

SPİNAL ANESTEZİ UYGULANAN GERİATRİK OLGULARDA HİPERBARİK ROPİVAKAİN VE BUPİVAKAİN KARŞILAŞTIRILMASI*

(The Comparison of Hyperbaric Ropivacaine to Bupivacaine in Spinal Anesthesia Performed Geriatric Patients)

A. Çiğdem Tütüncü*, Engin Ertürk**, Murat Özsoy*, Sibel Poçan*, Merih Gökben***

Özet

Bu randomize, çift kör çalışmada düşük doz ropivakain ve bupivakainin fentanil ile kombinasyonun spinal anestezi sırasındaki etkinliği karşılaştırıldı. Ortopedik girişim planlanan 60 yaş ve üzeri 60 hasta, iki eşit gruba bölündü ve gruplara 12 mg ropivakain+50 mcg fentanil (n=30) ve 8 mg bupivakain +50 mcg fentanil (n=30) intratekal uygulandı. Duyusal blok düzeyi, motor blok derecesi ve hemodinamik değişiklikler (sistolik arter basıncı, diastolik arter basıncı, kalp atım hızı) kayıt edildi. Grupların ulaştığı duyusal blok düzeyleri arasında anlamlı fark yoktu. Bromage 3 motor blok hasta sayısı bupivakain grubunda daha yüksekti (p<0.05). Hemodinamik değişiklikler açısından ise sistolik, diastolik arter basıncı ve kalp atım hızındaki düşüşler bupivakain grubunda daha belirgindi (p<0.05). Sonuç olarak ropivakainin büyük hemodinamik değişikliklere yol açmaksızın yeterli duyusal ve motor blok sağladığını ve yaşlı hasta grubunda iyi bir seçenek olabileceğini düşündük.

Anahtar kelimeler: Spinal anestezi, bupivakain, ropivakain, fentanil, geriatrik has

Summary

In this randomized double blind study we have examined in elderly patients low dose bupivacaine and ropivacaine combined with fentanyl during the spinal anesthesia. The 60 patients undergoing orthopedic surgery, older than 60 yr, divided in to two equal groups during the spinal anesthesia received 12 mg ropivacaine+50 mcg fentanyl (n=30) or 8 mg bupivacaine+50 mcg fentanyl. Sensory levels, motor block and hemodynamic changes were recorded. The sensory levels did not differ between groups. Bupivacaine caused better motor block than the ropivacaine group, there was significant difference between groups in Bromage 3 level (p<0.05). Hemodynamic changes were more significant in the bupivacaine group, systolic, diastolic blood pressure and heart rate decrease were more significant in bupivacaine group (p<0.05). We concluded that ropivacaine might be a good choice for elderly patient as causing sufficient sensory and motor block level without wide hemodynamic changes.

Key words: Spinal anesthesia, bupivacaine, ropivacaine, fentanyl, geriatric patients

* Uzman Dr., GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Servisi, İstanbul

** Uzman Dr., KTÜ, Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Ana Bilim dalı, Trabzon

*** Prof. Dr., GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Servisi, İstanbul

♦ 1-5 Aralık 2004 tarihleri arasında Antalya'da düzenlenen 38. Türk Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kongresinde sözlü sunu olarak sunulmuştur.

GİRİŞ

Spinal anestezi pek çok cerrahi girişimde sıklıkla kullanılan postoperatif derlenmeyi hızlandıran bir yöntemdir. Kullanılan lokal anesteziğin etkisi ve yayılımı ilaca ve hastaya bağlı faktörlerle değişir; Lokal anesteziğin barisitesi, miktarı, konsantrasyonu, hasta pozisyonu, enjeksiyon yeri, hastanın yaşı, boyu, ağırlığı, intraabdominal basıncı etkileyen faktörlerdendir ⁽¹⁾.

Çalışmalar spinal bloğun özelliklerinin ilerleyen yaşla beraber değiştiğini göstermiştir. Özellikle yaşlı hasta grubunda sempatik ve duysal blok tutulumu genç erişkinlere oranla 3-4 segment daha yüksek bulunmuştur. Benzer şekilde yüksek sempatik blok ve beraberinde hipotansiyon, bradikardi gibi kardiyovasküler yan etki sıklığının arttığı da bir başka bulgudur ⁽²⁾.

Bu çalışmada major ortopedik cerrahi planlanan geriatric olgularda düşük doz hiperbarik ropivakain + fentanil ile bupivakain + fentanil kombinasyonunun anestezi ve hemodinamik etkilerinin karşılaştırılması amaçlandı.

MATERYAL - METOD

Etik komite onayı alındıktan sonra ASA II-III grubu, 60 yaş ve üzeri kalça protezi uygulanacak 60 hasta çift kör randomize 2 gruba ayrıldı. Çift kör randomizasyon zarf tekniği kullanılarak 2 farklı uygulayıcı tarafından gerçekleştirildi. Tüm hastalara noninvaziv arter kan basıncı, kalp atım hızı ve periferik oksijen saturasyonu monitorizasyonu uygulandı. Spinal anestezi tüm olgulara 250 ml sıvı verildikten sonra L3-L4 aralığından 22G Quinke iğnesiyle lateral pozisyonunda uygulandı.

Ropivakain grubuna (Grup R); Ropivakain %1, 12 mg (0.8 ml %10 destroz ile hiperbarik hale getirilerek) + fentanil 50 mcg, 3ml

Bupivakain grubuna (Grup B); Bupivakain %0.5, 8 mg + fentanil 50 mcg, 3 ml hazırlanarak verildi.

Olgulara ameliyat boyunca maske ile 3 lt/dk O₂ verildi. Sistolik ve diastolik arter basıncı, kalp atım hızı ilk 30 dakika 5 dakika ara ile daha sonra 45, 60, 120. dakikalarda kayıt edildi. Sistolik arter basıncının 80 mmHg'ın altına düşmesi hipotansiyon kabul edilip 5 mg efedrin uygulandı ve gerektiğinde tekrarlandı. Kalp atım hızının 55/dk'ın altına düşmesi ise bradikardi olarak değerlendirildi ve 20 mcg/kg atropin ile tedavi edildi.

Duyusal blok seviyesi pinprick testi, motor blok Bromage skalası (0= motor blok yok, 1=kalça, 2=kalça+diz, 3=kalça+diz+ayak eklemine motor blok) ile cerrahi işlem başlamadan önce 5 dakika ara ile başladıktan sonra ilk 30 dakika, 10 dakikada bir sonra 20 dakika ara ile değerlendirildi. Operasyon sırasında solunum depresyonu frekans <8 /dk, SpO₂ < %90 olarak kabul edildi. Sedasyon ise uyanık, sözlü uyarana cevap veriyor, ağrılı uyarana cevap veriyor şeklinde gruplandı. Hastalar operasyon sonrası 2. ve 24. saatlerde bulantı, kusma, başağrısı ve kaşıntı açısından tekrar değerlendirildi.

Çalışmanın istatistiksel değerlendirilmesinde Fisher ki-kare ve Wilcoxon testleri kullanıldı, p<0.05 anlamlı olarak kabul edildi.

BULGULAR

Gruplar arasında yaş, cinsiyet ve ağırlık açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (Tablo 1). Bupivakain grubunda duyuşal blok başlangıç zamanı ropivakain grubuna göre daha kısa bulundu ($p<0.01$). Bloğun T10 düzeyine ulaşma zamanı, motor blok başlama süresi, maksimal duyuşal ve motor bloğa ulaşma zamanları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı. grup B'de Bromage 3 motor blok oluşaşı hasta sayısı, grup R'ye göre anlamlı olarak yüksekti ($p<0.05$) (Tablo II).

Tablo 1. Hastalara ait demografik veriler

	Ropivakain grubu (n:30)	Bupivakain grubu (n:30)
Yaş (Yıl)	66.5 ± 5.2	67.9 ± 7.1
Ağırlık (kg)	68 ± 7.7	70 ± 5.0
Boy (cm)	165.6 ± 7.4	167 ± 6.3
Cinsiyet (E/K)	12/18	14/16
ASA (II/III)	21/9	19/11

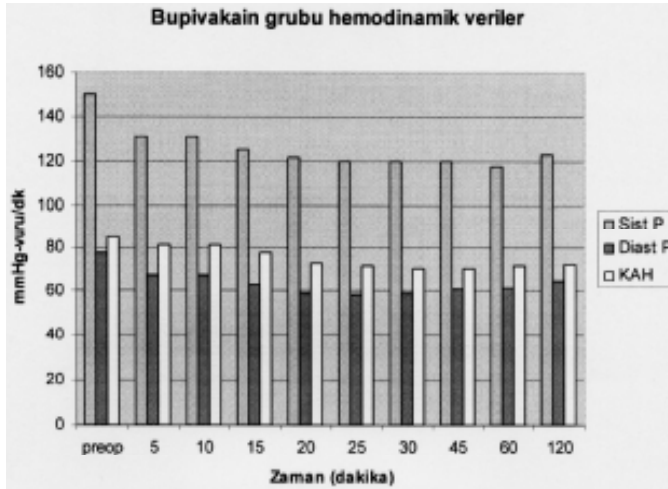
Tablo 2. Grupların anesteziik etkinlik karşılaştırması

...zellik	Ropivakain grubu (n:30)	Bupivakain grubu (n:30)
Duyuşal blok başlama zamanı (dk)	2.52 ± 0.69	3.17 ± 0.72*
Motor blok başlama zamanı (dk)	4.82 ± 1.47	4.98 ± 1.03
T10 düzeyine ulaşma zamanı (dk)	7 ± 1.0	8 ± 1.2
Ulaşılan maksimal seviye	T5 (T4-T7)	T6 (T4-T7)
Maksimal seviyeye ulaşma zamanı (dk)	9±1.9	10 ± 2.2
Maksimal motor blok zamanı (dk)	4±1.5	5 ± 1.2

Hemodinamik veriler karşılaştırıldığında sistolik arter basıncı 60. ve 120. dakikalarda grup B'de sırasıyla ortalama 117.4±16.78, 122.9±15.06 mmHg iken grup R'de ise ortalama 127.23±18.53 ve 131.27±15.51 mmHg olarak bulunmuş, grup R'deki değerler grup B'ye oranla bu dakikalarda istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu (Grafik 3). Grup içi

karşılaştırmalarda grup B'de tüm dakikalardaki sistolik arter basıncı değerlerinin preoperatif değere göre istatistiksel olarak anlamlı düşük olduğu görüldü (Grafik 1) ($p<0.05$). Grup R'de ise 30., 45., 60. ve 120. dakikalardaki sistolik arter basıncı değerleri preoperatif değere göre istatistiksel olarak anlamlı düşüktü (Grafik 2) ($p<0.05$). Diastolik arter basınçları grup B'de 5., 10., 20., 25., 30. ve 120. dakikalarda 67.7 ± 12.99 , 67.5 ± 14.05 , 59 ± 14.5 , 58.37 ± 12.74 , 59.1 ± 10.48 , 64.63 ± 10.02 mmHg olarak bulundu. Grup R'de ise aynı dakikalarda 78.3 ± 14.01 , 77.1 ± 16.04 , 70.1 ± 13.5 , 67.9 ± 13.5 , 68.7 ± 13.71 , 71.8 ± 10.25 mmHg olarak tespit edildi ve değerlerin grup R'de anlamlı olarak yüksek olduğu görüldü (Grafik 4) ($p<0.05$). Diastolik arter basıncı için grup içi karşılaştırmada preoperatif değerlere göre hem grup B hem de grup R'de 15., 20., 25., 30., 45., 60., 120. dakikalarda anlamlı düşüşler gözlemlendi ($p<0.05$) (Grafik 1, Grafik 2). Kalp atım hızının (KAH)'nın 20., 25., 30. dakikalarda grup R'de sırasıyla 82.87 ± 17.26 , 80.50 ± 16.93 , 79.1 ± 16.23 mmHg iken grup B'de aynı dakikalarda 72.67 ± 13.45 , 71.97 ± 14.12 , $70.80\pm13.1/dk$ olduğu gözlemlendi ve bu dakikalardaki düşüşler istatistiksel olarak anlamlı bulundu. ($p<0.05$), diğer dakikalarda istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı (Grafik 5) ($p>0.05$). Grupların kendi içinde değerlendirilmelerine bakıldığında hem grup B hem de grup R'de KAH'nın 30., 60., 120. dakikalarda preoperatif değerlere oranla istatistiksel olarak anlamlı düşüşler olduğu saptandı (Grafik 1, Grafik 2) ($p<0.05$) ve bu düşüşler grup B'de daha belirgindi. grup B'de 3 hastada bradikardi görülürken, grup R'de hiç bradikardi görülmedi, bradikardi görülme sıklığı açısından ise iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Operasyon sonrası bulantı, kusma, baş ağrısı, kaşıntı sıklığı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (Tablo III).

Grafik 1. Bupivakain grubu hemodinamik verilerin karşılaştırılması

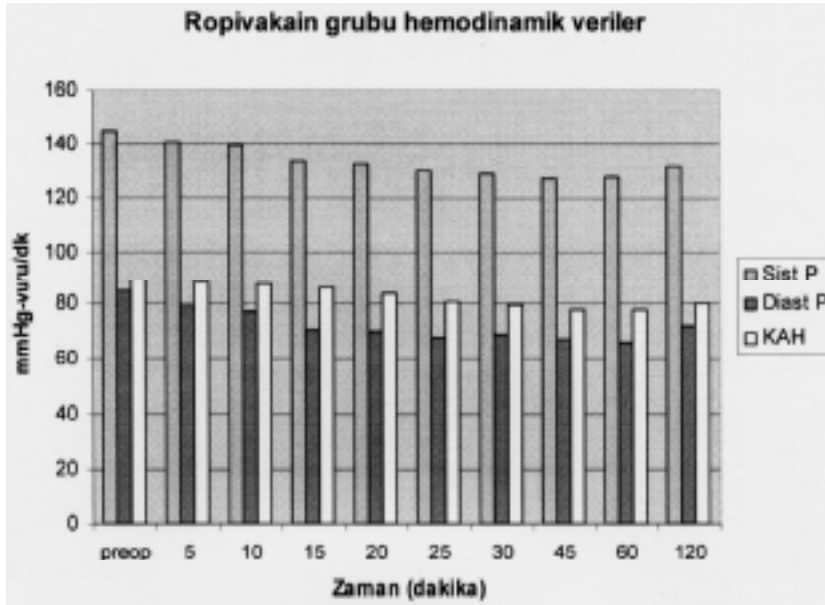


Sist P: Sistolik arter basıncı (mmHg)

Diast P: Diastolik arter basıncı (mmHg)

KAH: Kalp Atım Hızı (Vuru/dk)

Grafik 2. Ropivakain grubu hemodinamik verilerin karşılaştırılması

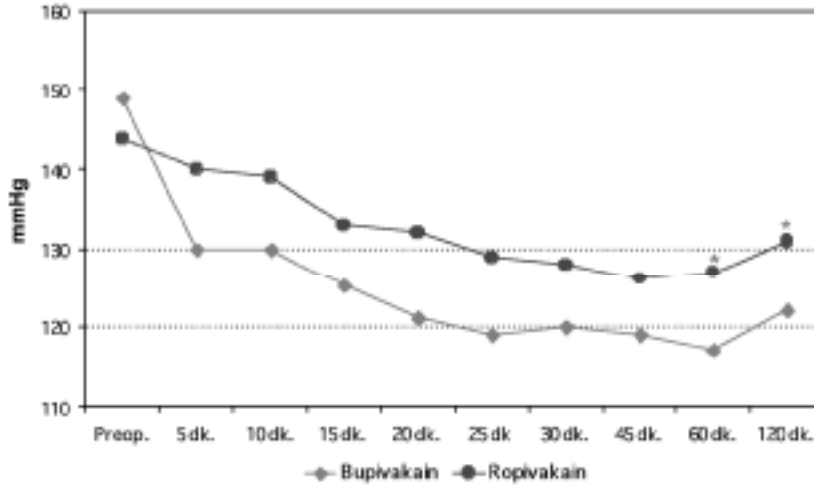


Sist P: Sistolik arter basıncı (mmHg)

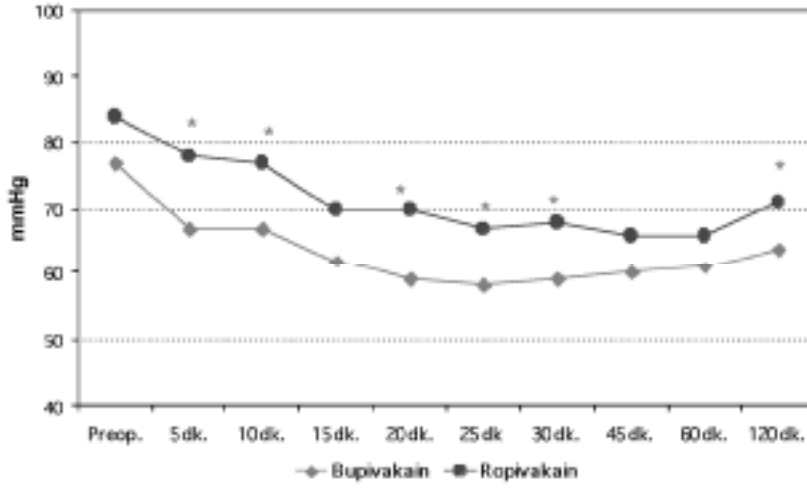
Diast P: Diastolik arter basıncı (mmHg)

KAH: Kalp Atım Hızı (Vuru/dk)

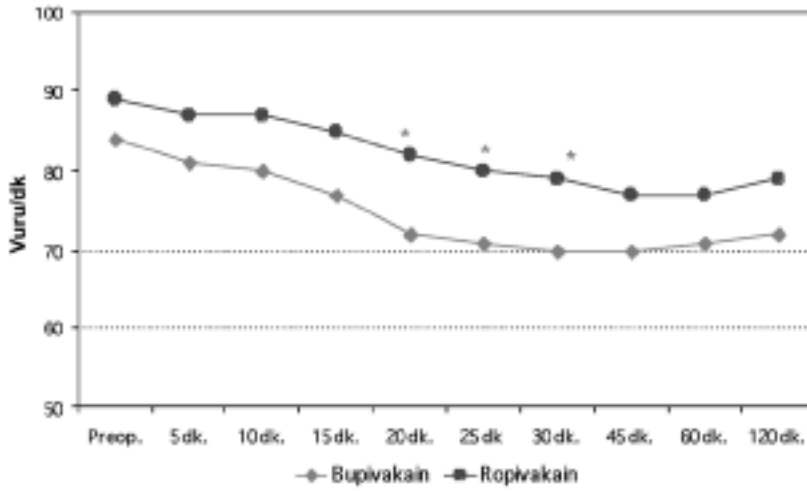
Grafik 3. Gruplar arası sistolik arter basınç karşılaştırılması



Grafik 4. Gruplar arası diastolik arter basınç karşılaştırılması



Grafik 5. Gruplar arası kalp atım hızı karşılaştırılması



TARTIŞMA

Ropivakain 1996'dan bu yana klinikte kullanılan yüksek lipid çözünürlüğü ve düşük protein bağlama kapasitesi olan bir lokal anesteziyektir. Bupivakaine oranla daha az motor blok ve daha iyi duyuşal blok yaptığı düşünölmektedir ⁽³⁾. Pek çok çalışma ropivakain ve bupivakainin blok başlama, etki süresi ve potensinin benzer olduğunu göstermiştir. Capogna ve ark ⁽⁴⁾ epidural ropivakain ve bupivakainin median efektif konsantrasyonlarını karşılaştırdıkları bir çalışmada ropivakainin anestezi etkinliğini bupivakainin %60'ı olarak bulmuşlardır. Artroskopik cerrahi uygulanacak hastalarda intratekal izobarik 12 mg ropivakain, 8 mg izobarik bupivakainle karşılaştırıldığında eş değeri duyuşal ve motor blok sağladığı görölmüşür ⁽⁵⁾. Gönüllülerde

yapılan başka bir çalışmada ise intratekal hiperbarik 4 mg bupivakainin, 8 mg ropivakaine eş değer etki gösterdiği bulunmuştur ⁽⁶⁾. Lokal anestezi dozunun artırılması, motor blok derecesi ve duysal seviyesini arttırmaktadır. Fakat artan lokal anestezi dozları beraberinde yüksek sempatik blok ve hemodinamik yan etkilerin artmasına neden olmaktadır. Özellikle yaşlı hasta grubunda spinal blok sonrasında duysal ve sempatik tutulum genç erişkinlere göre daha yüksektir. Yaşa bağlı olarak santral ve periferik sinir sisteminde dejenerasyon, lomber ve torasik spinal kolonda meydana gelen değişiklikler, BOS miktarında azalma bunun nedenleri arasında sayılabilir ⁽²⁾. Bu grup hastada lokal anesteziye opioid eklenmesi kullanılan ilaç miktarını azaltarak yeterli duysal ve motor blok sağlayıp aynı zamanda hemodinamik yan etkileri minimize indiren alternatif bir yöntem olabilmektedir. McNamee ve ark'nın ⁽⁷⁾ yaş ortalaması 66-67 olan ve ortopedik girişim planlanan hastalarda 17.5 mg bupivakain ve 17.5 mg ropivakain uygulayarak yaptıkları çalışmada, bupivakain grubunda ortalama duysal seviye T2, efedrin kullanımı %26; ropivakain grubunda ortalama duysal seviye T3, efedrin kullanımı %12 olarak tespit edilmiştir. İntratekal ropivakaine sufentanil eklenmesinin ED90 değerini %50 oranında azalttığı bildirilmiştir ⁽⁸⁾. Bupivakain 5 mg + 25 mcg fentanil kombinasyonunun 10 mg hiperbarik bupivakaine eş değer motor ve duysal blok sağladığı bulunmuştur ⁽⁹⁾. Bizim çalışmamızda eş değer etkinliğe sahip olduğu düşünülen düşük doz bupivakain ve ropivakain yüksek doz opioid ile kombine edilerek kullanılmış ve yeterli duysal ve motor blok sağlanmıştır. Grup B için ulaşılan ortalama duysal seviye T5, Grup R için T6 bulunmuş ve böylece kalça cerrahisi için yeterli duysal seviye sağlanmıştır. Motor blok düzeylerine bakıldığında ise grup B'de Bromage 3 hasta sayısının grup R'ye oranla daha fazla olduğu görülmektedir. Bunun nedeninin bupivakainin miyelini A liflerine ropivakaine oranla daha etkin olmasıyla ilişkilendirilmiştir ⁽¹⁰⁾. İntraoperatif opioid kullanımı beraberinde bulantı, kusma, kaşıntı, sedasyon, solunum depresyonu gibi yan etkileri de getirmektedir. Özellikle 40 mcg üzerinde fentanil kullanılan çalışmalarda solunum depresyonu ve sedasyon derecesinde artış gözlenmiş, 25 mcg'ın üzerinde ise özellikle kaşıntı miktarında artış görülmüştür ⁽¹¹⁾. Premedikasyon uygulanmamış yaşlı hastalarda 25 mcg fentanilin intratekal uygulanmasının solunum hızını, ekspiriyum sonu CO₂'e ventilatuvar cevabı değiştirmedığı tespit edilmiştir ⁽¹²⁾. Ayrıca fentanilin lipid çözünürlüğü morfinden daha fazla olduğu ve redistribusyona uğramadığı için solunum depresyonu etkisinin özellikle geç dönemde morfininkine kadar belirgin olmayacağı bildirilmiştir ⁽¹³⁾. Çalışmamızda morfine oranla daha az solunum depresyonuna neden olacağı düşünülen fentanil seçildi. Bunun sonucunda da grup B'de 3, grup R'de 2 hastada solunum frekansı 8'in altına düşmüş, bu hastalardan sadece 1 hastada SpO₂ %90'ın altına düşmüştür. Bu gruba bakıldığında yaşlarının 80 ve üzeri olduğu saptanmıştır. Sedasyon ise grup R'de 6, grup B'de 8 hastada görülmüş fakat bu hastaların tümünün sözlü uyarana cevap verdiği gözlenmiştir. Herman ve ark'ın ⁽¹⁴⁾ intratekal 5, 7.5, 10, 15, 20, 25 mcg fentanil uyguladıkları çalışmada doz artışına bağlı olarak ETCO₂, tidal volümde azalma mevcutken solunum hızında doza bağlı değişiklik tespit etmemişlerdir. Oksijen saturasyonunda ise %1.3'lük istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir düşüş görülmüş buna karşın hiçbir hastada respiratuvar arrest, somnolans veya şuur kaybı gözlenmemiştir. Bu çalışmada yüksek doz opioid kullanılmıştır, çünkü fentanil ile yeterli spinal analjezinin 25-50 mcg arasındaki dozlarıyla sağlanabileceği bildirilmiştir ⁽¹³⁾. Çalışmamızda beklenenden daha az solunum depresyonu ve sedasyon gözlenmiştir. Bunda hastalara premedikasyon uygulanmaması ve ameliyat süresince maske ile 3 lt/dk oksijen verilmesinin etkili olabileceği düşünülmüştür. Kaşıntı, bulantı, kusma yine opioid kullanımıyla ilişkili yan etkilerdir. Kaşıntı görülme oranının artan opioid dozuyla ilişkili olmayabileceği belirtilmiştir. Herman ve ark ⁽¹⁴⁾ 5, 7.5, 10, 20, 25 mcg kullanarak yaptıkları çalışmada en sık görülen komplikasyonun %65.6 ile kaşıntı olduğunu bildirmişlerdir fakat kaşıntı şiddetinin kullanılan fentanil dozuyla ilişkili olmadığı görülmüştür. Bu sıklığın morfin kullanılan çalışmalarda %80 gibi yüksek oranlara ulaştığı gözlenmiştir ⁽¹⁵⁾. Bizim çalışmamızda gruplar arasında bulantı, kusma, kaşıntı sıklığı açısından fark bulunamadı. Kaşıntı

oranı ise kullanılan fentanil dozuna rağmen %33.4 oranındaydı. Bunun diğer çalışmalara oranla hasta populasyonun daha yaşlı olmasına bağlandı. Hipotansiyon ve bradikardi nöroaksiyal blokajın en sık görülen yan etkilerindendir. Ürolojik girişim planlanan 68 yaş ve üzeri hasta grubunda 15 mg hiperbarik bupivakain kullanımının sistolik arter basıncında % 15-29, kalp atım hızında ise %33-53 arasında azalmaya neden olduğu tespit edilmiştir ⁽²⁾. Artroskopik cerrahi amacıyla izobarik 8 mg bupivakain, 12 mg ropivakain uygulanan bir çalışmada, bupivakain ve ropivakain grubunda benzer oranda hipotansiyon ve bradikardi gelişmiştir ⁽⁵⁾. Ürolojik girişim planlanan izobarik 10 mg bupivakain ve 15 mg ropivakain uygulanan hastalarda, bupivakain grubunda %22, ropivakain grubunda %19 oranında hipotansiyon görülmüş, efedrin kullanımı açısından ise fark bulunamamıştır ⁽¹⁶⁾. Bizim çalışmamızda grup B de grup R'ye oranla sistolik ve diastolik arter basınçları daha düşük bulunmuştur. Bu sonuç grup B'de T4'e ulaşan hasta sayısının grup R'ye oranla daha fazla olmasıyla ilişkilendirilebilir, ayrıca ropivakainin düşük dozlarının sistemik dolaşımdaki epinefrin miktarında artışa neden olduğunu gösteren çalışmalar da mevcuttur ^(17,18). Fakat tüm operasyon süresince grup B'de bulunan en düşük sistolik arter basınç ortalaması 119.73±18.38 mmHg, grup R'de ise 126.57±23.36 mmHg, en düşük diastolik arter basınç ortalaması grup B için 70.73±12.97 mmHg, grup R için 77.27±17.23 mmHg bulunmuştur. Gruplar arasında efedrin kullanımı açısından fark bulunamamıştır. Bradikardi ise grup B'de sadece 3 hastada gözlenmiştir. Bu sonuçlar kullanılan lokal anestezi dozlarının hemodinamik açıdan güvenli olduğunu düşündürmektedir.

Tablo 3.

	Bupivakain (n:30)	Ropivakain (n:30)	P değeri
Efedringereksinimi	4	4	> 0.05
Kabınlı	5	5	> 0.05
Bulantı/kusma	6	9	> 0.05
Bağatı	3	3	> 0.05
Bradikardi	3	0	> 0.05

Grup B ve Grup R'de yan etki görölme sıklığı

SONUÇ

Hiperbarik ropivakain+fentanil kombinasyonu daha az motor blok oluşturmaya rağmen ortopedik cerrahi girişimler için yeterli duyuşal blok sağlamış ve hemodinamik açıdan güvenli görülmektedir. Bu nedenle spinal anestezi uygulanan geriatric olgularda özellikle günübürlük ve tam motor blok gerektirmeyen girişimler için iyi bir seçenek olabileceğı düşünölmektedir.

KAYNAKLAR

1. Hocking G, Wildsmith JAW. Intrathecal drug spread. *BJA* 2004; 93(4): 568-78
2. Veering BTH, Ter Riet PM, Burm GL, Stientra R, Van Klief J. Spinal anesthesia with 0.5% hyperbaric bupivacaine in elderly patients: effect of site injection on spread of analgesia. *BJA* 1996; 77: 343-46
3. Polley L, Malachy C. Ropivacaine and bupivacaine: Concentrating on dosing. *Anesth Analg* 2003; 96: 1251-53
4. Capogna G, Celleno D, Fusco P, Lyons G, Columb M. Relative potencies of bupivacaine and ropivacaine for analgesia in labour. *BJA* 1999; 82 (3): 371-3
5. Gautier PE, De Kock M, Van Steenberge AV. Intrathecal ropivacaine for ambulatory: a comparison between intrathecal bupivacaine and intrathecal ropivacaine for knee arthroscopy. *Anesthesiology* 1999; 91:1239-45
6. Mc Donald SB, Lis SS, Kopacz DJ, Steenberge CA. Hyperbaric spinal ropivacaine a comparison to bupivacaine in volunteers. *Anesthesiology* 1999; 90: 971-7
7. McNamee DA, McClelland AM, Scott S, Milligan Kr, Westman L, Gustafsson V. Spinal anesthesia comparison of plain ropivacaine 5 mg/ml with bupivacaine 5 mg/ml for major orthopaedic surgery. *BJA* 2002; 89 (5): 702-6
8. Gautier P, Kock M De, Huberty L, Demir T, Izydorczyk: Comparison of the effects of intrathecal ropivacaine, levobupivacaine, and bupivacaine for Caesarean section. *BJA* 2003;91 (5) 689-9
9. Ben-David B, Levin H, Solomon E. Spinal bupivacaine in ambulatory surgery: the effect of saline dilution. *Anesth Analg* 1996; 83: 716-20
10. Rosenberg PH, Kytta J, Alia A. Absorption of bupivacaine, etidocaine, lignocaine and ropivacaine into N-heptane, rat sciatic nerve and human extradural and subcutaneous fat. *BJA* 1986; 58: 310-4
11. Belzarena SD. Clinical effects of intrathecally administered fentanyl in patients undergoing cesarean section. *Anesth Analg* 1992; 74: 653-7
12. Varassi G, Celleno D, Capogna G. Ventilatory effect of subarachnoid fentanyl in the elderly. *Anesthesia* 1992; 44: 558-62
13. Bernards CM. Understanding the physiology and pharmacology of epidural and intrathecal opioids. *Best Pract Res Clin Anesth* 2002; 16(4): 489-505
14. Herman NL, Choi KC, Affleck P, Calicott R. Analgesia, pruritis and ventilation exhibit a dose response relationship in parturients receiving intrathecal fentanyl during labour. *Anesth and analg* 1999; 89 (2): 378-83
15. Cowan CM, Kendall JB, Barclay PM, Wilkes RG. Comparison of intrathecal fentanyl and diamorphine in addition to bupivacaine for caesarean section under spinal anesthesia. *BJA* 2002; 89(3): 452-8
16. Cederholm I, Ackerman B, Evers H. Local analgesic and vascular effects of intradermal ropivacaine and bupivacaine in various concentrations with and without adrenaline in man. *Acta Anesthesiol Scand* 1994; 38:322-7
17. Hickey R, Candido KD, Ramamurthy S. Brachial plexus block with a new local anesthetic 0.5% ropivacaine. *Can J anesth* 1990; 37: 732-8
18. Breebart MB, Vercauteren Mp, Hoffmann VL. Urinary bladder scanning after day case arthroscopy under spinal anesthesia: comparison between lidocaine, ropivacaine and levobupivacaine. *BJA* 2003; 90(3): 309-13