



**T.C.
ERCİYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI**

**LEVOBUPİVAKAİN İLE OLUŞTURULAN
SPİNAL BLOK ÜZERİNE
DEKSMEDETOMİDİNİN ETKİSİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. SÜMEYRA TÜRK

KAYSERİ – 2007



T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI

LEVOBUPİVAKAİN İLE OLUŞTURULAN
SPİNAL BLOK ÜZERİNE
DEKSMEDETOMİDİNİN ETKİSİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. SÜMEYRA TÜRK

TEZ YÖNETİCİSİ
Prof.Dr. ALİYE ESMAOĞLU

KAYSERİ – 2007

İÇİNDEKİLER

KISALTMALAR	II
TABLO LİSTESİ	III
GRAFİK – ŞEKİL LİSTESİ	IV
ÖZET	V
ABSTRACT	VII
GİRİŞ VE AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER	2
2.1. SPİNAL ANESTEZİ	2
2.1.1. Spinal Kanalın Anatomisi	2
2.1.2. Spinal Anestezinin Fizyolojik Etkileri	3
2.1.3. Spinal Anestezinin Endikasyonları	4
2.1.4. Spinal Anestezinin Kontrendikasyonları	4
2.2. LOKAL ANESTEZİKLER	5
2.2.1. Lokal Anesteziklerin Tanımı	5
2.2.2. Lokal Anesteziklerin Etki Mekanizmaları	5
2.2.3. Lokal Anesteziklerin Farmakolojisi	7
2.2.4. Lokal Anesteziklerin Farmakokinetiği	8
2.2.5. Lokal Anestezik Etki Süresinin Uzatılması	9
2.2.6. Lokal Anesteziklere Bağlı Sistemik Reaksiyonlar	10
2.2.7. Levobupivakain	10
2.3. ADRENERJİK AGONİSTLER	13
2.3.1. Klonidin	15
2.3.2. Deksmetomidin	16
HASTALAR VE YÖNTEM	20
BULGULAR	22
TARTIŞMA	30
SONUÇLAR	37
KAYNAKLAR	38
EKLER	46
TEZ ONAY SAYFASI	48

KISALTMALAR

ABD	:Amerika Birleşik Devletleri
ASA	:Amerikan Society of Anesthesiologist
BOS	: Beyin omurilik sıvısı
Ca⁺⁺	: Kalsiyum
Cm	: Minimum anestezi konsantrasyonu
CO₂	: Karbondioksit
DAB	: Diyastolik arteriel basınç
GFR	: Glomerüler filtrasyon hızı
HCO₃	: Bikarbonat
IV	: İntravenöz
K⁺	: Potasyum
KAH	: Kalp atım hızı
L	: Litre
mL	: Mililitre
mg	: Miligram
Na⁺	: Sodyum
NE	: Norepinefrin
PABA	: Paraaminobenzoik asit
SA	: Spinal anestezi
SAB	: Sistolik arteriel basınç
SF	: Serum fizyolojik
SSS	: Santral sinir sistemi
TUR	: Transüretral rezeksiyon

TABLO LİSTESİ

Tablo I	: Sinir liflerinin sınıflandırılması	6
Tablo II	: Grupların demografik özellikleri ve operasyon süreleri	22
Tablo III	: Gruplarda duysal ve motor blok başlama ve geri dönme süreleri	23
Tablo IV	: Gruplarda SAB değişiklikleri	24
Tablo V	: Gruplarda DAB değişiklikleri	25
Tablo VI	: Gruplarda KAH değişiklikleri	28
Tablo VII	: Gruplarda gözlenen yan etkiler	29

GRAFİK – ŞEKİL LİSTESİ

Grafik 1. Grupların SAB ve DAB değerleri	27
Grafik 2. Gruplardaki KAH değerleri	29
Şekil 1. Lokal anesteziklerin genel formülü	7
Şekil 2. Levobupivakainin kimyasal yapı formülü	11

LEVOBUPİVAKAİN İLE OLUŞTURULAN SPİNAL BLOK ÜZERİNE DEKSMEDETOMİDİNİN ETKİSİ

ÖZET

Amaç: Spinal anestezi yapılan hastalarda levobupivakaine eklenen deksmedetomidinin duysal ve motor blok başlama zamanına ve blok süresine etkisini araştırmayı amaçladık.

Hastalar ve Yöntem: Çalışmaya spinal anestezi altında TUR (transüretral rezeksiyon) operasyonu yapılacak, ASA I-III, 50–80 yaş arası 60 hasta alındı. Farmakolojik premedikasyon uygulanmayan hastalara 500 ml %0.9 NaCl ile prehidrasyonu takiben oturur pozisyonda 25-Gauge spinal iğne ile L3-L4 veya L4-L5 aralıklarından dural ponksiyon yapıldı. Hastalar rastgele iki gruba ayrıldı. Grup L (n=30) için % 0.5 lik levobupivakainden 3ml (15mg) + 0.3 ml normal salin, Grup LD (n=30) için % 0.5 lik levobupivakainden 3ml (15mg) + 3µg deksmedetomidin (0.3ml) uygulandı. Duysal blok "pinprick testi" ile motor blok düzeyi ise Modifiye Bromage Skalası ile değerlendirildi. Duysal blok başlama zamanı, T10 dermatomuna ulaşma zamanı, en yüksek dermatom seviyesi, iki dermatom gerileme zamanı ve duysal bloğun tam geri dönme zamanı kaydedildi. Motor blok başlama zamanı, Bromage 3 e ulaşma zamanı ve Bromage 0 a gerileme zamanı kaydedildi.

Bulgular: Çalışmaya alınan hastaların demografik özellikleri ve operasyon süreleri bakımından gruplar arasında anlamlı fark yoktu. Duysal blok ve motor blok başlama süresi Grup LD de Grup L den daha kısa idi ve gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0.05$). Tam motor blok oluşma süresi iki grupta benzerdi ($p>0.05$). Duysal bloğun iki dermatom gerileme süresi ve tam geri dönme süresi Grup LD de Grup L den daha uzundu ve gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0.05$). Motor bloğun tam geri dönme süresi de Grup LD de

Grup L den daha uzundu ve gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0.05$). Gruplar arasında başlangıçta ve tüm zamanlarda sistolik kan basıncı, diyastolik kan basıncı, kalp atım hızı değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu. Gruplar arasında yan etki görülme sıklığı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0.05$).

Sonuç: Spinal anestezide levobupivakaine eklenen deksmedetomidinin, belirgin bir yan etkiye yol açmaksızın duysal ve motor blok başlama süresini kısalttığı ve blok süresini uzattığı sonucuna vardık.

Anahtar Kelimeler: Deksmedetomidin, levobupivakain, spinal blok.

THE EFFECT OF DEXMEDETOMIDINE ADDITION TO LEVOBUPIVACAINE ON SPINAL BLOCK

ABSTRACT

Aim: In this study, we aimed to investigate the effect of dexmedetomidine addition to levobupivacaine, on sensory and motor block onset time and motor block duration in spinal anesthesia.

Material and method: ASA I-III, 60 patients, scheduled for TUR operation aged between 50-80 years were taken to study. Pharmacologic premedication wasn't applied to patients. After prehydration with 500 ml normal saline and giving patients sitting position, we performed dural puncture from L3-L4 or L4-L5 levels with 25 Gauge spinal needle. Patients were randomly assigned into two groups. Group L (n=30) patients received 3ml (15mg) % 0.5 levobupivacaine + 0.3 ml normal saline and Group LD (n=30) patients received 3ml (15mg) + 3µg (0.3ml) dexmedetomidine. Sensory block level was determined by "pinprick test" and motor block level was determined by "Modified Bromage Scale". Sensory block onset time, block reaching time to T10 dermatome, the most elevated dermatome level, two dermatome regression time, sensory block complete regression time were recorded. Motor block onset time, reaching to bromage 3 and regression to bromage 0 times were recorded.

Result: There were no significant differences in demographic data and operation times between two groups. Sensory block and motor block onset times were shorter in Group LD than Group L and the differences were statistically significant ($p < 0.05$). Motor block onset was similar for two groups ($p > 0.05$). Two dermatome regression time of sensory block and complete regression time were longer in Group LD than Group L and the differences between the groups were

statistically significant ($p < 0.05$). Motor block complete regression time was longer in Group LD than Group L and the difference was statistically significant ($p < 0.05$). There were no statistically significant differences between groups in blood pressure and heart rate in measurement times. There was no statistically significant difference between groups in adverse effect ($p > 0.05$).

Conclusion: We conclude that intrathecal dexmedetomidine addition to levobupivacaine for spinal anesthesia decreases motor block onset time and increases block duration without any significant adverse effect.

Key words: Dexmedetomidine, levobupivacaine, spinal block.

GİRİŞ VE AMAÇ

Operasyon boyunca hastanın bilincinin açık olması, spontan solunum olması, öksürme, yutkunma gibi reflekslerin korunması, postoperatif bulantı-kusma insidansının düşük olması, postoperatif analjezi, hızlı mobilizasyon ve erken beslenmeye olanak sağlaması rejyonel anestezinin en önemli avantajlarıdır (1).

Intratekal α_2 agonistler, lokal anesteziye yardımcı ilaçlar olarak kullanılırlar (2). α_2 agonistler lokal anesteziye etkilerini artırır ve gerekli doz ihtiyacını azaltırlar (3). Parsiyel bir α_2 adrenoseptor agonisti olan klonidinin intratekal kullanımının yararlı ve güvenli olduğu daha önceki çalışmalarda bildirilmiştir (2,3). Deksmetomidin bir α_2 reseptör agonistidir ve α_2 / α_1 selektivitesi klonidinden 8 kat daha fazladır. Hayvan modellerinde intratekal ve epidural deksmedetomidin kullanımının analjezik özelliği bildirilmiştir (4).

Levobupivakain uzun etkili bir lokal anesteziktir. Farmakolojik yapısı bupivakaine benzeyen levobupivakainin yapılan çalışmalarda güvenlik sınırının daha geniş, nörotoksik ve kardiyotoksik etkisinin daha az olduğu gösterilmiştir (5).

Bu çalışmada spinal anestezi ile TUR yapılan hastalarda levobupivakaine eklenen deksmedetomidinin spinal blok başlama zamanına ve motor ve duysal blok süresine etkisini araştırmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. SPİNAL ANESTEZİ

Spinal anestezi; sempatik, motor ve duysal blok oluşturan bir rejyonel anestezi uygulamasıdır. SA (spinal anestezi), lokal anesteziğin servikal, torakal ya da lumbal subaraknoid mesafedeki BOS (beyin omurilik sıvısı) içine verilmesiyle gerçekleştirilir. Yetişkinlerde spinal kord lumbal 2 (L₂) seviyesinde sonlanır, bu nokta ile sakrumda tekal sakın bittiği nokta arasında, lumbal ve sakral kökler BOS içinde serbest ilerler (6).

Spinal anesteziye; subaraknoid blok, intratekal blok, spinal blok, intradural anestezi, subaraknoid anestezi, konvansiyonel anestezi adlarında verilebilir.

İnsanda cerrahi için planlı ilk spinal anestezi, August Bier tarafından 16 Ağustos 1898'de Almanya'da, 3 ml %0.5 kokaininin 34 yaşında bir hastaya verilmesiyle yapıldı. Kokainin toksik etkilerine rağmen yeterli anestezinin sağlandığı gösterildi, ancak uygulayıcılar aşırı BOS kaybı konusunda uyarıldı (7).

2.1.1. Spinal Kanalın Anatomisi

Vertebral kolonun bütünlüğünü ve spinal kordun korunmasını sağlayan ligamentler, SA sırasında iğnenin geçtiği katların bir kısmını oluşturur. Vertebral kolonu oluşturan ligamentler şunlardır (8):

- Anterior longitudinal ligament
- Posterior longitudinal ligament

- Ligementum flavum
- İnterspinöz ligament
- Supraspinöz ligament

SA sırasında iğne, cilt, cilt altı, supraspinöz, interspinöz ve ligamentum flavumu geçerek epidural alana, durayı deldiğinde ise subaraknoid aralığa ulaşır.

Vertebral kolon, 7 servikal, 12 torakal, 5 lumbal, 5 sakral ve 4 koksigeal vertebradan oluşur. Bu vertebra­ların arka yüzü, intervertebral diskler, vertebra arkusları ve bunları birleştiren bağlar, medulla spinalis ile onu örten zarları içeren spinal kanalı meydana getirir. Bu kanal yanlarda intervertebral, arkada ise interlaminal foramenlerle dışarı açılır. Spinal sinirler intervertebral foramenlerden kanalı terk ederler. İnterlaminal foramenler ise iğnenin epidural veya subaraknoid aralığa ulaşmasına imkan sağlar. Araknoid membran birbirine sıkı tutunan ve örtüşen epitelyal hücre tabakalarından oluşur. BOS için bekçi görevi yapan araknoid membran sayesinde BOS subaraknoid mesafede kalır, subdural mesafeye çıkamaz (9).

Lokal aneste­zik, enjeksiyonundan sonra santral sinir sistemine ulaşmadan önce BOS'da dilüsyona uğrar. Buradan lumbosakral BOS hacmi ve dağılımındaki farklılıkların spinal anesteziyi etkileyeceği sonucuna varılabilir. Manyetik rezonans görüntüleme tekniği kullanılarak lumbosakral BOS hacminin 28-81 mL arasında değiştiği gösterilmiştir. Obez kişilerde nöral foraminanın basısına bağlı olarak BOS hacmi yaklaşık 10 mL daha az bulunmuştur. Ancak lumbosakral BOS hacmi ağırlık dışındaki fiziksel faktörlerle korele değildir ve fizik muayene ile hacim kolayca tahmin edilemez (10).

2.1.2. Spinal Anestezinin Fizyolojik Etkileri

SA'nin fizyolojik etkilerinin çoğu, spinal sinir kök­lerindeki sempatik liflerin lokal aneste­ziklerle bloke edilmesinin oluşturduğu medikal sempatektominin sonuçlarıdır. Bu etkilerin bazıları operasyon şartlarını iyileştirirken bazıları tehlikeli olup tedavi gerektirir. Sempatik sinir hücrelerinin çoğu T₁-L₂ arasındaki spinal segmentlerde yer alır. Lokal aneste­zik genellikle bu seviyelerin altından enjekte edilmesine rağmen sefale doğru yayılır. Yayılım, hasta pozisyonu ve barisite (ilaç yoğunluğunun BOS yoğunluğuna oranı) en önemlileri olmak üzere birçok değişkenin kontrolü altındadır. Sempatik bloğun derecesi duysal anestezi yüksekliği ile

ilişkilidir. Preganglionik sempatik lifler düşük konsantrasyonda lokal anesteziğe bile hassas olduğu için sıklıkla sempatik blok düzeyi birkaç segment daha yüksektir. Sempatik bloğun etkileri hem kısmen karşılıksız kalmış parasempatik sinir sisteminin hem de bloke olmayan bölgedeki sempatik sistemin sonuçlarıdır. Sempatik blok düzeyi yükseldikçe parasempatik sistemin etkileri artarak baskın hale gelir (11).

BOS arteriyel pulsasyonlarla osile olmaktadır. Bu dalga benzeri hareketler spinal ajanların dağılım ve klirensinde önemli olabilir, konsantre ajanlara maruz kalındığında nörotoksisiteyi etkileyebilir (9).

Spinal anesteziklerin hedef bölgeleri, spinal sinir kökleri ve spinal korddur. BOS hacmine benzer şekilde spinal sinir köklerinin anatomisindeki bireysel farklar da spinal anestezideki değişkenliği açıklayabilir.

Dorsal sinir kökleri ventral köklere göre daha kalın olduğu için ilaçların penetrasyonuna daha az yatkın görünse de dorsal köklerdeki dallanma, lokal anestezik penetrasyonu için daha geniş bir yüzey oluşturur. Bu bulgu duysal bloğun motor bloktan daha hızlı olmasını açıklayabilir (9).

Enjekte edilen lokal anesteziğin barisitesi dural sak içinde ilerleyişinin yönünü belirler. Hiperbarik solüsyonlar dural sakın istenilen tarafında kalmaya meyilli iken, hipobarik solüsyonlar karşı yöne gitmeye meyillidir. İzobarik solüsyonlar genellikle enjekte edildikleri yerde kalırlar (11).

2.1.3. Spinal Anestezinin Endikasyonları

Temel olarak T₁₀ seviyesi altında anestezi gerektiren, ameliyat süresi 10 dak ile 3 saat arasında olan tüm cerrahi işlemler için spinal anestezi uygulanabilir. Bu işlemlere alt ekstremiteler, perine ve alt karında yapılacak cerrahi girişimler örnek olarak verilebilir (6).

2.1.4. Spinal Anestezinin Kontrendikasyonları (6)

Kesin kontrendikasyonlar:

- Hastanın istememesi
- Artmış intrakranial basınç
- Şiddetli hipovolemi
- Koagülopati

- İğne giriş yerinde deri veya yumuşak doku enfeksiyonu
- Ciddi aort veya mitral kapak darlığı

Rölatif kontrendikasyonlar:

- Anestezistin deneyimsizliği
- Geçirilmiş bel operasyonu
- Nörolojik hastalık

2.2. LOKAL ANESTEZİKLER

2.2.1.Lokal Anesteziklerin Tanımı

Vücuttaki tüm sinir liflerinde, nöronlarda ve diğer uyarılabilir dokularda depolarizasyon dalgasının oluşumunu ve yayılımını engelleyerek bu yapılarda geçici duyu, motor ve otonomik fonksiyon kaybına yol açan ilaçlara lokal anestezikler denir. Rejyonel anestezi oluşturan ajan dokularda kalıcı hasar oluşturmamalı ve duyu fonksiyonundaki bu kesinti geri dönüşlü olmalıdır (12).

Lokal anestezikler, anestezi ve analjezinin yoğunluğunu artırmak, etki süresini uzatmak veya başlangıç hızını artırmak için diğer ilaçlarla kombine edilebilir ve diğer adjuvan medikasyonlarla birlikte kullanılabilir. Kimyasal yapı bu ilaçların metabolizmasını ve vücuttan eliminasyonunu belirler (13).

2.2.2.Lokal Anesteziklerin Etki Mekanizmaları

Uyarılabilir hücre membranlarında Na^+ kanallarının açılmasını engelleyerek hücre içine yönelik hızlı Na^+ akımını doza bağlı bir şekilde azaltırlar. Tüm bu etkiler için lokal anesteziklerin Na^+ kanalları içindeki özel bir reseptöre bağlandıkları düşünülmektedir (12,14). Buna bağlı olarak sinir lifleri ve diğer uyarılabilir hücrelerde;

- a) Aksiyon potansiyelinin yükseliş hızını yani depolarizasyon hızını yavaşlatırlar,
- b) Aksiyon potansiyelinin amplitüdünü azaltırlar veya ortadan kaldırırlar,
- c) SSS'de eksitasyon eşiğini azaltırlar,
- d) İmpuls iletim hızını düşürürler ve iletimi tam bloke ederler.

Lokal anesteziklerin etkileri lokal ve sistemik olup, lokal etkileri sinirlerin yayılım alanında görülürken, sistemik etkileri doza bağımlı olarak ilacın enjekte edildiği yerden absorpsiyonu ile veya sistemik olarak verilmesiyle ortaya çıkar (12,14).

Sinir lifleri A, B ve C olmak üzere üç gruba ayrılırlar. A grubu lifler miyelinli somatik, B grubu lifler miyelinli preganglionik, C grubu lifler ise myelinsiz sempatik postganglionik ve ağrıyı ileten liflerdir. Sinir liflerinin tip, fonksiyon ve lokal anesteziklere olan duyarlılıkları Tablo 1’de gösterilmiştir (15).

Tablo 1. Sinir liflerinin sınıflandırılması

Sinir lifi	Myelin	Çap	İletim hızı	Lokalizasyon	Fonksiyon
A (alfa)	(+)	6 - 22	30 - 120m/sn	Kas, eklemlerin motor aff ve eff	Proprioception ve motor
A (B)	(+)	6 - 22	30 - 120m/sn	Kas, eklemlerin motor aff ve eff	Proprioception ve motor
A (gamma)	(+)	3 - 6	15 - 35m/sn	Kas lifleri efferenti	Adale tonüsü
A (delta)	(+)	1 - 4	5 - 25 m/sn	Afferent duyu siniri	Ağrı, ısı,dokun.
B	(+)	3	3 - 15 m/sn	Pregang. Sempatik	Otonom fonks.
C (sC)	(-)	1	0,1 - 2 m/sn	Postgang. Sempatik	Otonom fonks.
C (dC)	(-)			Afferent duyu siniri	Ağrı, ısı,dokunma

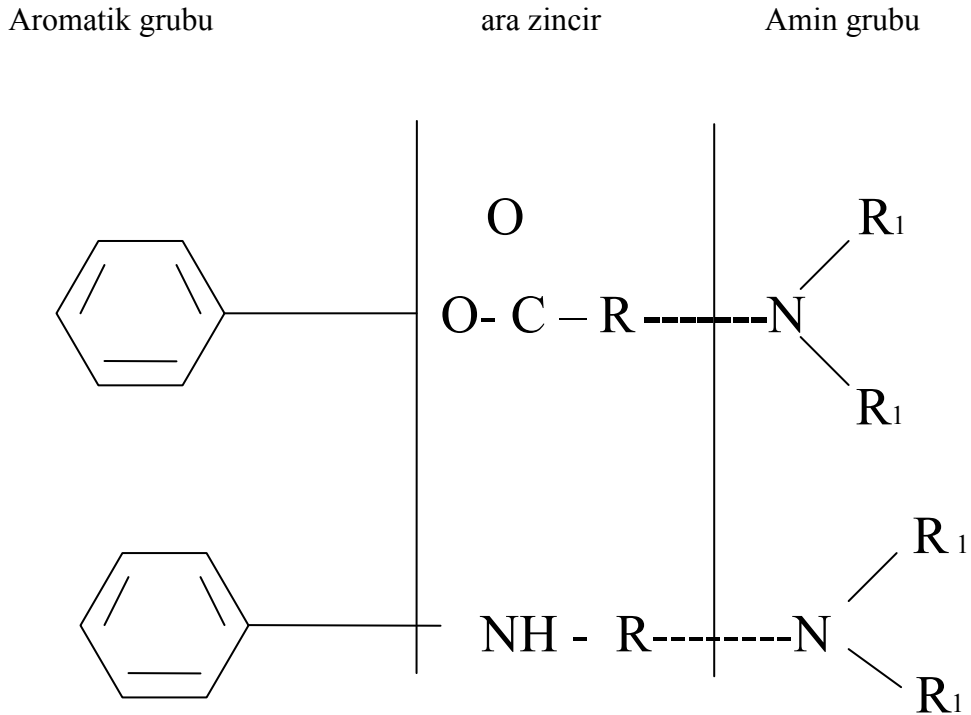
Periferik sinir iletisinde, sırasıyla polarizasyon, depolarizasyon ve repolarizasyon olayları meydana gelmektedir. Lokal anesteziklerin etkisi altında sinir lifinde eksitasyon eşiği yükselir, impulsun iletim hızı azalır, nihayet uygun konsantrasyondaki ilaçla, iletim tam olarak bloke edilir. Lokal anestezikler, sinir membranını stabilize ederek uyarılmasına engel olur. Membran stabilizasyonunun mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Ancak, lokal anesteziklerin, zardaki fosfolipidlerle birleşerek sodyum, potasyum ve kalsiyum iyonlarının zardan geçişlerini engelledikleri, protein reseptörleri ile birleşerek uyarıların protein reseptörlerinin gözenek çapında yaptıkları genişlemeyi önledikleri veya sodyum reseptörleri ile birleşerek ya da membranın hidrokarbon bölgesine giderek, sodyum kanallarını tıkamaları sonucu membranı stabilize ettikleri ileri sürülmektedir (15).

Her tip sinir lifi lokal anesteziklerden etkilenir. Ancak bu etki, ince liflerde kalınlardan, miyelinsiz liflerde miyelinlilerden daha çabuk ve daha düşük yoğunluklarda görülür (15).

Sinir lifi boyunca impuls iletimini bloke edebilecek minimum lokal anestezi konsantrasyonuna C_m (minimum anestezi konsantrasyon) adı verilir. C_m 'yi etkileyen faktörler; sinir lifinin çapı, ortamın pH'sı, Ca^{++} konsantrasyonu ve sinir uyarı hızıdır (16). Lokal anesteziklerden miyelinsiz C lifleri en erken etkilenir ve ağrı ile ısı duyusu en erken, somatik motor güç en son bloke olur. Klinik olarak fonksiyon kaybı sırasıyla; ağrı, ısı, dokunma, proprioseptif duyu ve iskelet kas tonusudur (1).

2.2.3. Lokal Anesteziklerin Farmakolojisi

Lokal anesteziklerin hepsi yağda eriyen alkaloidlerin suda eriyen tuzları olup aşağıdaki formülü taşırlar Şekil 1 (12).



Şekil 1: Lokal anesteziklerin genel formülü

Lokal anesteziklerin neredeyse tümü, ortak bir amin yapısının kimyasal varyasyonları olup, zayıf bazik özellik gösteren sekonder veya tersiyer amin yapısına sahiptirler (12,17). Lokal anestezikler, ara zincirine ester veya amid bağı gelmesi ile

aminoesterler ve aminoamidler olarak iki gruba ayrılır. İki grup arasındaki temel farklılık kimyasal stabilite, metabolizma ve allerjik potansiyellerdeki farklılıktır. Aminoamid yapılı lokal anestezipler karaciğerde mikrozomal enzimlerce yıkılmaktadırlar ve aminoester grubu ilaçlara göre daha stabildirler. Allerjik reaksiyon geliştirme potansiyelleri çok nadirdir. Aminoester yapıları paraaminobenzoik asit (PABA) türevleridir ve plazma kolinesterazı tarafından metabolize edilirler. Metabolik yan ürünü olan PABA allerjen bir üründür ve bunlarda allerjik reaksiyonlar daha sık görülür. Lokal anesteziplerin değişik klinik etkileri ancak fizyokimyasal özellikleri ile açıklanabilir (12,14,17).

Anestezi aktivite için aromatik halka esastır ve kullanılabilir enjektabl lokal anesteziplerde özel halka yapısının temsil ettiğı yağda da eriyebilme derecesi ile, amin grubunun özelliğı olan suda eriyebilme yeteneğı arasında ince bir dengenin bulunması gerekmektedir.

Lokal anesteziplerin etkilerinin ortaya çıkış süreleri, ilaçların lipid çözünürlüğü ve proteinlere bağlanma özellikleri ile ilişkilidir. Etkilerinin ortaya çıkış süreleri açısından üç temel kategoride sınıflandırılmışlardır (18).

1- Düşük potensli (kısa etki süreli): Prokain, 2-kloroprokain

2- Orta potensli (orta etki süreli): Lidokain, mepivakain, prilokain

3- Yüksek potensli (uzun etki süreli): Bupivakain, tetrakain, etidokain, ropivakain, levobupivakain.

Lokal anestezi ilaçların lipid çözünürlüğü ve proteinlere bağlanma özellikleri, ilaçların yayılımını, penetrasyon özelliklerini, etki süresini ve toksisitesini belirler. Lokal anestezi ilaçların pKa'sı ortam pH'sına göre lokal anesteziğin baz ve kation oranlarını belirler. Bütün lokal anestezipler asitle birleştğinde suda eriyebilen tuz oluşturan zayıf bazlardır. Solüsyon halindeyken pozitif yüklü kation ve serbest baz şeklinde dissosiyasyon olurlar. Serbest baz, solüsyonun penetrasyonunu sağlar. Pozitif yüklü kation ise farmakolojik olarak aktif kısımdır (17).

2.2.4. Lokal anesteziplerin farmakokinetiğı

Emilim: Lokal anesteziplerin uygulandıkları yerden emilerek sistemik dolaşıma geçişlerini, doz, enjeksiyonun yeri (bloğun tip), ilacın Ph'ı, yağda erirliğı ve vazokonstriktör madde eklenmesi ile fizyokimyasal ve farmakolojik özellikleri

belirler. Yağda erirliği yüksek olan lokal anesteziikler potanttir. Lokal anesteziik emildikten sonra ilk karşılaştığı organ akciğerdir. Burada ilacın büyük kısmı geçici olarak tutulur ve diğer organların birdenbire büyük miktarda ilaçla karşılaşması engellenir (18).

Dağılım: Lokal anesteziiklerin büyük bir kısmı plazmada proteinlere bağlanarak, bir kısmı da eritrositlere girerek dokulara dağılır ve onlar tarafından tutulur. Proteinlere bağlanma uzun etkili amid tipi ilağlarda daha fazladır. Lokal anesteziiklerin bağlandığı proteinler $\alpha 1$ asit glikoprotein ve albumindir. Lokal anesteziikler kan-beyin ve plasenta engelini kolaylıkla açar, mideden absorbe olmazlar (1,16). Ester grubu anesteziikler, plazma kolin esterazları ile çok hızlı yıkıldıklarından plazma yarı ömürleri çok kısadır. Amid grubundakiler ise, vücutta yaygın olarak dağılırlar (18).

Metabolizma ve Atılım: Ester grubu lokal anesteziikler, plazma kolin esterazı ile hidrolize olarak suda eriyen alkol ve karboksilik asitlere dönüşürler. Bu ürünler, aktif olmayıp bazen antijenik özelliklerinden dolayı, hipersensitivite reaksiyonlarına yol açabilirler. Amid grubu lokal anesteziikler, karaciğerde mikrozomal enzimler tarafından hidrolize edilirler. Amid grubunun metabolizması iki yönden önemlidir. Amid grubunun metabolizması sonucu ortaya çıkan anilin deriveleri methemoglobinemiye yol açabilirler. İkinci olarak, karaciğer hastalıklarında amid grubu ile yüksek plazma düzeylerine bağlı olarak toksisite artışı görülebilir (18).

2.2.5. lokal anesteziik etki süresinin uzatılması ve arttırılması

Vazokonstriktör kullanımı: Bu amaçla kullanılan, adrenalin, noradrenalin, efedrin ve bazı sentetik vazokonstriktörler lokal anesteziğin absorbsiyonunu geciktirirler. Böylece lokal anesteziiklerin hem etki süreleri uzar, hem de sistemik toksik etkileri azalır. Vazokonstriktörlerle damarların daralması sonucu kanama azalır (1,16).

Karbonasyon: Lokal anesteziiklerin karbondioksit ile doyurulmuş hidrokarbonat preparatları doku içine verildiğinde, lipofilik olan CO₂ hızla sinir gövdesi içine ve lifleri arasına girer ve bölgesel asidoz oluşturur. Böylece sinir lifi içindeki iyonize lokal anesteziik yoğunluğu artar. Bu sayede karbonatlı solüsyon ile daha hızlı ve daha güçlü bir lokal anestezi elde edilir. Karbonasyonun bir sakıncası, CO₂'in yaptığı vazodilatasyonun ilacın absorbsiyonunu hızlandırmasıdır (1,16).

Alkalinizasyon: Lokal anestezi solüsyonunun pH'sının HCO₃ eklenmesi ile fizyolojik pH'ya yaklaştırılması, serbest iyonize kısmını artırarak, ilacın sinir lifi ve membranına diffüzyonunu kolaylaştırmakta, dolayısı ile etkisini hızlandırmaktadır (1).

2.2.6. Lokal anesteziye bağlı sistemik reaksiyonlar

Sistemik etkiler daha çok kardiyovasküler sistemde ve merkezi sinir sisteminde görülür. Reaksiyonlar, ya ilaca karşı allerji ya da ilacın kandaki seviyesinin yükselmesi sonucu ortaya çıkar.

Lokal anesteziye karşı gelişen reaksiyonların ancak %1'i aşırı duyarlılığa bağlı olup ilacın dozu önemli değildir. Allerji daha çok ester grubuna karşı gelişir. Allerjik reaksiyonlar, ilacın verilmesinden birkaç dakika sonra ortaya çıkar ve yaygın anjiyotik ödem, ürtiker, hipotansiyon, eklem ağrıları, nefes darlığı, bulantı ve kusma ile kendini gösterebilir (19).

Lokal anesteziye karşı gelişen reaksiyonların % 99'u ise yüksek kan düzeyine bağlı olan toksik reaksiyonlardır. Bu reaksiyonlar, ilacın yanlışlıkla damar içine verilmesi, damardan zengin bölgelerde uygulanan sinir blokları sonrası, inflamasyonlu bölgelere uygulandığında emilimin hızlı olması sonucu ya da tirotoksikoz, karaciğer yetmezliği, hipoproteinemi ve şiddetli anemi gibi detoksifikasyon mekanizmasının bozulduğu durumlarda ortaya çıkar (19).

Lokal anestezi lipofilik özelliklerden dolayı kan-beyin engelini kolaylıkla aştıklarından, dolaşımdaki miktarlarının yükselmesine karşı beyin çok duyarlıdır. İlk olarak dilde ve ağız etrafında uyuşma, baş dönmesi, uyuklama, kulak çınlaması, nistagmus, bulantı ve kusma görülür. Daha sonra huzursuzluk, sinirlilik, titreme ve kas seğirmeleri ortaya çıkar. En sonunda da apne kardiyovasküler kollaps ve koma gelişir (15).

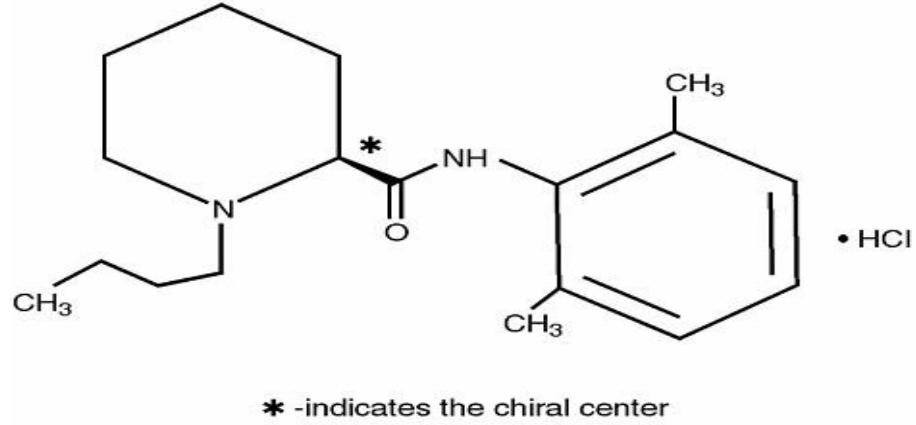
Sistemik toksik reaksiyonlara ait belirtiler, ya ilacın verilmesini izleyen saniyeler içinde (erken reaksiyon) ya da 5-30 dakika sonra gelişen geç reaksiyonlar şeklindedir. Geç reaksiyonda, önce merkezi sinir sistemine ait kortikal belirtiler, daha sonra da kardiyovasküler kollaps belirtileri ortaya çıkar (15).

2.2.7.LEVOBUPİVAKAİN (CHIROCAINE®)

Levobupivakain, bupivakain hidrokloridin saf S(-) enantiomeri olan uzun etkili aminoamid yapıda bir lokal anesteziktir. Levobupivakain duyu-motor blok ayırımını gösterir ve epinefrinle etkinin uzatılmasına ihtiyaç göstermez (5,20).

Kimyasal adı: S-1 butil, 2-piperidil, farmo 2'.6' xy lipid hidroklorid.

Molekül formülü: C₁₈H₂₈N₂O



Şekil 2: Levobupivakainin kimyasal yapı formülü

Farmakokinetik özellikler

Solüsyonun pH'sı 4.0-6.5 olup,moleküler ağırlığı 324.9'dur. Terapötik uygulamayı takiben, levobupivakainin plazma konsantrasyonu, doza ve uygulama yoluna bağlı olup uygulama yerindeki emilim, dokunun vaskülaritesi ile ilgilidir. %0.5 veya %0.75 'lik konsantrasyonlarından 15mL levobupivakainin epidural enjeksiyonu sonrası en yüksek plazma konsantrasyonları sırasıyla 0.582 ve 0.8-1mg/L olup, bu konsantrasyonlara 0.37 ve 0.29 saatte ulaşıldığı bildirilmiştir (5,20).

Levobupivakain yüksek oranda plazma proteinlerine bağlanır (%97). Dağılım volümü 66.9 L, ortalama yarılanma ömrü 1.423 saattir. Total plazma klirensi intravenöz infüzyondan 8 dk sonra 39 L/saattir. İnfüzyondan 15 dk sonra eliminasyon yarı ömrü 2.06 saattir (5,20).

Farmakodinamik özellikleri

Levobupivakain rasemik bupivakainin S(-) izomeri olan amid tipte uzun etkili bir lokal anestezik olup bupivakaine benzer farmakodinamik özellikler gösterir.

Toksik dozlarda erişilen kan konsantrasyonlarında kalpte iletim, eksitabilite, kontraktilite ve periferik vasküler dirençte değişimler yaptığı bildirilmiştir. Genelde invitro, invivo ve gönüllülerdeki sinir blok çalışmalarında levobupivakainin bupivakain kadar potent olduğu, benzer duyuşal ve motor blok oluşturduğu gösterilmiştir (5,20,21).

Anestezik etki

Levobupivakainin, etkisi bupivakaine benzerdir. Hayvan çalışmalarında, levobupivakain ve bupivakain için duyuşal ve motor blok sürelerinin benzer olduğu gösterilmişse de (20), klinik çalışmalarda epidural levobupivakainin bupivakaine kıyasla daha uzun süreli bir duyuşal blok yaptığı ve levobupivakainin düşük dozlarda da daha fazla vazokonstriktör etki yaptığı ileri sürülmüştür (5). Levobupivakain, hayvanlarda bupivakainden daha az toksik olup, letal doz levobupivakainde bupivakainden 1.3-1.6 kat daha yüksektir (22).

Metabolizması

Levobupivakainin ana metaboliti olan 3-hidroksi levobupivakain, glukuronik asid ve sülfat ester konjugatlara çevrilir ve idrarla atılır. Böbrek yetmezliğinde levobupivakain plazmada birikmediği halde idrarla atılan metabolitleri birikebilir. Gönüllülerde yapılan çalışmalarda levobupivakainin İV uygulamadan sonra 48 saat içinde %71'nin idrarla ve %24'nün feçesle atıldığı gösterilmiştir (5). Hepatik disfonksiyonlu hastalarda eliminasyon uzar. Levobupivakain, sitokrom p450 (CYP) sistemi tarafından metabolize edilir. Primer olarak CYP1A2 ve CYP3A4 izoformları tarafından metabolize edilir (5,20).

Etki mekanizması

Levobupivakain, nöronal membranlarda voltaj sensitif iyon kanallarının blokajıyla sinir impulslarının geçişini önleyerek etki gösterir. Na⁺ kanallarının açılmasını azaltarak, lokalize ve geri dönüşlü anestezi oluşturur (20).

Kardiyovasküler sisteme etkileri

İzole perfüze tavşan kalpleriyle yapılan çalışmalarda, levobupivakainin bupivakainden daha az toksik etkiye sahip olduğu, QRS genişlemesi ve aritmi görülme sıklığının daha düşük olduğu gösterilmiştir (20).

Santral sinir sistemine etkileri

Levobupivakainin ortalama konvulzif dozu koyunlarda 103mg iken bupivakaininki 85mg'dır. SSS uyarı bulguları bupivakain ile daha geç başlar ve daha uzun sürer. Yapılan çalışmalarda da, SSS toksisite riskinin levobupivakainde bupivakaine göre daha az olduğu gösterilmiştir (23-25).

Vazoaktivite

Levobupivakainin vazokonstriktör etkisinin bupivakaine göre daha çok oluşu, ortaya çıkan duyusal bloğun daha uzun sürmesini ve SSS toksisitesinin daha düşük olmasını açıklamaktadır (5).

Terapötik kullanımı

Levobupivakain etki başlangıcı epidural yoldan verildiğinde 15 dk'dan kısa olan uzun etkili bir lokal anesteziiktir. Etki süresi doz bağımlıdır ve anesteziik tekniklere göre farklılık gösterir (5).

Levobupivakain duyusal blok zamanını bupivakaine göre daha fazla uzatıyor gibi görünse de bu farklılık istatistiksel açıdan anlamlı bulunmamıştır. 15 mg levobupivakainin intratekal verildikten sonra duyusal blok zamanı 6.5 saattir. %0.5'lik levobupivakainin (2 mg/kg) periferik sinir bloğunda verildikten sonra duyusal blok zamanı 17 saattir. Levobupivakain epidural yoldan verildiğinde duyusal bloktan daha kısa motor blok zamanı oluşturur. Bu farklılıklar periferik sinir bloklarında görülmez (5,20,21).

Dozaj ve verilişi

Yetişkinlerde cerrahi anestezi için önerilen maksimum tek doz genel olarak epidural yol ile 150 mg'dır. Maksimum 24 saatlik kullanım dozu 400 mg'dır. Ek dozlar uzun prosedürler için gerekli olabilir. İntratekal veriliş için maksimum tek doz 15 mg'dır. Doğum analjezi için maksimum 50 mg dozlarında verilebilir ve postoperatif analjezi için maksimum 25 mg/saat verilmelidir (5,26). Yetişkinlerde postoperatif ağrı tedavisi için doz 18.75 mg/saat'i geçmemelidir. İlioinguinal /iliohipogastrik blok geçiren çocuklar için maksimum doz 1.25 mg/kg'dır (5,20,21).

2.3. ADRENERJİK AGONİSTLER

Adrenerjik reseptörler ilk kez Ahlquist tarafından farklı aminlere verdikleri cevaplara göre α ve β olarak ayrılmışlardır. α_2 -adrenerjik agonistler analjezi ve

sempatolizis ile beraber sedasyon ve hipnoz oluştururlar (27). α_2 -adrenerjik agonistler klinik etkilerini α_2 -adrenerjik reseptörlere bağlanarak oluştururlar. Bu reseptörler α_{2A} , α_{2B} ve α_{2C} olmak üzere 3 tiptir. Bu reseptör subtipleri α_2 -adrenerjik agonistlerin farklı etkilerinden sorumludurlar. Örneğin α_{2B} subtipi, α_2 -agonistlere karşı oluşan kısa süreli hipertansif cevaptan sorumludur; α_{2A} subtipi ise anestezi ve sempatolitik etkilerden sorumludur. Tüm subtipler hücresel etkilerini bir G-proteini aracılığı ile gerçekleştirirler. Yapılan tüm çalışmalar, herhangi bir subtipi spesifik olarak bağlanan bir ajanın bulunmadığını göstermektedir ve bu nedenle de herhangi bir adrenerjik etki, tek başına elde edilemez (28).

α_2 -agonistler sedatif ve hipnotik etkilerini lokus seruleustaki α_2 -reseptörler üzerinden gösterirler. Analjezik etki ise hem lokus seruleustaki hem de spinal korddaki α_2 -reseptörlerin etkilenmesi ile ortaya çıkar (27). Fareler üzerinde yapılan deneyler deksmedetomidinin analjezik ve sedatif etkilerinden α_{2A} subtipinin sorumlu olduğunu ortaya koymaktadır (29).

α_2 -agonistler L ve P tipi kalsiyum kanallarından iyon geçişini engellerken kalsiyumla aktive olan potasyum kanallarından geçişi kolaylaştırmaktadırlar (27). Deksmetomidin pertusis toksin-duyarlı G-proteinlerini aktive eden postsinaptik α_2 -adrenoseptörler yoluyla potasyum iyonu kanallarından geçişini hızlandırmaktadır (29).

α_2 -reseptörler büyük ölçüde presinaptik sinir terminallerinde yerleşmişlerdir. Bu adrenoseptörlerin aktivasyonu adenilat siklaz aktivitesini inhibe eder. Bu durum kalsiyum iyonlarının sinir terminaline yeniden girişini azaltır ve norepinefrin içeren depo veziküllerin daha sonraki egzozitozunu sınırlar. Dolayısıyla α_2 -reseptörler nörondan daha fazla norepinefrin salınımına engel olurlar. Ayrıca santral sinir sistemindeki postsinaptik α_2 -reseptörlerin uyarılması sedasyona neden olur ve sempatik deşarjı azaltır, bu da periferik vazodilatasyon yolu ile kan basıncında düşmeye yol açar (30).

Düşük dozlarda, α_2 -agonistlerin temel etkisi sempatolizis şeklindedir ki otonom sinir sisteminin sempatik kolu bloke olur. Bu etki α_{2A} subtipi aracılığı ile meydana gelir ve sonuçta hipotansiyon oluşur. Yüksek dozlarda ise α_2 -agonistler damar düz kas hücrelerindeki α_{2B} subtipi aracılığı ile vazokonstriksiyon ve

hipertansiyon oluştururlar (28). Ancak bu etki çok yüksek dozlarda ve genellikle kısa sürelidir. α_2 -agonistlerin kardiyovasküler sistem üzerine temel etkileri kalp hızında ve sistemik vasküler rezistansta azalma ile beraber miyokardiyal kontraktilite, kardiyak output ve sistemik kan basıncında düşüş şeklindedir. İstenen, yüksek selektivitede α_2 -agonistler geliştirerek bu tip kardiyovasküler yan etkiler görülmeden yeterli hipnotik ve analjezik etki sağlayabilmektir (27).

α_2 -adrenoseptörler primer afferent uçlarda (hem periferik, hemde spinal), spinal kordun süperfisyal laminasındaki nöronlarda ve beyin sapındaki analjeziden sorumlu nükleuslarda bulunur ve uyarılmaları sonucu analjezi oluşmasına neden olurlar. Agonistik ilacın yüksek konsantrasyonlarda sinir iletiminde az da olsa bir blokaja neden olduğu ve özellikle de C liflerini tercih ettiği belirlenmiştir. Bu blokaj lokal anesteziklerle beraber kullanıldığında artmaktadır. α_2 -adrenerjiklerin analjezik etki yeri BOS olmayıp spinal kord ve çevresidir. Spinal kordun dorsal boynuzunda bulunan post-junctional α_2 -adrenoseptörlerin aktivasyonu ile nosiseptif impulsları inhibe ettiği düşünülmektedir. Analjezinin, kısmi olarak opioide bağlı ve opioidden bağımsız olduğu ve bu yolun da inisi modüle sistemle kontrol edildiği düşünülmektedir (31,32).

2.3.1.Klonidin

α_2 -adrenoseptör agonisti olan klonidin ilk defa sentez edildiği 1960'ların başlarından itibaren antihipertansif bir ilaç olarak oral ve parenteral kullanılmıştır (33).

Klonidinin analjezik etkisi esas olarak spinal (preganglioner sempatik nöronlar) ve supraspinal (nukleus rafe dorsalis, locus coeruleus) α_2 -adrenoreseptörleri aktive ederek noradrenerjik inhibisyonu stimüle etmesi ile oluşmaktadır. Klonidin solunum depresyonuna sebep olmadan analjezi sağlamaktadır. Klonidinin santral etki ile oluşturduğu sedasyonda hasta en ufak bir uyarı ile uyandırılabilir ve seslenildiğinde oryante ve kooperedir (33).

Genel olarak α_2 -agonistler anestezik ve analjezik gereksinimini azaltır, sedasyon ve anksiyolizis sağlar. Genel anestezi sırasında klonidinin katekolamin düzeylerini azaltarak intraoperatif dönemde dolaşımın stabilitesini sağladığı bildirilmiştir. Periferik sinir bloklarını da içeren bölgesel anestezi uygulamaları

sırasında klonidin, bloğun süresini uzatır. Spinal korddaki etkileri, dorsal boynuzdaki α_2 -postsinaptik reseptörler aracılığı ile olabilmektedir (34).

Spinal antinosisepsiyon ile ilgili olarak içinde klonidinin de bulunduğu birçok maddenin spinal yol ile kullanıldığında analjezik etkileri olduğu bildirilmektedir (35). Klonidin; hem BOS'da asetilkolin miktarını artırarak hem de diğer α_2 -adrenerjik agonistler gibi, bulbospinal yolaklardan salınan noradrenalinin etkilerini taklit ederek analjezi oluşturur, intratekal uygulanımı ise arka boynuzda nöron aktivitesini deprese ederek P maddesinin salınımını azaltır (36-38). Ayrıca klonidinin spinal kan akımını azaltarak lokal anesteziğin vasküler emilimini azalttığı ve bu yol ile oluşturulan duyuşal ve motor blok etkisini uzattığı bildirilmektedir. İlk olarak Tamsen ve Gordh, 1984' de kronik ağrı şikayeti olan iki hastada klonidini epidural yol ile kullanmışlardır. Toksikolojik incelemelere göre klonidinin intraspinal kullanımının güvenli olduğu belirlenmiştir (31).

Periferik sinir blokları veya spinal ve epidural anestezi sırasında lokal anesteziğe klonidin ilavesinin blok ve postoperatif analjezi süresini uzattığı yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (39-43).

Hayvan deneyleri ve prelinik toksisite testleri, klonidinin spinal kord kan akımını azaltmadığını, histomorfolojisini değiştirmediğini ve herhangi bir nörolojik sekele yol açmadiğını göstermektedir. Klonidin nörotoksisite oluşturmamasına karşın verilif yoluna bağlı olarak değişen bazı yan etkilere neden olmaktadır. İlaça bağlı hipotansiyon ve bradikardi en fazla intratekal uygulamada, hiperglisemi; epidural ve intravenöz uygulama sırasında, serum kortizolünde düşme; epidural yolla uygulandiğında, sedasyon; tüm verilif yollarında görülebilmektedir (44,45).

2.3.2.Deksmedetomidin

Medetomidin α_2 reseptör aktivitesi yüksek bir adrenerjik agonisttir. Deksmetomidin, medetomidinin spesifik stereoizomeridir ve parenteral formu kullanılabilir (27). Deksmetomidin, klonidinden 8 kat daha spesifik bir α_2 -adrenoseptör agonistidir. Deksmetomidinin α_2 agonist aktivitesi α_1 'e göre 1600 kez daha fazladır. Berrak, renksiz, izotonik bir ilaçtır. pH: 4.5-7 'dir. Kimyasal stabilizatör içermey (46).

Deksmedetomidinin etkisinin G-proteinine duyarlı pertusis toksini ile aktive olan postsinaptik α_2 -adrenoseptör aracılığı ile meydana geldiği düşünülmektedir. Etkisini potasyum iyon kanalları aracılığı ile oluşturmaktadır (29).

Deksmedetomidinin kardiyovasküler sistem üzerine etkisi; kalp hızı, sistemik vasküler rezistans, miyokard kontraksiyonu, kardiyak output ve sistemik kan basıncında azalma şeklindedir. Etkisi doz bağımlıdır. Deksmedetomidinin 2 $\mu\text{g/kg}$ IV yüksek doz bolus enjeksiyonu kan basıncını %22 artırmakta ve kalp hızını %27 düşürmektedir. Bu etki deksmedetomidinin periferik α_2 -reseptörlerini etkilemesinden kaynaklanmaktadır. Kalp hızı 15 dakika, arteriyel kan basıncı 1 saat sonra normal değerlerine ulaşabilmektedir. Deksmedetomidinin IM uygulamalarında arteriyel kan basıncı ve nabızda yukarıdaki değişiklikler görülmemektedir. Hayvan çalışmalarında, iskemik kalp hastalığında miyokardın O_2 tüketimini azalttığı, koroner kan akımının iskemik olmayan bölgelerden iskemik bölgelere doğru yayılmasını sağladığı gösterilmiştir (29).

Deksmedetomidinin solunum üzerine etkisi bifaziktir. Düşük dozları dinlenme ventilasyonunu düşürmekte, yüksek dozları artırmaktadır. 2 $\mu\text{g/kg}$ deksmedetomidine hafif solunum depresyonu yapmaktadır fakat bu, plasebodan farklı bulunmamıştır (47). Deksmedetomidinin spontan solunum üzerine etkileri minimaldir. Bir hayvan çalışmasında, uyanık köpeklerde 1.25-5 $\mu\text{g/kg}$ uygulama sonrası solunum hızında hafif bir düşme olduğu, ancak bunun kan gazlarını etkileyecek düzeyde olmadığı gösterilmiştir. %1.5 isofluran uygulamasıyla kombine edilen daha yüksek dozlarda (20 $\mu\text{g/kg}$ ve üzeri) belirgin solunum depresyonu yaptığı gösterilmiştir (48).

Deksmedetomidin belirgin sedasyon yaptığı dozlarda dakika ventilasyonunu düşürmekte ancak CO_2 'ye solunum cevabı aynı kalmaktadır (49).

Böbrekte α_2 adrenoseptör uyarımı diürezis ve natriüreziste artma ile sonuçlanmaktadır. Vazopressin salınımını azaltmakta ve renal tübüllerdeki etkilerini antagonize etmektedir (47).

Deksmedetomidinin insanlardaki metabolizması henüz tam olarak anlaşılamamıştır. İlacın ilk olarak hidroksile olduğu ve daha sonra da karboksilik asit derivesi oluşturmak için dehidrojenasyona veya glukronidasyona uğradığı düşünülmektedir (27). Karaciğerde metabolize olmasının ardından deksmedetomidin

metil ve glukronid bileşikleri halinde %95 oranında böbrekler yoluyla atılmaktadır. Bu nedenle hepatik yetmezlik durumlarında deksmedetomidinin farmakokinetiği önemli derecede etkilenmekte ve ilacın kan konsantrasyon düzeyinde artışlar saptanmaktadır. Deksmetomidinin sitokrom P-450 enzim sistemini in vitro baskıladığı saptanmıştır. Deksmetomidin, insan karaciğer mikrozomlarındaki CYP2D6 kaynaklı dekstrometorfon O-demetilaz aktivitesini engellemektedir. Ancak, ilacın bu sistemdeki engelleyici etkisi geri dönüşümlü ve karmadır (kompetitif/nonkompetitif). Ayrıca, klinik anlamda standart CYP2D6 inhibitörü olan kinidine göre daha az potenttir. Bu yüzden sitokrom P-450 enzimi ile metabolize edilen diğer ilaçlarla deksmedetomidin arasındaki potansiyel etkileşim çok azdır (29).

Deksmetomidin %90 oranında albumin ve α_1 -glikoprotein gibi serum proteinlerine bağlanmaktadır ve tam kan ile plazma arasındaki konsantrasyon oranı 0.66'dır (27,29). Klinik kullanımda genel uygulama dozu 10 dakika boyunca 1.0 $\mu\text{g/kg}$ yüklemenin ardından 0.2-0.7 $\mu\text{g/kg/saat}$ İV infüzyon şeklindedir (29). Eliminasyon yarılanma ömrü 2-3 saattir. Yarılanma zamanı ise 10 dakikalık bir İV infüzyon sonrası 4 dakika iken, 8 saatlik İV infüzyon sonrasında 250 dakikaya kadar uzamaktadır (27). Dağılım yarılanma ömrü 6 dakikadır. Kararlı durumdaki dağılım hacmi 1.33 L/kg'dır. Deksmetomidin klirensi 0.495 L/h/kg'dır (29).

Deksmetomidinin intrakraniyal basınç ve serebral kan akımı üzerine etkileri hakkında bilgilerimiz sınırlıdır. Bugüne kadar insanlarda deksmedetomidin kullanımı sırasında ve sonrasında herhangi bir nöbet gelişimi bildirilmemiştir. Köpeklerde yapılan çalışmalarda deksmedetomidin, serebral kan akımını azaltmakta ve O_2 tüketimini değiştirmemektedir. Deksmetomidin, yüksek doz opioid kullanımı sonrası görülen kas rijiditesini azaltabilmektedir. Deksmetomidin 1-2 $\mu\text{g/kg}$ dozlarında arteriyel karbondioksit basıncında artışa, karbondioksit cevap eğrisinde depresyona ve sağa kaymaya neden olmaktadır (27).

α_2 adrenoseptörler santral sempatolizis yaparlar. SSS'de, presinaptik membranlarda NE, asetilkolin, serotonin, dopamin ve substance P'nin salgısını azaltırlar. Beyinde ve spinal kordda postsinaptik ve presinaptik membranlarda hipotansiyon, bradikardi, sedasyon, analjezi ve midriyazis yaparlar. Vasküler ve diğer düz kaslarda kontraksiyon meydana getirirler. α_2 agonistler stres sırasında

gastrik sekresyon salgısını azaltmaktadır. Kalın barsakta sıvı sekresyonunu azaltır, absorpsiyonu artırır, barsak motilitesinde azalma meydana getirirler (48). Deksmetomidin kullanımı sırasında bildirilen en sık yan etki, tükürük üretimindeki azalmaya bağlı olarak görülen ağız kuruluğudur (27).

α_2 -agonistlerin titreme üzerine olan etkileri santral yollar üzerindedir. Titreme merkezi preoptik anterior hipotalamik alanın inhibitör kontrolü altındadır. Bu kontrol epinefrin ve norepinefrin ile kuvvetlenmekte ve muhtemelen α_2 -agonistler de aynı şekilde etki etmektedirler. Klonidinden 8 kat fazla reseptör spesifitesine sahip bir α_2 -agonist olan deksmedetomidin de terleme eşiğine bir etkisi olmadan vazokonstriksiyon ve titreme eşiğini düşürmektedir (50). Proflaktik olarak uygulanan deksmedetomidinin anestezi sonrası titremeyi önlemede meperidin kadar etkili olduğu gösterilmiştir (51).

Deksmetomidin solunum depresyonu yapmadan sedasyon sağlamaktadır. Analjezik, anksiyolitik, hemodinamik stabilite sağlayıcı etkileri mevcuttur. Bulantı kusmayı azaltmaktadır (46).

Deksmetomidin, opioid detoksifikasyonu, kokain geri çekilmesi, uzun süreli benzodiazepin ve opioid kullanımından sonra kesilme dönemlerinde kullanılabilir (48).

Subsedatif dozlarda intratekal olarak uygulanan deksmedetomidinin belirgin antinosiseptif etki yaptığı gösterilmiştir. Sistemik ve intratekal her iki uygulamadan sonra deksmedetomidin etkisinin atipemazol (50 $\mu\text{g/kg}$) ile tamamen geriye çevrilebildiği gösterilmiştir. İntratekal uygulama sonrası spinotalamik dorsolateral bölgeyi etkilediği gösterilmiştir (48).

HASTALAR ve YÖNTEM

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi etik kurul onayı (Etik kurul onay no: 6/6/2006-01/195) alındıktan sonra araştırmaya dahil edilmesi planlanan hastalar çalışma hakkında bilgilendirilerek yazılı izinleri alındı.

Çalışmaya spinal anestezi altında TUR operasyonu yapılacak, ASA (Amerikan Society of Anesthesiologist) sınıflamasına göre I-III olarak değerlendirilen, 50-80 yaş arası toplam 60 hasta alındı. α adrenerjik agonist tedavi alan ve spinal anestezinin mutlak kontrendike olduğu hastalar çalışmaya alınmadı.

Farmakolojik premedikasyon uygulanmayan hastalara 500 ml %0.9 NaCl ile prehidrasyon sonrası oturur pozisyonda 25-Gauge spinal iğne kullanılarak L3-L4 veya L4-L5 aralıklarından dural ponksiyon yapıldı. Hastalar rastgele iki gruba ayrıldı. Grup L için %0.5 lik levobupivakainden (Chirocaine flakon %0.5 10 ml enjek. solüsyon, Abbott, USA) 15 mg + 0.3 ml normal salin, Grup LD için %0.5 lik levobupivakainden 15 mg + 3 μ g deksmedetomidin (0.3 ml) (Precedex, Abbott Labs, North Chicago, IL 60064, ABD) uygulandı. 100 μ g/ml olan deksmedetomidin, normal salin ile 10 μ g/ml olacak şekilde dilüe edildi. Enjeksiyonu takiben tüm hastalar supin pozisyonunda yatırıldı ve nazal kanül ile 2 lt/dk O₂ verildi. Duysal blok düzeyi "pinprick testi" ile motor blok düzeyi ise Modifiye Bromage Skalası ile değerlendirildi.

Bromage 0 → hastanın kalça, diz ve ayak bileği hareketli

Bromage 1 → hasta kalçasını hareket ettiremiyor ama diz ve ayak bileği hareketli

Bromage 2→ hasta kalça ve dizini hareket ettiremiyor ama ayak bileği hareketli

Bromage 3→ hasta kalça, diz ve ayak bileğini hareket ettiremiyor.

Duysal blok başlama zamanı, T10 dermatomuna ulaşma zamanı, en yüksek dermatom seviyesi, iki dermatom gerileme zamanı ve duysal bloğun tam geri dönme zamanı kaydedildi. Motor blok başlama zamanı, Bromage 3 ulaşma zamanı ve Bromage 0 a gerileme zamanı kaydedildi.

KAH (kalp atım hızı), SAB (sistolik arter basıncı), DAB (diastolik arter basıncı) intratekal enjeksiyondan sonra ilk 10 dk için her dk, ameliyat esnasında her 5 dk da bir 60 dk boyunca ve postoperatif uyanma ünitesinde ilk bir saat 15 dk aralıklarla kaydedildi.

Hipotansiyon SAB nın başlangıç değerlerine göre % 30 dan fazla düşmesi veya SAB nın 90 mmHg nin altına düşmesi olarak kabul edildi. Hipotansiyon sıvı infüzyonu ve IV 10 mg Efedrin ile tedavi edildi. KAH < 50 atım/dk olması bradikardi olarak kabul edildi ve 0.5 mg IV Atropin ile tedavi edildi. İntraoperatif ek analjezik ihtiyacı, intraoperatif ve postoperatif gelişen bulantı-kusma ve diğer yan etkiler kaydedildi.

Verilerin istatistiksel değerlendirilmesinde; demografik veriler, duysal ve motor blok süreleri, SAB, DAB ve KAH değerlerinin gruplar arası karşılaştırılmasında Student-t testi, grup içi karşılaştırmalarda ise Repetead Measure ANOVA testi kullanıldı. Yan etkilerin gruplar arası karşılaştırılması için ki-kare testi kullanıldı. $P < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Demografik özellikler ve operasyon süreleri bakımından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (tablo 2).

Tablo 2. Grupların demografik özellikleri ve operasyon süreleri

	Grup L (n=30)	Grup LD (n=30)	t	p
Yaş (yıl)	67.80 ± 7.14	66.50 ± 9.85	0.585	>0.05
Boy (cm)	170.20 ± 6.25	167.66 ± 5.41	1.678	>0.05
Vücut Ağırlığı (kg)	74.90 ± 10.41	72.66 ± 11.76	0.779	>0.05
Operasyon Süresi (dk)	56.33 ± 22.51	58.50 ± 21.93	0.378	>0.05

Duysal blok ve motor blok başlama süresi Grup LD de Grup L den daha kısa idi ve gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0.05$). Duysal bloğun T10 a ulaşma süresi ve maksimum düzeye ulaşma süresi iki grupta benzerdi ($p>0.05$). Duysal bloğun ulaştığı maksimum seviye bakımından gruplar arasında anlamlı fark yoktu. Her iki grupta da tüm hastalarda tam motor blok (Bromage 3) oluştu. Tam motor blok oluşma süresi iki grupta benzerdi ($p>0.05$).

Duysal bloğun iki dermatom gerileme süresi ve tam geri dönme süresi Grup LD de Grup L den daha uzundu ve gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı

idi ($p<0.05$). Motor bloğun tam geri dönme süresi de Grup LD de Grup L den daha uzundu ve gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0.05$).

Tablo 3. Gruplarda duysal ve motor blok başlama ve geri dönme süreleri

	Grup L (n=30)	Grup LD (n=30)	t	p
Duysal blok başlama süresi (dk)	2.26 ± 0.73	1.13 ± 0.34	7.603	<0.05
Motor blok başlama süresi (dk)	3.56 ± 1.50	1.76 ± 0.67	5.983	<0.05
Duysal bloğun T10 a ulaşma süresi (dk)	7.53 ± 2.71	8.36 ± 3.36	1.055	>0.05
Duysal bloğun maksimum seviyeye ulaşma süresi (dk)	13.40 ± 5.80	12.73 ± 5.02	0.476	>0.05
Duysal bloğun ulaştığı maksimum seviye (T)	8.66 ± 1.06	8.26 ± 2.01	0.962	>0.05
Tam motor blok oluşma süresi (dk)	14.30 ± 7.16	13.96 ± 6.99	0.182	>0.05
Duysal bloğun iki dermatom gerileme süresi (dk)	83.00 ± 18.96	125.33 ± 22.85	7.808	<0.05
Duysal bloğun geri dönme süresi (dk)	226.66 ± 26.43	356.33 ± 35.28	16.110	<0.05
Motor bloğun geri dönme süresi (dk)	201.00 ± 26.95	332.00 ± 36.70	15.755	<0.05

Gruplar arasında başlangıç SAB değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ($p>0.05$). Grupların 0., 1., 2., 3., 4., 5., 6., 7., 8., 9., 10.,15., 20., 25., 30., 35., 45., 60. dakikalardaki SAB değerleri birbiriyle karşılaştırıldığında

istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ($p>0.05$). İki grup arasında postoperatif SAB değerleri bakımından da istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ($p>0.05$).

Grup L ve Grup LD de tüm zamanlarda SAB değerlerindeki değişiklikler başlangıç değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0.05$) (Tablo 4).

Tablo 4. Gruplarda SAB değişiklikleri (mmHg)

	Grup L (n=30)	Grup LD (n=30)	t	p
Başlangıç	140.93 ± 23.25	145.36 ± 24.11	0.725	>0.05
1.dk	140.80 ± 21.75	142.10 ± 23.58	0.222	>0.05
2.dk	137.86 ± 20.14	142.73 ± 24.93	0.832	>0.05
3.dk	135.13 ± 22.19	140.43 ± 24.95	0.869	>0.05
4.dk	134.53 ± 23.07	138.03 ± 24.27	0.572	>0.05
5.dk	133.30 ± 22.15	138.33 ± 25.00	0.825	>0.05
6.dk	134.10 ± 20.55	140.00 ± 23.95	1.024	>0.05
7.dk	134.96 ± 22.84	138.96 ± 24.89	6.648	>0.05
8.dk	134.80 ± 22.59	137.26 ± 23.98	0.410	>0.05
9.dk	136.00 ± 23.17	137.86 ± 24.98	0.300	>0.05
10.dk	134.03 ± 23.91	137.40 ± 24.26	0.541	>0.05
15.dk	135.00 ± 23.81	135.36 ± 24.89	0.058	>0.05
20.dk	131.50 ± 21.80	134.06 ± 25.99	0.414	>0.05
25.dk	130.16 ± 21.90	133.46 ± 21.72	0.575	>0.05
30.dk	128.79 ± 20.08	132.75 ± 22.56	0.700	>0.05
35.dk	126.30 ± 20.60	133.14 ± 22.76	0.146	>0.05
45.dk	128.60 ± 18.06	134.17 ± 24.83	0.830	>0.05
60.dk	129.18 ± 21.71	130.70 ± 24.43	0.188	>0.05

Oper. bitimi	132.90 ± 20.07	135.33 ± 21.80	0.450	>0.05
Uyanma ü. geliş	122.60 ± 22.10	127.80 ± 24,70	0.858	>0.05
Postop. 15.dk	123.60 ± 19.60	122.10 ± 25.20	0.263	>0.05
Postop. 30.dk	125.90 ± 16.40	123.20 ± 23.40	0.517	>0.05
Postop. 45.dk	129.90 ± 17.50	125.50 ± 23.30	0.831	>0.05
Postop. 60.dk	125.90 ± 13.00	126.20 ± 19.20	0.055	>0.05
Uyanma ü. çıkış	126.80 ± 16.90	122.40 ± 21.30	0.890	>0.05

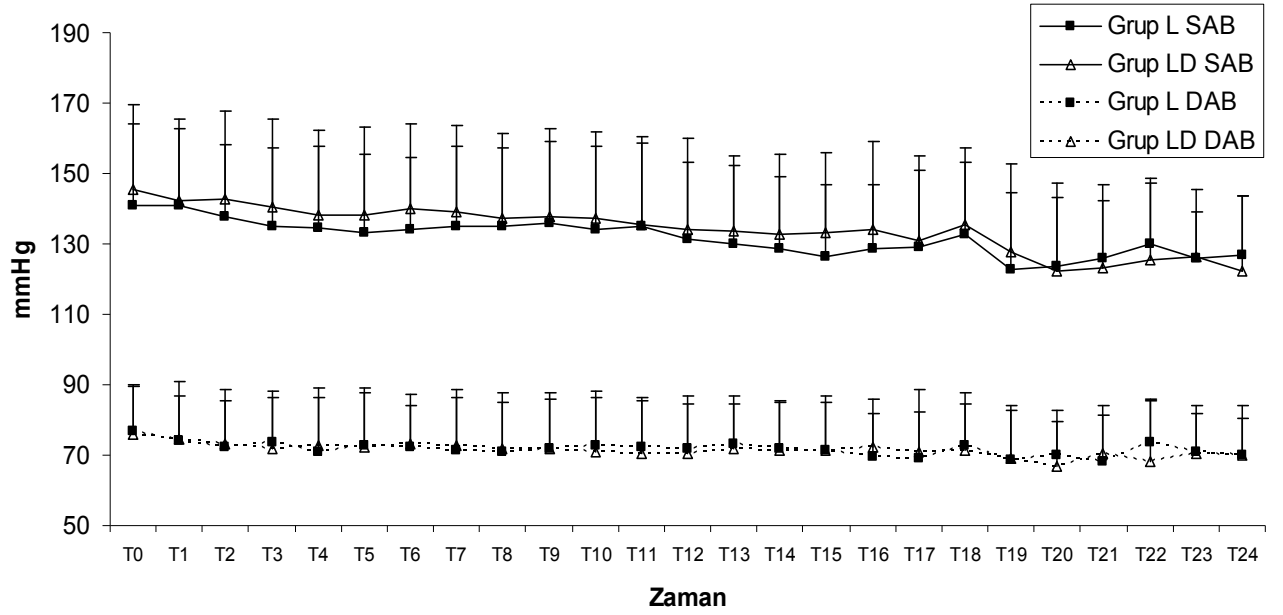
Gruplar arasında başlangıç DAB değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ($p>0.05$). Grupların 0., 1., 2., 3., 4., 5., 6., 7., 8., 9., 10.,15., 20., 25., 30., 35., 45., 60. dakikalardaki DAB değerleri birbiriyle karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ($p>0.05$). İki grup arasında postoperatif DAB değerleri bakımından da istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ($p>0.05$).

Hem Grup L de hemde Grup LD de tüm zamanlarda DAB daki değişiklikler başlangıç değerleri ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ($p>0.05$) (Tablo 5).

Tablo 5. Gruplarda DAB değişiklikleri (mmHg)

	Grup L (n=30)	Grup LD (n=30)	t	p
Başlangıç	76.73 ± 13.00	75.96 ± 14.22	0.218	>0.05
1.dk	73.93 ± 12.97	74.66 ± 16.04	0.195	>0.05
2.dk	72.30 ± 13.31	73.23 ± 15.49	0.250	>0.05
3.dk	73.63 ± 12.78	71.70 ± 16.56	0.506	>0.05
4.dk	71.10 ± 15.19	72.93 ± 16.28	0.451	>0.05

5.dk	72.70 ± 15.15	72.13 ± 17.01	0.136	>0.05
6.dk	72.23 ± 11.81	73.13 ± 14.29	0.266	>0.05
7.dk	71.56 ± 14.75	72.50 ± 16.19	0.233	>0.05
8.dk	70.76 ± 14.19	71.86 ± 15.97	0.282	>0.05
9.dk	71.66 ± 14.45	71.66 ± 16.07	0.000	>0.05
10.dk	72.90 ± 15.25	70.93 ± 15.43	0.496	>0.05
15.dk	72.33 ± 14.13	70.46 ± 14.85	0.499	>0.05
20.dk	71.66 ± 13.02	70.40 ± 16.29	0.333	>0.05
25.dk	73.10 ± 13.91	71.71 ± 12.81	0.394	>0.05
30.dk	71.82 ± 13.33	71.50 ± 14.06	0.090	>0.05
35.dk	71.38 ± 13.74	71.25 ± 15.49	0.031	>0.05
45.dk	69.50 ± 12.12	72.26 ± 13.53	0.700	>0.05
60.dk	69.31 ± 13.03	71.11 ± 17.38	0.336	>0.05
Oper. bitimi	72.93 ± 14.67	71.46 ± 13.31	0.405	>0.05
Uyanma ü. geliş	68.80 ± 15.10	69.30 ± 13.30	0.127	>0.05
Postop. 15.dk	69.90 ± 12.90	67.00 ± 12.70	0.894	>0.05
Postop. 30.dk	68.40 ± 13.00	70.40 ± 13.90	0.563	>0.05
Postop. 45.dk	73.60 ± 12.50	68.40 ± 17.20	1.343	>0.05
Postop. 60.dk	70.70 ± 13.50	70.30 ± 11.60	0.112	>0.05
Uyanma ü. çıkış	69.90 ± 14.10	69.90 ± 10.40	0.021	>0.05



Grafik 1. Grupların SAB ve DAB değerleri (mmHg)

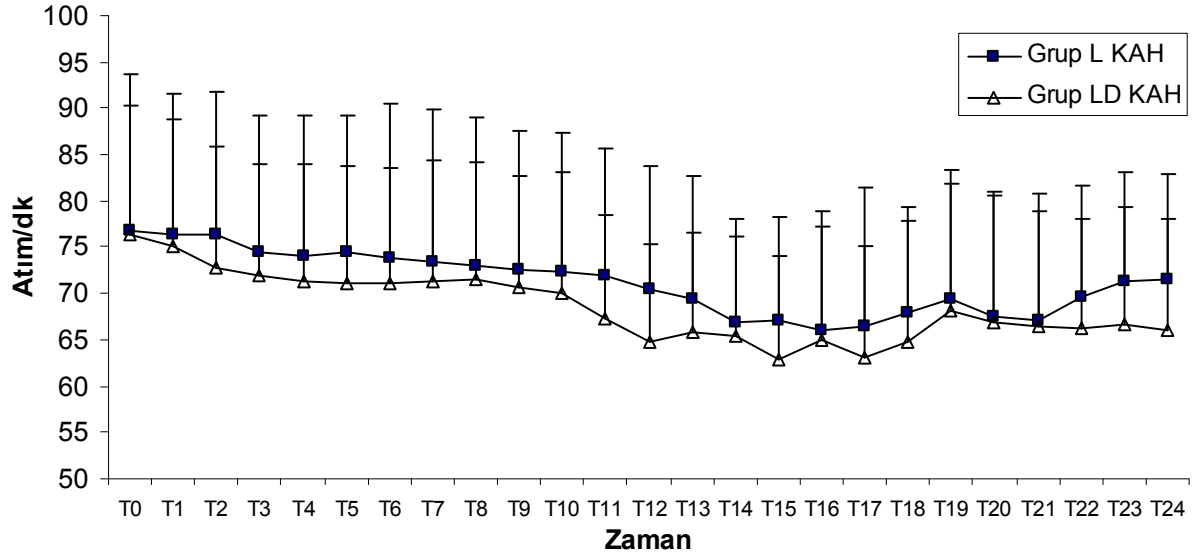
(TO:Başlangıç, T1:1.dk, T2:2.dk, T3:3.dk, T4:4.dk, T5:5.dk, T6:6.dk, T7:7.dk, T8:8.dk, T9:9.dk, T10:10.dk, T11:15.dk, T12:20.dk, T13:25.dk, T14:30.dk, T15:35.dk, T16:45.dk, T17:60.dk, T18:Oper. Bitimi, T19:Uyanma ü. geliş, T20:Postoperatif 15.dk, T21: Postoperatif 30.dk, T22: Postoperatif 45.dk, T23: Postoperatif 60.dk, T24:Uyanma ü. çıkış)

Gruplar arasında başlangıç KAH değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ($p>0.05$). Grupların 0., 1., 2., 3., 4., 5., 6., 7., 8., 9., 10., 15., 20., 25., 30., 35., 45., 60. dakikalardaki KAH değerleri birbiriyle karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ($p>0.05$). İki grup arasında postoperatif KAH değerleri bakımından da istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ($p>0.05$).

Hem Grup L de hemde Grup LD de tüm zamanlarda KAH değerleri başlangıç değerleri ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ($p>0.05$) (Tablo 6).

Tablo 6. Gruplarda KAH değışiklikleri (atım/dk)

	Grup L (n=30)	Grup LD (n=30)	t	p
Başlangıç	76.83 ± 16.86	76.36 ± 13.95	0.089	>0.05
1.dk	76.46 ± 15.15	75.20 ± 13.69	0.340	>0.05
2.dk	76.40 ± 15.34	72.73 ± 13.18	0.993	>0.05
3.dk	74.50 ± 14.79	71.90 ± 12.04	0.746	>0.05
4.dk	74.00 ± 15.29	71.23 ± 12.85	0.759	>0.05
5.dk	74.56 ± 14.60	71.03 ± 12.73	0.999	>0.05
6.dk	73.83 ± 16.62	71.20 ± 12.32	0.697	>0.05
7.dk	73.50 ± 16.40	71.40 ± 13.06	0.548	>0.05
8.dk	72.93 ± 16.04	71.56 ± 12.66	0.366	>0.05
9.dk	72.56 ± 15.03	70.73 ± 12.04	0.521	>0.05
10.dk	72.33 ± 15.05	69.96 ± 13.11	0.649	>0.05
15.dk	71.90 ± 13.82	67.26 ± 11.29	0.422	>0.05
20.dk	70.46 ± 13.47	64.73 ± 10.67	1.827	>0.05
25.dk	69.50 ± 13.37	65.78 ± 10.78	1.159	>0.05
30.dk	66.89 ± 11.27	65.39 ± 10.86	0.512	>0.05
35.dk	67.00 ± 11.37	62.85 ± 11.28	1.333	>0.05
45.dk	66.00 ± 12.86	64.91 ± 12.43	0.281	>0.05
60.dk	66.43 ± 14.92	63.11 ± 12.19	0.702	>0.05
Oper. bitimi	67.90 ± 11.47	64.76 ± 13.01	0.751	>0.05
Uyanma ü. geliş	69.40 ± 12.50	68.13 ± 15.30	0.350	>0.05
Postop. 15.dk	67.50 ± 13.00	66.90 ± 14.10	0.152	>0.05
Postop. 30.dk	67.10 ± 13.60	66.50 ± 12.40	0.173	>0.05
Postop. 45.dk	69.70 ± 12.00	66.16 ± 12.00	1.134	>0.05
Postop. 60.dk	71.30 ± 11.80	66.73 ± 12.50	1.475	>0.05
Uyanma ü. çıkış	71.50 ± 11.50	66.00 ± 12.10	1.803	>0.05



Grafik 2. Gruplardaki KAH değerleri (atım/dk)

(TO:Başlangıç, T1:1.dk, T2:2.dk, T3:3.dk, T4:4.dk, T5:5.dk, T6:6.dk, T7:7.dk, T8:8.dk, T9:9.dk, T10:10.dk, T11:15.dk, T12:20.dk, T13:25.dk, T14:30.dk, T15:35.dk, T16:45.dk, T17:60.dk, T18:Oper. Bitimi, T19:Uyanma ü. geliş, T20:Postoperatif 15.dk, T21: Postoperatif 30.dk, T22: Postoperatif 45.dk, T23: Postoperatif 60.dk, T24:Uyanma ü. çıkış)

Her iki grupta da yeterli blok sağlandı ve ek analjezik gereken hasta olmadı.

Gruplarda gözlenen yan etkiler Tablo 7 de özetlenmiştir. Gruplar arasında yan etki görülme sıklığı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0.05$).

Tablo 7. Gruplarda gözlenen yan etkiler

	Grup L (n=30)	Grup LD (n=30)	X ²	p
Hipotansiyon	0	2	0.492	>0.05
Bradikardi	3	2	1.00	>0.05
Bulantı	1	2	1.00	>0.05
Kusma	1	1	1.00	>0.05

TARTIŞMA

Bu çalışmada spinal anestezi altında TUR yapılan hastalarda levobupivakaine eklenen deksmedetomidinin spinal blok başlama zamanını kısalttığını, ayrıca motor ve duysal blok süresini uzattığını gösterdik.

Spinal anestezinin bir çok avantajı olmasına rağmen etki süresinin kısıtlı olması, hipotansiyon gibi yan etkilerinin olması dezavantajlarıdır. Spinal anesteziye lokal anesteziklerle birlikte değişik ilaçlar kullanılarak anestezi ve analjezi süresini uzatmak buna karşın yan etkileri en aza indirmek amaçlanmıştır. Bu konuda ideal adjuvan ilaç arayışı devam etmektedir.

Epinefrin spinal anesteziye blok süresini uzatmak amacıyla kullanılan ilk adjuvan ilaçlardandır (52-54). Chambers ve ark. (52) spinal anesteziye lidokaine eklenen düşük dozlarda epinefrinin blok süresini ancak 40-50 dk uzattığını rapor etmişlerdir. Kito ve ark. (53) da spinal anesteziye lidokaine eklenen 0.2, 0.4, 0.6 mg dozlarındaki epinefrinin blok süresini uzattığını bildirmişlerdir. Jean ve ark. (54) , alt ekstremitte cerrahisi uygulanacak 75 yaş üzerindeki hastalara spinal anestezi için izobarik bupivakaine farklı dozlarda (0.1, 0.2, 0.3, 0.4, 0.5 mg) epinefrin ilave etmişler ve epinefrinin dozu arttıkça sensorial bloğun 2 dermatom gerileme zamanının ve motor blok süresinin uzadığını saptamışlardır.

Spinal anesteziye blok süresini uzatmak amacıyla kullanılan başka bir adjuvan ise neostigmindir. Lauretti ve ark. (55) ortopedik cerrahi uygulanan hastalarda spinal anestezi için hiperbarik bupivakaine değişik dozlarda neostigmin ilave etmişler ve neostigminin postoperatif analjezik kullanımını düşürdüğünü ancak

doza bağımlı olarak postoperatif bulantı kusma gibi yan etkileri oluşturduğunu bildirmişlerdir.

Spinal anesteziye analjezi süresini uzatmak için kullanılan yöntemlerden biride lokal anesteziye opioid ilavesidir. Birçok çalışmada spinal anesteziye lokal anesteziye eklenen opioidlerin duysal blok süresini uzattığı rapor edilmiştir (56-60). Ben-David ve ark. (56) düşük doz bupivakaine eklenen 10 µg fentanilin hastanın taburcu olma süresini uzatmadan anestezi başarısını %76 dan %100 e çıkardığını bildirmişlerdir. Başka bir çalışmada Song ve ark. (57) tek taraflı inguinal herni onarımı yapılan gününbirlik hastalarda spinal bupivakaine 25 µg fentanil eklemişler ve bu kombinasyonun iyi bir anestezi sağladığını bildirmişlerdir. Singh ve ark. (58) ise alt ekstremitte veya genitoüriner cerrahi uygulanacak hastalara intratekal hiperbarik bupivakaine 25 µg fentanil ekleyerek yaptıkları çalışmada; fentanilin duysal veya motor blok başlangıcını ve bupivakain ile oluşan motor bloğun süresini etkilemediği halde duysal blok süresini uzattığını ve postoperatif erken dönemde analjezik ihtiyacını azalttığını rapor etmişlerdir.

Yu ve ark. (59) spinal anestezi altında sezaryen ameliyatı olacak hastalarda intratekal bupivakaine 10 mg meperidin eklemişler ve postoperatif analjezi süresinin uzadığını bildirmişlerdir. Ancak bu çalışmada intraoperatif bulantı ve kusma sıklığı da yüksek bulunmuştur. Atallah ve ark. (60) perkütan nefrolitotomi için düşük doz bupivakaine 10 µg fentanil ekleyerek spinal anestezi uygulamışlar ve intraoperatif ve postoperatif analjezik ihtiyacının daha az olduğunu, anestezi kalitesinin ise daha iyi olduğunu rapor etmişlerdir.

Güçlü analjezi oluşturmalarına ve ağrı tedavisinde yaygın olarak kullanılmalarına karşın, intratekal opioidlerde de tolerans gelişimi, nörojenik ağrıya etkin olmama, idrar retansiyonu, kaşıntı, somnolans ve solunum depresyonu gibi bazı önemli yan etkiler mevcuttur (61). Bu nedenle spinal opioidlere alternatif ilaç arayışları devam etmektedir.

Mekanizması tam anlaşılamamakla birlikte intratekal uygulanan α_2 -adrenoseptör agonistlerinin lokal anesteziklerin motor ve duysal blokaj etkisini uzattıkları görülmüştür. Bu etki lokal anesteziklerin sistemik absorpsiyonlarının değiştirilmesiyle alakalı değildir. Bu etki α_2 -adrenoseptörler ile lokal anesteziklerin farklı mekanizmayla additif ve sinerjistik etkileşmesiyle olabilir. α_2 -adrenoseptörler

presinaptik C liflerine ve postsinaptik arka boynuz nöronlarına bağlanarak, lokal anestezipler sodyum kanallarını bloke ederek etki ederler. İntratekal α_2 -adrenoseptörler C liflerinden transmitter salınımını, postsinaptik arka boynuz nöronlarının hiperpolarizasyonunu deprese ederek analjezi oluşturur. Bu antinoseptif etki spinal anesteziye eklenerek duysal bloğu uzatır (31,62,63).

İntratekal klonidinin lokal anestezi ile kombinasyonu motor blok süresini belirgin olarak potansiyelize eder. Bu etki α_2 reseptör agonistlerinin spinal kordda ventral boyundaki hücrel modifikasyonu indükleyip (motor nöron hiperpolarizasyonu) lokal anestezi etkisini artırması ile açıklanabilir (64-66). Ossipov ve ark. (67) kemirgenlerde intratekal klonidin vererek yaptıkları bir çalışmada elde ettikleri bulgulara dayanarak adrenerjik reseptör agonistlerinin opioid dışı bir mekanizma ile analjezi oluşturduğunu bildirmişlerdir. Klonidin spinal opioidler gibi kaşıntı ve solunum depresyonuna sebep olmaz (64,65,68). Aynı zamanda duysal bloğu uzatır ve postoperatif analjezi sağlamak için gerekli lokal anestezi miktar ve konsantrasyonunu azaltır (69,70). Birçok çalışmada intratekal klonidin hem duysal hemde motor bloğun süresini belirgin bir şekilde uzattığı gösterilmiştir (64-66,70,71).

Klonidin hem BOS da asetilkolin miktarını artırır hem de spinal kordun dorsal boynuzundaki α_2 -adrenerjik reseptörleri aktive eder (36,72). Lokal anesteziplere klonidin ilavesinin spinal anestezi olduğu gibi epidural anestezi ve periferik sinir bloklarında da blok ve postoperatif analjezi süresini uzattığı yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (40,41).

Maymun, koyun, köpek, sıçan gibi hayvanlarda ve insanlarda yapılan bazı çalışmalarda intratekal ve epidural uygulanan α_2 -adrenerjik agonistlerden klonidinin spinal kord histolojisinde bir değişiklik yapmadığı ve intraspinal kullanımının güvenli olduğu gösterilmiştir (31,42,43).

Fagorty ve ark. (73) total kalça protezi uygulanacak hastalarda yaptıkları çalışmada bupivakaine morfin, klonidin veya salin ilave ederek spinal anestezi uygulamışlar, anestezi etkilerinin oluşma süresi ve seviyesi açısından 3 grup arasında fark yokken anestezi süresinin klonidin grubunda diğer iki gruptan daha uzun olduğunu rapor etmişlerdir.

Mensink ve ark. (43) köpeklerde tetrakaine klonidin ilave ederek intratekal kullanmışlar, doza bağlı olarak duysal ve motor blok sürelerinin uzadığını rapor etmişlerdir.

Carabani ve ark. (74) total kalça protezi yapılacak olgularda bupivacaine klonidin ekleyerek epidural anestezi yapmışlar ve klonidinin bupivakainin analjezik süresini uzattığını bildirmişlerdir. Strebel ve ark. (2) ortopedik olgularda yaptıkları bir çalışmada klonidinin 150 µg dan küçük dozlarının izobarik bupivakain ile beraber kullanımının doza bağımlı olarak, hemodinamik stabiliteyi bozmaksızın ve sedasyona sebep olmaksızın spinal anestezi süresinde ve analjezide önemli uzama sağladığını bildirmişlerdir.

Santiveri ve ark. (75) spinal anestezi altında TUR yapılacak hastalara 75 mg prilokaine 75 µg klonidin eklemişler ve duysal ve motor blok süresinin uzadığını bildirmişlerdir. Ayrıca bu çalışmada klonidin eklenen grupta postoperatif ek analjezi ihtiyacının da daha az olduğu rapor edilmiştir.

Klonidinin oral ve IV uygulamalarda da lokal anestezi etkisini uzattığı görülmüş olmasına rağmen, intratekal uygulamada daha efektif bulunmuştur (66,68,70,76-78). Dobrydnjov ve ark. (79) bupivakaine düşük doz klonidin ekleyerek spinal anestezi yapılan hastalarda duysal blok süresinin ve yayılımının arttığını, analjezi süresinin uzadığını bildirmişlerdir. De Kock ve ark. (80) artroskopi yapılacak hastalarda ropivakaine farklı dozlarda klonidin (0, 15, 45 veya 75 µg) ekleyerek spinal anestezi uyguladılar. Tek başına ropivakain uygulanan grupta anestezi kalitesinin diğer gruplardan daha düşük olduğunu, 15 µg klonidin uygulanan grupta motor ve duysal blok süresinin uzamadığı halde intraoperatif analjezi kalitesinin arttığını, 75 µg klonidin alan grupta ise duysal blok süresinin uzadığını rapor ettiler.

Klonidinin deney hayvanlarında da epidural yada intratekal her iki şekilde de uygulandığında, güçlü analjezik etkiler ortaya çıkardığı gösterilmiştir. Fare ve ratlarda intratekal klonidin anlamlı derecede analjezi sağlamak ve spinal klonidinin subanaljezik dozları morfinin oluşturduğu analjeziyi artırmaktadır. Benzer olarak, spinal deksmedetomidin ratlarda uzun süren antinosiseptif etki ortaya çıkarmış ve bu antinosisepsiyon subkutan atipemazol ya da intratekal idazoksan ile tamamen ortadan kaldırılmıştır (81).

α_2 adrenoreseptörler spinal kordun süperficial laminasındaki nöronların primer afferent terminalleri üzerinde ve beyin sapındaki ağrı ile ilgili çekirdeklerde lokalizedir. Bu da α_2 agonistlerin analjezik etkisinin hem periferik hem de santral yolla olduğunu destekler. Experimental çalışmalarda α_2 agonistlerin etkisinin hem periferik hem de santral yolla olduğunu desteklemektedir (31).

Deksmedetomidinin 2,5-100 μg lık doz aralığında intratekal uygulanması ratlarda, tavşanlarda, köpek ve koyunlarda araştırılmıştır (82-88). 100 μg 'lık intratekal deksmedetomidin koyunlarda denenmiş ve 7 günlük takiplerde herhangi bir nörolojik defisit gözlenmemiştir (82). İnsanlarda rapor edilen epidural deksmedetomidin doz aralığı 1,5-2 $\mu\text{g}/\text{kg}$ dır. Fukushima ve ark. (89) insanlarda postoperatif analjezi amaçlı 2 $\mu\text{g}/\text{kg}$ deksmedetomidini epidural yolla uygulamışlar ve herhangi bir nörolojik defisit gözlememişlerdir. Ayrıca Maroof ve ark. (90) postoperatif titremeyi önlemek amacıyla 1,5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ deksmedetomidini herhangi bir nörolojik defisit görülmeksizin epidural yolla uygulamışlardır.

Hayvanlarda 1/10 oranında intratekal uygulanan deksmedetomidin ve klonidinin benzer etkiler oluşturduğu bildirilmiştir (4,91). Post ve ark. (91) 50 μg klonidini ratlara intratekal uygulamışlar ve analjezik etkinin 4 saat süreyle devam ettiğini gözlemlemişlerdir. Kalso ve ark. (4) ise ratlara intratekal olarak 3 yada 6 μg deksmedetomidin vermişler ve antinosiseptif etki 6 saat sürmüştür. Sonuçta deksmedetomidinin ratlara intratekal verildiği zaman güçlü bir antinosiseptif ajan olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir.

Asano ve ark. (92) epidural uygulanan α_2 -adrenoseptör agonistlerin potenslerinin, bunların spinal α_2 -adrenoseptörlere bağlanma affiniteleriyle doğru orantılı olduğunu gösterdiler. Klonidin ve deksmedetomidinin bağlanma affiniteleri karşılaştırıldığında bu oranın (deksmedetomidin / klonidin) yaklaşık 1:10 olduğu görülmüştür.

Calasans-Maia ve ark. (93) %0.5 lik levobupivakainin spinal enjeksiyonuna eklenen intratekal veya intraperitoneal deksmedetomidinin motor blok süresine etkisini araştırdıkları bir çalışmada; 72 kobayı rastgele 12 gruba ayırmışlardır. Tüm gruplara intratekal 50 μL levobupivakain verilmiş, 6 gruba levobupivakain ile birlikte deksmedetomidin intratekal uygulanmış ve diğer 6 gruba levobupivakainden sonra intraperitoneal olarak deksmedetomidin uygulamışlardır. İntratekal

deksmedetomidinin (0.1, 0.2 ve 0.4 µg) levobupivakain ile oluşan motor bloğu uzattığını ve benzer şekilde intraperitoneal deksmedetomidinin de (20 ve 40 µg/kg) motor bloğu uzattığını bildirmişlerdir.

Bugüne kadar intratekal α_2 adrenoseptör agonistlerinden klonidin birçok çalışmada intratekal kullanıldığı ve bu konuda yeterli klinik tecrübe kazanıldığı halde deksmedetomidinin intratekal kullanımı ve lokal anesteziklerle kombinasyonu ile ilgili çalışmalar yeterli değildir (2,70,79,80). Üstelik şimdiye kadar deksmedetomidin levobupivakain ile kombine kullanılmamıştır. Bu nedenle çalışmamızda intratekal levobupivakain+deksmedetomidin kombinasyonunu araştırdık.

Kanazi ve ark. (3) klinik bir çalışmada intratekal bupivakaine eklenen deksmedetomidin veya klonidinin motor ve duysal bloğun başlangıcı ve süresine etkisini araştırmışlardır. Spinal anestezi altında TUR yapılacak 60 hastayı rastgele 3 gruba ayırmış ve tüm gruplara intratekal 12 mg hiperbarik bupivakain verilmiş, ayrıca bir gruba bupivakain ile birlikte 3 µg deksmedetomidin, diğer bir grubada 30 µg klonidin eklemişlerdir. Araştırmacılar intratekal bupivakaine eklenen deksmedetomidin veya klonidinin motor ve duysal blok açısından anlamlı bir fark oluşturmadığını rapor etmişlerdir. Ancak intratekal tek başına uygulanan bupivakainle karşılaştırıldığında bupivakaine deksmedetomidin (3 µg) veya klonidin (30 µg) ilavesinin motor blok başlama süresini kısalttığı ayrıca motor ve duysal blok süresini uzattığı rapor edilmiştir.

α_2 -adrenerejik agonistler sempatolizis yapar ve arteriyel kan basıncındaki düşme etkisini spesifik beyin nükleusu üzerinden ve spinal korddaki sempatik preganglionik nöronlar vasıtası ile yapar. α_2 agonistlerin periferel vasküler yapılardaki direkt etkisi vazokonstrüksiyondur. İntratekal α_2 -adrenerejik agonistlerin aktivitesindeki hemodinamik değişiklikler; daha çok enjeksiyonun yapıldığı segmente, hastanın pozisyonuna, enjeksiyon hızına ve solüsyonun sıcaklığına bağlıdır (31).

α_2 -adrenerejik reseptör agonistlerinin lokal anestezik ile kombinasyonu da sempatolizis potansiyeline sahiptir ve hipotansiyon ile sonuçlanır. Cerrahi hastalarda klinik çalışmalar da göstermiştir ki intratekal klonidinle lokal anesteziğin beraber verildiği hastalarda kalp hızı ve arteriyel kan basıncı düşmüştür (31).

Niemi ve ark. (68) spinal anestezi altında diz artroskopisi yapılan hastalarda intratekal bupivakaine klonidin ekleyerek yaptıkları çalışmalarında ortalama kan basıncı ve kalp hızının klonidin grubunda kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük olduğunu rapor ettiler. Kanazi ve ark. (3) ise spinal anestezi altında TUR yapılacak hastalara intratekal uygulanan bupivakaine eklenen deksmedetomidin veya klonidinin intraoperatif ve postoperatif kan basıncında anlamlı düşmeye neden olmadığını bildirmişlerdir. Strebel ve ark. (2) ortopedik olgularda yaptıkları bir çalışmada düşük doz klonidinin (150 µg dan küçük) izobarik bupivakain ile beraber kullanımının doza bağımlı olarak kan basıncında anlamlı düşmeye neden olmadığını rapor ettiler.

Bu çalışmada intratekal levobupivakaine eklenen 3 µg dozundaki deksmedetomidinin sadece iki hastada hipotansiyon ve bradikardi yaptığını gözledik. Ancak yan etki görülme sıklığı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Sonuç olarak; spinal anestezide levobupivakaine eklenen deksmedetomidinin belirgin bir yan etkiye yol açmaksızın spinal anestezi başlama süresini kısalttığını, motor ve duysal blok süresini uzattığını söyleyebiliriz.

SONUÇLAR

- Spinal anestezide levobupivakaine eklenen deksmedetomidin;
 - duysal ve motor blok başlama süresini kısaltmaktadır.
 - duysal ve motor bloğun süresini uzatmaktadır.
- Hem levobupivakain hem de levobupivakain+dexmedetomidin grubunda SAB, DAB, KAH başlangıç değerlerine göre anlamlı bir değişiklik göstermemiştir.
- Levobupivakain ve levobupivakain+dexmedetomidin grubu SAB, DAB, KAH değerleri açısından birbirleriyle karşılaştırıldığında anlamlı bir değişiklik göstermemiştir.
- Levobupivakain ve levobupivakain+dexmedetomidin grubunda yan etki açısından anlamlı farklılık görülmemiştir.
- Levobupivakain ve levobupivakain+dexmedetomidin grubunda ek analjezik gereken hasta olmadı.
- Dexmedetomidin önemli bir yan etkiye neden olmadan spinal anestezide hem duysal hem motor blok süresini uzatmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Esener Z. Lokal/Bölgesel Anestezi Yöntemleri: Klinik Anestezi. 2. Baskı. Logos Yayıncılık, İstanbul 1997;p:270-73.
2. Strebel S, Gurzeler J, Schneider M, et al. Small-dose intrathecal clonidine and isobaric bupivacaine for orthopedic surgery: a dose-response-study. *Anesth Analg* 2004;99:1231-38.
3. Kanazı GE, Aouad MT, Jabbour-KAHoury SI, et al. Effect of low-dose dexmedetomidine or clonidine on the characteristics of bupivacaine spinal block. *Acta Anaesth Scand* 2006;50:222-27.
4. Kalso E, Poyhia R, Rosenberg P. Spinal antinociception by dexmedetomidine, a highly selective α_2 adrenergic agonist. *Pharmacol Toxicol* 1991;68:140-43.
5. Foster RH, MarKAHam A. Levobupivacaine: A Review of its pharmacology and use as a local anaesthetic. *Drugs* 2000;59:531-79.
6. Murphy TM. Spinal, epidural and caudal anesthesia. In: Miller RD (ed), *Anesthesia* (5th ed.) Churchill Livingstone, Philadelphia 2000;pp:1061-111.
7. Hinnerk FWW. The centennial of spinal anesthesia. *Anesthesiology* 1998;89:500-6.
8. Esener Z. Klinik Anestezi (2. Baskı). Logos Yayıncılık, İstanbul 1997,p 478-88.
9. Hogan Q. Anatomy of spinal anesthesia: Some old and new findings. *Reg Anesth Pain Med* 1998;23:30-3.

10. Hogan QH, Prost R, Kulier A, et al. Magnetic resonance imaging of cerebrospinal fluid volume and influence of body habitus and abdominal pressure. *Anesthesiology* 1996;85:1341-49.
11. Catterall W, Mackie K. Local anesthetics. In: Hardman JG, Goodman Gilman A, Limbird LE (eds), *The Pharmacological Basis of Therapeutics* (9th ed), The McGraw Hill Companies, USA 1996, pp 331-47.
12. Collins VJ: Local anesthetics: Principles of Anesthesiology. 3th edition. Collins VJ (ed) Lea&Febiger, Philadelphia 1993, p:1232-40.
13. Williams MJ: Local anesthetics. In; *Pain medicine a comprehensive review*. Mosby Year Book St. Louis; 1996, p 162-75.
14. Kayaalp SO: Lokal anestezipler: Tıbbi Farmakoloji. Beşinci baskı. Kayaalp SO (ed) Feryal Matbaacılık. Ankara 1990, p 1691-714.
15. Kayhan Z. Klinik Anestezi. 2. Baskı. Logos Yayıncılık, İstanbul 1997;p:489-498.
16. Morgan GE, Mikhail MS, Murray MJ (eds). *Clinical Anesthesiology*. McGraw-Hill, New York 2002.
17. De Jong RH. Local anesthetic pharmacology:Regional Anesthesia and Analgesia. 1th edition. Brown DL (ed) WB Saunders. Philadelphia, 1996, p: 124-42.
18. Erdine S.: Sinir blokları, 1. baskı, Emre matbaacılık, İst. 1993, 187-96.
19. Covino B. G.: Pharmacology of local anaesthetic agents. *General Anaesthesia*. Nunn et al. Butterword Co Ltd, London 1989; pp: 1011-47.
20. McCellan KJ, Spencer CM. Levobupivacaine. *Drugs* 1998;56:355-62.
21. McLeod GA, Burke D. Review Article: Levobupivacaine. *Anaesthesia* 2001;56: p331-41.
22. Morrison SG, Dominguez JJ, Frascarola P, et al. A comparison of the electrocardiographic cardiotoxic effects of racemic bupivacaine, levobupivacaine and ropivacaine in anesthetized swine. *Anesth Analg* 2000;90:1308-22.
23. Huang YF, Pryor Me, Mather LE, et al. Cardiovascular and central nervous system effects of intravenous levobupivacaine and bupivacaine in sheep. *Anesth Analg* 1998;86:797-04.

24. Bardlesy H, Gristwood R, Baker H, et al. A comparison of the cardiovascular effects of levobupivacaine and rac-bupivacaine following intravenous administration to healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol* 1998;46:245-54.
25. Dhyre H, Lang M, Wallian R, et al. The duration of action of bupivacaine, levobupivacaine, ropivacaine and pethidine in peripheral nerve block in the rat. *Acta Anaesthesiol Scand* 1997;41:1346-52.
26. Bader AM, Tsen LC, Camann WR, et al. Clinical effects and maternal and fetal plasma concentrations of 0.5 % epidural levobupivacaine versus bupivacaine for cesarean delivery. *Anesthesiology* 1999;90:1596-601.
27. Reves JG, Glass PSA, Lubarsky DA. Nonbarbiturate intravenous anesthetics. In: Miller RD (ed), *Anesthesia* (5th ed.) Churchill Livingstone, Philadelphia 2000, pp.259.
28. Kamibayashi T, Maze M. Clinical uses of α_2 adrenergic agonists. *Anesthesiology* 2000;93:1345-49.
29. Bhana N, Goa KL, McClellan KJ. Dexmedetomidine. *Drugs* 2000;59:263-68.
30. Morgan GE, MiKAHail MS, Murray MJ (eds). *Clinical Anesthesiology*. McGraw-Hill 2001, pp.215.
31. Eisenach JC, Kock MD, Klimscha W. α_2 Adrenergic agonist for regional anesthesia (review article). *Anesthesiology* 1996;85:655-74.
32. Ferrante FM. α_2 agonists. In: Ferrante FM, Vadeboncuer TR (eds). *Postoperative Pain Management*. New York: Churchill Livingstone, 1993: 641-50.
33. Aydın I. Sekonder Analjezikler. Erdine S (ed), Ağrı (2. Baskı), 2002, ss.517-18.
34. Morgan GE, MiKAHail MS, Murray MJ (eds). *Clinical Anesthesiology*. McGraw-Hill 2001, pp.217.
35. Collins JG, Spinally administered neostigmine-something to celebrate (editorial views). *Anesthesiology* 1995;82:327-28.
36. Hood DD, Mallak KA, Esienach JC, et al. Interaction between intrathecal neostigmine and epidural clonidine in human volunteers. *Anesthesiology* 1996;85:315-25.

37. Rawal N. Neuraxial Administration of Opioids and Nonopioids. In: Brown DL (ed). Regional Anesthesia and Analgesia. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1996:208-31.
38. Kanbak O, Sucu Y, Göğüş N ve ark. Intratekal Alfentanil ve Klonidin. Ağrı 1996;8(2):20-5.
39. Maze M, Tranquilly W. α_2 adrenergic agonists: Defining the role in clinical anaesthesia, Anesthesiology 1991;74:581-05.
40. Singelyn FJ, Muller G, Gauverneur JM. Adding fentanyl and clonidine to mepivacaine results in a rapid in onset and prolonged anaesthesia and analgesia after brachial plexus blockade. Anesthesiology 1991;75:3A.
41. Tzeng JI, Wang JJ, Mok MS, et al. Clonidine potentiates lidocaine- induced epidural anaesthesia. Anesth analg 1989;68:321.
42. Eisenach Jc, Grice SC. Epidural clonidine does not decrease blood pressure or spinal cord blood flow in awake sheep. Anesthesiology 1988;68:335-40.
43. Mensink FJ, Kozady R, Kehler CH, et al. Dose-response relationship of clonidine in tetracaine spinal anaesthesia. Anesthesiology 1987;67:717-21.
44. Castro MI, Eisenach JC. Pharmacokinetics and dynamics of intravenous, intrathecal and epidural clonidine in sheep. Anesthesiology 1989;71:418-25.
45. Eisenach JC, Tong C. Site of hemodynamic effects of intrathecal alpha-adrenergic agonists. Anesthesiology 1991;74:766-71.
46. Michael D, Karol D. Pharmacokinetics and Interaction Pharmacodynamics of Dexmedetomidine in Humans. balliere's Clinic Anaesth 2000;14:261-69.
47. KAHan ZP, Ferguson CN, Jones RM. α_2 and imidazolin receptors agonists. Anesthesia 1999;54:146-65.
48. Aanta R, Kallio A, Virtanen R. Dexmedetomidine, a novel α_2 adrenergik agonist a review of it's pharmacodynamic characteristics. Drugs of The Future 1993;18(1):49-96.
49. Yung Wei H, Robertson K, Young C. Compare the respiratory effects of remifentanyl and dexmedetomidine. Anesthesiology 2001;95:A1357.

50. Talke P, Tayefeh F, Sesler DI, et al. Dexmedetomidine does not alter the sweating threshold, but comparably and linearly decreases the vasoconstriction and shivering thresholds. *Anesthesiology* 1997;87:835-41.
51. C.Bicer, A.Esmaoğlu, A.Akin, et al. Dexmedetomidine and meperidine prevent postanaesthetic shivering. *Eur J Anaesth* 2006;23:149-53.
52. Chambers WA, Littlewood DG, Logan MR, et al. Effect of added epinephrine on spinal anesthesia with lidocaine. *Anesth Analg* 1981;60:417-20.
53. Kito K, Kato H, Shibata M, et al. The effect of varied doses of epinephrine on duration of lidocaine spinal anesthesia in the thoracic and lumbosacral dermatomes. *Anesth Analg* 1998;86:1018-22.
54. Jean P. Racle, BenKAHadra A, Jean Y. Poy, et al. Effect of increasing amounts of epinephrine during isobaric bupivacaine spinal anesthesia in elderly patients. *Anesth Analg* 1987;66:882-86.
55. Lauretti GR, Mattos AL, Reis MP, et al. Intrathecal neostigmine for postoperative analgesia after orthopedic surgery. *J Clin Anesth* 1997;9:473-77.
56. Ben-David B, Solomon E, Levin H, et al. Intrathecal fentanyl with small dose dilute bupivacaine: better anesthesia without prolonging recovery. *Anesth Analg* 1997;85:560-65.
57. Song D, Greilich NB, White PF, et al. Recovery profiles and costs of anesthesia for outpatient unilateral inguinal herniorrhaphy. *Anesth Analg* 2000;91:876-81.
58. Singh H, Yang J, Thornton K, et al. Intrathecal fentanyl prolongs sensory bupivacaine spinal block. *Can J Anaesth* 1995;42(11):987-91.
59. Yu S.C, Ngan Kee W.D, Kwan A.S.K. Addition of meperidine to bupivacaine for spinal anaesthesia for caesarean section. *Br J Anaesth* 2002;88(3):379-83.
60. Atallah M.M, Shorrab A.A, Abdel Mageed Y.M, et al. Low-dose bupivacaine spinal anaesthesia for percutaneous nephrolithotomy: the suitability and impact of adding intrathecal fentanyl. *Acta Anaesthesiol Scand* 2006;50:798-03.
61. Erdine S.: Sinir blokları, 1. baskı, Emre matbaacılık, İst. 1993;155-77.
62. Lawhead RG, Blaxall HS, Bylund BD. α_{2A} is the predominant α_2 adrenergic receptor subtype in human spinal cord. *Anesthesiology* 1992;77:983-91.

63. Fairbanke CA, Wilcox GL. Spinal antinociceptive synergism between morphine and clonidine persists in mice made acutely or chronically tolerant to morphine. *J Pharmacol Exp Ther* 1999;288:1107-16.
64. Dobrydnjov I, Samarutel J. Enhancement of intrathecal lidocaine by addition of local and systemic clonidine. *Acta Anaesthesiol Scand* 1999;43:556-62.
65. Bonnet F, Buisson VB, Francois Y, et al. Effects of oral and subarachnoid clonidine on spinal anesthesia with bupivacaine. *Reg Anesth* 1990;15:211-15.
66. Racle JP, BenKAHadra A, Poy JY, et al. Prolongation of isobaric bupivacaine spinal anesthesia with epinephrine and clonidine for hip surgery in the elderly. *Anesth Analg* 1987;66:442-48.
67. Ossipov MH, Suarez LJ, Spaulding TC. Antinociceptive interactions between alpha 2 adrenergic and opiate agonists at the spinal level in rodents. *Anesth Analg* 1989;68:194-00.
68. Niemi L. Effects of intrathecal clonidine on duration of bupivacaine spinal anaesthesia, haemodynamics and postoperative analgesia in patients undergoing knee arthroscopy. *Acta Anaesthesiol Scand* 1994;38:724-32.
69. Park J, Forrst J, Kolesar L, et al. Oral clonidine reduces postoperative PCA morphine requirements. *Can J Anaesth* 1996;900-06.
70. Dobrydnjov I, Axelsson K, Samarutel J, et al. Postoperative pain relief following intrathecal bupivacaine combined with intrathecal or oral clonidine. *Acta Anaesthesiol Scand* 2002;46:806-22.
71. Gentili ME, Mamelle JC, Le Foll G. Combination of low-dose bupivacaine and clonidine for unilateral spinal anaesthesia in arthroscopic knee surgery. *Reg Anesth* 1995;20:169-70.
72. Rawal N. Neuraxial Administration of Opioids and Nonopioids. In: Brown DL (ed). *Reg Anesth Analg*. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1996:208-31.
73. Fagorty J, Carabine A, Milligan R. Comparison of analgesic effect of intrathecal clonidine and intrathecal morphine after spinal anaesthesia, in patients undergoing total hip replacement. *Br J Anaesth* 1993;71:661-64.

74. Carabine A, Milligan R, Mulholland D, et al. Extradural clonidine infusions for analgesia after total hip replacement. *Br J Anaesth* 1992;68:338-43.
75. Santiveri X, Arxer A, Plaja I, et al. Anaesthetic and postoperative analgesic effects of spinal clonidine as an additive to prilocaine in the transurethral resection of urinary bladder tumours. *Eur J Anaesth*. 2002;19(8):589-93.
76. Liu S, Chiu AA, Neal JM, et al. Oral clonidine prolongs lidocaine spinal anesthesia in human volunteers. *Anesthesiology* 1995;82:1353-62.
77. Ota K, Namiki A, Iwasaki H, et al. Dose-related prolongation of tetracaine spinal anesthesia by oral clonidine in humans. *Anesth Analg* 1994;79:1121-26.
78. Rhee K, Kang K, Kim J, et al. Intravenous clonidine prolongs bupivacaine spinal anesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand* 2003;47:1001-06.
79. Dobrydnjov I, Axelsson K., Thorn S-E, et al. Clonidine combined with small-dose bupivacaine during spinal anesthesia for inguinal herniorrhaphy; a randomized double-blinded study. *Anesth Analg* 2003;96:1496-503.
80. De Kock M, Gautier P, Fanard L, et al. Intrathecal ropivacaine and clonidine for ambulatory knee arthroscopy: a dose-response study. *Anesthesiology* 2001;94:574-78.
81. Fisher B, Zornow MH, Yaksh TL. Antinociceptive properties of intrathecal dexmedetomidine in rats. *Eur J Pharmacol* 1991;192:221-25.
82. Eisenach J, Shafer S, Bucklin B, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of intraspinal dexmedetomidine in sheep. *Anesthesiology* 1994;80:1349-59.
83. Lo WC, Harris J, Clarke RW. Endogenous opioids support the spinal inhibitory action of an alpha 2-adrenoceptor agonist in the decerebrated spinalised rabbit. *Neurosci Lett* 2003;340:95-03.
84. Talke P, Xu M, Paloheimo M, et al. Effects of intrathecally administered dexmedetomidine, MPV-2426 and tizanidine on EMG in rats. *Acta Anaesthesiol Scand* 2003;47:347-54.
85. Xu M, Kontinen VK, Kalso E. Effects of radolmidine, a novel alpha2-adrenergic agonist compared with dexmedetomidine in different pain models in the rat. *Anesthesiology* 2000;93:473–81.

86. Horvath G, Joo G, Dobos I, et al. The synergistic antinociceptive interactions of endomorphin-1 with dexmedetomidine and/or S(+)-ketamine in rats. *Anesth Analg* 2001;93:1018-24.
87. Onttonen T, Pertovaara A. The mechanical antihyperalgesic effect of intrathecally administered MPV-2426, a novel alpha2-adrenoceptor agonist, in a rat model of postoperative pain. *Anesthesiology* 2000;92:1740-45.
88. Takano Y, Yaksh TL. Characterization of the pharmacology of intrathecally administered alpha 2-agonists and antagonists in rats. *J Pharmacol Exp Ther* 1992;261:764-72.
89. Fukushima K, Nishimi Y, Mori K, et al. Effect of epidurally administered dexmedetomidine on sympathetic activity and postoperative pain in man. *Anesth Analg* 1996;82:S121.
90. Maroof M, KAHan SA, Jain D et al. Evaluation of effect of dexmedetomidine in reducing shivering following epidural anesthesia. *Anesthesiology* 2004;101:A495.
91. Post C, Gordh T, Minor G, et al. Antinociceptive effects and spinal cord tissue concentrations after intrathecal injection of guanfacine or clonidine into rats. *Anesth Analg* 1987;66:317-24.
92. Asano T, Dohi S, Ohta S, et al. Antinociception by epidural and systemic alpha 2 adrenoreceptor agonists and their binding affinity in rat spinal cord and brain. *Anesth Analg* 2000;90:400-07.
93. Calasans-Maia J, Zapata-Sudo G, Sudo R. Dexmedetomidine prolongs spinal anaesthesia induced by levobupivacaine 0.5% in guinea-pigs. *J Pharm Pharmacol*. 2005;57:1415-20.

EKLER

EK 1: Çalışmaya alınan hasta isim-soyad baş harfleri ve protokol numaraları

Levobupivakain Grubu:

<u>Hasta Adı</u>	<u>Protokol No</u>
1. A.S.	654806
2. İ.K.	1489102
3. H.E.	1483792
4. A.K.	1245986
5. R.K.	1483784
6. A.G.	1485474
7. H.A.	1480752
8. H.E.	615545
9. M.T.	1476484
10. M.E.	1308356
11. C.B.	1144141
12. M.S.	1469590
13. M.N.	800116
14. M.A.	1465203
15. M.C.	995720
16. B.Ç.	1374423
17. H.D.	1456435
18. M.B.	1485463
19. İ.Ç.	1459136
20. V.S.	1301538
21. E.Ş.	1303375
22. O.Ç.	1251614
23. C.Ö.	1322504
24. Y.Ş.	1306066
25. Ö.E.	1467104
26. İ.S.	404292
27. A.E.	808235
28. A.T.	1401943
29. A.S.	1437571
30. R.K.	1421266

Levobupivakain + Deksmetomidin Grubu:

<u>Hasta Adı</u>	<u>Protokol No</u>
1.S.A.	1226640
2.A.G.	1449759
3.M.Ö.	1503284
4.M.K.	1236030
5.E.A.	1460943
6.M.F.	1248290
7.R.K.	1480736
8.F.A.	1179678
9.Z.E.	1301587
10. S.A.	857110
11. R.D.	1135542
12. S.Z.	842466
13. N.E.	1159236
14. M.A.	1476166
15. H.S.	1070700
16. İ.K.	1305528
17. Ö.D.	1171671
18. Ö.K.	1465246
19. M.Y.	1463879
20. İ.Ö.	1460652
21. İ.M.	1281505
22. B.G.	1132895
23. M.M.	1437029
24. A.Y.	1181498
25. H.Ö.	1469591
26. C.T.	1301594
27. B.M.	947511
28. M.Ç.	1469754
29. E.Ç.	1337086
30. H.Y.	1308804

T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI'NA

Dr. Sümeyra TÜRK'ün Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı'na ait 'Levobupivakain ile Oluşturulan Spinal Blok Üzerine Deksmetomidinin Etkisi' adlı uzmanlık tezi, jürimiz tarafından Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tarih : 8/10/2007

İmza

Başkan.....Prof. Dr. Adem Dayan.....İmza

Üye.....Prof. Dr. Aliye Esmoğlu.....İmza

Üye.....Prof. Dr. Halit Madenoğlu.....İmza

Üye.....Doç. Dr. Kudret Döğmü.....İmza

Üye.....Doç. Dr. Keremehmet Yıldız.....İmza