

T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
CERRAHPAŞA TIP FAKÜLTESİ
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON
ANABİLİM DALI

**TAVŞAN EPİDURAL ANESTEZİ MODELİNDE
ROPIVAKAİN'E EKLENEN DEXMEDETOMİDİN'İN
ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

(Uzmanlık Tezi)

Kamil Kılıçkesmez

İstanbul - 2006

Asistanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım, başta Anabilim Dalı Başkanımız Sn. Prof. Dr. Mois BAHAR olmak üzere tüm hocalarım, tez çalışmamın tamamlanmasında değerli fikirleriyle bana yol gösteren tez hocam Sn. Prof. Dr. Hüseyin ÖZ'e, tezimin her aşamasında benden yardımlarını esirgemeyen Sn. Uz. Dr. Güniz MEYANCI KÖKSAL ve Sn. Uz. Dr. N. Cem SAYILGAN'a, birlikte çalıştığım, bana ilgi ve birikimleriyle eğitimim boyunca her zaman sabırla yardımcı olan ve yol gösteren tüm uzman abi ve ablalarım, desteklerini her zaman hissettiğim başta Dr.Cem ÇELİKSULAR olmak üzere tüm asistan arkadaşlarıma, beraber aynı mesaiyi paylaştığım tüm ameliyathane, yoğun bakım hemşire ve personellerine, hayat arkadaşım Dr. Nermin KILÇKESMEZ'e teşekkürü bir borç bilirim.

Dr. Kamil KILIÇKESMEZ

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
GİRİŞ	1
GENEL BİLGİLER	3
MATEYAL ve METOD	15
BULGULAR	23
TARTIŞMA	34
ÖZET	43
SUMMARY	45
KAYNAKLAR	47
KISALTMALAR	51

GİRİŞ

Rejyonel anestezi, organizmanın belirli bir bölümünde duyuşal, motor ve otonom fonksiyonlarının geçici olarak kaybının sağlanmasıdır (1). Rejyonel anestezi uygulamaları; spinal (subaraknoid) nöral blok, epidural nöral blok, kaudal-epidural blok, alt ve üst ekstremitte somatik bloklar ile intravenöz rejyonel bloklardır (2). Günümüzde rejyonel anestezi uygulamalarında lokal anestezik ve opioid ilaçlar ile α -2 adrenoseptör agonistleri de kullanılmaktadır.

Rejyonel ve genel anestezi uygulamalarının hasta, anesteziş, cerrah ve kullanılacak cerrahi teknik açısından birbirine göre farklı avantajları ve dezavantajları vardır. Bu avantajlar ve dezavantajlar göz önüne alınarak her iki uygulamayı da geliştirmek amacıyla yıllardan beri çalışmalar devam etmektedir.

Rejyonel anestezi uygulamaları, modern lokal anestezinin başlangıcı kabul edilen, 1884'de Carl Coller'in göz ameliyatlarında kokain ile topikal anestezi uygulamasıyla başlamıştır. Diğer rejyonel anestezi uygulamaları olan spinal anestezi, epidural anestezi, sakral epidural (kaudal blok) anestezi, periferik sinir blokları ve intravenöz rejyonel anesteziye kullanılan tekniklerin ve ilaçların geliştirilmesi için yapılan çalışmalarda genel olarak oluşturulan rejyonel anestezinin başlama süresi, etki süresi, bitiş süresi, kullanılan ilaçların etkisi ve yan etkileri değerlendirilmiştir.

Bu çalışmalar arasında lokal anestezik solüsyonlarına çeşitli vazokonstrüktör ilaçlar (epinefrin, norepinefrin), sodyum bikarbonat, potasyum karbonat, dekstran, hyalüronidaz opioid ilaçlar, α -2 adrenoseptör agonistleri (klonidin) gibi adjuvanların eklenmesi yer

almaktadır. Adjuvan ilaçların eklenmesi ile yapılan epidural anestezi uygulamalarında epidural anestezinin etkisinin hızlı başlaması, etkisinin uzun sürmesi, anestezi kalitesinin artırılması gibi olumlu etkiler hedeflenmektedir.

Biz de bu çalışmamızda; tavşanlardaki epidural anestezi uygulamalarında, bir lokal anestetik ajan olan ropivakaine adjuvand olarak eklenen selektif α_2 -adrenoseptör agonisti deksmedetomidinin, cerrahi stres yanıtına karşı değişen hemodinamik değişiklikler üzerine olan etkisi ile motor blok ve sedasyon üzerine olan etkilerini araştırmayı amaçladık.

GENEL BİLGİLER

Lokal anestezi ilaçları, fizyolojik pH'da başlıca protonlanmış (katyonik) halde bulunan zayıf baz özellikte (pH=8.0-9.0) bir ester veya amid içeren ara zincirle birleşmiş bir lipofilik grup (aromatik halka) ve bir hidrofilik gruptan (genellikle sekonder veya tersiyer amin) oluşmuş, vücuttaki tüm sinirlerde akson membranı düzeyinde geri dönüşümlü olarak impuls iletimini bloke eden ilaçlardır. Lokal anestezi oluşturmak amacıyla sinir lifinin çevresine enjekte edilirler ve sırasıyla ağrı, soğuk, sıcak, dokunma, derin basınç duygusu ve motor fonksiyon kaybı gerçekleştirirler. Lokal anestezi ilaçlarının eliminasyonlarını takiben duyuların normale dönüşü de tersi yönde bir sıra izler (2,3). Bu etkilerini sinir hücrelerinde sodyum kanalındaki özel reseptörlere bağlanarak kanalın inaktivasyonuna veya membrana penetre olarak sodyum kanal reseptörlerinin distorsiyonuna neden olarak, kısacası membran potansiyelini değiştirip impuls iletimini önleyerek sağlarlar (2,4).

Lokal anestezi ilaçlarının güçleri, yağda çözünürlükleri, dolayısıyla hidrofobik ortama penetrasyonlarıyla orantılıdır. Lipofilik ve iyonize olmayan baz şeklinde aksonun içine penetre olurlar. Burada iyonize moleküller oluşur ve sodyum kanalına girerek özel reseptöre bağlanıp, kanalın inaktivasyonunu sağlarlar. Hücre içine girdikten sonra iyonize olan ve iyonize olmayan moleküllerin sayısı eşitlenerek dengeye ulaşır. Lokal anestezi ilaçları kanda yeterince yüksek konsantrasyonlara eriştiklerinde vücuttaki diğer uyarılabilen hücreleri de etkilerler. Tüm organizmada sodyum kanal blokajı ile aksiyon potansiyeli oluşumunu önlerler (1,4).

ROPİVAKAİN

Lokal anestezi ilaçlarından ropivakain, saf enantiyomer olarak üretilmiş amid grubu bir lokal anesteziktir. Ajanın pKa sabiti 8.1 ve dağılım katsayısı 141' dir.(25°C ve n-oktanol / fosfat tamponunda, pH =7.4). Ropivakain'in farmakokinetiği doğrusal olup, plazma konsantrasyonu doza, uygulama yoluna ve enjeksiyon bölgesinin kanlanma miktarına bağlıdır (5,6). Epidural alandan iki fazlı olarak tam emilim gösterir. İki fazın yarılanma süreleri; 14 dakika ve 4 saattir. Yavaş emilim fazı, ropivakain'in eliminasyonunda hız sınırlayıcı bir etkidir. Bu durum; epidural uygulamalardaki yarılanma süresinin intravenöz uygulamalardan daha uzun olmasının nedenidir. Ropivakain'in total plazma klirensi yaklaşık 440 ml/dakika serbest plazma klirensi 8 L/dakika, renal klirensi 1 mL/ dakika, terminal yarılanma süresi 1.8 saattir. Hepatik ekstraksiyon oranı 0.4 ile orta düzeydedir (5,6). Plazmada temel olarak α -1 asit glikoproteine bağlanır ve yaklaşık % 6'sı serbest haldedir. Sürekli epidural infüzyon sırasında, postoperatif α -1 asit glikoproteininin artmasına bağlı olarak total plazma konsantrasyonunun yükseldiği görülmüştür (5,6,7). Ancak serbest, yani farmakolojik olarak aktif olan ropivakain konsantrasyonundaki artış, total plazma konsantrasyonundaki artıştan çok daha az olmuştur.

Ropivakain temel olarak aromatik hidroksilasyonla metabolize edilir. İntravenöz uygulamalardan sonra dozun %86'sı idrarla atılır ve bunun sadece %1'i değişmemiş haldedir. Temel metaboliti olan 3-hidroksi-ropivakain'in yaklaşık % 37'si idrarla, konjuge edilmiş olarak atılır (5,6).

Ropivakain hem anestezi hem analjezik etki gösterir. Yüksek dozlarda cerrahi anestezi sağlarken, düşük dozlarda sınırlı ve ilerleyici olmayan motor blok ile duyu blok (analjezi) sağlar (5,6,7)

Lokal anesteziğin kalp üzerindeki doğrudan etkileri arasında ileti yavaşlaması, negatif inotropi ve son olarak aritmi ile kardiyak arrest bulunur. İntravenöz yoldan yüksek dozlarda uygulanan ropivakain, kalp üzerine benzer etkiler oluşturur. Sempatik blokajın genişliğine bağlı olarak, epidural uygulamalardan sonra dolaylı kardiyovasküler etkiler (hipotansiyon, bradikardi) ortaya çıkabilir. Sık görülen yan etkiler; kan basıncında düşme, bradikardi, bulantı, kusma, parestezi (>%5), daha az sıklıkta; ateş yükselmesi, titreme, baş ağrısı, idrar retansiyonu, hipertansiyon, taşikardi, hipoestezi, sersemlik, anksiyete (%1-5) ve nadir olarak ise; allerjik reaksiyonlar ile en ağır vakalarda da anafilaktik şoktur (<1/1000) (3,7).

DEKSMEDETOMİDİN

α -2 adrenoseptör agonistleri temel olarak 3 ana grupta sınıflandırılırlar.

1. Feniletilaminler (örn. α -metil norepinefrin)
2. İmidazolinler (örn. klonidin)
3. Oksaloazepinler (örn. Azepeksol)

Klonidin, α 2-adrenoseptörler için parsiyel selektif bir ajandır. α -2 reseptörlere α -1 reseptörlerden 200 kat daha fazla selektiftir. IV yolla verildiği zaman, periferde adrenerjik sinir uçları üzerinde bulunan ve sinir stimülasyonuna bağlı noradrenalin salınmasını durduran α -2 tipi alfa-adrenerjik reseptörleri selektif olarak uyarır. Böylelikle periferik adrenerjik kavşakta adrenerjik deşarjı inhibe eder. Santral etki olarak; beyin sapında nükleus tractus solitarius ve vasomotor merkezdeki veya onların çevrelerindeki bazı nöronların post sinaptik α 2-adrenerjik reseptörleri aktive ederek, vasomotor merkezi inhibe eder. Böylece hipotansiyona neden olur ve bu etkisinden dolayı santral etkili antihipertansif olarak kullanılır.

Günümüze kadar epidural klonidin kullanımı ile başarılı bir ağrı tedavisi olabildiği yönünde birçok çalışma yayınlanmıştır. Malesef, etki süresin epidural kullanımında sınırlı olması, sedatif etkisinin olması ayrıca hipotansiyon ve bradikardi oluşturması nedenlerinden dolayı postoperatif ağrının rutin tedavisinde kullanıma girememiştir. Alfa2 -adrenerjik agonistlerin insanlar üzerinde; anksiyolitik, analjezik, antiemetik, antihipertansif sedasyon yapıcı ve tükürük salgısını azaltıcı etkileri vardır. Tüm bu etkilerinden dolayı ve ideal farmakodinamik profili nedeniyle, uygun bir şekilde kullanıldığı takdirde klinik anestezi uygulamaları için adjuvant ajandırlar (9,10,11).

Deksmedetomidin, klonidin ile aynı grup bir ajan olup; geniş bir farmakolojik özellik spektrumuna sahip, güçlü ve ileri derecede selektif, bir α -2 adrenoseptör agonistidir. Klonidine göre, çok daha potent bir ajan olup α -2: α -1 selektivitesi 1600:1 oranındadır (9,11) Solunum depresyonuna yol açmaksızın hastaların uyandırılabilir ve kooperatif durumda oldukları bir sedasyon ve analjezi sağlar. İlave sempatotik özellikleri; daha az anksiyete, hemodinamik stabilite, stres hormonu yanıtının küntleşmesi ve intraoküler basınçta azalmadır.

Deksmedetomidin'in sedatif etkilerinin primer olarak post sinaptik α -2 adrenoseptörler aracılığıyla gerçekleştiği ve bunların da inhibitör pertussis-toksinine-duyarlı G proteini üzerinde etki yaparak potasyum kanallarından iletiyi arttırdığı düşünülmektedir. Sedatif etkileri locus ceruleus'a atfedilmektedir. Analjezik etkilerinin beyin ve omurilik düzeylerinde benzeri bir mekanizma aracılığıyla gerçekleştiği düşünülmektedir. Alfa-2 adrenerjik ajanların imidazolinler bulunan parsiyel α -2 adrenoseptör agonisti olan klonidin'in reseptörler üzerine olan selektivitesi (α 2/ α 1); 200/1 iken bu selektivite yine imidazolin grubundaki deksmedetomidin de 1600/1'dir (9,11).

Alfa 2-adrenoseptör agonistlerin nöro-endokrin sistemdeki etkileri, sempato-adrenolitik yönde olup nöroefektör dokudan nörotransmitter salınımını inhibe eder. Adrenokortikotropik hormon salınımını da inhibe ettiklerinden dolayı, epidural

uygulamalarında, cerrahi stimülyasyona olan kortizol yanıtını da azaltırlar. Ayrıca direkt etki ile de langerhans hücrelerinden insülin salınımını inhibe ederler (3,10,11).

Deksmedetomidin'in ortalama eliminasyon yarılanma ömrü 2 saattir ve plazmada %94'ü proteine bağlı olarak taşınır major atılım metabolitleri glukronidler olup %95'i idrarla, % 4'ü dışkıda metabolize edilmiş olarak elimine edilir (10).

Epidural anestezi uygulamalarında antinosiseptif etki için gerekli olan deksmedetomidin doz aralığı; 0.5-10 µg kg(-1) olarak söylenebilir (4). Maroff M ve ark ise lokal anesteziyelere adjuvandı olarak 2 µg kg(-1) dozajında deksmedetomidini epidural anesteziye kullanmıştır (12).

EPİDURAL ANESTEZİ

Spinal sinirlerin duradan çıkıp, internertabral foramenlere uzanırken epidural aralıkta anestetize edilmesi ile meydana gelen bir tür bölgesel anestezi yöntemidir. Başlıca sensorial ve semptomimetik lifler bloke olurken, motor sinirler de kısmen veya tamamen bloke olabilirler. Anestezik maddenin verilme yerine göre, torakal, lumbal, veya kaudal bloklardan söz edilir. Ancak klinik uygulamada, epidural anestezi dendiğinde lumbal epidural anestezi anlaşılmaktadır. Epidural anestezi ilk kez 1895'te Cathelin tarafından sakral bölgede, 1921'de de Pages tarafından lumbal bölgede yapılmıştır (13,14). Dogliotti epidural anesteziyi ayrıntılı bir şekilde anlatmış ve yöntemin yaygınlaşmasını sağlamıştır. İlk epidural katater Curbelo tarafından 1949'da yerleştirilmiştir (14). Bindokuzyüzaltmışlı yıllarda bu yöntem yaygınlaşmış; gerek epidural aralığın anatomisi ile ilgili bilgilerin artması gerekse endikasyonların genişlemesi ile günümüzde temel bölgesel anestezi yöntemi haline gelmiştir (7,13,14).

Standart bir epidural iğne 16-18 G'dir. Uzunluğu 7,5-8 cm olup künt olan ucu gövdesiyle 15-30 derecelik bir açı oluşturur. Ucunun özelliği sayesinde ligamentum flavumu geçtikten sonra duraya geldiğinde durayı delmez fakat onu ittirir. Epidural kanüllerin en çok kullanılanı Tuohy kanülüdür. Ucu özel olarak bilenmiş (Huber ucu) şekli, özellikle komplikasyonları azaltmak için önerilir. Diğer bir kanül ' Crawford' kanülüdür. Çeperi daha incedir ve ucunun 'Huber' tipi eğriliği yoktur. Katater bu kanülün ucundan kolay geçer. Ucuna özel bir kılavuz eklenen kanüller (Scott) kataterin ilerletilişini kolaylaştırır. Distal ucunda kontrolü kolaylaştıran kanatları olana 'Weiss' kanülü denir (13).

Bir defa kullanılıp atılan bu yeni tip epidural kanüller Tuohy-Huber konfigürasyonunda yapılmışlardır ve kanül gövdesinin enjektöre takılan ucuna yakın bölgesinde kanatları vardır. Bunlar parmakla bastırılırken kanülün daha kolay kontrolünü sağlarlar (13).

Epidural aralığın saptanmasına yönelik pek çok yöntem tanımlanmış olup, hepsi de epidural aralıktaki negatif basınç veya ligamentum flavum'un geçilmesinden sonra hissedilen direnç kaybına dayanmaktadır.

Negatif Basınç Yöntemleri :

1. Asılı Damla Yöntemi : Bu teknikte tercihen kanatlı kanül kullanılır. Kanül interspinöz ligament içine yerleştirildikten ve içindeki mandreni çıkartıldıktan sonra ucuna içi serum fizyolojik ile doldurulmuş enjektör takılarak kanülün içi serum fizyolojikle doldurulur. Kanülün dışarıdaki ucunda bir damla serum asılı kalır. Kanül ligamentum flavum içinde ilerlediği sürece bu damla hareket etmez. Kanülün ucu epidural aralığa girdiğinde, negatif basınç bu damlayı emer. Böylece kanülün epidural alana girdiği anlaşılmış olur (7,13).
2. Kapiller Tüp (Odom) Yöntemi: Kanülün arkasına içinde kava kabarcığı bulunan serum fizyolojik veya renkli sıvı ile doldurulmuş bir tüp takılır. Epidural alana girildiğinde sıvının içeri çekildiği görülür (7,13).

3. Manometrik (Dogliotti) Yöntem: Kanülün ucuna U şeklinde bir su manometresi takılır. Epidural alana girildiğinde sıvı bir kolda yükselir (7,13).

Direnç Kaybı Yöntemleri :

1. Enjektör Yöntemi : Epidural aralığın saptanmasından çok uygulanan yöntemdir. Ciltten geçişte kanüle, interspinöz ligamentin doğrultusunda uyacak şekilde yön verilir. Cildi geçtikten sonra kanülün karşılaştığı ilk direnç interspinöz ligamenttir. Bu noktada kanülün içindeki mandren çıkartılıp, ucuna serum fizyolojik (Lund) veya hava (Dogliotti ve Pages) ile doldurulmuş enjektör takılır. Kanül interspinöz ligament içinde ilerletilirken serum veya hava enjekte edilemez. Kanülün ucu epidural aralığa girince ligamentum içinde iken alınan direnç kaybolur ve piston ilerleyerek enjektörün içindeki serum veya havanın bir kısmı boşalır (7,13)
2. Balon (Macintosh) Yöntemi : Epidural kanülün arkasına takılan ve 2-3 mL hava ile şişirilen balon, epidural aralığa girildiğinde sönmektedir (7,13).

Tavşanlarda Epidural Anestezi ve İnhalasyon Anestezisi

Tavşan çalışmalarında da epidural katater yerleştirilmesiyle ilgili çeşitli teknikler kullanılmıştır. Bunlardan birisi Malinovsky ve ark.'nın (15) 2,5-3 kg. ağırlığındaki albino, Yeni Zellanda tavşanlarında uygulamış olduğu yöntemdir. Bu yöntemde tavşana auriküler venden 10 mg kg(-1) tiopental verilip, IV. anestezi sağlandıktan sonra, kuyruk tıraş edilerek aseptik olarak silinmiş ve ardından 2-3 mL % 1'lik lidokain ile işlemin yapılacağı bölgeye lokal anestezi uygulanmış. Daha sonra steril koşullar altında, kökten 1 cm. boyunca insizyon yapılarak alan

açılmış. Apex coccis sacri ve ilk vertebra coccygea arasındaki çökük alan bulunarak vertebralar arasındaki boşluklar kolayca saptanmış. Bu alan; bir 23 –gauge’lik epidural kataterin epidural boşlukta, uç L6-7 seviyesine ulaşınca kadar kranial yönde 10 cm. içeriye yavaşça kayması için dikkatli bir şekilde insize edilerek katater yerleştirilmiş. Kataterin yerinde olduğu 1 mL. % 1’lik lidokain enjeksiyonu ile test edilerek doğrulanmış. Bir enjeksiyon zarı, kataterin dışta kalan boş kısımlarına monte edilip çıkarılabilir bir konnektöre tutturulmuş. Sistemler geçitlerle korunarak tavşanın arkasındaki derinin altına düğmeler yerleştirilmiş. Epidural katater 0,2 mL’lik serum fizyolojik ile yıkanarak işlem tamamlanmış. Malinovsky ve ark. , kataterin takılmasından önceki değerlendirmelerinde katater ve obturatordaki ölü boşluğun 0,15 mL’den az olduğunu da saptamışlar.

Çiçek ve ark.’nın (16) bir çalışmasında ise yine albino Yeni Zellanda cinsi tavşanlarda intramüsküler olarak 50 mg kg(-1) ketamin ve 8 mg kg(-1) ‘ksilazin’ ile anestezi sağlandıktan sonra auriküler venden İV. yol açılmış. Çalışma boyunca bu IV. yol kullanılarak, ihtiyaç oldukça 10 mg kg(-1) ketamin verilerek anestezi idame ettirilmiş. 0.1 mg.kg(-1) atakuryum ile de kas gevşemesi sağlanarak ardından entübe edilip mekanik ventilasyon yapılmış. Pron pozisyonuna alınan tavşanın L4-7 vertebraları spinal procesus’ları boyunca vertikal olarak insize edilmiş. L5-7 vertebralarında 18 G’lik portex epidural kataterin geçebileceği şekilde mikro cerrahi kullanılarak laminektomi yapıldıktan sonra epidural katater, ligamentum flavum görülerek kranial yönde 4 cm ilerletilmiş. Kataterin epidural alana yerleştirilmesinin ardından müsküler fasya, cilt altı dokular ve cilt sütüre edilerek kapatılmış. Epidural katater de cilt altı dokuya sütüre edilerek sabitlenmiş.

Taguchi ve ark (17) ise ‘Acta Anaesthesiol Scand’ da 1996 yılında yayınladıkları ‘Tavşanlarda Perkütan Kronik Epidural Kataterizasyon’ adlı çalışmalarında; perkütan olarak negatif basınç kaybolma tekniği ile epidural katater yerleştirmişlerdir. Bu çalışmada tavşanlara pentobarbital ile anestezi uygulandıktan sonra , hayvanlar pron pozisyonuna

getirilip aparatlarla tesbit edilmiş. Ardından lumbal bölgede , paramedian yaklaşımla, kullandıkları 19-G'lik Touhoy iğnesini cilt ile arasında 30 derecelik bir açı verip iğneyi ilerleterek, epidural alana ulaştıklarında negatif basıncı hissedip, bu alana 23-G'luk katater yerleştirmişlerdir. Bu katater de cilt altı dokuya tünelizasyon ile tesbit edilmiştir.

Tavşanlarda izofluran ile inhalasyon anestezisi kullanıldığında farklı araştırmacıların farklı MAC değerleri kullandıklarını görüyoruz.

Masakazu ve ark (18) çalışmalarında isofluran konsantrasyonunu inhalasyon anestezisi verirken, %3 ile başlayıp%1.5 ile%0 değerlerine kadar inmişlerdir. Dominquez ve ark (19) ise%1.4 konsantrasyonundaki isofluran ile tavşanlara anestezisi uygularken, Bateman ve ark (20) ise yüz maskesi ve laryngeal maske (LMA) kullandıkları çalışmalarında; tavşanların end-tidal isofluran konsantrasyonu %2.3 olacak şekilde anestezi uygulamışlardır.

Smith ve ark (21) endotrakeal tüp veya pediatrik LMA yerleştirerek inhalasyon anestezisi verecekleri tavşanlara önce IM ketamin (50 mg/kg) ve ksilazin(10 mg/kg) ile sedoanaljezi sağlamışlardır. Bu işlemden 5 dk. sonra endotrakeal tüp veya LMA ile solunum yolu kontrolü sağlanıp, 1 L/dk'lık oksijen akımı içinde % 2'lik isofluran ile anestezi idamesi sağlamışlardır. Alaminos M. ve ark'nın da (22) yine % 2'lik isofluran konsantrasyonu ile tavşanlara anestezi vermişler.

Hayashida ve ark (23) ise isofluran inhalasyonu ve remifentanil infüzyonu altında tavşanlara trakeostomi açmışlar ve bu çalışmada isofluran konsantrasyonu % 3 ile % 1.5' den % 0'a kadar değişmiş. Remifentanil infüzyonu ise 0.1-0.8 microgram $kg(-1) \times dk(-1)$ aralığında uygulanmış.

Valverde ve ark (24) yaptığı çalışmada tavşanlardaki isofluran MAC değerini, sıkma vidası kullanarak ağırlı uyaran verdiklerinde % 2.08 ± 0.02 , elektriksel stimülasyon vererek uyardıklarında % 2.04 ± 0.02 , cerrahi insizyon yapmak için ise % 0.9 ± 0.02 olarak bulmuşlardır.

İnsanlarda epidural anestezi uygulamalarında lokal anesteziklerin çoğu kullanılabilir. Bunlar arasında lidokain, prilokain, bupivakain, etidokain, pantokain, ropivakain sayılabilir. Bu lokal anesteziye vazokonstriktör olarak 1/ 200 000 oranında adrenalin eklenebilir. Adrenalin eklenmiş lidokain solüsyonunun pH'sının bikarbonat eklenerek fizyolojik pH'ya yaklaştırılması ile, etkinin spinal anestezideki kadar hızlı başlaması sağlanabilir (1,13). Adrenalin eklenmesinin vasküler absorpsiyonu azaltarak etkili olduğu söylenmektedir. Ancak yapılan çalışmalar epidural anestezide epinefrinin vasküler absorpsiyon üzerine fazla etkili olmadığı, buna karşın epinefrinin tek başına verilmesi halinde bile analjezik etki meydana getirdiği gösterilmiştir. Bunun nedeni ağrı mekanizmasında rol alan adrenerjik ve noradrenerjik sistemlerin etkilenmesidir. Klonidin de bu şekilde motor bloğu uzatarak etkili olan bir ajandır (7).

Lokal anesteziklerin dışında diğer ilaçların da epidural uygulamasına değinecek olursak; bu yolla bazı analjezik, anestezi veya hormon niteliğindeki maddelerin genellikle ağrı kontrolü amacı ile kullanıldığını görmekteyiz. Örneğin insanlarda ketamin ,epidural olarak 10-30 mg dozda 10 ml. SF. veya dekstroz içinde postoperatif analjezi sağlamak üzere verilmektedir. Bu yolla klonidin, kalsitonin, baklofen, somatostatin, neostigmin ve midazolam verilebilmektedir. En yaygın uygulama opioid grubu ilaçların kullanılmasıdır (13).

Klonidin : Analjezide α_2 -adrenerjik mekanizma üzerinde 100 yıldan beri durulmaktadır. Veteriner hekimlikte rejyonel analjezi amacı ile kullanılan ilaçların bir kısmı (ksilazin, detomidin, medetomidin) α_2 -adrenerjik agonisttir. İlk kez Tamsen ve Gordh tarafından 1984 yılında kronik ağrılı hastalara epidural olarak klonidin uygulanmıştır. O tarihten bu yana çeşitli çalışmalarla klonidin kullanımı kabul görmüş ve spinal, epidural kullanıma uygun preparatı yapılmıştır. α_2 -adrenerjik resptörler afferent sinir sonları, spinal kordun yüzeyel laminaları ve beyin sapında ağrı ile ilgili çekirdeklerde bulunur. Bu nedenle

de klonidinin analjezik etkisi periferik, spinal ve beyin sapındaki etkilerinden kaynaklanabilir. Yüksek yoğunluklarda azda olsa özellikle C-liflerinde iletim blokajı yapabilir. Analjezik etkinliği, BOS'taki düzeyi ile yakından ilgilidir. Epidural klonidin bazı kronik ağrı tiplerindemevcut yöntemlerden daha yararlı olmaktadır. Gerek operatif gerekse postoperatif ağrının kontrolünde 1-3 µr/kg dozda lokal anesteziyelere eklendiğinde de epidural, spinal veya periferik bloklarda etkiyi arttır ve uzatır. Klonidinin hipotansiyon, bradikardi ve sedasyon gibi yan etkileri vardır. Bu etkiler doza bağımlıdır. Yüksek dozlarda seyrekde olsa solunum depresyonu yapabilir (13).

Opioidler : Spinal kord arka boyuzu gri maddesinde bol miktarda opioid reseptörünün saptanması, narkotik analjeziklerin ekstrakranial olarak etkili olduğu yerlerin varlığını düşündürmüştür (2). Bu düşünce ile hayyalarda ve insanda epidural ve intratekal olarak opioid ilaçlar verilmiş ve ilk uygulamanın yapıldığı 1979 yılından bu yana giderek yaygınlaşmış, günümüzde yerleşik bir uygulama haline gelmiştir (2). Bu şekilde uygulanan opioidler daha küçük dozları ile, sistemik uygulamalarından daha uzun süreli analjezi sağlamakta ve özellikle diğer tedavi yöntemlerine dirençli ağrılarda, postoperatif veya eylem ağrısının giderilmesinde etkin olmaktadır.

Epidural alana verilen ilaç, duranın kalınlığı, ilacın yoğunluğu, yağda erirliği ve molekül yapısına göre BOS ve kord içine diffüze olmaktadır. Böylece hem beyin hem de medulla spinalis arka boynuzundaki opioid reseptörlerine ulaşmaktadır. Opioid resptörleri en yoğun biçimde kordun 2. ve 5. laminalarında bulunmaktadır. Bu maddelerin yağda erirliği etki hızını belirlemede en önemli etkendir. Bir opioidin yağda erirliği ne kadar fazla ise etkisi o kadar çabuk başlar, ancak okadar kısa sürer. Bu özellik, yağdan zengin bir bölge olan epidural alana uygulamada daha önemlidir. Yağda erirlik açısından sufentanil > fentanil > morfin şeklinde bir sıralama yapılabilir. Etki süresi için bu sıralama ters yöndedir. Epidural

opioid kullanımının yan etkileri olarak nörotoksisite, kaşıntı, bulantı ve kusma, idrar retansiyonu ile solunum depresyonu sayılabilir.

MATERYAL VE METOD

Çalışmamız, İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Hayvan Etik Kurul onayı alındıktan sonra, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi bünyesinde yer alan Deney Hayvanları Üretim Ve Araştırma Laboratuvarı'nda, uzman biyolog gözetiminde yetiştirilmiş Yeni Zellanda albino cinsi, 1-2 yaşındaki 2.5-3.0 kg ağırlığındaki 30 adet tavşan üzerinde yapıldı.

Tavşanlar en az 14 gün öncesinden deney laboratuvarına getirilerek hepsinin aynı şartlarda (20-24°C'lik ortam ısısı, %60 nem oranı, aydınlık/karanlık döngüsü 12/12 saat) kalmaları ve standart olarak beslenmeleri sağlandı. Çalışma öncesi tavşanların mental durum (çevreye ilgi ve araştırma), postür ve yürüyüşleri değerlendirilerek sağlıklı bulunanlar çalışmaya dahil edildi.

Tüm tavşanlara çalışmanın başında solunum yoluyla maske ile %100 oksijen içinde (1-2 L/dk akım hızında) bir volatil anestezi ajan olan izofluran (Forane® - Abbott) 1 MAC olacak şekilde (%2 vol) inhale ettirilerek inhalasyon anestezisi ve sedasyon uygulandı. Anestezi derinliği; spontan solunumlarını koruyacak şekilde, maske ile izofluran inhale ettirilerek idame ettirildi. Anestezi derinliği yeterli düzeye ulaştığında, tavşanların sırtında lomber ve alt torakal bölge önce traş edilerek ardından sterilizasyon–asepsi kurallarına uygun hale getirildi. Prone pozisyonunda olan tavşana lumbal 5–6 aralığından 20 gauge touhoy iğnesi ile (Perifix 401®-Braun) negatif basınç kaybolma tekniği kullanılarak epidural boşluğa 2-2.2 cm de ulaşılarak Perifix 401 epidural katateri kranial yönde 9–10 cm gidecek şekilde ilerletildi. Cilt dışında kalan katater kısmı ise hayvanın cildine tünel açılması suretiyle tesbit edildi.

Katater takılması ve tesbit işleminin tamamlanmasının ardından sürdürülen inhalasyon anestezisi sonlandırılıp, sadece %100 oksijen solutularak uyandırılan tavşana; epidural katater yoluyla 0.5 ml kg(-1) %2'lik lidokain (Aritmal % 2® -Biosel) test dozu olarak verilerek motor ve duyuşal blok olup olmadığı 30 dakika içerisinde kontrol edildi. Yerleştirilen kataterin spinal boşlukta olmadığı anlaşılan tavşanlar çalışmaya dahil edilerek İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Üretim Ve Araştırma Laboratuvarı'nın hayvan barınağında uygun koşullarda 48 saat beslenerek tutuldu.

Epidural katater yerleştirilip, lokal anestezi vererek epidural kataterin yerini klinik olarak test ettiğimiz ilk tavşan; aynı gün İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalı'na götürülerek kontrastlı ve kontrastsız BT görüntüleri alındı ve bu görüntüler üç boyutlu olarak filme dökümante edildi. BT görüntülerinde kataterin epidural boşlukta olduğu kanıtlandı. Giriş yeri tesbit edildi ve mesafesi ölçüldü (Resim 1,2,3,4).

Epidural katater takılı olan tavşanlar onarlı 3 gruba ayrılarak, çalışmaya devam edildi. Ancak epidural katateri tesbit yerinden çıkan veya tesbit yerinden katateri kayarak seviyesinde değişme olan hayvanlar ile lokomotor fonksiyonları gerilemiş, yiyecek ve sıvı alımları azalmış olanlar çalışma dışı bırakıldı. Tavşanların sağ aurikuler arterlerine 24 gauge IV kanül ile arter kateterizasyonu yapılarak intra arterial invaziv basınç monitorizasyonu yapıldı. Sol kulak aurikuler vene yine 24 gauge kanül ile girilerek; 4 ml kg(-1)sa(-1) hızla %0.9'luk NaCl infüzyonu başlatıldı. Arter kan basıncı (sistolik/diastolik/ortalama) ve kalp atım hızı kaydedilip bunlar her 5 dakikada bir çalışma boyunca sürekli takip edildi.

Grup D: Tavşanlara: 2 µg kg(-1) deksmedetomin (dex.) /1.5 ml serum fizyolojik (SF.) içinde,

Grup DR: Tavşanlara: 2 µg kg(-1) deksmedetomin +3 mg kg(-1) ropivakain / 1.5 ml SF içinde,

Grup R: Tavşanlara: 3 mg kg(-1) ropivakain / 1.5 ml SF içinde epidural katater yoluyla verildi.

İlaçlar verildikten sonraki 30 dakika boyunca 5'er dakika aralıklarla tavşanlardaki ;

- 1.) Davranış değişiklikleri
- 2.) Vokalizasyon ve çabalama
- 3.) Uykuya eğilim
- 4.) Hareketlerde azalma olup olmadığı ve
- 5.) "Tail flick" (Kuyruk sıkma) refleksi ile
- 6.) Ağrılı bölgeyi yalama ve çömelir gibi oturma olup olmadığına bakılarak epidural analjezinin etki başlama süresi bakıldı.

Tüm tavşanlara yine aynı şekilde; solunum yoluyla maske ile %100 oksijen içinde (3–4 L/dakika akım hızında) bir volatil anestezi ajanı olan izofluran (Forane®-Abboott) 1 MAC olacak şekilde (%2 oranında) inhale ettirilerek inhalasyon anestezisi ve sedasyon uygulandı. Anestezi derinliği; spontan solunumlarını koruyacak şekilde, maske ile izofluran inhale ettirilerek idame ettirildi. Tavşanların hepsine aynı, standart cerrahi uyaran verilmesi amacıyla göbek altından, linea alba üzerinden 3 cm'lik insizyonla tüm katlar geçilerek çekum bulundu. Bu işlemin ardından batından çıkılarak, batın cilt/cilt-altı dokular sütüre edilerek kapatıldı. Bu işlem sırasında epidural analjezinin etki şiddeti, periton çekilmesine ağrılı yanıt olup olmadığı değerlendirildi. Batın kapama işleminin ardından izofluran (Forane®-Abboott) ile sürdürülen inhalasyon anestezisi sonlandırılarak sadece %100 oksijen ile hayvan solutularak uyandırıldı.

Hayvanlar 10'ar dakikalık aralıklarla "tail flick" refleksine bakılarak izlenmeye devam edilerek motor bloğun devam edip etmediği, ağrılı uyarana yanıtın olup olmadığı ve epidural analjezinin etki süresi ile sedasyonları değerlendirildi. Sedasyon değerlendirmeleri için ise aşağıdaki skorlama skalası kullanıldı:

- 1 = Uyanık, hareketli, vokalizasyon ve çabalama içindeki tavşan,
2 = Uyanık, hareketsiz, vokalizasyon ve çabalama göstermeyen tavşan
3 = Uykulama halinde ve uyarı ile göz açan ancak çabalama göstermeyen tavşan .
4 = Uyarılara tepki vermeyen, uyuyan tavşan.

Bu takibimiz 100 dakika boyunca sürdürüldü. Çalışmamızın bitimini takiben hayvanlara takılı olan epidural katater, arterial kanül ve intravenöz kanül çekilip çıkartılarak işlem sonlandırıldı

İstatistik Yöntem:

İstatistiksel değerlendirme İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Bioistatistik Bilim Dalı'nda gerçekleştirildi.

Grupların demografik verilerinin karşılaştırılmasında kıkare ve Anova testi kullanıldı.

Gruplararası karşılaştırmalarda Kruskall Wallis testi kullanıldı.

Grupiçi karşılaştırmalarda Friedman Testi uygulandı ve anlamlı çıkanlar Dunnet testi %95 doğruluk payı ile doğrulandı. Veriler tablolarda ORT+SD olarak gösterildi. İstatistiksel değerlendirmede $p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

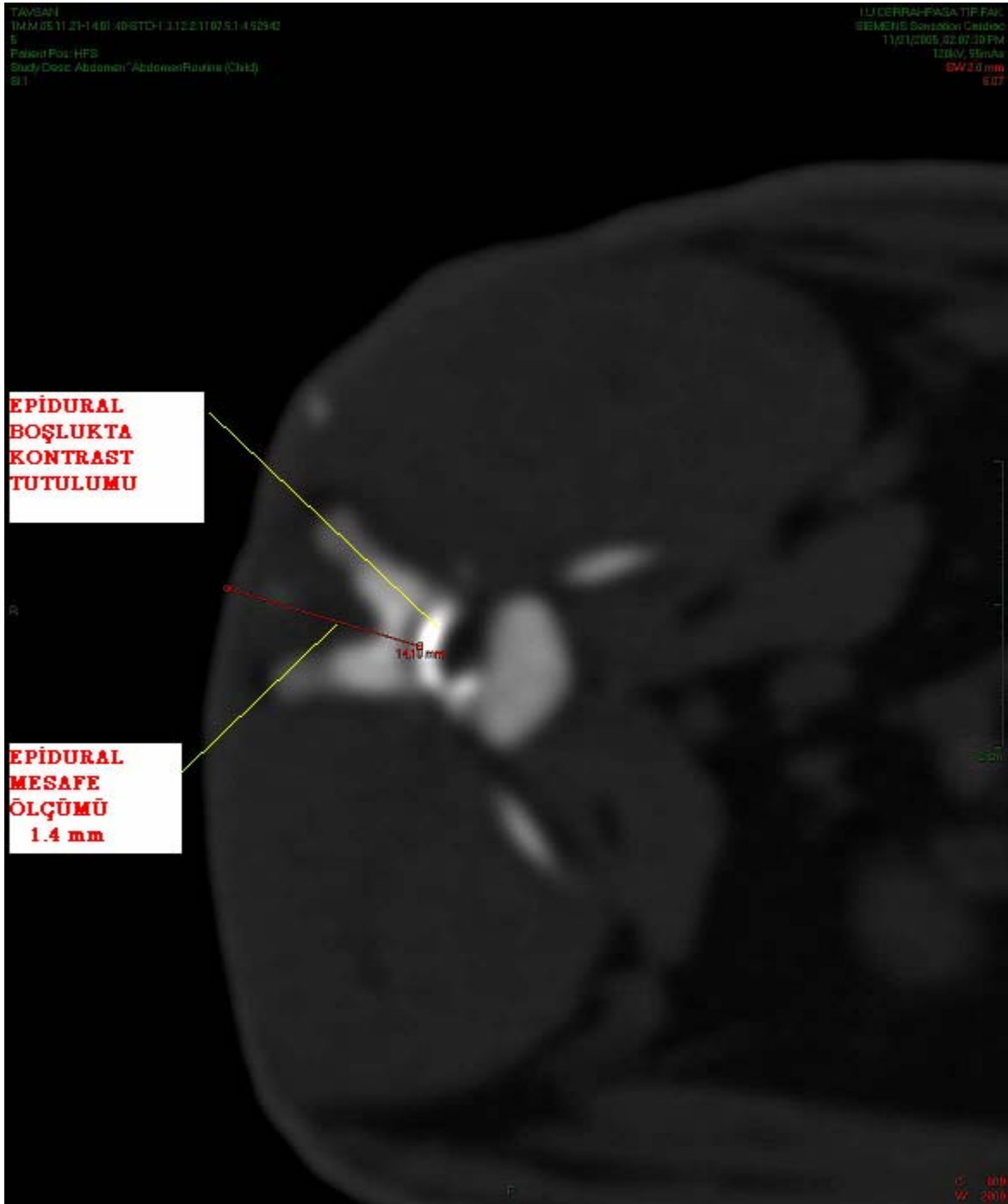
Resim 1.



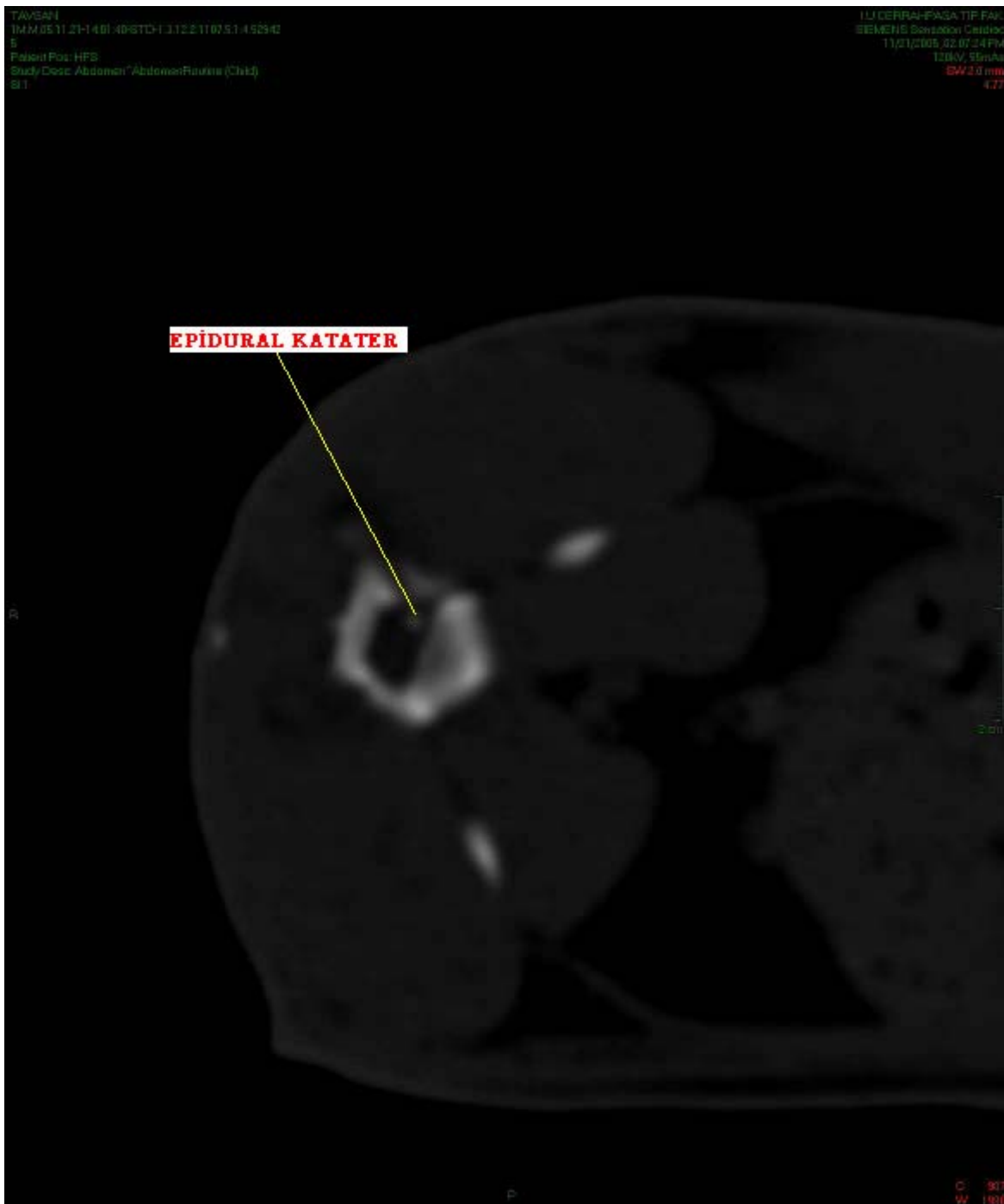
Resim 2.



Resim 3.



Resim 4.



BULGULAR

DEMOGRAFİK VERİLER

Demografik verilerin karşılaştırılmasında gruplar arasında anlamlı fark bulunamadı ($p>0.05$) (Tablo 1).

Tablo 1. Grupların Demografik Verileri

	Yaş (ay)	Cins (E/K)	Ağırlık (gr)
Grup D (n=10)	8 \pm 2	4/6	2700 \pm 220
Grup R (n=10)	8 \pm 2	5/5	2650 \pm 180
Grup DR (n=10)	8 \pm 2	4/6	2730 \pm 240

KALP ATIM HIZLARI (KAH)

Grup İçi Karşılaştırma:

Grup D'de kalp atım hızları başlangıç değerlerine göre karşılaştırıldığında, epiduralden ilaç verildikten sonra anlamlı olarak düşük değerine 35. dakikadaki ölçümde (KAH8) ulaştı ($p<0.01$) ve tekrar yükselmeye başladı. Diğer tüm ölçümlerde ise başlangıç değerine göre karşılaştırıldığında, anlamlı fark bulunmadı ($p>0.05$) (Tablo2,Grafik 1).

Grup R'de ise kalp atım hızları başlangıç değerlerine göre karşılaştırıldığında, epidural ilaç uygulamasından sonra da tüm ölçüm değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik göstermedi ($p>0.05$) (Tablo2,Grafik1).

Grup DR'de ise başlangıç değerlerine göre bakıldığında, epiduralden ilaç verildikten sonra kalp atım hızlarında 15. dakikadaki ölçümden (KAH4) itibaren anlamlı olarak azalmaya başladı ($p<0.001$). KAH ölçümlerinin en düşük seviyesine 35. dakikadaki ölçümde (KAH8) ulaşıldı ($p<0.001$). Daha sonraki ölçümlerde ise kalp atım hızları başlangıç değerlerine göre kıyasla yine anlamlı olarak düşük seyretti (KAH15, KAH22 ve KAH28 de $p<0.001$, KAH34 de ise $p<0.01$). Ancak 35. dakikadaki (KAH8) ölçümden sonraki kalp atım hızları başlangıç değerlerine göre yine anlamlı olarak düşük bulunmasına rağmen bu ölçümden sonra artmaya başladı (Tablo2,Grafik 1).

Gruplar arası karşılaştırma:

Epidural ilaç uygulamasından sonra ölçülen kalp atım hızları için gruplar arası karşılaştırma yapıldığında Grup D ve Grup R arasında anlamlı fark bulunmadı ($p>0.05$) (Tablo 2, Grafik1).

Grup D ve Grup DR kalp atım hızları için epidural kataterden ilaç uygulamasından sonra karşılaştırıldığında ise, 15. dakikadaki ölçümden (KAH4) itibaren anlamlı olarak farklılık saptandı ($p<0.05$). Daha sonraki ölçümlere göre karşılaştırma yapıldığında da 35., 70.,22. ve 28. dakikalardaki değerlerde (KAH8, KAH15, KAH22, ve KAH28) Grup D ve Grup DR arasında farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu ($p<0.001$) ve bu anlamlı farklılığın 165. dakikadaki son ölçümde de (KAH34) devam ettiği saptandı ($p<0.01$) (Tablo 2, Grafik 1).

Grup R ve Grup DR kalp atım hızları için için epidural ilaç verilmesinden sonra karşılaştırıldığında ise, 15. dakikadaki ölçümden (KAH 4) 135. dakikadaki ölçüme kadar (KAH8, KAH15, KAH22,KAH28), bu iki grup arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptandı ($p<0.001$). GrupR ve GrupDR'deki istatistiki anlamlı fark, son ölçüm değerimiz olan 165. dakikada da (KAH34) sürdü.($p<0.01$)(Tablo 2, Grafik 1).

Gruplar arası karşılaştırmada istatistiksel farkın görülmeye başladığı KAH4'ten itibaren bakıldığında; Grup DR'de ölçülen kalp atım hızı değerlerinin diğer iki gruba göre aynı ölçüm zamanlarında daha düşük seyretti.

Tablo 2. Grupların Kalp Atım Hızları (KAH) (atım/dakika)

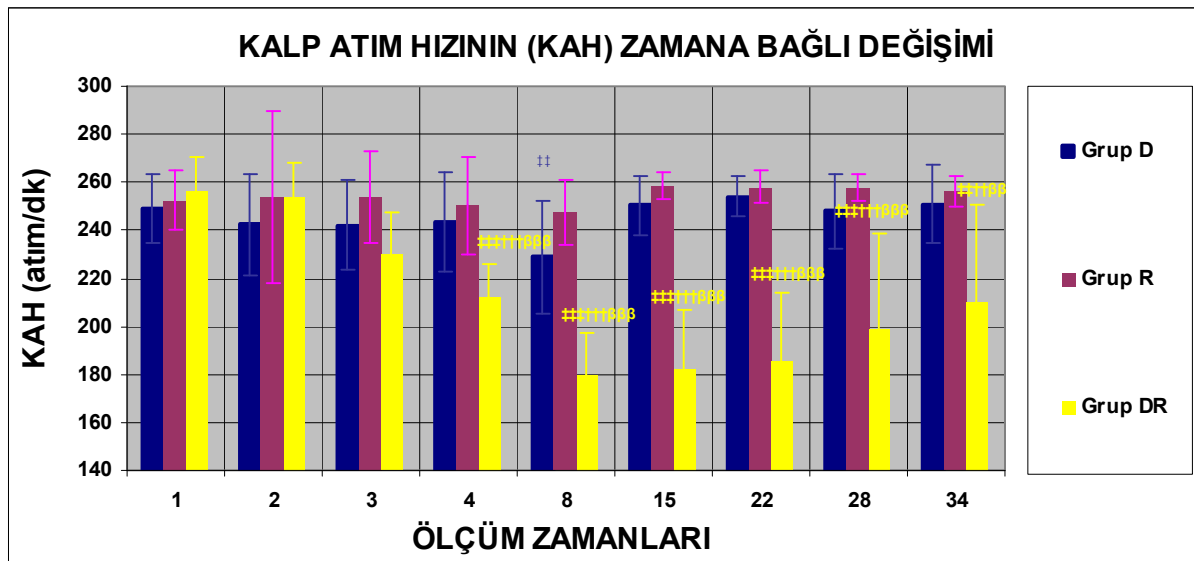
KAH (atım/dakika)	Grup D	Grup R	Grup DR
KAH1	249.00±14.19	252.60±12.17	256.10±14.55
KAH2	242.30±21.35	253.70±35.80	254.20±14.22
KAH3	242.10±18.52	254.00±18.96	229.60±17.54
KAH4	243.60±20.88	250.60±20.27	212.80±12.99†††βββ
KAH8	229.00±23.42††	247.30±13.58	179.90±17.31††††††βββ
KAH15	250.30±12.21	258.60±5.64	182.30±24.48††††††βββ
KAH22	254.20±8.16	258.10±6.59	185.00±29.20††††††βββ
KAH28	248.10±15.53	257.90±5.40	199.20±39.23††††††βββ
KAH34	251.00±16.44	256.10±6.53	210.40±39.91††††ββ

† p<0.05, †† p<0.01, ††† p<0.001; grup içi epidural ilaç verilmesinden sonra başlangıç değerlerine göre karşılaştırma;

† p<0.05, †† p<0.01, ††† p<0.001; grupD ve grup DR arasında karşılaştırma;

β p<0.05, ββ p<0.01, βββ p<0.001; grup R ve grup DR arasında karşılaştırma.

Grafik 1. Grupların Kalp Atım Hızları (KAH) (atım/dakika)



† p<0.05, †† p<0.01, ††† p<0.001; grup içi epidural ilaç verilmesinden sonra başlangıç değerlerine göre karşılaştırma;

† p<0.05, †† p<0.01, ††† p<0.001; grupD ve grup DR arasında karşılaştırma;

β p<0.05, ββ p<0.01, βββ p<0.001; grup R ve grup DR arasında karşılaştırma.

ORTALAMA ARTER BASINÇLARI (OAB)

Grup İçi Karşılaştırma :

Grup D’de ortalama invaziv arter basınç değerleri başlangıç değerlerine göre karşılaştırıldığında, epiduralden ilaç verildikten sonra istatistiksel olarak anlamlı düşük değerine 15. dakikadaki ölçümde (OAB4) ulaştı ve bu anlamlı fark 35. dakikadaki ölçümde (OAB8) de devam etti ($p<0.05$). Yetmişinci dakikadaki ölçümde ise (OAB15) en düşük değerine ulaştı ve istatistiksel anlamlı fark $p<0.01$ olarak bulundu. Daha sonraki ortalama invaziv arter basınç ölçümleri giderek arttığı için istatistiksel anlamlı farklılık bulunmadı ($p>0.05$) (Tablo3, Grafik 2).

Grup R’ de ortalama invaziv arter basınç değerleri başlangıç değerlerine göre karşılaştırıldığında, epiduralden ilaç verildikten sonra istatistiksel olarak anlamlı fark hiçbir ölçüm zamanında bulunmadı ($p>0.05$) (Tablo3, Grafik 2).

Grup DR’de ortalama invaziv arter basınç değerleri arasında başlangıç değerlerine göre karşılaştırıldığında; ortalama invaziv arter basıncı düşüşündeki istatistiksel anlamlı farklılık, epiduralden ilaç verildikten sonraki 15. dakikada (OAB4) başladı ($p<0.05$). Otuzbeşinci (OAB8) ve 70. dakikalardaki (OAB15) ölçümlerde en düşük değerlerine ulaşarak istatistiksel anlamlı farklılık artarak devam etti ($p<0.001$). Yüzbeşinci dakikadaki ölçümlerde (OAB22) ortalama invaziv arter basınç değerleri artmaya başlamasına rağmen başlangıç değerine göre anlamlı derecede düşük saptandı ($p<0.05$). Ancak daha sonraki ölçümlerde (OAB28 ve OAB34) istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunamadı ($p>0.05$) (Tablo3, Grafik 2).

Gruplar Arası Karşılaştırma:

Gruplar arası karşılaştırma yapılırken; Grup D ve Grup DR arasında ortalama arter basınç değerleri karşılaştırıldığında, epidural ilaç verildikten sonraki 15. dakikada bakılan

ölçümlerde (OAB4) istatistiksel anlamlı farklılık saptandı ($p<0.01$). Daha sonra bakılan 35., 70. ve 105. dakikalardaki ölçümlerde de (OAB8,OAB15, OAB22) istatistiksel anlamlı farklılık sürdü ($p<0.001$). En düşük değerler ise OAB8 ölçümlerinde bulundu. Daha sonraki bakılan ölçümler için (OAB28 ve OAB34) anlamlı farklılık bulunmadı ($p>0.05$) (Tablo3, Grafik 2).

Grup R ve Grup DR, ortalama invaziv arter basınç değerleri karşılaştırıldığında; epidural ilaç verildikten sonraki 15. dakikada bakılan ölçümlerde (OAB4) istatistiksel anlamlı farklılık saptandı ve bu anlamlı farklılık 35. ve 70. dakikalarda da (OAB8,OAB15) devam etti ($p<0.001$). Yüzbeşinci dakikadaki ortalama arter basınç değerlerinde de (OAB22) istatistiksel anlamlı farklılık bulundu ($p<0.01$). Daha sonraki bakılan ölçümler için (OAB28 ve OAB34) Grup R ve Grup DR arasında anlamlı farklılık bulunmadı ($p>0.05$) (Tablo3, Grafik 2).

Tablo 3. Grupların Ortalama İnvaziv Arter Basınçları (OAB) (mmHg)

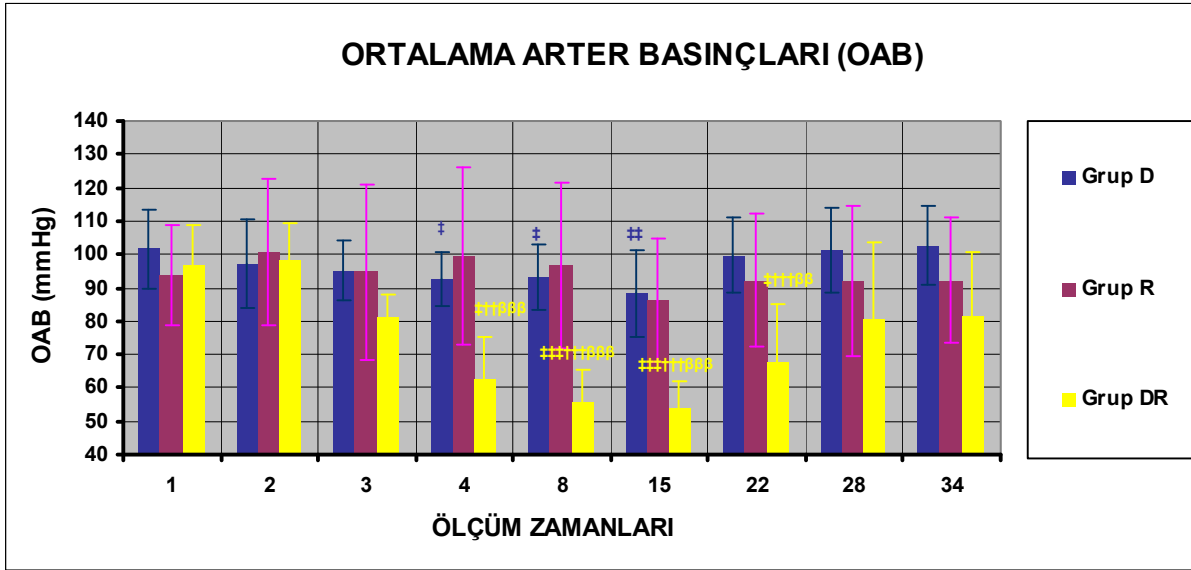
OAB (mmHg)	Grup D	Grup R	Grup DR
OAB1	101.70±11.79	93.80±15.13	96.50±12.08
OAB2	97.40±13.24	100.70±21.99	98.20±11.13
OAB3	95.20±9.06	94.80±26.33	80.80±7.36
OAB4	92.60±7.93†	99.40±26.46	62.60±12.54†††βββ
OAB8	93.00±9.91†	96.60±24.78	55.50±9.70†††††βββ
OAB15	88.30±12.97††	86.00±18.48	54.10±7.83†††††βββ
OAB22	99.80±11.35	92.20±19.80	67.80±17.19††††ββ
OAB28	101.10±12.79	92.10±22.39	80.70±22.83
OAB34	102.50±11.86	92.30±18.68	81.50±19.31

† $p<0.05$, †† $p<0.01$, ††† $p<0.001$; grup içi epidural ilaç verilmesinden sonra başlangıç değerlerine göre karşılaştırma;

† $p<0.05$, †† $p<0.01$, ††† $p<0.001$; grupD ve grup DR arasında karşılaştırma;

β $p<0.05$, ββ $p<0.01$, βββ $p<0.001$; grup R ve grup DR arasında karşılaştırma.

Grafik 2. Grupların Ortalama İnvaziv Arter Basınçları (OAB) (mmHg)



† p<0.05, ‡ p<0.01, †† p<0.001; grup içi epidural ilaç verilmesinden sonra başlangıç değerlerine göre karşılaştırma;
† p<0.05, †† p<0.01, ††† p<0.001; grupD ve grup DR arasında karşılaştırma;
β p<0.05, ββ p<0.01, βββ p<0.001; grup R ve grup DR arasında karşılaştırma.

SEDASYON SKORLARI (SS)

Grup İçi Karşılaştırmalar :

Grup D’de saptanan sedasyon skorları, başlangıç değerlerine göre bakıldığında; epiduralden ilaç verildikten sonra 5. dakikadan itibaren (SS2) istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösterdi (p<0.001). Bu anlamlı farklılık 10., 15., 35., 70., 105., 135., ve 165. dakikalarda saptanan (SS3, SS4, SS8, SS15, SS22, SS28 VE SS34) sedasyon skorlarında da değişmeden istatistiksel olarak anlamlı şekilde devam etti (p<0.001) (Tablo 4, Grafik 3).

Grup R’de saptanan sedasyon skorları, başlangıç değerlerine göre bakıldığında; epiduralden ilaç verildikten sonra 5. dakikadan itibaren (SS2) istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösterdi (p<0.001). Bu anlamlı farklılık 10., 15., 35., 70., 105., 135., ve 165. dakikalarda saptanan (SS3, SS4, SS8, SS15, SS22, SS28 VE SS34) sedasyon skorlarında da değişmeden istatistiksel olarak anlamlı şekilde devam etti (p<0.001) (Tablo 4, Grafik 3).

Grup DR’de saptana sedasyon skorları, başlangıç değerlerine göre bakıldığında; epiduralden ilaç verildikten sonra 5. dakikadan itibaren (SS2) istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösterdi ($p<0.001$). Bu anlamlı farklılık 10., 15., 35., 70., 105., 135., ve 165. dakikalarda saptanan (SS3, SS4, SS8, SS15, SS22, SS28 VE SS34) sedasyon skorlarında da değişmeden istatistiksel olarak anlamlı şekilde devam etti ($p<0.001$) (Tablo 4, Grafik 3).

Gruplar Arası Karşılaştırmalar:

Grup D ve Grup DR arasında sedasyon skorlarına bakılarak yapılan gruplar arası karşılaştırmalarda, tüm ölçüm zamanlarında (SS2, SS3, SS4, SS8, SS15, SS22, SS28, SS34) istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0.05$) (Tablo4, Grafik3).

Grup R ve Grup DR arasında sedasyon skorlarına bakılarak yapılan gruplar arası karşılaştırmalarda, tüm ölçüm zamanlarında (SS2, SS3, SS4, SS8, SS15, SS22, SS28, SS34) istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0.05$) (Tablo 4, Grafik 3).

Tablo 4. Grupların Sedasyon Skorları (SS) (1-2-3)

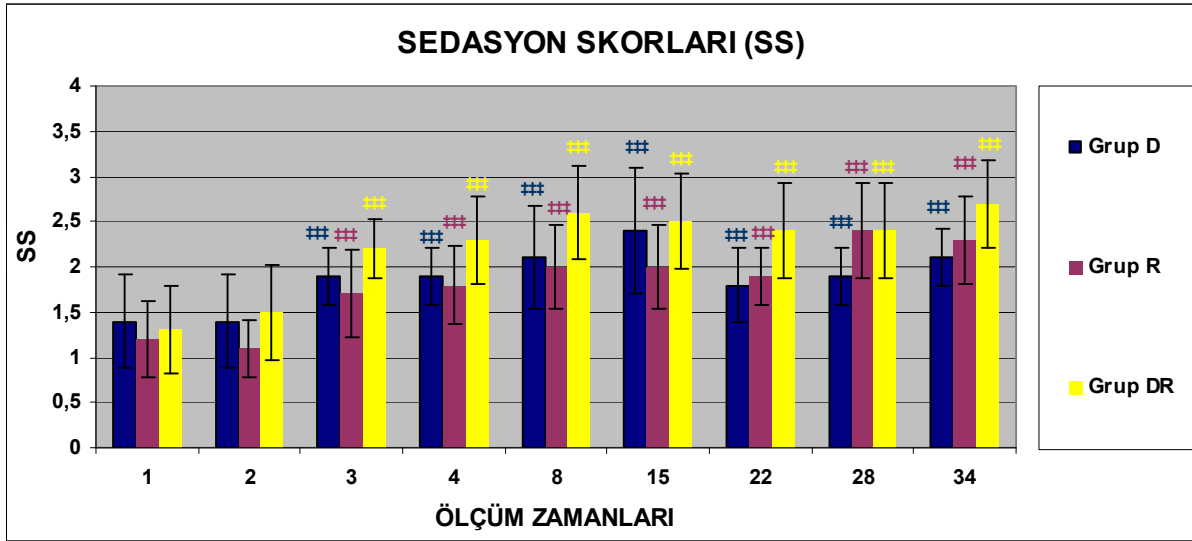
SS (1-2-3)	Grup D	Grup R	Grup DR
SS1	1.4±0.51	1.2±0.42	1.3±0.48
SS2	1.4±0.51	1.1±0.31	1.5±0.52
SS3	1.9±0.31 ^{†††}	1.7±0.48 ^{†††}	2.2±0.33 ^{†††}
SS4	1.9±0.31 ^{†††}	1.8±0.42 ^{†††}	2.3±0.48 ^{†††}
SS8	2.1±0.56 ^{†††}	2.0±0.47 ^{†††}	2.6±0.51 ^{†††}
SS15	2.4±0.69 ^{†††}	2.0±0.47 ^{†††}	2.5±0.52 ^{†††}
SS22	1.8±0.41 ^{†††}	1.9±0.31 ^{†††}	2.4±0.51 ^{†††}
SS28	1.9±0.31 ^{†††}	2.4±0.31 ^{†††}	2.4±0.51 ^{†††}
SS34	2.1±0.31 ^{†††}	2.3±0.48 ^{†††}	2.7±0.48 ^{†††}

† $p<0.05$, †† $p<0.01$, ††† $p<0.001$; grup içi epidural ilaç verilmesinden sonra başlangıç değerlerine göre karşılaştırma;

† $p<0.05$, †† $p<0.01$, ††† $p<0.001$; grupD ve grup DR arasında karşılaştırma;

β $p<0.05$, ββ $p<0.01$, βββ $p<0.001$; grup R ve grup DR arasında karşılaştırma.

Grafik 3. Grupların Sedasyon Skorarı (SS) (1-2-3-4)



† p<0.05, †† p<0.01, ††† p<0.001; grup içi epidural ilaç verilmesinden sonra başlangıç değerlerine göre karşılaştırma;
† p<0.05, †† p<0.01, ††† p<0.001; grupD ve grup DR arasında karşılaştırma;
β p<0.05, ββ p<0.01, βββ p<0.001; grup R ve grup DR arasında karşılaştırma.

MOTOR BLOK (TAIL FLICK) (TF)

Grup İçi Karşılaştırmalar :

Grup D’de yapılan grup içi karşılaştırmada, ‘tail flick’ yanıtına bakılarak yapılan motor blok değerlendirmesinde, başlangıç zamanındaki değerlere göre diğer tüm ölçüm zamanlarında bakılan değerlendirmelerde istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı (p>0.05) (Tablo 5, Grafik 4).

Grup R’de ise başlangıçtaki kontrol değerine göre istatistiksel anlamlı farklılık 35. dakikadaki (TF8) ölçüm zamanında başladı (p<0.001) ve bu farklılık 70. ve 105. dakikalarda da (TF15, TF22) aynı şekilde devam etti (p<0.001). Yüz otuzbeşinci ve 165. dakikalardaki değerlendirmelerde ise (TF28, TF34) motor blok açısından grup içi anlamlı farklılık bulunmadı (p>0.05) (Tablo 5, Grafik 4).

Grup DR’de ise başlangıçtaki kontrol değerine göre istatistiksel anlamlı farklılık 5. dakikadaki (TF2) ölçüm zamanında başladı ($p<0.001$) ve bu farklılığın diğer tüm ölçümlerde de (TF3, TF4, TF8, TF15, TF22, TF28, TF34) çalışma boyunca devam ettiği saptandı ($p<0.001$) (Tablo 5, Grafik 4).

Gruplar Arası Karşılaştırmalar:

Grup D ve Grup DR karşılaştırıldığında; 5. dakikadaki ölçüm zamanından (TF2) başlayan bir, istatistiksel anlamlı farklılık bulundu ve bu anlamlı farklılık diğer tüm ölçüm zamanlarında da devam ettiği görüldü ($p<0.001$).

Grup R ve Grup DR karşılaştırıldığında; yine 5. dakikadaki ölçüm zamanından (TF2) başlayan bir, istatistiksel anlamlı farklılık bulundu ve bu anlamlı farklılık diğer tüm ölçüm zamanlarında da devam ettiği görüldü. Ancak, TF8, TF15 ve TF22 de bu anlamlı farkın ‘p’ değeri ; $p<0.01$ iken , TF2, TF3, TF4,TF28 ve TF34’de $p<0.001$ olarak bulundu.

Tablo 5. Motor blok (Tail flick) (TF) (0-1)

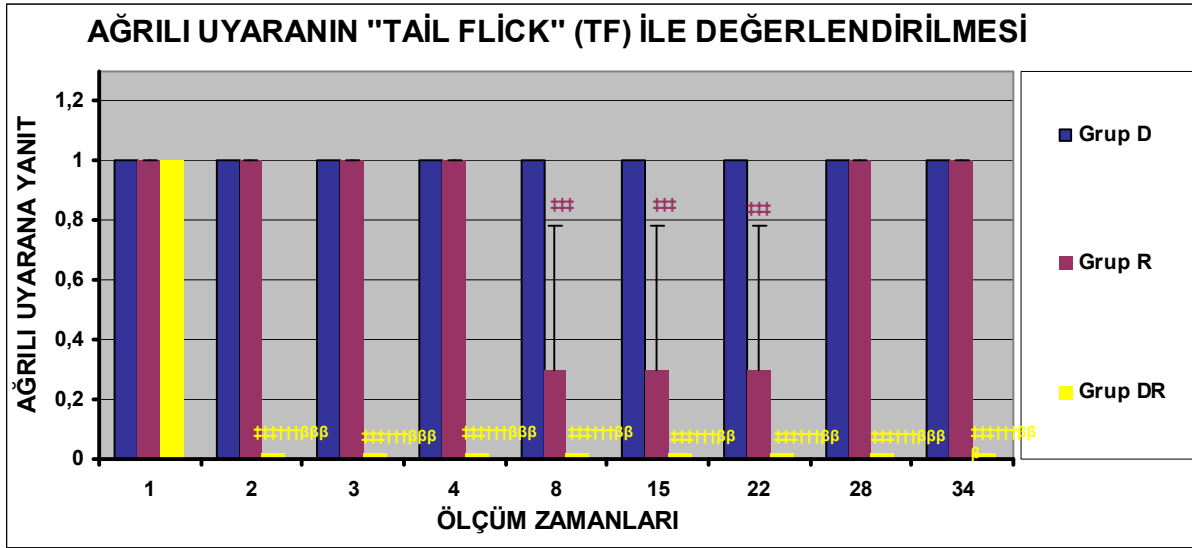
TF (0-1)	Grup D	Grup R	Grup DR
TF1	1±0	1±0	1±0
TF2	1±0	1±0	0±0††††††βββ
TF3	1±0	1±0	0±0††††††βββ
TF4	1±0	1±0	0±0††††††βββ
TF8	1±0	0.3±0.45†††	0±0††††††ββ
TF15	1±0	0.3±0.45†††	0±0††††††ββ
TF22	1±0	0.3±0.45†††	0±0††††††ββ
TF28	1±0	1±0	0±0††††††βββ
TF34	1±0	1±0	0±0††††††βββ

† $p<0.05$, †† $p<0.01$, ††† $p<0.001$; grup içi epidural ilaç verilmesinden sonra başlangıç değerlerine göre karşılaştırma;

† $p<0.05$, †† $p<0.01$, ††† $p<0.001$; grupD ve grup DR arasında karşılaştırma;

β $p<0.05$, ββ $p<0.01$, βββ $p<0.001$; grup R ve grup DR arasında karşılaştırma.

Grafik 5. Motor blok (Tail flick) (TF) (0-1)



† p<0.05, †† p<0.01, ††† p<0.001; grup içi epidural ilaç verilmesinden sonra başlangıç değerlerine göre karşılaştırma;
† p<0.05, †† p<0.01, ††† p<0.001; grupD ve grup DR arasında karşılaştırma;
β p<0.05, ββ p<0.01, βββ p<0.001; grup R ve grup DR arasında karşılaştırma.

PERİTONEAL KESİ AĞRISINA YANIT (PY)

Gruplar Arası Karşılaştırmalar:

Çalışmanın başlangıcından sonraki 50. dakikada yapılan peritoneal kesi (PY) ağrısına yanıt değerlendirildiğinde, Grup D ile Grup R arasında yapılan gruplar arası karşılaştırmada; istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı (p<0.01) (Tablo 6, Grafik 5).

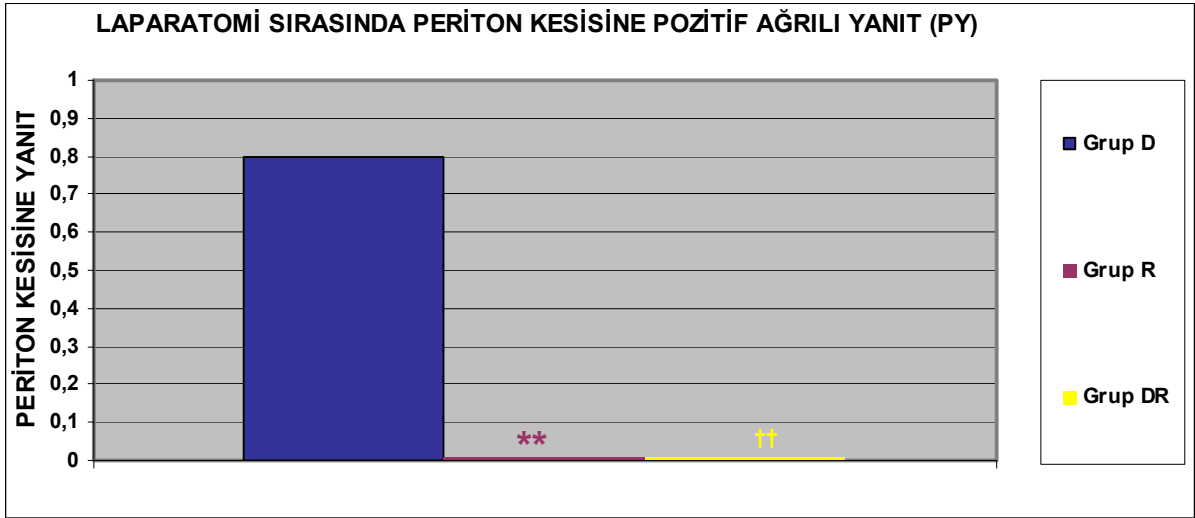
Grup D ile Grup DR arasındaki peritoneal kesi ağrısına yanıtın değerlendirilerek yapıldığı gruplar arası karşılaştırmada yine istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu (p<0.01) (Tablo 6, Grafik 5).

Tablo 6. Periton Kesisi ile Oluşan Ağrılı Uyarana Yanıt (PY)

PY (0-1)	Grup D	Grup R	Grup DR
PY	0.8±0.42	0±0**	0±0††

**p<0.01 anlamlığında peritoneal kesi ağrısına Grup R ile Grup D arasındaki fark
†† p<0.01 anlamlığında peritoneal kesi ağrısına Grup R ile Grup D arasındaki fark

Grafik 6. Periton Kesisi ile Oluşan Ağrılı Uyarana Yanıt (PY)



**p<0.01 anlamlığında peritoneal kesi ağrısına Grup R ile Grup D arasındaki fark
†† p<0.01 anlamlığında peritoneal kesi ağrısına Grup R ile Grup D arasındaki fark

TARTIŞMA

Rejyonel ve genel anestezi uygulamalarının hasta, anesteziist, cerrah ve kullanılacak cerrahi teknik açısından birbirine göre farklı avantajları ve dezavantajları vardır. Bu avantajlar ve dezavantajlar göz önüne alınarak her iki uygulamayı da geliştirmek amacıyla yıllardan beri çalışmalar devam etmektedir.

Rejyonel anestezi uygulamaları olan spinal anestezi, epidural anestezi, sakral epidural anestezi (kaudal blok), periferik sinir blokları ve intravenöz rejyonel anestezide kullanılan tekniklerin ve ilaçların geliştirilmesi için yapılan çalışmalarda, genel olarak, oluşturulan rejyonel anestezinin başlama süresi, etki süresi, bitiş süresi, kullanılan ilaçların etkisi ve yan etkileri değerlendirilmiştir. Bu çalışmalar neticesinde, son yıllarda, epidural anestezide kullanılan lokal anestetik ajanlara adjuvand olarak çeşitli ilaçlar (opioidler, adrenalin, bikarbonat, steroidler, hormonlar vs.) eklendiği bildirilmiştir.

İlk kez 1984 yılında Tamsen ve Gordh tarafından , bir α_2 -adrenoseptör agonisti olan klonidin epidural anestezide kullanılmış olup, günümüzde anestezi pratiğinde kullanımına uygun preparatları da yapılmıştır (13). Klonidin reseptörleri üzerine olan selektivite oranı; α_2/α_1 : 200/1 olup, son yıllarda geliştirilen, yine bir α_2 -adrenoseptör agonisti olan dexmedetomidin reseptör selektivitesi ise α_2/α_1 : 1600/1 bulunmuştur (9,11,25).

Biz de bu deneysel çalışmamızda; epidural anestezide deksmedetomidinin lokal anesteziye eklenmesinin blok üzerine olumlu etkileri olabileceğini düşünerek, tavşanlarda uygulanan epidural anestezide, ropivakain ve deksmedetomidinin ayrı ayrı ve birlikte kullanımının reyonel anestezi sırasındaki hemodinamik değişiklikler ile ağrı, sedasyon ve motor blok üzerine etkilerini değerlendirmeyi ve karşılaştırmayı amaçladık.

Yaptığımız literatür araştırmasında, tavşanlarda veya diğer herhangi bir deney hayvanında epidural deksmedetomidin veya ropivakain kullanılarak, hemodinamik etkilerin araştırıldığı bir deneysel çalışmaya ulaşamadık. Tavşanlarda ve diğer deney hayvanlarında ropivakain dışında lidokain gibi bazı lokal anestezi ilaçlarının epidural kullanımı ile ilgili yayınlar bulunmaktadır (26). Klinik çalışmalarda ise epidural anestezide ropivakain, deksmedetomidin ve yine bir α_2 -adrenerjik agonist olan klonidin kullanımı sırasında bu ajanların neden olduğu hemodinamik değişikliklerle ilgili yayınlar ve deksmedetomidinin IV yolla kullanıldığında yaptığı hemodinamik değişikliklerle ilgili yayınlar bulunmaktadır (12,27,28,29,30,31).

Hogan ve ark'nın (26) tavşanlarda yapmış olduğu, epidural anestezi esnasında apneye neden olan hipoksiyi araştırdıkları çalışmada; tavşanlara torakolomber epidural blok için %1.5'lük lidokainden 0.4 ml kg(-1) dozda verilmiştir. Bu çalışmanın sonucunda, tavşanlardaki lidokain kullanılarak yapılan torakolomber epidural anestezinin ortalama arterial basıncı 76 ± 4 (ORT \pm SD) mmHg'dan 42 ± 2 (ORT \pm SD) mmHg'ya düştüğünü gösterdiler.

Hall ve ark'nın (27) insanlarda, IV deksmedetomidin infüzyonlarının (0.2, 0.6, 1.0 μ g kg(-1) h(-1) dozlarında) reversibl bir sedasyona ve hafif bir analjezik etkiye neden olduğunu, ortalama arter basıncını küçük ama anlamlı derecede düşürdüğünü, kalp hızını ise %20 azalttığını (0.6 μ g kg(-1) h(-1) dozda) bulmuşlardır.

Aanta ve ark.'nın (28) insanlardaki, küçük jinekolojik cerrahi işlemlerde, premedikasyon olarak tek doz halinde verilen (0.33 ve 0.67 $\mu\text{g kg}(-1)$) deksmedetomidinin arter kan basıncını ve kalp atım hızını azalttığını, yine cerrahi girişim esnasında kullanılan IV. anestezi dozunu azalttığını bulmuşlardır.

Kallio ve ark (29) da , sağlıklı erkek gönüllülerde, IV. deksmedetomidinin hemodinamik kontrol mekanizmaları üzerine olan etkilerini araştırdıkları çalışmalarında; bu ajanın, yapılan doza bağlı olarak sistolik ve diastolik arter kan basıncını azalttığını, kalp hızını düşürdüğünü bulmuşlardır. Bu çalışmada 12.5, 25, 50 ve 75 μg 'lık dozlar uygulanmış, 75 μg 'lık doz sonrası arter kan basıncında en fazla %18'lik düşüş olurken, kalp hızında ise orta derecede bir azalma saptamışlardır.

Maroof ve ark'nın (12) ASA I-II risk grubu 20-40 yaş arasındaki 60 erişkin erkek hastada yapmış olduğu ortopedik alt ekstremitte cerrahideki çalışmada; epidural deksmedetomidinin lokal anesteziye eklenmesinin postoperatif titreme üzerine olan etkilerini araştırmışlar. İki gruba ayırdıkları hastalarda bir gruba 20 ml %0.5 bupivakain ve 1 ml serum fizyolojik, diğer gruba ise 20 ml %0.5 bupivakain ve 1 ml deksmedetomidin (2 $\mu\text{g kg}(-1)$) epiduralden verildikten sonra intraoperatif ve postoperatif 6 saat boyunca monitorize edilen hastaların kan basınçları, kalp atım hızları, solunum hızları, sedasyon skorları (Ramsay sedasyon skalası kullanılarak) ve titreme insidanslarına bakılmış. Deksmetomidin eklenen grupta titreme insidansının, sadece bupivakain verilen gruba göre daha az olduğunu bulmuşlardır. Ortalama arter kan basıncında ise deksmedetomidin eklenmeyen grupta anlamlı bir farklılık olmadığını, deksmedetomidin eklenen grupta ise postoperatif ilk 3 saatlik periyotta azalma olduğunu, sadece bupivakain verilen grupta ise postoperatif 6 saat boyunca kalp atım hızında anlamlı bir değişikliğin olmadığını saptamışlardır. Deksmetomidin eklenen grubun sedasyon seviyelerinde ve solunum hızlarında ise değişiklik görmemişlerdir.

Simon ve ark'nın (30) 54 hasta üzerinde; ortopedik, jinekolojik, ürolojik ve alt abdominal cerrahi geçiren hastalarda epiduralden %1'lik ropivakain kullanarak yaptıkları çalışmada nöral blokaj ve hemodinamik değişiklikleri araştırmışlar. Yaşlara göre 3 gruba ayırdıkları hastalarda (Grup1:18-40 yaş; Grup2: 41-60 yaş; Grup3: 61 yaş ve üzeri) epiduralden test dozu olarak 3 mL; %1'lik prilokain ve 5 µg mL(-1) epinefrin verildikten sonra 15 mL %1'lik ropivakain ile epidural anestezi yapılmış. Bu hastalarda daha sonra motor blok ve analjezi seviyesi ile hemodinamik değişiklikler kaydedilmiştir. Çalışma sonucunda motor bloğun yaşlı hasta grubunda (Grup3) gençlerden (Grup1) daha kuvvetli olduğu belirlenmiş; bradikardi insidansı ve hipotansiyon ile ortalama arter kan basıncındaki azalmanın ise epidural enjeksiyonundan sonraki ilk saatten sonra yaşlı hasta grubunda daha fazla olduğu görülmüştür. Sonuç olarak artan hipotansiyon insidansının yaşla ilişkili olduğu ve hemodinamik değişikliklere yaşın katkıda bulunduğu belirtilmiştir

Förster ve ark (31), risk grubu ASA I-III olan, total diz artroplastisi olacak 85 yaş ve altındaki hastalarda yaptıkları randomize, çift-kör çalışmada; düşük doz ropivakain ve fentanile eklenen klonidinin yan etkilere neden olmadan epidural analjeziyi iyileştirip iyileştirmediğine araştırmışlardır. Operasyon başlamadan önce epidural katater takılıp test dozu verildikten sonra (3 mL, %7.5'lik ropivakain ile) 3-4 mL %7.5'lik ropivakain kullanılarak spinal anestezi yapılan hastalar ameliyata alınmış. Cerrahi sonrası ise epidural kataterden verilmek üzere, Grup RFC için; 2mg mL(-1) ropivakain, 5µg mL(-1) fentanil ve 2 µg mL(-1) klonidin içeren infüzyon solüsyonu, Grup RF için ise klonidin olmadan aynı dozdaki opioid ve lokal anestezikli solüsyon hazırlanmış. Başlangıçta 5 ml'lik bolus dozun ardından 5ml sa(-1) lik epidural infüzyonuna başlanmış ve ihtiyaca göre bu hız kademeli olarak azaltılmış. Sonuçta düşük doz ropivakain-fentanil karışımına eklenen düşük doz klonidinin, postoperatif ek opioid ihtiyacını azalttığı bulunmuştur. Ayrıca klonidin arter kan basıncını ve kalp atım hızını hastalardaki hemodinamiyi bozmadan hafifçe azaltmıştır. Bu

çalışmada klonidin eklenmesi hipotansiyon, bradikardi ve efedrin ile atropin kullanım insidansını arttırmamıştır.

Çalışmamızda epidural yoldan sadece deksmedetomidin verdiğimiz Grup D'de , 35. dakikadaki ölçümümüz olan KAH8'de anlamlı olarak düştü ($p<0.01$). Diğer ölçüm zamanlarında ise grup içi anlamlı bir değişiklik saptanmadı. Yine aynı gruptaki OAB değerlerine baktığımızda ise; OAB'de 15., 35. ve 70. dakikalardaki ölçümlerde anlamlı bir düşüş olduğunu bulduk (OAB4 ve OAB8 için $p<0.05$, OAB70 için $p<0.01$). Yaptığımız literatür taramalarında yalnız başına deksmedetomidinin epidural yolla verilerek hemodinamik yanıtı olan etkilerinin bakıldığı bir klinik ve deneysel çalışmaya rastlamadık. Deksmetomidinin IV. yolla kullanımı sırasında hemodinami üzerine olan etkilerinin bakıldığı Kallio ve ark (29), Aanta ve ark (28) ile Hall ve ark'nın (27) klinik çalışmalarında IV. deksmedetomidinin kan basıncını ve KAH'nı anlamlı olarak azalttığı bildirilmiştir. Kallio ve ark'ı bu etkinin doza bağımlı olduğunu bulmuşlardır. Biz çalışmamızda deksmedetomidini intravenöz kullanmadık. Epidural yolla daha yüksek dozlarda dexmedetomidin kullanmamıza rağmen OAB'de 15., 35. ve 70 ve KAH8 deki bu düşüşü, bu ölçüm zamanlarının tavşanlara laparotomi sırasında izofluran ile uyguladığımız inhalasyon anestezisine denk gelmesi nedeniyle buna bağlı olabileceğini ve bu nedenle yalnız başına deksmedetomidinin epidural yolla verilmesinin anlamlı olamayabileceğini düşündük. Grup R'de ise çalışma süresince baktığımız KAH ve OAB değerlerinde anlamlı bir değişiklik olmadı ($p>0.05$). Literatür taramalarımızda da hayvanlarda, epidural yoldan ropivakain verilerek yapılan epidural anestezi ile ilgili hemodinamik değişikliklerin bakıldığı bir çalışma bulamadık. Ancak Hogan ve ark'nın (26) tavşanlarda, lidokain kullanarak yapmış olduğu torakolomber epidural blok çalışmasında; OAB değerlerinin anlamlı olarak düştüğünü bulmuşlardır. Çalışmamızda ise ropivakain; farklı bir lokal anestetik kullanılan Hogan'ın çalışmasından (26) farklı olarak hemodinamik değişiklik oluşturmadı.

Deksmedetomidin ve ropivakinin beraber kullanıldığı Grup DR’de ise KAH değerlerinde, 15. dakikadaki ölçümlerden (KAH4) itibaren anlamlı bir düşmenin söz konusu olduğunu saptadık ($p<0.01$). İnhalasyon anestezisi verilmeye başladıktan sonraki KAH ölçümlerinde ise bu düşüşün daha da arttığını (KAH8 için $p<0.001$ ve 212.8 ± 12.99) ancak zaman ilerdikçe KAH değerlerinin artmasına rağmen yinede çalışma süresince KAH8’deki ölçümlerden düşük seyrettiğini saptadık (KAH15, KAH22 ve KAH 28 için $p<0.001$ ve KAH34 için $p<0.01$) Yine Grup DR’deki OAB değerleri için anlamlı farklılık 15. dakikadaki OAB4’de görülmeye başladı ($p<0.05$), inhalasyon anestezisinin etkisiyle OAB8’de (35. dk) en düşük değerine ulaşarak OAB15’de (70. dk) de bu düşüklük devam etti ($p<0.001$). Daha sonra artmaya başlayan OAB değerleri OAB22’ de (105. dk) de başlangıca göre anlamlı derecede düşük iken ($p<0.05$) sonraki ölçümler için bir fark bulunamadı. Literatür taramalarımızda lokal anesteziyelere eklenen deksmedetomidinin yol açtığı hemodinamik değişikliklerle ilgili deneysel araştırmalara rastlayamadık. Ancak Maroof ve ark’nın (12) yapmış olduğu klinik çalışmada lokal anestezije eklenen deksmedetomidinin epidural yolla verilmesiyle 3 saat boyunca OAB’de düşüşün olduğu bildirilmiştir. Bu çalışmaya ek olarak; Förster ve ark (31) , yine klinik çalışmalarında epiduralden verilen ropivakain ve fentanil karışımına bir α_2 -adrenoseptör agonisti olan klonidinin eklenmesinin KAH ve kan basıncı değerlerinde azalmaya neden olduğunu bulmuşlardır. Bizim çalışmamız deneysel bir araştırma olmasına rağmen; tavşanlarda epidural anestezide, ropivakaine adjuvandı olarak deksmedetomidin eklenmesinin OAB ve KAH’nı azaltarak hemodinamik değişikliklere yol açabileceğini, ayrıca; bu epidural anestezide inhalasyon anestezisinin de eklenmesinin hemodinamik değişiklikleri daha da artırabileceğini düşündürmüştür.

İzole yenidoğan rat spinal kordunda yapılan bir çalışmada, deksmedetomidinin spinal nosiseptif iletiye etkiyi gösteren dorsal köklerin uyarısına ventral kök cevabını inhibe ettiği saptanmıştır (32).

Walker ve ark (33), rat yavrularındaki inflamatuvar hiperaljezide kullanılan epidural deksmedetomidinin etkilerinin gelişimsel yaş üzerine olan etkisini araştırmışlardır. Üç, 10 ve 21. postnatal gündeki rat yavrularının pençelerine %2'lik carragenan solusyonu (Sigma, St Louis, MO) enjekte edilmesi suretiyle hiperaljezi oluşturmuşlardır. Ardından 30-gauge'lik bir iğne yardımıyla ,3 günlük yavrulara 1,2,4 ve 10 µg/kg dozlarında, 10. ve 21. günlük olanlara ise 1,2,4,10 ve 20 µg kg(-1) dozlarında deksmedetomidini epiduralden, hayvanları gruplara ayırarak vermişlerdir. Sonuç olarak tüm yaş gruplarında, inflamatuvar hiperaljeziyi epidural deksmedetomidin kullanımı ile azalttıklarını bildirmişlerdir.

Çalışmamızda, Grup D'de epidural kataterden verdiğimiz 2 µg kg(-1) dozda deksmedetomidinin tüm ölçüm zamanlarında tavşanların kuyruklarını sıkarak oluşturduğumuz ağrılı uyarana yanıtını tail flick refleksi (TF) değerlendirdiğimizde; herhangi bir istatistiksel anlamlı farklılığın olmadığını bulduk. Çalışmamızın 50. dakikasında, laparotomi sırasındaki periton kesisinin (PY) oluşturduğu ağrıya yanıtı olan cevabı değerlendirdiğimizde ise Grup D'de baktığımız PY için sadece 2 tavşanda ağrılı uyarana yanıt yoktu, diğer 8 tavşanda ise hayvanlarda laparotomi esnasında izofluran genel anestezi uygulanmasına rağmen periton kesisi esnasında ciddi hareketlenme gördük. Bu iki tavşandaki periton kesisine yanıtın olmamasını; tüm hayvanlarda kuyruk sıkılarak oluşturulan ağrılı uyarana yanıtın saptanması nedeniyle bize bu durumun deksmedetomidinin analjezik etkisinden ziyade izofluran ile uyguladığımız inhalasyon anestezisine bağlı olabileceğini düşündük. Bizim çalışmamız Walker ve ark'nın (33) bulguları ile uyumlu değildi. Bu durumu çalışmamızda farklı bir hayvan türünü kullanmamıza ve değerlendirdiğimiz ağrı türünün kimyasal bir ajan ile oluşturulan hiperaljeziden farklı olmasına bağlamaktayız. Ayrıca epidural kataterden uyguladığımız 2 µg kg(-1) dozundaki deksmedetomidinin farklı dozlarını kullanmayışımız nedeniyle tek başına epidural deksmedetomidinin tavşanlardaki analjezik etkisi konusunda bize yeterli bilgi sağlamadı. Fakat Grup R'de ise grup içinde TF8'den (35. dk) itibaren TF15

(70. dk) ve TF22 (105. dk) ölçüm zamanlarında ağırlı uyarana TF yanıtında istatistiksel anlamlı bir azalma saptadık. TF28 (135. dk) ve TF34'de (165. dk) ise herhangi bir farklılık saptamadık. Ellinci dakikadaki periton kesisi ile oluşturduğumuz ağırlı uyarana yanıtı değerlendirdiğimizde hiçbir hayvanda çekilme yanıtını, hareketlenmeyi saptamadık. Grup DR'de ise TF2'den (5. dk) itibaren hiçbir ölçüm zamanında ağırlı uyarana karşı tail flick refleks yanıtı saptamadık. Ayrıca Grup DR'de periton kesisi ile oluşturduğumuz ağırlı uyarana (PY) da herhangi bir yanıt saptamadık. Grup DR'deki TF'ye karşı olan yanıtızlığın Grup R'ye göre erken başlaması ve uzun sürmesi bize bir lokal anestezi olan ropivakainle kombine edilen deksmedetomidinin epidural anestezi sırasında lokal anesteziklerin etkisi üzerine olumlu etkilerinin olabileceğini düşündürdü. Her iki grup arasında periton kesisi ile oluşturulan ağırlı yanıtı cevap açısından ise herhangi bir farklılık saptanmadı.

Zarnow (34) yaptığı çalışmada; farklı dozlarda, infüzyon şeklinde verilen deksmedetomidinin tavşanlardaki sedasyon yapıcı etkilerini araştırmıştır. Çalışma, IV. olarak 20, 80, 320 $\mu\text{g kg}^{-1}$ dozlarındaki deksmedetomidin kullanılarak yapılan çalışmada; deksmedetomidinin, arterial kanda parsiyel karbondioksit basıncını (PaCO_2) ve sedasyon seviyesini belirgin olarak arttırdığını, kalp atım hızını, solunum hızını ve parsiyel oksijen basıncını (PaO_2) ise azalttığını bulmuştur. Buerkle ve ark (35) ise α_2 -adrenoseptör agonistlerinin farklı subtiplerinin, sıçanlardaki sedatif ve antinosiseptif etkilerini, ilaçları intrasrebroventriküler (ICV) vermek suretiyle araştırmışlardır. ICV yolla verilen klonidin ve deksmedetomidinin doza bağılı olarak antinosiseptif ve sedatif etkilerinin olduğunu ve bu doz bağımlı etkinin oluşmasındaki deksmedetomidin dozunundaki değişikliklerin klonidin dozundaki değişikliklerden daha az olduğunu saptamışlardır.

Sabbe ve ark ise (36) köpeklerde IV olarak 1-10 $\mu\text{g kg}^{-1}$ deksmedetomidin vererek yaptıkları çalışmada, deksmedetomidinin doza bağılı olarak sedasyona neden

olduğunu, kalp atım hızını ve solunum hızını yavaşlattığını ve artmış PaCO₂'ye karşı azalmış bir yanıtın olduğunu bulmuşlardır.

Biz ise araştırmamızda; tüm gruplarımızda, sedasyon skorları (SS) 10. dakikadaki ölçüm zamanımızdan (SS3) itibaren anlamlı derecede arttığını saptadık. Bu durum çalışmamızın sonuna kadar aynı şekilde devam etti ($p < 0.001$). Ancak sedasyon skorlarını gruplar arasında karşılaştırdığımızda ise bir farklılık saptayamadık ($p > 0.05$). Sabbe ve ark (36) ile Zarnow 'ın (34) hayvanlarda yaptıkları çalışmalar neticesinde; IV olarak verilen deksmedetomidinin, Buerkle ve ark'nın (35) araştırmasının sonucunda ise; ICV olarak verilen deksmedetomidinin sedasyon yapıcı etkileri olduğu bidirmelerine rağmen biz çalışmamızda deksmedetomidinin hem yalnız başına (Grup D) hem de ropivakainle kombine edilerek (Grup DR) verilmesinin hemde yalnız ropivakain verilen Grup R de sedasyon dereceleri arasında anlamlı fark bulmadık. Bu nedenle deksmedetomidine bağlıabileceğimiz bir sedasyon etkisiyle karşılaşmadık. Ayrıca bizim elimizde hayvanın sedasyon düzeyini net olarak belirleyebilecek dakika solunum sayısı, PaCO₂ ve PaO₂ gibi ölçüm sonuçları olmayıp sadece KAH değerleri vardı. Bu sebeple tavşanlarda epidural yoldan tek doz halinde bizim uyguladığımız dozlarda deksmedetomidin verilmesinin sedasyona neden olup olmayacağını net olarak değerlendiremedik.

Sonuç olarak deksmedetomidin bizim kullandığımız tavşan modelinde, yalnız başına epidural yolla verilmesiyle belirgin bir hemodinamik değişikliğe neden olmadığını, sedasyon düzeyini değiştirmedeğini, motor blok üzerine etkisi bulunmadığını düşünmekteyiz. Deksmetomidinin adjuvandı olarak ropivakain eklenmesinin ise ileri derecede hemodinamik değişikliklere neden olduğunu, lokal anesteziğin motor blok üzerine etkilerini arttırdığı düşüncesine vardık.

ÖZET

Çalışmamızda tavşanlara uygulanan epidural anestezi modelinde, ropivakaine eklenen deksmedetomidinin hemodinamik değişiklikler ile sedasyon ve motor blok üzerine olan etkilerini araştırmayı amaçladık

Çalışmamızı 30 adet Yeni Zelanda Albino cinsi 6-10 aylık 2,5-3,5 kg ağırlığındaki tavşanlar üzerinde yaptık. Tavşanlara çalışmanın başında 1-2 L dk(-1) %100 oksijenle birlikte %2 oranında izofluran (Forane, Abbott) inhale ettirilerek inhalasyon anestezisi uygulandı. İnhalasyon anestezisi yeterli seviyeye ulaşıncaya, negatif basınç kaybolma tekniği ile lomber 5-6 aralığından epidural katater (Perifix 401- Braun) yerleştirildi ve kranial yönde 9-10 cm ilerletildi. Yerleştirilen epidural katater tavşanın cildine tünel açılması suretiyle tespit edildi. İnhalasyon anestezisi sonlandırılıp uyandırılan tavşanlara epidural katater yoluyla %2'lik lidokainden (Aritmal %2 – Biosel) test dozu verilerek yerleştirilen kataterin epidural aralıkta olup olmadığı kontrol edildi. Laboratuvar şartlarında 48 saat beslenerek tutulan tavşanların auriküler arterlerine kanül takılarak invazif arter basıncı monitörize edildi. Yine auriküler ven yolu ile 4 mg kg(-1) saat hızla %0,9'lük NaCl infüzyonu yapıldı. Başlangıçta hemodinamik değerleri (ortalama arter basıncı ve kalp hızı) ile sedasyon skorları kaydedildi. Üç gruba ayrılan tavşanlardan, D grubundakilere 2 µg kg(-1) deksmedetomidin, R grubundakilere 3 µg kg(-1) ropivakain ve DR grubundakilere 2 µg kg(-1) deksmedetomidin ile 3 µg kg(-1) ropivakain; 1,5 ml serum fizyolojik içinde hazırlanarak epidural kataterden verildi. 30 dk.

sonra yine inhalasyon anestezisi uygulanan tavşanlara laparotomi yapılarak çekuma kadar ulaşıldı ve batin tekrar kapatılıp tavşanlar uyandırıldı. Başlangıçtan itibaren her 5 dakikada bir yaklaşık 165 dakika boyunca hemodinamik değerleri ile sedasyon skorları ve motor blok derecesi değerlendirilip kaydedildi. Ayrıca laparotomi esnasında periton çekilmesine olan yanıtı bakıldı. Çalışmamızda grupların demografik verilerinin karşılaştırılmasında “kikare” ve “Anova testi” kullandık. Gruplar arası karşılaştırmada “Kruskall Wallis testi” kullandık. Grup içi karşılaştırmalarda ise “Friedman testi” uyguladık ve anlamlı çıkanlar “Dunnet testi” %95 doğruluk payı ile doğrulandı.

Deksmedetomidin kullanarak epidural anestezi uyguladığımız grupta (Grup D) anlamlı hemodinamik değişiklikler olmadığını, motor blok gelişmediğini, sedasyon düzeyini değiştirmediğini gördük. Ropivakain ve deksmedetomidin ile epidural anestezi uyguladığımız grupta (Grup DR), kalp atım hızı ve ortalama arter basınçlarında anlamlı değişim olduğunu, motor bloğun hızla başladığını ve çalışmamızın sonuna kadar sürdüğünü gördük. Sedasyon skorları açısından ise gruplar arası bir fark saptamadık.

Sonuç olarak deksmedetomidin bizim kullandığımız tavşan modelinde, yalnız başına epidural yolla verilmesiyle belirgin bir hemodinamik değişikliğe neden olmadığını, sedasyon düzeyini değiştirmediğini, motor blok üzerine etkisi bulunmadığını düşünmekteyiz. Deksmedetomidinin adjuvandı olarak ropivakain eklenmesinin ise ileri derecede hemodinamik değişikliklere neden olduğunu, lokal anestezinin motor blok üzerine etkilerini arttırdığı düşüncesine vardık.

SUMMARY

In our study, we aimed to search, the effects of dexmedetomidine combined with ropivacaine on hemodynamic status, sedation and motor blockage in a model of epidural anesthesia at rabbits.

We studied on 30 New Zeland albino rabbits aged 6 to 10 months and of 2,5-3,5 kg weight. Inhalation anesthesia was performed by 2% isofluran (Forane, Abbott) in 1-2 lt/min. of 100% O₂. Epidural catheter (Perifix 401-Braun) was placed through the L5-6 interspaces with the loss of resistance technique after adequate anesthesia level is gained. To confirm that the catheter was placed to the epidural space, lidocain 2% (Aritmal 2%- Biosel) was injected by the catheter after the inhalation anesthesia was stopped and the rabbits were awakened. The rabbits were feeded for 48 hours in the laboratory and invasive arterial pressure was monitorized by the cannulation of the auricular artery. Also 0,9% NaCl was infused 4 mg kg(-1) hour(-1) by the auricular vein. The initial hemodymanic values (mean arterial pressure, heart rate) and sedation scores were recorded. The rabbits were divided into D, R and DR groups. 2 µg kg(-1) dexmedetomidine, 3 µg kg(-1) ropivacaine, 2 µg kg(-1) dexmedetomidine and 3 µg kg(-1) ropivacaine were prepared in 1,5 ml serum physiologic and applied to the rabbits via the epidural catheter, respectively. 30 minutes later inhalation anesthesia and laparotomy was performed and abdomen was closed after reaching to chequum. Hemodynamic values, sedation scores and motor blockage levels were recorded every 5

minutes for approximately 165 minutes from the beginning. Response to the traction of peritoneum was also evaluated.

We used “Chi-Square” and “Anova” test to compare the demographic results. The comparisons between the groups were carried out by using “Kruskall Wallis” test. The groups were compared among themselves, using “Friedman test” and the significant results were verified by “Dunnet test”.

We observed that there were no significant changes on hemodynamic status and sedation scores, and no motor blockage was developed in the Dexmedetomidine group (Group D). In the group of Dexmedetomidine combined with Ropivacaine (Group DR), there were significant changes on heart rate and mean arterial pressure, motor blockage was developed rapidly and continued till the end of the study. We observed no changes on sedation scores between the groups.

As a result in our opinion, dexmedetomidine has no significant effects on hemodynamic status, sedation and motor blockage when used alone by the epidural catheter in rabbits. But when used as an adjuvant to ropivacaine, we observed that dexmedetomidine caused changes on hemodynamic values, and has positive effects on motor blockage.

KAYNAKLAR

- 1- Morgan GE, Mikhail MS : Klinik Aesteziyoloji. Üçüncü Baskı. Güneş Kitabevi, Lange, Ankara 2004.
- 2- Cousins MJ, Phillip O : Neural blockade in clinical anesthesia and management of pain. Third Edition. Lippincott-Raven. USA,1998.
- 3- Dökmeci İ : Farmakoloji (İlaç uygulamalarında temel kavramlar). Nobel Tıp Kitabevleri. İstanbul, 1992
- 4- Ganong WF: Tıbbi Fizyoloji (Review of Medikal Physiology) :Yirminci Baskı. Nobel Tıp Kitabevleri (McGraw-Hill Company). İstanbul, 2002.
- 5- McClellan KJ, Faulds D: Ropivakaine (An update of its use regionel anaesthesia). Drugs 2000 Nov; 60(5): 1065-1093
- 6- Owen MD, Dean LS: Ropivakaine. Expert opinion on pharmacotherapy 2000, 1(2):325-336.
- 7- Serdar Erdine : Rejyonal Anestezi. Nobel Tıp Kitabevleri. İstanbul, 2005.
- 8- Mantz Jean: Dexmedetomidine. Drugs Of Today, 1999, 35(3): 151-157.
- 9- Bhamra N, Goa KL, McClellan KJ :Dexmedetomidine. Drugs 2000 Feb, 59(2):263-268.
- 10- Aantaa R, Kallio A, Virtanen R : Dexmedetomidine, A novel α -2 adrenerjik agonists. A review of its pharmacodynamics characteristics. Drugs Of The Future. 1993, 18(1): 49-56.
- 11- Mervyn Maze : Clinical uses of α -2 agonists. ASA (The American Society Of Anesthesiologist 1992;20(12): 133-142.

- 12-** Maroof M, Khan SA, Jain D : Evaluation of dexmedetomidine in reducing shivering following epidural anesthesia. *Anesthesiology*, 2004; 101:A495.
- 13-** Zeynep Kayhan: Klinik Anestezi. Genişletilmiş İkinci Baskı. Logos Yayıncılık. İstanbul1997.
- 14-** John ET, editors: Rejyonel Anestezi Ve Ağrı Tedavisi. İkinci Baskı. Nobel Tıp Kitapevi İstanbul, 2002.
- 15-** Malinovsky JM, Bernard JM, Baudrimont M :A choronic model for experimental investigation of epidural anesthesia in rabbit. *Reg Anesth*, 1997 Jan Feb; 22(1):80-5.
- 16-** Çiçek S, Attar A, Tuna H: Effects of different doses of midazolam on spinal somatosensory evoked potentials. *Acta Neurochirurgica*, 2000; 142:921-927.
- 17-** Taguchi H, Murao K, Nakamura K, Uchida M, Shingu K,: Percutan Choronic epidural catheterization in the rabbit. *Acta Anaesthesiol Scand*. 1997 Sep; 41(8): 1089-90.
- 18-** Masakazu H, Atsuo F, Ken-ichi F : A rabbit model for evaluation of surgical anesthesia and analgesia: Characterization and validation with isoflurane anesthesia and fentanyl analgesia. *Journal Of Anesthesia*. 2004 Nov; 18(4): 282-291.
- 19-** Dominquez C, Carstens F, Antogini JF: Carbon dioxide depress the F wave by A central, not peripheral, mechanism during isoflurane anesthesia. *Anesth Analg*. 2005 Feb; 100(2): 398-403.
- 20-** Bateman L, Ludders JW, Gleed RD, Erb HN : Comparison between facemask and laryngeal mask airway in rabbits during isoflurane anesthesia. *Vet. Anesth Analg*, 2005 Sep; 32(5): 280-8.
- 21-** Smith JC, Robertson LD, Auhll A : Endotracheal tubes versus Laryngeal mask airways in rabbit inhalation anesthesia: Ease of use and waste gas emissions. *Contemp Top Lab Anim Sci*. 2004Jul; 43(4): 22-25.

- 22-** Alaminos M, Marin JL, Moreno MI : Perineal transsphincteric derivation of urine. experimental study in rabbits. Eur J Pediatr.Surg. 2004 Jun; 14(3): 155-62.
- 23-** Hyashida M, Fakunaga A, Hanaoka K :An animal model for surgical anesthesia and analgesia: Characterization with isoflurane anesthesia and remifentanil analgesia. Anesth Analg. 2003 Nov; 97(5):1340-6.
- 24-** Valverde A, Morey TF, Hernandez J, Davies W : Validation of several types of noxious stimuli for use in determining the minimum alveolar concentration for Inhalation Anesthetics In Dogs And Rabbits. Am J Vet Res. 2003 Aug; 64(8): 957-62.
- 25-** Bischoff P,Kochs E : Alpha 2 Agonists in anesthesia and intensive medicine. Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther, 1993 Feb; 28(1):2-12.
- 26-** Hogan HQ, Amuzu J, Kampine JP: Hipoxia causes apnea during epidural anesthesia in rabbit. Anesthesiology 1998; 88:761-7.
- 27-** Hall JE, Uhrich TD, Barney JA: Sedative, amnestic and analgesic properties of small dose dexmedetomidine infusions. Anesth Analg 2000; 90:699-705.
- 28-** Aanta RE, Kanto JH, Scheinin M: Dexmedetomidine premedication for minor gynecologic surgery. Anesth Analg 1999 Apr; 70(4):407-13.
- 29-** Kallio A, Scheinin M, Koulu M: Effects of dexmedetomidine, a selective α -2-adrenoseptor agonists, on hemodynamic control mechanisms. Clin Pharmacol Ther 1989; 46:33-42
- 30-** Simon MJ, Veering BT, Stienstra R, van Kliff JW: The effects of age on neural blockade and hemodinamik changes after epidural anesthesia with ropivakain. Anesth Analg, 2002 May;94(5):1325-30.
- 31-** Förster JG, Rosenberg PH: Small dose of clonidine mixed with low-dose ropivakaine and fentanyl for epidural analgesia after total knee arthroplasty. British Journal of Anaesthesia 2004 Sep: 93(5);670-677.

- 32-** Faber ES, Chambers JP, Evans RH: Depression of NMDA receptor-mediated synaptic transmission by four alpha2 adrenoceptor agonists on the in vitro rat spinal cord preparation. *Br J Pharmacol* 1998; 124:507-12
- 33-** Walker SM, Howard RF, Keay KA, Fitzgerald M: Developmental age influences the effect of epidural dexmedetomidine on inflammatory hyperalgesia in rat pups. *Anesthesiology* 2005; 102:1226-34.
- 34-** Zarnow MH: *Neuropharmacology* 1991 Oct; 30(10):1065-71.
- 35-** Buerkle H, Yaksh TL: Pharmacology evidence for different alpha 2- adrenergic receptor sites mediating analgesia and sedation in the rat. *Br.J. Anesth* 1998 Aug;81(2):208-15.
- 36-** Sabbe MB, Penning JP, Ozaki GT: Spinal and systemic action of the alpha 2 receptor agonist dexmedetomidine in dogs. Antinociception and carbondioxide response. *Anesthesiology* 1994 May; 80(5).1057-72.

KISALTMALAR

BOS : Beyin omuilik sıvısı

BT : Bilgisayarlı tomografi

Dex : Deksmetomidin

dk : Dakika

G : Gauge

ICV : İntraserebroventriküler

IM : İntramüsküler

IV : İntravenöz

KAH : Kalp atım hızı

kg : Kilogram

L : Litre

LMA : Laringeal musk

MAC : Minimum alveolar konsantrasyon

mg : Miligram

ml : Mililitre

sa : Saat

SF : Serum fizyolojik

SS : Sedasyon skoru

OAB : Ortalama arter basıncı

TF : Tail flick refleksi

PY : Periton Kesisi ile Oluşan Ağrılı Uyarana Yanıt