

T.C.  
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ  
MERAM TIP FAKÜLTESİ  
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON  
ANABİLİM DALI

Prof. Dr. Şeref OTELCİOĞLU  
ANABİLİM DALI BAŞKANI

**DEKSMEDETOMİDİN'İN İZOLE SIÇAN SİYATİK SİNİR  
ELEKTROFİZYOLOJİK PARAMETRELERİNDE  
LİDOKAİN'İN OLUŞTURDUĞU DEĞİŞİMLER ÜZERİNE  
ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Hatice TOPRAK

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Cemile ÖZTİN ÖĞÜN

KONYA-2012

## İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER.....	I
KISALTMALAR.....	II
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. REJYONAL ANESTEZİ.....	2
2.1.a. Rejyonel Anestezinin Sınıflandırılması.....	2
2.2. SİNİR HÜCRESİ VE SİNİR İLETİM FİZYOLOJİSİ....	2
2.2. a. Periferik Sinir.....	2
2.2. b. Reseptör ve Aksonlar.....	4
2.2.c. Sinir İletimine Etkili Faktörler.....	7
2.2.d. Bileşik Aksiyon Potansiyeli .....	7
2.2.e. Bileşik Aksiyon Potansiyelinin Kaydedilmesi.....	9
2.3. LOKAL ANESTEZİKLER.....	10
2.3. a. Etki Mekanizması.....	11
2.3. b. Farmakokinetik Özellikleri.....	14
2.3.c. Anestezik Aktiviteyi Etkileyen Diğer Faktörler.....	15
2.3.d. Lokal Anesteziklerle Birlikte Kullanılan Adjuvan İlaçlar.....	16
2.3.e. Toksikite.....	18
2.4. LİDOKAİN .....	21
2.5. ALFA <sub>2</sub> ADRENOSEPTÖRLERİN YAPISI.....	23
2.6. DEKSMEDETOMİDİN.....	24
3. MATERYAL METOD.....	29
4. BULGULAR.....	37
5. TARTIŞMA.....	45
6. ÖZET.....	48
7. SUMMARY.....	51
8. KAYNAKLAR .....	54
9. TEŞEKKÜR.....	58

## KISALTMALAR

<b>Deks</b>	: Deksmetomidin
<b>PCO<sub>2</sub></b>	: Parsiyel Karbondioksit Basıncı
<b>PO<sub>2</sub></b>	: Parsiyel Oksijen Basıncı
<b>SaO<sub>2</sub></b>	: Arteriyel Oksijen Saturasyonu
<b>SSS</b>	: Santral Sinir Sistemi
<b>EKG</b>	: Elektrokardiyografi
<b>EEG</b>	: Elektroensefalografi
<b>N<sub>2</sub>O</b>	: Azot Protoksit
<b>MAK</b>	: Minimum Alveoler Konsantrasyon
<b>SpO<sub>2</sub></b>	: Periferik Oksijen Saturasyonu
<b>BKİ</b>	: Beden Kitle İndeksi
<b>ADH</b>	: Antidiüretik Hormon
<b>KVS</b>	: Kardiyovasküler Sistem
<b>iv</b>	: İntravenöz
<b>dV/dt<sub>min</sub></b>	: Türev Minimum
<b>dV/dt<sub>max</sub></b>	: Türev Maksimum
<b>MD, mV</b>	: Maksimum Depolarizasyon Birleşik Aksiyon Potansiyeli Tepesi
<b>ANOVA</b>	: Tek yönlü varyans analizi
<b>GX</b>	: Glisinetilidid
<b>MEGX</b>	: Monoetilglisineksilidid
<b>PABA</b>	: Paraaminobenzoik asit
<b>TLAP</b>	: Tek lif aksiyon potansiyellerinin
<b>BAP</b>	: Bileşik aksiyon potansiyeli
<b>HCl</b>	: Hidroklorit asit
<b>K</b>	: Potasyum
<b>Na</b>	: Sodyum

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Rejyonal anestezi girişimleri anesteziyoloji içinde oldukça geniş bir alanda uygulanır. Cerrahi girişimin rejyonal anestezi ile yapılabilmesi hasta, anesteziyolog ve cerrah için önemli bir avantaj oluşturmaya karşın doğru olmayan bir tercih bu avantajı ortadan kaldıracaktır. Son yıllarda monitörizasyondaki gelişmeler, bulunan yeni anestezi ilaçları, opioid anestezi ve genel + rejyonal anestezi kombinasyonu gibi teknikler anesteziyologu çok daha spesifik bir seçime zorlamaktadır. Rejyonal anestezi girişimlerinin diğer anestezi yaklaşımlara göre çok daha ucuz olması, ülkemiz koşullarında birçok cerrahi girişimin bu yolla yapılması için önemli bir tercih nedeni sayılmalıdır. Alan bloku, lokal infiltrasyon ve periferik sinir bloklarının tüm anestetik girişimler içinde en güvenli anestezi uygulamaları olduğu unutulmamalıdır.

Rejyonal anestezi yöntemlerinde kullanılan lokal anesteziklerin etkinliğini arttırmak amacıyla lokal anesteziyelere adjuvan ajanların (morfin, meperidin, fentanil, alfentanil, sufentanil, tramadol hidroklorit asit (HCl) nonsteroid anti-inflamatuar ilaçlar, nöromusküler blokörler, ketamin, magnezyum, klonidin) eklendiği bilinmektedir (1,2).

Lidokain uzun yıllardır kullanılan, periferik sinirler üzerine oluşturduğu etkileri pek çok çalışmada ortaya konmuş bir ajandır. Deksmetomidine ise sempatik sinir uçlarındaki etkisi ile sempatik aktivitenin inhibisyonu, hemodinamik yanıtta azalma, anestezi ve opioid azaltıcı etki ile birlikte spontan solunumu etkilemeksizin sedasyon, anksiyolizis ve analjezi oluşturması nedeniyle, günümüzde anestezi pratiğinde birçok alanda yaygın kullanım alanı bulmaktadır. Deksmetomidine'in bilinen bazı anesteziklerin etkisini uzatıcı ve/veya artırıcı etkisi olduğu bazı çalışmalarca gösterilmiş olmakla beraber periferik sinirlerde bileşik aksiyon potansiyeli ve iletim parametreleri üzerine etkileri hakkında herhangi bir bilgi literatürde mevcut değildir.

Yapmayı planladığımız çalışma ile Lidokain ve Deksmetomidine'in bu parametreler üzerine ayrı ayrı ve birlikte etkileri karşılaştırmalı olarak araştırılmayı amaçladık.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. REJYONAL ANESTEZİ

Başlangıcını 1846 yılı olarak bildiğimiz modern anesteziyoloji bilimi ülkemizde özellikle 1930 yılından itibaren ilerleme sürecine girmiştir. Günümüze kadar geçen zamanda özellikle de son çeyrek yılda gerek genel anestezi gerekse de rejyonal anestezi hızla gelişmiştir. Önceleri genel anestezi tercihi ağırlık kazanmışken son yıllarda genel anestezinin yan etkileri ve komplikasyonları daha net olarak kanıtlandığında 1970’li yıllarla beraber rejyonal anestezi teknikleri de tercih edilmeye başlanmıştır (3).

Rejyonal ya da diğer bir deyişle bölgesel anesteziyi, bilinç kaybına yol açmadan vücudun belli bölgelerindeki sinir iletilisinin ve ağrı duyusunun ortadan kaldırılması olarak tanımlayabiliriz(3).

#### 2.1.a. Rejyonal Anestezinin Sınıflandırılması

1. **Topikal Anestezi:** Etki etmesi beklenen lokal etkili ajanın cilt veya müköz membran yüzeyine uygulanmasıdır.
2. **İnfiltrasyon Bloğu:** Anestezik ajanın kesi yapılacak doku içine enjekte edilerek uygulanmasıdır.
3. **Alan Bloğu:** Cerrahin opere edeceği sahanın çevresindeki doku içine lokal anesteziklerin enjekte edilmesi tekniğidir.
4. **İletim (Conduction) Anestezisi:** Sıklıkla rejyonal anestezi şeklinde kullanılır. Anestezik solüsyonun sinir boyunca veya belli sinirlerce innerve edilen vücut bölgesi içine motor ve duysal innervasyonu kesecek tarz ve miktarda uygulanmasıdır. Bu grupta kendi içinde:

a- **Sinir Blokları** (minör, major sinir blokları ve pleksus blokları)

b- **Santronöroaksis Bloklar** (spinal anestezi, epidural anestezi)

c- **İntravasküler lokal anesteziklerle rejyonal blok** (rejyonal intravenöz ve rejyonal intraarteriyel anestezi) olarak sınıflandırılmıştır (3).

### 2.2. SİNİR HÜCRESİ VE SİNİR İLETİM FİZYOLOJİSİ

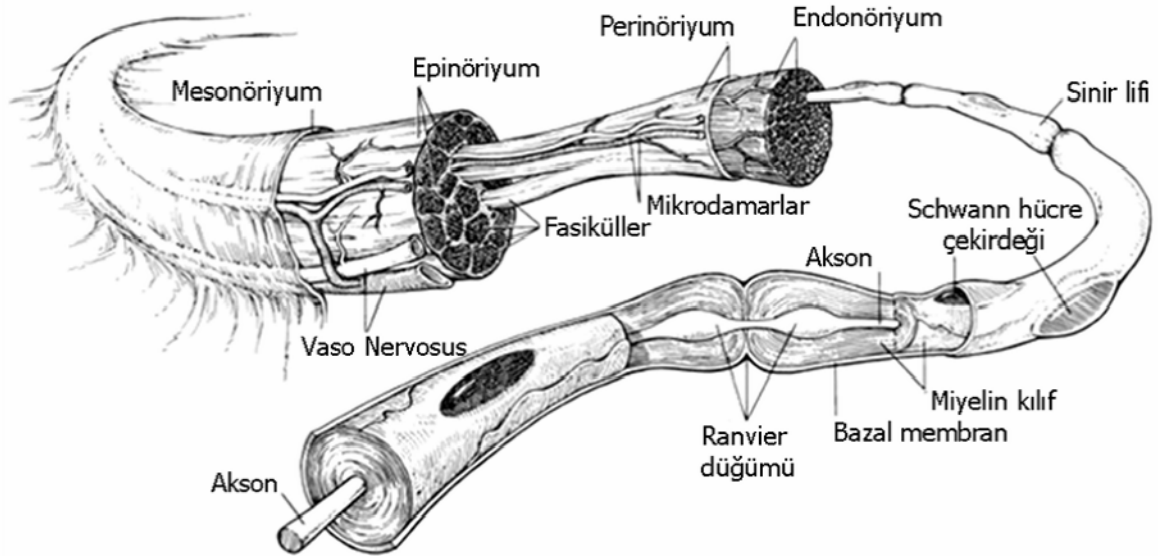
#### 2.2. a. Periferik Sinir

Periferik sinirler, periferden merkezi sinir sistemine ve ters yöne uyarıyı ileten yapılardır. Bir sinir; sinir liflerinin oluşturduğu fasikül ya da funikül adı verilen demetlerden meydana gelir. Perinörium adı verilen bir bağ dokusu içinde yer alır.

Perinörium bazı sinirlerde daha kalındır. Lokal anestezi solüsyonunun geçişinde perinörium en dirençli engeldir. Perinörium, beyin ve omuriliği kaplayan pıanın periferik sinirdeki karşılığıdır. Perinörium ile epinörium arasındaki potansiyel boşluk da subaraknoid aralığa tekabül eder. İlaçlar bu aralıktan spinal kanala dağılıbilir.

Her fasikül gevşek bir ağ oluşturmuş gözeli bağ dokusu şeklindeki epinörium içine gömülüdür. Perinörium ile epinörium arası mesafe çok yakındır. Epinörium besleyici damarlar, lenfatikler ve değişik oranda yağ dokusu içerir. Bir sinirin kesitinin % 25-75'ni oluşturur. En dıştaki bölümü kalınlaşıp bir kılıf oluşturur. Bu kılıfa epinöral kılıf denir. Bu kılıf en içteki epinöral dokuya oranla daha yoğundur. Epinörium perinöriuma oranla daha zayıf bir engeldir (Şekil 1) (4).

**Şekil 1.** Periferik Sinir Yapısı (5)



Akson, sinir lifi içinde başlangıcından periferde sonlanmasına kadar hiç bir kesintiye uğramaz. Esasen akson, sinir hücresinin sitoplazmasının direk bir uzantısıdır. Medüller kılıf ise, yolu boyunca düzenli aralıklarla kesintilere uğrar ve sinir lifine modüler (biri ardına gelen yapı) bir görünüm verir. Bu noktalarda miyelin yoktur. Bu yapılar Ranvier boğumları olarak bilinir. Lokal anestezi bu noktalardan nörolema ve aksolemaya penetre olurlar (4).

Miyelin; aksolemaya çevre ortamdan ayırır ve akımın miyelin kılıfındaki periyodik kesintiler olan Ranvier düğümlerinden akmasını sağlayarak sinir iletimini hızlandırır. Uyarı oluşumu ve iletiminde görevli sodyum kanalları miyelinli sinirlerde Ranvier düğümlerinde yoğunlaşır, buna karşın miyelinli sinirlerde tüm akson boyunca dağılır. Sinir bloğu için sadece Ranvier düğümlerinin lokal anestezi ile temas etmesi yeterli olduğu için miyelinizasyon lokal

anestezik ile temas etmesi gereken sinir uzunluğunun azalmasına neden olur. Tek bir ranvier düğümü temasında iletim %30 bloke olurken, iki düğümde bu oran %70'e, üç düğümde ise %100'e ulaşır (4).

## 2. 2. b. Reseptör ve Aksonlar

Bugünkü bilgilerimizle “**periferik sinir aksonlarının**” değişik çaplarda (0.3 $\mu$ -22 $\mu$ ) oldukları, miyelin kılıfla sarıldıkları ve değişik hızlarda (0.1m/sn- 120m/sn) aksiyon potansiyelini ilettiklerini biliyoruz. Buna göre sinir aksonları, eğer sabit aralıklarla miyelinsiz aksonal alanlar olan Ranvier düğümleri ile ayrılmış Schwann hücreleriyle çevrili ise miyelinli, çevrili değilse miyelinsiz olarak kabul edilmektedir (3).

**Aksiyon potansiyeli**, miyelinsiz akson membranlarında, miyelinli aksonlara (3.0-120m/sn) göre belirgin olarak daha düşük hızda (0.1-2.0m/sn) yayılır. Termal, kimyasal veya mekanik ağırlı uyarılarla aktive edilen duyu sinir sonlanmaları olan nosiseptörler, en yavaş iletimin olduğu iki grup olan, ince miyelinli A delta ve miyelinsiz C liflerinin uçlarıdır. B liflerinde (pregangliyonik otonomik aksonlar), uyarı ileti hızı yaklaşık olarak A delta lifleriyle aynıdır (Tablo1).

**Tablo 1.** Periferik sinir liflerinin özellikleri (4).

SİNİR LİFİ	MİYELİN	ÇAP	İLETİM HIZI	LOKALİZASYONU	FONKSİYONU
A (alfa)	(+)	6 - 22	30 - 120m/sn	Kas, eklemlerin motor aff & eff	Propriosepsiyon & motor
(B)	(+)	6 - 22	30 - 120m/sn	Kas, eklemlerin motor aff & eff	Propriosepsiyon & motor
(gamma)	(+)	3 - 6	15 - 35m/sn	Kas lifleri efferenti	Adale tonüsü
(delta)	(+)	1 - 4	5 - 25 m/sn	Afferent duyu siniri	Ağrı, Isı, Dokunma
B	(+)	3	3 - 15 m/sn	Pregang. sempatik	Otonom fonksiyon
C (sC)	(-)	1	0,1 - 2 m/sn	Postgang. sempatik	Otonom fonksiyon
(d C)	(-)			Afferent duyu siniri	Ağrı, Isı, Dokunma

Klasik olarak “**aksonal membranın**” protein tabakaları arasında sıkışmış iki lipit tabakasından oluştuğu kabul edilir. Fakat ileri sürülen bu yapı günümüzde pek kabul görmemektedir. Singer’in açıkladığı membran yapısı bugün için en geçerli modeldir. Buna göre: Aksonal membran bimoleküler yapıda lipit bir matriks içerir. Bu lipit moleküllerin polar uçları iki ayrı sıvı ile temastadır; içte hücre sitoplazması, dışta ise ekstraselüler sıvı. Lipit matriks içinde değişik tipte büyük protein yapılar gömülmüştür. Bunların bazıları membranı geçerek içeride yer alırken bazıları dışarıda bulunur. Membran proteinleri sodyum (Na) ve potasyum (K)’un membrandan geçmesi için gerekli olan kanalların

çatısını oluştururlar ve spesifik lokal anestezi reseptörleri bu kanallarda yer alır. Bu membran, lipit ve proteinler arasında dinamik bir etkileşmeyi içeren bir membran yapısıdır (3).

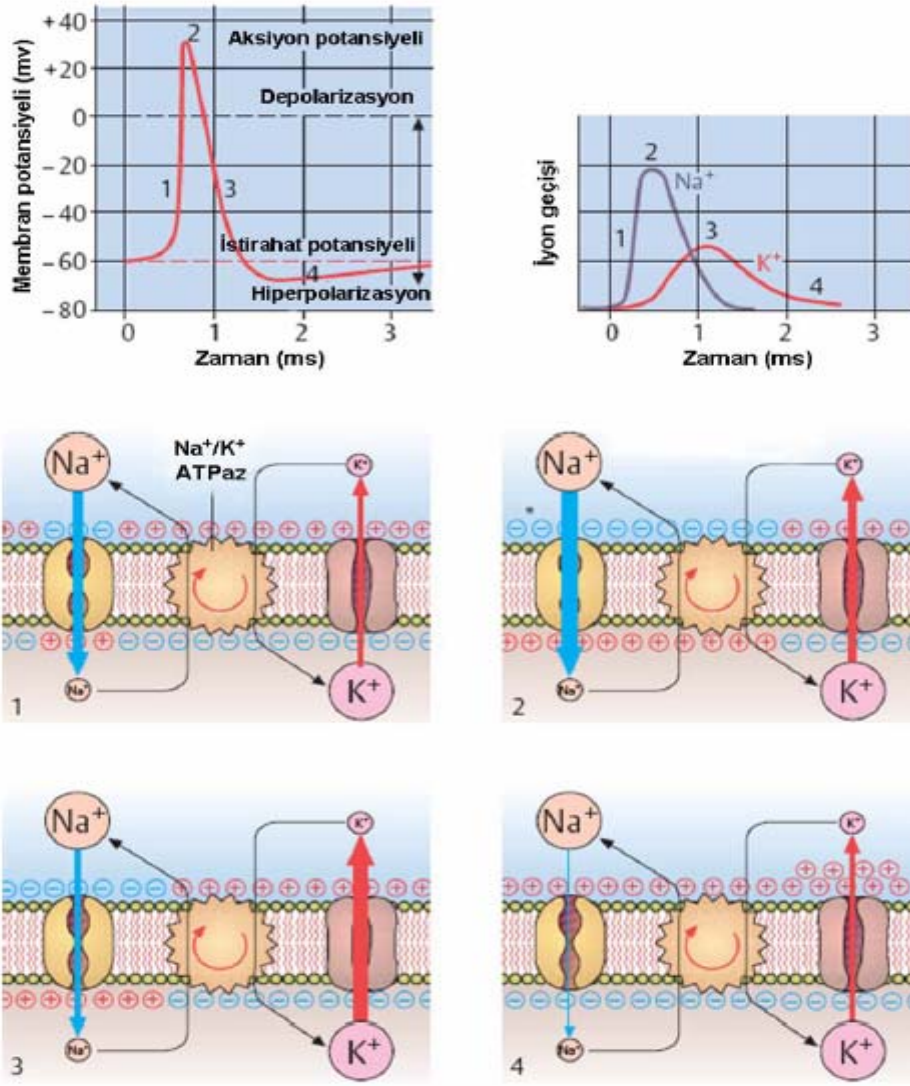
**İstirahat halinde:** Na<sup>+</sup> iyonlarına karşı geçirgenliğin olmaması nedeniyle hücre zarının içi ile dışı arasında (-60) – (-90) mV'luk bir potansiyel farkı vardır. Na<sup>+</sup> konsantrasyonunun dışta daha fazla olmasına bağlı olarak zarın dış tarafı pozitif, iç tarafı ise negatif yüklüdür. Hücre içinde K<sup>+</sup> iyonları daha fazladır. Bu potansiyel farklılık Na<sup>+</sup> - K<sup>+</sup> pompası tarafından Na<sup>+</sup>'un hücre dışına atılmasıyla sağlanır. Membran K<sup>+</sup> iyonlarına karşı serbestçe geçirgen olmasına karşın hücre içi / hücre dışı K<sup>+</sup> oranı (150/5 veya 30/1) hücre içindeki Na<sup>+</sup>'un hücre dışındaki K<sup>+</sup>'la aktif değişimi nedeniyle sürdürülür (3,7).

**Depolarizasyon devresinde:** Sinirin uyarılmasıyla birlikte istirahat potansiyeli -90 mV'dan -50 mV'a değişir ve Na<sup>+</sup>'a karşı geçirgenlik hızla artar, Na iyonlarının hücre içine hızla girişi sonunda membran potansiyeli +30 - +40 mV'a çıkar. Bu durumda aksiyon potansiyeli oluşur.

**Repolarizasyon devresinde:** Depolarizasyon 0.1–0.2 mS sürer. Bundan 0.4 mS sonra ise Na<sup>+</sup>'a karşı geçirgenlik hızla azalır ve K<sup>+</sup>'a geçirgenlik artar. Bu geçirgenlik istirahat potansiyeline tekrar erişinceye kadar devam eder. Sonunda aktif Na<sup>+</sup> pompası tarafından zarın içi ile dışı arasındaki Na<sup>+</sup> ve K<sup>+</sup> iyon farkı tekrar istirahat potansiyeli durumuna getirilir (3,7).

Lokal depolarizasyon sırasında ortaya çıkan elektrik enerjisi (miyelinli sinirlerde sadece Ranvier düğümlerinde oluşur ve sıçrayıcı bir iletim sağlar) komşu bölgelere geçer ve sürecin tümü her defasında tekrarlanır. Böylece cevap iletimin şiddetinde hiç azalma oluşturmadan tüm sinir boyunca aynı şiddette iletilir (3,7).





**Şekil 2.** Sinir hücre membranında aksiyon potansiyelinin oluşumu (8)

Klinik uygulamalarda genellikle aksiyon potansiyelinin ana bileşeninin tepe değerine ulaşma süresi, latans ve yine ana bileşenin tepeden tepeye genliği ölçülmektedir. Erken dönem periferik nöropatilerde klinik tanıda maksimum iletim hızı ölçümleri ve kas aksiyon potansiyeli tepe değeri ölçümleri kullanılmaktadır. Fakat yapılan çalışmalar göstermiştir ki sinir iletim hız dağılımında meydana gelen değişiklikler periferik sinir sisteminde meydana gelen patolojik durumlar hakkında, kliniklerde yapılan rutin sinir iletim ölçümlerine oranla daha fazla bilgi sağlamaktadır. Çünkü patolojik durumların gelişim süreci içerisinde her bir farklı hızda ileten lif, durumdan farklı miktarda etkilenmektedir (9).

Bileşik aksiyon potansiyelleri klinikte tanısal amaçlarla yüzyılımızın başından beri kullanılmaktadır. Ancak, klinik tanıda genellikle geleneksel konvansiyonel hız ölçümleri

kullanılmaktadır. Bileşik aksiyon potansiyelleri birçok hücrenin davranışını yansıttığı için oldukça karmaşıktır. Ancak bu konuda da yapılan araştırmalar ile Gasser ve Grundfest'in çalışmalarından sonra uzun zaman geçmesine rağmen BAP analizlerinden sinir liflerinin yapıları ve iletim hız dağılımları hakkında bilgi çıkarılabileceği gösterilmiştir (10).

### **2.2.c. Sinir İletimine Etkili Faktörler**

Sinir lifinin herhangi bir noktasından verilen uyarana yanıt olarak oluşturulan aksiyon potansiyeli “ya hep ya hiç” özelliğinde bir otodalga olarak akson boyunca yayılır. Aksiyon potansiyelinin akson boyunca yayılma hızı birtakım yapısal ve çevresel özelliklere bağlıdır. Bu özelliklerden bazıları;

1. Kolay uyarılabilir özellikteki lifler aksiyon potansiyellerini daha hızlı iletirler.
2. Akson zarının üzerinde yer alan sodyum kanallarının zardaki yoğunluğunun fazla olması birim zamanda açılan kanal sayısını da artıracığından iletim hızını artıracaktır.
3. Hücre sitoplazmasının direncinin az olması yani öz iletkenliğinin fazla olması iletim hızını artırır.
4. Miyelin kılıfının kalınlığı iletim hızını etkileyen faktörlerdendir. Miyelin kılıfın varlığı zar kapasitansını azaltır. Hücre zarının kapasitansı ( $C_m$ ) ne kadar küçük olursa iletim o kadar hızlı gerçekleşir.
5. Aksonun çapının büyük olması iletim hızını artırır. Miyelinli aksonlarda iletim hızı, yarıçap ile doğru orantılıyken, miyelinsizlerde yarıçapın karekökü ile doğru orantılıdır.
6. Sıcaklık arttıkça iletim hızı artmaktadır (11).

### **2.2.d. Bileşik Aksiyon Potansiyeli (BAP)**

Belirgin bir efektör organı hedef alan sinirler, birçok sinir hücresine ait aksonların bir araya toplanarak oluşturduğu ve kılıfla sarılı bir demet yapısındadırlar. Bu demet yapılarının içeriği sinirin kontrol ettiği hedef organın fonksiyonel özelliğine göre farklılık göstermektedir. Bir sinirin içerisindeki lifler çapları ve miyelin kılıflarının kalınlıkları bakımından farklılıklar gösterebilirler (12). Bu farklılıklar her bir lifin iletim hızının ve oluşturduğu aksiyon potansiyelinin genliğinin farklı olması anlamına gelir (13).

Eğer sinir demetine yeteri şiddetde uyarın tatbik edilirse, demeti oluşturan tüm sinir liflerinin ortaklaşa aktiviteleri gözlenir. Gözlenen bu toplam aktivite her bir sinir lifine ait tek lif aksiyon potansiyellerinin (TLAP) toplamından oluşur ve bu potansiyel BAP olarak

adlandırılır. BAP eğrileri TLAP'nin sahip olduğu özelliklerden çok farklı özelliklere sahip olmasının yanında oldukça farklı bir şekle de sahiptir. Farklı eşik değerlerine sahip liflerin aktivitelerini içerdiğinden TLAP gibi hep ya hiç özelliği göstermez. Uyarın şiddeti arttıkça genliğı artmaktadır. Eğer uyarın şiddeti, siniri oluşturan tüm sinir liflerini uyatabilecek kadar büyükse BAP'ın genliğı sabit bir değere ulaşır. Bu durumda BAP sinyali tüm sinir liflerinin aktivitesini içermektedir. Bu şiddet değerinden itibaren uyarın büyüklüğü ne kadar artırılırsa artırılınsın BAP genliğinde bir değişiklik olmaz. BAP'ın mutlak refrakter dönemi, siniri içerisindeki en büyük çaplı, yani en büyük iletim hızına sahip lif grubunun mutlak refraktör dönemine eşit olmaktadır (14).

Kayıt uzaklığı artırıldıkça BAP genliğinde azalma ve süresinde artma gözlenirken, gittikçe birbirinden ayrılan hörgüçler (tepelere) de belirginleşmeye başlar. Bu hörgüçler farklı iletim hızlarına sahip lif gruplarının oluşturduğu tepeciklerdir. Hörgüçlerin birbirinden ne kadar oranda ayrıştığı (veya uzaklaştığı), lif gruplarının hızlarının ne kadar birbirinden farklı olduğu ile direkt olarak ilgilidir. Bununla birlikte kayıt mesafesinin uzaması ile genliğin azalmasına rağmen ideal koşullarda BAP eğrisi altında kalan alanın sabit kalması beklenir (10).

BAP içerisindeki hörgüçlerin genliğı ise sinirin içerdiği lif gruplarının kompozisyonuna göre değişiklik gösterir. Bu kompozisyonu, lif grubunu oluşturan aksonların çapları ve sayıları belirler. Büyük çaplı lifler daha düşük bir uyarılma eşik değerine sahip ve TLAP genlikleri fazla iken, küçük çaplı liflerin uyarılma eşik değeri düşük ve daha küçük genlikli TLAP'lere sahiptirler. Bu durum, aynı sayıda akson içeren iki çap grubundan, düşük çaplı liflerin BAP genliğine katkılarının daha az olmasına sebep olur.

Bileşik aksiyon potansiyellerinin kaydedilmesi ilk olarak 1941 yılında Gasser tarafından gerçekleştirilmiştir. Erlanger tarafından 1964 yılında yapılan çalışma ile BAP sinyallerinin şeklinde, kayıt mesafesine ve uyarın şiddetine bağlı değişimler görülmüş ve bu sinyallerin davranışları daha iyi anlaşılmasına başlanmıştır (15). Bileşik aksiyon potansiyelinin tek lif aksiyon potansiyellerinin toplamı olduğunun anlaşılmasıyla birlikte BAP kayıtlarından farklı lif gruplarının dağılımlarını gösteren histogramlar oluşturulmaya ve TLAP'lerinin özellikleri hakkında bilgiler çıkarılmaya çalışılırken, farklı çaplardaki liflere ait TLAP'ler için modeller oluşturularak BAP kayıtlarından sinirlerin lif dağılım histogramlarına ulaşılmaya çalışılmıştır (16,17).

İzole periferik sinirlerden kaydedilen BAP'lar çeşitli yöntemler kullanılarak analiz edildiğinde, sinir liflerinin yapısal ve fonksiyonel özellikleri ile ilgili bilgiler çıkarılabilmektedir. Bu çıkarımlar, aynı zamanda klinik açıdan da oldukça önem

taşımaktadır. Sinirde meydana gelen zedelenmeler, yaralanma sonucu meydana gelen sinir hasarları ya da çeşitli hastalıklar sonucu meydana gelen sinir dejenerasyonları ve seviyeleri bu sayede detaylı olarak tesbit edilebilirken, bu tip hasarlara ve hastalıklara karşı uygulanan tedavinin başarısı da rahatlıkla tespit edilebilmektedir (18).

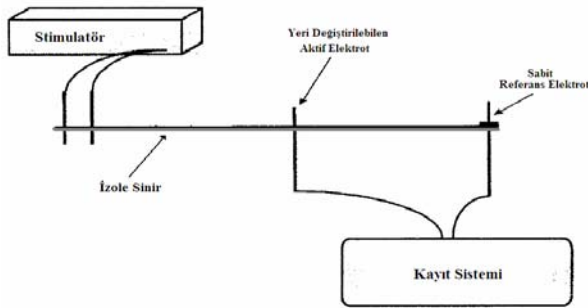
### 2.2.e. Bileşik Aksiyon Potansiyelinin Kaydedilmesi

Gelişen teknikler sayesinde günümüz teknolojisiyle tek hücreden hücre içi (intraselüler) kayıt alınabilmesi oldukça kolay ve kullanışlı hale gelebilmiş olsa dahi (19) hücre dışı (ekstraselüler) kayıtlar birçok hücrenin bir arada göstermiş olduğu aktiviteyi yansıttığından oldukça büyük öneme sahiptir.

İzole periferik sinir deneysel çalışmaları BAP kayıtları iki temel yöntem kullanılarak yapılmaktadır. Bunlar ekstraselüler (20) ve “suction” (21) kayıt yöntemleridir.

#### Ekstraselüler Kayıt Yöntemi

Bu yöntemde hacim iletken etkilerini en aza indirmek için izole sinir kullanılır. İzole sinir, sinir kutusu içerisine yerleştirilmiş uyarıcı ve kaydedici elektrotlar üzerine yatırılır. Stimülatöre bağlı olan uyarıcı elektrotlar aracılığı ile sinir uyarılır, oluşan BAP sinyalleri istenilen mesafeden kayıt elektrotları aracılığı ile kaydedilir. Kayıt elektrotları elektrot potansiyelini ve gürültüyü en aza indirmek için genellikle Ag/AgCl elektrotlardan yapılır (Şekil 3).



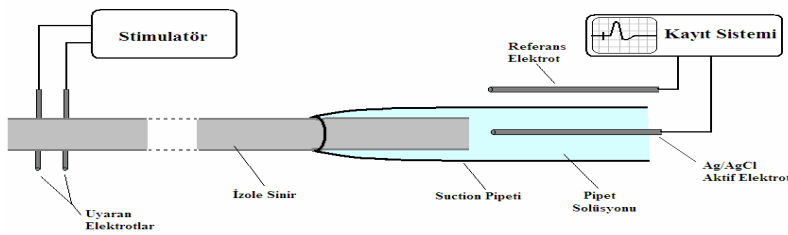
Şekil 3. Ekstraselüler kayıt (monofazik) yönteminin şematik gösterimi (21)

Bazı ekstraselüler kayıt yöntemlerinde hacim iletkeni direncini artırmak (~10 MΩ) ve sinirin dış ortamdan etkilenmesini azaltmak için sükröz, sıvı vazelin vb. gibi yalıtkan akışkanlar kullanılır. İzole sinir bu akışkanın içerisine yatırılır ya da belirli bir bölgesinin bu akışkanın içinden geçmesi sağlanır (22).

## “Suction” Yöntemi

Suction elektrodu ekstraselüler elektrotlarla uyarılan bir sinirde oluşturulan BAP yanıtların kaydedilmesi için kullanılabileceği gibi sinirleri uyarmak (20) ya da kardiyak hücrelerden aksiyon potansiyeli kaydı almak için de kullanılabilmektedir (23).

Bu yöntemde borosilikattan yapılmış kapiller tüplerin uçları bir mikroelektrot çekici kullanılarak çalışılacak sinirin kayıt alınacak ucunun çapına göre inceltilir. Bu şekilde elde edilen pipetlerin içi tuz çözeltisi ile (3 M KCl) doldurulur. Cl ile kaplanmış Ag tel (Ag/AgCl elektrot) mikropipetin içine daldırılarak suction elektrodu elde edilir. Bu elektrot kayıt için kullanılmak isteniyorsa kayıt sistemine, uyarmak için kullanılmak isteniyorsa stimülatöre uygun iletkenlerle irtibatlandırılır (Şekil 4) (24).



**Şekil 4.** İçerisine sinir girdirilmiş ve kayıt sistemine bağlanmış bir “Suction” elektrotun şematik gösterimi.

Bu kayıt yönteminin getirmiş olduğu avantajlardan biri kayıt elektrodu ile referans elektrodu arasındaki direncin artırılmasıdır ( $\sim 40-70 \text{ M}\Omega$ ) (47). Böylece sinirin aktivitesi esnasında akım kaybı minimuma indirileceğinden gerçek değere yakın potansiyel gözlenmiş olur. Dolayısı ile hacim iletkenliğinden kaynaklanan bilgi kaybı da minimuma indirilmiş olur.

Bir diğer önemli avantajı ise kayıt bölgesindeki sıcaklığın sabit tutulabilmesidir. Bilindiği gibi sıcakkanlı canlılara ait dokuların, izole edildikten sonra dış ortamda fizyolojik şartlara en yakın haliyle tutulması, deneysel verilerin gerçeğe yakınlığını artırmaktadır. Bu nedenle deneysel çalışmalarda kullanılan sıcakkanlı hayvanlara ait dokuların canlılığının vücut sıcaklığında tutulması oldukça önemlidir. “Suction” elektrot kullanılarak yapılan çalışmalarda sinirin kayıt alınan bölgesi solüsyon içerisinde yer aldığından, bu solüsyonun sıcaklığı perfüzyon işlemi ile sabit tutulabilmektedir (25).

### 2.3. LOKAL ANESTEZİKLER

Sinir uyarılarının blokajı; tersiyer amin yapısındaki bazlar, bazı alkoller ve toksinler ile oluşturulabilir. Buna karşın, klinik uygulamada kullanılan ajanlar aminoamid veya aminoester

yapısındaki lokal anestezi ajanlarıdır. Bu ajanlar etki yerine yeterli konsantrasyonda uygulandıklarında sinir ve kas membranlarında elektriksel uyarı iletimini; aksonda aksiyon potansiyeli oluşumunu sağlayan sodyum girişini geri dönüşümlü bloke ederek önlerler (26).

Rejyonel sinir bloklarının yanısıra; akut ağrı, kanser veya diğer kronik ağrı sendromlarının tedavisinde, diagnostik ve prognostik girişimlerde, laringoskopiye hemodinamik yanıtın baskılanmasında, mukozal vazokonstriksiyon oluşturmak için, kardiyak aritmi ve epilepsi tedavisinde yaygın olarak kullanılırlar (26,27). Trombosit agregasyonu ve prokoagülatör mediyatör salınımının inhibisyonu ile mikrosirkülasyonu artırıcı etkilerinin perioperatif morbiditeyi azalttığı düşünülmektedir (28). Son yıllarda nötrofil fonksiyonları üzerinden inflamasyonu modüle edici özellikleri hayvan ve insan deneylerinde gösterilmiştir (29).

### **2.3. a. Etki Mekanizması**

İletim bloğu; sinir hücresi aksonunda aksiyon potansiyeli oluşumunda rol alan voltaj bağımlı sodyum kanallarında sodyum akımının lokal anestezi ile geçici olarak durdurulmasıdır.

Sinir hücresi ne kadar sık uyarılırsa aktive olan sodyum kanal yüzdesi o kadar artar ve kanalın iletim bloğuna yatkınlığı artar. Bu duruma "frekans bağımlı" veya "kullanım bağımlı" blokaj denir (26,30). İletim bloğu; akson içindeki aktiviteyi durdurmaya yetecek sayıda sodyum kanalı tutulduğunda oluşabilir. Etkin blok için sodyum kanallarının %75-'i bloke olmalıdır.

Sinir lifi çapı ve miyelinizasyonu sinirin fiziksel fonksiyonu ve modalitesi üzerinde etkilidir. Bu özellikler aynı zamanda lokal anestezi ajana karşı sinir liflerinin sensitivitesini etkiler. Sinir lifleri üç major anatomik grupta incelenebilir. Myelinize somatik sinirler A lifleri, myelinize pregangliyonik otonomik lifler B lifleri ve nonmyelinize aksonlarda C lifleri olarak adlandırılır. A lifleri de kendi aralarında gittikçe azalan kalınlığa göre  $A\alpha$ ,  $A\beta$ ,  $A\gamma$  ve  $A\delta$  olarak adlandırılırlar Genel olarak sinir kalınlığı arttıkça iletim bloğunu oluşturmak için gereken lokal anestezi miktarı artar. Pregangliyonik otonomik lifler (B) bu kuralın dışındadır çünkü bu lifler myelinize olmalarına rağmen diğer grup liflerden çok daha kolay bloke olabilirler. Bu epidural veya subaraknoid blokta sempatik blokajın neden kutanöz blokajdan daha çabuk ve daha fazla segmentte görüldüğünü açıklar. Bir diğer faktör de periferik sinirde liflerin lokalizasyonudur. Periferik sinirin dış kısmındaki lifler daha kolay bloke olurken merkez zonlardaki lifler daha zor etkilenirler.

Son yıllarda yapılan çalışmaların sonuçları; lokal anestezi ile iletim bloğunun sodyum kanal blokajından daha komplike bir mekanizma ile olduğu ve kalsiyum, potasyum ve G-protein ile regüle kanalların da iletim bloğunda etkili olduğu yönündedir (27,31,32). Potasyum kanalları özellikle dinlenme potansiyelinin belirlenmesinde önemlidir ve lokal anestezi için sodyum

kanallarına oranla daha düşük afiniteye sahiptirler (32). Aminoamid grubu lokal anesteziğin voltaj bağımlı potasyum kanallarının bloke etmesinin, repolarizasyondaki potasyum akımını önleyerek depolarizasyon sonrası membran potansiyelinin düzelmesini geciktirdiği, ayrıca santral sinir sistemi eksitabilitesi ve kardiyak aritmilerin oluşumundan da sorumlu olduğu gösterilmiş-tir (31). Voltaj bağımlı kalsiyum kanal yapısı sodyum kanallarına çok benzerdir ve özellikle dorsal kök ganglion hücresi ve bazı ince periferik sinir liflerinde kalsiyum akımının lokal anesteziğin ile bloke olduğu saptanmıştır (32).

G-protein ile regüle kanal blokajının ise lokal anesteziğin antitrombotik ve antiinflamatuvar etkilerinden sorumlu olduğu ileri sürülmektedir (33). Sistemik uygulanan lokal anesteziğin ajanların analjezik etkinliğinin mekanizması henüz kesinleşmemiştir. İntravenöz lidokain uygulamasının akut ve kronik ağrı sendromlarında analjezik etkili olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir (34,35). Beyin, spinal kord, dorsal kök ganglionu ve periferik aksonlardaki sodyum kanalları olası etki yeri olarak düşünülmektedir (36,37). G-protein ile regüle kanal blokajı da bir diğer olası etki mekanizmasıdır.

Tipik bir lokal anesteziğin molekülü yapısında üç temel fonksiyonel üniteye sahiptir. Bu üniteler; lipofilik aromatik halka, genellikle tersiyer amin yapısındaki hidrofilik amin halkası ve bu halkaları birleştiren ester veya amid yapısındaki ara zincirdir.

*Aromatik halka;* molekülün lipofilik özelliklerini sağlar. Lipid çözünürlüğü; bileşiğin membran lipidleri ile etkileşim eğilimini ifade eder. Sinir hücre membranı lipoprotein yapısında olduğu için aromatik halka, lokal anesteziğin molekülünün hücre membranından geçerek aksoplazmaya ulaşmasını sağlar. Uygulanan dozun daha fazlasının hücre içine geçmesini sağladığı için lipid çözünürlük ile ajanın etki gücü arasında pozitif korelasyon mevcuttur (38). Örneğin bupivakain lidokainden daha yüksek lipid çözünürlüğe sahip olduğu için daha potenttir ve lidokainin %2'lik. (20 mg/ml) preparatına karşılık bupivakain %0.5 (5 mg/ml) konsantrasyonda hazırlanır. Buna karşın sinir dokusu dışındaki dokulara alımında artıracığı için lipid dağılım katsayısı bir değer üzerine çıkınca etki gücü daha fazla artmaz (39).

Aromatik halka veya amin halkasına karbon atomu eklenmesi ile molekül ağırlığının artırılması ajanın lipid çözünürlüğünü, etki gücünü, etki süresini dolayısı ile toksisite riskini artırır (26). Örneğin etidokain amin ucunda lidokainden üç fazla karbon atomu içerir ve dört kat daha güçlü ve beş kat daha uzun etkilidir. İnhalasyon anesteziğin ajanlarının potensini gösteren minimum alveoler konsantrasyon (MAK) değeri gibi lokal anesteziğin ajanların etki gücünü ifade eden birçok parametre vardır. Cm; sinir uyarı iletimini bloke eden minimum lokal anesteziğin konsantrasyonudur ve relatif etki gücü

ölçütü olarak kullanılır (40). Sinir lifinin tipi, çapı, miyelinizasyonu, ortam pH'sı, uyarı frekansı ve elektrolit konsantrasyonlarından (hipokalemi, hiperkalsemi bloğu antagonist eder) etkilenir.

*Amin halkası;* baz yapısında, proton alıcısı olan kısımdır. Molekülün hidrofilik özelliklerini belirler. Sodyum kanalının tutulmasında rol alır. Amin halkasının durumu ajanın biyolojik membranlardan geçişini belirler. Lokal anesteziğin yüksüz (iyonize olmayan) formu hücre membranlarından kolaylıkla geçtiği için bu formun konsantrasyonunun artması etki başlangıcını hızlandırır. Sekonder amin yapıları prilokain ve primer amin yapıları benzokain dışındaki lokal anestetikler tersiyer (üç bağlı) amin yapısındadır (26). Tersiyer aminler pozitif yüklü (katyon) (BH<sup>+</sup>) veya yüksüz (baz) (B) formda bulunur. Katyonun baza oranı lokal anestetik ajanın pKa'sı ve ortamın pH'sı tarafından belirlenir. Lokal anestetik ajanın pKa'sı (iyonizasyon sabiti); molekülün %50'sinin lipofilik baz formunda, %50'sinin ise hidrofilik katyon formunda olduğu pH değeridir. İletim bloğunun başlangıç hızını belirler.

Lokal anestetikler zayıf baz yapısında bileşiklerdir, bu nedenle bütün lokal anestetiklerin pKa'sı > 7.4'dür (7.7-9.1) ve fizyolojik pH'da pozitif yüklüdürler. Ajanın pKa'sı arttıkça fizyolojik pH'da iyonizasyonu ve katyon formunun konsantrasyonu artacağı için etki başlangıcı gecikir.

Örneğin fizyolojik pH'da pKa'sı 8.1 olan bupivakainin %86'sı iyonize formda olduğu için etkisi, pKa'sı 7.7 olan lidokainden (%72'si iyonize) daha geç başlar (27). İnflamasyonlu dokular gibi asit ortamlarda da suda çözünen iyonize formu arttığı için lokal anestetiklerin sinir dokusuna penetrasyonları ve etkinlikleri azalır. Asit ortamda pKa'sı yüksek olan (pKa 8.1) bupivakain en az etkili, fizyolojik pH'ya yakın olan mepivakain (pKa 7.6) en fazla etkili olan ajandır. Solüsyonun pH'sının artması (alkalizasyonu) ise baz/katyon oranının artmasına neden olur ve etki başlangıcını hızlandırır. Lokal anestetik preparatlarına injeksiyon öncesi bu amaçla sodyum bikarbonat eklenir (26,27). Aşırı alkalizasyon preparatta çökmeye neden olur.

*Ara zincir;* ya ester [-O-CO-] ya da amid [-NH-CO-] yapısındadır ve bu yapıya göre lokal anestetikler aminoamid veya aminoester bileşikleri olarak sınıflandırılırlar. Lidokain, mepivakain, prilokain, etidokain, artikain, bupivakain, ropivakain ve levobupivakain aminoamid grubu, kokain, prokain, kloroprokain ve tetrakain aminoester grubundaki lokal anestetik ajanlardır. Ara zincirin uzunluğu lokal anestetik aktivitesinin belirleyicisidir (30). Zincirin uzunluğu 3-7 karbon eşdeğerinde olursa lokal anestetik etkisi oluşabilir, daha uzun veya kısa olduğunda ise etki hızla kaybolur. Bu etki; sodyum kanal blokajı için aromatik halka ve tersiyer amin halkası arasında kritik bir uzaklık olması gerektiğini düşündürmektedir. Lokal



anestezik molekülünün metabolizması bu zincirin kırılması ile başladığı için etkinin geri dönüşümünde de önemlidir (30).

Lokal anestezik ajanların güvenliğini artırmak için gelişen teknoloji ile karışımlar saf enantiyomer (optik izomerler) halinde hazırlanmaya başlanmıştır. Asimetrik karbon atomu içeren moleküller ışığı döndürdükleri tarafa göre S (sol) veya R (sağ) enantiyomeri olarak adlandırılan iki formda bulunurlar. Örneğin levobupivakain bupivakainin S enantiyomeridir. S.formu R formundan daha az toksik, daha potent ve daha uzun etkilidir (26).

### **2. 3. b. Farmakokinetik Özellikleri**

*Proteine bağlanma:* Lokal anestezikler zayıf baz yapısında oldukları için dolaşımında alfa-1-asid glikoproteine (AAG) bağlanırlar. Farklı oranlarda proteinlere bağlanırlar ve bu özellikleri aynı zamanda sodyum kanallarındaki proteinlere afiniteleri ile de korele olduğu için etki sürelerini belirleyen temel faktördür. Bupivakain en yüksek oranda (%95.5) proteine bağlanan ve en uzun etkili lokal anestezik ajandır (38). Proteine bağlanma ajanın konsantrasyonuna göre değişir. Plazma konsantrasyonu artınca bağlanma azalır, serbest fraksiyon artışı etkinlik ve toksisite riskinin artmasına neden olur. Yeni doğan ve gebelerde AAG düşük olduğu için serbest kısım yüksektir. pH azaldıkça da proteine bağlanma azalır. Etki süresini belirleyen bir diğer faktör; lokal anestezinin periferik damarlar üzerine olan etkisidir. Birçoğu vasküler düz kas üzerine doza bağlı bifazik etkilidir: düşük konsantrasyonlarda vazokonstrüksiyon, klinik konsantrasyonlarda vazodilatasyon oluştururlar. Vazodilatör etkileri farklı derecelededir. Lidokain, prilokain ve mepivakainden daha fazla vazodilatör etkilidir. % 0.25-0.5 bupivakain ciltte kapiller kan akımını artırırken %0.5-0.75 ropivakain azaltır (38).

*Eliminasyon:* Kokain dışındaki aminoester grubu ajanlar doku ve kanda esterazlar ile hidrolize olurken, kokain ve aminoamid grubu ajanlar karaciğerde sitokrom P450 enzimi ile metabolize olurlar. Aminoester grubu ajanların hızlı ester hidrolizi sonucu toksisite riskleri düşük olsa da metabolitleri paraaminobenzoik asit (PABA) nedeni ile allerjik reaksiyon oluşturma riskleri yüksektir (27). Psödokolinesteraz enzim eksikliği olan hastalarda aminoesterler ile toksisite riski artar. Metabolitleri böbrek ile atılır, %5'den azı idrarda değişmeden atılır. Aminoamidlerin metabolizması karaciğer kan akımı ve fonksiyonlardaki değişikliklerden etkilenir. Ayrıca genel anestezikler, kalsiyum kanal blokerleri, simetidin ve norepinefrin karaciğer kan akımını azaltarak metabolizmayı yavaşlatır.

Eliminasyon yarı ömrü ( $t_{1/2}$ ); güvenli ikinci dozun veya sabit infüzyon hızının belirlenmesi açısından en önemli parametredir (41). Kural olarak plazma konsantrasyonunun sıfıra inmesi (pratikte pik konsantrasyonun %3'üne düşmesi) için beş yarı ömür süresi gerekmektedir.

*Absorpsiyon:* Lokal anesteziğin sistemik absorpsiyonu enjeksiyon yerinin vaskülaritesi ile doğru orantılıdır. Damarlanması fazla bölgeye enjeksiyon ile absorpsiyon hızlı ve yüksek orandadır (intravenöz > trakeal > intrakostal > paraservikal > epidural > brakial pleksus > siyatik sinir > subkutan). Bu nedenle her tür blok için sabit dozda lokal anesteziğin kullanımı bazı bölgelerde toksisite oluşturabilir.

Spinal kordun meninkleri ajanın epidural alandan subaraknoid alana dağılımını etkiler. Sağlam cilt ciddi bir bariyer oluşturur. Transkutan iletim için özel solüsyonlar (EMLA krem) veya yöntemler (elektroforez) kullanılmaktadır (26).

Vazokonstriktör ajanlar lokal anesteziğin sistemik dolaşıma absorpsiyonunu geciktirmek için solüsyona eklenebilir. Sistemik absorpsiyonunun gecikmesi; ajanın sinir hücrelerine alımı ve analjezi kalitesinin artması, blok süresinin uzaması ayrıca lokal anesteziğin toksisite riskinin azalmasına neden olur. En sık olarak epinefrin 1:200 000 (5 ug/ml) veya 1:400 000 (2.5 ug/ml) oranında kullanılır. Daha yüksek konsantrasyonların serum konsantrasyonunu azaltmak veya süreyi uzatmak açısından üstünlüğü gösterilememiştir (42).

**Dağılım:** Lokal anesteziğin vücutta tüm dokulara dağılımları fakat doku ve sıvılardaki konsantrasyonları lipid çözünürlük ve proteine bağlanma özelliklerine göre değişkenlik gösterir. Fazla kanlanan organlar (beyin, akciğer, karaciğer, kalp, böbrekler) başlangıçtaki hızlı alımdan sorumludurlar ve ajan konsantrasyonları yüksektir. Sonraki yavaş dağılım fazından ise orta dereceli kanlanan organlar (kas, barsaklar) sorumludur. Akciğerden de atıldıkları için pulmoner damarlardan geçerken kan konsantrasyonları düşer. En yüksek oranda iskelet kasında bulunurlar. Bunun nedeni ilaçlara affinitenin yüksek olması değil, iskelet kas miktarının fazla olmasıdır (43).

### **2.3.c. Anesteziğin Aktiviteyi Etkileyen Diğer Faktörler**

**Lokal anesteziğin dozu:** Doz artırıldığında etkin blok olasılığı ve süresi artar, etki başlangıcı kısalmır, buna karşın toksisite riski artar (39).

**Enjeksiyon yeri:** Lokal anesteziğin subkutan ve intratekal enjeksiyonu ile en hızlı fakat kısa süreli blok oluşur. En geç başlangıç ve uzun etki brakial pleksus bloğundadır. Bu farklılık enjeksiyon yerinin anatomisindeki farklılıktan kaynaklanır. Subaraknoid aralıkta, spinal kord etrafında sinir, kılıfı olmaması ve ajanın direkt spinal korda teması ile hızlı blok oluşur, düşük doz kullanımı ile etki kısa sürer. Diğer taraftan brakial pleksus bloğunda ajan sinire ulaşmak için birçok tabaka geçer ve başlangıç gecikir, vasküler absorpsiyonun yavaş olması ve yüksek doz kullanımı ile etki süresi uzundur (43).

### **Hastaya Bağlı Faktörler**

**Yaş:** Doğumda A AG plazma konsantrasyonu erişkinin yarısı kadardır ve toksisite riski artar. Yaşlılarda ise organ kan akımı ve fonksiyonlardaki değişiklikler lokal anesteziğin klerensinde azalmaya neden olur. Lokal anesteziğin pik plazma konsantrasyonları ve proteine bağlanmalarında farklılık olmamasına karşın, sinir akson fonksiyonlarında, sinir morfolojisinde değişiklikler ve çevre yağ dokusunda azalma sonucunda lokal anesteziğin etkilerine duyarlılık artışı olur ve doz gereksinimi azalır. 70 yaş üzerinde yüksek volümde ajan kullanımı gereken veya infüzyon yapılan bloklarda doz % 10-20 azaltılmalıdır (41).

**Renal yetmezlik:** Üremide eliminasyon yarı ömürleri değişmemesine karşın bupivakain ve ropivakain klerensi azalır, hiperdinamik dolaşım nedeni ile sistemik absorpsiyonları artar. Buna karşın akut faz proteini olarak AAG konsantrasyonu artışı toksisiteye karşı koruyucudur (44).

**Karaciğer yetmezliği:** Aminoamid grubu ajanların klerensi azalacağı için sürekli infüzyon veya tekrarlayan uygulamalarda ajan ve metabolitlerinin birikim riski nedeni ile doz % 10-50 azaltılmalıdır. Tek doz uygulamalarda doz azaltılması gerekli değildir. İleri karaciğer yetmezliğinde renal yetmezlik de gelişeceğinden doz azaltılması önemlidir (41).

**Kalp yetmezliği:** Karaciğer ve böbrek kan akımında azalma ile ilaçların klerenslerinde değişiklik olabilir. Hipokalemi ile birlikte olan kalp hastalıklarında epinefrinden kaçınılmalıdır (41).

**Gebelik:** Progesteron hormonu sinir aksonunun lokal anesteziğe duyarlılığını ve bupivakain, ropivakainin kardiyotoksisite riskini artırır. Bupivakainin proteine bağlanmasındaki azalma da bu konuda etkilidir. Kardiyak outputun arttığı dönemlerde ajanların injeksiyon yerinden absorpsiyonları hızlanır. Bu nedenler ile yüksek dozların gerektiği bloklar ilk trimesterde tercih edilmemeli ve diğer bloklarda da doz azaltılmalıdır. Epinefrin kullanımı kontrendike değildir. Anatomik ve fizyolojik değişiklikler sonucu özellikle ileri dönemlerde epidural ve spinal anesteziğin yayılımı artar (41).

### **2.3.d. Lokal Anesteziğle Birlikte Kullanılan Adjuvan İlaçlar**

Periferik ve santral blokların uygulamalarında gerek analjezik etkinliğin kalitesini arttırmak, gerek süresini uzatmak amacı ile asıl amaçları analjezik olmayan fakat analjeziklerin etkilerini potansiyelize eden adjuvan ilaçlar yaygın olarak kullanılmaktadır. Adjuvan ilaçlar lokal anesteziğin etkili olduğu bölgenin dışında, merkezi sinir sistemi ya da periferik sinir sisteminin başka bölgelerine etkili olarak anestezi ve analjeziyi potansiyelize ederler. Günümüzde kullanılan adjuvanlar vazokonstrüktörler, opioidler, ketamin, klonidin, deksmedetomidin, neostigmin, adenozin, somatostatin (4).

## **1. Vazokonstrüktörler**

Uzun yıllar boyu lokal anestezi ile birlikte kullanılan tek adjuvan vazokonstrüktörler olmuştur. LA ilaçlar genellikle vazodilatör etkiye sahiptir. LA ilaçlar vazokonstrüktörlerle birlikte kullanılması vasküler emilimi azaltacağı için sinir üzerindeki etkinliği ve süresi uzayacaktır. Genellikle (1:200,000) epinefrin kullanılır: 1:600,000'lik dozlarda da kullanılabilir. Kinin yanısıra felipressin ve fenilefrin dir.

Epidural ve spinal anestezide lidokain ve bupivakain epinefrin ve fenilefrin eklendiği anestezi süresinin % 25 uzadığı belirtilmektedir (4).

## **2. Opioidler**

Epidural ve spinal yoldan lokal anestezi, opioid kombinasyonları gerek anestezi gerek post operatif analjezi gerekse kronik ağrı tedavisinde kullanılan ilaçlardır.

## **3. Ketamin**

Ketamin uzun süredir uygulamada olan anestezi bir ilaçtır. Subanestezi dozlarında etkin bir analjezik olarak da kullanılmaktadır. Daha düşük dozlarda adjuvan olarak kullanılabilir.

Ketamin epidural bölgeye bupivakain ile birlikte verilebilir. Genellikle 0.5-1 mg/kg ketamin dozu yan etki yapmadan kullanılabilir (4).

## **4. Neostigmin**

Neostigmin esas olarak kolinesteraz inhibitörüdür. Son yıllarda spinal kolinerjik sistem ağrı kontrolünde dikkatleri üzerinde toplamaktadır. Kolinerjik reseptör aktivitesini artırarak analjezik etki sağlar. Bu etki de Alfa-2 adrenerjik ve opioid reseptörlerin de etkisi olduğu öne sürülmektedir. Ayrıca A-beta liflerini de inhibe eder.

Epidural/intratekal uygulamada çalışmalar kısıtlıdır. Bununla birlikte intraartiküler enjeksiyonlarda, periferik sinir bloklarında da adjuvan olarak uygulamalar ve opioid dozunu azalttığı bazı çalışmalarda gösterilmiştir. Periferik ve intraartiküler uygulama da sık görülmesi de santral uygulamada bulantı, kusma, taşikardi, hipertansiyon, motor zaafiyet gözlemlenebilir (4).

## **5. Adenozin**

Adenozin henüz deney aşamasında bir ajandır. Adenozin bütün vücut hücrelerinde bulunan endojen bir nükleoziddir. S adenilhomosistein veya adenosin trifosfatın enzimler tarafından yıkılması ile ortaya çıkar. Kalp ve diğer organların oksijen alımı ve dengesini adenozin sağlar.

Etki mekanizması Alfa 1 reseptörleri üzerindedir. İntravenöz kullanım ile nosiseptif ve nöropatik ağrıda analjeziklerin etkinliğini artırır. Nöropatik ağrıda allodini ve hiperaljeziyi azalttığı gösterilmiştir. Deney hayvanlarında kronik kullanımda uzun süre kullanıma rağmen toksik etki gösterilmemiştir (4).

### **6. Somatostatin**

Esas etkisi büyüme hormonu (growth hormon, GH) inhibisyonudur. Medulla spinalis arka boynuzunda yüksek konsantrasyon etkileri az, iyi bir adjuvan ilaçtır. Spinal uzun süreli kullanıma ait toksisite çalışmaları olmamakla beraber özellikle akut postoperatif ağrı tedavisinde iyi bir adjuvandır. Bulantı, ağız kuruluğu, uyku hali yapabilir (4).

### **7. Klonidin**

Klonidin Alfa-2 agonistidir. Klonidin dorsal boynuz hücrelerinde nosiseptif uyarıyı bloke eder. Noradrenalin benzeri etki ile WDR nöronlarındaki aktiviteyi de inhibe eder. Klonidin gerek spinal yoldan (epidural/intratekal) gerekse periferik bloklarda RİVA'da ve intraartiküler kullanılmakta olan adjuvan bir ilaçtır. Yapılmış çalışmalarda özellikle spinal uygulanmada bloğun etkisini uzattığı analjezinin kalitesini arttırdığı sempatik kaynaklı ağrılarda etkinliği arttırdığı gösterilmiştir. %20~60 oranında azalır.

Cerrahi anestezide ise tek başına belirgin bir etkisi yoktur. Lokal anesteziyle birlikte verildiği zaman lokal anestezi süresinin uzamasına etkisi olduğu gösterilmiştir.

Klonidin adjuvan amaçlı rejyonel anestezi ve analjezide yan etki olasılığı çok düşük olmakla beraber sedasyon, hipotansiyon, bradikardi, ağız kuruluğu dikkat edilmesi gereken yan etkilerdir.

### **2.3.e. Toksikite**

Lokal anestezi ajanları ile oluşan toksik etkiler; allerjik reaksiyonlar, sistemik ve lokal toksik etkiler olarak üç gruba ayrılır. Sistemik toksik etkiler; santral sinir sistemi etkileri, kardiyovasküler sistem etkileri ve methemoglobinemi içerir. Lokal toksik etkiler ise nörotoksikite ve miyotoksikiteyi içeren doku toksisitesi ile oluşur (26).

### **Allerjik Reaksiyonlar**

Anaflaktoid ve anaflaktik reaksiyonları içerir. Lokal anestezi molekülü antijenik olmak için çok küçük olmasına karşın protein-lokal anestezi kompleksi antijen gibi davranabilir (45). Tüm toksik etkilerin %1'den azı allerjik mekanizmalar ile oluşur. Anaflaktik reaksiyonlar nadirdir ve genellikle aminoester grubu ajanlar ile oluşur ve metabolitleri PABA suçlanmaktadır (30,38).

Cilt testleri yapılan 183 hastanın dördünde lidokaine karşı reaksiyon olduğu ve bunların ikisinde lokal lidokain injeksiyonu sonrası dermatit öyküsü olduğu bildirilmiştir (45).

### **Sistemik Toksik Etkiler**

Sistemik toksik etkiler; lokal anestezi ajanının plazma konsantrasyonuna göre santral sinir sistemi ve kardiyovasküler sistemde sodyum ve potasyum kanal blokajı yapıcı etkisi sonucu gelişir. Toksikite oluşmasının en sık görülen nedeni yanlışlıkla intravenöz veya intraarteriyel injeksiyondur.

Toksikite nedenlerinden biri de periferik blok sırasında uygulanan yüksek dozların sistemik absorpsiyonudur (46).

**Santral sinir sistemi (SSS) toksisitesi:** Lokal anestezi ajanları santral sinir sistemini doza bağlı deprese ederler. Düşük serum konsantrasyonlarında uyarılabilir hücrelerde elektriksel aktiviteyi azalttıkları için kardiyak aritmi ve konvüzyon tedavisinde kullanılırken, yüksek konsantrasyonlarda SSS'de eksitasyon ile nöbet aktivitesinin oluşmasına neden olurlar (38,39).

SSS toksisite bulguları serum konsantrasyonuna göre değişiklik gösterir. Erken bulguları ağız çevresinde uyuşma, dilde metalik tat, kulak çınlaması, sersemlik hissi ve anksiyetedir. Serum konsantrasyonu yükseldikçe bulanık görme, bilinç kaybı, kas seğirmeleri, daha sonra konvüzyon ve solunum arresti gelişir (45,46).

Ani başlayan konvüzyon ciddi lokal anestezi toksisitesinin ilk bulgusu olabilir. Solüsyona epinefrin eklenmesi ajanın pik plazma konsantrasyonunun azalması ve bu konsantrasyonun oluşmasının gecikmesine neden olduğu için toksisite riskini azaltır (45,46).

**Kardiyovasküler sistem (KVS) toksisitesi:** KVS üzerinde doza bağlı direkt depresan etkileri vardır, düşük dozlarda antiaritmik, yüksek dozlarda toksik etkilidirler. EKG'de PR aralığında uzama, QRS'de genişleme, ST aralığında uzama, otomatisitede azalma, atrioventriküler blok: ve fatal ventriküler aritmiler (ventriküler taşikardi ve fibrilasyon) görülür. Ayrıca sarkoplazmik retikulumdan  $Ca^{++}$  salınımını azaltarak ve bazal cAMP üretimini inhibe ederek (-) inotropik etki oluşturur ve miyokardiyal kontraktiletiyi azaltırlar (47).

Arteriolar vasküler düz kas gevşemesi ve direkt (-) inotropik etkileri ile sistemik vasküler rezistansı ve kardiyak outputu azaltırlar (45).

İzole kalp modelinde yapılan çalışmalardaki ortak sonuçlardan; Lokal anestezi ajanlarının kardiyotoksik potansiyellerinin sırası ile tetrakain> etidokain> R (+) bupivakain> bupivakain> levobupivakain > ropivakain> > mepivakain> lidokain> prilokain olduğu yönündedir (48).

### **Santral Sinir Sistemi (SSS) ve Kardiyovasküler Sistem (KVS) toksisite tedavisi:**

Toksisitenin oluşmasını önleyici tedbirlerin alınması önemlidir. Monitorizasyon ve resüsitasyona uygun ortamlarda lokal anestezi ajan kullanılması hayati öneme sahiptir. Uygun lokal anestezi dozları, konsantrasyonu ve blok yöntemi seçilmeli, önerilen maksimum dozlar aşılmamalı, injeksiyon öncesi ve sırasında sık aspirasyon yapılmalı ve yüksek volümlerin injeksiyonu 5 mililitrelik dozlar halinde 30-40 sn aralıklarla uygulanmalıdır (46). Erken semptomlar olan işitsel ve görsel bulgular oluştuğunda injeksiyon sonlandırılmalıdır. Tedavi temel olarak destek tedavisidir. Konvülsiyonlar için 2-3 mg/kg tiyopental, 0.03-0.06 mg/kg midazolam iv kullanılabilir. Diazepam etkisi geç başladığı için tercih edilmez. Süksinilkolin kasta laktik asit oluşumunu engellemesi, havayolunun korunmasını ve kontrollü ventilasyonu kolaylaştırması açısından avantajlıdır fakat nöronal aktiviteye etkisi yoktur (46). Kardiyak depresyonun tedavisinde intravasküler volüm replasmanı, inotropik ve vazokonstriktör ajanlar kullanılır. Epinefrin kullanımında aritmi riskinin artması ve ventriküler fibrilasyonun tedaviye direnç göstermesi nedeni ile vazopressin ve milrinon gibi ajanlar hipotansiyon tedavisinde kullanılabilir (49). Lidokainin lokal anestezi ajanları ile oluşan ventriküler aritmilerin tedavisinde kullanımı tartışmalı olduğu için amiodaron tercih edilmektedir. Son yıllarda toksisite tedavisinde önerilen lipid infüzyonu, propofol veya insülin/glükoz/K<sup>+</sup> uygulamasının etkinliği kesinlik kazanmamıştır (46). Bupivakainin kardiyak mitokondriye, aerobik metabolizmada temel yakıt maddesi olan yağ asidi moleküllerinin transportunu bloke etmesi toksisite tedavisinde % 20-30 soya fasulyesi yağı gibi lipidlerin kullanımını gündeme getirmiştir. Bu etkisinin yanısıra kanda lipid faz oluşturarak lipid çözünürlüğü yüksek ajanların plazma konsantrasyonlarının düşmesine neden olduğu için standart resüsitasyon yöntemlerinin etkisiz kaldığı durumlarda lipid infüzyonu önerilmektedir (50).

**Methemoglobinemi:** Prilokainin metaboliti O-toluidin hemoglobindeki demiri ferröz formdan (Fe<sup>2+</sup>) ferrik formuna (Fe<sup>3+</sup>) okside edebilir. Bu formdaki hem'ler oksijeni bağlayamaz ve aynı hemoglobin molekülündeki normal hem'lerde oksijeni bırakamaz. Hemoglobinin bu formu methemoglobin adını alır ve %1'in üzerine çıktığında methemoglobinemi oluşur (38). Prilokainin bu etkisi doza bağlıdır (600 mg üzerinde) ve methemoglobin %10-15'in üzerine çıktığında siyanoz gelişir, tedavide intravenöz 1-2 mg/kg metilen mavisi kullanılır (46). Eritrositlerinde methemoglobin redüktaz eksikliği olan neonatallarda prilokain kullanımı sakıncalıdır.

### **Lokal Doku Toksikitesi**

**Nörctoksikite:** Yüksek konsantrasyonlarda tüm lokal anestezi ajanları nöronal dejenerasyon ve apoptozis karakterize nörotoksik özelliğe sahiptir (26,45). Lokal anestezi ajanları ile kauda

ekina ve "geçici nörolojik sendromlar" (TNS) gibi değişik derecelerde nöropati bulgu ve semptomları bildirilmiştir. Kauda ekina sendromunun; sıklıkla 28 G kateter ve hiperbarik ajanların kullanıldığı sürekli spinal anestezi sırasında lokal anesteziğin sakral bölgede yoğunlaşması ile oluşabildiği bildirilmiştir. Lidokain bu konuda en fazla suçlanan ajandır. Lidokain kullanılan 10.000 spinal anestezi sonrasında başka nedenler ile açıklanamayan ısrarlı nörolojik defisit oluşan sekiz hasta bildirilmiştir (51).

Spinal anestezide epinefrinli ajan kullanımı ise riski artırmaktadır. Litotomi pozisyonunun pre-dispozan faktör olduğu görülmüştür.

**Miyotoksisite:** Klinik olarak belirgin iskelet kas toksisitesi nadirdir. İntramusküler enjeksiyonları ile geçici miyonekroz oluşabilir. Tetrakain ve prokain en az, bupivakain ve kloroprokain en şiddetli kas hasarına neden olur (52).

## 2.4. LİDOKAİN

Kimyaca N-dietilaminoasetil-2,6-ksilidin hidroklorür'dür (53). Yüzyılın ilk yarımında keşfedilen lidokain (Xylocaine; İngiliz kodeksinde Lignocaine) standart lokal anestezi olarak kabul edilmektedir. Aktivite-toksisite oranı diğer lokal anesteziiklerden (ör: prokainden) çok farklı olmamakla birlikte, difüzyonunun daha iyi ve daha hızlı oluşu, bloğun daha sağlam ve uzun süreli olmasını sağlamaktadır. Ancak bazen allerjik reaksiyonlarda izlenebilir.

Geniş ve farklı kullanım alanları (antiaritmik, antikonvülsan olarak ve liposuction'da) lidokainin detaylı olarak araştırılmasını sağlamıştır. İnsan vücudundaki metabolizması diğer lokal anesteziiklere oranla daha iyi bilinmektedir. Lidokainin etki süresinin birkaç saat oluşu, çabuk derlenme istendiğinde (poliklinikteki girişimler) avantaj, fakat uzun etki istendiğinde (ağrı tedavisi) dezavantaj sayılabilir. Etki süresini uzatmak için ya vasokonstriktör (adrenalin) ile birlikte enjekte edilerek absorpsiyonu yavaşlatılır ve böylece enjeksiyon yerinde daha uzun süre kalması sağlanabilir, doz tekrarlanabilir veya implante edilmiş kateterden sürekli infüzyon olarak uygulanabilir. Sublinik lokal anesteziik dozlarına spinal opioidlerin eklenmesi ile önemli ölçüde sinerjik antinosisepsiyon sağlanması, invaziv ağrı tedavisine yeni olanaklar sağlamıştır (54).

Lidokain solüsyonuna vasokonstriktör eklenmesi, hedef bölgedeki kan akımını ve dolayısıyla lidokainin absorpsiyonunu azaltır. Lidokainin hedef bölgede kalış süresi %50'ye kadar uzayabilir ve lidokain doku sıvısı ile daha az dilüe olduğundan sinir bloğu da daha yoğun olur. Böylece aynı blok derinliği, daha düşük lidokain konsantrasyonu ile sağlanabilir. Kullanılmış olan total lidokain miktarı da azalmış olur. Aynı şekilde, sistemik



toksisite de birim zamanda daha az lidokainin absorbe olması nedeniyle azalır, sonuç olarak lidokain kandaki maksimum düzeyine, aynı doz adrenalinsiz lidokainin uygulanmasındakine oranla daha geç ulaşır.

Değişik vasokonstriktör ve adrenerjik ajanlar (neosinefrin, oktapressin, klonidin) denenmiş ve adrenalın hep ilk sırada kalmıştır. Ampirik olarak en uygun adrenalın konsantrasyonu 5 mg./mL. dir (1:200 000 olarak ifade edilir). Daha fazla adrenalın (10 mg./mL.) lidokaininin etki süresini uzatması çok az farkeder ve adrenalinin yan etkileri artar.<sup>2</sup> Tam tersine 1 mg./mL. adrenalın (veya 1:1 000 000) >35 mg./kg. lidokain dozlarının infiltrasyonunu mümkün kılar ve "liposuction"da kullanılır (tumescent liposuction = şişirilmiş liposuction)(55).

Santral ağrının tedavisinde lidokainin sağladığı sistemik analjeziden yararlanılabilir. Deneysel olarak lidokain, yaralanmalardan kaynaklanan spinal nosisepsiyonu ve medulla spinalisin dorsal boynuzunda bulunan geniş dinamik sıra (wide dynamic range =WDR) nöronlarındaki sekonder duyarlılık artışını (=windup) önemli ölçüde bastırır. Klinikte, kronik refrakter nöropatik ağrının lidokain infüzyonu ile önemli ölçüde azala-bilmesi bunu kanıtlamaktadır (56).

Yüzeysel anestezi için lidokainin %2'lik (maksimum 10ml) veya %4'lük (maksimum 5ml)solusyonu kullanılır. Ciltteki veya anorektal bölgedeki lezyonlara karşı %2.5veya 5'lik pomadları uygulanabilir (Günde maksimum 35g pomad uygulanabilir.).Postherpatik nevraljiye karşı intakt cilde 12 saatte bir uygulanan %5'lik lidokain flaster formu bazı ülkelerde mevcuttur. İnfiltrasyon anestezi için %0,5'lik veya %1'lik solusyonu kullanılır. Uygulanacak miktar 7mg/kg'ı geçmemelidir (maksimum 500mg). Bu sınır doku içine enjekte edilecek diğer uygulamalar içinde gereklidir.

Lidokain bütün bölgesel blok şekilleri için kullanılabilir. Bu amaçla en sık kullanılan iki ilaçtan biridir (diğeri bupivakain). İntravenöz bölgesel anestezi için adrenalinsiz %0,5'lik solüsyondan kol için 40-50 ml, bacak için 60 ml enjekte edilir. Sinir bloğu için %1'lik solusyonu 30ml enjekte edilir. Kaudal veya epidural anestezi için %1,%1,5,%2'lik solusyon kullanılır. Spinal anestezi için %1,5'luk (2ml) veya %5'lik (1-1,5ml) hiperbarik solusyon kullanılır. Cluster baş ağrısı sırasında, ipsilateral burun deliğine,1ml %4'lük solusyonunun sfenopalatin fossa'ya erişecek şekilde damlatılmasının ağrıyı geçirebileceği bildirilmiştir. Mukozada vazodilatasyon yaptığı için fenilefrin uygulanması tavsiye edilmiştir.

Lidokain ayrıca ventriküler aritmilerin önlenmesi veya tedavisi için İ.V.yoldan injeksiyon ve infüzyon şeklinde kullanılır. Bu amaçla kullanılacak solüsyonun adrenalinsiz olmasına dikkat edilmelidir.

Lidokain, süksinilkolin'in nöromusküler bloke edici etkisini bilinmeyen bir mekanizma ile arttırmaktadır (53).

Lidokain oral alındığında biyoetkinliği (bioavailability) azdır, çünkü karaciğerdeki ilk geçiş ekstraksiyonu yüksektir. Fakat metabolizmaya daha dirençli lidokain türevleri (mexile-tine) diyabetik nöropatinin tedavisinde giderek daha fazla kullanılmaktadır. Oral doz günde 10mg./kg. olarak uygulandığında değişik nöropatik sendromlarda (postamputasyon stumpf ağrıları, kemoterapi nörotoksitesi, ışınlama sonrası pleksopatileri, hatta talamik ağrı) yararlı olmaktadır (57). Tinnitus, serebral toksisitenin erken bir belirtisidir ve meksiletinin yan etkisi olarak izlenebilir.

Lidokain insan karaciğerinde oksidazların ve amidazların karmaşık mikrozomal fonksiyonlarının (büyük ölçüde sito-krom P450 isoenzim grubu) sonucu olarak metabolize olur. Lidokainin metabolizması karaciğerden geçen kan akımı ile sınırlıdır. Ekstraksiyonu normalde >%70'tir. Tek doz lidokainin %80'i idrarda hidroksile ve konjuge şekli ile çıkar. İleri derecedeki karaciğer yetmezliklerinde kandaki düzeyi artabilir. Selektif serotonin inhibitörleri (sertralin) gibi ilaçların etkisinde yüksek lidokain dozlarının uygulanması beklenmedik yüksek kan düzeylerine ve toksisiteye neden olabilir. Ancak bu varsayımlar daha çok deneysel olup sağlam klinik temelleri yoktur (58).

İnsanda lidokainin biyotransformasyonu amino nitrojeninin oksidatif de-etilasyonu ile monoetilglisineksilidid'e (MEGX) dönüşmesi şeklindedir. MEGX sekonder bir amin olup geriye kalan etil köklerinin de amino nitrojeninden ayrılması ile primer bir amin olan glisinetilidid'e (GX) dönüşür. MEGX böbreklerden yeterince atılır. Ancak molekül yapısının basitliğine rağmen böbreklerin GX'i atma kapasiteleri sınırlıdır. Sürekli lidokain infüzyonlarında eliminasyon hızı renal transport saturasyonuna ulaştığında, kandaki GX miktarı artmaya başlar. Böbrek fonksiyonundaki orta dereceli bir azalmada dahi organizmada birikebilir ve böbrek yetmezliklerinde geç de olsa kalp ve beyindeki toksik etkileri izlenebilir (59).

## **2.5. ALFA<sub>2</sub> ADRENOSEPTÖRLERİN YAPISI**

Alfa<sub>2</sub> adrenoseptörlerin yapısı, diğer adrenerjik ( $\alpha_1$ ,  $\beta$ ), muskarinik, dopaminerjik, opioid, adozin ve seratonerjik reseptörleri gibi birçok nörotransmitter reseptörlerinin yapısına benzer. Bu reseptör proteinlerinin her biri hücre zarına uzanan tek bir polipeptid

zincirinden oluşmuştur. Adrenerjik reseptörlerin her birinin hidrofobik intramembranöz kısımlarının, primer yapıları benzerdir. Ancak sitoplazmik kısımda, adrenerjik reseptör proteinleri yapı olarak önemli farklılıklar gösterir. Adrenerjik yanıtlar, bu yapısal özellikler tarafından belirlenir (60).

### **2.5. a. Alfa<sub>2</sub> Adrenoseptörlerin Sınıflandırılması**

Hem farmakolojik hem de moleküler biyolojik araştırmalar en az üç farklı ( $\alpha_{2A}$ ,  $\alpha_{2B}$ ,  $\alpha_{2C}$ ) izoreseptörünün bulunduğunu ortaya koymuştur.  $\alpha_2$  reseptörler moleküler biyolojik sınıflamada genini kromozomal lokalizasyonuna göre  $\alpha_{2C2}$ ,  $\alpha_{2C4}$  ve  $\alpha_{2C10}$  olarak ayrılırlar (60).

### **2.5.b. Alfa<sub>2</sub> Adrenerjik Agonistler**

Üç ayrı gruba ayrılırlar:

1. Feniletilaminler (alfa metil noradrenalin)
2. İmidazolinler (klonidin)
3. Oksaloazepinler (azepeksol) (61).

Klonidin; imidazol grubunda,  $\alpha_2$  adrenoseptörler için 200 kat daha selektif, parsiyel agonisttir. Oral alınımından sonra, hızlıca tamama yakın bir oranda emilir ve takiben 60-90 dakika içinde en yüksek plazma yoğunluğuna ulaşır. Tedavi edici yoğunluğa ulaşması için en az iki gün geçmesi gerekir. Klonidin'in yarılanma ömrü 9-12 saat arasındadır. İlacın yaklaşık %50'si karaciğerde inaktif metabolitine metabolize edilir, kalanı ise böbreklerden değişmeden atılır (61).

Metildopa; SSS'de ve periferde adrenerjik sinir uçlarında noradrenalin sentezinde kullanılan prekürsör doğal madde olan L-dopa'nın alfa metil türevidir. Metil dopa beyin sapındaki noradrenerjik sinir uçlarına girip orada alfa metil noradrenaline dönüşür. Metil noradrenalin,  $\alpha_2$  adrenoseptörler için 10 kat daha selektiftir. Etkileri yavaş gelişir (4-6 saat), çünkü aktif bileşenine dönüşmesi gereklidir. Oral alınımından sonra mide barsak kanalından tamamiyle absorbe edilir. Fakat % 50'den fazlası karaciğerden ilk geçişde metabolize edilir. En sık ortostatik hipotansiyon, yorgunluk ve sedasyon gibi yan etkiler görülür (62).

Guanabenz; etkileri açısından klonidine benzer. Ancak daha az etkilidir ve 6 saat ile ömrü daha kısadır. Guanfasin; klinikte kullanılan  $\alpha_2$  agonistlerden, yarılanma ömrü 14-18 saat ile en uzun olanıdır (62).

### **2.6. DEKSMEDETOMİDİN (Deks)**

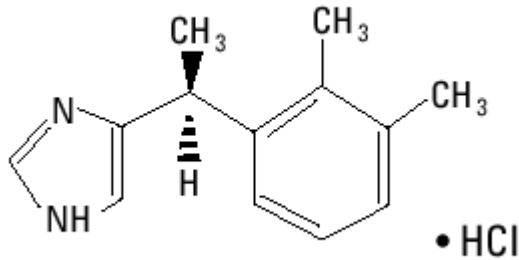
Alfa<sub>2</sub> adrenoseptör agonistleri, genel anestezide kullanılan güçlü adjuvan ilaçlardır. Alfa<sub>2</sub> adrenoseptör agonistlerin en yaygın kullanılanı ve prototipi olan klonidin, cerrahi

hastalarında diğer anestezi ve analjezik ilaçların gereksinimini azaltması yanında etkili bir anksiyolitik (63). Anestezi indüksiyonundan önce klonidin verilmesi ile intraoperatif hemodinamik değişiklikler en aza iner. Ancak  $\alpha_2$  adrenoseptörlere karşı orta derecede selektif ve parsiyel agonist olması, anestezi ortamında yarılanma ömrünün uzun olması 2. kuşak agonistlerin geliştirilmesi ihtiyacını doğurmuştur (63).

### 2.6. a. Tarihçe

Medetomidin,  $\alpha_2$  adrenoseptörler için selektivitesi olduğu gösterilen oldukça lipofilik bir ajandır. Deksa ise, medetomidinin farmakolojik olarak aktif d-izomeridir (63).

Deks hidroklorid kimyasal olarak, (+)-4-(S)-[1-(2,3-dimetilfenil)etil]-1H-imidazol monohidroklorid şeklinde düzenlenmiştir. Ampirik formülü ise  $C_{13}H_{16}N_2.HCl$  şeklindedir. Molekül ağırlığı 236.7'dir (Şekil 5) (63).



Şekil 5. Deksa'nın yapısal formülü (115).

Deks beyazımsı bir tozdur, suda tamamen çözünür ve 7.1'lik bir iyonizasyon sabitine (pKa) sahiptir. Deksa, pH'ı 4.5-7.0 arasında olan berrak, renksiz, izotonik bir solüsyondur. Deksa, bir imidazol türevidir ve  $\alpha_2$  adrenoseptörlere selektivitesi daha yüksek olan tam bir agonisttir. Klonidin'le karşılaştırıldığında, selektivitesi 8 kat daha fazladır (220:1620) (63).

Deksa ve diğer  $\alpha_2$  agonistler sedasyon, analjezi, anksiyolizis, kas gevşemesi, opioid, tiyopental ve anestezi ihtiyacını azaltma, hemodinamik değişiklikleri en aza indirme gibi pek çok yararlı özellikler gösterir (63). Deksa 8 kat daha fazla  $\alpha_2$  adrenoseptör selektivitesi göstermesi ve tam  $\alpha_2$  adrenoseptör agonisti olması nedeniyle klonidin'e tercih edilir hale gelmiştir. İnhalasyon anestezisinin düzeyinde 1 minimum alveoler konsantrasyon MAK değerini sağlama ve sürdürme için gerekli inhalasyon anestetik ihtiyacı klonidin'le % 50 azalırken, deksta ile bu oran %90'ı bulmaktadır (64).

### 2.6. b. Farmakokinetik ve Farmakodinamik Özellikleri

Yapılan çeşitli çalışmalar göstermiştir ki; deksta dozu ile plazma konsantrasyonu ve plazma konsantrasyonu ile zaman eğrilerinin altında kalan alanlar arasında doğrusal olmayan bir ilişki vardır (65).

Deks' in 6 dakika kadar bir dağılım yarı ömrü ( $t_{1/2 \alpha}$ ) bulunmaktadır. Sabit durum dağılım hacmi yaklaşık olarak 118 litre ve total vücut klirensi (CL)  $0.5 \text{ L h}^{-1} \text{ kg}^{-1}$  'dir. Deks' in terminal yarı ömrü ( $t_{1/2 \beta}$ ) yaklaşık olarak 2 saattir. Deks, % 95 oranında serum albumin ve  $\alpha_1$  glikoproteine bağlanır. Cinsiyet ve renal bozukluğun proteine bağlanmaya etkisi yoktur. Bununla birlikte karaciğer bozukluğu olan hastalarda proteine bağlanmada değişiklikler olabilir. Bu da daha düşük klirens değerleriyle sonuçlanır. Deks karaciğerde yoğun biyotransformasyona uğrar. Temel metabolitler N-glukronitler (G-DEX-1 ve G-DEX-2) ve N-metil-O-glukronittir. Bu metabolitler başlıca % 95 renal yolla ve % 4 feçesle atılır (65).

### **2.6. c. Deks' in Sistemlere Etkisi**

#### **Kardiyovasküler Sistem Etkileri**

Kardiyovasküler sistem üzerindeki etkileri periferik ve santral olarak sınıflandırılabilir. Deks periferik presinaptik sinir uçlarından noradrenalin salınımını inhibe eder ve bu özellik bradikardiye yol açar. Günümüzde, miyokarda postsinaptik  $\alpha_2$  reseptörlerin varlığını destekleyecek bir delil bulunmamıştır (66). Bu yüzden, dex'in kalp üzerindeki direkt etkileri belirsizdir. Postsinaptik  $\alpha_2$  reseptörler, hem arteriyel hem de venöz damarlarda bulunur ve vazokonstriksiyona neden olurlar. Deks sempatik aktivasyonu azaltarak, iskemik kalpteki koroner damarların direkt vazokonstriksiyonunu önler. Yapılan çalışmalarda  $\alpha_2$  agonistlerin, koroner arterlerde endotelial kökenli gevşetici faktör salınımına neden olduğu ve koroner kan akımını artırdığını ortaya konmuştur (66). Vagal aktivite gibi otonom kontrolün düzenlendiği bölge olan "nükleus traktus solitarius" deks ve diğer  $\alpha_2$  agonistlerin etkisi için önemli bir santral bölgedir. Vagusun dorsal motor nükleusu olan lokus seruleus ve nükleus retikularis lateralis gibi diğer nükleuslar hipotansiyon ve/veya bradikardiye aracılık ederler (67). Alfa<sub>2</sub> agonistlerin, antiaritmik özellikleri de mevcuttur. Deks'in halotan anestezisi süresince, adrenalin kaynaklı aritmileri önlediği gösterilmiştir (67).

#### **Santral Sinir Sistemi Etkileri**

Deks' in ve diğer  $\alpha_2$  agonistlerin isofluran anestezisi altında, hipoksiye karşı serebrovasküler yanıtı azalttığı gösterilmiştir. Zarnow ve ark (68) ile Karlsson ve ark (69), isofluran ve halotan ile anestezide alınmış köpeklerde, dex'in serebral kan akımını azalttığını tesbit etmişlerdir. Bu özellik beyni, kan akımındaki ani bir artıştan korur. Aynı görüş Mc Phesan ve Troystman tarafından da desteklenmiştir (70). Deks' in santral alfa<sub>2</sub> reseptör aracılı etkilerinden birisi de sedasyondur. Klonidin ile tedavi edilen hipertansif hastalarda bu istenmeyen bir yan etki iken, anestezide premedikasyon için kullanımı büyük

avantaj sağlar. Dek's' in ve diğ'er  $\alpha_2$  agonistlerin bu sedatif etkisi benzodiazepinlerle birlikte kullanıldığında anlamlı şekilde artar. Yapılan son çalışmalar "lokus seruleusun", sedatif etkiden sorumlu başlıca bölge olduğunu göstermiştir (71). Dek's' in diğ'er karakteristik özelliği anksiyolizistir. Dek's dışındaki diğ'er  $\alpha_2$  agonistlerin yüksek dozları, nonselektif  $\alpha_1$  aktivasyonu nedeniyle anksiyojenik etki oluşturabilir (71).

Dek's ile hem spinal hem de supraspinal düzeyde  $\alpha_2$  adrenoseptör aktivasyonu güçlü bir analjezik etki oluşturur (71). Hayvan deneylerinde klonidin, morfinden daha etkili bir analjezik etkiye neden olmaktadır. Ayrıca analjezik etkisi opioidlerle birlikte kullanıldığında sinerjik olarak artmaktadır (72). Alfa<sub>2</sub> agonistler opioidlerin kesilmesinden sonra ortaya çıkan ve istenmeyen fizyolojik ve psikolojik semptomların baskılanmasında etkindir. Alfa<sub>2</sub> agonistlerin bu etkisinden alkol ve benzodiazepinler gibi diğ'er kesilme durumlarında da faydalanılır. İnsanlarda dex'in, iskemik ağrıyı baskıladığı ortaya konmuştur. Ancak iv dex'in 25-50 µg doz aralığında deneysel ağrı eşiğini etkilemediği tesbit edilmiştir (73).

Dek's ve diğ'er  $\alpha_2$  agonistlerin SSS'deki diğ'er bir etkisi, anestezi ilaç ihtiyaçlarını azaltmalarındır. Bloor ve Flack (74), klonidin'in iv bolus uygulanmasından sonra, doza bağımlı bir şekilde, halotanın minimum alveoler konsantrasyon (MAK) değerini %50 oranında azalttığını tesbit etmiştir. Ancak klonidin'in  $\alpha_1$  adrenoseptörleri de uyabilmesi nedeniyle, MAK değerini azaltıcı etkisinin bir tavan sınırı vardır. Dek's gibi daha selektif  $\alpha_2$  agonistler, volatil anesteziğin MAK değerini daha fazla düşürürler. Dek's' in hayvanlarda halotanın MAK'ını %95'den fazla düşürdüğü gösterilmiştir (68). Dek's' in hedef plazma yoğunluğu 0.6 ng ml<sup>-1</sup> iken, isofluran'ın MAK'ını % 47 azaltmaktadır. Dek's, anestezi induksiyonu için gereken tiyopental ihtiyacını da önemli oranda azaltır (68).

Dek's laringoskopi ve endotrakeal entübasyona bağlı ortaya çıkan, göz içi basıncındaki artışı da azaltır. Bu etkiden humör aközün üretiminde azalmanın ve emilimindeki artışın sorumlu olabileceği üzerinde durulmaktadır (75). Serebral iskemiden nöronların korunmasında dek's'in etkisini araştıran çalışmalar, inkomplet global iskeminin sonuçlarında iyileşme olduğunu göstermiştir (76).

### **Solunum Sistemi Etkileri**

Solunum depresyonu potansiyeli, sedatif ve analjeziklerin uygulanması esnasında sıkça duyulan bir endişedir. Ancak  $\alpha_2$  agonistlerin solunum depresyonu yapıcı etkileri, aşırı dozlarda kullanılmadıkları sürece gözlenmez (77). Eisenach, hayvanlar üzerinde yaptığı bir çalışmada, iv klonidinin hipoksik bir etki oluşturduğunu, bu mekanizmadan da trombosit agregasyonunun sorumlu olduğu sonucuna varmıştır (78). Dek's' in solunum depresyonu

yapıcı etkisi ise %1'in altında bulunmuştur. Deksa hafif solunumsal depresyona neden olsa da, bu etki opioidlerden daha hafiftir. Ayrıca dex, opioidlerin neden olduğu solunum depresyonunu potansiyelize etmez. Deksa'nın 0.2-0.7 µg kg<sup>-1</sup> saat doz aralığında infüzyonu ile de solunum depresyonu gözlenmemiştir (78).

### **Endokrin Sistem Etkileri**

Alfa<sub>2</sub> agonistler büyüme hormonunun sekresyonunu artırır. Bu etkiyi açıklayacak kesin bir mekanizma olmamakla birlikte, α<sub>2</sub> reseptör aktivasyonu ile büyüme hormonu salınım faktörünün bağlantılı olduğu düşünülmektedir (78). Yapısında bir imidazol halkasına sahip olan dex, steroidogenez inhibisyonuna neden olur. Ancak klinikte kullanılan dozlarda bu etki, ciddi sonuçlara neden olmaz. Deksa sempatoadrenal yanıtı azaltarak, cerrahi stimülasyonun neden olduğu istenmeyen etkileri baskılar. İn vitro çalışmalar, dex'in adrenal medullada, katekolamin sekresyonunu regüle ettiğini göstermiştir. Ayrıca dex pankreatik beta hücrelerinden insülin salınımını da direkt olarak inhibe eder (78).

### **Gastrointestinal Sistem Etkileri**

Alfa<sub>2</sub> agonistlerin premedikasyonda kullanım avantajlarından birisi de, azalan tükürük salgısıdır. İntestinal motilite, tükürük salgısı ve gastrointestinal sıvı salınımı α<sub>2</sub> reseptörlerle regüle edilir. α<sub>2</sub> agonistler kalın barsakta intestinal iyon ve su sekresyonunu önlerler. Böylece sulu diare için etkili bir tedavi yöntemi sağlarlar (79).

### **Renal Sistem Etkileri**

Sempatik sinir sistemi ve renal perfüzyon basıncı böbreğin jukstaglomerüler hücrelerinden renin salınmasını kontrol eder. Beta adrenoseptörler renin salınımını stimüle ederken, α<sub>2</sub> adrenoseptörler direkt etki ile inhibe eder. Santral olarak sempatik sinir aktivitenin inhibisyonu ile renin salgılanması azalır (80). Deksa antidiüretik hormon (ADH) salınımını inhibe ederek, ADH'nun renal tübüler etkisini antagonize eder ve glomerüler filtrasyon hızını artırarak diürezis induktörler. Son zamanlarda ise, dex'in atrial natriüretik faktörünü indüklemesinin, diüretik mekanizmaya etkisi üzerinde durulmaktadır (80).

### **Hematolojik Sistem Etkileri**

Alfa<sub>2</sub> agonistler, trombositlerdeki α<sub>2C</sub> reseptörleri stimüle ederek agregasyonu induktörler. Klinik kullanımda bu durum, dolaşan katekolaminlerdeki düşüş ile büyük ölçüde dengelenmektedir (79).

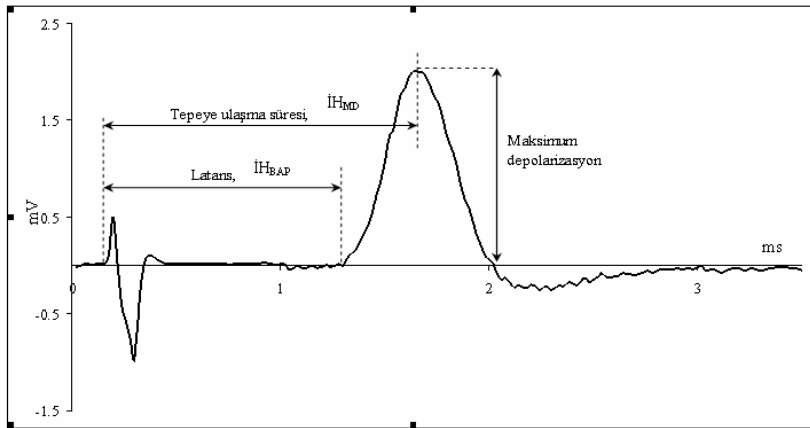
### 3. MATERYAL METOD

Çalışma 28.11.2011 tarih ve 2011-123 sayılı Selçuk Üniversitesi Deneysel Araştırma ve Uygulama Merkezi (SÜDAM) Deney Hayvanları Etik Kurulu'ndan onay alınarak deneyler K.Ü Meram Tıp Fakültesi Biyofizik Anabilim Dalı'nda gerçekleştirilmiştir.

Deneylerde kullanılan tüm sıçanlar, Selçuk Üniversitesi Deneysel Tıp Araştırma ve Uygulama Merkezinden temin edilmiştir. Deney hayvanlarına yapılmış olan tüm deneysel ve cerrahi işlemler Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Etik Kurulu'nun belirlemiş olduğu kurallara uyularak yapılmıştır.

Çalışmada yaklaşık 200–300 g ağırlıklarında Wistar albino cinsi 24 adet erişkin dişi sıçan kullanıldı.

Deney grubu sıçanlarının siyatik sinirlerine proksimal uçtan kare pulslar uygulanarak oluşturulan BAP'lar, eş zamanlı olarak bilgisayarın harddiskine kaydedilmiş ve daha sonra analizi yapılmıştır. Deneylerde kaydedilen örnek bir BAP sinyali Şekil 6' de gösterilmiştir. Bileşik aksiyon potansiyeli kayıtlarından hesaplanan parametrelerden birkaçı şekildeki kayıt üzerinde gösterilmiştir.



**Şekil 6.** Örnek bir BAP kaydı üzerinde ölçüm yapılan parametrelerin gösterimi.

Bileşik aksiyon potansiyeli kayıtları üzerinden, iki farklı iletim hızı hesaplaması yapılmıştır. Bunlardan ilkinde uyarının verildiği andan yani stimulus artefaktından BAP'ın başlangıcına kadar geçen süre kullanılmıştır. Bu süre latans olarak adlandırılmaktadır. Uyarın elektrot ile kayıt elektrodu arasındaki mesafe, ölçülen latanslara bölünerek iletim hızı ( $\dot{I}H_{BAP}$ ) hesaplanmıştır.

Elde edilen iletim verilerinden maksimum depolarizasyon (MD) değerleri, aksiyon potansiyeli maksimum depolarizasyon altında kalan alan (area), en hızlı liflerin hızı



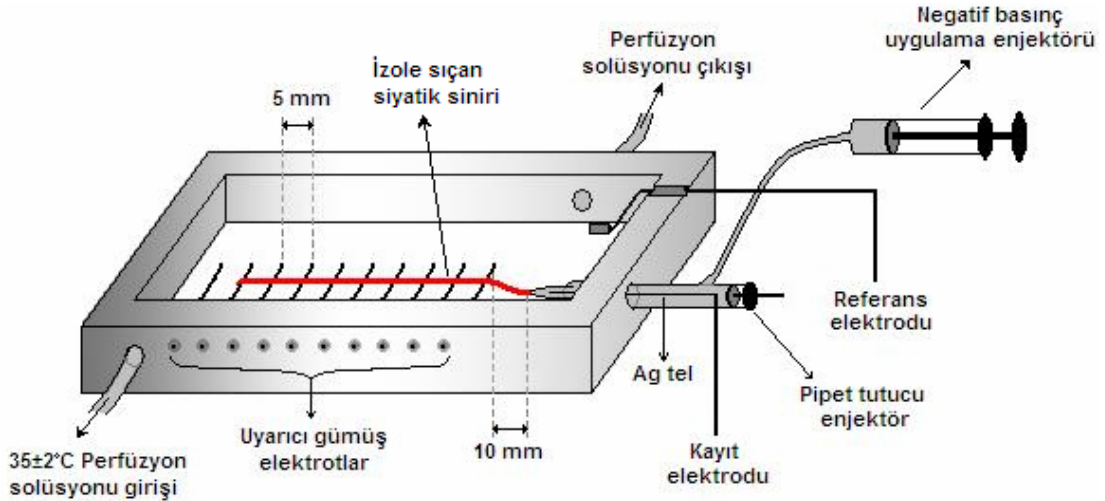
anlamına gelen Latans iletim hızı ( $\dot{I}_{H_{BAP}}$ ), orta ve yavaş hızlı liflerin hızı hakkında bilgi veren tepe iletim hızı ( $\dot{I}_{H_{MD}}$ ) değerleri hesaplanarak gösterildi.

### 3.1. Deneysel Araçlar

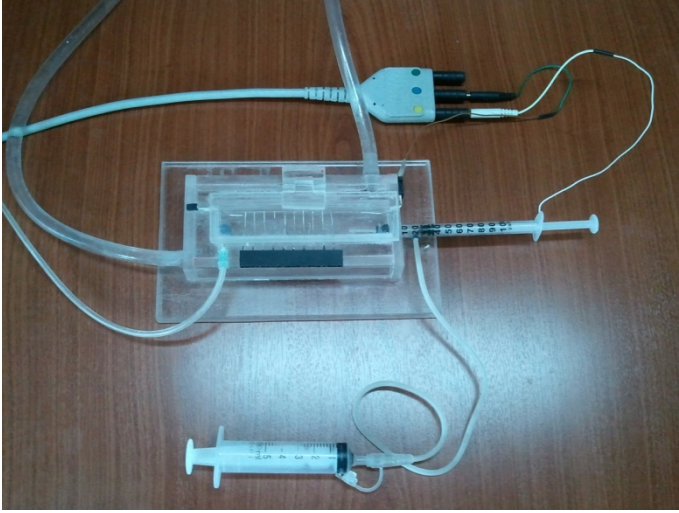
#### 3.1.1. Özel Perfüze Organ Banyosu

İzole sıçan siyatik sinirinden elektrofizyolojik kayıtların alınması amacıyla Biyofizik Anabilim Dalında tasarlanıp, pleksiglas kullanılarak imal edilen perfüze organ banyosu Şekil 7a ve 7b’de görülmektedir. Pleksiglastan yapılmış 10 mL iç hacimli dikdörtgen prizma şeklindeki kutunun ebatları dıştan dışa 130x85 mm, içten içe 100x50 mm olarak belirlenmiştir. Havuz üzerine ısı kaybını önlemek amacıyla bir kapak monte edilmiştir. Havuzun uzun kenarına 5 mm aralıklarla 10 adet delik açılarak gümüş teller bu deliklerden geçirilerek uyarıcı elektrot olarak kullanılmak üzere monte edilmiştir. Uyarıcı elektrotların monte edildiği kenarın yan kenarına insülin enjektörünün girebileceği çapta bir delik açılarak suction kayıt elektrodu yerleştirilmiştir.

Havuzun karşılıklı iki kenarına çapraz karşılıklı olarak ortam sıcaklığını sabit tutmak amacıyla perfüzyon solüsyonunun giriş ve çıkışını sağlamak amacıyla perfüzyon hortumlarının monte edilebileceği birer delik açılmıştır. Organ banyosu havuzunun içerisine perfüzyon solüsyonu ile temas edebilecek derinlikte referans elektrodu yerleştirilmiştir.



Şekil 7.a. Elektrofizyolojik kayıtların alınabilmesi için kullanılan perfüze organ banyosu şematik gösterimi



**Şekil 7b.** Elektrofizyolojik kayıtların alınabilmesi için kullanılan perfüze organ banyosu

Organ banyosu havuzunun kapağına kayıt elektrodunun mümkün olduğunca yakınına bir delik açılarak sıcaklık probu yerleştirilmiş, probun tamamının kayıt ortamına teması sağlanmıştır. Yerleştirilen bu sıcaklık probu ile 1 Hz yineleme hızında ortam sıcaklığı 0,01 °C hassasiyetle kontrol edilmekte, verilerin alındığı andaki ortam sıcaklığı da eşzamanlı olarak bilgisayara kaydedilebilmektedir.

### **3.1.2. Suction Elektrodu**

Sıçan siyatik sinirinden suction yöntemi ile kayıt almak amacıyla, sıcaklığa dayanıklı kapiller tüplerin yatay bir mikroelektrot çekici (PN3 Microelectrode Puller, Narishige Instruments, USA) kullanılarak uçlarının çalışılacak sinirin distal ucunun çapına göre inceltilmesi ile elde edilmiş mikroelektrotlar kullanılmıştır.

0.1 mm kalınlığındaki gümüş (Ag) tel kayıt elektrodu olarak kullanılmak üzere 1 M NaCl çözeltisinde elektrolit kaplama yöntemi ile Cl<sup>-</sup> iyonları ile kaplanmıştır. Kaplanan Ag-AgCl tel cam mikroelektrot içerisine yerleştirilip insülin enjektörüne monte edilmiştir. Bu insülin enjektörünün yan tarafına bir delik açılarak negatif basınç uygulama enjektörü monte edilmiştir. Negatif basınç uygulanarak siyatik sinirin distal ucunun suction elektrot içerisine alınması sağlanmaktadır.

### **3.1.3. Stimülatör ve Stimulus İzolasyon Ünitesi**

İzole siyatik sinir lifinin uyarılabilmesi için dikdörtgen biçimli uyarıcı pulslar oluşturmak amacıyla, pulsların genliği, süresi ve aralarındaki gecikme ayarlanabilen Grass

S88 marka ve modele sahip 2 kanallı bir stimülatör kullanılmıştır. Stimülatör, yapılan deneylerde bilgisayar yazılımı tarafından paralel port üzerinden tetiklenmiştir.

Stimulus izolasyon ünitesi stimulatörden gönderilen pulsun, uyarının oluşturulmasında kullanılan ekipmanlar ile kayıt ekipmanları arasında yol alırken yalnızca hedef doku üzerinden geçmesini garanti altına almak amacıyla kullanılmıştır. Bu sayede stimulus artefaktının büyümemesi, dokunun hasardan korunması ve amplifikatörün aşırı yüklenmeden (overload) korunması sağlanmıştır. Deneylerde, Grass SIU5 marka ve modele sahip iki adet stimulus izolasyon ünitesi kullanılmıştır.

#### **3.1.4. Amplifikatör**

Kayıt düzeneğinden elde edilen sinyallerin amplifiye edilmesi amacıyla Low pass ve High pass filtrelere ve 50-200.000 amplifikasyon aralığına sahip Grass marka CP511 modeli alternatif akım (A.C.) amplifikatörü kullanılmıştır.

#### **3.1.5. Veri Kayıt Elemanları**

Amplifikatörden gelen biyolojik sinyaller analog sinyallerdir. Bilgisayar tarafından bu bilginin kaydedilebilmesi için 1 ve 0'lardan oluşan dijital (sayısal) bilgiye dönüştürülmesi gerekmektedir. Bilgisayar +5 Volt potansiyel farkı "1" olarak algılamakta, potansiyel fark uygulanmadığı durumda ise "0" olarak algılamaktadır. Analog dijital çeviriciler analog sinyalleri bilgisayarın anlayabileceği sayısal bilgilere çevirmektedir. Bu amaçla, kayıt düzeneğinden alınan analog sinyalleri bilgisayara aktarmak için Advantech PCL-717 16 bit bir Analog/Dijital sinyal çevirici (A/D Converter) PCI kart kullanılmıştır.

Sayısal ifadelerle dönüştürülmüş biyolojik sinyaller x86 tabanlı bir Pentium III 2.0 GHz hızında mikroişlemciye sahip bilgisayara paralel port ile aktarılmış, ileri analizler için 40 GB büyüklükte bir harddiske kaydedilmiştir. Verilerin kaydedilmesi için Borland Delphi 7.0 kullanılarak yazılmış ve 50 KHz örnekleme hızına sahip 20.48 ms süpürme süresiyle 1024 örnek alabilen BioSigW programı kullanılmıştır.

Elektrofizyolojik sinyal kaydı ile eşzamanlı olarak organ banyosu ortamının sıcaklığını kontrol ve kayıt amacıyla tasarlanan sıcaklık probu, topladığı veriyi yine Analog/Dijital çevirici üzerinden BioSigW programına aktarmaktadır.

#### **3.1.6. Sıcaklık kontrol elemanları**

Elektrofizyolojik kayıt deneyleri süresince çalışılan dokunun canlılığını sürdürebilmesi ve fizyolojik özelliklerinin in vivo ortamdaki ile aynı tutulabilmesi gerekmektedir.

Çalışılan dokunun sıcakkanlı bir canlıya ait olması, organ banyosu sıcaklığının fizyolojik sıcaklıkla aynı değerde tutulmasını gerekli kılmaktadır. Bunun için organ banyosu sürekli olarak bir peristaltik pompa kullanılarak (Peri Star, WPI Inc., USA) 33,5 °C sıcaklıktaki Locke solüsyonu ile 5 mL/dak hızında perfüze edilmiştir. Perfüzyon solüsyonunun organ banyosuna girişine yakın bir yerde içerisinden benmari ile ısıtılıp pompalanan daha sıcak su geçirilen spiral içerisinden geçirilerek organ banyosuna girmesi sağlanmıştır. Bu sayede kayıt ortamı sabit bir sıcaklıkta tutulabilmiştir. Sıcaklık değişimleri ile ilgili geribesleme perfüze organ banyosunun içerisine yerleştirilen sıcaklık probunun ölçüm değerleri kullanılarak sağlanmıştır

### **3.1.7. Kimyasallar ve çözeltiler**

Elektrofizyolojik kayıt deneylerinde sıçan siyatik siniri için ekstraselular sıvı özelliğindeki modifiye krebs solüsyonu kullanılmıştır (Ayaz ve ark 2007). Krebs solüsyonu (119 mM NaCl, 4,8 mM KCl, 1,8 mM CaCl<sub>2</sub>, 1,2 mM MgSO<sub>4</sub>, 1,2 mM KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>, 20 mM NaHCO<sub>3</sub>, ve 10 mM glukoz, pH 7,4) ,

### **3.2. Deney düzeneği**

Sıçan siyatik sinirinden “suction” yöntemi kullanılarak bileşik aksiyon potasyeli (BAP) kaydı yapılabilmesi için oluşturulan deney düzeneğinin blok şeması Şekil 8’deki gibidir.

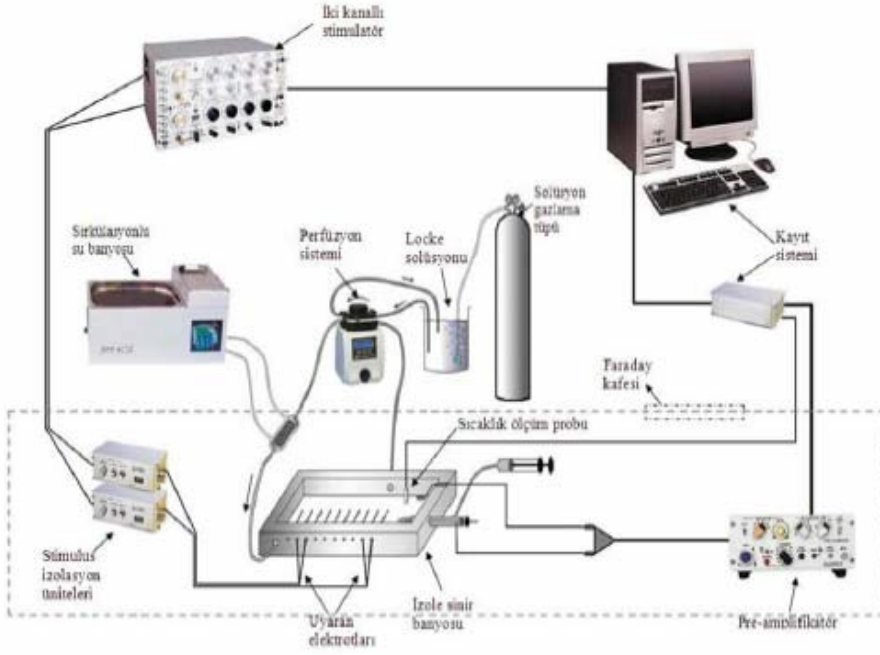
Kayıtların yapılabilmesi için oluşturulan organ banyosuna yerleştirilen suction pipetinin içerisine Cl<sup>-</sup> kaplanmış gümüş (Ag) elektrot geçirilmiş, pre-amplifikatöre aktif elektrot olarak bağlanmıştır. Organ banyosu havuzuna bir gümüş (Ag) elektrot yerleştirilmiş referans elektrot olarak pre-amplifikatöre (Grass, CP511 A.C. Amplifier) bağlanmıştır. Burada amplifiye edilen analog sinyaller dijital sinyallere çevrilmek amacıyla bir A/D çeviriciye aktarılmış BiosigW yazılımı aracılığıyla ileri analizler için kaydedilmiştir.

Bilgisayarın paralel portundan BiosigW yazılımı ile stimülatöre istenilen gecikmede tetik gönderilmiştir. Stimülatörün tetiklenmesi ile genlikleri, süreleri ve aralarındaki gecikme ayarlanabilen dikdörtgen biçimli pulslar oluşturulmaktadır. Bu pulslar stimulus izolasyon ünitelerinden geçirilerek organ banyosunda 5 mm aralıklarla konumlandırılmış uyaran elektrotlara irtibatlandırılmıştır.

Kayıtları bozabilecek istenmeyen gürültülerin (şehir elektriğinin 50 Hz frekanslı sinyallerin, ortamdaki cihazların elektromanyetik gürültülerinin vb.) deney sistemini etkilememesi için organ banyosu, stimulus izolasyon üniteleri ve pre-amplifikatör tel örgüden yapılmış 120x80x80 cm ebatlarında bir Faraday kafesi içerisine yerleştirilmiştir.

Organ banyosunun sürekli fizyolojik sıcaklıktaki Locke solüsyonu ile perfüze edilebilmesi için bir peristaltik pompa bağlanmıştır. Perfüze edilen solüsyon rezervi

içerisine yerleştirilen difüzör %95 O<sub>2</sub> ve %5 CO<sub>2</sub> gaz karışımı içeren bir gaz tüpüne bağlanmıştır. Sıcaklık kontrolünün sağlanabilmesi için organ banyosuna bir sıcaklık probu yerleştirilmiş, A/D çevirici üzerinden bilgisayar ile irtibatlandırılarak sıcaklık değişimlerinin eşzamanlı gözlenmesi sağlanmıştır. Bu sayede geri beslemeli olarak sıcaklık sabit tutulmuştur.



Şekil 8. Denei düzeneğin genel şeması

### 3.3. Deneilerde Kullanılan Yöntem

#### 3.3.1. Siyatik Sinir İzolasyonu

Sıçanlar, intraperitoneal (i.p.) enjeksiyon yoluyla verilen sodyum pentobarbital (30 mg/kg) ile anestezize edilmiştir. Anestezi derinliği izlenerek uyarılara yanıt oluşturulmadığının teyit edilmesinin ardından frontal olarak ekspozisyon tahtası üzerine yatırılmıştır. Dorsalden açılarak siyatik sinir yıpratılmadan ve kurumaması için sürekli fizyolojik sıcaklıktaki Krebs solüsyonu ile ıslatılarak özenle izole edilmiştir. İzole siyatik sinir hemen fizyolojik sıcaklıktaki krebs solüsyonu içerisine alınarak proksimal uçtan iplikle bağlanmıştır. Buradan elektrofizyolojik kayıtların alınabilmesi için organ banyosu içerisine yerleştirilmiştir.

#### 3.3.2. Elektrofizyolojik Kayıt Yöntemi

Sıçandan gerdirilmeden ve yıpratılmadan dikkatlice izole edilen 60-70 mm uzunluğundaki siyatik sinir hemen fizyolojik sıcaklıktaki Krebs solüsyonunun içine alınıp

sıcaklık kontrollü perfüze organ banyosuna kadar taşınmıştır. Ardından siyatik sinir perfüze organ banyosunun içerisine aktarılmıştır. Sinirin distal ucunun çapına göre mikroelektrot çekici kullanılarak inceltilip hazırlanan suction elektrodu organ banyosuna yerleştirilmiştir. Bu sırada sinir dokusu 5 dakika süre ile dinlendirilmiştir. Suction elektroduna bağlanmış negatif basınç uygulama enjektörü ile negatif basınç uygulanarak sinirin distal ucunun suction elektrot içine tam olarak girmesi ve suction elektrot ile banyo solüsyonu arasında geçiş kalmaması sağlanmıştır. Bu işlemler esnasında sinirin zarar görmemesine ve yıpranmamasına özellikle dikkat edilmiştir.

Deneylerde sıçanlar herhangi bir ilaç uygulaması yapılmayan kontrol grubu (Kon), 1mM dozunda Lidokain uygulanan grup (Lid), 5microgram/L dozunda Dexmedetomidine uygulanan grup (Dex) ve 1mM dozunda Lidokain ile birlikte 5microgram/L Dexmedetomidine uygulanan grup (Lid+Dex) olmak üzere 4 gruba ayrıldı. Sıçanların siyatik sinirlerinin disseksiyonundan önce sıçanlara intraperitoneal 100 mg/kg Ketamin-HCl (Ketalar®, Pfizer) ve 5 mg/kg Ksilazin-HCl (Rompun®, Bayer) ile anestezi uygulandı. Anestezi altında sıçanların sol siyatik sinirlerinin cerrahi yöntemlerle disseksiyonu gerçekleştirildi. Disseksiyon işlemleri esnasında gerdirme, ezilme olmaması ve yapay uyarı oluşturulmaması için özel çaba gösterildi. Kurumamaları için sinirler belirli periyotlarla Krebs solüsyonu ile ıslatıldı.

Disseke edilen sinirler S.Ü. Meram Tıp Fakültesi Biyofizik Anabilim Dalı laboratuvarında özel olarak tasarlanmış ve imal edilmiş, fizyolojik sıcaklıktaki ( $36\pm 2^\circ\text{C}$ ) gazlanmış (%95 O<sub>2</sub> ve %5 CO<sub>2</sub> karışımı ile) Krebs solüsyonu (119 mM NaCl, 4,8 mM KCl, 1,8 mM CaCl<sub>2</sub>, 1,2 mM MgSO<sub>4</sub>, 1,2 mM KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>, 20 mM NaHCO<sub>3</sub>, ve 10 mM glukoz, pH 7,4) ile perfüze edilen organ banyosu içerisine yerleştirildi. Sinirin distal ucu ekstraselüler direnci azaltmak amacıyla "suction" elektrot içerisine alındı. Supramaksimal genlikli 200 mikrosaniye süreli kare biçimli uyarın pulsları Grass S88 stimülatörle Grass SIU5 stimulus izolasyon ünitesi üzerinden 1 Hz frekanslı olarak sinirin proksimal ucundan gümüş elektrotlardan uygulandı. Oluşturulan bileşik aksiyon potansiyeli (BAP) yanıtları "suction" elektrot kullanılarak bir AC amplifikatörde (Grass CP511 Amplifier, USA) 500 katına amplifiye edilmiştir. Bu sinyaller bir Analog/Dijital sinyal çevireci (Advantech PCL-717 A/D Converter) ile PCI kart üzerinden 50 kHz örnekleme hızında BiosigW yazılımı kullanılarak ileri analizler için bilgisayar sabit diskine kaydedildi.

Kaydedilen BAP sinyalleri üzerinden matematiksel analiz yöntemleri kullanılarak sinirin fonksiyonel durumu hakkında bilgi edinmek amacıyla bazı parametreler hesaplanmıştır. Sinirin uyarılabilirliği ile ilgili bilgi veren parametreler olan Reobaz (V) ve

Kronaksi ( $\mu\text{s}$ ) hesaplanması amacıyla uygulanan elektriksel uyarının süresi arttırıldıkça (0,002 ms'lik adım artışlarıyla 0,01 ile 0,1 ms aralığında) sinirde uyartı oluşumu için gerekli eşik uyarın şiddeti ölçülmüştür. Eşik uyarın şiddetin, uyarın süresine bağılı değişimi üssel azalan bir eğri vermekte ve bu şiddet-süre eğrisinde sürenin en fazla olduğu durumda şiddet Reobaz adı verilen en küçük değere ulaşmaktadır. Bu değerin iki katı şiddette uyarın yanıt oluşturabilmesi için gerekli olan süreye ise Kronaksi adı verilmektedir. Bunlara ilaveten bileşik aksiyon potansiyelinin maksimum depolarizasyon değeri (MD, mV), altında kalan alan (Alan, mV.ms) hesaplanmıştır. Sinir iletim hızı hesaplanırken iki farklı süre esas alınmıştır; latans kullanılarak hesaplanan iletim hızı (İHap) ve stimulus artefaktından BAP tepe değerine kadar olan süre kullanılarak hesaplanan iletim hızı (İHmd). Bu parametrelerin yanısıra bileşik aksiyon potansiyellerinin depolarizasyon değerinin zamana bağılı değişim miktarının, çıkış evresinde geçtiği türev maksimum değeri (dV/dt mak, mV/ms) ve iniş evresinde geçtiği türev minimum değeri (dV/dt min, mV/ms) hesaplanmıştır.

### **İstatistiksel değerlendirmede;**

Bu çalışmada, kaydedilen veriler için SPSS 16.0 (SPSS IL 16.0 Chicago, USA) paket programı kullanıldı.

Deney gruplarının hesaplanan parametreleri arasındaki farklılık tek yönlü varyans analizi (ANOVA) yöntemi kullanılarak sınanmıştır. Gruplar arası farkın önemli çıkması halinde ( $P<0,05$ ), Tukey çoklu karşılaştırma testi uygulanarak hangi grupların %95 güven aralığında birbirinden farklılık gösterdiği tespit edilmiştir. Dolayısıyla hesaplanan  $P<0,05$ 'ten küçük olan gruplar arasındaki farklılık, istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. Metin boyunca tüm deney parametreleri ortalama  $\pm$  standart hata olarak verilmiştir.

#### 4. BULGULAR

Çalışma Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Deney Hayvanı Araştırmaları Merkezi (SÜDAM)'nde yetiştirilen, 200-300 gr ağırlığında 24 adet yetişkin Wistar-albino cinsi dişi rat ile Biyofizik Anabilim Dalı bünyesindeki sinir elektrofizyoloji laboratuvarlarında gerçekleştirildi.

Çalışmaya dahil edilen 24 ratın 48 siyatik siniri izole edildi. Alınan siyatik sinirlerin 28 adedinin elektrofizyolojik kayıtları alınabildi.

Kontrol grubu, Lidokain (Lido) grubu, Deksmetomidin (Deks) grubu ve Lidokain +Deksmetomidin (Lido+Deks) grubunun parametreleri karşılaştırıldı (Tablo 2).

**Tablo 2.** Gruplar arasında tüm parametreler karşılaştırıldığında (Ort±SD)

	Kontrol Grup (n=6)	Lido Grup (n=6)	Deks Grup (n=6)	Lido+Deks Grup (n=6)	p
Maksimum depolarizasyon değeri (mV)	9,00±1,33 (8,08-11,89)	3,92±1,15 (2,83-6,12)	8,59±2,31 (6,70-13,57)	1,97±1,05 (0,60-3,96)	<0,05
Maksimum depolarizasyona ulaşma süresi	0,20±0,03 (0,18-0,28)	0,36±0,11 (0,26-0,60)	0,17±0,02 (0,16-0,22)	0,45±0,05 (0,38-0,56)	<0,05
Eğri altında kalan alan (mVxms)	3,26±0,52 (2,39-4,00)	2,65±0,38 (2,17-3,32)	3,64±0,89 (2,85-5,51)	1,67±0,77 (0,55-3,03)	<0,05
Hızlı ileten liflerin iletim hızı (m/s)	46,29±5,39 (38,46-52,63)	37,11±4,34 (30,30-41,66)	47,73±4,53 (40,00-52,63)	26,88±4,55 (20,00-34,48)	<0,05
Orta-yavaş hızlı liflerin iletim hızı (m/s)	31,63±3,58 (25,00-35,71)	22,45±3,67 (15,87-26,31)	33,28±2,10 (30,30-37,03)	16,73±2,43 (12,82-20,83)	<0,05
Türev minimum (mV/ms)	-40,37±7,69 (-54,95--29,54)	-13,46±7,15 (-28,17--6,22)	-49,96±15,02 (-67,32--24,68)	-49,96±15,02 (-10,00--1,41)	<0,05
Türev maksimum (mV/ms)	66,75±14,16 (47,38-94,63)	19,39±9,05 (8,50-34,84)	67,19±19,40 (53,27-109,73)	7,30±4,99 (1,56-17,40)	<0,05



A) Maksimum Depolarizasyon değeri (MD), bileşik aksiyon potansiyellerinin ulaştığı tepe depolarizasyon değeridir.

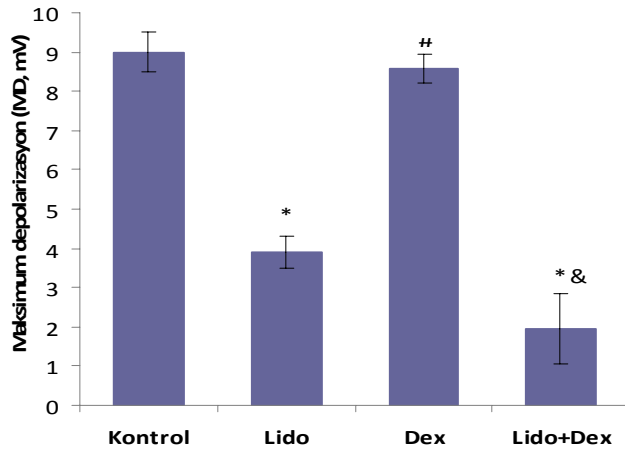
**Maksimum Depolarizasyon değerleri açısından gruplar karşılaştırıldığında;**

- Kontrol grubu MD değerleri Lido grubundaki MD değerlerinden anlamlı derece daha yüksekti ( $p < 0,05$ ). MD açısından Kontrol grubu ile Deks grubu benzer bulundu ( $p > 0,05$ ). Kontrol grubunda MD değerleri, Lido+Deks grubundan anlamlı derece daha yüksek bulundu ( $p < 0,05$ ).
- MD değerleri Lido grubu ile Lido+Deks grubu arasında fark göstermez iken ( $p > 0,05$ ), Deks grubunda MD değerleri Lido grubuna göre daha yüksek idi ( $p < 0,05$ ).
- Deks grubu MD değerleri Lido+Deks grubundaki değerlerden anlamlı derece daha yüksek idi ( $p < 0,05$ ) (Tablo 3).

**Tablo 3.** Maksimum Depolarizasyon değerleri açısından grupların karşılaştırılması (Ort±SD).

Maksimum Depolarizasyon	Kontrol-Lido Grubu	Kontrol-Deks Grubu	Kontrol- Lido+ Deks Grubu	Lido - Deks Grubu	Lido- Lido+ Deks Grubu	Deks - Lido+ Deks Grubu
	9,00±1,33	9,00±1,33	9,00±1,33	3,92±1,15	3,92±1,15	8,59±2,31
	3,92±1,15	8,59±2,31	1,97±1,05	8,59±2,31	1,97±1,05	1,97±1,05
P	<b>0,000*</b>	0,961	<b>0,000*</b>	<b>0,000*</b>	0,112	<b>0,000*</b>

\*  $p < 0,05$  anlamlı fark.



\*  $p < 0,05$  Kontrol grubuna göre anlamlı fark.

#  $p < 0,05$  Lido grubuna göre anlamlı fark.

&  $p < 0,05$  Deks grubuna göre anlamlı fark.

**Grafik 1.** Maksimum Depolarizasyon değerleri açısından grupların karşılaştırılması.

**B)** Maksimum Depolarizasyona ulaşma süresi uyarının verildiği andan yani stimulus artefaktından itibaren MD değerine ulaşmaya kadar geçen süredir. Süresinin uzaması blokaj gelişimini gösterir.

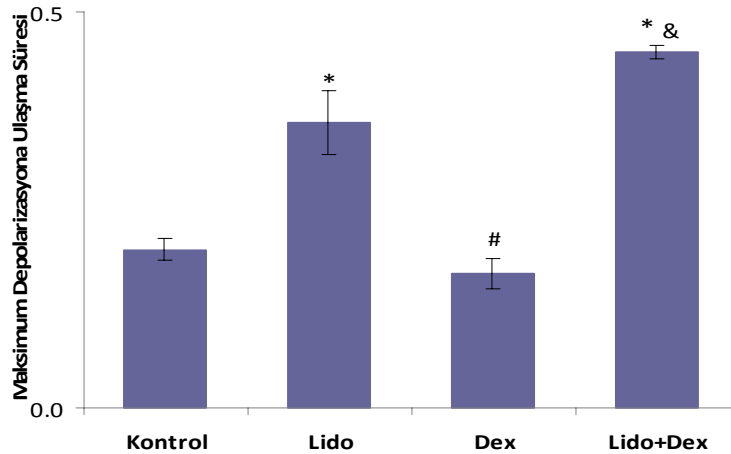
**Maksimum Depolarizasyon değerine ulaşma süreleri açısından gruplar karşılaştırıldığında;**

- Kontrol grubunda MD değerine ulaşma süresi Deks grubuna göre farklılık oluşturmaz iken ( $p > 0,05$ ), Kontrol grubundan Lido ve Lido+Deks grubunda anlamlı olarak daha uzun idi ( $p < 0,05$ ).
- Lido grubunda MD değerine ulaşma süresi Lido+Deks grubuna benzer bulunmuşken ( $p > 0,05$ ), Deks grubundan anlamlı derecede uzundu ( $p < 0,05$ ).
- Deks grubunda MDd'ye ulaşma süresi ise Lido+Deks grubundan daha kısa bulundu ( $p < 0,05$ ) (Tablo 4).

**Tablo 4.** Maksimum Depolarizasyona ulaşma süreleri açısından grupların karşılaştırılması (Ort±SD).

Maksimum Depolarizasyona ulaşma süreleri	Kontrol-Lido Grubu	Kontrol-Deks Grubu	Kontrol- Lido+ Deks Grubu	Lido - Deks Grubu	Lido- Lido+ Deks Grubu	Deks - Lido+ Deks Grubu
	0,20±0,03	0,20±0,03	0,20±0,03	0,36±0,11	0,36±0,11	0,17±0,02
	0,36±0,11	0,17±0,02	0,45±0,05	0,17±0,02	0,45±0,05	0,45±0,05
P	<b>0,001</b>	0,885	<b>0,000*</b>	<b>0,000*</b>	0,100	<b>0,000*</b>

\*  $p < 0,05$  anlamlı fark.



\*  $p < 0,05$  Kontrol grubuna göre anlamlı fark.

#  $p < 0,05$  Lido grubuna göre anlamlı fark.

&  $p < 0,05$  Deks grubuna göre anlamlı fark.

**Grafik 2.** Maksimum Depolarizasyona ulaşma süreleri açısından grupların karşılaştırılması

C) Kaydedilen bileşik aksiyon potansiyellerinin altında kalan alanlar hesaplanmıştır. Alanın azalması blokaj lehine değerlendirilir.

**Eğri altında kalan alan açısından değerlendirildiğinde;**

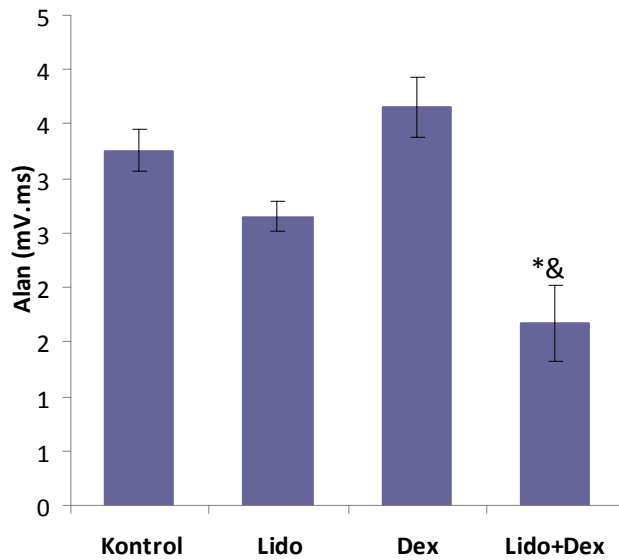
- Alan değerleri Lido ve Deks grubunda Kontrol grubundan farklı iken yalnızca Lido+Deks grubunda alan değerleri Kontrol'den daha azdı ( $p < 0,05$ ).
- Lido ile Deks ve Lido+Deks grupları alan değerleri açısından benzerdiler ( $p > 0,05$ ).
- Deks grubunda Lido+Deks grubuna göre alan değerleri daha fazlaydı ( $p < 0,05$ ) (Tablo 5).

**Tablo 5.** Eğri altında kalan alan açısından grupların karşılaştırılması (Ort±SD).

Eğri altında kalan alan	Kontrol-Lido Grubu	Kontrol-Deks Grubu	Kontrol- Lido+ Deks Grubu	Lido - Deks Grubu	Lido- Lido+ Deks Grubu	Deks - Lido+ Deks Grubu
	3,26±0,52	3,26±0,52	3,26±0,52	2,65±0,38	2,65±0,38	3,64±0,89
	2,65±0,38	3,64±0,89	1,67±0,77	3,64±0,89	1,67±0,77	1,67±0,77
P	0,354	0,714	<b>0,001*</b>	0,051	0,056	<b>0,000&amp;</b>

\*  $p < 0,05$  Kontrol grubuna göre anlamlı fark.

&  $p < 0,05$  Lido grubuna göre anlamlı fark.



\*  $p < 0,05$  Kontrol grubuna göre anlamlı fark.

&  $p < 0,05$  Lido grubuna göre anlamlı fark.

**Grafik 3.** Eğri altında kalan alan açısından grupların karşılaştırılması

**D)** Bileşik aksiyon potansiyeli (BAP) kayıtları üzerinden iki farklı iletim hızı hesaplaması yapılmıştır. Bunlardan ilkinde uyarının verildiği andan yani stimulus artifaktından BAP'ın başlangıcına kadar geçen süre kullanılmıştır. Bu süre latans olarak adlandırılmaktadır. Uyarın elektrot ile kayıt elektrodu arasındaki mesafe, ölçülen latanslara bölünerek iletim hızı ( $\dot{I}H_{BAP}$ ) hesaplanmıştır. Sinirdeki en hızlı ileten lif grubunun hızını göstermektedir.

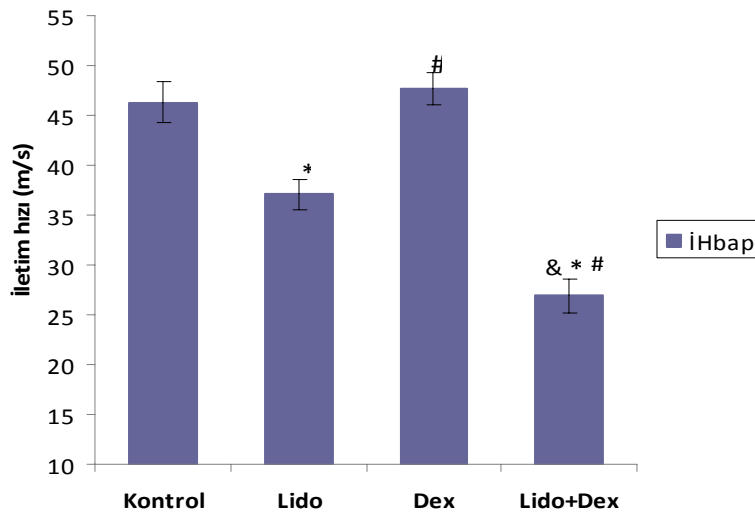
**$\dot{I}H_{BAP}$  açısından karşılaştırıldığında;**

- Kontrol grubunda  $\dot{I}H_{BAP}$  değerleri Deks grubu ile benzer iken ( $p>0,05$ ), Lido grubu ve Lido+Deks grubunda kontrol grubuna göre daha düşük idi ( $p<0,05$ )
- Lido grubunda  $\dot{I}H_{BAP}$  değerleri Deks grubundan daha düşük iken ( $p<0,05$ ), Lido-Deks grubunda lido grubuna göre daha yüksek idi ( $p<0,05$ ).
- Deks grubunda  $\dot{I}H_{BAP}$  değerleri Lido+Deks grubundan daha yüksek idi ( $p<0,05$ ) (Tablo 6).

**Tablo 6.**  $\dot{I}H_{BAP}$  açısından grupların karşılaştırılması (Ort±SD).

Hızlı ileten liflerin iletim hızı (m/s)	Kontrol-Lido Grubu	Kontrol-Deks Grubu	Kontrol- Lido+ Deks Grubu	Lido - Deks Grubu	Lido- Lido+ Deks Grubu	Deks - Lido+ Deks Grubu
	46,29±5,39	46,29±5,39	46,29±5,39	37,11±4,34	37,11±4,34	47,73±4,53
	37,11±4,34	47,73±4,53	26,88±4,55	47,73±4,53	26,88±4,55	26,88±4,55
P	<b>0,007*</b>	0,940	<b>0,000*</b>	<b>0,002*</b>	<b>0,002*</b>	<b>0,000*</b>

\*  $p < 0,05$  anlamlı fark.



\*  $p < 0,05$  Kontrol grubuna göre anlamlı fark.

#  $p < 0,05$  Lido grubuna göre anlamlı fark.

&  $p < 0,05$  Deks grubuna göre anlamlı fark.

**Grafik 4.**  $\dot{I}H_{BAP}$  açısından grupların karşılaştırılması

E) Bu hızın düşmesi uygulanan ilacın etkilediğini gösterir. Uyarının verildiği andan MDd'ne kadar geçen süre hesaplanan iletim hızı ( $\dot{I}H_{MD}$ ) ise sinirin içerdiği en çok sinir lifinin bulunduğu grubun iletim hızını, başka bir deyişle orta hızda ileten liflerin hızlarını göstermektedir.

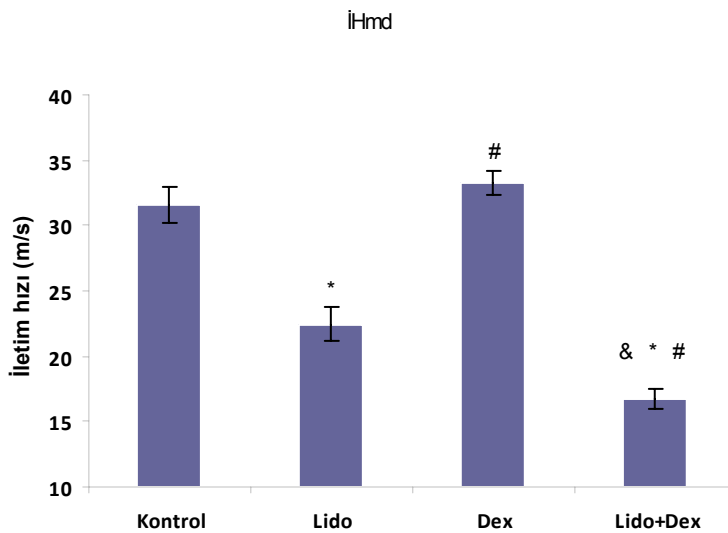
**$\dot{I}H_{MD}$  değerleri açısından;**

- Kontrol grubuyla karşılaştırıldıklarında  $\dot{I}H_{MD}$  değeri Lido ve Lido+Deks grubunda daha düşüktü ( $p < 0,05$ ), Deks grubu ile kontrol grubunda farksızdı ( $p > 0,05$ ).
- Lido grubunda  $\dot{I}H_{MD}$  değeri Deks grubundan daha düşük ( $p < 0,05$ ), Lido+Deks grubununki ise Lido grubunda daha düşük idi ( $p < 0,05$ ).
- Deks grubunda  $\dot{I}H_{MD}$  değeri Lido+Deks grubundan daha yüksek idi ( $p < 0,05$ ) (Tablo 7).

**Tablo 7.**  $\dot{I}H_{MD}$  açısından grupların karşılaştırılması (Ort±SD).

$\dot{I}H_{MD}$	Kontrol-Lido Grubu	Kontrol-Deks Grubu	Kontrol- Lido+ Deks Grubu	Lido – Deks Grubu	Lido- Lido+ Deks Grubu	Deks – Lido+ Deks Grubu
	31,63±3,58	31,63±3,58	31,63±3,58	22,45±3,67	22,45±3,67	33,28±2,10
	22,45±3,67	33,28±2,10	16,73±2,43	33,28±2,10	16,73±2,43	16,73±2,43
P	<b>0,000</b>	0,740	<b>0,000</b>	<b>0,000</b>	<b>0,009</b>	<b>0,000</b>

\*  $p < 0,05$  anlamlı fark.



\*  $p < 0,05$  Kontrol grubuna göre anlamlı fark.

#  $p < 0,05$  Lido grubuna göre anlamlı fark.

&  $p < 0,05$  Deks grubuna göre anlamlı fark.

**Grafik 5.**  $\dot{I}H_{MD}$  açısından grupların karşılaştırılması.

F) Bileşik aksiyon potansiyellerinin depolarizasyon değerinin zamana bağlı değişim miktarı, çıkış evresinde bir maksimum değerden geçerken (türev maksimum), iniş evresinde ise bir minimum değerden (türev minimum) geçmektedir. BAP'ların türev maksimum ve türev minimumlarında meydana gelen değişimler siniri oluşturan lif gruplarının aktiviteleri ve dağılımları hakkında bilgi verirler. Bu bakımdan, türev maksimum genellikle hızlı ileten lif grupları ile ilgili bilgi verirken, türev minimum ise yavaş ileten lif grupları hakkında bilgi vermektedir.

#### I- Grupların Türev Maksimum değerleri açısından değerlendirmesinde;

- a. Kontrol grubu türev maksimum değeri, Lido ve Lido+Deks gurubu türev maksimum değerlerinden yüksekti ( $p < 0,05$ ), Deks grubu türev maksimum değeri ile benzerdi ( $p > 0,05$ ).
- b. Lido grubu türev maksimum değeri Deks gurubu türev maksimum değerlerinden düşük ( $p < 0,05$ ), Lido+Deks gurubu türev maksimum değerlerinden yüksekti ( $p < 0,05$ ).
- c. Deks grubu türev maksimum değeri Lido+Deks gurubu türev maksimum değerinden yüksekti ( $p < 0,05$ ) (Tablo 8).

**Tablo 8.** Türev Maksimum değerleri açısından grupların karşılaştırılması (Ort±SD).

Türev Maksimum	Kontrol-Lido Grubu	Kontrol-Deks Grubu	Kontrol- Lido+ Deks Grubu	Lido - Deks Grubu	Lido- Lido+ Deks Grubu	Deks - Lido+ Deks Grubu
	-40,37±7,69	-40,37±7,69	-40,37±7,69	-13,46±7,15	-13,46±7,15	-49,96±15,02
	-13,46±7,15	-49,96±15,02	-49,96±15,02	-49,96±15,02	-49,96±15,02	-49,96±15,02
P	<b>0,000</b>	0,240	<b>0,000</b>	<b>0,000</b>	0,284	<b>0,000</b>
Mann whitney	<b>0,002</b>	0,225	<b>0,002</b>	<b>0,003</b>	<b>0,006</b>	<b>0,002</b>

\*  $p < 0,05$  anlamlı fark.

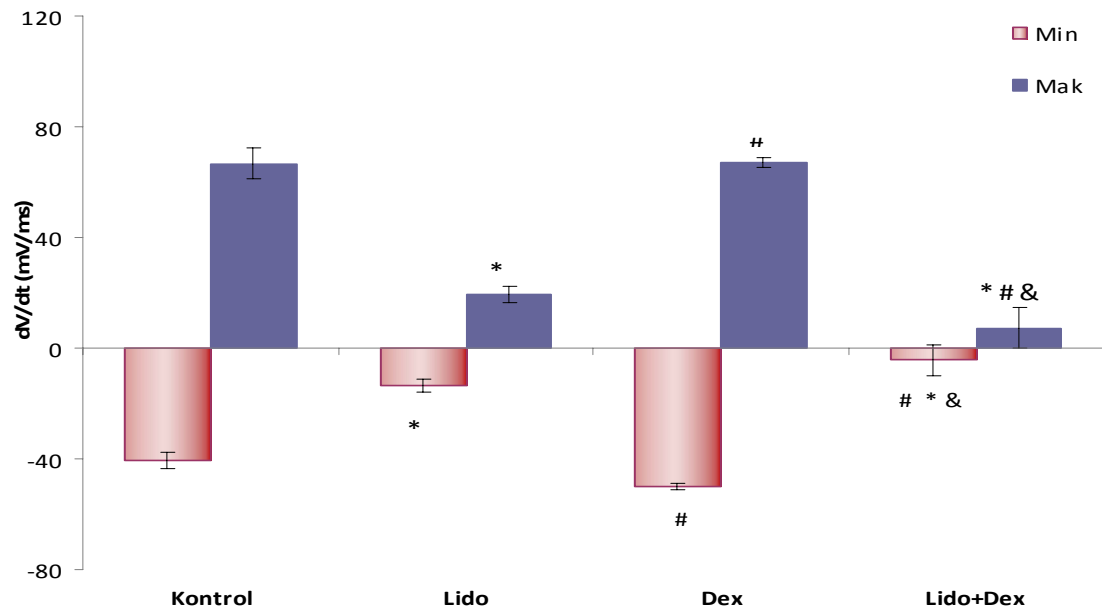
**F II)** Grupların türev minimum değerleri açısından değerlendirilmesinde;

- Kontrol grubu türev minimum değeri, Lido ve Lido+Deks gurubu türev minimum değerlerinden yüksekti ( $p < 0,05$ ), Deks grubu türev minimum değeri ile benzerdi ( $p > 0,05$ ).
- Lido grubu türev minimum değeri Deks gurubu türev minimum değerlerinden düşük ( $p < 0,05$ ), Lido+Deks gurubu türev minimum değerlerinden yüksekti ( $p < 0,05$ ).
- Deks grubu türev minimum değeri Lido+Deks gurubu türev minimum değerinden yüksekti ( $p < 0,05$ ) (Tablo 9).

**Tablo 9.** Türev Minimum değerleri açısından grupların karşılaştırılması (Ort±SD).

Türev Minimum	Kontrol-Lido Grubu	Kontrol-Deks Grubu	Kontrol- Lido+ Deks Grubu	Lido - Deks Grubu	Lido- Lido+ Deks Grubu	Deks - Lido+ Deks Grubu
	66,75±14,16	66,75±14,16	66,75±14,16	19,39±9,05	19,39±9,05	67,19±19,40
	19,39±9,05	67,19±19,40	7,30±4,99	67,19±19,40	7,30±4,99	7,30±4,99
P	<b>0,000</b>	1,000	<b>0,000</b>	<b>0,000</b>	0,331	<b>0,000</b>
Mann whitney	<b>0,002</b>	0,565	<b>0,002</b>	<b>0,002</b>	<b>0,009</b>	<b>0,002</b>

\*  $p < 0,05$  anlamlı fark.



\*  $p < 0,05$  Kontrol grubuna göre anlamlı fark.

#  $p < 0,05$  Lido grubuna göre anlamlı fark.

&  $p < 0,05$  Deks grubuna göre anlamlı fark.

**Grafik 6.** Türev Maksimum-Minimum değerleri açısından grupların karşılaştırılması.

## 5. TARTIŞMA

Bu çalışmada biz lidokaine deksmedetomidine eklenmesinin; lidokain ve deksmedetomidinin tek başlarına oluşturdukları aksiyon potansiyeli ve bağlantılı parametreler üzerindeki bloke edici etkilerinden istatistiksel olarak daha belirgin bir etkiye sahip olduğunu gözlemledik.

Bilinmektedir ki alfa adrenerjik reseptörler sinir sonlanmalarında yer alırlar, dolayısıyla alfa adrenerjik agonist ilaçlar bu reseptörlere bağlandıklarında norepinefrin salınımını önleyerek analjezik etki oluşmasına yardımcı olurlar (81).

Bu yolak alfa 2adrenerjik agonistlerin oluşturduğu analjezinin yalnızca birkaç komponentinden biridir. Çünkü alfa 2adrenerjik agonistler dorsal kök nöronunda substans p salınımını inhibe ettikleri gibi G proteini üzerindeki etkileri yoluyla ve ayrıca NMDA reseptörü üzerinden de analjezik etki sağlarlar. Deksmetomidinin analjezik etkisinin araştırıldığı klinik çalışmalarda daha çok opioit dozunu azalttığı yönünde sonuçlara ulaşılmıştır (82). Deksmetomidine verilimi gerek opioid gerekse nonopioid analjeziklerin hem intra operatif hem de postoperatif kullanımını belirgin olarak azaltmaktadır. Ancak her ne kadar klinikte gerek tek başına gerekse bir lokal anestezi ile birlikte intravenöz, intratekal veya periferik sinir üzerine verilmesi ile belirgin analjezi oluşturduğu gözlenmişse de bu analjezik etkinin hangi yol ile olduğu çok da belirgin değildir (83,84,85)

İnvivo, klinik insan ya da hayvan çalışmalarında pek çok faktör ilaçların sonuç etkileri üzerinde rol oynayabilir. Deksmetomidininde özellikle periferik sinirler üzerine olan ve sonuçta analjezi oluşumu sağlayan etkisinin nasıl gerçekleştiğine dair yeterli bilgi bulunmamaktadır. Nitekim deksmedetomidinin de bağlı bulunduğu alfa 2 agonist ailesinin prototipi olan klonidin ile yapılan bir çalışmada rat siyatik sinirleri üzerindeki oluşturulan iletim bloğunun alfa2 adrenerjik reseptörler yolu ile oluşmadığı gösterilmiştir (86).

Yine klonidin ile yapılan bir çalışmada rat siyatik sinirlerinde konsantrasyon artışı ile artan aksiyon potansiyeli inhibisyonu gözlenmiştir. Bu çalışmada ayrıca Cliflerin A-alfa liflerinden daha fazla etkilendiğinde belirtilmiştir. Role of the sixth transmembrane segment of domain IV of the cockroach sodium channel in the action of sodium channel blocker insecticides (87,88).

Bu tarz çalışmalarda kullanılmakta olan hem duysal hem motor komponentler içeren invitro çalışmalarda kabul görmüş, rat siyatik sinir kullandık. Ölçtüğümüz tüm elektrofizyolojik parametrelerin kliniğe yansiyabilecek bütün yorumları deksmedetomidinin hemen hemen hiçbir anlamlı değişim oluşturmadığına(kontrol grubu değerleri ile



benzer),yine lokal anesteziğin prototipi olan lidokain ile birlikte kullanımının tek başına lidokainin oluşturduğu etkilerden çok daha belirgin elektrofizyolojik sonuçlara yol açması çalışmamızın ana bulgusuydu.

Kullandığımız elektrofizyolojik parametreler vasıtasıyla dolaylı olarak sodyum ve potasyum kanallarının etkilendiği bulgusuda, sekonder bir bulguydu. Kullandığımız tüm parametreler lidokaine deksmedetomidine eklenmesinin daha yoğun bir sinir bloğu oluşturduğuna işaret ediyordu.

Bu bulgular reyonel anestezi çalışmalarındaki klinik bulgularla ve iyon kanalları ile ilgili invitro çalışmaların bulguları ile örtüşmektedir (89).

Ayrıca birkaç çalışmada bahsedilen Vizuel Analog Skala skorlarındaki deksmedetomidine uygulaması ile gözlenen düşme yine çalışmamız bulguları ile örtüşmektedir (90,91).

Çünkü deksmedetomidine ile elde edilen bloğun daha yoğun olduğu elektrofizyolojik parametreler ile açıkça gösterilmiştir. Bu da özellikle intraoperatif dönemde daha yoğun bir analjezi ve düşük Vizuel Analog Skala skorlarının açıklaması olabilir (92,93).

Analjezinin başlama zamanı klinik çalışmalarda hızlanmış olarak bulunmuştur (82).

Bizim çalışmamızda bu klinik yorumu yapmamız kullandığımız elektrofizyolojik parametrelerle mümkün değildir. Ancak kullandığımız elektrofizyolojik parametreler vasıtasıyla deksmedetomidine ve lidokain kombinasyonunun hem hızlı ileten hem de orta ve yavaş hızda ileten sinir liflerinde yani hem motor hem de duysal liflerde belirgin şekilde blok oluşturduğunu söyleyebilmekteyiz. Bu bulgumuzda klinik çalışmalarda motor bloğun ve duysal bloğun deksmedetomidine varlığında belirgin olarak artıp -uzadığı bulgularıyla örtüşmektedir.

Klinik çalışmalarda gözlenen deksmedetomidine ile elde edilen uzun analjezi ve motor blok sürelerini bizim çalışmamızın bulgularını doğrudan kullanarak yorumlayamayabiliriz, fakat çalışmamızda gözlenen deksmedetomidine ve lidokain kombinasyonu ile gelişen hem motor hem de duysal liflerin birlikte etkilendiği derin blokajın, duysal ve motor blok sürelerinin de uzatabileceği spekülasyonunu yapabiliriz.

Çalışmamızda ilginç olan şudur ki; deksmedetomidine tek başına kullanıldığında sinir lifinde hiçbir belirgin elektrofizyolojik parametre üzerine fark yaratmaz iken lokal anestezi ile birlikteliğinde elektrofizyolojik parametrelerde çok anlamlı bir değişim yaratmaktadır.

Lidokain ve deksmedetomidine kombinasyonunun oluşturduğu sinir blokajının, tek başına lidokain ile oluşan sinir blokajından daha derin oluşu deksmedetomidinin bir

sinerjizm yarattığını göstermektedir. Bu iki ilacın kombinasyonunun sinir lifi üzerinde nasıl additif ve ya sinerjik bir etkileşim gösterdiğini açıklamak zordur. Tek başına hemen hemen hiçbir etki oluşturmayan deksmedetomidinin lidokain varlığında, lidokain etkinliğini güçlendirmesi fazlasıyla ilginç bir bulgudur. Her ne kadar mekanizma araştırmamış olsakta gerek bizim çalışmamız, gerekse bizden önceki çalışmaların ışığında bu additif veya sinerjik etkinin (tam olarak nasıl adlandıracağımızı bilemiyoruz) mekanizmalarının iyon kanalları üzerinden olabileceği gibi NMDA reseptörleri, alfa 2 adrenerjik reseptörler ve yahut G proteinleri üzerinden de gerçekleşmiş olma olasılığı vardır (89,90).

Bu dört yoldan hangisinin veya hangilerinin Lidokainin etkilerinin derinleşmesine yardımcı olduğunu bulmak gelecekteki çalışmaların konusu olmalıdır. Yine gelecekteki çalışmalar konsantrasyon bağımlı değişimlerde araştırmalıdır. Çünkü biz elimizdeki laboratuvar düzeneği gereği konsantrasyon artırımını yapmaksızın deksmedetomidini sabit dozlarda uygulayarak çalıştık. Bizim sahip olmadığımız farklı bir elektrofizyolojik çalışma düzeneği kullanılarak deksmedetomidine ve lokal anestezi kombinasyonunun sinir blokajı oluşturma zamanı üzerindeki değişimler hesaplanabilir. Ayrıca sinir lifleri ayrımsanarak örneğin talnız sural sinir, yalnız motor sinirler kullanılarak duysal ve motor sinir üzerine etkiler ayrı ayrı çalışılabilir.

Sonuçta bu invitro çalışma ile biz lidokaine deksmedetomidine eklenmesinin daha derin bir sinir bloğuna neden olduğunu gözlemledik. Deksmetomidinin bu özelliğinin klinik çalışmalar için temel teşkil ettiğini düşünmekteyiz. Farklı lokal anestezi kombinasyonları farklı dozlarda deksmedetomidin ile yapılacak sinir çalışmalarının gelecekte pek çok soruya yanıt vereceğini düşünmekteyiz.

## 6. ÖZET

### Amaç:

Biz çalışmamızda, sedatif, anksiyolitik, analjezik ve kullanılan anestezi ajan miktarını azaltıcı etkinliği sebebiyle kullanılan  $\alpha_2$  agonist bir ajan olan Deksmetomidine'in rejyonel anestezide adjuvan ajan olarak kullanımıyla, lokal anesteziğin prototipi kabul edilen Lidokain'in periferik sinirlerde bileşik aksiyon potansiyeli ve iletim parametreleri üzerine ayrı ayrı ve birlikte etkilerini deneysel olarak karşılaştırmalı araştırmayı amaçladık.

### Materyal Metod:

Çalışmada yaklaşık 200–300 g ağırlıklarında Wistar albino cinsi 24 adet erişkin dişi sıçan kullanıldı. 48 adet sıçan siyatik siniri izole edilip, Biyofizik Anabilim Dalı laboratuvarında 28 siyatik sinirin perfüze organ banyosu kullanılarak elektrofizyolojik kayıtları alındı. 4 gruba ayrılan izole sıçan siyatik sinirleri üzerine in vitro şartlarda deksmedetomidine ve lidokain uygulanmıştır. Herhangi bir ilaç uygulaması yapılmayan kontrol grubu, 1mM dozunda lidokain uygulanan grup, 5microgram/L dozunda deksmedetomidine uygulanan grup, 1mM lidokain+5microgram/L uygulanan grup incelenmiştir. Deney grubu sıçanlarının siyatik sinirlerine proksimal uçtan kare pulslar uygulanarak oluşturulan BAP'lar, eş zamanlı olarak bilgisayarın harddiskine kaydedilmiş ve daha sonra analizi yapılmıştır. Bileşik aksiyon potansiyeli kayıtlarından hesaplanan parametreler; Maksimum Depolarizasyon, hızlı ileten liflerin iletim hızını ifade eden İHbap, orta ve yavaş hızda ileten liflerin iletim hızını ifade eden İHmd, türev minimum, türev maksimum ve tepeye çıkış süreleridir. Deney düzeneğinde; özel perfüze organ banyosu, suction elektrodu, stimülatör ve stimulus izolasyon ünitesi, amplifikatör, veri kayıt elemanları ve sıcaklık kontrol elemanları kullanılmıştır.

### Bulgular:

Kontrol grubu, Lidokain (Lido) grubu, Deksmetomidin (Deks) grubu ve Lidokain +Deksmetomidin (Lido+Deks) grubunun parametreleri karşılaştırıldı.

**Maksimum Depolarizasyon değeri (MD), bileşik aksiyon potansiyellerinin ulaştığı tepe depolarizasyon değeri;** Kontrol grubu, Lido grubu ve Lido+Deks grubundan anlamlı derece daha yüksek bulundu ( $p<0,05$ ). MD açısından Kontrol grubu ile Deks grubu ve Lido grubu ile Lido+Deks grubu benzer bulundu ( $p>0,05$ ).

**Maksimum Depolarizasyona ulaşma süresi açısından;** Kontrol grubundan Lido ve Lido+Deks grubu anlamlı olarak daha uzun idi ( $p<0,05$ ). Deks grubunda ise Lido+Deks grubundan daha kısa bulundu ( $p<0,05$ ). Kontrol grubu ile Deks grubu ve Lido grubu ile Lido+Deks grubu arasında benzer bulunmuştur ( $p>0,05$ ).

**Kaydedilen bileşik aksiyon potansiyellerinin altında kalan alanlar hesaplanmıştır;** Lido ve Deks grubunda Kontrol grubundan farksız iken yalnızca Lido+Deks grubunda alan değerleri Kontrolden daha azdı ( $p<0,05$ ). Deks grubunda Lido+Deks grubuna göre fazlaydı ( $p<0,05$ ) Lido ile Deks ve Lido+Deks grupları benzerdiler ( $p>0,05$ ).

**Bileşik aksiyon potansiyeli (BAP) kayıtları üzerinden iki farklı iletim hızı hesaplaması yapılmıştır.  $\dot{I}H_{BAP}$  ve  $\dot{I}H_{MD}$  değerleri hesaplanmıştır;** Kontrol grubu Deks grubu ile benzer iken ( $p>0,05$ ), Lido grubu ve Lido+Deks grubunda kontrol grubuna göre daha düşük idi ( $p<0,05$ ). Lido grubunda Deks grubundan daha düşük iken ( $p<0,05$ ), Lido+Deks grubunda lido grubuna göre daha yüksek idi ( $p<0,05$ ). Deks grubunda Lido+Deks grubundan daha yüksek idi ( $p<0,05$ ).

**Bileşik aksiyon potansiyellerinin depolarizasyon değerinin zamana bağlı değişim miktarı; çıkış evresinde bir maksimum değerden geçerken (türev maksimum)** Kontrol grubu Lido ve Lido+Deks gurubu değerlerinden yüksekti ( $p<0,05$ ), Deks grubu değeri ile benzerdi ( $p>0,05$ ). Lido grubu Deks gurubu düşük ( $p<0,05$ ), Lido+Deks gurubu değerlerinden yüksekti ( $p<0,05$ ). Deks grubu Lido+Deks gurubu değerinden yüksekti ( $p<0,05$ ).

**Türev minimum** değerleri açısından değerlendirilmesinde; Kontrol grubu Lido ve Lido+Deks gurubu değerlerinden yüksekti ( $p<0,05$ ), Deks grubu değeri ile benzerdi ( $p>0,05$ ). Lido grubu Deks gurubu değerlerinden düşük ( $p<0,05$ ), Lido+Deks gurubu türev minimum değerlerinden yüksekti ( $p<0,05$ ). Deks grubu Lido+Deks gurubu türev minimum değerinden yüksekti ( $p<0,05$ )

Sonuç olarak çalışmamızda deksmedetomidin tek başına maksimum depolarizasyon, iletim hızları, maksimum depolarizasyona ulaşma sürelerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark oluşturmazken, lidokain ile birlikte kullanımında; lidokainin oluşturduğu maksimum depolarisyon değerinde azalma, iletim hızlarında yavaşlama, maksimum depolarizasyona ulaşma süresinde uzama ve eğri altında kalan alan değerlerinde azalma etkilerini arttırdığı bulunmuştur.

Periferik ve santral bloklarda lokal anesteziyelerle alfa 2 agonistlerin birlikte klinik kullanımları ile ilgili literatürde pek çok çalışma mevcuttur. Ancak invitro koşullarda lokal anesteziyeler ve deksmedetomidine ile yapılan bu yönde bir çalışmaya literatürde rastlamadık. Yaptığımız çalışma, yapılmış pek çok klinik çalışmanın sonuçlarını destekler niteliktedir.

Ayrıca alfa 2 agonist olarak tanımlanan deksmedetomidinin etkilerini yalnızca adrenerjik sistem üzerinden göstermediği, farklı etki mekanizmalarında olabileceğini

düşündüren çalışmalar ile birlikte de değerlendirilendirilebilecek olan çalışmamız, rejional anestezide deksmedetomidinin lokal anesteziklerle sinerjik bir etkisinin olduğunu göstermiştir.

## 7. SUMMARY

### **Purpose:**

In our study, We aimed to investigate experimentally the comparative effects of Dexmedetomidine which is a  $\alpha_2$  agonist agent that used because of its sedative, anxiolytic, analgesic and reducing the amount of anesthetic agents effectiveness that used as adjuvant agent in the regional anesthesia in combination with lidocaine which is accepted as the local anesthetics prototype, on peripheral nerve compound action potential, and transmission parameters, as separate and in combination.

### **Materials and Methods:**

In the study, 24 adult female Wistar albino rats weighting approximately 200-300 were used. 48 units of rat sciatic nerve were isolated and by using of perfused organ bath in the Department of Biophysics laboratory, the electrophysiological recordings were obtained from 28 sciatic nerve. Isolated rat sciatic nerve divided in to 4 groups then dexmedetomidine and lidocaine were applied in vitro conditions. The groups were divided as a control group without any drug administration, a dose of 1 mM lidocaine treatment group, a dose of 5 microgram / ml dexmedetomidine treatment group and 1 mM lidocaine +5 microg / L treatment group were examined. Generated BAP's by the square pulses which applied to the proximal end of the experimental group's of the rats sciatic nerves, simultaneous saved on the computer's hard drive and then analysis was performed. Compound action potential recordings of estimated parameters were, the maximum depolarization, transmission speed from fast conducting fibers expressing  $\text{IH}_{\text{bap}}$ , transmission speed from medium and slow speed fibers expressing  $\text{IH}_{\text{md}}$ , minimum derivative, maximum derivative and peak output response time. In experimental setups, special perfused organ bath, suction electrode, stimulator and stimulus isolation unit, amplifier, data logger and temperature control elements, were used.

### **Results:**

The control group, lidocaine (Lido) group, dexmedetomidine (Dex) group and the Lidocaine + DEX (Lido+Dex) group's parameters were compared.

The maximum depolarization value (MD), peak depolarization value reached by compound action potential were; In control group was found as significantly higher than Lido group and Lido + Dex group ( $p < 0.05$ ). according to the MD the control group with the Dex group and the Lido group with Lido + Dex group were found to be similar ( $p > 0.05$ ).

According to the time to reach to the maximum depolarization; the Lido group and Lido + Dex group was found to be significantly longer than the control group ( $p < 0.05$ ). In the Dex group was found to be less than Lido + Dex group ( $p < 0.05$ ). In the control group with Dex group and Lido group with Lido + Dex group were found to be similar ( $p > 0.05$ ).

Area under the recorded compound action potentials was calculated; In the Lido and Dex group was found to be similar to the control group while only in Lido + Dex group was found to be lower than the control group ( $p < 0.05$ ). In Dex group was higher than the Lido + Dex group ( $p < 0.05$ ), Lido group with Dex group and Lido + Dex groups were similar ( $p > 0.05$ ).

**Two different transmission rate were calculated on the based of compound action potential (BAP). IHMD IHBP values were calculated,** the control group was similar with Dex group ( $p > 0.05$ ), while Lido group and Lido + Dex group were found to be lower than the control group ( $p < 0.05$ ). In Lido group was found to be lower than the Dex group ( $p < 0.05$ ), the Lido + Dex group were found to be significantly higher than the Lido group ( $p < 0.05$ ). In Dex group was higher than the Lido + Dex group ( $p < 0.05$ ).

**Compound action potentials depolarization value's according to the time-dependent changes; the output stage of passing a maximum value (maximum derivative);** the control group was found to be higher than the Lido group and Lido + Dex group ( $p < 0.05$ ), while this value was similar with the Dex group ( $p > 0.05$ ). Lido group was lower than the Dex group ( $p < 0.05$ ), Lido + Dex is higher than those of group ( $p < 0.05$ ). the Dex group was higher than the Lido + Dex group ( $p < 0.05$ ).

According to the minimum derivative value evaluation, the control group was higher than the Lido and Lido + Dex group ( $p < 0.05$ ), while it is similar with the value of Dex group ( $p > 0.05$ ). Lido group was lower than the Dex group ( $p < 0.05$ ), Lido + Dex is significantly higher than the minimum derivative ( $p < 0.05$ ). Dex group and Lido + Dex group was higher than the minimum derivative value ( $p < 0.05$ ).

In conclusion, however; the dexmedetomidine alone, shows statistically no significant difference in the maximum depolarization, conduction velocities and in time to reach maximum depolarization, while when used together with the lidocaine, by the lidocaine effect on the decreasing the maximum depolarization value, slowing the conduction velocity, elongation in the time reaching to the maximum depolarization and decreasing the values remaining area under the curve was found to increase these effects.

There are many studies in the literature related to clinical uses of alpha-2 agonists with local anesthetics in peripheral and central blocks, clinical use. However, we did not find a

study related with the in vitro conditions uses of local anesthetics and dexmedetomidine in the literature. Our study supports the results of many clinical trials.

In addition, dexmedetomidine which defined as alpha-2 agonist, show the effects not only through the adrenergic system, in combination with studies suggesting different effects of mechanism of action, in regional anesthesia, the synergistic effect of dexmedetomidine in combination with the local anesthesia has been showed.



## 8. KAYNAKLAR

1. Turan A, Karamanlioğlu B, Memis D, Kaya G, Pamukçu Z. Intravenous regional anesthesia using prilocaine and neostigmine. *Anesth Analg* 2002; 95: 1419-22.
2. Kleinschmidt S, Stockl W, Wilhelm W, Larsen R. The addition of clonidine to prilocaine for intravenous regional anaesthesia. *Eur J Anaesthesiol* 1997; 14:40-6.
3. Erdine S. Rejyonel Anestezi. İstanbul: Nobel tıp kitabevleri 2007,151-166.
4. Erdine S. Rejyonel Anestezi. İstanbul: Nobel tıp kitabevleri 2005, 15-26.37-38, 7-33, 83-85, 93-95.
5. Brandt KE, Mackinnon SE. Microsurgical repair of peripheral nerves and nerve grafts. 5th ed, Aston SJ, Beasley RW, Thorne CHM. (eds) Lippincott-Raven, Philadelphia. Grabb and Smith's Plastic Surgery. 1997, s. 80.
6. Graf BM, Zausing Y, Zink W. Current status and clinical relevance of studies of minimum local anesthetic concentration (MLAC). *Curr Opin Anaesthesiol* 18:241-245, 2005
7. Kayaalp O. Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji. 10. Baskı. Hacettepe-Taş Kitapçılık Ltd.Şti. 2002;792-804.
8. Adolf Faller, Michael Schünke. Nerve tissue, The Human Anatomy, Thieme, 2004, p:102)
9. Oh SJ, Kim DE, Kuruoğlu R. What is the best diagnostic index of conduction block and temporal dispersion? *Muscle and Nerve*. 1994, 17:489-493.
10. Wijesinghe RS, Gielen FL, Wikswo JP JR. A model for compound action potentials and currents in a nerve bundle. I: The forward calculation. *Ann Biomed Eng*. 1991;19(1):43-72.
11. Pehlivan, F. Biyofizik (Biophysics). Ankara, Hacettepe-Taş Kitapçılık, 1997.
12. Von Düring M, Fricke B. Organization of peripheral nerves in skin, musculoskeletal system and viscera. *Prog Exp Tumor Res*. 2007;39:30-44. Review.
13. Cornelius T. Leondes, Computational Methods in Biophysics, Biomaterials, Biotechnology and Medical Systems. 1st ed, Springer, 2003, Pollak VA eds, Chapter 5.
14. John H. McNeill, Experimental models of diabetes. 1st ed, Informa Healthcare, 1999, 3-14
15. Erlanger JA. Physiologist Reminisces. *Annu Rev Physiol*. 1964;26:1-14.
16. Cummins KL, Dorfman LJ, Perkel DH. Nerve fiber conduction-velocity distributions. II. Estimation based on two compound action potentials. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1979b;46(6):647-58
17. Leifer LJ. Nerve fiber conduction velocity distributions: motor nerve studies using collision neurography. *Prog Clin Biol Res*. 1981;52:233-63.
18. Schalow G, Zäch GA. Nerve compound action potentials analysed with the simultaneously measured single fibre action potentials in humans. *Electromyogr Clin Neurophysiol*. 1994;34(8):451-65.
19. Poulter MO, Hashiguchi T, Padjen AL. An examination of frog myelinated axons using intracellular microelectrode recording: the role of voltage-dependent and leak conductances on the steady-state electrical properties. *J Neurophysiol*. 1993;70(6):2301-12.
20. Masson EA, Veves A, Fernando D, Boulton AJ. Current perception thresholds: a new, quick, and reproducible method for the assessment of peripheral neuropathy in diabetes mellitus. *Diabetologia*. 1989;32(10):724-8.
21. Ayaz M., Tuncer S., Dalkılıç N. ve Demirel İ. "Sodyum Selenitin Sıçan Siyatik Siniri İletim Parametreleri Üzerine Olumsuz Etkisi" 18. *Ulusal Biyofizik Kongresi*, 6-9 Eylül, Beypazarı, Ankara, Özet Kitapçığı (Poster) S:33, (2006)
22. Gurney AM. Electrophysiological recording methods used in vascular biology. *J Pharmacol Toxicol Methods*. 2000;44(2):409-20. Review.
23. Cotoi S, Dragulescu SI. Complex atrial arrhythmias studied by suction electrode technique. *Am Heart J*. 1975;90(2):241-4.
24. Togawa T, Tamura T, Åke Öberg P. Biomedical Transducers and Instruments, 1st ed, CRC Press, 1997, 275.
25. Ayaz M, Kiziltan E, Tuncer S, Dalkılıç N, Demirel I, Bariskaner H, Pehlivan F. Sexual dependency of rat sciatic nerve fiber conduction velocity distributions. *Int J Neurosci*. 2007, 117(11):1537-49.

26. Heavner JE. Local anesthetics. *Curr Opin Anaesthesiol* 20: 336-342, 200
27. Columb MO, MacLennan K. Local anesthetic agents. *Anaesth Intensive Care Med* 8:159-162. 2007.
28. Hahnenkamp K, Theilmeier G, Van Aken HK, Hoenemann CW. The effects of local anesthetics on perioperative coagulation, inflammation and microcirculation. *Anesth Analg* 94: 1441-1447. 2002.
29. Jassuto C, Sinclair R, Bonderovic M. Anti-inflammatory properties of local anesthetics and their present and potential clinical implications. *Acta Anaesthesiol Scand* 50:265-282, 2006.
30. Tetzlaff JE. The pharmacology of local anesthetics. *Anesthesiology Clin North Am* 18:217-233, 2000.
31. Kindler CH, Yost CS. Two-pore domain potassium channels: New sites of local anesthetic action and toxicity. *Reg Anesth Pain Med* 30:260-275, 2005.
32. Scholz A. Mechanisms of (local) anesthetics on voltage-gated sodium and other ion channels. *Br J Anaesth* 89:52-61, 2002.
33. Holimann MV, Herroeder S, Kurz KS, Hoenemann CW, St-ruemper D, Hahnenkamp K. Time-dependent inhibition of G protein-coupled receptor signaling by local anesthetics. *Anesthesiology* 100:852-860, 2004.
34. Glazer SAB, Portenoy K. Systemic local anesthetics in pain control. *J Pain Symptom Manage* 6:30-39, 1991.
35. Attal N, Rouaud J, Brasseur L et al: Systemic lidocaine in pain due to peripheral nerve injury and predictors of response. *Neurology* 62:218-225, 2004.
36. Finnerup MB, Biering-Sorensen F, Johannessen IL et al: Intravenous lidocaine relieves spinal cord injury pain: a randomized controlled trial. *Anesthesiology* 102:1023-1030, 2005.
37. Zhang JM, Li H, Munir MA. Decreasing sympathetic sprouting in pathologic sensory ganglia: a new mechanism for treating neuropathic pain using lidocaine. *Pain* 109:143-149, 2004.
38. Becker DE, Reed KL. Essentials of local anesthetic pharmacology. *Anesth Prog* 53:98-109. 2006.
39. Berde CB, Strichartz GR. Local anesthetics. In: Miller RD, ed. *Miller's Anesthesia*. Fifth Edition. USA: Churchill Livingstone 2000. pp 491-522.
40. Morgan GE, Mikhail MS, Murray MJ. *Clinical Anesthesiology*, Third Edition. USA: The McGraw-Hill Companies, 2002 pp:233-241
41. Rosenberg PH, Veering BT, Urmey WF. Maximum recommended doses of local anesthetics: A multifactorial concept. *Reg Anesth Pain Med* 29:564-575, 2004.
42. Dagher FB, Yared GM, Machtou P. An evaluation of 2% lidocaine with different concentrations of epinephrine for inferior alveolar nerve block. *J Endod* 23:178-180, 1997.
43. Tüzüner F. *Anestezi Yoğun Bakım Ağrı*. MN Medikal & Nobel. İstanbul. 2010;230.
44. Mertes PM, Laxenaire MC, Alla F. Anaphylactic and anaphylactoid reactions occurring during anesthesia in France in 1999-2000. *Anesthesiology* 99:536-545, 2003.
45. Cox B, Durieux ME, Marcus MAE. Toxicity of local anaesthetics. *Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology* 17: 111-136, 2003.
46. Smith T. Systemic toxic effects of local anaesthetics. *Anaesthesia and Intensive Care* 8:155-158, 2007.
47. Mather LE, Chang DH. Cardiotoxicity with modern local anesthetics. Is there a safer choice? *Drugs* 61:333-342, 2001.
48. Heavner JE. Cardiac toxicity of local anesthetics in the intact isolated heart model: A review. *Reg Anesth Pain Med* 27:545-555, 2002.
49. Neustein S, Sampson I, Dimitch I, Shiang H, Tatu J. Milrinone is superior to epinephrine as treatment of myocardial depression due to ropivacaine in pigs. *Can J Anaesth* 47:1114-1118. 2000.
50. Moore DC. Lipid rescue from bupivacaine cardiac arrest: A result of failure to ventilate and maintain cardiac output. *Anesthesiology* 106:636-637, 2007.
51. Loo CC, Irestedt L. Cauda equina syndrome after spinal anesthesia with hyperbaric 5% lidocaine: A review of six cases of cauda equina syndrome reported to the Swedish Pharmaceutical Insurance 1993-1997. *Acta Anaesthesiol Scand* 43:371-379. 1999
52. Zink W, Graf BM. Local anesthetic myotoxicity. *Reg Anesth Pain Med* 29:333-340. 2004.

53. Kayaalp O. *Tıbbi Farmakoloji*. 2009 ANKARA S:690
54. Krames ES: The chronic intraspinal use of opioid and local anesthetic mixtures for the relief of intractable pain: When all else fails! *Pain* 55:1-4, 1993.
55. Ostad A, Kageyama N, Moy RL. Tumescence anesthesia with a lidocaine dose of 55mg/kg is safe for liposuction. *Dermatol Surg*. 1996;22:921-7. Nordstrom H ...
56. Ferrante FM, Paggioli J, Cherukuri S, Arthur GR. The analgesic response to intravenous lidocaine in the treatment of neuropathic pain. *Anesth Analg*. 1996
57. Tanelian DL, Brose WG: Neuropathic pain can be relieved by drugs that are use-dependent sodium channel blockers: Lidocaine, carbamazepine. *Anesthesiology*.74:949-951, 1991
58. Klein, J.A., Kassarijadian, N. Lidocaine toxicity with tumescent liposuction. A case report of probable drug interactions *Dermatol Surg* 23:1169-1174,1997
59. Riendeau LA, Bennett D, Black-Noller G, Fan L, Scavone JM. Evaluation of the analgesic efficacy of EMLA cream in volunteers with differing skin pigmentation undergoing venipuncture. *Reg Anesth Pain Med*. 1999 Mar-Apr;24(2):165-9.
60. Hayashi Y, Maze M.  $\alpha_2$ -adrenoceptor agonists and anaesthesia. *Br J Anaesth* 1993; 71:108-18.
61. Bylund DB. Subtypes of  $\alpha_2$ -adrenoceptors: pharmacological and molecular biological evidence converge. *Trends in Pharmacological Sciences* 1988; 9: 356-361.
62. Kamibayashi T, Maze M. Clinical uses of  $\alpha_2$ -adrenergic agonists. *Anesthesiology* 2000; 93:1345-1349.
63. Bhana N. Dexmedetomidine. *Drugs* 2000; 59 (2):263-268.
64. Vickery RG, Sheridan BC, Segal IS et al. Anesthetic and hemodynamic effects of the stereoisomers of medetomidine, an  $\alpha_2$  adrenergic agonist, in halothane anesthetized dogs. *Anesth Analg* 1988; 67: 611-615.
65. Khan ZP, Munday IT, Jones RM, et al. Effects of dexmedetomidine on isoflurane requirements in healthy volunteers. A Pharmacodynamic and pharmacokinetic interactions. *Br J Anaesth* 1999; 83: 372-80.
66. De Jonge A, Timmermans PBMWM, Van Zweiten PA. Participation of cardiac presynaptic  $\alpha_2$  adrenoceptors in the bradycardic effects of clonidine and analogues. *Naunyn Schmiedeberg's Archives of Pharmacology* 1981; 317: 8-12.
67. Kubo T, Misu Y. Pharmacological characterization on the  $\alpha$ -adrenoceptor responsible for a decrease of blood pressure in the nucleus tractus solitarius of the rat. *Naunyn Schmiedeberg's Archives of Pharmacology* 1981; 317: 120-125.
68. Zornow NH, Fleischer JE, Scheller MS, et. al. Dexmedetomidine and  $\alpha_2$  adrenergic agonist, decreases cerebral blood flow in the isoflurane-anesthetized dog. *Anesth Analg* 1990; 70: 624-630.
69. Karlsson BR, Forsman M, Roald OK, et. al. Effect of dexmedetomidine, a selective and potent  $\alpha_2$  agonist, on cerebral blood flow and oxygen consumption during halothane anesthesia in dogs. *Anesth Analg* 1990; 71: 25-29.
70. McPherson RW, Traystman RJ. Effect of dexmedetomidine on cerebrovascular response to hypoxia during isoflurane anesthesia. *Anesthesiology* 1991; 75: A174.
71. Correa-Sales C, Rabin B, Maze M. A hypnotic response to dexmedetomidine, an  $\alpha_2$  agonist, is mediated in the locus coeruleus in rats. *Anesthesiology* 1992; 76: 948-952.
72. Pertovaara A, Kauppila T, Jyaskari E, et. al. Involvement of supraspinal and spinal segmental  $\alpha_2$  adrenergic mechanisms in the medetomidine-induced antinociception. *Neuroscience* 1991; 44: 705-714.
73. Kauppila T, Kempainen P, Tanila H, et. al. Effect of systemic medetomidine, an  $\alpha_2$  adrenoceptor agonist, on experimental pain in humans. *Anesthesiology* 1991; 74: 3-8.
74. Bloor BC, Flack WE. Reduction in halothane anesthetic requirement by clonidine, an  $\alpha_2$  adrenergic agonist. *Anesth Analg* 1982; 61: 741-745.
75. Jaakola ML, Ali-Melkkila T, Kanto J, et. al. Dexmedetomidine reduces intraocular pressure, intubation responses and anaesthetic requirements in patients undergoing ophthalmic surgery. *Br J Anaesth* 1992; 68: 570-575.
76. Maiese K, Pek L, Berger SB, et. al. Reduction in focal cerebral ischemia by agents acting at imidazole receptors. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism* 1992; 12: 53-63.

77. Anderson RJ, Hart GR, Grumpier CP, et. al. Clonidine overdoses: Report of six cases and review of the literature. *Annals of Emergency Medicine* 1989; 10: 107-112.
78. Eisenach JC. Intravenous clonidine produces hypoxia by a peripheral  $\alpha_2$  adrenergic mechanism. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 1988; 244: 247-252.
79. Venn RM, Bryant A, Hall GM, Grounds RM. Effects of dexmedetomidine on adrenocortical function, and the cardiovascular, endocrine and inflammatory responses in postoperative patients needing sedation in the intensive care unit. *Br J Anaesth* 2001; 86(5):650-6.
80. Chen M, Eee J, Huang BS, et. al. Clonidine and morphine increase atrial natriuretic peptide secretion in anesthetized rats. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine* 1989; 191: 299-303.
81. Malmberg AB, Hedley LR, Jasper JR, Hunter JC, Basbaum AI. Contribution of  $\alpha_2$  receptor subtypes to nerve injury-induced pain and its regulation by dexmedetomidine. *Br J Pharmacol.* 2001 Apr;132(8):1827-36.
82. Arain SR, Ruehlow RM, Uhrich TD, Ebert TJ. The efficacy of dexmedetomidine versus morphine for postoperative analgesia after major inpatient surgery. *Anesth Analg.* 2004 Jan;98(1):153-8, table of contents.
83. Esmaoglu A, Mizrak A, Akin A, Turk Y, Boyaci A. Addition of dexmedetomidine to lidocaine for intravenous regional anaesthesia. *Eur J Anaesthesiol.* 2005 Jun;22(6):447-51.
84. Mizrak A, Gul R, Erkutlu I, Alptekin M, Oner U. Premedication with dexmedetomidine alone or together with 0.5% lidocaine for IVRA. *J Surg Res.* 2010 Dec;164(2):242-7. Epub 2009 Apr 5.
85. Jeon Y, Jang JS. Dexmedetomidine for the treatment of acute pain from complex regional pain syndrome. *Korean J Anesthesiol.* 2011 Dec;61(6):537-8. Epub 2011 Dec 20. Nobstract avai
86. Oda A, Iida H, Tanahashi S, Osawa Y, Yamaguchi S, Dohi S. Effects of  $\alpha_2$ -adrenoceptor agonists on tetrodotoxin-resistant  $\text{Na}^+$  channels in rat dorsal root ganglion. *Eur J Anaesthesiol.* 2007 Nov;24(11):934-41. Epub 2007 Jun 14.
87. Silver KS, Nomura Y, Salgado VL, Dong K. The  $\alpha_2$ -adrenergic agonists clonidine and guanfacine produce tonic and phasic block of conduction in rat sciatic nerve fibers.
88. Butterworth JF 5th, Strichartz GR. Source Department of Anesthesia, Bowman Gray School of Medicine, Wake Forest University, Winston-Salem, NC 27157-1009.
89. Chen BS, Peng H, Wu SN. Dexmedetomidine, an  $\alpha_2$ -adrenergic agonist, inhibits neuronal delayed-rectifier potassium current and sodium current. *Br J Anaesth.* 2009 Aug;103(2):244-54. Epub 2009 Jun 20
90. Turan A, Memis D, Kaya G, Karamanlioglu B. Preventing pain on injection of rocuronium: two doses of dexmedetomidine. *Can J Anaesth.* 2005 May;52(5):548-9.
91. Memiş D, Turan A, Karamanlioğlu B, Pamukçu Z, Kurt I. Adding dexmedetomidine to lidocaine for intravenous regional anesthesia. *Anesth Analg.* 2004 Mar;98(3):835-40, table of contents.
92. Cheung CW, Ng KF, Choi WS, Chiu WK, Ying CL, Irwin MG. Evaluation of the analgesic efficacy of local dexmedetomidine application. *Clin J Pain.* 2011 Jun;27(5):377-82.
93. Elvan EG, Oç B, Uzun S, Karabulut E, Coşkun F, Aypar U. Dexmedetomidine and postoperative shivering in patients undergoing elective abdominal hysterectomy. *Eur J Anaesthesiol.* 2008 May;25(5):357-64. Epub 2008 Jan 21.

## 9. TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince değerli bilgi ve deneyimleriyle eğitimime olan katkılarından dolayı; Prof. Dr. Şeref OTELCİOĞLU, Prof. Dr. Selmin ÖKESLİ, Prof.Dr. Sema TUNCER UZUN, Prof.Dr. Alper YOSUNKAYA, Prof. Dr. Ateş DUMAN, Prof.Dr. Ruhiye REİSLİ, Prof.Dr. Jale Bengi ÇELİK, Doç. Dr. Aybars TAVLAN, Doç. Dr. Atilla EROL, Yrd. Doç. Dr. Ahmet TOPAL, Yrd. Doç. Dr. Gamze SARKILAR, Yrd. Doç Tuba SARITAŞ, Yrd. Doç Hale BORAZAN, Yrd. Doç Alper KILIÇASLAN ve Yrd.Doç.Dr.Funda GÖK'e, bu çalışmaların yürütülmesinde yol gösterici yardımcı ve destekleyici tutumlarından dolayı tez danışmanım Prof.Dr. Cemile ÖZTİN ÖĞÜN'e,

Biyofizik çalışmalarımda büyük katkıları olan PROF.DR Nizamettin DALKILIÇ ve Öğr.Görevlisi Seçkin TUNCER'e

Yoğun çalışma temposunda beraber zevkle çalıştığım, dostluk ve yardımlarını esirgemeyen tüm asistan arkadaşlarıma, bölüm sekreterimiz Fatma SİYAHGÜL'e yardımlarından dolayı Anestezi teknisyenlerine, Reanimasyon Ünitesi ve Ağrı Bilim Dalı ekibine, tüm ameliyathane personeline, beni bugünlere getiren annem ve babama, hep yanımda hissettiğim, varlıklarıyla bana sonsuz destek veren sevgili eşim Şükrü,canım çocuklarım Muhammet ve Zehra'ya çok teşekkür ederim....

Dr.Hatice TOPRAK