



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

**ÇOCUKLARDA LEVOBUPİVAKAİN İLE  
OLUŞTURULAN KAUDAL BLOK ÜZERİNE  
KAUDAL VE İNTRAVENÖZ KLONİDİNİN ETKİSİ**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**Dr. ŞERİFE ÖCALAN**

**KAYSERİ – 2008**



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

**ÇOCUKLARDA LEVOBUPİVAKAİN İLE**  
**OLUŞTURULAN KAUDAL BLOK ÜZERİNE**  
**KAUDAL VE İNTRAVENÖZ KLONİDİNİN ETKİSİ**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**Dr. ŞERİFE ÖCALAN**

**TEZ YÖNETİCİSİ**

**Doç.Dr. AYNUR AKIN**

**KAYSERİ – 2008**

## TEŞEKKÜR

Anabilim Dalı BaŐkanımız Prof. Dr. Adem Boyacı başta olmak üzere eğitimim süresince katkı ve desteklerini esirgemeyen değerli hocalarıma teşekkür ederim.

Tez çalıŐmamda ve uzmanlık eğitimim süresince, bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım tez danıŐmanım Doç. Dr. Aynur Akın'a, değerli hocalarım Prof. Dr. Aliye Esmaoğlu, Prof. Dr. Halit Madenoğlu, Doç. Dr. Kudret Doğru, Doç. Dr. Gülen Güler, Doç. Dr. Karamehmet Yıldız, Doç. Dr. Fatih Uğur, Doç. Dr. Zeynep Tosun, Yrd. Doç. Dr. Cihangir Biçer, Yrd. Doç. Dr. Recep Aksu'ya yardımları için teşekkür ederim.

# İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR .....	I
KISALTMALAR .....	IV
TABLO LİSTESİ .....	VI
GRAFİK – ŞEKİL LİSTESİ .....	VII
ÖZET .....	VIII
ABSTRACT .....	X
GİRİŞ VE AMAÇ .....	1
GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. ÇOCUKLARDA AĞRI.....	2
2.1.1. Postoperatif Ağrı Mekanizmaları.....	3
2.1.2. Postoperatif Ağrının Neden Olduğu Olumsuz Etkiler.....	5
2.1.3. Çocuklarda Postoperatif Analjezi Yöntemleri.....	6
2.2. KAUDAL BLOK .....	7
2.2.1. Anatomi .....	7
2.2.2. Bloğun Çocuklarda Yapılış Tekniği .....	8
2.2.3. Kaudal Bloğun Endikasyonları .....	10
2.2.4. Kaudal Bloğun Kontrendikasyonları .....	10
2.2.5. İstenmeyen Etki ve Komplikasyonlar.....	10
2.2.6. Çocuklarda Kaudal Bloğun Üstünlükleri.....	11
2.2.7. Sakıncaları .....	11
2.3. LOKAL ANESTEZİKLER .....	11
2.3.1. Sinirsel İleti ve Lokal Anesteziklerin Etki Mekanizmaları .....	12
2.3.2. Lokal Anesteziklerin Kimyasal Yapıları ve Sınıflandırılması...13	
2.3.3. Lokal Anesteziklerin Farmakokinetik Özellikleri .....	14
2.3.4 Lokal Anestezik Etki Süresinin Uzatılması ve Arttırılması.....	14

2.3.5. Organ Sistemlerine Etkileri .....	15
2.3.6. İlaç Etkileşimleri.....	16
2.3.7. Sistemik Toksikite.....	16
2.3.8. Çocuklarda Lokal Anesteziklerin Farmakolojisi .....	16
2.3.9. Levobupivakain (Chirocaine®).....	18
2.4. ADRENERJİK AGONİSTLER .....	21
2.4.1. Klonidin .....	22
2.5. CERRAHİ STRESE METABOLİK VE ENDOKRİN YANIT .....	27
2.5.1. Stres Yanıtı Başlatan Düzenleyen ve Sürdüren Etkenler.....	27
2.5.2. Endokrin Yanıtlar .....	28
2.5.3. İnflamatuar Yanıtlar.....	29
2.5.4. Stres Yanıtı Değiştiren Etkenler .....	30
2.5.5. Anestezinin Stres Yanıtına Etkisi .....	30
HASTALAR VE YÖNTEM .....	32
BULGULAR .....	36
TARTIŞMA.....	43
SONUÇLAR .....	50
KAYNAKLAR.....	51
TEZ ONAY SAYFASI .....	58

## KISALTMALAR

<b>ABD</b>	:Amerika Birleşik Devletleri
<b>ACTH</b>	:Adrenokortikotropik Hormon
<b>ASA</b>	:Amerikan Society of Anesthesiologists
<b>BOS</b>	:Beyin Omurilik Sıvısı
<b>Ca<sup>++</sup></b>	:Kalsiyum
<b>CGRP</b>	:Kalsitonin Geni İle İlişkili Peptit
<b>CHIPPS</b>	:Children and Infants Postoperative Pain Score
<b>Cm</b>	:Minimum Anestezik Konsantrasyon
<b>CO<sub>2</sub></b>	:Karbondioksit
<b>CRP</b>	:C-Reaktif Protein
<b>DAB</b>	:Diyastolik Arteriel Basınç
<b>dk</b>	:Dakika
<b>GABA</b>	:Gama Amino Butirik Asit
<b>GH</b>	:Büyüme Hormonu
<b>HKA</b>	:Hasta Kontrollü Analjezi
<b>HCO<sub>3</sub></b>	:Bikarbonat
<b>IL 6</b>	:İnterlökin-6
<b>IL 1</b>	:İnterlökin-1
<b>Im</b>	:İntramuskuler
<b>Iv</b>	:İntravenöz
<b>K<sup>+</sup></b>	:Potasyum
<b>Kg</b>	:Kilogram
<b>KAH</b>	:Kalp Atım Hızı
<b>IASP</b>	:International Association for the Study of Pain
<b>L</b>	:Litre
<b>ml</b>	:Mililitre
<b>mg</b>	:Miligram
<b>µg</b>	:Mikrogram
<b>Na<sup>+</sup></b>	:Sodyum
<b>NE</b>	:Norepinefrin
<b>NMDA</b>	:N-metil-D aspartikasit

<b>NSAİİ</b>	:Non-Steroid Antiinflamatuvar İlaçlar
<b>OAB</b>	:Ortalama Arter Basıncı
<b>PABA</b>	:Paraaminobenzoikasit
<b>SAB</b>	:Sistolik Arteriel Basınç
<b>SF</b>	:Serum Fizyolojik
<b>SSS</b>	:Santral Sinir Sistemi

## TABLO LİSTESİ

<b>Tablo 2.1.</b> CHİPPS Ağrı Skalası.....	34
<b>Tablo 2.2.</b> Ramsey Sedasyon Skalası .....	35
<b>Tablo 3.1.</b> Grupların Demografik Özellikleri ve Operasyon Süreleri .....	36
<b>Tablo 3.2.</b> Gruplarda KAH Değişiklikleri .....	37
<b>Tablo 3.3.</b> Gruplarda SAB ve DAB Değişiklikleri.....	38
<b>Tablo 3.4.</b> Gruplarda OAB Değişiklikleri .....	39
<b>Tablo 3.5.</b> Hastaların Analjezi İhtiyaç Durumları .....	40
<b>Tablo 3.6.</b> Hastaların Preoperatif ve Postoperatif Prolaktin, Kortizol ve Glukoz Düzeyleleri .....	41



## GRAFİK – ŞEKİL LİSTESİ

<b>Şekil 1.1.</b> Çocukta Dermatomların Şekli.....	8
<b>Şekil 1.2.</b> Kaudal Bloğun Yapılışı.....	9
<b>Şekil 1.3.</b> Lokal Anesteziklerin Yapısı.....	13
<b>Şekil 1.4.</b> Levobupivakainin Kimyasal Yapı Formülü.....	18
<b>Grafik 3.1.</b> Grupların KAH Değerleri .....	37
<b>Grafik 3.2.</b> Grupların SAB ve DAB Değerleri .....	38
<b>Grafik 3.3.</b> Grupların OAB Değerleri .....	39
<b>Grafik 3.4.</b> Kaplan- Meier Curve Metodu İle Hastaların İlk Analjezik İhtiyaç Zamanları.....	40
<b>Grafik 3.5.</b> Hastaların Ramsey Sedasyon Skorları.....	41

# ÇOCUKLARDA LEVOBUPİVAKAİN İLE OLUŞTURULAN KAUDAL BLOK ÜZERİNE KAUDAL VE İNTRAVENÖZ KLONİDİNİN ETKİSİ

## ÖZET

**Amaç:** Kaudal anestezi yapılan çocuklarda levobupivakaine eklenen kaudal ve intravenöz klonidinin postoperatif analjezi süresi, kalitesi ve stres hormonlarına etkisini araştırmayı amaçladık.

**Hastalar ve Yöntem:** Çalışmaya inguinal herni onarımı ve inmemiş testis operasyonu uygulanan 2-8 yaş arası ASA I-II grubu 60 çocuk alındı. Hastalara cerrahiden 30 dakika önce 0,5 mg/kg oral midazolam ile premedikasyon ve damaryolu takılacak bölgeye emla krem uygulandı. Hastalara damaryolu açılarak hormon düzeyi için kan alındıktan sonra sevofluran-oksijen karışımı ile anestezi induksiyonu sağlanarak laringeal mask yerleştirildi. Hastalar rastgele olmak üzere 3 gruba ayrıldı.

Lateral pozisyonda 22 gauge kaudal iğnesi ile 1. Grup (n=20) için 0.75 ml/kg total volümde %0.25 levobupivakain + 5 ml intravenöz salin, II. Grup (n=20) için 0.75 ml/kg total volümde %0.25 levobupivakain + 2 µg/kg klonidin + 5 ml intravenöz salin, III. Grup (n=20) için 0.75 ml/kg total volümde %0.25 levobupivakain + 5 ml içinde intravenöz 2 µg/kg klonidin uygulandı. Başlangıç, induksiyon sonrası, laringeal mask yerleştirilmesi sonrası ve insizyon sonrası, 1, 2, 3, 4, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 45, 60. dk sistolik arter basıncı, ortalama arter basıncı, diastolik arter basıncı, kalp atım hızı, periferik oksijen saturasyonu, end-tidal karbondioksit değerleri kaydedildi. Cerrahi bitiminde hormon düzeyi ölçümü için kan alınarak genel anesteziye son verildi. Başlangıç, 30.dk ve 60. dk da kan şekeri ölçüldü. Hastalarda postoperatif ağrı CHİPPS (Children and Infants Postoperative Pain Scale) Skalası, sedasyon Ramsey Sedasyon Skalası, motor blok Modifiye Bromage Skalası ile değerlendirildi. Postoperatif 15., 30., 60., 120., 240., 360. dakikalarda sistolik, diastolik ve ortalama arter basıncı, kalp atım hızı, periferik oksijen saturasyonu değerleri kaydedildi.

**Bulgular:** Çalışmaya alınan hastaların demografik özellikleri ve operasyon süreleri bakımından gruplar arasında anlamlı fark yoktu. Kalp atım hızı ekstübasyon sonrası dönemde Grup 1’de Grup 2 ve 3’e göre daha yüksekti ( $p<0.05$ ). Postoperatif 120. ve 240. dk’da Grup 1 ve Grup 3’de Grup 2’ye göre sistolik arter basıncı, diastolik arter basıncı ve ortalama arter basıncı daha yüksekti.

Analjezi ihtiyaç zamanı Grup 2’de, Grup 1 ve 3’e göre anlamlı olarak daha uzundu. Postoperatif 24 saat analjezi ihtiyacı olan hasta sayısı ( $CHIPPSS\geq 4$ ) Grup 2’de Grup 1 ve 3’den daha azdı ( $p<0.05$ ). Postoperatif 24 saat ve uyanma döneminde her 3 grupta da motor blok görülmedi. Gruplar arasında prolaktin, kortizol düzeyleri açısından anlamlı bir fark yok iken, 60. dakikadaki glukoz düzeyi Grup 1 ve 3’te, Grup 2’ye göre anlamlı olarak yüksekti ( $p<0.05$ ).

**Sonuç:** Kaudal anestezide levobupivakaine eklenen klonidinin, belirgin bir yan etkiye yol açmaksızın postoperatif analjezi süresi ve kalitesini arttırdığı sonucuna vardık.

**Anahtar Kelimeler:** Klonidin, levobupivakain, kaudal blok, stres cevap.

## **The effect of caudal and intravenous clonidine addition to levobupivacaine on caudal block**

### **ABSTRACT**

**Aim:** In this study, we aimed to search the effectiveness of caudal and intravenous clonidine added to levobupivacaine for caudal blocks in children, with respect postoperative analgesia duration, quality and efficacy to stress hormones.

**Patient and methods:** We studied 60 children, 2-8 years old, ASA I-II, undergoing inguinal herniotomy and correction of undescended testis. Before 30 minutes from the surgery 0.5 mg/kg oral midazolam was given for premedication and Emla cream was applied to the vessel pathway. After taking blood for hormone level measurements from the intravenous pathway, general anaesthesia was induced by sevoflurane-oxygen mixture and laryngeal mask. The children were randomly divided into 3 groups. In the lateral position, caudal anaesthesia was performed by using a 22 gauge caudal needle. Group I patients (n=20) received 0.75 ml/kg of 0.25% levobupivacaine + intravenous 5 ml of saline; Group II patients (n=20) received 0.75 ml/kg of 0.25% levobupivacaine + 2 µg/kg of clonidine + intravenous 5 ml of saline; Group III patients (n=20) received 0.75 ml/kg of 0.25% levobupivacaine and intravenous 2 µg/kg of clonidine in 5 ml of saline. End-tidal CO<sub>2</sub>, oxygen saturation, heart rate, diastolic arterial pressure, systolic arterial pressure and mean arterial pressure values were recorded before anaesthesia, after induction, after laryngeal mask performance and after surgical incision of 1, 2, 3, 4, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 45, 60 minutes during the surgery. At the end of the surgery, by taking blood for hormone level measurements, general anaesthesia was finished. Baseline, 30 minutes and 60 minutes blood glucose values were measured. Pain was assessed by CHIPPS (Children and Infants Postoperative Pain Scale), sedation was assessed by Ramsey Sedation Scale and motor block was assessed by Modified Bromage Scale. During the postoperative period 30, 60, 120, 240, 360 minutes, oxygen saturation, heart rate, diastolic arterial pressure, systolic arterial pressure and mean arterial pressure values were recorded.

**Findings:** In postextubation period heart rate was higher in the Group 1 than Group 2 and 3 ( $p < 0.05$ ). Postoperative 120. and 240. minute systolic arterial pressure, diastolic arterial pressure and mean arterial pressure was significantly higher in Group 1 and Group 3 compared with Group 2 ( $p < 0.05$ ).

Analgesia necessity duration was significantly longer in Group 2 compared with Group 1 and Group 3. Patient number who considered analgesia postoperative first 24 hour ( $\text{CHIPPSS} \geq 4$ ) was less in Group 2 than Group 1 and 3. There was no motor block at postoperative first 24 hour period and just after surgery in all 3 groups. There were no significant differences between groups for prolactin and cortisol levels. But 60. minute glucose levels were significantly higher in Group 1 and 3 than Group 2 ( $p < 0.05$ ).

**Conclusion:** We conclude that the addition of clonidine to levobupivacaine for caudal anaesthesia, increased postoperative analgesia duration and quality, not causing side effects.

**Key words:** Clonidine, levobupivacaine, caudal block, stress response.

## GİRİŞ VE AMAÇ

Günümüzde çocukların da erişkinler kadar ağrı duyduğu, cerrahiye karşı stres yanıt geliştirdiği ve solunum merkezini etkilemeksizin ağrı ile mücadele edilmesinin gerekliliği ortaya konmuştur. Bu nedenle, çocuğun ağrısız ve sorunsuz bir postoperatif dönem geçirmesine olanak verdiği için, postoperatif analjezi amacıyla genel anesteziye eklenen rejyonel anestezi teknikleri sıklıkla kullanılmaktadır (1-3).

Epidural  $\alpha_2$ -adrenerjik agonistler; lokal anesteziklerin etkilerini artırmak ve gerekli doz ihtiyaçlarını azaltmak amacıyla yardımcı ilaçlar olarak kullanılırlar (4,5). Klonidin bir  $\alpha_2$  reseptör agonistidir. Yapılan klinik çalışmalarda, intravenöz (iv) klonidin ve kaudalde lokal anesteziklere eklenen klonidinin; inhalasyon anestezi ve opioid ihtiyacını azalttığı görülmüştür (5). Literatürde daha önce kaudal blokta levobupivakaine klonidin eklenen çalışmaya rastlamadık.

Levobupivakain uzun etkili bir lokal anesteziktir. Levobupivakain, bupivakaine benzer bir potense sahiptir. Ancak levobupivakainin kardiyovasküler sistem (KVS) ve santral sinir sistemi (SSS) toksisitesi daha düşüktür (6,7). Çocuklarda inguinal herni onarımı ve inmemiş testis operasyonu sonrası lokal anesteziklere eklenen klonidinin analjezi süresini uzattığı gösterilmiştir (5). Kaudal bloğun cerrahi strese cevap olarak artan prolaktin ve kortizol düzeyindeki artışı azalttığı gözlenmiştir (8).

Bu çalışmada kaudal anestezide levobupivakaine eklenen kaudal ve iv klonidinin postoperatif analjezi süresi, kalitesi ve cerrahi travmaya verilen stres cevaba etkisini araştırmayı amaçladık.

## 2.GENEL BİLGİLER

### 2.1. ÇOCUKLARDA AĞRI

International Association for the Study of Pain (IASP)-Uluslar arası Ağrı Araştırmaları Derneği tarafından yapılan tanımlamaya göre ağrı; var olan veya olası doku hasarına eşlik eden veya bu hasar ile tanımlanabilen, hoş gitmeyen duyuşsal ve emosyonel deneyimdir (9).

Günümüzde, çocukların ağrı algılamasının kompleks nöral etkileşimlere bağılı olduğu bilinmektedir. Ağrı yolları üzerindeki anatomik ve fizyolojik çalışmalar nöral elementlerin gelişiminin fetal hayatın erken dönemlerinden beri var olduğunu, postmatür dönemde de gelişimini sürdürdüğünü göstermiştir. Ciltteki duyuşsal reseptörlerin el ve parmaklarında 11. haftada, ayak ve parmaklarında 15. haftada, tüm cilt ve mukozal yüzeylerde gestasyonun 20. haftasında var olduğu göstermiştir (10). Yenidoğan ve süt çocuğu dönemindeki ağırlı deneyimler, erişkin dönemdeki beyin yapısını bilinmeyen bir şekilde etkiler. Çocuklar büyüdükçe, daha farklı derecelerde ağrı yaşarlar. Çeşitli kalite ve kantitedeki her yeni ağrı, çocuğun daha önce yaşamış olduğu algılamalar ile karşılaştırılır ve orta şiddetteki bir doku hasarı, eğer çocuğun yaşadığı en büyük hasar ise, ciddi bir ağrıya neden olabilir. Anestezi almadan sünnet olan yeni doğanlarda uykudaki non-rem döneminin uzadığı gösterilmiştir ve yeni doğanda ağırlı deneyimler uzun dönemde olası psikolojik bozukluklara neden olmaktadır. Ağırlı prosedürler sonrası 22 saate kadar davranış skalalarında değışiklikler saptanmıştır (11).

Yenidoğanın ve bebeklerin, cerrahi stres ve ağrıya önemli derecede, hatta erişkinden daha güçlü humoral, metabolik ve kardiyovasküler yanıt verdiği gösterilmiştir (12).

Genel anestezi ve kaudal blok cerrahiye hormonal ve metabolik stres yanıtı azaltır. Bu nedenle yenidoğanlar dahil tüm çocuklarda peroperatif ve postoperatif ağrı kontrolü; çocuğun stresinin giderilmesi, cerrahi travmaya metabolik ve endokrin yanıtın

azaltılması, postoperatif morbiditenin azaltılması ve sonraki yaşamlarında ağrı algılamasının modüle edilebilmesi açısından mutlaka uygulanmalıdır (13).

### **2.1.1. Postoperatif Ağrı Mekanizmaları**

Postoperatif ağrı cerrahi travmayla başlayan, giderek azalan ve doku iyileşmesiyle sona eren akut patolojik bir ağrıdır. Ağrının algılanması periferde bulunan, ağrıya hassas nosiseptörlerin aktivasyonu veya hasar görmüş dokudan salınan mediyatörler tarafından, medulla spinalise afferent transmisyon ve dorsal boynuz üzerinden yüksek merkezlere ileti aşamaları ile gerçekleşir.

Doku hasarı ile ağrının algılanması arasında oluşan karmaşık elektrokimyasal olaylar serisinin bütününe nosisepsiyon denir. Nosisepsiyon vücudun herhangi bir yerinde oluşan hasarın nosiseptörler yolu ile santral sinir sistemine iletilerek algılanması ve buna karşı gereken önlemlerin harekete geçirilmesidir. Ağrı nosisepsiyon içinde bir algılama olayıdır. Nosiseptörler; tüm deri, deri altı dokularında bulunan çıplak ve serbest sinir uçlarıdır. Bunların hücre cisimleri spinal ve trigeminal ganglionlarda bulunur. Bu sinir uçları miyelinsiz C lifleri ile küçük, miyelinli A- delta liflerinin distal uzantılarından oluşmuşlardır. A-delta liflerinin uçları genellikle uyarıldıkları tipe göre termal veya mekanik nosiseptörler adını alırlar. Bu nosiseptörlerin aktivasyonu keskin, iğneleyici ve iyi lokalize edilebilen bir ağrı meydana getirir. C liflerinin uçları olan nosiseptörler ise polimodal nosiseptör adını alırlar. Şiddetli mekanik, kimyasal, aşırı sıcak ve soğuk uyarılarla aktive olurlar ve impulslarında çok yavaş olarak iletirler. Daha donuk, daha yaygın bir ağrı ve hiperestezi meydana getirirler(14, 15).

İnflamatuar sürecin bir parçası olarak tahrip olan bölgelerde makrofaj, lenfosit ve mast hücrelerinden çeşitli intrasellüler maddeler salgılanır. Nosiseptif uyarının kendisinde nörojenik bir inflamasyon cevabı oluşturarak P maddesi, norökinin A, kalsitonin geni ile ilişkili peptid (CGRP) salgılanmasına yol açar. Bu peptidlerin salgılanması sensoryal ve sempatik sinir liflerinde uyarılmada değişikliğe, vazodilatasyona, plazma proteinlerinin ekstravazasyonuna ve inflamatuvar hücrelerin çeşitli kimyasal mediyatörler salgılanmasına yol açar. Bu şekilde  $K^+$ , seratonin, P maddesi, nitrik oksit, siklooksijenaz ve lipooksijenaz yollarındaki inflamatuvar mediyatörlerin salgılanması yüksek eşik değerdeki nosiseptörleri uyararak, periferik sensitizasyon dediğimiz olayı meydana getirirler.



Sensitizasyondan sonra düşük şiddetteki mekanik uyarılar normalde ağrıya yol açmazken ağrılı olarak algılanmaya başlarlar. Aynı biçimde hasar bölgesinde ısı uyarısına karşı yanıtta artış meydana gelir (14, 16)

### **Nörotransmitterler**

Arka boynuzdaki ağrı sürecinde çeşitli nörotransmitter ve nöromodülatörler yer almaktadır. Özellikle glutamat ve aspartat gibi eksitator aminoasit arka boynuzda ağrılı uyarının iletiminde rol alırlar. N-metil-D aspartikasit (NMDA) ve nonNMDA reseptörleri ve glutamat reseptörleri için içine girmektedirler. Primer afferentlerden salgılanan çeşitli peptidler nosisepsiyonda yol alırlar. P maddesi nörokinin reseptörleri üzerinde etki eder. Nosiseptif transmisyon yada modülasyonda yer olan başka reseptörlerde vardır. Bunlar opioid (Mü, kappa), gama amino butirik asit (GABA), alfa adrenerjik, seratonin (5 HT) ve adenozin reseptörleridir (14, 16).

### **Ağrının Spinal Düzeyde Modülasyonu**

Ağrılı uyarının nöroaksisin çeşitli seviyelerinde, bu arada arka boynuzda çeşitli modülasyonlara uğrar. Arka boynuza ulaşan afferent uyarılar çeşitli inhibitör mekanizmaları harekete geçirirler ve böylelikle diğer uyarıların etkisini azaltmaya çalışırlar. İnhibisyon aynı şekilde lokal inhibitör internöronlar ve inen yollarıda artırılmaya çalışılır. Arka boynuza gelen ağrılı uyarılar presinaptik ve postsinaptik bölgelerde yer alan opioid, alfa adreseptör, GABA ve glisin reseptörleri tarafından endojen ve eksojen ajanlar aracılığı ile modülasyona uğrarlar (16).

**Alfa Adreseptörler:** Alfa adreseptörlerin spinal kordaki aktivasyonu ya endojen olarak beyin sapından inen yollarda noradrenalin salgılanması ile yada klonidin gibi ajanların spinal bölgeye verilmesi ile ortaya çıkar. Alfa adreseptör agonistlerinin opioid agonistleri ile sinerjistik etki yaptığı gösterilmiştir (14).

**GABA ve Glisin:** Hem GABA, hem glisin nosiseptif inputun inhibisyonunda ve allodini gibi nöropatik ağrının ortaya çıkmasında rol alırlar. GABA A ve GABA B reseptörleri hem presinaptik hem postsinaptik bölgelerde bulunmasına rağmen GABA A reseptörüne bağlı inhibisyonun genellikle postsinaptik mekanizma ile etkili olduğu düşünülmektedir (14).

### 2.1.2. Postoperatif Ağrının Neden Olduğu Olumsuz Etkiler

**1- Solunum sistemine etkileri:** Özellikle üst karın ve toraksa yapılan cerrahi girişimlerde tidal volüm ve fonksiyonel rezidüel kapasite azalır. Pulmoner kompliyans azalır, yetersiz öksürme ve sekresyonların temizlenmesi ile hipoksemi, hiperkarbi, atelektazi ve pnömoni gelişebilir. Kas tonusunun artması oksijen tüketiminin artmasına ve laktik asit oluşumuna yol açar.

**2- Kardiyovasküler sisteme etkileri:** Ağrı sempatik nöronların uyarılmasına, taşikardiye, atım volümünün, kardiyak işin ve miyokardiyal oksijen tüketiminin artmasına neden olarak myokardiyal iskemi riskini artırır.

**3- Üriner sisteme etkileri:** Sempatik tonustaki artma sfinkter tonusunu artırır, intestinal ve üriner motiliteyi azaltır. Bu nedenle bulantı, kusma, ileus, üretra ve mesanede hipotoniye bağlı olarak miksiyonda güçlükler olabilir.

**4- Metabolik ve nöroendokrin etkileri:** Strese hipotalamik ve sempatik yanıt olarak kanda kortizol, adrenokortikotropik hormon, büyüme hormonu, siklik-adenozin monofosfat, glukagon gibi katabolik hormonlar artarlar. İnsülin ve testesteron gibi anabolik hormonların salınımı azalır. Bunların sonucu olarak hastalarda negatif azot dengesi, karbonhidrat intoleransı ve lipolizde artma oluşur. Kortizol düzeyinin artması renin, aldosteron, anjiyotensin ve antidiüretik hormon salınımını artırır. Sodyum ve su retansiyonu oluşur ve ekstrasellüler alanda sekonder bir genişleme olur (15-18).

**5- Hematolojik etkileri:** Trombosit adezyonu artar, fibrinolizis azalır ve hiperkoagülopati ile emboli gelişimi artar (17, 18)

**6- İmmünolojik etkileri:** Psikolojik ve fiziksel stres immün sistemde yaygın bir depresyon oluşturur. Bu etki immün sistemin immatürlüğü ve daha önceden enfeksiyon ajanı ve antijenle karşılaşmamış olduğu için yenidoğanlarda daha fazla ve uzun olabilir. Neonatal bir bebek potent anestezi yokluğunda artmış bir stres yanıt gösterir, derin bir anestezi bunu baskılar ve postoperatif klinik gidişi olumlu yönde etkiler. Ağrıya stres yanıt olarak lökositoz, lenfopeni gelişir ve retiküloendotelyal sistem deprese olur. Böylece hastaların enfeksiyona eğilimleri artar (16-18).

**7- Psikolojik etkileri:** Akut ağrıya karşı en sık görülen reaksiyon anksiyetedir. Aynı zamanda uyku bozuklukları, uzarsa depresyon, bazı hastalarda doktora karşı kızgınlık ve güvensizlik gelişir.

### **2.1.3. Çocuklarda Postoperatif Analjezi Yöntemleri**

Postoperatif ağrı tedavisinde ideal bir yöntem yoktur. Hastanın fizik durumu, yaşı, ağrının şiddeti ve beklenen süresi, ameliyatın yeri ve niteliği, yöntemin hastaya getireceği riskler dikkate alınmalı ve mümkünse analjezi yöntemi anestezi uygulamasının bir parçası olarak anestezi öncesinde planlanmalıdır.

#### **A- Sistemik Analjezi**

#### **B. Hasta Kontrollü Analjezi (HKA)**

#### **C. Rejyonel Analjezi Yöntemleri**

Rejyonel blok yoluyla ister tek başına lokal anestezi, isterse birlikte lokal anesteziye yardımcı ajan eklensin, çok iyi bir postoperatif analjezi elde edilmektedir (15). Uygulanan bloğun etkisi geçtikten sonra ortaya çıkan ağrı, blok yapılmayanların ağrısından azdır. Bu yolla nosiseptif uyarıların bloke edilmesi, postoperatif ağrının daha etkin ve uzun süreli olarak kontrol edilmesini sağlamaktadır ( 14, 17, 19).

İletişim güçlüğü, iğne korkusu, girişim sırasında pozisyon verilmesi ve işleme ilgili teknik güçlükler nedeniyle son yıllara kadar çocuklarda rejyonel blokların uygun olmadığı düşünülürdü. Ancak rejyonel blokların, genel anesteziyi tamamlayıcı bir yöntem olarak düşünülmesi, bilinç ve solunumu etkilemeden çok iyi postoperatif analjezi sağlaması, teknik güçlükler, yöntemler ve lokal anesteziyle ilgili son yıllardaki deneyimler ve araştırmalar rejyonel blok uygulamalarının yaygınlaşmasını sağlamıştır.

Genel anestezi ile birlikte indüksiyonu takiben rejyonel blok uygulandığında genel anestezi ve kas gevşetici ihtiyacı ile bu ilaçların yan etkileri azalır, ameliyat ve anestezinin yolaçtığı metabolik ve endokrin yanıtlar daha kolay kontrol edilebilir. Rejyonel bloklar, nöromusküler, metabolik, kardiyak, pulmoner sorunları olan veya dolu mide nedeni ile genel anestezi için engel veya teknik güçlük olduğunda da kullanılabilir. Rejyonel anestezi için geçerli genel ilkeler doğrultusunda, erişkinlerde uygulanan blokların hepsi çocuk yaş gruplarında da kullanılabilirse de postoperatif ağrı kontrolü için en çok kullanılan rejyonel blok kaudal epidural bloktur ( 20).

## 2.2. KAUDAL BLOK

**Kaudal blok:** Kaudal bölgede spinal sinirlerin duradan çıkıp, intervertebral foramenlere uzanırken epidural aralıkta anestetize edilmesi ile meydana gelen bölgesel anestezi yöntemidir.

Çocuklarda ilk kez 1933'te Campbell tarafından yapılan uygulanması kolay, güvenilir, etkin, her yaş grubuna uygulanabilen bir yöntemdir. Bebeklerde epidural aralıktaki yağ dokusu daha gevşek olduğu için lokal anestetik solüsyonun yayılımı daha kolaydır (1). Pediatrik anesteziistlerin sıklıkla (%96) kullandığı bu blok; pediatrik hastalarda uygulanan santral blokların %61.5'ini, genelde uygulanan santral blokların ise %49.6'sını oluşturmaktadır (21). Periferik sinir blokları ve tek başına uygulanan genel anestezi ile karşılaştırıldığında kaudal blok daha az metabolik ve endokrin stres cevaba yol açar (22-24). Kaudal blok amacıyla mepivakain HCl (%1-1.5), bupivakain HCl (%0.25-0.375), lidokain HCl (%1-1.5) ve prilokain HCl (%1) kullanılabilirse de genellikle bupivakain HCl tercih edilmektedir. İlaç dozu ile ilgili olarak hastanın yaşı, ağırlığı, boyu ve istenen blok düzeyini dikkate alan formüller vardır. Bu formüllerin hepsi kullanılan ilacın maksimum güvenilir dozunu aşmamak koşulu ile volüm esasına dayanmaktadır.

0.5-1 ml/kg (max. 40 ml),

0.1 ml/segment/yaş,

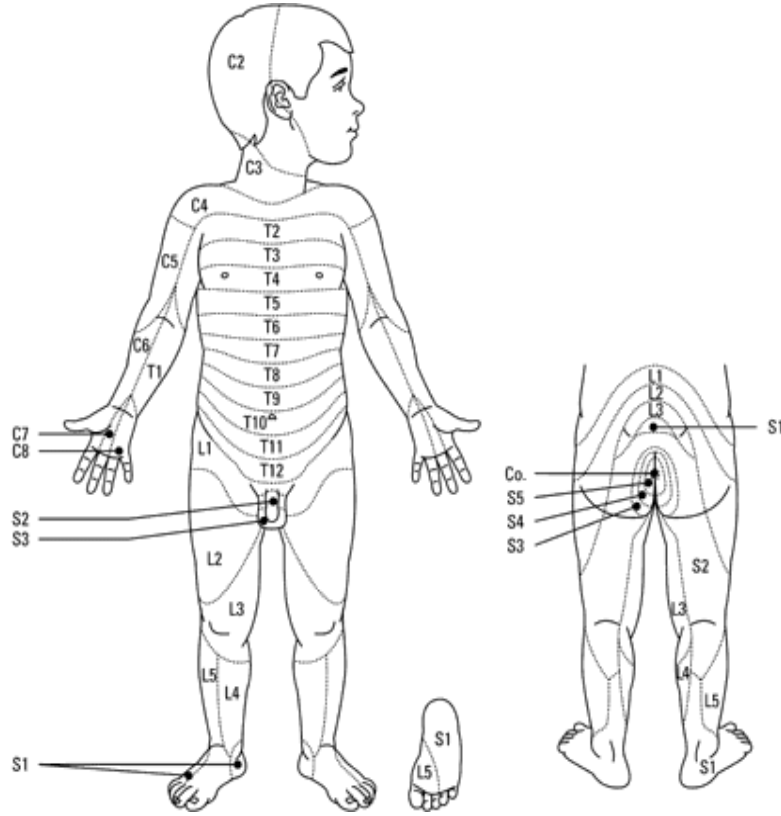
0.05 ml/kg/segment dozlarında lokal anestetik solüsyonlarla kaudal blok yapılabilir (12).

### 2.2.1. Anatomi:

Sakrum tabanı yukarıda üçgen şeklinde, beş sakral vertebranın kaynaşması ile oluşmuş bir kemiktir. Yukarıda 5. lomber vertebra, aşağı tarafta koksiks ile eklem yapar. Sakrumun dorsal ve ventral yüzlerinde orta çizginin her iki yanında beşer adet sakral foramenler vardır ve ventraldekilerden sakral sinirler çıkar. Dorsaldeki sakral foramenler daha küçüktürler ve kaslarla örtülüdür. Processus spinosusların ilk dördü sakrumun arka yüzünde küçük çıkıntılar halindedir, 5. processus spinosusun yerinde sakral hiatus vardır. Genellikle S<sub>5</sub>, bazen de S<sub>4</sub> vertebraının laminalarının füzyonunun tam olmaması nedeniyle arkada sakral hiatus, S<sub>5</sub>'in inferior eklem yüzlerinin uzaması ile de sakral kornular oluşur. İnsanların %5- 10'unda sakral hiatus yoktur. Bunlarda

sakral epidural aralığa girilemez (1). Sakral hiatus sakrokoksigeal membran tarafından örtülmüştür.

Sakrokoksigeal membran; omurganın lomber, torasik ve servikal bölümlerindeki interspinöz ligamentlerin analogudur. Bu membran ligamentum flavuma sıkı bir şekilde yapışmıştır. Çocuklarda sakrokoksigeal membran yumuşaktır, yaşlandıkça kalsifikasyon ve dejeneratif eklem hastalıkları nedeniyle sertleşir ve sakrokoksigeal ligament adını alır (20). Çocukta dermatomların dağılımı erişkine benzer (Şekil 1.1).

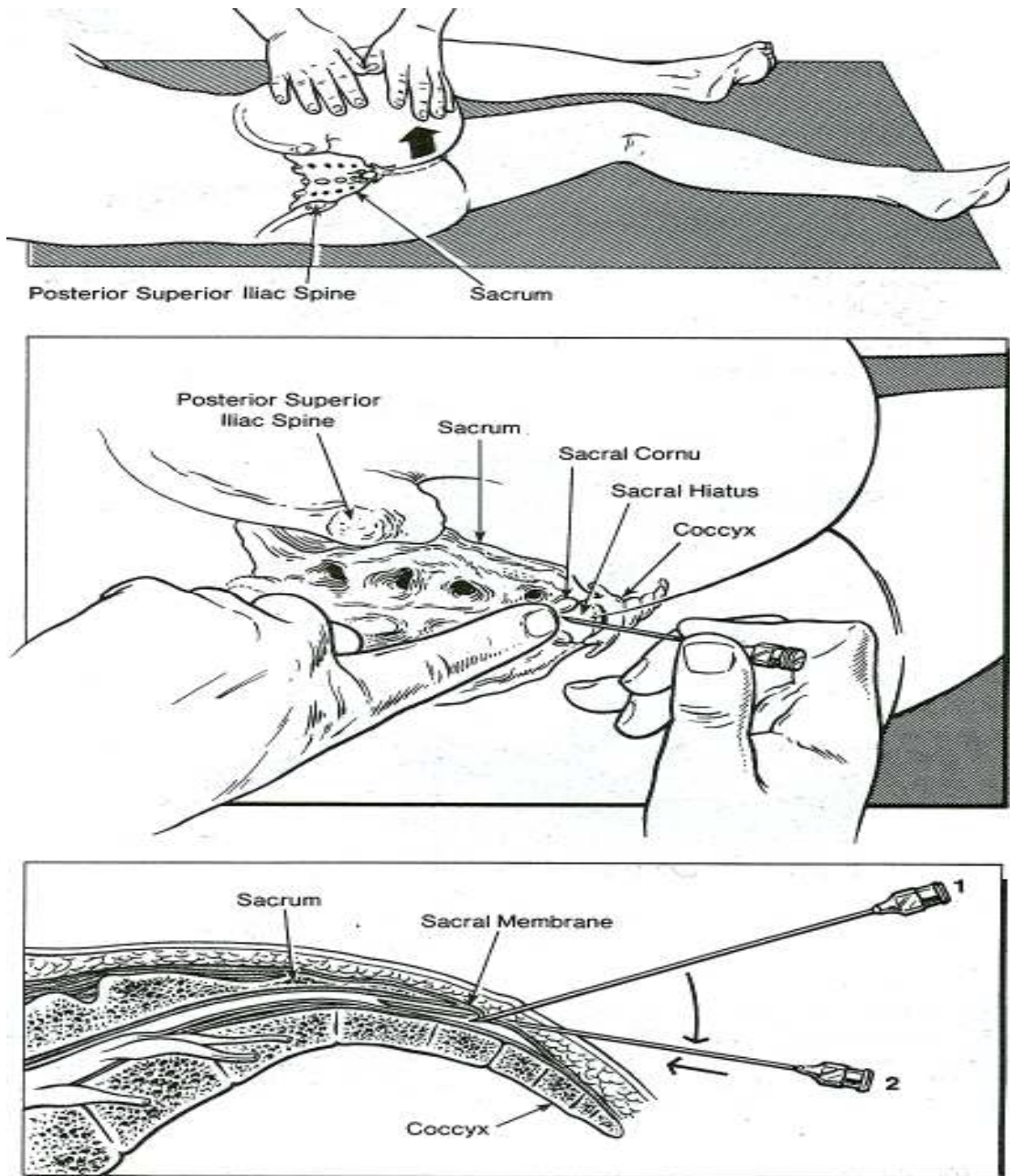


Şekil 1.1. Çocukta Dermatomların Şekli

### 2.2.2. Bloğun Çocuklarda Yapılış Tekniği

Çocuk dizleri ve kalçası 90 derece fleksiyona getirilerek yan yatırılır. Lokal saha temizliği yapılarak bölgenin etrafı steril şekilde kapatıldıktan sonra koksikle sakral kornular arasında sakral hiatus hissedilir. Kısa uçlu 22 gauge iğne ile cilde 45 derece açı ile girilir ve sakrokoksigeal membranın delindiği ve bir boşluğa girildiği tipik şekilde hissedilir. İğnenin açısı yatay hale getirilerek 1-2 milimetre daha ilerletilir (1, 20). Dural kese çocukta S<sub>1-2</sub> yenidoğanda S<sub>3</sub>, hizasında sonlandığı için iğne, membran delindikten sonra birkaç milimetreden fazla ilerletilmemelidir. Kan yada BOS gelip gelmediği

aspirasyonla kontrol edilir. Aspirasyon sırasında BOS gelirse işlemden vazgeçilir. Daha sonra ilaç yavaş olarak enjekte edilir. İğne doğru yerde ise ilaç kolaylıkla enjekte edilirken, kanal dışında ise, enjeksiyona karşı direnç oluşur. Enjekte edilen solüsyonun verilmesi ile sakrum üzerinde bir şişlik gelişir ve krepitasyon hissedilirse cilt altı enjeksiyon yapılmış demektir. Sakral hiatusun belirlenmesinde güçlük çekilen olgularda S<sub>2-3</sub> seviyesinde intervertebral yaklaşımla ligamentum flavumun delinmesi önerilmektedir ve buna sakral intervertebral blok denir (Şekil 1.2) (1).



Şekil 1.2. Kaudal Bloğun Yapılışı

### **2.2.3 Kaudal Bloğun Endikasyonları**

- Perianal
- Genitoüriner
- Batin bölgesindeki girişimler
- Alt ekstremitedeki girişimlerde postoperatif analjezi amacıyla kullanılır.

### **2.2.4. Kaudal Bloğun Kontrendikasyonları**

- Sepsis
- Meningomyelose
- Hidrosefali
- Sakrum deformitesi
- Meningit
- Enjeksiyon bölgesinde enfeksiyon
- Kanama diatezi
- Hipotansiyon
- Şok
- Kanama
- Antikoagulan tedavi
- Santral sinir sistemi hastalıkları
- Lokal anestezi maddeye karşı aşırı duyarlılık, karın içi basıncın arttığı durumlarda kaudal bloktan kaçınılmalıdır (1, 20, 25).

### **2.2.5. İstenmeyen Etki ve Komplikasyonlar**

- Analjezik etkisinin geç başlaması
- Analjezi düzeyinin ve motor blok derecesinin istenen şekilde kontrol edilememesi
- Sistemik toksisite

- Hipotansiyon
- İdrar retansiyonu
- İntradural enjeksiyona bağlı total spinal blok
- Hava embolisi
- İntravasküler enjeksiyon
- Kemik veya kolon içine enjeksiyon
- Subperiostal hematom (1, 26, 28).

#### **2.2.4. Çocuklarda Kaudal Bloğun Üstünlükleri**

- Anatomik kılavuz noktalarının daha kolay bulunması nedeniyle girişim daha kısa sürede yapılır.
- Sakrokoksigeal ligamentin perforasyonu daha kolay hissedilir.
- Enjekte edilen lokal anestezi yetişkinlere göre daha iyi dağılır.
- Düşük doz lokal anestezi ile çok etkili anestezi ve analjezi sağlanır.
- Sempatik sistemin tam olarak gelişmemesi nedeni ile özellikle 8 yaşına kadar olan çocuklarda dolaşım problemleri çok enderdir.
- Ek yüzeysel anestezi nedeniyle ve kas gevşeticilerinden kaçınıldığı için derlenme süresi kısadır.
- Postoperatif dönemde opioid gereksinimi azaldığından bulantı, kusma ve idrar retansiyonu gibi yan etkiler azalır.
- Postoperatif yoğun bakım gereksinimi azalır (1, 19, 28).

#### **2.2.5. Sakıncaları**

Prensip olarak yüzeysel anestezi gerektirdiğinden anestezinin yayılışını tam olarak test etmek olası değildir (28).

### **2.3. LOKAL ANESTEZİKLER**

Lokal anestezi; sinir lifleri, çizgili kas, düz kas, myokard gibi bütün eksitabl hücrelerle uygun konsantrasyonlarda temas geldiklerinde bu liflerdeki impuls iletimini reversibl olarak bloke eden ilaçlardır (29).



### 2.3.1 Sinirsel İleti ve Lokal Anesteziklerin Etki Mekanizmaları

Sinir hücrelerinde ileti aksiyon potansiyeli oluşumları ile ilerler. Bir uyarı olmadığında sinir hücresi membranının iki yüzü arasında elektriksel yük (potansiyel) farkı vardır. Bu fark membranın iç yüzünde negatif olmak üzere -70/-90 civarındadır. Buna negatif istirahat membran potansiyeli adı verilir. Sinir hücreleri iyonların aktif transport ve pasif difüzyonları ile istirahat membran potansiyelini korurlar. Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup> pompası Na<sup>+</sup>'u hücre dışına atarken K<sup>+</sup>'u hücre içine alır. Bu transport 1 veya 2 K<sup>+</sup>'a karşı 3 veya 4 Na<sup>+</sup> şeklinde gerçekleşir. Bu durum konsantrasyon gradienti yaratarak K<sup>+</sup>'un ekstraselüler ve Na<sup>+</sup>'un intraselüler difüzyonunu kolaylaştırır (29, 30).

Kimyasal, mekanik, termal veya elektriksel uyarı sonrası oluşan akım sinir aksonu boyunca iletilir. Uyarının yayılması genellikle sinir membranının depolarizasyonu ile olur. Depolarizasyon eşik düzeyi geçerse (-55 mV'luk bir membran potansiyeli), membrandaki Na<sup>+</sup> kanalları aktive olur, hücre içine ani ve spontan Na<sup>+</sup> iyon geçişi gerçekleşir. Na<sup>+</sup> permeabilitesindeki bu yükselme, +20/+40 mV'luk membran potansiyeline yol açan (+) yüklü iyonlarda rölatif olarak aşırı artışa neden olur. Sonrasında Na<sup>+</sup> permeabilitesinde düşme (Na<sup>+</sup> kanallarının inaktivasyonuna bağlı) ve K<sup>+</sup> geçişinde artma (daha fazla K<sup>+</sup> hücre dışına çıkmasına yol açar) membranın istirahat potansiyeline dönmelerini sağlar. Sonunda Na<sup>+</sup> pompası ile bazal konsantrasyon farkı oluşturulur. Aksonal membran potansiyelindeki tüm bu değişikliklere aksiyon potansiyeli adı verilir (29).

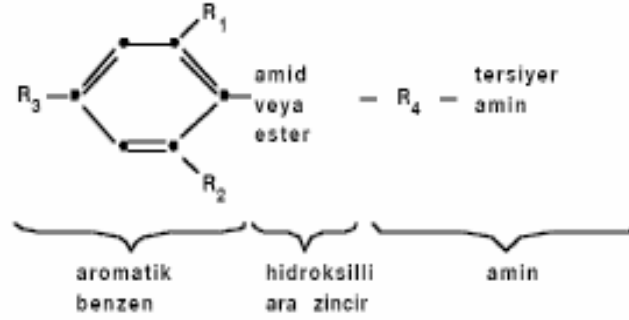
Lokal anesteziklerin Na<sup>+</sup> kanalları içindeki özel bir reseptöre bağlanması ile sinir lifleri ve diğer uyarılabilir hücrelerde;

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

Lokal anesteziklerin etkileri lokal ve sistemik olup, lokal etkileri sinirlerin yayılım alanında görülürken, sistemik etkileri doza bağımlı olarak ilacın enjekte edildiği yerden absorpsiyonu ile veya sistemik olarak verilmesiyle ortaya çıkar (29, 30).

### 2.3.2 Lokal Anesteziklerin Kimyasal Yapıları ve Sınıflandırılması

Lokal anestezikler bir lipofilik grup ile hidrofilik grup ve bunları ayıran ester veya amid bağı içeren ara karbon zincirinden oluşur. Ara zincirin yapısı, lokal anesteziklerin ester ve amid grubu olarak sınıflandırılmasını sağlar ( Şekil 1.3).



Şekil 1.3. Lokal Anesteziklerin Yapısı

#### Ester tipi:

- \* Kokain (Benzoil metil ekgonin, 1884)
- \* Prokain (Novacin, 1905)
- \* Ametokain (Pantocaine, Tetracaine, 1928)
- \* Klorprokain (Nesacain, 1952)

#### Amid tipi:

- \* Dibukain (Nupercaine, Cinchocain, 1930)
- \* Lidokain (Xylocaine, Lignocaine, 1948)
- \* Mepivakain (Carbocaine, Scandicaine, 1956)
- \* Prilokain (Citanest, Distanest, 1959)
- \* Bupivakain (Marcaine, Carbostesin, Sensorcaine, 1963)
- \* Etidokain (Duranest, 1972)
- \* Ropivakain (Naropin, 1988)
- \* Levobupivakain (Chirocaine, 1999) (30, 31).

Aromatik grup: (-)yükü olup, PABA, anilin veya benzoik asit olabilir. Hidrofilik grup: (+) yükü olup, sekonder veya tersiyer amin yapısındadır (30,31).

Lokal anesteziğin etkilerinin ortaya çıkış süreleri, ilaçların lipid çözünürlüğü ve proteinlere bağlanma özellikleri ile ilişkilidir. Etkilerinin ortaya çıkış süreleri açısından üç temel kategoride sınıflandırılmışlardır:

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

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

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

### 2.3.3. Lokal Anesteziğin Farmakokinetik Özellikleri

**A-Emilim:** Enjekte edilen lokal anesteziğin hemen tamamı dozaj, enjeksiyon yeri, solüsyonun pH'sı, yağda erirliğı, dokunun kanlanması, vazokonstriktör eklenmesi gibi çeşitli etkenlere göre değışen bir hızla sistemik dolaşıma absorbe olur

**B-Dağılım:** Lokal anesteziğin büyük bir kısmı plazmada proteinlere bağlanarak, bir kısmı da eritrositlere girerek dokulara dağılır ve onlar tarafından tutulur. Geniş kütleli nedeniyle kas, lokal anesteziğin için büyük bir rezervuardır (29, 30).

**C-Metabolizma ve atılım:** Esterler; ester yapısındaki lokal anesteziğin pseudokolinesterazlarca metabolize edilir. Ester hidrolizi çok hızlıdır ve suda çözünen metabolitleri idrarla atılır. BOS'da esteraz enzimi olmadığından intratekal verilen ester tipi lokal anesteziğin etkisinin sonlanması kana absorpsiyonu ile olur.

Amidler; amid yapısındaki lokal anesteziğin karaciğerde mikrozomal enzimlerce metabolize edilirler. (30, 31)

### 2.3.4 Lokal Anesteziğin Etki Süresinin Uzatılması ve Arttırılması

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

**Karbonasyon:** Lokal anesteziğin karbondioksit ile doyurulmuş hidrokarbonat preparatları doku içine verildiğinde, lipofilik olan CO<sub>2</sub> hızla sinir gövdesi içine ve lifleri arasına girer ve bölgesel asidoz oluşturur. Böylece sinir lifi içindeki iyonize lokal

anestezik yoğunluğu artar. Bu sayede karbonatlı solüsyon ile daha hızlı ve daha güçlü bir lokalanestezi elde edilir. Karbonasyonun bir sakıncası, CO<sub>2</sub>'in yaptığı vazodilatasyonun ilacın absorpsiyonunu hızlandırmasıdır.

**Alkalinizasyon:** Lokal anestezik solüsyonunun pH'sının HCO<sub>3</sub> eklenmesi ile fizyolojik pH'ya yaklaştırılması, serbest iyonize kısmını artırarak, ilacın sinir lifi ve membranına diffüzyonunu kolaylaştırmakta ve etki başlangıcını hızlandırmaktadır (31).

### 2.3.5. Organ Sistemlerine Etkileri

Sodyum kanallarının blokajı vücutta aksiyon potansiyelinin yayılımını etkilediğinden lokal anesteziklerin sistemik toksisite riski vardır. Lokal anestezik karışımları aditif toksik etkiye sahiptir.

**Santral sinir sistemi (SSS):** Uyanık hastada yüksek dozun ilk bulguları SSS ile ilgilidir. Erken semptomlar ağız etrafında uyuşukluk, dilde parestezi ve baş dönmesidir. Duyusal yakınmalar çınlama ve bulanık görmedir. Eksitator bulgular, SSS depresyonunun ön belirtileridir. Kas seğirmeleri tonik-klonik nöbetlerin başlayacağını habercisidir. Bunları sıklıkla koma ve solunum arresti takip eder. Eksitator reaksiyonlar inhibitör yolların selektif blokajı sonucu oluşur (30, 31).

**Kardiyovasküler sistem:** Genelde lokal anestezikler miyokardiyal otomatiziteyi deprese ederler. Miyokardiyal kontraktilite ve iletim hızı yüksek konsantrasyonlarda deprese olur. Bu etkiler direkt kardiyak kas membranı değişiklikleri ve otonom sinir sistemi inhibisyonu sonucunda oluşur. Düz kas relaksasyonu arterioler dilatasyona neden olur. Bradikardi, kalp bloğu ve hipotansiyon etkilerinin sonucu kardiyak arrest gelişebilir. Hipoksemi ve solunumsal asidoz predispozan risk faktörleridir (31).

**Solunum sistemi:** Lidokain hipoksik cevabı deprese eder. Frenik ve interkostal sinir paralizisi veya doğrudan lokal anesteziklerin medüller solunum merkezini deprese etmesi apneye neden olabilir. Bronşial düz kaslarda gevşeme yapar. İv lidokain (1,5 mg/kg) entübasyona bağlı bronkokonstrüksiyonu bloke etmede etkili olabilir (30).

**İmmünolojik sistem:** Lokal anesteziklere bağlı gerçek hipersensitivite reaksiyonları (yüksek plazma konsantrasyonuna bağlı sistemik toksisiteden farklı olarak) oldukça nadirdir. Ester tipi lokal anestezikler daha çok allerjik reaksiyonlara yol açarlar (PABA). Amidlerin ticari multidoz preparatları kimyasal olarak PABA benzeri

metilparaben içerir. Bu koruyucu madde amidlere bağlı nadir allerjik reaksiyonların çoğundan sorumlu tutulmaktadır (29, 30).

**Kas-iskelet sistemi:** Lokal anestezipler iskelet kasına direkt enjekte edildiklerinde miyotoksik etki gösterirler. Miyofibril hiperkontraksiyonu litik dejenerasyon, ödem ve nekroza ilerler. Geri dönüş genellikle 3-4 hafta sonra olur. Birlikte steroid veya epinefrin enjeksiyonu miyonekrozu kötüleştirir (30).

### **2.3.6. İlaç Etkileşimleri**

Lokal anestezipler nondepolarizan kas bloğunu potansiyalize ederler. Süksinilkolin ve ester tipi lokal anestezipler pseudokolinesterazlarca metabolize edilirler. Birlikte kullanımları her iki ilacın da etkisinin potansiyelize olmasına yol açabilir. Pseudokolinesteraz inhibitörleri ester tipi lokal anesteziplerin metabolizmasının yavaşlamasına yol açabilirler. Simetidın ve propofol gibi hepatik kan akımını azaltan ilaçlar amid grubu lokal anesteziplerin etkilerini uzatıp sistemik toksisite risklerini artırabilir. Opioidler ve  $\alpha_2$  adrenerjik agonistler (klonidin gibi) lokal anesteziplerin ağrıyı önleme etkilerini güçlendirirler (30).

### **2.3.7. Sistemik Toksikite**

Lokal anesteziplerin yüksek plazma seviyelerine bağlı gelişen tablodur. Genelde neden kazara iv enjeksiyon veya doğrudan yüksek doz kullanımındır. Sistemik toksisiteyi etkileyen faktörler; total doz, absorpsiyon hızı, dağılım ve metabolizma hızıdır. Total doz; her bir ilaç için önerilen maximum dozdur. Tedavide en önemli nokta lokal anestezipler uygulanacak her durumda mutlaka resüsitasyon olanaklarının hazır durumda bulundurulmasıdır (31).

Toksisitenin önlenmesinde; intravasküler enjeksiyondan kaçınma (dikkatli ve sık aspirasyon), erken toksisite bulgularının dikkatle gözlenmesi ve görüldüğünde hemen enjeksiyonun durdurulması, baş/boyun bloklarında özel dikkat gösterilmesi önem taşır. Ajanın maksimal güvenli dozlarına dikkat edilmeli, enjeksiyon yeri, hastanın genel durumu ve birlikte genel anestezi uygulanması gözardı edilmemelidir (31).

### **2.3.8. Çocuklarda Lokal Anesteziplerin Farmakolojisi**

Kan akımı içinde lokal anestezipler ajanlar albumin ve  $\alpha_1$ -asit glikoproteine bağlanırlar. Albumine bağlanmak için bilirubin ve çeşitli ilaçlarla yarışırırlar. 9 aylıktan küçük çocuklarda  $\alpha_1$ -asit glikoprotein plazma konsantrasyonu düşüktür. Çocuklarda

plazma proteinlerine bağlanma kapasitesi 6-12. aya kadar erişkin seviyesine yaklaşmaz (20, 32).

Lokal anesteziğin farmakokinetik ve farmakodinamik özellikleri çocuklar ve erişkinlerde farklılık gösterir. Bu değişiklikler yaşa bağlı kalp debisi değişikliği, vücut sıvı kompartmanlarının değişikliği, renal ve hepatik gelişime bağlı fonksiyon değişikliği sonucudur. Bu farklar sonucu; lokal anesteziğin tepe plazma konsantrasyonu ve süresi kısalır, eliminasyon yarı ömrü aynı mg/kg dozlarda çocuklarda erişkinlere göre uzamıştır. Erişkin ve çocuk farmakolojisi arasındaki temel fark; lokal anesteziğin genç yaş grubunda kullanıldığı zaman artmış toksisite riskidir. 2 aydan küçük çocuklar kısmen artmış riske sahiptir, çünkü hepatik metabolizmaları immatürdür ve plazma proteinleri (albumin ve  $\alpha_1$ -asit glikoprotein) düşüktür. Aynı zamanda tüm çocuklar lokal anesteziğin toksisitesi açısından yüksek riske sahiptir. Çünkü lokal anesteziğin kan seviyesi; kardiyak output ve rejyonel kan akımının yüksekliği nedeniyle bu yaş grubunda yükselir (33). Çocuklarda endonörium gevşektir. Çocuk büyüdükçe endonörium konnektif dokularla kuvvetlenir ve geçirgenliği azalır. Bunun sonucu olarak sinir blokajının başlama süresi, permeabilite azalmasına paralel olarak yaşla birlikte artar. Çocukların çoğuna rejyonel teknikler genel anestezi altında uygulanır. Bu da lokal anesteziğin iv enjeksiyonunda oluşan prodrom belirtilerini gizler. Çocuklarda sinirin myelin kılıfı ince, sinir lifinin çapı küçük, internodal uzaklıklar kısa olduğu için erişkinlere oranla daha düşük lokal anesteziğin konsantrasyonları yeterli cerrahi blok sağlayabilir (32, 33).

Kan akımı içinde lokal anesteziğin kırmızı kan hücrelerinde dağılır. Yenidoğanlarda eritrositler sayı olarak fazla ve boyut olarak büyük olduğu için eritrositler içinde ilaç yakalanma oranı nispeten fazladır. Bu yenidoğanlarda artmış yarı ömre önemli katkıda bulunur.

Sistemik absorpsiyon ve proteine bağlanmadan sonra lokal anesteziğin ajan farklı vücut sıvı kompartmanlarında ve dokularında redistribüsyona uğrar. Dokuların hidrasyon derecesi yaşla birlikte azalır. Su içeriği; prematürlerde vücut ağırlığının %80'i, miadında yenidoğanların %75'i, çocukların % 65'i, adolesan ve erişkinlerin % 60'ıdır. Doğumdan erişkinliğe ekstraselüler sıvı %50 azalır. Lokal anesteziğin farmakokinetiği bu major değişiklikler nedeniyle oldukça etkilenir. Tüm ajanların dağılım volümleri küçük çocuklarda önemli derecede artmıştır. Bununla beraber tek doz enjeksiyonu takiben tepe

plazma konsantrasyonları çocuklarda erişkinlere göre azalmıştır. Böylece toksisite azalır ve artmış lokal kan akımına bağlı olan sistemik absorpsiyon artışına karşı koyar (20).

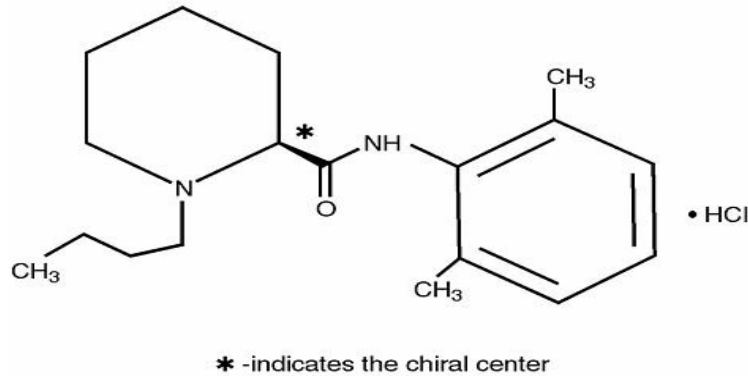
Sistemik dağılımdan sonra lokal anestetikler plazma ve hepatik metabolizma tarafından eliminasyona uğrar. Özellikle yenidoğanlarda küçük miktarda lokal anestetik değişmeden idrar ve gastrik sekresyonla atılır. Aminoesterler plazma kolinesterazları tarafından hidrolize edilir. Plazma kolinesterazlarının düzeyi yaşamın ilk yılında tedricen artar. Aminoamidler ise karaciğer mikrozomal enzimleri (sitokrom P 450) tarafından metabolize edilir. Sitokrom P 450'nin aktivitesi doğumdan sonraki ilk ay boyunca azalır. Azalmış hepatik metabolizma sonucu özellikle küçük çocuklarda yüksek plazma seviyeleri ve düşük toksik eşik vardır. Fakat bu durum yaşamın 2-3. haftasında lokal anestetiklerin kullanımını gerçekte engellemez. Sistemik toksisite tehlikesi hastanın yaşıyla ilişkili değildir. Büyük çocuklarda lokal anestetiklerin daha hızlı eliminasyonu karaciğer kütesinin vücut ağırlık yüzdesine oranla daha büyük yer işgal etmesi nedeniyle olabilir. Lokal anestetik ve diğer ilaçların metabolizması için karaciğer daha fazla metabolik yerler içerir (20).

### 2.3.9. Levobupivakain (Chirocaine®)

Levobupivakain, bupivakain hidrokloridin saf S(-) enantiomeri olan uzun etkili aminoamid yapıda bir lokal anestetiktir (6).

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

Molekül formülü: C<sub>18</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O (Şekil 1.4).



Şekil 1.4. Levobupivakainin Kimyasal Yapı Formülü

### **Farmakokinetik özellikler**

Solüsyonun pH'sı 4.0-6.5 olup, moleküler ağırlığı 324.9'dur. Terapötik uygulamayı takiben, levobupivakainin plazma konsantrasyonu, doza ve uygulama yoluna bağlı olup uygulama yerindeki emilim, dokunun vaskülaritesi ile ilgilidir (6). %0.125 ve %0.0625'lik konsantrasyonlarından 0.3ml/kg/saat levobupivakainin epidural 24 saat infüzyonu sonrası en yüksek plazma konsantrasyonları; 0.19 mg/kg/saat sonrası  $0.48 \pm 0.12 \mu\text{g/ml}$ , 0.38mg/kg/saat sonrası  $0.76 \pm 0.11 \mu\text{g/ml}$  olarak ölçülmüştür (32). Çocuklarda farmakokinetik ile ilgili bir çalışmada %0.25'lik levobupivakainin (2mg/kg) tek doz kaudal uygulaması 2 yaş altı çocuklarda incelenmiştir. Kaudal blok uygulanmasından 5-60 dakika (ortalama 30 dk) sonraki plazma ilaç konsantrasyonunu belirlemiştir. 3 ay altı bebeklerde 0,59-1.38  $\mu\text{g/ml}$  (ortalama 0.97 $\mu\text{g/ml}$ ) 3 ay-2 yaş arası çocuklarda  $0.42 \pm 2.12 \mu\text{g/ml}$  (ortalama 0.80 $\mu\text{g/ml}$ ) olarak bildirilmiştir (33).

Levobupivakain yüksek oranda plazma proteinlerine bağlanır (%97). Dağılım volümü 66.9 L, ortalama yarılanma ömrü 1.423 saattir. Total plazma klirensi intravenöz infüzyondan 8 dk sonra 39 L/saattir. İnfüzyondan 15 dk sonra eliminasyon yarı ömrü 2.06 saattir (6, 7).

### **Farmakodinamik Özellikleri**

Levobupivakain rasemik bupivakainin S(-) izomeri olan amid tipte uzun etkili bir lokal anestetik olup bupivakaine benzer farmakodinamik özellikler gösterir. Toksik dozlarda erişilen kan konsantrasyonlarında kalpte iletim, eksitabilite, kontraktilite ve periferik vasküler dirençte değişimler yaptığı bildirilmiştir. Genelde invitro, invivo ve gönüllülerdeki sinir blok çalışmalarında levobupivakainin bupivakain kadar potent olduğu, benzer duyusal ve motor blok oluşturduğu gösterilmiştir (6).

### **Anestezik etki**

Levobupivakainin, etkisi bupivakaine benzerdir. Hayvan çalışmalarında, levobupivakain ve bupivakain için duyusal ve motor blok sürelerinin benzer olduğu gösterilmişse de klinik çalışmalarda epidural levobupivakainin bupivakaine kıyasla daha uzun süreli bir duyusal blok yaptığı ve levobupivakainin düşük dozlarda da daha fazla vazokonstriktör etki yaptığı ileri sürülmüştür (34). Levobupivakain, hayvanlarda bupivakainden daha az toksik olup, letal doz levobupivakainde bupivakainden 1.3-1.6 kat daha yüksektir (7).



### **Metabolizması**

Levobupivakainin ana metaboliti olan 3-hidroksi levobupivakain, glukuronik asid ve sülfat ester konjugatlara çevrilir ve idrarla atılır. Böbrek yetmezliğinde levobupivakain plazmada birikmediği halde idrarla atılan metabolitleri birikebilir. Gönüllülerde yapılan çalışmalarda levobupivakainin iv uygulamadan sonra 48 saat içinde %71'nin idrarla ve %24'nün feçesle atıldığı gösterilmiştir. Hepatik disfonksiyonlu hastalarda eliminasyon uzar. Levobupivakain, sitokrom p450 sistemi tarafından metabolize edilir. Primer olarak CYP1A2 ve CYP3A4 izoformları tarafından metabolize edilir (6, 7).

### **Etki mekanizması**

Levobupivakain, nöronal membranlarda voltaj sensitif iyon kanallarının blokajıyla sinir impulslarının geçişini önleyerek etki gösterir. Na<sup>+</sup> kanallarının açılmasını azaltarak, lokalize ve geri dönüşlü anestezi oluşturur (6, 7).

### **Kardiyovasküler sisteme etkileri**

Yapılan hayvan çalışmalarında bupivakainden daha az toksik etkiye sahip olduğu, QRS genişlemesi ve aritmi görülme sıklığının daha düşük olduğu gösterilmiştir (6, 7).

### **Santral sinir sistemine etkileri**

Levobupivakainin bupivakaine göre ortalama konvulzif dozu daha yüksektir.

Levobupivakainin ortalama konvulzif iv dozu koyunlarda 103 mg iken bupivakaininki 85 mg'dır. SSS uyarı bulguları bupivakain ile daha geç başlar ve daha uzun sürer. Levobupivakainin SSS yan etkilerinin daha az olduğu, konvülzyon ve apne oluşturma olasılığının daha düşük olduğu bildirilmiştir (7, 35).

### **Vazoaktivite**

Levobupivakainin vazokonstriktör etkisinin bupivakaine göre daha çok oluşu, ortaya çıkan duyusal bloğun daha uzun sürmesini ve SSS toksisitesinin daha düşük olmasını açıklamaktadır (7).

## **Terapötik Kullanımı**

Levobupivakain etki başlangıcı kaudal yoldan verildiğinde 5-7 dakika olan uzun etkili bir lokal anesteziyektir. Etki süresi doz bağımlıdır ve anestezi tekniğine göre farklılık gösterir (7).

Levobupivakainin duyuşal blok zamanı bupivakaine benzerdir (36). 2 mg/kg %0.25'lik levobupivakainin kaudal uygulama sonrası duyuşal blok zamanı 7.3 saattir (37).

## **Dozaj ve verilışı**

Çocuklarda 2.5 mg/kg dozda hiç yan etki görülmeden yeterli analjezi sağlanmıştır (38). Çocuklarda yapılan üç farklı konsantrasyondaki çalışmada (%0.125, %0.20, %0.25) %0.20'lik konsantrasyonda en az yan etkiyle, en iyi sonuç elde edilmiştir (39).

## **2.4. ADRENERJİK AGONİSTLER**

Adrenerjik reseptörler ilk kez 1948 yılında Ahlquist tarafından farklı aminlere verdikleri cevaplara göre  $\alpha$  ve  $\beta$  olarak ayrılmışlardır.  $\alpha_2$ -adrenerjik agonistler analjezi ve sempatolizis ile beraber sedasyon ve hipnoz oluştururlar (40).  $\alpha_2$ -adrenerjik agonistler klinik etkilerini  $\alpha_2$ -adrenerjik reseptörlere bağlanarak oluştururlar. Bu reseptörler  $\alpha_{2A}$ ,  $\alpha_{2B}$  ve  $\alpha_{2C}$  olmak üzere 3 tiptir.  $\alpha_{2A}$  subtipi hipotansiyon, sedasyon, analjezi, hipotermi ve anesteziye yardımcı etkilerden sorumludur.  $\alpha_{2B}$  subtipi,  $\alpha_2$ -agonistlere karşı oluşan kısa süreli hipertansif cevaptan sorumludur.  $\alpha_{2C}$  subtipi, santral sinir sisteminde refleks başlaması ve stres cevaptan sorumludur. Tüm subtipler hücreşel etkilerini bir G-proteini aracılığı ile gerçekleştirirler. Yapılan tüm çalışmalar, herhangi bir subtipi spesifik olarak bağlanan bir ajanın bulunmadığını göstermektedir ve bu nedenle de herhangi bir adrenerjik etki, tek başına elde edilemez (41).

$\alpha_2$ -agonistler sedatif ve hipnotik etkilerini lokus sereloustaki  $\alpha_2$ -reseptörler üzerinden gösterirler. Analjezik etki ise hem lokus sereloustaki hem de spinal korddaki  $\alpha_2$ -reseptörlerin etkilenmesi ile ortaya çıkar (40).

$\alpha_2$  adreno reseptörlerin aktivasyonu ile vücutta insülin salınımı inhibisyonu, growth hormon salınımında artma, stres durumlarında sempatoadrenal hiperaktivasyona sekonder olarak norepinefrin, epinefrin, ACTH, kortizol salınımında azalma, intestinal motilitede azalma ve sekresyonların inhibisyonu, yağ hücrelerinde lipoliz, trombosit

agregasyonu, sinir uçlarında norepinefrin salınımında azalma gibi birçok fizyolojik yanıt meydana gelir. Postsinaptik  $\alpha_1$  ve  $\alpha_2$  adrenoseptörler hem arteriyal hem de venöz düz kaslarda vazokontrüksiyon yaparlar. Santral vazomotor etkilerine bağlı hipotansiyona neden olurlar. Barorefleks duyarlılığında artma, sinaptik aralıktaki noradrenalin salınımının inhibisyonu ve vagomimetik etkilerine bağlı olarak bradikardi yaparlar (4, 42).

#### **2.4.1. Klonidin**

$\alpha_2$  adrenoseptör agonisti olan klonidin bir imidazolin türevi olup ilk defa sentez edildiği 1960'ların başlarından itibaren antihipertansif bir ilaç olarak oral ve parenteral kullanılmıştır. Klonidinin çocuklarda kullanılmaya başlaması 1973'leri bulmuştur. Bazı özelliklerinden dolayı anestezide kullanılmaya başlanmıştır. 1979 da klonidin anestezi ve analjezik ilaçların dozlarının azaltılmasında kullanılmıştır. 1980'lerden sonra ise klonidin erişkin hastalarda preoperatif sedasyon ve hemodinamik stabiliteyi sağlamak, volatil anestezi dozunu azaltmak amacıyla kullanılmıştır. Çocuklarda ilk kez anestezi de Mikawa tarafından 1993 yılında oral premedikasyon şeklinde kullanılmıştır (43).

#### **Farmakoloji**

$\alpha_2$  adrenerjik agonistler 3 guruba ayrılır:

- İmidazolinler
- Feniletilaminler
- Oxalaminler

Klonidin imidazol bileşiminde,  $\alpha_2$  adrenerjik parsiyelagonisti olup  $\alpha_2/\alpha_1$  oranı 200/1'dir (40).

Klonidinin antihipertansif etki mekanizmaları çeşitlidir ve net olarak anlaşılamamıştır. Klonidin beyin hücrelerinde, medullada, vazomotor merkezde (retiküler çekirdeğin yan kolu)  $\alpha_2$  inhibitör nöronları stimüle eder, noradrenalin turnoverini azaltır ve sonuçta santral sinir sisteminden periferel dokulara kadar sempatik sinir akışını azaltır. Preganglionik sempatik sinirlerde elektriksel aktiviteyi azaltır. Parasempatik akışı da stimüle eder ve bu muhtemelen kalp ritmini azaltır. Sonuç olarak vagal tonusu artırır. İmidazolin spesifik reseptörlerinin uyarımı bradikardi olarak cevap verir, bunlar retiküler çekirdekte bulunurlar (5).

Presinaptik  $\alpha_2$  adrenoseptörlerin uyarılması sinir sonlanmalarında noradrenalinini azaltarak periferik sinir sistemi üzerinden kalp ve vasküler tonusu düşürür. Bütün bu etkiler selektif  $\alpha_2$  antagonistler (yohimbin gibi) tarafından önlenirler. Klonidin bazı hastalarda hipertansiyonla birlikte plazma renin ve aldesteron konsantrasyonunu azaltır (5).

Klonidinin sedasyon etkisinden temel olarak beyin serelous bölgesi sorumludur. Noradrenerjik sistemin azalmasından ve çoğalmasından da bu önemli bölge sorumludur.  $\alpha_2$  adrenoseptörlerin aktivasyonu çekirdekte noradrenalinin spontan boşalmasını suprese ederler. Bu inhibitör nöronlardan GABA' nın aktivitesinin artması ile sonuçlanır ve SSS nin depresyonuna yol açar (44).

Klonidin erişkinlerde oral alımdan sonra iyi emilir ve neredeyse % 100 biyoyararlanımı vardır. Klonidin çocuklarda oral alındığında biyoyararlılığı hakkında çok iyi bilgiler yoktur. Klonidinin yarılanma ömrü erişkinde ( 6- 24 saat arası) ortalama 12 saattir. Alınan dozun yaklaşık olarak % 50'si karaciğerde metabolize edilip, inaktif metabolitlere dönüştürülerek böbreklerden atılır. Böbrek yetmezliğinde klonidinin yarılanma ömrü uzar (45).

Klonidin çocuklarda 2,5 mg/kg iv olarak verilince farmakokinetik ve hemodinamik etkileri tatminkar olarak bulunmuştur. İlaç uygulamadan sonra yarılanma ömrü 5.6 saat, ortalama dağılım hacmi 0.961L/kg, ve ortalama vücut klirensi 4.85L/kg/dk. olarak bulunmuştur. Klonidin çocuklarda rektal olarak verildiğinde erişkin oral verilen dozdaki gibi % 95 üzerinde biyo yararlılığı olduğu ve benzer farmakokinetiği olduğu gösterilmiştir. 2,5 mg/kg rektal verildikten 52 dakika sonra maksimum plazma seviyesine ulaşılmış ve 0.77 ng/ml olarak ölçülmüştür. Ortalama yarılanma ömrü 12,5 saat olarak bulunmuştur. Çocuklarda, rektal klonidinin biyoyararlılığının yüksek olması, midazolam ve morfin gibi düşük biyoyararlılığı olan ilaçlara karşı iyi bir avantajdır (46).

### **Klonidin Toksisitesi**

Klonidinin antihipertansif olarak kullanılmaya başlandığı 1980'li yıllarda çocuklarda kaza ile alıma bağlı toksisite vakaları rapor edilmiştir. Klonidinin terapötik dozlarda ortak yan etkileri uyuşukluk, ağız kuruluğu ve sedasyon, nadir görülen yan etkileri ise kızarıklık, bradikardi, hipotansiyon, miyozis, bilinç kaybı, solunum

depresyonu, hipotoni ve hipotermidir. Buna rağmen fazla doz alımı ile serum seviyesi ve klinik bulgular arasında bariz bir ilişki bulunamamıştır (5).

Çocukların, klonidinin etkilerine erişkinlerden daha hassas görünmesine rağmen,  $\alpha$  adrenerjik etkiler olan hipertansiyon ve vazokonstrüksiyona karşı erişkinlerden daha az cevap oluşmaktadır. Son zamanlarda klonidin yüksek dozu sonucu belirgin bir ölüm bildirilmemiş ama vazopressör ve mekanik ventilatör gerektirecek kardiyorespiratuar hasarlar görülmüştür. Klonidinin yüksek doz alınması farmakolojik olarak atropin, dopamin, volüm genişleticiler kullanarak tedavi edilebilir. Bilinç kaybı ve solunum depresyonunda antidot olarak nalokson kullanılabilir (3, 45).

### **Klonidinin pediatrik anestezide kullanımı:**

#### **Preoperatif sedasyon:**

Nishina'nın yaptığı çalışmada oral klonidin 4  $\mu\text{g}/\text{kg}$  dozda ameliyattan 105 dk önce verilmesi ile sedasyonun en iyi sağlandığını, çocukların ebeveynlerinden daha rahat ayrıldığını, 2 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 'dan daha uygun bir doz olduğunu göstermiştir (47). Lavrich yaptığı çalışmada küçük müdahaleli günü birlik operasyon geçiren çocuklarda preoperatif oral 4  $\mu\text{g}/\text{kg}$  ile oral 0.5 mg/kg midazolam arasında sedasyon ve anksiyoliz etkisinin eşit olduğunu, ama klonidinin midazoloma göre daha sabit bir hemodinamik bir düzey sağladığını göstermiştir (48). Erişkinde ve sağlıklı 7-13 yaş arası çocuklarda oral 4  $\mu\text{g}/\text{kg}$  premedikasyon ile entübasyona yanıtlarda, hipertansiyon, taşikardi ve katekolamin cevabında azalmalar gösterilmiştir. Farmakolojide klonidinin intraoperatif hemodinamik stabilite sağlama konusundaki etkisi birçok mekanizma ile açıklanmıştır (5).

#### **Anestezik etkiler:**

Klonidin anestezide en fazla premedikasyon amacıyla kullanılmaktadır. Plasebo ile karşılaştırmada oral 4  $\mu\text{g}/\text{kg}$  5-11 yaş arası çocuklarda anestezide halotan gereksinimi azaltır ve intraoperatif hemodinamik stabilite sağlar. Halaton gereksiniminin azalması klonidinin oral intratekal, epidural ve sistemik uygulanması sonucu analjezik etkisi ile olmaktadır. Erişkinde bu özelliklere klonidinin lokus serelousta bulunan noradrenerjik noktasal yapıda uyku, uyanma, siklus kontrolü ile neokorteks alanı ve diğer sistemlerle olan bağlantılar arasındaki inhibitör etkileri ile açıklanmaktadır. Sevofluran; anestezide çocuk indüksiyonunda düşük çözünürlüğü ve

keskin olmayan kokusu ile idealdir. Oral klonidin premedikasyonda çocuklarda trakeal entübasyonda sevofluranın MAC değerini düşürür (49).

### **Rejyonel anestezi ve postoperatif analjezide kullanımı:**

Klonidinin analjezik etkisi esas olarak spinal (preganglioner sempatik nöronlar) ve supraspinal (nukleus rafe dorsalis, locus serelousta)  $\alpha_2$ -adrenoreseptörleri aktive ederek noradrenerjik inhibisyonu stimüle etmesi ile oluşmaktadır. Klonidin solunum depresyonuna sebep olmadan analjezi sağlamaktadır. Klonidinin santral etki ile oluşturduğu sedasyonda hasta en ufak bir uyarı ile uyandırılabilir ve seslenildiğinde oryante ve kooperedir (50).

Genel olarak  $\alpha_2$ -agonistler anestezi ve analjezik gereksinimini azaltır, sedasyon ve anksiyolizis sağlar. Genel anestezi sırasında klonidinin katekolamin düzeylerini azaltarak intraoperatif dönemde dolaşımın stabilitesini sağladığı bildirilmiştir. Periferik sinir bloklarını da içeren bölgesel anestezi uygulamaları sırasında lokal anesteziye eklenen klonidin, bloğun süresini uzatır (51).

Spinal arka boynuzdaki reseptörler klonidinin morfin benzeri anti-nosiseptif etkisinde rol oynar. Deneysel hayvanlarında ve insanlarda epidural klonidin enjeksiyonu analjezik etki yapar ve bu etki oral klonidin ile devam ettirilebilir. Klonidin analjezik etkisine imidazolin 12 reseptörlerinin aracılık ettiğini gösteren kanıtlar vardır. 2  $\mu\text{g}/\text{kg}$  klonidinin kaudal ve intramusküler uygulama sonrasında aynı plazma değerlerine ulaşmasına karşılık kaudal uygulamanın daha etkili olduğu gösterilmiştir (52). Sumiya ve ark'nın çalışmalarında plazma klonidin konsantrasyonunun 0.3-0.8 ng/ml olduğu zaman hemodinamik değişikliklere yol açmadan sedasyon sağladığı gösterilmiştir (53).

Hayvan deneyleri ve prelinik toksisite testleri, klonidinin spinal kord kan akımını azaltmadığını, histomorfolojisini değiştirmediğini ve herhangi bir nörolojik sekele yol açmadığını göstermektedir. Klonidin nörotoksisite oluşturmamasına karşın verilmiş yoluna bağlı olarak değişen bazı yan etkilere neden olmaktadır. İlaça bağlı hipotansiyon ve bradikardi en fazla intratekal uygulamada, hiperglisemi; epidural ve intravenöz uygulama sırasında, serum kortizolünde düşme; epidural yolla uygulandığında, sedasyon; tüm verilmiş yollarında görülebilmektedir (54, 55). Çocuklarda kesin kontrendikasyonlar: hipovolemi, A-V blok, uzun P-R intervali ve spontan bradikardidir (43).

### **Antiemetik etkisi:**

Ameliyat sonrası oluşan kusma hiç istenmeyen bir durumdur. Ameliyat dışındaki insanlarda kullanılan klonidin kusmaya yol açabilmekte fakat postoperatif kusmadaki etkinin insidansı tam olarak bilinmemektedir (56). Şaşılık ameliyatı olan çocuklarda postoperatif kusma yaygındır. Premedikasyonda klonidin kullanılması postoperatif kusma insidansını azaltmıştır. Bu amaçla kullanılan klonidin sedasyonda kullanılan diğer ilaçlardan (diazepam, midazolam) bunların postoperatif kusmaya etkisiz kalması açısından daha üstündür (5).

### **İntraoperatif Hormon ve Kan Şekerine Etkisi:**

Hayvan deneyleri göstermiştir ki, beyinde hiperglisemi ile anaerobik metabolizma sonucu laktik asit birikimi serebral iskemiye neden olur. Bu intraselüler pH'yı azaltarak nörolojik hasara sebep olmaktadır. Ameliyat stresi ile katetolominler ve kortizol yükselir, bunlarda insülin karşıtı aktivite yaparak kan glukoz konsantrasyonunu artırır. Böylece çocuklarda tıpkı erişkinlerdeki gibi ameliyatta kan glukozu yükselir. Premedikasyonda klonidin verilmesi sempatoadrenal akışı suprese ederek katekolamin ve kortizol stimülasyonunun azalmasına neden olur. Klonidin pankreastan insülin sekresyonunu azaltır, aynı zamanda GH salgısını artırır. Sağlıklı bireylerde egzersizin indüklediği hiperglisemiye klonidin baskılar (57).

### **Yan Etkileri:**

Premedikasyonda oral klonidin verilmesi sonrası hipotansiyon bradikardi ve atrioventrüküler iletide hasarlanmalar olabilir. Atropin, sempatomimetik veya kan volümü genişleticiler verilerek bu yan etkiler önlenebilir (45). Klonidinin hipotansiyon ve bradikardi yapıcı etkisinin mekanizması net olarak açıklanamamıştır. Bazı tanımlanan mekanizmalar; santral sempatik aktivitenin inhibisyonu ile vagal aktivitenin artması, kardiyak postgangliyonik sempatik sinir sonlanmalarındaki gangliyonlarda katekolamin oranını azalması ve direk kardiyak bağlantıda negatif dromotropik etki yaptığı sonucuna varılmıştır (5). Çocuklarda çok yüksek dozlarda kullanılmadığından (>10µg/kg) perioperatif olarak klonidinin yan etkilerine rastlanmamıştır. Erişkinlerde

olduğu gibi oral klonidin verildikten sonra iv atropin (10µg/kg) verilerek kalp ritmine olan etkisi azaltılabilir (5).

## **2.5. CERRAHİ STRESE METABOLİK VE ENDOKRİN YANIT**

Stres yanıt veya reaksiyon dendiğinde; çeşitli zararlı uyarılar tarafından başlatılan ve vücudun homeostazını sağlamayı, dolayısıyla yaşamı sürdürmeyi hedefleyen bir seri otonom, nöroendokrin ve metabolik yanıt anlaşılmaktadır. Normal koşullarda homeostazda çok küçük değişiklikler olmakta ve bunlara yanıt da ancak küçük düzenlemeler şeklinde ve fizyolojik fonksiyonların bütünlüğünün korunmasına yönelik olmaktadır. Ancak büyük travma, sepsis veya açlık gibi durumlarda çok sayıda ve güçlü uyarılarla, kardiyovasküler stabilite sağlanması, dokulara yeterli oksijen ulaştırılması, enerji maddelerinin mobilizasyonu, yara iyileşmesi ve ağrının azaltılmasına yönelik çok sayıda fizyolojik refleks uyarılmaktadır (58).

Stres yanıt oluşturan uyarılar arasında; dolaşım volümündeki değişiklikler, dokular veya kanın oksijen, karbondioksit veya hidrojen içeriğindeki değişiklikler, ağrı, emosyonel uyarılar, bazı maddelerin, özellikle glukozun kan düzeyindeki değişiklikler, vücut ısısında değişiklikler sayılabilir. Cerrahi veya kaza ile olsun travma, genellikle büyüklüğü ile orantılı olarak nöral, endokrin, metabolik ve humoral yanıtlar oluşturur. Bu yanıtların sonucunda da protein homeostazında değişme, hipermetabolizma, karbonhidrat metabolizmasında değişiklik, sodyum, su retansiyonu ve lipolizde artma olur. Ancak bu yanıtlar uyanık birey için hayati önem taşıırken, cerrahi hastada zararlı olabilmektedir (59).

### **2.5.1. Stres Yanıtı Başlatan Düzenleyen ve Sürdüren Etkenler**

Bu etkenler henüz tam olarak belirlenememiştir. Ancak nöroendokrin sistem ve sempatik sinir sisteminin önemli rolü vardır. Girişim yerinden kalkan somatik afferent uyarılar ile birlikte başta sempatik afferent olmak üzere otonom afferent uyarılar hipotalamusu uyararak bir seri hormonal yanıtı başlatmaktadır. Ancak burada cerrahi alandan salınan bazı maddelerin de rolü olduğu ortaya çıkmıştır (59).

Son yıllarda, büyük cerrahi girişimler sırasında ortaya çıkan metabolik, hematolojik ve immunolojik değişikliklerin çokluğu ve çeşitliliği, bunlardan sadece konvansiyonel hormonlardaki artışın sorumlu olamayacağını ortaya koymuştur (59).



Cerrahi alandan salınan bazı maddelerin varlığı konusu yeniden gündeme gelmiştir. Travma veya enflamasyonlu bölgede, makrofaj ve monositlerden salınan ve bir sitokin olan interlökin-I, cerrahiden sonra gelişen birçok değişiklikten sorumlu bulunmuştur. Etkileri arasında ateş, nötrofil lökositlerde artma, akut faz protein sentezi, karaciğerde demir ve çinko tutulması ile uyku üzerindeki etkileri sayılabilir. T ve B lenfositleri üzerindeki etkileri ile de immün yanıtı etkiler. Hiçbir anestezi yöntemi doku hasarını önleyemeyeceğine göre, interlökin-1'in aracı olduğu yanıtlar anestezi için önem kazanmaktadır (60).

Yaralanma bölgesinde ortaya çıkan histamin, serotonin, prostaglandinler, kininler ve lökotrienler gibi endojen aljezik maddeler de afferent noziseptif uyarıları artırarak, stres yanıtına katkıda bulunabilir (60).

### **2.5.2. Endokrin Yanıtlar**

Cerrahi alandan kalkan uyarıların hipotalamik-hipofizer hormon sekresyonunu ve sempatik sistemi aktive etmesi ile kortizol ve katekolaminler gibi katabolik hormonların salımı artarken, insulin ve testosteron gibi anabolik hormonların salımı azalır (61).

Cerrahinin başlaması ile plazma adrenalin ve noradrenalin düzeyleri artar ve erken düzelleme döneminde en yüksek değere ulaşır. Bu artış etkin bir postoperatif analjezi ile azaltılabilir, ancak önlenemez (59).

**Kortizol** adrenal korteksten cerrahi uyarı ile hızlı bir şekilde salınır ve uyarının şiddeti ile paralel olarak artar. Plazma kortizolü tek başına komplike olmayan pelvik cerrahiden 12 saat sonra normal düzeylere dönerken, kardiyak cerrahiden sonra günlerce yüksek kalabilmektedir. Kortizol artışı büyük ölçüde ACTH artışına bağlı olmakla birlikte, cerrahi sırasında hipotalamus-hipofiz, hipofiz-adrenokortikal kontrol mekanizmaları iyi çalışmadığı için, ACTH ve kortizol düzeylerindeki artış birbirleriyle uyumsuzdur. Dışarıdan verilen steroidler de ACTH salınımını baskılayamaz. Kortizolün kendisi metabolik olayları çok fazla etkilemezken, diğer hormonların, özellikle de katekolaminlerin metabolik etkilerini artırmaktadır (58, 59).

**İnsülin** pankreas  $\beta$  hücrelerinden salgılanır ve anestezi indüksiyonu ile düşmeye başlar, yaklaşık 1 saat sonra normale gelir. Büyük cerrahi girişimlerden sonra normalin üzerine çıkabilir, ancak bu dönemde insülin metabolik olarak etkisiz olabilir. Bu ve cerrahinin neden olduğu hiperglisemik yanıt önemli sonuçlar doğurabilir. Anestezi,

özellikle de inhalasyon ajanları glukozun yükselmesine karşı gelişen insülin yanıtını baskırlar. Cerrahi sırasında ve sonrasında insülin verilmesi kan glukoz düzeyini düşürmekte, serbest yağ asiti ve keton cisimlerini azaltmakta ve nitrojen dengesini düzeltmektedir (58).

Cerrahiye yanıt bakımından katekolaminler, kortizol ve insülin en önemli hormonlar olarak görülmüş olmakla birlikte diğer hormonların da etkisi vardır.

**Büyüme hormonu (GH):** Cerrahi uyarı ile GH salınımı artar, ancak cerrahi girişim sonrasında bu durum kısa sürede normale döner; belirgin bir metabolik etkisi yoktur (59).

**Testosteron:** Cerrahi girişimle azalır ve bu azalmanın postoperatif dönemde iskelet kası protein kaybına katkısı olabilir (59).

**Beta-endorfin:** Ön hipofizden ve ACTH ile birlikte salınır. Dolaşımında 3-endorfin düzeyinin artmasının birçok metabolik, hormonal, kardiyovasküler ve analjezik değişiklikler yapabileceği ileri sürülmekte ise de bu konuda kesin veri yoktur (59).

**Tiroid hormonları:** T4 düzeyi normal kalırken, T3 düzeyi düşer. Bu değişiklik, sempato-adrenal sistemin aktivasyonu ile gelişen oksijen tüketimindeki artmayı ve kas proteinindeki azalmayı kompanse etmeye yönelik olabilir.

**Aldosteron:** Cerrahiden hemen sonra, renin etkisiyle ve daha az olarak da ACTH etkisi ile artar ve postoperatif 12 saat içinde normalin 2–3 katına çıkabilir. Vazopressin artışı ise kan basıncında düşme, plazma osmolalitesinde artmanın sonucu olarak ve ayrıca cerrahi alandan kalkan direkt uyarıların etkisi ile olur (58).

### 2.5.3. İnflamatuar Yanıtlar

Cerrahi girişim, inflamatuvar cevabı ortaya çıkaran stres dolu bir uyarıdır ve bu haliyle bir çeşit travmadır. Akut faz proteinleri, karaciğerde sentezlenen, infeksiyon, travma durumu ve neoplaziye bağlı olarak seviyeleri değişen bir protein ailesidir. C-reaktif protein (CRP), serum amiloid A, fibrinojen ve alfa-1 antikomotripsin bu ailenin üyeleridir.

CRP düzeylerindeki artış bir proinflamatuvar sitokin olan interlökin-6 (IL-6)'nın aracılığıyla olmaktadır. IL-6, hepatositlerde akut faz proteinlerinin üretimini uyarır ve bununla beraber ateş yükselmesine sebep olur. CRP, travma ve enflamasyonu takiben

12 saatte yükselmeye başlamakta, 48-72 saatte en üst seviyesine ulaşır, bir hafta sonra normal düzeye inmektedir (60).

#### **2.5.4. Stres Yanıtı Değiştiren Etkenler**

Strese yanıt; kişinin alkol ve diğer keyif verici maddeleri almış veya kronik kullanıyor olması, sürekli alınmakta olan ilaçların kesilmesi, yandaş hastalıklar ve yaş gibi önceden mevcut bazı etkenlerle değişebilir.

Anestezi ve cerrahi de organizma için bir stres yarattıkları gibi, vücudun strese yanıtını da değiştirebilirler. Yaralanma bölgesinden kalkan uyarıların algılanması için bilinç şart değildir. Genel anestezi altında da bu uyarılar fark edilerek yanıtlanabilir. Ancak bu yanıt bilinçli kişidekinden farklı olabilir. Böylece anestezi maddelerinin kendilerine ait, nöroendokrin refleksleri başlatmak, inhibe etmek veya artırmak gibi özellikleri işe karışmakta, “cerrahi travmaya alınan yanıt” kullanılan anestezi madde, anestezinin süre ve derinliği gibi etkenlerden soyutlanamamaktadır (59).

Ayrıca preoperatif olarak; dehidratasyon, açlık ve korku nedeniyle artan katabolik hormonlar, peroperatif olarak; kanama, hipotermi, hipoksi, hiperkapni, postoperatif olarak; ağrı, hareketsizlik, hipoksi, enfeksiyon, diurnal ritmin değişmesi gibi etkenler de stres yanıtı artırabilir (59).

#### **2.5.5. Anestezinin Stres Yanıtına Etkisi**

Anestezi altında stres cevabı değerlendirmek için; kan şekeri, kan kortizol düzeyi, akut faz proteinleri ve nötrofil lökosit miktarının belirlenmesi dahil birçok parametrenin ölçülmesi gerekir (58, 60).

Strese yanıt, sadece ameliyat sırası ve sonrasında değil öncesinde de ortaya çıkabilir ve anestezinin bu dönemlerde strese yanıtı azaltması istenir. Bunun için çeşitli yollara başvurulabilir. Sadece somatik blokajın katabolik hormonal yanıtı önlemekte yeterli olmadığı, otonom blokaj da sağlanması gerektiği unutulmamalıdır (59).

**Premedikasyon.** Trankilizanlar ve sedatif ilaçlarla yapılan premedikasyon preoperatif korku ve anksiyetenin neden olduğu plazma kortizol ve katekolamin düzeyindeki artışı biraz azaltabilir (59).

**Bölgesel anestezi.** Rejyonel anestezi cerrahi strese yanıtı anestezi düzeyi ve cerrahi girişimin yerine göre azaltır. T<sub>4</sub>-S<sub>5</sub> arası bir epidural blok alt batın cerrahisinde glukoz ve kortizol düzeyindeki artışı önleyebilmektedir. Üst karın girişimlerinde ise C<sub>6</sub>

düzeğine kadar çıkan bloklar stres yanıtı önemli derecede azaltmakta ancak tam olarak önleyememektedir. Burada, vagal ve muhtemelen frenik afferent yolun bloke olmaması, sempatik blokajın yeterli olmaması, somatik blokajın yetersizliği, diyaframın ve peritondaki serbest sinir uçlarının uyarılması sorumlu olabilir. Ekstremitelerdeki girişimlerin doğurduğu metabolik ve endokrin yanıt ise bölgesel anestezi ile tam olarak önlenebilmektedir. Rejyonel anestezinin etkili olabilmesi için cerrahiden önce yapılması ve bütün stres dönemini kapsayacak kadar sürmesi gerekir. Bu şekilde hem cerrahi sırasında hem de postoperatif dönemde stres yanıtı kontrol edilebilmektedir. Daha sonra veya postoperatif dönemde yapılan epidural anestezi hipotalamik hipofizer adrenal hattın aktivasyonunu önleyemez (58).

Rejyonel anestezi doku hasarıyla oluşan süperoksit anyonları ve lizozomal enzimlerin salınımını önler, doku enflamasyonunu azaltabilir. Opioidlerin epidural veya intratekal enjeksiyonu yeterli somatik afferent blokajla çok iyi analjezi sağlarken, sempatik blokaj yapmadığı için stres yanıtı kontrolde yetersiz kalmaktadır (62).

**Postoperatif dönem.** Hastanın bilincini kazanmaya başlaması ile birlikte, cerrahinin büyüklüğü, anestezinin devam eden etkisi, vücut ısısı, titremenin derecesi ve analjezinin derecesine bağlı olmak üzere nöroendokrin aktivite artmaktadır. Bu dönemin bir özelliği de trakeal entübasyon döneminde olduğu gibi, katekolamin düzeyindeki artışın, kan basıncında oluşan artışla orantılı olmayışıdır. Bu dönemde katekolamin düzeyi iki kat arttığı halde kan basıncı normal sınırlar içinde olabilir. Geç postoperatif dönemde anesteziye ilişkin etkenler önemini kaybederken cerrahi etkenler ön plana çıkar. Ameliyattan sonraki 24 saat içinde katekolamin düzeyleri iki katına kadar çıkar ve 48 saat sonra düşmeye başlar (59).

## HASTALAR VE YÖNTEM

Çalışmamız Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı'nda, Çocuk Cerrahisi Anabilim Dalı tarafından operasyona alınan 60 çocuk üzerinde gerçekleştirildi. Çalışma Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu onayı (Etik kurul onay no:03/07/2007-01/195) alındıktan sonra araştırmaya dahil edilmesi planlanan çocukların yakınlarına çalışma hakkında bilgi verildikten sonra yazılı izinleri alınarak yapıldı.

Çalışmaya elektif inguinal herni onarımı ve inmemiş testis operasyonu planlanan ASA(Amerikan Society of Anesthesiologist)sınıflamasına göre I-II grubunda 2- 8 yaş arası 60 hasta alındı. Kardiak, renal, hepatik, metabolik bozuklukları, SSS ve nöromuskuler hastalığı olanlar, sakral bölgede lokal enfeksiyonu olanlar ve kanama diatezi bulunan çocuklar çalışma kapsamına alınmadı.

Tüm hastalar operasyondan 6 saat önce aç bırakıldılar. Operasyon günü ameliyathane hazırlık odasına alınan çocuklara, operasyondan 30 dakika önce 0,5mg/kg oral midazolam (Dormicum ampul, 15mg/3 ml, Roche) ile premedikasyon yapıldı. Aynı zamanda el sırtına Emla krem sürülerek drape ile kapatıldı. Daha sonra el sırtından Emla krem uygulanan yerden 22- 24 no'lu iv kanül yerleştirildi. Operasyon öncesi prolaktin ve kortizol değerleri için kan örnekleri alındı. İntraoperatif sıvı gereksinimi 1/3 izodeks (1/3 İzodeks Solüsyon, 500 ml/medifleks torba, %3.33 dekstroz hidroz, %0.3 sodyum klorür, Eczacıbaşı) solüsyonunun 10 ml/kg/saat şeklinde infüzyonu ile sağlandı. Operasyon sırasında SAB'da başlangıç değerlere göre %30' dan daha fazla düşüş olduğunda 10-20ml/kg serum fizyolojik yada KAH da başlangıç değerlere göre %30' dan daha fazla düşüş olduğunda 10µg /kg atropin, KAH ve SAB'da %20'den fazla artış olduğunda 1 µg/ kg fentanyl., postoperatif bulantı kusmada 0.15 mg/kg metoklopramid uygulanması planlandı. .Derlenme odasına alındıktan sonra bakılan CHİPPS Ağrı Skalası 4 puanın üzerinde olanlara 2 mg/kg tramadol uygulanacaktır.

Operasyon odasına alınan olgulara elektrokardiografi (EKG), kalp atım hızı (KAH), periferik oksijen saturasyonu (SpO<sub>2</sub>), end-tidal karbondioksit basıncı (ETCO<sub>2</sub>), noninvaziv sistolik arter basıncı (SAB) ve diastolik arter basıncı (DAB) monitörizasyonu uygulandı.

İndüksiyon %100 O<sub>2</sub> içinde %8 konsantrasyonda sevofluran inhalasyonu uygulanarak kas gevşemesi sağlandıktan sonra laringeal mask yerleştirildi. Anestezi idamesi %50 O<sub>2</sub> + %50 hava karışımında %2-3 sevofluranla sağlandı. Gerekirse kas gevşetici olarak roküronyum uygulaması planlandı. Operasyon süresince opioid analjezik kullanılmadı.

Anestezi indüksiyonundan hemen sonra hastalar dizler ve kalça 90 derece fleksiyonda sağ lateral dekübitus pozisyonuna getirildi. Sakral aralık belirlendikten sonra saha antiseptik solüsyonla temizlendi ve steril bir örtüyle çevrelendi. Koksiksle sakral kornular arasında sakral hiatus hissedildikten sonra sol el hiatus üzerine konularak cilt kranial yönde çekildi ve sağ el ile aseptik teknikle 22-Gauge kaudal iğne kullanılarak median olarak sakral aralığa girildi. Sakrokoksigeal membranın delindiği ve bir boşluğa girildiği hissedildikten sonra iğnenin açısı daraltılarak 1-2 mm daha ilerletildi. Aspirasyonla kan veya BOS gelmediği kontrol edildikten sonra, kaudal blok için bir başkası tarafından rastgele hazırlanan solüsyonlar uygulandı. İntravasküler enjeksiyondan kaçınmak için sık sık aspire edilerek, yavaş bir şekilde kaudal enjeksiyon yapıldı. Hastalar rastgele olmak üzere 3 gruba ayrıldı;

I. Grupta (n=20): 0,75ml/kg total volümde, %0,25 levobupivakain (Chirocaine %0.5 flakon, 50 mg 10ml solusyon, Abbott, USA) kaudal + 5 ml normal iv salin uygulandı.

II. Grupta (n=20): 0,75ml/kg total volümde, %0,25 levobupivakain +2µg/kg klonidin (Catapresan ampul, 0.150mg/1ml, Boehringer Ingelheim) kaudal + 5 ml normal iv salin uygulandı.

III. Grupta (n=20): 0,75ml/kg total volümde, %0,25 levobupivakain kaudal + 2µg/kg klonidin 5 ml salin ile dilüe edilerek yavaş bir şekilde iv uygulandı. Olgular supin pozisyona geri çevrildi ve yaklaşık 10 dakika kaudal bloğun gerçekleşmesi beklenerek cerrahi başlatıldı. Preoperatif, indüksiyon sonrası, laringeal mask yerleştirme sonrası, kaudal sonrası, insizyon sonrası ve intraoperatif 1.dk, 2.dk, 3.dk, 4.dk, 5.dk, 10.dk, 15.dk, 20.dk, 25dk, 30.dk, 45.dk ve 60.dk.'larda, KAH, SAB, DAB, OAB, SpO<sub>2</sub>

ve yan etkiler kaydedildi. Operasyon öncesi, peroperatif 30.dk ve 60. dk kan şekeri ölçülerek kaydedildi. Operasyon bitiminde kan örneği alındı, kas gücü ve solunum yeterli hale geldikten sonra olgular derlenme odasına alındı.

Derlenme odasında KAH, SAB, DAB, SpO<sub>2</sub> 15., 30., 60., 120., 240. ve 360. dakikalarda ölçüldü. Hastalar derlenme odasında 6 saat gözlenerek ağrı, sedasyon ve yan etki durumu kaydedildi. Tüm bu bulgular stabil ise postoperatif 4. saatin sonunda beslenmelerine izin verildi. Hastalar 24 saat hastanede takip edildi. Analjezik ihtiyaç zamanı takip edilerek gerektiğinde 2 mg/kg Contramal damla verildi.

Derlenme odasından çıktıktan sonra postoperatif 12. ve 24.saatlerde KAH, SAB, DAB, ağrı, motor blok, sedasyon değerleri ve yan etkiler gözlemlendi ve kayıt edildi.

Postoperatif ağrı; Children and Infants Postoperative Pain Scale (CHIPPS) (Tablo 2.1) ile, sedasyon; Ramsey Sedasyon Skalası (Tablo 2.2) ile, motor blok; Modifiye Bromage Skalası ile değerlendirildi ve kayıt edildi.

**Tablo 2.1.** CHIPPS Ağrı Skalası

Ağlama	Yok	0
	İnleme	1
	Bağırma	2
Yüz İfadesi	Gevşek/gülümsüyor	0
	Dudak büküyor	1
	Yüzünü buruşturuyor	2
Gövdenin Duruşu	Hareketsiz	0
	Hafif hareketli	1
	Yukarı kalkıyor	2
Bacakların Duruşu	Doğal/Gevşek	0
	Bacaklar hareketli	1
	Bacaklarını sıkıyor	2
Motor Hareket	Yok	0
	Hafif hareketli	1
	Hareketli	2

**Tablo 2.2.** Ramsey Sedasyon Skalası

1	Hasta Sınırlı, Ajite ve/veya Huzursuz
2	Hasta Koopere, Oryante ve Sakin
3	Hasta Sadece Emirlere Yanıt Verir
4	Hasta Uyur, Glabellaya Vurma veya Yüksek Sese Hemen Yanıt Verir
5	Hasta Uyur, Glabellaya Vurma yada Yüksek Sese Yavaş Yanıt Verir
6	Hasta Hiç Yanıt Vermez

### **Modifiye Bromage Skalası**

Bromage 0- Hastanın kalça diz ve ayak bileği hareketli

Bromage 1-Hasta kalçasını hareket ettiremiyor ama diz ve ayak bileği hareketli

Bromage 2-Hasta kalça ve dizini hareket ettiremiyor ama ayak bileği hareketli

Bromage 3- Hasta kalça, diz ve ayak bileğini hareket ettiremiyor

Olgularda eğer CHIPPS Ağrı Skoru  $\geq 4$  ise 2 mg/kg tramadol damla (Contramal damla 100 mg/ml Grünenthal GmbH, Almanya) verildi ve ilk analjezik ihtiyaç zamanı olarak kayıt edildi. Postoperatif bulantı kusmada 0,15mg/kg iv metoklopramid uygulandı.

Hastalardan alınan kan örnekleri santrifüj edilerek serumu ayrıldı ve  $-84^{\circ}\text{C}$  derece derin dondurucuda saklandı. Kortizol (immuChem Coated Tube cortisol 125I RIA Kit ICN Biochemicals Belgium) ve prolaktin (PRL-Irma; Biosource Europe S.A. Nivelles, Belgium) düzeyi ölçümleri tüm hastaların çalışmaları tamamlandıktan sonra yapıldı.

Verilerin istatistiksel değerlendirilmesinde, demografik veriler, hemodinamik ölçümler, hormon düzeyleri oneway ANOVA ve post-hoc Bonferroni testi kullanılarak karşılaştırıldı. İlk analjezik ihtiyaç zamanı Kaplan Meier survival curve metodu ile log-rank (SPSS 15.0 for Windows) test kullanılarak hesaplandı. Ramsey Sedasyon Skoru için Kruskal Wallis testi kullanıldı. Anlamlılık durumunda Mann-Whitney U testi ile gruplar karşılaştırıldı. Analjezi ihtiyacı olan hasta sayısı Chi-square testi kullanılarak karşılaştırıldı. Grup içi karşılaştırmalarda Repeated Measure ANOVA testi kullanıldı,  $p < 0,05$  anlamlı kabul edildi.



## BULGULAR

Demografik özellikler ve operasyon süresi açısından gruplar arasında anlamlı fark yoktu ( $p>0.059$ ) (Tablo 3.1.).

**Tablo 3.1.** Grupların Demografik Özellikleri ve Operasyon Süreleri

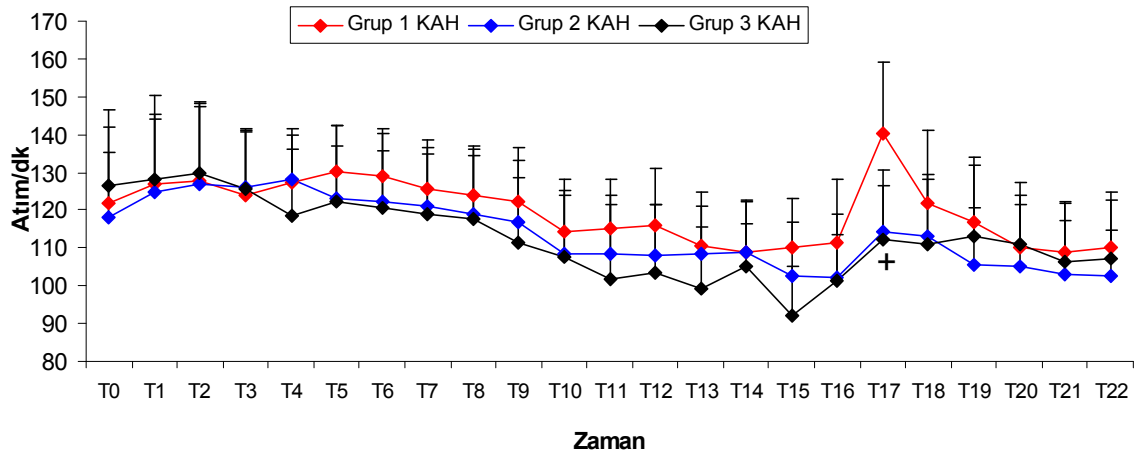
	Grup 1 (n=20)	Grup 2 (n=20)	Grup 3 (n=20)	p
Yaş (yıl)	4.15±2.2	4.12±2.1	4.42±2.3	>0.05
Boy (cm)	111.8±13.3	108.7±15.7	110.1±19.6	>0.05
Vücut Ağırlığı (kg)	17.7±5.3	17.0±4.6	17.4±6.5	>0.05
Operasyon Süresi (dk)	32.8±12.6	34.4±12.5	27.0±9.5	>0.05

Kalp atım hızı (KAH) açısından ekstübasyon sonrası dönemde KAH, Grup 1’de Grup 2 ve 3’e göre anlamlı olarak yüksekti ( $p<0.05$ ) (Tablo 3.2. Grafik 3.1). SAB, DAB ve OAB laringeal maske yerleştirilmesi döneminde Grup 3’te Grup 1’e göre anlamlı olarak yüksekti ( $p<0,05$ ) (Tablo 3.3., Tablo 3.4., Grafik 3.2., Grafik 3.3.). Postoperatif 120. ve 240. dk’da Grup 1 ve Grup 3’te Grup 2’ye göre SAB, DAB ve OAB anlamlı olarak yüksekti ( $p<0.05$ ). Postoperatif 30. dakikada SAB ve OAB Grup 3’te, Grup 2’ye göre anlamlı olarak yüksekti ( $p<0.05$ ) (Tablo 3.3).

**Tablo 3.2.** Gruplarda KAH Değişiklikleri (atım/dk)

	Grup 1 (n=20)	Grup 2 (n=20)	Grup 3 (n=20)
T0=Başlangıç	121,9±19,90	118,3±17,02	126,6±24,72
T1=İndüksiyon	126,8±18,60	125±19,18	128±22,51
T2=Laringeal mask	127,8±20,94	126,8±21,58	129,7±17,88
T3=Kaudal sonrası	123,8±16,74	126,1±15,19	125,6±15,98
T4=İnsizyon	127,1±12,67	128±13,53	118,7±17,67
T5=1.dk	130,1±12,33	123±13,82	122,1±20,40
T6=2.dk	129±12,72	122, ±213,58	120,8±19,50
T7=3.dk	125,5±13,18	121±14,02	119±17,47
T8=4.dk	123,9±13,28	119,1±15,57	117,7±18,33
T9=5.dk	122,2±14,35	116, ±816,26	111,4±17,36
T10=10.dk	114,2±13,87	108,4±15,51	107,6±17,76
T11=15.dk	115,2±13,01	108,4±15,77	101,7±16,97
T12=20dk	115,9±15,09	108,1±13,26	103,3±18,03
T13=25.dk	110,4±14,40	108,5±12,51	99,1±16,32
T14=30.dk	108,9±13,57	108,7±13,84	105±11,41
T15=45.dk	110,2±12,91	102,5±14,50	86±13,00
T16=Ekstubasyon öncesi	111,5±16,67	102,3±11,39	101,4±17,54
T17=Ekstubasyon sonrası	140,2±19,00 <sup>+</sup>	114,5±16,06	112,2±14,32
T18=Post op 15.dk	121,7±19,40	113±15,12	111±18,68
T19=Post op 30.dk	116,8±17,01	105,5±14,97	113,2±18,78
T20=Post op 60.dk	110±13,86	105,3±16,35	110,8±16,40
T21=Post op 120.dk	109±13,40	103,2±13,95	106,4±15,41
T22=Post op 240.dk	110,1±12,61	102,4±12,45	107,3±17,70

+ p< 0.05 Grup 2 ve 3 'e göre anlamlılık



+ p< 0.05 Grup 2 ve 3 'e göre anlamlılık

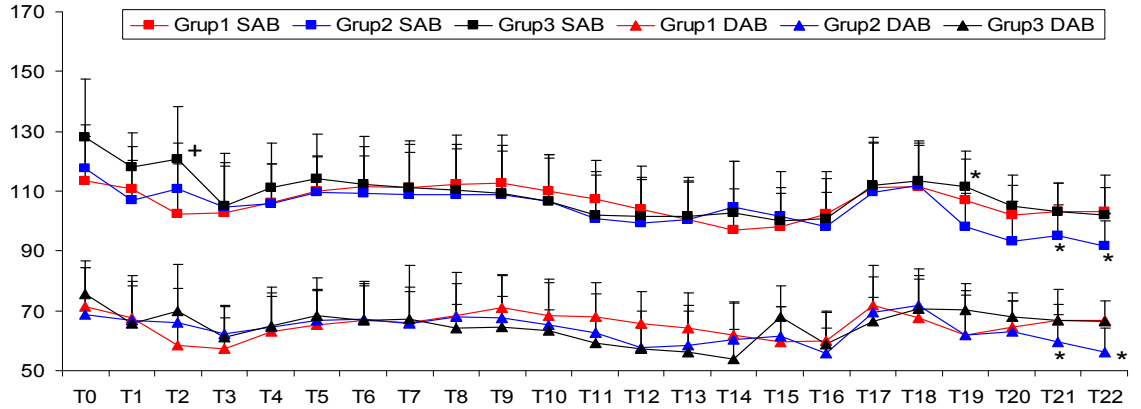
**Grafik 3.1.** Grupların KAH Değerleri

**Tablo 3.3.** Gruplarda SAB ve DAB Değişiklikleri

	Sistolik Arter Basıncı (mmHg)			Diastolik Arter Basıncı (mmHg)		
	Grup 1 (n=20)	Grup 2 (n=20)	Grup 3 (n=20)	Grup 1 (n=20)	Grup 2 (n=20)	Grup 3 (n=20)
T0=Başlangıç	113,5±14,9	117,7±15,4	128±19,6	71,4±13	68,7±15,7	75,7±11,1
T1=İndüksiyon	110,9±14,1	106,9±13,3	117,9±11,4	67,4±14,3	67±12,9	65,8±12,6
T2=Laringeal mask	102,5±16,8	110,9±15,1	120,8±17,9 <sup>+</sup>	58,3±10,6	66±11,6	69,7±15,7 <sup>+</sup>
T3=Kaudal sonrası	102,9±19,6	104,6±15,1	105,2±13,2	57,3±10,1	62,2±9,2	61,1±10,6
T4=İnsizyon	106,3±13,0	105,9±13,4	111,3±14,9	63±14,8	64,4±10,3	65±10,9
T5=1.dk	109,9±11,6	109,5±12,3	114,1±14,9	65,4±11,5	66,8±10,2	68,3±11
T6=2.dk	111,5±13,5	109,3±12,6	112,4±15,9	66,8±12,7	67,2±10,9	67±12,6
T7=3.dk	111,2±15,5	108,7±14,4	111±14,6	66±12	65,8±10,6	67,3±12,1
T8=4.dk	112,2±16,4	108,8±16,9	110,5±13,8	68,2±10,9	68±14,7	64±17,7
T9=5.dk	112,6±15,1	108,8±16,6	109,2±14,1	70,9±11,1	67,7±14	64,7±8
T10=10.dk	110±12,3	106,7±15,7	106,4±14,5	68,3±11,1	65,4±15,1	63,3±10,1
T11=15.dk	107,3±13,2	100,8±15,6	102±13,2	68,1±11,4	62,5±13,3	59,2±6,9
T12=20dk	103,8±14,7	99,3±14,6	101,6±12,9	65,5±10,9	57,7±12,2	57,27,5
T13=25.dk	100,3±13,1	100,3±12,7	101,5±13,0	64±12	58,4±13,2	56±7,1
T14=30.dk	96,9±13,7	104,6±15,2	102,8±17,3	61,7±11	60,5±12,3	53,8±13,9
T15=45.dk	82,7±18,5	101,6±7,5	100±11,2	59,5±12,6	61,5±10,5	68±11
T16=Ekstubasyon öncesi	102,4±14,1	98,2±11,3	100,8±13,3	60±9,9	55,9±8,2	58,7±10,3
T17=Ekstubasyon sonrası	111,3±15,1	109,6±18,5	112,1±13,8	71,6±14,3	69,6±15,7	66,4±10,8
T18=Post op 15.dk	111,4±13,9	112±13,9	113,3±13,4	67,7±13,6	71,8±12,1	70,5±8
T19=Post op 30.dk	107,1±13,7	98,1±11,2	111,7±11,6*	61,7±8,8	61,7±15,2	70,2±10
T20=Post op 60.dk	101,8±10,0	93,2±13,2	105±10,5*	64,4±5,6	62,9±10,4	68±8,9
T21=Post op 120.dk	103±9,7*	95±10,5	103±9,7*	66,7±6,5*	59,5±9,4	67±8*
T22=Post op 240.dk	103,1±8,1*	91,5±8,75	102±13,21*	66,8±7*	56±8,2	66,5±10,3*

\* p< 0.05 Grup 2'ye göre anlamlı fark

+ p< 0.05 Grup 3'de Grup 1'e göre anlamlı fark



+ p< 0.05 Grup 1'e göre anlamlı fark

\* p< 0,05 Grup 2'ye göre anlamlı fark

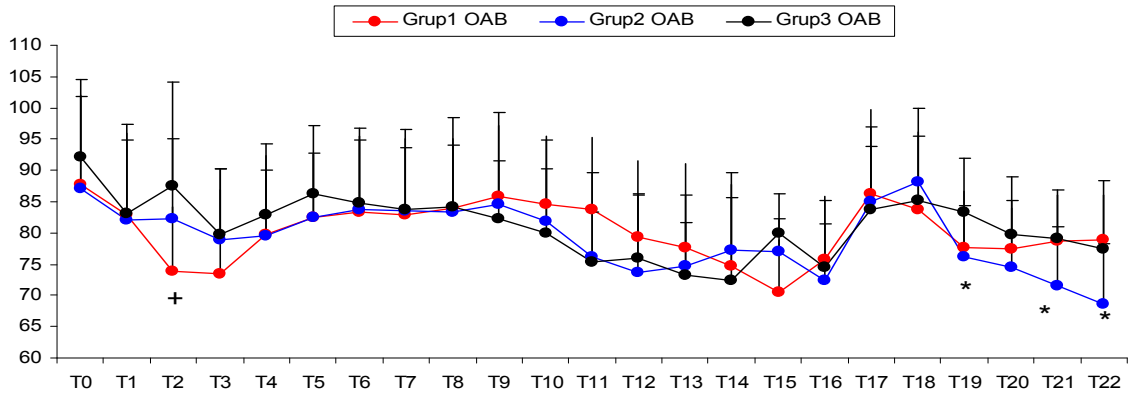
**Grafik 3.2.** Grupların SAB ve DAB Değerleri

**Tablo 3.4.** Gruplarda OAB Değişiklikleri

Ortalama Arter Basıncı (mmHg)			
	Grup1 (n=20)	Grup 2 (n=20)	Grup 3 (n=20)
T0=Başlangıç	87,8±14,3	87,2±14,6	92,1±12,4
T1=İndüksiyon	82,9±13,1	82±12,9	83,1±14,4
T2=Laringeal mask	73,8±10,4	82,3±12,7	87,6±16,6 <sup>+</sup>
T3=Kaudal sonrası	73,5±13,3	78,9±11,4	79,7±10,5
T4=İnsizyon	79,7±12,7	79,6±10,5	82,8±11,4
T5=1.dk	82,4±10,2	82,5±10,2	86,3±10,8
T6=2.dk	83,4±12	83,7±11,2	84,7±12
T7=3.dk	82,9±12,1	83,5±10,2	83,7±12,8
T8=4.dk	84±11,1	83,3±15,1	84,2±9,9
T9=5.dk	85,9±11,2	84,5±14,7	82,3±9,3
T10=10.dk	84,5±11	81,8±13,1	80±10,2
T11=15.dk	83,7±11,6	76,2±13,5	75,4±8
T12=20dk	79,4±12,1	73,7±12,4	75,9±10,3
T13=25.dk	77,6±13,4	74,7±11,4	73,3±8,3
T14=30.dk	74,7±13,1	77,3±12,3	72,4±13,3
T15=45.dk	70,5±8,5	77±5,2	80±6,2
T16=Ekstubasyon öncesi	75,7±10,2	72,3±9,1	74,6±10,6
T17=Ekstubasyon sonrası	86,2±13,6	84,9±16	83,7±10,2
T18=Post op 15.dk	83,8±12,4	88,15±11,7	85,3±10,3
T19=Post op 30.dk	77,7±9	76,2±8,2	83,3±8,7*
T20=Post op 60.dk	77,4±6,6	74,6±10,6	79,8±9,1
T21=Post op 120.dk	78,8±7,3*	71,6±9,4	79,1±7,7*
T22=Post op 240.dk	79±7,1*	68,7±9,5	77,4±11*

+p< 0.05 Grup 1'e göre anlamlı fark

\* p< 0.05 Grup 2'ye göre anlamlı fark



+p< 0.05 Grup 1'e göre anlamlı fark

\* p< 0.05 Grup 2'ye göre anlamlı fark

**Grafik 3.3.** Grupların OAB Değerleri

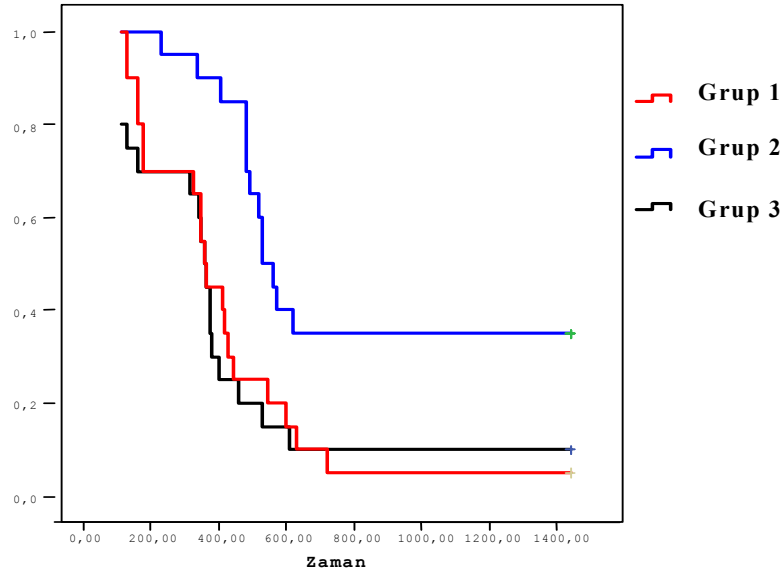
İlk analjezi ihtiyaç zamanı Grup 2’de, Grup 1 ve 3’e göre anlamlı olarak daha uzundu (Tablo 3.5). Postoperatif 24 saat analjezi ihtiyacı olan hasta sayısı (CHİPPS≥4) Grup 2’de anlamlı olarak Grup 1 ve 3’den daha azdı (Tablo 3.5). Postoperatif 24 saat ve uyanma döneminde her 3 Grupta da motor blok görülmedi.

**Tablo 3.5.** Hastaların Analjezi İhtiyaç Durumları

	Grup 1	Grup 2	Grup 3
İlk analjezi ihtiyaç zamanı (dk)	312,16±153*	480,76±103	362,52±177*
Analjezi ihtiyacı olmayan hasta sayısı	2*	7	1*

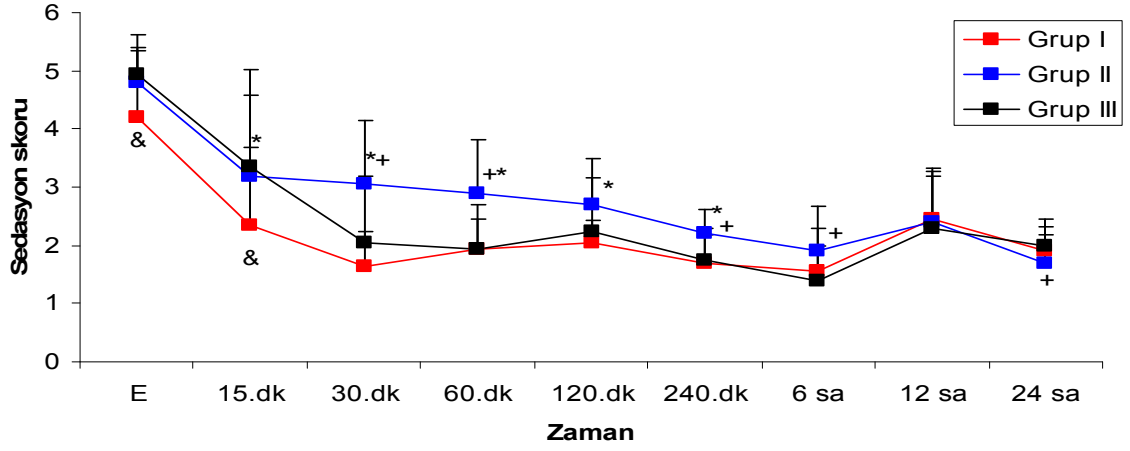
\* p<0.05 Grup 2’ye göre anlamlı fark

Tüm zaman dilimlerinde analjezi ihtiyacı olmayan hasta yüzdeleri log-rank test ile karşılaştırıldığında, Grup 2’de, Grup 1 ve 3’e göre anlamlı olarak daha azdı. Log-rank significant değeri 0,003 anlamlı olarak bulundu.



**Grafik 3.4.** Kaplan- Meier Curve Metodu İle Hastaların İlk Analjezik İhtiyaç Zamanları

Ramsey sedasyon skoru Grup 2’ de Grup 1’e göre ekstübasyon sonrası 15. , 30. , 60. , 120. ve 240. dakikada Grup 3’e göre ise 30.,60. ve 240. dakika ve 6.ve 24. saatte anlamlı olarak yüksekti (p< 0,05). Grup 3’de ekstübasyon dönemi ve 15. dakikada Grup 1’e göre sedasyon skorları daha yüksek seyretti (p<0,05) (grafik 3.5.).



\* p< 0.05 Grup 2’de Grup 1’e göre anlamlı fark

+p< 0.05 Grup 2’de Grup 3’e göre anlamlı fark

&p< 0.05 Grup 3’de Grup 1’e göre anlamlı fark

**Grafik 3.5.** Hastaların Ramsey Sedasyon Skorları

Gruplar arasında prolaktin, kortizol düzeyleri açısından anlamlı bir fark yok iken, 60. dakikadaki glukoz düzeyi Grup 1 ve 3’ de, Grup 2’ye göre anlamlı olarak yüksekti (p< 0,05) (Tablo 3.6.). Her 3 Grupta da başlangıç değerlerine göre postoperatif dönemlerde PRL, kortizol ve glukoz düzeylerinde artış tespit edildi (Tablo 3.6).

**Tablo 3.6.** Hastaların Preoperatif ve Postoperatif Prolaktin, Kortizol ve Glukoz Düzeyleri

	Grup 1 (n=20)	Grup 2 (n=20)	Grup 3 (n=20)
PRL başlangıç (ng/ml)	13.76±6.0	13.31±5.3	15.27±5.5
PRL postop (ng/ml)	45.1±19.8	42.82±15.6	47.6±14.7
Kortizol başlangıç (µg/dl)	20.0±6.7	22.9±7.3	23.5±12.2
Kortizol postop (µg/dl)	33.3±11.9	31.6±11.1	31.5±8.0
Glukoz başlangıç (mg/dl)	82.3±18.7	81.8±11.9	79.5±14.3
Glukoz 30. dakika (mg/dl)	148.1±25.9	138.5±28.6	156.0±26.1
Glukoz 60. dakika (mg/dl)	150.7±24.6*	120.1±19.2	130.9±30.7*

\* p< 0.05 Grup 2’ye göre anlamlı fark

İnraoperatif ve Postoperatif dönemde hiçbir olguda tedavi gerektirecek hipotansiyon ve bradikardi gözlenmedi. Postoperatif hiçbir olguda idrar retansiyonu görülmedi. Grup 1’de 3, Grup 2’de 2 Grup 3’de 2 hastada bulantı olurken sadece Grup 1’de 1 hastada kusma gözlendi. Hiçbir hastada motor blok gözlenmedi.

## TARTIŞMA

Bu çalışmada genel anestezi altında elektif inguinal herni onarımı ve inmemiş testis operasyonu yapılan çocuklarda, postoperatif analjezi için uygulanan kaudal blokta levobupivakaine eklenen klonidinin hemodinamik stabilizasyon sağlayarak postoperatif analjezi süresini uzattığını tesbit ettik.

Kaudal blok uygulaması pediatrik cerrahide özellikle subumblikal ve genitoüriner bölgenin operasyonlarında son yıllarda yaygın olarak kullanılan güvenilir bir tekniktir ve birçok merkezde rutin olarak uygulanmaktadır (20, 63).

Cerrahi insizyondan önce kaudal blok uygulanması intraoperatif ağrıyı, genel anestezik ve kas gevşetici gereksinimini azaltır, havayolu refleksleri ve gastrointestinal motilite daha erken geri döner, daha konforlu bir derlenmeye yardımcı olur (17). Cerrahi başlamadan önce yapılan kaudal bloktan sonra oluşacak analjezi süresi, cerrahi süreden çok daha uzun olduğundan postoperatif dönemde ek opioid ve non-opioid analjezik gereksinimini azaltır. Ancak tek doz kaudal enjeksiyondan sonra oluşan analjezi süresi tüm postoperatif periyod için kısa kalmaktadır (2). Bundan dolayı kaudal olarak verilen lokal anesteziik solüsyonun içine çeşitli adjuvanlar eklenerek postoperatif analjezi süresi uzatılmaya çalışılır. Kaudal anestezide lokal anesteziiklere pek çok yardımcı ajan eklenebilmektedir.

Mekanizması tam anlaşılammakla birlikte kaudal uygulanan  $\alpha_2$ -adrenoseptör agonistlerinin lokal anesteziiklerin motor ve duyuşal blok etkisini uzattıkları görölmüştür. Bu etki lokal anesteziiklerin sistemik absorpsiyonlarının değiştirilmesiyle alakalı değildir. Bu etki  $\alpha_2$ -adrenoseptörler ile lokal anesteziiklerin farklı mekanizmayla additif ve sinerjistik etkileşmesiyle olabilir.  $\alpha_2$ -adrenoseptörler presinaptik C liflerine ve postsinaptik arka boynuz nöronlarına bağlanarak, lokal anesteziikler sodyum kanallarını bloke ederek etki ederler. İntratekal  $\alpha_2$ -adrenoseptörler C liflerinden transmitter salınımını, postsinaptik arka boynuz nöronlarının hiperpolarizasyonunu deprese ederek analjezi oluşturur. Bu antinosiseptif etki kaudal anestezide eklenerek duyuşal bloğu



uzatır. Bu analjezik etki klonidinin plazmadaki değil, BOS'daki konsantrasyonu ile ilişkilidir (4, 5). Bizim çalışmamızda da kaudal bloğa eklenen klonidinin, belirgin postoperatif sedasyon ve analjezik etkide uzama yaptığı halde, iv verilen klonidinin böyle bir etki yapmadığını tesbit ettik.

Locatelli ve ark. (64) kaudal blokta % 0.25 levobupivakain, % 0.25 ropivakain ile % 0.25 bupivakaini karşılaştırdıkları çalışmalarında, 10 yaş altındaki 99 çocuğa sünnet için 0.5 ml/kg, inguinal herni onarımı ve orşiopeksi operasyonları için tek doz 1ml/ kg lokal anestezi uygulamışlar ve kaudal bloğun intraoperatif etkinliği açısından gruplar arasında fark bulamamışlardır. Analjezi başlama süresinin gruplar arasında benzer olduğunu, bupivakainde anestezi bitiminde levobupivakain ve ropivakain göre belirgin rezidüel motor blok gözlendiğini rapor etmişlerdir.

Breschan ve ark. (65) kaudal blokta 1ml/kg olarak uyguladıkları %0.20 levobupivakain, % 0.20 ropivakain ve % 0.20 bupivakaini karşılaştırdıkları çalışmada levobupivakainde ilk analjezik ihtiyaç süresinin daha uzun olduğunu bulmuşlardır. Postoperatif analjezi süresi için CHİPPS skalasını kullandıkları çalışmada ilk analjezik ihtiyaç süresi levobupivakainde 11.4 saat iken, bupivakainde ve ropivakainde 10 saat bulunmuştur. Bizde postoperatif ilk analjezi ihtiyaç süresi için CHİPPS skalasını kullandık.

Frawley ve ark. (66) yaptıkları çalışmalarında, kaudal blok uygulandıktan 5 dakika sonra yapılan cerrahi insizyona cevap olarak levobupivakain grubunda %94, bupivakain grubunda %91 hastada hemodinamik değişiklik gözlememişlerdir. Başka bir çalışmada 1ml/kg %0.2 levobupivakain ile ropivakain karşılaştırılmış, aynı konsantrasyon ve dozda intraoperatif analjezi başlama süresi ortalama 7 dakika olarak bildirmişlerdir (67). Biz de intraoperatif analjezi başlama süresi için 10 dakika bekledikten sonra cerrahi işlemi başlattık.

Çocuklarda kaudal blok sırasında bupivakain eklenen klonidinin analjezi süresine ve kalitesine etkisini araştıran çalışmaların sonuçları halen tartışmalıdır. Yapılan çalışmalarda, kaudal blok uygulamalarında bupivakain ek olarak farklı dozlarda verilen klonidinin analjezi süresini uzatıp, analjezi kalitesini arttırdığı gösterilmesine rağmen klonidinin bupivakainle birlikte kullanıldığında kaudal analjezi süresinde değişiklik sağlamadığını bildiren çalışmalarda vardır (68-70). Klonidinin analjezi süresini uzatmadığını gösteren bu çalışmalardan ikisinde, araştırmacılar bu

sonucun verdikleri solusyonun volümünün yetersiz (0.5 ml/kg) olmasına bağlı olabileceğini belirtmişlerdir (69, 70). Ancak klonidinin kaudal analjezi amacıyla levobupivakaine eklendiği çalışma yoktur.

Çocuklarda kaudal blok için %0.125 bupivakain ve 1:200 000 epinefrin solusyonuna 2 µg/kg klonidin eklenmesinin kaudal bloğa bağlı oluşan postoperatif analjezi süresini artırmadığı belirtilen bir çalışmada ise, araştırmacılar buldukları bu farklı sonucun her iki grupta klonidin dışında adjuvan olarak verilen epinefrinin analjezi süresini uzatarak, klonidinin katkısını maskeleymesine bağlı olabileceğini bildirmişlerdir (71).

Sharpe ve ark. (72) sünnet operasyonu uygulanacak olgularda, kaudal blokta 1.25 mg/kg (0.5 ml/kg) bupivakaine eklenen 1 ve 2 µg/kg dozlarında klonidin sonrası gruplar arasında derlenme süresi ve yan etkiler açısından fark bildirmemişlerdir. Bunun yanında 2 µg/kg klonidin eklenen grupta postoperatif analjezi süresi belirgin uzun bulunmuş (21 saat) ve 2 µg/kg klonidinin kaudal blokta en uygun doz olduğunu belirtmişlerdir. Benzer şekilde Lee ve Rubin (68) %0.25 bupivakaine eklenen 1 ve 2 µg/kg dozlarında klonidini 1ml/kg olarak uygulamışlar ve 2 µg/kg klonidin eklenen grupta postoperatif analjezi süresini 9.8 saat bulmuşlardır. İki grup arasında sedasyon skoru ve yan etkiler yönünden fark bildirmemişlerdir. Yıldız ve ark (73) yaptıkları çalışmalarında kaudal blok için bupivakaine 1, 1.5 ve 2 µg/kg klonidin eklemişler ve 2 µg/kg klonidin eklenen grupta postoperatif analjezi süresinin daha uzun olduğunu rapor etmişlerdir. Biz de kaudal blokta uyguladığımız levobupivakainin içine 2 µg/kg klonidin ekleyerek daha uzun postoperatif analjezi süresi elde ettik.

İvani ve ark. (74) kaudal blok uygulamasında %0.2 ropivakain ve %0.2 ropivakaine 2 µg/kg klonidin ekleyerek karşılaştırdıkları çalışmalarında, klonidin eklenen grubun daha az analjezik ihtiyacı olduğunu göstermişlerdir. Postoperatif ilk üç saatte ropivakain grubunda yirmi hastanın beş tanesinde ek analjezik ihtiyacı olurken klonidin eklenen grupta analjezik ihtiyacı olmamıştır. Bizim çalışmamızda da analjezi ihtiyacı olan çocuk sayısı kaudal klonidin grubunda en azdı.

Hansen ve ark'nın (75) 2 µg/kg kaudal ve intravenöz klonidini karşılaştırdıkları çalışmalarında her iki grupta da postoperatif ilk analjezi ihtiyaç süresini benzer bulmuşlar, yan etki ve sedasyon yönünden fark bildirmemişlerdir. Bizim çalışmamızda

ise intravenöz ile karşılaştırıldığında kaudal klonidin grubunda postoperatif analjezi süresi daha uzundu.

Kullanılan anesteziğin güçlü ve uzun etki süreli olması kadar güvenli olması da oldukça önemlidir. Lokal anesteziklerin levorotatuar enantiomerleri rasemik karışımlarından daha az toksiktir. Bu da bupivakainin levorotatuar enantiomeri olan levobupivakain'in geliştirilmesine neden olmuştur. İzole perfüze guinea pig'lerinin kalplerinde bupivakainin, levobupivakaine göre önemli ölçüde AV iletim zamanını geciktirme eğilimi ve 2. derece AV disosiasyonuna sebep olduğu görülmüştür (76). İntravasküler levobupivakain verildiğinde bupivakaine göre kontraktilite indeksini azaltıp Q-T intervalini daha az azalttığı ve EEG de daha az depresyon yaptığı gösterilmiştir (77).

Kardiyak toksisite açısından fare, rat ve tavşanlarda yapılan güvenlik marjı çalışmalarında letal levobupivakain dozu bupivakaine göre %32 ile %57 oranında daha yüksek bulunmuştur. Özellikle uyanık koyunlarda periferal intravenöz uygulamada ortalama letal doz levobupivakain için %78 daha yüksek saptanmıştır (78). Ayrıca kardiyak aritmi oluşturma insidansının levobupivakainde bupivakainden daha seyrek olduğu gösterilmiştir (76).

Henüz levobupivakaine bağlı bildirilmiş bir kardiyak arrest olgusuna rastlanmamıştır. Yalnızca yanlılıkla antibiyotik preparatı yerine intravenöz 125 mg levobupivakain verilmiş bir olgu Finlandiya'dan rapor edilmiş olup; bu olguda da kardiyak arrest gelişmemiştir. Fakat hastada derin hipotansiyon gelişmiş ve operasyon sonuna kadar, yaklaşık 70 dakika epinefrin infüzyonuna ihtiyaç duyulmuştur (79). Çalışmamızda hiçbir olguda kardiyak açıdan (bradikardi, aritmi) yan etki görülmedi.

Motsch ve ark. (80) çocuklarda kaudal blok amacıyla uyguladıkları % 0.175 lik bupivakain ile, aynı dozda bupivakaine 5 µg/kg klonidin ekledikleri çalışmalarında, klonidin verilen grupta postoperatif takiplerinde kalp hızı ve kan basıncında kontrol grubuna göre anlamlı düşme kaydettiklerini, klonidin grubundaki bir çocukta atropinize etmeyi gerektirecek bradikardi gözlemlediklerini bildirmişlerdir. Çalışmamız da, hemodinamik parametreler karşılaştırıldığında kaudal bloğa klonidin eklediğimiz grupta sistolik kan basıncının postoperatif dönemde daha düşük seyrettiğini, ancak ek tedavi gerektirecek bradikardi ve hipotansiyon olmadığını gözlemledik. Bu durumu kaudalden verdiğimiz klonidin dozunun diğer çalışmada kullanılanına göre daha düşük olmasına

bağlayabiliriz. Kaudal blok sırasında 2 µg/kg klonidin uygulanan çalışmalarda atropin gerektirecek bradikardiye rastlanmadığı bildirilmiştir (68, 72, 74).

Motsch ve ark. (80) kaudal blok için %0.175 bupivakain ile birlikte 5 µg/kg klonidin verdikleri pediatrik olgularda, solunum sayısında bir azalma ve periferik oksijen saturasyonunda düşme gözlemlenemediklerini bildirmişlerdir. Bu araştırmacıların kaudal yoldan verdikleri klonidin miktarı diğer çalışmalara göre oldukça yüksek olmasına rağmen solunum depresyonu ile karşılaşılması, klonidinin kaudal blok için güvenli bir ajan olduğunu desteklemektedir. Biz de bu çalışmamızda postoperatif solunum depresyonuna rastlamadık.

Çocuklarda kaudal klonidin ile yapılan çalışmalarda, klonidin verilen gruplardaki sedasyon süresinin verilmeyen gruplara göre daha uzun olduğu belirtilmiştir. Bu çalışmalardaki araştırmacılar sedasyon süresinin uzamasının klonidinin analjezik etkisi ile oluşan ağrısızlık haliyle de ilgili olabileceğinden bahsetmişlerdir (80-82). Bu etki dışında klonidine bağlı gelişen sedasyonun, klonidinin beyinde locus coreleusa'a direk etkisi ile oluştuğu da düşünülmektedir (4). Çalışmamızda, kaudal klonidin verilen grupta sedasyon skoru diğer iki gruba göre daha yüksekti.

Ağrının vücuttaki en önemli yanıtlarından biri de strese bağlı olarak gelişen hormonal artıştır (Kortizol, prolaktin, glukagon, büyüme hormonu, katekolaminler vs.). Bu durum göz önüne alınarak ağrı durumunun değerlendirildiği birçok çalışma yapılmıştır. Tuncer ve ark. (23) 3-10 yaş arası alt batin cerrahisi ve genitouriner cerrahi operasyonu yapılan 30 çocukta kaudal bloğun kortizol, prolaktin, glukoz, insülin salınımı üzerindeki etkilerine bakmışlar ve genel anesteziye eklenen kaudal bloğun cerrahi strese endokrin yanıtı azalttığını göstermişlerdir. Nakamura ve ark. (8) kaudal anestezinin genel anestezi ile karşılaştırıldığında glukoz, kortizol, adrenelin, noradrenalin ve insülin artışını önlediğini göstermişler. Bizde genel anestezi altında kaudal blok uyguladığımız inguinal herni ve inmemiş testis operasyonu yapılan çocuklarda kortizol ve prolaktin düzeyleri açısından fark tesbit etmedik. Bunu bütün gruplarda kaudal analjezi yapmamıza bağlayabiliriz.

Kaudal bloğun etkinliğini ve yan etki insidansını belirleyen en önemli faktörler; lokal anestetik ajanın cinsi, konsantrasyonu, uygulanan volüm ve eklenen adjuvanının türü ve dozudur. Levobupivakain çocuklarda kaudal blokta etkilidir ve iyi tolere edilir.

Levobupivakainin %0.25 lik konsantrasyonu 2 mg/kg'dan uygulandığında 2 yaş altındaki çocuklarda sünnet, inguinal herni onarımı ve inmemiş testis operasyonları sırasında %90 oranında uygun analjezi sağlar (83). Astuto ve ark. (84) % 0.25 levobupivakain ile % 0.25 ropivakaini kaudal blokta postoperatif analjezik etki, rezidüel motor blok ve yan etkiler yönünden karşılaştırdıkları çalışmalarında, yaşları 2-6 arasındaki 60 çocuğa, inguinal herni onarımı, hipospadias ve orşiopeksi operasyonu için tek doz 1 ml/kg % 0.25 levobupivakain ve % 0.25 ropivakain ile kaudal blok uygulanmış ve gruplar arasında postoperatif analjezik etki, rezidüel motor blok ve yan etkiler yönünden fark bulunmamıştır. Benzer şekilde Frawley ve ark. (66) 1 ml/kg, % 0.25 levobupivakain ile % 0.25 bupivakaini kaudal blokta postoperatif analjezik etki, rezidüel motor blok ve yan etkiler yönünden karşılaştırdıkları çalışmalarında, gruplar arasında fark bildirmemişlerdir.

Motsch ve ark. (80) kaudal blok sırasında klonidin ile birlikte daha düşük konsantrasyonda bupivakain kullanılmasının, %0.25'lik bupivakain verilmesi sonucunda sık karşılaşılan parestezi, motor güçsüzlük ve üriner retansiyon gibi yan etkilerin görülme sıklığını azalttığını belirtmişlerdir. Bizim çalışmamızda olgularımızın hiçbirinde, levobupivakaine veya klonidine bağlı gelişebilecek motor güçsüzlük, kateterizasyon gerektirecek üriner retansiyon, solunum depresyonu, ağız kuruluğu ve konstipasyon gibi yan etkileri gözlemlemedik.

Kaudal blok uygulanan birçok çalışmada postoperatif bulantı ve kusma yönünden gruplar arasında fark gözlenmemişir (36, 64-66, 84). Klonidinin kaudal anestezide lokal anestezige eklenmesiyle fentanilden daha az bulantı kusmaya yol açarak analjezi süresini uzattığı gösterilmiştir (85). Çalışmamızda bulantı kusma açısından gruplar arasında fark yoktu.

Lokal anestezipler santral uygulandıklarında hemodinamik değişiklikler oluşabilmektedir. Cox ve ark. epidural yoldan uyguladıkları levobupivakain ile bupivakaini karşılaştırdıkları çalışmalarında levobupivakain ile hipotansiyon görülme sıklığının bupivakaine göre daha düşük olduğunu bildirmişlerdir (86). Çalışmamızda sistolik, diastolik kan basınçları ve kalp atım hızları normal sınırlar içerisinde seyretmiştir. Her üç grupta da hipotansiyon ve bradikardi ile karşılaşılmamıştır.

Sonuç olarak; kaudal anesteziye levobupivakaine eklenen kaudal 2 µg/kg klonidin; iv klonidin ve sadece kaudal levobupivakaine göre, belirgin bir yan etkiye yol açmaksızın, analjezi süresini uzatmakta ve daha iyi sedasyon sağlamaktadır.

## SONUÇLAR

- \* Kaudal anestezide levobupivakaine eklenen klonidin; Postoperatif analjezi süresini uzatarak, yeterli sedasyon sağlamaktadır.
- \* Gruplar arasında prolaktin, kortizol düzeyleri açısından anlamlı bir fark yoktu.
- \* Gruplar arasında yan etki açısından anlamlı farklılık görülmemiştir.
- \* Hiçbir grupta postoperatif motor blok ve idrar retansiyonu gözlenmemiştir.

## KAYNAKLAR

- 1- Kayhan Z. Pediatrik Anestezi. Hacettepe Taş Kitapçılık 1995, ss.193-206.
- 2- Eck JB, Ross AK. Pediatric regional anaesthesia-what makes a difference? Best Pract Res Clin Anaesthesiol 2002;16:159-174.
- 3- Bösenberg A. Pediatric regional anesthesia update. Paediatr Anaesth 2004;14: 398-402.
- 4- Eisenach JC, Kock MD, Klimscha W.  $\alpha_2$  Adrenergic agonist for regional anesthesia (review article). Anesthesiology 1996;85:655-74.
- 5-Nishina K, Mikava K, Shiga M, et al. Clonidine in paediatric anaesthesia. Paediatr Anaesth 1999;9:187-202.
- 6- Foster RH, Markham A. Levobupivacaine: A Review of its pharmacology and use as a local anaesthetic. Drugs 2000;59:551-79.
- 7- MeLeod GA, Burke D. Levobupivacaine (review article). Anaesthesia 2001;56:331-341.
- 8- Nakamura T, Takasaki M. Metabolic and endocrine responses to during caudal analgesia in children. Can J Anaesth 1991;38:969-73.
- 9- Erdine S. Ağrı. 3. Baskı. Nobel tıp kitabevleri İstanbul 2007, ss.19-26.
- 10- Anand KJ, Aranda JV, Bedre CB, et al. Summary proceedings from the neonatal pain-control group. Pediatrics 2006; 117: 9-22.
- 11- Uyar M. Çocuklarda Ağrı Tedavisi. Erdine S (ed), Ağrı 3. Baskı. Nobel tıp kitabevleri İstanbul 2007, ss. 513-523.
- 12- Kayhan Z. Klinik Anestezi 3. Baskı. Logos Yayıncılık 2004, ss.655-704.
- 13- Lonnqvst PA, Morton NS. Pediatric day-case anaesthesia and pain control. Curr Opin Anaesthesiol 2006, 19:617-621.



- 14-Erdine S. Ağrı Mekanizmaları ve Ağrıya Genel Yaklaşım. Ağrı 3. Baskı. Nobel tıp kitabevleri, İstanbul 2007, ss.37-48.
- 15- Eti Z. Postoperatif Ağrı Tedavisi. Erdine S (ed), Ağrı 3. Baskı. Nobel tıp kitabevleri İstanbul 2007, ss.150-167.
- 16- Lubenov TR, Anthony DI, Barkın RI. Management of acute postoperative pain. İn: Clinical Anesthesia. Barash PG, Cullen BF, Stoelting RK(eds) 5\* Ed. Lippincott Williams&Wilkins, Philadelphia 2006, pp. 1405-1440.
- 17- Wu CL. Acute postoperative pain. İn: Miller RD(eds) Anesthesia Vol 2, 6\* Ed, Churchill Livingstone, Philadelphia 2005, pp. 2729-2762.
- 18- Morgan GE, Mikhail MS, Murray MJ (eds). Pain Management. İn: Clinical Anesthesiology. McGraw- Hill 2001, pp.320-321.
- 19- Arthur DS, Nicol LR. Local anesthetic techniques in pediatric surgery. Br J Anaesth 1996;58:776-778.
- 20- Dalens BJ, Regional anesthesia in children. İn: Miller RD(eds) Anesthesia Vol 2, 6\* Ed. Churchill Livingstone, Philadelphia 2005, pp.1719-1762,
- 21- Giaufre E, Dalens B, Gombert A. Epidemiology and morbidity of regional anesthesia in children: a one-year prospective survey of the French-Language Society of Pediatric Anesthesiologists. Anesth Analg 1996;83:904-12.
- 22- Somri M, Gaitini LA, Vaida SJ, et al. Effect of ilioinguinal nerve block on the catecholamine plasma level epidural block.. Paediatr Anaesth 2002;12:791-96.
- 23- Tuncer S, Yosunkaya A, Reisli R, et al. Effect of caudal block on stress responses in children. Pediatr Int 2004;46:53-57.
- 24- Sakellaris G, Petrakis I, Makatounaki K, et al. Effects of ropivacaine infiltration on cortisol and prolactin responses to postoperative pain after inguinal hernioraphy in children. J Pediatr Surg 2004;39:1400-1403.
- 25- Morgan GE, Mikhail MS, Murray MJ (eds). Caudal Anesthesia. İn: Clinical Anesthesiology. McGraw- Hill 2001, pp.273-274.
- 26- Faccenda KA, Finucane BT. Complications of regional anesthesia incidence and prevention. Drug Saf 2001;24:413-42.

- 27- Peutrel JM, Cupples PA. Caudal epidural analgesia. *Bailliere's Clin Anaesthesiol* 2000;14:709-730.
- 28- Jankovic D. Rejyonel Sinir Blokları ve İnfiltrasyon Tedavisi. 3. Baskı (çeviri Karaca S.) 2006, ss.376-380.
- 29- Kayaalp O. Lokal Anestezikler. Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji. Logos Yayıncılık, Ankara 2002 ss.789-806.
- 30- Morgan GE, Mikhail MS, Murray MJ (eds). *Clinical Anesthesiology*. McGraw- Hill 2001, pp.233-241.
- 31- Kayhan Z. Klinik Anestezi.3. Baskı. Logos yayıncılık, İstanbul, 2004, ss.503-523.
- 32- Gunter JB. Benefit and risks of local anesthetics in infant and children. *Pediatr Drugs* 2002;4:649-672.
- 33- Chalkiadis GA, Eyres RL. Pharmacokinetics of Levobupivacaine 0.25% following caudal administration in children under 2 years of age. *Br J Anaesth* 2004;92:218-22.
- 34- McCellan KJ, Spencer CM. Levobupivacaine. *Drugs* 1998;56:355-62.
- 35- Gristwood RW, Greaves JL. Levobupivacaine: a new safer long acting local anaesthetic agent. *Expert Opin Invest Drug* 1999; 8:861-76.
- 36- Ivani G, Negri PD, Conio A, et al. Comparison of rasemic bupivacaine, ropivacaine, and levo-bupivacaine for pediatric caudal anesthesia: effects on postoperative analgesia and motor block. *Reg Anesth pain med* 2002; 27:157-161.
- 37- Taylor R, Eyres R, Chalkiadis GA. Efficacy and safety of caudal injection of levobupivacaine, 0.25%, in children under 2 year of age undergoing inguinal hernia repair, circumcision or orchiopexy. *Paediatr Anaesth* 2003;13:114-121.
- 38- Sanders JC. Safe dose of levobupivacaine (Chirocaine) in caudal analgesia in children. *Br J Anaesth* 2003;90:400-1.
- 39- İvani G, Negri P, Lonnqvist PA, at all. A Comparison of three different concentrations of levobupivacaine for caudal block in children. *Anaesth Analg* 2003; 97:368-71.
- 40- Reves JG, Glass PSA, Lubarsky DA. Nonbarbiturate intravenous anesthetics. In: Miller RD(ed) *Anesthesia*(5th ed). Churchill Livingstone, Philedelphia 2000, pp.259.

- 41- Kable JW, Muhrin CI and Bylund DB. in Vivo Gene Modification Elucidates Subtype-Specific Functions of  $\alpha_2$  adrenergic Receptors. *J Pharmacol Exp Ther* 2000;293:1-7.
- 42- Kayaalp O. Rasyonel tedavi yönünden tıbbi farmakoloji. Logos yayıncılık, Ankara 2002, ss.1044-1048.
- 43- Bergendahl H, Lönnqvist PA and Eksborg S. Clonidine in paediatric anaesthesia: review of the literature and comparison with benzodiazepines for premedication. *Acta Anaesthesiol Scand* 2006;50:35-43.
- 44- DeSarro GB, Asciofi C, Froio F, et al. Evidence that locus coeruleus is the site where clonidine and drugs acting at  $\alpha_1$  and  $\alpha_2$  adrenoceptors affect sleep and arousal mechanism *Br J Pharmacol* 1987;90:675-685.
- 45- Hoffman BB, Lefkowitz RJ. Catecholamines and sympathomimetic drugs and adrenergic receptor antagonists. Goodman and Gilman's the Pharmacological Basis of Therapeutics . 9th ed. New York:McGraw-Hill 1996, pp.199-248.
- 46- Lönnqvist PA, Bergendahl HTG. Pharmacokinetics and haemodynamic response after intravenous bolus injection of clonidine in children. *Paediatr Anaesth* 1993;3:359-363.
- 47- Mikawa K, Maekawa N, Nishina K, et al. Efficacy of oral clonidine premedication in children *Anesthesiology* 1993;79:926-931.
- 48- Lavrich PS, Hermann D, Pang LM, et al. Clonidine as a premedicant in children. *Anesthesiology* 1996;85:1079-1085.
- 49- Orko R, Pouttu J, Ghignone M, et al. Effects of clonidine on haemodynamic responses to endotracheal intubation and gastric acidity. *Acta Anaesthesiol Scand* 1987;31:325-329.
- 50- Aydın I. Sekonder Analjezikler. Erdine S(ed), Ağrı 3.Baskı. Nobel tıp kitabevleri 2007, ss.605-26.
- 51- Morgan GE, Mikhail MS, Murray MJ (eds). Adrenergic Agonist and Antagonists In: *Clinical Anesteziyoloji*. Mc Graw Hill 2001, pp.217.

- 52- Ansermino M, Basu R, Vandebek C, et al. Non opioid additives to local anaesthetics for caudal blockade in children: a sistematic review. *Paediatr Anaesth* 2003;13:561-573.
- 53- Sumiya K, Homma M, Watanabe M, et al. Sedation and plasma concentration of clonidine hydrochloride for preanesthetic medication in pediatric surgery. *Biol Pharm Bull* 2003; 26:421-3.
- 54- Castro MI, Eisenach JC. Pharmacokinetics and dynamics of intravenous, intrathecal and epidural clonidine in sheep. *Anesthesiology* 1989;71:418-25.
- 55- Eisenach JC, Tong C. Site of hemodynamic effects of intrathecal alpha-adrenergic agonists. *Anesthesiology* 1991;74:766-71.
- 56- Hikasa Y, Akiba T, Iino Y, et al. Centrally  $\alpha$ -adrenoceptor subtypes involved in the emetic pathway in the cats. *Eur J Pharmacol* 1992;229:241-251.
- 57- Aun CST, Panesar NS. Paediatric glucose homeostasis during anaesthesia. *Br J Anaesth* 1990;64:413-418.
- 58- Desborough JP. The stres response to trauma and surgery (Review Article). *Br J Anaesth* 2000;85:109-17.
- 59- Kayhan Z. Klinik Anestezi 3. Baskı. Logos Yayıncılık 2004 p 406-416.
- 60- Sheeran P, Hall GM. Cytokines in anaesthesia (Review Article). *Br J Anaesth* 1997;78:201-219.
- 61- Black P. Centralnervus system-immune system interactions: Psychoneuroendocrinology of stres and its immune consequences. *Antimicrob Agents Chemother* 1994;6:1-6.
- 62- Hakanson E, Rutberg H, Jorfeldt L, et al. Effects of extradural admistiration of morphine or bupivacaine on the metabolic response to upper abdominal surgery. *Br J Anaesth* 1985;57:394.
- 63- JM. Peutrell, Lonnqvist PA. Neuroaxial blocks for anaesthesia and analgesia in children: *Curr Opin Anaesthesiol* 2003;16:461-470.
- 64- Locatelli B, Ingelmo P, Sonzogni V, et al. Randomized, double-blind, phase III, controlled trial comparing levobupivacaine % 0.25, ropivacaine % 0.25 and bupivacaine% 0.25 by the caudal route in children. *Br J Anaesth* 2005; 94:366-71.

- 65- Breschan C, Jost r, Krumpolz R, et al. A prospective study comparing the analgesic efficacy of levobupivacaine, ropivacaine and bupivacaine in pediatric patients undergoing caudal blockade. *Paediatr Anaesth* 2005;15:301-306.
- 66- Frawley GP, Downie S, Huang GH. Levobupivacaine caudal anesthesia in children: a randomized double-blind comparison with bupivacaine. *Paediatr Anaesth* 2006; 16:754-760.
- 67- Ivani G, Negri PD, Lonnqvist PA, et al. Caudal anesthesia for minor pediatric surgery: a prospective randomized comparison of ropivacaine 0.2% vs levobupivacaine 0.2%. *Paediatr Anaesth* 2005;15:491-494.
- 68- Lee J.J, Rubin AP. Comparison of a bupivacaine- clonidine mixture with plain bupivacaine for caudal analgesia in children. *Br J Anaesth* 1994; 72:258-262.
- 69- Bonnet F, Boico O, Rostaing S. Clonidine-induced analgesia in postoperative patients: Epidural versus intramuscular administration. *Anesthesiology* 1990;72:423-27.
- 70- De Mey JC, Stobbet J, Poelaert J, et al. The influence of sufentanil and/or clonidine on the duration of analgesia after a caudal block for hypospadias repair surgery in children. *Eur J Anaesthesiol* 2000;17:379-38.
- 71- Wheeler M, Patel A, Suresh S, et al. The addition of clonidine 2 µg/kg does not enhance the postoperative analgesia of a caudal block using 0.125% bupivacaine and epinephrine 1:200 000 in children: a prospective, double-blind, randomized study. *Paediatr Anaesth* 2005;15:476-483.
- 72- Sharpe P, Klein JR, Thompson JP, et al. Analgesia for circumcision in a paediatric population: comparison of caudal bupivacaine alone with bupivacaine plus two doses of clonidine. *Paediatr Anaesth* 2001;11:695-700.
- 73- Yıldız TS, Korkmaz F, Solak M, et al. Clonidine addition prolongs the duration of caudal analgesia. *Acta Anaesthesiol Scand* 2006;50:501-504.
- 74- Ivani G, Negri D, Conio A, et al. Ropivacaine- clonidine combination for caudal blockade in children. *Acta Anaesthesiol Scand* 2000;44:446-449.
- 75- Hansen TG, Henneberg SW, Larsen WR, et al. Caudal bupivacaine supplemented with caudal or intravenous clonidine in children undergoing hypospadias repair: a double- blind study. *Br J Anaesth* 2004;92:223-7.

- 76- Graf BM, Martin E, Bosnjak ZJ, et al. Stereospecific effect of bupivacaine isomers on atrioventricular conduction in the isolated perfused guinea pig heart. *Anesthesiology* 1997;86:410-9.
- 77- Bardsley H, Gristwood R, Baker H, et al. A comparison of the cardiovascular effects of levobupivacaine and rac-bupivacaine following intravenous administration to healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol* 1998;46:245-249.
- 78- Gristwood RW. Cardiac and CNS toxicity of levobupivacaine: strengths of evidence for advantage over bupivacaine. *Drug Saf* 2002;25:153-163.
- 79- Salomaki TE, Laurila PA, Ville J. Successful resuscitation after cardiovascular collapse following accidental intravenous infusion of levobupivacaine during general anesthesia. *Anesthesiology* 2005;103:1095-1096.
- 80- Motsch J, Bottiger BW, Bach A, et al. Caudal clonidine and bupivacaine for combined epidural and general anaesthesia in children. *Acta Anaesthesiol Scand* 1997;41:877-83.
- 81- Jamali S, Monin S, Begon C, et al. Clonidine in pediatric caudal anesthesia. *Anesth Analg* 1994;78:663-66.
- 82- Ivani G, Mattioli G, Rega M, et al. Clonidine-mepivacaine mixture vs plain mepivacaine in paediatric surgery. *Paediatr Anaesth* 1996;6:111-14.
- 83- Taylor R, Eyres R, Chalkiadis GA. Efficacy and safety of caudal injection of levobupivacaine, 0.25% in children under 2 year of age undergoing inguinal hernia repair, circumcision or orchiopexy. *Paediatr Anaesth* 2003;13:114-121.
- 84- Astuto M, Disma N, Arena C. Levobupivacaine 0.25% compared with ropivacaine 0.25% by the caudal route in children. *Eur J Anaesthesiol* 2003;20: 826-830.
- 85- Costant I, Gall O, Gouyet et al. Addition of clonidine or fentanyl to local anaesthetic prolongs the duration of surgical analgesia after single shot caudal block in children. *Br J Anaesth* 1998;80:294-298.
- 86- Cox CR, Faccenda KA, Gilhooly C, et al. Extradural S(-) bupivacaine: comparison with racemic RS-bupivacaine. *Br J Anaesth* 1998; 80:289-293.

**T.C.**  
**ERCIYES ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI'NA**

Dr. Şerife ÖCALAN'ın Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı'na ait 'Çocuklarda Levobupivakain İle Oluşturulan Kaudal Blok Üzerine Kaudal ve İntravenöz Klonidinin Etkisi' adlı uzmanlık tezi, jürimiz tarafından Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tarih :  
İmza

Başkan ..... İmza

Üye ..... İmza

Üye ..... İmza

Üye ..... İmza

Üye ..... İmza