP Jourden L Benkhadra A Pog JY Fockenier F : Effect of Adding Sodium Bicarbonate to Bupivacaine for Spinal Anesthesia in Elderly Patients, *Anesth. Analg.* 67 : 570-573, 1988.
11. Ritchie JM Greengoard P ; On the Active Structure of Local Anesthetics, *J. Pharmacol.* 133 : 241, 1961.
12. Ritchie JM Ritchie B Greengoard P : The Effect of the Nerve Sheath on the Action of Local Anesthetics, *J. Pharmacol.* 150 : 160, 1965.
13. Strobel GE Bianchi CP : The effect of pH Gradients on the Action of Procaine and Lidocaine in Intact and Desheathed Sciatic Nerves, *J. Pharmacol.* 172 : 1, 1979.
14. Sukhani R Winnie AP : Clinical Pharmacokinetics of Carbonated Local Anesthetics II : Interscalene Brachial Block Model, *Anesth. Analg.* 66 : 1245-1250, 1987.