

## EPİDURAL ANESTEZİDE ALKALİNİZE BUPİVAKAİN KULLANIMI

Feyhan Ökten\*

Birsen Saygın\*\*

Sumru Şekerci\*\*\*

Başarılı blok elde edebilmek için lokal anestezi ve lokal anestezi teknikleri üzerindeki çalışmalar yıllardır süregelmektedir.

Anesteziyolog için en önemli konu, toksik kan düzeyine erişmeden tehlikeli hipotansiyona neden olmayacak, buna karşın yeterli etkinlikte ve sürede analjezi meydana getirecek bir uygulamayı plânlayıp gerçekleştirebilmektir.

Bu amaçla farklı lokal anestezi maddeleri, lokal anestezi adrenalin, noradrenalin, oktapresin ilavesi, lokal anestezi alkaline edilmesi gibi yöntemler denenmiştir (2,3,5,7,9,10,16,17).

Ritchi ve arkadaşlarının (12,13) lokal anestezi üzerindeki çalışmaları pH ayarlaması yönteminin temelini oluşturmuş ve birçok araştırmacıya ışık tutmuştur. Bu araştırmacılar lokal anestezi aktif formunun ilacın değişmemiş şeklinden çok katyonik form olduğunu göstermişler, aynı zamanda in vitro bir model kullanarak alkalen lokal anestezi solüsyonların myelinli sinirlerde, nötral lokal anestezi ise myelinsiz sinir preparatlarında daha etkin olduğunu bildirmişlerdir. Bununla beraber in vivo olarak lokal anestezi dokuya nüfus etmesi ve blok meydana getirmesi için dokularda belirli konsantrasyonda bir serbest baz bulunması gerekir (2,5,11,17).

Bugün kabul edildiğine göre lokal anestezi pH sınırının asit tarafta kaydırılması solüsyondaki yüklü katyonları arttırırken aksine pH'nın alkalen oluşu serbest formun artmasını sağlamaktadır (2,4,5,10,11,12,13,15,16).

Bupivakain uzun etkili olmasına karşın toksisitesi oldukça yüksek bir lokal anestezi. Son yıllarda alkaline bupivakain ile birçok çalışma yapılmış ve bu konuda çelişkili sonuçlar alınmıştır (1,2,6,9,11,14).

\* A.Ü. Tıp Fak., Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Doç.

\*\* A.Ü. Tıp Fak., Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Başkanı

\*\*\* A.Ü. Tıp Fak., Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Araştırma Gör.

Bizde alkalinize bupivakain ile yapılan epidural anestezide analjezinin başlama süresi ve devamı ile ilgili bir araştırma yaptık.

### GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma, Genel Cerrahi ve Üroloji kliniğinde özellikle inguinal, anorektal ve ürogenital bölgede operasyon uygulanacak ASA 1,11 sınıftan hastalarda plânlandı. Hasta özellikleri ve operasyon cinsleri Tablo I ve II de görülmektedir.

Tablo I : Her İki Gruptaki Hasta Özelliklerini Göstermektedir

|  | <b>I. GRUP</b><br>(Normal Bupivakain)<br>n : 14 (E/K = 13/1) | <b>II. GRUP</b><br>(Alkalinize Bupivakain)<br>n : 12 (E/K = 7/5) |
|--|--|--|
| Yaş<br>(Yıl)                               | 45.85 +/- 16.25  | 50.33 +/- 15.43  |
| Vücut Ağırlığı<br>(Kg)                     | 67.57 +/- 14.55  | 62.83 +/- 16.67  |
| Maksimum Analjezi<br>Oluşma Süresi<br>(dk) | 11.92 +/- 7.83   | 9.75 +/- 5.39  |
| Total Analjezi<br>Süresi<br>(Saat)         | 4.27 +/- 1.36  | 5.37 +/- 2.43  |

P>0.05

Değerler Ort. +/- St. Sap.'yı göstermektedir.

Tablo II : Gruplardaki Operasyon Cinslerini Göstermektedir

|                      | <b>I. GRUP</b><br>(Normal Bupivakain) | <b>II. GRUP</b><br>(Alkalinize Bupivakain) |
|----------------------|---------------------------------------|--|
| İnguinal herni       | 4                                     | İnguinal herni 4                           |
| Hemoroid             | 3                                     | Hemoroid 3                                 |
| Prostat hipertrofisi | 3                                     | Umbilikal herni 1                          |
| Sinüs pilonidalis    | 1                                     | Postoperatif fıtık 1                       |
| Üreter alt ucu taşı  | 2                                     | Laparotomi 3                               |
| Laparotomi           | 1                                     |  |

Hastalar iki gruba ayrıldı ve epidural anestezi amacıyla lokal anestezi olarak 1. grupta 15 ml % 0.5 Bupivakain + 1/200 000 epinefrin solüsyonu kullanıldı. II. gruba 20 ml bupivakain içine 1/4 cc NaHCO<sub>3</sub> eklendikten sonra, karışımdan 15 cc alınarak buna 1/200 000 epinefrin ilavesiyle hazırlanan solüsyon uygulandı. Standardizasyonu sağlamak için önce kullanılmakta olan bupivakain solüsyonlarından 5 örnek alıp bunların pH sını ölçtük ve 5.95, 5.96, 5.97 civarında değerler bulduk. Aralarında çok fazla pH farkı bulunmadığı için ortalama pH yı 5.95 olarak kabul ettik. Laboratuvarında yaptığımız deneyler sonucu 20 cc bupivakaine 1/4 cc NaHCO<sub>3</sub> ilavesiyle pH'ın 7.15 e getirilebileceğini saptadık. Ancak bu miktardan daha fazla NaHCO<sub>3</sub> ilave edildiğinde presipitasyon oluşmaktadır. Ameliyathanedeki uygulamalarımız sırasında önerilen miktarda yani 20 cc bupivakaine 1/4 cc NaHCO<sub>3</sub> ilavesiyle de karışımda çökelti oluştu. Bunun nedenini araştırmak için aynı işlemi farklı ısı ortamlarında tekrarladık. Sonuçta 15°C m altında presipitasyon meydana gelmediğini saptadık. Bu nedenle uygulamalarımızı ilaçları buzdolabında +4°C da bekletip soğuk ortamda yapmaya özen gösterdik.

Tüm hastalarda epidural aralık, lateral dekübitis pozisyonunda damla tekniği ile saptandı. Aralığa girildiğine emin olunduktan ve her yönde aspirasyon uygulanıp BOS gelip gelmediği kontrol edildikten sonra hazırlanan solüsyondan 3 ml test dozu verildi. Kardiyovasküler sistemde hiçbir değişiklik olmaması ve subarahnoid enjeksiyona dair belirti bulunmaması halinde 15 ml lik total doz tamamlandı. Daha önceden hazırlanan formlar üzerinde 1., 3., 5., 10., 15., 20. ve 30. dakikalarda analjezinin segmental yayılımı tesbit edildi. Analjezi, cilde iğne batmasının hissedilmemesi ve periferik sinir stimülatörü ile cilde tetanik stimülasyon verildiğinde rahatsızlık hissini kaybı olarak tanımlandı. Aynı şekilde ilk 30 dakikadaki motor blok dereceleri de kaydedildi.

Motor blok skorlamasında

0 : Motor blok yok

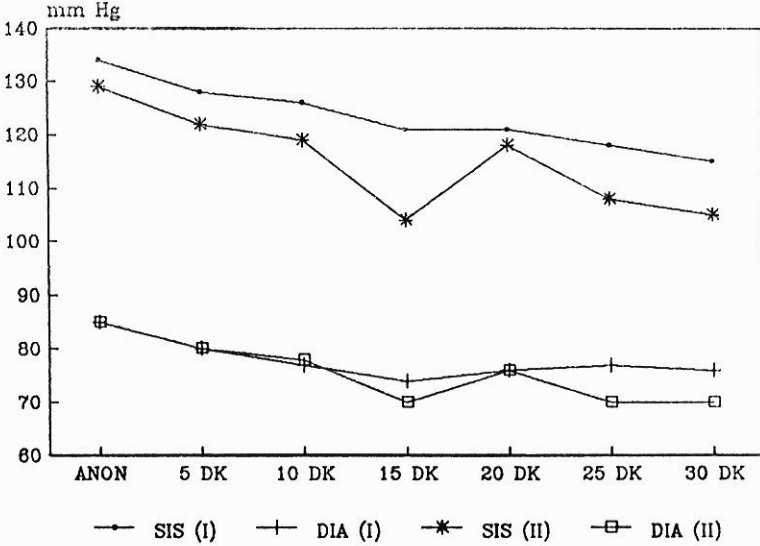
1 : Ekstremiteye uygulanan dirence karşı abdüksiyon ve fleksiyon yapılamaması

2 : Ekstremitenin graviteye karşı abdüksiyon ve fleksiyonunun kaybı

3 : Bacağın veya ayağın graviteye karşı abdüksiyon veya fleksiyon yokluğu esas alındı.

İlk 30 dakika içinde 5 er dakika arayla TA ve nabız kaydedildi. Bütün hastalara uygulamalardan yarım saat önceki dönemde 500 cc Ringer laktat infüzyonu yapıldı.

Kan basıncının ilk değerinin % 30 unun altına düşmesi halinde vazopressör uygulandı. Şekil I ve II de kan basıncı ve nabız değişimleri görülmektedir.

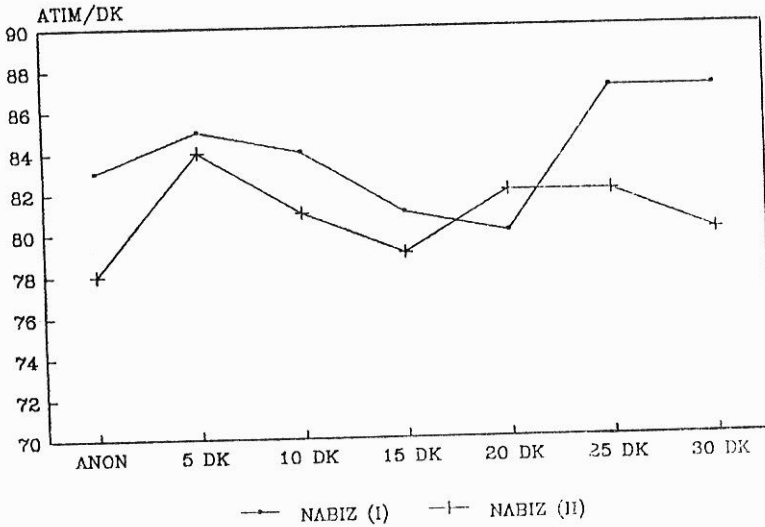


(I) :NORMAL (II):ALKALİNİZE BUPİVACAİNİ

Şekil 1 : İlk 30 dk. içindeki kas basıncı değerlerini göstermektedir.

Her iki grupta da ilk 30 dakika içinde ilave lokal anestezi gerektiren hastalar değerlendirme dışı bırakıldı. Verilen analizinde ortalamalar arası farkın önem kontrolü - Student T testi kullanıldı.

Çalışma grubumuz değişik cerrahi operasyon geçiren hastalardan oluştuğu için önceden standart bir analjezi seviyesi belirlemedik. Bunun yerine operasyon cinsine göre analjezinin oturması gereken dermatomu her hastada ayrı ayrı belirledik ve maksimum analjezi oluşma süresini esas aldık.



(I):NORMAL (II):ALKALİNİZE BUPIVACAİNE

Şekil 2 : İlk 30 dk. içindeki nabız değerlerini göstermektedir.

## BULGULAR

Her iki grupta bulunan hastalar yaş, vücut ağırlığı ve boy gibi klinik özellikler bakımından önemli bir farklılık göstermiyordu ( $p > 0.05$ ). Alkalinize grupta 3, normal bupivakain grubunda 2 hasta ilave doza gereksinim gösterdiğinden değerlendirme dışı bırakıldı. Ayrıca alkalinize grupta 2 hasta yeterli kooperasyon kuramadığı için çalışmaya alınmadı.

Analjezinin operasyon cinsine göre istenen seviyeye çıkması için geçen süre normal bupivakain grubunda ortalama  $11.71 \pm 6.39$  dak. iken, alkalinize bupivakain grubunda ort.  $9.75 \pm 5.39$  dak. bulunmuştur. Ancak bu klinik farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Bununla birlikte normal bupivakain uygulanan grupta 1. dakika da hiçbir hastada analjezi başlamamasına karşın alkalinize grupta değerlendirmeye alınan 12 hastanın 6'sında duyuşsal blokajın başladığı tesbit edilmiştir.

Analjezi devam süresi 1. grupta ort.  $4.27 \pm 1.36$  saat bulunurken alkalinize grupta ort.  $5.37 \pm 2.43$  saat olarak tesbit edilmiştir. Aynı şekilde bu sonuçlar arasında da anlamlı bir farklılık bulunmamıştır.

Motor blok gelişimi açısından incelendiğinde I. grupta 14 hastanın 6'sında II. grupta ise 12 hastanın 5'inde motor blok ortaya çıkmıştır. Her iki grupta motor skorlama dereceleri açısından fark gözlenmemiştir.

### TARTIŞMA

Bir sinirde bloğun başlaması lokal anestezinin sinir aksoplazmasına girip, sodyum kanalında tutulması ile oluşur. Bu aktif bölgeye ulaşabilmesi için ilacın sadece noniyonize forma geçiren olan perinöral kılıfı ve sinir membranı yapılarını geçmesi gerekir. İlaç çözünürlüğünü ve stabilitesini sağlamak amacıyla lokal anestezi tuzları halinde hazırlanır ve bunların tümü asit pH'dadır. Lokal anestezide epinefrin ilavesinin pH'yı daha da asit tarafa kaydırması bilinmektedir. Lokal anestezi solüsyonunun pH'sının fizyolojik sınırlara doğru artırılması; *in vitro* şartlarda nöral blokajın ortaya çıkış süresini kısalttığını buna karşın analjezinin devam süresini uzattığı bildirilmiştir (4,5,15).

Sinir membranına uygulanan lokal anestezi, noniyonize serbest baz ve yüklü iyonize katyon halinde olmak üzere başlıca iki formda bulunur. Noniyonize formun yüzdesi solüsyonun pH'sının artırılması ile ilişkili olarak belirgin şekilde artırılabilir. Lokal anestezide bulunan iyonize ve noniyonize formların oranının saptanması Henderson-Hasselbah eşitliği ile sabit şekilde yapılabilir. Örnek olarak pH'sı 6.5 olan lidokain de % 3.83 noniyonize kısım bulunurken 6.8 lik pH da noniyonize formun oranı % 7.36 olarak bulunmuştur. Bu dokular ve membranlardan kolayca diffüze olabilen kısımda % 192 lik bir artış temsil eder. Sonuçta konsantrasyon hemen hemen iki katına ulaşır. Diffüzyon hızının konsantrasyonla doğrudan ilişkili olduğu düşünülürse dozun ikiye katlanmasıyla etkinin başlama süresinin yarıya inmesi şaşırtıcı değildir (3,5,17). Bu yüzden özellikle epidural anestezi için analjezi yayılımında birçok faktörün rol oynaması mümkün olmakla birlikte Bourke'nin de (3) belirttiği gibi pH'nın artırılması etkinin hızlı başlamasında görüldüğünden daha da önemlidir. Bromage'nin (4) epidural analjezi üzerinde yaptığı çalışmalar konuya ışık tutar niteliktedir.

Epidural aralık duramater'in iki tabakasının ayrışması ile oluşur. 31 çift spinal sinir ve bunların dural uzantıları bu aralıkta seyrederek çıkış delikleri olan intervertebral foraminallara ulaşırlar. İntervertebral foraminaller epidural ve paravertebral aralıklar arasında bir ge-

çit yoludur ve buralara enjekte edilen lokal anesteziik çözeltileri aradan serbestçe geçebilirler. Epidural analjezinin yüksekliğini etkileyen ögeler incelenirse bunlar başlıca : enjeksiyonun yapıldığı nokta, analjezik çözeltilerin volümü, hastanın pozisyonu ve enjeksiyon hızıdır ki bunlar epidural aralıktaki longitudinal yayılıma etki ederler. Birde Bromage (4) tarafından açıklanan nöroaksiyal yayılma vardır ki bu, siniri örten kılıfın durumuna ve bu kılıfta oluşan diffüzyonun fizik kanunlarına bağlıdır (4,17). Burada önemli ögeler analjezik ilâcın gücü, siniri örten kılıf ile analjezik ilaç arasındaki temas alanı, analjezik ilâcın konsantrasyonu ve temas süresidir. Bromage'nin bildirdiğine göre konsantrasyon farkı nöroaksiyal yayılmada bir hayli önem taşımaktadır. Lokal anestezinin pH'sının alkalinize tarafa kaydırılmasının noniyonize formu ve dolayısıyla da konsantrasyonu arttırdığı düşünülürse bu nöroaksiyal yayılımı arttırması da doğal görünmektedir (17).

Analjezinin ortaya çıkış süresinin kısılması lidokain solüsyonuna CO<sub>2</sub> eklenerek karbonatlı solüsyon hazırlanması ile de oluşturulabilmektedir. Bu muhtemelen CO<sub>2</sub>'in nöral iletimi deprese etmesi, aksoplazma pH'sını azaltması, sinir aksoplazmasındaki lokal anesteziik fraksiyonunu arttırmasından veya aksoplazmada artmış lokal anesteziik konsantrasyonuna bağlı olabilir (4).

Lokal anesteziiklerin alkalinize formlarının etkinliğini araştıran birçok çalışma mevcuttur.

Cosmo ev ark. (5) alkalinize lidokain solüsyonlarını epidural anestezide kullanmışlar ve hem analjezi hemde cerrahi anestezinin daha çabuk ortaya çıkması açısından avantajlı olduğunu bildirmişlerdir.

Parnass ve ark. (10) ise Lidokain-epinefrin solüsyonuna bikarbonat ilavesinin etkinin hızlı başlaması avantajına karşın sistolik kan basıncını hızla düşürdüğünü göstermişlerdir. Bu uygulamalarda bolus enjeksiyondan kaçınılması gerektiğini vurgulamışlardır. Biz çalışmamızda ilk 30 dakika içinde bu düzeyde kan basıncı düşmesi gözlemedik. Bunu da uygulamalardan önce yaptığımız hızlı Ringer laktat infüzyonuna bağladık.

Şekil 1'de de görüldüğü gibi en fazla kan basıncı düşmesi 15., 25. ve 30. dakikalarda meydana gelmiştir. 15. dakikada yaklaşık olarak cerrahi anestezinin yerleştiği evre olduğundan bu hipotansiyon normal kabul edilebilir.

Son zamanlarda pH'sı ayarlanmış bupivakain epidural anesteziye prospektif, çift kör bir çalışmada incelenmiş, % 0.25 lik bupivakain pH'sı 5.65 den 7.26 ya çıkarılarak kullanılmış ve sonuçta duyuşal blokajın ortaya çıkış süresinin kıaldığı, ancak analjezinin maksimal seviyeye erişme süresinde değişiklik saptanmadığı bildirilmiştir (8). Bu çalışmanın sonuçları bizim çalışmamızla uyum göstermektedir.

Bedder ve ark. (2) ise alkalinize bupivakaini brakial pleksus blokajı uygulamasında normal bupivakain ile karşılaştırmışlar ancak klinik hiçbir avantaj sağlamadığını bildirmişlerdir.

Bizim çalışmamızdan elde ettiğimiz sonuçlar, maksimum analjezi yerleşme süresi ve total analjezi süresi bakımından, alkalinize bupivakainin normal bupivakaine göre istatistiksel olarak anlamlı bir üstünlüğü olmadığını göstermiştir.

Ancak klinik gözlemlerimizde alkalinize bupivakain kullandığımız hastalarda analjezinin daha erken başladığını saptadık. Alkalinize bupivakain kullandığımız 12 hastanın 6'sında analjezi, cerrahi analjezi sağlayacak düzeyde olmasada 1. dakikada başlamış buna karşın, normal bupivakain kullanılanların hiçbirinde bu sürede analjeziye rastlanmamıştır. Diğer taraftan analjezinin devam süresi (total analjezi süresi) açısından iki grup arasında istatistiksel öneme sahip bir fark gözlenmesede, alkalinize bupivakain kullanılan grupta bu sürenin 66 dakika daha uzun olmasının klinik önem taşıdığı kanısındayız (Tablo 1).

Lokal anesteziyeler değişik pH'lara sahiptirler. Örneğin piyasadaki lidokainin pH'sı 6.80 iken bupivakainin 5.95 dir. Aradaki bu pH farkının etkiyi ne yönde değiştireceğini saptamak için biz ayrıca alkalinize lidokainlede bu çalışmaya benzer bir çalışma yapmaktayız. Bu iki çalışma bir arada yorumlandığında daha objektif sonuçlar ortaya koyacağımız kanısındayız.

## ÖZET

Bu çalışma epidural anesteziye alkalinize bupivakain'in etkisini incelemek amacıyla plânlandı.

Hastalar iki gruba ayrılarak birinci gruptaki hastalara pH'sı 5.95 olan piyasadaki normal bupivakain'den uygulanırken ikinci gruptaki hastalara 20 ml bupivakain'e 0.25 cc NaHCO<sub>3</sub> eklenerek hazırlanan ve pH'sı 7.15 olan solüsyon uygulandı. İki grupta da lokal anestezi için 1/200.000'lik epinefrin ilave edildi. Bütün hastalarda ilk 30 dk. içinde



analjezinin başlaması, maksimum analjezi oluşma süresi, analjezi devam süresi, motor blok, ayrıca kan basıncı ve nabız değerleri saptandı. Birinci grupta maksimum analjezi oluşma süresi 11.92 dk. bulunurken, ikinci grupta 9.75 dk. idi. Aynı şekilde total analjezi süresinin birinci grupta 4.27 saat iken ikinci grupta 5.37 saat olduğu gözlenmiştir. Ancak iki grup arasında bu parametreler karşılaştırıldığında istatistiksel olarak önemli bir farklılığa rastlanmadı.

Anahtar kelimeler : Alkalinize Bupivakain, Epidural anestezi

### SUMMARY

#### Use of alkalinized Bupivacaine in epidural anesthesia

This study was designed to evaluate the effects of alkalinized bupivacaine in epidural anesthesia. The patients were divided into two groups : The first group of patients received commercial bupivacaine with pH 5.95 while the second group of patients received solution with pH 7.15 which was prepared by addition of 0.25 ml of NaHCO<sub>3</sub> to 20 ml of commercial bupivacaine. 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 maximum analgesia occurred, the duration of analgesia, motor blockade, and also pulse rate and blood pressure were determined within 30 minutes. The time of maximum analgesia in the first group was 11.92 minutes while it was 9.75 minutes in the second group. Meanwhile it was observed that the duration of analgesia was 4.27 hours in the first group while it was 5.37 hours in the second group.

However, there were no statistically significant differences in these parameters in both groups .

Key words : Alkalinized bupivacaine, Epidural anesthesia.

### KAYNAKLAR

1. Albright GA : Cardiac arrest following regional anesthesia with Etidocaine or Bupivacaine, *Anesthesiology* 51 : 285-87, 1979.
2. Bedder MD Kozody R Craig DB : Comparison of Bupivacaine and Alkalinized Bupivacaine in Brachial Plexus Anesthesia, *Anesth Analg* 67 : 48-52, 1988.
3. Bourke DL : Carbonated Lidocaine, *Anesth Analg* 67 : 482-90, 1988.
4. Bromage PR ve ark : Quality of Epidural Blockade III : Carbonated Local Anaesthetic Solutions, *Brit J Anaesth* 39 : 197, 1967.
5. DiFazio CA ve ark : Comparison of pH-Adjusted Lidocaine Solutions for Epidural Anesthesia, *Anesth Analg* 65 : 760-64, 1986.

6. Kotelko DM ve ark : Bupivacaine-induced Cardiac Arrhythmias in Sheep Anesthesiology 60 : 10-18, 1984.
7. Leicht CH Carlson SA : Prolongation of Lidocaine Spinal Anesthesia with Epineprine and Phenylephrine, Anesthesiology 63 A : 248, 1985.
8. McMorland GH ve ark : Effect of pH-adjustment of bupivacaine on onset and duration of epidural analgesia in parturients, Can Anaesth Soc J 33 : 537-41, 1986.
9. Parnass SM Ivankovich AD : Alkalinised Bupivacaine in Brachial Plexus Blocks, Anesth Analg 67 : 1015-21, 1988.
10. Parnass SM Curran MJA Becker GL : Incidence of Hypotension Associated with Epidural Anesthesia Using Alkalinized and Nonalkalinized Lidocaine for Cesarean Section, Anesth Analg 66 : 1148-50, 1987.
11. Racle JP ve ark : Effect of Adding Sodium Bicarbonate to Bupivacaine for Spinal Anesthesia in Elderly Patients, Anesth Analg 67 : 570-3, 1988.
12. Ritchie JM Greengard P : On the Active Structure of local Anesthetics, J. Pharmacol. Exp 133 : 241-45, 1961.
13. Ritchie JM Ritchie B Greengard P : The Effect of the Nerve Sheath on the Action of Local Anesthetics, J. Pharmacol 150 :160-4, 1965.
14. Seltzer JL ve ark : Intraleural Bupivacaine-A Kinetic and Dynamic Evaluation, Anesthesiology 67 : 798-800, 1987.
15. Strobel GE Bianchi CP : Effects of pH Gradients on the Action of Procaine and Lidocaine in Intact and Desheathed Sciatic Nerves J Pharmacol Exp 172 : 1-17, 1969.
16. Sukhani R Winnie AP : Interscalene Brachial Block Model, Anesth Analg 66 : 1245-50, 1987.
17. Wylie WD Churchill-Davidson HC : A Practice of Anaesthesia, Fourth Edition Lloyd-luke Ltd. 1137-1189, 1978.