

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON
ANABİLİM DALI

**RATLARA İNTRATEKAL UYGULANAN
ESMOLOL'ÜN ANALJEZİK ETKİNLİĞİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

DR. ERTUĞRUL ÖĞÜN

UZMANLIK TEZİ

İZMİR - 2007

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON
ANABİLİM DALI

**RATLARA İNTRATEKAL UYGULANAN
ESMOLOL'ÜN ANALJEZİK ETKİNLİĞİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

DR. ERTUĞRUL ÖĞÜN

Danışman Öğretim Üyesi: Doç. Dr. Bahar Kuvaki Balkan

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, hekimlik sanatının ve anesteziyolojinin temel ilkelerini öğrendiğim hocalarım; Sayın Prof. Dr. Zahide Elar'a, Sayın Prof. Dr. Emel Sağıroğlu'na, Sayın Prof. Dr. Ali Günerli'ye, Sayın Prof. Dr. Atalay Arkan'a, Sayın Prof. Dr. Erol Gökel'e,

Tez araştırmamı destekleyen, katkı ve yardımlarını esirgemeyen danışman hocam Doç Dr. Bahar Kuvaki Balkan'a,

Tez araştırmamın yapımı ve yazımı sırasında katkı ve yardımlarını esirgemeyen Doç. Dr. Semih Küçükğüçlü'ye,

Asistanlığım süresince birlikte çalıştığım, eğitimime katkıda bulunan bölümümüz tüm öğretim üyeleri ve uzmanlarına,

Asistanlık döneminin stresini ve güzelliklerini birlikte yaşadığımız başta Dr. Ergin Alaygut ve Dr. Hacı Balkaya olmak üzere tüm asistan arkadaşlarıma,

Anestezi teknikeri arkadaşlarıma, ameliyathane, yoğun bakım, derlenme ünitesi, ağrı ünitesi, gündüz hastanesi hemşire ve personeli ile bölüm sekreterlerine ve tanıma fırsatı bulduğum tüm hastane çalışanlarına,

Hayatım boyunca benden desteğini, sevgisini ve sabrını esirgemeyen aileme,

Varlıklarımı hiç bir şeye değişemeyeceğim, hayatımı güzelleştiren ve anlam katan eşim Uzm. Dr Nilüfer Öğün ve küçük kızım Gülce Nil Öğün'e,

Sonsuz sevgi ve saygılarımı sunar, teşekkür ederim.

Dr. Ertuğrul ÖĞÜN

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
TEŞEKKÜR	II
TABLO DİZİNİ	V
ŞEKİL DİZİNİ	V
GRAFİK DİZİNİ	VI
RESİM DİZİNİ	VI
KISALTMALAR	VII
ÖZET	VIII
SUMMARY	IX
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1-2
1.1 Giriş	1
1.2 Amaç	2
2.GENEL BİLGİLER	3-25
2.1 Ağrı	3
2.1.1 Ağrının Sınıflandırılması	3
2.1.2 Ağrı Yolları	4
2.1.2.1 Çıkan yollar	5
2.1.2.2 İnen yollar	6
2.1.3 Ağrı Teorileri	6
2.1.3.1 Kapı Kontrol Teorisi	6
2.1.4 Ratlarda Ağrı Ölçüm Yöntemleri	8
2.2 Beta Adrenerjik Reseptör Blokerleri	10
2.2.1 Beta Blokerlerin Temel Farmakolojik Özellikleri	11

2.2.2 Selektif Olmayan Beta Blokerlerin Farmakolojik Özellikleri	12
2.2.3 Kardiyoselektif Beta Blokerler	14
2.2.3.1 Esmolol	15
2.2.3.1.1 Esmololün Farmakodinamiği	15
2.2.3.1.2 Esmololün Yan Etkileri	17
2.2.3.1.3 Esmololün Anesteziye Kullanımı İle İlgili Görüşler	18
2.3 Spinal Anestezi	20
2.3.1 Ratlarda Spinal Kateterizasyon	21
2.4 Ratlarda Vertebral Kolon, Medulla Spinalis ve Beyin Omurilik Sıvısı	21
2.4.1 Vertebral kolon	21
2.4.2 Medulla Spinalis	22
3. GEREÇ VE YÖNTEM	26
3.1 Hayvanların türü, bakım yeri ve koşulları	26
3.2 Kateter uygulaması ve uygulanacak anestezi	26
3.3 Motor blok değerlendirme	29
3.4 Hayvan yaşamını sonlandırma yöntemi	29
3.5 Histopatolojik İnceleme	29
3.6 Çalışmadan çıkarılma kriterleri	30
3.7 İstatistiksel değerlendirme	31
4. SONUÇLAR	31–35
5. TARTIŞMA	36–39
6. KAYNAKLAR	40–43
EK 1. ETİK KURUL İZİN BELGESİ	44

TABLO DİZİNİ

Tablo No	Başlık	Sayfa No
1	Selektif olmayan beta blokerlerin farmakokinetik ve farmakolojik özellikleri	12
2	Selektif beta blokerlerinin farmakokinetik ve farmakolojik özellikleri	14
3	Rat beyin omurilik sıvısının biyokimyasal özellikleri	25
4	Histopatolojik skorlama	30
5	Deneklerin vücut ağırlık ortalamaları	31
6	Grup 1, Grup 2, Grup 3 ve Grup 4'ün <i>Tail-Flick</i> süreleri	32
7	Grup 2 ve 4 arasında <i>Tail-Flick</i> sürelerinin karşılaştırılması	33
8	Grup 3 ve 4 arasında <i>Tail-Flick</i> sürelerinin karşılaştırılması	33

ŞEKİL DİZİNİ

Şekil No	Başlık	Sayfa No
1	Ağrı yolları	7
2	Kapı kontrol teorisine göre ağırlı uyarıların iletimi	7
3	Esmolol'ün kimyasal yapısı	15
4	Ratta iskelet sistemi	22
5	Ratta medulla spinalisin servikal ve lumbar genişlemeleri	23
6	Ratın medulla spinalis kesitindeki yapılar	24

GRAFİK DİZİNİ

Grafik No	Başlık	Sayfa No
1	Grupların zamana göre <i>Tail-Flick</i> sürelerinin dağılımı	34

RESİM DİZİNİ

Resim No	Başlık	Sayfa No
1	Ratın <i>Tail-Flick</i> cihazına yerleştirilmesi	28
2	<i>Tail-Flick</i> cihazında ölçüm	28
3	Ratın sakrifizasyon sonrası medulla spinalisinin çıkarılması	30
4	Kontrol grubu lumbal medulla spinalis örnekleme	35
5	Grup 4 lumbal medulla spinalis örnekleme	35

KISALTMALAR

İL-8	: İnterlökin-8
N ₂ O	: Azot protoksit
BİS	: Bispektral index
EEG	: Elektroensefalografi
MAK	: Minimum alveolar konsantrasyon
İV	: İntravenöz
SSS	: Santral sinir sistemi
SG	: Substantia gelatinosa
T	: Transmisyon
İSE	: İntrinsik Sempatomimetik Etki
AV	: Atriyoventriküler
KAH	: Kalp atım hızı
BOS	: Beyin omurilik sıvısı
SF	: Serum fizyolojik
İT	: İntratekal
NGF	: <i>Nerve growth factor</i>

ÖZET

Ratlara İntratekal Uygulanan Esmolol'ün Analjezik Etkinliğinin Değerlendirilmesi

Dr. Ertuğrul Öğün, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, İzmir

Amaç: Bu çalışma ile ratlara intratekal uygulanan esmololün spinal düzeyde analjezik etkinliğinin olup olmadığı belirlenmeye çalışılmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmada 24 adet Wistar rat kullanılmıştır. Ratlar dört gruba ayrılarak, 10 µl volüm içinde Grup 1'e %0,9 NaCl, Grup 2'ye 1mg esmolol, Grup 3'e 2mg esmolol, Grup 4'e 4 mg esmolol intratekal uygulanmıştır. İlaç uygulamasından önce (0) ve uygulamadan 5, 10, 20, 30, 45, 60 ve 90. dakika sonra, ratlara *Tail-Flick* testi uygulanmıştır. Motor blok değerlendirmesi de yukarıda belirtilen süre ve zaman aralıklarında gerçekleştirilmiştir.

Bulgular: Kontrol grubu ile çalışma grupları arasında, *Tail-Flick* süreleri; 4 mg IT esmolol uygulanan dördüncü grupta istatistiksel olarak anlamlı derecede daha uzun olarak saptandı (Friedman test, $p=0,004$). İntratekal farklı dozlarda uygulanan esmololün 1mg (grup 2) ve 2mg (grup 3) dozu ile saptanan *Tail-Flick* süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. Grup 4 te (4 mg) maksimum analjezi süresi 5. dakikada elde edilmiş olup, bu değer $10,97\pm 3,47$ saniye olarak saptanmıştır. Ratlara IT uygulanan 1 mg, 2 mg ve 4 mg esmolol dozları sonrasında deneklerin hiçbirinde motor blok gözlenmemiştir.

Sonuç: Sonuç olarak esmololün intratekal uygulanımı konusunda ilk kez yapılan bu çalışmada, ratlara intratekal uygulanan 4 mg esmolol bolus doz ile motor blok görülmeden 30 dakika süren analjezi sağlanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Rat, esmolol, analjezi

SUMMARY

Evaluation Of Analgesic Efficacy Of Intrathecally Administered Esmolol In Rats

Ertuğrul Öğün MD, Dokuz Eylül University Faculty of Medicine, Department of Anesthesia and Reanimation, İzmir

Subject: The aim of this study is to evaluate the analgesic effect at spinal level when esmolol is administered intrathecally in rat.

Methods: In this study, 24 Wistar rats were used. Rats were divided into four groups; %0,9 NaCl to Group 1, esmolol 1 mg to Group 2, 2 mg to Group 3, 4 mg to Group 4 were administered intrathecally in 10 µl volume each. Tail-flick test was performed to all groups, before administering drug (0) and at 5, 10, 20, 30, 45, 60 and 90 minutes after drug administration. Motor block was also evaluated at these times.

Results: In the fourth group to which 4 mg esmolol was administered, Tail-Flick times were longer and this was statistically significant (Friedman test, $p=0,004$). Tail-Flick times between 1 mg (group 2) and 2 mg (group 3) esmolol were not found statistically significant. In group 4, the peak analgesic time was seen at 5th minute and for $10,97\pm3,47$ seconds. Motor block did not develop after IT administration of 1mg, 2 mg and 4 mg esmolol in rats.

Conclusion: In conclusion, in this study, in which esmolol was used for the first time intrathecally, 4mg esmolol has provided analgesia for 30 minutes without any motor block.

Keywords: Rat, esmolol, analgesia

1. GİRİŞ ve AMAÇ

1.1 Giriş

Anestezi uygulamalarında alfa-agonistlerin özellikleri etraflıca araştırılmış olduğu halde, beta blokerler ile ilgili araştırmalar henüz sınırlıdır. Cunha ve ark (1), atenolol ve propranalolün interlökin-8 (İL-8) ile uyarılmış hiperaljeziyi inhibe ettiğini bildirmiştir. Primer olarak anestezi sırasındaki hipertansiyon ve taşikardi tedavisinde endike olan esmololün, ağrı modülasyonunda da etkili olduğu öne sürülmüş (2), ancak postoperatif ağrı modülasyonundaki rolü henüz belirlenememiştir. Bir β -adrenerjik reseptör blokeri olan esmolol ile yapılan çalışmalar, esmololün ağrıyı modüle edebileceğini göstermektedir (2,3).

Yirmibeş yıl önce santral katekolamin salınımına etki eden ilaçların anestezi ihtiyacını azaltabileceği savunulmuştur. β -adrenerjik reseptör blokeri ilaçların sempatolitik etkileri dışında insanlarda anksiyolitik, hayvanlarda ise SSS üzerine depresan etkileri gösterilmiştir (3). Nösisepsiyonda sempatik sistemin rolü iyi bilinmesine rağmen, duysal ve sempatik sinir sistemi arası bağlantı mekanizmaları açık değildir. Sempatik sistem, İL-8 gibi çeşitli mediyatörlerin salınımını potansiyalize ederek ve P maddesine olan duyarlılığı artırarak nösisepsiyonda rol almaktadır (1). Ayrıca medulla spinaliste ve *locus ceruleustaki* adrenerjik reseptörlerin, alfa-agonistler ile stimülasyonunun nösisepsiyonun inhibisyonunda major role sahip olduğu iyi bilinmektedir (2). Esmololün etkisini santral antinosiseptif blok ile gösterebileceği de öne sürülmektedir (4).

Cerrahi hastalardaki postoperatif ağrı modülasyonunda alfa-agonistlerin özellikleri yoğun bir şekilde dokümente edilmesine rağmen, esmololün mekanizması henüz belirlenmemiştir.

İntravenöz yolla uygulanan esmololün tam açıklanamayan mekanizmalarla da olsa analjezik etkinliğinin olması farklı yollarla uygulanmasının da analjezik etkinlik oluşturabileceği hipotezini düşündürmektedir.

1.2 Amaç

Bu çalışma ile ratlara intratekal uygulanan esmololün spinal düzeyde analjezik etkisinin olup olmadığı belirlenmeye çalışılmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Ağrı

Ağrı, Latince 'poena' sözcüğünden gelmekte olup, tanımı oldukça güçtür. Herhangi bir dokuda hasar meydana geldiğinde ortaya çıkan, kompleks ve nahoş bir algılamadır. Uluslararası Ağrı Araştırmaları Derneğinin tanımına göre; 'Ağrı, gerçek veya potansiyel doku hasarı ile birlikte olan veya böyle bir hasar gibi tanımlanan, nahoş bir duyuşsal ve emosyonel deneyimdir (5).

Aynı şiddetteki ağrılı bir uyaran, kişiden kişiye değişen şiddette ağrı oluşturduğu gibi, aynı kişide bile değişik şartlarda değişik şiddette ağrı oluşturabilmektedir. Ağrı, çok boyutlu bir deneyimdir. Nörofizyolojik, biyokimyasal, psikolojik, etnokültürel, dinsel, bilişsel ve çevresel boyutları olan karmaşık bir duyumdur. Bu nedenle de ölçülmesi, değerlendirilmesi, araştırılması ve sınıflandırılması da son derece zordur (6).

2.1.1 Ağrının Sınıflandırılması

Ağrı, kaynak ve nedenlerine göre, birçok şekilde sınıflandırılmakta olup, en sık kullanılanlar, akut ve kronik ağrı şeklindedir. Aşağıdaki sınıflama günümüzde yaygın olarak kullanılmakta ve temel ağrı tiplerini tanımlamaktadır (7):

A) Nörofizyolojik mekanizmaya göre ağrı

- a) Nosisseptif ağrı
 - 1) Somatik
 - 2) Visseral
- b) Nöropatik ağrı
 - 1) Merkezi
 - 2) Periferik
- c) Psikojenik ağrı

- B) Süreyeye göre ağrı
 - a) Akut ağrı
 - b) Kronik ağrı
- C) Etiyolojiye göre ağrı
 - a) Kansere ağrısı
 - b) Postherpetik nevralkji
 - c) Orak hücre anemisine bağlı ağrı
 - d) Osteojenik ağrı ve benzerleri
- D) Bölgesel ağrı
 - a) Baş ağrısı
 - b) Yüz ağrısı
 - c) Bel ağrısı ve benzerleri

Yüzeyel ve derin ağrılar, aynı yolları kullandıkları için somatik ağrı da denilmektedir (6).

2.1.2 Ağrı Yolları

Ağrının anlaşılması için özellikle, ağrı duyusu ile ilgili afferent yolların anlaşılması gerekir. Epidermis ve dermiste ağrının algılanmasından sorumlu iki grup sinir lifi vardır. Bunlar kalın, miyelinli ve iletimin hızlı olduğu A β lifleri ile iletimin yavaş olduğu ince, miyelinli A δ ve miyelinsiz C lifleridir (5,8). Diğer duysal taktile reseptörlere göre yapıları daha basittir. En yaygın reseptör şekli serbest sinir sonlanmaları şeklindedir. Nosiseptörlerin alt gruplanmaları ve dağılımı doku ve organa göre, muhtemel ağrılı uyaran şekillerine, cevabın eşiğine göre değişiklik gösterir. Nosiseptörler deride, kas içi bağ dokusunda, kan damarlarında, periostta, torakal ve abdominal organların çoğunda bulunur (6,9).

Bir tek A-delta nosiseptif lif grubunun uyarılması keskin, iyi lokalize edilen ağrıya sebep olur. Nosiseptif C liflerinin uyarılması ise künt, yanıcı, sızlayıcı, çok iyi lokalize

edilemeyen ağrıya sebep olur (6). Mekanik veya elektrik uyarılarının neden olduğu keskin ağrı ise kalın liflerce taşınmaktadır. Kalın lifler daha çabuk uyarılır ve uyarı hızı lifin çapı ile doğru orantılıdır. Uyarı şiddeti arttıkça ince lifler de uyarılmaktadır. Dokunma, derin duyu ve diğer bazı duyu modalitelerini periferden medulla spinalise taşıyan A α liflerinin ağrı yolları ile doğrudan ilişkisi yoktur (5).

2.1.2.1 Çıkan yollar

Ağrılı uyarıyı taşıyan periferik liflerin hücre cismi (ağrı yolunun 1.nöronu) arka kök gangliyonda yer alır. Buradan kalkan lifler medulla spinalise girer ve substantia gelatinosa (SG)'da arka boynuz hücreleri ile sinaps yapar (2.nöron). SG' da ayrıca, enkafalinerjik ara nöronlar bulunmaktadır. Bunlar hem presinaptik inhibisyon (enkefalin salımı ile P maddesi salımını azaltarak), hem de postsinaptik inhibisyon yolu ile 1. nöronun 2. nörona ağrılı impuls geçişini baskı altında tutarlar. İkinci nöronun aksonları orta hattı geçerek, karşı tarafta spinotalamik trakt ve spinoretikülodiensefalik trakt olmak üzere iki kolon oluşturur. Spinotalamik yol yukarı çıkar, beyin sapından geçerken mezensefalon hizasında periaquaduktal gri maddeye dallar verir ve talamusun posterolateral çekirdeğinde sonlanır (3. nöron). Vücudun alt kısımlarından gelen lifler yukarı kısımlardan gelenler tarafından itilerek, lateralde yer alır ve bu topografik konum, kortekse kadar korunur. Talamustan çıkan uzantılar da kortekse giderek postsentral girusta sonlanır. Boyun ve oksipital bölgeden gelen ağrı lifleri 2. ve 3. servikal sinirler içinde, yüz ve kafatasının ön kısmından gelenler ise trigeminal sinir içinde taşınır. Bu yol ağrının yer, şiddet ve zaman gibi özellikleri ile birlikte algılanmasını sağlar. Spinoretikülodiensefalik yolu oluşturan aksonların büyük kısmı retiküler formasyonda, az bir kısmı (paleospinotalamik lifler) da talamus çekirdeklerinde sonlanır. Retiküler formasyondaki hücrelerin aksonları da bu çekirdeklere impuls iletirler. Bu çekirdekler talamokortikal diffüz projeksiyonun kaynağını oluşturur. Spinoretikülodiensefalik yol ve devamı, ağrıya karşı gelişen afektif ve otonom komponentleri oluşturur (5, 8–11).

2.1.2.2 İnen yollar (Antinosisepitif retikülospinal sistem)

Mezensefalonda, Sylvius kanalının çevresine yerleşmiş nöronların oluşturduğu periakuaduktal gri maddeden başlayan yol, bulbustaki retiküler formasyona giderek sinaps yapar. Buradan kalkan aksonlarda medulla spinalis arka boynuzu ve trigeminal sinirin sensorial çekirdeğine gider. İkinci inhibitör yol ise, retiküler formasyonun bazı çekirdeklerinden başlayıp, medulla spinalis arka boynuzunda sonlanan noradrenerjik nitelikteki liflerden oluşur. Bu yolların başlangıcında bulunan opioid reseptörlerin aktivasyonu ile supraspinal analjezi elde edilebilir. Bu yollar, ağrının supraspinal kontrolünden sorumlu olup, hepsi SG' daki enkefalinerjik ara-nöronlarla sinaps yapar ve onları uyarır (9–11).

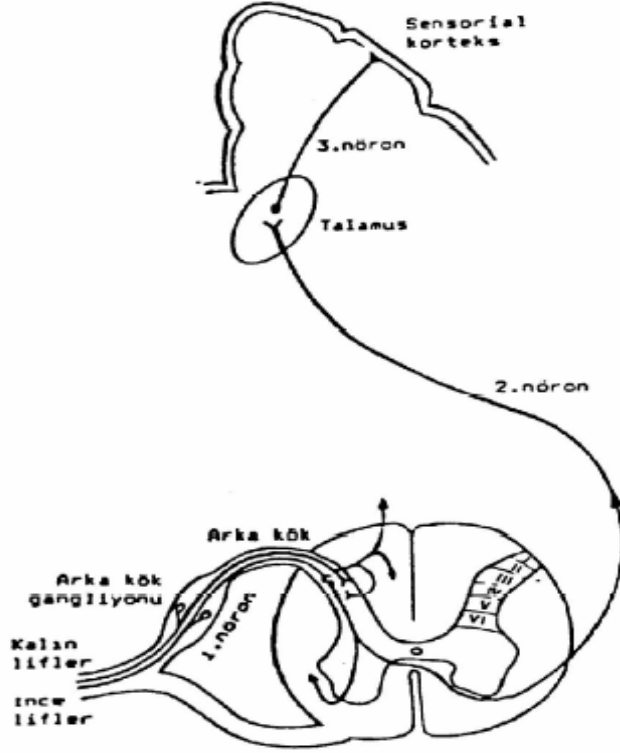
2.1.3 Ağrı Teorileri

1965'te Melzack ve Wall tarafından ileri sürülen ve günümüzde işlevine mantıklı şekilde açıklık getirilen 'Kapı-Kontrol Teorisi' otörler tarafından en çok kabul gören teoridir (8–10, 12).

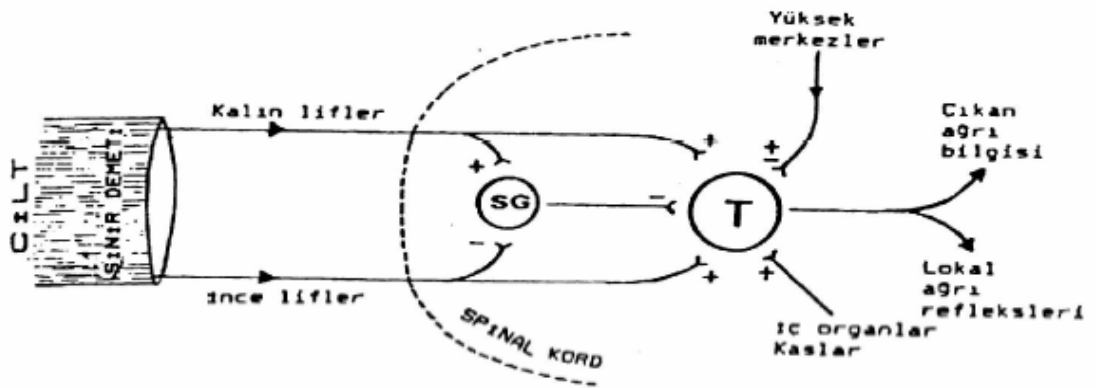
2.1.3.1 Kapı Kontrol Teorisi

Bu teoriye göre, ağrılı uyarılar algılanmadan önce kapı kontrol mekanizması ile karşılaşmaktadırlar. Ağrı yollarının ilk nöronunun uzantıları medulla spinalis arka boynuz hücreleri ile sinaps yapmaktadır. Bu lifler Rexed tarafından 10 laminaya ayrılan gri cevher içine çeşitli seviyelerden girerek laminalar arasında ilerlemektedir (Şekil 1). Bu laminaların kapı kontrol teorisinin açıklanmasında en önemli olanları 2., 3. ve 5. laminalardır. 2. ve 3. laminalardaki küçük hücreler, SG' yı oluşturmakta ve ciltten gelen afferent liflerin çoğu burada sonlanmaktadır. Bu hücreler 5. laminaya gidecek uyarıları modüle ve regüle etmektedirler. Bunu da 5. laminada bulunan ve sensoryal bilgiyi beyne iletmekten sorumlu olan transmisyon (T) hücrelerini frenleyerek yapmaktadır. Buna göre

SG hücrelerinin uyarılması frenleyici etkiyi artırmakta, inhibe edilmesi ise azaltmaktadır (8,9).



Şekil 1: Ağrı yolları (5)



Şekil 2: Kapı kontrol teorisine göre ağrılı uyarıların iletimi (5)
(SG: Substansia gelatinosa T: Transmisyon hücresi)

Bu bilgilere dayanarak Kapı Kontrol Teorisi Őu aŐamalarda toplanabilir (Şekil 2).

1- Afferent sinirlerle taŐınan uyarıların 5. laminaya ulaŐması SG hücresince dŐzenlenmekte ve SG hücresleri T hücreslerine frenleyici etki yapmaktadır.

2- Kapı; kalın ve ince liflerin rŐlatif aktivitesince kontrol edilmektedir. Kalın lifler (A beta) SG hücreslerini uyararak iletimi inhibe etmekte (kapıyı kapatmakta), ince lifler (A delta ve C) ise SG hücreslerini inhibe ederek iletimi kolaylaŐtırmaktadır (kapıyı aŐmakta).

3- T hücresleri aŐrı hakkında bilginin iletilmesinde en önemli gŐrevi yapmaktadır. Dokunma ve ısı duyularını taşıyan kalın lifler hem SG hem de T hücreslerini uyarır. Bu Şekilde uyarılan SG hücresleri T hücreslerini inhibe eder, dolayısıyla T hücreslerinin doŐrudan uyarılması kısa sŐrer. Aksine aŐrılı uyarıyı taşıyan ince lifler SG hücreslerini inhibe ederken, T hücreslerini uyarır. Bu uyarılar daha Şiddetli olup, uzun sŐrer. AŐrının periferik sinir stimŐlasyonu ve akupunktur ile kontrol yöntemi bu teorinin direkt sonucu olup amaÇ, aŐrının yukarı iletilmesini önleyici kalın lifler boyunca uyarıları arttırmaktır.

4- Kalın liflerce iletilen uyarıların bir kısmı da dorsal kolon iÇinde ilerleyerek, neospinotalamik yolla talamusa ulaŐır. Bu yol aŐrının niteliŐi, yeri ve uyarının Şiddeti hakkında kesin bilgi oluşturur ve kısa sŐrede uyum saŐlar (9,10,12).

2.1.4 Ratlarda AŐrı ŐlŐŐm YÖntemleri

Ratlarda akut aŐrı ŐalıŐmalarında ŐeŐitli uyarılar kullanılmaktadır. Yeterli uyarı oluşturmak iÇin, Şiddeti belirlenebilen, tekrar őrutilebilen ve non-invaziv olma özelliklere sahip bir uyarı uygulanmalıdır (13).

Kullanılan uyarılar;

- 1) Elektriksel uyarı
- 2) Termal uyarı
- 3) Mekanik uyarı
- 4) Kimyasal uyarı

Termal uyarı; ağrı eşiğine kadar deri üzerinde ısıyı arttırmalıdır. Bu etkileşim bazı parametrelere bağlıdır;

- 1) Derinin radyasyon özellikleri; bunlar yansıtma, geçirme ve absorbandır.
- 2) Derinin iletme özellikleri
- 3) Derinin başlangıç ısısı
- 4) Derinin belirli bir bölgesine verilen enerji miktarı; bu hem enerji kaynağının gücüne hem de enerjinin veriliş süresine bağlıdır.

Ratlarda kullanılan akut ağrı ölçüm yöntemleri (13);

A. Termal uyarı kullanan testler

- 1) *Tail-Flick* testi
- 2) Pençe çekme testi
- 3) *Hot Plate* testi
- 4) Soğuk uyarı testi

B. Mekanik uyarı kullanan testler

C. Elektriksel uyarı kullanan testler

- 1) Kuyruğun elektriksel uyarılması
- 2) Diş pulpasının elektriksel uyarılması
- 3) Ekstremitenin elektriksel uyarılması

Ratlarda kullanılan kronik ağrı ölçüm yöntemleri (13);

- A. İntradermel enjeksiyonlar; Formalin testi
- B. İrritan ajanların intraperitoneal enjeksiyonu; *Writhing* test
- C. İçi boş organların uyarılması

Tail-Flick testi; tail-flick testinin iki varyantı vardır. Biri kuyruğun küçük bir yüzeyine radyan ısı uygulamasıyla, diğeri ise önceden ısı belirlenmiş bir suyun içine kuyruğun batırılmasıyla uygulanır. Radyan ısı uygulamasında, deri ısı uygulama süresinin kareköküyle değişkenlik göstermektedir (13).

A) Radyan ısı kullanılan *Tail-Flick* testi: Bu testi ilk olarak 1940 yılında Hardy ve ark insanlar üzerinde uygulamışlardır. D'Amour ve Smith 1941 yılında bu testi, hayvanın kuyruğuna termal radyasyon uygulamasıyla, hayvanın şiddetli şekilde kuyruğunu çekmesi olarak tanımlamışlardır. *Tail-Flick* süresi, bu hareketin oluşmasına kadar geçen reaksiyon süresi olarak tanımlanır. Kuyruğun çekilmesiyle ışık kaynağı ve süre durur. Reaksiyon süresinin uzaması analjezik etki olarak yorumlanır. Kuyruğun 20 sn den fazla ışık kaynağına maruziyeti, ciltte oluşabilecek yanık nedeniyle tavsiye edilmemektedir. *Tail-Flick* testi, spino-bulbo-spinal nöral yapıların katıldığı kompleks bir reflekstir (13).

B) Kuyruğun suya batırılmasıyla uygulanan *Tail-Flick* testi: Diğeri testin bir varyantıdır. En büyük farkı uyarılan alanın büyüklüğüdür. Bu testte kuyruğun ısı daha hızlı yükselir ve süreyi ölçmek daha zordur (13).

2.2 BETA (β) ADRENERJİK RESEPTÖR BLOKERLERİ

Bu ilaçlar beta adrenerjik reseptörleri reversibl olarak bloke ederek sempatoadrenal sistem stimülasyonunun ve izoproterenol gibi beta-mimetik ilaçların çeşitli yapılar üzerindeki etkilerini kompetitif bir şekilde antagonize ederler.

Beta adrenerjik reseptör blokerleri, adrenerjik sempatik sinirlerin ucundan salınan nörotransmitter olan noradrenalinin ve adrenal medulladan salınan esas hormon olan adrenalinin kompetitif antagonistidirler. Beta reseptörlerin iki ana tipi vardır; beta 1 ve beta 2 adrenerjik reseptörlerdir (14).

2.2.1 Beta Blokerlerin Temel Farmakolojik Özellikleri

Beta blokerler arasında klinik kullanım ile ilgili temel farklar veya benzerlikler vardır. Bu farklılık veya benzerlikler aşağıdaki beş temel gruba ayrılırlar (14–16).

1) Selektivite (Seçicilik): Tedavide kullanılan beta blokerlerin çoğu beta 1 ve beta 2 reseptörlere karşı aynı derecede yüksek affinite gösterirler ve bunların her ikisini de aynı derecede bloke ederler ki bunlara non-selektif beta bloker denir. Buna karşılık başta bisoprolol olmak üzere atenolol, asebutolol, betaksolol, metoprolol, seliprolol ve esmolol ise beta 1 reseptörlere karşı beta 2 ye göre daha yüksek affinite gösterirler. Beta 1 reseptörlere selektif etki gösteren ilaçlara kardiyoselektif beta blokerler adı verilir.

2) İntrinsik Sempatomimetik Etki (İSE): Bazı beta bloker ilaçlar parsiyel agonisttirler, yani beta reseptörlerini duruma göre bloke veya aktive ederler. İSE'si en yüksek olan beta bloker pindolol'dür. Diğer beta blokerler oksprenolol, asebutolol ve seliprolol'dur. Propranolol ve esmolol'un İSE'si yoktur.

3) Lipofilikliğin derecesi ve buna bağlı farmakokinetik farklar: Başta propranolol olmak üzere beta blokerlerin çoğu lipofiliktir. Genel olarak lipofilik ilaçların eliminasyon yarı ömürleri kısadır, istenmeyen bir hemodinamik etki meydana geldiğinde ilacın kesilmesi ile bozukluklar hızla düzelebilir. Esmolol lipofilik değildir, hidrofilik özelliği ön plandadır.

4) Membran stabilizasyonu: Propranolol ve bazı beta blokerler uyarılabilir hücrelerin sitoplazma membranındaki sodyum kanallarını bloke ederler, böylece membran depolarizasyonuna karşı stabilize ederler. Esmololün böyle bir etkisi yoktur.

5) Melez (Hibrid) etkinlik: Birden fazla reseptör üzerinde blokaj etkisi yapabilme gücüne melez etkinlik denir. Labetolol, beta reseptörler yanında alfa 1 reseptörleri de bloke eder.

2.2.2 Selektif Olmayan Beta Blokerlerin Farmakolojik Özellikleri

En önemli selektif olmayan beta blokerler propranolol, alprenolol, labetolol, oksprenolol, nadolol, karteolol, penbutolol, pindolol, sotalol ve timolol'dur. Non-selektif beta blokerlerin prototipi propranolol'dur. Tablo 1'de selektif olmayan beta blokerlerin özellikleri görülmektedir (16,17).

Tablo 1: Selektif olmayan beta blokerlerin farmakokinetik ve farmakolojik özellikleri

Beta Bloker	Selektivite	Yağda Çözünürlük (1)	İSE	Oral Biyoyararlanım	Yarı Ömrü (sa)	Eliminasyon Şekli	İV Formu
Karteolol	Beta1Beta2	0/+	+	85	5-6	Kc,Böbrek	Yok
Labetolol(2)	Beta1Beta2	++	+	30	5	Kc	Yok
Nadolol	Beta1Beta2	0/+	0	35	16-24	Böbrek	Yok
Oksprenolol	Beta1Beta2	+	+	20-75	1-2	Kc,Böbrek	Yok
Penbutolol	Beta1Beta2	+++	+	>90	27	Kc	Yok
Pindolol	Beta1Beta2	+	+++	75	3-4	Kc,Böbrek	Var
Propranolol	Beta1Beta2	+++	0	25	3-5	Kc	Yok
Sotalol	Beta1Beta2	0/+	0	>90	8-18	Kc,Böbrek	Var
Timolol	Beta1Beta2	+	0	50	4-5	Kc	Yok

(1) 0: Yağda çözünmez; +: Az çözünür; ++: Orta çözünür; +++: Çok çözünür

(2) Labetolol alfa1 reseptörleri de bloke eder.

Selektif olmayan beta blokerler genel olarak kalbin kontraktilesini, atım hızını, atım hacmini, kalp debisini ve kalp indeksini azaltır. Bunun sonucunda meydana gelen kontraktilite azalması, debi düşmesi ve miyokard hücreindeki metabolik etkiler sonucu kalbin yaptığı iş ve oksijen tüketimi belirgin derecede azalır. Kalpte iletim sistemi, miyokard içindeki impuls iletimi yavaşlar ve A-V iletim süresi uzar. EKG 'de P-R aralığı genişler ve otomatisite inhibe olur. Selektif olmayan beta blokerler; total periferik damar rezistansını artırır, buna rağmen kalp debisinin düşmesi nedeniyle kan basıncı artmaz hafif düşer (16).

Antitrombotik etkinlikleri vardır. Trombositlerin adezyon ve agregasyon yeteneğini azaltırlar.

Bronş ve bronşiyollerde bronkokonstriksiyon yapar ve zorlu ekspiryum hacmini azaltırlar (16).

Selektif olmayan beta blokerler lipolizi inhibe ederler. Pankreasın sempatik sinirlerinin stimülasyonuna bağlı olarak gelişen insulin salgısındaki artmayı inhibe ederler (17).

Renin salgılanması jukstaglomerüler aparatın sempatik sinir sistemi tarafından beta reseptör aracılığı ile yapılır. Selektif olmayan beta blokerler renin salgısını inhibe ederler. Ayrıca empotans da yapabilirler (16).

Fazla lipofilik ilaçlar olduklarından santral sinir sistemine kolayca geçerler. Uyuşukluk, bellek bozulması, dezoryantasyon, halisünasyon, uykusuzluk, yorgunluk ve isteksizlik yapabilirler (17).

2.2.3 Kardiyoselektif Beta Blokerler

Beta blokerlerin kardiyoselektiflikleri mutlak değil, kısmidir ve doza bağlıdır. Düşük dozlarda kardiyoselektiflik belirgindir; yüksek dozlarda kardiyoselektif olan ve olmayan ilaçlar arasındaki etkinlik farkı kaybolur.

Kardiyoselektif beta blokerlerin başlıcaları; Atenolol, Esmolol Metoprolol ve Asebutolol'dür. Tablo 2'de selektif beta blokerlerin özellikleri görülmektedir (16).

Tablo 2: Selektif beta blokerlerinin farmakokinetik ve farmakolojik özellikleri

Beta Bloker	Selektivite	Yağda Çözünürlük (1)	İSE	Oral Biyoyararlanım	Yarı Ömrü (sa)	Eliminasyon Şekli	IV Formu
Asebutolol	Beta1	0	++	40	3-4(2)	Kc,Böbrek	Var
Atenolol	Beta1	0	0	50	6-9	Böbrek	Yok
Betaksolol	Beta1	++	0	90	16-22	Kc,Böbrek	Yok
Esmolol	Beta1	0/+	0	0	0,15	Eritrositler	Yalnız IV
Metoprolol	Beta1	+	0	40	3-7	Kc	Var
Seliprolol	Beta1	0/+	0	70	4-5	Böbrek	Yok

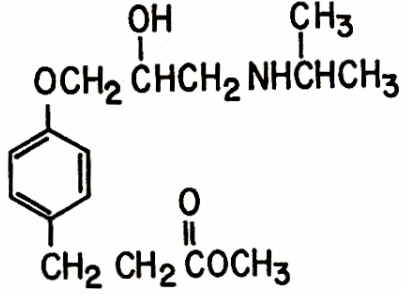
(1) 0: Yağda çözünmez; +: Az çözünür; ++: Orta çözünür; +++: Çok çözünür

(2) Asebutololün yarı ömrü 8-12 saat olan aktif metaboliti vardır.

Klinik uygulama yönünden kardiyoselektif ilaçların selektif olmayanlara başlıca üstünlükleri şunlardır (14,17):

- 1) Astım ve diğer obstrüktif akciğer hastalığı olan kimselerde non-selektif blokerlere göre daha az bronkokonstriksiyon yaparlar.
- 2) Periferik damar hastalığı olanlarda daha az periferik vazokonstriksiyon yaparlar.
- 3) Diyabetli hastalarda insülin enjeksiyonuna bağlı hipogliseminin normale dönmesini daha az geciktirirler ve hipoglisemi belirtilerini daha az maskelerler.

2.2.3.1 Esmolol



Şekil 3: Esmololün kimyasal yapısı (18)

Fenoksipropolamin çekirdeğine sahip, 331,8 kD molekuler ağırlıklı olan esmolol'un kimyasal ismi (metil 3-4[2-hidroksi-3-(isopropilamino) propoksifenil] propiyanathidroklorür)'dür (Şekil 3) (19,20). Etkisi hızlı başlayan ve çok kısa süreli olan Beta 1 selektif (kardioselektif) adrenerjik reseptör blokeridir (21-23). Yapısal olarak, metoprolole benzer, farklı olarak yapısında ester bağı bulunur ve bu bağ kardiyoselektivitesi ve hidroliz ile hızlı inaktivasyonundan sorumludur. pKa değeri 9,5 olup, suda iyi, alkolde (etanol) serbestçe çözünür. pH=7,0'da partiyon katsayısı (oktanol/su) 0,42 olan hidrofilik bir bileşiktir (19,20).

2.2.3.1.1 Esmololün Farmakodinamiği

Esmololün beta blokajının derecesi kandaki düzeyleri ile orantılıdır. Beta blokerlere özgü tipik etkiler oluşturur. Faz 4 depolarizasyonu azaltır, böylece otomatisteyi baskılar, A-V iletiyi uzatır, sinus siklusu süresinde artış sağlar ve sinus düğümünün geri dönüş süresini arttırır. Normal sinus ritmi ve atrial uyarı sırasında A-H aralığında (atrium ile his demeti arasındaki ileti hızı) uzama ve antegrad Wenkebach siklus süresinde artış sağlar (18,20).

Esmolol'ün hayvan çalışmaları beta 1-adrenerjik reseptörlere 42 kat daha fazla affinite ile kardiyoselektif etkiye sahip olduğu gösterilmiştir (18). Esmolol'ün primer etki yeri sinus nodu ve atriyoventriküler (AV) nodal iletim sistemleridir (19). Bradikardik etkisi beta 1-adrenerjik reseptör antagonizması ile kan basıncı üzerindeki etkisi ise kardiyak debi ve sistemik vasküler direnci azaltmasıyla ortaya çıkar. Sistemik vasküler direnç üzerindeki etkisinin bir kısmı, renin anjiyotensin aksı aracılıdır. Bundan dolayı, kalp atım hızı (KAH) üzerine olan direkt reseptör aracılı etkisi, renin sentezinin inhibisyonuna bağlı kan basıncı üzerine olan indirekt etkisinden daha hızlı başlangıca ve kararlı duruma sahiptir. Benzer şekilde, esmololün KAH ve kan basıncı üzerine olan bu etkilerinin ortadan kalkışı eşit hızda olmamaktadır (24). Ornstein ve ark. (25) tarafından, esmolol bolus uygulamasının ardından, devamlı infüzyon sonrası KAH'ndaki azalma için geçen sürenin ortalama $4,8\pm 3$ dak, hipotansiyon için ise ortalama $42,5\pm 8,9$ dak olduğu bildirilmiştir.

Esmololün total vücut klirensi, 285 mL/dak/kg [17,1 L/h/kg] olup yaklaşık olarak; kardiyak debinin 3, hepatik kan akımının 14 katıdır (19). Dağılım yarı ömrü yaklaşık 2 dak ve eliminasyon yarı ömrü yaklaşık 9 dakikadır. 50–300 µgr/kg/dak dozlarında kararlı durum kan düzeylerine beş dakika içinde ulaşılır (26,27). Bolus uygulamasını takiben sürekli infüzyon uygulandığında aktivitesinin başlangıcı 2 dak içinde olmakta ve 5 dak içinde de beta-adrenerjik reseptör blokajı % 90 kararlı duruma ulaşmaktadır. İnfüzyonun sonlandırılmasından 18–30 dak sonra β-adrenerjik reseptör blokaj etkisi tamamen ortadan kalkmaktadır. İnfüzyon sonlandırıldıktan 20–30 dak sonra esmololün kan konsantrasyonu belirlenmemektedir (19).

Esmolol, ester bağlarının eritrosit sitozolündeki esterazlar tarafından (plazma kolinesterazları ya da eritrosit membranındaki asetilkolinesterazları tarafından değil) hidroliz edilerek hızla metabolize olur. Metabolizması hepatik ya da renal kan akımından etkilenmez.

Kandan hızla elimine edildiğinden ilacın %2'si idrarla değişmeden kısa sürede atılır. Esmolol serbest asit ve metanole dönüşür. Asit metaboliti esmolol aktivitesinin 1/1500'üne sahiptir, ancak kandaki düzeyleri beta blokaj etkisi göstermez. Renal yetmezlikte kan düzeyleri artabilir ancak toksik etki beklenmez. Esmolol insan plazma proteinlerine (albumin) %50 oranında, asit metaboliti %10 oranında bağlanır. Anestezik ajanlar esmololun kardiyak depresan etkilerini artırır. Katekolamin tüketen ilaçlar (Rezerpin) ile birlikte verildiğinde additif etki oluşturabilir (19).

Dozaj ve Uygulama

Esmolol bolus ya da infüzyon şeklinde uygulanabilir.

Bolus dozu: 0,5–3 mg/kg'dır.

İnfüzyon dozu: 300–500 µgr/kg/dak yükleme dozu sonrası 50–300 µgr/kg/dak infüzyondur (19).

2.2.3.1.2 Esmololün Yan Etkileri

Beta bloker kullanımına bağlı yan etkiler Esmolol kullanımında da görülür (19,20).

1) Bronkokonstriksiyon: Esmolol, kalp kasında yerleşmiş olan beta 1 reseptörleri inhibe etmektedir ancak yüksek dozlarda esas olarak bronşiyal ve vasküler kas yapılarında yerleşmiş olan beta 2 reseptörlerini de inhibe etmeye başlar.

2) Hipotansiyon: Doza bağımlı olarak meydana gelir ve dozun azaltılması ya da ilacın kesilmesi sonrası 30 dakika içinde normale döner.

3) Bradikardi: Beta adrenerjik reseptör antagonizması ile bradikardi gözlenir.

4) Konjestif Kalp Yetmezliği

5) SSS bulguları: Baş dönmesi, uyuklama, konfüzyon, baş ağrısı, ajitasyon gibi yan etkiler ortaya çıkabilir.

6) Gastrointestinal sistem bulguları: Bulantı, kusma, çok azında dispepsi, konstipasyon ve ağızda kuruluk gibi yan etkiler görülebilir.

7) Deri: Uygulama yerinde enflamasyon ve sertleşme ile ilişkili yerel reaksiyonlar, çok az miktarda ödem, eritem, deri renginin değişmesi, infüzyon bölgesinde yanma hissi, tromboflebit (ajanın uygun dilusyonu 5 mg/mL ile engellenebilir) gibi lokal yan etkiler görülmüştür.

Ciddi bradikardi (<50 atım/dak), AV kalp bloğu, kardiyojenik şok ve belirgin kalp yetmezliği gibi durumlarda Esmolol kullanımı kontrendikedir.

Esmololün anesteziye kullanımı (perioperatif dönemde);

- 1) Anksiyeteye bağlı semptomların tedavisinde premedikasyon amaçlı
- 2) Antihipertansif
- 3) Antiaritmik
- 4) İskemik kalp hastalıkları tedavisinde
- 5) Hipertrofik kardiyomyopatiye preoperatif pulmoner arter akışını ve arteriyel oksijen saturasyonunu düzeltmek amacıyla
- 6) Kafa travmaları ya da subaraknoid kanamalarda artan sempatik aktiviteyi azaltmak amacıyla kullanılır.

2.2.3.1.3 Esmololün anesteziye kullanımı ile ilgili görüşler

Laringotrakeal entübasyona bağlı meydana gelen hipertansiyon ve kalp atım hızı artması serebrovasküler patolojisi olan hastalarda (kafa içi yer kaplayan oluşum, anevrizma, arteriyovenöz malformasyon vb...) intraserebral kanamaya yol açabilir. Esmolol'un laringotrakeal entübasyonda kullanılması bu tür komplikasyonları azaltır (4,21,28). Esmololün entübasyon ve ekstübasyon gibi birçok perioperatif ağrı uyarısıyla

ilişkili hipertansiyon ve taşikardiyi engellediği gösterilmesine (21,28) rağmen, anestezi sırasında esmololün ağrı modülasyonunda oynadığı rol sorgulanmaktadır. Nosisepsiyonda sempatik sistemin rolü iyi bilinmesine rağmen, duyuşal ve sempatik sinir sistemleri arası bağlantı mekanizmaları açık değildir. Johansen ve ark (29) 100 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada, alfentanille esmololün, isofluranın minimum alveolar konsantrasyon (MAK) değerlerini azalttığını savunmuşlardır ve bu kombinasyonun anestezi ajan tüketimini azaltıcı etkisi olduğunu ileri sürmüşlerdir.

Yutaka ve ark (30), 45 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada, 1 MAK sevofluran altındaki hastalarda trakeal entübasyonla artan BIS yanıtının esmolol ile baskılandığını göstermişlerdir. Buna karşın çalışmacılar mekanizmanın belli olmadığını belirtmişlerdir. Chia ve ark' nın (31) 97 posthisterektomi vakası üzerinde yaptıkları çalışmada, esmololün operasyon sonrası ilk 3 günde toplam morfin tüketimini azalttığını savunarak esmololün analjezik etkisinden bahsetmişlerdir.

Esmolol ile anestezi sırasında edinilen klinik deliller, esmololün ağrı yollarının module edebileceğini göstermektedir. Bu fikri destekleyen bulgular arasında; 1) Esmololün propofol/azot protoksit anestezisine destek olan alfentanil ile benzer klinik özelliklere sahip olması (32), 2) Esmololün, propofol/azot protoksit ve morfin anestezisi altında cilt insizyonu sırasında anestetik gereksinimleri azaltıcı etkisinin olması (33), 3) Esmolol' ün elektrokonvulsif tedaviye olan kardiyovasküler ve nöroendokrin yanıtı engellemesidir (34).

Ağrılı uyarı medulla spinalis aracılığı ile beyin sapı, retiküler formasyon ve talamusa oradan ise serebral kortekse iletilir ve burada EEG cevabı oluşturur (4). β -adrenerjik reseptörlerin, retiküler aktive edici sistemin çeşitli bölgelerinde ve özellikle bazal önbeynin medial septal bölgesinde olduğu gösterilmiştir. Bu bölgeye β -adrenoseptör agonisti infüzyonunun, hayvanlarda uyanıklılığın davranışsal belirtilerinde ve EEG aktivitesinde artış yaptığı, buna zıt olarak ise β -adrenoseptör antagonist infüzyonun EEG yanıtını baskıladığı gösterilmiştir (4). Davidson ve ark (2) ratlarda yüksek dozlardaki esmolol

infüzyonunun formalin enjeksiyonunu takiben ağrı davranışını etkilediğini ve direkt analjezik etkisi olduğunu bildirmişlerdir. Fakat esmololün ağrı yollarını modülasyonu ile ilgili fikri destekleyen direkt deliller henüz bulunamamıştır.

2.3 Spinal Anestezi

Spinal anestezi subaraknoid aralığa lokal anestezi enjeksiyonu ile elde edilir. Küçük volümde lokal anestezi ile, vücudun alt kısmında bütün duyu bloke edilir. İşlem genellikle spinal kordun sonlandığı seviyenin altında yapılır (5).

Beyin omurilik sıvısı (BOS) içine enjekte edilen lokal anestezi ilaç sinir dokusu tarafından alınarak ve damar içine absorbe olarak ortamdaki uzaklaştırılır. BOS içine verilen ilacın bir kısmı da yoğunluk farkı ile duradan diffüze olarak epidural aralığa geçer ve orada geçerli mekanizmalarla uzaklaştırılır.

Sinir dokusu tarafından alınma, ilacın BOS içindeki yoğunluğu, sinir dokusunun lokal anestezi ile temas eden yüzeyinin genişliği, yağ içeriği ve kanlanması gibi etkenlere bağlıdır. Subaraknoid aralıktaki lokal anestezi, spinal kordun yüzeysel katlarını da etkiler; ancak asıl etki spinal kordun terk eden sinir kökleri ve dorsal kök ganglionları üzerindedir. BOS içindeki lokal anestezi yoğunluğu, enjeksiyon yerinden uzaklaştıkça azaldığı ve değişik tiplerde sinir lifleri bulunduğu için, diferansiyel blok gelişen alanlar görülür. Motor lifler anesteziye karşı daha zor ve geç etkilendiği için, sensorial ve motor blok arasında, sensorial blok daha yüksek olmak üzere iki segment fark vardır. Ancak, medulla spinalis içinde de sempatik yolların varlığı ve pregangliyoner sempatik β -liflerin lokal anesteziye dirençli olmaları nedeniyle, son yıllarda sempatik blokun sensorial bloktan daha aşağıda olabileceği ve daha uzun sürebileceği anlaşılmaktadır (5).

Anestezi süresi lokal anestezi sinirleri terk etme hızına bağlıdır. İlacın önemli bir kısmı, BOS içine yayılır ve venöz drenajla, az bir kısmı da lenfatiklerle uzaklaştırılır. Damardan zengin pia mater burada en önemli rolü oynar. Vazokonstriktörler buradaki

damarlar pek etkili olmadığından, anestezi süresini de ancak %10 dolayında uzatabilirler (5).

2.3.1 Ratlarda Spinal Kateterizasyon

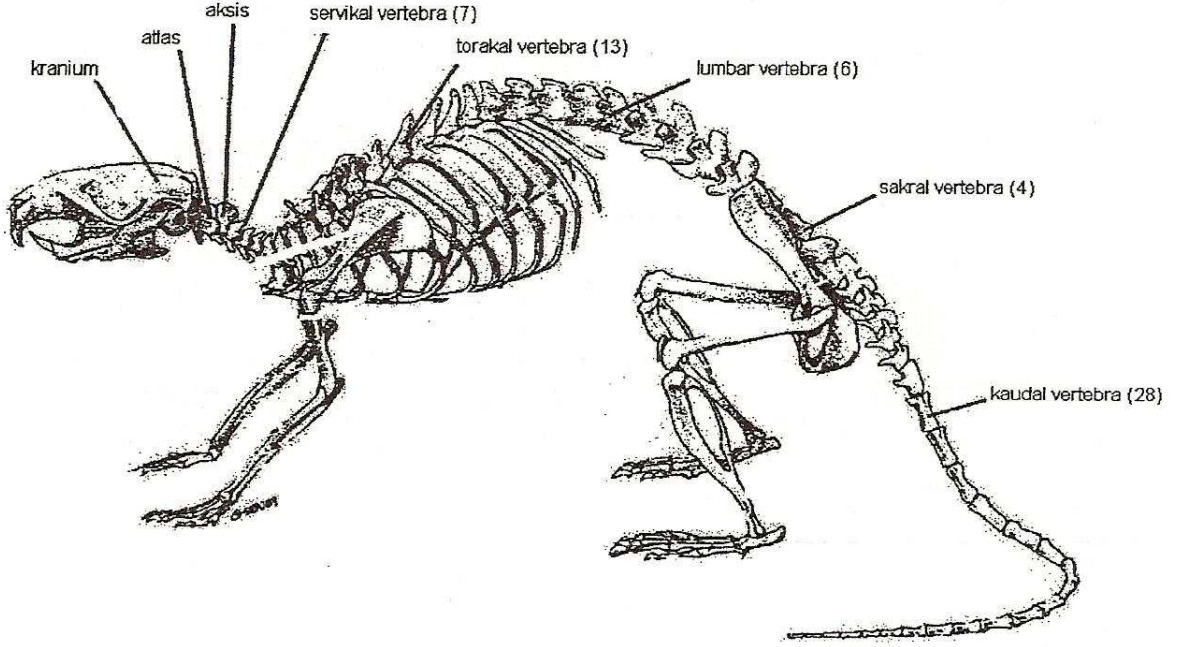
Ratlarda subaraknoid aralığın kateterizasyonu, analjezi ve ağrının spinal mekanizmasını değerlendiren çalışmalarda sıklıkla kullanılmaktadır (35,36). Direkt transkütanöz intratekal enjeksiyon tekniğiyle karşılaştırıldığında, kronik kanülasyon bilinçli ve serbest hareket eden ratlarda tekrarlayan ilaç enjeksiyonlarına izin verir. 1976' da Yaksh ve Rudy tarafından tarif edilen, en sık teknik atlantookspital membrandan kaudale doğru 8–8,5 cm ilerletilen polietilen kateter kullanımıdır (37). Spinal ilaç uygulamaları için bu teknik güvenilir bir metottur. Buna karşın zaman içinde medulla spinalis ve nöral köklerde morfolojik anomaliler ve nörolojik komplikasyonlar bildirilmiştir.

Komplikasyonları azaltmak amacıyla intratekal kanülasyon teknikleri geliştirilmiştir. Bunlar arasında daha ince poliüretan materyal kullanımı ve lomber yaklaşım sayılabilir. Lomber yaklaşımda ise L5-L6 aralığından yerleştirilen 23G bir iğne aracılığıyla 32G poliüretan bir kateter spinal aralıkta 1–1,5 cm ilerletilir (37). 1996 da Sakura ve ark (38) ise farklı kateter materyalleri ile Yaksh ve Rudy' nin tekniğini modifiye ederek, kateteri kaudal konusaya kadar ilerletmişlerdir.

2.4 Ratlarda Vertebral Kolon, Medulla Spinalis ve Beyin Omurilik Sıvısı

2.4.1 Vertebral Kolon

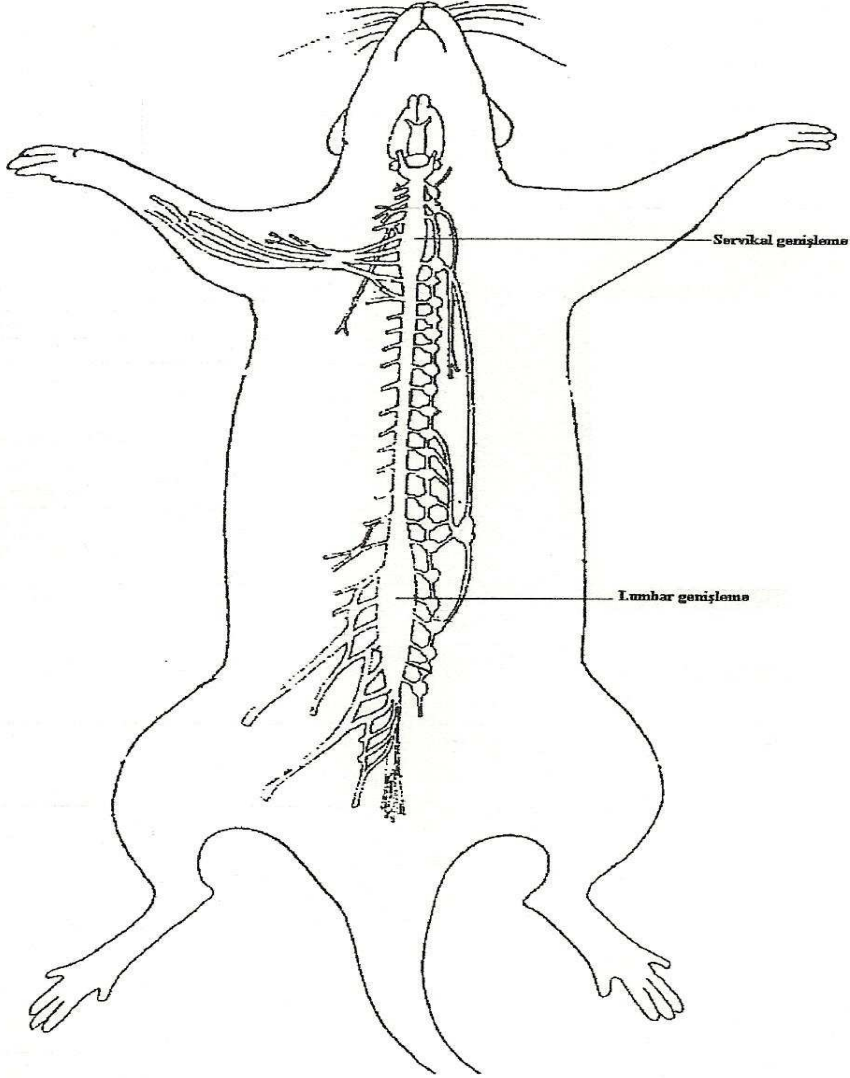
Kraniyalden kaudale doğru 7 adet servikal, 13 adet torakal, 6 adet lomber, 4 adet sakral, 28 adet kaudal olmak üzere 58 adet vertebradan oluşmaktadır. Rat iskelet sistemi şekil 4 de verilmiştir.



Şekil 4: Ratta İskelet sistemi (39)

2.4.2 Medulla Spinalis

Kranialde medulla oblangatanın devamı olarak başlar. Nöral kanal içinden geçer ve ince filamentlerle (filum terminale) sonlanır. Servikal ve lumbar alanlarda çıkan sinirlerin olduğu genişlemeler vardır. Ratin medulla spinalis özellikleri şekil 5 de verilmiştir.



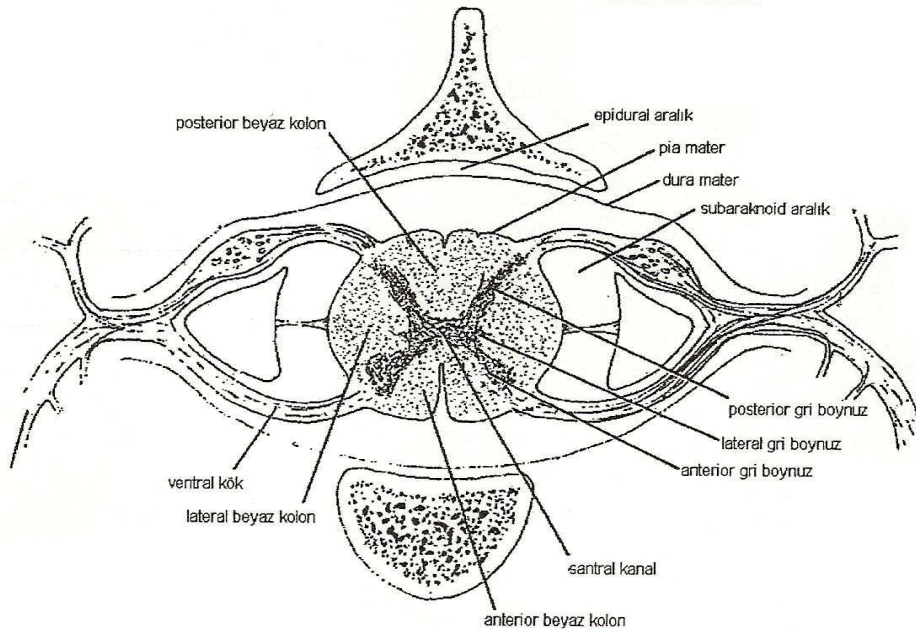
Şekil 5: Ratta medulla spinalisin servikal ve lumbar genişlemeleri

Meninksler: Beyini saran meninklerin devamıdır. En dışta dura mater, ortada araknoid ve içte pia mater yer alır. Araknoid ve pia mater serebrospinal sıvıyı içeren subaraknoid boşlukla ayrılır.

Gri cevher: Spinal kordun merkezinde sinir dokusunun H şeklindeki kitlesidir. İki ventral kolu anterior gri boynuz, iki dorsal kolu posterior gri boynuz olarak adlandırılır.

Daha küçük lateral yansımaları lateral gri boynuzlar olarak adlandırılır. Merkezindeki küçük boşluk santral kanaldır. Gri madde destek doku ve nöron hücre cisimciklerinden oluşur. Fonksiyonel olarak ventral taraf motor ve dorsal taraf duysal sinir liflerini içermektedir.

Beyaz cevher: Gri cevheri çevreleyen sinir dokusudur. Duysal liflerin asendan yolunu ve motor liflerin desendan yolunu birleştirir. Medulla spinalisin kesitlerinde dört kolon olarak gözlenir: bir ventral, bir dorsal ve iki lateral (Şekil 6) (39).



Şekil 6: Ratın medulla spinalis kesitindeki yapılar

Tablo 3: Rat beyin omurilik sıvısının biyokimyasal özellikleri (40)

PARAMETRELER	RAT	İNSAN
Osmolalite (mOsm/kg)	302	295
pH	7.35	7.33
Günlük üretim (mL)	10.1	400–500
Sodyum (meq/L)	156	138
Potasyum (meq/L)	2.8	2.8
Klor (meq/L)	126	119
Glukoz (mg/dL)	60	65
BOS volümü (mL)	0.25	120–150

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma Dokuz Eylül Üniversitesi Deneysel Tıbbi Araştırmalar Etik Kurulundan onay alındıktan sonra, Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Laboratuvarında gerçekleştirilmiştir.

3.1 Hayvanların türü, bakım yeri ve koşulları

Çalışmada 250–300 gr ağırlığında 24 erkek, Wistar rat kullanılmıştır. Ratlar bir odada her biri ayrı kafeste olmak üzere kafeslere yerleştirilip, yiyebilecekleri kadar pelet yem ve su verilmiştir. Hayvanlara 12 saat gündüz, 12 saat gece olacak şekilde ışık düzenlemesi yapılmıştır.

3.2 Kateter uygulaması ve uygulanacak anestezi

Intratekal ilaç uygulaması için 10 cm, 18 gauge Polietilen (PE) bir kateter (Portex TM) intratekal olarak yerleştirilmiştir. Bu işlem sırasında anestezi için ratlara intraperitoneal 80 mg/kg ketamin verilir ve spontan solunum ve göz kırpma refleksi korunmuştur. İnsizyon yapılacak saha tıraş edildikten sonra polividon iyot solüsyonu ile silinmiştir. Cilt ve cilt altına lokal anestezi oluşturmak amacıyla 0,5 cc bupivakain (Marcain®, Astra Zeneca) uygulanmıştır. Kafatası üzerinde iki kulak arasından kaudale yaklaşık 2 cm uzaklıkta çizgi şeklinde bir orta hat insizyonu yapılarak fasya kafatasından sıyrılmıştır. Alttaki boyun kaslarının yaklaşık 1 cm'lik bölümü görülene kadar, kafatasının tepesinden kaudale doğru eğimli bir retraktör kullanılarak yüzeysel boyun kasları yavaşça çekilmiştir. Alttaki kaslar orta hatta ayrılarak, daha sonra kasları oksipital çıkıntısındaki tutunma noktalarından orta hattın her iki yanından 0,5 cm serbestleştirmek amacıyla küçük bir retraktör kullanılmıştır. Bu konumda kafatasının arka kısmı görülüp, fasyal tabaka hafif retrakte edildiğinde oksipital kemiğin ilk vertebraya bağlantısı izlenebilmiştir. Atlantooksipital membrana daha iyi erişmek ve insizyonu kolaylaştırmak amacıyla insizör bar düşürülerek ratın başına öne doğru fleksiyon verilmiştir. Kateterin girişini sağlamak amacıyla 28 gauge tek kullanımlık iğnenin keskin ucu ile atlantooksipital membranın orta

hattında küçük bir delik açılmıştır. Kateter 10 µl serum fizyolojik (SF) ile doldurulduktan sonra intratekal olarak 8 cm kaudale ilerletilip, dışarıda kalan kısmının ucu yakılarak kapalı hale getirilip tespit edilmiştir. Anesteziden derlenen deneklerde nörolojik defisit bulgusu gösteren hayvanlar çalışma dışı bırakılmıştır. Kateter yerini doğrulamak amacıyla 10 µl %2 lidokain uygulanarak enjeksiyon sonrası 30 sn içinde arka bacaklarda paralizi ve sürüklenme davranışının olması durumunda kateterin intratekal yerleştiği düşünülmüştür. Enfeksiyonu önlemek amacıyla ratlara kateter takıldığı günden itibaren 4 gün boyunca intraperitoneal 12 mg/kg/gün gentamisin uygulanmıştır (36).

Kateter implantasyonu sonrası 4. günde normal motor davranış gösteren ratlarda intratekal ilaç uygulamasını başlatılmıştır. İntratekal kateterden yapılan %0,9 NaCl ve ilaç uygulamaları 10 µl' lik Hamilton enjektörleri kullanılarak oda sıcaklığında ve 45 saniye içinde gerçekleştirilmiştir (36).

Hayvanlar dört gruba ayrılarak, uygulanacak ilaçlar 10 µl volüm içinde verilmiştir. Uygulanan dozlar Taira ve ark (35) kullandığı metoda göre belirlenmiştir ve ilaç liyofilize edilerek eczacılık fakültesi laboratuvarında istenilen konsantrasyonlarda, steril şartlarda tekrar sulandırılmıştır.

Grup 1 (n:6): 10 µl %0,9 NaCl

Grup 2 (n:6): 1 mg (0,1 mg/µl) esmolol (Brevibloc, Eczacıbaşı)

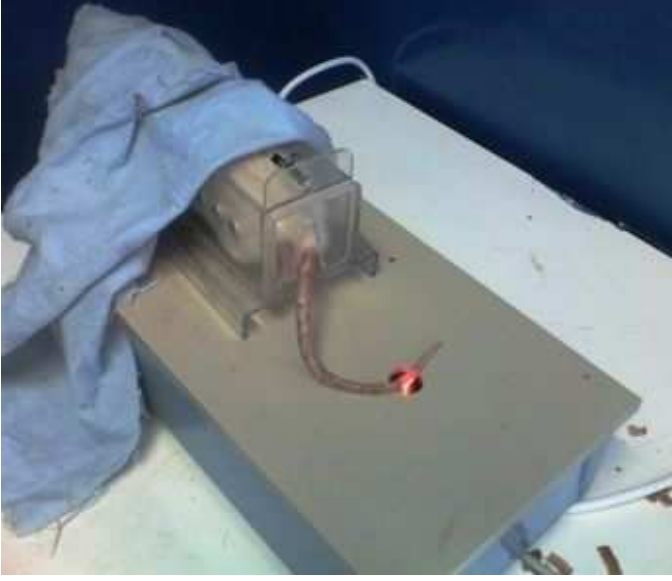
Grup 3 (n:6): 2 mg (0,2 mg/ µl) esmolol

Grup 4 (n:6): 4 mg (0,4 mg/µl) esmolol

Her ilacın uygulanmasından sonra kateter 10 µl %0,9 NaCl ile yıkanmıştır. Kateter yıkandıktan sonra ucu tekrar yakılarak kapatılmıştır.

Analjezik etkinliği ölçmek için yapılan **Tail-Flick testi**, radyan ısı kullanan *Tail-Flick* cihazı (TF 0703 TAIL FLICK, MAY, COMMAT Ltd. Sti, Türkiye) ile gerçekleştirilmiştir. İlaç uygulamasından bir gün önce tüm denekler ölçüm yapmaksızın *Tail-Flick* cihazına yerleştirilerek öğrenme alıştırmaları yapılmıştır. Termal stimülasyon

kuyruğun 3 cm distali işaretlenerek uygulanmıştır. Stimülasyonun başlaması ile kuyruk çekilmesi arasındaki zaman kuyruk çekme (*Tail-Flick*) süresi olarak ölçülmüştür. Kuyruğun yaralanmasını engellemek için maksimum cevap alma süresi (*cut-off time*) 14,9 saniyeye ayarlanmıştır. İlaç uygulamasından önce 0 (bazal) ve uygulamadan sonraki 5, 10, 20, 30, 45, 60 ve 90. dakikalarda test yapılmıştır.



Resim 1: Ratın *Tail-Flick* cihazına yerleştirilmesi



Resim 2: *Tail-Flick* cihazında ölçüm

3.3 Motor blok değerlendirme

Motor blok değerlendirmesi 5, 10, 20, 30, 45, 60 ve 90. dakikalarda yapılan *Tail-Flick* testini takiben, ratın düz bir zeminde yürümesi izlenerek arka bacaklarındaki motor kuvvet değerlendirilmiştir. Yürümede zorlanan, arka bacaklarını tam olarak çekemeyip sendeleyeni ratlar parsiyel blok olarak değerlendirilmiştir.

Arka ekstremiteleredeki motor fonksiyon řu skala ile değerlendirilmiştir (41);

0= Tam Motor blok

1= Parsiyel blok

2= Motor blok yok

3.4 Hayvan yaşamını sonlandırma yöntemi

lmlerin sonunda kateterin yeri, 10 µl %2 lidokain uygulanarak enjeksiyon sonrası 30 sn içinde arka bacaklarda paralizi ve sürüklenme davranışı gözlemiyle doğrulanmıştır. Tüm denekler deney sonrasında intraperitoneal verilen 120 mg/kg tiyopental ile sakrifiye edilmişlerdir.

3.5 Histopatolojik İnceleme

Sakrifiye edilen ratlara %4 paraformaldehit ile intrakardiyak perfüzyonu takiben medulla spinalisin servikal, torakal ve lumbal bölgelerinden örnekler alınarak %10 formalin ile saklanıp, hematoxilen-eosin boyasıyla 4 ve 10 büyütmede ışık mikroskobu ile incelenmiştir. Preparatların ayrıntılı resimleri 20 büyütme ile toplanmıştır.

Tablo 4: Histopatolojik skora (42)

0	Anormal hücre yok
1	Hemoraji Glial hücre reaksiyonu Aynı zonda birkaç alanda bu sürecin yayılımı
2	Gri maddede aşırı nekroz, hemoraji veya diğer lezyonların yoğunluğu



Resim 3: Ratın sakrifizasyon sonrası medulla spinalisinin çıkarılması

3.6 Çalışmadan çıkarılma kriterleri

Deneklerde cerrahi işlemlere bağlı parapleji veya paraparezinin oluşması, kateter yerleştirildikten sonra test dozu ile parapleji veya paraparezinin oluşmaması, izlem sırasında enfeksiyon oluşması çalışmadan çıkarılma kriteri olmuştur.

3.7 İstatistiksel değerlendirme

İstatistik analiz SPSS programının 11,5 versiyonu ile yapılmıştır. *Tail-Flick* süreleri açısından çalışma gruplarının grup içi anlamlılığını saptamada Friedman testi kullanılmıştır. Gruplara bakılmaksızın, *Tail-Flick* sürelerinin hangi dakikalarda anlamlı olduğunun karşılaştırılmasında Kruskal-Wallis testi kullanılmıştır. Yine gruplar arası rat ağırlıkları Kruskal-Wallis testi ile karşılaştırılmıştır. İki grubun *Tail-Flick* sürelerinin karşılaştırılmasında ise Mann Whitney U test kullanılmıştır. $P<0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

4. SONUÇLAR

Çalışma 24 adet erkek, Wistar cinsi rat üzerinde intratekal (IT) uygulanan farklı esmolol dozlarının analjezik etkinliğinin araştırılması için düzenlendi. Esmolol dozları 1 mg, 2 mg, 4 mg olacak şekilde altışar rattan oluşan üç çalışma grubu ve altı rattan oluşan kontrol grubu oluşturuldu. Gruplar arasında vücut ağırlığı ortalama değerleri yönünden anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,729$) (Tablo 5). Hiçbir rat, önceden belirtilen nedenlerle çalışmadan çıkarılmadı.

Tablo 5: Deneklerin Vücut Ağırlık Ortalamaları

Gruplar	Vücut ağırlıkları(gram)
Grup 1 (n=6)	238,16±10,43
Grup 2 (n=6)	240,83±12,12
Grup 3 (n=6)	235,33±10,21
Grup 4 (n=6)	234,83±10,60

Kruskal -Wallis Testi ($p=0,729$)

Tail-Flick testi

Kontrol grubu ile çalışma grupları arasında, *Tail-Flick* sürelerinin 0. dakikaya göre grup içi değişimi karşılaştırıldığında; 4 mg IT esmolol uygulanan dördüncü grupta istatistiksel olarak anlamlı derecede uzama olduğu saptandı (Friedman testi, $p=0,04$). Kontrol grubu için $p=0,201$, 1 mg IT esmolol uygulanan grup 2 için $p=0,241$ ve 2 mg IT esmolol uygulanan grup 3 için $p=0,093$ idi. P değerleri tablo 6 da P2 olarak gösterilmiştir.

Kontrol grubuyla 4 mg esmolol grubunun tüm *Tail-Flick* süreleri karşılaştırıldığında; 5., 10., 20. ve 30. dakikalarda *Tail-Flick* sürelerinin kontrol grubuna göre anlamlı derecede daha uzun olduğu saptandı (Kruskal-Wallis testi; $p<0,05$). Tablo 6 da tüm grupların *Tail-Flick* süreleri ile grup içi (P2) ve kontrol grubuyla grup 4'ün karşılaştırıldığı p (P1) değerleri gösterilmiştir.

Tablo 6: Grup1, Grup 2, Grup 3 ve Grup 4'ün *Tail-Flick* süreleri (saniye)

	0 dak	5 dak	10 dak	20 dak	30 dak	45 dak	60 dak	90 dak	P(2)
Grup 1 (kontrol)	5,00±0,51	4,19±0,57	4,23±0,65	4,00±0,81	4,32±0,75	4,02±0,94	3,95±0,76	4,30±1,46	0,201
Grup 2 (1mg E)	5,11±1,07	6,36±2,95	4,45±1,75	6,05±2,13	5,25±1,39	6,25±1,68	5,69±1,82	4,60±0,49	0,241
Grup 3 (2mg E)	6,31±1,19	7,20±2,86	5,40±2,36	6,15±2,57	6,41±1,52	5,30±2,20	5,65±1,71	4,93±1,48	0,093
Grup 4 (4mg E)	5,45±0,92	10,97±3,47	9,96±4,37	8,28±3,41	7,94±2,59	6,19±3,22	6,20±4,37	6,76±3,53	0,04
P (1)	0,138	0,001	0,046	0,047	0,010	0,216	0,146	0,190	

P 1= Kontrol grubu ile grup 4 ün karşılaştırılması. Kruskal-Wallis testi

P 2= Tüm grupların, grup içi *Tail-Flick* sürelerinin karşılaştırılması. Friedman testi

İntratekal farklı dozlarda uygulanan esmololün 1mg (grup 2) ve 2mg (grup 3) dozu ile saptanan *Tail-Flick* süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (Mann Whitney U Test $p>0,05$).

Gruplar arası değerlendirmede grup 2 ve grup 4 arasında 5. ve 10 dakikalarda; grup 3 ve grup 4 arasında ise sadece 5. dakikada anlamlı sonuçlar elde edildi (Mann Whitney U Testi; $p < 0,05$) tablo 7 grup 2 ve 4 arası; tablo 8 ise grup 3 ve 4 arası değerlendirmeyi göstermektedir.

Tablo 7: Grup 2 ve 4 arasında *Tail-Flick* sürelerinin karşılaştırılması (saniye)

	0 dak	5 dak.	10 dak.	20 dak.	30 dak.	45 dak.	60 dak.	90 dak.
Grup 2 (1mg E)	5,11±1,07	6,36±2,95	4,45±1,75	6,05±2,13	5,25±1,39	6,25±1,68	5,69±1,82	4,60±0,49
Grup 4 (4mg E)	5,45±0,92	10,97±3,47	9,96±4,37	8,28±3,41	7,94±2,59	6,19±3,22	6,20±4,37	6,76±3,53
p	0,394	0,026	0,015	0,310	0,065	0,818	0,699	0,132

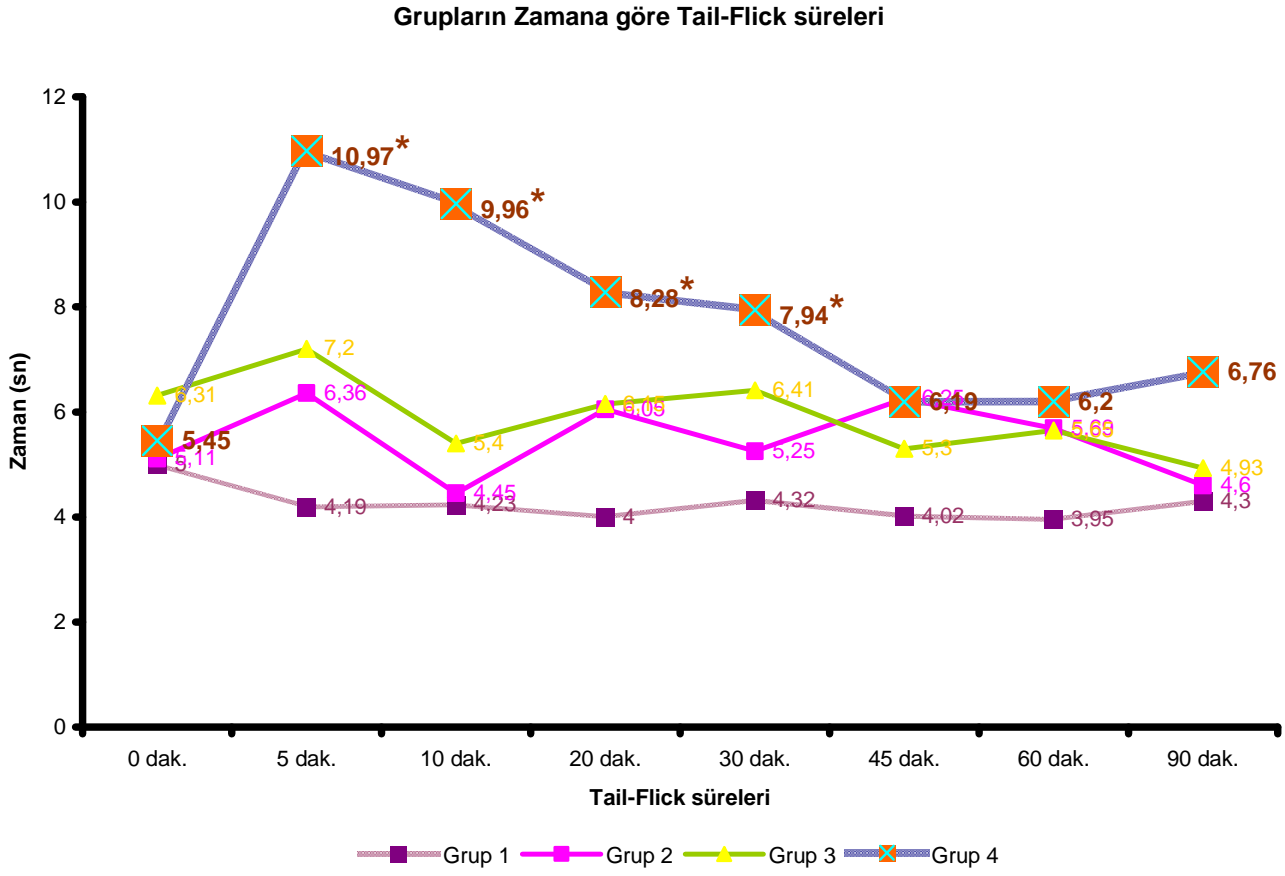
Mann Whitney U Testi

Tablo 8: Grup 3 ve 4 arasında *Tail-Flick* sürelerinin karşılaştırılması (saniye)

	0 dak	5 dak.	10 dak.	20 dak.	30 dak.	45 dak.	60 dak.	90 dak.
Grup 3 (2mg E)	6,31±1,19	7,20±2,86	5,40±2,36	6,15±2,57	6,41±1,52	5,30±2,20	5,65±1,71	4,93±1,48
Grup 4 (4mg E)	5,45±0,92	10,97±3,47	9,96±4,37	8,28±3,41	7,94±2,59	6,19±3,22	6,20±4,37	6,76±3,53
p	0,132	0,015	0,065	0,394	0,310	0,699	0,589	0,394

Mann Whitney U Testi

Grup 4 te 4 mg İT esmolol uygulandıktan sonra maksimum analjezi süresi 5. dakikada elde edilmiş olup, *Tail-Flick* süresi ortalama en uzun 10,97±3,47 saniye olarak saptanmıştır. Beşinci dakikadan sonra *Tail-Flick* süreleri zamanla kısalmakta ve 30. dakikadan sonra benzer değerlere ulaşmaktadır. Grafik 1 de tüm grupların zamana göre ortalama *Tail-Flick* sürelerinin dağılımı gösterilmiştir.



Grafik 1: Grupların zamana göre *Tail-Flick* sürelerinin dağılımı

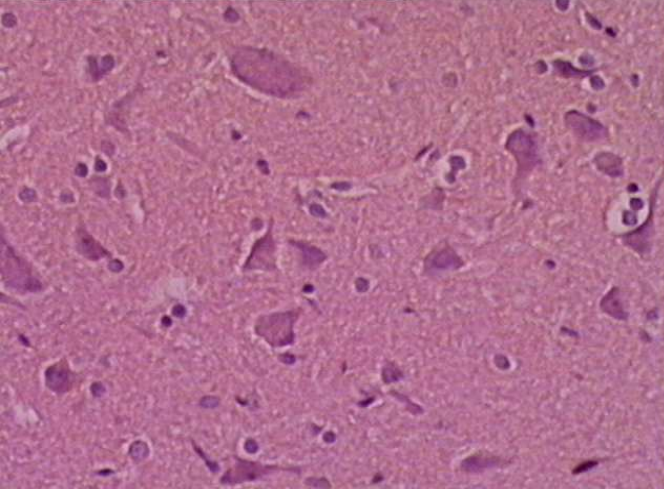
***** : Kontrol grubuna göre Grup 4 te ilk 30 dakikadaki anlamlı *Tail-Flick* süreleri gösterilmiştir

Motor blok değerlendirilmesi

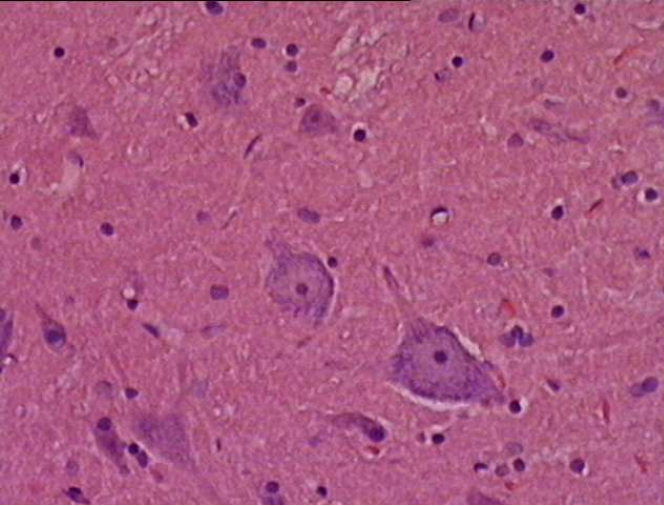
Ratlara IT uygulananan 1 mg, 2 mg ve 4 mg esmolol dozları sonrasında deneklerin hiçbirinde motor blok gözlenmemiş ve kullanılan skalaya göre 2 olarak değerlendirilmiştir.

Histopatolojik inceleme

Yapılan histopatolojik incelemede hiçbir seviyede herhangi bir doku düzeyinde yapısal değişiklik ya da gri madde nekrozu saptanmadı. Histopatolojik sınıflama tüm ratlarda grade 0 olarak değerlendirildi. Resim 1' de kontrol grubunun, resim 2 'de 4 mg esmolol uygulanan grubun medulla spinalis örnekleme gösterilmiştir.



Resim 4: Kontrol grubu lumbal medulla spinalis örnekleme (20 büyütme)



Resim 5: Grup 4 lumbal medulla spinalis örnekleme (20 büyütme)

5. TARTIŞMA

Ratlara IT uygulanan 4 mg esmolol ile *Tail-Flick* testine göre ilk 30 dakika içerisinde anlamlı derecede analjezi sağlandığı anlaşılmaktadır.

Johansen ve ark (3), IV uygulanan esmololün cilt insizyonu sırasında anestezi gereksinimini azalttığını bulmuşlardır. Esmololün kan propofol konsantrasyonunda değişiklik yapmadan anestezi gereksinimi azalttığını ve mekanizmasının açık olmadığını ileri sürmüşlerdir. Yine Johansen ve ark (29) 100 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada alfentanil ile uygulanan IV esmololün entübasyon ve cilt insizyonunda izofluran MAK nı azalttığını bulmuşlardır. Esmololün bu etkiyi alfentanilin hepatik alınımını azaltarak oluşturduğunu öne sürmüşlerdir. Menigaux ve ark (4), 50 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada IV uygulanan esmololün orotrakeal entübasyona BIS yanıtını, hemodinamik değişiklikleri ve somatik cevapları baskıladığını ve esmololün antinosiseptif etkisi olduğunu savunmuşlardır. Çalışmacılar esmololün kan-beyin bariyerini geçemediği için etki mekanizmasının açık olmadığını belirtmişlerdir. Chia ve ark (31) ise, 77 ASA I-II histerektomi olgusunda yaptıkları çalışmada, intraoperatif kullanılan IV esmololün intraoperatif opiat kullanımını ve postoperatif 3 gün total morfin kullanımını azalttığını belirtmişlerdir. Çalışmacılar akut post-operatif ağrı ve post-travmatik stres bozukluğunun benzer semptomlar verdiğini belirterek, post-travmatik stres bozukluğunda görülen epinefrin ve norepinefrin salınımında beta-blokerlerin etkin olduğunu savunmuşlardır.

Taira ve ark (35) tarafından diğer bir spesifik β 1- adrenoseptör antagonisti olan ONO 1101'in (landiolol) ratlarda intratekal uygulamasının formalin enjeksiyonu sonrasında ağrı davranışını azalttığı ve bu analjezik etkinin intratekal isopretenol ile tamamen kaldırıldığı bildirilmiştir. Bu sonuçlara dayanarak Taira ve ark, landiololün bu etkisinin beta adrenoreseptörlerin blokajıyla olduğunu belirtmişler ve diğer beta 1 adrenoreseptör blokerleri ile çalışmalara ihtiyaç olduğunu savunmuşlardır. Landiololün yarılanma süresi 3–4 dakikadır ve esmololden in vivo yaklaşık olarak β -bloker aktivitede 9 kat daha potentdir

ve 8 kat daha kardiyoselektiftir. İntrinsik sempatomimetik aktivitesi ya da membran-stabilize edici aktivitesi yoktur. Kitamura ve ark'nın (43) yapmış oldukları çalışmada, IV kardiyoselektif landiololün laringoskopi ve entübasyonla ilişkili kalp hızı artışını baskıladığını göstermiştir.

Taira ve ark.'nın (35) ratlara uyguladıkları intratekal 0,5 mg landiololün formalin testinde antinosisseptif özelliği olması üzerine ve buna ek olarak landiololün esmololden 9 kat daha potent olduğu bilindiği için bizim çalışmamızda intratekal uygulanan esmololün dozu 4 mg olarak belirlenmiştir. Esmololün daha önceden herhangi bir çalışmada intratekal uygulanımı olmaması ve etkinliğinin bilinmemesi nedeniyle uygulanacak olan dozlar 1 mg, 2 mg ve 4 mg olarak seçilmiştir.

IV esmololün 8–9 dak gibi kısa etkili olduğu ve eritrositlerdeki esterazlar tarafından parçalandığı bilinmektedir. Bu çalışmada IT uygulanan esmolol 30 dakika etkinlik göstermiştir. Bu uzun etki süresi, BOS da eritrosit olmamasına ve esmololün etkinliğinin bu nedenle uzamasına bağlı olabilir (19).

β -adrenoseptörler beyindeki retiküler sistemin çeşitli bölgelerinde özellikle bazal önbeynin mediyal septal bölgesinde bulunmaktadır. Ağrılı uyarılar santral katekolamin konsantrasyonunu arttırmaktadır. Ancak β -reseptör antagonisti olan esmololün kimyasal yapısının hidrofilik olması nedeniyle kan-beyin bariyerini geçemeyen periferik etkili bir ilaç olması sonucunda anestezi derinliğindeki ve EEG aktivitesindeki etkilerinin mekanizması açık değildir (4). Bu nedenle çalışmamızda esmololün santral bir kateterle BOS içine uygulanması tercih edilmiştir. Bunun ile birlikte yapılan klinik çalışmalarda esmololün ağrılı uyarana EEG yanıtını değiştirdiği ve BIS artışını azalttığı gösterilmiştir. Esmololün BIS üzerindeki bu etkisini benzer şekilde ağrılı uyarana ile artan santral katekolamin konsantrasyonunu β -adrenoseptör bloğuyla azaltarak göstermiş olabileceğini akla getirmektedir.

Goyagi ve ark (44), 2006 yılında yayımladıkları bir rat çalışmasında, β_1 -adrenoreseptörlerin singulat korteks, serebral korteksin 1. ve 2. tabakası, hipokampus, Calleja adası, talamusun jelinosus, mediyodorsal ve ventral nükleuslarında bulunduğunu ve ayrıca substansia nigra, olfaktör nüklei, medullanın tüm nükleuslarında, β_1 - ve β_2 -adrenoreseptörlerin eşit sayıda bulunduğunu belirtmişler. Ek olarak, beyindeki çoğu β -adrenerjik reseptörlerin astrositler üzerinde olduğunu savunmuşlardır. Çalışmacılar, ratlara IV ve sisterna magna içine esmolol ve landiolol uygulayıp geçici fokal beyin hasarı sonrasında çalışma ilaçlarının nöroprotektif olduğunu savunmuşlardır. Nöroprotektif mekanizmanın, *nerve growth factor* (NGF) salınımının artmasıyla ya da kortikal veziküllere Na^+ geçişinin azalmasıyla olabileceğini belirtmişlerdir. Goyagi ve ark (44), hem IV hem de ventriküler uygulanan esmolol ve landiololün etkin olduğunu belirtip, kimyasal yapıları hidrofilik olan bu ilaçların beyin iskemisi ve reperfüzyon hasarının erken evrelerinde kan-beyin bariyerinin kollapsına sekonder beyin dokusuna geçebileceğini belirtmişlerdir. IV uygulanan esmololün santral etkinliğinin mekanizması bilinmemesine rağmen, IT uygulandı bu beta adrenoseptörler üzerinden etkinliği olasıdır. Bizim çalışmamızda da esmololün hidrofilik özelliği nedeniyle, IV yol yerine IT yolun kullanılması tercih edilmiştir.

Childlow ve arkadaşlarının (45) gerçekleştirdiği bir rat çalışmasında β_1 -adrenerjik reseptör antagonisti olan betaxololün sinir dokusu üzerinde bulunan Na^+ ve Ca^{++} kanallarını antagonize ederek propranolol gibi lokal anestetik etki oluşturup nöroproteksiyon sağladığı gösterilmiştir. Ratlara farklı dozlarda intratekal esmolol uygulanmış olan bu çalışmamızda esmololün analjezik etkinliğinin mekanizması, Na^+ ve Ca^{++} kanallarını santral sinir sisteminin çeşitli bölgelerinde antagonize ediyor olması olarak da düşünülebilir.

Ratlara intratekal uygulanan 1 mg, 2 mg ve 4 mg dozlarındaki esmololün motor blok oluşturmadığı sonuçlarda görülmektedir. Esmololün beyin çeşitli bölgelerinde bulunan beta adrenoreseptörleri blokajı sonucunda santral sempatolitik etkili olması ve motor

nöronlar üzerine etkili olmaması nedeniyle, motor blok görülmeden analjezi sağladığı ileri sürülebilir.

Ratlara intratekal 1 mg, 2 mg ve 4 mg dozlarında uygulanan esmololün, servikal, torasik ve lomber seviyelerden alınan kesitlerin incelemesinde, çalışmamızda uygulanan histopatolojik yöntemle göre toksik etki yapmadığı saptanmıştır.

SONUÇ

Sonuç olarak ratlara intratekal uygulanan 4 mg esmolol bolus dozu, motor blok oluşturmadan 30 dakika süre ile istatistiksel olarak anlamlı analjezi sağlamıştır. İlk kez esmololün analjezik amaçlı intratekal uygulanımı ile yapılan bu çalışma, IT uygulanan esmololün, hem toksik etkisinin olmaması hem de doza bağlı *Tail-Flick* süresini uzatması nedeniyle hastalarda spinal anestezi uygulamalarında kullanılabilirliğini düşündürebilir. Ancak, esmololün tek başına daha yüksek dozlarda veya lokal anesteziklerle kombine edilerek daha ileri deneysel çalışmalarla araştırılmasının uygun olacağı kanısına varılmıştır.

6. KAYNAKLAR

- 1) Cunha FQ, Lorenzetti BB, Poole S, Ferreira SH. Interleukin-8 as a mediator of sympathetic pain. *Br J Pharmacol* 1991; 104: 765-67.
- 2) Davidson E.M., Doursout M.F., Szmuk P. Antinociceptive and cardiovascular properties of esmolol following Formalin injection in rats. *Can J Anaesth.* 2001;48; 59-64.
- 3) Johansen J. W., Flaishon R., Sebel P.S. Esmolol reduces anesthetic requirement for skin incision during propofol/nitrous oxide/morphine anesthesia. *Anesthesiol.* 1997; 86: 364-71.
- 4) Menigaux C, Guignard B. Esmolol prevents movement and attenuates the BIS response to orotracheal intubation. *BJA* 2002; 89: 857-62.
- 5) Kayhan Z. Ağrı. *Klinik Anestezi' de.* Kayhan Z (ed). 3. Baskı. İstanbul. Logos yayıncılık. 2004; 922-959.
- 6) Kutsal Y.G., Varlı K. Ağrıya multidisipliner yaklaşım. *Hacettepe Tıp Dergisi* 2005; 36: 111-128.
- 7) Heavner JE, Willis WD. Pain pathways: Anatomy and physiology. In: P Prithvi R. (ed). *Practical management of pain.* 3. edition. St. Louis: Mosby Inc.; 2000: 107-115.
- 8) Barash G.P., Cullen F.B. Management of acute postoperative pain, chronic pain management. In: Robert K. Stoelting (ed). *Clinical Anesthesia.* 4. Edition. Lippincott Williams & Wilkins Publishers. 2001: Chapter 54.
- 9) Işık AYDINLI, Ağrının fizyopatolojisi. *Türk Fiz Tıp Rehab Derg* 2005;51 (Özel Ek B):B8-B13.
- 10) Loeser D.J., Butler H.S. History of pain concepts and therapies, spinal mechanisms and their modulation. In: John D. Loeser (ed). *Bonica's Management of Pain.* 3. Edition. Philadelphia. Lippincott Williams & Wilkins Publishers. 2001:Chapter 4.
- 11) Wall D.P, Melzack R. Medulla to thalamus. In: Melzack R., Wall PD, (ed). *Textbook Of Pain.* 4. Ed. Edinburgh. Churchill Livingstone. 1999: 183-214.

- 12) Kantor TG. Physiology and treatment of pain and inflammation, American Journal of Medicine 1980; 80; 3–9.
- 13) Le Bars D. Animal Models of Nociception. Pharmacol Rev 2001;53;597–652.
- 14) Kayaalp O. Beta Adrenergik Reseptör Blokerleri. Tıbbi Farmakoloji. Kayaalp SO (ed) Altıncı baskı, Ankara. Feryal Matbaacılık 1992; 1316–49.
- 15) Mary. J. Mycek, Richard. A. Harvey, Pamela C. Adrenergic antagonists. In: Lippincott's Pharmacology 2. Ed. Richard. A. Harvey (ed). Philadelphia. Lippincott Williams & Wilkins Publish. 1999: 71-80.
- 16) Leonard S. Jacob. Beta Adrenoceptor Blockers. In: National Medical Series 3rd edition. Elizabeth Nieginski (ed). Pennsylvania. Lippincott Williams & Wilkins Publish. 1996:95–144.
- 17) London M. J. Drug affecting adrenoceptors. β adrenergic antagonists. In: Bowdle T.A., Horita A. (eds). The pharmacological Bas. Of Anesth. Newyork: Churchill Livingstone Inc;1994.
- 18) Murthy VS, Frishman WH. Controlled beta-reseptör blockade with esmolol and flestolol. Pharmocotherapy 1988: 8; 168–82.
- 19) Donald W. Esmolol a review of its therapeutic efficacy and pharmacokinetic characteristics. Cl. Pharmacoki.1995;28.190–202.
- 20) Sonnenblick E. A symposium: Esmolol—an ultrashort-acting intravenous beta blocker. Am J Card 1985: 56; 3F-13F.
- 21) Figueredo E., Garcia-Fuentes E. M. Assessment of the efficacy of esmolol on the haemodynamic changes induced by laryngoscopy and tracheal intubation: a meta-analysis. Acta Anaesthesiol Scand 2001: 45; 1011–1022.
- 22) Gorczynski RJ, Shaffer JE, Lee RJ. Pharmacology of ASL–8052, a novel β -adrenergic receptor antagonist with an ultrashort duration of action. J.Cardiovasc Pharm 1983;5:668–77.
- 23) Sum CY, Yacobi A, Kartznel, Stampfli H. Kinetics of esmolol, an ultra-short-acting beta bloecer, and of its major metabolite. Clin. Pharm. Ther.1983;34:427–34.

- 24) Stanski DR. Drugs affecting adrenergic transmission: Miller RD Anesthesia Churchill Livingstone Inc. New York 2005:
- 25) Ornstein Eugene, Young WL, Ostapkovich N, et al. Are all effects of esmolol equally rapid in onset? *Anesth Analg* 1995; 81: 297–300.
- 26) Lowenthal DT, Porter RS, Saris RS. Clinical pharmacology, pharmacodynamics, and interactions with esmolol. *Am J Cardiol* 1985;56; 14-18F.
- 27) Kaplan JA. Role of ultrashort-acting beta-blockers in the perioperative period. *Cardiotho. Anesth* 1988; 2; 682–91.
- 28) Coloma M, Chiu J. W, White P F, Armbruster S C. The use of esmolol as an alternative to remifentanil during desflurane anesthesia for fast-track outpatient gynecologic laparoscopic surgery. *Anesth Analg*.2001; 92: 352–357.
- 29) Johansen JW, Schneider G, Windsor AM, Sebel PS. Esmolol potentiates reduction of minimum alveolar isoflurane concentration by alfentanil. *Anesth Analg*. 1998; 87: 671–676.
- 30) Yutaka Oda, Kiyonobu Nishikawa. The short-acting β_1 -adrenoceptor antagonists esmolol and landiolol suppress the bispectral index response to tracheal intubation during sevoflurane anesthesia. *Anesth Analg* 2005; 100: 733–737.
- 31) Chia Y. Y., M. H. Chan, N. H. Ko and K. Liu. Role of β -blockade in anaesthesia and postoperative pain management after hysterectomy. *BJA* 2004;93;799–805.
- 32) Smith I, Van Hemelrijck J, White PF. Efficacy of esmolol versus alfentanil as a supplement to propofol- nitrous oxide anesthesia. *Anesth Analg* 1991; 73: 540–6.
- 33) Johansen JW, Sebel PS. Possible interaction of esmolol and nitrous oxide (Letter). *Anesthesiol* 1997; 87: 461–2.
- 34) Weinger MB, Partridge BL, Hauger R, Mirow A, Brown M. Prevention of the cardiovascular and neuroendocrine response to electroconvulsive therapy: II. Effects of pretreatment regimens on catecholamines, ACTH, vasopressin, and cortisol. *Anesth Analg* 1991; 73: 563–69.
- 35) Taira Y., M. Kakinohana O. Kakinohana, Y. Okuda. ONO 1101, A novel ultra-short acting β_1 -blocker, can reduce pain behaviour in the rat formalin test. *Anesthesiol* 1998; 89;A1128.

- 36) Chiari A, Yaksh TL, Myers RR, Provencher J, Moore L, Lee C, Eisenach JC. Preclinical toxicity screening of intrathecal adenosine in rats and dogs. *Anesthesiology* 1999; 91: 824-2
- 37) Pogatzki E. M., Zahn P.K. Lumbar catheterization of the subarachnoid space with a 32-gauge polyurethane catheter in the rat. *European Journal of Pain* 2000; 4; 111–113.
- 38) Sakura S, Hashimoto K, Bollen AW, Ciriales R, Drasner K. Intrathecal catheterization in the rat: Improved technique for morphologic analysis of drug-induced injury. *Anesthesiology* 1996; 85;1184–9.
- 39) Wingerd BD. Rat dissection manual. The Johns Hopkins University Press. 1999: 5–40.
- 40) Sharp PE, LaRegina MC. Important biological features. The Laboratory Animal Pocket Reference Series: The Laboratory Rat. CRC Press. 1998: 12–13.
- 41) Karasawa S., Ishizaki K. The effect of intrathecal administration of magnesium sulphate in rats. *Anesth.* 1998;53;879–886.
- 42) Malinovsky JM., Cozian A. Ketamine and midazolam neurotoxicity in the rabbit. *Anesthesiology* 1991: 75; 91–97.
- 43) Kitamura A., Sakamoto A., Inoue T., Ogawa R. Efficacy of an ultrashort-acting β -adrenoceptor blocker (ONO-1101) in attenuating cardiovascular responses to endotracheal intubation. *Eur J Clin Pharmacol* 1997: 51; 467–471.
- 44) Goyagi T., Kimura T., Nishikawa T. β -adrenoreceptor antagonists attenuate brain injury after transient focal ischemia in rats. *Neuro Anesth* 2006: 103; 658–663.
- 45) Chidlow G., Melena J. Betaxolol, a β 1-adrenoceptor antagonist, reduces Na^+ influx into cortical synaptosomes by direct interaction with Na^+ channels: comparison with other β -adrenoceptor antagonists. *Br J Pharmacol* 2000: 130; 759 – 766.

EK-1: ETİK KURUL ONAYI

1




DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ DENEY HAYVANI ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU

35340, İnciraltı, İzmir-232 2777777-2254
<http://tip.deu.edu.tr/etik/deneyetik/>

Sayı : 31
Tarih : 10/03/2006
Toplantı No : 06/05/25
Toplantı Tarihi : 10/03/2006

DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA,

Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı Araştırma Görevlilerinden Dr. Ertuğrul ÖĞÜN'ün sorumlu olduğu 25 Protokol nolu; **"Ratlarda intratekal uygulanan esmololün analjezik etkinliğinin değerlendirilmesi"** isimli projenin uygulanmasında etik açıdan sakınca yoktur.
İnsizyon hattına lokal lidokain verilmesi uygun olacaktır.


Doç. Dr. Mustafa OLGUNER
Deney Hayvanı Araştırmaları
Etik Kurulu Başkanı