

**T.C  
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ**

**RATLARDA SİYATİK SİNİR BLOĞUNDA  
AMİTRİPTİLİNE DEKSMEDETOMİDİN  
EKLENMESİNİN BLOK SÜRESİNE ETKİSİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Mukadder ŞANLI  
Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı**

**TEZ YÖNETİCİSİ  
Doç. Dr. Mahmut DURMUŞ**

**MALATYA - 2009**

# İÇİNDEKİLER

<b>İçindekiler</b>	<b>I</b>
<b>Şekil-Tablo-Grafik dizini</b>	<b>III</b>
<b>1. Giriş ve Amaç</b>	<b>1</b>
<b>2. Genel Bilgiler</b>	<b>3</b>
2.1. Rejyonel Anestezi	3
2.1.1. Rejyonel anestezinin sınıflaması	3
2.1.2. Rejyonel anestezinin avantajları	4
2.1.3. Rejyonel anestezinin dezavantajları	5
2.2. Siyatik Sinir Bloğu	5
2.2.1. Siyatik sinir bloğu teknikleri	6
2.2.1.1. Klasik teknik (Labat tekniği)	6
2.2.1.2. Lateral siyatik blok	7
2.2.1.3. Önden yaklaşım	7
2.2.1.4. Arkadan yaklaşım (Raj tekniği)	8
2.2.1.5. Parasakral yaklaşım	8
2.2.1.6. Subgluteal yaklaşım	9
2.2.2. Siyatik sinir bloğu komplikasyonları	10
2.3. Trisiklik Antidepresanlar	10
2.3.1. Amitriptilin	10
2.3.1.1. Fiziksel ve kimyasal özellikleri	11
2.3.1.2. Farmakokinetiği	12
2.3.1.3. Farmakodinamiği	12
2.4. Deksmetomidin	12
2.4.1. Fiziksel ve kimyasal özellikleri	12
2.4.2. Farmakokinetiği	13
2.4.3. Farmakodinamiği	14
2.5. Bupivakain	18
2.5.1. Fiziksel ve kimyasal özellikleri	18
2.5.2. Farmakokinetiği	19
2.5.3. Farmakodinamiği	19

<b>3. Gereç ve Yöntem</b>	22
<b>4. Bulgular</b>	25
<b>5. Tartışma</b>	32
<b>6. Sonuç</b>	37
<b>7. Özet</b>	38
<b>8. Summary</b>	40
<b>9. Kaynaklar</b>	42

## ŞEKİL-TABLO-GRAFİK DİZİNİ

<b>Şekil 1.</b> Klasik teknik ile siyatik sinir bloğu	6
<b>Şekil 2.</b> Subgluteal yaklaşım ile siyatik sinir bloğu	9
<b>Şekil 3.</b> Amitriptilinin moleküler yapısı	11
<b>Şekil 4.</b> Deksmetomidinin moleküler yapısı	13
<b>Şekil 5.</b> Bupivakainin moleküler yapısı	18
<b>Şekil 6.</b> Siyatik sinir	23
<b>Tablo1.</b> Gruplardaki blok başlama süreleri	25
<b>Tablo 2.</b> Gruplardaki blok sonlanma süreleri	26
<b>Grafik 1.</b> Gruplardaki proprioseptif blok başlama süreleri	26
<b>Grafik 2.</b> Gruplardaki motor blok başlama süreleri	27
<b>Grafik 3.</b> Gruplardaki nosiseptif blok başlama süreleri	27
<b>Grafik 4.</b> Gruplardaki proprioseptif blok sonlanma süreleri	29
<b>Grafik 5.</b> Gruplardaki motor blok sonlanma süreleri	29
<b>Grafik 6.</b> Gruplardaki nosiseptif blok sonlanma süreleri	30

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Rejyonel anestezi; anesteziye bağlı postoperatif hastanede kalış ve derlenme süresini kısaltır. Erken dönemde analjezik ihtiyacını da önemli derecede azaltır. Son zamanlarda yeni ve daha güvenli lokal anesteziklerin keşfedilmesi ve anestezi uzmanlık alanındaki ilerlemeler periferik sinir bloklarına olan ilgiyi yeniden artırmaktadır (1).

Siyatik sinir bloğu; elektif ve günübirlık diz ve ayak cerrahisinde, iyi kas gevşemesi ve ağrı kontrolü sağlayan, lokal anestezi toksisite riski az olan bir rejyonel anestezi yöntemidir. Ağrı bilimindeki gelişmelerle birlikte analjezi amaçlı periferik sinir bloğu kullanımı artmıştır. Bu amaçla uzun etkili ve düşük nörotoksik etkiye sahip ajanlara olan ihtiyaç artmıştır. Rejyonel enestezide amid ve ester yapılı lokal anesteziklere ek olarak; opioidler (fentanil, sufentanil), benzodiazepinler (midazolam), intravenöz anestezikler (S-ketamin) tek başına ya da farklı kombinasyonlarda kullanılmaktadır (2).

Rejyonel anestezi tekniklerinin sık kullanılmasıyla blok süresini uzatan, nörotoksik etkileri olmayan yeni ilaç arayışı içine girilmiştir. Trisiklik antidepresan grubu bir ilaç olan amitriptilin sık kullanılan anksiyolitik ve antidepresan bir ilaçtır. Yeni çalışmalar, bu etkilerinin yanı sıra lokal anestezi olarak bupivakainden daha potent ve daha uzun süreli blok oluşturduğunu göstermektedir (3,4). Fakat yüksek konsantrasyonlarda kullanıldığında, dozla ilişkili olarak etki süresi uzamasına rağmen, nörotoksik etkilerinin şiddeti de artmaktadır (5). Nörotoksik etkiler makroskopik olarak sinir lifinde renk değişikliği, ödem, epinöral dokuda vaskülarite artışı, mikroskopik olarak da doza bağımlı değişik derecelerde Wallerian dejenerasyon şeklindedir (3).

İntratekal kullanımda aksonal dejenerasyonun yanında kimyasal menenjitte de neden olabilir (6). Bu nörotoksik etkileri lokal anestezi olarak kullanımını sınırlamaktadır.

Blok süresini uzatmanın bir başka alternatifi de adjuvan ajan kullanımıdır. Deksmetomidin yüksek oranda selektif bir  $\alpha_2$ -adrenoreseptör agonisti olup sıklıkla intravenöz sedatif ve koanaljezik ajan olarak kullanılır. Rejyonel anestezi sırasında lokal anesteziyelere adjuvan olarak eklenen dexmedetomidinin analjezik etkilerini ortaya koyan hayvan çalışmaları mevcuttur (7).

Rejyonel anestezide, amitriptilin düşük dozlarda daha az nörotoksik etki oluşturur. Ancak bu dozlarda etki süresinin kısalması klinik kullanımını sınırlanandırır. Çalışmamızda amitriptiline deksmetomidin eklenmesinin, motor ve duysal blok başlama ve sonlanma sürelerine etkilerini saptamayı amaçladık. Nörotoksik etkileri ve etkinliği birçok çalışma ile ortaya konan bupivakaini anesteziyel etkinliği değerlendirmede kontrol grubu olarak kullandık.

## **2. GENEL BİLGİLER**

### **2.1. REJYONEL ANESTEZİ**

Anesteziyolojinin 150 yıllık gelişim süreci içerisinde genel anesteziye göre gelişimini çok daha önce tamamlamasına rağmen, rejyonel anestezi göz ardı edilmiştir. Bonica'ya göre 1890-1920 yılları arası dönem rejyonel anestezinin altın çağı olarak kabul edilebilir. Daha sonraki dönemde genel anestezi hızla gelişmesine rağmen, rejyonel anestezi 1970'lere kadar yok denecek kadar az uygulanmıştır. Günümüzde rejyonel anestezi ve genel anesteziye birbirinin alternatifi değil, bütünün ayrılmaz parçaları olarak bakılmaktadır (2).

Rejyonel anestezi; vücudun anotomik bir bölgesinin sinir dokusunda, iletimi bloke edebilecek özellikte bir kimyasal ajan ile iletimin ve ağrı duyusunun ortadan kaldırılması olarak tarif edilebilir (8). Lokal anestezikler bu amaçla kullanılan ana ilaç grubudur. Başlangıçta yalnız ester grubu lokal anestezik ajanlar kullanılırken amid grubu lokal anesteziklerin kullanıma girmesi, rejyonel anestezinin gelişmesine önemli katkıda bulunmuştur. Özellikle uzun etkili bupivakain, ropivakain, gibi lokal anestezikler hasta ve hekim yönünden uygulamada çeşitli kolaylıklar sağlamıştır (2).

#### **2.1.1. Rejyonel Anestezinin Sınıflandırılması**

Rejyonel anestezi aşağıdaki gibi sınıflandırılabilir:

a- Topikal anestezi: İlacın cilt veya mukozal membran yüzeyine uygulanmasıdır.

b- İnfiltrasyon bloğu: İlacın kesi, yara veya lezyon yerine bir enjektör ile infiltre edilmesidir.

c- Alan bloğu: Cerrahın opere edeceği sahanın çevresindeki doku içine lokal anesteziklerin enjekte edilmesidir.

d- İletim (kondüksiyon) anestezisi: Sıklıkla rejyonel anestezi şeklinde kullanılır. Anestezik solüsyonun sinir boyunca veya belli sinirlerce innerve edilen vücut bölgesi içerisine motor ve duysal innervasyonu kesecek tarz ve miktarda uygulanmasıdır. Bunlar içinde:

1- Sinir blokları (minör, majör sinir blokları ve pleksus blokları)

2- Santral etkili rejyonel anestezi (spinal anestezi, epidural anestezi, kaudal anestezi)

3- İntravasküler lokal anestezikler ile rejyonel blok (rejyonel intravenöz ve rejyonel intraarteriyel anestezi) gibi yöntemler bulunur (2,8,9).

### **2.1.2. Rejyonel anestezinin avantajları**

1- Hastanın bilincinin korunması ve solunumun etkilenmemesi, trakeal entübasyon ve yapay solunum gereğini ortadan kaldırır. Hasta bunların getireceği gastrik içerik aspirasyonu gibi risklere maruz kalmaz. Küçük girişimlerde girişim sırasında her zaman bir anesteziistin olması gerekmez, gerektiğinde bir yardımcı elaman ile hastanın gözlenmesi yeterli olabilir.

2- Hastanın ayılma odasında uzun süre kalması gerekmez. Lokal anestezi genellikle cerrahi girişim süresinden daha uzun sürdüğünden erken postoperatif dönemde hastanın ağrısı olmaz.

3- Endikasyonu olduğunda sinir blokajını saatler hatta günler boyunca uzatmak mümkün olur ve sistemik analjezik gereksinimi azalır.

4- Operasyon bölgesinden ağırlı afferent uyarılar gelmeyeceğinden, cerrahi girişim sırasında görülen metabolik ve endokrin değişiklikler büyük oranda giderilmiş olur veya azalır.

5- Prostatektomi, kalça ve pelvik cerrahi girişimleri gibi bazı operasyonlarda kan kaybı, genel anestezide göre önemli derecede azalır.

6- Postoperatif tromboembolizm, özellikle alt ekstremitte kan akımını artıran, koagülasyon ve trombosit agregasyonunu azaltan ve bozulmuş vasküler endotel den lenfosit infiltrasyonunu önleyen devamlı epidural blok gibi bazı tekniklerle azalır.



7- Günübirlık cerrahi girişimlerde hastanın daha erken taburcu olmasına olanak sağlar (10).

### **2.1.3. Rejyonel anestezinin dezavantajları**

1- Cerrahi girişim geçirecek hastalarda rejyonel anestezi mevcut koşullara göre zorunlu olabileceği gibi kontendike de olabilir. Hava yolu zorluğu bilinen veya gastrik aspirasyon riski yüksek olan hastaların girişim esnasında uyanık olmaları gerekir. Yine operasyon sırasında mutlaka uyanık olmak isteyen hastalarda (daha çok sezeryan sırasında) rejyonel anestezi genellikle arzu edilir. Diğer bazı hastalarda ise (düzeltilmemiş hipovolemi gibi) yaygın sempatik blokaj kabul edilemeyecek bir risk oluşturur.

2- Bazı hastalar operasyon sırasında uyanık olmayı tercih etmezler, ancak bu durum rejyonel anestezinin uygulanmasına engel değildir. Hastanın rejyonel anesteziyi istememesi kesin kontrendikasyondur.

3- Genel anestezi ile kombine edildiğinde genellikle kas gevşetici kullanılmasını gerektirmez.

4- İyi sonuçların elde edilebilmesi deneyim ve yetenek gerektirir. Ayrıca cerrahi ekibin kooperasyonu da önemlidir.

5- Bazı blokların etkili olabilmesi için 30 dakika veya daha fazla zaman gerekir.

6- Analjezi her zaman tam olarak yeterli olmayabilir ve ek analjezik veya hafif bir genel anestezi gerekebilir.

7- Lokal anestezi yüksek doz uygulandığında veya yanlılıkla damar içine verildiğinde sistemik toksisiteye neden olabilir.

8- Bazı operasyonlar (torakotomi gibi) rejyonel anestezi altında yapılamaz. Ancak bu operasyonlarda rejyonel yöntemlerin postoperatif analjeziye katkısı olur.

9- Santral nöral bloklarda oluşan yaygın sempatik blokaj sonucu hipotansiyon görülebilir.

10- Sinir yaralanmasına bağlı uzun süren rahatsızlık olasılığı az da olsa vardır (10).

## **2.2. SİYATİK SİNİR BLOĞU**

Siyatik sinir bacağa giden sinirlerin en büyüğüdür. Sakral pleksustan çıkar, iskium tuberositası ve femurun büyük torakanteri arasından, priform kasın alt kenarından ve sakrosiyatik foramenden geçerek pelvisi terk eder. Gluteus maksimus

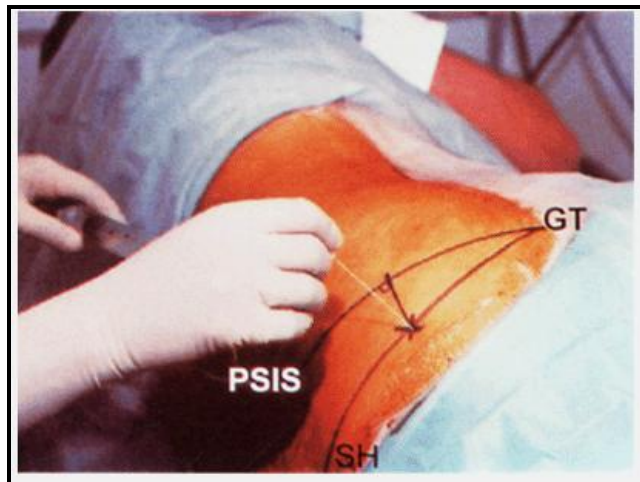
kasının alt kenarında yüzeyleşir. Buradan uyluğun arka yüzeyinde, popliteal fossaya iner. Burada tibial ve ana peroneal sinirlere yayılır. Siyatik sinir; uyluğun arka kısmı, bacağın tümü ve bileğin tam üzerindeki ayak bölgesinin innervasyonunu sağlar (2).

Siyatik sinir bloğu “üçü bir arada” bloğu ile birleştirildiğinde (femoral sinir, obturator sinir ve lateral femoral kutanöz sinir) tüm alt ekstremitenin anestezisini sağlayabilir (11).

## 2.2.1. Siyatik sinir bloğu teknikleri

### 2.2.1.1. Klasik teknik (Labat tekniği)

Blokaj için en uygun yer sinirin foramen infrapiriformisden çıktığı noktadır. Hasta hafif öne eğilmiş olarak blok uygulanacak tarafın ters yönünde yan olarak yatırılır. Diz fleksiyon durumuna getirilir. Piriform kasın yapışma noktası olan torakanter majör ucu ve spina iliaka posterior süperior işaretlenir. Her iki işaret noktası birleştirilir. Bu çizginin orta noktasından dorsal ve medial yöne doğru giden 90 derecelik bir çizgi çekilir. Bu çizgi üzerinde 4-5 cm uzaklıkta sinirin foramen infrapiriformisten çıkış noktası saptanmış olur. Bu nokta kişiye göre değişebileceğinden Winnie'nin önerisi ile bu sorun çözülmüştür. Buna göre daha önce belirtilen çizgiden başka torakanter majörü sakral hiatus ile birleştiren ayrı bir çizgi daha çizilir. Torakanter majör ve posterior süperior iliak çıkıntının orta noktasından dik inilen çizginin bu ikinci çizgiyi kestiği nokta iğne giriş yeri olarak işaretlenir (Şekil 1).



**Şekil 1.** Klasik teknik ile siyatik sinir bloğu (PSIS: spina iliaka posterior süperior, GT: torakanter majör, SH: sakral hiatus)

İğne ile cilde dik olarak girilir. Önce parestezi hissi alınır. Daha sonra 15-30 mL lokal anestezi solüsyon verilir (2, 9,12, 13).

### **2.2.1.2. Lateral siyatik blok**

Lateral siyatik blok 1959'da Ichiyanagi tarafından tanımlanmıştır. Hasta sırtüstü yatırılır. Kalça normal durumda kalır. Femurun posterioru boyunca torakanterin prominansının 3 cm lateralinde bir nokta işaretlenir. İğne buradan dik olarak girilir ve kemiğe ulaşana kadar ilerletilir. Daha sonra 20 derece açı verilir ve femur geçilir. Diğer el ile tuberositas ishium palpe edilir. Bacak dorsifleksiyona getirilir. Stimülatör ile uyarılarak 0.5 mA altında uyarana yanıt alınırsa 20-30 mL lokal anestezi verilir (2, 9,12,13)

### **2.2.1.3. Önden yaklaşım**

Özellikle kırıklarda ve hastanın yan, ya da sırt üstü dönemediği durumlarda siyatik sinirin önden yaklaşımla blokajı gerekir. Bu yaklaşım tek iğne girişimi ile hem femoral hem de siyatik sinirin blokajına olanak sağlar. Bunun için önce siyatik blok yapılır. Sonra distal yaklaşımla femoral blok uygulanır. Ancak bu şekilde “üçü bir arada” blok uygulanamaz. Siyatik sinir, torakanter minör seviyesinde kemiğin medialinde yer aldığından ön yüzden bu alana ulaşarak blok gerçekleşir (2).

Yöntemi, 1963 yılında ilk defa Beck tanımlamıştır. Daha sonra 1999'da Chelly modifiye etmişse de iğnenin ulaştığı alan aynıdır. Bu blok için en son yaklaşımı 2002'de Van Elstraete ve arkadaşları tanımlamıştır. Buna göre iliak katlanma yerinin 2.5 cm distali ve femoral arterin 2.5 cm mediali işaretlenir. Bu noktadan 15 cm, 22 G iğne ile vertikal düzleme göreceli olarak 10-15 derece açı ile girilir. Beck'in tanımlamasına göre hasta sırtüstü yatırılır ve spina iliaka anterior superior, pubik tüberkül ve torakantör majör işaretlenir. Spina iliaka anterior süperiordan pubik tüberküle doğru ligamentum ingüinale boyunca bir çizgi çekilir. Buna, torakantör majörden bir paralel çizgi çekilir. Bu iki paralel çizgiye, üstteki çizginin medial ve orta 2/3'ünün birleştiği noktadan dik çizilir. Bu dik çizginin alttaki çizgiyi kestiği nokta, torakanter majöre tekabül eder. Bu noktadan girildiğinde uzun iğne femur shaftı boyunca eğilebilir. Bu nedenle 1 cm medialden dik girmek daha doğru olacaktır. İğne laterale doğru torakanter minöre temas edene kadar ilerletilir. Siyatik sinir femurun 5 cm altında bulunacaktır. Obez hastalarda 15 cm uzunluğunda iğne kullanılabilir. Stimülatör ile sinirin yeri saptanabilir. 15-20 mL lokal anestezi solüsyon verilir (2, 9,12, 13).

#### **2.2.1.4. Arkadan yaklaşım (Raj tekniği )**

Siyatik sinir bloğu malleol ve bacak kırıklarının redüksiyonunda kullanılır. Anestezi her zaman yeterli olmayabilir. Femoral sinirden çıkan safen sinirinin iç malleole doğru uzanmasından dolayı bu sinirin diz ekleminin medialinde blokajı gerekebilir. Siyatik sinir bloğu ayak ve aşil tendonu ile ilgili girişimlerde yeterli anestezi sağlar (2).

Bu teknikte hasta sırtüstü yatar, blok uygulanacak bacak litotomi pozisyonuna getirilir. Bu pozisyonda siyatik sinir, torakanter majör ve iskial tuberositas arasından geçerken daha kolay gerilir. Bu nedenle klasik arka yaklaşımdan daha aşağıda bloke edilebilir. Hastanın bacağı litotomi pozisyonuna getirildikten sonra kalça ve diz birbirine dik açı oluşturacak hale getirilir. Torakanter majör ve iskial tüberositası birleştiren çizginin tam ortasından dik olarak girilir. Stimülatörle bacakta harekete neden olana kadar iğne ilerletilir. 15-20 mL lokal anestezik solüsyon verilir (2,9,12, 13).

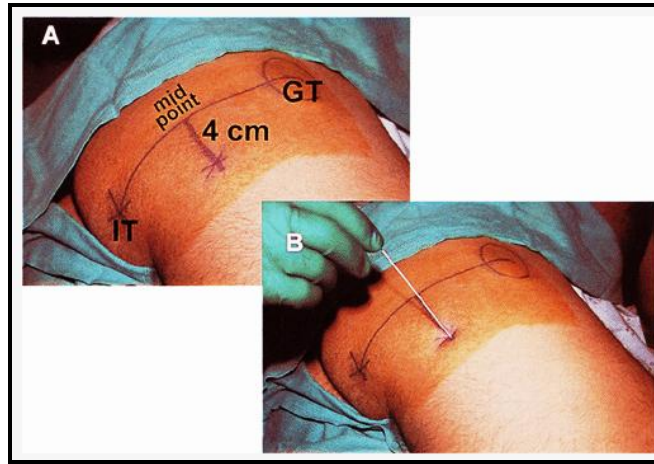
#### **2.2.1.5. Parasakral yaklaşım**

Diz, diz altı ve bacak arka yüzü operasyonlarında ve postoperatif analjezide uygulanır. Bu girişimde hasta, girişim yapılacak taraf üstte kalacak şekilde yan yatırılır ve altta kalan diz uzatılırken, üstteki diz bükülü pozisyonda tutulur (Sims pozisyonu). Spina iliaka posterior süperior ve iskial tuberositasın arası çizilerek, giriş noktası olarak spina iliaka posterior süperiorun 6 cm altı işaretlenir. Bu noktadan stimülatör iğnesi ile kaudal ve lateralde açı 10 derece kalacak şekilde, dik girilerek uygun yanıt alınana kadar iğne ilerletilir. Sakral pleksus genellikle 6-8 cm derindedir. İğnenin daha fazla ilerletilmesi ile pelvik organ hasarı riski vardır. Daha sonra negatif aspirasyon yapıldıktan sonra total 20-25 mL lokal anestezik enjekte edilir. Bu yaklaşımla genellikle pudental ve obturator sinirler ve ilişkili sempatik dallar da bloke olur. Bu nedenle tam bir perianal analjezi sağlanır. Ancak idrar retansiyonu riski oluşabilir (2,9,12,13).

Kateter yerleştirilmesine uygun bir bloktur. Stimülatör iğnesi ile ayak inversiyonu veya ayak ve parmaklarda dorsifleksiyon yanıtı alındığında aspirasyon testi ile kan gelmediği kontrol edilerek lokal anestezik ajan enjekte edilir. Kateter iğne ucundan 3-5 cm aşacak şekilde ilerletilir ve tespit edilir (2,9,12,13).

### 2.2.1.6. Subgluteal yaklaşım

Ayak ve bilek dahil olmak üzere dizaltı operasyonlarda ve postoperatif analjezide uygulanabilir. Bu yaklaşımda hasta, operasyon yapılacak bacak üstte kalacak şekilde Sims pozisyonunda yatırılır. Girişim yeri olarak torakanter majör ve iskial tüberositas arasından çizilen hattın ortasından dik olarak, 4 cm alta bir çizgi ile inilerek bulunan nokta işaretlenir. Bu alanda biceps femoris ve semitendon kaslarının kılıfı palpe edilebilir. Bu noktadan stimülatör iğnesi ile cilde 80 derecelik açıyla aşağı doğru, uygun kontraksiyonlar alınana kadar ilerletilir (Şekil 2). İğne femura temas ederse geri çekilerek içe doğru yönlendirilir. Negatif aspirasyon testi ile 20-30 mL lokal anestezi enjekte edilir (2).



**Şekil 2.** Subgluteal yaklaşım ile siyatik sinir bloğu (GT: torakanter majör IT: iskial tüberositas)

Bu yaklaşım diğer siyatik blok teknikleri ile karşılaştırıldığında pelvik organ hasarına yol açmaması, damar hasarı riskinin az olması avantajlarına sahiptir. Özellikle klasik yaklaşım ile karşılaştırıldığında daha ağrısız ve konforlu bir yaklaşımdır. Ayrıca bu yaklaşım obez hastalar için uygundur (2).

Bu teknik kateter yerleşimine çok uygundur. Kateterin hatalı yerleşimi veya yerinden oynama olasılığı azdır. Stimülatör iğnesi ile peroneal sinir uyarısı, ayak eversiyonu veya dorsifleksiyonu, tibial sinir uyarısı ile ayak ve parmaklarda inversiyon, plantar fleksiyon uyarısı alınınca lokal anestezi ajan enjekte edilir ve hemen ardından ucu, iğneyi 3-5 cm aşacak şekilde ilerletilen kateter bu alana yerleştirilir (2, 9,12, 13).

### **2.2.2. Siyatik sinir bloğu komplikasyonları**

Siyatik sinir bloğunda, sinirin dallanma yerinin distaline yapılan ve intranöral enjeksiyonlar nedeni ile parsiyel bloklar en sık karşılaşılan komplikasyonlarıdır (11). İntravasküler enjeksiyon, santral sinir sistemi toksisitesi, enjeksiyon bölgesinde enfeksiyon, hematoma oluşumu diğer komplikasyonlar olarak sayılabilir (13).

### **2.3. TRİSİKLIK ANTİDEPRESANLAR**

Kimyasal yapıları bakımından nöroleptik fenotiazinlere çok benzerler. İlk çıkan antidepresan imipramindir. Trisiklik antidepresanlar moleküllerinde üç halka içerirler. İki uçtaki halka benzen halkası, ortadaki ise kükürt içermeyen, azotlu ve yedi üyeli bir heterosiklik halkadır. Trisiklik çekirdeğe alifatik bir amin zinciri bağlanmıştır. Etkilerinde farklılığa yol açan en önemli yapı farkı; nöroleptik fenotiazinlerde iki benzen halkasının aynı düzlemde (koplanar) olması, trisiklik antidepresanlarda ise benzen halkalarının oluşturdukları düzlemler arasında açı bulunmasıdır. Bu açının büyüklüğü ile orantılı olarak antidepresan etkinlik artar (14).

Bütün trisiklik antidepresanlar ağız yolundan alındıklarında mide barsak kanalından yavaş bir şekilde ve kısmen emilir. İlk geçiş metabolizmasına bağlı olarak kişilere göre %25-75 oranında karaciğerde biyotransformasyona uğrarlar. Plazmadaki düzeyleri yavaş olarak yükselir. Plazmada albumine %70'in üstünde bağlanırlar. Trisiklik antidepresanların plazma albuminine bağlanması fenotiazinler, fenitoin, aspirin ve fenilbutazon tarafından yarışma nedeniyle azaltılır. Yüksek lipofilik özellikleri nedeni ile yüksek sanal dağılım hacmine sahiptirler ( $V_d$  değerleri imipramin ve nortriptilin için 18 L/kg, amitriptilin için 15 L/kg'dır) (14).

Belirli bir trisiklik antidepresanı aynı dozda alan kişilerde, kararlı durumdaki plazma konsantrasyonu bireyler arasında fazla değişkenlik gösterir. Bu durum biyoyararlanımlarının ve eliminasyon yarılanma ömürlerinin bireyler arasında fazla değişkenlik göstermesine bağlıdır. Eliminasyon hızı değişkenliğinin temeli, bu ilaçları metabolize eden CYP2D6 enziminin genetik polimorfizm göstermesidir. Türkiye'de yavaş metabolize edenlerin oranı %3.4 olarak bulunmuştur (14).

#### **2.3.1. AMİTRİPTİLİN**

Amitriptilin bir trisiklik antidepresandır. Trisiklik antidepresanlar; diyabetik nöropati, postherpetik nevralji, migren, fibromiyalji, myofasiyal ağrı, kronik orofasiyal

ağrı, santral ağrı ve periferik nöropati gibi farklı etiyojilerden kaynaklanan kronik ağrıların tedavisinde sıklıkla kullanılır (15-21).

Amitriptilinin multipl kompleks aktivite ve analjezik etkisini sağlayan farmakolojik özellikleri vardır. Norepinefrin ve serotonin geri alınımını inhibe eder. Ayrıca  $\alpha_2$  adrenerjik, nikotik, muskarinik, kolinerjik reseptörleri ve N-metil-D-aspartat, histamin reseptörlerini bloke eder (22-28). Ayrıca opioid ve adenozin reseptörleri ile etkileşir (28-29).

Bu biyolojik etkilere rağmen ağrı kontrolünde amitriptilinin klinik etkinliği tartışmalıdır (3).

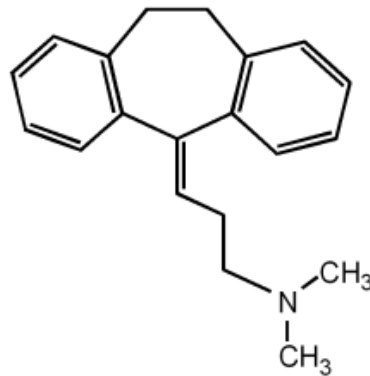
Amitriptilinin önemli yan etkileri vardır. Santral sinir sistemindeki etkileri; sedasyon, nöbet ve komadır. Kardiyolojik toksisitesi; QRS kompleks genişlemesi, kardiyak arresti içerir (30).

Amitriptilinin lokal anestezi etkisi vardır. Bupivakainden daha potent  $\text{Na}^+$  kanal blokajı yapar (4). Ayrıca voltaj bağımlı  $\text{K}^+$  ve  $\text{Ca}^+$  kanal blokajı yaptığı bildirilmiştir (31-34). Deneysel olarak amitriptilinin intraperitoneal, spinal veya epidural uygulanmasını takiben analjezik etkinliği görülmüştür (35-37).

Deneysel çalışmalarla amitriptilinin önemli nörotoksik potansiyeli olduğu nöropatolojik tekniklerle gösterilmiştir (38).

### 2.3.1.1. Fiziksel ve kimyasal özellikler

Amitriptilin gibi trisiklik antidepresanlar fenotiazin bileşiklerinden geliştirilmişlerdir. Üç halkalı moleküler yapıya sahiptir (Şekil 3). Amitriptilin hidrokloridin moleküler formülü  $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{NHCl}$  olup, molekül ağırlığı 313.9 kdalton'dur. Beyaz toz veya renksiz kristaller şeklindedir. Suda, alkolde ve diklorometanda çözünebilir. Sudaki %1'lik solüsyonunun pH'sı 5-6 arasındadır (39).



Şekil 3. Amitriptilinin moleküler yapısı

### **2.3.1.2. Farmakokinetiği**

Amitriptilin oral alımından 5 saat sonra pik plazma konsantrasyonuna ulaşır. Amitriptilin ilk geçiş metabolizmasına uğrar. Karaciğerde sitokrom P450 izoenzimleri (CYP3A4, CYP2C9 ve CYP2D6) ile demetilasyona uğrayarak primer aktif metaboliti olan nortriptiline dönüşür. Amitriptilinin diğer metabolik yolları CYP2D6 ile hidroksilasyon ve N-oksidasyondur. Nortriptilin de benzer metabolik yolları izler. Amitriptilinin konjuge ya da serbest metabolitleri idrarla atılır (39).

Amitriptilin ve nortriptilin plazma ve doku proteinlerine bağlanarak vücuda yaygın olarak dağılır. Amitriptilinin yarılanma ömrü 9-25 saattir. Doz aşımında yarılanma ömrü uzar (39).

Amitriptilin ve nortriptilin plasenta ve süte geçer (39).

### **2.3.1.3. Farmakodinamiği**

Amitriptilin en fazla sedasyon yapan trisiklik antidepresanlardan biridir. Amitriptilin ve diğer trisiklik antidepresanların sedatif etkisi ve diğer yan etkileri benzer olmakla birlikte antidepresan etkinin ortaya çıkması 2-4 haftayı bulabilir (14,39).

Amitriptilin kullanan hastaların anestezisinde barbitüratlarla etkileşiminden dolayı anesteziden uyanmayı geciktirdiğinden barbitüratların dozları azaltılarak kullanılır (39).

Trisiklik antidepresan ilaçlardan klomipramin ve amitriptilin; intrinsik analjezik etkinlik gösterdikleri, morfinle birlikte verildikleri zaman morfinin analjezik etkinliğini potansiyalize ettikleri bulunmuştur. Analjezik etkinliklerinin ağrı ile ilgili yollarda serotonin etkinliğini artırmalarına bağlı olabileceği ileri sürülmüştür. Trisiklik antidepresanlar kanser ağrısına karşı morfin ve benzeri opioidlerin veya aspirin ve benzeri ilaçların ağrı kesici etkinliğini artırmak için adjuvan olarak kullanılabilir (14).

## **2.4. DEKSMEDETOMİDİN**

### **2.4.1. Fiziksel ve Kimyasal Özellikleri**

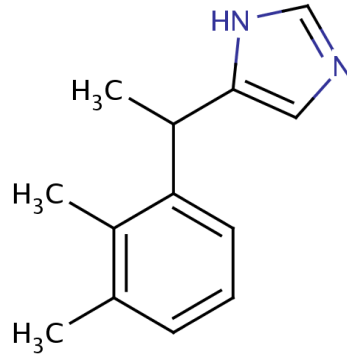
Deksmedetomidin hidroklorür sodyum klorür ile dilüsyonunu takiben intravenöz infüzyonu mümkün olan steril, nonpirojenik bir solüsyondur. Deksmedetomidin hidroklorür,  $\alpha_2$  reseptörlere selektif, oldukça lipofilik bir ajan olan medetomidinin S-enantiomeridir. Deksmedetomidin hidroklorür kimyasal olarak, (+)-4-(S)-1-(2,3 dimetilfenil) etil-1H-imidazol monohidroklorür olarak tanımlanır. Moleküler ağırlığı 236.7 kdalton olup ampirik formülü,  $C_{12}H_{16}N_2HCl$  (Şekil 4) şeklindedir (40,41).



Deksmedetomidin hidroklorür suda çözünen pKa 7.1 beyaz renkte tozudur (41). Deksmetomidin (precedex®); pH'sı 4.5-7.0 arasında, berrak, renksiz izotonik bir solüsyon olup, her mililitresinde 118 µg'lık aktif madde içerir Solüsyon prezervatif ve kimyasal stabilizör içermez (42).

#### 2.4.2. Farmakokinetiği

Deksmedetomidin infüzyonu takiben hızlı bir dağılım fazı gösterir. Dağılım yarı ömrü 6 dakikadır. Dağılım hacmi yaklaşık olarak 118 litredir. Yaklaşık %94'ü albumin ve α-1 glikoproteine bağlanır. Karaciğerde metilasyon ve glukoronidasyon işlemlerinden sonra primer olarak böbrekler yoluyla atılır. Karaciğer hasarı olanlarda sağlıklı olanlara göre proteine bağlanması belirgin olarak azalmakla birlikte; in vitro yapılan çalışmalarda ketorolak, ibuprofen, warfarin, propranolol, fentanil, lidokain, fenitoin, teofilin ve digoksin gibi ilaçların proteine bağlanma ve yer değiştirmesinde değişiklik saptanamamıştır. Karaciğer yetmezlikli olgularda deksmedetomidinin klirensi, yetmezliğin derecesine göre azalma göstermektedir. Karaciğer yetmezlikli olgularda doz azaltılmalıdır (41, 43).



**Şekil 4.** Deksmetomidinin moleküler yapısı

Deksmedetomidinin farmakokinetiği cinsiyet ve yaş nedeniyle farklılık göstermez. Çocuklarda farmakokinetiğine ilişkin çalışma bulunmamaktadır (41,43).

Deksmedetomidin karaciğerde yoğun biyotransformasyona uğrar. İdrarla %95'i, feçesle %4'ü atılır. Atılan temel metabolitler; N-glukoronidler (glukoronid-deksmedetomidin-1, glukoronid - deksmedetomidin-2) ve N-metil-O-glukoronittir. Terminal eliminasyon yarı ömrü 2 saattir. Toplam vücut klirensi 39 litre/saat'tir. Deksmetomidin bilinen aktif metaboliti yoktur (41,43).

Deksmedetomidinin prelinik profili, nonselektif  $\alpha_2$ -adrenoreseptör agonisti olduğunu göstermektedir. Klonidin ile karşılaştırıldığında deksmedetomidin  $\alpha_2$ -adrenoreseptörlere  $\alpha_1$ -adrenoreseptörden 1300 kez daha seçicidir ve klonidin birçok test modelinde yalnızca kısmi agonist aktivite gösterirken, deksmedetomidin tam agonist etki yapar (42).

### 2.4.3. Farmakodinamiği

Adrenerjik reseptörler; norepinefrin, epinefrin ve birkaç sentetik adrenerjik agonistin aktivitelerini kontrol eder (42). Adrenerjik reseptörlerin farmakolojik tipleri arasında  $\alpha_1$  ve  $\alpha_2$ -adrenoreseptörler bulunur.  $\alpha_1$  reseptörler; kalp, beyin, düz kas ve karaciğerde bulunur. Stimülasyonu, vazokonstriksiyon ve kalp hızında artışa neden olur (44). Sempatik sinir uçlarındaki  $\alpha_2$ -adrenoreseptörlerin presinaptik aktivasyonu noradrenalinin salınımını engeller. Santral sinir sistemindeki  $\alpha_2$ -adrenoreseptörlerin postsinaptik aktivasyonu sempatik aktivitenin inhibisyonuna, kan basıncı ve kalp hızında azalmaya neden olur. Sedasyon ve anksiyoliz de oluşabilir. Ek olarak, spinal korddaki  $\alpha_2$ -adrenoreseptörlere agonistlerin bağlanması aracılığı ile analjezi sağlanır (42-44).

Radyoligand bağlama teknikleri ve moleküler biyoloji kullanılarak; insanlarda, farelerde ve ratlarda  $\alpha_2$ -adrenoreseptörlerin  $\alpha_{2A}$ ,  $\alpha_{2B}$ ,  $\alpha_{2C}$ ,  $\alpha_{2D}$  subtipleri olduğu gösterilmiştir (45). Bu dört subtip reseptörler proteinlerinde 7 adet hücre membran segmenti olan tipik G-protein bağımlı reseptörlerdir. Hücresel seviyede bu dört subtip G1/G0 sinyal sistemi ile çiftleşebilir, c-AMP sentezi ve adenilat siklaz aktivitesini, voltaj bağımlı kalsiyum kanallarını inhibe eder, hiperpolarize olan potasyum kanallarını aktive eder. Bu dört subtip arasındaki en önemli fonksiyonel fark, değişik dokulardaki dağılım özellikleri ile ilişkilidir (46).

Son zamanlarda yapılan pek çok çalışmada norepinefrin salınımını düzenleyen otoreseptörlerin  $\alpha_{2A}$  subtipi olduğunu göstermektedir (46). Talamusta sadece  $\alpha_{2B}$  reseptörleri bulunurken,  $\alpha_{2A}$  ve  $\alpha_{2C}$  subtipleri bütün beyine dağılmıştır. Lokus seruleus'taki  $\alpha_{2A}$  subtip seviyesi oldukça yüksektir. Beynin bu bölgesindeki noradrenerjik hücrelerin aktivitesini inhibe etmekle, bu reseptörlerin rolünü destekler.  $\alpha_{2A}$  subtipinin mRNA'sı serebral korteks ve hipokampus gibi noradrenerjik innervasyonu olan beyin bazı bölgelerinde de bulunur. Deksmedetomidinin reseptörleri pre ve postsinaptik olarak bulunur ve norepinefrin salınımı ile nöronal

eksitabilitede rol alır (47). Deksmetomidinin farmakolojik ve terapötik etkilerinin düzenlenmesinde  $\alpha_{2A}$  adrenoreseptörünün kesin rolü mutant farelerden elde edilen verilerde gösterilmiştir. Ayrıca gen hedefleme teknolojileri, deksmedetomidinin hipnotik yanıt oluşturmalarının rodentlerin lokus seruleusunda  $\alpha_{2A}$  reseptörleri aracılığı ile olduğunu göstermiştir. İlginç olarak, ratlarda deksmedetomidinin hipnotik etkisine kronik kullanımında tolerans geliştiği gösterilmiştir. Bu etki L-tipi kalsiyum kanal blokeri olan nifedipin ile geri çevrilebilir (48).

Deksmetomidinin anestezi kullanımı azalttığı da gösterilmiştir. İnsanlarda deksmedetomidinin hedef plazma konsantrasyonu 0.6 ng/mL iken, izofluran minimum alveolar konsantrasyonunu (MAK) %47 azaltır (42). Bir başka çalışmada deksmedetomidinin iki farklı dozu ve plasebo dozları karşılaştırıldığında; ilaç plazma konsantrasyonu 0.3 ng/mL olan grupta izofluran MAK değeri %0.72, 0.6 ng/mL olan grupta %0.52 ve plasebo grubunda %1.05 olarak bulunmuştur (49). Bu noradrenerjik sistemin aktivitesinin depresyonu aracılı MAK değerindeki azalma hipotezi ile tutarlıdır. Daha önceki çalışmalarda geçici global iskemiyeye tabi tutulmuş gerbillerde iskemik hasarı önlediği gösterilmiştir (50).

Kan damarlarındaki periferik  $\alpha_{2B}$  reseptörler vasküler düz kas kontraksiyonuna neden olur. Böylece deksmedetomidinin hızlı enjeksiyonu, bradikardi ile sistemik vasküler rezistanstaki artış sonucu kan basıncında başlangıçta bir yükselme yapar. Bu etki agonist kan-beyin bariyerini geçince sempatik aktivitenin inhibe olması ile gerçekleşir (44).

İntestinal motilite, gastrointestinal sıvıların sekresyonu, kısmen  $\alpha_2$  reseptörler ile düzenlenir. Bu reseptörlerin aktivasyonu sodyum ve su atılmasını uyarır. Sıvı dengesi ve homeostazisi sağlayan sistemlerde  $\alpha_2$  adrenerjik agonist etkisi diürez ile sonuçlanır. Bu etkiler içinde renin ve antidiüretik hormon salgılanmasının inhibisyonu, atrial natriüretik salınımının uyarılması, adrenal steroidogenezin blokajı sayılabilir (44).

Deksmetomidin kontrollü infüzyon aletleri kullanılarak ve dozajı uygulanan kişiye ve istenilen klinik etkiye göre titre edilerek kullanılmalıdır. FDA'dan yoğun bakım ünitelerinde sedasyon amacıyla verilmek üzere onay almıştır. Daha sonraları analjezik ve adjuvan özelliklerinden yararlanmak için, ameliyathanelerde de sedatif olarak veya genel anesteziye destek amacıyla kullanılmaya başlanmıştır. Devamlı infüzyon halinde 24 saati geçmeyecek şekilde uygulanmalıdır. Erişkin hastalar için; 1  $\mu\text{g}/\text{kg}$  yükleme dozu 10 dakika içinde verilmeli, idamede ise 0.2-0.7  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{saat}$

dozlarında kullanılmalıdır. İdame dozun hızı istenilen sedasyon derecesine göre hemodinamik stabilite sağlanması koşuluyla ayarlanmalıdır (42).

Deksmedetomidinin sempatolitik etkisi, periferik sempatik sinir uçlarından transmitter salınımını indirekt olarak gösteren plazma norepinefrin konsantrasyonlarının ölçülmesi ile değerlendirilmiştir. Deksmedetomidin, plazma norepinefrin konsantrasyonlarında doza bağımlı azalma yapar. Kalp hızı ve kan basıncını doza bağımlı olarak azaltır. Deksmedetomidinin hızlı enjeksiyonu, damar düz kaslarındaki periferik  $\alpha_2$ -adrenoreseptörlerin aktivasyonu ile tetiklenen vazokonstriksiyona bağlı olarak, kan basıncında geçici bir yükselmeye yol açar. Kan basıncındaki bu yükselme kalp hızında %25 azalma ile birlikte (51).

Deksmedetomidin; endotrakeal entübasyon, cerrahi stres, anesteziden erken uyanmaya bağlı hemodinamik ve katekolamin deşarjına yanıtları, etkili bir şekilde azaltarak, hemodinamik stabilite sağlar (52).

Deksmedetomidin sakinleştirici etki yaparken hastaların kolay uyandırılabilmesini de sağlar (44). Deksmedetomidin aynı zamanda anestezide induksiyonu için ihtiyaç duyulan tiyopental miktarında da belirgin bir azalma sağlamaktadır (42). Abdominal histerektomi veya kolesistektomi cerrahisi geçirecek hastalarda deksmedetomidinin intraoperatif verilmesi (25  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ), preoperatif midazolam premedikasyonu (0.08 mg/kg) ile karşılaştırılabilir bir sedasyon sağlar. Deksmedetomidinin 0.6 ng/mL hedeflenen plazma konsantrasyonunda izofluran MAK değeri %47 azalır (52).

Deksmedetomidinin klinik analjezik etkileri opioid ihtiyacını azaltıcı etkileri ile karşılaştırılarak değerlendirilmiştir. Perioperatif deksmedetomidin verilmesi hem intraoperatif hem de postoperatif opioid ve nonopioid analjezik ihtiyaçlarını azaltır (52).  $\alpha_2$  reseptörlerinin stimülasyonu spinal kord seviyesinde analjezi oluşturduğuna dair güçlü kanıtlar vardır (53).

Opioid ve benzodiazepinler gibi diğer sedatiflerle karşılaştırıldığında, minimal solunum depresyonu yapması deksmedetomidinin ilginç bir özelliğidir. Deksmedetomidin; opioidlerin ve sedatif hipnotiklerin etkisini potansiyalize ettiğinden bunlarla birlikte kullanıldığında doz azaltılmalıdır (54). Anksiyolitik etkisi olduğu da belirlenmiştir. Genel anestezide alan hastalarda yapılan duyu durum profili veya görsel analog skalalarında anksiyetede azalma saptanır (55). Erkek gönüllülerde deksmedetomidin transkraniyal doppler ile ölçülen serebral kan akımını doza bağımlı ve geri dönüşümlü bir şekilde düşürmüştür (56). Serebral perfüzyon basıncının korunduğu

durumlarda bu etki iskemik zedelenmeye karşı koruyucu olabilir. Ancak deneysel modellerde sinir koruyucu etkileri gösterilmişse de deksmedetomidin geçici global iskemiden sonra eksitatuvar aminoasitlerdeki artışı önlememiştir (50).

Deksmedetomidin alan elektif cerrahi hastalarında postoperatif titreme insidansı azalır (57).

Cerrahiden 45 dakika önce verilen deksmedetomidin (2 µg/kg, i.m) rejyonel perioküler anestezi altında katarakt cerrahisi geçiren hastalarda intraoküler basınçta %32'lik bir azalma sağlar. Kısa etkili sedasyon ve minimal kardiyovasküler değişiklikler gözlenebilir (58).

Abdominal cerrahide preanestezik uygulanan tek doz deksmedetomidinin (1 µg/kg) postoperatif ağrı skoru ve hasta kontrollü analjezide morfin tüketimini 24 saat içinde %28 azaltır ve derlenme süresini etkilemez (59).

İntravenöz rejyonel anestezide lidokaine eklenen deksmedetomidinin (0.5 µg/kg) tek başına lidokain uygulanması (40 mL %0.5'lik) ile karşılaştırıldığı ve sensoryal ve motor blok başlangıcı, süresi, anestezi kalitesi, intraoperatif ve postoperatif hemodinamik değişiklikler, ağrı ve sedasyon skorlarının değerlendirildiği çalışmada deksmedetomidin grubunda sensoryal ve motor blok başlama zamanında kısalma, uzamış sensoryal ve motor blok derlenme süresi, turnike toleransında artma ve daha iyi anestezi koşulları sağlandığı belirtilmektedir. Analjezik gereksinimi lidokain-deksmedetomidin grubunda daha azdır (60).

İntravenöz rejyonel anestezide başka bir çalışmada lidokaine eklenen deksmedetomidinin sensoryal ve motor blok başlama ve derlenme süresini etkilemediği; ancak daha iyi anestezi koşulları sağlandığı ve analjezik ihtiyacının kontrol grubuna göre daha az olduğu belirtilmektedir (61).

Ratlarda intraperitoneal deksmedetomidin ve (12.5 µg/kg) siklooksigenaz-2 inhibitörlerinin topikal kombine kullanımının tek başına siklooksigenaz-2 inhibitörü kullanımı ile kıyaslandığında ağrı skalalarında anlamlı azalma ileri sürülebilir (62).

Deksmedetomidinin hızlı i.v uygulamaları sonrasında yüksek vagal tonus nedeni ile klinik olarak belirgin sinüzal arrest ve bradikardi epizodları meydana gelebilir (40,41,42,44).

Deksmedetomidin infüzyonu sırasında hipotansiyon ve bradikardi olabileceğine dair veriler mevcuttur. Tedavisinde deksmedetomidin infüzyonu azaltılmalı veya kesilmelidir (40,41).

İlerlemiş kalp bloğu veya ciddi ventriküler bozukluğu olan hastalarda deksmedetomidin çok dikkatli uygulanmalıdır. Deksmetomidin sempatik aktiviteyi azalttığından; diyabetik, hipovolemik, kronik hipertansif yaşlı hastalarda hipotansiyon ve bradikardinin daha fazla olduğu bildirilmektedir (40).

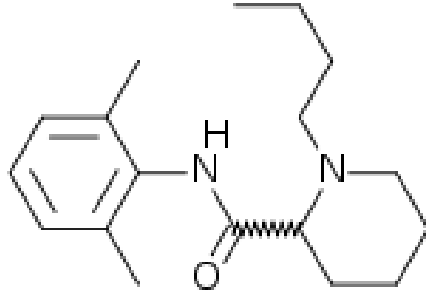
Vazodilatör veya negatif kronotropik ilaç kullanan hastalarda aditif etkilerinden dolayı dikkatli verilmelidir (40). İlk yükleme dozu sırasında geçici hipertansiyon olabilir (40-42).

Deksmetomidin uygulanan hastalarda sık görülen yan etkiler; hipotansiyon, hipertansiyon, bulantı, bradikardi, kusma, taşikardi ve ateştir (40,42).

## 2.5. BUPİVAKAİN

Bupivakain Ekenstan tarafından sentezlenip; 1963 yılında Telivuo tarafından klinik olarak ilk kez kullanılmış sentetik bir ilaçtır (8,63).

Bupivakain, mepivakainin analogu olup mepivakaine benzer bir anilid bileşiğidir. Kimyasal adı; 1-n-butil-DL-piperidin-2-karboksilikasid-2,6dimetilanilid-hidroklorid'dir. Moleküler formülü;  $C_{18}.N_2O.H_{28}.HCl$ 'dir (Şekil 5) (8,64).



Şekil 5. Bupivakainin moleküler yapısı

### 2.5.1. Fiziksel ve Kimyasal Özellikleri

Kısa etkili lokal anesteziyelere oranla yüksek lipofilik özelliğe sahiptir. Partisyon katsayısı 27.5, kaynama noktası 258 °C, pKa'sı 7.7 olup proteinlere %95 oranında bağlanmaktadır. Sudaki %1'lik solüsyonunun pH'sı 5.5-6.4 epinefrin ilave edilen solüsyonun pH'sı 3.5 olup pH'sı 6.8'in üzerinde olduğunda çökelti oluşturur. Baz formunun çözünürlüğü düşüktür. Hidroklorid formunun suda çözünürlüğü yüksektir. Bupivakain otoklava dayanıklı olup stabilitesi çok iyidir. Işıktan korunması gerekir (8,64).

### 2.5.2. Farmakokinetiği

Bupivakain; infiltrasyon, epidural, interkostal sinir blokları sonrasında 5 dakika içinde kanda tespit edilebilir seviyelere ulaşır. Plazma seviyesi toplam doz ile ilişkilidir. Tek doz epidural veya interkostal sinir bloğu sonrası bupivakain plazma konsantrasyonu 1-2 saat içerisinde 1-2 µg/mL seviyelerine ulaşır. Maksimum plazma konsantrasyonu 5-120 dakika arasında 0.14-1.18 µg/mL arasında değişir, 4 saat sonra azalarak 0.1-0.3 µg/mL seviyelerine düşer. Gerçek maksimum plazma seviyeleri yapılan sinir bloğu ve sinirin yapısına bağlı olarak değişir. Yüksek doz ile yapılan çalışmalarda, intravenöz enjeksiyon ile 1-2 µg/mL plazma seviyelerine ulaşıldığında, bupivakainin  $\alpha$ -yarı ömrü 2.5 saat,  $\beta$ -yarı ömrü 4-5 saat olduğu tesbit edilmiştir. Bupivakain %70-90 oranında proteinlere bağlanır. Proteine bağlanmayan aktif kısmı lidokainin 1.7, mepivakainin ise 1.5 katıdır (8,64).

Bupivakain diğer amid grubu lokal anestezikler gibi karaciğerde metabolize edilir. Sürekli intravenöz uygulamalarında analjezik seviyelere ulaşmaya kadar uygulandığı hız oranında plazmadan temizlenir. İlacın büyük bir kısmı N-alkinasyon ile metabolize edilirken %10'luk kısmı 24 saat içinde değişmeden glukuronid konjugasyona uğrayarak idrar ile atılır. Yarı ömrü erişkinde 9 saattir. Plasental bariyeri diğer lokal anestezik ilaçlar gibi pasif difüzyon ile geçmesine rağmen en düşük plasental seviyenin bupivakain ile olduğu bildirilmektedir (2,9,64).

### 2.5.3. Farmakodinamiği

Lidokain ve mepivakainden 3-4, prokainden 8 kat daha güçlü etkinliğe sahiptir. Etki süresi; lidokain ve mepivakainden 2-3 kat, tetrakainden %20-25 daha uzundur. Bupivakain periferik sinir blokları için güvenilir bir ajandır fakat sinirlere penetrasyon gücü yavaştır. Duyusal anestezik etkisi mepivakain ile aynı olmasına rağmen daha uzun sürelidir. Bupivakainin %0.5 konsantrasyonunda kas gevşemesi çok iyi olmamasına rağmen %0.75'lik konsantrasyonda motor blok ve kas gevşetici etkisi daha iyidir (8).

Bupivakainin %5 dekstroz içindeki %0.5'lik konsantrasyondaki solüsyonunun 1 mg'ı spinal sinir köklerini 1-1.5 segment bloke eder. Alt ekstremitte ve perine cerrahisi için genellikle 1.5-2.5 mL (7.5-12.5 mg) bupivakain yeterli analjezi sağlar. 1.5 mL ile T10, 2 mL'de T8, 3 mL bupivakain ile T6 seviyelerinde analjezi sağlar. Alt batın cerrahisi için genellikle 2.5-3.5 mL (12.5-17.5 mg) bupivakain yeterli analjezi sağlar. Üst batın cerrahisi için 3.5-4.5 mL (17.5-25 mg) bupivakain önerilmektedir (2,8).

İnfiltrasyon bloğu için %0.25'lik konsantrasyonu adrenal ile birlikte anestezi etkisi sağlar. Periferik sinir bloğunda %0.5 konsantrasyonda tek başına veya adrenal ile birlikte kullanılabilir. Obstetrik anestezi ve perine cerrahisi için %0.25'lik solüsyonlar kaudal blok oluşturmak için yeterlidir. Alt ekstremitte cerrahisinde iyi bir motor blok oluşturmak için %0.5'lik konsantrasyonda kullanılmalıdır (2,8).

Epidural blokta %0.25'lik konsantrasyondan 20 mL'si obstetrik anestezi için yeterlidir. Alt ekstremitte cerrahisi için epiduralden verilen %0.5 konsantrasyondaki bupivakainin 20 mL'si iyi bir anestezi elde edilmesini sağlar (2,64).

Subaraknoid blok için %0.5 ile %0.75 konsantrasyonlarda kullanılabilir. %0.75'lik formunun etkisi 3-4 dakikada başlar, tam anestezi 5 dakika içinde elde edilir ve 3.5-4 saat sürer (2,64).

Bupivakainin 1 µg/mL gibi yüksek plazma konsantrasyonlarında direkt miyokardiyal depresif etkilerine ek olarak kardiyak sempatik aktiviteyi baskılaması nedeni ile kardiyak outputu %20 oranında azaltır. Belirgin β-adrenerjik reseptör blokajı yapar, izoproteronolun hipotansif etkisini inhibe eder, kronotropik ve inotropik etkisini azaltır. Epinefrinin vazopressör etkisini artırır. Barsak düz kaslarını inhibe eder, α-adrenerjik reseptör ve norepinefrinin vazopressör etkisi üzerine bir etkisi yoktur. Bupivakainin düşük plazma konsantrasyonlarında vazokonstriktör etki görülürken, yüksek plazma konsantrasyonlarının vazodilatasyonla sonuçlandığı deneysel çalışmalarla gösterilmiştir (64).

Klinik dozlarda ciddi yan etki bildirilmemiştir, fakat intravenöz toksik dozlarda konvülsiyon görülebilir. Yüksek konsantrasyonları miyokart kontraktilesini ve iletim hızını inhibe eder. Bu etkiler kalp kası membranındaki direkt etkiye ve otonom sinir sistemi inhibisyonuna bağlıdır. Düz kas gevşemesi bir ölçüde arteriyel dilatasyona neden olur, ancak hipotansiyon ve bradikardi yapıcı etkisi mepivakain ve lidokainden daha fazla değildir. Titreme diğer lokal anesteziiklerden daha sık olarak görülür. Bupivakainin yanlışlıkla intravenöz enjeksiyonu ağır kardiyotoksik reaksiyonlara (hipotansiyon, aritmi, atriyoventriküler blok, ventriküler fibrilasyon) neden olabilir. Merkezi sinir sisteminde elektrofizyolojik araştırmalar lidokainden daha fazla depolarizasyona neden olduğunu göstermiştir. Proteinlere yüksek oranda bağlanması resüstasyonu zorlaştırır (64).

Toksik plazma konsantrasyonu 4-5 µg/mL'dir. Maksimum plazma konsantrasyonu toksik seviyelere nadiren ulaşır. Kümülatif toksisitesi diğer amid tipi



lokal anesteziklerle aynıdır, ancak etki süresinin uzun olması sebebiyle tekrarlayan dozlara gerek kalmamaktadır. Vazokonstriktör ilavesi etki süresini uzatır ve sistemik toksisitesini en aza indirir. Kardiyak depresyon yapıcı etkisi diğer lokal anestezik ajanlardan daha fazladır (2,9). Bupivakain intramusküler enjekte edilirse lidokainden daha fazla miyotoksiktir. Histolojik olarak miyofibril hiperkonsantrasyonu izlenir, litik dejenerasyon, ödem ve nekroza kadar gidebilir (2). Nörotoksitesisi ve sinir dokularında nonspesifik lokal iritan etkisi hayvan çalışmaları ile gösterilmiştir (65). Klinik dozlarda insanlarda kalıcı hasar yapmadığı bildirilmektedir (66).

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

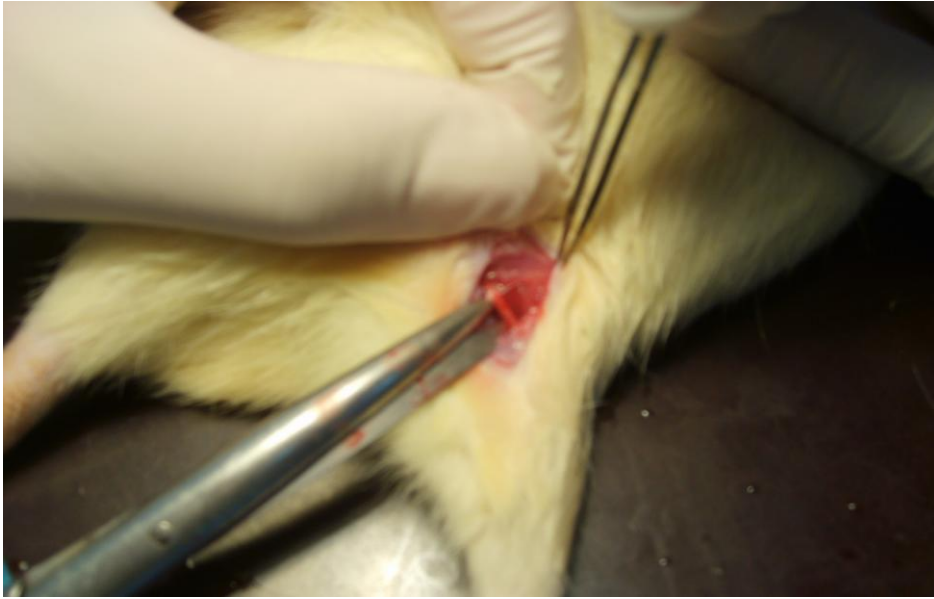
Bu çalışma İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Etik Kurulunun 2008/08 sayılı onayı alındıktan sonra, İnönü Üniversitesi Deney Hayvanları Araştırma Laboratuvarında gerçekleştirildi. Çalışmada toplam 42 adet erkek Sprague-Dawley rat kullanıldı. Ratlar rasgele 7'şerli 6 gruba ayrıldı. Grup 1; amitriptilin 0.625 mg, Grup 2; amitriptilin 0.312 mg, Grup 3; deksmedetomidin 10 µg, Grup 4; amitriptilin 0.625 mg ve deksmedetomidin 10 µg, Grup 5; amitriptilin 0.312 mg ve deksmedetomidin 10 µg, Grup 6; %0.5 bupivakain.

Amitriptilin (amitriptilin hidroklorür, Saroten<sup>®</sup>, 2 mL=50 mg, Bayer) ve deksmedetomidin (deksmedetomidin hidroklorür, Precedex<sup>®</sup>, 2 mL=200 µg, Abbott) %0.9 sodyum klorür ile seyreltilerek kullanılacak dozlar hazırlandı. Bupivakain (bupivakain hidroklorür, Marcaine<sup>®</sup> %0.5, Astra Zeneca) seyreltilmeden kullanıldı. Deneyden hemen önce, her rat için standart 0.2 mL lokal anestezi 26 gauge iğne uçlu enjektöre hazırlanıp etiketlendi.

Ratlar deneyden 24 saat önce 12 saat aydınlık 12 saat karanlık ortamda bekletildi. Beslenmelerinde herhangi bir değişiklik yapılmadı. Çalışma öncesinde ratlara 15 gün süresince günlük yakın takip uygulandı. Bunun amacı nörolojik ve davranışsal muayeneyi yapacak araştırmacıya, deney ortamına ve nörolojik değerlendirme gibi deney yöntemlerine ratları alıştırmaktır. Bu alıştırma süreci ile deney sırasındaki stres kontaminasyonunun minimize edilmesi ve deney performansının artırılması hedeflendi. Doğru bir nörolojik değerlendirme için ratın arka ekstremitesine odaklanıldı. Ratların çalışmaya alınma kriterleri; araştırmacıya ve deney araçlarına karşı ısırma,

kaçma, ses çıkarma gibi davranışlar göstermemesi, serbest davranışların nörolojik değerlendirmeyi belirgin olarak etkilememesi, tekrarlanan nörolojik değerlendirmenin benzer sonuçlar vermesi idi.

Çalışma süresince her gün bir grup rat çalışmaya alındı. Ratlara 5mg/kg intraperitoneal ketamin (ketamin hidroklorür, Ketalar<sup>®</sup>, 1mL=50mg, Pfizer) enjeksiyonu ile anestezi verildi. Posterior yaklaşımla sağ bacakta torakanter majör ile iskial tuberositas işaretlendi. İşaretli noktalar arasından lateral insizyon ile cilt-cilt altı açıldıktan sonra yüzeysel fasya ve kaslar ekarte edildi (Şekil 6). Siyatik sinir bifurkasyon noktasının proksimalinde epinöryum ve perinöryum bütünlüğüne zarar vermeden siniri çevreleyen fasya altına 0.2 mL daha önceden hazırlanan lokal anestezi enjekte edildi. Yüzeysel kas planları yaklaştırılıp 4-0 ipek ile sütüre edildi. Cilt metal klipslerle kapatıldı. Cerrahi işlemin bitiminde maske anestezi kesildi. Ratların uyanmasını takiben duysal ve motor testlerle lokal anestezi etki süresi değerlendirildi.



**Şekil 6.** Siyatik sinir

Her bir gruptaki rat tek tek ilk 30 dakika 2 dakikada bir, sonraki 30 dakika 10 dakikada bir, birinci saatten sonra motor ve duysal blok dönüncüye kadar 15 dakikada bir değerlendirildi. Çalışma sonrasında ratlar dekapitasyon işlemi ile sakrifiye edildi.

Motor fonksiyon; ratların arka ayağına ağırlık verebilmesi, sıçrama yetisi, kuyruğundan asıldığında pençesi ile kavrayabilmesi ve yürüyebilme yetisine göre değerlendirildi (3,67).

Proprioseptif duyu değerlendirilmesi; dinlenme postürüne ve postüral reaksiyonlara göre (“Taktil yerine koyma cevabı” ve sıçrama cevabı) yapıldı. Taktil yerine koyma cevabı; rat normal dinlenme pozisyonundayken, ayak parmakları dorsal yüzeyleri zemine temas edecek şekilde fleksiyona getirilip tekrar eski pozisyonuna getirebilmesine göre değerlendirildi. Sıçrama cevabını değerlendirmek için ratın ön yarısı zeminden havaya kaldırıldı. Aynı zamanda arka ayaklarından biri kaldırılarak rat laterale doğru hareket ettirildi. Normalde bu süreç, düşmekten kaçınmak amacıyla üzerinde durulan ekstremitede hareket yönünde bir sıçramaya neden olur. Eğer motor blok predominant ise, lateral hareketin başlangıcından hemen sonra ani fakat normalden daha zayıf bir sıçrama cevabı görülür. Tersine, eğer proprioseptif blok predominant ise sıçrama cevabı gecikmiştir, sıçrama oluşturmak için gerekli pasif lateral hareket daha geniş olmalıdır (6,67).

Nosiseptif blok; ratın çekinme refleksine göre değerlendirildi. Çekinme refleksi kalça, diz ve ayak bileğindeki fleksör kasların kontraksiyonu ile oluşur. Polisinaptik bir reflektir ve ekstremiteye ağrılı uyarın verilerek indüklenir. Çekinme refleksinin şiddeti ve süresi verilen ağrılı uyarının şiddetine bağlıdır. Çalışmada ağrılı uyarın mekanik olarak uygulandı. Yüzeysel ağrı duyusu için lateral metatars üzerindeki cilt katlantısına, derin ağrı duyusu için beşinci ayak parmağının distal falanksına dişli penset vasıtası ile basınç uygulandı. Her seferinde tanımlanan bölgelere tek bir ağrılı uyarın aynı araştırmacı tarafından aynı şiddette ve aynı sürede verildi (67).

Motor ve duysal değerlendirmede her zaman aynı sıra kullanıldı. Önce proprioseptif testler, sonra motor değerlendirme ve son olarak da nosiseptif testler yapıldı. Motor ve duysal değerlendirme siyatik sinir bloğunda kullanılan lokal anestezik ve kombinasyonlar açısından kör, tek bir araştırmacı tarafından gerçekleştirildi. Kontrilateral ekstremitte kontrol grubu olarak kullanıldı. Sonuçlar var (+) ya da yok (-) şeklinde değerlendirildi.

Verilerin değerlendirilmesinde SPSS 11.5 programı kullanıldı. Grup içi verilerin değerlendirilmesinde Kruskal-Wallis testi kullanıldı. Gruplar normal dağılım gösterdiğinden, gruplar arası farkların değerlendirilmesinde tek yönlü Varyans analizi (Oneway ANOVA) ve Post Hoc testlerden Tukey HSD testi kullanıldı. Değerler ortalama ± standart sapma olarak verildi. İstatistiksel anlamlılık için  $p < 0.05$  olan değerler anlamlı kabul edildi.

#### 4.BULGULAR

Çalışmada toplam 42 adet erkek Sprague-Dawley rat kullanıldı. Ratların ağırlıkları 250 ile 300 gram arasında değişmekte idi. Çalışmaya alınan 6 gruptaki ratlarda siyatik sinire lokal anestezi enjeksiyonu sonrasında enjeksiyon yapılmayan kontrilateral arka ektremitede her hangi bir proprioseptif, motor ve nosiseptif blok gelişmedi.

Proprioseptif, motor ve nosiseptif blok başlama süreleri tablo 1’de verilmiştir. Ortalama sürelere göre blok oluşma sırası: Grup 1 ve Grup 2’de proprioseptif, nosiseptif, motor; Grup 3’te proprioseptif, motor, nosiseptif; Grup 4 ve Grup 5’te nosiseptif, proprioseptif, motor blok şeklinde idi. Grup 6’da proprioseptif ve nosiseptif blok eş zamanlı daha sonra motor blok oluşmaya başladı.

**Tablo1.** Gruplardaki blok başlama süreleri

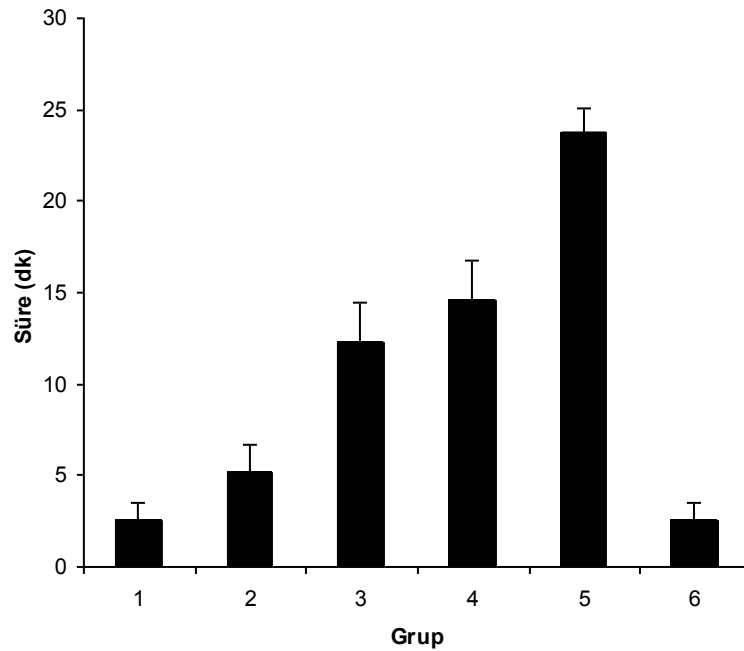
Gruplar	Proprioseptif blok başlama süresi (dakika)	Motor blok başlama süresi (dakika)	Nosiseptif blok başlama süresi (dakika)
Grup 1 (n=7)	2.57±0.98	4.57±0.98	3.14±1.07
Grup 2 (n=7)	5.14±1.57	6.57±1.51	6.00±1.15
Grup 3 (n=7)	12.29±2.14	13.71±1.38	18.57±2.23
Grup 4 (n=7)	14.57±2.23	16.29±1.38	13.43±1.51
Grup 5 (n=7)	23.71±1.38	26.57±2.23	21.43±1.51
Grup 6 (n=7)	2.57±0.98	4.29±0.76	2.57±0.98

Proprioseptif, motor ve nosiseptif blok sonlanma süreleri tablo 2’de verilmiştir. Ortalama süreler göre blok sonlanma sırası Grup 6 dışındaki gruplarda proprioseptif, motor, nosiseptif blok şeklinde idi. Grup 6’da ise motor, proprioseptif, nosiseptif blok şeklinde sonlandı. Çalışmaya alınan tüm ratlarda blok sonrası klinik olarak saptanabilen herhangi bir nörolojik defisit olmaksızın tam geriye dönüş saptandı.

**Tablo 2.** Gruplardaki blok sonlanma süreleri

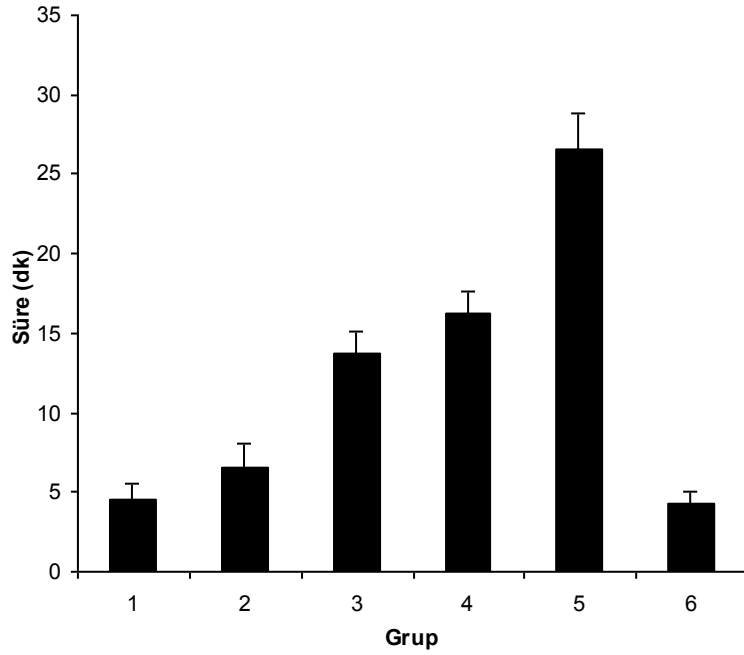
Gruplar	Proprioseptif blok sonlanma süresi (dakika)	Motor blok sonlanma süresi ( dakika)	Nosiseptif blok sonlanma süresi (dakika)
Grup 1 (n=7)	178.00±13.50	191.00±14.30	238.00±20.20
Grup 2 (n=7)	135.00±17.30	137.00±13.50	201.00±19.10
Grup 3 (n=7)	133.00±23.60	141.00±19.10	210.00±12.20
Grup 4 (n=7)	270.00±17.30	285.00±17.30	336.00±22.70
Grup 5 (n=7)	137.00±16.00	139.00±7.30	227.00±20.20
Grup 6 (n=7)	58.00±9.10	51.40±9.00	94.00±11.30

Gruplardaki proprioseptif blok başlama süreleri sırası ile 2.57±0.98, 5.14±1.57, 12.29±2.14, 14.57±2.23, 23.71±1.38, 2.57±0.98 dakika idi (Grafik 1).



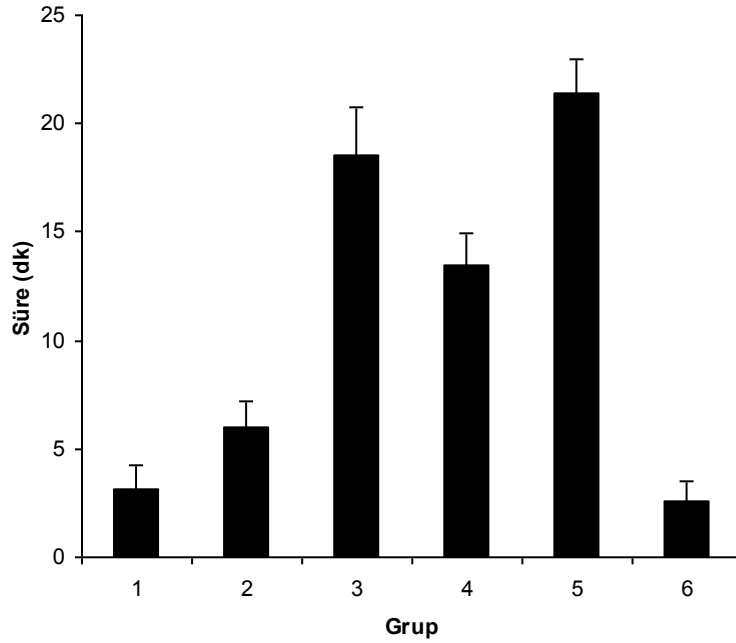
**Grafik 1.** Gruplardaki proprioseptif blok başlama süreleri

Motor blok başlama süreleri sırası ile  $4.57\pm 0.98$ ,  $6.57\pm 1.51$ ,  $13.71\pm 1.38$ ,  $16.29\pm 1.38$ ,  $26.57\pm 2.23$ ,  $4.29\pm 0.76$  dakika idi (Grafik 2).



**Grafik 2.** Gruplardaki motor blok başlama süreleri

Nosiseptif blok başlama süreleri sırası ile  $3.14\pm 1.07$ ,  $6.00\pm 1.15$ ,  $18.57\pm 2.23$ ,  $13.43\pm 1.51$ ,  $21.43\pm 1.51$ ,  $2.57\pm 0.98$  dakika idi (Grafik 3).



**Grafik 3.** Gruplardaki nosiseptif blok başlama süreleri

Grup 1 ve 2 karşılaştırıldığında düşük doz amitriptilin grubunda (Grup 2) blok başlama süreleri gecikmişti. Ancak sadece nosiseptif blok başlama süresinde oluşan gecikme istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p<0.05$ ).

Tek başına deksmedetomidin (Grup 3), ile tek başına düşük (Grup 2) ve tek başına yüksek (Grup 1) doz amitriptilin grupları karşılaştırıldığında deksmedetomidin grubunda blok başlama sürelerinde istatistiksel olarak anlamlı ( $p<0.05$ ) gecikme saptandı.

Deksmedetomidin ile yüksek (Grup 4) ve düşük (Grup 5) doz amitriptilin kombinasyonları tek başına deksmedetomidin (Grup 3), tek başına düşük (Grup 2) ve tek başına yüksek (Grup 1) doz amitriptilin grupları karşılaştırıldığında Grup 4'teki nosiseptif blok başlama süresi dışındaki blok başlama sürelerinde gecikme izlendi. Grup 3 ile Grup 4 arasındaki proprioseptif blok başlama süresi gecikmesi haricindeki diğer tüm gecikmiş blok süreleri istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p<0.05$ ). Grup 3 ile Grup 4 arasında nosiseptif blok başlama süresinde istatistiksel olarak anlamlı kısalma saptandı ( $p<0.05$ ).

Grup 4 ile Grup 1 arasında, Grup 4'de oluşan proprioseptif, motor ve nosiseptif blok başlama sürelerindeki gecikme sırasıyla 5.6, 3.5, 4.2 kat idi. Grup 5 ile Grup 2 arasında, Grup 5'de oluşan proprioseptif, motor ve nosiseptif blok başlama sürelerindeki gecikme sırasıyla 4.6, 4.0, 3.5 kat idi.

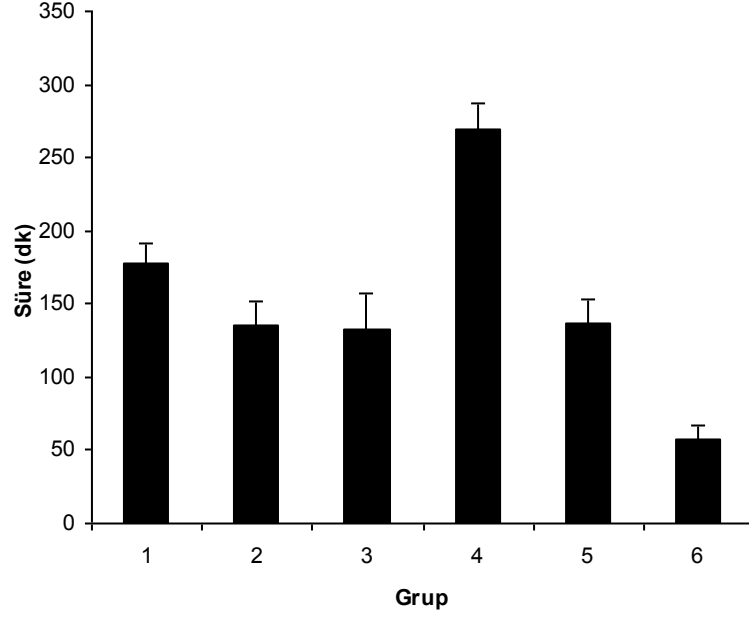
Grup 4 ile Grup 5 karşılaştırıldığında Grup 5'teki blok başlama sürelerindeki gecikme istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p<0.05$ ).

Bupivakain grubunda (Grup 6) ortalama blok başlama süreleri diğer gruplardan daha kısa idi. Grup 6 ile Grup 1 ve 2 arasında, Grup 2 için nosiseptif blok başlama süresi dışında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Grup 6 ile Grup 3, Grup 4, Grup 5 arasındaki proprioseptif, motor, nosiseptif blok başlama sürelerindeki kısalma istatistiksel olarak anlamlı idi ( $p<0.005$ ).

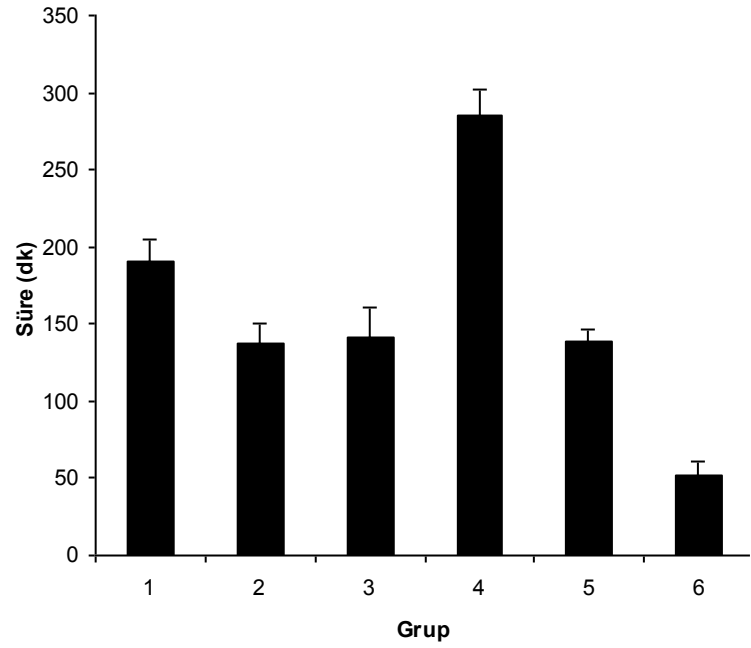
Proprioseptif blok sonlanma süreleri sırası ile  $178.00\pm 13.50$ ,  $135.00\pm 17.30$ ,  $133.00\pm 23.60$ ,  $270.00\pm 17.30$ ,  $137.00\pm 16.00$ ,  $58.00\pm 9.10$  dakika idi (Grafik 4). Motor blok sonlanma süreleri sırası ile  $191.00\pm 14.30$ ,  $137.00\pm 13.50$ ,  $141.00\pm 19.10$ ,  $285.00\pm 17.30$ ,  $139.00\pm 7.30$ ,  $51.40\pm 9.00$  dakika idi (Grafik 5). Nosiseptif blok sonlanma süreleri sırası ile  $238.00\pm 20.20$ ,  $201.00\pm 19.10$ ,  $210.00\pm 12.20$ ,  $336.00\pm 22.70$ ,  $227.00\pm 20.20$ ,  $94.00\pm 11.30$  dakika idi (Grafik 6). Grup 1 ve 2 karşılaştırıldığında Grup



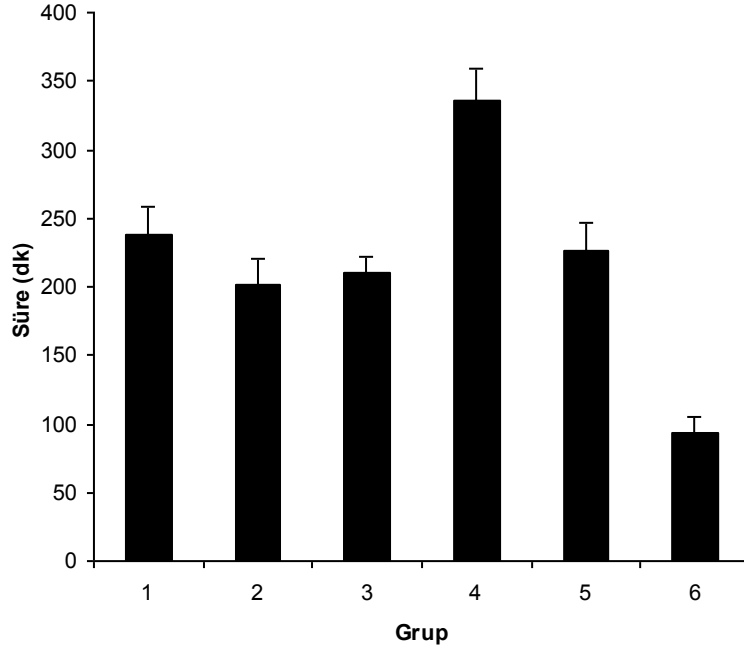
1'de blok sonlanma süreleri Grup 2'den daha uzun olup oluşan farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p < 0.05$ ).



**Grafik 4.** Gruplardaki proprioseptif blok sonlanma süreleri



**Grafik 5.** Gruplardaki motor blok sonlanma süreleri



**Grafik 6.** Gruplardaki nosiseptif blok sonlanma süreleri

Tek başına deksmedetomidin (Grup 3), ile tek başına düşük (Grup 2) ve tek başına yüksek (Grup 1) doz amitriptilin grupları karşılaştırıldığında deksmedetomidin grubunda blok sonlanma süreleri Grup 1'e göre daha kısa olup, propioseptif ve motor blok sonlanma sürelerindeki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p<0.05$ ). Nosiseptif blok sonlanma süresindeki kısalma ise anlamlı değildi. Grup 3 ile Grup 2 arasındaki farklılıklar ise istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

Deksmedetomidin ile yüksek doz amitriptilin kombinasyonu (Grup 4) tek başına deksmedetomidin (Grup 3) ve tek başına yüksek doz (Grup 1) amitriptilin grupları ile karşılaştırıldığında, Grup 4'te blok sonlanma süreleri, Grup 1 ve Grup 3'ten daha uzun olup istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p<0.05$ ). Deksmedetomidin ile düşük doz amitriptilin kombinasyonu (Grup 5) tek başına düşük doz amitriptilin (Grup 2) ve tek başına deksmedetomidin (Grup 3) ile karşılaştırıldığında blok sonlanma sürelerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı.

Grup 4 ile Grup 1 arasında, Grup 4'te oluşan propioseptif, motor ve nosiseptif blok başlama sürelerindeki uzama sırasıyla 1.51 (%51), 1.49 (% 49), 1.41 (%41) kat idi.

Grup 4 ile Grup 5 karşılaştırıldığında Grup 4'te blok sonlanma süreleri daha uzundu. Bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p<0.05$ ).

Bupivakain grubunda (Grup 6) ortalama blok sonlanma süreleri diğer tüm gruplardan daha kısa idi. Grup 6'da saptanan kısa blok sonlanma süreleri istatistiksel olarak anlamlı bulundu (  $p<0.005$ ).

## 5.TARTIŞMA

Oluşturduğumuz deney protokolünde amitriptilin bupivakainden belirgin daha uzun süreli duysal ve motor blok oluşturdu. Amitriptilinle bupivakaine benzer blok başlama süreleri saptandı. 0.625 mg amitriptilin ve deksmedetomidin kombinasyonu tek başına 0.625 mg amitriptiline göre proprioseptif, motor ve nosiseptif blok sonlanma sürelerinde sırasıyla %51, % 49, %41 oranlarında uzamaya neden oldu. 0.312 mg amitriptilin ve deksmedetomidin kombinasyonu tek başına 0.312 mg amitriptiline göre blok sonlanma sürelerinde anlamlı farklılığa neden olmadı. Amitriptiline deksmedetomidin eklenmesi her iki grupta da blok başlama sürelerini belirgin geciktirdi.

Amitriptilin daha önce de belirttiğimiz gibi kronik ağrı tedavisinde sıklıkla oral olarak kullanılan bir trisiklik antidepresandır. Amitriptilin sinir liflerine nörotoksiktir. Aksonlara doğrudan zarar vererek sinir liflerinde Wallerian dejenerasyona neden olur. Bu durum ilaç kısmen düşük dozlarda ve periferik sinir demetininin dışına uygulandığında bile oluşur. Siyatik sinire uygulanan artan amitriptilin dozları nörotoksik etkide artışa neden olur (3).

Daha önceki siyatik sinir bloğunda amitriptilin kullanımını değerlendirilen çalışmalarda enjeksiyon için perkütanöz yaklaşım kullanılmıştır (4, 68). Bu yöntemde sinir komşuluğundaki ilaç konsantrasyonu şüpheli ve değişkendir. Estebe ve ark. (3)

siyatik siniri cerrahi olarak ortaya çıkarıp enjeksiyon uygulamışlardır. Bu yöntemle sinir görülerek enjeksiyon perinöriyumun dışına yapılır. Böylece sinire verilebilecek doğrudan iğne hasarından kaçınılır ve sinire komşu doğru test dozunun uygulanması sağlanır. Çalışmamızda siyatik sinir bloğu için Estebe ve ark'nın kullandığı yöntemi tercih ettik. Estebe ve ark. deneylerinde minimum amitriptilin dozu olarak 0.625 mg kullanmışlar, bu dozda daha yüksek konsantrasyonlara göre blok oluşma süresinin geciktiğini blok süresini kısalttığını göstermişlerdir. Bu deneyde 0.625 mg dozunda oluşan bloğun tamamen iyileştiği, daha yüksek konsantrasyonlarda dozla ilişkili bazı motor-davranışsal bozuklukların devam ettiği bulunmuştur. Estebe ve ark 0.625 mg dozunda oluşan nöropatolojik etkileri kısmen orta dereceli ve geri dönüşümlü olarak nitelendirmişlerdir. Motor blok süresi geciktiğinden 0.625 mg dozunu, tam motor blokaj oluşturabilecek muhtemel en düşük doz olduğunu öne sürmüşlerdir. Biz çalışmamızda en yüksek amitriptilin dozunu 0.625 mg olarak belirledik. Böylece daha önceki çalışmada blok için bildirilen minimum dozda, bu dozun yarısında ve deksmedotomidin kombinasyonları ile siyatik sinir blok sürelerini değerlendirdik.

Amitriptilin, sodyum kanal blokajında uzun etkili bir lokal anestezi olan bupivakainden daha potenttir (5). Nau ve ark. (69) voltaj kapılı sodyum kanallarında amitriptilin reseptör bölgesinin lokal anestezi reseptör bölgeleri ile örtüştüklerini göstermişlerdir. Gerner ve ark. (4) perkütanöz siyatik sinir enjeksiyonu ile ratlarda yaptıkları çalışmada amitriptilin bupivakainden daha potent olduğunu bulmuştur. Gerner ve ark. (4) 10 mM amitriptilin ve 15.4 mM bupivakainle yaptıkları karşılaştırmalı çalışmada amitriptilin bupivakainden birkaç kat daha uzun blok oluşturduğunu göstermişlerdir. Bu dozlar bizim çalışmamızdaki 0.625 mg amitriptilin ve bupivakain dozları ile aynı idi. Khan ve ark. (70) ratlarda kütanöz infiltrasyonda bupivakain ile amitriptilini karşılaştırmış, amitriptilin bupivakainden daha uzun lokal anestezi etki gösterdiğini bulmuşlardır. Bizim çalışmamızda da literatür ile uyumlu olarak amitriptilin ve amitriptilin-deksmedotomidin kombinasyonları bupivakainden daha uzun süreli lokal anestezi etki gösterdi. Bununla birlikte son zamanlarda yapılan bazı çalışmalarda amitriptilin lokal anestezi olarak bupivakainden daha potent olmadığı ileri sürülmektedir (71,72). Barnett ve ark. (71) ratlarda siyatik sinir bloğunda nörotoksisite ve doku hasarı açısından bupivakain ve amitriptilini karşılaştırdıkları çalışmada 100 dakikalık blok için gerekli amitriptilin dozunun 20 mM, bupivakain dozunun ise 3 mM olduğunu; 20 mM amitriptilin oluşturduğu total toksisiteyi ancak 40

mm bupivakain konsantrasyonunun gerçekleştirilebileceğini ve bu nedenle bupivakainin lokal anestezi olarak daha potent olduğunu saptadıklarını belirtmektedir.

Amitriptilin kısmen hidrofobik yapıda bir moleküldür (73). Kısmen hidrofobik moleküller biyolojik bariyerleri, bupivakain gibi orta dereceli hidrofobik moleküllere göre daha güçlükle geçerler (74). Dolayısıyla amitriptilin etkin olabilmesi için enjeksiyon bölgesinin sinire çok yakın olması gerekir. Halbuki bupivakain enjeksiyon bölgesi daha uzak olduğunda da etkinlik gösterebilir (72). Barnett ve ark. (71,72) çalışmalarında siyatik sinir enjeksiyonu için perkütanöz yolu kullanmışlardır. Çalışmamızda siyatik siniri explore ederek enjeksiyonun doğrudan siyatik sinir komşuluğuna yapılmasını sağladık. Fridrich ve ark. (75)'nin insanlarda ulnar sinir bloğunda 20 mm amitriptilin ile 4 mm ( $\approx 0.125$ ) bupivakaini karşılaştırdıkları çalışmada etkinlik açısından fark yoktur. Bunun nedenlerini; insan periferik sinirlerinin daha iyi gelişmiş bir epinöryuma sahip olmasının yanında sinir kılıflarının ve sinir kılıflarını çevreleyen fasyaların kalın olması, amitriptilin log *P* (oktanol-tampon katsayısı) değeri kısmen yüksek olduğundan kalın ulnar sinirdeki çeşitli bariyerleri geçmesinin güç olmasına bağladıklarını öne sürmektedirler. Gerner ve ark. (4) deneylerinde amitriptilinle blok başlama süresinin bupivakaine göre geç olduğunu, artan amitriptilin dozu ile blok başlama süresinin kısaldığını göstermiştir. Bizim çalışmamızda da istatistiksel olarak anlamlı olmasa da ortalama blok başlama süreleri bupivakain grubunda daha kısa idi. Bunun nedeni lokal anestezi enjeksiyonu için tercih ettiğimiz yöntem olabilir.

Deksmedetomidin yüksek oranda selektif bir  $\alpha_2$ -adrenoreseptör agonisti olup sıklıkla intravenöz sedatif ve koanaljezik ajan olarak kullanılır. Yapılan klinik çalışmalarda i.v deksmedetomidinin opioid kullanımını belirgin olarak azalttığı aynı zamanda inhalasyon anestezi ihtiyacını da azalttığı gösterilmiştir (76,77). Literatürde deksmedetomidin epidural veya intratekal uygulandığında analjezik etkilerini ortaya koyan hayvan çalışmaları mevcuttur (78-80).

Kanazi ve ark. (7) insanlar üzerinde yaptıkları bir çalışmada intratekal bupivakainin düşük doz deksmedetomidinle kombinasyonunun, tek başına bupivakaine göre motor blok başlama süresini kısalttığını, motor ve duysal blok süresini uzattığını göstermiştir.  $\alpha_2$ -adrenoreseptör agonistlerinin hangi mekanizma ile lokal anesteziklerin motor ve duysal blok sürelerini uzattığı tam olarak anlaşılamamıştır. Lokal anestezi ve  $\alpha_2$ -adrenoreseptör agonistleri farklı mekanizmalarla aditif veya sinerjistik etki

gösterebilir. Lokal anestezikler sodyum kanallarını bloke eder,  $\alpha_2$ -adrenoreseptör agonistleri ise presinaptik C liflerine ve postsinaptik arka boynuz nöronlarına bağlanarak etki gösterir. İntratekal  $\alpha_2$ -adrenoreseptör agonistleri C lifli transmitterlerinin salınımını azaltarak ve postsinaptik dorsal kök nöronlarını hiperpolarize ederek analjezik etki oluşturur (81-85). Bu etki spinal anestezide lokal anesteziyelere deksmedetomidin eklenmesinin duysal bloğu uzatmasını açıklayabilir. Spinal anesteziyelere motor blok sürelerini uzatması  $\alpha_2$ -adrenoreseptör agonistlerin arka boynuzdaki motor nöronlara bağlanmalarının sonucu olabilir (86). Yaksh (87) hayvanlarda intratekal  $\alpha_2$ -adrenoreseptör agonistlerinin doza bağımlı olarak motor kuvvet kaybına neden olabileceğini bildirmiştir. Poree ve ark. (88) deksmedetomidinin periferik  $\alpha_2$ -adrenoreseptörleri etkileyerek nöropatik ağrı durumunda analjezik rol oynadığını göstermiştir. Bildiğimiz kadarıyla literatürde siyatik sinir bloğunda lokal anesteziyelere adjuvan bir ajan olarak deksmedetomidin kombinasyonun etkilerini inceleyen herhangi bir çalışma bulunmamaktadır. Bu bakımdan bizim çalışmamızın sonuçları ön veri niteliğindedir.

El cerrahisi geçiren hastalarda, rejyonel intravenöz anestezide (RİVA) lidokaine deksmedetomidin eklenmesinin etkilerini inceleyen çalışmalar mevcuttur (60,61). Memiş ve ark. (60) RİVA'da lidokaine eklenen 0.5  $\mu\text{g}/\text{kg}$  deksmedetomidin ile tek başına lidokaini karşılaştırdıkları çalışmada lidokain-deksmedetomidin grubunda sensoryal ve motor blok başlama zamanında kısalma, sensoryal ve motor blok derlenme süresinde uzama ve daha iyi anestezi koşulları saptamıştır. Yine Esmaoğlu ve ark. (61) RİVA'da lidokaine eklenen 1  $\mu\text{g}/\text{kg}$  deksmedetomidin ile tek başına lidokaini karşılaştırdıkları çalışmada, bir önceki çalışmanın aksine lidokaine eklenen deksmedetomidinin sensoryal ve motor blok başlama ve derlenme süresini etkilemediğini bulmuştur.

Çalışmamızda 0.625 mg amitriptiline 10  $\mu\text{g}$  deksmedetomidin eklenmesi blok sonlanma sürelerini, tek başına 0.625 mg amitriptiline göre belirgin uzattı. Deksmetomidinin periferik sinirlerdeki  $\alpha_2$ -adrenoreseptörleri etkileyerek blok süresini uzattığını ve böylece periferik sinir bloğunda amitriptilinle aditif etki oluşturduğunu düşünüyoruz (88). Ayrıca deksmedetomidinin  $\alpha_2$ -adrenoreseptörler için aynı reseptörleri antagonize eden amitriptilinle yarışabilir. Bu sayede ortamda sodyum kanal blokajı yapacak daha yüksek konsantrasyonda amitriptilin serbest bulunacaktır. Bu mekanizmada deksmedetomidinin amitriptilinle aditif etki oluşturmasına katkıda

bulunabilir. Aynı dozda deksmedetomidinin 0.312 mg amitriptiline eklenmesinin blok sonlanma sürelerinde istatistiksel olarak anlamlı olmayan minimal bir uzamaya neden olması, çok düşük doz amitriptilin konsantrasyonunda deksmedetomidin ile amitriptilin arasında oluşan aditif etkileşmenin minimal olduğunu düşündürdü.

Blok sonlanma sürelerinde oluşan uzama çalışmamızın hipotezi ile uyumlu olarak beklediğimiz bir sonuçtu. Ancak kombinasyon grublarında blok başlama süreleri belirgin olarak gecikti. Bu durum kombinasyonların ortaya çıkardığı yeni solüsyonların pH'sında, amitriptilin ve deksmedetomidinin elektriksel yükünde meydana gelen değişikliklerin, ilaç kombinasyonunun siniri çevreleyen bariyerleri aşmayı güçleştirmesine, dolayısıyla etkin konsantrasyonun oluşmasının zaman almasına bağlı olabilir.



## 6. SONUÇ

Bu çalışma ile periferik sinir bloğunda lokal anestetiklerle adjuvan bir ajan olarak deksmedetomidin kombinasyonu blok başlama ve bitiş süresine etkileri ortaya konmuştur. Elde edilen bulgular, siyatik sinir bloğunda lokal anestetiklerle adjuvan ajan kullanımının etkileri açısından ön verileri ortaya çıkarmıştır. Amitriptiline deksmedetomidin kombinasyonu blok süresini uzattığından ihtiyaç duyulan amitriptilin dozu azalacak ve dolayısıyla da amitriptilinin nörotoksik etkilerinde azalma olacaktır. Çalışmamızda siyatik sinire doğrudan ilaç enjeksiyonu ile kullandığımız dozlarda amitriptilinin bupivakainden daha potent bir lokal anestetik olduğu, amitriptiline bupivakaine benzer anestezi başlama süreleri elde edildiği, amitriptilin ile elde edilen blok süresinin bupivakaine göre daha uzun olduğu, amitriptilin ve deksmedetomidin kombinasyonunun periferik sinir bloğunda blok süresini belirgin olarak uzattığı ve artan dozlarda oluşan aditif etkileşimin daha fazla olabileceği, ancak deksmedetomidin ilave edilmesinin blok başlama sürelerini uzattığı kanısına varıldı.

## 7. ÖZET

### **RATLARDA SİYATİK SİNİR BLOĞUNDA AMİTRİPTİLİNE DEKSMEDETOMİDİN EKLENMESİNİN BLOK SÜRESİNE ETKİSİ**

**Amaç:** Lokal anestetik etkileri bupivakainden daha potent olan amitriptilin, yüksek konsantrasyonlarda kullanıldığında dozla ilişkili olarak, nörotoksik etkilerinin şiddetide artar. Nörotoksik etkileri, amitriptilinin lokal anestetik olarak kullanımını sınırlandırmaktadır. Bu çalışmada; ratlarda siyatik sinir bloğunda amitriptiline deksmedetomidin eklenmesinin, farklı amitriptilin dozlarında blok başlama ve bitiş süresine etkisinin, tek başına amitriptilin ve bupivakainle karşılaştırılması amaçlandı.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışmada toplam 42 adet erkek Sprague-Dawley rat rasgele 7'şerli 6 gruba ayrıldı. Grup 1; amitriptilin 0.625 mg, Grup 2; amitriptilin 0.312 mg, Grup 3; deksmedetomidin 10 µg, Grup 4; amitriptilin 0.625 mg ve deksmedetomidin 10 µg, Grup 5; amitriptilin 0.312 mg ve deksmedetomidin 10 µg, Grup 6; %0.5 bupivakain.

Ratlara 5mg/kg intraperitoneal ketamin enjeksiyonu ile anestezi verildi. Posterior yaklaşımla sağ bacakta lateral insizyon ile siyatik sinir eksplore edilerek epinöryum ve perinöryum bütünlüğüne zarar vermeden siniri çevreleyen faysa altına 0.2 mL lokal anestetik enjekte edildi. Lokal anestetik etkinliği motor fonksiyon, proprioseptif ve nosiseptif duyu değerlendirilerek belirlendi. Grup içi verilerin değerlendirilmesinde Kruskal-Wallis testi kullanıldı. Gruplar arası farkların

değerlendirilmesinde tek yönlü Varyans analizi ( Oneway ANOVA) ve Post Hoc testlerden Tukey HSD testi kullanıldı. Değerler ortalama  $\pm$  standart sapma olarak verildi. İstatistiksel anlamlılık için  $p<0.05$  olan değerler anlamlı kabul edildi.

**Bulgular:** Ratlarda siyatik sinire lokal anestezi enjeksiyonu sonrasında enjeksiyon yapılmayan kontrateral arka ekstremitede her hangi bir proprioseptif, motor ve nosiseptif blok gelişmedi. Tüm ratlarda blok sonrası klinik olarak saptanabilen herhangi bir nörolojik defisit olmaksızın tam geriye dönüş oldu.

Çalışmamızda amitriptilin ve amitriptilin-deksmedetomidin kombinasyonları bupivakainden daha uzun süreli lokal anestezi etki gösterdi. İstatistiksel olarak anlamlı olmasada ortalama blok başlama süreleri bupivakain grubunda amitriptilin grubundan daha kısa idi. 0.625 mg amitriptiline 10  $\mu$ g deksmedetomidin eklenmesi blok sonlanma sürelerini, tek başına 0.625 mg amitriptiline göre belirgin uzattı ( $p<0.05$ ). Aynı dozda deksmedetomidinin 0.312 mg amitriptiline eklenmesinin blok sonlanma sürelerinde istatistiksel olarak anlamlı olmayan minimal bir uzamaya neden oldu. Kombinasyon gruplarında blok başlama sürelerinde istatistiksel olarak anlamlı gecikme saptandı ( $p<0.05$ ).

**Sonuç:** Bu çalışma ile periferik sinir bloğunda amitriptilin ve deksmedetomidin kombinasyonunun blok süresini uzattığı ve artan dozlarda oluşan aditif etkileşimin daha fazla olabileceği gösterildi. Deksmetomidin ilave edilmesinin blok başlama sürelerini geciktirdiği saptandı.

**Anahtar kelimeler:** Siyatik sinir bloğu, Amitriptilin, Deksmetomidin, Bupivakain.

## 8. SUMMARY

### EFFECT OF AMITRIPTYLINE AND DEXMEDETOMIDINE COMBINATION ON BLOCK DURATION IN RAT SCIATIC NERVE BLOCKADE

**Objective:** Local anesthetic effects of amitriptyline are more potent than bupivacaine in high concentrations and severity of neurotoxic effects increase depending on dose. Neurotoxic effects limits usage of amitriptyline as a local anesthetic. In this study, we aimed to compare the effect of different amitriptyline dose in combination with dexmedetomidine on block duration in rat sciatic nerve with amitriptyline alone and bupivacaine.

**Materials and Methods:** Total 42 Sprague-Dawley male rats were included into study. There were six groups and each groups contained seven rats. Groups 1: amitriptyline 0.625 mg, Groups 2: amitriptyline 0.312 mg, Groups 3: dexmedetomidine 10 µg, Groups 4: amitriptyline 0.625mg and dexmedetomidine 10 µg, Groups 5: amitriptyline 0.312 mg and dexmedetomidine 10 µg, Groups 6: 0.5% bupivacaine.

Rats were anesthetized with 5mg/kg intraperitoneal ketamine injection. The sciatic nerves were exposed by lateral incision of the right thighs on posterior approach. 0.2 mL test dose of local anesthetic was injected beneath the fascia surrounding the nerve but out side of epineurium and perineurium. Effectiveness of local anesthetic

were determined by nociceptive, proprioceptive response and motor function. Kruskal-Wallis test was used to analyze the data within the groups. One-way analysis of variance (Oneway ANOVA) and Post Hoc Tukey HSD test were used to determine statistical significance of difference between the groups. Data are presented as mean  $\pm$  standard deviation.  $p < 0.05$  was considered to be statistically significant.

**Results:** There was no nociceptive, proprioceptive block in opposite limb after sciatic nerve local anesthetic injection in rats. Full recovery was found after block in all rats without any clinical neurologic deficit.

In our study, amitriptyline, and amitriptyline and dexmedetomidine combination was showed more long acting local anesthetic effect than bupivacaine. Although it was not statistically significant, mean time to block were shorter in bupivacaine group than amitriptyline group. 0.625 mg amitriptyline and 10  $\mu$ g dexmedetomidine combination extremely prolonged recovery times of block, compared with 0.625 mg amitriptyline alone. 0.312 mg amitriptyline and 10  $\mu$ g dexmedetomidine combination slightly prolonged recovery times of block which was not statistically significant. Mean time to block significantly delayed in combination groups.

**Conclusion:** In this study it was shown that amitriptyline and dexmedetomidine combination prolongs duration of block and increasing dose of amitriptyline can cause to more additive effect. It was found that dexmedetomidine addition delayed mean time to block.

**Key words:** Sciatic nerve blockade, Amitriptyline, Dexmedetomidine, Bupivacaine.

## 9. KAYNAKLAR

1. Kleinman W. Spinal, epidural and caudal block. In: Morgan GE, Mikhail MS, Murray MJ, Larson CP. Clinical Anesthesiology. 3rd ed. New York: Lange Medical Books/McGraw-Hill Medical Publishing Division 2002; 254-80.
2. Erdine S. Rejyonel Anestezi. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2005; 23-43
3. Estebe JP, Myers RR. Amitriptyline neurotoxicity: dose-related pathology after topical application to rat sciatic nerve. Anesthesiology 2004; 100: 1519-25.
4. Gerner P, Mujtaba M, Sinnott CJ, et al. Amitriptyline versus bupivacaine in rat sciatic nerve blockade. Anesthesiology 2001; 94: 661-7.
5. Sudoh Y, Cahoon EE, Gerner P, et al. Tricyclic antidepressants as long-acting local anesthetics. Pain 2003; 103:49-55.
6. Sudoh Y, Desai SP, Haderer AE, et al. Neurologic and histopathologic evaluation after high-volume intrathecal amitriptyline. Reg Anesth Pain Med 2004; 29:434-40.
7. Kanazi GE, Aouad MT, Jabbour-Khoury SI, et al. Effect of low-dose dexmedetomidine or clonidine on the characteristics of bupivacaine spinal block. Acta Anaesthesiol Scand 2006; 50:222-7.
8. Collins VJ. Principles of Anesthesiology: General and Regional Anesthesia. 3rd edition. Pennsylvania: Lea & Febiger. 1993; 1199-281.
9. Kayhan Z. Klinik Anestezi. 3. baskı. İstanbul: Logos Yayıncılık. 2007; 524-89,504-18.
10. Şahin Ş. Santral ve periferik sinir blokları el kitabı. Rejyonel Anestezi Derneği 2004;112-7.
11. Tetzlaff JE. Peripheral nerve block. In: Morgan GE, Mikhail MS, Murray MJ, Larson CP. Clinical Anesthesiology. 3th edition. Newyork: Lange Medical Books/McGraw-Hill Medical Publishing Division 2002; 301-4.
12. Nicholls B. Regional anaesthesia. In: Allman KG, Wilson IH. Oxford Handbook of Anaesthesia. 1st ed. New York: Oxford University press 2002; 996-1042.
13. Jankovic D, Türkçe çeviri editörü: Karaca S. Rejyonel Sinir Blokları ve İnfiltrasyon Tedavisi. İstanbul: Logos yayıncılık 2006; 230-8.
14. Kayaalp O. Tıbbi Farmakoloji Ankara: Hacettepe TAŞ kitabevi. 2000; 896-902.
15. Joss JD. Tricyclic antidepressant use in diabetic neuropathy. Ann Pharmacother 1999; 33:996-1000.
16. Max MB, Lynch SA, Muir J, et al. Effects of desipramine, amitriptyline, and fluoxetine on pain in diabetic neuropathy. N Engl J Med 1992; 326:1250-6.
17. Max MB. Treatment of post-herpetic neuralgia: antidepressants. Ann Neurol 1994; 35 Suppl:50-3.
18. Becker WJ. Evidence based migraine prophylactic drug therapy. Can J Neurol Sci 1999; 26 Suppl 3:27-32.
19. Bennett R. Fibromyalgia, chronic fatigue syndrome, and myofascial pain. Curr Opin Rheumatol 1998; 10:95-103.
20. Pettengill CA, Reisner-Keller L. The use of tricyclic antidepressants for the control of chronic orofacial pain. Cranio 1997; 15:53-6.
21. Bryson HM, Wilde MI. Amitriptyline. A review of its pharmacological properties and therapeutic use in chronic pain states. Drugs Aging 1996; 8:459-76.

22. Sánchez C, Hyttel J. Comparison of the effects of antidepressants and their metabolites on reuptake of biogenic amines and on receptor binding. *Cell Mol Neurobiol* 1999; 19:467-89.
23. Gray AM, Pache DM, Sewell RD. Do alpha2-adrenoceptors play an integral role in the antinociceptive mechanism of action of antidepressant compounds? *Eur J Pharmacol* 1999; 378:161–8.
24. Park TJ, Shin SY, Suh BC, et al. Differential inhibition of catecholamine secretion by amitriptyline through blockage of nicotinic receptors, sodium channels, and calcium channels in bovine adrenal chromaffin cells. *Synapse* 1998; 29:248–56.
25. Kelley BM, Porter JH. The role of muscarinic cholinergic receptors in the discriminative stimulus properties of clozapine in rats. *Pharmacol Biochem Behav* 1997; 57:707–19.
26. Eisenach JC, Gebhart GF. Intrathecal amitriptyline acts as an N-methyl-D-aspartate receptor antagonist in the presence of inflammatory hyperalgesia in rats. *Anesthesiology* 1995; 83:1046–54.
27. Traiffort E, Pollard H, Moreau J, et al. Pharmacological characterization and autoradiographic localization of histamine H2 receptors in human brain identified with [125I] iodoaminopotentidine. *J Neurochem* 1992; 59:290–9.
28. Gray AM, Spencer PS, Sewell RD. The involvement of the opioidergic system in the antinociceptive mechanism of action of antidepressant compounds. *Br J Pharmacol* 1998;124:669-74.
29. Sawynok J, Reid AR, Esser MJ. Peripheral antinociceptive action of amitriptyline in the rat formalin test: Involvement of adenosine. *Pain* 1999; 80:45–55.
30. Harrigan RA, Brady WJ: ECG abnormalities in tricyclic antidepressant ingestion. *Am J Emerg Med* 1999; 17:387–93.
31. Casis O, Sanchez-Chapula JA: Mechanism of block of cardiac transient outward K<sup>+</sup> current (I<sub>to</sub>) by antidepressant drugs. *J Cardiovasc Pharmacol* 1998; 32:527–34.
32. Joshi PG, Singh A, Ravichandra B. High concentrations of tricyclic antidepressants increase intracellular Ca<sup>2+</sup> in cultured neural cells. *Neurochem Res* 1999; 24:391–8.
33. Barber MJ, Starmer CF, Grant AO: Blockade of cardiac sodium channels by amitriptyline and diphenylhydantoin: Evidence for two use-dependent binding sites. *Circ Res* 1991; 69:677–96.
34. Pancrazio JJ, Kamachi GL, Roscoe AK, et al. Inhibition of neuronal Na<sup>+</sup> channels by antidepressant drugs. *J Pharmacol Exp Ther* 1998;284:208-14.
35. Heughan CE, Sawynok J: The interaction between gabapentin and amitriptyline in the rat formalin test after systemic administration. *Anesth Analg* 2002; 94:975–80.
36. Esser MJ, Sawynok J. Acute amitriptyline in a rat model of neuropathic pain: Differential symptom and route effects. *Pain* 1999; 80:643–53.
37. Eisenach JC, Gebhart GF. Intrathecal amitriptyline: Antinociceptive interactions with intravenous morphine and intrathecal clonidine, neostigmine, and carbamylcholine in rats. *Anesthesiology* 1995; 83:1036-45.
38. Myers RR, Sommer C. Methodology for spinal neurotoxicity studies. *Reg Anesth* 1993; 18:439–47.
39. Sweetman S(Ed). *Martindale. The complete drug reference*. London: Pharmaceutical Press. Electronic version 2005; Amitriptyline:1-29.

40. Coursin DB, Coursin DB, Maccioli GA. Dexmedetomidine. *Curr Opin Crit Care* 2001; 7:221-6.
41. Abbott Laboratories. Abbott Park, Illinois, U.S.A  
<http://abbott.com/investor/2001annualreport/frames/medproducts/precedex.html>
42. Aantaa R, Kallio A, Virtanen R. Dexmedetomidine, a novel alpha<sub>2</sub> adrenergic agonist: a review of its pharmacodynamic characteristics. *Drugs of future* 1993; 18:49-56.
43. Dyck JB, Shafer SL. Dexmedetomidine pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Anaesthesia Pharmacol Review* 1993; 1:238-45.
44. Duke P, Maze M, Morrison P. Dexmedetomidine: a general overview. *International Congress and Symposium Series-Redefining Sedation* 1998; 221:11-22.
45. Lomasney JW, Cotecchia S, Lefkowitz RJ, et al. Molecular biology of  $\alpha$ -adrenergic receptors: implications for receptor classification and for structure function relationships. *Biochem Biophys Acta* 1991; 1095:127-39.
46. Hayashi Y, Rabin BC, Guo TZ, et al. Role of pertussis toxin-sensitive G proteins in the analgesic and anesthetic actions of alpha<sub>2</sub>-adrenergic agonists in the rat. *Anesthesiology* 1995; 83:816-22.
47. Talley EM, Rosin DL, Lee A, et al. Distribution of alpha<sub>2A</sub>-adrenergic receptor-like immunoreactivity in the rat central nervous system. *J Comp Neurol* 1996; 372: 111-34.
48. Mizobe T, Maghsoudi K, Sitwala K, et al. Antisense technology reveals the alpha<sub>2A</sub> adrenoceptor to be the subtype mediating the hypnotic response to the highly selective agonist, dexmedetomidine, in the locus coeruleus of the rat. *J Clin Invest* 1996; 98:1076-80.
49. Khan ZP, Munday IT, Jones RM, et al. Effects of dexmedetomidine on isoflurane requirements in healthy volunteers. 1: Pharmacodynamic and pharmacokinetic interactions. *Br J Anaesth* 1999; 83:372-80.
50. Kuhmonen J, Pokorný J, Miettinen R, et al. Neuroprotective effects of dexmedetomidine in the gerbil hippocampus after transient global ischemia. *Anesthesiology* 1997; 87:371-7.
51. Talke P, Richardson CA, Scheinin M, et al. Postoperative pharmacokinetics and sympatholytic effects of dexmedetomidine. *Anesth Analg* 1997; 85:1136-42.
52. Scheinin B, Lindgren L, Randell T, et al. Dexmedetomidine attenuates sympathoadrenal responses to tracheal intubation and reduces the need for thiopentone and preoperative fentanyl. *Br J Anaesth* 1992; 68:126-31.
53. Eisenach JC, Shafer SL, Bucklin BA, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of intraspinal dexmedetomidine in sheep. *Anesthesiology* 1994; 80:1349-59.
54. Furst SR, Weinger MB. Dexmedetomidine, a selective alpha<sub>2</sub>-agonist, does not potentiate the cardiorespiratory depression of alfentanil in the rat. *Anesthesiology* 1990; 72:882-8.
55. Jaakola ML. Dexmedetomidine premedication before intravenous regional anesthesia in minor outpatient hand surgery. *J Clin Anesth* 1994; 6:204-11.
56. Zornow MH, Maze M, Dyck JB, et al. Dexmedetomidine decreases cerebral blood flow velocity in humans. *J Cereb Blood Flow Metab* 1993; 13:350-3.
57. Erkola O, Korttila K, Aho M, et al. Comparison of intramuscular dexmedetomidine and midazolam premedication for elective abdominal hysterectomy. *Anesth Analg* 1994; 79:646-53.



58. Jaakola ML, Ali-Melkkila T, Kanto J, et al. Dexmedetomidine reduces intraocular pressure, intubation responses and anaesthetic requirements in patients undergoing ophthalmic surgery. *Br J Anaesth* 1992; 68:570-5.
59. Ünlügenç H, Gündüz M, Güler T, et al. The effect of pre-anaesthetic administration of intravenous dexmedetomidine on postoperative pain in patients receiving patient-controlled morphine. *Eur J Anaesthesiol* 2005; 22:386-91.
60. Memis D, Turan A, Karamanlioglu B, et al. Adding dexmedetomidine to lidocaine for intravenous regional anesthesia. *Anesth Analg* 2004; 98: 835-40.
61. Esmaoglu A, Mizrak A, Akin A, et al. Addition of dexmedetomidine to lidocaine for intravenous regional anaesthesia. *Eur J Anaesthesiol* 2005; 22:447-51.
62. Karadas B, Kaya T, Gulturk S, et al. Additive interaction of intraperitoneal dexmedetomidine and topical nimesulide, celecoxib and DFU for antinociception. *Eur J Pharmacol* 2007; 556:62-8.
63. Miller RD. Basic and clinical pharmacology of local anesthetic drugs. Anesthesia Churchill Livingstone Inc. New York 1986, 985-1013.
64. Reynolds J. Local Anaesthetics In: Martindale. The Extra Pharmacopoeia 3rd ed. London 1996; 1324-7.
65. Muguruma T, Sakura S, Kirihara Y, et al. Comparative somatic and visceral antinociception and neurotoxicity of intrathecal bupivacaine, levobupivacaine, and dextrobupivacaine in rats. *Anesthesiology* 2006; 104:1249-56.
66. Hodgson PS, Neal JM, Pollock JE, et al. The neurotoxicity of drugs given intrathecally (spinal). *Anesth Analg* 1999; 88:797-809.
67. Thalhammer JG, Vladimirova M, Bershadsky B, et al. Neurologic evaluation of the rat during sciatic nerve block with lidocaine. *Anesthesiology* 1995; 82:1013-25.
68. Gerner P, Mujtaba M, Khan M, et al. N-phenylethyl amitriptyline in rat sciatic nerve blockade. *Anesthesiology* 2002 ;96:1435-42.
69. Nau C, Seaver M, Wang SY, et al. Block of human heart hH1 sodium channels by amitriptyline. *J Pharmacol Exp Ther* 2000;292:1015-23.
70. Khan MA, Gerner P, Kuo Wang G. Amitriptyline for prolonged cutaneous analgesia in the rat. *Anesthesiology* 2002; 96:109-16.
71. Barnet CS, Louis DN, Kohane DS. Tissue injury from tricyclic antidepressants used as local anesthetics.. *Anesth Analg* 2005; 101:1838-43.
72. Barnet CS, Tse JY, Kohane DS. Site 1 sodium channel blockers prolong the duration of sciatic nerve blockade from tricyclic antidepressants. *Pain* 2004; 110: 432-8.
73. Tetko IV, Tanchuk VY, Villa AE. Prediction of n-octanol/water partition coefficients from physprop database using artificial neural networks and E-state indices. *J Chem Inf Comput Sci* 2001; 41:1407-21.
74. Bernards CM, Hill HF. Physical and chemical properties of drug molecules governing their diffusion through the spinal meninges. *Anesthesiology* 1992; 77:750-6.
75. Fridrich P, Eappen S, Jaeger W, et al. Phase Ia and Ib study of amitriptyline for ulnar nerve block in humans: side effects and efficacy. *Anesthesiology* 2004; 100:1511-8.
76. Fragen RJ, Fitzgerald PC. Effect of dexmedetomidine on the minimum alveolar concentration (MAC) of sevoflurane in adults age 55-70 years. *J Clin Anesth* 1999; 11:466-70.

77. Martin E, Ramsay G, Mantz J, et al. The role of the alpha2- adrenoceptor agonist dexmedetomidine in postsurgical sedation in the intensive care unit. *J Intensive Care Med* 2000; 18:29-34.
78. Kalso E, Poyhia R, Rosenberg P. Spinal antinociception by dexmedetomidine, a highly selective  $\alpha_2$ -adrenergic agonist. *Pharmacol Toxicol* 1991; 68: 140-3.
79. Savola M, Woodley J, Kendig J, et al. Alpha-2B adrenoceptor activation inhibits nociceptor response in the spinal cord of the neonatal rat. *Eur J Pharmacol* 1990; 183: 740.
80. Stevens C, Brenner G. Spinal administration of adrenergic agents produces analgesia in amphibians. *Eur J Pharmacol* 1996; 316:205-10.
81. Eisanach JC, De Kock M, Klimscha W.  $\alpha_2$  adrenergic agonists for regional anesthesia. *Anesthesiology* 1996; 85: 655-74.
82. Lawhead RG, Blaxall HS, Bylund BD. Alpha-2A is the predominant  $\alpha_2$  adrenergic receptor subtype in human spinal cord. *Anesthesiology* 1992; 77: 983-91.
83. Smith MS, Schumbra UB, Wilson KH et al. Alpha 2 adrenergic receptor in human spinal cord: specific localized expression of mRNA encoding alpha-2 adrenergic receptor subtypes at four distinct levels. *Brain Res* 1995; 34:109-17.
84. Yaksh TL, Jage J, Takano Y. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of medullar agents. The spinal actions of  $\alpha_2$  adrenergic agonists as analgesics. In: Atikenhead AR, Benad G, Brown BR, et al. *Baillieres Clinical Anaesthesiology*, London: Bailliere Tindall, 1993: 7;597-614.
85. Fairbanke CA, Wilcox GL. Spinal antinociceptive synergism between morphine and clonidine persists in mice made acutely or chronically tolerant to morphine. *J Pharmacol Exp Ther* 1999; 288:1107-16.
86. Smith C, Birnbaum G, Carter JL, et al. Tizanidine treatment of spasticity caused by multiple sclerosis. *Neurology* 1994; 44:34-43.
87. Yaksh TL. Pharmacology of spinal adrenergic systems which modulate spinal nociceptive processing. *Pharmacol Biochem Behav* 1985; 22:845-58.
88. Poree LR, Guo TZ, Kingery WS, et al. The analgesic potency of dexmedetomidine is enhanced after nerve injury: a possible role for peripheral alpha2-adrenoceptors. *Anesth Analg* 1998; 87:941-8.