

## EXTRADURAL ELEKTİF SEZARYENLERDE LİDOKAİN+BUPIVAKAİN MİXT ALKALİNİZE LOKAL ANESTEZİK SOLÜSYONUNUN BOLUS VE ARALIKLI DOZLARDA VERİLMESİNİN TOKSİSİTEYE ETKİSİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Levent KILIÇKAN (\*), Kamil TOKER (\*\*)

KO.Ü Tıp Fakültesi Anestezi ve Reanimasyon Anabilim Dalı Kocaeli

### ÖZET

Çalışmamızda, epidural aralığa ilacın verilmiş yönteminin toksisiteye bir etkisinin olup olmadığını incelemeyi amaçladık. Elektif seksiyolarda, fetal distressi olmayan, miadında gebeleri çalışma grubu (n:10) ve kontrol grubu (n:10) olarak iki gruba ayırdık. Çalışma grubuna ilacı test dozundan sonra 5ml aralıklı dozlarda, kontrol grubuna ise tek doz bolus olarak verdik. Gruplar arasında ilacın verilmiş yöntemi hariç diğer yöntemlerde fark yoktu. Anestezist ve hasta gözüyle gruplar arasında blok kalitesi yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Gruplar arasında pik etki zamanı ortalamaları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ( $p<0.05$ ). Her iki grupta da intraoperatif sistemik toksik etkiyi destekleyecek bir bulguya rastlanmadı. Elektif seksiyolarda mixed alkalinize solüsyonun konsantrasyonunun azalması sebebi ile toksik etkiye faydalı olduğu ve aralıklı dozlarda ilaç yapmanın daha emin bir yol olduğu kanısındayız.

Anahtar kelimeler: Obstetrik anestezi, Ekstradural anestezi, toksisite

### A COMPARISON BETWEEN THE TOXIC EFFECT OF MIXED OF LIGNOCAINE + BUPIVACAINE ALKALINIZED LOCAL ANESTHETIC SOLUTIONS AT BOLUS AND AT INTERVAL DOSES IN EXTRADURAL ELECTIVE CAESAREAN SECTIONS

#### SUMMARY

A Comparison Between the Toxic Effects of Mixed of Lignocaine+Bupivacaine Alkalinized Local Anesthetic Solutions at Bolus and at Interval Doses in Extradural Elective Caesarean Sections. We attempted in this study to investigate whether the way the drugs were administered had any effect on toxicity. We divided in term, who had no fetal distress into two groups : working group and control group in elective caesarean sections. As the method of administering the drug into the extradural space in those patients in the working group, at fractioned doses of 5 ml following the test dosage. However, in the control group was administered at a single bolus dosage. There was no other difference between groups except the metod of administering the drugs. There was also no statistically significant difference as regard the block quality between the anaesthetists and patients opinions. There was a statistically significant difference as regards the average peak effect time between groups ( $p<0.05$ ). We believe that alkalinized of mixture solution is beneficial due to decrease of concentration and that it is a safer method in the administration of fractioned doses.

Key words : Obstetric anaesthesia, extradural anaesthesia, toxicity.

Bupivakain kardiotoksitesi epidural uygulanan vakalarda görülebilmektedir. Bazı vakalarda gebelerde görülen kardiyotoksik etkinin, ilaçların epidural aralığa verilmiş yöntemi olan fraksiyone aralıklı dozlarda vermenin, bolus tek doz vermeden daha az sistemik toksik etki yapacağına ait çalışmalar vardır (1,2). Ayrıca Van Zundert A ve arkadaşları 20-25 mg gibi çok küçük dozlarda bile bupivakainin IV enjeksiyonunda kardiovasküler kollaps bildirdikleri vakaları mevcuttur. (3).

#### MATERYAL ve METOD

Elektif seksiyolarda, fetal distressi olmayan, miadında, primipar ve multipar gebeleri çalışma grubu (n:10) ve kontrol grubu (n:10) olmak üzere iki gruba ayrıldı. Çalışma grubundaki hastalar test dozundan sonra 5 ml aralıklı dozlarda, 10 ml dk verilmiş hızını geçmeksizin aralıklar arasında 1 dk bekleyerek ilaç verildi. Kontrol grubunda ise test dozundan sonra tek doz bolus olarak verilmiş yöntemi seçildi. İlacın verilmiş yöntemi hariç diğer yöntemlerde gruplar arasında fark yoktu. Tüm

gebelerde asit aspirasyon proflaksisi için rutin gece saat 10'da 150 mg Ranitidin peros olarak verildi.Yine operasyondan 2 saat 150 mg Ranitidin 10 mg Metoklopramid ve 5-10 dk önce de 30 ml Sodyum sitrat verildi.

Gebeler operasyon salonuna her iki grupta sol yan pozisyonda alındı.Çalışma ve kontrol gruplarımızda % 50-50 oranında % 1 Lidokain , % 0.25 Bupivakain , 1/200.000 adrenalin ihtiva eden karışıma , % 8,4 Sodyum bikarbonattan ( presipitasyonu engellemek için pH ölçümleri yapılarak ) 0.5 ml miktarlarda toplam 2 ml eklendi. Toplam final solüsyonumuz 22 ml idi.Her iki gruptaki her bir hastaya blok olmadan önce 15-20 ml kg Dekstrozsuz laktatlı Ringer 20 dakikanın üzerine gidecek şekilde gebelere verildi.Obez gebelerde daha çok oturur pozisyon tercih edildi. 16 numaralı TUQHY iğnesiyle L 2-3 aralığı tercih edilerek ( L 2-3 veya L 3-4 den ) direnç kaybı yöntemi ile epidural aralık tespit edilip , epidural kateter baş hizasına doğru ortalama 3 cm epidural aralık içinde kalacak şekilde epidural aralığa yerleştirildi. Tüm gebelerde enjeksiyonların tamamı sol yan pozisyonda yapıldı. Çalışma grubunda hazırladığımız solüsyonlardan 3 ml test dozu verdikten sonra, 5 ml aralıklı dozlarda 10 ml dakika verilmiş hızı (her doz arasında 1 dk beklendi) ile 21 ml uygulandı. Kontrol grubunda ise 3 ml test dozundan 5 dakika sonra kateterin i.v ve subaraknoid yerleşim göstermediğine kanaat getirdiğimizde 18 ml extradural solüsyonu tek doz bolus olarak 10 ml dk verilmiş hızını geçmeksizin hastaya enjekte edildi. Sensoryal blok düzeyi T4'e ulaşıncaya operasyonu başlatıldı. Motor blokta Bromaj'ın motor blok skalası ile ölçüldü. Anestezist gözüyle blok kalitesi intraoperatif cilt insizyonunda uterus insizyon ve reparasyonunda, periton çekilmelerinde ve cilt reparasyonunda değerlendirerek kaydedildi. Bu esnalarda anestezist ve hasta gözüyle değerlendirmeler alındı. İntraoperatif infüzyon içinde 30 mg efedrin ihtiva eden 500 ml dekstrozsuz laktatlı ringer ile devam edildi.

## SONUÇLAR

Her iki grupta demografik özellikler yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (Tablo I).

Gruplar arasında pik etki zamanı (sensoryal blok düzeyinin T4 ulaşma zamanı) ortalaması bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ( $p<0.05$ ) (Tablo II). Her iki grupta anestezist ve hasta değerlendirmesi ile blok kalitesi yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Her iki grupta hiçbir hastada intraoperatif hipotansiyon gözlenmedi. Her iki grupta intraoperatif sistemik toksik etkiyi destekleyecek bir bulguya rastlanmadı. İstatistiksel olarak student-t ve unpair test kullanıldı.

Tablo I : Demografik Özellikler

	Çalışma grubu	Kontrol grubu
Yaş ( Yıl )	28±0.7	28.3±0.4
Boy ( cm )	159±0.5	158.9±0.2
Kilo ( kg )	67±2.3	68±1.8

## TARTIŞMA

Biz bu çalışmamızda sensoryal blok düzeyinin T4'e ulaşma zamanı ( pik etki zamanı operasyona başlama zamanı )olarak çalışma grubunda 13.9 dk bulurken , kontrol grubunda 12.3 dk bulduk. Ayrıca her iki grupta da intraoperatif blok kalitesini mükemmel bulduk. R Fernando ve arkadaşlarının aynı solüsyonla tek doz bolus yöntemi ile yaptıkları çalışmada bolus yöntemini tercih etmelerinin sebebi olarak başlangıç zamanının daha kısa olmasını, intraoperatif daha keskin bir blok sağlamasını, intraoperatif rahatsızlık hissini olmamasını, başlangıçta hazırlanan extradural solüsyona ek solüsyon hazırlanmamasını ve intraoperatif extradural aralığa ek doz yapılmamasını göstermişlerdir.

Bizim bu çalışmamızda her iki grupta da tüm hastalarda intraoperatif blok kalitesini mükemmel bulurken , hiç bir hastada başlangıçta hazırlanan extradural solüsyona ek doz hazırlanmamış ve tüm operasyonlar başlangıçtaki 21 ml solüsyonla başarı ile tamamlanmıştır.

Tablo II: Gruplar arasındaki ortalama pik etki zamanı

Hastalar	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Çalışma g (dk )	14	15	13	12	16	15	14	11	15	14
Kontrol g (dk)	13	12	14	13	13	10	13	13	12	10

Chan ve arkadaşlarının bir çalışmasında bölünmüş dozlarda ilaç vermek , geniş bolus dozda ilaç vermektten daha az etkili anestezi ve analjezi sağlamaz demişlerdir (4). Bizim bu çalışmamızda her iki grupta da hiçbir hastada intraoperatif hipotansiyon gözlemedik. Crochetiere ve arkadaşlarının 45 hastada elektif seksiyolarda % 2'lik Lidokain adrenalini solüsyonlarında extradural aralığa ilacın verilmiş yöntemlerini karşılaştırmışlardı. Bir gruba bolus, diğer gruba da artan dozlarda ilaç vermişlerdi. Bolus yapılan yöntemde hastalarda daha fazla hipotansiyon gelişmişti ( % 5 ye karşı % 14 ) (5). Bizim çalışmamızdaki her iki grupta da hiçbir hastada hipotansiyon gelişmemesini, infüzyon olarak verdiğimiz efedrine bağlıyoruz. Şöyleki ; Blok oluşmadan önce 15-20 ml / kg hesabına göre 20 dk üzerinde gidecek şekilde hastalara verdiğimiz % 5 Dekstrozsuz laktatlı ringerden başka intraoperatif infüzyona hipotansiyona önlem olarak 500 ml %5 Dekstrozsuz laktatlı ringer içinde 30 mg efedrin ihtiva eden solüsyonla devam ettik. Literatürde en son tavsiye edilen intraoperatif tansiyon görüldüğü zaman 5-15 ml bolus efedrin yapma yerine , intraoperatif infüzyon için efedrinin infüzyon tarzında hastaya verilmesidir.

Biz bu çalışmamızda her iki grupta da, hiç bir hastada, intraoperatif sistemik toksik etkiyi destekleyecek bir bulguya rastlamadık. Çalışma grubunda bir seferde yaklaşık 12.5 mg Bupivakain epidural aralığa verilirken, kontrol grubunda bu değer 45 mg dı. Van zundert ve arkadaşları 25 mg i.v bupivakainin KVS kollaps ve kardiotoxik etkilerinden bahsetmişlerdir(3). Bu toksik etkiden çalışma grubunda uzaklaşırken, kontrol grubunda risk vardır. Yapılan çalışmalarda bupivakainin kardiotoxik etkisini artıran faktörler arasında ; GEBELİK(6,7,8,9) Gebelerde bupivakainin plazma proteinine bağlanması düşer normal insanlara göre ( % 73 karşı % 51) bu da kanda serbest bupivakain yüzdesini arttırarak toksiteyi arttıran bir faktör. Hipoksi ve asidoz ile ilgili

yapılan çalışmalarda bupivakainin sistemik toksitesini arttırdığını söylemişlerdir(10). Gebelerde O2 tüketimi ve FRK (fonksiyonel residüel kapasite) %20 artmıştır. Yani gebelerde hipoksi ve asidoza meyil vardır. Ayrıca aortakaval kompresyondan dolayı , toksik bir olayda kardiopulmoner resussitasyon zorlaşacaktır. Bupivakainin hızlı bolus injeksiyonla i.v verilmesi toksiteyi artırır. Bupivakainin yağda çözünürlüğü ve proteinlere bağlanması fazladır. Bu durumda plazma serbest ilaç konsantrasyonu yükselir. HİPERKALEMİ ve HİPONATREMİ(11) toksiteyi artıran faktörlerdir. Yukarıda görüldüğü gibi gebelerde özellikle bupivakain kullanırken niye hassas olmamız gerektiği anlaşılmaktadır.

Obstetrik hastalarda epidural kateterin ven yerleşimi %1.6-6.8 arasında değişmektedir(12,13). Yine bir çalışmada lokal anesteziklerin test dozunun yapılması ve aspirasyonla negatif cevap alınması epidural enjeksiyondan sonra kateterin damar dokusu içinde olmadığına garanti değildir(14). Yine yapılan çalışmalarda epidural kateterin venöz yerleşimi ya: Epidural kateterin içinde kan aspire edilmesi ( bu yöntem çok güvenilir değildir. Bir çalışmada 21 i.v epidural kateter yerleşiminden yalnızca 5 hastada epidural kateterden kan aspire edilmiştir(13).

Lokal anestezikler i.v enjeksiyonu doza bağlı olarak işaret ve septomlar verir. Kulak çınlamasından - KVS kollapsa kadar gider.

Chloraprokain, prilokain ve lidokain sistemik enjeksiyon septomlarını göstermeyebilir(15). 2 ml Bupivakain ( %0.25-0.75 ) 51 obstetrik hastada MSS toksik belirtileri vermede yetersizdi(15). 15 mg adrenalinin birçok gebe olmayan hastada epidural ven kanülasyonunu ortaya çıkarır (16). Ama bu özellikle doğumda iyi çalışmaz(17). Bir çalışmada en fazla uterus kontraksiyonlarında bile anne kalp hızı dakikada 20-30 atımartarken, 15 mg adrenalinin injeksiyonundan sonra dakikada 40 atım artar demiştir(18). Burda

görüldüğü gibi gebelerde bupivakain kullanıldığı zaman daha dikkatli olunması gerektiğini ( KVS toksite yönünden ), test dozunun tamamen güvenilir bir yöntem olmadığını, i.v yerleşiminde extradural aralığa bir seferde 20-25 mg dan fazla bupivakain verilmeyeceği ve test dozundan sonra bolus tek doz yerine, fraksiyone aralıklı dozlarda ilaç veriliminin özellikle gebelerde daha güvenilir bir yöntem olduğu kanısındayız.

Elektif seksiyolarda lidokain + bupivakain mixt alkalize lokal anestezi solüsyonunun faydalı olduğu ve mixt yöntemle konsantrasyonun azalması ile aralıklı dozlarda ilaç yapımında daha emin bir yol olduğu kanısındayız.

### KAYNAKLAR

1. Kenneth A , Fahmed Z : Bupivacaine cardiotoxicity or anesthetic technique ? *Anesthesiology* 1984;61: 625-627.
2. Conklin KA , Ziadlourad F : Bupivacaine cardiotoxicity in a pregnant patient with mitral valve prolapse. *Anesthesiology* 1983; 58 : 596 .
3. Van Zundert A : Is there a need for chlorprocaine 3% and bupivacaine 0.75 % ? *Acta Anaesth Belg* 1988; 39: 151.
4. Chan VW , Moraly FP , Vosu FP : Predictability of spread of epidural anesthesia for cesarean section using incremental doses of lidocaine hydrochloride with epinephrine. *Regional Anesthesia* 1989;14 :133 .
5. Crochetire CT , Trepanier CA , Cote JJ : Epidural anaesthesia for cesarean section: Comparison of two injection techniques. *Can J Anaesth* 1989; 36 : 133 .
6. Morishima HO , Pedersen H , Finster M et al.: Bupivacaine toxicity in pregnant and nonpregnant ewes. *Anesthesiology* 1985; 63 : 134.
7. Santos AC , Pedersen H , Harmon TW et al : Does pregnancy alter the systemic toxicity of local anesthetics ? *Anesthesiology* 1989; 70 : 991.
8. Santos AC, Pedersen H, Harmon TW et al : Serum protein binding of bupivacaine in nonpregnant and pregnant ewes. *Anesthesiology* 1989; 70 : 991-5 .
9. Wulf H, Münstedt P, Maier CH : Plasma protein binding of bupivacaine in pregnant women. *Acta Anaesth Scand* 1991; 35:129-133.
10. Heavner JE, Dryden CF, Sanghani V : Severe hypoxia enhances central nervous system and cardiovascular toxicity of bupivacaine in lightly anesthetized pigs. *Anesthesiology* 1992;77 : 142-7.
11. Timour Q, Freysz M, Mazze R et al : Enhancement by hyponatremia and hyperkalemia of ventricular conduction and rhythm disorders caused by bupivacaine. *Anesthesiology* 1990; 72 : 1051.
12. Philip BK : Effect of epidural air injection on catheter complications. *Regional Anesthesia* 1985;10 : 21.
13. Leighton BL, Norris MC, Desimone CA et al : The air test as a clinically useful indicator of intravenously placed epidural catheters. *Anesthesiology* 1990; 73 : 610.
14. Mc lean BY, Rottman RL, Katelko DM : Failure of multiple test doses and techniques to detect intravascular migration of an epidural catheter. *Anesthesia Analgesia* 1992; 74 : 454.
15. Grice SC, Eisenach JC, Dewan DM : Evaluation of 2-chloroprocaine as an effective test dose for epidural analgesia. *Anesthesiology* 1987; 67 : A627.
16. Kenepf NB, Gutsche BB : Inadvertent intravascular injections during lumbar epidural anesthesia *Anesthesiology* 1981; 54 : 172.
17. Eldor J, Frankel DZ, Olshwang D : Tinnitus as an early diagnostic sign of inadvertent intravenous injection of bupivacaine test dose. *Resuscitation* 1988;16 : 303.
18. Moore DC, Batra MS : The components of an effective test dose prior to epidural block. *Anesthesiology* 1981; 55 : 693.
19. Leighton BL, Norris MC, Sosis M : Limitations of epinephrine as a marker of intravascular injection in laboring women. *Anesthesiology* 1987; 66 : 688.
20. Leighton BL : New Advances in obstetric anesthesia. *Lippincott JB P59* ; 1991.