

T.C
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON
ANABİLİM DALI

RATLARDA UZUN SÜRELİ İNTRASEREBROVENTRİKÜLER
DEKSMEDETOMİDİN UYGULANMASININ ANTİNOSESİPTİK
VE NÖROTOKSİK ETKİSİ

UZMANLIK TEZİ
Dr. Ersin KÖKSAL

TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Deniz KARAKAYA

SAMSUN 2009

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
TABLO LİSTESİ	I-II
ŞEKİL LİSTESİ	II
ÖZET, ANAHTAR SÖZCÜKLER	III-IV
ABSTRACT, KEYWORDS	IV-V
GİRİŞ VE AMAÇ	1-2
GENEL BİLGİLER	3
GEREÇ VE YÖNTEM	21
BULGULAR	27
TARTIŞMA VE SONUÇ	42
KAYNAKLAR	48

TABLO LİSTESİ

	Sayfa No
Tablo I: Sinir liflerinin tip, fonksiyon ve lokal anesteziyelere duyarlılıkları	6
Tablo II. Sedasyon skoru	24
Tablo III. Motor fonksiyon değerlendirme skorları	24
Tablo IV. Kesitlerin histomorfolojik değerlendirme skorları	25
Tablo V: Grupların 1. gün sıcak zemin testinde ortalama reaksiyon zamanlarında gecikme yüzdeleri	27
Tablo VI: Grupların 2. gün sıcak zemin testinde ortalama reaksiyon zamanlarında gecikme yüzdeleri	29
Tablo VII: Grupların 3. gün sıcak zemin testinde ortalama reaksiyon zamanlarında gecikme yüzdeleri	30
Tablo VIII: Grupların 4. gün sıcak zemin testinde ortalama reaksiyon zamanlarında gecikme yüzdeleri	31
Tablo IX: Grupların 5. gün sıcak zemin testinde ortalama reaksiyon zamanlarında gecikme yüzdeleri	32
Tablo X: Grupların 1. gün kuyruk batırma testinde ortalama reaksiyon zamanlarında gecikme yüzdeleri	33
Tablo XI: Grupların 2. gün kuyruk batırma testinde ortalama reaksiyon zamanlarında gecikme yüzdeleri	34
Tablo XII: Grupların 3. gün kuyruk batırma testinde ortalama reaksiyon zamanlarında gecikme yüzdeleri	35
Tablo XIII: Grupların 4. gün kuyruk batırma testinde ortalama reaksiyon zamanlarında gecikme yüzdeleri	36
Tablo XIV: Grupların 5. gün kuyruk batırma testinde ortalama reaksiyon zamanlarında gecikme yüzdeleri	37
Tablo XV: Deksmetomidin uygulanan ratların sıcak zemin reaksiyon süreleri	38
Tablo XVI: Deksmetomidin uygulanan ratların kuyruk batırma testindeki reaksiyon süreleri	39
Tablo XVII: Grupların servikal spinal kord kesitlerinin histopatolojik değerlendirilmesi	41

Tablo XVIII: Grupların lomber spinal kord kesitlerinin histopatolojik değerlendirilmesi	41
--	-----------

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Deksmetomidin yapısal formülü	12
Şekil 2. Stereotaksik aparat	21
Şekil 3. İntraserebroventriküler yerleştirilen kateterin dental akrilik ile tespit edilişi	22
Şekil 4. Sıcak zemin (hot plate) testi	23
Şekil 5. Kuyruk batırma (tail immersiyon) testi	23
Şekil 6: Grupların 1. gün sıcak zemin testinde ortalama reaksiyon zamanlarında gecikme yüzdeleri	28
Şekil 7: Grupların 2. gün sıcak zemin testinde ortalama reaksiyon zamanlarında gecikme yüzdeleri	29
Şekil 8: Grupların 3. gün sıcak zemin testinde ortalama reaksiyon zamanlarında gecikme yüzdeleri	31
Şekil 9: Grupların 4. gün sıcak zemin testinde ortalama reaksiyon zamanlarında gecikme yüzdeleri	32
Şekil 10: Grupların 5. gün sıcak zemin testinde ortalama reaksiyon zamanlarında gecikme yüzdeleri	33
Şekil 11: Grupların 1. gün kuyruk batırma testinde ortalama reaksiyon zamanlarında gecikme yüzdeleri	34
Şekil 12: Grupların 2. gün kuyruk batırma testinde ortalama reaksiyon zamanlarında gecikme yüzdeleri	35
Şekil 13: Grupların 3. gün kuyruk batırma testinde ortalama reaksiyon zamanlarında gecikme yüzdeleri	36
Şekil 14: Grupların 4. gün kuyruk batırma testinde ortalama reaksiyon zamanlarında gecikme yüzdeleri	37
Şekil 15: Grupların 5. gün kuyruk batırma testinde ortalama reaksiyon zamanlarında gecikme yüzdeleri	38

Şekil 16: Deksmedetomidin uygulanan ratların sıcak zemin testindeki reaksiyon süreleri	39
Şekil 17: Deksmedetomidin uygulanan ratların kuyruk batırma reaksiyon süreleri	40

ÖZET

Spinal veya epidural anestezi süresini uzatmak amacıyla alfa agonistler sıklıkla lokal anestezi ajanlarına ilave edilmektedir. Çalışmamızda ratlara deksmedetomidini intraserebroventriküler yoldan 5 gün boyunca uygulayarak, antinosiseptif etkinliğini ve spinal kord üzerindeki nörotoksik etkisini araştırmayı amaçladık.

Etik Kurul onayı alındıktan sonra, 32 adet erkek, Wistar strain cinsi, 12-16 haftalık, 250-300 g ağırlığındaki ratlara 100 mg/kg intraperitoneal ketamin anestezisi uygulanarak intraserebroventriküler kateter takıldı. Ratlar, kateterizasyondan üç gün sonra rastgele iki gruba ayrıldı. Deksmetomidin grubundaki ratlara (Grup D, n=16) 3µg (0.03 ml) deksmedetomidin, kontrol grubundaki ratlara (Grup K, n=16) ise 0.03 ml serum fizyolojik beş gün boyunca günde bir defa olacak şekilde uygulandı. Ratlar hergün enjeksiyon öncesinde ve enjeksiyondan sonra 5, 10, 20, 30, 40, 60, 90. dakikalarda antinosiseptif etki, sedasyon ve motor blok yönünden değerlendirildi. Antinosiseptif etki, sıcak zemin ve kuyruk batırma testlerinde maksimum olası etki yüzdesi (%MOE) olarak ölçüldü. Sedasyon, ses ve dokunma uyarılarına alınan yanıt ile, motor fonksiyon ise adımlama ve dönebilme reflekslerine bakılarak değerlendirildi. Her iki gruptaki ratların yarısı (8'er adet) 6. günde, kalan ratlar (8'er adet) ise 21. günde % 10'luk nötral formaldehit ile perfüzyon fikzasyon işlemi uygulanarak sakrifiye edildiler. Laminektomileri yapıp medulla spinalisleri çıkarıldı, servikal ve lomber spinal korddan doku kesitleri alınarak parafin bloklara gömüldü. Her parafin bloktan 8 µ'luk dört kesit alınıp hematoksilin eosin ile boyandı. Kesitler ışık mikroskopunda gruplardan habersiz bir patolog tarafından ödem, gliozis gibi nonspesifik değişikliklere ve şiddetli reaksiyonu gösteren nöronal dejenerasyon bulguları ve inflamatuvar hücre yoğunluğuna bakılarak değerlendirildi.

Çalışmamızda, deksmedetomidin grubunda antinosiseptif etkinlik sıcak zemin testinde 5. dakikada başladı ve 30 dakika devam etti, kuyruk batırma testinde de 5. dakikada başladı ve 40 dakika devam etti. Deksmetomidin uygulanan tüm ratlarda en az 60 dakika süren 1. dereceden sedasyon ve 30-40 dakika süren motor fonksiyon kaybı gözlemlendi. Spinal kordun her iki bölgesinden alınan kesitlerin morfolojik bulguları karşılaştırdığımızda gruplar arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı (p>0.05).

Sonuç olarak; ratlarda intraserebroventriküler yolla uygulanan 3 µg'lık deksmedetomidin ile antinosiseptif, sedatif etki görülmektedir. Morfolojik açıdan gruplar arasında fark olmaması nedeniyle intraserebroventriküler yoldan 5 gün süreyle uygulanan deksmedetomidinin nörotoksisiteye neden olmadığını düşünmekteyiz.

Anahtar sözcükler: Deksmetomidin, antinosiseptif etki, sedasyon, nörotoksisite.

ABSTRACT

Alpha₂ agonist agents are generally added to local anesthetics to prolong spinal or epidural anesthesia time. In our study, we aimed to investigate the antinociceptive and neurotoxic effect of dexmedetomidine given intracerebroventricularly for five days.

After Ethical Committee approval, rats were anesthetised with intraperitoneal 100 mg/kg ketamin and intracerebroventricular catheter was applied to 32 male, 12-16 weeks, 250-300 gr Wistar Strain rats. After 3 days of the catheterisation rats were divided into two groups at random. 3 µg (0,03 ml) dexmedetomidine was applied to the dexmedetomidine group (Grup D, n=16) and 0,03 ml saline was applied to the control group (Grup K, n=16) for five days. Antinosiseptive effect, sedation and motor block were evaluated before the injection and at 5,10,20,30,40,60,90. minutes after injection. The rate of maximal possible effects (% MPE) was calculated in hot plate and tail immersion antinociceptive tests. Sedation was evaluated by the voice and touch stimulus, and motor function was evaluated by stepping and righting reflexes. Half of the rats in both groups (for eighth rats) at the sixth day and remaining rats at the 21th day were sacrificed by perfusion fixation with 10% neutral formaldehit. Their medulla spinalis were get out after laminectomy, cervical and lomber spinal cord tissue cross-sections were taken and embeded in parafine blocks. By getting four 8 µ part from each parafine block, they were painted with hematoxilen eosin. Cross-sections were evaluated on light microscope by a pathologist who was blinded to the groups, for nonspecific changes like edema, gliosis and signs of neuronal degerenation and inflamatuvar cell density.

In our study, antinosiseptive effect began 5 minutes after the injection and lasted for 30 minutes in hot plate test and in the tail flick test it began at the 5th minute and

lasted for 40 minutes in the dexmedetomidine group. First grade sedation lasting for 60 minutes and motor function loss for 30-40 minutes were observed in the dexmedetomidine group. There were no significant difference between groups according to morphologic findings of both spinal cord regions ($p>0.05$).

In conclusion; antinoseptive effect is observed in rats after applying 3 μ g dexmedetomidine via intracerebroventricular catheter. As there were no histopatologic difference between groups, we think that dexmedetomidine didn't cause neurotoxicity after applying intraserebroventricularly for five days.

Key words: Dexmedetomidine, antinoseptive effect, sedation, neurotoxicity.

GİRİŞ VE AMAÇ

Bölgesel anestezi, bilinç kaybına yol açmadan vücudun belirli bölgelerindeki sinir iletiminin ve ağrı duyusunun ortadan kaldırılması olarak tanımlanabilir. Spinal anestezi, subaraknoid aralık içerisine lokal anesteziik solüsyon uygulaması ile sağlanan bölgesel blok oluşturma tekniğidir. Spinal ve epidural analjezi bir çok akut ve kronik ağrılı durumlarda yaygın olarak kullanılmaktadır. ¹⁻³

Spinal veya epidural anestezi süresini uzatmak amacıyla alfa agonistler sıklıkla lokal anesteziik ajanlara ilave edilmektedir. Adrenalin ve fenilefrin bu amaçla en sık kullanılan ajanlardır. Alfa₂ agonist ilaç olan klonidin spinal veya epidural alana lokal anesteziik, opioid veya her ikisi ile beraber verildiğinde analjezi süresini uzatmıştır. ^{4,5}

Intratekal olarak yüksek doz ve konsantrasyonlarda uzun süreli ilaç uygulamalarının özellikle spinal anestezi sonrasında kalıcı nöral hasara neden olabileceği bildirilmektedir. ^{6,7} Özellikle spinal mikrokaterler ile devamlı spinal anestezi uygulamalarında intratekal aralığa lokal anesteziğin çok yavaş salınımı nedeniyle, BOS içinde lokal anesteziğin yeteri kadar dağılamadığı ve nörotoksisite riskinin arttığı düşünülmektedir. ⁷

Beyinden orijin alarak inen noradrenerjik sistemler medulla spinalis seviyesinde ağrı kontrolüne katkıda bulunurlar. Lokus seruleus ve subseruleus nukleuslarından kaynaklanan noradrenerjik nöronlar medulla spinalisin arka boynuzunda projekte olurlar. Bu yolağın stimülasyonu noradrenalin salıverilmesine bağlı olduğu görülen bir antinosisepsiyon sağlar. Lokus seruleusun stimülasyonunun bu etkisi nonselektif adrenerjik antagonist fentolamin ve selektif alfa₂ bloker yohimbin ile azaltılmasına rağmen selektif bir alfa₁ antagonist olan prazosin ile değişmemiştir. ⁸ Yapılan çalışmalarda, alfa₂ agonistlerin hemodinamik stabiliteyi etkilemeden ve solunum depresyonu yapmadan sedatif ve analjezik etkilerinin olduğu hem sistemik hem de spinal yolla verilerek gösterilmiştir. ⁹⁻¹¹

Spinal yolla uygulanacak ilaçların öncelikle deneysel çalışmalarla nörotoksik etkilerinin olup olmadığının ortaya konması gerekmektedir.

Kliniğimizde daha önce yapılan tez çalışmasında ratlarda oksipitoservikal bölgeden girişim yapıp kaudale doğru 8.5 cm ilerletilerek spinal kateter yerleştirilmiştir. ¹² Ratlarda intratekal yolla uygulanan 3 µg'lık deksmedetomidin ile

antinosiseptif etki elde edilmiştir. Morfolojik açıdan gruplar arasında fark olmamasına rağmen, nöron sayısının deksmedetomidin grubunda daha az olması, intratekal uygulanan deksmedetomidinin nörotoksositeye yol açabileceğini düşündürmüştür.

Biz bu çalışmada; deksmedetomidini ratlara intraserebroventriküler yoldan farklı bir kateter tekniği ile daha uzun süre (5 gün boyunca) uygulayarak, antinosiseptif etkilerini ve spinal kord üzerindeki nörotoksik etkisini araştırmayı amaçladık.

GENEL BİLGİLER

BÖLGESEL ANESTEZİ

Bölgesel anestezi, bilinç kaybına yol açmadan vücudun belirli bölgelerindeki sinir iletilisinin ve ağrı duyusunun ortadan kaldırılması olarak tanımlanabilir.³

Bölgesel anestezi yöntemleri başlıca şu şekilde sıralanabilir;

- a. Topikal anestezi
- b. İnfiltrasyon anestezisi
- c. Alan bloğu
- d. Minör sinir blokları
- e. Majör sinir blokları, pleksus blokları
- f. Santral etkili bölgesel anestezi

Çok sayıda sinir ve sinir kökünün medulla spinalisi terk ettiği sırada bloke edildiği spinal ve epidural bloklar geniş alanları etkileyen bloklardır. Spinal anestezi, subaraknoid aralık içerisine lokal anestezi solüsyon uygulanması ile sağlanan bölgesel blok oluşturma tekniğidir. Epidural anestezisi ise, dura mater delinmeden lokal anestezi solüsyonun peridural alana uygulanması ile meydana getirilir.¹⁻³

Medulla spinalis; dura mater, yağ dokusu ve ven pleksüsü ile çevrilmiştir. Ligamentum flavum ile dura mater arasındaki en dış boşluk epidural, dura ile araknoid arasındaki subdural aralıktır.¹

Epidural Aralık: Epidural aralık, dural kılıf ve uzantılarını çevreleyen potansiyel bir aralık olup, dura ile vertebral kanalı döşeyen periost ve bunun ligamentlere verdiği fibröz uzantılar arasında yer alır.¹

Subaraknoid aralık: Pia mater spinal kord ve beyni saran ince ve vasküler yapıdan zengin bir yapıdır. Araknoid ile pia mater arasındaki aralığa subaraknoid aralık adı verilir. Bu iki membran arasında birçok trabekül ve aynı zamanda spinal sinir ve BOS bulunur. Dura mater, lifleri longitudinal seyreden, sert bir fibroelastik tüptür. Üstte foramen magnum kaudalde S₂ seviyesinde sonlanır ve filum terminale tarafından delinir. Spinal dura spinal sinir kökleri için ince bir koruyucu tabaka oluşturur. İntervertebral foramenler yakınında gittikçe incilir ve bu foramenlerden sonra periferik sinirlerin epinöral ve perinöral bağ dokusu olarak devam eder.^{1,3}

SPİNAL ANESTEZİ

Spinal Anestezi Etki Yeri ve Mekanizması: Spinal anestezi subaraknoid aralığa lokal anestetik enjeksiyonu ile elde edilir. Küçük volümde lokal anesteziyle, vücudun alt kısmında bütün duyu bloke edilir. İşlem genellikle spinal kordun sonlandığı seviyenin altından yapılır. Lokal anestetik solüsyonların asıl etkisi spinal kordu terk eden sinir kökleri ve dorsal kök ganglionları üzerinedir. BOS içerisinde lokal anestetik yoğunluğu, enjeksiyon yerinden uzaklaştıkça azaldığından etkilenen sinir liflerine göre diferansiyel blok gelişmektedir. Motor lifler anestetiklerden daha zor ve geç etkilendikleri için, duyu ve motor blok arasında, duyu blok daha yüksek olmak üzere iki segment fark oluşur. Genel olarak preganglionik sempatik liflerin duyu ve motor liflerden daha az yoğunluktaki ilaçtan etkilendikleri, bu nedenle sempatik bloğun, duyu bloktan iki segment daha yukarıda olduğu kabul edilir.^{2,13,14}

Spinal anestezide, anestezi süresi lokal anestetik ilacın sinirleri terk etme hızına bağlıdır. İlacın önemli bir kısmı BOS içinde yayılır ve venöz drenajla, az bir kısmı da lenfatiklerle uzaklaştırılır. İlacın eliminasyonunda damardan zengin piamater önemli bir rol oynar.^{13,14}

Spinal anestezinin temel amacı, duyu ve motor blok olup, birlikte gelişen sempatik denervasyon genellikle sistemik değişikliklere yol açan bir yan etki olarak görülür. Spinal anestezinin hızlı etkisinin başlama özelliği olmasına rağmen tam blok gelişmesi uzun sürer. İlacın özelliği de dikkate alınarak, etki 3-5 dakika içinde başlar. Fakat tam motor blok oluşması 15-20 dakikayı bulur. Etki süresinin sonu olarak, analjezinin tamamen kalkması ile, en yüksek düzeyden analjezinin iki segment aşağıya inmesine kadar geçen süreler kabul edilirse de klinik olarak daha çok duyu bloğunun tam olarak kalkmasına kadar geçen süre alınmaktadır. L₅-S₂ düzeyindeki analjezi en uzun sürer. Buna göre, daha aşağıdaki sakral segmentlerde analjezi S₂ den önce kaybolur.^{3,13}

Spinal anestezide etki hızlı başlar. Epidural anestezide göre uygulanması daha basittir, sakral sinir bloğu ve daha güçlü motor blok oluşturur. Hasta uyanık olduğu için aspirasyon riski azdır. Spinal anestezi, cerrahiye stress cevabı azaltır. Aynı zamanda daha ekonomiktir.

Genel ve epidural anesteziye göre daha fazla hipotansiyon riski, bulantı-kusma, dura delinmesine bağlı başağrısı olasılığı, etki süresinin sınırlı olması ise olumsuz yönleridir (sürekli spinal veya epidural teknikler kullanılmadıysa).^{1-3,15}

Yüksek spinal anestezi, bel ağrısı, baş ağrısı, periferik sinir hasarı, kraniyal sinirlerin paralizisi, spinal kord veya kauda equinaya direkt hasar, spinal hematoma, septik veya aseptik menenjit, kronik adeziv araknoidit (aseptik veya enfeksiyöz), enfeksiyon, kalp yetmezliği v.b komplikasyonlar oluşturabilir.³

LOKAL ANESTEZİKLERİN ETKİ MEKANİZMASI

Lokal anestezipler öncelikle medulla spinalis, spinal sinir kökleri ve periferik sinirler olmak üzere iskelet kası, kalp kası ve beyin gibi uyarılabilen dokularda da impuls oluşumunu ve yayılımını geçici olarak bloke eden maddelerdir.^{16,17} Lokal anesteziplerin etkisine en duyarlı sinir hücreleri kısa, miyelinli sinir hücreleridir ve bu lifler ağrı, ısı ve otonomik aktivite gibi uyarıları taşırlar.¹⁶⁻¹⁸ Lokal anestezi maddenin sinir dokusuna penetrasyonu verilen doz, yağda çözünürlük, lokal kan akımı ve doku yüzeyi ile değişir. Her tip sinir lifi lokal anesteziplerden etkilenir, ancak bu etki, ince liflerde kalınlardan, miyelinsiz liflerde miyelinlilerden çabuk ve daha düşük konsantrasyonlarda görülür (Tablo I). Motor lifler anesteziplerden daha zor ve geç etkilendiği için, duyu blok sempatik bloktan, motor blok da duyu blokdan iki segment daha aşağıda kalır. Klinik olarak fonksiyon kaybı sırası; ağrı, ısı, dokunma, proprioseptif duyu ve iskelet kası tonusudur. Duyu fonksiyonlarının normale dönüş sırası da bunun tersidir.^{16,17,19} Bölgesel anestezi teknikleriyle anestezi sağlamak için, Aβ lifleri kadar Aδ ve C lifleride bloke olmalıdır, bu dokunmayla test edilebilir.²⁰

Spinal anesteziye güçlü bir motor blok elde edilir. Epidural anesteziye oluşan motor blok ise farklı blokaj düzeyleri, uygun ilaç, dozaj ve konsantrasyonlarının seçimine bağlıdır.

Tablo I. Sinir liflerinin tip, fonksiyon ve lokal anesteziye duyarlılıkları

Lif tipi	Çap (mikron)	Miyelin	İletim hızı (m/sn)	Fonksiyon	Duyarlılık
A α	12-20	Evet	70-120	Motor (efferent) propriyosepsiyon	+
A β	5-12	Evet	30-70	Motor (afferent), dokunma, propriyosepsiyon	++
A γ	3-6	Evet	15-30	Motor (kas tonusu, kas içciklerine efferent)	++
A δ	2-5	Evet	12-30	Ağrı, ısı, dokunma	+++
B	<3	Bazıları	3-14	Otonom (Pregangliyonik efferent lifler)	++++
C	0.4-1.2	Hayır	0.5-2	Ağrı, ısı, dokunma, otonom (postgangliyonik sempatik lifler)	++++

Lokal anesteziyelerin hücre membranındaki etkileri üç ayrı teoriye açıklanmaktadır;

1. *Spesifik Reseptör Teorisi:* Sinirde membran potansiyelindeki değişiklikler, Na⁺ ve K⁻ iyonlarının membranda bulunan protein yapısındaki özel kanalların içinden geçişine bağlıdır. Lokal anesteziyeler muhtemelen Na⁺ kanallarında bulunan spesifik lokal anesteziye reseptörlerine bağlanarak Na⁺ geçişini inhibe ederler.

2. *Yüzeyel Şarj Teorisi:* Bu teoriye göre lokal anesteziye molekülü noniyonize lipofilik aromatik yüksüz ucu ile membrana bağlanır. Membran dış yüzündeki negatif yükleri nötralize eder ve membran potansiyeli artar. Transmembran potansiyelindeki bu artma yeterli derecede ise anestetize olmayan diğer sinir membranlarından gelen bir elektriksel akım membran potansiyelini eşik değere düşürmeye yeterli olmaz ve blok oluşur.

3. *Membran Ekspansiyonu Teorisi:* Bu teoriye göre lipofilik lokal anesteziye molekülü, membrandaki lipid moleküllerinin hareketlerini artırır ve membranda ekspansiyona neden olur. Membran genişlemesi ile Na⁺ kanalları sıkışır ve Na⁺ iyonları membranı geçemez. Bu durumda aksiyon potansiyeli oluşmaz ve blok oluşur.^{1,2,16,21,22}

LOKAL ANESTEZİKLERİN FİZİKOKİMYASAL ÖZELLİKLERİ

Alkol ve fenol gibi ajanlar lokal anestezipler gibi sinir iletisini bloke etme özelliğine sahiptirler. Ancak sadece lokal anestezipler ajanlar sinirde hasar yapmadan, reversibl etki özelliğine sahiptir. Lokal anestezipler ajanlar farklı özelliklere sahiptir. Lokal anestezipler ajanlar yağda eriyebilme, hidrojen iyonu konsantrasyonu ve proteine bağlanma gibi farklı fizikokimyasal özellikler gösterirler.³

Lipofilik-hidrofilik denge ve yağda eriyebilirlik lokal anesteziğin etkisini belirleyen en önemli faktörlerdir. Lipid/su partiyon katsayısının büyük olması ajanın güçlü ve uzun etkili olmasını sağlamaktadır. Tersiyer amin veya aromatik halkaya eklenen alkil grupları lipofilik özelliği artırmaktadır.³

Lokal anestezipler ajanlar genellikle suda çözünmediklerinden eriyebilir hidroklorid tuzları şeklinde hazırlanmaktadır. Bunlar enjekte edildiğinde (+) yüklü lokal anestezipler katyonlarına ve Cl⁻ anyonuna ayrılmaktadır.

Nitrojen içeren amino grubuna sahip olan lokal anestezipler ajanlar zayıf baz özelliğindedir. Bu nedenle solüsyon içinde (+) yüklü amin şekli (katyon formu) ile yüksüz tersiyer amin şekli (baz formu) dinamik bir denge oluşturmaktadır.

Bir lokal anestezipler tuzunun enjeksiyonu sonrası hızla katyon ile baz formu bir denge haline gelmektedir. Bu iyonik ve non iyonik formların oranları çeşitli faktörlere göre oluşmaktadır. En önemlisi ajanın pKa'sıdır. PKa, baz ile katyonik formun eşit olduğu hidrojen iyon konsantrasyonu (pH) olup, her ajan için değişmektedir. Genellikle lokal anestezipler ajanların pKa değerleri 7,5 ile 9 arasında değiştiğinden dokuda (pH = 7,4) lokal anestezipler daha çok katyon formunda bulunacağı sonucuna varılmaktadır.³ Katyon formun artması ajanın etkili olacağı aksollemaya ulaşımını geciktirirken, eksikliği membrandaki kanallar ile etkileşimi bozmaktadır. Ajanın pKa değeri dışında, solüsyon pH'sı ile doku pH'sı da etkili olmaktadır. Solüsyonu alkalize etmek, aynı ortam pH'ını pKa'ya yaklaştırmak, iyonize formu azaltarak diffüze olabilen bazik formu arttırmaktadır. Böylece hedefe ulaşabilen lokal anestezipler miktarı artmaktadır. Aynı şekilde ajanın enjekte edildiği bölgenin pH'sı da bu dengeyi etkilemektedir. Proteinlere bağlanmada ajanın gücünü ve etki süresini etkilemektedir.³

Lokal anestezi aktiviteyi artırmak için kullanılan ilaçlar:

1) Epinefrin: Vazokonstriktif etkisi, spinal kord ile beyindeki alfa₂ reseptörlere etkisi ile lokal anestezi etkilerini uzatıp, blok şiddetini artırır.

2) Lokal anestezi solusyonun alkalizasyonu: Lokal anestezi etkilerinin nötral formlarının yüzdesi artırılarak nöral sitoplazmaya penetrasyonu daha çok olur. Ayrıca uygulanan bölgenin lokal alkalizasyonu nöral iletiyi inhibe eder.

3) Opioidler: Opioidler lokal anestezi ile birlikte subaraknoid veya epidural uygulaması sinerjistik analjezi yapar.

4) Alfa₂ adrenerjik agonistler: Klonidin ve deksmedetomidin supraspinal ve spinal adrenerjik reseptörlere aracılığı ile sırası ile aditif ve sinerjistik etki yaparlar.

ALFA₂ ADRENERJİK AGONİSTLER

Akut ve kronik ağrının tedavisinde son yıllarda büyük gelişmeler kaydedilmiş olup, bunlardan en önemlisi opioid analjeziklerin intratekal yolla kullanılmalarıdır. Opioidlerin güçlü analjezik etkilerine rağmen tolerans gelişimi, solunum depresyonu gibi önemli yan etkileri nedeniyle kullanımları sınırlı kalmaktadır. Santral sinir sisteminde, medulla spinaliste analjezi yapan opioid mekanizmalardan başka çeşitli reseptörlerin bulunduğu gösterilmesi sonucu, araştırmacılar alternatif ilaçlara yönelmişlerdir.²³

Alfa₂ adrenerjik agonist olan klonidin yüksek konsantrasyonlarda alfa₂ adrenerjik reseptörleri stimüle ederek vazokonstriksiyon oluşturması nedeniyle başlangıçta dekonjestan etkisi için burun mukozasında lokal olarak kullanılmıştır. Bu ilacın sistemik etki ile hipotansiyona neden olduğu da gözlenerek antihipertansif olarak kullanılmaya başlanmıştır. Klonidin sistemik uygulanmasıyla analjezik etki oluşturmasının ilk defa Paalzow,²⁴ tarafından 1974'de tespit edilmesi bu konuda yeni bir çok araştırmalara yol açmıştır.^{25,26}

Bu araştırmalarda temini daha kolay olduğu için en fazla klonidin kullanılmıştır. Klonidin, imidazolin sınıfına ait bir alfa₂ reseptör agonisti olup, alfa₂ adrenerjik reseptörlere alfa₁ adrenerjik reseptörlere göre 200 kat fazla selektivite gösterir. Metildopa periferde ve beyinde noradrenerjik sinir uçlarında noradrenalin sentez yolağına katılarak

selektif bir alfa₂ agonisti olan a-metilnoradrenaline dönüşür, yalancı nörotransmitterdir ve alfa₂ selektivitesi alfa₁'den 10 kat fazladır. Son zamanlarda tespit edilen medetomidin ise alfa₂ adrenerjik reseptörler üzerinde 1600 kat daha selektiftir.^{27,28} Bu ilaç Avrupa'da klinik kullanıma sunulmuştur. Medetomidinin d-izomeri olan deksmedetomidin ise daha yüksek selektivite ve etkinliğe sahiptir.^{9,29} ST 91 ve azepeksol ise diğer alfa₂ adrenerjik agonistlerdir ve şimdilik hayvan deneylerinde kullanılmaktadır.³⁰

Alfa₂ Adrenerjik Agonistlerin Analjezik Etkilerinin Mekanizması:

Beyinden orijin alarak inen noradrenerjik sistemler medulla spinalis seviyesinde ağrı kontrolüne katkıda bulunurlar. Lokus seruleus ve subseruleus nukleuslarından kaynaklanan noradrenerjik nöronlar medulla spinalisin arka boynuzunda projekte olurlar. Bu yolağın stimülasyonu noradrenalin salıverilmesine bağlı olduğu görülen bir antinosisepsiyon sağlar. Lokus seruleusun stimülasyonunun bu etkisi nonselektif adrenerjik antagonist fentolamin ve selektif alfa₂ bloker yohimbin ile azaltılmasına rağmen selektif bir alfa₁ antagonist olan prazosin ile değişmemiştir.⁸ Medulla spinalisin arka boynuzunda bulunan substansiya gelatinozada alfa₂ adreno reseptörler tespit edilmiş olması da noradrenalin aracılıklı analjeziye büyük destek sağlar.³¹

Medetomidin ile yapılan elektrofizyolojik bir çalışmada bu ilacın analjezik etkisinin santral sinir sistemindeki inen inhibitör sistemle ilgili olmadığı, ilacın direkt olarak medulla spinalisi etkileyerek analjezi oluşturduğu ileri sürülmüştür.³² Bu etkinin moleküler mekanizması agonistin alfa₂ adrenerjik reseptöre bağlanması bu reseptörün pertusis toksinine duyarlı olan G proteini ile birleşmesine neden olur. Bu birleşme G proteininde değişikliğe neden olur. G proteininin a-subuniti, proteinden GDP'nin ayrılıp GTP'nin bağlanmasıyla ayrılır ve aktive olur. Aktive a-subunit hücre membranındaki iyon kanallarını açar ve iyonların konsantrasyon ve elektriksel gradiyent yönünde hareketine yol açar. Bu iyonik hareket membranda hiperpolarizasyona neden olur ve sinir hücresinin uyarılabilirliği baskılanır.³³

Bir hipoteze göre ise medulla spinalis düzeyinde alfa₂ adrenerjik agonist uygulanması depolarizan impulslarla oluşan hücre içine Ca⁺² akımını inhibe eder. Bu etki noradrenalin ve ilgili olduğu bir G proteinin aktivasyonu ile gösterilmiştir.^{34,35} Bir

çok çalışmada bu hipotez kalsiyum kanal blokerlerinin alfa₂ adrenerjik agonistlerin analjezik etkisini potansiyalize ettikleri şeklinde desteklenmiştir.³⁶

Alfa₂ adrenerjik agonistlerinin bu etkisinde diğer reseptör ve sistemlerin de katkısı olabilir. Bir kolinesteraz enzim inhibitörü olan fizostigmin ile klonidinin analjezik etkisinin potansiyalize olduğunu gösteren çalışma, medulla spinalis düzeyinde adrenerjik ve kolinerjik nöronlar arasında bir etkileşme olduğunu öne sürmektedir.³⁷

Deksmedetomidin ile yapılan bir çalışmada santral sinir sistemindeki noradrenerjik aşırıyla ilgisinin pek açık olmadığı saptanmıştır. Bunun GABA'erjik bir mekanizmayla ilgili olabileceği ve etki bölgesinin lokus seruleus olabileceği öne sürülmektedir.³⁸

Alfa2 Adrenerjik ve Opioiderjik Sistemler Arasındaki Etkileşim:

Bir çok deneysel bulgu opioid analjeziklerin sağladığı antinosisepsiyonda, ayrı reseptörler üzerinden etki göstermelerine rağmen alfa adrenerjik agonistlerin de rol oynadığını gösterir. Elektrofizyolojik bir çalışma, medulla spinalis düzeyinde klonidinin morfinin inhibitör etkisini potansiye ettiğini göstermiştir.³⁹ Bir grup araştırmacı kedilerde morfin ve klonidinin inefektif dozlarda intratekal yoldan verilmesinin ağrı uyarı iletimini baskıladığını göstermişlerdir. Bu durum sistemik uygulanan yohimbin ve naloksan ile geri çevrilmiştir.⁴⁰

Bir çalışmada yohimbinin intratekal uygulanan morfinin etkisini azalttığı fakat naloksonun klonidinin etkisini ortadan kaldırdığı gösterilmiştir. Buna göre opioid reseptör aktivasyonu sonradan alfa₂ adrenerjik reseptörlerin uyarılmasına neden olabilir.⁴¹ Buna karşılık başka bir çalışmada medulla spinalis nöronlarının klonidinle inhibisyonu naloksanla geri çevrilmiştir ki bu da alfa₂ adrenerjik agonistlerin enkefalinerjik nöronlarda opioid peptid salıverilmesini sağladığını işaret eder.⁴² Son yıllarda opioid bağımlılarında bu ilaçların kesilmesine bağlı olarak oluşan yoksunluk sendromu belirtilerini klonidinin kısmen bastırdığı tespit edilmiştir. Opioid bağımlılığındaki yoksunluk sendromu belirtilerinin büyük bölümü santral noradrenerjik sistemde hiperaktivite oluşmasına bağlıdır. Bu nedenle beyindeki noradrenerjik yolların merkezi olan lokus seruleusu inhibe eden klonidin, yoksunluk sendromunu ortadan kaldırır. Fakat klonidinin hipotansif etkisi ve diğer yan etkileri bu durumlardaki klinik kullanımını kısıtlar.⁴³ Bir çalışmada glibenklamidin (ATP duyarlı K⁺ kanal

blokeri) alfa₂ agonistlerden klonidin ve tizanidin analjezik etkisini belirgin olarak azalttığı izlenmiştir.⁴⁴

Alfa₂ Agonistlerin Klinik Kullanımı:

Alfa₂ adrenerjik agonistler insanda anksiyolitik, sedatif, analjezik, antisialotik ve antiemetik etkilere sahiptir. Bu bileşikler uygun bir şekilde kullanılırsa klinik anesteziye bir adjuvan ajan olarak ideal bir farmakodinamik profil ortaya koyabilirler.⁴⁵ Bunun yanısıra kullanılan diğer analjezik maddenin doz gereksinimini de azaltmaktadırlar.⁴⁶

Anestezi öncesi uygulamada sedatif, anksiyolitik etkileri ve diğer anestetik ilaçların etkisini artırıcı, dolayısıyla bu ilaçların kullanılan dozlarının azaltılması avantajı nedeniyle premedikasyonda tercih edilir.^{47,48} İntraoperatif uygulamada kuvvetli sedatif ve analjezik etkilerine rağmen cerrahi sırasında uygulanması azdır. Oral ve transdermal verilen klonidin ile daha az anestezi madde kullanıldığı, kan basıncı ve kalp hızında azalmayla birlikte hemodinamik stabilite sağlandığı, genel anesteziden daha kolay çıkıldığı ve cerrahi girişim sonrası morfin desteğinin daha da azaldığı belirtilmektedir.⁴⁹ İntratekal veya epidural yolla uygulanan alfa₂ adrenerjik agonistlerin lokal anesteziğin etki süresini uzattığı gösterilmiştir.^{46,50-51}

Postoperatif kullanımda alfa₂ agonistlerin güçlü analjezik özellikleri postoperatif hastalarda iyi bir ağrı kontrolü sağlar. Epidural uygulama en fazla araştırılmış ve en fazla kullanılan uygulama yoludur.⁵⁰ Bu kullanımda klonidin etkinliği ağrının şiddetine ve ilacın dozuna bağlıdır. Genellikle 2 mg/kg dozda kullanılır.^{52,53}

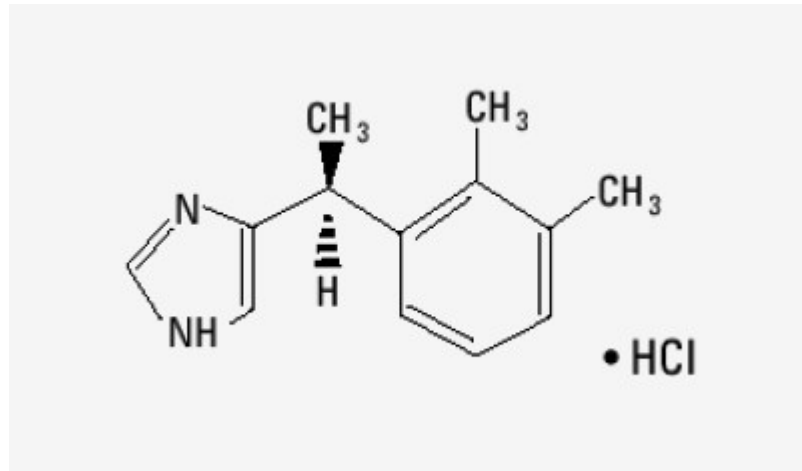
Lokal anestezi veya opioid analjeziklerle kombine kullanım çok defa tercih edilmiştir. Bu sayede hem analjezik etkinin uzun sürmesi hem de klonidin daha az dozda kullanımı sağlanmıştır.

Kronik ağrı kontrolünde spinal morfin uygulamasına tolerans gelişmiş kanser ağrılı hastalarda intratekal ve epidural klonidin uygulamasına yanıt verdiğini öne süren vaka raporları mevcuttur.^{54,55} Deneysel nöropatik ağrı modelinde de spinal uygulanan klonidine yanıt alınmaktadır.⁵⁶ Kronik sinir zedelenmeleri sonucu gelişen alfa₂ adrenerjik reseptörlerin up regülasyonu, opioid analjeziklerin yetersiz olduğu durumlarda klonidin etkisini açıklayabilir.

Alfa₂ adrenerjik agonistlerin akut veya kronik ağrı sendromlarında analjezik etkisinin mekanizmasını açıklamaya, bu ilacın daha değişik yollardan ve daha etkin kombinasyonlarla uygulanmasına yönelik çalışmalar devam etmektedir.

DEKSMEDETOMİDİN

Deksmedetomidin, bir alfa₂ agonist olan medetomidin'in D-dimerleridir. Moleküler ağırlığı 236.7'dir; moleküler formülü C₁₃H₁₈N₂-HCL şeklindedir. Suda tamamen çözünür berrak, renksiz, izotonik bir solüsyondur ve 7.1' lik iyonizasyon sabitine (pKa) sahiptir.⁵⁷⁻⁵⁹ Yapısal formülü Şekil 1' de gösterilmiştir.



Şekil 1. Deksmedetomidin yapısal formülü

Yaklaşık 6 dk'lık bir dağılım yarı ömrü ile hızlı bir dağılım fazı; ortalama 2 saatlik bir eliminasyon yarı ömrü vardır. Deksmedetomidin yoğun bir şekilde karaciğerde metabolize olur ve %95'i idrar, %4'ü dışkıyla atılır. Major atılım metabolitleri glukoronoidlerdir. Deksmedetomidin %94 oranında plazma proteinlerine bağlanır. Hepatik yetmezliklerde bu oran düşüktür.⁵⁷⁻⁵⁹ Klirensi 39 L/saat'tir. Deksmedetomidinin bilinen aktif metaboliti yoktur.⁵⁸

Deksmedetomidin güçlü, yüksek selektif alfa₂ adrenoseptör agonisttir ve bu farmakolojik sınıfın en son gelişen ajanıdır. Alfa₂ adrenoseptör agonistlerin prototipi olan klonidin başlangıçta nasal dekonjestan olarak kullanılmış ve 1966 yılında antihipertansif ilaç olarak klinik pratiğe girmiştir. Bununla beraber bu sınıf ilaçların klinik endikasyon listesi değişik farmakolojik özellikleriyle genişletilmiştir. Alfa₂ adrenoseptör agonistlerin yararlı etkileri anksiyoliz, analjezi, sedasyon ve sempatolizi

kapsar ve bu özellikler anestezi ve perioperatif dönem için uygundur. Deksmetomidin spesifik ve güçlü bir alfa₂ adrenoreseptör agonistidir. Medetomidin, klasik alfa₂ agonistlerine göre daha yüksek alfa₁/alfa₂ selektivite oranına sahiptir.⁶⁰ Deksmetomidin respiratuar sisteme önemli bir depresif etki yapmadan, anksiyolitik, hipnotik, sedatif, analjezik ve anesteziye destek özellikleri olan bir ajandır.

Fizyolojik özellikleri

Alfa ya da beta reseptörlerden hangisi uyarılırsa buna göre bazı dokularda eksitator etkiler bazılarında da inhibitör etkiler oluşur.⁶¹⁻⁶²

Alfa₂ reseptörlerin ayrıca postsinaptik ve ekstrasinaptik aralıkta da bulunduğu tespit edilmiştir.⁶³ Bunlardan klinik olarak en önemli olanı presinaptik olanıdır. Bu reseptör norepinefrin salgılanmasını bir negatif feed-back mekanizma kullanarak inhibe eder.

Bu reseptörlerin etkisi G (guanin nucleotide regulatory) proteinleri ile ilişkilidir. Aktive olan G proteinleri ikincil mesajcı sistemleri uyararak veya iyon kanal aktivitesini değiştirerek hücrel aktiviteyi etkiler. Spesifik cAMP bağımlı kinazlar hedef proteinlerin aktivitelerini onların fosforilasyon durumunu kontrol ederek düzenler.⁶⁴

İyon kanal aktivite modülasyonu ile hücre membranı hiperpolarize olur. Aktive kanaldan K⁺ akımı eksitabil membranın hiperpolarizasyonu ile sonuçlanır. Böylece nöronal ateşlenme baskılanmış olur. Alfa₂ reseptör agonistleri anestezi bir ajan olarak değerlendirilecekse bunların etki mekanizmasında anahtar rolü, nöronal hiperpolarizasyonun oynadığı düşünülmelidir.⁶⁵

Farmakolojik özellikleri

Alfa₂ reseptörleri santral sinir sistemi, periferik sinirler (somatik ve otonomik) ve otonom ganglionlarda bulunurlar. Özellikle sempatik innervasyona sahip olan dokularla beraber bütün vücuda dağılmışlardır.

Postsinaptik alfa₂ adrenoreseptörler, ayrıca vasküler düz kaslarda da bulunurlar. İnsanlarda, sıçanlarda alfa_{2A}, alfa_{2B}, alfa_{2C} olarak bilinen üç alt grup bulunmuştur. Bu üç alt grup reseptör, proteinlerinde yedi kat membran segmentli, G protein bağlantı reseptörlerdir.⁵⁸ Hücrel düzeyde her üç alt gruptan bu G₁/G₀ sinyal sistemi ile

bağlantılıdır. Adenilat siklaz aktivitesini ve c-AMP sentezini inhibe ederler. Voltaja duyarlı Ca^{++} kanallarını inhibe ve K^+ kanallarını hiperpolarize ederler.⁴⁵

Deksmedetomidin, fare beyininde doza bağımlı olarak siklik GMP üretimini azaltır.⁶⁶ Yakın geçmişte yapılan çalışmaların büyük bir kısmı norepinefrin salınımını regüle eden otoresptörlerin büyük çoğunluğunun α_{2A} alt grubuna ait olduğunu göstermektedir.⁴⁸

α_{2B} reseptörlerinin dağılımı talamusta sınırlı kalırken, α_{2A} ve α_{2C} alt grupları, tüm beyin dokularına dağılmıştır. Lokus seruleusta yüksek seviyelerde α_{2A} alt grubunun bulunması bu reseptörlerin, bu beyin bölgesinde lokalize olan noradrenerjik hücrelerin aktivitesini inhibe etmedeki rolünü destekler. α_{2A} alt grubunun mRNA'sı serebral korteks ve hipokampus gibi noradrenerjik innervasyonla iletilen çeşitli beyin bölgelerinde bulunmuştur.⁵⁸ α_{2A} reseptörlerinin, kemirgenlerde lokus sereleusta deksmedetomidinin hipnotik cevabı düzenleyen alt grubu olduğu gösterilmiştir. Sıçanlarda deksmedetomidinin kronik kullanımı ile hipnotik etkilere tolerans gelişebilmektedir. Bu tolerans L-tipi kalsiyum blokeri olan nifedipinle geri döndürülebilir.⁴⁵

Sempatik sinir uçlarında lokalize olan presinaptik α_2 adreno reseptörlerin stimülasyonu norepinefrin salınımını inhibe eder. Santral sinir sistemindeki postsinaptik reseptörlerin α_2 agonistler ile aktivasyonu sempatik aktiviteyi ve kan basıncı ile kalp hızını azaltır. Bu da anksiyetenin giderilmesine ve sedasyona yol açarken, deksmedetomidin spinal korddaki α_2 adreno reseptörlere bağlanması analjezi sağlar.^{67,68}

Deksmedetomidinin 0.6 ng/ml'lik hedef plazma konsantrasyonu izofluranın MAC'ını %47 azaltır. Deksmedetomidin noradrenerjik sistem aktivitesini deprese ederek MAC değerinin azalması yol açmaktadır.⁶⁹

İntestinal motilite, salivasyon ve gastrointestinal sıvı sekresyonu kısmen α_2 adreno reseptörleriyle düzenlenir. Bu reseptörlerin aktivasyonu Na^{++} ve su atılımını stimüle eder. Sıvı dengesi ve hemostazın da içinde bulunduğu sistemlere çeşitli α_2 reseptör agonistlerinin etkisi sonucunda diürez gelişir. Bunlar arasında renin ve anti diüretik hormon inhibisyonu ile atrial natriüretik hormon salınımının stimülasyonu veya adrenal steroidogenezis sayılabilir.⁷⁰

Deksmedetomidin büyük oranda biyotransformasyona uğrar, küçük bir kısmı da metabolize olmadan idrar veya feçesle atılır. Hayvan çalışmalarında subkutan veya intramusküler uygulamadan sonra deksmedetomidin hızla absorbe olarak en yüksek plazma konsantrasyonuna bir saat içinde ulaştığı gösterilmiştir.⁷¹ Hepatik yetmezlikte etkin dozun azaltılması gerekebilir. Çünkü aktif ilaç metabolizma hızı yavaşlayabilir. Eliminasyon yarı ömrü yaklaşık iki saattir. Farmakokinetik profili cinsiyet ve yaştan etkilenmez. Renal yetmezlikli hastalarda deksmedetomidinin farmakokinetiği değişmez. Bu nedenle metabolitlerin birikme ihtimali zayıftır.

Hemodinamik Etkileri

Deksmedetomidin diğer alfa₂ adrenerjik agonistler gibi doz bağımlı kan basıncı cevabında bifazik seyir gösterir. Yüksek dozlar alfa_{2B} aktivasyonu sonucu vasküler düz kaslarda vazokonstriksiyon sonucu hipertansif cevaba yol açarlar. Bu deksmedetomidinin hızlı intravenöz enjeksiyonunda ortaya çıkar. Alfa₂ adrenerjik agonistlerin düşük ve tavsiye edilen dozlarda dominant etkisi hipotansiyondur ve hipotansiyonun nedeni santral sempatoliz ve sempatik sinirlerde nörotransmisyonun inhibisyonudur.^{72,73,74} Deksmedetomidinin doz bağımlı bradikardik etkisi vardır ve bunun nedeni sempatik aktivite azalması ve biraz da baroreseptör refleks ve vagal aktivite artışı sonucudur.^{72,73,75-78.}

Deksmedetomidinin kardiyovasküler sistem üzerine etkileri doza bağlıdır. Deksmedetomidinin sempatolitik etkileri plazma norepinefrin konsantrasyonları ölçülerek değerlendirilir.

Geçici hipertansiyon veya hipotansiyon ataklarına yol açarak kan basıncında dalgalanmalara neden olabilir. Ayrıca atriyal veya ventriküler kökenli aritmilere, kalp bloklarına ve hatta sinus arrestine yol açabilir. Ancak bu etkiler daha çok intravenöz yoldan, ilacın hızlı uygulandığı durumlarda gözlenir.^{57,79}

Deksmedetomidin kalp atım hızı ve ortalama arter basıncını azalttığı için kontrollü hipotansiyonda faydalı bir ajan olabilir. Tobias ve ark.⁸⁰ 14 yaşındaki bir olgunun spinal füzyon operasyonunda kontrollü hipotansiyon amacıyla deksmedetomidin uygulamışlardır. Başlangıçta 0.2 µg/kg/saat olan infüzyon hızı, ortalama arter basıncı 55-65 mmHg oluncaya kadar 0.5-0.7 µg/kg/saat'e çıkarılmıştır ve başarılı şekilde kontrollü hipotansiyon sağlanmıştır. Refleks taşikardiye yol açmaması

ve sempatik sistem yanıtını bloke etmesi ise deksmedetomidinin avantajlarıdır. Deksmetomidin, endotrakeal entübasyon, cerrahi stres, anesteziden uyanma ve erken aılmaya karşı oluşan katekolamin cevaplarını etkili bir şekilde baskılayarak hemodinamik stabilite sağlar.^{81,82}

Çok merkezli bir çalışmada, yoğun bakım ünitesinde koroner arter bypass cerrahisi sonrasında sedasyon sağlamaları açısından 295 hastada deksmedetomidin ve propofol karşılaştırılmıştır. Sternum kapatılırken 1 µg/kg deksmedetomidin uygulanmış, ardından Ramsay sedasyon skalası asiste ventilasyon sırasında ≥ 3 veya ekstübasyon sırasında ≥ 2 olacak şekilde infüzyona (0.2 – 0.7 µg/kg) devam edilmiştir. Deksmetomidin ile sedatize olgularda ventriküler taşikardi gözlenmezken, propofol verilen olgularda %5 oranında ortaya çıkmıştır. Bu olgularda beta bloker, antiemetik, diüretik ve nonsteroidal anti-inflamatuar ilaç gereksinimi de az olmuştur.⁸³

Kardiyak ve vasküler cerrahide preoperatif, intraoperatif veya postoperatif (ilk 48 saat) klonidin, deksmedetomidin veya mivazerol uygulanarak mortalite, miyokardiyal infarkt oranı, iskemi veya supraventriküler taşikardi değerlendirilmiştir. Alfa₂ adrenerejik agonistler vasküler cerrahide mortalite ve miyokardiyal infarkt oranını, kardiyak cerrahide de iskemi ve buna bağlı mortaliteyi azaltmaktadırlar.⁸⁴

Solunumsal Etkileri

Deksmetomidinin solunum sistemi üzerine etkisi azdır. Solunum depresyonu, sedatif ve analjezik ilaçların uygulanmasından sonra görülebilmesine rağmen tedavi dozlarında deksmedetomidinin solunumu deprese edici etkisi görülmemektedir. Fakat deksmedetomidin uygulanması sonrası hipoventilasyon ve bronkodilatasyon gözlenebilir.⁵⁸

Santral Sinir Sistemi Etkileri

Deksmetomidin de diğer alfa₂ adrenoseptör agonistler gibi sedasyon, analjezi ve anksiyoliz sağlar. Deksmetomidinin dozları artırılarak total intravenöz anestezi olarak da kullanılabileceği bildirilmiştir.^{75,85,86} Farelerde yapılan çalışmada alfa₂ adrenoseptör agonistlerin sedatif özelliklerinin alfa_{2A} subtipi ile ilgili olduğu ve bu olayla ilgili bölgenin lokus seroleus olduğu öne sürüldü.^{77,87} Alfa₂ adrenoseptör agonistlerle yapılan sedasyon benzersizdir. Venn ve ark,⁸⁸ deksmedetomidini yoğun bakım ünitesinde postoperatif sedasyon amaçlı denemeler ve ‘Hastalar entübasyon ve

ventilasyon esnasında mükemmel kooperasyon ve iletişime izin verecek şekilde sakin ve kolayca uyandırıldı ve benzer şekilde hızlıca uykuya daldı' diye rapor etmişlerdir. Bütün bu sedatif etkilerine rağmen deksmedetomidin sınırlı respiratuar etki gösterir ve geniş güvenlik sınırına sahiptir.^{86,89,90} Deksmetomidinin respiratuar etkileri, remifentanil karşılaştırılmalı yapılan ayrıntılı bir çalışmada da desteklenmiştir.⁹¹ İlginç olarak deksmedetomidinle yapılan sedasyon normal uykuyla benzer özelliklere sahiptir.

Nöromusküler kavşakta etkili olmamasına rağmen kaslar üzerinde benzodiazepinler gibi santral bir etkisi vardır. Yani deksmedetomidin de midazolam gibi sinir kas kavşağını etkilemeden santral yolla kas gevşekliği sağlayabilmektedir. Ancak klinik çalışmalar deksmedetomidinin ameliyatta kullanılan nöromusküler blokerler açısından anlamlı bir etkinlik artışı yapmadığını da göstermiştir.⁹²

Bunlar dışında gastrointestinal sistemde hiposalivasyon, hipomotilite, diürez, renin salgılanmasında inhibisyon, glomerüler filtrasyon hızında artış, intraoküler basınçta ve pankreastan insulin salgılanmasında azalma gibi etkileri de mevcuttur.⁵⁸

Bulantı ve kusma

Minör jinekolojik cerrahide tek doz deksmedetomidin uygulaması derlenme döneminde VAS değerlerinde ve bulantı insidansında azalma sağlamıştır.⁹³ Ünlügenç ve ark.⁹⁴ yapmış olduğu çalışmada preanestetik deksmedetomidin uygulaması + morfin-Hasta kontrollü analjezi (HKA) uygulaması ile tek başına morfin-HKA arasında bulantı ve kusma açısından bir fark olmadığı saptanmıştır. İntrakranial tümör cerrahisinde de deksmedetomidin-remifentanil ve propofol-remifentanil karşılaştırıldığında, bulantı ve kusma insidansı iki grupta benzer bulunmuştur.⁹⁵

Deksmetomidinin peroperatif özellikleri

Alfa₂ adrenoseptör agonistlerinin sedatif, anksiyolitik ve analjezik özellikleri premedikasyon amaçlı kullanımları açısından ilgi çekmiş ve bunlar içinde de en çok klonidin ve deksmedetomidin çalışılmıştır.^{79,96} Düşük doz deksmedetomidin infüzyonunun ek olarak amnezik özellik taşıdığı da gösterilmiştir. Klonidin uzun yıllardır anestezi induksiyonu sırasındaki sempatik aktivasyonu zayıflatmak ve stabil hemodinami sağlamak için kullanılmaktadır. Deksmetomidin de benzer özellikleri taşımaktadır. Her iki ilaç da intraoperatif ve postoperatif dönemdeki oksijen tüketimini azaltabilir.⁹⁷ Deksmetomidin ve klonidin tüm intraoperatif anesteziğin etkilerini

potansiyelize etmektedir. İntravenöz veya intramusküler deksmedetomidin indüksiyonda kullanılan tiyopental miktarını azaltmaktadır.⁹⁸

Alfa₂ adrenoseptör agonistlerinin stresin indüklediği sempatoadrenal cevapları azalttığı gösterilmiştir. Deksmetomidin, kullanılan anestezi miktarının azaltılmasını, daha stabil bir hemodinami ile endotrakeal entübasyona istenmeyen cevapların baskılanmasını sağlar.⁹⁹

Deksmetomidin anestezi idamesinde kullanılan isofloran konsantrasyonunu %25-50 oranında azaltmaktadır.¹⁰⁰ Ayrıca elektif cerrahi planlanan yaşlı hastalarda anestezi idamesi için gereken sevofluran miktarının da %17 azaltılmasını sağlamaktadır.⁹⁹

Endotrakeal entübasyon arteriyel kan basıncında, kalp hızında ve plazma katekolamin düzeyinde önemli derecede artışa neden olur. Deksmetomidin trakeal entübasyonun stimüle ettiği sempatoadrenal yanıtı baskılayabilmekte fakat kardiyovasküler yanıtı tamamen ortadan kaldıramamaktadır.⁸¹

Deksmetomidin ve klonidin intraoperatif ve postoperatif dönemde opioid gereksinimini azaltmaktadır.¹⁰¹ Spinal kordun dorsal boynuz nöronlarında alfa₂ reseptörlerin lokalize olduğu kanıtlanmıştır ve reseptörlerin uyarılması ile bu hücrelerden endojen opioid bileşikler salgılanmaktadır.¹⁰²

Yüksek doz deksmedetomidin verilen insanlarda beyin kan akımı %25 kadar azalmıştır. Ayrıca karbondioksit basıncı 39 mmHg'dan 45 mmHg'ya çıkarıldığında dahi beyin kan akımındaki azalma devam etmiştir. Bu değişiklikler deksmedetomidinin oluşturduğu vazodilatasyonla ilişkilendirilmiştir.¹⁰³

Deksmetomidin postoperatif titremeyi de azaltmaktadır. Deksmetomidinin intravenöz infüzyonu vazokonstriksiyon ve titreme eşiğini azaltırken terleme eşiğini değiştirmez.⁹⁷

Deksmetomidinin tüm etkileri bir alfa₂ adrenoseptör antagonisti olan atipamezol ile kolayca antagonize edilebilmektedir. Atipamezolün yarılanma ömrü deksmedetomidin gibi 1.5-2 saattir. Böylece anestezi ve sedasyondan istenildiği zaman daha hızlı uyanmak mümkün olmaktadır.^{104,105}

Kardiyak cerrahi uygulanan hastalarda postoperatif analjezik gereksinimini %50 azaltırken sedasyon için midazolam gereksinimini de %80 azaltır.⁸⁸

Sedatif ajanlarla oluşan respiratuar depresyon tehlikesi yüzünden bu ajanların ekstübasyon periyodundan önce kesilmesi gerekmektedir. Buna karşın deksmedetomidin infüzyonu ekstübe edilmiş, spontan soluyan hastalarda güvenli bir şekilde kullanılabilir.¹⁰⁶

Alfa₂ adrenoseptör agonistleri nörotransmitter sentezini, depolanmasını ve metabolizmasını etkilememektedir. Ayrıca reseptör düzeyinde bir blokaj da söz konusu değildir. Bu nedenle, istenirse hemodinamik etkiler bir vazoaaktif ilaçla ya da alfa₂ agonist etkiler spesifik bir antagonist ile kolayca geri çevrilebilir.¹⁰⁵

Abdominal kolesistektomi, histerektomi ve katarakt operasyonu geçirecek hastalarda preoperatif intramüsküler yolla 2.5 µg/kg deksmedetomidinin yaptığı sedasyon, 0.08 mg/kg intramüsküler midazolamın sağladığı sedasyona benzer bulunmuştur. Ayrıca anestezi indüksiyonu için gereken tiyopental dozu da azalmıştır.¹⁰⁷

Deksmedetomidin 0.6 ng/ml hedef plazma konsantrasyonu izofluran MAC değerinde % 7 oranında bir azalma sağlamıştır. Postoperatif ventilasyon ve sedasyon ihtiyacı için plaseboyla kıyaslandığında, midazolam veya propofol gereksinimi deksmedetomidin alan hastalarda anlamlı derecede azalmıştır. Perioperatif deksmedetomidin uygulaması opioid veya nonopioid analjeziklere olan ihtiyacı hem intra hem de postoperatif dönemde azaltmıştır.¹⁰⁷ Üçyüzeüç hastayı kapsayan diğer bir çalışmada deksmedetomidin uygulanan olguların %61'inde ilave sedasyon gerekmemiş, plasebo verilenlerin ise %56'sında 4 mg'dan daha fazla midazolam gerekmiştir. İlave sedasyona ihtiyaç duyulan deksmedetomidin uygulananların %20'sinde, plasebo uygulananlarının %19'unda daha düşük doz midazolam kullanılmıştır. Entübasyon sırasında deksmedetomidin uygulananlarda midazolamın toplam dozu plasebo uygulananlardan 4 kat daha az bulunmuştur.¹⁰⁸

Opioidler veya benzodiazepinler gibi sedatiflerle kıyaslandığında deksmedetomidin minimal respiratuar depresyon oluşturma gibi ilgi çekici bir özelliği mevcuttur.⁹⁰ Ek olarak genel anestezi alan hastalarda visual analog skala (VAS) ile değerlendirilen hastalarda deksmedetomidinin anksiyolitik etkiye sahip olduğu gözlenmiştir.¹⁰⁹

Endokrin ve Renal Etkileri

Alfa₂ adrenoreseptör agonistleri strese olan yanıtı nöroendokrin yanıt da dahil olmak üzere azaltır. Ancak, 24 saatten daha kısa deksmedetomidin kullanımı serum kortizol seviyelerini belirgin olarak azaltmaz.¹¹⁰ İlacın etomidata kimyasal benzerliğinden dolayı azalmış kortizol seviyelerinden, azalmış kortikosteroid sentezinin sorumlu olduğu düşünülmektedir. Santral etkileri gösteren, uzun dönem sonuçlar içeren çalışmalar yoktur. Ancak köpeklerde yapılmış bir çalışmada 7 gün deksmedetomidin infüzyonu yapılması sonrası adrenal şok veya hipotalamik-pitüiter aksda şiddetli bozulma gösterilememiştir.⁷⁰

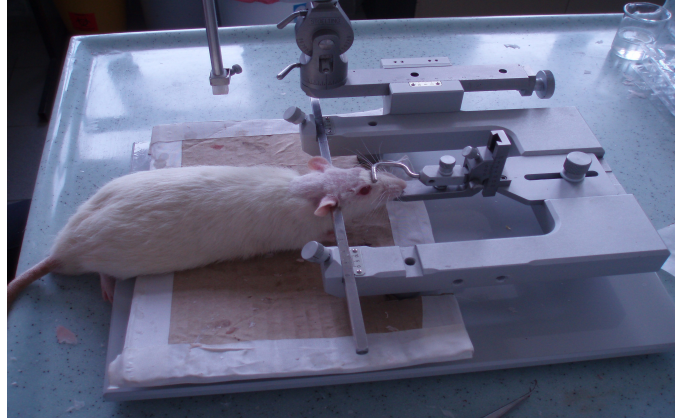
Yapılan hayvan çalışmalarında deksmedetomidinin diürece yol açtığı gösterilmiştir. Nedeni muhtemelen renal sinirde efferent sempatik akımı azaltması, buna ek olarak antidiüretik hormonu suprese ederek diüretik etki göstermesidir.¹¹¹ Sonuçta, deksmedetomidin atrial natriüretik peptid salınımını artırır ve natriürece yol açar.¹¹² Bu da klinik uygulamada genel anestezi altındaki hastalarda diürezin artırılmasında avantajlı gibi görünmektedir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma, Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi ve Cerrahi Araştırma Merkezi Etik Kurulu onayı alındıktan sonra, 32 adet erkek, Wistar strain cinsi, 12-16 haftalık, 250-300g ağırlığında ratlarda yapıldı. Çalışma süresince tüm ratlar ayrı kafeslerde ve doğal ortamlarında (12 saat aydınlık, 12 saat karanlık, $21\pm 2^{\circ}\text{C}$) tutuldular.

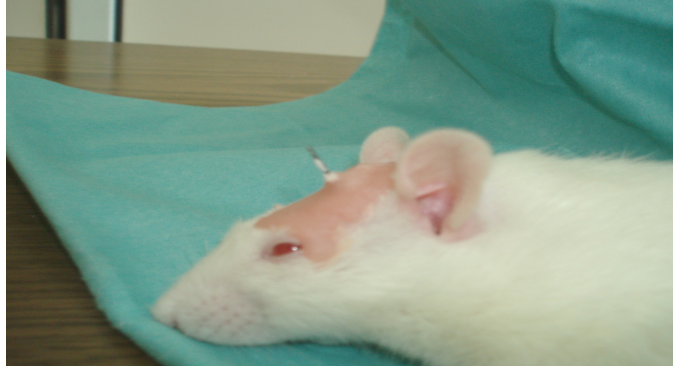
İntraserebroventriküler kateterizasyon

Cerrahi işlemden bir gece önce ratlar aç bırakıldılar. Deney günü 100 mg/kg intraperitoneal ketamin anestezisi uygulanan ratlar stereotaksik cerrahi aparata tespit edildiler (Şekil 2). Cilt steril olarak temizlendikten sonra insizyonla kemiğe ulaşıldı. Bregma tespit edildikten sonra Paxinos ve Watson'ın¹³ belirttiği şekilde bregmanın 0.8 mm anterior-posterioru ve 1.5 mm lateralinden burr hole açıldı ve kılavuz kateter kafatasından 3.5 mm derine ilerletildi. Kateter dental akrilik ile hareket etmeyecek şekilde tespit edildi (Şekil 3).



Şekil 2. Stereotaksik aparat

Şekil 3. İntraserebroventriküler yerleştirilen kateterin dental akrilik ile tespit edilişi.



DENEY GRUPLARI

Ratlar, kateterizasyondan üç gün sonra rastgele iki gruba ayrıldı. Deksmetomidin grubundaki ratlara (Grup D, n=16) 3 μ g (0.03 ml) deksmetomidin, kontrol grubundaki ratlara (Grup K, n=16) ise 0.03 ml serum fizyolojik intraserebroventriküler kateter yoluyla 5 gün boyunca günde bir defa olacak şekilde uygulandı. Kateterizasyondan sonraki üç gün ve ilaç uygulandıktan sonraki dönemlerde anormal postür, motor defisit, enfeksiyon ve genel durum bozukluğu gösteren ratlar çalışma dışı bırakıldı.

ÖLÇÜLEN PARAMETRELER

1-Nosiseptif Testler:

Analjezik etki potansiyelini ölçmek için uygulandı. Bu amaçla termal uyaran modelleri kullanıldı.

Sıcak zemin (hot plate) testi: Supraspinal ağrı testidir. Sıcaklığını 55 ± 0.5 °C'de koruyan termostatlı metal zemine sahip, sıcak zemin aparatında (Ugobasile, Italy) ratın sıcak zemine reaksiyon süresine bakıldı (Şekil 4). Zıplama, arka ayakların yalanması veya kaldırılması pozitif reaksiyon olarak kabul edilip, ratın sıcak zemine bırakılmasıyla pozitif reaksiyonun alınması arasında geçen süre kaydedildi. Doku hasarını önlemek için, ratın sıcak zeminde tutulma süresi (cut-off time) 60 saniye ile sınırlandırıldı.



Şekil 4. Sıcak zemin (hot plate) testi.

Kuyruk batırma (tail immersiyon) testi: Spinal ağrı testidir. Sıcaklığını $55 \pm 0.5 \text{ }^\circ\text{C}$ de koruyan, sıcak su içerisinde ratın kuyruğu yarısına kadar batırıldı (Şekil 5). Kuyruğun bükülmesi ya da sesli tepki pozitif reaksiyon olarak kabul edilip, kuyruğun batırılması ile pozitif reaksiyon alınması arasında geçen süre kaydedildi. Doku hasarını önlemek için kuyruğun suda kalma süresi (cut-off time) 15 saniye ile sınırlandırıldı.



Şekil 5. Kuyruk batırma (tail immersiyon) testi.

Nosiseptif testler beş gün boyunca her gün enjeksiyon öncesi ve enjeksiyon sonrası 5, 10, 20, 30, 40, 60 ve 90. dakikalarda uygulandı. Enjeksiyon yapılmadan önceki değerler bazal, enjeksiyondan sonra ölçülen değerler test değerleri olarak kaydedildi.

İlaç verildikten sonra sıcak zemin ve kuyruk batırma testlerinde ölçülen reaksiyon süreleri bazal değerlerle karşılaştırılarak aşağıda belirtilen formüle göre % maksimum olası etki (MOE) hesaplandı;

$$\% \text{ MOE} = 100 \times [(\text{test değeri} - \text{bazal değeri}) / (\text{cut-off time} - \text{bazal değeri})]$$

2-Sedasyon Derecesi:

Ses ya da dokunma ile uyarılan ratların, reaksiyonlarına bakılarak, sedasyon dereceleri 0 ile 2 arasında değerlendirildi (Tablo II).

Tablo II. Sedasyon skoru

	SEDASYON SKORU
Aktif	0
Uykuya meyilli, uyarana yanıt var	1
Uykulu, uyarana yanıt yok	2

Sedasyon derecesi, beş gün boyunca enjeksiyon öncesi ve enjeksiyondan sonra 5, 10, 20, 30, 40, 60 ve 90. dakikalardaki ölçümlerle belirlendi.

3-Motor fonksiyon:

Adımlama refleksi (Placing-stepping refleksi): Ratlar, ayak sırtına uyarı verilmesini takiben adımlama hareketine başlarlar.

Dönebilme refleksi (Righting refleksi): Normalde zemin üzerine sırtüstü bırakılan rat kendi eksenini etrafında dönerek normal pozisyonuna gelir.

Her iki reflekse alınan yanıtlar 0 ile 2 arasında skorlandı (Tablo III).

Tablo III. Motor fonksiyon değerlendirme skorları

	MOTOR FONKSİYON DERECELERİ
Motor cevap yok	0
Motor cevap normale göre yavaşlamış	1
Normal motor cevap	2

Motor fonksiyon, beş gün boyunca enjeksiyon öncesi ve enjeksiyondan sonra 5, 10, 20, 30, 40, 60 ve 90. dakikalardaki ölçümlerle değerlendirildi.

HİSTOPATOLOJİK DEĞERLENDİRME

Doku kesitlerinin hazırlanması

Her iki gruptaki ratların yarısı (8'er adet) 6. günde, kalan ratlar (8'er adet) ise 21. günde % 10'luk nötral formaldehit ile perfüzyon fikzasyon işlemi uygulanarak sakrifiye edildiler. Histopatolojik değerlendirme için laminektomileri yapıp medulla spinalisleri çıkarıldı. Doku kesitlerinden birincisi spinal kordun başlangıcının 1 cm distalindeki servikal spinal korddan, ikincisi ise ratın son kostasına denk gelen torakal 13-lomber 1 seviyesinin 1 cm distalindeki lomber bölgeden alınarak parafin bloklara gömüldü. Her parafin blokta 8 mikronluk 4'er adet kesitler alınıp hematoksil-eozin boyasıyla boyandı ve ışık mikroskopunda gruplardan habersiz patolog tarafından değerlendirildi.

Lezyonların değerlendirilmesi:

Morfolojik değerlendirmede ödem, gliosis gibi nonspesifik değişikliklere ve şiddetli reaksiyonu gösteren nöronal dejenerasyon bulguları ve inflamatuvar hücre yoğunluğuna bakıldı. Her bir histomorfolojik parametre numerik olarak 0 ile 2 arasında skorlanıp (Tablo IV) hasarlanmanın şiddeti toplam skor üzerinden yorumlandı. Toplam skor 0-3 non-spesifik, 4-6 hafif şiddette, 7-10 belirgin şiddette değişiklik olarak kaydedildi.

Tablo IV. Kesitlerin histomorfolojik değerlendirme skorları

	SKOR
Yok	0
Hafif şiddette	1
Şiddetli/belirgin	2

İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Veriler SPSS 13.0 paket programına aktarıldı. Ölçümle elde edilen, normal dağılıma uygunluk göstermeyen değerlerin (sıcak zemin ve kuyruk batırma testlerinde) gruplar arası karşılaştırmalarında Mann-Whitney U, grup içi karşılaştırmalarında Wilcoxon testleri kullanıldı. Sayımla belirtilen karakterlerde (histopatolojik

değerlendirme) ki-kare testi uygulandı. Veriler ortalama \pm standart sapma (SS) ve yüzde olarak ifade edildi. $p < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Deksmedetomidin grubunda 21. günde değerlendirilecek bir rat ve kontrol grubunda 6. günde değerlendirilecek bir rat olmak üzere toplam iki adet rat ikinci günde halsizlik, beslenmeyi reddetme gibi genel durumunu bozan nedenler dolayısıyla çalışma dışı bırakıldı.

NOSİSEPTİF TESTLER;

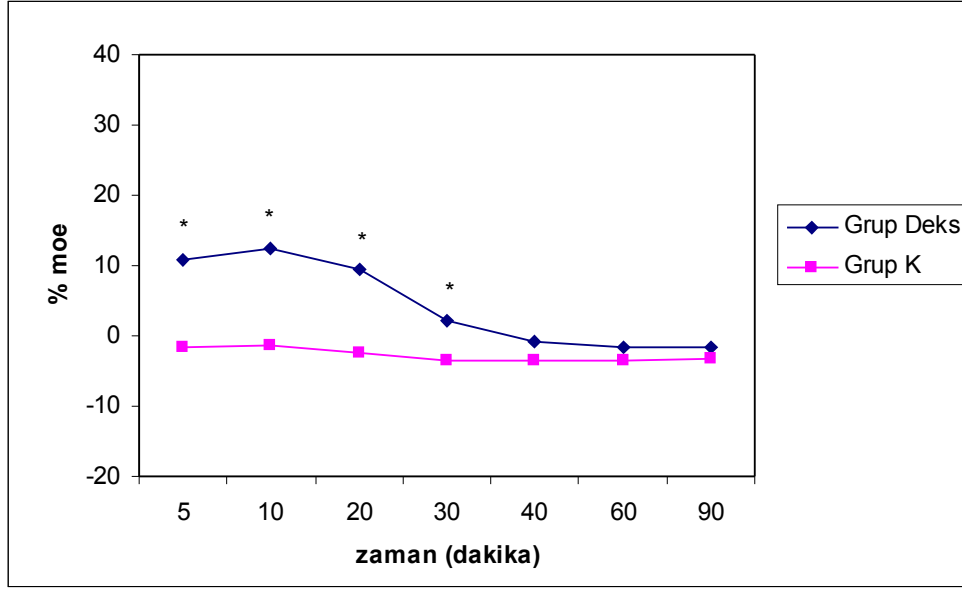
Grupların deney günü enjeksiyon öncesi ölçülen sıcak zemin ve kuyruk batırma testlerindeki bazal reaksiyon süreleri benzerdi ($p>0.05$).

1. Sıcak zemin testi; Birinci günde elde edilen ortalama reaksiyon sürelerinde oluşan gecikme yüzdeleri Tablo V'de ve Şekil 6'da gösterilmiştir. Bu değerlerin gruplar arası karşılaştırmasında, deksmedetomidin grubunda reaksiyon süresinde oluşan gecikme yüzdeleri 5, 10, 20 ve 30. dakikalarda kontrol grubuna oranla anlamlı derecede uzun bulundu ($p<0.05$).

Tablo V: Grupların 1. gün sıcak zemin testinde ortalama reaksiyon zamanlarında gecikme yüzdeleri (% MOE) (ort \pm SS)

ZAMAN	GRUP DEKS	GRUP K
5.dk	10.87 \pm 5.21*	-1.69 \pm 1.31
10.dk	12.30 \pm 4.76*	-1.22 \pm 0.85
20.dk	9.44 \pm 2.50*	-2.52 \pm 1.43
30.dk	2.08 \pm 3.79*	-3.45 \pm 1.46
40.dk	-0.75 \pm 2.96	-3.62 \pm 0.93
60.dk	-1.49 \pm 1.92	-3.46 \pm 0.62
90.dk	-1.62 \pm 1.57	-3.34 \pm 0.80

* $p<0.05$, kontrol grubuna göre



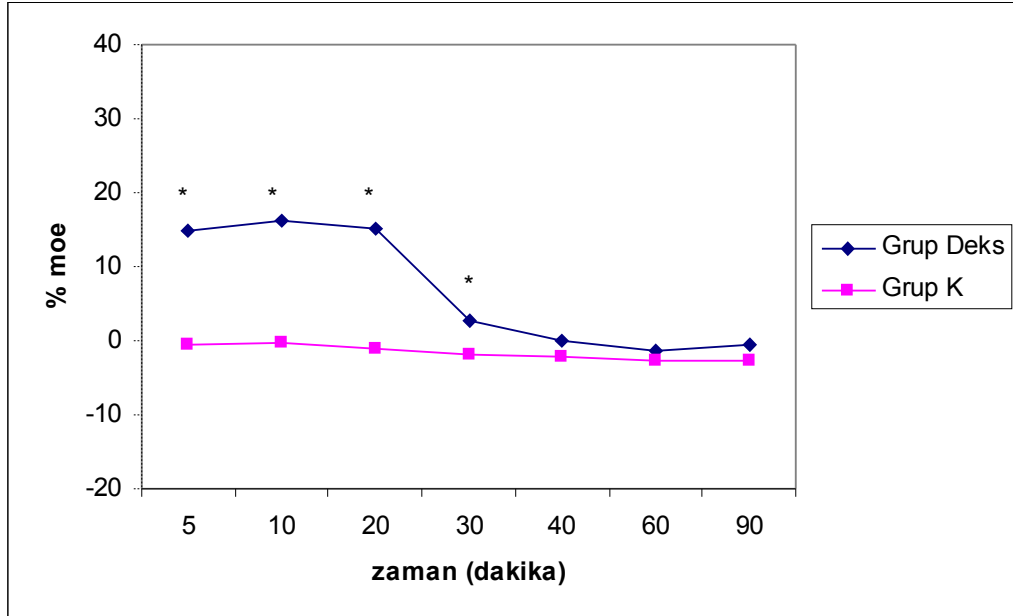
Şekil 6: Grupların 1. gün sıcak zemin testinde ortalama reaksiyon zamanlarında gecikme yüzdeleri (%MOE) (ort) * $p < 0.05$, kontrol grubuna göre

İkinci günde elde edilen ortalama reaksiyon sürelerinde oluşan gecikme yüzdeleri Tablo VI ve Şekil 7’de gösterilmiştir. Bu değerlerin gruplar arası karşılaştırmasında, deksmedetomidin grubunda reaksiyon süresinde oluşan gecikme yüzdeleri 5. 10. 20. ve 30. dakikalarda kontrol grubuna oranla anlamlı derecede uzun bulundu ($p < 0.05$). Ortalama reaksiyon sürelerinde oluşan gecikme yüzdeleri 40. dakikadan sonra bazal değerlere döndü.

Tablo VI: Grupların 2. gün sıcak zemin testinde ortalama reaksiyon zamanlarında gecikme yüzdeleri (%MOE) (ort ± SS)

ZAMAN	GRUP DEKS	GRUP K
5.dk	14.99±5.17*	-0.49±0.66
10.dk	16.24±3.32*	-0.32±0.57
20.dk	15.07±3.45*	-1.18±0.58
30.dk	2.78±2.88*	-1.81±1.26
40.dk	-0.05±2.66	-2.11±1.38
60.dk	-1.24±1.00	-2.63±1.64
90.dk	-0.67±0.95	-2.80±1.54

* p<0.05, kontrol grubuna göre



Şekil 7: Grupların 2. gün sıcak zemin testinde ortalama reaksiyon zamanlarında gecikme yüzdeleri (%MOE) (ort) * p<0.05, kontrol grubuna göre

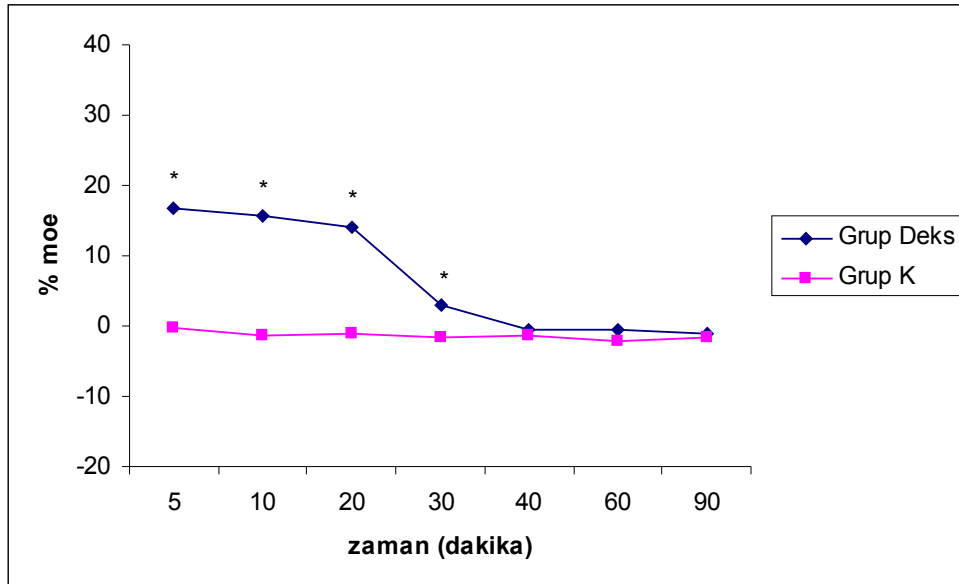
Üçüncü günde elde edilen ortalama reaksiyon sürelerinde oluşan gecikme yüzdeleri Tablo VII ve Şekil 8'de gösterilmiştir. Bu değerlerin gruplar arası

karşılaştırmasında, deksmedetomidin grubunda reaksiyon süresinde oluşan gecikme yüzdeleri 5. 10. 20. ve 30. dakikalarda kontrol grubuna oranla anlamlı derecede uzun bulundu ($p<0.05$).

Tablo VII: Grupların 3. gün sıcak zemin testinde ortalama reaksiyon zamanlarında gecikme yüzdeleri (%MOE) (ort \pm SS)

ZAMAN	GRUP DEKS	GRUP K
5.dk	16.65 \pm 4.92*	-0.27 \pm 0.35
10.dk	15.76 \pm 3.21*	-1.22 \pm 0.53
20.dk	13.95 \pm 1.88*	-1.18 \pm 0.39
30.dk	2.91 \pm 2.18*	-1.51 \pm 0.65
40.dk	-0.58 \pm 0.51	-1.47 \pm 0.62
60.dk	-0.63 \pm 0.74	-2.25 \pm 0.38
90.dk	-1.20 \pm 1.13	-1.75 \pm 0.65

* $p<0.05$, kontrol grubuna göre



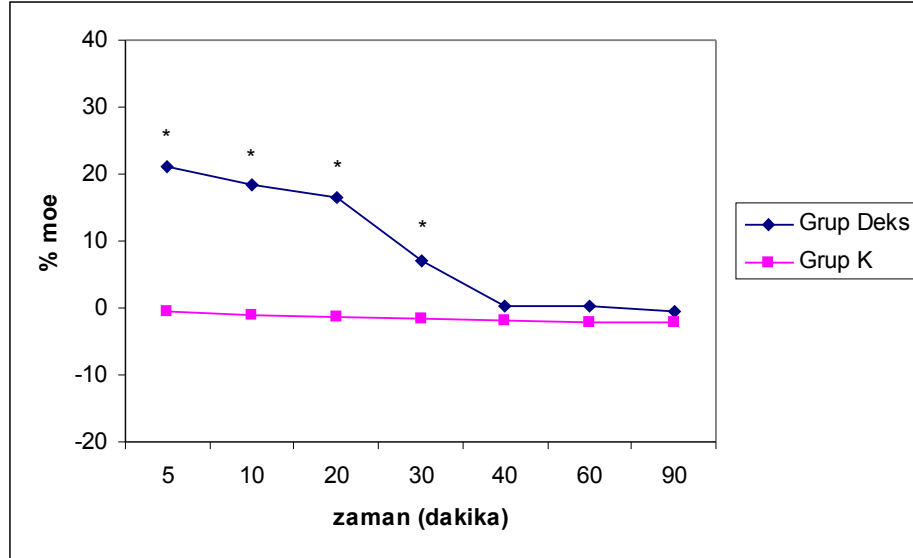
Şekil 8: Grupların 3. gün sıcak zemin testinde ortalama reaksiyon zamanlarında gecikme yüzdeleri (%MOE) (ort) * $p<0.05$, kontrol grubuna göre

Dördüncü günde elde edilen ortalama reaksiyon sürelerinde oluşan gecikme yüzdeleri Tablo VIII ve Şekil 9'da gösterilmiştir. Bu değerlerin gruplar arası karşılaştırmasında, deksmedetomidin grubunda reaksiyon süresinde oluşan gecikme yüzdeleri 5. 10. 20. ve 30. dakikalarda kontrol grubuna oranla anlamlı derecede uzun bulundu ($p<0.05$).

Tablo VIII: Grupların 4. gün sıcak zemin testinde ortalama reaksiyon zamanlarında gecikme yüzdeleri (%MOE) (ort \pm SS)

ZAMAN	GRUP DEKS	GRUP K
5.dk	21.16 \pm 4.23*	-0.66 \pm 0.30
10.dk	18.32 \pm 3.89*	-0.97 \pm 0.49
20.dk	16.58 \pm 2.76*	-1.31 \pm 0.60
30.dk	7.02 \pm 1.81*	-1.69 \pm 0.51
40.dk	0.38 \pm 1.03	-1.79 \pm 0.51
60.dk	0.16 \pm 1.13	-2.22 \pm 0.86
90.dk	-0.48 \pm 1.20	-2.15 \pm 1.03

* $p<0.05$, kontrol grubuna göre



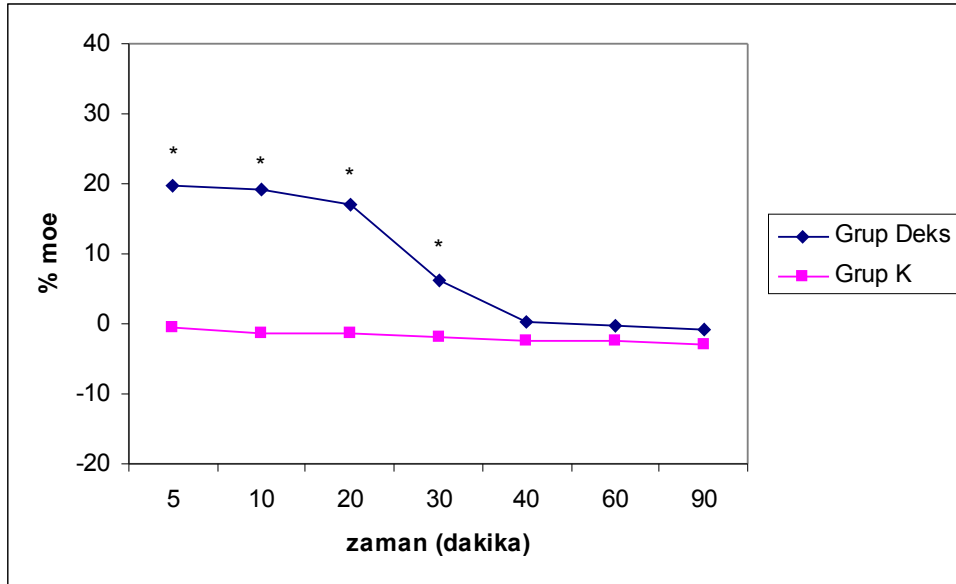
Şekil 9: Grupların 4. gün sıcak zemin testinde ortalama reaksiyon zamanlarında gecikme yüzdeleri (%MOE) (ort) * $p<0.05$, kontrol grubuna göre

Beşinci günde elde edilen ortalama reaksiyon sürelerinde oluşan gecikme yüzdeleri Tablo IX ve Şekil 10'da gösterilmiştir. Bu değerlerin gruplar arası karşılaştırmasında, deksmedetomidin grubunda reaksiyon süresinde oluşan gecikme yüzdeleri 5. 10. 20. ve 30. dakikalarda kontrol grubuna oranla anlamlı derecede uzun bulundu ($p<0.05$).

Tablo IX: Grupların 5. gün sıcak zemin testinde ortalama reaksiyon zamanlarında gecikme yüzdeleri (%MOE) (ort \pm SS)

ZAMAN	GRUP DEKS	GRUP K
5.dk	19.68 \pm 2.32*	-0.53 \pm 0.38
10.dk	19.25 \pm 4.83*	-1.30 \pm 0.60
20.dk	17.05 \pm 1.55*	-1.32 \pm 0.24
30.dk	6.27 \pm 1.40*	-1.82 \pm 0.69
40.dk	0.40 \pm 0.75	-2.30 \pm 0.40
60.dk	-0.16 \pm 0.55	-2.47 \pm 0.32
90.dk	-0.79 \pm 0.38	-3.04 \pm 0.41

* $p<0.05$, kontrol grubuna göre



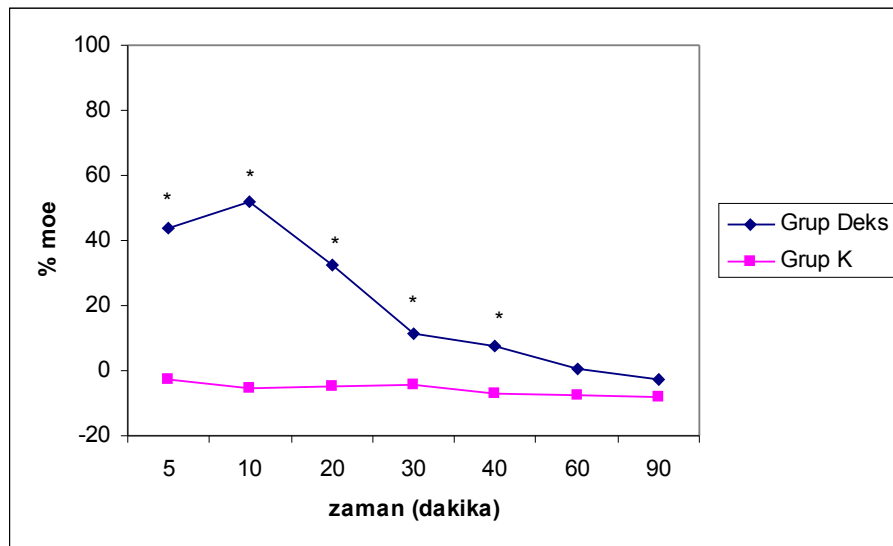
Şekil 10: Grupların 5. gün sıcak zemin testinde ortalama reaksiyon zamanlarında gecikme yüzdeleri (%MOE) (ort) * $p<0.05$, kontrol grubuna göre

2.Kuyruk batırma testi: Birinci günde elde edilen ortalama reaksiyon sürelerinde oluşan gecikme yüzdeleri Tablo X’de gösterilmiştir (Şekil 11). Bu değerlerin gruplar arası karşılaştırmasında, deksmedetomidin grubunda reaksiyon süresinde oluşan gecikme yüzdeleri 5. 10. 20. 30. ve 40. dakikalarda kontrol grubuna oranla anlamlı derecede uzun bulundu ($p<0.05$).

Tablo X: Grupların 1. gün kuyruk batırma testinde ortalama reaksiyon zamanlarında gecikme yüzdeleri (%MOE) (ort \pm SS)

ZAMAN	GRUP DEKS	GRUP K
5.dk	43.99 \pm 7.96*	-2.97 \pm 1.72
10.dk	52.16 \pm 15.98*	-5.21 \pm 2.56
20.dk	32.53 \pm 7.22*	-5.12 \pm 3.56
30.dk	11.55 \pm 10.15*	-4.14 \pm 2.62
40.dk	7.77 \pm 7.68*	-6.91 \pm 3.99
60.dk	0.43 \pm 5.34	-7.37 \pm 6.60
90.dk	-2.52 \pm 6.28	-7.85 \pm 4.80

* $p<0.05$, kontrol grubuna göre



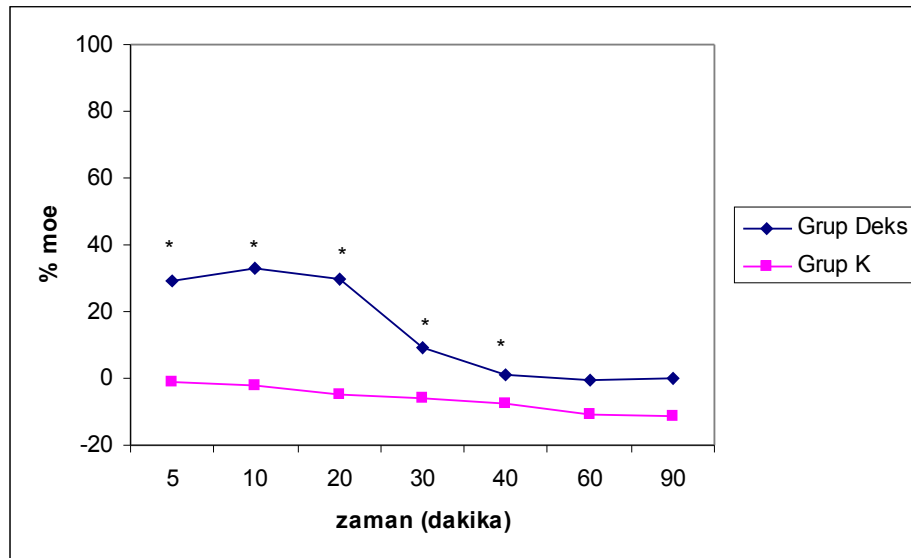
Şekil 11: Grupların 1. gün kuyruk batırma testinde ortalama reaksiyon zamanlarında gecikme yüzdeleri (%MOE) (ort) * $p<0.05$, kontrol grubuna göre

İkinci günde elde edilen ortalama reaksiyon sürelerinde oluşan gecikme yüzdeleri Tablo XI’de gösterilmiştir (Şekil 12). Bu değerlerin gruplar arası karşılaştırmasında, deksmedetomidin grubunda reaksiyon süresinde oluşan gecikme yüzdeleri 5. 10. 20. 30. ve 40. dakikalarda kontrol grubuna oranla anlamlı derecede uzun bulundu ($p<0.05$).

Tablo XI: Grupların 2. gün kuyruk batırma testinde ortalama reaksiyon zamanlarında gecikme yüzdeleri (%MOE) (ort)

ZAMAN	GRUP DEKS	GRUP K
5.dk	29.40±9.75*	-0.99±2.25
10.dk	33.14±10.92*	-1.93±2.22
20.dk	29.97±7.44*	-4.84±1.53
30.dk	9.16±4.72*	-6.20±3.26
40.dk	0.96±3.83*	-7.46±3.99
60.dk	-0.73±4.25	-10.81±3.55
90.dk	0.00±2.53	-11.21±3.17

* $p<0.05$, kontrol grubuna göre



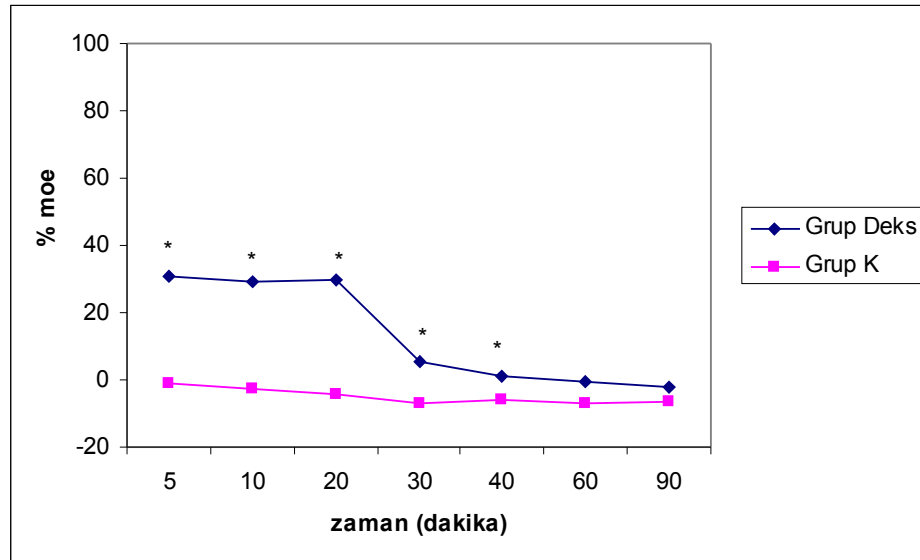
Şekil 12: Grupların 2. gün kuyruk batırma testinde ortalama reaksiyon zamanlarında gecikme yüzdeleri (%MOE) (ort) * $p<0.05$, kontrol grubuna göre

Üçüncü günde elde edilen ortalama reaksiyon sürelerinde oluşan gecikme yüzdeleri Tablo XII’de gösterilmiştir (Şekil 13). Bu değerlerin gruplar arası karşılaştırmasında, deksmedetomidin grubunda reaksiyon süresinde oluşan gecikme yüzdeleri 5. 10. 20. 30. ve 40. dakikalarda kontrol grubuna oranla anlamlı derecede uzun bulundu ($p<0.05$).

Tablo XII: Grupların 3. gün kuyruk batırma testinde ortalama reaksiyon zamanlarında gecikme yüzdeleri (%MOE) (ort \pm SS)

ZAMAN	GRUP DEKS	GRUP K
5.dk	30.68 \pm 2.62*	-1.17 \pm 0.49
10.dk	29.17 \pm 3.44*	-2.84 \pm 2.10
20.dk	29.68 \pm 4.36*	-4.25 \pm 1.65
30.dk	5.37 \pm 6.38*	-6.85 \pm 2.27
40.dk	0.98 \pm 2.71*	-5.84 \pm 3.44
60.dk	-0.62 \pm 3.40	-7.06 \pm 2.50
90.dk	-2.08 \pm 2.71	-6.34 \pm 3.02

* $p<0.05$, kontrol grubuna göre



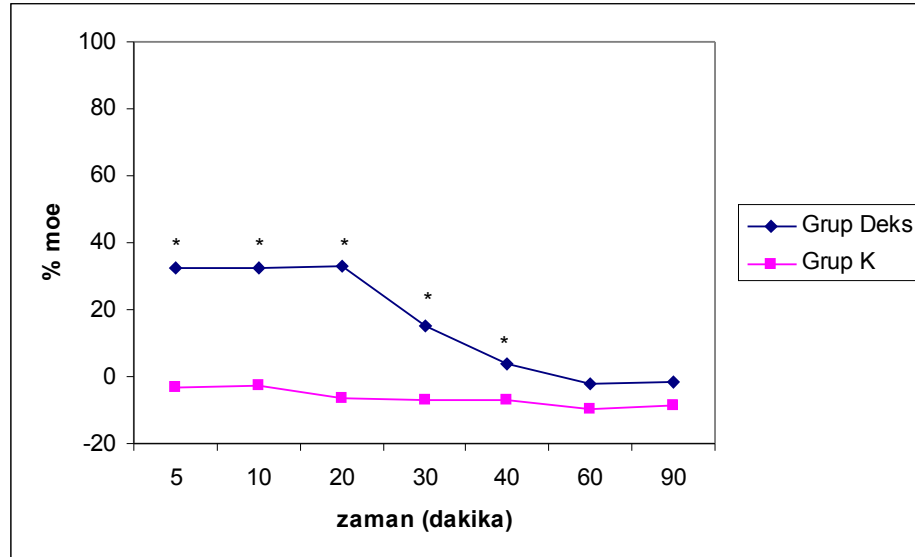
Şekil 13: Grupların 3. gün kuyruk batırma testinde ortalama reaksiyon zamanlarında gecikme yüzdeleri (%MOE) (ort) * $p<0.05$, kontrol grubuna göre

Dördüncü günde elde edilen ortalama reaksiyon sürelerinde oluşan gecikme yüzdeleri Tablo XIII'de gösterilmiştir (Şekil 14). Bu değerlerin gruplar arası karşılaştırmasında, deksmedetomidin grubunda reaksiyon süresinde oluşan gecikme yüzdeleri 5. 10. 20. 30. ve 40. dakikalarda kontrol grubuna oranla anlamlı derecede uzun bulundu ($p<0.05$).

Tablo XIII: Grupların 4. gün kuyruk batırma testinde ortalama reaksiyon zamanlarında gecikme yüzdeleri (%MOE) (ort \pm SS)

ZAMAN	GRUP DEKS	GRUP K
5.dk	32.27 \pm 3.22*	-3.21 \pm 1.05
10.dk	32.60 \pm 2.79*	-2.52 \pm 1.64
20.dk	32.73 \pm 3.71*	-6.25 \pm 1.53
30.dk	15.26 \pm 4.65*	-6.84 \pm 1.08
40.dk	3.83 \pm 2.23*	-7.08 \pm 3.10
60.dk	-2.11 \pm 2.94	-9.52 \pm 1.63
90.dk	-1.55 \pm 2.02	-8.81 \pm 2.56

* $p<0.05$, kontrol grubuna göre



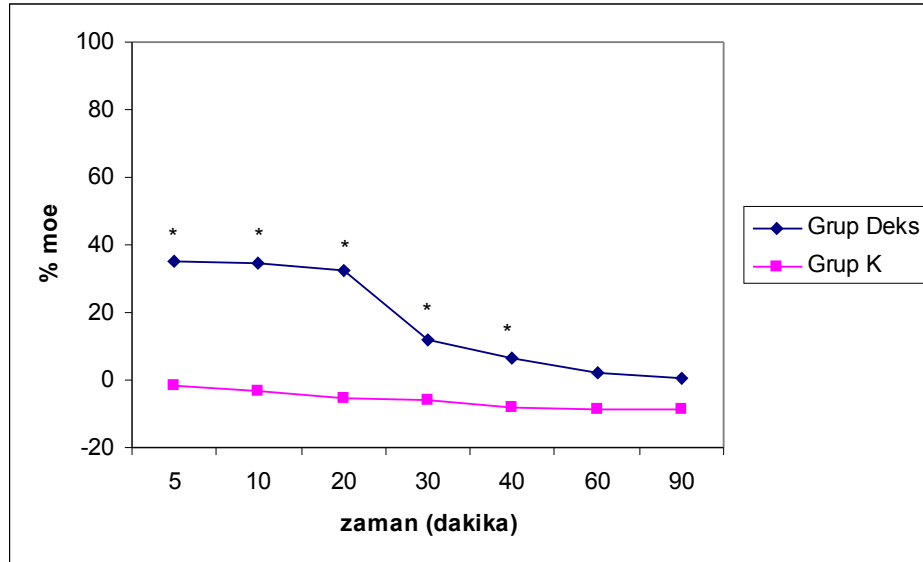
Şekil 14: Grupların 4. gün kuyruk batırma testinde ortalama reaksiyon zamanlarında gecikme yüzdeleri (%MOE) (ort)* $p<0.05$, kontrol grubuna göre

Beşinci günde elde edilen ortalama reaksiyon sürelerinde oluşan gecikme yüzdeleri Tablo XIV ve Şekil 15’de gösterilmiştir. Bu değerlerin gruplar arası karşılaştırmasında, deksmedetomidin grubunda reaksiyon süresinde oluşan gecikme yüzdeleri 5. 10. 20. 30. ve 40. dakikalarda kontrol grubuna oranla anlamlı derecede uzun bulundu ($p<0.05$) .

Tablo XIV: Grupların 5. gün kuyruk batırma testinde ortalama reaksiyon zamanlarında gecikme yüzdeleri (%MOE) (ort \pm SS)

ZAMAN	GRUP DEKS	GRUP K
5.dk	35.00 \pm 1.91*	-1.42 \pm 1.09
10.dk	34.77 \pm 1.92*	-3.30 \pm 1.06
20.dk	32.29 \pm 1.59*	-5.22 \pm 2.10
30.dk	11.64 \pm 2.23*	-6.03 \pm 1.21
40.dk	6.71 \pm 3.53*	-7.85 \pm 2.35
60.dk	2.27 \pm 4.12	-8.63 \pm 1.77
90.dk	0.44 \pm 2.79	-8.51 \pm 1.27

* $p<0.05$, kontrol grubuna göre



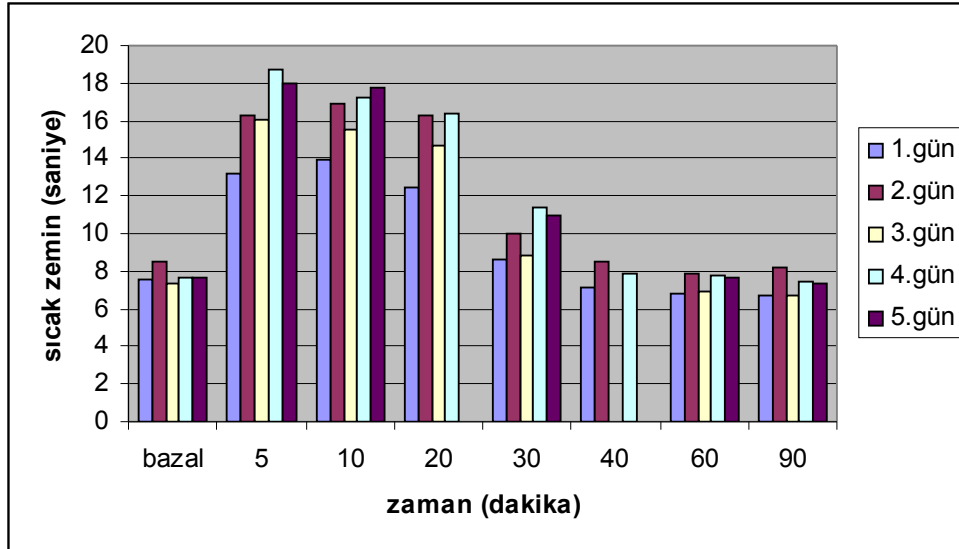
Şekil 15: Grupların 5. gün kuyruk batırma testinde ortalama reaksiyon zamanlarında gecikme yüzdeleri (%MOE) (ort) * $p<0.05$, kontrol grubuna göre

Deksmetomidin uygulanan ratlarda sıcak zemin ve kuyruk batırma testlerinde elde edilen reaksiyon süreleri Tablo XV ve Tablo XVI'da (şekil 16, şekil 17) gösterilmiştir. 5 gün boyunca deksmedetomidin uygulanan ratlarda sıcak zemin ve kuyruk batırma testlerinde 5, 10, 20 ve 30. dakikalardaki reaksiyon süreleri bazal değerlere göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur ($p < 0.05$).

Tablo XV: Deksmetomidin uygulanan ratların sıcak zemin reaksiyon süreleri (saniye) (ort \pm SS)

Gü n	bazal	5.dk*	10. dk*	20. dk*	30. dk*	40. dk	60. dk	90. dk
1	7.5 \pm 0.8	13.2 \pm 3.3	13.9 \pm 2.9	12.5 \pm 1.2	8.6 \pm 2.3	7.1 \pm 1.5	6.7 \pm 0.8	6.6 \pm 0.9
2	8.5 \pm 1.2	16.2 \pm 2.8	16.8 \pm 2.1	16.2 \pm 2.1	9.9 \pm 2.0	8.5 \pm 2.0	7.9 \pm 0.9	8.1 \pm 1.1
3	7.2 \pm 0.7	16.0 \pm 2.7	15.5 \pm 2.1	14.6 \pm 1.5	8.8 \pm 1.6	6.9 \pm 0.7	6.9 \pm 0.6	6.6 \pm 0.4
4	7.6 \pm 0.4	18.7 \pm 2.4	17.2 \pm 2.1	16.3 \pm 1.6	11.3 \pm 1.0	7.8 \pm 0.6	7.7 \pm 0.5	7.4 \pm 0.4
5	7.7 \pm 0.6	18.0 \pm 1.4	17.7 \pm 2.6	16.6 \pm 1.0	11.0 \pm 0.6	7.9 \pm 0.5	7.6 \pm 0.5	7.3 \pm 0.5

* $p < 0.05$, bazal değere göre

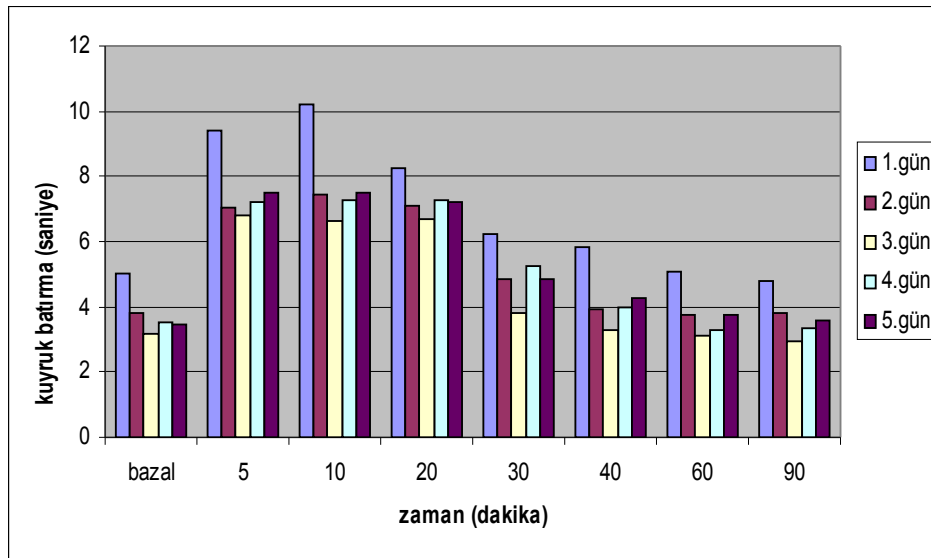


Şekil 16: Deksmetomidin uygulanan ratların sıcak zemin testindeki reaksiyon süreleri (ort)

Tablo XVI: Deksmetomidin uygulanan ratların kuyruk batırma testindeki reaksiyon süreleri (saniye) (ort ± SS)

Gün	bazal	5.dk*	10. dk*	20. dk*	30. dk*	40. dk	60. dk	90. dk
1	5.0±0.4	9.4±0.8	10.2±1.6	8.2±0.8	6.2±0.8	5.8±0.7	5.0±0.8	4.7±0.8
2	3.8±0.8	7.0±1.5	7.4±1.6	7.1±1.3	4.8±0.9	3.9±0.6	3.7±0.6	3.8±0.6
3	3.1±0.3	6.8±0.3	6.6±0.5	6.6±0.6	3.8±0.8	3.2±0.3	3.1±0.3	2.9±0.3
4	3.5±0.3	7.2±0.4	7.2±0.4	7.2±0.5	5.2±0.6	3.9±0.4	3.2±0.2	3.3±0.2
5	3.4±0.1	7.5±0.2	7.5±0.2	7.2±0.2	4.8±0.3	4.2±0.3	3.7±0.4	3.5±0.3

* p < 0.05, bazal değere göre



Şekil 17: Deksmetomidin uygulanan ratların kuyruk batırma reaksiyon süreleri (ort)

3.Sedasyon derecesi;

Deksmetomidin grubunda tüm ratlarda ilaç verildikten sonra hemen başlayan ve en az 60 dakika süren 1. dereceden sedasyon gözlemlendi. Kontrol grubundaki hiçbir ratta sedasyon gözlemlenmedi.

4.Motor fonksiyon;

Adımlama refleksi; Kontrol grubuyla karşılaştırıldığında deksmetomidin grubunda tüm ratlarda 5. dakikada başlayıp 30-40 dakika süren en az 1. dereceden adımlama refleksi kaybı izlendi. Kontrol grubundaki ratların hiçbirinde adımlama refleksi kaybı izlenmedi.

Dönebilme refleksi; Deksmetomidin grubunda, kontrol grubuna göre tüm ratlarda 5. dakikada başlayıp 30-40 dakika süren en az 1. dereceden adımlama refleksi kaybı izlendi. Kontrol grubundaki ratların hiçbirinde dönebilme refleksi kaybı izlenmedi.

HİSTOPATOLOJİK DEĞERLENDİRME

Spinal kordun her iki bölgesinden alınan kesitlerin morfolojik bulguları karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı. Her iki grupta da ödem ve gliozis gibi non spesifik değişiklikler benzer oranda görüldü.

Nöronal dejenerasyon ve inflamatuvar hücre yoğunluğunu içeren şiddetli reaksiyon bulgularına her iki grupta rastlanmadı, ayrıca 6. ve 21. günler arasında da histopatolojik değerlendirmede anlamlı fark bulunamadı (Tablo XVII, Tablo XVIII) ($p>0.05$).

Tablo XVII. Grupların servikal spinal kord kesitlerinin histopatolojik değerlendirilmesi
n(%)

Değişiklik	6.GÜN		21.GÜN	
	Grup Deks	Grup K	Grup Deks	Grup K
Non-spesifik değişiklik	5 (%63)	6 (%86)	7 (%100)	5 (%63)
Hafif şiddette değişiklik	3 (%37)	1 (%14)	0 (%0)	3 (%37)
Belirgin değişiklik	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)

Tablo XVIII. Grupların lomber spinal kord kesitlerinin histopatolojik değerlendirilmesi
n(%)

Değişiklik	6. GÜN		21.GÜN	
	Grup Deks	Grup K	Grup Deks	Grup K
Non-spesifik değişiklik	6 (%75)	6 (%86)	7 (%100)	8 (%100)
Hafif şiddette değişiklik	2 (%25)	1(%14)	0 (%0)	0 (%0)
Belirgin değişiklik	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)

TARTIŞMA

Spinal yoldan uygulanan ilaçların farklı ağrı türlerinde değişik etki göstermeleri sıklıkla nöroaksiyel bloklarda uygulanmalarına neden olmuştur. Analjezik etki potansiyelini arttırmak ve yan etkileri azaltmak için adjuvan ilaçların kullanımı son yıllarda giderek artış göstermektedir. Çok sayıda sinir ve sinir kökünün medulla spinalisi terk ettiği sırada bloke edildiği spinal ve epidural bloklar geniş alanları etkileyen bloklardır. Bu nedenle bu ilaçların kullanımından önce uzun süreli uygulanmalarının nörotoksik açıdan deneysel modellerde değerlendirilmesi gerekmektedir. Medulla spinalis ya da sinir kökü toksisitesi, spinal yoldan bir ilaca maruz kalınmasının ardından kendini histolojik veya fizyolojik belirtilerle gösterebilir.

Deksmedetomidin analjezi oluşturan, santral ve periferik mekanizmalarla hemodinamik stresi azaltan etkileri nedeniyle postoperatif ağrı tedavisinde kullanılabilir bir ajan gibi görülmektedir. Deksmedetomidin diğer alfa₂ agonistlerle kıyaslandığında reseptöre spesifite ve selektivitesi daha yüksek ve analjezik etki potansiyeli daha fazladır. Bu nedenle nöroaksiyel bloklarda lokal anesteziye ilave ideal bir adjuvan olabilir. Yüksek selektif alfa₂ agonist olan deksmedetomidinin

analjezik etkisi birçok çalışmada araştırılmıştır. Bu çalışmalarda, alfa₂ agonistlerin sedatif ve analjezik etkinliğinin olduğu gösterilmiştir.^{45,114}

Alfa₂ agonistlerin analjezik etkisinin keşfi 1980'li yıllarda olmuştur. Alfa₂ agonist ilaçların intratekal kateter yoluyla uygulanması sonucu oluşan antinosiseptif etki ilk kez 1981 yılında Yaks and Reddy,¹¹⁵ tarafından tanımlanmıştır. Alfa₂ agonistlerin analjezik etki potansiyelleri hem sistemik hem de spinal yolla uygulanarak gösterilmiş ve spinal yolla uygulamadaki analjezik etkinliğinin daha potent olduğu bildirilmiştir. Spinal kordun dorsal boynuzundaki substansia jelatinozada bulunan alfa₂ reseptörler periferel A-delta ve C lifleri tarafından uyarılan nosiseptif nöronların ateşlenmesini inhibe ederler. Böylece nosiseptif nörotransmitter olan substans P'nin salınımı engellenerek deksmedetomidinin sedatif ve analjezik etkileri supraspinal ve spinal düzeydeki alfa₂ reseptörlerin uyarılmasıyla oluşur.¹¹⁶

Deksmedetomidin ile yapılan insan çalışmalarında, Al Mustafa ve ark,¹¹⁷ ürolojik cerrahide spinal anestezide bupivakaine, 5 ve 10 µg deksmedetomidin eklemiştir ve deksmedetomidinin adjuvan olarak eklenmesinin duyu ve motor blok süresini uzattığını tespit etmişlerdir. Diğer bir çalışmada, Kanazi ve ark,¹¹⁸ insanlarda intratekal 12 mg bupivakaine eklenen 3 µg deksmedetomidin ve 30 µg klonidinin hemodinamiyi bozmadan ve sedasyon oluşturmadan motor ve duysal blok süresini uzattığını saptamışlardır. Ancak insanlarda etkinlik çalışmaları yapılmadan önce, hayvan çalışmalarıyla nörotoksik etkinin olmadığını ortaya konması gerekmektedir. Biz de bu amaçla öncelikle laboratuvar hayvanlarında çalışma yapmayı düşündük.

Ratlarda yapılan çalışmalarda, Fisher ve ark,¹⁰ ratlarda intratekal yoldan uyguladıkları deksmedetomidinin 3 ve 10 µg dozlarında sıcak zemin ve kuyruk batırma testinde anlamlı uzama tespit etmişler. Joo ve ark,¹¹⁹ ratlarda intratekal yoldan uyguladıkları 0.3, 1, 3, 10 µg deksmedetomidinin analjezik etkinliğini kuyruk batırma testi ile değerlendirmişler ve doza bağımlı olarak analjezik etki gözlemledikleri ve bu etkinin 3 µg lık dozda başladığını tespit saptamışlardır. Ayrıca aynı dozlarda sedasyon oluşturduğunu da göstermişlerdir. Bir diğer çalışmada ratlara 1.5, 3 ve 6 µg'lık deksmedetomidin intratekal yoldan uygulanmış, antinosiseptif etkinlik kuyruk batırma testi ile değerlendirilmiş ve antinosiseptif etkinliğin 3 µg'lık dozda meydana geldiğini tespit etmişlerdir.¹¹ Biz de çalışmamızda deksmedetomidinin analjezik etkinliğinin gösterildiği en düşük dozu olan 3 µg'lık dozunu kullandık ve benzer şekilde

intracerebroventriküler olarak uygulandığında da 3 µg lık dozun kuyruk batırma ve sıcak zemin testlerinde anlamlı uzama yaptığını saptadık.

Guo ve ark,¹²⁰ ratlara lokus serelous kateterizasyonu ile 3,5 µg deksmedetomidin uygulanması ile kuyruk batırma testinde gecikme tespit etmişler ve bu cevabın doza bağımlı olarak arttığını göstermişlerdir. Horvath ve ark,¹²¹ ratlara intratekal yoldan uyguladıkları 9 µg deksmedetomidin ile kuyruk batırma testinde antinosiseptif etki oluştuğunu tespit etmişlerdir. Biz de çalışmamızda deksmedetomidinin kuyruk batırma testinde kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı derecede gecikmeye neden olduğunu gördük.

Saito ve ark,¹²² ratlarda altı gün boyunca morfin ve lidokainin birlikte intratekal uygulanması sonucu morfin toleransını kuyruk batırma ve kolorektal distansiyon testlerini kullanarak değerlendirmişler ve lidokainin morfin toleransını etkilemediğini göstermişlerdir. Abraham ve ark,¹²³ ratlarda kortikosteroidlerin kronik intratekal uygulamada analjezik ve nörotoksik etkisini değerlendirmek için, beş gün arayla toplam dört kez uygulama yapmışlar ve nörotoksik etkiye rastlamamışlardır. Yaksh ve ark,¹²⁴ neostigmin metilsülfatın ratlarda ve köpeklerde kronik intratekal uygulamada nörotoksik etkisini değerlendirmek için dört gün boyunca günde tek doz olarak uygulamışlardır. Biz de çalışmamızda deksmedetomidinin uzun süreli uygulamada analjezik ve nörotoksik etkisini değerlendirmek için, beş gün boyunca günde tek doz olarak intracerebroventriküler olarak uyguladık.

Ayrıca Hayashi ve ark, ratlara yedi gün boyunca subkütan olarak uyguladıkları deksmedetomidin ile klonidini karşılaştırdıklarında deksmedetomidin uygulanması sonrası daha az tolerans geliştiğini tespit etmişler ve bu nedenle deksmedetomidinin kronik ağrı tedavisinde klonidine göre daha sık kullanılacak bir ilaç olduğunu bildirmişlerdir.¹²⁵ Bizim çalışmamızda beş gün boyunca uyguladığımız deksmedetomidin, hergün aynı düzeyde analjezik ve sedatif etki gösterdi. Bu da uzun süreli uygulamada deksmedetomidine karşı tolerasyon gelişmediğinin bir bulgusu olabilir.

Deksmedetomidin anksiyolitik ve sedatif etkisini santral sinir sisteminde majör adrenerjik innervasyon sahası olan lokus ceruleusda alfa₂ adrenoreseptörlerin aktivasyonu ile gösterir. Deksmedetomidin özellikle solunum depresyonu yapmaksızın hastalarda sedoanaljezi sağlayabilen yeni bir ilaçtır. Deksmedetomidin sedatif, analjezik

ve anksiyolitik özellikleri olan güçlü selektif alfa₂ agonisttir.¹²⁶ Uyanık kraniotomi, yoğun bakımda entübasyonun tolerasyonu ve fiberoptik bronkoskopi için güvenli bir şekilde sedasyon amacıyla kullanılmaktadır.^{126,127} Düşük infüzyon dozlarında (0.5–0.7 µg/kg/dk) bile amnestik, sedatif ve analjezik özelliklere sahip bir ajan olarak kullanılmaktadır.¹²⁸ Ansah ve ark,¹²⁹ kedilerde intramüsküler olarak uyguladıkları 25, 50, 75 µg/lık dozlarda deksmedetomidin ve 50, 100, 150 µg/kg'lık dozlarda medetomidin ile doza bağımlı olarak sedasyon ve analjezi elde etmişlerdir. Sedasyonun artan deksmedetomidin dozlarında daha belirgin olduğunu saptamışlardır. Grint ve ark,¹³⁰ köpeklerde sistemik olarak uygulanan 5 mg/kg petidine deksmedetomidin ekleyerek sedatif etkileri değerlendirmişler 5 ve 10 µg dozlarda eklenen deksmedetomidin ile belirgin olarak sedatif etki gözlemlemişlerdir. Honkavaara ve ark,¹³¹ köpeklerde 5 µg/kg deksmedetomidin ve 5 µg/kg deksmedetomidin + L-659,066 (periferik alfa₂ reseptör antagonisti) intravenöz uygulanması sonrası benzer oranda sedasyon oluştuğunu tespit etmişlerdir. Zornow,¹³² tavşanlarda deksmedetomidinin sedatif, hemodinamik ve ventilatuar etkilerini değerlendirmek için intravenöz olarak 20, 80, 320 µg/kg uygulamış, deksmedetomidinin sedatif etkinliğinin doza bağımlı olarak arttığını tespit etmiştir. Ratlarda ise deksmedetomidin ile yapılan sedasyon çalışmalarında, Burkle ve ark,¹³³ ratlara üç farklı alfa adrenerjik agonist olan deksmedetomidini, klonidini ve UK-14.304'ü sırasıyla 3-10 µg, 10-100 µg, 3-30 µg dozlarında intraserebroventriküler yoldan uygulamışlar ve sedatif etkilerin deksmedetomidinde daha fazla gözlendiğini tespit etmişler. Diğer bir çalışmada ratlara intratekal ve sistemik olarak uygulanan 3 ve 10 µg deksmedetomidin ile sedasyon gözlemlenmiştir, ayrıca deksmedetomidinin sistemik verildiğinde oluşturduğu sedasyonun intratekal uygulamaya göre daha hızlı ve derin olduğunu gözlemlemişlerdir.¹⁰ Xu ve ark,¹³⁴ ratlara intratekal yoldan uyguladıkları 2,5 ve 5 µg dozdaki radolmin ve deksmedetominin sedatif etkinliğini değerlendirmişler ve deksmedetomidinin radolminden daha fazla sedasyon oluşturduğunu göstermişlerdir. Sanders ve ark,¹³⁵ yenidoğan ratlarda deksmedetomidinin antinosiseptif ve hipnotik etkinliğini değerlendirdikleri çalışmada deksmedetomidini 10 ve 50 µg dozlarında subkutan olarak uygulamışlar ve 50 µg dozdaki deksmedetomidin ile hipnotik etkinin yenidoğan ratlarda daha belirgin olduğunu saptamışlardır. Biz çalışmamızda intraserebroventriküler yoldan 3 µg olarak uyguladığımız deksmedetomidin ile belirgin

sedatif etki gözlemledik ve bu sedasyonun ilaç uygulanmasından hemen sonra çok hızlı şekilde oluştuğunu saptadık.

Deksmedetomidin nöromusküler kavşakta etkili olmamasına rağmen kaslar üzerinde benzodiazepinler gibi santral bir etkisi vardır. Sinir kas kavşağını etkilemeden santral yolla kas gevşekliği sağlayabilmektedir.⁹² Hayashi ve ark,¹³⁶ subkutan morfin verilen ratlarda intraperitoneal olarak uygulanan deksmedetomidinin hipnotik etkisini adımlama refleks kaybı yöntemini kullanarak değerlendirmişler. Morfin uygulanan ratlarda deksmedetomidinin daha belirgin hipnotik etki oluşturduğunu tespit etmişler. Weinger ve ark,¹³⁷ yaptıkları çalışmada intraperitoneal yoldan 30 µg/kg deksmedetomidin verilen ratlarda alfentanile bağlı kas rijiditesi olmadığını tespit etmişlerdir. Biz de benzer şekilde deksmedetomidin uygulanan ratlarda adımlama ve dönebilme refleks kaybı gözlemledik. Bu etki deksmedetomidinin oluşturduğu ileri derecede sedasyona veya santral etkisi sonucu oluşan kas tonusu azalmasına bağlı olabilir.

Direkt olarak intratekal aralığa uygulanan ilaçlar santral sinir sistemi zedelenmesi ve nörotoksikite riski taşımaktadır. İntratekal uygulanan ilaçların güvenle kullanılabilmesi için santral sinir sistemine etkilerinin kesin olarak ortaya konulması gerekir. İntratekal kateterden sadece serum fizyolojik enjekte edilen ratlarda kateterin seyri boyunca leptomeninklere bitişik bölgelerde çok sayıda mononükleer inflamatuvar hücre görülürken, sadece kateter takılıp enjeksiyon yapılmayan ratlarda ise inflamatuvar hücre infiltrasyonu daha az olmaktadır.¹³⁸ Tavşanlara yerleştirilen silikon kateter etrafında ise meningeal kalınlaşma tespit edilmiştir.¹³⁹ Bir diğer çalışmada ratlarda epidural kateter yerleştirilmesi sonucu kateter çevresindeki kas ve subkutanöz dokularda minör lökosit infiltrasyonu ve dev hücre formasyonu geliştiği bildirilmiştir.¹⁴⁰ Ayrıca kliniğimizde daha önce yapılan tez çalışmasında İşgüzar ve ark,¹² ratlarda oksipitoservikal bölgeden girişim yapıp kaudale doğru 8.5 cm ilerletilerek spinal kateter yerleştirmişlerdir. Kateterden 3µg deksmedetomidin uygulanmış ve nörotoksik etkisi değerlendirilmiştir. Morfolojik açıdan serum fizyolojik uygulanan grup ile deksmedetomidin uygulanan grup arasında fark olmamasına rağmen, nöron sayısının deksmedetomidin grubunda daha az olması, intratekal uygulanan deksmedetomidinin nörotoksikiteye yol açabileceğini düşündürmüştür. Ancak nöronal dejenerasyon ve inflamatuvar hücre yoğunluğunu içeren şiddetli reaksiyon bulguları her iki grupta benzer

oranda tespit edildiğinden bu bulguların spinal kateterizasyona bağılı olarak meydana gelmiş olabileceği düşünölmüştür. Bu nedenle biz çalışmamızda intratekal yerleştirilen kateterin neden olabileceği muhtemel histopatolojik olumsuz etkileri (fibrozis, lenfosit infiltrasyonu) önlemek için spinal kord ile direk ilişkisi olmayan intraserebroventriküler kateter tekniğini tercih ettik ve her iki grupta nonspesifik değişiklikleri benzer oranda tespit ettik. Şiddetli reaksiyon bulgularına ise her iki grupta da ne kısa dönemde, ne de uzun dönemde rastladık. Morfolojik olarak gruplar arasında fark olmaması bize deksmedetomidinin nörotoksisiteye neden olmadığını düşündürdü.

Çalışmamızda sadece histopatolojik değerlendirme yapıldı. Nörotoksik etkinliği değerlendirmede immünhistokimyasal yöntemler daha değerli veriler sunmaktadır. İmmünhistokimyasal (ED-1 primer antibody, myelin basic protein, biotinylated goat/mouse anti-rabbit/anti-mouse ıg –sekonder antikor v.b) yöntemlerle daha ileri değerlendirme yapılarak daha detaylı sonuçlar alınabilir. Ancak bu yöntemlerin maliyeti yüksek olduğu için çalışmamızda kullanamadık. İlaç uygulama yerimiz beyinde lateral ventrikül bölgesiydi. Bu bölgeden uygulanan ilaçlar BOS dolaşımına karışarak spinal kordu etkilemektedir. Aldığımız histolojik kesitler enjeksiyon bölgesine göre daha distal kısımlar olan servikal spinal kord ve lomber spinal kord bölgeleriydi. Direkt alfa₂ adrenerjik agonistlerin beyinde etkilediği bölge olan lokus sereleustan histopatolojik ve immünhistokimyasal değerlendirme yapılabilirdi. Ancak beynin bu bölgesine ulaşarak kesit alma işlemi teknik olarak daha zor olduğu için sadece spinal kord bölgelerinden değerlendirme yapıldı.

Sonuç olarak; ratlarda intraserebroventriküler yolla uygulanan 3 µg'lık deksmedetomidin, yaklaşık 30 dk süren antinosisseptif etkiye ve en az 60 dakika devam eden sedasyona neden olmaktadır. Ratlara beş gün boyunca intraserebroventriküler deksmedetomidin uygulaması tolerans gelişmesine yol açmamaktadır. Morfolojik açıdan gruplar arasında fark olmaması nedeniyle intraserebroventriküler yoldan uzun süreli uygulanan deksmedetomidinin nörotoksisiteye neden olmadığını düşünmekteyiz. Ancak farklı histokimyasal tetkik yöntemleri kullanılarak ve beyinde lokus sereleustanda kesitler alınarak deksmedetomidinin nörotoksik etkisinin olmadığını desteklenmesi uygun olacaktır.

KAYNAKLAR

1. Kayhan Z: Klinik Anestezi. 2. Baskı. İstanbul: Logos Yayıncılık Tic. A.S. 1997: 623-38.
2. Morgan E. Klinik Anesteziyoloji 3. Baskı Güneş Kitapevleri Ltd; 2004, 253-80.
3. Erdine S: Rejyonel Anestezi. Nobel Tıp Kitapevleri Ltd 2005, 185-91.
4. D'Angelo R. Should we administer epidural or spinal clonidine during labor? Reg Anesth Pain Med 2000; 25:3-4.
5. Mercier FJ, Boulay G, Ber Ayed M, Benhamou D. Combined spinal and epidural analgesia for labor. Prolongation by the addition of a minidose of clonidine to sufentanil. An initial study. Ann Fr Anesth Reanim 1996; 15: 263-5.
6. Loo CC, Dahlgren G, Irestedt L. Neurological complications in obstetric regional anaesthesia. Int J Obstet Anesth 2000;9:99-124.
7. Horlocker TT, Wedel JD. Neurologic complications of spinal and epidural anesthesia. Reg Anesth Pain Med 2000;25:83-98.
8. Jones SL, Gebhart GF. Characterization of coeruleus inhibition of the noniceptivetail-flick reflex in rat: mediation by spinal α_2 adrenoreceptor. Brain Res 1986; 364:315.
9. Sabbe MB, Penning JP, Ozaki GT, Yaksh TL. Spinal and systemic action of the α_2 receptors agonist dexmedetomidine in dogs. Anesthesiology 1994; 80:1057-72.
10. Fisher B, Zornow MH, Yaksh TL, Peterson BM. Antinociceptive properties of intrathecal dexmedetomidine in rats. Eur J Pharmacol 1991; 192:221-5.
11. Kalso EA, Pöyhia R, Rosenberg PH. Spinal antinociception by dexmedetomidine, a highyl selective α_2 -adrenergic agonist. Pharmacol Toxicol 1991; 68:140-3.
12. İşgüzar Ö. Ratlarda antinosiseptif dozda intratekal deksmedetomidinin nörotoksik etkisi. Uzmanlık tezi. Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon AD, 2007.
13. Grene NM. Physiology of spinal anesthesia. 4th editions Williams-Wilkins, 1993; 123-45.
14. Bridenbauugh PO, Grene NM, Brull SJ. Spinal (Subarachnoid) Neural Blockade. Neural Blockade in Clinical Anesthesia and management of pain M.J. Cousine, P.O Bridenbaugh (Eds). 3rd edition. Lippincott Raven.1998, 203-41.

15. Rawal N, Van Zundert A, Holmstöm B, Crowhurst JA. Combined spinal-epidural technique. *Reg Anesth* 1997; 22: 406-23.
16. Kayhan Z. Klinik Anestezi. 2. baskı. İstanbul: Logos Yayıncılık; 1997; 435- 52.
17. Morgan GE, Mikhail MS, Murray MJ, Larson CP. *Clinical Anesthesiology*. 3rd edition. Los Angeles: The McGraw-Hill Companies; 2002, 253-344.
18. Erdine S. Periferik Sinir Fizyolojisi ve Lokal Anestezik Ajanlar, Sinir Blokları. İstanbul: Emre matbaacılık; 1993, 49-80.
19. Korfalı G, Kahveci F, Yılmazlar A, Bilgin H, Yavaşçaoğlu B. Lokal Anestezikler, Anestezide Temel Konular. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2003, 117-29.
20. Mardirosoff C, Dumont L, Lemedioni P, Pauwels P, Massaut J. Sensory block extension during combined spinal and epidural. *Reg Anesth Pain Med* 1998; 23:92-5.
21. Colins VJ. *Principles of Anesthesiology*. 3rd Ed. Volume II, Philadelphia: Lea and Febiger, 1993; 1232-82.
22. Veering B, Strichartz G R. Local Anesthetics. In: Brown DL. *Regional Anesthesia and Analgesia*. Philadelphia:1996; 188-207.
23. Gürel E, Timlioğlu Ö. Alfa2 adrenerjik agonistlerin ağrı kontrolündeki yeri. *T Klin Tıp Bil* 1996; 16:360-363.
24. Paalzow G. Analgesia produced by clonidine in mice and rats. *J Pharm Pharmacol* 1974; 26:361-3.
25. Dennis SG, Melzack R, Gutman S, Baucher F. Pain modulation by adrenergic agents and morphine as measured by three pain tests. *Life Sci* 1980; 26:1247.
26. Chan SHH, Lai YY. Effects of aging on pain responses and analgesic efficacy of morphine and clonidine in rats. *Exp Neurol* 1982; 75:112.
27. Pertovaara A, Hamalainen MM, Kauppila T, Mecke E, Carlson S. Dissociation of the alpha-2 adrenergic antinociception from sedation following microinjection of medetomidine into the locus coeruleus in rats. *Pain* 1994; 57:207-15.
28. Pertovaara A. Antinociception induced by alpha-2 adrenergic receptor agonists, with special emphasis on medetomidine studies. *Prog Neurobiol* 1993; 40:691-709.
29. Idanpaan Heikkila JJ, Kalso EA, Seppale T. Antinociceptive actions of dexmedetomidine and the kappa-opioid agonists U-50, 488H agonist noxious

- thermal, mechanical and inflammatory stimuli. *J Pharmacol Exp Ther* 1994; 271:1306-13.
30. Bannet F, Liu N, Delaunay L. Alpha2 adrenergic agonists in pain management. *Anesthetic Pharmacol* 1993; 2:193-6.
 31. Unnerstall J, Kopajtic R, Kahar MJ. Distribution of a2 agonist binding sites in the rat and human central nervous system: analysis of some functional, anatomic correlates of the pharmacologic effects of clonidine and related adrenergic agents. *Brain Res* 1984; 7:69-101.
 32. Hamalainen MM, Pertovaara A. The antinociceptive action of an alpha-2 adrenoreceptor agonist in the spinal descending inhibiton. *Brain Res Bull* 1995; 6:581-7.
 33. Hoehn K, Reid A, Sawynok J. Pertusis toxin inhibits antinociception produced by intrathecal injection of morphine, noradrenaline and baclofen. *Eur J Pharmacol* 1988; 146:65-72.
 34. Dunlop K, Fischbach GD. Neurotransmitters decrease calcium conductance activated by depolarization of embryonic sensor neurons. *J Physiol* 1981; 317:519-35.
 35. Holz GGIV, Raine SG, Dunlop K. GTP-binding proteins mediate transmitter inhibition of voltage dependent calcium channel. *Nature* 1989; 319:670-2.
 36. Hovarth G, Benedek G, Szikszay M. Enhancement of fentanyl analgesia by clonidine plus verapamil in rats. *Anesth Analg* 1990; 70:284-8.
 37. Gordh T, Jansson I, Hartvig P, Gilberg PG, Post C. Interactions between noradrenergic and cholinergic mechanisms involved in spinal nociceptive processing. *Acta Anaesth Scand* 1989; 33:39-47.
 38. Siedel F, Maze M, Dement WC and Edgar DM. Alpha2 adrenergic modulation of sleep: time-of-day dependent pharmacodynamic profiles of dexmedetomidine and clonidine in the rat. *J Pharmacol Exp Ther* 1995; 275:263-73.
 39. Sullivan AF, Dashwood MR, Dickenson AH. Alpha 2-adrenoceptor modulation of nociception in rat spinal cord: location, effects and interactions with morphine. *Eur J Pharmacol* 1987; 138:168-77.

40. Murata Nakagawa I, Kumeta Y, Kihata LM, Collins JG. Intrathecal clonidine suppresses noxiously evoked activity of spinal wide dynamic range neurons in cats. *Anesth Analg*. 1989; 69:185-91.
41. Ossipau MH, Suarez LJ, Spaulding TC. A comparison of the antinociceptive and behavioral effects of intrathecally administered opiates, Alpha2 adrenergic agonist, and local anesthetic in mice and rats. *Anesth Analg* 1988; 67:616-24.
42. Omote K, Kitahata LM, Collins JG, Nakahatani K, Nakagawa I. Interaction between opiate subtype and a2 adrenergic agonists in suppression of noxiously evoked activity of WDR neurons in the spinal dorsal horn. *Anesthesiology* 1991; 74:737-43.
43. Milne B, Cervenkov W, Jhamandas K. Intrathecal clonidine: analgesia and effect of opiate withdrawal in the rat. *Anesthesiology* 1985; 62:34-8.
44. Raffa RB, Martinez RP. The glibenclamide-shift of centrally acting antinociceptive agents in mice. *Brain Res* 1995; 677:277-82.
45. Maze M, Tranquilli W. Alpha-2 adrenoceptor agonists: Defining the role in clinical anesthesia. *Anesthesiology* 1991; 74:581-605.
46. Rawal N. Spinal antinociception: clinical aspects. *Ann Med* 1995; 27:263-8.
47. Kumar A, Bose S, Bhattacharya A, Tandon OP, Kundra P. Oral clonidine premedication for elderly patients undergoing intraocular surgery. *Acta Anesth Scand* 1992; 36:159-64.
48. Hayashi Y, Maze M. Alpha2 adrenoreceptor agonists and anaesthesia. *Br J Anaesth* 1993; 71:108-18.
49. Segal IS, Jarvis DJ, Duncan RS, White PF, Maze M. Clinical efficacy of oral-transdermal clonidine combinations during the perioperative period. *Anesthesiology* 1991; 74:220-5.
50. Racle JP, Benkhadda A, Poy JY. Prolongation of isoboric bupivacaine spinal anesthesia with epinephrine and clonidine for hip surgery in the elderly. *Anesthesiology* 1987; 66:442-6.
51. Bonnet F, Brun-Buisson V, Saada M. Dose-related prolongation of hyperbaric tetracaine spinal anesthesia by clonidine in humans. *Anesth Analg* 1989; 68:619-22.

52. Dekock M, Pichon G, Scholtes JL. Intraoperative clonidine enhances postoperative morphine patient controlled analgesia. *Can J Anaesth* 1992;39:537-44.
53. Bonnet F, Boico O, Rostaing S. Extradural clonidine analgesia in postoperative patients. *Br J Anaesth* 1989; 63:465-9.
54. Coombs DW, Saunders RL, Lachance D. Intrathecal morphine tolerance: use of intrathecal clonidine DADLE and intraventricular morphine. *Anesthesiology* 1985; 62:358-62.
55. Eisenach JC, Dawson DA, Sanders R. A double blind comparison of epidural clonidine and morphine in patients with intractable pain. *Pain* 1988; 34:123-8.
56. Xu XJ, Puke MJC, Wiesenfeld H. The depressive effect of intrathecal clonidine on the spinal flexor reflex is enhanced after sciatic nerve section in rats. *Pain* 1992; 51:145.
57. Dyck JB, Shafer SL. Dexmedetomidine pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Anaesth Pharm Review* 1993; 1: 238-245.
58. Mantz J. Dexmedetomidine. *Drugs of Today* 1999; 35: 151-157.
59. Bhana N, Goa KL, Mc Clellan KJ. Dexmedetomidine. *Drugs* 2000; 59: 263-268.
60. Virtanen R, Savola JM, Saano V, Nyman L. Characterization of the selectivity specificity and potency of medetomidine an α_2 adrenoreceptor agonist. *Eur J Pharmacol* 1988; 150: 9-12.
61. Ahlquist RP. A study of adrenergic receptors. *Am J Physiol* 1948; 153: 586-600.
62. Langer SZ. Presynaptic regulation of catecholamine release. *Biochem Pharmacol* 1974; 23: 1793-1800.
63. Drew GM, Whiting SB. Evidence for two distinct types of postsynaptic alpha adrenoreceptor in vascular smooth muscle in vivo. *Br J Pharmacol* 1979; 67: 207-15.
64. Cotecchia S, Kobilka BK, Daniel KW, Nolan RD, Lapetina EY, Caron MG, Lefkowitz RJ, Regan JW. Multiple second messenger pathways of alpha-adrenergic receptor subtypes expressed in eukaryotic cells. *J Biol Chem* 1990; 265: 63-9.
65. Metz SA, Halter JB, Robertson RP. Induction of defective insulin secretion and impaired glucose tolerance by clonidine. Selective stimulation of metabolic alpha adrenergic pathways. *Diabetes* 1978; 27: 554-62.

66. Vulliemoz Y, Sheii H, Virag L. Alpha₂ adrenoceptor agonists decrease cyclic guanosine 3-5 monophosphate in the mouse brain. *Anesthesiology* 1996; 85: 544-50.
67. Eisenach JC, Shafer SL, Bucklin BA, Jackson C, Kallio A. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of intraspinal dexmedetomidine in sheep. *Anesthesiology* 1994; 80: 1349-59.
68. Pertovaara A, Kauppila T. The effect of medetomidine an alpha₂ adrenoceptor agonist in various pain tests. *Eur J Pharmacol* 1990; 179:108-14.
69. Kuhmonen J, Pokorny L, Miettinen R. Neuroprotective effects of dexmedetomidine in the gerbil hippocampus after transient global ischemia. *Anesthesiology* 1997; 87: 371-7.
70. Maze M, Virtanen R, Daunt D, Banks SJ, Stover EP, Feldman D. Effects of dexmedetomidine a novel imidazole sedative anesthetic agent studies steroidogenesis, invivo and invitro studies. *Anesth Analg* 1991; 73: 204-8.
71. Shafer A, White PP, Urquhart ML. Outpatient premedication use of midazolam and opioid analgesics. *Anesthesiology* 1989; 71: 495-498.
72. Hein L, Limbird LE, Eglen RM, Kobilka BK. Gene substitution/knockout to delineate the role of alpha₂ adrenoceptor subtypes in mediating central effects of catecholamines and imidazolines. *Ann NY Acad Sci* 1999; 881:265-271.
73. MacMillan LB, Hein L, Smith MS, et al. Central hypotensive effects of the alpha_{2a} adrenergic receptor subtype. *Science* 1996; 273:801-803.
74. Link RE, Desai K, Hein L. Cardiovascular regulation in mice lacking alpha₂-adrenergic receptor subtypes b and c. *Science* 1996; 273:803-805.
75. Kamibayashi T, Maze M. Clinical uses of alpha₂ adrenergic agonists. *Anesthesiology* 2000; 93:1345-1349.
76. Hein L. Transgenic models of alpha 2-adrenergic receptor subtype function. *Rev Physiol Biochem Pharmacol* 2001; 142:161-185.
77. Khan ZP, Ferguson CN, Jones RM. Alpha-2 and imidazoline receptor agonists. Their pharmacology and therapeutic role. *Anaesthesia* 1999; 54: 146-165.
78. Penttila J, Helminen A, Anttila M. Cardiovascular and parasympathetic effects of dexmedetomidine in healthy subjects. *Can J Physiol Pharmacol* 2004; 82:359-362.

79. Ebert TJ. The effects of increasing plasma concentrations of dexmedetomidine in humans. *Anesthesiology* 2000; 93: 382-94.
80. Tobias JD, Berkenbosch JW. Initial experience with dexmedetomidine in paediatric aged patients. *Paediatr Anaesth* 2002; 12: 171-175.
81. Scheinin B, Lindgren L, Randell T, Scheinin H, Scheinin M. Dexmedetomidine attenuates sympathoadrenal responses to tracheal intubation and reduces the need for thiopentone and perioperative fentanyl. *Br J Anaesth* 1992; 68: 126-31.
82. Aho M, Scheinin M, Lehtinen AM, Erkola O, Vuorinen J, Korttila K. Intramuscularly administered dexmedetomidine attenuates hemodynamic and stress hormone responses to gynecologic laparoscopy. *Anesth Analg* 1992; 75: 932-939.
83. Herr DL, Sum-Ping ST, England M. ICU sedation after coronary artery bypass graft surgery: dexmedetomidine-based versus propofol-based sedation regimens. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2003; 17: 576-584.
84. Wijeyesundera DN, Naik JS, Beattie WS. Alpha-2 adrenergic agonists to prevent perioperative cardiovascular complications: a meta-analysis. *Am J Med* 2003; 114:742-52.
85. Scholz J, Tonner PH. Alfa2 adrenoceptor agonists in anaesthesia. *Curr Opin Anaesthesiol* 2000; 13:437–442.
86. Ebert TJ, Hall JE, Barney JA. The effects of increasing plasma concentrations of dexmedetomidine in humans. *Anesthesiology* 2000; 93:382–394.
87. Lakhani PP, MacMillan LB, Guo TZ. Substitution of a mutant alpha2a adrenergic receptor via “hit and run” gene targeting reveals the role of this subtype in sedative, analgesic, and anesthetic-sparing responses in vivo. *Proc Natl Acad Sci* 1997; 94:9950–9955.
88. Venn RM, Bradshaw CJ, Spencer R. Preliminary UK experience of dexmedetomidine, a novel agent for postoperative sedation in the intensive care unit. *Anaesthesia* 1999; 54:1136–1142.
89. Venn RM, Hell J, Grounds RM. Respiratory effects of dexmedetomidine in the surgical patient requiring intensive care. *Crit Care* 2000; 4:302–308.

90. Belleville JP, Ward DS, Bloor BC, Maze M. Effects of intravenous dexmedetomidine in humans. Sedation, ventilation, and metabolic rate. *Anesthesiology* 1992; 77:1125–1133.
91. Hsu YW, Cortinez LI, Robertson KM. Dexmedetomidine pharmacodynamics. Crossover comparison of the respiratory effects of dexmedetomidine and remifentanil in healthy volunteers. *Anesthesiology* 2004; 101:1066–1076.
92. Talke PO, Caldwell JE, Richardson CA. The effects of dexmedetomidine on neuromuscular blockade in human volunteers. *Anesth Analg* 1999; 88: 633-639.
93. Aantaa R, Kanto J, Scheinin M. Dexmedetomidine, an alpha 2-adrenoceptor agonist, reduces anesthetic requirements for patients undergoing minor gynecologic surgery. *Anesthesiology* 1990; 73:230-235.
94. Ünlügenç H, Gündüz M, Güler T. The effect of pre-anaesthetic administration of intravenous dexmedetomidine on postoperative pain in patients receiving patient-controlled morphine. *Eur J Anaesthesiol* 2005;22:386-391.
95. Güneş Y, Gündüz M, Özcengiz D. Dexmedetomidine-remifentanil or propofol-remifentanil anesthesia in patients undergoing intracranial surgery. *Neurosurg Quarterly* 2005;15:122–126.
96. Jaakola ML, Salonen M, Lehtinen R, Scheinin H. The analgesic action of dexmedetomidine a novel alpha₂ adrenoceptor agonist in healthy volunteers. *Pain* 1991; 46: 281-285.
97. Taittonen MT, Kirvela OA, Aantaa R, Kanto JH. Effect of clonidine and dexmedetomidine premedication on perioperative oxygen consumption and haemodynamic state. *Br J Anaesth* 1997; 78: 400-406.
98. Housmans PR. Effects of dexmedetomidine on contractility relaxation and intracellular calcium transients of isolated ventricular myocardium. *Anesthesiology* 1990; 73: 919-922.
99. Fragen FJ, Fitzgerald PC. Effect of dexmedetomidine on the minimum alveolar concentration of sevoflurane in adults 55 to 75 years. *J Clin Anesth* 1999; 11: 466-470.
100. Khan ZP, Munday IT, Jones MR, Thornton C, Mant TG, Amin D. Effects of dexmedetomidine on isoflurane requirements in healthy volunteers.

- Pharmacodynamic and pharmacokinetic interactions. *Br J Anaesth* 1999; 83: 372-380.
101. Ghignone M, Quintin L, Duke PC, Kehler CH, Calvillo O. Effects of clonidine on narcotic requirements and hemodynamic response during induction of fentanyl anesthesia and endotracheal intubation. *Anesthesiology* 1986; 64: 36-42.
 102. Fleetwood-Walker SM, Mitchell R, Hope PJ, Molony V, Iggo A. An α_2 receptor mediates the selective inhibition by noradrenaline of nociceptive responses of identified dorsal horn neurons. *Brain Res* 1985; 334: 243-254.
 103. Zornow MH, Maze M, Dyck JB, Shafer SL. Dexmedetomidine decreases cerebral blood flow velocity in humans. *J Cereb Blood Flow Metab* 1993; 13: 350-353.
 104. Scheinin H, Aantaa R, Anttila M. Reversal of the sedative and sympatholytic effects of dexmedetomidine with a specific α_2 adrenoceptor antagonist atipamezol a pharmacodynamic and kinetic study in healthy volunteers. *Anesthesiology* 1998; 89: 574-584.
 105. Aho M, Erkola A, Scheinin H, Korttila K. Comparison of dexmedetomidine and midazolam sedation and antagonism of dexmedetomidine with atipamezole. *J Clin Anesth* 1993; 5: 194-203.
 106. Furst SR, Weienger MB. Dexmedetomidine, a selective α_2 agonist dose not potentiates the cardiorespiratory depression of alfentanil in the rat. *Anesthesiology* 1990; 72: 882-8.
 107. Scheinin H, Jaakola ML, Sjovald S, Ali-Melkkila T, Kaukinen S, Turunen J, Kanto J. Intramuscular dexmedetomidine as premedication for general anesthesia. *Anesthesiology* 1993; 78:1065-75.
 108. Bachand R, Scholz J, Pinaud M. The effects of dexmedetomidine on patients in the intensive care settings. *Intensive Care Med* 1999; 25: 160-3.
 109. Jakol ML. Dexmedetomidine premedication before intravenous regional anesthesia in minor outpatient hand surgery. *J Clin Anesth* 1994; 6: 204-11.
 110. Venn RM, Bryant A, Hall J, Grounds RM. Effect 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; 86:650-6.
111. Xu H, Aibiki M, Seki K, Ogura S, Ogli K. Effects of dexmedetomidine, an α_2 -adrenoceptor agonist, on renal sympathetic nerve activity, blood pressure, heart rate and central venous pressure in urethane-anesthetized rabbits. *J Auton Nerv Syst* 1998; 72:48-54.
 112. Menegaz RG, Kaputsa DR, Mauad H, de Melo Cabral A. Activation of α_2 adrenoreceptors in the rostral ventrolateral medulla evokes natriuresis by a renal nerve mechanism. *Am J Physiol* 2001; 218:98-101.
 113. Paxinos G, Watson C: *The Rat Brain in Stereotaxic Coordinates*, 4th edition. San Diego, Academic Press, 1998, pp 19–66.
 114. Eisenach JC, De Kock M, Klimscha W. α_2 adrenergic agonists for regional anesthesia: a clinical review of clonidine (1984-1995). *Anesthesiology* 1996; 85:655-74.
 115. Yaksh TL, Reddy SV. Studies in the primate on the analgesic effects associated with intrathecal actions of opiates, alpha-adrenergic agonists and baclofen. *Anesthesiology* 1981; 54:451–67.
 116. Kuraishi Y, Hirota N, Sato Y, Kaneko S, Satoh M, Takagi H. Noradrenergic inhibition of the release of substance P from the primary afferents in the rabbit spinal dorsal horn. *Brain Res* 1985; 359: 177-82.
 117. Al-Mustafa MM, Abu-Halaweh SA, Aloweidi AS, Murshidi MM, Ammari BA, Awwad ZM, Al-Edwan GM, Ramsay MA. Effect of dexmedetomidine added to spinal bupivacaine for urological procedures. *Saudi Med J* 2009; 30:365-70.
 118. Kanazi E, Aouad T, Jabbor I, Al Jazzar. Effect of low-dose dexmedetomidine or clonidine on characteristics of bupivacaine spinal block. *Acta Anaesth Scand* 2006; 50:222-27.
 119. Joó G, Horvath G, Klimscha W, Kekesi G, Dobos I, Szikszay M, Benedek G. The effects of ketamine and its enantiomers on the morphine or dexmedetomidine-induced antinociception after intrathecal administration in rats. *Anesthesiology*. 2000; 93:231-41.
 120. Guo TZ, Jiang JY, Maze M. Dexmedetomidine injection into the locus ceruleus produces antinociception. *Anesthesiology* 1996; 84:873-81.

121. Horváth G, Kovács M, Szikszay M, Benedek G. Mydriatic and antinociceptive effects of intrathecal dexmedetomidine in conscious rats. *Eur J Pharmacol.* 1994; 21;253:61-6.
122. [Saito Y](#), [Kaneko M](#), [Kirihara Y](#), [Sakura S](#), [Kosaka Y](#). Interaction of intrathecally infused morphine and lidocaine in rats (part II): effects on the development of tolerance to morphine. *Anesthesiology* 1998; 89:1464-70.
123. Abram SE, Marsala M, Yaksh TL. Analgesic and neurotoxic effects of intrathecal corticosteroids in rats. *Anesthesiology* 1994; 81:1198-205.
124. [Yaksh TL](#), [Grafe MR](#), [Malkmus S](#), [Rathbun ML](#), [Eisenach JC](#). Studies on the safety of chronically administered intrathecal neostigmine methylsulfate in rats and dogs. *Anesthesiology* 1995; 82:412-27.
125. Hayashi Y, Guo TZ, Maze M. Desensitization to the behavioral effects of alpha 2-adrenergic agonists in rats. *Anesthesiology* 1995; 82:954-62.
126. Venn RM, Karol MD, Grounds RM. Pharmacokinetics of dexmedetomidine infusions for sedation of postoperative patients requiring intensive care. *Br J Anaesth* 2002; 88:669-75.
127. Ard J, Doyle W, Bekker A. Awake craniotomy with dexmedetomidine in pediatric patients. *J Neurosurg Anesthesiol* 2003; 15:263-6.
128. Hall JE, Uhrich TD, Barney JA, et al. Sedative, amnestic, and analgesic properties of small-dose dexmedetomidine infusions. *Anesth Analg* 2000; 90: 699-705.
129. [Ansah OB](#), [Raekallio M](#), [Vainio O](#). Comparison of three doses of dexmedetomidine with medetomidine in cats following intramuscular administration. *J Vet Pharmacol Ther* 1998; 21:380-7.
130. Grint NJ, Burford J, Dugdale AH. Does pethidine affect the cardiovascular and sedative effects of dexmedetomidine in dogs? *J Small Anim Pract* 2009; 50:62-6.
131. Honkavaara JM, Raekallio MR, Kuusela EK, Hyvärinen EA, Vainio OM. The effects of L-659,066, a peripheral alpha2-adrenoceptor antagonist, on dexmedetomidine-induced sedation and bradycardia in dogs. *Vet Anaesth Analg* 2008; 35:409-13.
132. Zornow MH. Ventilatory, hemodynamic and sedative effects of the alpha 2 adrenergic agonist, dexmedetomidine. *Neuropharmacology* 1991; 30:1065-71.

133. Buerkle H, Yaksh TL. Pharmacological evidence for different alpha 2-adrenergic receptor sites mediating analgesia and sedation in the rat. *Br J Anaesth* 1998;81:208-15.
134. Xu M, Kontinen VK, Kalso E. Effects of radolmidine, a novel alpha2 -adrenergic agonist compared with dexmedetomidine in different pain models in the rat. *Anesthesiology* 2000; 93:473-81.
135. [Sanders RD](#), [Giombini M](#), [Ma D](#), [Ohashi Y](#), [Hossain M](#), [Fujinaga M](#), [Maze M](#). Dexmedetomidine exerts dose-dependent age-independent antinociception but age-dependent hypnosis in Fischer rats.. *Anesth Analg* 2005; 100:1295-302.
136. [Hayashi Y](#), [Guo TZ](#), [Maze M](#). Hypnotic and analgesic effects of alpha2 adrenergic dexmedetomidine in morphine-tolerant rats. *Anesth Analg* 1996; 83:606-10.
137. [Weinger MB](#), [Segal IS](#), [Maze M](#). Dexmedetomidine, acting through central alpha-2 adrenoceptors, prevents opiate-induced muscle rigidity in the rat. *Anesthesiology* 1989; 71:242-9.
138. Gordh T Jr, Olsson Y. Evaluation of the toxicity of subarachnoid clonidine, guanfacine and substance p-antagonist on rat spinal cord and nerve roots: Light and electron microscopic observations after chronic intrathecal administration. *Anesth Analg* 1986; 65:1303-11.
139. Mallinovsky JM, Bernard JM, Baudrimont M, Dumand JB, Lepage JY. A chronic model for experimental investigation of epidural anesthesia in the rabbit. *Reg Anesth* 1997; 22:80-85.
140. Bahar M, Rosen M, Vickers MD. Chronic cannulation of the intradural or extradural space in the rat. *Br J Anaesth* 1984; 56:405-10.