

KLİNİK ÇALIŞMA**DİZ ARTROPLASTİSİNDE POSTOPERATİF AĞRI KONTROLÜ İÇİN UYGULANAN FEMORAL SİNİR BLOĞUNDA % 0,5'LİK LEVOBUPİVAKAİNE TRAMADOL İLAVESİNİN ETKİNLİĞİ***

**Rengin YILMAZ (RY), Özlem Selvi CAN (ÖSC), Ali Abbas YILMAZ (AA),
Enver ÖZGENÇİL (EÖ), Funda SARGIN (FB) Özgür CENGİZ (ÖC),
Ersin ADIGÜZEL (EA), Feyhan ÖKTEN (FÖ)**

(RY, ÖSC, AAY, EÖ, FS, ÖC, FÖ) Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon ABD
(EA) Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Ortopedi ve Travmatoloji ABD
*10. Ulusal Rejyonel Anestezi Kongresi'nde sunulmuştur.

ÖZET

Amaç: Bu çalışmada, spinal anestezi ile gerçekleştirilen total diz artroplastisi girişimlerinde postoperatif analjezi amacıyla tek enjeksiyon femoral 3-1 blok tekniğinde, levobupivakaine tramadol ilavesinin etkisi prospektif olarak araştırıldı.

Gereç ve Yöntem: Total diz artroplastisi planlanan 24 hasta, rastgele 2 gruba ayrıldı. Tüm hastalara spinal anestezi öncesi tek enjeksiyon femoral blok; Levobupivakain Grubu'nda (Grup-L) 0,3 mL kg⁻¹ % 0,5'lik levobupivakain, Levobupivakain + Tramadol Grubu'nda (Grup-LT) 0,3 mL kg⁻¹ % 0,5'lik levobupivakain + 1,5 mg kg⁻¹ tramadol ile yapıldı. Femoral blok sonrası tüm hastalara 15 mg hiperbarik bupivakainle selektif spinal anestezi uygulandı.

Postoperatif dönemde ağrı değerlendirmesi Görsel Analog Skala (VAS) ve Verbal Ağrı Skalası (VPRS) ile yapıldı. VAS 30'un üstüne çıktığında iv morfin ile hasta kontrollü analjezi (HKA) başlandı. Femoral blok öncesi, spinal anestezi öncesi, operasyon sonu, HKA başlangıcından sonra 2, 4, 6, 12 ve 24. saatlerdeki istirahat ve hareketle VAS ve VPRS değerleri, toplam morfin gereksinimi, ek analjezik ihtiyacı, kan basıncı, kalp hızı ve yan etkiler kaydedildi.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen hastalarda istirahatte daha fazla olmak üzere tüm periyotlarda, VAS ve VPRS skorları düşük bulunmuştur. Bu blok tekniğinde levobupivakaine tramadol eklenmesi anlamlı olmasa da blok oluşma süresini kısaltmıştır (Her iki grupta VAS <3 ve VPRS <1). HKA'ye başlama süresi ve total morfin kullanımı her iki grupta da aynı olmakla birlikte, tramadol verilen grupta talep edilen morfin miktarı ve ek analjezik ihtiyacı belirgin şekilde daha az olmuş ve her iki grupta da lokal anestezi ve tramadol kullanımına ait herhangi bir yan etkiye rastlanmamıştır. Ancak tramadol verilen grupta, ağrı skorlarının çok daha iyi olduğu tespit edilmiştir.

Sonuç: Tek enjeksiyon femoral bloğun diz artroplastisi girişimlerinde; postoperatif ilk analjezik ihtiyacını azaltan basit, güvenilir ve etkin bir blok olduğu tesbit edilmiştir. Levobupivakainin lokal anestezi olarak tek enjeksiyon femoral blokta güvenle kullanılabilecek bir ajan olduğu görülmüştür. Levobupivakaine tramadol ilavesi ile hem istirahatte hem aktivite sırasında daha iyi ağrı kontrolü sağlanmıştır.

ANAHTAR KELİMELELER: Total Diz Replasmanı; Femoral Sinir; Sinir Bloğu; Levobupivakain Hidroklorür; Tramadol.

SUMMARY**KNEE ARTHROPLASTY AND FEMORAL BLOCK**

Objective: In this study, efficacy of single shot femoral block technique by adding tramadol to levobupivacaine in order to provide postoperative analgesia in patients undergoing total knee arthroplasty with spinal anesthesia was investigated, prospectively.

Methods: Twenty four patients that were planned to undergo total knee arthroplasty were enrolled to study. Patients were randomly divided into 2 groups. Femoral block was performed with in Levobupivacaine Group (Group-L) 0.3 mL kg⁻¹ 0.5% levobupivacaine and Levobupivacaine+Tramadol (Group Group-LT) 0.3 mL kg⁻¹ 0.5% levobupivacaine + 1.5 mg kg⁻¹ tramadol before spinal anesthesia performed. After that selective spinal anesthesia was performed with 15 mg hyperbaric bupivacaine.

Pain evaluation was made with Visual Analog Scale (VAS) and Verbal Pain Rating scale (VPRS) postoperatively. Intravenous morphine PCA was begun when the VAS over 30. Activity and resting VAS and VPRS values, total morphine need, additional analgesic need, blood pressure, heart rate and side effects were recorded before femoral block, before spinal anesthesia, end of the surgery and 2, 4, 6, 12 and 24 hours following the initiation of the PCA.

Results: In the patients enrolled to the study, while more prominent in the resting, VAS and VPRS scores were lower in all periods. However pain scores were detected quite better in favor of tramadol given group. Although it was not meaningful to add tramadol to this block technique, it decreased the time to occurrence of block (VAS <3 and VPRS < 1 in both groups). Although time for initiating PCA and total morphine consumption were the same in both groups, amount of needed morphine and additional analgesic need were significantly lower in tramadol given group. No side effects were detected in both groups originating from the usage of local anesthetic and Tramadol.

Conclusion: Single shot femoral 3 in 1 block technique, performed preoperatively in order to provide postoperative analgesia following total knee arthroplasty was observed simple, safe and efficient block. Levobupivacaine, was observed to be used safely in single shot femoral block. Adding tramadol to levobupivacaine in this block technique detected quite better pain control at resting and activity period.

KEYWORDS: Total Knee Replacement; Femoral Nerve; Nerve Block; Levobupivacaine Hydrochloride; Tramadol.

GİRİŞ

Total diz artroplastisi operasyonları, genellikle yaşlı artrozlu ve yandaş sistemik hastalıkları bulunan, başta antihipertansif ve antikoagülan olmak üzere çeşitli ilaçlar kullanan hasta grubuna uygulanan girişimlerdir. Bu nedenle, söz konusu hastaların en uygun anestezi tekniğiyle opere olmalarının yanı sıra erken postoperatif dönemde sürekli pasif harekete başlamasının hastalarda fonksiyonel iyileşmeyi ve rehabilitasyonu hızlandırarak hastanede kalış süresini azalttığı gösterilmiştir (1).

Nöroaksiyel tekniklerin, postoperatif ağrı ve strese karşı metabolik ve hormonal yanıtı azaltarak morbidite ve mortaliteyi azalttığı bilinmektedir (2). Ancak periferik sinir bloklarının nöroaksiyel tekniklerle karşılaştırıldıklarında daha az yan etki ile etkin analjezi dolayısı ile erken mobilizasyon ve erken taburculuk sağladığı ve daha ucuz bir teknik olduğu bildirilmektedir (3-11).

Bu çalışmada, spinal anestezi ile gerçekleştirilen total diz artroplastisi girişimlerinde operasyon öncesi uygulanan tek enjeksiyon femoral 3 in 1 blok tekniğinde levobupivakaine tramadol eklenmesinin, blok başlama süresi, blok kalitesi ve ilk 24 saatlik erken postoperatif dönemdeki ağrı skorları ve hemodinamik parametrelere etkisinin araştırılması planlandı. Ayrıca multimodal analjezi tekniğinin parçası olarak femoral bloğa ilaveten HKA ile morfin ve NSAİ ilaç kullanımının, hasta ve doktor memnuniyeti üzerine etkisini saptamak amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İbni Sina Hastanesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı ve Ortopedi Anabilim Dalı ile birlikte prospektif olarak yapılmıştır. Çalışmaya elektif şartlarda tek taraflı total diz artroplastisi planlanan ASA I-III sınıfı, 18-80 yaş arası hastalar alındı. Hastalar çalışma hakkında bilgilendirilip onayları alındıktan sonra kapalı zarf usulü ile randomizasyonları yapılarak çalışmaya dâhil edildi.

Tüm hastalara spinal anestezi öncesi sinir stimülatörü ile tek enjeksiyon femoral blok uygulandı. Femoral blok; Levobupivakain Grubu'nda (Grup-L) 0.3 mL kg⁻¹ % 0.5'lik levobupivakain, Levobupivakain + Tramadol Grubu'nda (Grup-LT) 0.3 mL kg⁻¹ % 0.5'lik levobupivakain + 1,5 mg kg⁻¹ tramadol (her iki grupta da, >80 kg için 80 kg ile aynı doz kullanıldı) ile gerçekleştirildi.

Tramadol veya amid grubu lokal anestezi ajanlarından herhangi birine bilinen alerjisi olan, karaciğer veya böbrek yetmezliği olan, peptik ülser öyküsü olan, kanama diyatezi olan, herhangi bir nedenden dolayı kronik ağrısı olan veya tedavi gören, son 24 saat içinde analjezik, opioid veya sedatif ilaç kullanımı öyküsü olan, girişim yerinde enfeksiyon, hematoma olan ve rejyonel anes-

tezi için kontrendikasyonu olan hastalarla, nörolojik psikiyatrik hastalığı olan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır. Tüm hastalar, preoperatif vizitte HKA cihazının (Body-Guard-575, Caesarea Medical Electronics) kullanımı ve ağrı değerlendirmesinde kullanacakları horizontal VAS (Şekil 1) ve VPRS (Tablo 1) hakkında bilgilendirildi.

Şekil 1

10	20	30	40	50	60	70	80	90	100
----	----	----	----	----	----	----	----	----	-----

Tablo 1. Sözel Ağrı Skalası (VPRS).

0	Ağrı yok
1	Hafif ağrı
2	Orta şiddette ağrı
3	Şiddetli ağrı
4	Dayanılmaz ağrı

Hastaların operasyon odasında 3 derivasyonlu elektrokardiogram ile kalp hızı ve ritmi puls oksimetre ile periferik oksijen saturasyonu (SpO₂, %) ve non-invaziv kan basıncı monitorizasyonu (Viridia CMS M1166A, Hewlett-Packard, Almanya) yapıldı ve bazal değerler kaydedildi. Tüm hastaların el sırtından 20 G intravenöz kanül ile damar yolu açıldı ve femoral 3 in 1 blok öncesi 5 mL kg⁻¹ % 0,9'luk serum fizyolojik, iv 0.02-0.05 mg kg⁻¹ midazolam uygulandı. Daha sonra yüz maskesi aracılığı ile 4 L⁻¹ oksijen desteği sağlandı. İşlemler ve operasyon süresince kalp hızı, sistolik ve diastolik kan basıncı, ortalama arter basınçları her 5 dakikada bir kaydedildi ve periferik oksijen saturasyonu sürekli izlendi.

Femoral sinir, stimülatör kullanılarak (Stimuplex D, B. Braun Melsungen) kuadriseps femoris kası motor cevabı ve patellar hareketin (dancing patella) 0,4-0,5 mA'lik impulslarla sağlandığı teyid edilerek belirlendi. Negatif aspirasyonla kan veya sıvı gelmediğinden emin olunduktan sonra hastanın bulunduğu gruba uygun ilaçlar uygulandı. Enjeksiyon sırasında lokal anesteziğin proksimale yayılımını kolaylaştırmak için enjeksiyon yerinin altından elle turnike yapıldı. Tek enjeksiyon femoral 3-1 blok işleminde lokal anesteziğin verilmesini takiben işlem bitimi 0. dakika olarak kabul edildi. Blok başarısını arttırmak için enjeksiyondan sonra uyluk ve diz fleksiyona getirilerek 1 dakika bu şekilde tutuldu.

Daha sonra femoral, obturator ve lateral femoral kutanöz sinir dermatomlarında duyu blok varlığı pinprick testi ile karşı tarafla karşılaştırılarak değerlendirildi ve parestezi başlama süresi kaydedildi. Blok kontrolleri ilk 20 dakika 2 dakikada bir, daha sonra 5 dakikada bir olmak üzere yapıldı. 60 dakika sonra, dağılım bölgesinde motor ve duyu blok kontrolü kontrol edildikten sonra spinal anestezi uygulamasına geçildi. Spinal anes-

tezi öncesi duyuşal blok düzeyi yetersiz olarak değerlendirilen hastalar çalışma dışı bırakıldılar. Karşı taraf normal duyuşal düzeyi % 100 kabul edildi ve bloğun uygulandığı tarafta % 60'dan daha az sensöryel blok olması yetersiz blok olarak değerlendirildi.

Blok düzeyleri değerlendirilmesi sırasında; femoral, lateral femoral kutanöz ve obturator sinirlerin innerve ettiği alanlar ayrı ayrı kontrol edilmeye çalışılırken, duyuşal blok yeterliliği için femoral sinir dermatom alanı yani uyluğun anterior yüzünün ortası baz alındı. Motor blok gelişimi bromaj skalasına göre değerlendirildi ve kaydedildi (Tablo 2). Çalışma süresince blok uygulamaları aynı deneyimli kişi tarafından yapıldı ve takip edildi.

Tablo 2. Bromage Skalası, motor blok.

I	Ayak ve bacak hareketleri serbest (% 0)
II	Sadece ayak hareketi eşliğinde diz fleksiyonu (% 33)
III	Diz fleksiyonu yok ancak ayak serbest hareketli (% 66)
IV	Bacak ve ayak hareketi yok (%100)

Daha sonra tüm hastalara opere olacak bacak altta kalacak şekilde, lateral pozisyonunda L₃₋₄ veya L₄₋₅ intervertebral aralıktan hiperbarik bupivakain ile selektif spinal anestezi uygulandı. Tüm hastalar spinal anestezi düzeyi T₁₀ seviyesine ulaşana kadar lateral pozisyonunda tutuldu. Bu düzeye ulaştığında cerrahi girişim başlatıldı. Her iki grupta da spinal anestezi düzeyinin T₁₀'a ulaşma zamanı, cerrahi girişim başlama ve bitiş zamanları kaydedildi.

İntraoperatif dönemde; spinal enjeksiyonu takiben 1, 5, 10, 20, 30, 45, 60 ve 90. dakikalarda, hastanın hemodinamik verileri kaydedildi. Cerrahi girişim sonlandıktan sonra hastalar derlenme odasına alındı. Burada, tüm hastaların yaklaşık 1 saat hemodinamik verileri, motor blok düzeyleri ve operasyon yerinde ağrıları 20 dakika arayla sorgulandı ve kaydedildi. Hastalar 1 saatin sonunda ortopedi servisine gönderildiler. Hastaların ağrı değerlendirmelerinde, VAS 30'un üzerinde tespit edildiğinde, iv morfin içeren HKA yöntemi ile ağrı tedavisine başlandı.

İntravenöz yolla HKA tedavisinde; yükleme 3 mg, kilitli kalma süresi 20 dk, bolus dozu 1 mg olarak ayarlandı, infüzyon yapılmadı. Tüm hastaların postoperatif 24 saat süresince hemodinamik verileri, motor blok düzeyleri, sedasyon skorları (Tablo 3), postoperatif ağrı için VAS ve VPRS değerleri yan etkiler, ek analjezik gereksinimi ve morfin tüketimi (talep edilen ve verilen şeklinde) 2. 4. 6. 12. ve 24. saatlerde değerlendirildi ve kaydedildi. Ek analjezik olarak intravenöz 8 mg lornoksikam kullanıldı. VAS <30 olması yeterli analjezi düzeyi olarak değerlendirildi. Çalışmayı takip eden anestezi ekibi tarafından, hastaya yapılan her vizitte şikayet ve memnuniyet sorgulandı. Kullanılan yöntemin hasta, cerrahi ekip ve anesteziist açısından memnuniyeti kaydedildi.

Tablo 3. Sedasyon skorlaması.

1	Uyanık
2	Uykulu
3	Seslenme ile uyandırılabilir
4	Dokunma ile uyandırılabilir

Hastalar yan etkiler açısından (bulantı, kusma, kaşıntı, huzursuzluk, kulak çınlaması, ağız çevresinde uyuşma, çarpıntı, metalik tat, baş dönmesi, baş ağrısı, ateş, bradikardi (kalp hızı < 40 atım dk⁻¹) veya taşikardi (kalp hızı > 100 atım dk⁻¹) hipotansiyon (kan basıncının sistolik <90 mm Hg veya başlangıç değerinin % 20 'inin altında olması) veya hipertansiyon (sistolik kan basıncı >140 mmHg veya başlangıç değerinin % 20'in üzerinde olması) enjeksiyon yerinde hematoma, enfeksiyon, ek analjezik ihtiyacı açısından takip edildi. Bulantı, kusma varlığında metoklopropamid 10 mg yapıldı.

İstatistiksel analizler SPSS 15.0 (SPSS, Chicago, IL, USA) istatistik paket programı kullanılarak yapıldı. Bağımlı değişkenlerin dağılım özellikleri Shapiro-Wilk testiyle değerlendirilmiş, elde edilen sonuç doğrultusunda normal dağılım gösteren değişkenler "t testi" ile; normal dağılım göstermeyen değişkenler "Mann-Whitney U" testi ile değerlendirilmiştir. Zaman içindeki değişimler için "Friedman Testi" ve zaman içindeki değişimler anlamlı bulunduğunda farkı yaratan grupların tanımlanması için "Wilcoxon Testi" uygulanmıştır. Kategorik verilerin analizinde ki-kare testi kullanılmıştır. İstatistiksel anlamlılık düzeyi p<0,05 olarak kabul edilmiştir.

BULGULAR

Çalışmaya alınan hastalar demografik veriler açısından karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Aynı şekilde yapılan operasyonların sürelerine bakıldığında gruplar arasında fark gözlenmemiştir (Tablo 4).

Tablo 4. Demografik veriler. Veriler ortalama ± standart sapma veya sayı (yüzde) olarak verilmiştir.

	Grup L	Grup LT	p
Cinsiyet			
Erkek	3 (25)	9 (75)	0,5
Kadın	9 (75)	10 (83,3)	
ASA			
1	2 (16,7)	3 (25)	
2	8 (66,6)	9 (75)	
3	9 (75)	-	
Yaş (yıl)	66,5±8,4	64,5±13,3	0,6
Boy uzunluğu (cm)	165,0±7,8	162,1±6,8	0,3
Vücut ağırlığı (kg)	80,5±11,4	75,9±7,4	0,2
Cerrahi süre (dakika)	94,0±25,7	94,2±29,7	0,9

Gruplar femoral blok oluşma süreleri bakımından karşılaştırıldığında duysal blok oluşma süreleri ve her iki grup için femoral blok oluştuktan sonra HKA başlayıncaya kadar geçen süre de benzer bulundu. (Tablo 5).

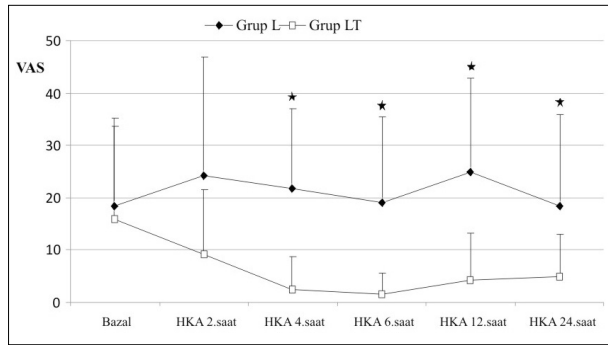
Tablo 5. Femoral blok için duysal blok oluşma süresi ve femoral blok olduktan HKA başlayıncaya kadar geçen süre

Femoral blok	Grup L	Grup LT	p
2. bölge için duysal blok oluşma süresi (dk)	24,2±6,5	22,8±4,8	0,5
3. bölge için duysal blok oluşma süresi (dk)	16,1±8,9	11,6±4,1	0,1
HKA başlama süresi (dk)	298,9±105,8	299,5±107,4	0,9

Veriler ortalama ± standart sapma olarak verilmiştir.

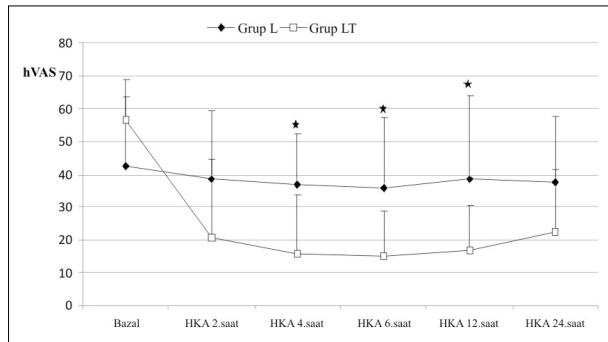
Gruplar arasında ağrı skorları incelendiğinde, istirahat esnasında, VAS <30 olmakla beraber Grup L' deki VAS Grup LT' den 4, 6, 12 ve 24. saatlerde daha yüksek olarak bulundu (Grafik 1) ($p<0.05$). Harekât esnasında ise Grup L' deki VAS Grup LT' den 4, 6 ve 12. saatlerde daha yüksek olarak bulundu (Grafik 2) ($p<0.05$). Ayrıca tüm takip süreci boyunca her iki grup birbiri ile karşılaştırıldığında hem istirahat hem de hareket ile ağrı skorları VAS - zaman eğrisi için eğri altında kalan alan Grup L' de daha yüksek bulundu ($p<0.05$) (Tablo 6).

Grafik 1. 24 saatlik takipte Grup L ve Grup LT için istirahat anında VAS değişimleri.



* $p<0.05$; ölçüm aralığı için gruplar arası karşılaştırıldığında

Grafik 2. 24 saatlik takipte Grup L ve Grup LT için hareket esnasında VAS (hVAS) değişimleri.



* $p<0.05$; ölçüm aralığı için gruplar arası karşılaştırıldığında

Tablo 6. HKA başlangıcından 24.saaate kadar olan takip için ağrı skorları (VAS)-zaman eğrisi için eğri altında kalan alan değerleri.

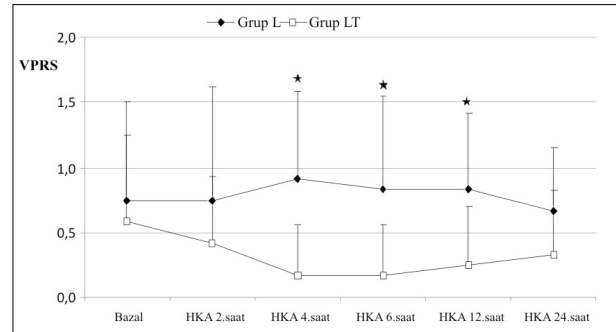
	Grup L (n=12)	Grup LT (n=12)	p
İstirahatte VAS x zaman (cm ²)	108,3±64,9	27,9±29,0	0,001
Hareket ile VAS x zaman (cm ²)	189,2±71,6	107,9±58,3	0,006

Veriler ortalama ± standart sapma olarak verilmiştir.

* $p<0.05$; gruplar karşılaştırıldığında

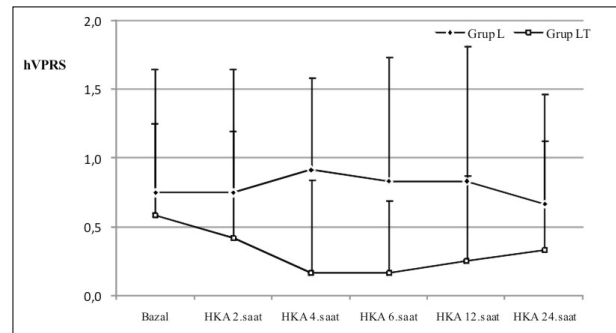
Gruplar arasında ağrı skorları incelendiğinde, istirahat esnasında Grup L' deki VPRS Grup LT' den 4, 6 ve 12. saatlerde daha yüksek olarak bulundu (Grafik 3) ($p<0.05$). Hareket esnasında ise Grup L' deki VPRS Grup LT' den 2, 4 ve 6. saatlerde daha yüksek olarak bulundu (Grafik 4) ($p<0.05$). Ayrıca tüm takip süreci boyunca her iki grup birbiri ile karşılaştırıldığında hem istirahat hem de hareket ile ağrı skorları (VPRS)-zaman eğrisi için eğri altında kalan alan Grup L' de daha yüksek bulundu ($p<0.05$) (Tablo 7).

Grafik 3. 24 saatlik takipte Grup L ve Grup LT için VPRS değişimleri.



* $p<0.05$; ölçüm aralığı için gruplar arası karşılaştırıldığında

Grafik 4. 24 saatlik takipte Grup L ve Grup LT için hareket esnasında VPRS (hVPRS) değişimleri.



* $p<0.05$; ölçüm aralığı için gruplar arası karşılaştırıldığında

Tablo 7. HKA başlangıcından 24.saaate kadar olan takip için VRS-zaman eğrisi için eğri altında kalan alan değerleri.

	Grup L (n=12)	Grup LT (n=12)	p
İstirahatte VRS x zaman (cm ²)	4,0±2,7	1,5±1,7	0,010
Hareket ile VRS x zaman (cm ²)	7,5±3,1	3,9±2,4	0,004

Veriler ortalama ± standart sapma olarak verilmiştir.

* $p<0.05$; gruplar karşılaştırıldığında

Hastaların tüm işlem sürecinde ve sonraki 24 saatlik takip dönemlerinde kalp hızı, sistolik ve diastolik kan basıncı kayıtları değerlendirildi. Kalp hızı ve kan basıncı (sistolik ve diastolik)-zaman eğrisi karşılaştırıldığında gruplar arasında tüm süreç açısından eğri altında kalan alan bakımından fark bulunmadı ($p>0.05$). Ayrıca her iki grup tüm ölçüm aralıklarında ayrı ayrı karşılaştırıldığında ve başlangıç değere göre kendi içinde karşılaştırıldığında fark bulunmadı ($p>0.05$).

Hasta kontrollü analjezi kullanımı bakımından gruplar değerlendirildiğinde gruplar arasında 24 saatte toplam hasta talebinde fark varken (demand) ($p=0.01$), HKA cihazı ile 24 saatlik toplamda verilen (delivery) miktarlar açısından anlamlı farklılık görülmemektedir (Tablo 8). İlk 6 saat için Grup L'nin Grup LT'den daha fazla ilaç talebi (demand) olmakla birlikte ikinci 6 saat ve son 12 saatlerde gruplar arasında fark bulunmamaktadır. Talebin karşılanması bakımından da (delivery) ilk 6, ikinci 6 ve son 12 saatler bakımından fark bulunmadı. Grup LT'de sadece bir hastada bir kez ek analjezik talebi olurken, Grup L'de toplam 11 hastanın 20 kez ek analjezik talebi olmuş ($p=0.001$) (Tablo 8).

Tablo 8. Gruplar arasında HKA cihazı ile talep (demand) ve talebin karşılanması (delivery) karşılaştırılması.

	Grup L	Grup LT	p
Hasta talebi; "demand"			
6 saat	15,6±11,4	6,4±4,8	,01
12.saat	3,9±5,2	1,7±1,6	,18
24.saat	5,5±4,9	2,4±2,3	,06
Toplam	25,1±17,2	10,6±5,9	,01
Talebin karşılanması; "delivery"			
6 saat	6,7±5,2	3,9±2,6	,12
12.saat	2,5±2,9	1,7±2,1	,43
24.saat	3,5±2,8	2,2±1,8	,18
Toplam	12,6±8,2	7,6±4,1	,08
Ek analjezik ihtiyacı (hasta (n)/ kez)	11/20	1/1	<0,001

Grup LT' de çalışmaya katılan tüm hastalarda hasta memnuniyeti % 100 iken; Grup L' de tam memnuniyet sadece % 17 olarak bulundu. Grup L'de hastaların %33'ü memnun kalmadığını bildirdi.

Levobupivakain grubunda 4, Levobupivakain + Tramadol grubunda 2 olmak üzere toplam 6 hastada bulantı/kusma olmuş bu sonuç istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

TARTIŞMA

TDA yapılan hastalarda postoperatif dönemde ağrı çok önemli bir problemdir ve yeterince tedavi edilmediğinde, ağrıya karşı gelişen stress cevaba bağlı morbidite

ve mortalitenin artmasının yanı sıra postoperatif geç mobilizasyon, aktif ve pasif hareketlerin erken yapılması hastanede kalış süresini uzatır ve maliyeti artırır (14, 15). TDA yapılan hastalarda postoperatif rehabilitasyonun en önemli parçası erken fizik tedavidir ve şiddetli ağrının erken rehabilitasyona engel olduğu çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir (3, 7, 16). TDA'dan sonra erken mobilize olmayan hastalarda adezyon, kapsüller kontraktür ve kas atrofi geliştiği bilinmektedir. Bu hastalarda kullanılan konvansiyonel sistemik analjezi yöntemleri olan, intravenöz HKA morfin ve NSAİ'lerin kullanımının sadece istirahatte ağrıyı geçirdiği, hareketle ağrıyı geçirmede yetersiz kalması nedeniyle rejyonel teknikler üzerinde çalışmalar yoğunlaşmıştır. Bu amaçla HKA yardımıyla epidural alana uygulanan lokal anestezi + opioid kombinasyonlarının yanı sıra periferik sinir blokları gibi daha etkin analjezi yöntemleri kullanıma girmiştir (4, 7, 18, 19, 20).

Femoral 3-1 blok Winnie ve ark. (12) tarafından tarif edilmiş olup femoral, obturator, lateral femoral kutanöz sinirlerin beraber bloke edildiği bir tekniktir ve diz artroplastisi girişimlerinden sonraki postoperatif ağrının önlenmesinde ve tedavisinde yararlı olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir. Bu konudaki ilk ve en kapsamlı çalışma Singelyn ve ark. (7) tarafından yapılmış ve bu çalışmada TDA'dan sonra sürekli femoral 3-1 blok tekniğinin epidural analjeziye eşdeğer, iv HKA morfenden daha iyi ve epidural analjeziden daha az yan etkili bir analjezi oluşturduğu, daha iyi ve daha hızlı diz rehabilitasyonuna izin verdiği gösterilmiştir. Capdevila (3) ve Ganapathy (4) tarafından gerçekleştirilen çalışmalarda da benzer sonuçlar yayınlanmıştır.

Hirst ve ark. nın (18) TDA uygulanan hastalarda; postoperatif analjezide tek enjeksiyon ve sürekli femoral 3-1 blok tekniklerini karşılaştırdıkları çalışmalarında, her iki tekniğinde tam olarak analjezi sağlamadığını öne sürmüşler ve bunu siyatik sinirin bloke edilmemesine bağlamışlardır. Ancak bu araştırmacıların çalışmalarında hastalarına ilave sistemik analjezi uygulamadıkları görülmektedir. Daha sonra yapılan çalışmalarda femoral 3-1 bloğa ilaveten sistemik analjezik kullanıldığında yararlı olduğu bildirilmiştir. Son yıllarda femoral 3-1 sinir bloğu, diz artroskopisi, ligament rekonstrüksiyonunda ve total diz artroplastisi girişimlerinden sonra postoperatif analjezide kullanılması tavsiye edilen kolay gerçekleştirilebilen, yan etki ve komplikasyon insidansı düşük bir teknik olarak sunulmaktadır (4, 6, 7, 11).

Ben-David ve ark. (13) total diz artroplastisinden sonra postoperatif analjezi amacıyla yapılan femoral 3-1 bloğa siyatik bloğun ilavesinin gerekliliğini bildirmişse de, Allen ve ark. (5) total diz replasman cerrahisinde fe-

moral 3-1 sinir bloğunun tek başına yeterli analjezi sağladığı ve ilave siyatik sinir bloğu gerekmeden total morfin ihtiyacını azalttığını bildirmişlerdir.

Femoral 3-1 blok tekniğinde iki önemli tartışma konusu dikkat çekmektedir. Birincisi obturator sinirin gerçekten bloke edilip edilmediği, diğeri ise lateral femoral kutanöz sinirin bloke olma oranıdır. Madej ve ark. (10) 0,6 mL kg⁻¹ volüm ile (%1 lidokain ya da %0.25 bupivakain) femoral 3-1 blok uyguladıkları 40 hastanın hiçbirinde obturator sinir bloğuna ait (uyluk adduksiyonunda zayıflama) bulgu saptamamışlar ve obturator sinirin duyu bloğunun değerlendirilmesinin, femoral sinirin medial kutanöz dalının tutulumu ile üst üste geçmeler söz konusu olacağı için doğru olmayacağını belirtmişlerdir. Marhofer ve ark. (20) femoral 3-1 blok uygulaması sonrasında lokal anestetik solusyonunun yayılım karakterini anlayabilmek için manyetik rezonans görüntüleme tekniğini kullandıkları çalışmalarında, lokal anesteziğin femoral siniri direkt bloke ettiğini, lateral yayılımla lateral femoral sinir bloğu oluşturduğunu, medial yayılım ile de obturator sinirin anterior dalını bloke ettiğini saptamışlardır. Enjekte edilen solusyonun hiçbir şekilde obturator sinirin posterior dalını bloke edemediği, hastaların % 43'ünde sefaloid bir yayılım görülse de solusyonun lumbal pleksusa hiçbir zaman ulaşmadığını dolayısı ile de pleksus düzeyinde blokajın söz konusu olamayacağını bildirmişlerdir.

Çalışmamızda uygulaması kolay ve komplikasyon oranı düşük olan femoral 3-1 bloğunda, 20-25 mL volümde çalışma gruplarına ait ilaçları uyguladık. İlaç verirken de enjeksiyon yerinin distalinden elle turnike uygulanarak 3-1 blok oluşması sağlanmaya çalışıldı.

Salinas ve ark. (17) TDA operasyonuna alınan hastalarda postoperatif ağrı tedavisi amacıyla bir grup hastaya tek enjeksiyon femoral 3 in 1 blok, diğer gruba sürekli femoral 3-1 blok uygulamışlar iki grup arasında hastanede kalış süresi (3.8 güne karşılık 3.9 gün tek atış grubunda) ve dizde fonksiyonel toparlama ve uzun dönem rehabilitasyon açısından (12 hafta sonra diz fleksiyonunda 117 derecelik fleksiyona karşılık 113 derecelik fleksiyon tek atış grubunda) anlamlı bir fark olmadığını göstermişlerdir .

Çalışmamızda TDA planan hastalarda multimodal analjezi tekniğinin bir parçası olarak tek enjeksiyon femoral 3-1 blok uygulandı. Kateterin doğru yerleştirilmesi, yerinin doğrulanmasının güçlüğü, ek maliyet, kateterin stabil şekilde tespitinin zorluğu, fazla medikasyon gerektirmesi ve enfeksiyon riskini artırabileceği gibi nedenlerle sürekli kateter tekniği yerine tek enjeksiyon femoral blok uyguladık. Femoral 3-1 blok, operasyondan önce uygulanarak preemptif olarak kas spazmının ön-

lenmesi amaçlandı. Bizce bloğun operasyondan önce yapılmasının bir faydası da elektif ve kırık olmayan artrozlu hastalarda bile spinal anestezi için lateral pozisyon vermenin zorluğudur. Gerçekten de Urbanek ve ark. (21) operasyondan önce blok uygulamasının daha avantajlı olduğunu bildirmişlerdir. Araştırmacıların bir kısmı (4, 5, 17) bloğu spinal anestezinin etkisi ortadan kalkarken, diğer bir kısmı (6, 13) genel anesteziye önce uygulamışlardır. Bize göre anestezi şekli, postoperatif ilk morfin gereksinim zamanı ve toplam morfin ihtiyacını değiştireceği için femoral blok uygulamasını preoperatif dönemde yaptık.

Femoral 3-1 blok tekniği uygulaması kolay ve özellikle nörolojik komplikasyon oranı düşük bir tekniktir. Biz de çalışmamızda teknik olarak herhangi bir zorluk yaşamadığımız gibi, uygulama ile ilgili herhangi bir komplikasyonla da karşılaşmadık.

Lokal anestetiklerin klinik dozlarda bile santral sinir sistemi toksisitesi oluşturabileceği, miyokardiyal depresan etkili olduğu ve öldürücü kardiyak aritmiler oluşturabileceği bilinmektedir. Her ne kadar Ganapathy (4) sürekli femoral 3-1 blok tekniğinde bile bupivakainin plazma düzeyini toksik seviyenin çok altında bulmuş olsa da periferik sinir bloklarında toksisite tehlikesi daima vardır. Uzun etkili lokal anestetiklerden ropivakain, bupivakainden daha az kardiyak toksik olmasına karşın daha az potenttir. Ancak Casati ve ark. (22) femoral 3 in 1 sinir bloğunda ropivakain ve bupivakainin aynı volüm ve konsantrasyonda etkisini benzer bulmuştur. Marhofer ve ark. (23) ise ropivakaini daha az kardiyak ve santral sisitemi toksisitesi nedeniyle tercih etmiştir. Son yıllarda levobupivakainin bupivakainden daha az kardiyak toksik ve benzer etki potensine sahip olması nedeniyle, özellikle periferik sinir bloklarında tercih edilebilecek bir ajan olduğu gösterilmiştir (24). Bizde çalışmamızda kardiyovasküler ve santral sinir sistemi toksisitesi açısından bir çok lokal anestetik maddeden daha güvenilir ve bupivakain kadar uzun etkili olması nedeniyle levobupivakain kullanmayı tercih ettik.

Tramadol tüm opioid reseptör tiplerinde zayıf agonist, bazı mü reseptörleri içinse selektiftir ve spinal, epidural, kaudal yolla, tek başına ve lokal anestetiklerle kombine kullanılmaktadır (32). Tramadol periferik sinir bloklarında kullanıldığı çalışmalarda çoğunlukla lokal anesteziye ilave ajan olarak bulunmaktadır. Kapral ve ark. (33) tarafından yapılan çalışmada aksiller brakial pleksus blokajında mepivakaine ilave tramadolün sensoryal ve motor blok süresini, yan etki oluşturmaksızın uzattığı gösterilmiş ve tramadolün periferik sinirlerde spesifik analjezik etki gösterdiği bildirilmiştir. Aksillar brakial pleksus bloğunda yapılan başka bir çalışmada

mepivakaine tramadol ilavesinin doz bağımlı olarak, kabul edilebilir yan etkilerle postoperatif analjezi süresini uzattığı gösterilmiştir.

Literatürde femoral 3-1 blok tekniğinde levobupivakaine tramadol ilave edilen bir çalışmaya rastlamadık. Ancak Mannion (34) psoas kompartman bloğunda levobupivakaine tramadol ilavesiyle yaptığı çalışmanın sonucunda, adjuvan olarak tramadolün önemli bir periferik analjezik etkisinin olmadığını bildirmiştir. Ancak bu araştırmacılar, çalışmalarına hem diz, hem kalça artroplastisi girişimlerini dahil etmişler ve yaptıkları psoas kompartman bloğu ile lumbosakral plexusun tamamen bloke edilebileceğini ve her iki tür girişiminde çalışma kapsamına alınabileceğini savunmuşlardır. Bize göre, psoas kompartman bloğu teknik olarak zordur ve bu blokla farklı ilaç kombinasyonlarının karşılaştırılması çok sağlıklı değildir. Biz çalışmamızda tek enjeksiyon femoral 3 in 1 blok yaptığımız için çalışma gruplarımızı sadece diz operasyonlarından seçtik.

Mannion'a (52) göre tramadol lokal anesteziye ek olarak kullanmanın gerekçelerini destekleyen muhtemel etki mekanizmaları vardır. Birincisi sinir bloklarında klonidine benzer periferik 2 reseptörlerindeki agonizma, ikincisi periferik sinir uçlarında ve spinal kordun dorsal laminasında serotonin (5-hydroxytryptamine, 5-HT) tip 3 reseptörlerinin varlığı tramadol için analjezik etkinin muhtemel periferik bölgelerine işaret eder. Üçüncü olası mekanizma tramadol, hem geri alımı inhibe ederek hem de serbest bırakılmasını kolaylaştırarak 5-HT konsantrasyonlarını artırır; 5-HT₃ reseptörlerinin analjezideki rolü, 5-HT₃ antagonisti ondansetron'un tramadol'ün analjezik etkilerini inhibe ettiğine dair bulgularla daha ileri düzeyde desteklenmiştir. Son olarak da tramadol, muhtemelen K⁺ kanallarını bloke etmek suretiyle lokal anesteziye özellik gösterir.

Biz çalışmamızda, tramadol+levobupivakain grubunda blok oluşma süresini istatistiksel olarak anlamlı olmasa da kısa bulduk (Tablo 5). Ancak daha fazla vaka sayısı ile istatistiksel olarak anlamlı sonuç bulunabilir diye düşünüyoruz. Bizim çalışmamızda her iki grupta, Mannion'un (34) çalışmasına benzer şekilde HKA'nın başlama sürelerinin aynı olması, tramadolün duyuşal blok süresini uzatmadığını düşündürebilir. Ayrıca biz çalışmamızda, 24 saatlik morfin dozunu da her iki grupta Mannion'a benzer şekilde aynı bulduk. Ancak, farklı olarak 24 saat süresince talep edilen morfin miktarını tramadol grubunda diğer gruba göre belirgin şekilde az bulduk (Tablo 8).

Manion (34) çalışmasında, artroplastisi girişimlerinin yaşlı hastalarda yapılması nedeniyle bu grup hastalarda VAS'ın sağlıklı bir şekilde ölçülemeyeceğini ifade edip

sadece VPRS ile ağrı skorlaması yapmıştır. Biz çalışmamızda hem VAS hemde VPRS ile ağrı skorlaması yaptık. Bulgular kısmında belirtildiği gibi çalışmamızda her iki grupta VAS değerlerinin hareketle bile 30'un altında, VPRS'nin 1 in altında seyretmesi uyguladığımız multimodal analjezi programının kullanılan ilaçlardan bağımsız şekilde (femoral 3-1 blok + spinal anestezi + iv HKA morfin + NSAİİ) etkili olduğunu göstermektedir. Ancak tramadolü grupta hasta memnuniyetinin çok daha iyi bulunması ayrıca VAS ve VPRS değerlerinin yine bu grupta çok daha düşük olması, femoral 3-1 blokta levobupivakaine tramadol eklenmesinin yararlı olduğunu göstermektedir. Kaldı ki hasta memnuniyetinin sorgulanmasında tramadol grubundaki hastaların hepsinin memnun olduklarını söylemeleri diğer bir kanıttır.

Periferik sinir bloklarında lokal anesteziye ilave tramadol kullanıldığında ise yaklaşık 1,5 saat duyuşal ve motor bloğu uzattığı gösterilmiştir (33). Bizim çalışmamızda bloğun devamında spinal anestezi uygulandığından blok süreleri değerlendirilememiştir.

Çalışmamızda, tramadol dozunu 1,5 mg kg⁻¹ şeklinde hesapladık. Böylece ortalama 100 mg total dozu yine kg başına hesaplanan yaklaşık 24-26 mL levobupivakain ilave ettik. Bu şekildeki hazırlanan solüsyonda tramadol % 0,40 ve daha üzeri oldu. Oysa Mannion'un çalışmasında (34) % 0,25'lik konsantrasyon kullanılmış olması tramadol etkisinin görülmemesinin sebebi olabilir.

Bu çalışmanın sonuçları göstermiştir ki; spinal anestezi ile gerçekleştirilen total diz artroplastisi girişimlerinde levobupivakain ve levobupivakain+tramadol ile, operasyon öncesi uygulanan tek enjeksiyon femoral blok işleminden sonra, postoperatif, HKA ile morfin ve NSAİİ uygulanarak gerçekleştirilen multimodal analjezi yöntemi tüm hastalarda optimal düzeyde etkin ve güvenilir analjezi sağlamıştır. Ancak kullanılan lokal anesteziye levobupivakaine ilave tramadolün, ilk morfin başlama süresine ve total morfin gereksinimine etkisi olmadığı görülse de, bu gruptaki hastalarda istirahat ve hareketle VAS ve VPRS skorları ile talep edilen morfin düzeyi belirgin düşük bulunmuş, hasta memnuniyeti de çok iyi olmuştur.

Yazışma Adresi: Dr. Özlem Selvi Can
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Anesteziyoloji ve Reanimasyon ABD
Samanpazarı, Ankara
ozlemscan@gmail.com
0 312 508 23 93/23 94

KAYNAKLAR

1. Colwell CW, Morris BA: The Influence Of Continuous Passive Motion On The Results Of Total Knee Arthroplasty. Clin Orthop 1992; 276: 225-8
2. Kehlet H: Postoperatif Pain Relief. What Is The Issue? Br J Anaesth 1994; 72: 375-8
3. Capdevila X, Barthelet Y, Biboulet P, Ryckwaert Y, Rubenovitch J, d'Athis F. Effects Of Perioperative Analgesic Technique On The Surgical Outcome And Duration Of Rehabilitation After Major Knee Surgery. Anesthesiology. 1999; 91(1): 8-15.
4. Ganapathy S, Wasserman RA, Watson JT, Bennett J, Armstrong KP, Stockall CA, et al. Modified Continuous Femoral Three-In-One Block For Postoperative Pain After Total Knee Arthroplasty. Anesth Analg. 1999; 89(5): 1197-202.
5. Allen HW, Liu SS, Ware PD, Nairn CS, Owens BD. Peripheral Nerve Blocks Improve Analgesia After Total Knee Replacement Surgery. Anesth Analg. 1998; 87(1): 93-7.
6. Singelyn FJ, Gouverneur JM: Postoperative Analgesia After Total Hip Arthroplasty: İ.V. PCA With Morphine, Patient-Controlled Epidural Analgesia, Or Continuous "3-In-1" Block?: A Prospective Evaluation By Our Acute Pain Service In More Than 1.300 Patients. J Clin Anesth 1999; 11 (7): 550-54
7. Singelyn FJ, Deyaert M, Joris D, Pendeville E, Gouverneur JM. Effects Of Intravenous Patient-Controlled Analgesia With Morphine, Continuous Epidural Analgesia, And Continuous Three-In-One Block On Postoperative Pain And Knee Rehabilitation After Unilateral Total Knee Arthroplasty. Anesth Analg. 1998; 87(1): 88-92
8. Chelly JE, Greger J, Gebhard R, et al. Continuous Femoral Blocks Improve Recovery And Outcome Of Patients Undergoing Total Knee Arthroplasty. Arthroplasty 2001; 16: 436-45
9. Singelyn FJ, Ferrant T, Malisse MF, Joris D. Effects Of Intravenous Patient-Controlled Analgesia With Morphine, Continuous Epidural Analgesia, And Continuous Femoral Nerve Sheath Block On Rehabilitation After Unilateral Total-Hip Arthroplasty. Reg Anesth Pain Med. 2005; 30(5): 452-7.
10. Madej TH., Ellis FR., Halsal PJ: Evaluation Of 3-In-1 Lumbar Plexus Block In Patients Having Muscle Biopsy. Br J Anesth. 1989; 62: 515-517
11. Singelyn FJ, Gouverneur JM. Extended "Three-In-One" Block After Total Knee Arthroplasty: Continuous Versus Patient-Controlled Techniques. Anesth Analg. 2000; 91(1): 176-80.
12. Winnie AP, Ramamurthy S, Durrani Z. The Inguinal Paravascular Technic Of Lumbar Plexus Anesthesia: The "3-In-1 Block". Anesth Analg. 1973; 52(6): 989-96.
13. Ben-David B, Schmalenberger K, Chelly JE. Analgesia After Total Knee Arthroplasty: Is Continuous Sciatic Blockade Needed In Addition To Continuous Femoral Blockade? Anesth Analg 2004; 98: 747-49
14. Shoji H, Solomonow M, Yoshino S. Factors Affecting Postoperative Flexion In Total Knee Arthroplasty. Ortopedics 1990; 13: 643-9
15. Ryu J, Saito S, Yamamoto K, Sano S. Factors Influencing The Postoperative Range Of Motion In Total Knee Arthroplasty. Bull Hosp Joint Dis 1993; 53: 35-40
16. Wang H, Boctor B, Verner J. The Effect Of Single-Injection Femoral Nerve Block On Rehabilitation And Length Of Hospital Stay After Total Knee Replacement. Reg Anesth Pain Med 2002; 27: 139-44
17. F. V. Salinas, S. S. Liu, And M. F. Mulroy. The Effect Of Single-Injection Femoral Nerve Block Versus Continuous Femoral Nerve Block After Total Knee Arthroplasty On Hospital Length Of Stay And Long-Term Functional Recovery Within An Established Clinical Pathway. Anesth. Analg. 2006; 102(4): 1234 -39.
18. Hirst GC, Lang SA, Dust WN, Et Al. Femoral Nerve Block: Single Injection Versus Continuous Infusion For Total Knee Arthroplasty. Reg Anesth 1996; 21: 292-7.
19. Enneking KF, Benzon H. Oral Anticoagulants And Regional Anesthesia: A Perspective. Reg Anesth 1998; 23: 140 -5.
20. Marhofer P, Nasel C, Sitzwohl C, Kapral S. Magnetic Resonance Imaging Of The Distribution Of Local Anesthetic During The Three In One Block. Anesth Analg 2000; 90: 119-124.
21. Urbanek B, Duma A, Kimberger O, Huber G, Marhofer P, Zimpfer M, et al. Onset Time, Quality Of Blockade, And Duration Of Three-In-One Blocks With Levobupivacaine And Bupivacaine. Anesth Analg. 2003; 97(3): 888-92.
22. Casati A, Fanelli G, Magistris L, Beccaria P, Berti M, Torri G. Minimum Local Anesthetic Volume Blocking The Femoral Nerve In 50% Of Cases: A Double-Blinded Comparison Between 0.5% Ropivacaine And 0.5% Bupivacaine. Anesth Analg. 2001; 92(1): 205-8.
23. Marhofer P, Oismuller C, Faryniak B, Sitzwohl C, Mayer N, Kapral S. Three-In-One Blocks With Ropivacaine: Evaluation Of Sensory Onset Time And Quality Of Sensory Block. Anesth Analg. 2000; 90(1): 125-8.
24. Casati A, Borghi B, Fanelli G. A Double-Blinded, Randomized Comparison Of Either 0.5% Levobupivacaine Or 0.5% Ropivacaine For Sciatic Nerve Block. Anesth Analg 2002; 94: 987-90
25. Santorsola R, Casati A, Cerchierini E. Levobupivacaine For Peripheral Blocks Of The Lower Limb: A Clinical Comparison With Bupivacaine And Ropivacaine. Minerva Anestesiol 2001; 67: 33-36
26. Morgan GE, Jr, Maged S, Mikhail Michael J, Murray. Clinical Anesthesiology, Third Edition 2002; 233-240. Lange
27. Aberg G. Toxicological And Local Anaesthetic Effects Of Optically Active Isomers Of Two Local Anaesthetic Compounds. Acta Pharmacol Et Toxicol 1992; 31: 273-86.
28. Luduena FP, Bogado EF, Tullar BF. Optical Isomers Of Mepivacaine And Bupivacaine. Arch Int Pharmacodyn 1972; 200: 359-69.
29. Gristwood RW, Greaves JL. Levobupivacaine: A New Safer Long Acting Local Anaesthetic Agent. Expert Opin Invest Drug 1999; 8: 861-76.
30. Morrison SG, Dominguez JJ, Frascarolo P, et al. Cardiotoxic Effects Of Levobupivacaine, Bupivacaine And Ropivacaine - An Experimental Study In Pentobarbital Anesthetized Swine [Abstract]. Region Anesth Pain Med 1998; 23 (3) Suppl.: 50.
31. Kanai Y, Tateyama S, Nakamura T, et al. Effects Of Levobupivacaine, Bupivacaine, And Ropivacaine On Tail-Flick Response And Motor Function In Rats Following Epidural Or Intrathecal Administration. Region Anesth Pain Med 1999; 24: 444-52..
32. Budd K, Langford R. Tramadol Revisited. Br J Anaesth. 1999; 82(4): 493-5.
33. Kapral S, Gollmann G, Waltl B, Likar R, Sladen RN, Weinstabl C, et al. Tramadol Added To Mepivacaine Prolongs The Duration Of An Axillary Brachial Plexus Blockade. Anesth Analg. 1999; 88(4): 853-6
34. Mannion S, O'Callaghan S, Murphy D. Tramadol As Adjunct To Psoas Compartment Block With Levobupivacaine 0.5% : A Randomized Double-Blinded Study. British Journal Of Anaesthesia 2005; 94: 352-6.