

T.C.
Sağlık Bakanlığı
Dr. Lutfi Kırdar
Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi
II. Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği
şef: Uz. Dr. Serhan ÇOLAKOĞLU

**RATLARDA İNTRATEKAL
DEKSMEDETOMİDİNİN ANALJEZİK,
ANTİNOSESİPTİF VE NÖROTOKSİK
ETKİSİNİN ARAşTIRILMASI**

Uzmanlık Tezi

Dr. Başar ERDİVANLI

İstanbul - 2009

T.C.
Sağlık Bakanlığı
Dr. Lutfi Kırdar
Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi
II. Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği
şef: Uz. Dr. Serhan ÇOLAKOĞLU

**RATLARDA İNTRATEKAL
DEKSMEDETOMİDİNİN ANALJEZİK,
ANTİNOSESİPTİF VE NÖROTOKSİK
ETKİSİNİN ARAşTIRILMASI**

Uzmanlık Tezi

Dr. Başar ERDİVANLI

İstanbul – 2009

TEŞEKKÜR

Gerek uzmanlık eğitimimde gerekse mesleki hedeflerimde belirleyici olan, bilgi ve deneyimlerini bize aktarmaktan yılmayan saygıdeğer hocam, II. Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği Şefi Dr. Serhan ÇOLAKOĞLU'na,

Tezimin her aşamasında ve uzmanlık eğitimim süresince sabır ve hoşgörüsünü esirgemeyen Dr. Özlem SEZEN'e,

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım I. ve II. Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği başasistan ve uzmanlarına,

Beraber uyumla çalıştığım, sevgi ve dostlukları ile destek olan tüm asistan arkadaşlarıma, anestezi teknisyenlerine, yoğun bakım ve yanık ünitesi ekibine,

Araştırma süresince büyük yardımlarını gördüğüm, bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, patolojik değerlendirmeleri büyük bir titizlikle yapan sayın Prof. Dr. İbrahim ÖZTEK'e,

Benim için gösterdikleri özveri ve inançlarıyla yetişmemde emeği olan sevgili anneme, babama, canım kardeşime;

Gönlündeki yaşam ışığını benimle paylaşan, hayatıma anlam katan sevgili eşime,

Sonsuz teşekkürler...

Dr. Başar Erdivanlı
İstanbul 2009

İÇİNDEKİLER

| | |
|---------------------------------------------|-----|
| TEŞEKKÜR | iii |
| İÇİNDEKİLER | iv |
| SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ | v |
| ŞEKİLLER DİZİNİ | vi |
| TABLolar DİZİNİ | vii |
| 1. GİRİŞ | 1 |
| 2. GENEL BİLGİLER | 2 |
| 2.1. Spinal Anestezi | 3 |
| 2.2. Ratlarda İntratekal Aralığın Anatomisi | 17 |
| 2.3. Lokal Anestezikler | 18 |
| 2.4. Bupivakain | 20 |
| 2.5. Deksmetomidin | 22 |
| 3. GEREÇ VE YÖNTEM | 28 |
| 4. BULGULAR | 36 |
| 5. TARTIŞMA | 42 |
| 6. SONUÇ | 48 |
| KAYNAKLAR | 49 |
| EK 1: ETİK KURUL İZİN BELGESİ | 55 |

Simgeler ve Kısaltmalar Dizini

| | |
|-----------------------|---------------------------------|
| Na⁺ | Sodyum iyonu |
| K⁺ | Potasyum iyonu |
| Ca⁺ | Kalsiyum iyonu |
| H⁺ | Hidrojen iyonu |
| BOS | Beyin omurilik sıvısı |
| VLPO | ventrolateral preoptik çekirdek |
| i.v. | İntravenöz |
| MEY | Maksimal olası etki yüzdesi |

Şekiller Dizini

| | |
|---------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Şekil 1. Vertebranın kısımları | 3 |
| Şekil 2. Vertebral kolonun eğrilikleri | 4 |
| Şekil 3. Dermatomlar | 7 |
| Şekil 4. Rat vertebrasının anatomisi | 17 |
| Şekil 5. Bupivakain HCl'ün kimyasal yapısı | 20 |
| Şekil 6. Deksmetomidin HCl'ün kimyasal yapısı | 22 |
| Şekil 7. α_2 -adrenerjik reseptörlerin yapısı | 23 |
| Şekil 8. Spinal kord arka boynuzunda α_2 -adrenerjik reseptör ve mediyatörleri | 26 |
| Şekil 9. Kateterin yerleştirilmesi | 29 |
| Şekil 10. Kateter ucuna tıkaçın yerleştirilmesi | 30 |
| Şekil 11. Deney protokolünün şematik çizimi | 35 |
| Şekil 12. Ratların takibinde ağırlık değişiklikleri | 36 |
| Şekil 13. B grubu deneklerin Tail-flick testi sonuçları | 38 |
| Şekil 14. BD grubu deneklerin Tail-flick testi sonuçları | 39 |
| Şekil 15. B grubu deneklerin Hot-plate testi sonuçları | 40 |
| Şekil 16. BD grubu deneklerin Hot-plate testi sonuçları | 40 |

Tablolar Dizini

| | |
|--------------------------------------------------------------------------------|----|
| Tablo 1. Spinal Anestezinin Komplikasyonları | 14 |
| Tablo 2. Sinir liflerinin sınıflandırılması | 19 |
| Tablo 3. Deneklerin vücut ağırlıklarının ortalama \pm SS değerleri | 37 |
| Tablo 4. Tail-Flick test sonuçlarının Mann-Whitney-U testi ile değerlendirmesi | 38 |
| Tablo 5. Hot-Plate test sonuçlarının Mann-Whitney-U testi ile değerlendirmesi | 40 |



1. GİRİŞ

Spinal anestezi beyin omurilik sıvısı içine verilen lokal anestezi solüsyon ile sinir iletiminin geçici olarak durdurulmasıdır. İlk kez 1900 yılında Theodore Tuffier tarafından köpeklerde lomber bölgede duraya kokain ile lokal hemostaz uygulanırken denekte sempatoлизis oluşmasıyla klinik açıdan önemi ortaya çıkarılan spinal anestezi fikri, insanlara lidokain enjeksiyonu ile sezaryende başarılı bir şekilde gerçekleştirilmiş ve günümüze dek artan sayıda ve farklı ajanlarla en sık kullanılan rejyonel anestezi tekniklerinden biri haline gelmiştir [1].

Klinik uygulamada gelişen komplikasyonlar nedeniyle nöronal yapılar üzerine toksik etkileri [2,3] farkedilen lokal anesteziklerin, çeşitlenen hasta ve ameliyat türlerinden dolayı yetersiz etki süresi, kardiyotoksikite ve dezavantajlarından dolayı çeşitli ilaçlarla birlikte uygulanmaları denenmiştir. Benzodiazepinler [4], opioidler [5], neostigmin [6], ketamin [7] ve α_2 -reseptör agonistler [8,9] gibi çeşitli adjuvanlarla kombine edilerek bu eksiklikler giderilmeye çalışılmıştır. Kaşıntı, üriner retansiyon, solunum depresyonu, nistagmus, hemodinamik değişkenlik, bulantı ve kusma gibi yan etkileri olan bu adjuvanların ardından α_2 -reseptör agonistler de bilinç düzeyinde değişiklik veya solunum depresyonuna neden olmadan motor blok ve analjezi süresinde uzama sağlamaları nedeniyle nöroaksiyel anestezide kullanımları yaygınlaşmaktadır [10,11].

Bir α_2 -adrenerjik agonist olan klonidin ile yapılan pek çok çalışmada etkin analjezi sağlanmış, nöronlar üzerine toksik etkisi gösterilememiştir [12]. Klonidine göre 8 kat fazla α_2 -adrenerjik reseptör afinitesi gösteren [13] deksmedetomidinin analjezik etkinliği ve periferik sinir bloklarında nörotoksik etkisinin olmadığı son yıllarda yapılan çalışmalarda gösterilmiştir, buna karşılık nöroaksiyel blokajda nörotoksitesine yönelik bilgilerimiz çok sınırlı kalmıştır [14].

Çalışmamızda ratlarda bupivakain spinal anestezisine eklenen deksmedetomidinin spinal ve supraspinal ağrı yolları üzerine analjezik etkisi sırasıyla Tail-flick ve Hot-plate testleriyle, spinal sinirler ve sinir kökleri üzerine nörotoksik etkisi ışık mikroskopisi ile araştırıldı.

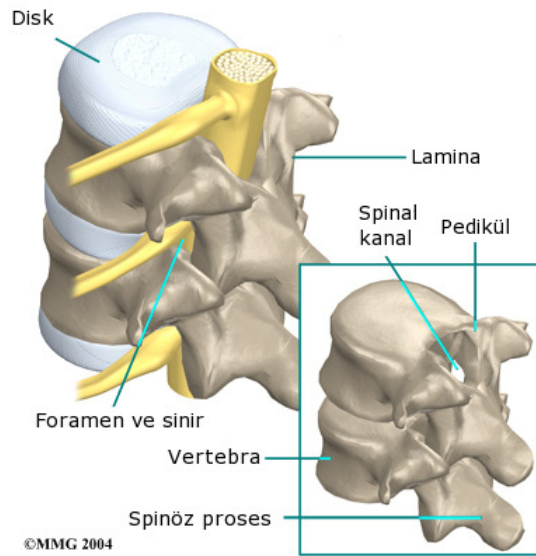
2. GENEL BİLGİLER

2.1. Spinal Anestezi

Spinal anestezi beyin omurilik sıvısı içine enjekte edilen lokal anestezi solüsyon ile sinir iletiminin geçici olarak durdurulmasıdır. Günümüzde en sık kullanılan rejyonel anestezi tekniklerinden biridir [1].

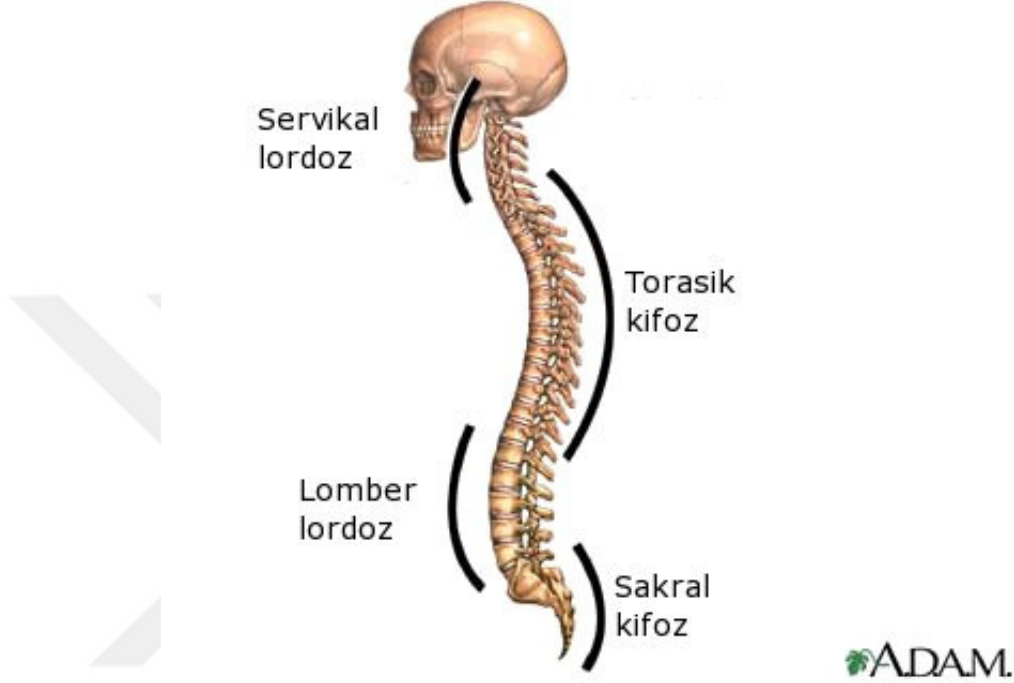
İnsanlarda Spinal Aralığın Anatomisi

Omurga erişkinde 7 servikal, 12 torakal, 5 lomber, 5 sakral ve 4 koksigeal olmak üzere 33 vertebradan oluşur. Birinci vertebra “atlas” hariç, vertebralar omur cismi, omur kavsi, diken çıkıntısı, enine çıkıntı, eklem çıkıntısı ve omur deliği olmak üzere 6 ana kısımdan oluşur [15] (Şekil 1).



Şekil 1. Vertebranın kısımları [16]

Vertebral kolon 3 yerde eğrilik gösterir. Servikal bölgede lordoz (öne eğik), torakal bölgede kifoz (arkaya eğik), lomber bölgede lordoz (öne eğik) gösterir. Bu eğrilikler lokal anestezi ilacının yayılımında önemlidir (Şekil 2).



Şekil 2. Vertebral kolonun eğrilikleri [16]

İskelette vertebral foramenin birleşmesiyle vertebral kanal meydana gelir. Spinal kord vertebral kanal içine yerleşmiş olup üst kısmı medulla oblongata ile devam ederken, alt kısmı konus medullaris adı verilen koniye benzeyen bir uç ile sonlanır. Konus medullarisin ucundan başlayarak koksiks tabanına kadar devam eden ince uzantıya filum terminale denir. Vertebral kolonun bütünlüğünü sağlayan ve spinal kordun korunmasına yardımcı olan ligamanlar aynı zamanda işlem sırasında iğnenin geçtiği katların bir kısmını oluşturur [15]. Bu ligamanlar arkadan öne doğru anterior longitudinal ligaman, posterior longitudinal ligaman, ligamentum flavum, interspinöz ligaman ve supraspinöz ligaman şeklinde sıralanır.

Spinal Kordun Zarları

Omurilik, beyni saran katların devamı olan üç zarla çevrilidir.

1- Spinal dura: Biri, vertebral kanalı döşeyen periostal tabaka, diğeri de spinal kordu koruyucu bir kılıf şeklinde saran iç tabaka olmak üzere iki katlıdır. Medulla spinalisi ve köklerini sarar. Yukarıda foramen magnuma tutunur ve kafatasında devam eder. Aşağıda ise konus medullaristen başlayıp aşağıya doğru iner filum terminaleyi sararak S₂ vertebra hizasında bir çıkmaz yaparak sonlanır. Böylelikle spinal ve epidural aralık da burada son bulmuş olur.

2- Araknoid: Duranın iç tabakasıyla sıkıca temasta olup onun gibi S₂ vertebra hizasında sonlanan ince ve damarsız bir membrandır. İkisinin arasında ince bir lenf tabakası içeren potansiyel bir subdural aralık mevcuttur.

3- Piamater: Beyin ve omuriliği saran ince vasküler bir membrandır. Spinal korda sıkıca yapışıktır. Araknoid ile piamater arasındaki aralık, subaraknoid mesafe olup, içinde bu iki tabakayı birleştiren trabeküller, spinal sinirler ve BOS bulunur. S₂ vertebra hizasında sonlanır [15,17].

Beyin Omurilik Sıvısı (BOS)

BOS özellikle lateral ventrikülde bulunan koroid pleksustan üretilir, salgılanır ve her iki monrö deliğinden geçerek 3. ventriküle, oradan da geçerek Akvaduktus Sylvii yoluyla 4. ventriküle girer. Buradan her iki lateral reses yoluyla Luschka deliğinden, arka reses yoluyla da Magendi deliğinden geçerek beynin ve omuriliğin subaraknoidal boşluğuna çıkar, araknoid membrandan ven sinüslerine giren araknoid villuslarıyla emilerek rezorbe olur.

BOS renksiz ve berrak görünümündedir, dansitesi 1.0006 g/ml civarındadır. Erişkin bir insanda 120-150 ml volümü mevcuttur, günlük üretilen ve resorbe olan

miktar eşit olup 500-800 ml'dir. BOS basıncı oturur pozisyonda 15-20 cmH₂O'dur.

Spinal Kord

Foramen magnum hizasında başlar, erkekte L₁ vertebra alt kenarında, kadında L₂ vertebra korpusu hizasında, yeni doğanda L₃ vertebra hizasında konus medullarisde sonlanır. Bu anatomik durum spinal anestezi sırasında iğne ile spinal kordun zedelenme ihtimalinden dolayı önemlidir. Konus medullaris sonrası vertebral kanalda cauda denilen sinir demeti bulunur. Konus medullaris S₂ seviyesine kadar filum terminale interne olarak devam eder. S₂ seviyesinde durayı delerek filum terminale eksterna adını alır ve koksikte sonlanır. Spinal kord bir anterior ve iki posterior arterden kanlanır. Venler ise intervertebral venlere drene olurlar.

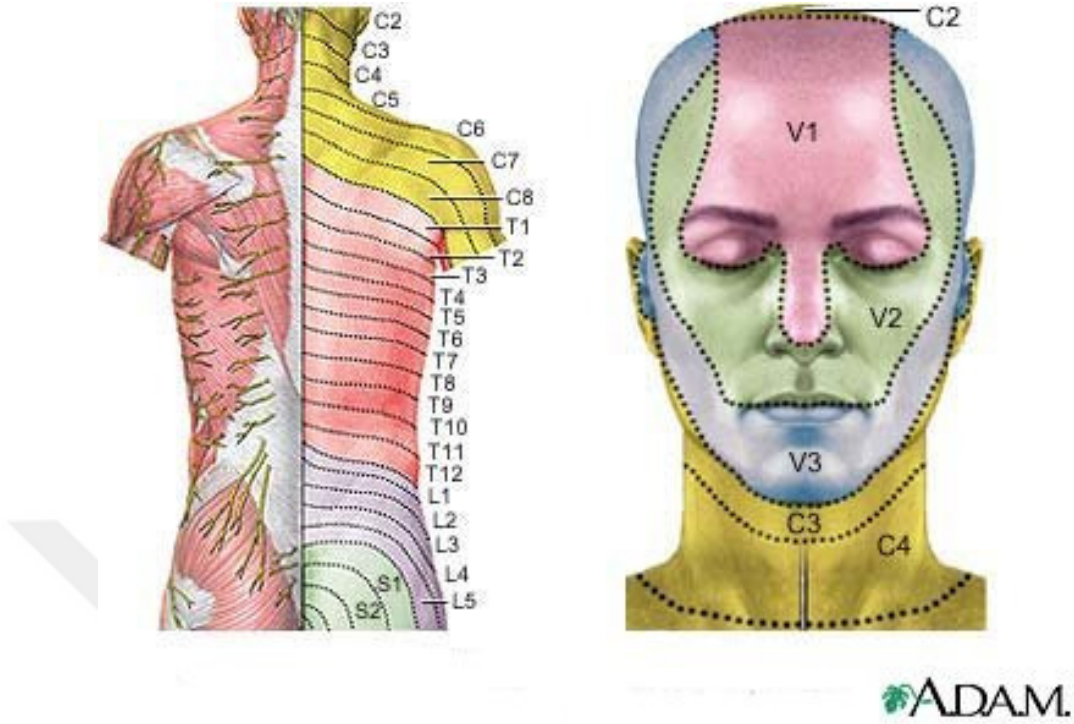
Spinal Sinirler

Medulla spinalisin ön ve arka kökleri intervertebral aralıkta birleşerek 31 çift spinal sinir oluşturur. Yukarıdan aşağıya doğru 8 çift servikal, 12 çift torakal, 5 çift lomber, 5 çift sakral, 1 çift de koksikial sinir adını alır. Ön kökler motor nöronlarda arka kökler ise duysal liflerden oluşur. Spinal anestezide blok yeri anatomik olarak bu spinal köklerdir .

Spinal sinirler subaraknoid aralıkta pia mater ile örtülüdür. Spinal sinirler 3. fetal ayda vertebral kanalın sonuna kadar uzanırken, doğumda ise L₃ seviyesinde sonlanır. Sempatik sinirler T₁-L₂ segmentler arasından çıkmakta olup pregangliyonik ve postgangliyonik nöronlardan oluşmaktadır.

Dermatomlar

Vertebral kanalı terkeden sinirlerin derideki yayılım alanları dermatomları belirler. Anestezi düzeyinin ve komplikasyonların değerlendirilebilmesi açısından önemlidir. Dermatomlar sadece deri için geçerli olup dermatom altında bulunan organ ve kaslar genellikle farklı spinal sinirlerce innerve edilir (Şekil 3).



Şekil 3. Dermatolar [16]

Spinal Bloğun Etki Mekanizmaları

BOS içine enjekte edilen lokal anesteziğin bir kısmı sinir dokusu tarafından alınır ve damar içine absorbe olarak ortamdaki uzaklaştırılır. Diğer bir kısmı yoğunluk farkı nedeniyle duradan epidural aralığa difüze olur. Lokal anesteziğin maddenin yoğunluğu, enjeksiyon yerinden uzaklaştıkça azalır. Sinir dokusuna difüzyon ilacın BOS içindeki yoğunluğuna, yağ içeriğine, sinir dokusunun lokal anesteziğin ile temas eden yüzeyinin genişliğine ve kanlanma düzeyine bağlıdır.

Spinal aralığa spinal anestezi ile verilen lokal anesteziğin ilacın etki yeri spinal sinirlerin ön ve arka kökleridir. Bu etki lokal anesteziğin yoğunluğu, sinir dokusunun lokal anesteziğin ile temas eden yüzey genişliği, yağ içeriği ve kanlanmasıyla değişiklik gösterir. Küçük lifli sensoriyel sinirler büyük lifli motor nöronlara göre daha önce etkilenirler.

Sensoriyal blokla motor blok arasında iki segmentlik seviye farkı vardır. Spinal kord içinde sempatik yollar ve pregangliyonik sempatik beta lifleri lokal anesteziye duyarlı olmaları nedeniyle sempatik bloğun sensoriyal bloktan daha aşağıda olabileceği ve daha uzun sürebileceği anlaşılmaktadır.

Spinal Anestezinin Endikasyonları

Cerrahi girişimin uygulanacak bölgenin nöroaksiyal yoldan uyuşturulması hastanın genel durumunu kötü yönde etkilemeyecekse spinal anestezi endikedir [15,17]. Bu durumda alt batin bölgesinde ve alt ekstremitelerde uygulanacak girişimler ve vazospastik hastalıkların tanı ve tedavisinde spinal blok uygulanabilir.

Spinal Anestezinin Kontrendikasyonları

Az sayıda mutlak kontraendikasyon mevcuttur. Bunlar hastanın işlemi reddetmesi, işlem sırasında sakin ve hareketsiz duramayarak sinirlerde hasar riski oluşturması ve beyin sapında herniasyon riski yaratan artmış kafa içi basıncıdır.

Rölatif kontraendikasyonlar ise enjeksiyon bölgesinde enfeksiyon, septisemi veya bakteriyemi, koagulapati veya terapötik antikoagülasyon, şok veya ciddi hipovolemi ve anesteziistin deneyimsizliğidir. Sıklıkla rölatif kontraendikasyonlar arasında sayılan, bilinen alt ekstremitte periferik nöropatisi ise medikal değil hukuksal açıdan bir kontraendikasyondur [15,17].

Spinal Anestezi Tekniği

Spinal anestezi planlanan hastaya mutlaka girişim ile ilgili bilgi verilmeli, onamı alınmalıdır. Hastanın sistemik ve fiziki muayenesi yapılmalı, hematolojik ve biyokimyasal parametreleri değerlendirilmelidir.

Hastaya spinal anestezi yapılmadan önce i.v. sıvı ile hidrasyon sağlanıp (10-15 ml/kg) monitorize edilmeli ve işleme bağlı oluşabilecek anksiyeteye yönelik premedikasyon uygulanmalıdır. Ameliyat masasında genel anesteziye geçilebilecek şartların ve her an resusitasyon uygulanabilecek ortamın hazır olması gerekir. Spinal iğne olarak Quincke veya Whitacre kullanılabilir. Spinal anestezi oturur, lateral dekübit ve pron pozisyonda yapılabilmektedir [15,17].

Oturur pozisyon en uygun pozisyon olup işaret noktaları belirgindir, postural hipotansiyon riski yüksektir. Lateral pozisyon hastalar için rahat bir pozisyon olup koopere olmayan hastalarda pozisyonu başkası verebilir. Tek taraflı anestezi için uygun pozisyonudur. Pron pozisyon anorektal cerrahi için uygun pozisyon olup aspirasyon ve havayolu hakimiyeti konusunda dezavantaj yaratır.

Spinal anestezi için çeşitli yaklaşım teknikleri vardır. Bunlardan en sık kullanılan orta hattan yaklaşım tekniğidir. Hastaya pozisyon verildikten sonra merkezden periferik doğru enjeksiyon yeri temizlenir, steril delikli bir örtüyle sınırlandırılır. Boyama solüsyonunun subaraknoidal aralığa geçmesini önlemek için steriliteye dikkat edilerek silinir. Her iki posterior superior iliak krestini birleştiren çizgisel hat kullanılır. Bu hat L₄'ün spinöz çıkıntısına ya da L₄-L₅ arasına tekabül eder. Lomber ponksiyon genellikle L₂-L₃ veya L₃-L₄ vertebral aralıktan yapılır. Giriş bölgesine intrakutan ve subkutan lokal anestetik yapılır ve bir süre beklenir [15,17].

Spinal iğne ile cilt, cilt altı, supraspinöz ve interspinöz ligamanlar hissedilerek geçilir. Ligamentum flavumda bir dirençle karşılaşılır ve bu tabaka geçilerek epidural aralık geçilmiş olur. BOS'un serbest akışı kontrol edilir. BOS'un berrak olması önemlidir. Berrak değilse örnek alınarak işlemde vazgeçilir. Berrak BOS gelişi görüldükten sonra lokal anestetik spinal aralığa yavaş olarak verilir ve spinal iğne geri çekilerek spinal enjeksiyon tamamlanır. Kullanılan solüsyonun hipotizo-hiperbarik olmasına göre hastaya pozisyon verilir. Spinal anestezinin etkinliği ve seviyesi Bromage skalası ve "pin-prick" testi ile bakılır. Yeterli seviyeye ulaştığında

uygun pozisyon verilerek operasyona başlanır [15,17].

Bromage Skalası, motor bloğun derecesini değerlendirmede kullanılan skaladır ve şu şekilde değerlendirilir:

- (0) Hiç paralizi yok, ayak ve dizini tam fleksiyona getirebilir.
- (1) Sadece dizini ve ayaklarını hareket ettirebilir.
- (2) Dizini fleksiyona getiremez, sadece ayağını oynatabilir.
- (3) Ayak eklemi ve baş parmağını oynatamaz, tam paralizi vardır.

Lokal Anestezik İlaçların Etki Yeri ve Mekanizması

Lokal anesteziklerin etki yeri spinal sinirlerin ön ve arka kökleridir. Blok şu sırayla ilerler:

Pregangliyonik sempatik lifler → Sıcaklık duyusu → Ağrı duyusu → Dokunma duyusu → Derinlik duyusu → Motor duyusu → Eklem pozisyon duyusu → Vibrasyon duyusu

Seviyesi en yüksek olan sempatik bloktur. Sempatik bloğun iki segment altında sensoriyal blok, sensoriyal bloğun iki segment altında ise motor blok gelişir. Spinal anestezinin temel amacı, sensoriyal ve motor blok oluşturmak olup, birlikte gelişen sempatik denervasyon, genellikle sistemik değişikliklere neden olan bir yan etki gibi görülür. Lokal anestezik ajanın dozunu etkileyen faktörler şunlardır [15,17]:

1. Kullanılan ilacın özelliği
2. Cerrahi girişim tipi
3. Cerrahi girişim süresi
4. Hastaya ait özellikler:
 - a. Obezite (intraabdominal basınç artar, epidural venöz pleksus genişler, epidural ve subaraknoidal aralık daralır.)
 - b. Gebelik
 - c. Yaş (epidural ve subaraknoidal alan daralır, kompliansı azalır.)
 - d. Boy

Spinal anestezi düzeyini etkileyen faktörler şunlardır:

1. Kullanılan ilacın tipi (hipo-izo-hiperbarik olması)
2. Enjekte edilen solüsyonun volümü
3. Enjeksiyonun yapıldığı seviye
4. Enjeksiyonun hızı
5. Solüsyonun dansitesi
6. Barbotaj uygulanıp uygulanmaması
7. Hasta pozisyonu
8. İntraabdominal basınç (assit varlığı, obesite, gebelik)
9. Vertebral deformite (skolyoz, kifoskolyoz)
10. Geçirilmiş spinal cerrahi
11. İlacın yayılmasını etkileyen faktörler (ilacın dozu, lipid eriyebilirliği, lokal kan akımı, verildiği yüzey alanı, adjuvan ilaç eklenmesi, iğne ucunun yönü)
12. BOS'un özellikleri

İlacın redistribüsyonu epidural aralıktan ve araknoid membrandan emilimiyle olur. Redistribüsyon hızı total yüzey alanı ve dokunun vaskülaritesi ile ilgilidir [15,17].

Spinal Anestezinin Sistemlere Etkileri

Kardiyovasküler sisteme etkileri: Spinal bloğun bu sistem üzerine etkisi adrenerjik blokaj gibi etki gösterir. Görülen en önemli komplikasyon hipotansiyondur. Sempatik denervasyon bölgesindeki arter ve arterioller dilate olmakta, total periferik direnç, dolayısıyla arteriyel basınç düşmektedir. Kan basıncındaki bu düşme, sempatik liflerin etkilenmediği alanlarda kompensatuar vazokonstrüksiyon gelişmesi nedeniyle, sempatik denervasyonun derecesi ile orantılı değildir. Total spinal blokta bile normal kişilerde arter ve arteriollerin otonom tonusu nedeniyle total periferik dirençteki azalma %12-14 oranında kalır.

Ven ve venüllerde de arter ve arteriollerdeki kadar tonus kaybı söz konusudur. Ancak denerve olan venler tonuslarını koruyamadıklarından maksimum derecede dilate olurlar. Venöz kapasite artışı ve kanın buralarda göllenmesi sonucunda venöz dönüş azalır, kardiyak debi ve kan basıncı düşer. Pregangliyonik sempatik lifler T₁-L₂ segmentlerinden kaynaklanırlar. Bu nedenle L₂ segmentinin altında kalan bloklarda kardiyovasküler etkiler minimal düzeyde oluşur. T₁-T₃'e ulaşan blok ise tam sempatik denervasyon ile sonuçlanır. Pregangliyonik kardiyokselaratör T₁-T₄ liflerinin blokajı ve venöz dönüşteki azalma sonucu sağ kalp basıncı düşer, gerilme reseptörleri aracılığıyla bradikardi gelişir. Kan basıncı değerlerinin kontrol değerinin %25'i kadar düşmesi halinde hipotansiyon tedavi edilmelidir. Hipotansiyon gelişen hastada intravenöz sıvı verilmesi hızlandırılır, ayakları kaldırılır, oksijen verilir. Bradikardi gelişmiş ise atropin 0.5 mg i.v. uygulanır. Hipotansiyonun devam etmesi halinde α ve β mimetik etkili bir vazopressör olan efedrin 5-10 mg i.v. uygulanabilir [15,17].

Solunum sistemine etkileri: Oda havasında spontan soluyan hastalarda spinal anestezi sırasında arteriyel kan gazları değişmez. İstirahat soluk hacmi, maksimum inspiratuar hacim ve maksimal inspiryumda oluşan negatif intraplevral basınç etkilenmeden kalır. Diafragmanın innervasyonunun C4 segmentinden çıkan spinal sinirlerle sağlanmasından dolayı, bloğun yükselerek interkostal kasları etkilemesi solunum parametrelerinde önemli bir değişikliğe neden olmaz. Ancak yüksek seviyeli torakal spinal anestezide maksimum soluma kapasitesi, maksimum ekspiratuar hacim ve zorlu ekshalasyondaki maksimum intraplevral basınçlar anlamlı derecede azalır. Ekspirium sırasındaki solunum mekaniğindeki bozukluk trakeal ve bronşiyal sekresyonların atılımını zorlaştırır.

Solunum durması oldukça zor ve seyrekdir. Frenik sinirin tutulumuna değil, kan basıncı ve kardiyak debideki düşüşe bağlı medullar solunum merkezlerinde gelişen iskemiye bağlıdır. Seviye yükseldikçe interkostal paralizi gelişir. Diafragma

sağlıklı kişilerde interkostal paraliziye kontrol eder. Ancak bu kompensasyon asiti olan obez, gebe, akciğer problemi olan hastalarda mümkün değildir [15,17].

Karaciğer üzerine etkileri: Arteriyel kan basıncındaki azalmaya paralel olarak hepatik kan akımı da azalır. Bu azalma sistemik arteriyel ve hepatik venöz oksijen içeriğindeki farkın artmasına neden olur. Karaciğer fonksiyonları normal olan hastalar ile önceden bilinen karaciğer hastalığı olanlar arasında, spinal veya genel anestezi uygulamaları sonrası hepatik disfonksiyon gelişme sıklığı aynıdır [15,17].

Böbrekler üzerine etkileri: Spinal anestezi sırasında ortalama arter basıncı 50 mmHg'nın altına düşene kadar renal kan akımı korunur. 50 mmHg'nın altına düşmesi durumunda ise renal kan akımı ve idrar çıkışında geçici azalmalar olur. Ciddi ve uzun hipotansif periyodlar görülse dahi, postoperatif dönemde kan basıncının normale dönmesi ile renal fonksiyonlar düzelir [15,17].

Endokrin sistem üzerine etkileri: Spinal anestezi genel anesteziye gözlenmeyecek şekilde, operasyon sahasından çıkan nosiseptif uyarılara karşı oluşan hormonal ve metabolik yanıtları bloke eder. Ancak bu etki geçicidir [15].

Sindirim sistemine etkileri: T₅-L₁ düzeyinde sempatik blokaj sonucu, parasempatik tonus hakimiyeti ön plana çıkar ve buna bağlı olarak ince barsaklarda kontraksiyon ve sfinkterlerde gevşeme olur, karın duvarının gevşemesiyle cerrahi koşullar iyileşir. Hastaların %20'sinde bulantı ve kusma, serebral hipoksi hipotansiyon ve cerrahi işlem esnasında organların çekilmesine bağlı gelişir [15].

Mesane fonksiyonlarına etkileri: Spinal anesteziye S₂-S₄ dermatomlarının blokajı sonucu mesane tonusu kaybolur, işeme refleksi inhibe olur ve idrar retansiyonu meydana gelebilir. Bu nedenle bu hastaların iyi takip edilmesi ve idrar retansiyonu gelişirse kateterizasyon gereklidir [15,17].

Spinal Anestezinin Komplikasyonları

Kullanılan teknik, ilaç ve malzemelerdeki gelişmelerle spinal anestezide komplikasyon oranları azalmaktadır (Tablo 1).

Tablo 1. Spinal Anestezinin Komplikasyonları [15,17]

| Blok sırasında görülebilenler | Blok sonrasında görülebilenler |
|--------------------------------------|-----------------------------------|
| Yetersiz spinal anestezi | Dural ponksiyona bağlı baş ağrısı |
| Yüksek ya da total spinal blok | Spinal ponksiyon yerinde ağrı |
| Solunum arresti veya kardiyak arrest | Menenjit veya menengismus |
| Sistemik toksik reaksiyon | Nörolojik sekeller |
| Hipotansiyon ve bradikardi | İdrar retansiyonu |
| Bulantı veya kusma | Enfeksiyon |

Yetersiz spinal anestezi: Spinal anestezinin cerrahiye yetecek analjezik etkisi olmaması ile karakteristiktir.

Yüksek spinal anestezi: Yüksek servikal veya torasik spinal anestezide, önemli derecede hipotansiyon, bradikardi ve solunum yetmezliği gelişebilir. Hipotansiyon devam ederse medüller solunum merkezlerinin hipoperfüzyonu nedeniyle apne izlenebilir. Tedavisinde solunum ve dolaşım desteği gerekebilir.

Solunum arresti: Yüksek spinal blok sonrası hipotansiyona sekonder gelişen serebral hipoksi ve santral depresyon sonrası gelişir. Etyoloji santral depresyon değilse anestezi geçene kadar yapay ventilasyon uygulanır. Etyoloji santral depresyon ise hipotansiyon tedavi edilmelidir.

Kardiyak arrest: Sempatik blokaj ve vagal aktivite sonucu oluşur. Hastaya CPR uygulanması gerekir.

Sistemik toksisite: Yüksek dozda kullanılan lokal anestezikler SSS'ni (nöbet ve bilinç kaybı) ve kardiyovasküler sistemi (hipotansiyon, aritmiler, kardiyovasküler kollaps) etkileyerek sistemik toksisiteye neden olabilirler. Etyoloji ve komplikasyonlara yönelik tedavi edilir. Alerjik reaksiyon gelişirse klinik tablo değerlendirilerek sistemik yanıt kontrol altına alınacak ilaçlar antihistaminik, steroid,

adrenalin kullanılır.

Hipotansiyon: Total periferik dirençte, önyük ve kalp debisindeki düşme nedeniyle ortaya çıkar. Hastaya %100 oksijen verilmelidir. Hızlı bir şekilde i.v. sıvı infüzyonu (500-1000 ml), yanıt alınmazsa vazokonstriktör bir ilaç uygulanmalıdır.

Bulantı ve kusma: Serebral hipoksi, hipotansiyon veya cerrahi işlem sırasında organ çekilmesine bağlı olarak gelişir. Hipotansiyona sekonder ise hipotansiyon tedavi edilmelidir. Visseral reflekslerde inhalasyon veya i.v. anestezi gerekebilir.

Dural ponksiyona bağlı baş ağrısı: Hastaların çoğunda spinal anesteziyi izleyen 1-2 gün içinde ortaya çıkar. İğnenin durayı deldiği yerden BOS kaçağı nedeniyle BOS basıncının düşmesi sonucu, beynin sıvı yastığından yoksun kaldığı ve ağrıya duyarlı yapıların gerilerek baş ağrısına neden olduğu kabul edilmektedir. Baş ağrısının gelişmesinde iğnenin kalınlığı, hastanın cinsiyeti (kadın), yaşı (genç) ve erken mobilize edilmesi etkili faktörlerdir. Ağrı sıklıkla frontal bölgede, daha az olarak da oksipital bölgede görülebilir fakat belirgin olarak pozisyoneldir. Nadiren yaygındır. Zonklayıcı karakterdedir. Bulantı, kusma eşlik edebilir. Proflakside girişim öncesi sıvı yüklenir, daha ince spinal iğne (25G-26G) kullanılması riski azaltır. Tedavide yatak istirahati, Kodein (30 mg) ve aminosalisilik asit (600 mg), oral su alınıması (4 gün süre ile en az 3 l/gün), oral alınamıyorsa i.v. %5 dekstroz solusyonu, Nikotinamid (100 mg) 2 gün süre ile günde 3 kez i.m. uygulanır, 1/2000 oranında dilüe edilmiş antidiüretik hormon günde 3 kez 1 ml i.m. uygulanır, dirençli olgularda hastanın kendi kanından 30-40 ml ile epidural kan yaması uygulanır.

Menejit ve meningismus: Etyolojide hatalı ve yetersiz antiseptik teknik, lokal anestetik ajanın irritasyonu, septisemi veya lokal enjeksiyon varlığında spinal fonksiyon ve steril eldiven pudrası ile kontaminasyon (transvers myelit) rol oynayabilir. Semptomlar hafif ise tedavi gerektirmez iken menejit tablosu oturmuşsa uygun antibiyoterapi yapılır.

Sırt ağrısı: Enjeksiyon esnasında lokal doku irritasyonu, hiperemi ve kaslarda refleks spazm görülebilir. Hastalarda 10-14 gün sürebilen sırt ağrısı şikayeti olabilir.

Nörolojik komplikasyonlar: Ciddi ve kalıcı nörolojik hasar nadir olup, iskemi, doğrudan travma veya kullanılan ilaçların kimyasal etkilerinden kaynaklanır. Steril koşullara özen gösterilmesi, nörolojik belirtileri olan sistemik hastalıklarda spinal anestezi uygulanmaması, toksisitesi yüksek ilaç ve yoğunluklardan kaçınılması ile bu olasılık en aza indirilebilir. İskeminin başlıca nedeni hipotansiyondur. Aorta kros klemp konması, vasküler cerrahi iskemi olasılığını arttırır. Enjeksiyon sırasında bir sinir kökünün travmatize olması da nörolojik hasara neden olabilir. Nörolojik komplikasyonların en önemlisi kronik adeziv araknoidittir. Erken veya geç dönemde görülebilir. En sık medulla spinalisin lumbosakral bölgesi etkilenmekte; perianal duyuda azalma, alt ekstremitelerde motor fonksiyonlarında bozukluk, barsak ve mesane fonksiyonlarında azalma ile kendini belli etmektedir. Bazı hastalarda geçici nörolojik semptomlara rastlanabilir. Duyusal ve motor kayıp olmaksızın bacaklara yayılan bel ağrısı ile karakterizedir. Bloğun çözülmesinden sonra görülür; genellikle birkaç gün içinde spontan olarak geçer. Etyolojisi tam olarak aydınlatılamamıştır.

Kauda ekuina sendromu: Mesane ve anal sfinkter kontrolünün kaybı, perianal duyu kaybı, alt ekstremitelerde duyu veya motor kayıp ile karakterize, uzamış veya kalıcı nörolojik defisit olarak tanımlanır.

Üriner retansiyon: S2-S4 dermatomlarının blokajı sonucu mesane tonusu kaybolur, işeme refleksi inhibe olur ve idrar retansiyonu meydana gelebilir.

Spinal hematoma: 1/220.000 oranında görülür. Koagülasyon bozukluğu olan hastalar risk grubundadır.

2.2. Ratlarda Spinal Aralığın Anatomisi

Ratların kolumna vertebralis insanlardan farklıdır. Yedi adet servikal, 13 adet torakal, 6 adet lomber, 4 adet sakral ve 22-30 adet kaudal vertebradan oluşmuştur.

Vertebralar yassı kemik silindir, vertebra korpusu ve diğer parçalar şeklinde tanımlanan 3 bölümde değerlendirilir. Spinal kanal ve spinal kordu çevreleyen nöral ark yassı kemiklerden oluşmuştur. Korpusun dorsolateralinde transvers, spinal arkusun arkasında orta hatta ise spinöz çıkıntılar bulunur. Vertebra korpusları arasında vertebral disk yer alır. Lomber bölgede bulunan transvers ve spinöz çıkıntılar kraniyale doğru açıktır. Bunun için ratlarda lomber spinal anestezi uygulamaları için iğnenin doğrultusu kaudale doğru yönlendirilmelidir. Torakal bölgedeki spinöz çıkıntılar ise kaudale doğru açıktır. Spinöz çıkıntılardaki açılanma ratlarda spinal ve epidural anestezi uygulamalarını kolaylaştırması açısından önemlidir. Arkusu oluşturan laminalardan çıkan diğer kemik çıkıntılar pre-zygapophyses, post-zygapophyses, metapophyses şeklinde adlandırılırlar (Şekil 4).



Şekil 4. Rat vertebrasının anatomisi [18]

Ratların medulla spinalis kılıfları insandakine benzer şekilde piamater, araknoid ve duramaterden oluşur. Spinal duramater, intrakraniyal duranın iç meningeal yaprağı olarak devam eder. Foramen magnumdan başlayıp, spinal kordun etrafını sarıp, sakral ikinci vertebra hizasında sonlanır. İçindeki spinal kord ise L₇ vertebra hizasında konus medullarisini yapar.

Ratlarda spinal kord servikal ve lomber bölgelerde geniştir. Spinal korddan 8 adet servikal, 13 adet torasik, 6 adet lomber, 4 adet sakral, 12 adet kaudal spinal sinir kökü çıkar. Sakrumun ortalarından itibaren kauda equina oluşur ve filum terminale olarak kuyruğa kadar devam eder. Posterior spinal sinirler vertebral kolondaki foramenlerden çıkar.

Ratlarda dural sak ve içindekileri çepeçevre çevreleyen epidural aralık foramen magnumdaki kemik periostundan başlayıp, koksigeal kemikler arasında sonlanır. Epidural aralığın ön duvarını vertebraların posterior longitudinal ligamanı ve intervertebral diskler, arka duvarını ligamentum flavum, yanlarını ise vertebra arkuslarının periostu oluşturur. Epidural aralık içinde de insandakine benzer şekilde yağ dokusu, damarlar ve spinal sinirler bulunur [18,19].

2.3. Lokal anestezipler

Lokal anestezipler, sinir lifleri boyunca impuls iletimini gecici olarak bloke eden ilaçlardır [8]. Tüm sinirleri bloke ettikleri için etkileri sadece istenilen duyunun kaybı ile sınırlı kalmaz. Lokal anestezipler membran Na⁺ kanallarının açılmasını engelleyerek hücre içine Na⁺ akımını engellerler. Buna bağlı olarak sinir lifleri ve diğer uyarılabilir hücrelerdeki etkileri depolarizasyon hızında yavaşlama, aksiyon potansiyelinin amplitüdünde azalma, eksitasyon eşliğinde yükselme, refrakter periyotta uzama, impuls iletim hızında düşme, iletimin tamamen bloke olmasıdır.

Sinir lifleri miyelinli somatik A grubu, miyelinli pregangliyonik B grubu, miyelinsiz postgangliyonik C grubu olmak üzere üç gruba ayrılırlar (Tablo 2). İnce lifler kalınlardan, miyelinsiz lifler myelinlilerden daha çabuk etkilenirler. Önce ağrı lifleri bloke olur, bunu soğuk, sıcak, dokunma ve derin basınç duyusunun kaybı izler, en son ise motor fonksiyonlar kaybolur [20].

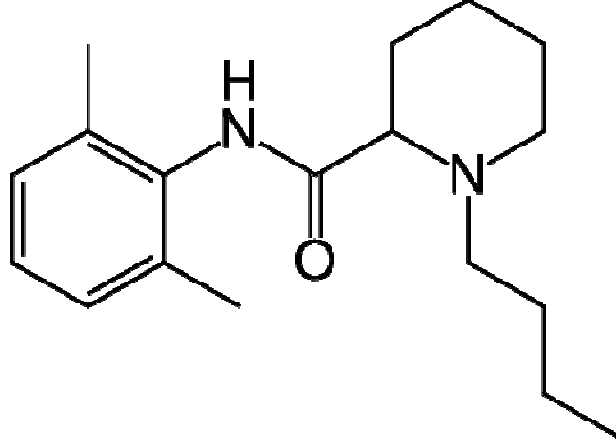
Lokal anestetikler bir benzen halkasından yapılmış lipofilik grupla, ester veya amid bağı içeren bir ara zincir ile ayrılmış hidrofobik gruptan oluşmaktadır. Fizyolojik pH'da zayıf baziktirler. Lokal anestetiklerin güçleri, lipid çözünürlükleri ve lokal anesteziğin hidrofobik ortama penetrasyon yeteneği ile ilgilidir [20].

Lokal anestetikler, uygulama yerinden absorbe olup, kan düzeyleri yeterince yükseldiğinde çeşitli organ sistemlerini etkilerler. Başlıca sistemik etkilerini santral sinir sisteminde gösterirler. Düşük konsantrasyonlarda sedasyon, görsel ve işitsel bozukluklar, huzursuzluk, sersemlik ve anksiyeteye neden olurlarken, yüksek konsantrasyonlarda ise nistagmus, titreme, konvülziyon, solunum ve kardiyak depresyon oluşturabilirler.

Tablo 2. Sinir liflerinin sınıflandırması

| Sınıf | Aksiyon | Myelin | Sinir çapı |
|------------|--------------------------------|--------|------------|
| A α | Motor | Var | +++++++ |
| A β | Hafif dokunma, basınç, ağrı | Var | +++++ |
| A γ | Propriyosepsiyon | Var | ++++ |
| A δ | Ağrı, ısı | Var | +++ |
| B | Pregangliyonik sempatik lifler | Var | +++ |
| C | Ağrı, basınç | Yok | ++++ |

2.4. Bupivakain HCl (Marcaine® heavy)



Şekil 5. Bupivakain HCl'nin kimyasal yapısı [21]

Amid yapıda lokal anestezi ajanıdır. Latent zamanı kısa, etkisi uzun bir ajandır. Piperidin halkası üzerine butil grubu eklenmiştir. Kimyasal yapısı L-n Butyl-Piperidin-2-carboxyl acid-2-6 dimethylanilid-Hydrochlorid'dir (Şekil 5). En uzun etkili lokal anestezi ajanlarından biridir [20].

Lidokainden 3-4 kat daha etkili fakat toksisitesi 4 kat daha fazladır. Kısa etki süreli lokal anestezi ajanlarına oranla daha lipofiliktir. Plazma klirensi 0.58 l/d, eliminasyon yarılanma süresi 2.7 saat ve hepatik ekskresyon oranı %40'tır. Başta α_1 -asit glikoprotein olmak üzere plazma proteinlerine %96 oranında bağlanır. Plasentayı kolaylıkla geçer. Plazma proteinlerine bağlanma oranı anneye göre fetüste daha düşüktür. Spinal anesteziye %0.5-0.75 konsantrasyonda ve 0.2-0.3 mg/kg dozunda kullanılır. Spinal anestezi amacıyla kullanımda ise anestezi etkinliği 3-4 dakika içinde başlamakta ve 3.5-4 saat devam etmektedir. Bupivakain uzun etki süresine karşın, motor blok yapıcı etkisinden daha fazla olarak duyu blok meydana getirmektedir. Bu özelliğinden dolayı doğum analjezi ve postoperatif analjezide popüler bir ajan haline gelmiştir. Bupivakain, reyonel intravenöz anestezi, presakral

ve paraservikal bloklar için uygun değildir.

Solüsyonun pH'sı 4.5-6.5 aralığında olup, pKa'sı 7.7'dir. Fizyolojik pH'da %33 oranında iyonize olmayan baz şeklindedir. Karaciğerde glukuronid konjugasyonu ile metabolize olur. Yarı ömrü erişkinde 9 saat, fetüste ise 8 saattir. Bupivakainin toksik doz konsantrasyonu 4-5 µg/ml'dir. Total dozu 2-2.5 mg/kg'ı geçmemelidir. Bir seferde uygulanabilecek maximum doz 200 mg olup, 1/200.000 konsantrasyonda adrenalin eklendiğinde bu miktar 250 mg'a çıkarılabilir. Sistemik toksik etkisi kardiyovasküler sistem ve santral sinir sistemi üzerine olmaktadır.

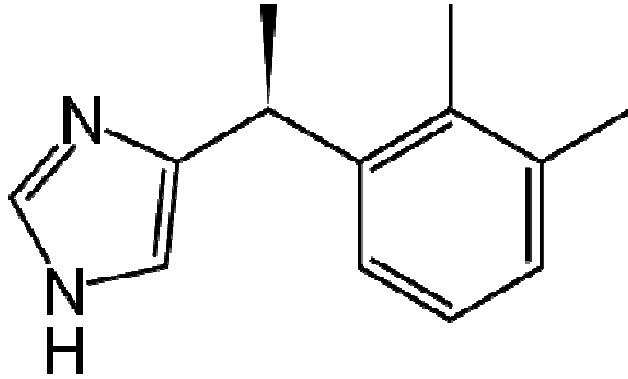
Santral sinir sistemine etkileri: Bupivakain ile oluşan SSS toksisitesinde başlangıçta serebral korteksteki inhibitör yollar ve sonra tüm sistemler deprese olduğundan belirtiler önce uyarılma ve daha sonra depresyonla karakterizedir. Kortikal uyarılma ile heyecan, huzursuzluk, baş ağrısı, baş dönmesi, kulaklarda uğultu, nistagmus, ağız çeresinde ve dilde uyuşma, titreme ve kas seyirmeleri daha sonra da konvulziyon gelişir. Medullar merkezlerin uyarılmasıyla arter kan basıncı ve kalp atım hızında artma, solunum sayısında artma ve ritminde değişiklik, bulantı, kusma görülür. Depresyon belirtileri olarak oryantasyon bozukluğu, sedasyon, bilinç kaybı, arteryel kan basıncında düşme, kalp atım hızında azalma veya durma ve apne gelişebilir.

Kardiyovasküler sisteme etkileri: Kardiyotoksitesisi muhtemelen hem doğrudan hem dolaylı kardiyak etkileri sonucudur. Doğrudan etkiyle kardiyak debide azalma, hipotansiyon, kardiyak arreste yol açabilecek ventriküler taşikardi, bradikardi ve kalp bloğu göstergesi olan elektrokardiyogram değişikliklerini de içeren kardiyotoksitesite oluşturur. Dolaylı etkili sempatik kardiyak innervasyonun blokajını ve santral sinir sistemi ile ilgili diğer mekanizmaları içerebilir. Miyokardiyal Na⁺ kanallarının blokajı da kardiyotoksitesiteye neden olabilir. Yüksek dozda hızla verildiğinde önce atriyoventriküler ileti yavaşlar. Elektrokardiyogramda QRS kompleksinde genişleme gözlenebilir, hipotansiyon ve bradikardi gelişebilir ve oldukça sık olarak ventriküler taşikardi, ventriküler fibrilasyon sonrası asistoli görülebilir. Bupivakain ile oluşan kardiyotoksitesite resüsitasyona kolay cevap vermemektedir. Asidoz, hipoksemi ve

hiperkapni bupivakainin kardiyotoksitesini potansiyelize eder [21].

2.5. Deksmetomidin HCl (Precedex ®)

İyonizasyon sabiti (pKa) 7.1 ve pH'sı 4.5-7 aralığında olan deksmedetomidin HCl (Precedex ®) berrak, renksiz, izotonik bir solüsyondur. Precedex ®'in her bir mililitresi 118 µg deksmedetomidin HCl (100 µgr deksmedetomidin baza eşdeğer) ve 9 mg NaCl içermektedir. Bu solüsyonda koruyucu, aditif veya kimyasal stabilizatör yoktur. Precedex dilüsyonu takiben intravenöz infüzyonu mümkün olan nonpirojenik bir solüsyondur. Moleküler ağırlığı 236.7 daltondur ve kimyasal olarak (+)-4-(S)-[1-(2,3-dimetilfenil)etil]-1H-imidazol monoklorid şeklinde düzenlenmiştir. Ampirik formülü C₁₃H₁₆N₂•HCL şeklindedir ve yapısal formülü aşağıda gösterilmiştir [22] (Şekil 6).

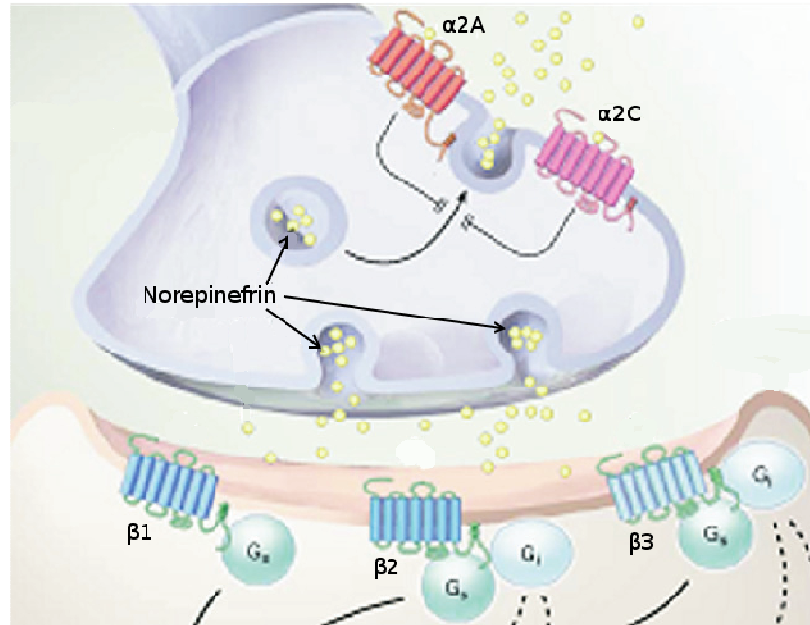


Şekil 6. Deksmetomidin HCl'nin kimyasal yapısı [22]

α_2 -Adrenerjik Reseptörler

Adrenerjik reseptörler ilk kez 1948 yılında Ahlquist tarafından tanımlanmış ve eksitator olan α ve inhibitör olan β grubu olarak ikiye ayrılmıştır. 1969 yılında Paton α -adrenerjik reseptörleri postsinaptik α_1 ve presinaptik α_2 olarak tekrar ikiye ayırmış fakat moleküler çalışmalarla bu sınıflamanın yanlış olduğu anlaşılmış, 1985 yılında Bylund α_2 reseptörünün A, B ve C olmak üzere 3 alt grubu olduğunu ortaya

çıkarmıştır. Onuncu kromozom tarafından kodlanan α_{2A} plateletlerde, 2. kromozom tarafından kodlanan α_{2B} damar duvarındaki düz kaslarda ve 4. kromozom tarafından kodlanan α_{2C} ise böbrekte saptanmıştır [23,24]. Presinaptik α_2 -reseptörlerin varlığı santral sinir sisteminde noradrenerjik nöronların sempatik sinir uçlarında, postsinaptik α_2 -reseptörlerin varlığı ise karaciğer, böbrek, pankreas, plateletler, göz ve yağ dokusunda gösterilmiştir. Beyinde en yoğun yerleşim yeri Lokus Seruleus'tur ve buradan beyin ve spinal kordda pek çok merkeze sinir projeksiyonu mevcuttur [25]. Lokus Seruleus beyindeki en büyük noradrenerjik sinir grubudur ve uyanıklığın modülasyonunda önemli bir görev üstlenir. Lokus Seruleus haricinde vagus sinirinde, intermediolateral boynuz ve Substansiya Jelatinoza'da da α_2 -reseptörleri gösterilmiştir. α_2 adrenerjik reseptörleri opioid reseptörleriyle aynı lokasyonu (transmembranöz), aynı transduksiyon ve efektör mekanizmaları paylaşmakta ve opioidlerin yanında benzodiazepinler ve kalsiyum kanal blokerleriyle de sinerjistik etki göstererek solunumu deprese etmeksizin sedasyon, sempatolizis ve analjezi oluşturarak opioid gereksinimini azaltırlar [26,27]. α_2 -reseptörler G proteinine bağlı transmembranöz reseptörlerdir ve dolayısıyla etkilerini hücre içinde cGMP'yi baskılayarak gösterirler [28] (Şekil 7).



Şekil 7. α_2 -adrenerjik reseptörlerin yapısı [28]

Bu gruptan klinikte kullanılan ilk ilaç olan ksilazin 1967 yılından bu yana veterinerlikte küçük ve orta boy hayvanlarda kısa cerrahi işlemleri mümkün kılan bir ajandır [26]. 1986 yılında üretilen detomidin ve 1989 yılında üretilen medetomidin, ksilazine göre etkinliği ve yan etki profili daha gelişmiş ilaçlardı. Günümüzde yoğun bakımda sedasyon amaçlı kullanılmaya başlanan en son ilaç olan dexmedetomidine, medetomidinin farmakolojik aktif d-izomeridir. Klonidin α_2 -reseptörler üzerinde parsiyel agonistik etki gösterirken, deksmedetomidin tam agonisttir ve deksmedetomidinin daha yüksek intrinsek aktivitesi vardır. Klinik kullanımda selektivitesi en yüksek α_2 -reseptör agonisti deksmedetomidindir. Klonidinin α_2/α_1 selektivitesi 220/1 iken, deksmedetomidinin α_2/α_1 selektivitesi 1620/1'dir [12].

Deksmedetomidin'in Farmakokinetiği ve Farmakodinamiği

Deksmedetomidin infüzyonu takiben hızlı bir dağılım fazı görülür, dağılım yarı ömrü yaklaşık 6 dakikadır, sabit durum dağılım hacmi ise 118 mililitredir. Ortalama proteine bağlanma oranı %93.7'dir. Cinsiyet ve renal disfonksiyonun proteine bağlanmada etkisi yoktur. Ancak karaciğer bozukluğu olan hastalarda proteine bağlanmada değişiklikler olabilir.

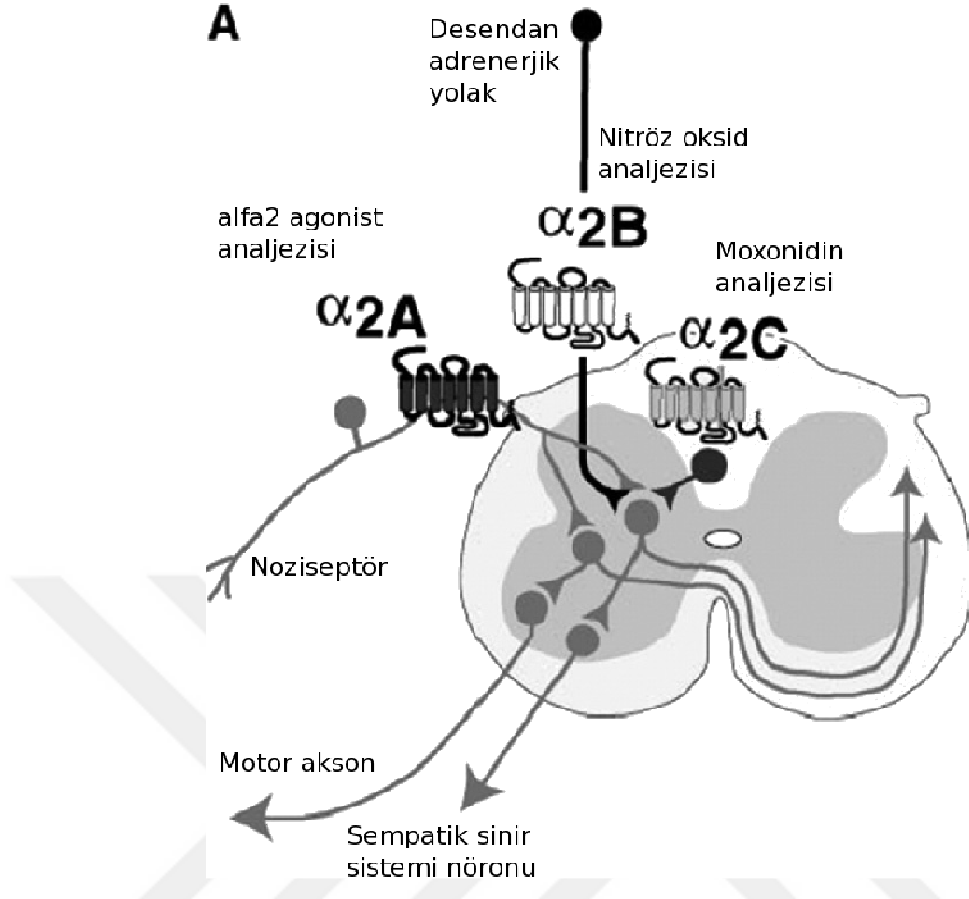
Deksmedetomidin karaciğerde yoğun biyotransformasyona uğrar ve N-glukronitler ve N-metil-O-glukronit olarak %95 oranında idrarla, %4 oranında feçesle atılır. Karaciğer kan akımının yarısına yakın olan sistemik klirensi 0.5 l/d'dır. Bilinen aktif metaboliti olmayan deksmedetomidinin kan/plazma konsantrasyon oranı 0.66'dır. Dexmedetomidinin kardiyovasküler parametreler üzerinde önemli etkileri vardır ve bu etkilerin kendi farmakokinetiğini de değiştirdiği düşünülmektedir. Yüksek dozlarda oluşan belirgin vazokonstriksiyon ilacın dağılım hacmini azaltıyor olabilir. Deksmedetomidinin farmakokinetiği konsantrasyona bağlı non-lineerdir [25], 0.5-1 ng/ml gibi çok dar bir terapötik aralıkta kullanılabilirdiğinden farmakokinetik parametrelerin de bu doz aralığında tanımlanması gerekir. Dyck ve

ark. bu doz aralığında ilacın farmakokinetiğinin en iyi üç kompartman modeli ile açıklandığını göstermişlerdir [28]. Bu farmakokinetik parametreler yaş ve kilo ile değişmez , ancak klirens boydan etkilenmektedir. Deksmetomidinin eliminasyon yarı ömrü 2-3 saat, koşullara duyarlı yarı ömrü 10 dakika infüzyondan sonra 4 dakika, 8 saatlik infüzyondan sonra 250 dakikadır.

α_2 -agonistler noradrenerjik imidazolin reseptörlerini uyarırlar. İmidazolin reseptörleri beyin, böbrek ve pankreasta bulunan, imidazolin ve oksazolin yapıda moleküllere bağlanan reseptörlerdir ve klonidin, moksonidin ve rilmenidin gibi α_2 -agonistlerin santral hipotansif ve anti-aritmojenik etkilerini imidazolin reseptörleri yoluyla gösterdiği düşünülmektedir [25].

Sinir hücresinin membranındaki K^+ kanallarını açarak K^+ 'un hücre dışına çıkmasına ve bu yolla sinir hücresinin hiperpolarizasyonuna neden olur, sinir hücresinde iletimi engellerler. Voltaja duyarlı kalsiyum kanallarını baskılayarak P maddesinin salınımını azaltırlar. Hücre içinde bir ikincil ileti sistemi olan Fosfolipaz G'yi aktive ederek sinir hücresinin membranı üzerindeki Na^+-H^+ -pomпасını aktive ederler ve bu yolla hücrenin alkalinizasyonuna neden olurlar. Alkalinizasyon, plateletlerden tromboksan- A_2 salınımını artırırken sinir sisteminde de opioidlerle sinerjistik etkisini açıklar.

α_{2A} - ve α_{2C} -reseptörlerinin işlevleri, bu reseptörlere spesifik agonistlerin kullanılmadığı geçmiş çalışmalarda hemen hemen eşdeğer saptanmışken, moleküler biyolojinin, gen ve reseptör klonlama tekniklerinin gelişmesiyle bu iki reseptörün yapısal olarak benzer olsalar da yerleştikleri bölgeye (santral veya periferik) göre farklı nörotransmitter trafiklerini yönettikleri ve yanıt verdikleri nörotransmitter dozunun ve frekansının farklı olduğu saptanmıştır [28]. Ayrıca yine moleküler genetik çalışmaları sonucunda aralarında nitroz oksidin de bulunduğu pek çok anestetik ajanın da sedatif ve hipnotik etkilerini α_2 -reseptörler aracılığıyla ortaya çıkardığı saptanmıştır [29] (Şekil 8).



Şekil 8. Spinal kord arka boynuzunda α_2 -reseptör ve mediyatörleri [28]

Howard ve ark. antinozisepsiyonun spinal korddaki α_{2A} -reseptörlerin aktivasyonu sonucu, sedasyonun ise aktive olan spinal reseptörlerin başlıca Lokus Serulous olmak üzere supraspinal bölgeleri inhibe etmesi sonucu gerçekleştiğini öne sürmektedir [25]. α_2 -agonistlerin sinir membranındaki iletimi bloke etmesi sonucu Lokus Seruleus'tan norepinefrin salınımı azalmakta, buna bağlı olarak ventrolateral preoptik çekirdek (VLPO) üzerindeki inhibisyon ortadan kalkmakta (disinhibisyon) ve bu çekirdekten GABA ile galanin salınımı artarak Lokus Seruleus ile tuberomamiller çekirdek üzerindeki inhibisyonun daha da artmasına neden olmaktadır. VLPO'nun hasarlanması uyku düzenini bozmakta ve VLPO'su yok edilen deney hayvanlarında insomnia gelişmektedir. VLPO uyku sırasında aktivite gösteren bir alandır ve Lokus Seruleus'un VLPO üzerindeki tonik inhibisyonunun ortadan kalkmasıyla organizmada uykuya benzer hipnotik bir bilinç düzeyi oluşur. α_2 -agonistlerin bağlandığı α_2 -adrenerjik reseptörlerin serbestleşmesi de diğer G-

proteinine bağı transmembranöz reseptörler gibi fosforilasyon yoluyla hücre içine alınarak aktive edilmeleri sonrası tekrar hücre membranına yerleşmeleri yoluyla gerçekleşir [30,31,32,33].

Deksmedetomidin'in Diğer Etkileri

Deksmedetomidinin en sık bildirilen yan etkisi tükürük salgısında azalma nedeniyle oluşan ağız kuruluğudur [34,35]. Deksmedetomidinin sempatotolitik etkisi sonucu plazma noradrenalin konsantrasyonu azalmaktadır. Deksmedetomidinin büyüme hormonu sekresyonunu doza bağımlı olarak arttırdığı saptanmıştır. Hipotalamusun paraventriküler çekirdeğinden salınan arginin vasopressin salınımını ve diürezisi azalttığı gösterilmiştir [36]. Prolaktin gibi hipofiz hormonları ve kortizol, plazma renin aktivitesi, atrial natriüretik peptid, adrenalin üzerine etkisi olmadığı bildirilmiştir. Deksmedetomidinin intraoküler basınçta %33 oranında azalma sağladığı da gösterilmiştir.

Deksmedetomidin'in Klinikte Kullanımı

Deksmedetomidin sedatif etkisi ile premedikasyonda veya hipnotik etkisi ile opioid, intravenöz ve inhalasyon anesteziplerinin gereksinimini azaltmak amacıyla adjuvan olarak kullanılmaktadır. Hipotansiyon ve bradikardi gibi kardiyovasküler etkileri daha yüksek dozlarda anestezipler olarak kullanımını engellemekte ve diğer anesteziplere adjuvan olarak kullanımını da kısıtlayabilmektedir [31].

Onsekiz yaşından küçük hastalarda henüz yeterli veri olmadığından kullanımı önerilmemektedir. İleri derece kalp bloğu ve hemodinamik dengenin sürdürülmesinde sempatik tonusun gerekli olduğu ventrikül disfonksiyonu (EF<%30) olan hastalarda kullanımı önerilmemektedir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız Pendik Veterinerlik Fakültesi Deney Hayvanı Araştırmaları Etik Kurulu'ndan onay alındıktan sonra, Pendik Veterinerlik Fakültesi Deney Hayvanları Laboratuvarı'nda gerçekleştirildi.

Çalışmada Kullanılan Deneklerin Özellikleri:

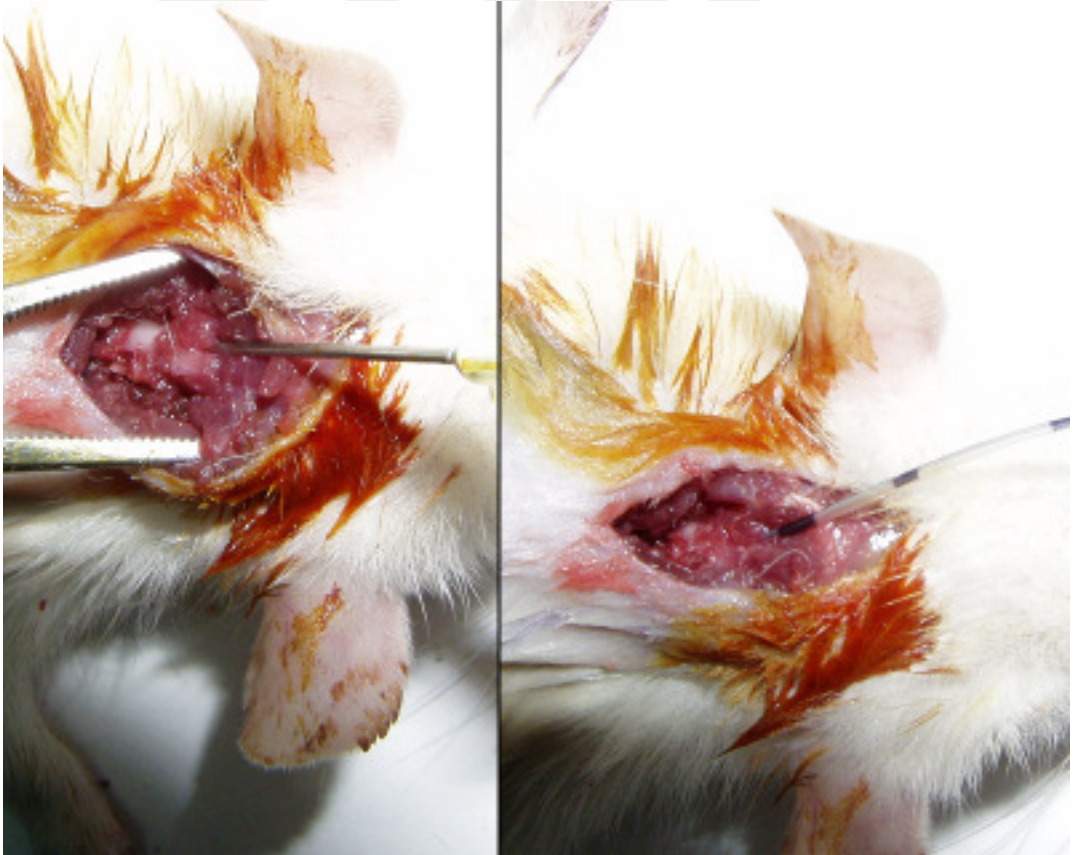
Pendik Veterinerlik Fakültesi Deneysel Araştırma Laboratuvarı'nda ağırlıkları 350-400 g arasında değişen normal aktiviteye sahip 16 adet erkek Albino tipi Sprague-Dawley rat çalışmaya alındı.

Deneklerin ortama alışmaları için çalışmaya başlamadan önce üç gün süreyle standart laboratuvar koşullarında (12 saat gündüz-12 saat gece ışıklandırma, 20-22°C oda ısısı, % 50-60 nem) tutuldu, yiyebilecekleri kadar su ve yiyecek verildi. Deney düzeneklerinde bazal değerleri saptandı ve tartılarak vücut ağırlıkları kaydedildi.

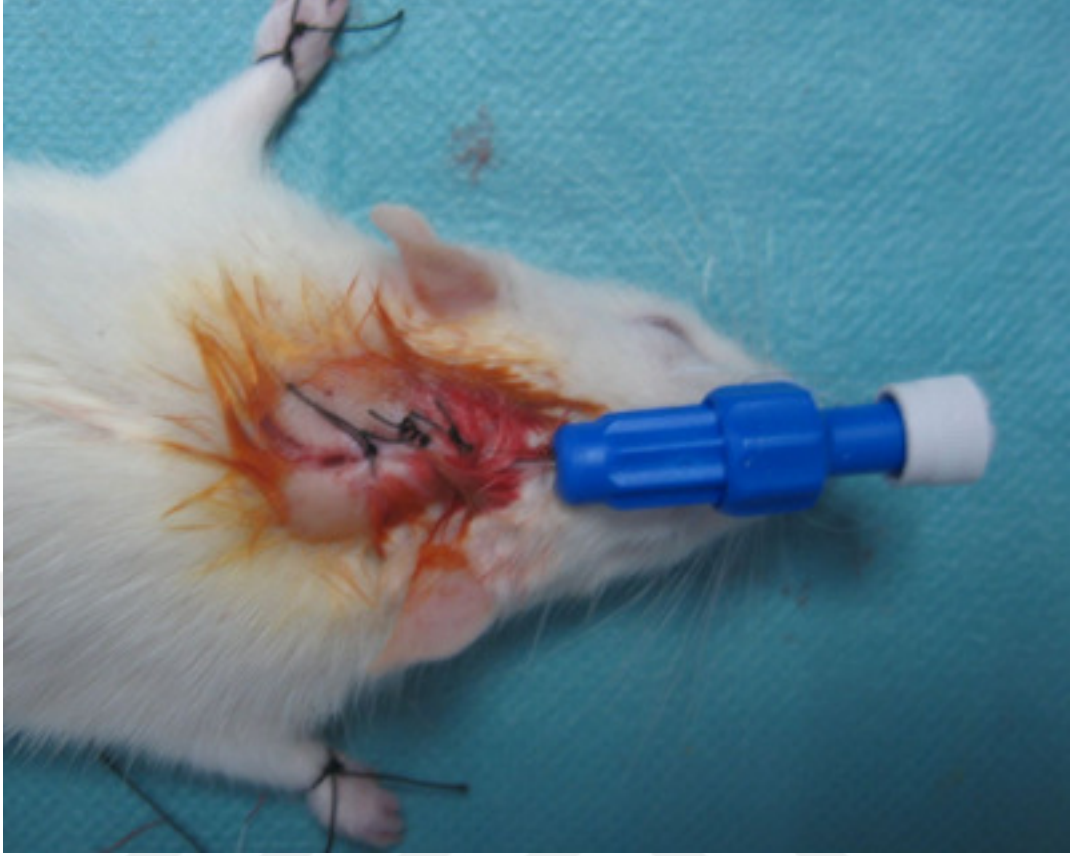
İntratekal Kateterizasyon

Dördüncü günde tüm ratlara modifiye Yaksh yöntemi ile intratekal kateterizasyon uygulandı [37,38]. İnsülin enjektörü ile 60 mg/kg intraperitoneal tiyopental sodyum uygulanarak anestetize edilen ratlar yüzüstü pozisyonda operasyon tahtasında bacaklarından bağlanarak sabitlendi. Boyun bölgesi traşlanarak kıldan arındırıldı, povidon iyodür ile sterilize edildi. Cilt ve ciltaltı dokuların kafatasının tepe noktasından başlayarak 2 cm'lik orta hat kesisini takiben spinöz proseslerin çevresindeki kaslar portegü ile ayrıldı ve nukal ligamanın distalinde

atlantookspital membran açığına çıkarıldı. Membran 18G iğne ucu ile delindi. İğne, berrak BOS akışı gözlenene dek ilerletildi. Ardından iğne içinden epidural kateter intratekal alanda L₃₋₄ aralığına kadar ilerletildi. Kombine epidural set (Perifix®, B. Braun Melsungen AG, Melsungen, Germany) içinden alınan epidural kateter ucundan 10 cm kesilerek, kıvrılmaması ve bükülmemesi için, aynı set içinden alınan spinal iğne içine mandren olarak yerleştirildi. Spinal mandren çekilerek berrak BOS gelişi veya kateter ucuna takılan insülin enjektör ucundan aspirasyonu gözlenmesinin ardından kateter, deneğin boyun hareketleri nedeniyle yerinden oynamaması için atlantookspital membran çevresindeki kas dokuya 3.0 Vicryl ile bağlanarak sabitlendi (Şekil 9). Ciltaltındaki kas ve diğer dokular gevşek bırakılarak 3.0 Vicryl ile sütüre edildi ve kateter kafa üzerinden cilt dışına çıkacak şekilde cilt 3.0 Vicryl ile sütüre edildi. Kateterin dışarıda bırakılan ucu uygun uzunlukta kesilerek bakteri filtresi ile kapatıldı (Şekil 10).



Şekil 9. Kateterin yerleştirilmesi



Şekil 10. Kateter ucuna tıkaçın yerleştirilmesi

Nörolojik Değerlendirme

İntratekal kateter yerleştirilmeden önce ve yerleştirildikten sonra her gün ratların motor ve duyuşal fonksiyonları 4 puanlı skalalar ile değerlendirildi ve sonuçlar kaydedildi. Böylece kateterizasyon öncesinde, sonrasında ve ilaç enjeksiyonundan sonraki gün herhangi bir hasar gelişme olasılığı fonksiyonel olarak incelendi.

Motor fonksiyon skalası [39]:

0: Arka bacakların normal motor fonksiyonu

1: Arka bacakların normal dorsifleksiyonu ve ratın parmakları bükük halde yürümesi

2: Arka bacakların orta güçte dorsifleksiyonu ve ratın parmakları bükük halde yürümesi

3: Arka bacakların güçsüz dorsifleksiyonu ve ratın parmakları bükük halde yürümesi

Duyusal fonksiyon skalası [39]:

0: Arka bacakların pensle kısıtırmaya güçlü çekme yanıtı vermesi

1: Arka bacakların pensle kısıtırmaya orta güçte çekme yanıtı vermesi

2: Arka bacakların pensle kısıtırmaya güçsüz çekme yanıtı vermesi

3: Arka bacakların pensle kısıtırmaya hiç çekme yanıtı vermemesi

Anesteziden derlenme sonrasında arka ayaklarda motor ve duysal kusur gözlenmeyen ratlar ayrı kafeslere yerleştirilerek 3 gün boyunca dinlenmeleri sağlandı. Bu süre boyunca deney düzeneklerinde bazal değerleri saptandı ve tartılarak vücut ağırlıkları kaydedildi. Kateter ucundaki bakteri filtresi çıkarılarak berrak BOS gelişi denetlendi, kateterler kan gelişi, katlanma ve tıkanma açısından insülin enjektör ucu takılarak aspire edilerek ve ardından 10 µl serum fizyolojik ile yıkanarak kontrol edildi.

İlaçların Hazırlanması

İlaçlar her enjeksiyon öncesinde taze olarak hazırlandı ve pH değerleri ölçüldü. Bupivakain'in pH değeri 6.36 ± 0.05 , deksmedetomidin'in pH değeri 6.02 ± 0.04 , bupivakain ile deksmedetomidin karışımının pH değeri ise 6.08 ± 0.04 olarak saptandı. Bupivakain (Marcaine® heavy %0.5 ampul) sulandırılmadan her rata 10 µg uygulanmak üzere mikroenjektör ile 2 µl çekildi. Deksmetomidin (Precedex® Hcl flakon) serum fizyolojik ile 1:50 oranında sulandırılarak mikroenjektör ile her rata aynı miktar (3 µg) uygulanmak üzere 1.5 µl çekildi. Ardından enjeksiyon hacmini 10 µl'ye tamamlamak üzere gerekli miktarda serum

fizyolojik mikroenjektöre çekildi. Enjeksiyon günü kateter ucundaki bakteri filtresi çıkarılarak 10 µl ilaç çözeltisi enjekte edildi ve ardından 10 µl serum fizyolojik ile yıkandı.

Deney Grupları

İntratekal kateterizasyon sonrası sağ kalan ratlar çalışmaya alındı. Enfeksiyon bulgusu (cerrahi alanda lokal ısı artması, akıntı, kızarıklık veya pü gözlenmesi), nörolojik defisit (kateterin yerleştirilmesi ve anesteziden derlenme sonrasında ratların arka ayaklarında motor ve duyuşal fonksiyonda azalma), kateterde oynama, yerinden çıkma, tıkanma, kıvrılma gözlenmeyen 16 adet rat randomize olarak 8'erli 2 gruba ayrıldı.

Bupivakain grubu (B) (n=8): Deneklere intratekal kateterden 10 µg bupivakain verildi ve ardından 10 µl serum fizyolojik ile kateter yıkandı.

Bupivakain ve deksmedetomidin grubu (BD) (n=8): Deneklere intratekal kateterden 10 µg bupivakain + 3 µg deksmedetomidin verildi ve ardından 10 µl serum fizyolojik ile kateter yıkandı.

Sirkadyan ritminin ratların anestetik ihtiyacını etkilememesi için testler her gün saat 10:00 ile 16:00 arasında gerçekleştirildi.

Tail-Flick Testi (TF)

Deney düzeneği ratların kuyruklarının distal 1/3'lük kısmına 5 cm uzaklıkta sabitlenen 100 Watt-12 Volt gücünde bir halojen lamba ile oluşturuldu [3]. Deneklerin hareketsiz kalmaları ve kuyruğun düzeneğe uygun yerleştirilmesi için plastik tutucu içine yerleştirildiler. Deneklerin zarar görmemesi için test süresi 14 saniye ile sınırlandırıldı. Test enjeksiyon sonrası 5., 10., 15., 20., 30., 45., 60. dakikalarda ve sonrasında bloğun sonlanmasına dek 30 dakikalık aralarla tekrarlandı. Sonuçlar maksimal olası etki yüzdesi (MEY) olarak ifade edildi.

MEY = (ilaç uygulama sonrası tepki süresi - ilaç uygulama öncesi tepki süresi) x 100 / (14 saniye - ilaç uygulama öncesi tepki süresi)

Hot-Plate Testi (HP)

Deney düzeneği 0,1°C'lık sıcaklık farkına duyarlı elektronik termometreye bağlanan alüminyum plaka ve bu plakanın altına yerleştirilen bir elektrikli ısıtıcı ile oluşturuldu. Deneklerin alüminyum plaka üzerinde kalmaları, plaka ile aynı çapa sahip saydam plastik bir silindir ile sağlandı. Deney için alüminyum plaka 45°C'a dek ısıtıldı. Deneklerin zarar görmemesi için test süresi 20 saniye ile sınırlandırıldı. Test enjeksiyon sonrası 5., 10., 15., 20., 30., 45., 60. dakikalarda ve sonrasında bloğun sonlanmasına dek 30 dakikalık aralarla tekrarlandı. Sonuçlar maksimal olası etki yüzdesi (MEY) olarak ifade edildi.

Histopatoloji İçin Örneklerin Hazırlanması

Testlerin tamamlandığı ratlar ilaç etkisinin geçmesi sonrası ayrı kafeslere yerleştirilerek 1 gün boyunca arka ayaklarında motor ve duyu kusur gelişmesi açısından takip edildiler. Yedinci gün sonunda intraperitoneal uygulanan 100 mg/kg tiyopental sodyumu takiben sırasıyla kardiyak ponksiyon ile kanın boşaltılması ve 1 ml intrakardiyak %10 formol uygulanarak sakrifiye edildiler.

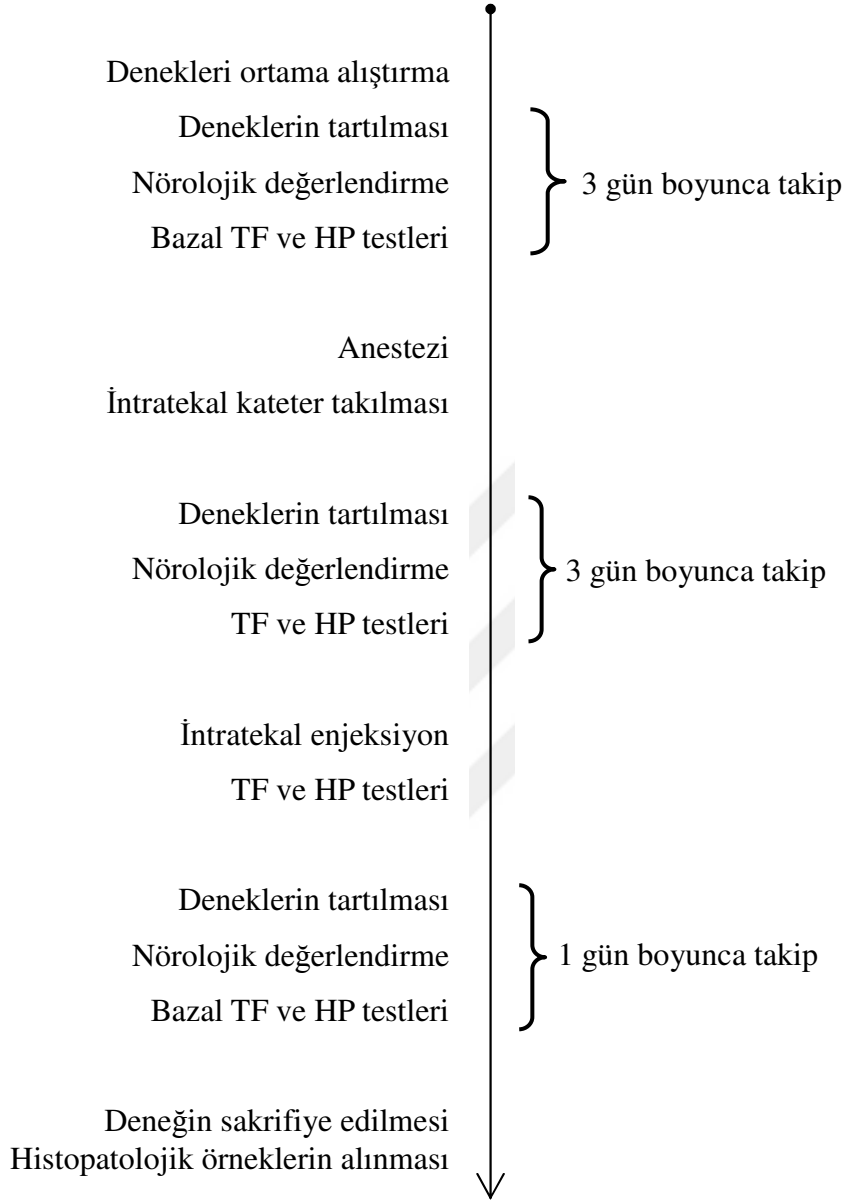
Boyun bölgesindeki cilt ve ciltaltı dokular açılarak kateterin atlantookspital membrana giriş yeri açığa çıkarıldı, kateterin yerinden oynama olup olmadığı kaydedildi. Kateterin giriş yerinde oynamaması için dikkatlice vertebra çevre dokulardan ayrıldı. Spinal korda ve sinir köklerine hasar vermemeye özen gösterilerek vertebralar açıldı ve işlem sırasında kateterin L₃₋₄ aralığında olduğu kontrol ve kayıt edildi.

Çıkarılan spinal kordun kateter ucunun 0.5'er cm proksimalinden ve distalinden bistüri ile kesilerek hemen %10 formalin içine konuldu ve en az 7 gün bekletildi. Örnekler dondurularak, gri ve beyaz madde, piamater, araknoid membran ve spinal kök çıkışları incelenmek üzere sinir liflerine dik ve paralel kesitler alınarak mikrotom ile 10 µm kalınlığında hazırlandı. Hemotoxylen&Eosin, Luxol Fast Blue, Trikrom ve Weil'in miyelin tabaka boyası ile boyandı ve uygulanan ilaçlardan haberi olmayan bir patolog tarafından ışık mikroskobu ile incelenerek gerekli preparatların fotoğrafı çekildi.

Verilerin İstatistiksel Değerlendirmesi

İstatistik analiz SPSS for Windows istatistik programının 16.0 versiyonu kullanılarak yapıldı. Sonuçlar ortalama±standart sapma biçiminde verildi. Verilerin normal dağılımını test etmek için Shapiro Wilk ve Anderson-Darling testleri uygulandı. Veri dağılımının normal olmadığı saptandı.

Tail-flick ve hot-plate testlerinin sonuçları Mann-Whitney U testi ile, motor fonksiyon, duyuşal fonksiyon ve histopatoloji sonuçları Fisher's exact test ile değerlendirildi. $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Deney protokolünün şematik çizimi aşağıda verilmiştir (Şekil 11).

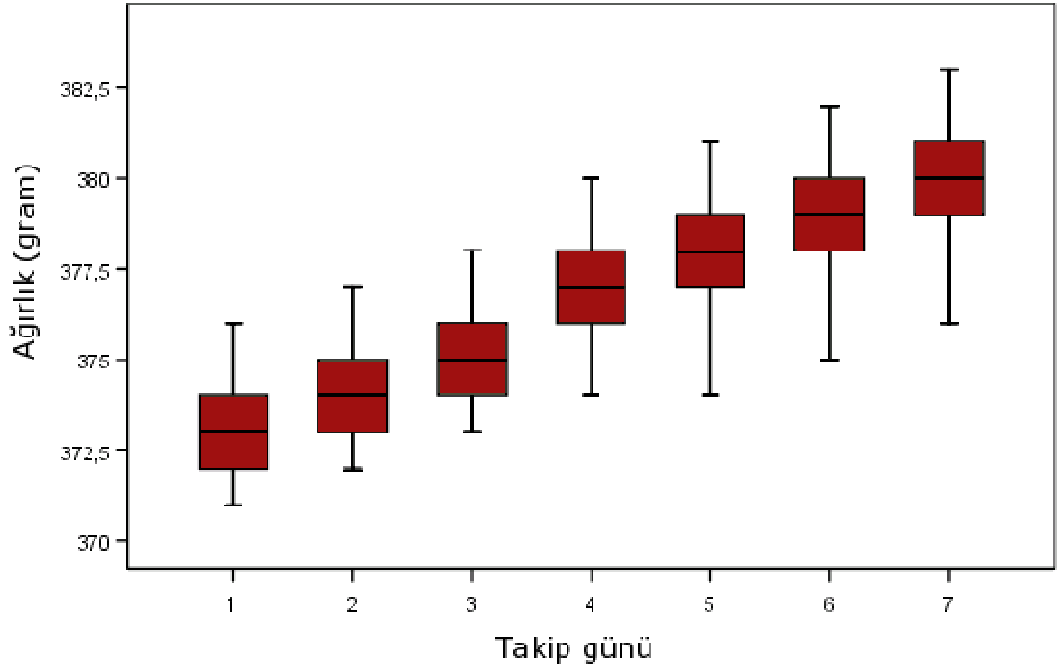


Şekil 11. Deneş protokolünün şematik çizimi

4. BULGULAR

Vücut Ağırlığı

Gruplar arasında vücut ağırlığı ortalama değerleri ve vücut ağırlığında kateterizasyona bağlı değişiklik yönünden anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo 3). Ratların beslenme alışkanlıklarında farklılık izlenmedi. Deney ortamına alışma, kateterizasyon sonrası takip ve spinal blokaj sonrası takip sırasında ratların yaşlarına göre beklenen vücut ağırlığı ve kilo alımında denekler ve gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı (Şekil 12).



Şekil 12. Ratların takibinde ağırlık değışiklikleri

Tablo 3. Deneklerin vücut ağırlıklarının ortalama±SS değeri

| | 1. gün | 2. gün | 3. gün | 4. gün | 5. gün | 6. gün | 7. gün |
|------------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|
| Ortalama | 373,19 | 374,19 | 375,31 | 377,00 | 377,94 | 379,06 | 380,06 |
| Std. sapma | ,390 | ,390 | ,362 | ,408 | ,442 | ,423 | ,423 |

İntratekal Kateterizasyon

Çalışma planına alınan 16 denek hayvanında uygulanan katetere bağı hiçbir nörolojik defisit saptanmadı. Yapılan günlük kontrollerde intratekal kateterizasyona bağı enfeksiyon (cerrahi alanda lokal ısı artması, akıntı, kızarıklık veya püy gözlenmesi) ve nörolojik hasar (kateterizasyon sonrasında ratların arka ayaklarında motor veya duyuşsal kayıp gelişmesi) bulgusuna rastlanmadı.

Vertebra disseksiyonu sonrasında deneklerin hepsinde kateterin intratekal aralıkta ve L₃₋₄ aralığında olduğı saptandı.

Enjeksiyon

Enjeksiyon öncesindeki kontrolde dislokasyon bulgusuna (bakteri filtresinin yerinden çıkması veya kateterin yerinden oynaması) rastlanmadı. Deksmetomidin uygulanan ratlarda 300. dakikaya dek süren sedasyon hali gözlendi.

Tail-Flick Testi (TF)

BD grubundaki deneklerin maksimal etki yüzdesinde (MEY) B grubuna göre anlamlı derecede artış saptandı (Tablo 4, Şekil 13,14).

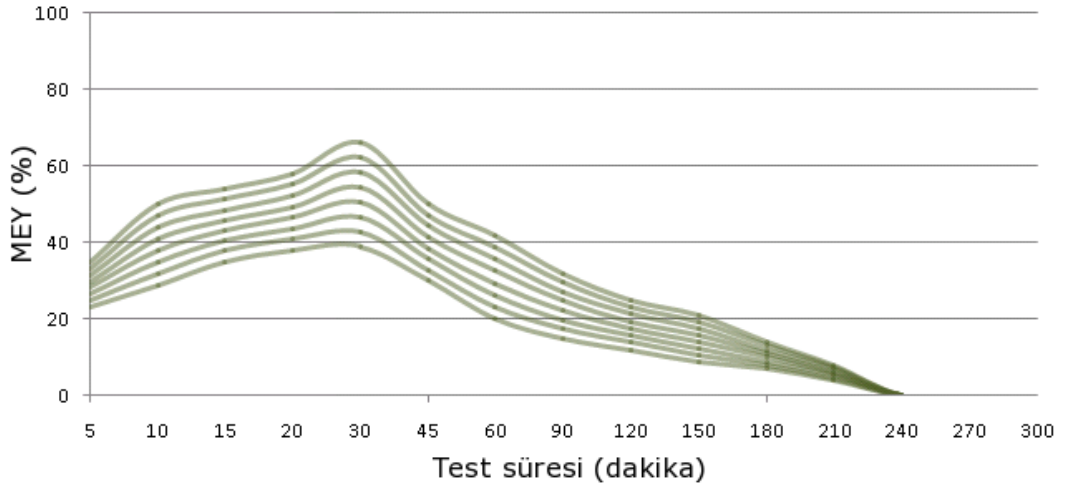
B grubunda artış 5. dakikada başladı, 5. dakikadan itibaren artarak 30. dakikada %66 değeri civarında zirveye ulaştı. 30. dakikadan itibaren azalarak 240. dakikaya dek sürdü.

BD grubunda artış 5. dakikada başladı, 10. dakikaya dek artarak 30. dakikaya dek %100 değeri civarında seyretti, 30. dakikadan itibaren azalarak 300. dakikaya dek sürdü. 5. dakikadan 300. dakikaya dek BD grubundaki deneklerin maksimal etki yüzdesi B grubundaki deneklere göre anlamlı derecede yüksek saptandı (Tablo 4).

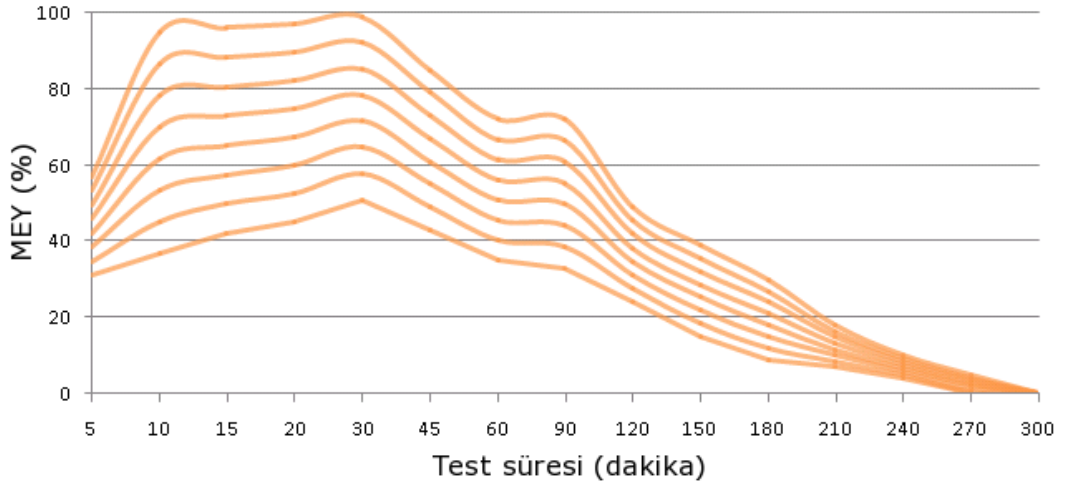
300. dakikada BD grubunda ilaç etkisinin geçmesi sonucu MEY değerlerinin 0'a inmesi nedeniyle B grubuna göre anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo 4).

Tablo 4. Tail-Flick test sonuçlarının Mann-Whitney U testi ile değerlendirmesi

| | 5. dakika | 10. dakika | 15. dakika | 20. dakika | 30. dakika | 45. dakika | 60. dakika | 90. dakika | 120. dakika | 150. dakika | 180. dakika | 210. dakika | 240. dakika | 270. dakika | 300. dakika |
|---|--------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|
| U | 3,500 | 7,000 | 7,000 | 7,500 | 8,000 | 4,000 | 4,000 | 0,000 | 1,000 | 6,500 | 8,000 | 2,000 | 0,000 | 4,000 | 32,000 |
| W | 39,500 | 43,000 | 43,000 | 43,500 | 44,000 | 40,000 | 40,000 | 36,000 | 37,000 | 42,500 | 44,000 | 38,000 | 36,000 | 40,000 | 68,000 |
| Z | -2,995 | -2,626 | -2,626 | -2,575 | -2,524 | -2,941 | -2,941 | -3,361 | -3,256 | -2,680 | -2,524 | -3,165 | -3,593 | -3,246 | 0,000 |
| p | ,003 | ,009 | ,009 | ,010 | ,012 | ,003 | ,003 | ,001 | ,001 | ,007 | ,012 | ,002 | ,000 | ,001 | 1,000 |



Şekil 13. B grubu deneklerin Tail-flick testi sonuçları



Şekil 14. BD grubu deneklerin Tail-flick testi sonuçları

Hot-Plate Testi (HP)

BD grubundaki deneklerin maksimal etki yüzdesinde (MEY) B grubuna göre anlamlı derecede artış saptandı (Tablo 5, Şekil 15,16).

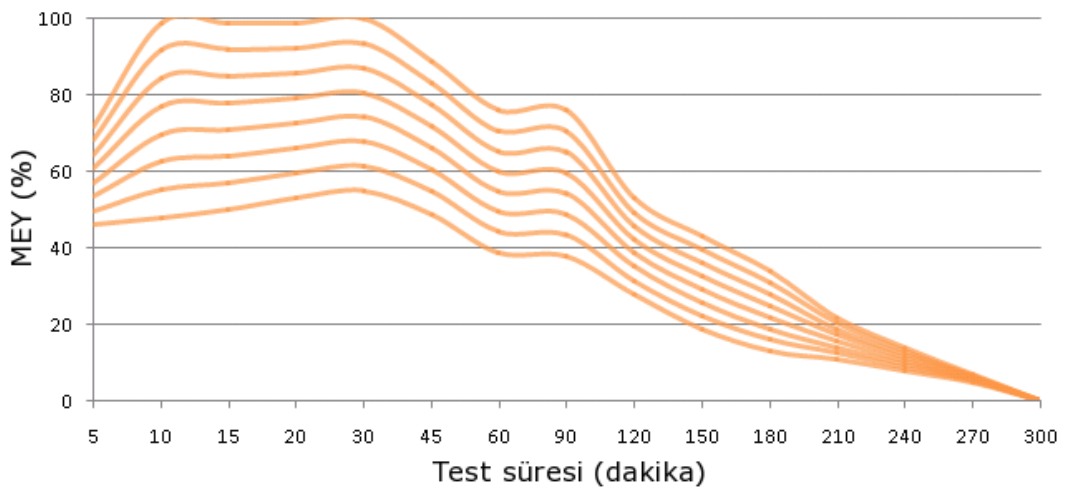
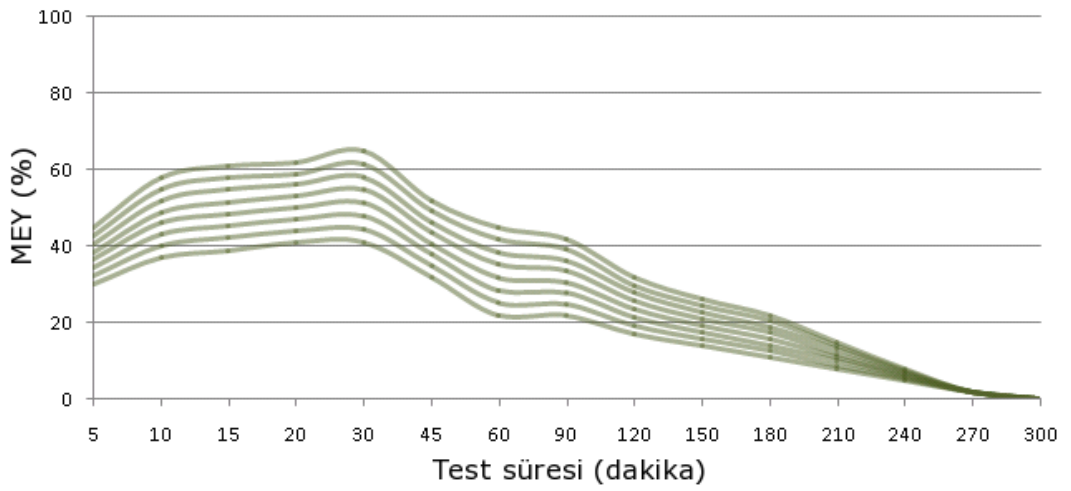
B grubunda artış 5. dakikada başladı, 5. dakikadan itibaren artarak 30. dakikada %65 değeri civarında zirveye ulaştı. 30. dakikadan itibaren azalarak 270. dakikaya dek sürdü.

BD grubunda artış 5. dakikada başladı, 10. dakikaya dek artarak 30. dakikaya dek %100 değeri civarında seyretti, 30. dakikadan itibaren azalarak 300. dakikaya dek sürdü. 5. dakikadan 300. dakikaya dek BD grubundaki deneklerin maksimal etki yüzdesi B grubundaki deneklere göre anlamlı derecede yüksek saptandı (Tablo 5).

300. dakikada BD grubunda ilaç etkisinin geçmesi sonucu MEY değerlerinin 0'a inmesi nedeniyle B grubuna göre anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo 5).

Tablo 5. Hot-Plate test sonuçlarının Mann-Whitney U testi ile değerlendirilmesi

| | 5. dakika | 10. dakika | 15. dakika | 20. dakika | 30. dakika | 45. dakika | 60. dakika | 90. dakika | 120. dakika | 150. dakika | 180. dakika | 210. dakika | 240. dakika | 270. dakika | 300. dakika |
|---|--------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|
| U | ,000 | 5,500 | 6,000 | 4,500 | 5,500 | 1,500 | 3,000 | 2,000 | 3,000 | 8,000 | 14,000 | 8,500 | 1,000 | ,000 | 32,000 |
| W | 36,000 | 41,500 | 42,000 | 40,500 | 41,500 | 37,500 | 39,000 | 38,000 | 39,000 | 44,000 | 50,000 | 44,500 | 37,000 | 36,000 | 68,000 |
| Z | -3,361 | -2,785 | -2,731 | -2,890 | -2,785 | -3,205 | -3,046 | -3,151 | -3,050 | -2,524 | -1,896 | -2,473 | -3,275 | -3,626 | ,000 |
| p | ,001 | ,005 | ,006 | ,004 | ,005 | ,001 | ,002 | ,002 | ,002 | ,012 | ,058 | ,013 | ,001 | ,000 | 1,000 |



Histopatolojik Örnekler

Otopside alınan örneklerin histopatolojik incelemesinde hiçbir denekte sinir zedelenmesi saptanmadı. Gruplar arasında sinir patolojisi gelişme sıklığı yönünden bir farklılık saptanmadı ($p>0.05$).

Deneklerin tümünde normal histolojik yapı korunmuştu. Gri ve beyaz maddede, dural, piamater ve araknoid zarlarda inflamatuvar reaksiyon saptanmadı. Kesitlerde görülebilen spinal köklerin ve ganglion hücrelerinin doğal yapıda olduğu saptandı.



5. TARTIŞMA

Çalışmamızda ratlarda intratekal deksmedetomidinin, bupivakain spinal anestezisine analjezi ve nörotoksisite yönünden etkileri incelenmiştir. İntratekal kateterizasyon için değişik hayvan modellerinde farklı yöntemler tanımlanmıştır. İnsanda uygulanan perkütan kateterizasyon yalnız büyük boy hayvanlarda uygulamaya uygundur. Bu tür deneklerin bulunması, barındırılması, bakımı teknik ve finansal olarak güçtür.

Rat ve benzeri boyutta deneklerde intratekal kateterizasyon atlantookspital membran, lomber ve sakral olmak üzere 3 yolla uygulanmaktadır. Ratlarda kalıcı intratekal kateterizasyon ilk kez 1976 yılında Yaksh ve ark. [37] tarafından tanımlanmış ve atlantookspital yaklaşım uygulanmıştır. Genel anestezi altında uygulanması gereken, kateterin lomber bölgeye ilerletilmesi sırasında spinal korda hasar verme ve cilde sabitlemesi nedeniyle ratın boyun hareketleri sırasında yerinden oynama riski yüksek olan bu yönteme alternatif olarak lomber yaklaşım önerilmiştir [40,41]. Lomber yaklaşımda da BOS kaçağı [42], kemik dokunun hasara uğratılması, kateteri kemiğe sabitlemede kullanılan yapıştırıcıların spinal kordda ve zarlarda inflamasyona neden olması, lomber bölgeden kafa üzerindeki saçlı deriye dek uzatılan kateterin ölü boşluğunun fazla olması, kıvrılma, tıkanma riski ve benzeri dezavantajlar saptanmıştır [43]. Bu dezavantajlar nedeniyle tavşan ve benzeri daha büyük hayvanlarda sakral bölgeden kaudal yaklaşımla intratekal kateterizasyon uygulanmış. Yöntemin genel anestezi gerektirmeden lokal anestezi ile uygulanabilmesi, kemik ve ligaman hasarına neden olmaması, yapıştırıcı maddelere ihtiyaç duyulmaması, giriş yerinden BOS kaçağına neden olmaması ve ayrıntılı cerrahi bilgi ve beceri gerektirmemesi gibi avantajları mevcuttur.

Ortalama 300 g ağırlığında bir ratın torasik spinal kanalı 3.68 mm ve spinal kordu 3.08 mm çapındadır. Bu durumda torasik subaraknoid aralığın 0.6 mm kalınlığında olduğu öngörülebilir [37]. Çalışmamızda kullanılan kombine epidural set (Perifix®, B. Braun Melsungen AG, Melsungen, Germany) içinden alınan naylon epidural kateterin dış çapı 0.61 mm, iç çapı ise 0.28 mm'dir. Dolayısıyla kateterin dikkatli bir teknikle yerleştirildiğinde spinal korda hasar verme riskinin düşük olacağı düşünüldü. Kateterizasyon ve enjeksiyon sonrasındaki takiplerde ve histopatolojik incelemelerde sinir hasarı saptanmaması da bu düşüncüyü destekledi. Sakura ve ark.'nın 28G poliüretan, 32G polimid, PE10 ve iki katı uzunluğa çekilerek inceltirilmiş PE10 kateterlerin karşılaştırdığı bir çalışmada tail-flick testi ile bakılan duyuşal fonksiyonda ve histopatolojik örneklerde sinir hasarlanmasına yönelik anlamlı bir fark saptanmamış; fakat kateterizasyonun spinal sinir köklerine zarar verdiği ve histopatolojik incelemelerde bu durumun gözönüne alınması gerektiği belirtilmiştir [43]. Bu nedenle çalışmamızda histopatolojik kesitlerde spinal sinir kökleri de incelendi ve sinir hasarı skalasına eklenmiştir.

Yakın zamanda küçük deney hayvanlarında kullanılmak üzere geliştirilen mikrospinal kateterler 0.35 mm dış çapa ve 0.12 mm iç çapa sahiptir. Küçük deney hayvanlarının kullanıldığı çalışmalarda mikrospinal kateterlerin kullanımıyla ani ölüm insidansının değişmediği, paralizi insidansının çok düşük seviyelere gerilediği ve intratekal kanama riskinin ortadan kalktığı gözlenmiştir [44]. Çalışmamızda mikrospinal kateter kullanılmamasının nedeni malzemeye erişim olanağı olmayışı idi.

Epidural aralığa uygulanan ilaçlar spinal korda doğrudan dural zardan difüzyon yoluyla, spinal sinir köklerinin perinöriyumu yoluyla ve arter ve venler yoluyla alınarak olmak üzere üç yolla ulaşmaktadır. Bir ilacın meninklere penetrasyonunu lipid çözünürlüğü belirler. Meninklerden maksimum difüzyon için belirlenen ayrılım katsayısı (n-oktanol/0.05M fosfat tamponu) 129-560 aralığındadır. Deksmetomidinin ayrılım katsayısı 314'tür fakat bupivakain için bu değer 560'tır [32]. Dolayısıyla çalışmada 10 µl gibi ufak bir hacimde hazırlanan ilaçların

meninklere her denekte eşit düzeyde yayılımının mümkün olmayabileceği düşünülerek doğrudan spinal kanal içine verilirse dağılımın uygun şekilde gerçekleşeceği düşünüldü. Schinichi çalışmasında [2] lokal anestezikleri intratekal ve epidural yolla uygulayabileceği ayrı rat modelleri oluşturarak ışık ve elektron mikroskobu altında incelemiş ve intratekal uygulamanın daha yüksek nörotoksositeye neden olduğunu göstermiştir. Bu durum ve aynı zamanda ilaçların pH değerinin de inflamasyonu ve hasarı etkileyebileceği düşüncesiyle girişimin epidural aralığa değil, spinal aralığa uygulanması tercih edildi.

Çalışmada kullanılan ilaçların pH değerleri bupivakain için 6.36 ± 0.05 , deksmedetomidin için 6.02 ± 0.04 ve bupivakain ile deksmedetomidin karışımı için 6.08 ± 0.04 olarak ölçüldü. Bu haliyle çalışmada kullanılan ilaçlar Brummett ve ark.'nın aynı denek hayvanı türünde periferik sinire klinik dozda bupivakain ve toksik dozda deksmedetomidin karışımı şeklinde uyguladıkları ilaçların 5.69 ± 0.05 seviyesindeki pH değerine göre fizyolojik pH'ya ve dolayısıyla BOS pH'sına daha yakın saptanmıştır [39]. Periferik sinire kateter yoluyla uygulanan bupivakain ve bupivakain ile deksmedetomidin karışımlarının 24 saat ve 14 gün sonra perinöral inflamasyon yönünden incelenen farklı sinir dokusu örneklerinde kateter ile serum fizyolojik uygulamasından farksız sonuçlar elde edilmiştir ve sonuçlar çalışmamız ile uyumludur. Brummett ve ark.'nın çalışmasının aksine çalışmamızda, bupivakain ile deksmedetomidin, insanlarda epidural uygulanması uygun görülen doz aralığında ve insanlarda kullanılmak üzere üretilmiş ilaç konsantrasyonlarında, pH değerleri manipüle edilmeden kullanıldı. Lokal anestezikler klinikte uygulanan konsantrasyonlarında nörotoksositeye neden olmadıklarından nörotoksik etkilerinin gözlenmesi için üretilenden yüksek konsantrasyonda veya spinal kordda vazokonstriksiyon oluşturacak bir ilaç veya hastalık varlığında uygulanmaları gerekir [2]. Çalışmamızda bupivakain %0.5'lik klinikte uygulanan spinal anestezik konsantrasyonunda uygulandı, ek vazokonstriktör ilaç uygulanmadı ve enjekte edilen iki ajanın da pH değerleri ölçülerek üretimde olan ilaçlardan farklı değerlerde olmadıkları belirlendi. Spinal kordda nörotoksitenin diğer nedenleri arasında koruyucu maddeler ve girişimin uygulanma yöntemi ve materyaller sayılabilir [45].

α_2 -agonistlerin opioidlerle olduğu gibi glutamat NMDA-reseptörünün kompetitif blokörleri olan ketamin ile rodentlerde sinerjistik etki gösterdiği bilinmektedir [46]. Horvath ve ark.'nın ratlarda yaptığı çalışmada, NMDA-reseptörlerinin α_2 -reseptörleriyle aynı şekilde spinal kordun yüzeyel arka boynuzunda Lamina I ve II'de yoğunlaştığını ve ketaminin S(+)-izomerinin morfin ve α_2 -reseptör agonistlerinin oluşturduğu antinosiseptif etkiyi güçlendirdiğini belirtmiştir [45]. Dolayısıyla bu çalışmada kateterizasyon işlemi sırasında deksmedetomidinin L-izomeri olan ksilazin ve ketamin kullanılmaksızın sadece barbitürat anestezisi uygulandı. Cerrahi girişim sırasında sadece bir denekte atlantookspital membranın delinmesi öncesinde kısa süreli apne dönemi gözlemlendi. Apnenin yaklaşık 5 saniye sürmesi üzerine hafif dokunmayla uyarılan denek yeniden solumaya başladı. Barbitürat anestezisi sırasında başka komplikasyona rastlanmadı.

Pek çok in vivo hayvan deneyinde intratekal veya epidural kateterizasyon sonrasında kateterin yeri kateter içinden lidokain uygulanarak deneyler öncesinde kesinleştirilmeye çalışılmıştır. Çalışmamızda ise kateterizasyon sonrasında, sonuçları etkileme ihtimalinden dolayı lidokain veya herhangi bir başka ilaç uygulanmadı. Kateterizasyon sonrasında kateter içinden BOS aspire edilerek subaraknoid aralıkta olduğu kontrol edildi ve kateter yeri postmortem doğrulandı. Yapılan günlük motor ve duyuşal fonksiyon testleriyle ve kateterin günlük kontrolü ve yıkanmasıyla kateter disfonksiyon yönünden kontrol edildi. Postmortem kateterlerin yerinde olmadığı belirlenen denekler olması halinde sorunun, yerlerine yeni deneklerin konulması planlanarak aşılması planlandı fakat postmortem kontrollerde kateterlerin hepsinin yerinde olduğunun saptanması nedeniyle ek deneğe ihtiyaç duyulmadı.

Deksmedetomidin yüksek düzeyde selektif, kısa etkili santral α_2 -reseptör agonistidir. α_2 -reseptör agonistleri antinosiseptif etkiye sahiptir [47]. Bu etkileri insan ve hayvan çalışmalarında ortaya konmuştur [48] ve sistemik [49,50], intratekal [26,51], epidural [52,53] ve lokus seruleus içine [54] uygulamalarında gösterilmiştir.

Rat, koyun ve tavşanda intratekal deksmedetomidin 2.5-100 µg doz aralığında uygulanmıştır [26,35,55]. İnsanlarda deksmedetomidinin bildirilen epidural dozu 1.5-2 µg/kg aralığındadır. Maroof ve ark.'nın çalışmasında gönüllülere postop titremeyi önleme amaçlı 1.5 µg/kg epidural deksmedetomidin uygulanmış ve nörolojik hasar bildirilmemiştir [56]. Çalışmada deneklere koruyucu madde içermeyen deksmedetomidinin 3 µg intratekal uygulanması sonucunda nörolojik hasar saptanmamıştır. 10 µg intratekal bupivakain ile 3 µg deksmedetomidin kombinasyonunun motor ve duyuşal blokajın etkisini bupivakainin tek ilaç olarak uygulanmasına göre artırdığını ve süresini uzattığını göstermiştir.

α_2 -reseptör agonistleriyle ilgili kaynakların çoğu klonidin ile yapılmış çalışmalardır. İntratekal klonidin lokal anestezişlerle birlikte kullanımının sinerjistik etkisi bilinmektedir [57,58]. Deksmetomidinin intratekal yolla uygulandığı çalışmaları sayısı sınırlıdır ve bu çalışmada uygulanan deksmedetomidin dozu önceki hayvan çalışmalarından yararlanılarak planlanmıştır [32,59]. Talke ve ark.'nın ratta intratekal deksmedetomidin, MPV-2426 ve tizanidinin elektromiyogram üzerindeki etkilerini inceleyen çalışmasında 0.5 µg deksmedetomidin ile herhangi bir etki gözlenmezken 2.5 µg ile sedatif etki ve 12.5 µg deksmedetomidin ile elektromiyogramda yavaşlama saptanmıştır [59].

İntratekal α_2 -reseptör agonistlerinin, lokal anestezişlerin oluşturduğu motor ve duyuşal bloğu hangi mekanizma yoluyla uzattıkları kesin olarak anlaşılamamıştır. Bupivakain ile spinal blokaja intratekal klonidin eklenmesi sonrasında plazma bupivakain düzeylerini değiştirmedeği gösterildiğinden [26] sistemik absorpsiyonunu değiştirme yoluyla olmadığı kesindir. Lokal anestezişler Na^+ -kanallarını bloke ederek etki ederler, α_2 -reseptör agonistler ise presinaptik C ve postsinaptik arka boynuz sinirlerine etki ederler [60]. İntratekal α_2 -reseptör agonistleri C tipi sinirleri baskılayarak ve postsinaptik arka boynuz nöronlarının hiperpolarizasyonu yoluyla analjezi oluştururlar [26]. Bu antinosiseptif etki spinal anestezişlere eklendiğinde blokta oluşarı uzamayı açıklayabilir. Öte yandan Nazarian ve ark. [60] intratekal α_2 -

reseptör agonistlerinin doza bağı olarak deneklerin motor gücünde azalmaya yol açtığını belirtmiştir.

Çalışmamızda sadece kateterizasyonun ve ilaç enjeksiyonu ile oluşturulan intratekal volüm yükünün etkilerini incelemek üzere kontrol grubu oluşturulmadı. Burada kullanılan deney hayvanı sayısının kısıtlanması amaçlanmıştır. Histopatolojik inceleme sonunda gruplarda sinir hasarı saptanması ve sonuçların benzer olması halinde sinir hasarının uygulanan ajanlardan bağımsız olarak kateterizasyona veya bupivakaine bağı olup olmadığının araştırılması amacıyla kontrol grubu oluşturulması planlanmıştır. Benzer şekilde, kontrol grubunun çalışma sonunda oluşturulduğu bir çalışmada Konakçı ve ark. [47] tavşanlarda epidural yolla uygulanan deksmedetomidinin nörotoksik etkilerini araştırmış ve sinir hasarı saptamaları üzerine epidural kateterden sadece NaCl uyguladıkları bir grup oluşturmuşlar ve sinir hasarı gelişmediğini saptamışlardır. Bu çalışmada histopatolojik inceleme sonucunda sinir hasarı saptanmaması üzerine kontrol grubuna gerek duyulmamıştır.

Çalışmamızda α_2 -reseptör agonistlerinin antinosiseptif etkiyi hangi mekanizmayla güçlendirdiği incelenmedi. Bunun başlıca nedeni çalışmanın inceleme alanıdır. α_2 -reseptör agonistlerinin etki mekanizmasını in vivo modellerde incelendiği pek çok çalışma mevcuttur. Bunların yanında ek ilaçlarla etkileşimlerini ve toksik dozlarını inceleyen çalışmalar da mevcuttur. Bu çalışmada amaç sadece klinikte uygulanacak dozda deksmedetomidinin, bupivakain ile uygulanan tek dozluk spinal anesteziye etkisini incelemek üzere planlandı. Dolayısıyla çoklu veya uzun süreli enjeksiyonlar ve epidural kateterizasyon modelleri oluşturulmamıştır.

6. SONUÇ

Çalışmamızda bupivakain spinal anestezisine 3 µg deksmedetomidin eklenmesi ile tail-flick ve hot-plate testlerinde duyuşal blokajın süresinde ve düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı derecede artış saptanmıştır. Böylece intratekal deksmedetomidinin analjezik ve antinosiseptif etkiyi spinal ve supraspinal düzeyde artırdığı gösterilmiştir. Deney sırasında deksmedetomidin uygulanan ratlarda sedatif etkisi de gözlenmiştir. Fakat analjezik etkinin iki grupta da 5. dakikada başlaması nedeniyle etki başlama süresi açısından fark gösterilememiştir. Spinal anestezide etkinin erken başlaması önemli olduğundan ve deney koşulları nedeniyle ilk inceleme beşinci dakikada yapıldığından gerçekte varolan bir fark ortaya çıkarılamamış olabilir. Bu nedenle daha erken dönemde ve daha kısa aralıklarla yapılacak incelemeler bu farkı ortaya çıkarabilir. Ayrıca çalışmamızda ışık mikroskopuyla yapılan erken dönem incelemelerde nörotoksisite açısından bir fark gösterilememiş olup elektron mikroskopisi ile veya spinal blokaj sonrasında uzun dönem takip edilen deneklerde yapılacak histolojik incelemelere ihtiyaç olabilir.

KAYNAKLAR

- 1) Erdine S. *Rejyonel Anestezi*. İstanbul: Nobel Matbaacılık, 2. baskı, 2005:159-179
- 2) Shinichi Sakura. Research on local anesthetic neurotoxicity using intrathecal and epidural rat models. *J Anesth* 2007;21:533-534
- 3) Shinichi Sakura, Yumiko Kirihara, Tomoko Muguruma, Tomomune Kishimoto and Yoji Saito. The Comparative Neurotoxicity of Intrathecal Lidocaine and Bupivacaine in Rats. *Anesth Analg* 2005;101:541-7
- 4) N.Bharti, R. Madan, P. R. Mohanty and H. L. Kaul. Intrathecal midazolam added to bupivacaine improves the duration and quality of spinal anaesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand* 2003;47:1101-1105
- 5) S. Karaman, S. Kocabas, M. Uyar, S. Hayzaran and V. Firat. The effects of sufentanil or morphine added to hyperbaric bupivacaine in spinal anaesthesia for Caesarean section. *European Journal of Anaesthesiology* 2006;23(4):285-291
- 6) Ping-Heng Tan, Yuan-Yi Chia, Yuan Lo, Kang Liu, Lin-Cheng Yang, and Tsung-Hsing Lee. Intrathecal bupivacaine with morphine or neostigmine for postoperative analgesia after total knee replacement surgery. *Canadian Journal of Anesthesia* 2001;48:551-556
- 7) Tugal T, Demirbilek S, Koroglu A, Yapici E, Ersoy O. Effects of S(+) ketamine added to bupivacaine for spinal anaesthesia for prostate surgery in elderly patients. *Eur J Anaesthesiol*. 2004;21(3):193-7
- 8) Tatsushi Yoshitomi, Atsushi Kohjitani, Shigeru Maeda, Hitoshi Higuchi, Masahiko Shimada, Takuya Miyawaki. Dexmedetomidine Enhances the Local Anesthetic Action of Lidocaine via an α -2A Adrenoceptor. *Anesth Analg* 2008;107:96-101

- 9) G. E. Kanazi, M. T. Aouad, S. I. Jabbour-Khoury, M. D. Al Jazzar, M. M. Alameddine, R. Al-Yaman, M. Bulbul And A. S. Baraka. Effect of low-dose dexmedetomidine or clonidine on the characteristics of bupivacaine spinal block. *Acta Anaesthesiol Scand* 2006;50:222-227
- 10) Dan Benhamou, Dominique Thorin, Jean-Francois Brichant, Philippe Dailland, Dominique Milon, and Markus Schneider. Intrathecal Clonidine and Fentanyl with Hyperbaric Bupivacaine Improves Analgesia During Cesarean Section. *Anesth Analg* 1998;87:609-13
- 11) I. Coskuner, M. Tekin, I. Kati, C. Yagmur, K. Elcicek. Effects of dexmedetomidine on the duration of anaesthesia and wakefulness in bupivacaine epidural block. *European Journal of Anaesthesiology* 2007;24:535-540
- 12) Chad M. Brummett, MD, and Deborah S. Wagner, PharmD. The use of alpha-2 agonists in peripheral nerve blocks: a review of the history of clonidine and a look at a possible future for dexmedetomidine. *Seminars in Anesthesia, Perioperative Medicine and Pain* 2006;25:84-92
- 13) Joseph S. Gabriel and Vitaly Gordin. Alpha 2 agonists in regional anesthesia and analgesia. *Current Opinion in Anaesthesiology* 2001;14:751-753
- 14) S. Konakci, T. Adanir, G. Yilmaz, T. Rezanko. The efficacy and neurotoxicity of dexmedetomidine administered via the epidural route. *European Journal of Anaesthesiology* 2008;25:403-409
- 15) World Federation of Societies of Anaesthesiologist, Oxford, 2006 internet adresi: http://www.nda.ox.ac.uk/wfsa/html/u03/u03_003.htm
- 16) Todd R. Olson, Wojciech Pawlina. *A.D.A.M. Student Atlas of Anatomy, 2nd Edition*. Cambridge: Cambridge University Press, 2008
- 17) Miller Roland D. *Anesthesia 6th edition, Cilt 1-2*, Churchill Livingstone: New York, 1994:1654-1670
- 18) J.D. Reuter and M.A. Suckow (Eds.) *Laboratory Animal Medicine and Management*. New York: International Veterinary Information Service, 2004:
- 19) Patrick E. Sharp. *The Laboratory RAT*. Washington: CRC Press, 1998:
- 20) Miller Roland D. *Anesthesia 6th edition Cilt 1-2*. Churchill Livingstone: New York, 1994: 1377-1395, 2139-2141

- 21) Howe JB, McCaughey W, Clarke RJS, Fee JPH, Wallace WFM (eds). *Local Anesthetics in Anesthetic Physiology and Pharmacology*, New York: Churchill Livingstone, 1997:83-100
- 22) Precedex Prescribing Information, Lake Forest: Hospira, 1999
- 23) Kamibayashi T, Maze M.. Clinical uses of α_2 adrenergic agonists. *Anesthesiology* 2000;93:1345-9
- 24) Z. P. Khan, C. N. Ferguson and R. M. Jones. Alpha-2 and imidazoline receptor agonists: Their pharmacology and therapeutic role. *Anaesthesia* 1999;54:146-165
- 25) Howard Smith and Jennifer Elliot. Alpha₂ receptors and agonists in pain management. *Current Opinion in Anaesthesiology* 2001;14:513-518
- 26) Antti Pertovaara, M. D., Hong Wei. Attenuation of Ascending Nociceptive Signals to the Rostroventromedial Medulla Induced by a Novel α -Adrenoceptor Agonist, MPV-2426, following Intrathecal Application in Neuropathic Rats. *Anesthesiology* 2000;92:1082-92
- 27) Carl Hurt and Timothy Angelotti. Molecular insights into α_2 -adrenergic receptor function: clinical implications. *Seminars in Anesthesia, Perioperative Medicine and Pain* 2007;26:28-34
- 28) Zornow MH, Maze M, Dyck IB, Shafter SL. Dexmedetomidine decreases cerebral blood flow velocity in humans. *Cereb Blood Flow Metab* 1993;13:350-3
- 29) Vulliemoz Yvonne Shen, Hong Virag Laszlo MS. Alpha-2 Adrenoceptor Agonists Decrease Cyclic Guanosine 3',5'-Monophosphate in the Mouse Brain. *Anesthesiology* 1996;85(3):544-550
- 30) Dominic S. Carollo, Bobby D. Nossaman and Usha Ramadhyani. Dexmedetomidine: a review of clinical applications. *Current Opinion in Anesthesiology* 2008;21:457-461
- 31) Mark S. Wallace, Peter S. Staats (2005). *Pain Medicine And Management* (s. 74-76) New York: The McGraw-Hill Companies
- 32) Toshio Asano, Shuji Dohi, Shuichiro Ohta, Hiroyuki Shimonaka, and Hiroki Iida. Antinociception by Epidural and Systemic α_2 -Adrenoceptor Agonists and Their Binding Affinity in Rat Spinal Cord and Brain. *Anesth Analg* 2000;90:400-7



- 33) Nelson Laura E. B.A., Lu Jun, Guo Tianzhi, Saper Clifford B., Franks Nicholas, Maze Mervyn M.B. The $[\alpha]_2$ -Adrenoceptor Agonist Dexmedetomidine Converges on an Endogenous Sleep-promoting Pathway to Exert Its Sedative Effects. *Anesthesiology* 2003;98(2):428-436
- 34) Chad M. Brummett. Dexmedetomidine: A Clinical Review. *Seminars in Anesthesia, Perioperative Medicine and Pain* (2006)25:41-2
- 35) Joseph D. Tobias. Dexmedetomidine: Applications in pediatric critical care and pediatric anesthesiology. *Pediatr Crit Care Med* 2007; 8(2):115-31
- 36) Tetsuro Shirasaka, Hiroshi Kannan, Mayumi Takasaki. Activation of a G Protein-coupled Inwardly Rectifying K^+ Current and Suppression of I_h Contribute to Dexmedetomidine-induced Inhibition of Rat Hypothalamic Paraventricular Nucleus Neurons. *Anesthesiology* 2007;107:605-15
- 37) Yaksh TL, Rudy TA. Chronic catheterization of the spinal subarachnoid space. *Physi Behav* 1976;17:1031-6
- 38) Shelle A. Malkmus, Tony L. Yaksh. Intrathecal Catheterization and Drug Delivery in the Rat. *Methods in Molecular Medicine* 2004;99:109-121
- 39) Chad M. Brummett, Mary A. Norat, John M. Palmisano, Ralph Lydic. Perineural Administration of Dexmedetomidine in Combination with Bupivacaine Enhances Sensory and Motor Blockade in Sciatic Nerve Block without Inducing Neurotoxicity in Rat. *Anesthesiology* 2008;109:502-11
- 40) van den Hoogen RH, Colpaert FC. Long term catheterization of the lumbar epidural space in rats. *Pharmacol Biochem Behav.* 1981;15(3):515-516
- 41) Bahar M, Rosen M, Vickers MD. Chronic cannulation of the intradural or extradural space in the rat. *Br J Anaesth.* 1984;56(4):405-410
- 42) Plummer JL, Gmielewski PL, Gourlay GK. Leakage of fluid administered epidurally to rats in to subcutaneous tissue. *Pain* 1990;42:121-124
- 43) Sakura Shinichi, Hashimoto Keishi, Bollen Andrew W. DVM, Ciriales Ricardo Drasner Kenneth. Intrathecal Catheterization in the Rat: Improved Technique for Morphologic Analysis of Drug-induced Injury. *Anesthesiology* 1996;85(5):1184-1189

- 44) Brian K. Tsang, Zhi He, Tangeng Ma, Ing K. Ho and John H. Eichhorn. Decreased Paralysis and Better Motor Coordination with Microspinal Versus PEIO Intrathecal Catheters in Pain Study Rats. *Anesth Analg* 1997;84:591-594
- 45) Gyongyi Horvath, Gabriella Joo, Ildiko Dobos, Walter Klimscha, Geza Toth, and Gyorgy Benedek. The Synergistic Antinociceptive Interactions of Endomorphin-1 with Dexmedetomidine and/or S(+)-Ketamine in Rats. *Anesth Analg* 2001;93:1018-24
- 46) Gabriella Jod, Gyongyi Horvath, Walter Klimscha, Gabriella Kekesi, Ildiko Dobos, Margit Szikszay, Gyorgy Benedek. The Effects of Ketamine and Its Enantiomers on the Morphine- or Dexmedetomidine-induced Antinociception after Intrathecal Administration in Rats. *Anesthesiology* 2000;93:231-41
- 47) S. Konakci, T. Adanir, G. Yilmaz, T. Rezanko. The efficacy and neurotoxicity of dexmedetomidine administered via the epidural route. *European Journal of Anaesthesiology* 2008;25:403-409
- 48) Hayashi Y, Maze M. Alpha 2 adrenoceptor agonists and anesthesia. *Br J Anaesth* 1993;71:108-118
- 49) Otsuguro K, Yasutake S, Ohta T, Ito S. Effects of opioid receptor and alpha 2-adrenoceptor agonists on slow ventral root potentials and on capsaicin and formalin tests in neonatal rats. *Brain Res Dev Brain Res* 2005;158(1-2):50-58
- 50) Wahlander S, Frumento RJ, Wagener G et al. A prospective, double-blind, randomized, placebo-controlled study of dexmedetomidine as an adjunct to epidural analgesia after thoracic surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2005;19:630-635
- 51) Calasans-Maia JA, Zapata-Sudo G, Sudo RT. Dexmedetomidine prolongs spinal anaesthesia induced by levobupivacaine 0.5% in guinea-pigs. *J Pharm Pharmacol* 2005;57:1415-1420
- 52) Asano T, Dohi S, Ohta S, Shimonaka H, Iida H. Antinociception by epidural and systemic alpha 2-adrenoceptor agonists and their binding affinity in rat spinal cord and brain. *Anesth Analg* 2000;90:400-407

- 53) Walker SM, Howard RF, Keay KA, Fitzgerald M. Developmental age influences the effect of epidural dexmedetomidine on inflammatory hyperalgesia in rat pups. *Anesthesiology* 2005;102:1226-1234
- 54) Guo TZ, Jiang JY, Buttermann AE, Maze M. Dexmedetomidine injection into the locus ceruleus produces antinociception. *Anesthesiology* 1996;84:873-881
- 55) 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;340:95-8
- 56) Maroof M, Khan SA, Jain D et al. Evaluation of effect of dexmedetomidine in reducing shivering following epidural anesthesia. *Anesthesiology* 2004;101:A495
- 57) Tomoki Nishiyama and Kazuo Hanaoka. Intrathecal Clonidine and Bupivacaine Have Synergistic Analgesia for Acute Thermally or Inflammatory-Induced Pain in Rats. *Anesth Analg* 2004;98:1056-61
- 58) Nadia Elia, Xavier Culebras, Christian Mazza, Eduardo Schiffer and Martin R. Tramèr. Clonidine as an Adjuvant to Intrathecal Local Anesthetics for Surgery: Systematic Review of Randomized Trials. *Reg Anesth Pain Med* 2008;33:159-167
- 59) P. Talke, M. Xu, M. Paloheimo and E. Kalso. Effects of intrathecally administered dexmedetomidine, MPV-2426 and tizanidine on EMG in rats. *Acta Anaesthol Scand* 2003;47:347-354
- 60) Nazarian A, Christianson CA, Hua XY, Yaksh TL. Dexmedetomidine and ST-91 analgesia in the formalin model is mediated by alpha2A-adrenoceptors: a mechanism of action distinct from morphine. *Br J Pharmacol.* 2008;155(7):1117-26

EK 1: ETİK KURUL İZİN BELGESİ


T.C.
TARIM VE KÖYİŞLERİ BAKANLIĞI
Veteriner Kontrol ve Araştırma Enstitüsü Müdürlüğü
34890 Pendik-İSTANBUL




**PENDİK VETERİNER KONTROL VE
ARAŞTIRMA ENSTİTÜSÜ ETİK KURULU**


Karar No: 19.01.09

Dr. Lütfi Kırdar Eğitim ve Araştırma Hastanesi II. Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği'nden Dr. Başar ERDİVANLI tarafından hazırlanan "Ratlarda intratekal uygulanan bupivakain ve deksmedetomidinin farklı dozlarında analjezik, antinoziseptif, ve nörotoksik etkinin karşılaştırılması" başlıklı araştırma projesi kurumumuz tarafından incelenmiş ve "Etik Kurul İlkelerine Uygun bulunmuştur".


Dr. Muhammet AKSIN
Başkan


Yusuf ENGİNAR
Başkan Yardımcısı


Doç. Dr. Gülay VURAL
Raportör


Doğan YARDİBİ
Üye


Güliz ÇELİK
Üye

Tel.: Santral (0216) 390 12 80 / 4 Hat Müdüriyet.: (0216) 390 06 00 / 3 Hat Telefax: (0216) 354 76 92
<http://penvet.gov.tr> • pendik@penvet.gov.tr