



Diz artroplastisi yapılan hastalarda ameliyat sonrası ağrı için hasta kontrollü epidural analjezide bupivakain ve levobupivakainin etkinliğinin karşılaştırılması

A comparison of the efficacy of bupivacaine and levobupivacaine in patient-controlled epidural analgesia for postoperative pain in patients undergoing knee arthroplasty

Ali Sızlan,¹ Abdulkadir Atım,¹ Yüksel Yurttaş,² Hüseyin Özkan,² Meltem Bilge,¹ Murat Kuyumcu,³ Cemil Yıldız,² Ercan Kurt,¹ Mustafa Başbozkurt²

¹Gülhane Askeri Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye;

²Gülhane Askeri Tıp Fakültesi, Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye;

³Denizli Asker Hastanesi, Anestezi ve Reanimasyon Kliniği, Denizli, Türkiye

Amaç: Bu çalışmada, total diz artroplastisi (TDA) yapılan, özellikle kardiyak hastalığı bulunan hastalarda ameliyat sonrası hasta kontrollü epidural analjezide (HKEA) bupivakain ile levobupivakainin etkinliği karşılaştırıldı.

Hastalar ve yöntemler: Çalışmaya kombine spinal-epidural anestezi altında TDA cerrahisi yapılması planlanan 44 hasta (16 erkek, 28 kadın; ort. yaş 70.2±6.3 yıl; dağılım 18-80 yıl) dahil edildi. Hastalar rastgele olarak iki gruba ayrıldı. Spinal anestezi için intratekal alana grup 1'de (n=23) %0.5'lik 15 mg bupivakain, grup 2'de ise (n=23) %0.5'lik 15 mg levobupivakain uygulandı. Lokal anestetik miktarları, HKEA başlama zamanları ve bolus sayısı/ihtiyaç miktarı oranları kaydedildi. Olgular ameliyat sonrası 6, 12, 24 ve 48. saatlerde ağrı düzeyi, ek analjezik ihtiyacı, total kullanılan analjezik miktarı, motor blok derecesi, komplikasyonlar ve hasta memnuniyeti açısından değerlendirildi.

Bulgular: Ameliyat süreleri, HKEA başlama zamanları, bolus sayısı/ihtiyaç miktarı oranları, ameliyat sonrası 6, 12, 24. ve 48. saatlerde görsel analog skala (GAS) skoru ve sayısal değerlendirme skoru (NRS), ek analjezik ihtiyacı, total kullanılan analjezik miktarı, motor blok derecesi ve hasta memnuniyeti açısından grup 1 ile grup 2 arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. Yan etki görülme oranı grup 1'de grup 2'den daha az olmasına rağmen, bu bulgu istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Sonuç: Levobupivakainin anestetik etkinliği benzer olmasına rağmen, kardiyotoksik ve nörotoksik etkileri bupivakaine göre daha düşük olduğu için, özellikle kardiyak hastalığı olan olgularda tercih edilmesinin daha uygun olacağı sonucuna varıldı.

Anahtar sözcükler: Bupivakain; epidural analjezi, ağrı; levobupivakain; hasta kontrollü epidural analjezi.

Objectives: In this study, we aimed to compare the efficacy of bupivacaine and levobupivacaine in the patient-controlled epidural analgesia (PCEA) in patients who underwent total knee arthroplasty (TKA), particularly with cardiac diseases.

Patients and methods: Forty-four patients (16 males, 28 females; mean age 70.2±6.3 years; range 18 to 80 years) who were scheduled for TKA surgery under combined spinal and epidural anesthesia were included. Patients were randomly divided into two groups. Bupivacaine 15 mg 0.5% for group 1 (n=23) and levobupivacaine 15 mg 0.5% for group 2 (n=23) were administered via spinal route. The amount of local anesthetics, PCEA starting times and bolus/demand ratio of local anesthetics were recorded. The level of pain, need for additional analgesic, total amount of analgesic, degree of motor block, complications were asked for patient satisfaction at postoperative 6, 12, 24 and 48 hours.

Results: No statistical differences were determined between group 1 and group 2 in terms of the operation times, PCEA starting times, bolus number/demand ratios, visual analog scale (VAS) scores and numerical rating scores (NRS) at the postoperative 6, 12, 24 and 48 hours, need for additional analgesic, total amount of analgesic, degree of motor block and patient satisfaction. Although the incidence of side effects was lower in the group 1 compared to group 2, it was not statistically significant.

Conclusion: We concluded that it would be proper using levobupivacaine rather than bupivacaine for patients with cardiac diseases, as the cardiotoxic and neurotoxic effects of levobupivacaine is lower than bupivacaine with a similar analgesic efficacy.

Key words: Bupivacaine; epidural analgesia, pain; levobupivacaine; patient-controlled epidural analgesia.

Total diz artroplastisi (TDA) gibi majör ortopedik cerrahilerde ameliyat sonrası ağrı, önemli sorunlardan biridir ve ameliyat sonrası analjezi sağlamak için hasta kontrollü epidural analjezi (HKEA) yaygın olarak kullanılmaktadır.^[1-5] Hasta kontrollü epidural analjezi ile ağrı, hastanın kendisi tarafından kontrol edildiği gibi, bu yöntem, intravenöz (i.v.) analjeziklerin ve özellikle opioid dozunun azaltılması, sürekli bir ağrı kontrolü sağlanması gibi önemli avantajları da beraberinde getirmektedir.^[1,6] Bu amaçla ameliyat sonrası analjezi sağlamak için, lokal anestezipler hem tek başlarına, hem de opioidlerle kombine edilerek epidural yoldan başarılı şekilde kullanılmaktadır.^[1-3]

Epidural analjezi amacıyla kullanılan bupivakain, uzun etkinlik süresi ve motor blok'a oranla duyuşal blok oranının daha fazla olmasından dolayı, HKEA'da tercih edilen bir lokal anesteziptir.^[1-3,7,8] Ancak bupivakainin bu olumlu yönleri yanında, bazen ölümlerle sonuçlanabilen kardiyotoksikite ve nörotoksikiteye neden olduğu bildirilmiştir.^[1,9-12] Bu yüzden, Amerika Birleşik Devletler Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) obstetrik anestezi uygulamalarında %0.75 bupivakain kullanımına onay vermediği gibi, bupivakainin i.v. bölgesel anestezi de kullanımını da yasaklamıştır.^[2,12] Epidural analjezide bupivakaine opioid ve klonidin gibi ilaçlar eklenerek analjezik etkinin artırıldığı ve bu ilaçların dozlarının azaltıldığı gösterilmiştir.^[3,13,14] Buna karşın, bupivakain S izomeri olan levobupivakain'in daha az kardiyotoksik etkiye sahip olduğu.^[1-3,11,15-20] opioid ve klonidin gibi ilaçlarla kombine edildiğinde HKEA'da anlamlı olarak daha iyi ameliyat sonrası ağrı kontrolü sağladığı gösterilmiştir.^[2,3]

Total diz artroplastisi uygulanan hastalar çoğunlukla yaşlı bireylerdir ve cerrahi sorunlarının yanında eşlik eden başka hastalıkları da olabilmektedir. Bu yaş grubunda özellikle eşlik eden kardiyovasküler hastalıklar sıkça görülmekte olup, bu tür olgularda levobupivakain gibi daha az kardiyotoksik ilaçların kullanılması önerilmektedir.^[11,15,16,21]

Biz bu çalışmada TDA uygulanan hastalarda bupivakain ve levobupivakain ile HKEA uygulamasında, ek analjezik gereksinimi, ağrı kontrolünün kalitesi ve hasta memnuniyeti açısından grupları karşılaştırmayı amaçladık.

HASTALAR VE YÖNTEMLER

Yerel etik kurul onayı ve hasta aydınlatılmış onamı alındıktan sonra, ASA (American Society of Anesthesiologists) sınıflamasına göre ASA II-III olan, kombine spinal-epidural anestezi ile total diz artroplastisi (TDA) yapılan 46 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastalar bilgisayar destekli liste ile randomize edile-

rek 23 kişilik iki gruba ayrıldı. Ancak her iki gruptan da birer hasta kateter kaçağına bağlı olarak çalışma dışı bırakıldı. Böylece kalan 44 hastanın (16 erkek, 28 kadın; ort. yaş 70.2±6.3 yıl; dağılım 18-80 yıl) verileri değerlendirildi. Adrenerjik psikotropik ilaç alanlar, kronik analjezik kullananlar (asetaminofen/kodein, nonsteroid antiinflamatuar ilaçlar), nörolojik veya nöromusküler bozukluğu olanlar, bölgesel anestezi için kontraendikasyon teşkil eden ilaçları kullananlar, alkol kötüye kullanımı öyküsü olan ve gebe olan olgular çalışma dışı bırakıldı.

Ameliyat öncesi ziyaret esnasında hastalara verbal rating skala (VRS - 'ağrısız (0)' ve 'düşünülebilecek en fazla ağrı (10)') ve HKEA sisteminin kullanımı ile ilgili bilgi verildi.

Ameliyathanede tüm hastalara rutin olarak elektrokardiyografi, noninvazif kan basıncı ve pulsoksimetre ile monitörizasyon yapıldıktan sonra i.v. kanül yerleştirilerek serum fizyolojik infüzyonuna başlandı ve daha sonra hasta oturur pozisyona getirildi. Tuffier çizgisi (sağ ve sol krista iliyakları birleştiren çizgi) üzerinden 18 Gauge (G) Tuohy iğnesiyle (Espocan® + Docking System + Perifix Soft Tip. B/Braun Melsungen AG, Almanya.) L₃-L₄ intervertebral aralıktan, direnç kaybı yöntemi ile epidural aralığa girildi. Daha sonra, 27 G spinal iğne (Spinocan B/Braun Melsungen AG Almanya.) epidural iğne içerisinden ilerletilerek subaraknoid boşluğa girildi. Serbest beyin omurilik sıvısı (BOS) akışını gözledikten sonra intratekal mesafeye grup 1'de 15 mg bupivakain (Marcaine® %0.5 Bupivakain hidroklorür 5 mg/mL, 20 mL., AstraZeneca, İstanbul Türkiye), grup 2'de 15 mg levobupivakain (Chirocaine® %0.5 levobupivakain hidroklorür 5 mg/mL, 10 mL Abbott, İstanbul Türkiye) verildi. Daha sonra spinal iğne geri çekilip çıkarıldı ve 20 G epidural kateter (Perifix® B/Braun Melsungen AG Almanya.), 3-5 cm'lik distal kısmı epidural mesafede kalacak şekilde yerleştirildi. Epidural iğne çıkarıldıktan ve kateter cilde tespit edildikten sonra, hasta sırtüstü yatırıldı. Isıya karşı duyu kaybı testi, anterior aksiller hat üzerine buz kaseti dokundurmak suretiyle kontrol edildi ve yapılan değerlendirmede maksimum duyuşal blok (MDB) seviyesine ulaşıncaya kadar beklenildi. Maksimum duyuşal blok, subaraknoid enjeksiyonundan 20 dakika sonrasına kadar ikişer dakikalık aralıklar ile yapılan üç ölçümde seviye artışı olmaması olarak tanımlandı.

Modifiye Bromage skalası (MBS) ile değerlendirilen motor blok skorları subaraknoid enjeksiyonun 20 dk. sonrasına kadar beş dakika aralarla değerlendirildi. (0: paraliyi yok ayak bileği ve diz tam fleksiyon yapıyor; 1: ekstansiyonda bacağı kaldıramıyor, dizi hareket ettiremiyor; 2: dize fleksiyon yapıyor, ayak

bileği fleksiyonu var ve 3: alt ekstremitayı hareket ettirmiyor).

Sedasyon için ameliyat sırası midazolam uygulanan (0.03 mg/kg) tüm hastalara maske ile oksijen desteği (2 L/dk) verildi. Hastalara 8 ml/kg'dan i.v. kristaloid replasmanına rağmen sistolik kan basıncının %30 oranında düşmesi hipotansiyon olarak değerlendirildi ve i.v. 5 mg efedrin uygulanarak tedavi edildi.

Ameliyat sonrası olarak (blok seviyesi L₅-S₁'e gerilediğinde) %2'lik 3 mL lidokain ile epidural test dozu yapıldıktan sonra HKEA protokolüne başlandı (100 mL, %0.125'lik levobupivakain veya bupivakain + 200 mikrogram fentanil).

Hasta kontrollü epidural analjezi cihazı [Pain Management Provider (APM), Abbott.] bupivakain veya levobupivakain 4 mL/saat bazal infüzyonu, 5 mL yükleme dozu, 2 mL bolus dozu, 4 saatte 40 mL limiti ve 20 dakika kilit zamanı olacak şekilde programlandı.

Veriler ameliyat olan bacakta istirahatte ve pasif harekette kaydedildi. Hastaların hangi grupta olduklarını bilmeyen araştırmacılar tarafından motor ve duyu blok 6., 12., 24. ve 48. saatlerde değerlendirildi.

Aynı zamanda hasta memnuniyeti, sayısal değerlendirme skalası (SDS) ile 0'dan (memnun değil) 10'a (memnun) kadar 11 puanlı sistemle infüzyona başlandıktan sonra 48. saatte değerlendirildi. Modifiye Bromage skalası, ilk bolus/gereksinim zamanı, HKEA başlangıç zamanı, saatlik uygulanan anestezi miktarı, bolus dozu gereksinim oranı ve egzersiz periyodunda bolus ve total dozlar kayıt edildi. Hipotansiyon, bulantı-kusma gibi komplikasyonlar kayıt edildi.

Verbal rating skala, üç ve üzeri yetersiz analjezi olarak kabul edildi ve bu durumda çalışmadan haberdar

olan ancak bilgi toplanmasına katılmayan araştırmacı tarafından 1 mg/kg meperidin hidroklorür (i.v., yavaş infüzyon) ile analjezi kontrolü sağlandı. Bununla birlikte yapılan bu ilave doz hala yetersiz kaldıysa hasta çalışmadan çıkartılarak epidural infüzyon durduruldu ve alternatif analjezi yöntemleri (epidural olarak bolus tarzında bupivakain veya lidokain, ya da i.v. morfin vb.) uygulandı. Ameliyat sonrası ve görülen tüm yan etkiler kayıt edildi.

İstatiksel analizler SPSS (Statistical Package for the Social Sciences; SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA) 15.0 versiyon paket programı kullanılarak yapıldı. Gruplara ait değişkenler arasındaki farklar verilerin dağılımına göre Student t veya Man-Whitney U-testi ile hemodinamik verilerdeki değişim ise tekrarlayan ölçümler varyans analizi kullanılarak hesaplandı. Fisher'in exact testi oranları karşılaştırmak için kullanıldı. Veriler ortalama ± standart sapma (SS), sayı (%) veya ortanca (min-max) şeklinde ifade edildi. Bütün analizlerde p<0.05 anlamlı olarak kabul edildi.

BULGULAR

Hastaların demografik özellikleri ve ameliyat süreleri Tablo I'de görülmektedir. Gruplar arasında demografik veriler ve ameliyat süreleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı (p>0.05).

Hasta kontrollü epidural analjezi başlangıç zamanı grup 1'de 102.4±13.2 dakika ve grup 2'de 108.7±15.4 dakikaydı (p>0.05). Başlangıçtan 48 saat sonra tedavi sonlandırılıp kateter çekildi. Total tüketilen HKEA miktarı 24. saatte grup 1'de 221.8±47.1 mL ve grup 2'de 215±39.1 mL, 48. saatte grup 1'de 339.1±56.9 mL ve grup 2'de 335.4±40.5 mL idi. İlk ek analjezik gereksinim zamanı grup 1'de 8.67±2.7 saat ve grup 2'de 9.22±2.2 saat idi.

TABLO I

Hastaların demografik özellikleri ve ameliyat süreleri

	Grup 1 (n=22) (Bupivakain)		Grup 2 (n=22) (Levobupivakain)	
	Sayı	Ort.±SS	Sayı	Ort.±SS
Yaş (y)		71.2±5.5		69.9±5.9
Cinsiyet				
Erkek	6		10	
Kadın	16		12	
ASA sınıflaması				
II	11		13	
III	11		9	
Ağırlık (kg)		84.6±11.1		82.7±8.4
Boy (cm)		154.9±8.1		164.1±7.6
Ameliyat süresi (dk)		143.1±31.5		136.8±27.3

Ort.±SS: Ortalama ± standart sapma; ASA: American Society of Anesthesiologists; Tüm verilerde gruplar arası fark saptanmadı.

TABLO II

Ortalama lokal anestezi tüketimi ve ilk uygulama zamanı

Lokal anestezi	Grup 1 (n=22) (Bupivakain)	Grup 2 (n=22) (Levobupivakain)
	Ort.±SS	Ort.±SS
Tüketim (mL/s)	7.73±1.65	7.21±0.98
Bolus sayısı/ihtiyaç miktarı oranı	0.88±0.13	0.79±0.17
İlk analjezik başlama zamanı (s)	8.67±2.7	9.22±2.2

Ort.±SS: Ortalama ± standart sapma; Bolus sayısı/ihtiyaç oranı: 48 saatlik tedavi süresi boyunca verilmiş hasta-kontrollü epidural analjezi bolus sayısı/ihtiyaç sayısı; Tüm verilerde gruplar arası fark saptanmadı.

Ameliyat sonrası ikinci günde devamlı pasif hareket cihazı ile pasif hareket açıklığı egzersizlerine başlandı. Total kullanılan analjezik miktarı egzersiz esnasında grup 1'de 127.2±23.5 mL ve grup 2'de 123.0±19.5 mL idi. Ameliyat süreleri, HKEA başlama zamanı, saatlik tüketilen analjezik miktarı, ilk ek analjezik gereksinim zamanı ve egzersiz esnasında HKEA gereksinimi açısından her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı ($p>0.05$).

Gruplar arasında saatlik ortalama ilaç tüketimi benzerdi (Tablo II). Gruplar arasında herhangi bir zamandaki ölçümler arasında bupivakain ve levobupivakain tüketimi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0.05$).

Hastaların VRS skorları her iki grupta da 3'ün altındaydı. Gruplar arasında ağrı için VRS skorları, hasta memnuniyeti, bolus/gereksinim oranı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (Tablo III). Ameliyat sonrası altıncı saatte her iki grupta MBS skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0.05$). Kontrollerde hiçbir hastada motor blok gözlenmedi.

Grup 1'de üç hastada (%13.6) ve grup 2'de iki hastada (%9.1) hipotansiyon gelişti. Bunlar i.v. salin infüzyonu ile tedavi edildi ve ek bir ilaca gereksinim

duyulmadı. Grup 1'de dokuz hastada (%40.1), grup 2'de ise sekiz hastada (%36.4) bulantı gelişti. Semptomlar hafifti ve tedaviye gerek duyulmadı. İki grup arasında yan etkiler açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı ($p>0.05$).

TARTIŞMA

Total diz artroplastisi uygulanan olgularda ameliyat sonrası analjezi için HKEA ile bupivakain ve levobupivakain verilen grupları karşılaştırdığımız bu çalışmada, gruplar arasında ameliyat sonrası dönemde ağrı skorları ve analjezik tüketimi arasında fark bulunmadı.

Casati ve ark.^[22] majör ortopedik cerrahi uygulanan hastalarda yaptıkları çalışmada, ameliyat sonrası dönemde HKEA'da %0.125 levobupivakainin %0.125 bupivakain ile benzer oranda ağrı kontrolü sağladığını ve ek analjezik gereksiniminin de benzer olduğunu bildirmişlerdir. Kopacz ve ark.^[21] total diz ve kalça artroplastisi hastalarında ameliyat sonrası analjezi için HKEA uyguladıkları çalışmada Levobupivakaine fentanil ilavesinin epidural yolla ameliyat sonrası analjezide başarılı şekilde kullanılabileceğini göstermişlerdir. Farklı cerrahi uygulamalarında yapılan benzer çalışmalarda da olduğu gibi levobupivakaini ameliyat sonrası olarak da HKEA uygulamasında başarı ile kullanılmış ve lokal anestezi tüketim miktarları gruplar arasında benzer bulunmuştur.^[23-26] Biz de çalışmamızda; yukarıda yapılan çalışmalar ile benzer şekilde ameliyat sonrası dönemde aynı konsantrasyonda HKEA ile ağrı kontrolü ve ek analjezik gereksinimini karşılaştırdık, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulamadık.

Ameliyat sonrası dönemde HKEA uygulamasında önemli sorunlardan biri de alt ekstremitelerde motor blok gelişmesi veya motor blok zamanının uzamasıdır. Casati ve ark.^[26] bizim çalışmamızda kullandığımız dozlara benzer konsantrasyondaki Levobupivakain ile 186 hastada yapmış oldukları HKEA çalışmasında 72 saat süresince hastalarda motor blok gözlenmiştir. Bizim çalışmamızda bulunmadığı gibi, benzer

TABLO III

Ağrı ve memnuniyet değerlendirmesi

Ölçüm zamanları (Ameliyat sonrası)	Grup 1 (n=22) (Bupivakain)	Grup 2 (n=22) (Levobupivakain)
VRS değerleri		
6. s	1 (0-1)	0 (0-1)
12. s	1 (0-2)	1 (1-2)
24. s	1 (0-2)	1 (1-2)
48. s	1 (0-1)	2 (1-2)
SDS	9 (9-9)	9 (8-10)

VRS: Verbal rating skala ağrı için puanlama 0 (ağrı yok), 10 (çok ağrılı) arası; SDS: Sayısal değerlendirme skalası (Hasta memnuniyeti için); Tüm verilerde gruplar arası fark saptanmadı.

diğer çalışmalarda da motor blok açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır.^[23,24]

De Cosmo ve ark.^[24] HKEA çalışmasında %0.125 levobupivakain kullanmış ve herhangi bir yan etki ve komplikasyon görmediklerini belirtmişlerdir. De Negri ve ark.^[25] da yaptıkları çalışmalarında gruplar arasında yan etkiler açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olmadığını belirtmişlerdir. Ameliyat sonrası epidural analjezide fentanil kullanılması ameliyat sonrası bulantı ve kusmaya neden olabilir. Bununla birlikte çalışmamızda hastalarda ameliyat sonrası dönemde bulantının şiddeti oldukça hafifti ve hiçbir hastada tedaviye gerek duyulmadı.

Wang ve ark.^[23] obstetrik cerrahide yaptıkları çalışmalarında üç grup arasında hasta memnuniyeti açısından gruplar arası anlamlı fark bulamamışlardır. Benzer şekilde, biz de çalışmamızda hasta memnuniyeti skorları açısından gruplar arasında anlamlı bir fark bulamadık.

Sonuç olarak; kardiyotoksisite ve nörotoksisite açısından daha güvenli olduğu bilinen levobupivakainin ameliyat sonrası dönemde hem istirahat hem de kas egzersizleri sırasında yeterli analjezi sağladığı ve mevcut bilgiler ışığında özellikle kardiyovasküler eşlik eden hastalığa sahip olgularda, HKEA uygulamalarında bupivakainin yerine daha güvenle tercih edilebilecek bir seçenek olduğu düşünmekteyiz.

Çıkar çakışması beyanı

Yazarlar bu yazının hazırlanması ve yayınlanması aşamasında herhangi bir çıkar çakışması olmadığını beyan etmişlerdir.

Finansman

Yazarlar bu yazının araştırma ve yazarlık sürecinde herhangi bir finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

KAYNAKLAR

- Sitsen E, van Poorten F, van Alphen W, Rose L, Dahan A, Stienstra R. Postoperative epidural analgesia after total knee arthroplasty with sufentanil 1 microg/ml combined with ropivacaine 0.2%, ropivacaine 0.125%, or levobupivacaine 0.125%: a randomized, double-blind comparison. *Reg Anesth Pain Med* 2007;32:475-80.
- Kopacz DJ, Sharrock NE, Allen HW. A comparison of levobupivacaine 0.125%, fentanyl 4 microg/mL, or their combination for patient-controlled epidural analgesia after major orthopedic surgery. *Anesth Analg* 1999;89:1497-503.
- Milligan KR, Convery PN, Weir P, Quinn P, Connolly D. The efficacy and safety of epidural infusions of levobupivacaine with and without clonidine for postoperative pain relief in patients undergoing total hip replacement. *Anesth Analg* 2000;91:393-7.
- Bozkurt M, Yilmazlar A, Bilgen OF. Comparing the effects of analgesia techniques with controlled intravenous and epidural on postoperative pain and knee rehabilitation after total knee arthroplasty. [Article in Turkish] *Eklem Hastalik Cerrahisi* 2009;20:64-70.
- Liu SS, Allen HW, Olsson GL. Patient-controlled epidural analgesia with bupivacaine and fentanyl on hospital wards: prospective experience with 1,030 surgical patients. *Anesthesiology* 1998;88:688-95.
- Erkan S, Yercan HS, Okcu G, Ozalp RT. Factors causing stiff knee after total knee arthroplasty. [Article in Turkish] *Eklem Hastalik Cerrahisi* 2011;22:16-21.
- McCaughey W, Mirakhur RK. Drugs in anaesthetic practice and analgesia. In: Speight TM, editor. *Avery's drug treatment*. 4th ed. Yardley, PA: Adis International Limited; 1997. p. 451-514.
- Albaladejo P, Bouaziz H, Benhamou D. Epidural analgesics: how can safety and efficacy be improved? *CNS Drugs* 1998;10:91-104.
- Santos AC, Arthur GR, Wlody D, De Armas P, Morishima HO, Finster M. Comparative systemic toxicity of ropivacaine and bupivacaine in nonpregnant and pregnant ewes. *Anesthesiology* 1995;82:734-40.
- Albright GA. Cardiac arrest following regional anesthesia with etidocaine or bupivacaine. *Anesthesiology* 1979;51:285-7.
- Huang YF, Pryor ME, Mather LE, Veering BT. Cardiovascular and central nervous system effects of intravenous levobupivacaine and bupivacaine in sheep. *Anesth Analg* 1998;86:797-804.
- Heath ML. Deaths after intravenous regional anaesthesia. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1982;285:913-4.
- Cooper DW, Turner G. Patient-controlled extradural analgesia to compare bupivacaine, fentanyl and bupivacaine with fentanyl in the treatment of postoperative pain. *Br J Anaesth* 1993;70:503-7.
- Badner NH, Bhandari R, Komar WE. Bupivacaine 0.125% improves continuous postoperative epidural fentanyl analgesia after abdominal or thoracic surgery. *Can J Anaesth* 1994;41:387-92.
- Foster RH, Markham A. Levobupivacaine: a review of its pharmacology and use as a local anaesthetic. *Drugs* 2000;59:551-79.
- Mazoit JX, Boico O, Samii K. Myocardial uptake of bupivacaine: II. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of bupivacaine enantiomers in the isolated perfused rabbit heart. *Anesth Analg* 1993;77:477-82.
- Gristwood R, Bardsley H, Baker H, Dickens J. Reduced cardiotoxicity of S(-)-bupivacaine compared with racemic bupivacaine (marcaine): new clinical evidence. *Exp Opin Invest Drugs* 1994;3:1209-12.
- Bardsley H, Gristwood R, Watson N, Nimmo W. The local anaesthetic activity of levobupivacaine does not differ from racemic bupivacaine (Marcain): first clinical evidence. *Expert Opin Invest Drugs* 1997;6:1883-5.
- Cox CR, Checketts MR, Mackenzie N, Scott NB, Bannister J. Comparison of S(-)-bupivacaine with racemic (RS)-bupivacaine in supraclavicular brachial plexus block. *Br J Anaesth* 1998;80:594-8.
- Cox CR, Faccenda KA, Gilhooly C, Bannister J, Scott NB, Morrison LM. Extradural S(-)-bupivacaine: comparison with racemic RS-bupivacaine. *Br J Anaesth* 1998;80:289-93.

21. Aps C, Reynolds F. An intradermal study of the local anaesthetic and vascular effects of the isomers of bupivacaine. *Br J Clin Pharmacol* 1978;6:63-8.
22. Casati A, Santorsola R, Aldegheri G, Ravasi F, Fanelli G, Berti M, et al. Intraoperative epidural anesthesia and postoperative analgesia with levobupivacaine for major orthopedic surgery: a double-blind, randomized comparison of racemic bupivacaine and ropivacaine. *J Clin Anesth* 2003;15:126-31.
23. Wang LZ, Chang XY, Liu X, Hu XX, Tang BL. Comparison of bupivacaine, ropivacaine and levobupivacaine with sufentanil for patient-controlled epidural analgesia during labor: a randomized clinical trial. *Chin Med J (Engl)* 2010;123:178-83.
24. De Cosmo G, Mascia A, Clemente A, Congedo E, Aceto P. Use of levobupivacaine for the treatment of postoperative pain after thoracotomies. *Minerva Anesthesiol* 2005;71:347-51.
25. De Negri P, Ivani G, Tirri T, Modano P, Reato C, Eksborg S, et al. A comparison of epidural bupivacaine, levobupivacaine, and ropivacaine on postoperative analgesia and motor blockade. *Anesth Analg* 2004;99:45-8.
26. Casati A, Ostroff R, Casimiro C, Faluhelyi A, Medina J, Fanelli G, et al. 72-hour epidural infusion of 0.125% levobupivacaine following total knee replacement: a prospective, randomized, controlled, multicenter evaluation. *Acta Biomed* 2008;79:28-35.