

**T.C.
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**SIYATİK SİNİR BLOĞUNDA ADJUVAN RASEMİK
KETAMİNİN ETKİNLİK VE NÖROTOKSİSİTE
AÇISINDAN DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

**Dr. Abdulvahap ASLAN
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI
Yrd. Doç. Dr. Gülay Erdoğan KAYHAN**

MALATYA 2012

T.C.
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

SİYATİK SİNİR BLOĞUNDA ADJUVAN RASEMİK
KETAMİNİN ETKİNLİK VE NÖROTOKSİSİTE
AÇISINDAN DEĞERLENDİRİLMESİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Abdulvahap ASLAN
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİMDALİ

TEZ DANIŞMANI
Yrd. Doç. Dr. Gülay Erdoğan KAYHAN

Bu tez, İnönü Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Proje Birimi tarafından
2012/57 proje numarası ile desteklenmiştir

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER.....	I
TABLOLAR DİZİNİ.....	IV
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	V
RESİMLER DİZİNİ.....	VI
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	VII
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1 Rejyonal Anestezi.....	3
2.1.1 Rejyonal Anestezinin Sınıflandırılması.....	4
2.1.2 Rejyonal Anestezinin Avantajları.....	4
2.1.3 Rejyonal Anestezinin Dezavantajları.....	5
2.2 Periferik Sinir Blokları.....	5
2.2.1 Periferik Sinir Blokları Sınıflaması.....	6
2.2.2 Periferik Sinir Bloklarında Genel Endikasyonlar ve Kontrendikasyonları.....	7
2.3 Siyatik Sinir Bloğu.....	7
2.3.1 Endikasyonla.....	8
2.3.2 Kontrendikasyonlar.....	8
2.3.3 Komplikasyonlar.....	8
2.3.4 Anatomi.....	8
2.3.5 Siyatik Sinir Bloğu Teknikleri.....	8
2.3.5.1 Klasik teknik (Labat tekniği) veya Posterior Yaklaşım.....	8
2.3.5.2 Lateral siyatik blok.....	9
2.3.5.3 Anterior yaklaşım.....	10
2.3.5.4 Arkadan yaklaşım (Raj tekniği).....	10
2.3.5.5 Subgluteal yaklaşım.....	10
2.3.5.6 Parasakral yaklaşım.....	11
2.4 Lokal Anestezikler.....	11
2.4.1 Ester tipi lokal anestezikler.....	13
2.4.2 Amid Tipi Lokal Anestezikler.....	13
2.4.3 Bupivakain.....	13
2.4.3.1 Farmakokinetik Özellikleri.....	14

2.4.3.2 Farmakodinamik Özellikleri.....	14
2.4.3.3 Sistemik Toksisite.....	15
2.4.3.4 Santral Sinir Sistemine Etkileri.....	16
2.4.3.5 Kardiyovasküler Sisteme Etkileri.....	16
2.5 Adjuvan İlaçlar.....	17
2.5.1 Vazokonstrüktörler.....	17
2.5.2 Opioidler.....	17
2.5.3 Deksmetomidin.....	18
2.5.4 Klonidin.....	18
2.5.5 Neostigmin.....	18
2.5.6 Adenozin.....	19
2.5.7 Somatostatin.....	19
2.5.8 Ketamin.....	19
2.5.8.1 Kimyasal Yapı ve İzomerleri.....	19
2.5.8.2 Fiziksel Özellikleri.....	20
2.5.8.3 Metabolizma.....	20
2.5.8.4 Farmakokinetik Özellikleri.....	20
2.5.8.5 Etki Mekanizması.....	20
2.5.8.6 Sistemik Etkileri.....	21
2.5.8.6.1 Solunum Sistemi.....	21
2.5.8.6.2 Dolaşım Sistemi.....	21
2.5.8.6.3 Kas-İskelet Sistemi.....	22
2.5.8.6.4 Santral Sinir Sistemi.....	22
2.5.8.6.5 İmmün Sistem.....	22
2.5.8.6.6 Diğer Sistemler.....	22
2.5.8.7 Klinik Kullanımı.....	23
3. GEREÇ ve YÖNTEM.....	24
3.1 Çalışma İlaçlarının Hazırlanması.....	24
3.2 Deneysel Model Oluşturulması ve Deney Gruplarının Belirlenmesi.....	24
3.3 Nörolojik ve Davranışsal Değerlendirme.....	25
3.4 Histopatolojik Değerlendirme.....	27
3.5 İstatistik.....	28
4. BULGULAR.....	29

5. TARTIŞMA.....	38
6. SONUÇ.....	42
7. ÖZET.....	43
8. SUMMARY.....	45
9. KAYNAKLAR.....	47

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1: Gruplardaki blok başlama süreleri	29
Tablo 2: Gruplardaki blok sonlanma süreleri.....	31
Tablo 3: Histopatolojik skorlama (24.saat) [Ortanca (en küçük-en büyük)]....	37
Tablo 4: Histopatolojik skorlama (8.gün) [Ortanca (en küçük-en büyük)].....	37

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1: Bupivakain'in kimyasal yapısı.....	13
Şekil 2: Ketamin'in moleküler yapısı.....	19
Şekil 3: Gruplardaki proprioseptif blok başlama süreleri.....	30
Şekil 4: Gruplardaki motor blok başlama süreleri.....	30
Şekil 5: Gruplardaki duysal blok başlama süreleri.....	31
Şekil 6: Gruplardaki proprioseptif blok sonlanma süreleri.....	32
Şekil 7: Gruplardaki motor blok sonlanma süreleri.....	32
Şekil 8: Gruplardaki duysal blok sonlanma süreleri.....	33
Şekil 9: Hot Plate Testi. Bazal değerler ve 15. dk Hot Plate gecikme süresi.....	34
Şekil 10: Hot Plate Testi. Bazal değerlere ulaşmak için geçen süre.....	34
Şekil 11: Sham, salin ve bupivakain gruplarına ait histopatolojik görüntüler....	35
Şekil 12: Ketamin ve ketamin+bupivakain grubuna ait histopatolojik görüntüler.....	36

RESİMLER DİZİNİ

Resim 1: Sims pozisyonu.....	9
Resim 2: Siyatik sinir.....	25
Resim 3: Hot Plate.....	27

SİMGELER VE KISALTMALAR

GABA	: Gamma Aminobütirik Asid
EKG	: Elektrokardiyografi
EEG	: Elektroensefalografi
SSS	: Santral sinir sistemi
KVS	: Kardiyovasküler sistem
NMDA	: N-metil D-aspartat
β-bloker	: Beta bloker
LA	: Lokal anestezik
R(-)	: Rasemik
ATP	: Adenozin Trifosfat
NSAİİ	: Non Steroid Anti İnflamatuar İlaçlar
IVLE	: İntravenöz Lipid Emülsiyonu

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Rejyonal anestezide; blok başlangıç süresini kısaltmak, kullanılan lokal anestezik (LA) dozunu azaltmak, anestezi derinliğini artırmak, analjezi süresini uzatmak ve postoperatif tüketilen opioid miktarını azaltmak gibi amaçlarla LA'lere farklı adjuvan ilaçlar eklenebilmektedir (1).

Periferik sinir blokları her gün tüm dünyada genel anestezide alternatif olarak ve postoperatif analjezi için yaygın bir şekilde uygulanmaktadır. Uzun etkili lokal anesteziklerle tek doz periferik sinir bloğu yaklaşık olarak 8-14 saat mükemmel analjezi sağlamaktadır. Fakat sabahın erken saatlerinde ve gün ortasında uygulanan bloklar etkilerini gece geç saatlerde kaybederek ciddi ağrılı durumlara neden olmaktadır. Gece saatlerinde oluşabilecek ağrılarla baş edebilmek için sıklıkla opioid ya da diğer analjezikler kullanılmaktadır. Fakat bu uygulamalar da opioid ilaçlara bağlı solunum depresyonu, uyku bozukluğu ve diğer ciddi yan etkilere neden olabilmektedir. Dolayısıyla, özellikle gününbirlik cerrahide uzun etkili lokal anesteziklere adjuvan ilaçlar eklenerek periferik sinir blok süreleri uzatılmaya çalışılmaktadır (2).

En sık kullanılan adjuvanlar vazokonstriktörler, tampon ajanlar ve opioidlerdir. Bununla birlikte, başka adjuvanların periferik ve nöroaksiyal bloklarda kullanımı ile ilgili çalışmalar devam etmektedir. Bu ajanlardan bazıları adrenerjik agonistler, kolinesteraz inhibitörleri, nonstereoid anti-inflamatuar ilaçlar ve N-methyl-D-aspartat (NMDA) reseptör antagonistleridir (1).

Ketamin, birçok indüksiyon ajanından analjezik özelliğinin olmasıyla ayrılan bir intravenöz anesteziktir. NMDA reseptör antagonizması; inhibitör monoaminerjik reseptörlerin aktivasyonu; spinal opioid reseptörler, α -2 adrenoreseptörler ve voltaj sensitif kalsiyum kanalları ile etkileşim gibi birçok farklı mekanizma ile

antinosisepsiyon sağladığı ileri sürülmektedir. Ayrıca hayvan çalışmalarında lokal anestezi özelliği olduğu ileri sürülmüştür (3,4,5).

Ketaminin, rejyonal anestezide adjuvan olarak kullanımı ile ilgili çok sayıda yayın mevcut olup; spinal, epidural-kaudal ve intravenöz rejyonal anestezide analjezi sürelerini uzattığı gösterilmiştir (6,7,8,9,10). Fakat periferik sinir bloklarında kullanımı ile ilgili az sayıda veri mevcuttur. Yine, periferik sinirlere uygulanan rasemik ketaminin nörotoksik etkisi ile ilgili çalışmaya rastlanmamıştır.

Ratlarda gerçekleştirilen bu deneysel çalışmanın amacı, rasemik ketaminin siyatik sinirdeki blok başlama ve sonlanma süreleri üzerine etkinliğini ve sinir hasarı oluşturup oluşturmadıklarını tespit etmektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. REJYONAL ANESTEZİ

Rejyonal anestezi; iletimi bloke edebilecek özellikte bir kimyasal ajanın kullanılması ile sinir dokusunda iletimin ve ağrı duyusunun ortadan kaldırılması olarak tarif edilebilir (11). Rejyonal anestezi, genel anesteziye göre gelişimini çok daha önce tamamlamasına rağmen göz ardı edilmiştir. Günümüzde rejyonal anesteziye genel anestezinin alternatifi olarak değil, bütünü ayrılmaz parçaları olarak bakılmaktadır (12).

Periferik sinir bloğu teknikleri ilk kez 1860 yılında, Amerikalı cerrah William Halsted tarafından, kokainin lokal anestezik özelliklerinden dolayı cerrahi anestezi için kullanılabileceğini göstermesi ile ortaya çıkmıştır. Halsted anatomi ile ilgili deneyimlerinden de faydalanarak periferik sinir veya sinir gruplarını (fasial sinir, brakial pleksus, pudental ve posterior tibial sinir) bloke etmiştir. Alt ekstremité blokları ile ilgili birçok yöntem 19. yüzyılın son yılları ile 20. yüzyılın başlarında tanımlanmış ve geliştirilmiştir. 1887 yılında Crile tarafından femoral ve siyatik sinire intranöral kokain enjeksiyonu yapılarak bacak amputasyonu gerçekleştirmiştir (12). Siyatik sinir bloğu ile ilgili ilk yayın 1911 yılında Lawen tarafından gerçekleştirilmiştir. Günümüzde en sık uygulanan ve bilinen siyatik sinir bloğunu Labat tanımlamıştır (13).

Periferik ve santral sinir bloklarında lokal anestezikler kullanılan ana ilaç grubudur. Önceleri ester grubu lokal anestezikler kullanılırken, amid grubu lokal anesteziklerin kullanıma girmesiyle, rejyonal anestezinin gelişmesinde önemli mesafeler alınmıştır. Özellikle uzun etkili bupivakain, ropivakain gibi lokal anestezikler hasta ve hekim yönünden uygulamada çeşitli kolaylıklar sağlamıştır (12). Daha sonraki dönemlerde blok uygulamalarında gerek analjezik etkinin başlangıcını hızlandırmak,

kalitesini artırmak, gerek süresini uzatmak amacı ile analjeziklerin etkilerini potansiyelize eden adjuvan ilaçlar kullanılmaya başlanmıştır (14,15).

2.1.1 Rejyonal anestezinin sınıflandırılması

Rejyonal anestezi yöntemleri başlıca şu şekilde sıralanabilir:

a- Topikal anestezi: Cilt veya mukozal membran yüzeylerine ilaç uygulanmasıdır.

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

c- Alan bloğu: Hastanın opere olacağı saha etrafına lokal anesteziklerin enjekte edilmesidir.

d- İletim (kondüksiyon) anestezisi: Anestezik ajanın sinir boyunca veya belli sinirlerce innerve edilen vücut bölgesi içerisine motor ve duyu innervasyonu kesecek tarz ve miktarda uygulanmasıdır. Bunlar içinde:

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

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

3-İntravasküler lokal anestezikler ile rejyonal blok (rejyonal intravenöz ve rejyonal intraarteriyel anestezi) gibi yöntemler bulunmaktadır (11,12,16).

2.1.2 Rejyonal anestezinin avantajları

1- Hastada bilinç ve solunum fonksiyonlarının korunmasına bağlı trakeal entübasyon gereği ortadan kalkmaktadır. Böylece hastanın gastrik içerik aspirasyonu riski azalmış olmaktadır.

2- Lokal anestezi genellikle cerrahi girişim süresinden daha uzun sürdüğünden erken postoperatif dönemde hastanın ağrısı olmaz.

3- Endikasyonu olduğunda sinir bloğun süresini uzatmak mümkün olur ve sistemik analjezik gereksinimi azalır.

4- Operasyon bölgesinden ağırlı afferent uyarılar gelemeyeceğinden, cerrahi girişime bağlı ortaya çıkan metabolik ve endokrin değişiklikler önemli oranda azalır.

5- Minör girişimlerde girişim sırasında her zaman bir anestezistin olması gerekmez, gerektiğinde bir yardımcı eleman ile hastanın gözlenmesi yeterli olabilir.

6- Prostatektomi, kalça ve pelvik cerrahi girişimleri gibi majör operasyonlarda kan kaybı önemli derecede azalır.

7- Gününbirlik cerrahi girişimlerde hastanın daha erken taburcu olması sağlanır (17).

2.1.3 Rejyonal anestezinin dezavantajları

1- Bazı hastalar operasyon sırasında uyanık olmayı tercih etmezler, ancak bu durum rejyonal anestezinin uygulanmasına engel değildir.

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

3- Bazı blokların etkin olabilmesi için cerrahi başlamadan önce 30 dakika veya daha fazla zaman gerekir.

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

5- Lokal anestezi yüksek doz uygulandığında veya yanlışlıkla damar içine verildiğinde sistemik toksisiteye neden olabilir.

6- Bazı operasyonlar (örn. torakotomi) rejyonal anestezi altında yapılamaz. Ancak bu operasyonlarda da rejyonal yöntemlerin postoperatif analjeziye katkısı olur.

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

8- Sinir yaralanmasına bağlı uzun sürebilen rahatsızlık olasılığı az da olsa vardır (17).

2.2 PERİFERİK SİNİR BLOKLARI

Periferik sinirler, periferden merkezi sinir sistemine, merkezi sinir sisteminden periferiye uyarıları ileten yapılardır. Bir sinir, sinir liflerinin oluşturduğu fasikül adı verilen demetlerden oluşur. Fasiküllerin birkaçının bir araya gelmesiyle sinir trunkusları oluşur. Sinirin merkeze yakın olan fasikülleri distaldeki bölgeyi, periferiye yakın olanlar ise proksimal bölgeyi innerve eder. Bir sinirin periferindeki fasiküller merkeze yakın olanlardan daha önce bloke olur. Böylece proksimal bölgelerde distale göre daha önce anestezi sağlanır (12).

Sinirler, sinir lifi demetlerinin arasını dolduran bağ dokusundan oluşmuş epinörium denilen fibröz bir kılıfla sarılmıştır. Her bir sinir lifi demeti de epitel benzeri yassı hücrelerden oluşan perinörium ile çevrilidir. Bu yassı hücreler kenar kısımlarından sıkı birleşmelerle birleşir ve makro moleküllerin geçişini engelleyen bir bariyer

oluşturur (18). Perinörium bazı sinirlerde daha kalındır. Lokal anesteziik solüsyonun geçişinde perinörium en dirençli engeldir. Perinörium, beyin ve omuriliğı kaplayan pia materin periferik sinirdeki karşılığıdır (12).

Perinörium ile epinörium arasındaki boşluk beyin ve omurilikteki subaraknoid aralığa karşılık gelmektedir. Bir sinir kesitinin %25-75'ini epinörium oluşturur. En dıştaki bölümü kalınlaşıp bir kılıf oluşturur. Bu kılıfa epinöral kılıf denir. Bu kılıf en içteki epinöral dokuya oranla daha yoğundur. Epinörium perinöriuma oranla daha zayıf bir engeldir (12,19). Tek bir sinir fibrilinin üzerini saran bağ dokusu kılıfı ise endonöriumu oluşturur. Endonörium longitudinal dizilmiş kollajen fibrillerden oluşan gevşek bir dokudur (18).

Tek bir sinir lifi aksoplazma denen bir matriks içine gömülü santral bir nörofibril demetindeki aksondan oluşur. Aksoplazma; aksolemma adı verilen bir kılıfın içinde bulunur. Nörolemma aksolemmadan miyelin denen lipid bir madde kılıfıyla ayrılmıştır. Miyelin kılıf nörolemmal hücrelerden türemiştir ve sinir lifi çevresinde silindirik tabakalar ve konsantrik lameller şeklinde depolanır. Miyelin kılıflı liflere miyelinli lifler denir. Bazı sinir liflerinde miyelin yoktur ve bunlara miyelinsiz lifler denir (12).

Lokal anesteziikler miyelin kılıfına penetre olamazlar fakat nörolemma ve aksolemmaya miyelinin olmadığı noktalardan penetre olurlar. Miyelinin sinir lifi membranına lokal anesteziik ilaçların geçişini sınırladığı düşünülmektedir. Bu yüzden miyelinli fibrillerde ileti bloğı yapmak için daha yüksek konsantrasyonlarda lokal anesteziik solüsyonları gerekir (11).

2.2.1 Periferik sinir blokları sınıflaması

a) Boyun, Torax, Batında Periferik Sinir ve Pleksus Blokları

- Servikal pleksus bloğı
- Paravertebral blok
- İnterkostal sinir bloğı
- İlioingunal ve iliohipogastrik sinir blokları
- Transversus abdominis plan (TAP) bloğı

b) Üst Ekstremitede Periferik Sinir ve Pleksus Blokları

- İnterskalen blok
- Supraklaviküler blok
- İnfraklavüküler blok

-Aksiller blok

-Median, ulnar ve radial sinir blokları

-Supraskapular sinir bloğu

c) Alt Ekstremitede Periferik Sinir ve Pleksus Blokları

-Lumbal Pleksus Blokları

Femoral, lateral femoral kutanöz, obturator sinir bloğu

-Sakral Pleksus Blokları

Siyatik ve posterior femoral kutanöz sinir bloğu (20).

2.2.2 Periferik sinir bloklarında genel endikasyonlar ve kontrendikasyonlar

Periferik sinir ve pleksus bloklarında endikasyon ve kontrendikasyonlara dikkat edilmesi durumunda hem komplikasyon oranı azalır, hem de başarı oranı artar (21).

Genel endikasyonlar

-Genel anestezinin istenmediği ve kontrendike olduğu durumlarda,

-Yatan ve gününbirlik hastaların cerrahi uygulamalarında,

-Postoperatif analjezide,

-Algolojide diagnostik ve tedavi amacıyla uygulanır (20).

Genel kontrendikasyonlar

-Hastanın bloğu reddetmesi,

-Bloğun yapılacağı bölgede ciltte ve derin dokuda enfeksiyon olması,

-Blok bölgesindeki tümör, anatomik anomaliler veya damar protezi olması,

-Blok uygulanan bölge ve distalinde lokal sinir hasarı veya sistemik nörolojik hastalığın bulunması,

-Lokal anesteziklere karşı bilinen allerjidir (20).

2.3 SİYATİK SİNİR BLOĞU

Siyatik sinir lumbosakral pleksustan (L4-S3) köken alır ve vücuttaki en büyük sinirdir. Alt ekstremitenin motor ve duysal innervasyonunun önemli bir kısmından sorumludur. Lumbal pleksus ya da femoral blok ile birlikte uygulandığında tüm bacağın anestezisi sağlanabilir. Diz ve bilek seviyesindeki operasyonlarda, diyabetik ayak cerrahilerinin önemli kısmında kullanılabilir. Safen sinir tarafından duysal innervasyonu sağlanan bacağın iç yüzü dışında, dizin altında neredeyse tüm bacağın innervasyonundan sorumludur (22).

2.3.1 Endikasyonlar

- Diz cerrahisi
- Diz üstü ve patella altındaki amputasyonlar
- Tibia ve fibuladaki cerrahi girişimler
- Ayak bileği ve aşil tendonu cerrahisi
- Halluks valgus cerrahisi

2.3.2 Kontrendikasyonlar

- Ponksiyon bölgesindeki cilt enfeksiyonu
- Koagülasyon bozuklukları

2.3.3 Komplikasyonlar

- Hematom
- Vasküler yaralanma
- Pelvik organ perforasyonu (22)

2.3.4 Anatomi

Siyatik sinir, pelviste siyatik foramenden, priformis kasının hemen altından çıkar. Gluteal bölgede kas tabakalarının arasında seyrederek. Gluteus maksimus kasının altında (anteriorda) daha derin kas tabakalarının (süperior ve inferior gemellus kasları, obturator internus kası, kuadratus femoris kası) ise üstünde (posteriorda) yer alır. Orta hattan uyluğa doğru iner ve genellikle popliteal bölgede değişen seviyelerde tibial (L4-S3) ve peroneal sinir (L4-S2) dallarına ayrılır (22).

Siyatik sinir bloğu “üçü bir arada” bloğu ile birleştirildiğinde (femoral sinir, obturator sinir ve lateral femoral kutanöz sinir) tüm alt ekstremitenin anestezisini sağlayabilir (23).

2.3.5 Siyatik sinir bloğu teknikleri

2.3.5.1 Klasik teknik (Labat tekniği) veya posterior yaklaşım

Blokaj için en uygun yer sinirin foramen infra-piriformisten çıktığı noktadır. Lateral dekübitis pozisyonu verilen hastanın bloke edilen bacağı üstte kalacak şekilde kalçadan ve dizden bükülür (Sims pozisyonu). Diz masaya dayanır ve alt bacak düzdür (Resim 1).



Resim 1. Sims pozisyonu

Torakanter major ve spina iliaka posterior superior lokalize edildikten sonra bu iki noktayı birleştiren çizginin ortasından diklemesine medial bir çizgi daha çizilir ve enjeksiyon noktası bu çizgi üzerinde 5.cm de işaretlenir (Labat çizgisi). Bu nokta kişiye göre değişebileceğinden Winnie'nin önerisi ile daha önce belirtilen çizgiden başka torakanter majoru sakral hiatus ile birleştiren ayrı bir çizgi daha çizilir. Torakanter major ve posterior superior iliak çıkıntının orta noktasından dik inilen çizginin bu ikinci çizgiyi kestiği nokta iğne giriş yeri olarak işaretlenir.

Elektro stimülasyon kullanılmadan parestezi tekniğinden faydalanılmak istenirse, 80 mm uzunluğunda (nadiren daha uzun) atravmatik enjeksiyon iğnesi yukarıda anlatılan tekniğe göre ayak tabanına yayılan parestezi meydana gelinceye kadar ilerletilir. Kemikle temas olursa, iğnenin yönü düzeltilir. Bu teknikte başarısızlık oranı yüksektir (12,24).

2.3.5.2 Lateral siyatik blok

1959'da Ichiyanagi tarafından tanımlanmıştır. Bu blokta hasta sırtüstü yatırılıp kalça normal durumda bırakılır. Femurun posterioru boyunca torakanterin prominansının 3 cm lateralinde bir nokta işaretlenir. İğneyle bu noktadan 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 uyarana yanıt alınırsa 20-30 mL lokal anestezi verilir (12,16,24,25).

2.3.5.3 Anterior yaklaşım

1963 yılında Beck tarafından tanımlanmıştır. Siyatik sinir gluteus maksimus kasının en alt sınırından femurun medial yüzeyine geçer. Posterior femoral kutanöz sinir bazen blok düzeyinin üzerinden siyatik sinirden ayrılır, o zaman bu yaklaşımla kombine edilmelidir (26,27).

Supin pozisyonunda yatan hastanın spina iliaca anterior süperior ile pubik tüberkülü işaretlenir ve düz bir çizgi ile birleştirilir. Bu çizgi inguinal ligamente denk gelmektedir. Inguinal ligament 3 eşit parçaya bölünür. 1/3 medial ile orta parçayı birleştiren noktadan, torakanter majör ile medial tüberositas arasında inguinal ligamente paralel çizilen çizgiye inilen dik çizginin kesişme noktası enjeksiyon noktasıdır. İğne bu noktadan kemiğe değene kadar ilerletilir. Sonra geri çekilerek femur medialinde 5 cm'de daha dik girilir ve nörovasküler kompartman içinde femurun medial ve biraz daha posterioruna yönlendirilir. Aspirasyondan sonra küçük bir test doz enjeksiyondaki rahatlığa karar vermek için uygulanır. İğne eğer kas paketinde ise sıklıkta enjeksiyona çok direnç vardır. İğne en az direnç duyulan noktaya kadar ilerletilmelidir (loss of resistance). Erişkinlerde femoral yüzeyden siyatik nörovasküler kompartmana ortalama uzaklık 4,5-6 cm'den daha az değişiklik gösterir (28,29). Çocukluk çağında ise büyüklük ve yaş ile geniş değişiklikler göstermektedir. Bu teknik ile başarı oranı % 95,2 olarak verilmiştir (26,27).

2.3.5.4 Arkadan yaklaşım (Raj tekniği)

Bu teknikte hasta sırtüstü yatar, blok uygulanacak bacak litotomi pozisyonuna getirilir. Bu pozisyonunda siyatik sinir, torakanter majör ve iskial tüberositas 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 ilerletilip bu noktaya lokal anestezi solüsyon verilir (12,16,24,25).

2.3.5.5 Subgluteal yaklaşım

Siyatik sinirin subgluteal bloğu, siyatik sinir subgluteal bölgede daha yüzeysel seyrettiği için klasik yaklaşıma göre daha avantajlıdır. Klasik yaklaşımla

karşılaştırıldığında daha ağrısız ve konforlu bir yaklaşımdır. Özellikle obez hastalara çok uygundur. Bu yaklaşım diğer siyatik blok teknikleri ile karşılaştırıldığında, pelvik organ hasarına yol açmaması, damar hasarı riskinin az olması avantajlarına sahiptir. Ayrıca bu erişim yolu postoperatif analjezi için kateterin daha kolay yerleştirilmesini ve sabitlenmesini sağlar (12,24).

Hasta operasyon yapılacak bacak üstte kalacak şekilde Sims pozisyonunda yatırılır. Torakanter major ve tuberositas iskiadikayı birleştiren çizginin ortasından ikinci bir çizgi popliteal fossanın üst köşesine (siyatik çizgi) çizilir. Enjeksiyon noktası 3-4 cm distalde işaretlenir. Eğer hasta Sims pozisyonunda yatıyorsa, bu çizgi boyunca biceps femoris ile semitendinöz kaslar arasındaki oluk uygulamaya yardımcı olmak için palpe edilebilir. İşaretlenen noktadan stimülasyonlu iğne ile cilde 80° açı ile aşağı doğru uygun kontraksiyonlar alınana kadar ilerletilir. İğne femura temas ederse geri çekilerek içe doğru yönlendirilir. Bu teknikte deri ile siyatik sinir arasındaki mesafe (4-7 cm) Labat'ın klasik transgluteal tekniğine göre (6-7 cm) daha kısadır (12,24).

2.3.5.6 Parasakral yaklaşım

Bu yöntemde spina iliaka posterior süperior ve tuber iskiadikum palpe edilerek bunların arasında bir çizgi çizilir. Bu çizgi üzerindeki spina iliaka posterior süperiordan 6 cm distaldeki nokta iğne giriş yeridir. İğne giriş yeri ve iğnenin geçiş kanalı 2-3 mL lokal anesteziklerle infiltre edilip, sinir stimülatörüne bağlanmış 10-15 cm iğne ile ciltten dik açıyla girilerek ayakta dorsal veya plantar fleksiyon gözleninceye kadar ilerletilir. İğne kemikle temas ederse geriye çekilip 1-2 cm kaudale yönlendirilerek işlem tekrarlanır. Alt ekstremitede tam ve yeterli bir anestezi elde etmek için bu blok ile lumbal pleksus bloğu kombine edildiğinden uygulanacak lokal anestezi dozunu yükseleceği için, uygulamada hastanın özellikleri dikkate alınarak sistemik toksisite oluşturmayacak şekilde doz ayarlanmalıdır. Bu blokta oryantasyon noktası olarak torakanter majör dikkate alınmadığından özellikle kalça protezi gibi bu bölgede operasyon geçirecek hastalarda diğer yöntemlere göre avantaj sağlamaktadır (12,20).

2.4 LOKAL ANESTEZİKLER

Periferik sinir bloklarında lokal anestezikler tek başlarına, diğer lokal anesteziklerle kombine edilerek veya ağrı tedavisinde adjuvan ilaçlarla birlikte uygulanabilmektedir (20). Lokal anestezikler; sinirsel iletiyi reversibl olarak bloke

ederek vücudun belirli bir bölgesinde duysal, motor ve otonomik fonksiyonların geçici kaybına yol açan kimyasal ajanlardır (30). Lokal anesteziğin etkileri lokal ve sistemik olup, lokal etkileri sadece etkiledikleri sinirlerin yayılım alanında, sistemik etkileri ise ilacın enjekte edildiği yerden absorpsiyonu veya sistemik olarak verilmesi ile ortaya çıkar ve doz bağımlıdır (31). Lokal anesteziğin, uygulama yerinden absorbe olup kan düzeyleri yeterince yükseldiğinde çeşitli organ sistemlerini etkilerler. Başlıca sistemik etkilerini santral sinir sisteminde gösterirler. Düşük konsantrasyonlarda sedasyon, görsel ve işitsel bozukluklar, huzursuzluk, sersemlik ve anksiyeteye neden olurken, yüksek konsantrasyonlarda nistagmus, titreme, konvülsiyon, solunum ve kardiyak depresyon oluşturabilirler (12,23).

Lokal anesteziğin ester ve amid grupları olarak iki ana başlıkta toplanırlar. Ester grubu benzoik asit veya orto, meta, para aminobenzoik asit türevleridir. Ester grubu zayıf bazıktır (pH 3-6) ve güçlü hidroklorik asit tuzları içerir. Kokain, piperokain ve heksikain benzoik asit esterleridir. Ester bağı genellikle stabil olmadığından bu ajanlar solüsyon içinde hidrolizle, vücutta ise psödokolinesteraz ile yıkılmaktadır. Ester grubunun preparatları hızla tüketilmeli ve sterilizasyona dikkat edilmelidir. Ayrıca ester bağı kısa etki süresi ve toksisitesinin azalması gibi özellikleri de sağlamaktadır (12,32).

Amid bağı ise daha stabil olup sterilizasyon ve pH değişikliklerinden etkilenmemektedir. Bu ajanlar karaciğerde metabolize olmakta, çok azı ise değişmeden idrarla atılmaktadır. Amid tipi ajanların klinikte başlıca kullanılanları lidokain, prilokain, dibukain, mepivakain, bupivakain ve etidokaindir (12).

Periferik sinir bloklarında genellikle amid tipi lokal anesteziğin kullanılmakta ve bunların konsantrasyonları blok tipine göre değişmektedir. Örneğin, sempatik blok ve postoperatif ağrı kontrolü için düşük konsantrasyon, anestezi için daha yüksek konsantrasyonlara ihtiyaç duyulur. Bu nedenle periferik sinir ve pleksus bloklarında kullanılan lokal anesteziğin doz, konsantrasyon ve volümleri önemlidir (33).

Alt ekstremitede tam anestezi sağlayabilmek için lumbal ve sakral pleksus bloklarının kombinasyonu gerektiğinden yüksek dozda lokal anesteziğin uygulaması çoğunlukla kaçınılmaz olmaktadır. Ancak bu bölgedeki blok uygulamalarında lokal anesteziğin absorpsiyonu daha yavaş olduğundan, intravenöz uygulanmadıkları sürece sistemik toksisite riski diğer bloklara göre daha azdır (20).

2.4.1 Ester tipi lokal anestezikler

- Kokain
- Prokain
- Klorprokain
- Tetrakain

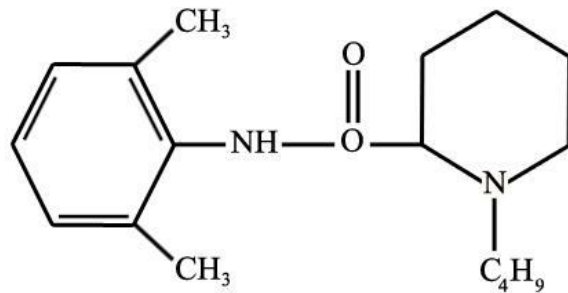
2.4.2 Amid tipi lokal anestezikler

- Lidokain
- Prilokain
- Mepivakain
- Etidokain
- Ropivakain
- Levobupivakain
- Bupivakain

2.4.3 Bupivakain

Bupivakain, ilk kez 1963 yılında L.J. Telivuo tarafından klinik uygulamaya sokulmuştur. Bugün pek çok ülkede preoperatif ve postoperatif ağrı kontrolünde sıklıkla kullanılan amid tipi lokal anesteziktir. R(+) ve S(-) enantiomerlerinden oluşan bir rasemik ajandır. Piperidin halkası üzerine butil grubu eklenmiştir (16,34,35).

Kimyasal adı 1-n-butil-DL-piperidin-2-karboksilikasid-2,6dimetilanilid-hidroklorid'dir. Moleküler formülü $C_{18}.N_2O.H_{28}.HCl$ 'dir (Şekil 1).



Şekil 1. Bupivakain'in kimyasal yapısı

2.4.3.1 Farmakokinetik özellikleri

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 plazma bupivakain 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 α -yarı ömrünün 2,5 saat, β -yarı ömrünün 4-5 saat olduğu tespit edilmiştir. Bupivakain %70-90 oranında proteinlere bağlanır. Proteine bağlanmayan aktif kısmı lidokainin 1,7 mepivakainin ise 1,5 katıdır (11,32,36).

Bupivakain diğer amid grubu lokal anestezikler gibi karaciğerde metabolize edilir. Sürekli intravenöz uygulamalarında analjezik seviyelere ulaşınca 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 idrarla atılır. Yarı ömrü erişkinde 9 saattir. Plasental bariyeri diğer lokal anestezik ilaçlar gibi pasif difüzyonla geçmesine rağmen en düşük plasental seviyenin bupivakain ile olduğu bildirilmektedir (12,16,32,36).

2.4.3.2 Farmakodinamik özellikleri

Lidokain ve mepivakainden 3-4, prokainden 8 kat daha güçlü etkinliğe sahiptir. Bupivakain periferik sinir blokları için güvenilir bir ajandır. Duysal anestezik etki mekanizması 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 (11).

Bupivakainin %5 dekstroza içindeki %0.5'lik konsantrasyondaki solüsyonunun 1 mg'ı spinal sinir köklerini 1-1.5 segment bloke eder. Alt ekstremit 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 batin cerrahisi için genellikle 2.5-3.5 mL (12.5-17.5 mg) bupivakain yeterli analjezi sağlar. Üst batin cerrahisi için 3.5-4.5 mL (17.5-25 mg) bupivakain önerilmektedir (11,12).

İnfiltrasyon bloğu için %0.25'lik konsantrasyonu adrenalin ile birlikte anestezi etki sağlar. Periferik sinir bloğunda %0.5 konsantrasyonda tek başına veya adrenalin 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 (11,12).

Epidural blokta %0.25'lik konsantrasyonda, 20 mL obstetrik anestezi için yeterlidir. Alt ekstremitte cerrahisi için epiduralden verilen %0.5 konsantrasyondaki bupivakainin 20 mL'si iyi bir anestezi elde edilmesini sağlar (12,36).

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 (12,36).

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 ve 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 (36).

2.4.3.3 Sistemik toksisite

Aşırı dozun neden olduğu yüksek plazma yoğunlukları, hızlı absorpsiyon ve en sık olarak da yanlılıkla damar içi enjeksiyon sonucu ortaya çıkar. Bupivakainin toksik doz konsantrasyonu 4-5 µg/ml olup total dozu 2-2.5 mg/kg'ı geçmemelidir. Maksimum önerilen doz erişkin hasta için 200 mg'dır; eğer adrenalin eklenirse 250 mg'ı geçmemelidir. Tekrarlanan dozlar ilk dozun yarısı veya ¼ ü kadar olabilir (37). Sistemik toksik etkisi KVS ve SSS üzerine olmaktadır (11).

Bupivakain'in S izomerinin R izomerine göre daha az kardiyotoksik etkili olduğunu gösteren pek çok çalışma mevcuttur. Steroselektivite ve lipofilik özellik lokal anesteziklerin miyotoksisite patogenezinde önemli risk taşımaktadır. Rasemik bupivakain doku hasarını daha belirgin yapmaktadır (38,39,40). Ayrıca, bupivakainin olumsuz kardiyak etkilerinin Ca^{++} kanalları ve intrasellüler Ca^{++} akımı ile etkileşimine

ve mitokondrilerde ATP sentezi üzerine olan etkilerine bağılı olduğu bulunmuştur. Bunun yanında, bupivakainin miyokard kontraksiyon gücünü azaltması, depolarizasyon hızını ve aksiyon potansiyel amplitüdünü düşürmesi, kardiyak depresan etkiye katkıda bulunur (34,41,42,43).

2.4.3.4 Santral sinir sistemine etkileri

Bupivakain'in SSS toksisitesinde diğerk lokal anesteziklerdeki gibi başlangıçta serebral korteksteki inhibitör yollar, sonra tüm sistemler deprese olduğundan, belirtiler önce stimülasyon daha sonra depresyonla karakterizedir. Kortikal uyarılma ile heyecan, huzursuzluk, baş ağrısı, baş dönmesi, kulaklarda uğultu, nistagmus, ağız çevresinde ve dilde uyuşma, titreme ve kas seyirmeleri daha sonra da konvülsiyon gelişir (11,16). Medüller merkezin uyarılmasıyla arter kan basıncı, kalp atım hızı ve solunum sayısında artma, ritminde değişiklik ve bulantı kusma görülür. Depresyon belirtileri olarak da oryantasyon bozukluğu, sedasyon, bilinç kaybı, arteriyel kan basıncında düşme, kalp atım hızında azalma veya durma ve apne gelişir (11,16).

2.4.3.5 Kardiyovasküler sisteme etkileri

Kardiyotoksosite, hem doğrudan hem dolaylı kardiyak etkilerinin sonucudur. Doğrudan etkileriyle kardiyak debide azalma, hipotansiyon, kardiyak arreste yol açabilecek ventriküler taşikardi ve kalp bloğu görülebilir. Dolaylı etkiler sempatik kardiyak innervasyonun blokajını veya diğerk SSS ile ilgili mekanizmaları içerebilir. Miyokardiyal Na⁺ kanallarının blokajı, iletim gecikmesine ve QRS uzamasına yol açar. Bupivakainin kardiyotoksitesi, yüksek lipofilik özelliğine ve miyokard Na⁺ kanallarına karşı yüksek afinitesine bağılıdır. Yüksek dozda hızlı veya ven içine yanlışlıkla enjeksiyon yapıldığında; önce atriyoventriküler ileti yavaşlar. EKG'de QRS kompleksinde genişleme, hipotansiyon, bradikardi gelişebilir ve oldukça sık olarak ventriküler taşikardi, ventriküler fibrilasyon sonrası asistoli görülebilir. Bupivakain ile oluşan kardiyotoksosite resüsitasyona kolay cevap vermemektedir (11,16,34,41).

Lokal anesteziklere bağılı kardiyovasküler kollarstan etkilenen hastaların resüsitasyonu konusunda ümit verici bir gelişme olan İntravenöz Lipid Emülsiyonu (IVLE) kullanımı hızla yaygınlaşmaktadır (17).

2.5 ADJUVAN İLAÇLAR

Periferik ve santral blok uygulamalarında analjezik etkinin başlangıcını hızlandırmak, kalitesini artırmak ve süresini uzatmak amacı ile analjeziklerin etkilerini potansiyelize eden adjuvan ilaçlar kullanılmaktadır (14,15). Günümüzde kullanılan veya denenmiş adjuvanlar şu şekilde sıralanabilir (12).

- Vazokonstrüktörler
- Opioidler
- Deksmedetomidin
- Klonidin
- Neostigmin
- Adenozin
- Somatostatin
- Ketamin

2.5.1 Vazokonstrüktörler

Uzun yıllar boyu lokal anesteziklerle birlikte kullanılan tek adjuvan ilaçlar vazokonstrüktörler olmuştur. Lokal anestezikler genellikle vazodilatatör etkiye sahiptir. Lokal anesteziklerin vazokonstrüktörler ile birlikte kullanımı vasküler emilimi azaltacağından sinir üzerindeki etkinliği ve süresi uzayacaktır. Genellikle epinefrin (1:200.000) kullanılır. Epinefrinin yanısıra felipressin ve fenilefrin de kullanılabilir. Epidural ve spinal anestezide lidokain ve bupivakaine epinefrin ve fenilefrin eklendiğinde anestezi süresinin %25 uzadığı belirtilmektedir (12).

2.5.2 Opioidler

Nöraksiyel blokta adjuvan olarak hemen hemen 30 yıldır kullanılan opioidler bugün hala popülaritesini sürdürmektedir. İntratekal bupivakain veya ropivakainle kombine olarak kullanılan morfinin postoperatif analjezi süresini uzattığı bilinmektedir. Yapılan bir çalışmada, spinal anestezide lidokaine eklenmiş 20 µg fentanilin duysal blok süresini artırdığı fakat motor blok süresine etkisi olmadığı gösterilmiştir (44). Fentanilin analjezik etkisi doz bağımlı olup optimal doz aralığı 10-25 µg'dır. İntratekal opioidlerin başlıca yan etkileri solunum depresyonu, üriner retansiyonu, kaşıntı ve bulantı-kusmadır. Periferik opioid reseptörleri başlıca primer afferent nöronların son

terminallerinde lokalizedir. Bununla birlikte, opioidlerin perinöral enjeksiyonu sonrası mekanizması ile ilgili tartışmalar devam etmektedir (45).

2.5.3 Deksmetomidin

Klonidine göre daha selektif bir α -2 reseptör agonistidir. Yoğun bakım ünitelerinde ve entübe olmamış hastalarda intravenöz sedasyon amacıyla kullanılmaktadır. Yakın zamanda yapılan bir çalışmada isobarik bupivakaine eklenen 5-10 ug deksmedetomidinin motor ve duysal blok süresine doz bağımlı olarak etkisi olduğu gösterilmiştir (46). Başka bir çalışmada intratekal bupivakaine eklenmiş 30 ug klonidin veya 3 ug dexmedetomidinin motor ve duysal blok süresinde benzer bir uzamaya neden olduğu gösterilmiştir (14). İntratekal adjuvan olarak kullanılan alfa-2 agonistler bradikardi ve hipotansiyona neden olmaktadır. Periferik sinir bloklarında adjuvan olarak kullanımı ile ilgili yapılan bir çalışmada siyatik sinir bloğunda bupivakaine eklenmiş yüksek doz deksmedetomidinin motor ve duysal blok süresini artırdığı saptanmıştır (47). Son zamanlarda yapılan çalışmalarda insanlarda rejyonal ve nöraksiyel anestezide deksmedetomidinin etkili ve güvenilir olduğu ileri sürülmektedir (14,48).

2.5.4 Klonidin

İlk defa 1984 yılında, Tamsen ve Gordh tarafından kullanılmaya başlanan klonidin bir alfa-2 reseptör agonistidir. Lipofilik bir ilaçtır ve intratekal olarak kullanıldığında doz bağımlı olarak duysal blok süresini uzatmaktadır. Yapılan bir çalışmada ortopedik cerrahide bupivakaine eklenmiş intratekal klonidinin, 24 saatlik morfin tüketimini %40 azalttığı gösterilmiştir (49). Başka bir çalışmada periferik sinir bloğunda lidokain ile kombine edilen klonidinin duysal blok başlama zamanını azaltıp analjezi süresini artırdığı gösterilmiştir (50). Klonidinin başlıca görülen yan etkileri, sedasyon, hipotansiyon, bradikardi ve ağız kuruluğudur (45).

2.5.5 Neostigmin

Kolinesteraz inhibitörü olan neostigmin, lokal anesteziklerle kombine edildiğinde postoperatif analjezi süresini uzatırlar. Neostigminin 50 μ g ve üzeri dozlarda bulantı kusma gibi yan etkileri gösterilmiştir. Epidural/intratekal uygulanması ile ilgili çalışmalar kısıtlıdır (45).

2.5.6 Adenozin

Bütün vücut hücrelerinde bulunan endojen bir nükleoziddir. S adenilhomosistein veya adenosin trifosfatın enzimler ile yıkılmasıyla ortaya çıkmaktadır. Etki mekanizması α -1 reseptörleri üzerindendir. İntravenöz kullanımı ile nosiseptif ve nöropatik ağrıda analjeziklerin etkinliğini artırır (12).

2.5.7 Somatostatin

Esas etkisi büyüme hormonu inhibisyonudur. Spinal uzun süreli kullanımına ait toksisite çalışmaları olmamakla beraber özellikle akut postoperatif ağrı tedavisinde iyi bir adjuvan olduğu bildirilmektedir. Bulantı, ağız kuruluğu ve uyku hali yapabilir (12).

2.5.8 Ketamin

Ketamin ilk defa 1965 yılında klinik kullanımına başlanmış bir fensiklidin derivativesidir. Analjezik ve antihiperaljezik özellikleri olan non kompetitif N metil D aspartat (NMDA) reseptör antagonistidir. Doğru bir şekilde kullanıldığında ketamin ucuz ve çok yönlü bir ilaçtır (51).

2.5.8.1 Kimyasal yapı ve izomerleri

Ketamin'in moleküler yapısı [2-(0-klorofenil)-2-metil-aminosikloheksan]'dır (Şekil 2). Ketaminin de S(+) ve R(-) olmak üzere iki enantiyomeri vardır. S(+) ketamin R(-) ketamine göre 2-3 kat potenttir. S(+) ketamin ile derlenme daha hızlı iken, halusinojenik potansiyel ise daha düşüktür (3,52).



Şekil 2: Ketaminin moleküler yapısı [2-(0-klorofenil)-2-metil-aminosikloheksan]

2.5.8.2 Fiziksel özellikleri

Asidik (pH=3.5–5.5) ve suda eriyebilme özelliği olan ketamin i.v. ve i.m. uygulamaya elverişli olup içerisinde benzoatonyum klorür bulunmaktadır. Lipit eriyebilirliği tiyopentale göre 5 ila 10 kat daha fazla ve pKa'sı 7.5' dir (6,52).

2.5.8.3 Metabolizma

Ketamin, hepatik mikrozomal enzimler yoluyla N–demetilasyona uğrayarak norketamine dönüşür. Ketamine göre %20-30 daha az aktif olan norketamin ise hidroksinorketamine dönüştükten sonra suda eriyebilen glukuronidlere bağlanarak idrar yoluyla atılır. Norketamin dışındaki yıkım ürünlerinin aktivitesi tam olarak aydınlatılamamıştır (6).

2.5.8.4 Farmakokinetik özellikleri

Ketaminin lipit çözünürlüğünün yüksek olması nedeniyle geniş bir dağılım hacmi vardır (3L/kg). Klirensi de göreceli olarak yüksektir (890-1227 mL/dk). Eliminasyon yarı ömrü ise kısadır (2-3 saat). Ortalama tüm vücut klirensi 1,4 mL/dakika olup, bu da hepatik kan akımına eşittir. Hepatik kan akımındaki değişiklikler ilacın klirensini etkiler. İnhalasyon ajanları, β -blokerler ve simetidin gibi hepatik kan akımını azaltan ilaçlarla kullanıldığında klirensi düşer (20).

2.5.8.5 Etki mekanizması

Ketaminin verilmesiyle önce beyindeki assosiyasyon yollar bloke olmakta ve daha sonra retiküler aktive edici ve limbik sistemler etkilenmektedir. Talamokortikal sistemin deprese olması ve limbik sistemin aktivasyonu ile beyin bu iki bölgesi “dissosiyasyon” olmaktadır (53). Bu nedenle ketaminin oluşturduğu anesteziye “dissosiyatif anestezi” denmektedir. İlaç verildikten sonra dissosiyatif-kataleptik evreye girilirken hastanın gözleri açılır, horizontal veya vertikal nistagmus görülebilir. Daha sonra göz küreleri sabitleşir ve ortadadır. Bu sırada hasta farmakolojik olarak çevreden izoledir, yani beyin afferent uyarıları değerlendirip uygun cevabı veremez. Psikolojik olarak ağırlıksızlık ve uçma hissi vardır (53).

Ketaminin oldukça kuvvetli analjezik etkisi vardır. Santral etki yanında, spinal kord arka boynuzlarını da etkilemektedir. İlk çalışmalarda ketaminin opioid

reseptörlerine bağlandığı ileri sürülmüştür. Ketaminin NMDA reseptörlerini direkt veya indirekt etkilediği gösterilmiştir (53,54,55).

Etki süresi doza bağımlı olmak üzere kısadır. Bilinç 1 mg/kg'lık dozun i.v. enjeksiyonundan 3-10 dakika sonra dönmeye başlarken, 2 mg/kg'lık dozdan sonra bu süre 10 dakikanın üzerindedir. Kas içi uygulamada ise bilincin dönmesi 20-40 dakika sürebilir. Ancak bilinç döndükten sonra hasta çevresi ile ilgisizdir ve sözel ilişki kurmak 1 saat kadar sürebilir. Daha sonraki saatler içinde yorgunluk, uykuya meyil ve görme bulanıklığı olabilir. Bu yüzden hasta rahat bırakılmak ister (53).

2.5.8.6 Sistemik etkileri

2.5.8.6.1 Solunum sistemi

Başlangıçta solunumda geçici ve hafif depresyon olur. Ancak hava yolu açıktır. Bronkodilatatör etkisi vardır (54). Sekresyonları arttırır. Öksürük, hıçkırık ve laringospazm nadiren görülür. Yenidoğan ve 6 aylığa kadar olan bebeklerde normal dozlarda solunum depresyonu olabileceğinden doz azaltılmalıdır. Koruyucu refleksler aktif kalır ve yutma devam eder. Böylece mukus, tükürük veya regürjite edilmiş materyal yutulabilir. Laringeal refleksler de korunur. Ancak bu özellik sedasyon veya opioid premedikasyonu ile kaybolabilir. Premedikasyon yapılmadığında, tükürük ve trakeal mukus salgılanması artar ve sorun yaratabilir (53).

2.5.8.6.2 Dolaşım sistemi

Kan basıncı ve kalp atım hızında doz ilişkili olarak, enjeksiyonu izleyen 3-4 dakika içinde ortaya çıkan ve 10-20 dakika sonra ortadan kalkan, bir artış olur. Kan basıncındaki artış %15-30 civarındadır. Başlangıçta katekolamin salınmasının artması ve baroreseptör aktivitesinin azalmasına bağlı olabileceği düşünülen bu pressör etkinin, doğrudan santral sinir sisteminin uyarılmasına bağlı olduğu anlaşılmıştır (53). Direkt etki ile orta derecede miyokardiyal depresyon yapabilirse de bu, pressör etki ile ortadan kaldırılır. Ancak genel durumu bozuk, yüksek risk taşıyan hastalarda veya kalp hastalarında depresyon hakim olabilir ve hipotansiyon gelişebilir (52). Genellikle aritmi yapmamasına rağmen miyokardiyal oksijen tüketimini arttırdığı için ciddi koroner hastalarında kullanılmamalıdır (53).

2.5.8.6.3 Kas-iskelet sistemi

Anestezi yüzeyel iken görülebileceği gibi yeterli derinlikte de olsa kas tonus artışı, istemsiz hareketler ve ekstremitelerde tonik-klonik hareketler olabilir. Bunlar anestezinin yetersizliği şeklinde değerlendirilerek ilaç tekrarlanırsa, aşırı dozaja neden olunabilir (53). Süksinilkolin ve pankuronyum gibi kas gevşeticilerinin etkilerini potansiyalize eder. Serum potasyum değerini hafifçe düşürür (54).

2.5.8.6.4 Santral sinir sistemi

Beyin kan akımı, metabolizma hızı, oksijen tüketimi ve beyin-omurilik sıvısı basıncını arttırır. Ketamin diğer anesteziik maddelerden farklı olarak, hipokampus bölgesinden tespit edilen EEG dalgalarında petit mal epilepside olduğu gibi teta dalga aktivitesini artırarak eksitatuvar bir SSS etkisi göstermektedir (20).

2.5.8.6.5 İmmün sistem

İmmün sistemi deprese etmemesi nedeniyle, yanıklı ve kemoterapi almakta olan direnci düşük hastalarda ketamin tercih edilmektedir (53).

2.5.8.6.6 Diğer sistemler

Bazı vakalarda gözyaşı salgılanması ve terleme meydana gelmektedir (53). Göz reaksiyonları ilginç bir sıra izler. İndüksiyonun hemen ardından gözler kapanır. Fakat bir dakika sonra açılır ve nistagmus görülür. Gözlerin kapanması analjezinin hafiflediğinin işareti olabilir. Göz içi basıncında hafif yükselme postoperatif dönemde diplopi yapabilir (53). Hastaların 1/5'inde kendiliğinden geçen eritematöz döküntü görülebilir. Kan şekeri 1-15 dakikada en yüksek olmak üzere, 2 saat içinde düzelen bir yükselme olur. Ketamin infüzyon anesteziisinden sonra bazı hepatik fonksiyon testlerinde; örneğin alanin aminotransferaz (ALT) ve gamaglutamiltransaminaz (GGT)'da geçici yükselme olabilir. Porfiriyalı hastalarda güvenle kullanılabilir. Yüksek dozlarda uterus kontraksiyonlarının sıklığını ve gücünü arttırır (53). Dokular tarafından çok iyi tolere edilir. Bu özellik ketaminin i.m. yolla da tam olarak etki yapmasını sağlayarak, damar bulmanın güç olduğu durumlarda ketamine önemli bir üstünlük kazandırır (52).

2.5.8.7 Klinik kullanımı

Arteriyel kan basıncını düşürmemesi, analjezi sağlaması ve i.m. uygulanabilmesi ketamini önemli bir ajan yapmaktadır. Anestezi indüksiyonunda ve kısa cerrahi girişimlerde (yanık pansumanı değişimi, radyolojik girişimler gibi) anestezinin idamesi için i.v. veya i.m. yolla uygulanabilir. Doz aralığı i.v. uygulama için 1-2 mg/kg, i.m. uygulama için 5-10 mg/kg'dır. İntravenöz uygulama ile etkisi 30-60 saniye içinde başlar ve 5-10 dakika sürer. Analjezik etkisi 40 dakika, amnezik etkisi 2 saat sürer. İntramusküler uygulama ile 2-6 dakikada anestezi sağlanır ve etkisi 10-30 dakikada sona erer. Nistagmus veya şaşılık indüksiyonun yeterliliğini gösterir. Gerekğinde başlangıç dozunun 1/3-1/2'si kadar tekrarlanabilir. İnfüzyon şeklinde hem anestezi hem de analjezi amacıyla kullanılmıştır. Yüksek infüzyon hızlarında ciddi bronkospazm tedavisinde kullanılmıştır (53).

Ketamin genel anestezik bir ajan olmakla birlikte son 15 yılda bu yönlerinin dışında opioidlerin yaptığı analjeziyi potansiyelize etmek, opioidin neden olduğu akut toleransı engellemek, antiinflamatuvar ve antitümör etkileri gibi pek çok yararlı özellikleri olduğu rapor edilmiştir. NMDA reseptörlerinin nonkompetitif antagonisti olması dışında, inhibitör monoaminerjik ağrı yolağının aktivasyonuna neden olduğu bildirilmektedir (56). Bunun yanı sıra, mü (μ), delta (δ) ve kappa (κ) opioid reseptörleri ile etkileşerek analjezik etkinlik gösterdiği belirtilmiştir (57,58). Bazı çalışmalarda da ketamin'in periferik mekanizmalar üzerinden lokal anesteziklerin etkilerini arttırdığı ileri sürülmüştür (7,59). Analjezi amacıyla intratekal, epidural ve oral yolla kullanımı tanımlanmıştır (53,60). Ketaminin serebrospinal sıvıdaki konsantrasyonu plazmadakinin iki katıdır. Bununla birlikte, eliminasyon yarı ömrü her iki ekstrasellüler kompartmanda benzerdir. Bu klinik aktivitenin asıl belirleyicisinin ketaminin sistemik absorpsiyonunun olduğunu destekler (53).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma, İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Etik Kurul onayı (Etik kurul no: 2011/A-83) alındıktan sonra, İnönü Üniversitesi Deney Hayvanları Üretim ve Araştırma Merkezi'nin uygulama kurallarına uyularak gerçekleştirildi. Çalışmada normal motor aktiviteye sahip, 175-235 g arası, 64 adet, Sprague-Dawley türü, dişi rat kullanıldı.

Nörolojik ve davranışsal muayeneyi yapacak araştırmacıya, deney ortamına ve deney yöntemlerine alıştırmak için ratlar 15 gün süresince yakından takip edildi. Bu alıştırma süreci ile deney sırasındaki stres kontaminasyonunun minimize edilmesi ve deney performansının artırılması hedeflendi. Deneyden 24 saat öncesinde ratlar 12 saat aydınlık, 12 saat karanlık ortamda bırakıldı. Beslenmelerinde bu süreçte herhangi bir değişiklik yapılmadı.

3.1 Çalışma ilaçlarının hazırlanması

Çalışmada bupivakain (bupivakain hidroklorür, Marcaine® %0,5, Astra Zeneca) ve ketamin (ketamin hidroklorür, Ketalar®, 1mL=50mg, Pfizer) kullanıldı. Ketamin belirlenen dozlara ulaşabilmek için, % 0,1- 0,05 konsantrasyonda olacak şekilde normal salin ile seyreltildi. Deneye başlanmadan hemen önce her rat için uygulanacak test dozu toplam volüm 0,2 mL olacak şekilde 30 gauge insülin enjektörüne hazırlanıp etiketlendi.

3.2 Deneyisel model oluşturulması ve deney gruplarının belirlenmesi

Eter anestezisi uygulanan ratlar yüzüstü pozisyonda tespit edildi. Posterior yaklaşım ile bacakta torakanter majör ve iskial tuberositas işaretlendi. İşaretli noktalar

arasından lateral insizyon yapılarak cilt-cilt altı açıldıktan sonra yüzeyel fasya ve kaslar ekarte edildi (Resim 2). Siyatik sinir bifurkasyon noktasının proksimalinde epinöryum ve perinöryum bütünlüğüne zarar vermeden siniri çevreleyen fasya bulundu. İlk gruba sadece siyatik sinir diseksiyonu yapıldı (Sham grubu, n=8). Diğer gruplara daha önceden hazırlanan test dozları (toplam volüm 0,2 mL) siyatik siniri çevreleyen fasya altına enjekte edildi. Daha sonra yüzeyel kas planları yaklaştırılarak 4-0 ipek ile sütüre edildi. Cilt metal klipslerle kapatıldı. Cerrahi işlemin bitiminden sonra eter anestezisi sonlandırıldı.

Her gün bir grup rat çalışmaya alındı. Deneyin 1. aşamasında nörolojik ve davranışsal değerlendirme için sham grubu dahil toplam 7 grup oluşturuldu. Uygulanan test dozlarına göre diğer gruplar şöyle belirlendi: Salin grubu (n=8); 0.2 mL salin, Bup grubu (n=8); 0.1 mL %0.5 bupivakain+0.1 mL salin, Ket0.5 grubu (n=8); 0.1 mL ketamin 0.5 mg/kg+0.1 mL salin, Ket1 grubu (n=8); 0.1 mL ketamin 1 mg/kg+ 0.1 mL salin, BupKet0.5 grubu (n=8); 0.1 mL %0.5 bupivakain+ 0.1 mL ketamin 0.5 mg/kg, BupKet1 grubu (n=8); 0.1 mL %0.5 bupivakain ve 0.1 mL ketamin 1 mg/kg. Ratların uyanmasını takiben proprioseptif, duysal ve motor blok süreleri değerlendirildi.



Resim 2. Siyatik sinir

3.3 Nörolojik ve davranışsal değerlendirme

Çalışmaya alınan ratlara önce proprioseptif testler, sonra motor değerlendirme ve son olarak da duysal testler yapıldı. Değerlendirmeler ilk 30 dakika 2 dakikada bir, sonraki 30 dakika 10 dakikada bir, birinci saatten sonra motor ve duysal blok dönünceye

kadar 15 dakikada bir, siyatik sinir bloğunda kullanılan test dozları açısından kör, tek bir araştırmacı tarafından gerçekleştirildi.

Proprioseptif duyu değerlendirmesi; dinlenme postürü ile postüral reaksiyonlardaki cevaba göre ('Taktıl yerine koyma cevabı' ve 'sıçrama cevabı') yapıldı. Rat normal dinlenme pozisyonundayken, ayak parmaklarının dorsal yüzeyleri zemine temas edecek şekilde fleksiyona getirilip tekrar eski pozisyonuna getirebilmesi 'taktıl yerine koyma cevabı' olarak değerlendirildi. Sıçrama cevabını değerlendirmek için ise; 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 (61,62). Bu test ile elde edilen sonuçlar var (+) ya da yok (-) olarak kaydedildi.

Motor fonksiyon; ratların arka ayağına ağırlık verebilmesi, sıçrama yetisi, kuyruğundan asıldığında pençesi ile kavrayabilmesi ve yürüyebilme yetisine göre değerlendirilerek 4'lü skala ile yapıldı: 0-normal motor fonksiyon, 1-normal dorsifleksiyon, rat kıvrılmış ayak parmakları ile yürüyor, 2-orta düzeyde dorsifleksiyon, rat kıvrılmış ayak parmakları ile yürüyor, 3-dorsifleksiyon yok, rat kıvrılmış ayak parmakları ile yürüyor (62,63).

Akut nosiseptif yanıt mekanik (çekinme refleksi) ve termal (hot plate testi) olmak üzere iki farklı test ile değerlendirildi. Çekinme refleksi kalça, diz ve ayak bileğindeki fleksör kasların kontraksiyonu ile oluşur. Polisinaptik bir reflekstir ve ekstremiteye ağırlı uyaran verilerek indüklenir. Çekinme refleksinin şiddeti ve süresi verilen ağırlı uyaranın şiddetine bağlıdır. Çalışmada yüzeyel 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 ağırlı uyaran aynı araştırmacı tarafından aynı şiddette ve aynı sürede (1 sn) verildi. Sonuçlar var (+) ya da yok (-) olarak kaydedildi. Ayrıca, ratlar hot plate cihazına (Columbus Instruments, Columbus, USA) yerleştirilerek blok uygulanan ayağın çekinme süresi değerlendirildi (Resim 3). Cihazın yüzey ısısı 52.5° olarak ayarlandı ve cerrahi işlem öncesi tüm ratların hot plate testine karşı tepki süreleri (bazal

değer) belirlendi. Bazal değer için ölçüm iki defa yapıldı ve ortalaması alındı. Ölçümler esnasında dokularda ısıya bağlı hasar oluşumunu önlemek için ratlar hot plate üzerinde en fazla 60 sn tutuldu (cut-off time: kesilme zamanı) (64,65).



Resim 3. Hot plate

3.4 Histopatolojik değerlendirme

Deneyin 2. aşamasında histopatolojik değerlendirme için siyatik sinir eksizyonu yapıldı. Gruplarda yeterli sayıda deney hayvanı oluşturabilmek için, nörolojik ve davranışsal değerlendirme sonrası, Sham ve Salin grubundaki ratların diğer bacakta siyatik sinirlerine aynı işlemler tekrar edildi. Ayrıca Bup grubuna 8 deney hayvanı daha eklendi. Böylece her grupta 16 siyatik sinir parçası olacak şekilde 5 grup oluşturuldu: Sham grubu (n=16), Salin grubu (n=16), Bupivakain grubu (n=16), Ketamin grubu (Ket0.5+Ket1) (n=16), Bupivakain ve Ketamin grubu (BupKet0.5+BupKet1) (n=16). Siyatik sinirlerin yarısı 1. günde (24 saat sonra) diğer yarısı 8. günde rasgele eksize edildi. Siyatik sinirlerin eksizyonu eter anestezisi altında, enjeksiyon bölgesinden 1,5 cm olacak şekilde yapıldı.

Alınan sinir dokusu örnekleri ışık mikroskopik inceleme için % 10'luk formaldehit ile 24 saat tespit edildi. Tespit işlemi sonrasında sinir dokusu örnekleri rutin histolojik doku takip işleminden geçirildikten sonra longitudinal ve transvers

düzlemlerde kesit alınacak pozisyonlarda parafin bloklara gömüldü. Parafin bloklardan mikrotom yardımıyla 6 µm kalınlığında kesitler hazırlandı. Lamlar üzerine alınan kesitler Hematoksilen-Eozin (H-E) ile boyandıktan sonra Leica DFC 280 ışık mikroskobu ve Leica Q Win Plus V3 Görüntü Analiz Sistemi (Leica Microsystems Imaging Solutions, Cambridge, UK) ile incelenerek fotoğraflar çekildi.

Işık mikroskopik olarak incelenen transvers ve longitudinal sinir kesitlerinde perinöral inflamasyon ve ödem (0 = infiltrasyon ve ödem yok, 1 = dar fokal alanlarda minimal infiltrasyon ve ödem, 2 = lokal alanlarda orta derecede infiltrasyon ve ödem, 3 = yaygın-şiddetli infiltrasyon ve ödem), intranöral infiltrasyon ve ödem (0 = infiltrasyon ve ödem yok, 1 = minimal infiltrasyon ve ödem, 2 = orta derecede infiltrasyon ve ödem, 3 = yaygın-şiddetli infiltrasyon ve ödem) ve aksonal dejenerasyon (0 = dejenerasyon yok, 1 = aksonal dejenerasyon alanı < sinir çapının % 10'undan, 2 = aksonal dejenerasyon alanı > sinir çapının % 10'undan < sinir çapının % 25'inden, 3 = aksonal dejenerasyon alanı > sinir çapının % 25'inden < sinir çapının % 50'sinden, 4 = aksonal dejenerasyon alanı > sinir çapının % 50'sinden) skorlandı. Çalışma sonrasında ratlara dekapitasyon işlemi uygulandı ve sakrifiye edildi.

3.5 İstatistik

Verilerin istatistiksel değerlendirilmesinde SPSS for Windows version 13.0 yazılım programı kullanıldı. Değişkenlere ilişkin veriler ortalama± standart sapma veya ortanca (en küçük-en büyük) olarak verildi. Tüm grupların değişkenler yönünden karşılaştırmasında Kruskal-Wallis varyans analizi ve grupların ikili karşılaştırmalarında ise Bonferroni Düzeltmeli Mann-Whitney U testi kullanıldı. Kruskal- Wallis varyans analizinde $p<0.05$ ve Bonferroni Düzeltmeli Mann-Whitney U testinde $p<0.005$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

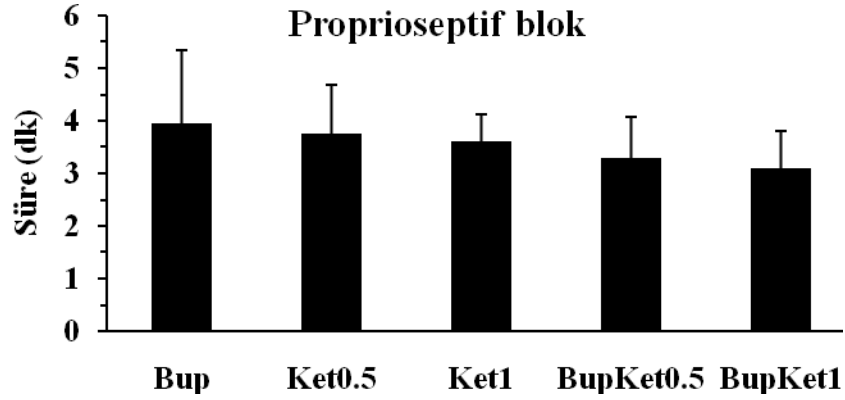
Ağırlık ortalamaları 203.96 ± 10.31 olan, 64 dişi, Sprague-Dawley rat rasgele gruplara ayrıldı. Bup, Ket0.5 ve BupKet1 grubunda bulunan birer rat eter anestezisi nedeniyle öldü ve çalışma dışı bırakıldı. Salin ve Sham grubundaki ratlarda arka ekstremitelerde herhangi bir proprioseptif, motor veya duysal blok gelişmedi.

Proprioseptif, motor ve duysal blok başlama süreleri Tablo 1’de verilmiştir. Tüm gruplarda proprioseptif bloğun duysal bloğa göre daha erken oluştuğu görüldü. Ket0.5 ve Ket1 gruplarında motor blok meydana gelmedi. Bup, BupKet0.5 ve BupKet1 gruplarında ortalama sürelere göre blok oluşma sırası proprioseptif, nosiseptif ve motor blok şeklinde idi.

Tablo1. Gruplardaki blok başlama süreleri (ortalama $\pm$ standart sapma)

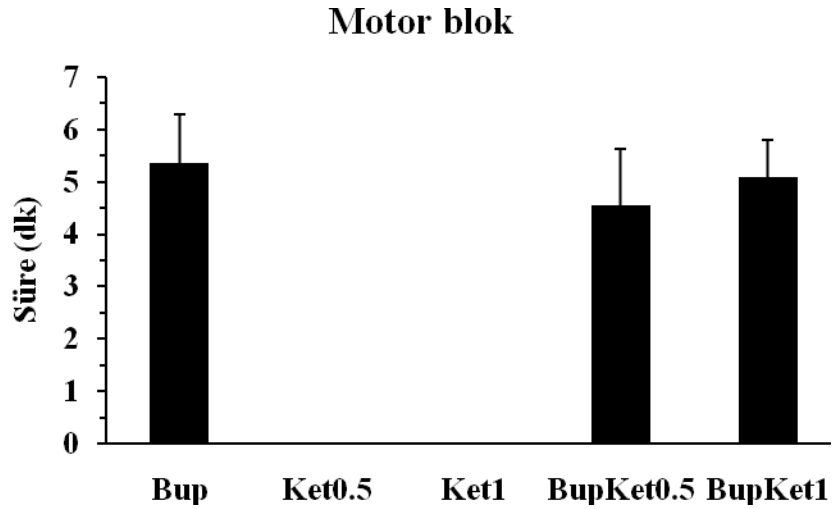
Gruplar	Proprioseptif blok (dakika)	Motor blok (dakika)	Duysal blok (çekinme refleksi) (dakika)
Bup (n=7)	3.96 ± 1.37	5.36 ± 0.93	4.09 ± 1.65
Ket0.5 (n=7)	3.76 ± 0.92	-	4.82 ± 0.97
Ket1 (n=8)	3.60 ± 0.53	-	4.52 ± 0.53
BupKet0.5 (n=8)	3.30 ± 0.77	4.56 ± 1.06	3.57 ± 0.79
BupKet1 (n=7)	3.10 ± 0.71	5.10 ± 0.71	3.52 ± 0.76

Proprioseptif blok başlama sürelerinin, BupKet0.5 ve BupKet1 gruplarında, Bup grubuna göre daha kısa olduğu gözlenmekle birlikte, gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark yoktu. Ket0.5 ve Ket1 gruplarında diğer gruplarla benzer sürede proprioseptif blok oluştu. Blok başlama sürelerine göre grup sıralaması Bup > Ket0.5 > Ket1 > BupKet0.5 > BupKet1 şeklinde idi (Şekil 3).



Şekil 3: Gruplardaki proprioseptif blok başlama süreleri

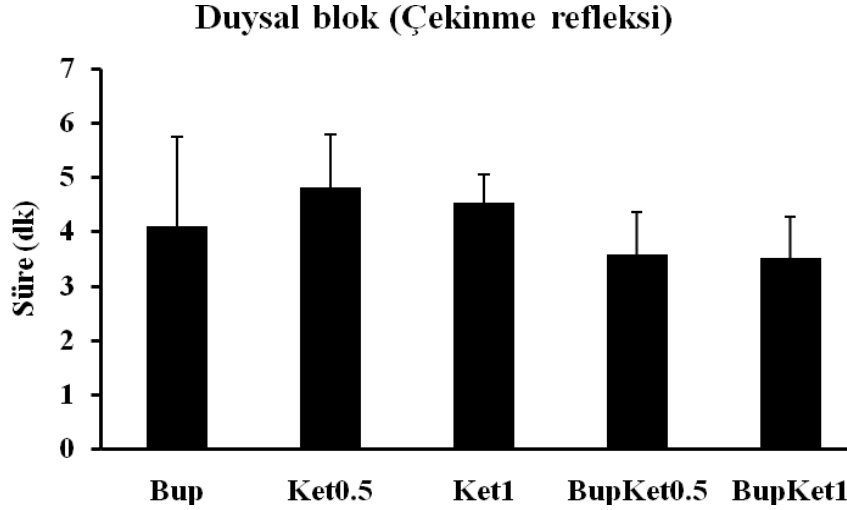
Motor blok başlama süreleri açısından gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark bulunamadı. Blok başlama sürelerine göre grup sıralaması şöyle idi: Bup > BupKet1 > BupKet0.5 (Şekil 4).



Şekil 4: Gruplardaki motor blok başlama süreleri

Benzer şekilde, duysal blok (çekinme refleksi) başlama süreleri açısından gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark bulunamadı. Bununla birlikte, BupKet0.5 ve

BupKet1 gruplarında Bup grubuna göre daha erken, Ket0.5 ve Ket1 gruplarında ise diğer gruplardan daha geç blok olduğu gözlemlendi. Blok başlama sürelerine göre grup sıralaması şöyle idi: Ket0.5> Ket1 >Bup > BupKet0.5 > BupKet1 (Şekil



5)

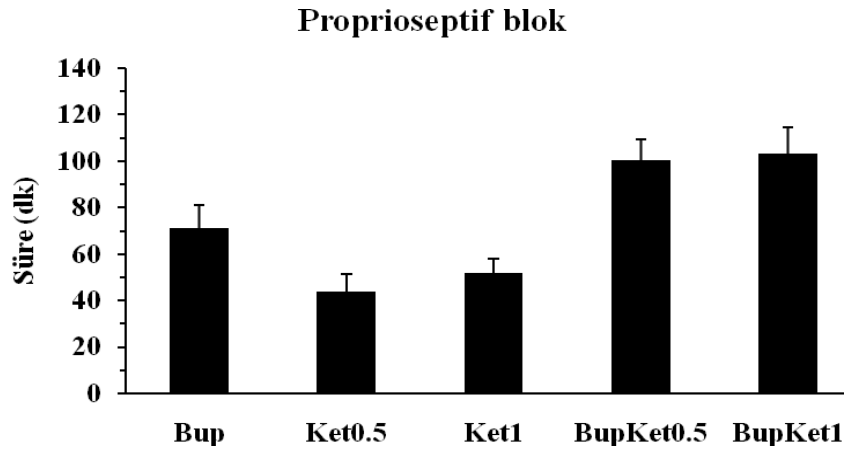
Şekil 5: Gruplardaki duysal blok (çekinme refleksi) başlama süreleri

Proprioseptif, motor ve duysal blok sonlanma süreleri Tablo 2’de verilmiştir. Blok sonlanma sıralaması tüm gruplarda motor, proprioseptif ve duysal blok şeklinde idi. Çalışmaya alınan tüm ratlarda, blok sonrası klinik olarak saptanabilen herhangi bir nörolojik defisit olmaksızın, tam geriye dönüş saptandı.

Tablo 2. Gruplardaki blok sonlanma süreleri (ortalama± standart sapma)

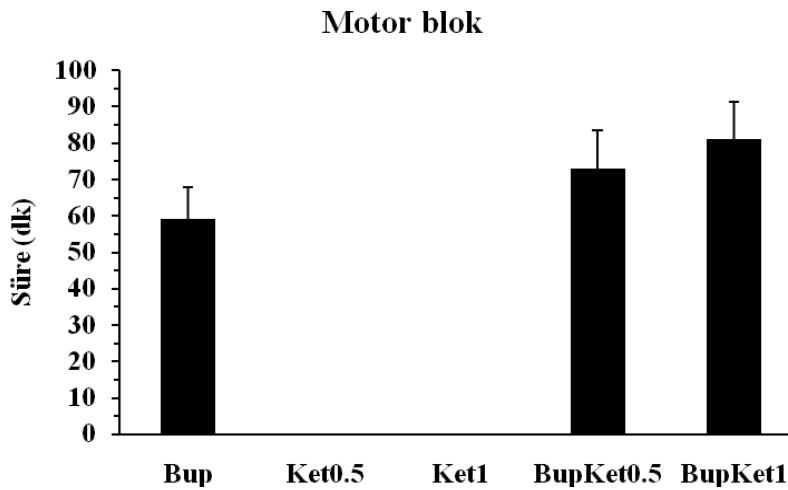
Gruplar	Proprioseptif blok (dakika)	Motor blok (dakika)	Duysal blok (çekinme refleksi) (dakika)	Duysal blok (hot-plate testi) (dakika)
Bup (n=7)	71.00±10.13	59.14±8.83	88.42±5.76	81.14±7.26
Ket0.5 (n=7)	43.85±7.71	-	77.14±7.73	78.28±7.84
Ket1 (n=8)	52.00±6.07	-	83.25±6.60	85.00±11.00
BupKet0.5 (n=8)	100.37±8.91	72.87±10.65	118.12±9.61	114.12±12.49
BupKet1 (n=7)	103.42±11.04	81.14±10.17	116.14±13.87	119.85±16.55

Proprioseptif blok sonlanma süresinin, BupKet0.5 ve BupKet1 gruplarında Bup grubundan daha uzun olduğu görüldü ve sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı idi ($p < 0.005$). Ket0.5 ve Ket1 gruplarında proprioseptif blok oluşmakla birlikte, blok süresi Bup, BupKet0.5 ve BupKet1 gruplarından anlamlı olarak daha kısa idi ($p < 0.005$). Ket0.5 grubu ile Ket1 grubu arasında ve BupKet0.5 grubu ile BupKet1 grubu arasında blok sonlanma süreleri açısından fark yoktu. Blok sonlanma sürelerine göre grup sıralaması şöyle idi: BupKet1 > BupKet0.5 > Bup > Ket1 > Ket0.5 (Şekil 6).

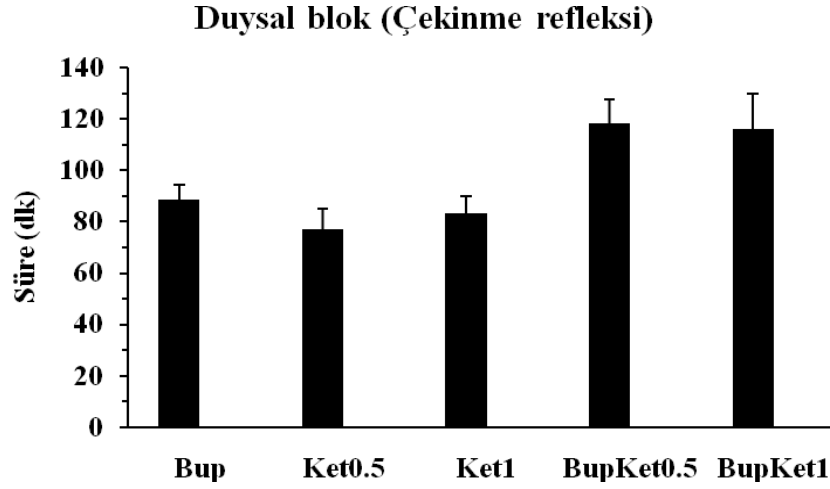


Şekil 6: Gruplardaki proprioseptif blok sonlanma süreleri

Motor blok sonlanma süresinin, BupKet0.5 ile BupKet1 gruplarında Bup grubundan daha uzun olduğu görüldü ve sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı idi ($p < 0.005$). BupKet0.5 grubu ile BupKet1 grubu arasında fark yoktu. Blok sonlanma sürelerine göre grup sıralaması şöyle idi: BupKet1 > BupKet0.5 > Bup (Şekil 7).



Şekil 7: Gruplardaki motor blok sonlanma süreleri

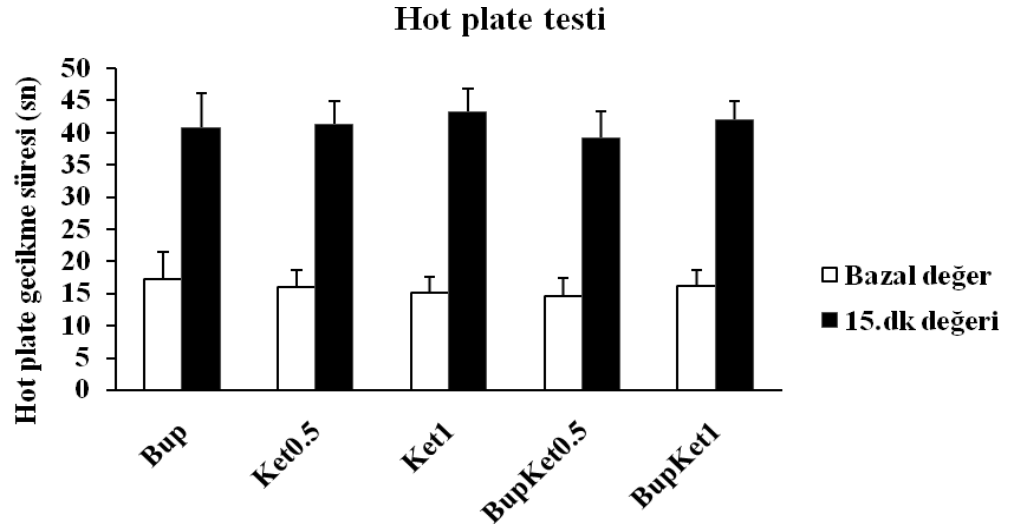


Şekil 8: Gruplardaki duysal blok (çekinme refleksi) sonlanma süreleri

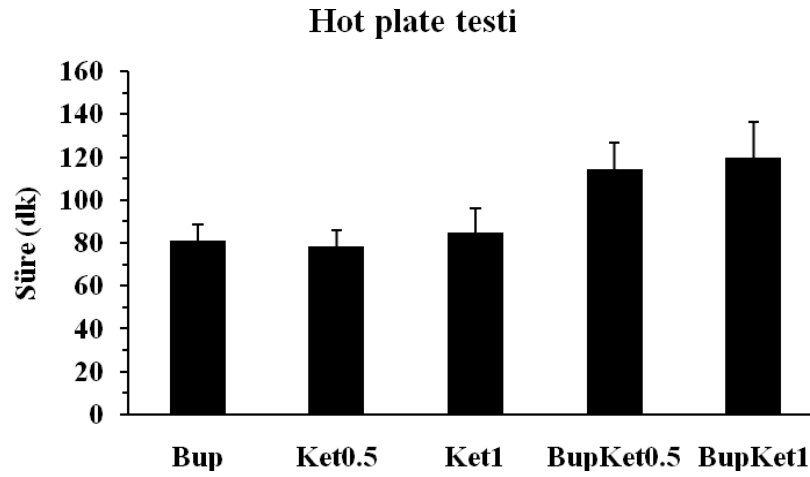
Duysal blok (çekinme refleksi) sonlanma süresi açısından, BupKet0.5 grubu ile Bup grubu arasında ve BupKet1 grubu ile Bup grubu arasında istatistiksel anlamlı fark mevcuttu ve Bup grubundaki duysal blok süresi daha kısa idi ($p < 0.005$). BupKet0.5 ile BupKet1 grupları arasındaki blok sonlanma süreleri benzerdi. Ket 1 grubu ile Bup grubu arasında benzer duysal blok süresi oluşurken ($p > 0.005$), BupKet0.5 ve BupKet1 gruplarından anlamlı olarak daha kısa duysal blok meydana geldi ($p < 0.005$). Ket0.5 grubunda ise blok süresi Bup, BupKet0.5 ve BupKet1 gruplarından anlamlı olarak daha kısa idi ($p < 0.005$). Ket0.5 ile Ket1 grupları arasında fark yoktu. Blok sonlanma sürelerine göre grup sıralaması şöyle idi: BupKet0.5 > BupKet1 > Bup > Ket1 > Ket0.5 (Şekil 8).

Hot plate testi ile siyatik sinir bloğu öncesi ölçülen bazal değerler açısından gruplar arasında istatistiksel anlamlı farklılık yoktu. Gruplardaki bazal değer ortalamaları sırasıyla şöyle idi: Sham grubuna 15.12 ± 2.79 , Salin grubu 15.25 ± 3.28 , Bup grubu 17.28 ± 4.23 , Ket0.5 grubu 16.00 ± 2.58 , Ket1 grubu 15.12 ± 2.41 , BupKet0.5 grubu 14.62 ± 2.82 , BupKet1 16.28 ± 2.42 . Tüm gruplarda 15.dakikada yapılan hot plate testinde bazal değere göre belirgin uzama gözlemlendi (Şekil 9). Bazal değere ulaşabilmek için geçen süreler ise Şekil 10'da görülmektedir. Bu değerler BupKet0.5 ve BupKet1 gruplarında Bup, Ket0.5 ve Ket1 gruplarından anlamlı olarak daha uzundu ($p < 0.005$). Buna karşı, Ket0.5 ve Ket1 grupları ile Bup grubu arasında anlamlı farklılık yoktu.

Ket0.5 ile Ket1 arasında ve BupKet0.5 grubu ile BupKet1 grupları arasında da fark bulunamadı.



Şekil 9: Hot plate testi. Bazal değerler ve 15. dk hot plate gecikme süresi



Şekil 10: Hot plate testi. Bazal değerlere ulaşmak için geçen süre

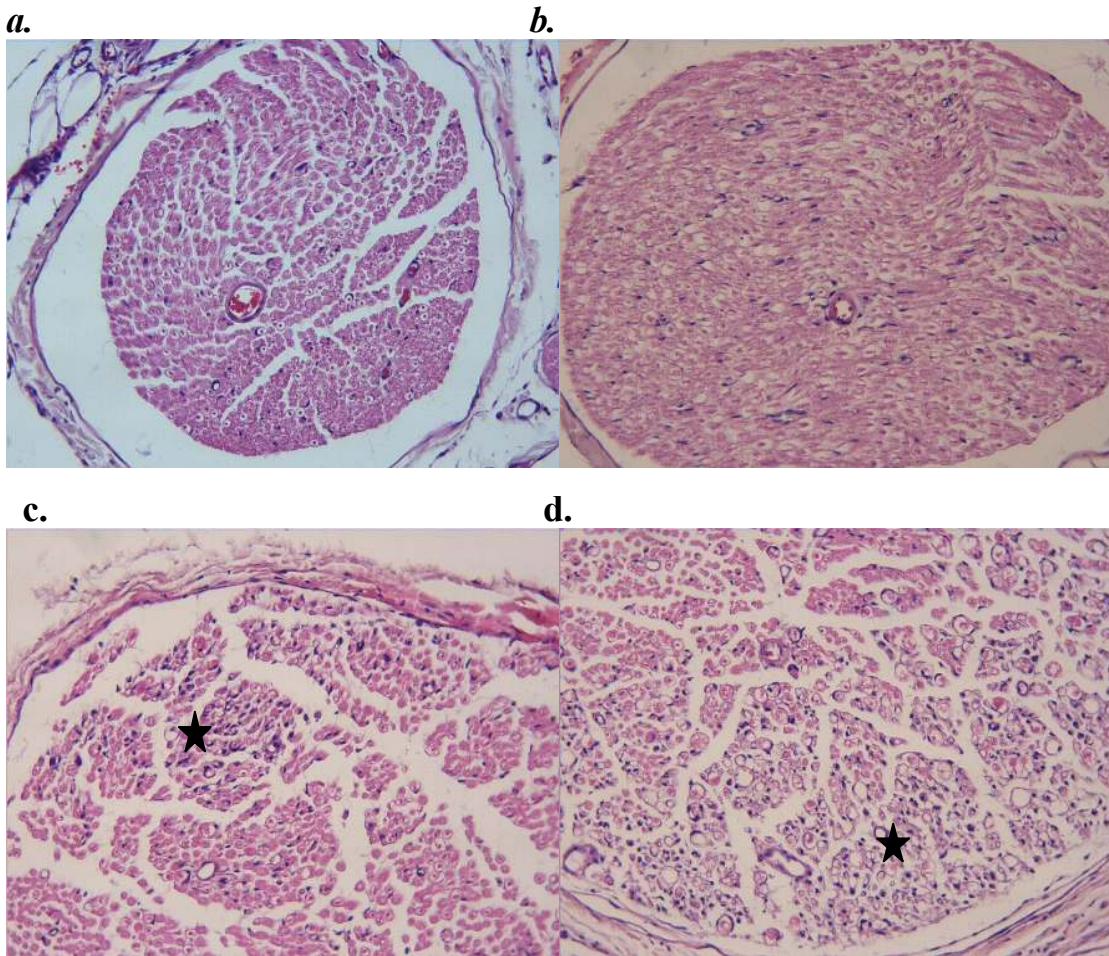
Bup grubu ile BupKet0.5 grubu karşılaştırıldığında, BupKet0.5 grubunda oluşan proprioseptif, motor ve duysal (çekinme refleksi) blok sonlanma sürelerindeki uzama sırasıyla 1,41 (%41), 1,23 (% 23), 1,33 (%33) kat idi.

Bup grubu ile BupKet1 grubu karşılaştırıldığında, BupKet1 grubunda oluşan proprioseptif, motor, duysal (çekinme refleksi) blok sonlanma sürelerindeki uzama sırasıyla 1,45 (%45), 1,37 (%37), 1,31 (%31) kat idi.

Histopatolojik değerlendirme

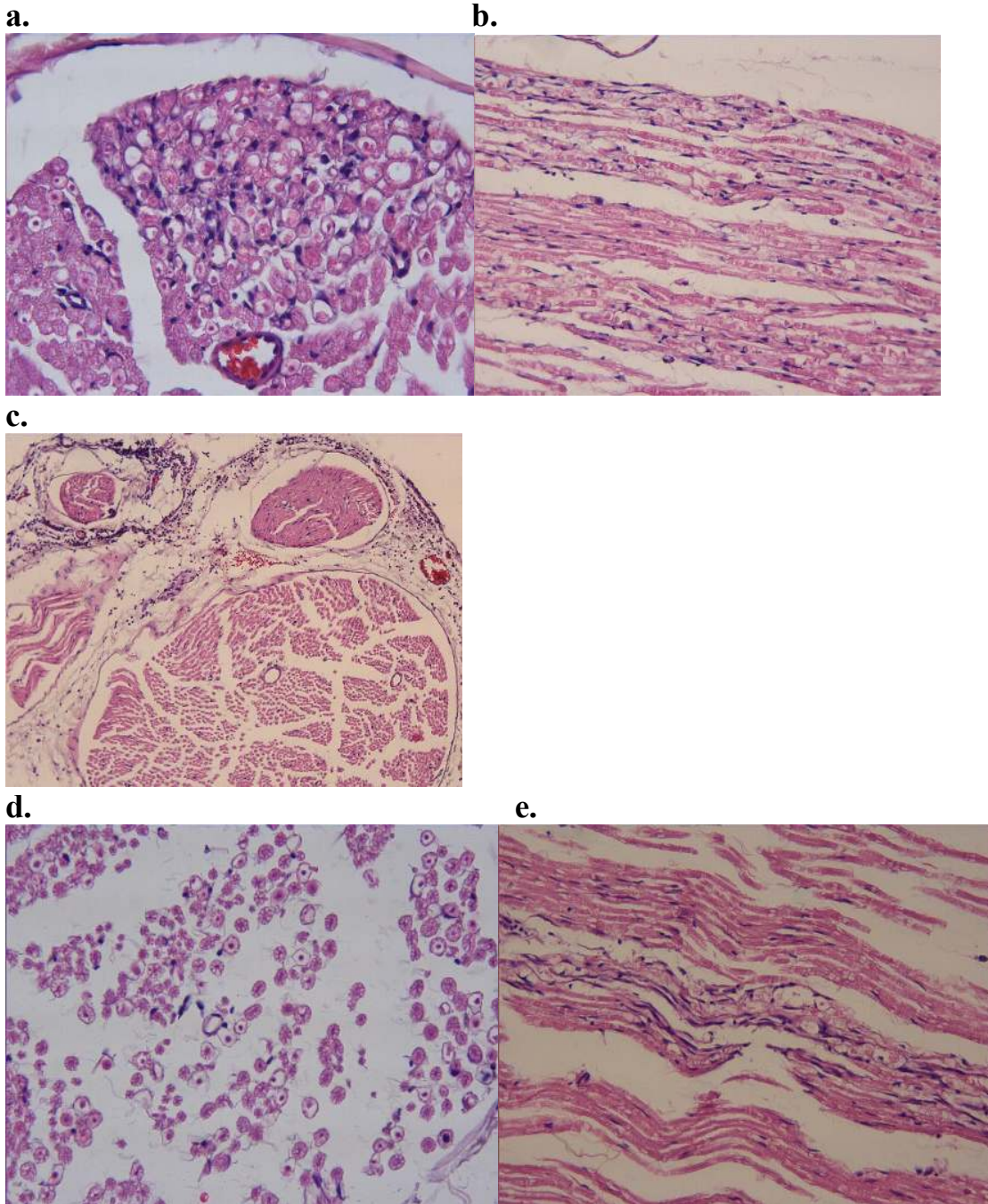
Sham grubunda H-E ile boyanmış sinir kesitleri en dışta epinörium ile çevriliydi. Epinörium kılıf içerisinde fasiküller şeklinde bir araya gelmiş akson demetleri etrafında perinörium bağ dokusu tabakası ve yer yer kan damarları izleniyordu. Miyelinli aksonlar etrafında nörokeratin kılıf mevcuttu. Periaksonal bölgede endörium bağ dokusu hücre nükleusları ve Schwann hücre nükleusları olarak değerlendirilen heterokromatik nükleuslar izlendi (Şekil 11a). Salin grubunda sham grubuna benzer şekilde sinir doku kesitleri genel olarak normal histolojik yapıda değerlendirildi (Şekil 11b). Bir kesitte perinöral infiltrasyon ve diğer bir kesitte intranöral alanda minimal düzeyde infiltrasyon (Şekil 11c) saptandı.

Bupivakain grubunda sham ve salin grubuna benzer şekilde sinir doku kesitleri genel olarak normal histolojik yapıda değerlendirildi. Ancak nadir olarak perinöral ve intranöral alanda minimal düzeyde infiltrasyon ve aksonal dejenerasyon (Şekil 11d) saptandı.



Şekil 11: Sham, salin ve bupivakain gruplarına ait histopatolojik görüntüler

Ketamin grubunda yer yer perinöral bağ dokusu içinde genellikle minimal düzeyde inflamatuvar hücre infiltrasyonu ve ödem saptandı. Ayrıca bazı kesitlerde intranöral alanda infiltrasyon, ödem ve aksonal dejenerasyon (Şekil 12a,12b) mevcuttu. Ketamin+bupivakain grubunda, ketamin grubuna benzer şekilde yer yer perinöral bağ dokusu içinde genellikle minimal düzeyde inflamatuvar hücre infiltrasyonu ve ödem (Şekil 12c) saptandı. Ayrıca bazı kesitlerde intranöral alanda infiltrasyon, ödem (Şekil 12d) ve aksonal dejenerasyon (Şekil 12e) bulguları dikkati çekti.



Şekil 12: Ketamin ve ketamin+bupivakain grubuna ait histopatolojik görüntüler

Histopatolojik skorumlar Tablo 3 ve Tablo 4'te görülmektedir. 24.saat ve 8.günde perinöral inflamasyon dem, intranöral inflamasyon dem ve aksonal dejenerasyon ve toplam skorları açısından gruplar arasında istatistiksel fark saptanmadı.

Tablo 3. Histopatolojik skorumlar (24.saat) [Ortanca (en küçük-en b   k)]

Grup	Perinöral inflamasyon ve ödem	�tran�ral inflamasyon ve ödem	Aksonal dejenerasyon	Toplam
Sham (n=7)	0.00	0.00	0.00	0.00
Salin (n=7)	0.00 (0-1)	0.00	0.00	0.00 (0-1)
Bupivakain (n=6)	0.00 (0-2)	0.00	0.00	0.00 (0-2)
Ketamin (n=8)	1.00 (0-2)	0.00 (0-2)	0.00 (0-1)	1.50 (0-4)
Ketamin+Bupivakain (n=8)	0.50 (0-2)	0.00 (0-1)	0.00 (0-1)	0.50 (0-3)

Tablo 4. Histopatolojik skorumlar (8.gün) [Ortanca (en küçük-en b   k)]

Grup	Perinöral inflamasyon ve ödem	�tran�ral inflamasyon ve ödem	Aksonal dejenerasyon	Toplam
Sham (n=6)	0.00	0.00	0.00	0.00
Salin (n=6)	0.00	0.00 (0-1)	0.00	0.00 (0-1)
Bupivakain (n=6)	0.00 (0-2)	0.00 (0-1)	0.00 (0-1)	0.50 (0-2)
Ketamin (n=7)	1.00 (0-2)	0.00 (0-2)	0.00 (0-1)	2.00 (0-4)
Ketamin+Bupivakain (n=7)	0.00 (0-3)	0.00 (0-2)	0.00 (0-1)	0.00 (0-6)

5. TARTIŞMA

Ratlarda oluşturulan siyatik sinir bloğu modelinde yapılan bu randomize, kontrollü ve çift kör çalışmada, bupivakaine eklenen ketamin proprioseptif, motor ve duysal blok sürelerinde anlamlı uzama sağlamıştır. Bununla birlikte, tüm blok başlama sürelerinde istatistiksel olarak anlamlı olmasa da kısaltmaya neden olmuştur. Tek başına bupivakaine göre, 0,5mg/kg ketamin ve bupivakain kombinasyonunda proprioseptif, motor ve nosiseptif blok sonlanma sürelerinde sırasıyla %41, % 23, %33 oranlarında uzama tespit edilmiştir. Tek başına bupivakaine göre, 1 mg/kg ketamin ve bupivakain kombinasyonu, proprioseptif, motor ve nosiseptif blok sonlanma sürelerinde sırasıyla %45, % 37, %31 oranlarında uzamaya neden olmuştur. Siyatik sinire sadece ketamin enjeksiyonu motor blok oluşturmazken, diğer gruplardan daha kısa süreli proprioseptif blok ve benzer sürelerde duysal bloğa neden olmuştur. Adjuvan olarak veya tek başına iki farklı dozda ketaminin (0,5 ve 1 mg/kg) kullanıldığı çalışmamızda oluşan blok sürelerindeki değişikliğin doz bağımlı olmadığı görülmüştür. Ayrıca gruplar arasında nörotoksisite açısından fark bulunamamıştır.

Nöroaksiyel bloklardan kaynaklanan ciddi komplikasyonlara ek olarak, daha iyi iğnelerin ve sinir tespiti için yeni tekniklerin geliştirilmiş olması, son dekatlarda periferik sinir bloklarına olan ilgiyi artırmıştır. Periferik sinir bloklarında analjezi süresini uzatmak için kateter yerleştirilmesi önerilmektedir. Buna karşı, anesteziistlerin çoğunluğu hala tek doz periferik sinir bloğu uygulamaktadır. Ticari olarak ulaşılan lokal anesteziklerin sınırlı analjezi süresi olması nedeniyle tek doz periferik bloğun etkisi sıklıkla, hastaların en hassas ve savunmasız oldukları birinci postoperatif gecede sona ermektedir (45,66).

Postoperatif dönemde hasta konforunu artırmak; bunun dışında, lokal anestezi maddenin etki başlama süresini kısaltmak, bloğun yoğunluğunu artırmak, anestezi ve analjezi kalitesini arttırmak, motor bloğu azaltmak, kullanılan ilaç miktarının azaltılmasını ve doza bağlı görülebilecek yan etki insidansının minimuma indirilmesi gibi nedenlerle lokal anesteziyelere adjuvan ilaçlar eklenmesi gündeme gelmiştir ve bu amaçla birçok ilaç denenmektedir (67,68,69).

Çalışmamızda daha çok nöroaksiyel bloklarda denenmiş, periferik bloklarda kullanımı ile ilgili ise az sayıda veri bulunan ketamin kullanılmıştır. NMDA reseptörleri başta olmak üzere, opioid, monoaminerjik, muskarinik reseptörleri ve voltaj sensitif Ca^{+2} kanalları ile etkileştiği bilinen ketaminin, sadece genel değil yüksek dozlarda lokal anestezi etkilerinin de olduğu bildirilmektedir (1,3,4,5,70). Tverskoy ve ark. (59), unilateral herniorafi operasyonlarında yara infiltrasyonu için bupivakaine ekledikleri ketaminin, periferik mekanizmalarla lokal anesteziyelere analjezik ve anestezi etkilerini artırdığını ileri sürmüşlerdir. Pedersen ve ark. da (71), lokal infiltrasyon şeklinde uygulanan ketaminin kısa süreli analjezik etkisinin olduğunu bildirmişlerdir.

Bu bilgiler ışığında ketamin perioperatif ağrı yönetimi için epidural, kaudal, intratekal, intra-artiküler veya intravenöz rejyonel anestezi de denenmiştir (6,7,8,9,10). Farklı doz ve formun (S (+) veya R (-)) kullanıldığı bu çalışmalarda ketaminin analjezi kalitesini artırdığı ve analjezi süresini uzattığı görülmektedir. Bununla birlikte, periferik veya nöroaksiyel yoldan uygulanan ketaminin sistemik dolaşıma hızlı geçtiği dolayısıyla etkilerinin sadece uygulama alanına değil, sistemik emilime de bağlı olabileceği ileri sürülmektedir (3,70).

Çalışmamızda sistemik emilimin daha az olduğu siyatik sinir bloğu seçilmiştir. Buna karşı, sistemik emilime bağlı ve/veya additif etkinlik açısından bir değerlendirme yapılmamıştır.

Semple ve ark. (72), postoperatif ağrı tedavisi için %0,25'lik kaudal bupivakaine farklı dozlarda ketamin (0,25, 0,5 ve 1 mg/kg) ilave etmişler ve analjezi süresini sırasıyla 7,9 saat, 11 saat ve 16,5 saat olarak bildirmişlerdir. Etki süreleri ve yan etkiler göz önüne alındığında 0,5 mg/kg ketamin uygulamasının efektif doz olduğunu vurgulamışlardır. Benzer olarak, Findlow ve ark. (6), %0,25'lik bupivakain ile 0,5 mg/kg koruyucusuz ketamin uyguladıkları çalışmalarında analjezi süresinin ortalama 10 saat olduğunu belirtmişlerdir. Çalışmamızda da bu çalışmalara benzer şekilde 0,5 mg/kg ile 1mg/kg dozlarda ketamin kullanılmıştır, fakat seçilen konsantrasyon daha düşüktür.

Seçtiğimiz dozlarda tek başına verilen ketaminin motor blok etkisi gözlenmemiştir. Motor blok için daha yüksek doz veya konsantrasyon gerekiyor olabilir.

Ketaminin periferik sinir bloklarında adjuvan olarak kullanılması ile ilgili sınırlı çalışma bulunmaktadır. Lee ve ark (73), az sayıda hastada (her grupta 20 hasta) gerçekleştirdikleri klinik çalışmalarında, interskalen brakiyal pleksus bloğunda ropivakaine ketamin ilave edilmesinin blok oluşma hızı ve blok süresi üzerine etkisi olmadığını aksine yan etki sıklığının arttığını bildirmişlerdir. Ketamin dozunu 30 mg (% 0,1 konsantrasyonda) seçtikleri çalışmalarında elde ettikleri sonucun diğer çalışmalardan farklı ketamin konsantrasyonu ya da farklı enjeksiyon alanına bağlı olabileceğini belirtmişlerdir. Bizim çalışmamıza benzer doz ve konsantrasyonda ketamin verilen bu çalışma ile enjeksiyon bölgelerimizin farklı olması, farklı sonuçlar elde etmemizi açıklayabilir. İnterskalen pleksus bloğunda ketaminin artmış sistemik emilimi lokal etkinliği azalttığı gibi yan etki sıklığını da artırmış olabilir.

Aksiller brakiyal pleksus bloğunda lidokaine ilave edilen 10 mg ketaminin kullanıldığı başka bir çalışmada, ketaminin motor ve duysal bloğun başlama zamanı, süresi ve postoperatif ağrı skorları üzerine bir etkisi olmadığı kanaatine varılmıştır (74). Az sayıda hasta (her grupta 15 hasta) ile ve farklı enjeksiyon alanından yapılan bu çalışmada kullanılan ketamin dozu çalışmamızdan oldukça düşüktür. Bu çalışmalar dışında, nöropatik ağrı tedavisinde de giderek artan oranda kullanılan ketaminin, sempatik bloklarda adjuvan olarak eklendiği yayınlar mevcuttur (75,76). Bu yayınlarda, ketaminin ağrı, iskemi ve dolaşım idamesini rahatlatarak sempatik blok etkisini artırdığı ve güvenli olduğu ileri sürülmüştür (75,76).

Ratlarda daha önceden yapılan bazı çalışmalarda siyatik sinir bloğunda enjeksiyon için perkütanöz yaklaşım kullanılmıştır (77,78). Estebe ve ark. (63) siyatik siniri cerrahi olarak ortaya çıkarıp enjeksiyon uygulamışlardır. Bu yöntemle sinir görülerek enjeksiyon perinöriyumun dışına yapılır. Buradaki amaç, sinire verilebilecek doğrudan iğne hasarından kaçınmak ve sinire komşu doğru test dozunun uygulanmasını sağlamaktır. Çalışmamızda siyatik sinir bloğu için Estebe ve ark'nın kullandığı yöntem tercih edilmiştir.

Intratekal verilen ketaminin hayvan ve insanlarda nörotoksisiteye neden olduğu gösterilmiş olsa da ketaminin nöronal yapıların yakınına verildiğinde olası toksisitesi hakkında fazlaca şüphe vardır (79). Geçmişte ketaminin lokal nörotoksik etkisinin içerdiği koruyuculara bağlı olabileceği ileri sürülmüştür. Malinovsky ve ark. (80),

tavşanlarda klorbutanol içeren intratekal ketamin ile spinal kord lezyonları tespit etmişler fakat saf ketamin ile herhangi bir nörolojik hasar ile karşılaşmamışlardır. Domuzlarda yapılan başka bir çalışmada subaraknoid verilen saf ketaminin güvenli ve etkili olduğu bildirilmiştir. Ek olarak, benzetonyum klorür içeren ketaminin minimal, tek başına benzetonyum klorürün ise orta derecede nörotoksik etkiye neden olduğu bulunmuştur (81).

Bununla birlikte, bu histopatolojik veriler klinik çalışmalarla çelişmektedir. Epiduralden benzetonyum içeren ketaminin verildiği klinik çalışmada nörolojik sekel görülmemiştir (82). Yine, 1991-2008 yılları arasında yapılmış, kaudal adjuvan ketamin uygulanan 584 çocuğun incelendiği ve farklı ketamin preparatlarının (S (+) veya rasemik, koruyucusuz veya benzetonyum klörür içeren) kullanıldığı çalışmaları içeren meta-analizde, herhangi bir nörolojik yan etki ile karşılaşılmamıştır (83).

Bu ve benzeri tüm çalışmalarda ketamin nöroaksiyel yoldan uygulanmıştır. Periferik bloklarda adjuvan ketamin ile ilgili nörotoksisite çalışmasına rastlanmamıştır. Bu bilgiler ışığında, çalışmamızda ülkemizdeki bulunan tek ketamin preparatı olan ve benzetonyum klorür içeren rasemik ketamin tercih edilmiştir. Tek doz ve düşük konsantrasyonda, periferik sinir çevresine enjeksiyonun nörotoksisiteye neden olup olmadığı araştırılmıştır.

6. SONUÇ

Bu çalışma ile periferik sinir bloğunda insanlara benzer doz ve konsantrasyonda kullanılan adjuvan rasemik ketaminin blok başlama ve bitiş süresine etkileri ve nörotoksisite açısından güvenli olup olmadığı ortaya konmuştur. Bupivakaine eklenen ketamin istatistiksel olarak anlamlı olmasa da proprioseptif, motor ve duysal blok başlama sürelerinde kısaltmaya neden olmuştur. Bununla birlikte, 0.5mg/kg ketamin ile bupivakain kombinasyonu, tek başına bupivakaine göre proprioseptif, motor ve nosiseptif blok sonlanma sürelerinde sırasıyla %41, % 23, %33 oranlarında uzamaya neden olmuştur. 1 mg/kg ketamin ile bupivakain kombinasyonu, tek başına bupivakaine göre proprioseptif, motor ve nosiseptif blok sonlanma sürelerinde sırasıyla %45, % 37, %31 oranlarında uzamaya neden olmuştur. Elde edilen verilerden blok sürelerindeki değişikliğin doz bağımlı olmadığı söylenebilir. Ayrıca nörotoksisite açısından rasemik ketaminin güvenli olduğu sonucuna varılmıştır.

Sonuç olarak, ketaminin periferik sinir blokları açısından iyi bir adjuvan olabileceği, rasemik formunun periferik sinirlerde güvenle kullanılabileceği kanısına varıldı.

7. ÖZET

SİYATİK SİNİR BLOĞUNDA ADJUVAN RASEMİK KETAMİNİN ETKİNLİK VE NÖROTOKSİSİTE AÇISINDAN DEĞERLENDİRİLMESİ

Amaç: Bu çalışmanın amacı, ratlarda oluşturulan siyatik sinir bloğu modelinde lokal anesteziğe eklenen iki farklı dozda ketaminin, proprioseptif, motor ve duysal blok başlama ve sonlanma sürelerine etkilerini ve sinir hasarı oluşturup oluşturmadıklarını tespit etmektir.

Gereç ve Yöntem: Toplam 64 adet, Sprague-Dawley türü dişi rat kullanıldı. Eter anestezisi sonrası posterior yaklaşımla ve lateral insizyon ile siyatik sinir eksplore edilerek epinöryum ve perinöryum bütünlüğüne zarar vermeden siniri çevreleyen fasya altına test dozu enjekte edildi. Uygulanan test dozlarına göre gruplar şöyle idi: Sham grubu (n=8), Salin grubu (n=8); 0.2 mL salin, Bup grubu (n=8); 0.1 mL %0.5 bupivakain+0.1 mL salin, Ket0.5 grubu (n=8); 0.1 mL ketamin 0.5 mg/kg+0.1 mL salin, Ket1 grubu (n=8); 0.1 mL ketamin 1 mg/kg+ 0.1 mL salin, BupKet0.5 grubu (n=8); 0.1 mL %0.5 bupivakain+ 0.1 mL ketamin 0.5 mg/kg, BupKet1 grubu (n=8); 0.1 mL %0.5 bupivakain ve 0.1 mL ketamin 1 mg/kg. Daha sonra gruplardan habersiz araştırmacı tarafından proprioseptif, duysal ve motor blok süreleri değerlendirildi. Değerlendirme sonrası, siyatik sinirler perinöral inflamasyon veya sinir hasarı açısından incelenmek üzere 24.saatte veya 8. Günde eksize edildi.

Bulgular: Bupivakaine eklenen 0,5mg/kg ketamin ile bupivakain kombinasyonu proprioseptif, motor ve nosiseptif blok sonlanma sürelerinde sırasıyla %41, % 23, %33 oranlarında uzamaya neden olmuştur. 1 mg/kg ketamin ile bupivakain kombinasyonu, proprioseptif, motor ve nosiseptif blok sonlanma sürelerinde sırasıyla %45, % 37, %31 oranlarında uzamaya neden olmuştur. Siyatik sinire sadece ketamin enjeksiyonu motor

blok oluşturmazken, diğer gruplardan daha kısa süreli proprioseptif blok ve benzer sürelerde duysal blok sağlamıştır. Blok sürelerindeki değişikliğin doz bağımlı olmadığı görülmüştür. Nörotoksisite açısından gruplar arasında fark bulunamamıştır.

Sonuç: Ketaminin periferik sinir blokları açısından iyi bir adjuvan olabileceği, rasemik formunun periferik sinirlerde güvenle kullanılabileceği kanısına varıldı.

Anahtar kelimeler: Siyatik sinir bloğu, Rasemik ketamin, Bupivakain, Nörotoksisite.

8. SUMMARY

EVALUATION OF ADJUVANT RASEMIC KETAMINE IN TERMS OF EFFECTIVENESS AND NEUROTOXICITY IN SCIATIC NERVE BLOCKADE

Objective: The aim of this study was to determine whether different doses of ketamine in combination with bupivacaine has effect on block durations in a rat model of sciatic nerve blockade without causing nerve damage.

Materials and Methods: Sixty-four Sprague-Dawley, female rats were included into study. Rats were anesthetized with eter and then the sciatic nerves were exposed by lateral incision on posterior approach. The test dose was injected beneath the fascia surrounding the nerve without any damage to epineurium and perineurium. The groups according to the test doses were: Sham group (n=8); Saline group (n=8), 0.2 mL saline; Bup group (n=8), 0.1 mL 0.5% bupivacaine+0.1 mL saline; Ket0.5 group (n=8), 0.1 mL ketamine 0.5 mg/kg+0.1 mL saline; Ket1 group (n=8), 0.1 mL ketamine 1 mg/kg+ 0.1 mL saline; BupKet0.5 group (n=8), 0.1 mL 0.5% bupivacaine+ 0.1 mL ketamine 0.5 mg/kg; BupKet1 group (n=8), 0.1 mL 0.5% bupivacaine ve 0.1 mL ketamine 1 mg/kg. The durations of proprioceptive, sensorial and motor blockade were evaluated by an investigator blinded to the study groups. After neurobehavioral examination, the sciatic nerves were removed at either 24 hours or 14 days and were analyzed for perineural inflammation and nerve damage.

Results: Ketamine (0,5 mg/kg) in combination with bupivacaine prolonged the durations of proprioceptive, motor and sensorial block durations about %41, % 23, %33 rates, respectively. Ketamine (1mg/kg) combination with bupivacaine prolonged the durations of proprioceptive, motor and sensorial block durations about %45, % 37, %31 rates, respectively. While sole injection of ketamine to the sciatic nerve did not develop

motor block, provided a shorter proprioceptive block than other groups and a similar duration for sensorial block. It was seen that the changes in durations of block were not dose-dependent. There were no statistical difference between groups according to neurotoxicity.

Conclusion: We think that ketamine may be a good adjuvant agent and the rasemic form can be safe in peripheral nerve blocks.

Key words: Sciatic nerve blockade, Rasemic ketamine, Bupivacaine, Neurotoxicity.

9. KAYNAKLAR

- 1- Thannikary LJ, Enneking FK. Non-Opioid Additives to Local Anesthetics. *Techniques in Regional Anesthesia and Pain Management* 2004; 8:129-40.
- 2- Brummett CM, Amodeo FS, Janda AM, Padda AK, Lydic R. Perineural dexmedetomidine provides an increased duration of analgesia to a thermal stimulus when compared with a systemic control in a rat sciatic nerve block. *Reg Anesth Pain Med.* 2010; 35:427-31.
- 3- Hirota K, Lambert DG. Ketamine: its mechanism(s) of action and unusual clinical uses. *BJA* 1996; 77:441-4.
- 4- Frenkel C, Urban BW. Molecular actions of racemic ketamine on human CNS sodium channels. *Br J Anaesth.* 1992; 69(3):292-7.
- 5- Weber WV, Jawalekar KS, Jawalekar SR. The effect of ketamine on the nerve conduction in isolated sciatic nerves of the toad. *Neurosci Lett.* 1975; 1:115-20.
- 6- Findlow D, Aldridge LM, Doyle E. Comparison of Caudal Block using Bupivacaine and Ketamine Ilioinguinal Nerve Block for Orchidopexy in Children. *Anaesthesia.* 1997; 52:1110-3.
- 7- Abdel-Ghaffar ME, Abdullatif MA, al-Ghamdi A, Mowafi H, Anwar A. Epidural ketamine reduces post-operative epidural PCA consumption of fentanyl/bupivacaine. *Can J Anaesth* 1998; 45:103-9.
- 8- Zhang GH, Min SS, Lee KS, et al. Intraarticular pretreatment with ketamine and memantine could prevent arthritic pain: Relevance to the decrease of spinal fos expression in rats. *Anesth Analg.* 2004; 99:152-8.
- 9- Ayoglu H, Altunkaya H, Bayar A, Turan IO, Ozer Y, Ege A. The effect of intraarticular combinations of tramadol and ropivacaine with ketamine on postoperative pain after arthroscopic meniscectomy. *Arch Orthop Trauma Surg.* 2010; 130:307-12.
- 10- Viscomi CM, Friend A, Parker C, Murphy T, Yarnell M. Ketamine as an adjuvant in lidocaine intravenous regional anesthesia: a randomized, double-blind, systemic control trial. *Reg Anesth Pain Med.* 2009; 34:130-3.
- 11- Collins VJ. *Principles of Anesthesiology: General and Regional Anesthesia.* 3rd edition. Pennsylvania: Lea & Febiger. 1993; 1199-281.
- 12- Erdine S. *Rejyonel Anestezi.* İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri 2008; 7-43, 109-25.

- 13- Winnie AP. Regional anesthesia: Surg Clin North Am. 1975; 55:861-92.
- 14- 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.
- 15- Şahin Ş, Owen Ünal MD (eds) Ağrısız Doğum ve Sezaryanda Anestezi, Nobel ve Güneş Tıp Kitabevi, Motif Matbaacılık, İstanbul 2006; 64-5, 83-4.
- 16- Kayhan Z. Klinik Anestezi. 3. baskı. İstanbul: Logos Yayıncılık. 2007; 504-89.
- 17- Şahin Ş(Editör), Santral ve Periferik Sinir Blokları El Kitabı, Rejyonal Anestezi Derneği, Logos Yayıncılık Tic.A.Ş. 2004; 1-2.
- 18- Junqueira CL, Carneiro J, Kelley RO. Sinir Dokusu. Basic Histoloji. Barış Kitabevi, İstanbul. 1993; 196-230.
- 19- Erdine S. Sinir blokları, İstanbul. 1993; 49-80.
- 20- Tüzüner F (Editör). Anestezi Yoğun Bakım Ağrı. MN Medikal Nobel Tıp Kitap Sarayı. 2010; 181-217, 561-97.
- 21- Klein SM, Nielsen KC. Brachial plexus blocks: infusions and other mechanisms to provide prolonged analgesia. Curr opin anaesthesiol 2003; 16:393-9.
- 22- Keçik Y (Editör). Temel Anestezi. Güneş Tıp Kitapevleri 2012; 807-20.
- 23- Tetzlaff JE. Peripheral nerve block. In: Morgan GE, Mikhail MS, Murray MJ, Larson CP. Clinical Anesthesiology. 4th edition. Newyork: Lange Medical Books/McGraw-Hill Medical Publishing Division 2008; 263-75, 324-58.
- 24- Jankovic D. Rejyonal Sinir Blokları ve İnfiltrasyon Tedavisi. 3. baskı 2006; 220-38.
- 25- Nicholls B. Regional anaesthesia. In: Allman KG, Wilson IH. Oxford Handbook of Anaesthesia. 1st ed. New York: Oxford University press 2002; 996-1042.
- 26- Chelly JE, Delaunay L. A New anterior approach to the sciatic nerve block. Anesthesiology. 1999; 91:1655-60.
- 27- Ericksen ML, Swenson JD, Pace NL. The anatomic relationship of the sciatic nerve to the lesser trochanter: Implications for anterior sciatic nerve block. Anesth Analg. 2002; 95:1071-4.
- 28- Van Elstraete AC, Poey C, Lebrun T, Pastureau F. New landmarks for the anterior approach to the sciatic nerve block: Imaging and clinical study. Anesth Analg. 2002; 95:214-8.

- 29- Vloka JD, Hadzic A, April E, Thys DM. Anterior approach to the sciatic nerve block: The effects of leg rotation. *Reg Anesth*. 1996; 21(5):414-8.
- 30- Ruetsch YA, Boni T, Borgeat A. From cocaine to ropivacaine: the history of local anesthetic drugs. *Curr Top Med Chem*. 2001; 1:175-82.
- 31- Eappen S, Datta S. Pharmacology of Local Anesthetics. *Seminars in Anesthesia, Perioperative Medicine and Pain*. 1998; 10-7.
- 32- James B. Eisenkraft. New Formulations of Local Anaesthetics. *Anesthesiology Research and Practice Volume* 2012; 1-11.
- 33- Rosenberg PH, Veering BT, Urmey WH. Maximum recommended doses of local anesthetics: a multifactorial concept. *Reg Anesth Pain Med* 2004; 29(6):564-75.
- 34- Casati A, Putzu M. Bupivacaine, levobupivacaine and ropivacaine: are they clinically different?. *J Clin Anesth* 2005; 15: 247-68.
- 35- Buyukakilli B, Comelekoglu U, Tataroglu C, Kanik A. Reversible conduction block in isolated frog sciatic nerve by high concentration of bupivacaine. *Pharmacological Research*. 2003; 235-41.
- 36- Reynolds J. Local Anaesthetics In: Martindale. *The Extra Pharmacopoeia* 3rd ed. London 1996; 1324-7.
- 37- De Jong RH. Local anesthetic pharmacology. In: *Regional Anesthesia and Analgesia*. (1th ed). Brown DL (ed) WB Saunders, Philadelphia 1996; 124-42.
- 38- Zink W, Missler G, Sinner B et al. Differential effects of bupivacaine and ropivacaine enantiomers on intracellular Ca^{+2} regulation in murine skeletal muscle fibers. *Anesthesiology* 2005; 102:793-8.
- 39- Chedid NG, Sudo RT, Aguiar MI et al. Regulation of intracellular calcium by bupivacaine isomers in cardiac myocytes from Wistar rats. *Anesth Analg* 2006; 102:792-8.
- 40- Trachez MM, Zapata G, Moreira OR, Chedid NGB, Russo E, Sudo RT. Motor nerve blockade potency and toxicity of non-racemic bupivacaine in rats. *Acta Anaesthesiol Scand* 2005; 49:66-71.
- 41- Marcus MAE, Durieux ME, Cox B. Toxicity of local anaesthetics. *Clinical Anaesthesiology* 2003; 17:111-36.
- 42- Graf BM et al. Comparison of the direct cardiotoxicity of the isomers of ropivacaine and bupivacaine. *Anesthesiology* 1998; 89.

- 43- Sztark F, Malgat M, Dabadie P, Mazat JP. Comparison of effects of bupivacaine and ropivacaine on heart cell mitochondrial bioenergetics. *Anesthesiology* 1998; 5:1340-9.
- 44- Foster RH, Markham A. Levobupivacaine: A review of its pharmacology and use as a local anaesthetic. *Drugs*. 2000; 59:531-79.
- 45- Kjell Axelsson, Anil Gupta. Local anaesthetic adjuvants: neuraxial versus peripheral nerve block. *Current Opinion in Anaesthesiology* 2009; 22:649-54.
- 46- Al-Mustafa MM, Abu-Halaweh SA, Aloweidi AKS, et al. Effect of Dexmedetomidine added to spinal bupivacaine for urological procedures. *Saud Med J* 2009; 30:365-70.
- 47- Brummett CM, Norat MA, Palmisano JM, Lydic R. Perineural Administration of Dexmedetomidine in Combination with Bupivacaine Enhances Sensory and Motor Blockade in Sciatic Nerve Block without Inducing Neurotoxicity in the Rat. *Anesthesiology* 2008; 109:502-11.
- 48- Memiş D, Turan A, Karamanlioglu B, Pamukcu Z, Kurt I. Adding dexmedetomidine to lidocaine for intravenous regional anesthesia. *Anesth Analg* 2004; 98:835-40.
- 49- Dobrydnjov I, Axelsson K, Samarutel J, et al. Postoperative pain relief following intrathecal bupivacaine combined with intrathecal or oral clonidine. *Acta Anaesthesiol Scand* 2002; 46:806-14.
- 50- Benard JM, Macaire P. Dose-range effects of clonidine added to lidocaine for brachial plexus block. *Anesthesiology* 1997; 87:277-84.
- 51- Soo Kyung Lee. The use of ketamine for perioperative pain management. *Korean J Anesthesiol* 2012; 63:1-2.
- 52- Başgül E, Çeliker V. Yeniden Güncellenen Bir İlaç: Ketamin. *Anestezi Dergisi*. 2004; 12:7-15.
- 53- Schmid RL, Sandler AN, Katz J. Use and efficacy of low-dose ketamine in the management of acute postoperative pain: a review of current techniques and outcomes. *Pain*. 1999; 82:111-25.
- 54- Alam S, Saito Y, Kosaka Y. Antinociceptive effects of epidural and intravenous ketamine to somatic and visceral stimuli in rats. *Can J Anaesth*. 1996; 43:408-13.
- 55- Non-opioid additives to local anesthetics regional Anesthesia and Pain management 2004; 8:129-40.

- 56- Hirota K, Lambert DG Ketamine: new uses for an old drug?. BJA 2011; 107:123-6.
- 57- Adam F, Chauvin M, Du Manoir B, Langlois M, Sessler DI, Fletcher D. Small-dose ketamine infusion improves postoperative analgesia and rehabilitation after total knee arthroplasty. Anesth Analg.2005; 100:475-80.
- 58- Kohrs R, Durieux ME. Ketamine: teaching an old drug new tricks. Anesth Analg. 1998; 87:1186-93.
- 59- Tverskoy M, Oren M, Vaskovich M, Dashkovsky I, Kissin I. Ketamine enhances local anesthetic and analgesic effects of bupivacaine by peripheral mechanism: a study in postoperative patients. Neurosci Lett. 1996; 215:5-8.
- 60- Chia YY, Liu K, Liu YC, Chang HC, Wong CS. Adding ketamine in a multimodal patient-controlled epidural regimen reduces postoperative pain and analgesic consumption. Anesth Analg. 1998; 86:1245-9.
- 61- 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.
- 62- Thalhammer JG, Vladimirova M, Bershadsky B, et al. Neurologic evaluation of the rat during sciatic nerve block with lidocaine. Anesthesiology 1995; 82:1013-25.
- 63- Estebe JP, Myers RR. Amitriptyline neurotoxicity: dose-related pathology after topical application to rat sciatic nerve. Anesthesiology 2004; 100:1519-25.
- 64- Y-X Wang, S. Scott Bowersox, Mark Pettus, and D. Gao. Antinociceptive Properties of Fenfluramine, a Serotonin Reuptake Inhibitor, in a Rat Model of Neuropathy. The Journal of pharmacology and experimental therapeutics. 1999; 291:1008-16.
- 65- Alpaslan APAN. "Cyclohexyladenosine"ın, Mononöropatik Sıçanlarda Morfin Bağımlılığı Üzerine Etkileri. Türk Anest Rean Cem Mecmuası 2001; 29:196-201.
- 66- Brummett CM, Williams BA. Additives to local anesthetics for peripheral nerve blockade. Int Anesthesiol Clin. 2011; 49:104-16.
- 67- Memiş D, Turan A, Karamanlioğlu B, Canbaz S, Akalın E, Günday I. Brakial pleksus bloğunda bupivacaine eklenen sufentanilin etkinliği. T Klin Anest Reanim. 2004; 2:17-21.
- 68- Güneş Y, Özbek H, Alıç V, Özalevli M, Özcengiz D, Işık G. Brakial pleksus bloğu uygulanan olgularda tek başına bupivacain ile bupivacain-tramadol

- kombinasyonunun postoperatif analjezi üzerine etkilerinin karşılaştırılması. *Ağrı*. 2003; 15:59-63.
- 69- Murphy DB, McCartney CJ, Chan VW. Novel analgesic adjuncts for brachial plexus block: a sistemic review. *Anesth Analg*. 2000; 90:1112-28.
 - 70- Himmelseher S, Durieux ME. Ketamine for perioperative pain management. *Anesthesiology*. 2005; 102:211-20.
 - 71- Pedersen JL, Galle TS, Kehlet H. Peripheral analgesic effects ketamine in acute inflammatory pain. *Anesthesiology*. 1998; 89:58-66.
 - 72- Semple D, Findlow D, Aldridge LM, Doyle E. The Optimal dose of ketamine for caudal epidural blockade in children. *Anaesthesia*. 1996; 51:1170-2.
 - 73- Lee IO, Kim WK, Kong MH, et al. No enhancement of sensory and motor blokade by ketamine added to ropivacaine interscalene brachial plexus blokade. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2002; 46:821-6.
 - 74- Gürsoy S, Kaygusuz K, Aldemir B, Öztürk H, Kafalı H, Mimaroglu C. Aksiller Brakial Pleksus Bloğunda Lidokaine İlave Edilen Ketaminin İntraoperatif ve Postoperatif Etkileri. *Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 2005; 27:147-52.
 - 75- Kulkarni KR, Kadam AI, Namazi IJ. Efficacy of stellate ganglion block with an adjuvant ketamine for peripheral vascular disease of the upper limbs. *Indian J Anaesth*. 2010; 54:546-51.
 - 76- Sunder RA, Toshniwal G, Dureja GP. Ketamine as an adjuvant in sympathetic blocks for management of central sensitization following peripheral nerve injury. *J Brachial Plex Peripher Nerve Inj*. 2008; 3:22.
 - 77- Gerner P, Mujtaba M, Sinnott CJ, et al. Amitriptyline versus bupivacaine in rat sciatic nerve blockade. *Anesthesiology* 2001; 94:661-7.
 - 78- Gerner P, Mujtaba M, Khan M, et al. N-phenylethyl amitriptyline in rat sciatic nerve blockade. *Anesthesiology* 2002; 96:1435-42.
 - 79- Errando CL, Sifre C, Moliner S, Valia JC, Gimeno O, Minguez A, Boils P. Subarachnoid ketamine in swine—pathological findings after repeated doses: acute toxicity study. *Reg Anesth Pain Med* 1999; 24:146-52.
 - 80- Malinovsky JM, Lepage JY, Cozian A, Mussini JM, Pinaudt M, Souron R. Is ketamine or its preservative responsible for neurotoxicity in the rabbit? *Anesthesiology* 1993; 78:109-15.

- 81-** Vranken JH, Troost D, de Haan P, Pennings FA, van der Vegt MH, Dijkgraaf MG, Hollmann MW. Severe toxic damage to the rabbit spinal cord after intrathecal administration of preservative-free S(-)-ketamine. *Anesthesiology* 2006; 105:813-8.
- 82-** Tan PH, Kuo MC, Kao PF, Chia YY, Liu K. Patient-controlled epidural analgesia with morphine or morphine plus ketamine for post-operative pain relief. *Eur J Anaesthesiol* 1999; 16:820-5.
- 83-** Schnabel A, Poepping DM, Kranke P, Zahn PK, Pogatzki-Zahn EM. Efficacy and adverse effects of ketamine as an additive for paediatric caudal anaesthesia: a quantitative systematic review of randomized controlled trials. *Br J Anaesth.* 2011; 107(4):601-11.