

Spinal Anesteziye % 0.5 lik Hiperbarik Bupivakain'e Eklenen Neostigmin'in Anestezi Kalitesi, Hemodinami ve Analjezi Üzerine Etkileri

¹Harun Özmen, ²Sacit Güleç, ²Belkıs Tanrıverdi

¹Mersin Devlet Hastanesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği,

²Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı,
e-posta: hrnozmn@gmail.com

ÖZET: Çalışmamızda spinal anestezi planlanan 60 olguda intratekal(IT) bupivakain ve bupivakain+neostigmin kombinasyonunun spinal anestezi kalitesi, hemodinamik parametreler ve postoperatif analjezi üzerine etkileri ve yan etkileri karşılaştırıldı.ASA I-II grubunda 60 olgu üç gruba (n=20) ayrıldı. Grup I' e 2.5 ml %0.5 bupivakain+ 0.5 ml serum fizyolojik, Grup II 'ye 2.5ml %0.5 Bupivakain+25µg Neostigmin, Grup III 'e 2.5ml %0.5 Bupivakain+50µg Neostigmin (total 3 ml volüm içinde) İT olarak verildi.Gruplar arasında sistolik ve diyastolik arter basıncı (SAB, DAB), kalp atım hızı (KAH), oksijen saturasyonu(SpO2), sensoryal, sempatik ve motor blok süreleri, maksimum sensoryal ve motor bloğa ulaşma süreleri, sensoryal ve sempatik blok düzeyleri, etkin analjezi süreleri, total analjezik gereksinimleri, postoperatif ağrı skorları ve komplikasyonlar karşılaştırıldı.Elde edilen veriler istatistiksel olarak eşleştirilmiş T testi, One-Way Anova, Kruskal- Wallis ve Mann-Whitney U testleri ile değerlendirildi. Hiç bir grupta hipotansiyon olmamakla beraber neostigmin kullanılan gruplarda neostigminin dozuyla bağlantılı daha iyi hemodinamik stabilite sağlanmıştır. Üç grubun anestezi kaliteleri arasında fark bulunamadı, postoperatif ağrı skorları neostigmin kullanılan gruplarda düşük bulunmuş ve bu hastalar postoperatif dönemi daha az ağrılı geçirmiştir. Neostigmin dozu ile paralel bulantı, kusma sıklığı artarak hasta konforunu olumsuz etkilemiştir.İT neostigmin postoperatif analjeziye ciddi şekilde katkıda bulunmuştur, ancak bulantı ve kusmanın hasta konforunu bozması sebebi ile neostigminin klinik kullanımı için ciddi şekilde kısıtlayıcı faktör olduğu kanısına varıldı.

ANAHTAR KELİMELELER: neostigmin, bupivakain, spinal anestezi, analjezi

SUMMARY: In the present study, a comparison on quality of spinal anesthesia, hemodynamic parameters, and postoperative analgesic effects and adverse effects between intrathecal (IT) bupivacaine administered groups and bupivacaine + neostigmine combination administered groups is made in 60 cases with spinal anesthesia. 60 cases are subdivided into three subgroups (n=20) in ASAIII group. IT administration of 2.5 ml of 0.5% bupivacaine + 0.5 ml normal saline for Group I, 2.5 ml 0.5% bupivacaine + 25 µg neostigmine for Group II, and 2.5 ml %0.5 ml bupivacaine + 50 µg neostigmin (in a total of 3 ml volume) for Group III are performed. Several parameters such as systolic and diastolic arterial pressure (SAP, DAP), heart rate (HR), oxygen saturation (SpO₂), duration of sensorial, sympathetic and motor block, maximum duration to achieve sensorial and motor block, levels of sensorial and sympathetic block levels, duration of efficient analgesia, total requirements for analgesia, postoperative pain scores and complications are compared between groups. Matched-pairs t-test, one-way ANOVA, Kruskal-Wallis and Mann-Whitney U tests are used to assess the data statistically. Although none of the groups had hypotension, neostigmine administered group had better hemodynamic stability associated with neostigmine dosage. No significant difference on quality of anesthetic effects are found among three groups; postoperative pain scores are found lower in neostigmine administered groups and these patients had less pain in postoperative period. Frequency of nausea and vomiting, increased in a correlation with neostigmine dose, had a negative effect on patient comfort. IT neostigmine contributed significantly for postoperative analgesia but it is concluded that using neostigmine in clinical settings has a limiting factor due to the deterioration of patient comfort because of nausea and vomiting.

KEY WORDS: neostigmine, bupivacaine, spinal anesthesia, analgesia

1. Giriş

Neostigminin Asetikolin (Ach) yolu ile hem sempatik tonusu artırdığı hem de antinosiseptif etkisi olduğu deneysel ve klinik çalışmalarla gösterilmiştir.^{1,2,3,4,5,6} Klinik çalışmalarda kullanılan dozlarda İT neostigmine ait nörotoksik etki görülmemiştir.^{7,8} Ancak intratekal verilmesi ile yüksek dozlarda bulantı ve kusma gibi yan etkiler ortaya çıktığı saptanmıştır.^{4,8} Reversibl kolinesteraz inhibitörü olan neostigmin intratekal (IT) olarak verildiğinde asetilkolinin (Ach) yıkımını engelleyerek analjezi oluşturmaktadır.^{1,9,10} Bu analjezik etki daha çok M₁ reseptör sub tipi üzerinden, inhibitör internöronların eksitasyonu ve dorsal kök projeksiyon nöronlarının hiperpolarizasyonu ile oluşmaktadır.^{1,9,10,11} Diğer yandan ratlarda neostigminin İT uygulandığında sempatik tonusu artırdığı, kan basıncını yükselttiği görülmüştür.² Bu etki de M₂ reseptör sub tipi üzerinden spinal preganglionik sinir sistemi aktivitesinin artması ile ortaya çıkmaktadır.² Bu konuda yapılmış klinik çalışmalara ışık tutabilmek amacı ile planladığımız çalışmada, spinal anesteziye bupivakaine eklenen düşük doz 25-50 µg neostigminin anestezi kalitesi, hemodinami ve özellikle postoperatif analjezi üzerine etkileri ile istenmeyen etkilerin görülme sıklığının incelenmesi amaçlandı.

2. Materyal ve Metod

Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'nun onayı alındıktan sonra, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı'nda, ASA I ve II grubuna giren alt batin, ürogenital, perianal, alt ekstremiteler minör ortopedik ve plastik cerrahi operasyonu geçirecek (Tablo-I) 60 olgu rastgele 3 gruba ayrıldı (n=20) Premedikasyon verilmeden ameliyathaneye alınan olgulara periferik bir venden damar yolu açılıp ilk bir saat 10 ml/kg/ saat hızla gidecek şekilde %0.9 NaCl infüzyonu başlandı. Sistolik ve Diyastolik arter basıncı (SAB, DAB), Kalp atım hızı(KAH), Periferik oksijen

satürasyonu (SpO₂) kontrol değerleri ölçülerek kaydedildi. Arter basıncındaki düşme başlangıç değerinin %25'inden fazla ise hipotansiyon geliştiği kabul edilerek sıvı infüzyonu, oksijen ve gerektiğinde metaraminol ile tedavi edilmesi planlandı. Kalp atım hızı 50 atım/dk'nın altına düştüğünde bradikardi kabul edilip, 0.5 mg iv atropin ile müdahale edildi. Çalışmada % 0.5 lik hiperbarik bupivakain kullanıldı. Lateral dekübitis pozisyonunda L₄₋₅ aralığından 25G' lik Quincke iğne ile subaraknoid mesafeye ulaşıldı. Grup I 'deki olgulara 2.5 ml bupivakain+ 0.5 ml serum fizyolojik (SF), Grup II' deki olgulara 2.5 ml bupivakain+ 25µg neostigmin, Grup III'deki olgulara ise 2.5 ml bupivakain+ 50µg neostigmin İT olarak verildi. Onbeş dakika 30° Fowler pozisyonunda tutulan olgular sonra supin pozisyona alındılar. İlk yarım saat 5'er dakika, sonra 15'er dakikada bir SAB, DAB, KAH, SpO₂, ulaşılan maksimum sensorial (pinprick) ve sempatik blok (buz kullanılarak soğuk testi) düzeyleri, maksimum sensorial ve motor bloğa (Bromage) ulaşma, sensorial, sempatik, motor blok süreleri kaydedildi. Spinal anestezi sonrası 4, 8, 16, 24. saatlerdeki ağrı şiddeti VAS ile değerlendirildi. İntratekal enjeksiyondan sonra ilk analjezik ihtiyacının olduğu ana kadar geçen süre etkin analjezi süresi kabul edildi, her olgu için belirlendi. Analjezik olarak Metamizol (500mg) ampul kullanıldı, hasta analjezik ihtiyacı duyduğunda intramusküler olarak uygulanması planlandı ve 24 saatlik total analjezik ihtiyacı hesaplandı. Olgular, operasyon süresince ve/veya sonrasında oluşabilecek bulantı (yok=0, hafif=1, orta=2, şiddetli=3), kusma (sayı/gün), başağrısı, idrar retansiyonu, sedasyon gibi olası istenmeyen etkiler açısından izlendi.

İstatistiksel Analiz

Bu çalışmada sürekli normal dağılım gösteren değişkenler için t testi ve tek yönlü varyans analiz ile uygulandı ve ortalama ± standart hata (se) olarak

gösterildi. Normal dağılım göstermeyen değişkenler için Mann Whitney U test ve Kruskal Wallis T ile analiz edildi İstatistiksel önemlilik için $p<0.05$ değeri

kabul edildi. İstatistiksel analizler için IBM SPSS Statistics 15.0 (SPSS Inc., Chicago, Illinois) programı kullanıldı.

Tablo 1
Hastaların cerrahi türlerine göre dağılımı

| Değişkenler | GRUP I | GRUP II | GRUP III |
|--------------------------|--------|---------|----------|
| Hemoroid | - | 1 | 2 |
| Tendon Tamiri | - | - | 1 |
| Pilonidal sinüs | 2 | 1 | 2 |
| Tibia Frak Ekst Fiksator | 1 | 1 | 1 |
| SSVL | 2 | 2 | 2 |
| Debritman, Greftleme | 3 | 3 | 1 |
| İnguinal Herni | 2 | 2 | 1 |
| Penil protez | 1 | 1 | 1 |
| Anal fistül | 2 | - | - |
| İmplant Çıkarma | - | 1 | - |

3. Bulgular

Gruplar arasında demografik veriler (Tablo-II) açısından anlamlı fark bulunamadı ($p>0.05$) Klinik olarak neostigmin kullanılan gruplarda minimal kan basıncı değişiklikleri gözlemlendi. Neostigmin kullanılan gruplarda hiçbir olguda bradikardi görülmezken, kullanılmayan grupta iki olguda müdahale gerektiren bradikardi meydana geldi. Kontrol değere göre her üç grupta da SAB ve DAB'nda % 25 in altında ek sıvı infüzyonu ve vazopressör tedavi gerektiren düşme meydana gelmedi. (Tablo-III) Maksimum sensoryal, motor bloğa ulaşma , sensoryal, sempatik, motor blok süreleri; ulaşılan sensoryal ve sempatik blok seviyesi ortalamalarında gruplar arasında istatistiksel olarak

anlamlı fark görülmedi ($p>0.05$) (Tablo-IV, Tablo-V) Grupların ağrı skorları incelendiğinde neostigmin kullanılan gruplarda VAS anlamlı derecede düşüktü. VAS değeri, 4 ve 8. Saatlerde Grup II ve III ün Grup I'e göre düşük ($p<0.05$), 24. saatte Grup III'ün Grup I'e göre daha düşük bulundu($p<0.01$) (Şekil- 1). Etkin analjezi süresi ve total analjezik gereksinimi ortalamalarında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi ($p<0.05$) (Tablo-IV). Hiçbir olguda SpO₂ de düşme, sedasyon olmadı. Bulantı Grup I'de 3 olguda, Grup II'de 1 olguda, Grup III'de 8 olguda görüldü (GrupI ile Grup III arasında $p<0.05$; Grup II ile III arasında $p<0.01$). (Tablo-VI).

Tablo 2

Gruplara göre yaş, boy ve ağırlıkların dağılımı

| Değişkenler | GRUP I | GRUP II | GRUP III | P değeri |
|--------------|-------------|-------------|-------------|----------|
| | ort ± sh | ort ± sh | ort ± sh | |
| Yaş (yıl) | 38.25±2.61 | 37.15±3.71 | 34.65±2.29 | p>0.05 |
| Ağırlık (kg) | 69.20±2.18 | 72.05±2.62 | 73.50±2.52 | p>0.05 |
| Boy (cm) | 173.7±55.96 | 171.55±1.44 | 172.50±1.34 | p>0.05 |

ortalama ± standart hata: ort ± sh

Tablo 3

Olguların hemodinamik verileri

| Zaman | GRUP I | | | GRUP II | | | GRUP III | | |
|-------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|
| | SAB | DAB | KH | SAB | DAB | KH | SAB | DAB | KH |
| | mmHg | mmHg | atım/dk | mmHg | mmHg | atım/dk | mmHg | mmHg | atım/dk |
| | ort ± sh | ort ± sh | ort ± sh | ort ± sh | ort ± sh | ort ± sh | ort ± sh | ort ± sh | ort ± sh |
| 0.dk | 133.80 | 81.10 | 78.40 | 123.35 | 76.40 | 78.40 | 119.90 | 76.90 | 80.80 |
| | ±3.12 | ±2.61 | ±3.13 | ±3.40 | ±2.67 | ±3.07 | ±1.70 | ±1.70 | ±3.38 |
| 15.dk | 118.20 | 73.70 | 70.60 | 123.70 | 75.10 | 73.10 | 116.35 | 70.60 | 71.10 |
| | ±3.67 | ±2.08 | ±3.11 | ±3.45 | ±2.43 | ±2.28 | ±2.50 | ±1.85 | ±2.18 |
| 30.dk | 117.65 | 74.90 | 67.95 | 122.10 | 74.70 | 70.25 | 114.20 | 72.55 | 70.05 |
| | ±3.71 | ±2.06 | ±2.43 | ±3.31 | ±2.44 | ±2.35 | ±1.95 | ±2.29 | ±2.82 |
| 45.dk | 114.00 | 71.75 | 66.00 | 120.35 | 74.65 | 71.10 | 113.45 | 73.55 | 70.55 |
| | ±3.75 | ±2.76 | ±1.92 | ±2.90 | ±2.52 | ±3.06 | ±1.65 | ±1.60 | ±2.71 |
| 60.dk | 112.05 | 73.60 | 69.85 | 117.55 | 73.70 | 70.15 | 116.10 | 73.00 | 73.70 |
| | ±3.27 | ±2.67 | ±2.31 | ±2.42 | ±3.07 | ±2.34 | ±1.93 | ±1.73 | ±3.07 |

Tablo 4.*Grupların blok ve analjezi süreleri, analjezik tüketimleri*

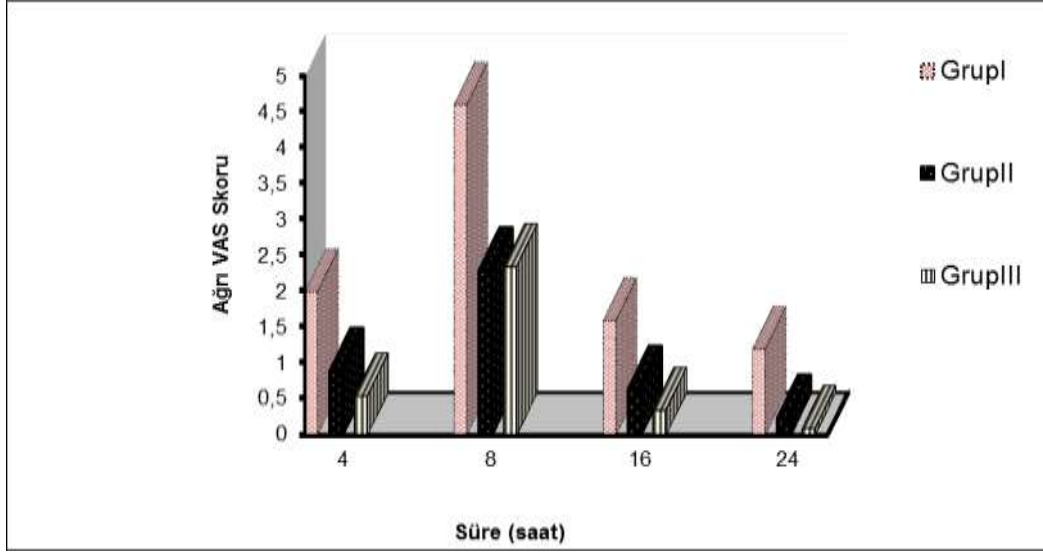
| Değişkenler | GRUP I | GRUP II | GRUPIII |
|------------------------------------|---------------|---------------|--------------|
| | ort ± sh | ort ± sh | ort ± sh |
| Max. Motor Blok Ulaş. Z.(dk) | 9.60±1.45 | 11.35±1.74 | 11.75±1.16 |
| Max. Sensoryal Blok Ulaş. Z.(dk) | 24.75±2.93 | 18.00±1.86 | 25.50±3.39 |
| Sensoryal Blok Süresi (dk) | 212.25±9.39 | 208.75±8.77 | 228.25±9.86 |
| Sempatik Blok Süresi(dk) | 219.25±9.38 | 217.25±7.51 | 241.75±10.18 |
| Motor Blok Süresi(dk) | 158.25±8.40 | 155.50±11.12 | 170.00±12.6 |
| Etkin Analjezi Süresi (dk) | 840.75±114.29 | 958.25±114.96 | 800.25±11.75 |
| Total Analjezik İht.(Metamizol gr) | 1.00±0.22 | 0.50±0.11 | 0.80±0.17 |

Tablo 5.*Maksimum sempatik ve sensoryal blok düzeyine göre olguların dağılımı*

| T:Torakal | | T2 | T3 | T4 | T5 | T6 | T7 | T8 | T9 | T10 | T11 | T12 |
|-----------|-----------|----|----|----|----|----|----|----|----|-----|-----|-----|
| Grup I | Semp. Bl. | 2 | 3 | 1 | 2 | 5 | 1 | 2 | 2 | 2 | - | - |
| | Sens. Bl. | 1 | 1 | 1 | 4 | 2 | 3 | 2 | 5 | - | - | 1 |
| Grup II | Semp. Bl. | 3 | 1 | 3 | 5 | 1 | 3 | 1 | 1 | 2 | - | - |
| | Sens. Bl. | - | 1 | 2 | 2 | 3 | 4 | 5 | 1 | 1 | 1 | - |
| Grup III | Semp. Bl. | 1 | 1 | 4 | 3 | 3 | 1 | 3 | 2 | - | - | 2 |
| | Sens. Bl. | - | 1 | 4 | - | 4 | 3 | 4 | 1 | - | 3 | - |

Tablo 6.*Komplikasyonların gruplara göre dağılımı*

| | Bulantı derecesi | | | | Kusma (Sayı/ gün) | | | | Baş | İdrar | Sedasyon |
|----------|------------------|---|---|---|-------------------|---|---|---|--------|-------|----------|
| | 0 | 1 | 2 | 3 | 0 | 2 | 3 | 4 | Ağrısı | Ret. | |
| Grup I | 17 | 3 | 0 | 0 | 20 | | | | 0 | 0 | 0 |
| Grup II | 19 | 1 | 0 | 0 | 20 | | | | 0 | 0 | 0 |
| Grup III | 12 | 3 | 3 | 2 | 15 | 2 | 2 | 1 | 2 | 1 | 0 |



Şekil-1: Grupların ağrı skorları

4. Tartışma

Spinal anesteziye bağlı hipotansiyonun tedavisinde uygulanan farmakolojik ajanların pek çoğu kan basıncını yükseltirken miyokard oksijen ihtiyacını da arttırmaktadır. Ayrıca özellikle yaşlı hastalarda aşırı volümde elektrolit solüsyonlarının İV olarak verilmesi pek çok olumsuz etkiyi de beraberinde getirebilmektedir.¹² Yapılan bir dizi çalışma İT neostigminin bilinen konvansiyonel vazopressör ajanlara alternatif olabileceği düşüncesini güçlendirmiş ve klinik kullanım için ümit vermiştir.^{2,13} Altıntaş ve arkadaşları⁸ İT bupivakaine ekledikleri 100-200µg neostigminle kardiyovasküler stabilitenin daha iyi olduğunu, bunun yanında neostigmin kullanılmayan grupta tedavi gerektiren bradikardi ve hipotansiyon geliştiğini gözlemişlerdir. Khadke ve arkadaşlarının¹⁴ 25µg lık neostigmin kullandığı çalışmalarında kontrol grubuna göre daha iyi bir hemodinamik stabilite sağladıkları görülmektedir. Yine Yoganarasimha'nın¹⁵ alt batın cerrahisinde bupivakaine eklediği 50 µg neostigmin ile 75µg clonidinin eklendiği gruba göre daha iyi hemodinamik stabilite sağlandığı görülmüştür. Çalışmamızda neostigmin kullanılan gruplarda klinik

açından doz artışıyla bağlantılı olarak daha iyi bir hemodinamik stabilite sağlandı. Elde ettiğimiz sonuçlar Altıntaş, Yoganarasimha ve Khadke'nin çalışmalarındakiyle uyumludur. İntratekal neostigminin vazopressör etkisi, artmış spinal preganglionik sinir sistemi aktivitesi ve Ach. Düzeyiyle bağlantılı olarak M₂ reseptörleri üzerinden ortaya çıkmaktadır.^{16,17} Çalışmamızda her üç grup arasında maksimum sensoryal ve motor bloğa ulaşma, sensoryal, sempatik ve motor blok süreleri, ulaşılan sensoryal ve sempatik maksimum blok düzeyleri açısından istatistiksel anlamlı fark yoktu. Bu Altıntaş ve arkadaşlarının çalışmalarında elde ettikleri sonucu desteklemektedir. Louretti ve arkadaşları¹⁴ İT 50 µg neostigmin ile 24 saatlik ağrı skorunu VAS ile değerlendirmiş 3.6±0.74 'e karşı 2.1±0.88 gibi istatistiksel olarak anlamlı bir değer bulmuşlardır. Louretti ve arkadaşlarının⁵ 100 µg neostigmin kullandığı bir çalışmada daha düşük skor elde edilmiş ve veriler istatistiksel anlamlı bulunmuştur. Jain'in¹⁸ çalışmasında diz protezi hastalarında bupivakaine eklenen düşük doz neostigmin ile neostigmin eklenmeyen gruba göre daha iyi VAS skorları elde edildiği bildirilmektedir. Çalışmamızda ağrı VAS skorları 25-50 µg neostigmin kullanılan gruplarda daha

düşük bulunmuş, peroperatif ve postoperatif dönemde ağrı şiddetini azaltarak hasta konforunu arttırmıştır. Bu önemli sonuç literatürdeki çalışmalarla uyum göstermektedir. Grupların postoperatif 24 saatlik analjezik ihtiyacı ve analjezik süreleri arasında istatistiksel anlamlı bir fark yoktu. İntratekal neostigminin etkin analjezi süresine etkileri incelenmiş, ilgili çalışmalarda Louretti ve arkadaşları¹⁹ İT 20 mg bupivakaine eklenen 50µg neostigminin etkin analjezi süresini uzattığını görmüş, Altıntaş ve arkadaşları⁸ ise 100 ve 200 µg neostigminin eklendiği gruplarda etkin analjezi sürelerini istatistiksel olarak farklı bulmamıştır. Jain'in¹⁸ çalışmasında da çok daha düşük neostigmin dozlarında postoperatif analjezi süresinin arttığı, analjezik tüketiminin azaldığı görülmüştür. Çalışmamızda etkin analjezi süresinde her üç grupta istatistiksel anlamlı fark görülmedi. Louretti ve arkadaşlarının çalışmasında homojen bir operasyon grubu olup, bizim operasyon grubumuzun heterojen olması farklı sonucu açıklayabilir. İntratekal verilen neostigmin dozu arttıkça bulantı, kusma sıklığında artışla beraber derin tendon reflekslerinde azalma, alt ve üst ekstermitelerde yorgunluk, huzursuzluk gibi istenmeyen etkiler de görülmüştür.^{4,8} Çalışmamızda, neostigminin 50µg kullanıldığı grupta bulantının %40 gibi bir oranda görülmesi istatistiksel olarak

anlamlı idi. Aynı grupta 5 hastada da kusma görüldü. Bulantı ve kusmanın İT enjeksiyondan yaklaşık 40-60 dakika sonra görülmesi, metoklopramid tedavisine dirençli olması tipikti. Neostigmine bağlı bulantı/kusmanın, dozu ile alakalı ve İT enjeksiyondan sonra geç dönemde BOS içinde sefalik yayılımı ile artış gösterdiği, muhtemelen santral sinir sistemi sisteminde üst merkezler üzerine etki ile ortaya çıktığı düşünülmektedir.^{4,19} Baş yukarı pozisyonun kullanılmasının, İT enjeksiyonun 30° kadar baş yukarı durumda yapılmasının bulantı/kusma sıklığını azaltabileceği bildirilmektedir.¹⁹ Literatürde sözü edilen ekstremitelerdeki motor güçsüzlüğe, motor blok çözüldükten sonra hiçbir olguda rastlamadık. Bunun kullandığımız neostigmin dozlarının düşük olmasına bağlı olduğunu düşünüyoruz. Ağrı kontrol mekanizmasıyla alakalı süren araştırmaların kolinerjik mekanizmalarla ilgili bölümünün neostigmin üzerinde yoğunlaştığı günümüzde yaptığımız klinik çalışmanın sonucunda, İT neostigminin postoperatif analjeziye ciddi şekilde katkıda bulunduğu, ancak özellikle hasta konforunu bozan ve neostigminin klinik kullanımını şu an ciddi şekilde kısıtlayabilecek bulantı, kusmanın önlenmesine yönelik, pozisyon, İT ilaç hacmi ve preemtif amaçlı kullanılacak antiemetiklerle ilgili ileri çalışmaların yapılmasının gerektiği kanısına varıldı.

KAYNAKLAR

1. Bouaziz, H. Tong, C. Eisenach, J. C. (1995). Postoperatif Analgesia from intrathecal neostigmine in sheep. *Anesth Analg*, 80:1140-43
2. Carp, H. Jayaram, A. Marrow, D: (1994). İntratekal Cholinergic Agonists Lessen Bupivacaine Spinal-Block-İnduced Hypotension in Rats. *Anesth Analg*, V79: N:1:112-115
3. Gordh, T Jr. Jansson I, Hartvig P, Gillberg P G and Post C: İnteractions between noradrenergic and cholinergic mechanisms involved in spinal nociceptive processing. *Acta Anaesthesiol Scand* 1989, 33: 39-47
4. Hood, D.D. Eisenach, J.C. Tuttle, R. (1995). Phase I Safety Assessment of Intrathecal Neostigmine Methylsulfate in Humans. *Anesthesiology*, 82: 331-343
5. Louretti, G.R. Lima, L.C.P.R. (1996). The effects of intrathecal neostigmine on somatic and visceral pain: İmprovement by association with

- a peripheral anticholinergic. *Anesth Analg*, 82: 617-20
6. Hood, D.D. Mallak, K. A. Eisenach, J.C. Tong, C. (1993). Interaction between intrathecal neostigmine and epidural clonidine in human volunteers. *Anesthesiology*, 78:301-7
 7. Hood, D.D. Eisenach, J. C. Tong, C. Tommasi, E. Yaksh, T.L. (1995). Cardiorespiratory and Spinal Cord Blood Flow Effects of Intrathecal Neostigmine Methylsulfate, Clonidine and Their Combination in Sheep. *Anesthesiology*, 82: 428-435
 8. Gürün, M.S. Leinbach, R. Moore, L. et al. (1997). Studies on the safety of Glucose and Paraben-Containing Neostigmine for Intrathecal Administration. *Anesth Analg*. 85: 317-23
 9. Altıntaş, F. Tunalı, Y. Utku, T. Bozkurt, P. (1997). Spinal anestezi bupivakain+ neostigmin uygulaması. *Türk Anestezi Reanimasyon Mecmuası*. 25: 313-317
 10. Gabriela Rocha Lauretti. (2015). The evolution of spinal/epidural neostigmine in clinical application: *Thoughts after two decades Saudi J Anaesth*. 9: 71–81.
 11. Ribeiro-Da-Silva, A. Cuello, C. (1990). Choline Acetyltransferase-Immunoreactive Profiles are Presynaptic to Primary Sensory Fibers in the Rat Superficial Dorsal Horn. *J Comp Neurol*. 295: 370-384
 12. Erdine, S. (1993). Periferik sinir fizyolojisi ve lokal anestezikler, Spinal anestezi. Erdine S, *Sinir Blokları* (Birinci Basım) İstanbul, 49-80, 155-176
 13. Hood, D.D. Mallak, K. A. Eisenach, J. C. Tong, C. (1993). Interaction between intrathecal neostigmine and epidural clonidine in human volunteers. *Anesthesiology*, 78: 301-7
 14. Suchita Joshi-Khadke, V. V. Khadke, S. J. Patel, et al. (2015). Efficacy of spinal additives neostigmine and magnesium sulfate on characteristics of subarachnoid block, hemodynamic stability and postoperative pain relief: A randomized clinical trial. *Anesth. Essays Res*. 9:63-71
 15. Yoganarasimha, N. Raghavendra ,T. R. Amitha, S. et al. (2014). A comparative study between intrathecal clonidine and neostigmine with intrathecal bupivacaine for lower abdominal surgeries. *Indian J Anaesth*. 58: 43-7
 16. Buccafusco, J.J. Magrı, V. (1990). The pressor response to spinal cholinergic stimulation in spontaneously hypertensive rats. *Brain Res*, 25: 69-74
 17. Lothe, A. Li, P. Tong, C. et al. (1994). Spinal cholinergic, Alpha-2 adrenergic interactions in analgesia and hemodynamic control: Role of Muscarinic Reseptör Subtypes and Nitric Oxide. *J Pharmacol Exp Ther*. V270:N 3: 1301-6
 18. Amit Jain, Kajal Jain, and Neerja Bhardawaj. (2012). Analgesic efficacy of low-dose intrathecal neostigmine in combination with fentanyl and bupivacaine for total knee replacement surgery *J Anaesthesiol Clin Pharmacol*. 28: 486–490.
 19. Louretti, G. R. Azevedo, V. M. S. (1996). Intravenous ketamine or fentanyl prolongs postoperative analgesia after intrathecal neostigmine. *Anesth Analg*, 83: 766-70