

Yeni Bir Lokal Anestetik İlaçla (Etidocaine-Duranest) Yaptığımız Epidural Anestesi'nin Değerlendirilmesi

Dr. Orhan TOYDEMİR (*)

ÖZET

Bu çalışmada, adrenalini veya adrenalinsiz % 1 etidocaine ile yapılan epidural anestezinin, göbek düzeyinin altında kalan vücut kısımlarında yapılacak cerrahi girişimler için yeterli olduğu gösterilmiştir. Anestezinin başlama süresi kısa olup 15-20 dakika içinde tamamlanma oluşur. Anestezinin segmental olarak yayıldığı alandaki etki süresi 3 saat olup motor ve hissi total süre 4-6 saattir.

SUMMARY

We have shown that lumbar epidural analgesia with 1 % Etidocaine with or without adrenaline are adequate for surgery below the umbilical level. Initial onset time is very short and the block is usually completed within 15-20 minutes. Duration of maximum segmental spread of analgesia is around 3 hours and total duration of motor and sensory block is 4-6 hours.

GİRİŞ

Etidocaine, Astra firması tarafından daha iyi bir lokal anestetik bulma gayretiyle geliştirilmiş olup lidocaine'den bir

propyl radikaliyle ayrılmaktadır. İlaç epidural, kaudal sinir blok'u yapmakta kullanılmış ve iyi bir anestetik ilaç olarak tavsiye edilmiştir. İlacın en yaygın kullanış yeri olan epidural anestezideki değeriyle ayrıca spinal anestezide de yararlı bir lokal anestetik ilaç olup olmadığını saptamak amacıyla bu çalışma yapılmıştır.

GENEL BİLGİLER

Etidocaine'in yağda eriyebilirliği çok yüksek ve protein'lere bağlanabilirliği güçlü olduğu için sinir reseptörlerine çabuk ve sıkıca bağlanır. Bu özellik uzun etkili tüm lokal anestetiklerde görülür (Tablo:1).

Anestetik İlaçlar	Bağlama Kapasitesi % olarak
Prilocalne	50
Lidocaine	64
Mepivacaine	27
Bupivacaln	95
Etidocaine	94

Tablo: 1— Bazı Lokal Anestetik İlaçların Plazma Protein'lerine Bağlanma Kapasiteleri

(*) Bursa Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kürsüsü Öğretim Üyesi

Epidural anesteziye bazen aşağı karn ameliyatlarında visceral ağrılar görülür¹. Etidocaine'de de böyle ağrılar olabilir. İlaç daha az toksik olduğundan daha yüksek dozlarda kullanılabilir. Periferik sinir blokajı için % 0.5 solusyonu ve epidural blok için % 1'lik solusyonu yeterlidir. Etidocaine'in pH'ı 4.37 ve adrenalinli solusyonununun pH'ı ise 3.92'dir. Bu asidite bazen lokal iritasyon'a ve ağrıya neden olur. 500 mg. üstündeki dozlarda bile kardiovasküler sistem depresyonu veya sistemik toksisite görülmemiştir.

Etidocaine lidocaine'den çok güçlü olmasına rağmen, klinik doz/toksik doz oranı eş değerdedir. Yüksek doz ve yanlışlıkla damar içi zerklerden sonra amid-tipli lokal anestetiklerde görülen kusma, baş dönmesi, titreme ve konvülsiyon görülebilir. Post-operatif olarak geçici veya kalıcı bir sekel gösterilememiştir. Methemoglobin değerleri normal sınırları aşmaz. Allerjik veya sistemik toksisite belirtileride görülmez.

Özet olarak :

a— Etidocaine'in şu üç özelliği vardır:

- (1) Çabuk etki yapması
- (2) Etkinin uzun süreli olması
- (3) Kuvvetli motor blok yapması

Uzun süre etkili oluşu yanında çabuk etki yapması etidocaine'i tetracaine ve bu-pivacaine'den ayırır. Zira bu son iki ilaç yavaş ve uzun etkilidirler.

b— % 1 Etidocaine epidural anestezi-sinde, analjezi ve derin bir motor blokajı görülür. Bu etkiler uzun süreli olup 5 µg/ml. adrenalinle güçlendirilir.

c— % 0.5 - 1 Etidocaine solusyonuyla periferik sinir blokajı yapılır. Bu blokaj uzun süreli olup kasları çok iyi derecede gevşetir.

d— Etidocaine'in sistemik toksisitesi çok düşük olup, nörolojik sekel, methemoglobinemi, kardio-vasküler bozukluklar ve diğer organlarda harabiyet gösterilememiştir.

e— Sistemik absorpsiyonu yavaş ve kandan kayboluşu hızlı olduğundan yanlışlıkla damar içi zerk yapılmazsa yüksek kan seviyesine ulaşmak mümkün değildir. En azından halen kullanılan lokal anestetikler kadar güvenilir niteliktedir.

a— Formülü : Etidocaine, (T) — 2 — (N, ethylpropyl — 2¹, 6¹ butyroxylidide) olup Duranest adıyla piyasaya çıkarılmıştır.

Açık formülü aşağıdaki gibi olup Lidocaine'den bir propyl fazlası vardır.

Yağlarda erimesi ve protein bağlama kapasitesi çok yüksektir.

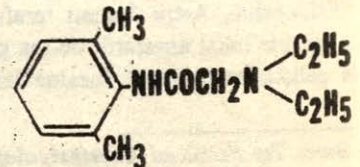
b— Farmakolojisi: Dört köpek üzerinde yapılan bir araştırmada² damar yoluyla 0.1 — 0.3 mg/kg. dozlarda verilen etidocaine başlangıçta kalp atış hızında, kan basıncında, santral venöz basınçta ve göz pupillasında çok az değişikliklere yol açmıştır. Daha sonra, kalp debisinde, atış hacminde ve total periferik dirençte bir artış gözlenmiş olup, 0.3 mg/kg dozdan sonra bir köpekte hafifçe salya salgısı artmıştır. Doz 1 mg/kg. iken kardiovasküler sistemde büyük değişiklikler olmamış, sadece midriasis ve bir köpekte kusma görülmüştür. Dozun 3 mg/kg. a yüksel-

2.1

DURANEST



LIDOCAINE



tilmesinden sonra taşıkardi ve hipertansiyonun yanısıra tonik konvülsiyon ve ürinyasyon görülmüş, ayrıca bütün köpeklerde midriasis ve nistagmus gözlenmiştir. Doz, 10 mg/kg. in altında iken solunum ve rektal ısı normal bulunmuş olup EKG de PR, QRS, QT aralıkları etkilenmemiştir. Dozun 10 mg/kg. olmasından sonra midriasis, nistagmus ve tonik konvülsiyonlar görülmüş, solunumu duran köpekler kardio-vasküler kollapsla ölmüşlerdir. Bir köpekte ventriküler fibrilasyon görülmüştür. Deri altı verilen dozlarda aynı sonuçlar, intravenöz dozun on kat ya da daha fazlası verilince elde edilmiştir.

Etidocaine'in beyin ve kandaki yoğunluğuyla beyin kan ratio'su incelendiği zaman (Tablo: 2) lidocaine ve bupivacaine'e oranla çok düşük olduğu görülmüştür.

Dokular	Yoğunluk mg/g		
	Etidocaine	Lidocaine	Bupivacaine
Kan	2.5	3.4	2.3
Beyin	4.5	10.1	7.0
Beyin/Kan Ratio'su	1.8	3.0	3.0

Tablo: 2— Etidocaine Lidocaine ve Bupivacaine'in Dokulardaki Yoğunluklarıyla Beyin/Kan Ratloları

Radyoaktif (C_{14}) le işaretlenmiş Etidocaine'le yapılan çalışmada :

(1) Zerkden 5 dakika sonra dokular da en yüksek değere ulaşır.

(2) Akciğerler en yüksek yoğunluğa ulaşır.

(3) Yağlarda etidocaine depo edilir. (Değişmemiş olarak)

(4) Kaslar Etidocaine metabolitlerini depo eder.

(5) Beyinde 2 saat sonra değişmemiş etidocaine bulunmaz.

(6) Bağırsaklarda 2-6 saat sonra radyoaktivite % 20'ye yükselir.

(7) Böbrekler yoluyla radyoaktif etidocaine metabolitleri % 81 oranında atılır. Burada değişmeden atılan etidocaine sadece % 0.9'dur.

Bundan Etidocaine metabolitlerinin bir kısmının böbrek ve büyükçe bir kısmının da safra yoluyla atıldığını düşünebiliriz.

Etidocaine'in yaptığı blok, bupivacaine'den biraz fazla fakat lidocaine'den çok fazladır. Bu etki kurbağa sıyatik siniri üzerine konan anestetiklerle gösterilmiştir².

Kobaylar üzerinde yapılan deneysel çalışmalarda², intradermal zerk edilen değişik yoğunluktaki Etidocaine'in analjezi süreleri Tablo: 3'de gösterilmiştir. Bu tablo'ya, kıyaslama amacıyla % 2'lik lidocaine'le sağlanan anestezi süresi de eklenmiştir.

Lokal Anestetik Madde	Yoğunluk (%)	Analjezi Süresi (dakika)
Etidocaine + 10		
$\mu\text{g/ml}$.	0.25	154
Etidocaine	0.50	174
Etidocaine	1.00	232
Lidocaine	2.00	121

Tablo: 3— Kobaylarda Değişik Yoğunluktaki Etidocaine'le Oluşturulan Analjezi Süreleri

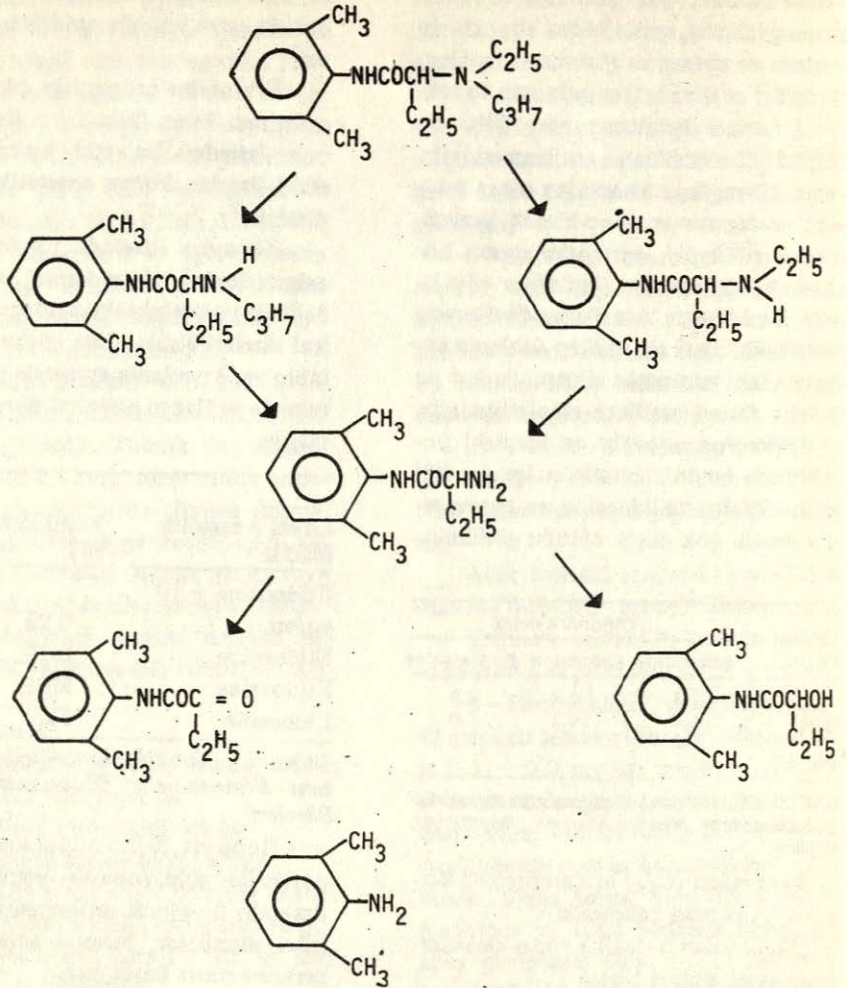
Kobayda, % 0.5 etidocaine + 5 $\mu\text{g/ml}$ adrenalın solusyonuyla yapılan pleksus brakialis blokunda motor paralizi 179 dakika sürmüştür. Burada analjezi hemen zerkden sonra başlamıştır.

Tavşanda gösterildiği gibi, Etidocaine insanda da kornea anesteziinde analjezinin hemen oluşması ve süresi bakımından kullanılabilir.

Köpekte % 1 etidocaine'den 5 ml. epidural mesafeye konan kateter yoluyla zerk edildikten beş dakika sonra anestezi yerleşir. Epidural mesafeden ilacın absorpsiyonu oldukça hızlıdır. 5-10 dakika sonra kan seviyesi en yüksek değere ulaşır. Bu değer, konvülsiyon yapan toksik dozun çok altındadır. % 1 etidocaine'le yapılan epidural anesteziiden sonra anal ağrı 372 dakika, vulva ağrısı 395 dakika

Etidocaine'in Metabolitleri :

3.5



ve parmak ağrısı 488 dakika sonra geri gelmiş ve 865 dakika sonra da tam düzelmeye olmuştur. Bu dozlarla sistemik toksik reaksiyon ve nörolojik sekel oluşmamıştır.

Beş köpekte yapılan² ve dört saat süreyle her saat başı 5 ml. % 1 etidocaine kullanılan epidural çalışmada birinci zerkden 1 dakika sonra 5 köpekte de arka bacaklarda motor ve hissi blok oluşmuştur. Birinci dozdan sonra Horner sendromu gözlenmiş ve bir köpek ikinci dozdan üç dakika sonra ölmüştür. Üç köpek dördün-

cü dozdan 2-10 dakika sonra ölmüşler ve bir köpek 4'üncü dozdan sonra da yaşamıştır. Merkezi sinir sistemi uyarısı işareti olan baş titremesi, nistagmus ve konvülsiyonlar hiç birisinde görülmemiştir. İlk dozdan sonra solunum hızı, kan basıncı ve merkezi ven basıncı anlamlı tarzda azalmış, total periferik dirençte pek bir değişiklik olmamıştır.

Macaca Mulatta maymunlarıyla yapılan bir çalışmada Bupivacaine, Lidocaine ve Etidocaine'le konvülsiyon oluşturulabilmesi için verilen damar içi dozlar Tablo: 4'de gösterilmiştir.

Anestetikler	Epilepsi Dozu (damar içi zerk) mg/kg	Kan Yo- ğunluğu mg/ml.
Etidocaine	5.4	4.3
Bupivacaine	4.4	4.5
Lidocaine	22.5	18.2

Tablo: 4— Değişik Anestetiklerle Macaca Mulatta Maymunlarından Konvülsiyon Oluşturabilmek İçin Kullanılan Dozlar.

Lidocaine'in aksine, etidocaine'le konvülsiyonlardan önce ne uyku ve sersemlik hali, ne de EEG de karakteristik epilepsi önü aktiviteside görülmemiştir. Her üç ilaçla da 0.1 mg/kg. diazepam'la bu konvülsiyonlar durdurulmuştur.

Sonuç olarak bupivacaine ve etidocaine'in merkezi sinir sistemi toksisitesi lidocaine'inkinden 4 kat daha fazladır diyebiliriz.

0.5-1-2 mg/kg/dk. damar içi infüzyonuyla verilen etidocaine'den sonra doz 7.18-4.76 mg/kg. a yükseldiğinde tonik ve klonik kasılmalarıyla tipik epilepsi nöbetleri oluşur. Bu esnada kan basıncı ve nabız hızı artar, kalpte nodal aritmi oluşur. Epilepsi krizinden evvel çok az hayvanda sedasyon ve uyku haliyle, davranış değişiklikleri görülürse de bu lidocaine'le görülenlerle karşılaştırıldığında yok denebilir.

Kediye epidural olarak verilen 1 ml % 2 etidocaine + 5 µg/ml. adrenalinden 24 ve 72 saat sonra yapılan beyin ve omurilik muayenelerinde patolojik ve mikroskopik bir değişiklik gözlenmemiştir.

Tavşanlara spinal olarak verilen % 0.5-1-2 yoğunluktaki etidocaine'den sonra medulla spinaliste patolojik bir değişiklik gözlenmemiştir. Yoğunluğun % 4 olarak verildiği zaman görülen mikroskopik değişiklikler ilaca bağlıdır.

c — Toksisitesi : Etidocaine'in fare, sıçan ve kobaylarda akut zehirlenme yapan LD—50 dozları ve bu dozların uygulandığı yollar Tablo: 5'de verilmiştir.

Uygulama Yolu	Hayvan	Ortalama LD — 50 (mg/kg)
Damar İçi	Fare	5.8
Damar İçi	Sıçan	6.3
İntra Peritoneal	Fare	57
Deri Altı	Fare	96
Deri Altı	Sıçan	130 ¹
Deri Altı	Kobay	69
Ağız Yoluyla	Fare	113
Kas İçi	Erkek Sıçan	34
	Dişi Sıçan	42
	Erkek Sıçan	29 ²
	Dişi Sıçan	33 ²

Tablo: 5— Değişik Deney Hayvanlarında Değişik Yollarla Verilen Etidocaine'in LD₅₀ Dozları

¹ 10 µg/ml. Adrenalinli

² 5µg/ml. Adrenalinli

d — Allerji Özelliği : Yapılan deri içi, kas içi zerklerden sonra etidocaine'de allerjik ve anafilaktik bir özellik saptanmamıştır.

e — Teratojenik Etkisi : Gebeliğin 6-15 günlerinde anne sıçana deri altı verilen günlük 1-3-10 mg/kg. doz etidocaine'in, implantasyon sayısı, canlı yavru cins ve sayısı, ölü doğum, resorpsiyon, yavru ve plasenta ağırlığı ve fetus anomalisi üzerine herhangi bir etkisi olduğu görülmemiştir. Ayrıca gebelik süresine ve çiftleşme isteğine, vaginal yaymaya da etkili olmamıştır.

Klinik Öncesi Çalışmalar Özetlersek: Etidocaine'in kimyasal yapısı lidocaine'e benzer. Farmakolojik çalışmalar, ilâcın uzun etkili bir lokal anestetik ilaç olduğunu göstermiştir. İlâcın anestetik gücü lidocaine'den 4 kat, etki süresi de 2 kat fazladır. Toksik etkisi çok yüksek değildir. Örneğin, köpekte deri altı 30 mg/kg doz, baş titremesi ve kusma yaptığı halde solunum ve kardio-vasküler sistem üzerindeki olumsuz etkisi çok azdır. Bu doz, 70

kg. lik bir hastaya uygulanan % 1'lik etidocaine'in total dozunun dört katıdır. Deri altı ölüm dozu 100 mg/kg. olup, bu doz insanlara epidural dozun 17 katıdır.

Subakut toksisite çalışmalarında zerk yerindeki hafif iritasyon belirtisi dışında hiç bir doku ve organda patolojik değişiklik oluşmamıştır. Bunlara ek olarak etidocaine hiçbir hayvanda duyarlılığa neden olmamış, üremeyi olumsuz yönde etkilememiş, % 2 yoğunlukta bile sıçan, fare, kedi ve koyunun merkezi ve çevresel sinir dokusunda histopatolojik bir değişikliğe yol açmamıştır.

f — Farmakokinetiği : Yayılma, yarı ömrünün azalması ve plazmadan temizlenme bakımından Etidocaine, Lidocaine'e benzer. Plazmada % 97 oranında bulunur. Etidocaine'in toksisitesinin az oluşu belki de kandan süratle temizlenme özelliğine bağlıdır. Bu temizlenme bupivacaine'le eş veya daha hızlıdır. Zerkden 10-20 dk. sonra ulaşılan en yüksek venöz plazma seviyesi, toksik S.S.S. seviyesinin çok altındadır³. (Toksik doz 4 µg/ml. olduğu halde en yüksek ven plazma seviyesi 0.8-2.3 µg/ml. dir.

Bupivacaine'le birlikte yapılan diğer bir çalışmada⁴, interkostal sinir blokundan sonra arter kanındaki en yüksek düzey, arter kanüle edilerek ve gas layer Chromatography ile bupivacaine için 0.3 µg/ml. ve etidocaine için 0.46 µg/ml. bulunmuştur ki bu da toksik dozun çok altındadır. Bupivacaine'de en yüksek noktaya 13 dakikada ve Etidocaine'de 10 dakikada erişilmiştir. 280-300 mg. Etidocaine zerk edildikten sonra ortalama en yüksek seviye, arter kanında 1.84 µg/ml., ven kanında 1.40 µg/ml. olarak bulunmuştur.

300 mg. etidocaine verilerek yapılan epidural bir çalışmada⁵ en yüksek arteriyel plazma düzeyine 10 dakikada erişilmiş olup bu 1.5 µg/ml. bulunmuş, bu düzeyin dozla ve yoğunlukla linier bir ilişkisi olduğu saptanmıştır.

Yapılan başka bir çalışmada⁶, % 1 etidocaine'le (30 mg.) yapılan epidural, kaudal ve brakial pleksus bloklarında, venöz kan plazma düzeyi en yüksek olarak 20 dakika sonra kaudal anestezide ve daha düşük olarak da sırasıyla brakial pleksus ve epidural blokta bulunmuştur (Tablo 6).

Bloklar	Etidocaine'in Venöz Kan Düzeyi
Kaudal Bloкта	1.33 g/ml.
Brakial Pleksus Bloкта	0.64 g/ml.
Epidural Lomber Bloкта	0.60 g/ml.

Tablo: 6— Değişik Bloklardaki Etidocaine'in Venöz Kan Düzeyi

Adrenalinli (5 µg/ml.) etidocaine'le yapılan epidural anestezide beşinci dakikada etidocaine'in düzeyi 0.52 µg/ml. iken, adrenaliniz etidocaine % 1'le yapılan epidural anestezisinde beşinci dakikada etidocaine'in plazma düzeyi 0.81 µg/ml. dir. Bu fark beş dakika sonra ortadan kalkmakta ve etidocaine düzeyleri adrenaliniz solusyonlarda 1.31 µg/ml. ve adrenalinli solusyonlarda 1.18 µg/ml. olmaktadır.

Etidocaine'in düşük plazma düzeyi, ilacın lipidlerdeki yüksek erime özelliğine bağlanabilir. Epidural mesafedeki yağlı dokular etidocaine'e tutarak kana geçişini engellerler.

Bu çalışmada⁷, etidocaine ile bloktan 17 dakika sonra ortalama (mean) yüksek seviyeye erişilmiş olup plazmada 0.96 µg/ml. olarak bulunmuştur. Lidocaine'le yapılan epidural bloktan 24 dakika sonra ortalama en yüksek seviyeye erişilmiş ve bu plazmada 2.22 µg/ml. olarak bulunmuştur. Bu ortalama düzeyin yarıya inmesi etidocaine de 45 dakika olup, lidocaine'de 95 dakikadır.

Etidocaine % 90-95 oranında, lidocaine ise % 70 oranında plazma tarafından tutulur. Bir çalışmada⁸, sezeryan ameli-

yatı için verilen epidural anesteziden (% 1 etidocaine 300 mg.) sonra anne kanı ile umbilikal ven ve arterde bulunan etidocaine yoğunlukları incelendiği zaman, 0.16 µg/ml. ve umbilikal ven ve arterde bulunan etidocaine yoğunlukları incelendiği zaman, bu yoğunluğun anne ven kanında 0.45 µg/ml., umbilikal ven kanında 0.16 µg/ml. ve umbilikal arter kanında 0.08 µg/ml. olduğu, anne/fetus yoğunluk oranının 0.29 olduğu saptanmıştır.

g — Metabolizması : Gönüllerde 5 mg/kg dozun intravenöz verilmesinden sonra bu dozun % 0.32'si serbest etidocaine olarak idrarla atılmıştır. 48 saat içinde verilen % 2.2-4.8'i idrarla atılmıştır. Hiç bir idrarda N-de (-n) propyl etidocaine ve N-deethyl-etidocaine bulunmamıştır.

Verilen etidocaine'in ancak % 5'inin akibeti saptanabilmıştır. % 95'inin ne olduğu bilinmemektedir. Bu miktar, belkide fenol ve alifatik alkollere indirgenen alifatik ve aromatik bir oksidasyona uğramaktadırlar.

h — Farmokodinamiği : Etidocaine damar içi verildiğinde S.S.S. (Santral Sinir Sistemi) semptomları dakikada 10 mg. dozda 236 mg. ve dakikada 20 mg. dozda 161 mg. total de başlar ki bu venöz plazma yoğunluğunun 2 µg/ml. olduğu düzeydir⁹.

L : 2 mesafesine konmuş kateterlerden % 1 etidocaine + adrenalin 5 µg/ml. den 20 ml. zerkten 7 dakika sonra iğne temasıyla ölçülen hissin kaybının başladığı görülür. Analjezinin tamamlanması 32 dakikada olur.

Ayak kaldırmakla muayene edilen motor paralizisi tamdır ve his kaybından daha önce normale döner. Bu dozlarda uyuklama hali olmayan hasta tam olarak alerttir (uyanıktır).

% 1 Etidocaine + 5 µg/ml. adrenalin'le yapılan epidural anestezi esnasında görülen nabız sayısının, kalp debisinin ve

atım hacminin artması adrenalinsiz etidocaine'le yapılan epidural anestezi esnasında görülmez.

Etidocaine ve Lidocaine'le yapılan bir çalışmada⁶, Tablo 7'deki değerler bulunmuştur.

Hissi Blok	Lidocaine	Etidocaine
Başlama	8.9 dk.	6.8 dk.
Tam Blok	19 dk.	13 dk.
Gerİ Dönüş (2 segment)	114 dk.	177 dk.
Tam Dönüş	191 dk.	379 dk.
Motor Blok		
Başlama	8.5 dk.	6.5 dk.
Tam Blok	32 dk.	15 dk.
Tam Dönüş*	168 dk.	331 dk.
Sempatik Blok		
Başlama	7 dk.	7 dk.
Tam Dönüş (Psikogalvanik Refleksle)	120 dk.	200 dk.

Tablo: 7— Etidocaine ve Lidocaine'in Etkilerinin Kıyaslanması

* Fark anlamlıdır. (Significant $p < 0.05$)

1— Klinik Çalışmalar : Lund ve arkadaşları¹⁰ kaudal, lumbal epidural anestezideki adrenalini ve adrenalinsiz doz özelliklerini araştırmışlardır.

Tam hissi anestezinin yerleşmesi epidural'de 4 dakika kaudalda 16 dakikada oluşmuştur. Tam motor blokta epidural'de 10 dakika kaudalda 17 dakika da oluşmuştur. Bu zaman % 1 solusyonlar içindir. % 0.5 solusyonda yerleşme gecikmiş ve % 1.5 solusyonda biraz kısalmıştır.

İki spinal segmentin anesteziden çıkması 167 dakika sonra oluşmuştur. Bura-daki doz 200 mg. etidocaine'dir. Bu dozla hissi anestezi süresi ortalama 323 dakika motor anestezi süresi ise 261 dakika bulunmuştur.

% 1 solusyonla ve 300 mg. dozla tam bir gevşeklik olduğu 100 mg. dozda

% 65 vak'ada ve 225 mg. dozla % 96 vak'ada tam gevşeklik oluşmuştur.

Kaudal anestezide analjezinin başlaması ortalama 4 ve tamamlanması 13 dakikada oluşur. 2 segmentte gerileme 119 dakikada başlar ve 243 dakikada biter. Motor blok ise ortalama 8 dakikada başlar ve 14 dakikada da tam olur. Motor blokun süresi ortalama 198 dakikadır. Bu blokta uzun süre hasta anestezisi tamamen ortadan kalktığı halde ağrı duymaz.

Epidural anestezisi süresinde etidocaine'in serebro-spinal sıvı içindeki yoğunluğu bupivacaine'in yoğunluğundan fazladır. Bunun sebebi bilinmemektedir. Geçici ve devamlı post operatif nörolojik sekel görülmemiştir. İstenmeden oluşan iki total spinal anesteziden sonrada resusitasyonla tam bir kurtulma olmuştur.

1.100 vak'ada 450 mg. dozlara çıkılmış olmasına rağmen yerel doku iritasyonu, sistemik toksisite ile santral sinir sistemi ve kardio-vasküler sistem depresyonu görülmemiştir. Oluşan hipotansiyon genellikle Pre-ganglionik sempatik blok seviyesine uygun oluşmuş ve vasopresör ilâçlarla tedavi edilmiştir.

Niesel ve arkadaşlarının yaptıkları diğer bir çalışmada da¹¹ 5 µg/ml. adrenalini kapsayan % 1 etidocaine solusyonuyla yapılan epidural anestezide analjezi süresi 250 mg. la 360 dakika ve mo-

tor paralizi süreside 321 dakika olarak saptanmıştır.

Bridenbaugh ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada da⁵ anestezinin başlaması 3.4 dakika ve tam anestezinin oluşması 16 dakika olarak bulunmuştur. 2 segmentteki anestezisi gerilemesi doza bağlı olmayıp 243 ilâ 360 dakika arasında oluşmuştur. % 1 solusyondan 30 ml. alan (total doz 300 mg.) hastalarda duyu hissi 570 dakika sonra geri gelmiştir. Bu dozda tam motor paralizi 15-21 dakika sonra yerleşmiş ve motor aktivitenin geri dönüşüde 357 dakikada olmuştur.

Engberg ve arkadaşlarının¹² adrenalini ve adrenalinsiz % 1 yoğunlukta etidocaine ile 67 hastada yaptıkları epidural anestezide aşağıdaki tabloda görülen sonuçlar alınmıştır. Bu hastalara blokdan evvel 1/2 mg. atropin; 10 mg. diazepam ve 50 mg. meperidine (dolantin) verilmiştir. Hissi ve Motor blokların başlama, yerleşme süreleri Tablo: 8'de gösterilmiştir.

Adrenalinin adrenerjik uyarı etkisiyle, adrenalini kapsayan solusyonlarla yapılan bloklardan 10 dakika sonra sistolik kan basıncı yükselir ve diastolik kan basıncı düşer¹³.

Üst karın ameliyatlarındaki ağrıyı kontrol etmek için yapılan torasik kontinüus epidural dozlardan sonra segmental

Hissi Analjezi	Etidocaine % 1+	
	Adrenalinle 5 µg / ml.	Etidocaine % 1
Başlaması	4.0 dk.	4.0 dk.
Tam Yerleşmesi	16.7 dk.	16.9 dk.
Azami Yayılışın Süresi	136 dk.	137 dk.
Tam süre	333 dk.	320 dk.
Motor Blok		
Başlaması	7.4 dk.	7.4 dk.
Tam Yerleşme	16.7 dk.	16.9 dk.
Tam Süre	291 dk.	280 dk.

Tablo: 8— Adrenalinli ve Adrenalinsiz Etidocaine'le Yapılan Epidural Anestezide Başlama ve Yerleşme Süreleri

yayılmanın gittikçe daralması ilacın takiflaksi etkisi olduğunu göstermektedir¹⁴.

Bu çalışmada da methemoglobin düzeyinde bir çoğalma gösterilememiştir¹².

Poppers ve arkadaşları¹⁵ spontan doğumda etidocaine'i epidural blok için kullanmışlar ve 25 hastanın hepsinde ağrının 3-5 dakika sonra memnuniyet verici şekilde kaybolduğunu görmüşlerdir. Motor blok % 0.25 solusyonla minimal ve % 0.50 solusyonla minimalle orta derecede oluşmuştur. % 1 solusyon, 3.5 - 4 saat süren derin hissi ve motor paralizisi oluşturmuştur.

Bu vak'aların 2'si sezeryanla doğmuş olup kas gevşemesi % 1 solusyonda tam, % 0.5 da ise yetersiz bulunmuştur. Sezeryan için tavsiye edilen doz % 1 solusyonla 200 mg. dir.

Doğan çocuklar canlı ve bir dakikalık apgar değerleri 7-9 olup 5 dakika sonra bu değerler daha yüksek bulunmuştur. Umbilikal arter kanında yapılan kan gazları ve acid-base çalışmalarında şu ortalama değerler saptanmıştır.

pH 7.27

PCO₂ 47.5

Moore ve arkadaşları¹⁶ 38 hastaya etidocaine'le kaudal blok yapmışlardır. Bu bloklarda 32 hastada % 0.5, 4 hastada % 0.25 ve 2 hastada da % 1 solusyon kullanmışlardır. % 0.5 solusyon verilen 32 hastadan 26'sında ilâve ilâç zerk edilmeden analjezi ve motor blok tam olmuştur. Kullanılan total doz ortalaması 200 mg. dir. İlâve doz gereksinmesi ortalaması 79 dakika (25-155 dk.) olmuştur. Başlaması 4 dakika ve analjezinin tamamlanması 14 dakikada oluşmuştur. Analjezinin 2 segment gerilemesi 5.5-6 saat sonra olmuş ve ilk post operatif narkotik gereksinmesi 8 saat sonra oluşmuştur.

j- Yan Etkileri: Bu etkiler, Lund'a göre¹⁷; ilâca ve komplikasyona bağlı olarak iki gruba ayrılır.

(1) İlâca Bağlı Etkiler: Konvülsiyon

% 0.17; titreme % 0.27; subaraknoid blok (epidural blok esnasında kazara oluşmuş masif subaraknoid blok) % 0.34;

(2) Komplikasyon dediklerimizde doğrudan ilâca bağlı olmayıp rejional bloka bağlı olanlardır. % 5.2 hipotansiyon; ritim bozuklukları ve hipertansiyon % 0.3; laringospazm ve hıçkırık % 0.3; bulantı ve kusma % 0.2 dir.

Hipotansiyon en sık görülen komplikasyonlardır. Bu hipotansiyon genellikle hastaya bloktan evvel verilen ephedrine 25-50 mg. I.M. dozla kontrol edilebilir. Koruyucu ephedrine verilmez ve blokun seviyesi T : 4 civarına kadar yükselirse, % 15-30 arasındaki vak'ada hipotansiyon kaçınılmazdır.

k- Klinik Bulguların Özeti: Adrenalinli veya adrenalinsiz % 1 etidocaine ile yapılan lomber epidural blok göbük altı bölgelerde (prostektomi, hemoroioktomi, herni inguinal, jinokolojik ve obstetrik vak'alar gibi) yapılacak cerrahi girişimler için yeterlidir. Anestezinin yerleşmesi hızlı olup blok 15-20 dakikada tam yerleşir. Blokun en yüksek düzeyindeki süresi 3 saat olup total motor ve hissi süre 4-6 saattir.

Adrenalinli solusyonlarda yapılan blokta motor blok daha derin ve uzundur. Adrenalin yoğunluğu 5 µg/ml. (1/200.000) tercih edilmelidir. Adrenalin dozunun 10 µg/ml. (1/100.000) olmasının blok için bir yararı yoktur. İlâcın bir defada verilebilen maksimal dozu: adrenalini solusyonlarda 400 mg.; adrenalinsiz solusyonlarda 300 mg'i aşmamalıdır. Kontinü epidural'de bu dozun üstüne çıkılması mümkündür.

MATERYEL ve METOD

Araştırmamız 8'i kadın 18'i erkek 26 hasta üzerinde yapılmıştır. Bu hastalardan 6'sı jinekolojik ve doğum vak'aları, diğerleri göbük altı sahalarda genel cerrahi girişimi yapılacak vak'alardı. Bu has-

talara % 1 etidocaine + 5 µg/ml adrenalin'le epidural anestezi yapılmıştır. Hastalar sağ yan yatar vaziyette usulüne uygun hazırlanıp örtüldükten sonra 3-4 lomber aralık % 1 procaine + 25 mg. ephedrin'le lokal olarak anestetize edildi. Tuoy iğnesi (No: 17) ve asılı damla tekniğiyle epidural mesafeye girildi. 3 ml. test dozdan sonra 12 ml. daha ilaç zerk edilip kateter kondu ve diğer dozlar gereksinmeye göre katederden verilerek anestezi tamamlandı.

Etidocaine'in spinal anesteziye kullanılıp kullanılmayacağını saptamak üzere yapacağımız ön çalışma için gerekli serebro spinal sıvı spinal anestezi yapılan hastalardan sağlanmıştır. Bu serebro spinal sıvıda ve lokal anestetik solusyonlarda pH tayini ORION RESEARCH model 601 digital İonalyzer'le yapılmıştır. Methemolobinemi düzeyi EVELYN ve MALLOY tekniğiyle spektrofotometrik olarak saptanmıştır.

BULGULAR

Hastalarımızın yaş ortalama 49 olup, 24-74 arasında değişiyordu. Hastaların American Society of anesthesiologists'in

(A.S.A.) değerlendirmelerine göre durumu 4-5 idi. Bu hastalarımızdan ikisi dışında tümünde yeterli hissi ve motor paralizisi oluştu. Kas gevşemesi ameliyat için yeterli ve çok iyiydi. İki hastamızda oluşan huzursuzluk intravenöz diazepam (10 mg) verilerek kontrol edildi. Huzursuzluğun ortadan kalkışı, yetersiz gibi görülen kas gevşemesinin yeterli hale gelişini de sağladı. Bu hastalarımızda saptadığımız hissi ve motor blokların oluşma süresi Tablo: 9'da gösterilmiştir.

Analjezinin maksimum yüksekliği T : 5 dermatom bulundu. Deri ve deri altı dokusu anestezi 23 hastada tamdı. Karın kaslarının yeterli gevşekliği 24 hastada sağlandı. Visseral ağrı ameliyat anında 2 hastada ve post operatif olarak da 2 hastada oluştu.

Kullanılan total doz 20 ml. ilâ 40 ml. arasında ortalama 30 ml. yani 300 mg. idi. Bu doz ve yoğunlukla hasta deri ve deri altı dokusunda lokal hiperemi ve iritasyon görülmedi. Allerjik deri döküntüleri oluşmadığı gibi lokal anestetik ilâça bağlı merkezi sinir sistemi ve kardio-vasküler bir komplikasyon da görülmedi.

Hastalara hiç bir premedikasyon uygulanmadı. Hastalar ameliyat süresince

Hissi Blok Analjezisi	Blok'un Oluşma Süresi
	Etidocaine % 1+5 µg/ml. Adrenalin
Analjezinin Başlaması	4.0 dk.
Analjezinin Tam Oluşu	16.2 dk.
Tam Yayılmanın Süresi	139 dk.
Tam Süresi	328 dk.
Motor Blok	
Motor Blokun Başlaması	7.6 dk.
Motor Blokun Tam Oluşu	17 dk.
Motor Blokun Tam Süresi	285 dk.
Ameliyatın Ortalama Süresi	125 dk.

Tablo : 9— Etidocaine'le Hissi ve Motor Blokların Oluşma Süreleri

uyank ve aktif olup iş birliği yapma eğilimindeydiler. Diazepam alanlar dışında, hastalarda uykuya meyil ve apati hali görülmedi. Hastalarda kazayla total spinal anestezi oluşmadı. Etidocaine % 1 +

5 µg/ml. adrenalin ve diğer spinal anestezi ilaçlarıyla (tetracaine % 1, lidocaine % 2, procaine % 4) serebro-spinal sıvının pH ve bulanıklıkları ölçülmüş ve Tablo: 10'daki bulgular saptanmıştır.

Anestetikler	Serebro-Spinal Sıvınının	
	pH	Bulanıklık
1 - Serebro Spinal Sıvı (S.S.S.)	7.97	Yok
2 - Etidocaine % 1	5.47	Yok
3 - S.S.S. + Etidocaine % 1 1 : 1 (hacim)	6.65	Var. Sonra flokulasyon
4 - S.S.S. + Etidocaine % 1 1 : 5 (hacim)	7.39	Var. Sonra flokulasyon
5 - S.S.S. + Etidocaine % 1 1 : 10 (hacim)	—	Var
6 - Procaine % 4	3.67	Yok
7 - S.S.S. + Procaine % 4 1 : 1 (hacim)	6.50	Yok
8 - S.S.S. + Procaine % 4 Etidocaine % 1 1 : 1 : 1/5 (hacim)	—	Yok
9 - S.S.S. + Procaine % 4 + Etidocaine % 1 1 : 1 : 2/5 (hacim)	6.95	Yok
10 - S.S.S. + Procaine % 4 + Etidocaine % 1	6.98	Var. Sonra flokulasyon
11 - S.S.S. + Procaine % 4 + Etidocaine % 1 1 : 1 : 4/5 (hacim)	—	Var
12 - Lidocaine % 2	2.40	Yok
13 - S.S.S. + Lidocaine % 2 1 : 1 (hacim)	6.50	Yok
14 - S.S.S. + Lidocaine % 2 + Etidocaine % 1 1 : 1 : 1/5 (hacim)	6.66	Yok
15 - S.S.S. + Lidocaine % 2 + Etidocaine % 1 1 : 1 : 2/5 (hacim)	6.69	Yok
16 - S.S.S. + Lidocaine % 2 + Etidocaine % 1 1 : 1 : 3/5 (hacim)	6.73	Yok
17 - S.S.S. + Lidocaine % 2 + Etidocaine % 1 1 : 1 : 4/5 (hacim)	6.72	Var. Sonra flokulasyon
18 - S.S.S. + Lidocaine % 2 + Etidocaine % 1 1 : 1 : 5/5 (hacim)	6.64	Var. Sonra flokulasyon
19 - Tetracaine % 1	4.80	Yok
20 - S.S.S. + Tetracaine % 1 1 : 1 (hacim)	7.40	Yok
21 - S.S.S. + Etidocaine % 1 1 : 1 : 1/5 (hacim)	7.26	Var
22 - S.S.S. + Tetracaine % 1 + Etidocaine % 1 1 : 1 : 2/5 (hacim)	7.08	Var. Sonra flokulasyon
23 - S.S.S. + Tetracaine % 1 + Etidocaine % 1 1 : 1 : 3/5 (hacim)	6.91	Var. Sonra flokulasyon
24 - S.S.S. + Tetracaine % 1 + Etidocaine % 1 1 : 1 : 4/5 (hacim)	6.81	Var. Sonra flokulasyon

Tablo: 10 - Etidocaine ve Diğer Spinal Anestezi İlaçlarıyla Serebro-Spinal Sıvının pH ve Bulanıklık Durumu

Etidocaine'in methemoglobinemi oluşturun oluşturmadiğında araştırıldı. Aşağıdaki tabloda görüldüğü gibi methemoglobin değerlerinde anlamlı bir değişme saptanamadı (Tablo: 11).

Süre (Saat)	Methemoglobin mg/100 ml.
0	167 ± 56 (15)
1	189 ± 51 (14)
3	178 ± 44 (15)

Tablo: 11— % 1 Etidocaine'le Epidural Anestezi Yapılan Hastalardaki Methemoglobin Değerleri*.

* Değerler ortalama ± SD olarak verilmiş olup parantez içindeki rakamlar ölçüm sayısını göstermektedir.

Sezeryan ameliyatı için dört vak'ada yaptığımız epidural blokta iki vak'ada % 1 etidocaine'i adrenalini ve diğer iki vak'ada da adrenalinsiz uyguladık. Anestezinin başlama ve yerleşme 4-16 dakika arasında oluştu. Ortalama doz 240 mg. etidocaine olup bütün vak'alarda kas gevşemesi ve analjezi tamdı. Hissi ve motor blok ortalama 5-6 S. sürdü. Fetusta 1 dakikalık apgar değerleri 7-8 dakika, 5 dakika apgar değerleride 8-9 dakika oldu. Fetuslar canlı, pembe olup normal solunum gösterdiler.

TARTIŞMA ve SONUÇ

Yaptığımız klinik çalışma, diğer araştırmacıların klinik çalışmalarında ve özellikle epidural anesteziyle ilişkin çalışmalarında elde edilen bulgulara çok yakın sonuçlar vermiştir. Bu nedenle, etidocaine'in epidural anesteziye kullanılabilir yararlı bir lokal anestetik ilaç olduğu kanısına varılmıştır.

Literatürde mevcut kazara oluşmuş iki tam spinal anesteziye sonra resusitasyonla düzeltilen hastaların hiç bir sekel bırakmadan düzelmiş olmalarına rağmen, etidocaine'in serebro-spinal sıvıyla karıştığında bulanıklık oluşturması ve beklenildiği zaman ufak flakonla-

ra dönüşmesini dikkate alarak, ilacın spinal anesteziye kullanılmaması ve epidural anesteziye de duranın delinmediğine emin olmadıkça etidocaine verilmemesi gerektiği sonucuna varılmıştır.

KAYNAKLAR

1. MOORE, D.C. et al.: A double blind study of bupivacaine and etidocaine for epidural (peridural) block. *Anesth. Analg. Curr. Res.* 53 : 5, 1974.
2. Yapımcı Laboratuvar Yetkilileriyle Özel Yazışma.
3. DHUER, K.G.: Intercostal blocks with etidocaine. *Acta Anaesth. Scand. Suppl.* 60 : 39, 1975.
4. WILLDECK—LUND, G. et al.: Etidocaine in intercostal nerve block for pain relief after Thoracotomy—a comparison with bupivacaine. *Acta Anaesth. Scand. Suppl.* 60 : 33, 1975.
5. BRIDENBAUGH—P.O. et al: Preliminary Clinical Evaluation of etidocaine (durane) a new long-acting local anesthetic agent. *Acta Anaesth. Scand.* 165, 1974.
6. LUND, P.C. et al.: Determinants of etidocaine concentration in the blood. *Anesthesiology* 42:497, 1975.
7. STANTON—HICKS, M. et al.: Effects of peridural block. V. Properties. Circulatory effects and blood levels of etidocaine and lidocaine. *Anesthesiology.* 42 : 398, 1975.
8. BROMAGE, P.R. et al.: Etidocaine: An evaluation in epidural analgesia for obstetrics. *Canad. Anaesth. Soc. J.* 21, 535, 1974.
9. SCOTT, D.E.: Evaluation of the toxicity of local anesthetic agent in man. *Brit. J. Anaesth.* 47 : 56, 1975.
10. LUND, P.C. et al.: Etidocaine—a new long-acting local anesthetic agent: a clinical evaluation. *Anesth. Analg. Curr. Res.* 52 : 482, 1973.

11. NIESEL, H.C. et al.: Experience with etidocaine and bupivacaine in epidural analgesia. *Acta. Anaesth. Scand. Suppl. 60* : 60, 1975.
12. ENGBERG, G. et al.: A comparison of the local anesthetic properties of bupivacaine and two new long-acting agents, HS 37 and etidocaine in epidural analgesia. *Acta anaesth. Scand. 18* : 277, 1974.
13. BRIDENBAUGH, P.O. et al.: Role of epinephrine in regional block anesthesia with etidocaine. A double blind study. *Anesth. Analg. Curr. Res. 53* : 430, 1974.
14. RENCK, H. et al.: Thoracic epidural analgesia a double blind study between etidocaine and bupivacaine. *Acta Anaesth. Scand. Suppl. 60* : 72, 1975.
15. POPPERS, P. et al.: Epidural block with etidocaine for labour and delivery. *Acta Anaesth. Scand. Suppl. 60* : 89, 1975.
16. MOORE, D.C. et al.: Bupivacaine compared with etidocaine for vaginal delivery. *Anaesth. Analg. Curr. Res. 54* - 250, 1975.
17. LUND, P.C. et al.: Etidocaine (Durane) a clinical and Laboratory evaluation. *Acta, Anaesth. Scand. 18*, 176, 1974.