

44235

T.C.
FIRAT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
CERRAHİ TIP BİLİMLERİ
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON
ANABİLİM DALI

**TAVŞANLARDA İNTRATEKAL UYGULANAN LİDOKAİN,
DROPERİDOL VE KETAMİNİN NÖROTOKSİSİTESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr.FATİH UĞUR

ELAĞIĞ-1995

ÖNSÖZ

Asistanlık görevim süresince sonsuz destek ve hoş görülerini esirgemeyen, engin deneyim ve bilgilerinden yararlandığım değerli insan Hocam Sayın **Doç. Dr. Ömer Lütfi Erhan**'a sonsuz teşekkür ve minnetlerimi sunarım.

Asistanlık yıllarımda değerli bilgileriyle yetiştığım, uzmanlık tezimde büyük emekleri olan tez Hocam Sayın **Doç. Dr. S. Ateş Önal**'a şükran ve saygılarımı sunarım.

Uzmanlık eğitimimde şahsıma gösterdikleri emek ve yakın ilgilerinde dolayı değerli Hocalarım Sayın **Yrd. Doç. Dr. M. Akif Yaşar**'a ve **Yrd. Doç. Dr. M. Kemal Bayar**'a teşekkürlerimi sunarım.

Sevgili asistan arkadaşlarım **Dr. Bülent Abdülhayaoğlu**, **Dr. Azize Beştaş**, **Dr. Ertuğrul Özçelik**, **Dr. Metin Özmiş**'a ve birlikte çalıştığım hemşire ve personel arkadaşlarıma teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
Giriş.....	1
Genel Bilgiler.....	2
Gereç ve Yöntem.....	26
Bulgular.....	40
Tartışma.....	47
Sonuç.....	66
Özet.....	67
Grafikler.....	70
Kaynaklar.....	74

GİRİŞ :

Spinal anestezi, lokal anestezik ajanların subaraknoid aralıktaki serebro-spinal sıvı içerisine verilmesi ile sinir iletilisinin geçici olarak durdurulmasıdır. Lokal anestezinin spinal kord üzerindeki etkisi iki şekilde gerçekleşmektedir:

Birincisi, lokal anestezik ajanın konsantrasyon farkına bağlı olarak B.O.S.'dan pia mater boyunca difüzyonudur. Bu yavaş süreç daha çok kordların yüzeyel tabakalarını etkiler.

İkincisi, subaraknoid aralıkta Virchow-Robin boşlukları adı verilen ve pia materden spinal korda giren kan damarları aracılığı ile lokal anestezik ajanın spinal kordun daha derin tabakalarına erişmesidir.

Lokal anestezik ajan subaraknoid aralığa verildikten sonra spinal kordun yanı sıra spinal kökler ve arka kök ganglionlarına yerleşir. Duyu kaybı ve kas gevşemesini asıl sağlayan spinal kordun kendisi değil spinal köklerdir (1,2).

Lokal anestezik ajanın subaraknoid aralıktan eliminasyonu bu aralıkta metabolize olmasına değil, doğrudan doğruya vasküler absorpsiyona bağlıdır. Peridural aralığa verilen lokal anestezik ajan difüzyon yolu ile subaraknoid aralığa geçtiği gibi aynı şekilde subaraknoid aralığa verilen lokal anestezik ajan da konsantrasyon farkına bağlı olarak epidural aralığa doğru hareket eder ve vasküler absorpsiyona uğrar. Subaraknoid aralıktaki vasküler absorpsiyon pia materdeki damarlar aracılığı ile olmaktadır.

Spinal anestezi için en çok kullanılan ajanlar: % 2-5 lidokain, % 0.5 bupivakain, % 0.5-1 tetrakain, % 2-5 prilokain, % 1 ametokaindir (1).

Anestezi ve analjezi amacıyla kullanılan ilaçlar klinikte iyi sonuçlar vermektedir. Ancak bunların nörotoksitesi ve daha ileri dönemde spinal kordda ne gibi değişiklikler yaptığı hakkındaki çalışmalar kısıtlıdır.

Spinal anesteziye bağlı komplikasyonlardan biri de nadir görülmesine rağmen nörolojik komplikasyonlardır. Ciddi ve kalıcı nörolojik hasar son derece

nadir olup, iskemi, direkt travma veya kimyasal maddelerden kaynaklanabilir (3,4).

Nöroleptik bir ajan olan droperidolün ve dissosiyatif anestezi oluşturan ketaminin intratekal kullanıldığı çalışmalar literatürde az da olsa mevcuttur.

Kan kaybı ve hipotansiyon bulguları olan hastalara belirgin hipotansif etkileri olan klasik lokal anesteziyelerin yerine, ketamin veya droperidolün alternatif ilaç olarak intratekal kullanılabileceğini düşündük. İnsan uygulamalarından önce bu ilaçların spinal kordda oluşturdıkları nörotoksisite yönünden araştırılması amacıyla deneysel çalışmamızı planladık.

GENEL BİLGİLER:

Bölgesel anestezi bilinç kaybına yol açmadan vücudun belirli bölgelerindeki sinir iletilişinin ve ağrı duyusunun geçici olarak ortadan kaldırılması olarak tanımlanabilir.

Anesteziyolojinin gelişim süreci içinde bölgesel anestezi, genel anesteziye göre çok daha önce uygulanmaya başlamasına rağmen daha sonraki yıllarda genel anestezi tekniklerinin gelişmesiyle gözardı edilmiştir. 50 yılı aşkın bir süre geri planda kalan bölgesel anestezi 1970'li yıllarla birlikte yeniden güncellik kazanmış ve anesteziyoloji içerisinde hakettiği yeri almıştır. Spinal anestezi ilk kez 1885 yılında New York'lu bir nörolog olan Leonard Corning tarafından tesadüfen bulunmuştur. Corning kokainin spinal sinirler üzerindeki etkisini köpekler üzerinde çalışırken, durayı kaza ile delmiş, kokainin hayvanın bacakları ve genital bölgesinde meydana getirdiği anesteziyi gözlemiştir. Bu olay spinal anestezinin başlangıcı olarak kabul edilmektedir. Bu şekilde Corning ilk intratekal hayvan çalışmasını gerçekleştirmiştir (1,2).

Spinal anestezinin tarihsel gelişimini şu şekilde sıralayabiliriz:

1885-Corning rastlantı sonucu köpekte ilk spinal anesteziyi uygulamıştır.

1891-Heinrich Irenaeus Quincke Almanya'da diagnostik yöntem olarak lumbal ponksiyondan söz etmiş ve kendi adıyla hâlâ kullanılan Quincke iğnesini geliştirmiştir. Essex Wynter aynı yıllarda İngiltere'de lumbal ponksiyonu uygulamıştır. 1898-August Bier ilk planlı spinal anestezi uygulamasını 3 ml % 0.5 kokaini 34 yaşındaki hastasına intratekal vererek yapmıştır. Altı hastasında daha uyguladıktan sonra, asistanı ve kendisi karşılıklı birbirlerine intratekal kokain enjeksiyonu yapmışlar ve bu uygulamanın alt ekstremitelerde uygulanabileceğini yayınlamışlardır.

1900-Frederich Dudley Tait ve Quido E. Cagliere insan ve hayvanlarda spinal anestezi ile ilgili çalışmalar yapmışlar.

1904-Einhorn prokaini, Fourneau stovaini (toksik olduğu için günümüzde kullanılmıyor) sentez etmiş ve bu ilaçlar spinal anestezide kullanılmaya başlanmıştır.

1907-Alfred E. Barker İngiltere'de heavy stovain solüsyonu ile ilk hiperbarik spinal anestezi uygulamasını yapmıştır.

1921-Gaston Labat ve George Pitkin spinal anestezi uygulamasını popüler hale getirmiştir.

1928-O.Eislep tetrakaini sentez etmiş ve bu ilaç da spinal anestezide kullanılmaya başlanmıştır.

1940-Walter Lemmons kontinü spinal anestezi uygulamasını geliştirmiştir.

1943-Löfgren ve Lundqvist lidokaini sentezlemişlerdir.

1957-Ekstam bupivakaini sentezlemiştir.

Lidokain ve bupivakainin sentezi ve intratekal kullanılmaya başlaması ile spinal anestezi tüm dünyada yaygınlaşmıştır.

1959-Löfgren ve Tegner prilokaini sentezlemişlerdir.

İngiltere'de spinal anestezi uygulanan iki hastada lokal anestezik ajanların içerisinde kaza ile fenol karışınca alt ekstremitelerinde parapleji gelişmiştir. Bu olay spinal anestezinin nörolojik komplikasyonları ile ilgili çalışmaları başlatmıştır.

1976-Yaksh ve Rudy (A.B.D.) spinal uygulanan morfinin nosiseptif ileti üzerindeki etkisi hakkında hayvan çalışmaları yapmışlardır.

1980-Behar (İsrail) insanda ve hayvanda peridural ve spinal uygulanan morfinin etkilerini araştırmıştır.

1983-Yaksh (A.B.D.) antinosisepsiyonda farklı reseptör sistemlerinin varlığını hayvan çalışmalarında göstermiştir (1,2,5,6,7).

Bölgesel anestezi sınıflandırılması başlıca şu şekildedir:

a-Topikal anestezi

b-İnfiltrasyon bloğu

c-Alan bloğu

d-Minör sinir blokları

e-Majör sinir blokları, pleksüs blokları

f-Santral etkili bölgesel anestezi

1-Spinal anestezi

2-Epidural anestezi

3-Kaudal anestezi

Spinal anestezi için, subaraknoid anestezi, spinal blok, subaraknoid blok, intratekal blok gibi çeşitli terimler kullanılmıştır.

SPİNAL ANESTEZİ :

TAVŞAN ANATOMİSİ (Oryctolagus Cuniculus):

Tavşan, sıcak kanlı ve memeliler sınıfından olup, laboratuvar çalışmalarında en çok kullanılan hayvanlardandır. Lagomorpha grubu hayvanı olup rodentlerden bazı farklılıklar gösterir. Özellikle üst çenede 1. insiziv diştten

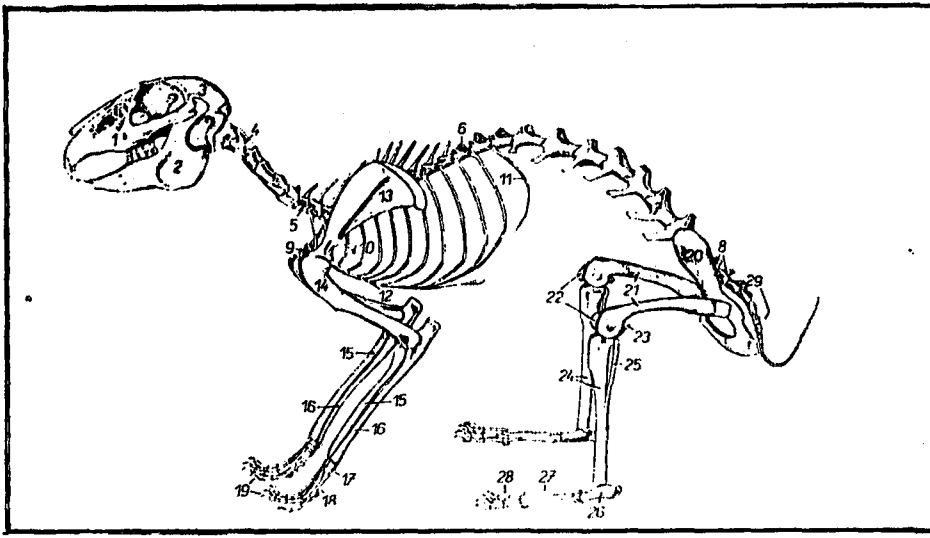
sonra hemen onların arkasında bir çift küçük alt kesici dişe sahip olmakla diğer rodentlerden ayrılır. Lepardia ailesine dahil olan tavşan hem av hayvanı olarak hem de laboratuvar hayvanı olarak önem taşır.

Kolumna vertebralis 44-46 vertebradan oluşur (7 servikal, 12 torakal, 7 lumbal, 4 sakral, 14-16 koksigeal). Atlas iki arkusa sahiptir. Bunlardan ventral olanı daha küçüktür. Ventral arkus, axisin processus dentalisini içerisine alır. Proc. transversalisler geniş ve düzdür. Diğer vertebralar fazla bir özellik göstermezler. Torakal vertebraları; oniki adettir (bazen onüç). Processus spinalisler üçüncüye kadar yükselir, buraya lig. nuchae yapışır ve yavaş yavaş alçalmaya başlarlar. Son torakal vertebralar dorso-lateral yüzlerinde proc. mammillarislere sahiptir. Yedi adet lumbal vertebra hayvanın dört nala koşmasında rolü olan kasların yapışma yeridir. Herbiri kaudale bakan bir çift proc. accessorius taşır.

Sacrum dört vertebradan oluşur. Hepsi birbirleri ile birleşiktir. Yalnız üçüncü ve dördüncüleri arasında birleşme azdır. Birinci vertebranın sakralisi büyük ve ala sakralisi geniştir (Şekil:1).

Kuyruk vertebraları genellikle 16 tanedir. Üçüncüsü en büyüktür. İlk yedi tanesinin arkus vertebralis filum terminaleyi alacak şekilde gelişmiştir.

Tavşan spinal kordu: İnsandaki gibi dura araknoid ve piadan oluşan üç meningeal tabaka ile çevrilidir. Dura vertebral kolonda çevredeki kemik dokuya sıkıca yapışmaz, spinal kord servikal ve lumbal bölgelerde hafifçe genişler. Bu bölgelerden bacaklara giden sinirler çıkar. 4-8. servikal ve 1. torakal spinal sinir brakial pleksusu oluşturur. 4-7 lumbal ve 1. sakral spinal sinirler lumbosakral pleksusu oluşturur. Spinal sinirler 8 servikal, 13 torakal 7 lumbal 4 sakral ve 6 koksigeal olarak 38 tanedir. Spinal kord sakrumun ortalarında incelerek filum terminaleyi oluşturarak kuyruk başlangıcına kadar devam eder (8, 9, 10, 11, 12, 13).



Şekil: 1 Tavşan kolumna vertebrali (9).

Tavşan serebrospinal sıvısının bileşimi:

Glukoz	: 75 mg/dl
Üre nitrojeni	:20 mg/dl
Kreatinin	:17 mg/dl
Kolesterol	:33 mg/dl
Total protein	:59 mg/dl
Alkalın fosfataz	:5.0 ünite (King Angstrom)
CO ₂	:41.2-48.5 mm Hg
Na ⁺	:149 mEq/lt
K ⁺	:3.0 mEq/lt
Cl ⁻	:127 mEq/lt
Ca ⁺⁺	:5.4 mg/dl
Mg ⁺⁺	:2.2 mEq/lt
Fosfat	:2.3 mg/dl
laktik asit	:1.4-4.0 mg/dl
Non protein N	:5.6-16.8 mg/dl

İNSAN ANATOMİSİ :

Vertebral kolon, 7'si servikal, 12'si torakal, 5'i lumbal, 5'i sakral ve 4'ü koksigeal olmak üzere 33 vertebradan oluşur. Vertebral kolon 4 noktada eğrilik

gösterir. Servikal ve lumbal eğriliklerin konveksitesi öne, torasik ve sakral eğriliklerin konveksitesi ise arkaya bakar. Vertebral kolon eğrilikleri lokal anestezi ajanının yayılımında önemli rol oynar. Yatar pozisyonda servikal ve lumbal eğriliklerin en üst noktaları C₅ ve L₅ düzeyindedir. Torasik ve sakral eğriliklerin üst noktaları ise T₅ ve S₂ düzeyine rastlamaktadır.

Vertebraların arka yüzü, intervertebral diskler, vertebra arkusları ve bunları birleştiren bağlar, medulla spinalis ve onu örten zarları içeren spinal kanalı meydana getirir. Bu kanal, yanlarda intervertebral, arkada interlaminar foramenlerle dışarıya açılır. Yanlarda vertebra arkusları üzerindeki çentiklerin birleşmesi ile meydana gelen intervertebral foramenler, spinal sinirlerin vertebral kanalı terk etmesine olanak verirken, arkada laminalar arasında üçgen biçimindedir. Gövdenin öne fleksiyonu ile eşkenar dörtgen biçimini alan interlaminar foramenler, iğnenin epidural ve subaraknoid aralığa ulaşmasına olanak verir.

Vertebral kolon kendine stabilite ve esneklik veren çeşitli bağlarla bağlanmıştır. Bu bağlar arkadan öne doğru şu şekilde sıralanır:

a-Supraspinöz ligament: C₇ den sakruma kadar uzanır, C₇ düzeyinin üzerinde oksipital bölgeye ligamentum nuchae olarak devam eder.

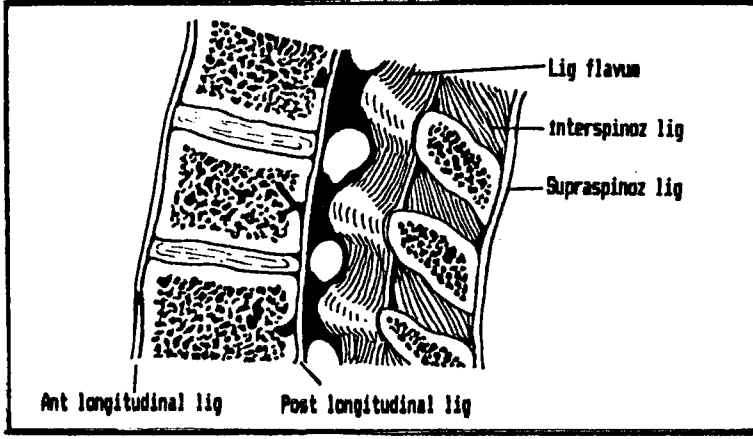
b-Interspinöz ligament: Spinöz çıkıntılar arasında yer alır, iğne ile enjekte edilen hava veya solüsyona belirli bir direnç oluşturması ile lokalizasyonda önemli rol oynar .

c-Ligamentum flavum: Vertebraların arkusunu birleştiren, sağlam kalın sarı fibröz bantlardan oluşur. Servikal bölgede en ince, lumbal bölgede en kalındır. Üstteki laminanın ön alt yüzünden alttaki laminanın arka üst kenarına uzanır. İğneye gösterdiği direnç ve geçilmesi ile hissedilen direnç kaybı, lokalizasyon bakımından önemlidir.

d-Posterior longitudinal ligament: Vertebral cisimleri arkadan birleştirir, iğnenin çok ileri itilmesi ile bu ligament ve intervertebral disk zedelenabilir.

e-Anterior longitudinal ligament: Vertebra cisimlerini önde birleştirir.

Spinal kord, duramater, araknoidmater, ve piamater olmak üzere üç zarla çevrilidir. Bu zarlara meninks adı verilir.



Şekil:2 Vertebral kanalın bağları.

İkinci tabaka olan **araknoid** durayla sıkıca temasta olup, onun gibi S₂ vertebra hizasında sonlanır. İkisinin arasında ince bir lenf tabakası içeren potansiyel bir subdural aralık mevcuttur. Dura ve araknoid birbirleri ile yakın temasta olmakla birlikte enjekte edilen bir solüsyon veya kateterle birbirinden ayrılabilir. Pratikte spinal düzeyde subdural aralık ve subdural enjeksiyondan söz etmek mümkün değildir. Bazen, spinal veya epidural anestezi yapılırken, istenmeden bu aralığa girilebilir. Bu durumda tek taraflı, yamalı veya beklenmedik derecede yüksek anestezi gelişebilir (14).

Serebrospinal sıvı lateral ve üçüncü ventriküllerdeki korioid pleksuslardan kanın ultrafiltrasyonu sonucu oluşur. Spinal ve kraniyal subaraknoid bölgedeki toplam miktarı, 120-150 ml olup, bunun sadece 25-35 ml'si spinal kompartmanlardadır. Bu miktarın çoğu da kordun sonlandığı düzeyin altında bulunur. Temel işlevi, genişleme olanağı olmayan kafatası içindeki beyni sıvı bir yastık gibi desteklemektir. Günde 500-800 ml kadar üretilir, aynı miktar da araknoid villuslarca venöz dolaşıma absorbe edilir. Yapımı, serum osmolalitesi düştükçe artar. Bu nedenle, IV sıvılar verilerek dehidratasyonun önlenmesi, post spinal baş ağrısının önlenmesinde önemlidir. İçeriği, Na⁺ ve Cl⁻ daha

fazla, protein, K^+ , HCO_3^- , üre, glükoz ve fosfat daha az olmak üzere plazmadan farklıdır.

İnsan serebrospinal sıvısının bileşimi:

Spesifik yoğunluk	:1.006 (1.003-1.009)
Hacım	:120-150 ml
Basınç	:60-80 mm H ₂ O
pH	:7.32 (7.27-7.37)
pCO ₂	:48 mm Hg
HCO ₃ ⁻	:23 mEq/lt
Na ⁺	:133-145 mEq/lt
Ca ⁺⁺	:2-3 mEq/lt
Fosfor	:1.6 mg/d
Magnezyum	:2.0-2.5 mEq/lt
Cl ⁻	:15-20 mEq/lt
Proteinler	:23-38 mg/dl

Beyindeki kapiller endotel hücreleri arasında bulunan sıkı bağlantılar, ancak çok küçük moleküllerin beyin dokusuna geçmesine elverişlidir. Buna kan-beyin bariyeri denmektedir. Bu bariyerler koroid pleksus ve beyinin hipotalamus dışındaki bütün alanlarında bulunmaktadır. Kan-beyin bariyerleri suya, CO₂, O₂, alkol ve anestezi maddelerinin çoğuna çok geçirgen, Na⁺, K⁺ gibi elektrolitlere az geçirgen ve plazma proteinleri ile birçok büyük organik moleküllere ise geçirgen değildir. Kan-beyin bariyerinin düşük geçirgenliği, kapillerlerdeki endotel hücrelerinin bağlanma şekillerindeki özelliklerden kaynaklanır. Bu hücreler sıkı bağlantılarla birbirlerine tutunurlar. Komşu endotel hücrelerinin membranları arasında, vücuttaki kapillerlerin çoğunda olduğu gibi yarıkları bulunmaz, bu membranlar birbirleri ile kaynaşmıştır (1).

Lokal anestezikler:

Lokal anestezikler, uygun yoğunlukta verildiğinde, uygulama yerinden başlayarak, sinir iletimini geçici olarak bloke eden maddelerdir.

Yüzyıllar boyu Peru ve Bolivya yerlileri, erytroxylon coca yapraklarını çiğneyerek, yorgunluklarını gidermeye ve iştahlarını kesmeye çalışmışlardır. Bu etkiler yaprakta bulunan ana alkaloid kokaine aitti. Bitki 19'uncu yüzyıl sonunda Avrupalıların ilgisini çekmiş ve 1860 yılında kokain alkaloidi Nieman Pitkine tarafından izole edilmiştir. Carl Koller (1884) tarafından göze damlatılarak klinik önemi gösterilmiştir. Kokain AinHorn tarafından 1905 yılında, çinkokain 1920, lidokain 1948 ve bupivakain 1960 yılında sentez edilmiştir. Lokal anestezikler sinir membranını stabilize ederek, depolarizasyonuna engel olur. Sinir hücresi veya lifinin istirahat ve eşik potansiyelini etkilemezler. Membran stabilizasyonunun mekanizması tam olarak bilinmemektedir.

Bu konudaki teoriler:

- 1-Lokal anesteziklerin zardaki fosfolipidlerle birleşerek Na^+ , K^+ ve Ca^{++} iyonlarının zarda geçişini engelledikleri ,
- 2-Protein reseptörleri ile birleşerek, uyarıların protein reseptörlerinin gözenek çapında yaptığı genişlemeyi önledikleri,
- 3- Na^+ reseptörleri ile birleşerek, Na^+ kanallarını tıkadıkları ,
- 4-Membranın hidrokarbon bölgesine penetre olup onu genişleterek, Na^+ kanallarının tıkanması sonucu membranı stabilize ettikleri şeklindedir.

Sinir lifinin lokal anesteziklerden etkilenmesi, ince liflerde kalınlardan, miyelinsiz liflerde myelinlilerden daha çabuk ve daha düşük konsantrasyonlarda görülür. Lokal anestezi etkisi, ilacın enjeksiyonundan sonra solüsyonun kitle etkisi ile dağılımı ve lokal anesteziğin dokular içerisindeki yoğunluk farkı ile difüzyonu sonucu gerçekleşir. Kitle etkisi ile dağılım, enjeksiyonun yerine göre değişik derecelerde etkili olmak üzere, ilacın volümü, özgül ağırlığı, yoğunluğu, enjeksiyonun hızı, verildiği alanın genişliği, genişleyebilmesi, çevre ile ilişkisi,

hastanın pozisyonu, hastaya ait fizik özellikler (yaş, boy, şişmanlık) gibi birçok etken söz konusudur. Difüzyon, yoğunluk farkı, yağda erirlik, ilacın pKa'sı ortamın pH'sı gibi etkenlere bağlıdır.

Lokal anesteziklerin yapısı: Halen kullanılmakta olan lokal anesteziklerin hepsi, yağda eriyen alkaloidlerin suda eriyen tuzları olup, şu formülü taşımaktadır:

Aromatik lipofilik grup ———ester veya amid ara zincir—————Hidrofilik grup

Sekonder veya tersiyer
amin

Aromatik grupla ara zincir arasındaki bağ ester, amid veya alkol tipinde olabilir. Buna göre de lokal anestezikler ester (aminoester) veya amid (amino-amid) tipte olmak üzere ikiye ayrılmaktadır.

Ester tipi lokal anestezikler :

Kokain (Benzoil metil ekgonin, 1855)

Prokain (Novocaine, 1905)

Klorprokain (Nesacaine, 1952)

Ametokain (Pantocaine, Pontocaine, 1928)

Amid tipi lokal anestezikler:

Lidokain (Xylocaine, lignocaine, 1948)

Dibuvakain (Nupercaine, Cinchocaine, 1930)

Metivokain (Carbocaine, Scandicaine, 1956)

Bupivakain (Marcaine, Carbostesin, Sensorcaine, 1963)

Etidokain (Duranest, 1972)

Prilokain (Citanest, Distanest, Propitocaine, 1959)

Ropivakain (1988)

Diğer lokal anestezikler: Benzoik asid esterleri: Benzokain (Anestezine), butil-aminobenzoat (Butesin), butesin pikrat, ortoform dur. Bunlar suda az, yağda çok çözünen, zedelenmiş cild bölgesi veya anüs mukozasında solüsyon toz

veya süppozituar şeklinde kullanılır. Benzil alkol veya saliyenin gibi aromatik alkollerin de lokal anestezi etkisi vardır.

Ester ve amid tipi lokal anesteziikler arasındaki temel farklılıklar, kimyasal stabilite, metabolizma ve allerjik potansiyellerindeki farklılıktır. Ester bağı, esterazlarca hızla hidrolize uğrarken, amid bağı karaciğerde mikrozomal enzimlerce yıkılmaktadır. Amid grubu ilaçlar ester grubuna göre çok daha stabildir ve allerjik reaksiyonlar nadirdir. Bütün lokal anesteziikler, asitle birleştğinde, suda eriyebilen tuz oluşturan zayıf bazlardır. Günümüzde sık kullanılan amid grubu lokal anesteziiklerin serbest formları suda az çözünür olup hava ile temas ettiklerinde stabilitelerini kolaylıkla kaybederler. Zayıf organik baz olan bu solüsyonlar asitlerle kombine edilip tuz oluşturulunca hem suda çözünebilir hale gelirler hem de kimyasal stabiliteleri artar. Lokal anesteziiklerin ticari preparatları HCl tuzları olup, steril su veya % 0.9'luk NaCl içerisinde bulunurlar. Lokal anesteziikler dokuya enjeksiyonundan sonra quar-temer amin ve güçlü bir anyon olan kloride iyonize olurlar. Quar-temer amin de ayrıca tersiyer baz ve H^+ iyonuna dissosiyasyon olur. Lokal anesteziik solüsyonun asidliği dokulardaki alkalen sıvı ile tamponlanır. Bir lokal anesteziğin asid veya alkali oluşu dissosiyasyon konstantı veya pKa'sı ile ilişkilidir. Lokal anesteziğin alkaliliği artırılarak etki başlama zamanı kısaltılıp etki gücü artırılabilir. Lokal anesteziiklerin alkaline maddelerle tamponlanmış formları HCl tuzlarından 4-8 kat daha güçlüdür. En aktif oldukları pKa değerleri 7-7.8' dir. Her ilaç için presipitasyonun olduğu bir pKa değeri vardır. Prokain için bu değer 8.4'dür. Bunun üzerindeki solüsyonlarında presipitasyon oluşmaya başlar. Etki süresini uzatmak için lokal anesteziğin içerisine epinefrin eklenirse, epinefrinin oksidasyonunu önlemek için solüsyonlar asidifiye edilir (pH:4 veya daha az olabilir). Lokal anesteziğin etki gücü düşer. Bu ortama % 5 oranında CO_2 eklenirse, CO_2 'nin periferik dokularda iletiyi düşürmesi özelliğinden lokal anesteziğin gücü de artar. Glüközün bulunmadığı ortamlarda sinir eksitabilitesi

düştüğünden içerisinde glükoz bulunmayan solüsyonların etkisi daha fazladır (5,15).

Solüsyon halinde iken (+) yüklü katyon ve serbest baz şeklinde dissosiyeler olurlar. Serbest baz solüsyonun penetrasyonunu sağlar, katyon ise farmakolojik olarak aktif kısımdır. Bunların miktarı bileşiğin dissosiasyon konstantı (pKa) ve solüsyonun pH'sına bağlıdır.

Lokal anesteziklerin metabolizması: Enjekte edilen bir lokal anesteziğin hemen tamamı, dozaj, enjeksiyonun yeri (bloğun tipi), solüsyonun pH'sı, yağda erirliği, dokunun kanlanması, vazokonstriktör eklenmesi gibi çeşitli etkenlere göre değişen bir hızla sistemik dolaşıma absorbe olur. Absorbe olduktan sonra ilacın ilk karşılaştığı organ akciğerdir. Burada ilacın büyük bir kısmı geçici olarak sekestre olur ve diğer organların aniden büyük miktarda ilaçla karşılaşması önlenir. Lokal anesteziklerin büyük bir kısmı plazmada proteinlere bağlanarak, bir kısmı da eritrositlere giderek dokulara dağılır ve onlar tarafından tutulur. Lokal anesteziklerin bağlandığı proteinler alfa 1 asidglukoprotein ve albumindir. Lokal anestezikler kan-beyin ve plasenta engelini kolaylıkla aşar, mideden absorbe olmazlar.

Lokal anesteziklerin sistemik etkileri:

Kardiovasküler sisteme etkileri: Miyokardda kontraktile, eksitabilite ve ileti hızını azaltır, anormal veya hasara uğramış miyokard liflerinde otomatizmi deprese ederek aritmileri önlerler. Damar düz kaslarına etkileri farklıdır: Kokain vazokonstriksiyon yaparken, diğerleri ilacın niteliği ve mevcut damar tonusuna göre damar düz kaslarına direkt etki ile değişik derecelerde vazodilatasyon yaparlar. Bu direkt etkilerin yanında, spinal ve epidural bloklarda olduğu gibi, sempatik blokaj ile dolaylı olarak hipotansiyona, vazomotor merkezlerin uyarılması ile kardiyak outputta artışa, aşırı dozlarda ise depresyonla hipotansiyona neden olurlar.

Santral sinir sistemi etkileri: Kan-beyin bariyerini kolaylıkla aşarlar. Santral sinir sistemi toksisitesi bulguları başlangıçta dilde ve ağız çevresinde uyuşukluk, baş dönmesi, sedasyon, oryantasyon bozukluğu, kulak çınlaması, nistagmus, bulantı ve kusma görülür. Bu semptomları huzursuzluk, sinirlilik, sıkıntı, iğnelenme, karıncalanma ve kas seğirmeleri takip eder. Konvülsiyonlar ve bilinç kaybını apne, kardiovasküler kollaps ve koma takip eder. Bütün bunlar medüller depresyon sonucudur. Plasentadan kolaylıkla fetusa geçer, ancak normal dozlarda belirgin bir olumsuz etki yapmaz. Aşırı dozlarda bebeklerde belirgin S.S.S. depresyonu, çizgili kas tonusunda azalma ve bradikardi yaparlar (17).

Değişik derecelerde antihistaminik, antikolinerjik, narkotik ve nöral bloke edici etkiye sahiptirler. Antihistaminik etkileri çok zayıftır. Klinikte kullanılan antihistaminiklerden difenhidraminin 1/100 'ü kadar etkidedir. Zayıf etkili olmasına rağmen prokain değişik allerjik durumlarda kullanılmaktadır. Birçok antihistaminiklerde de lokal anestezi aktivite vardır. Antikolinerjik aktivitesinin klinik önemi yoktur. Antitrombotik etki özellikle amid grubu lokal anesteziiklerde belirgindir. Trombosit agregasyonunu inhibe edici etkileri vardır. Lidokainde bu etki güçlü iken bupivakainde daha azdır. Ağrı eşiğini yükselttiklerinden, yanık, kırık, ameliyat ağrılarının giderilmesinde veya genel anesteziye yardımcı olarak kullanılabilirler. Kas tonusu ve santral sinir sistemindeki etkileri ile spazmolitik ve antikonvülsan etki yapabilirler.

Antimikrobik etkileri: Bakteriyostatik, bakterisid, olmak üzere antimikrobik etkileri vardır. Bu sebeple asepsi antisepsiye uyulduğunda lokal anestezi sonrası enfeksiyon nadirdir.

LİDOKAİN (Xylocaine, Lignocaine)

1943'de Löfgren tarafından sentez edilmiştir. Kimyasal yapısı, diethylamino-2,6-acetoxylidide dir.

En yaygın olarak kullanılan lokal anestezik olup ısı, asid ve alkalilerden etkilenmeyen oldukça stabil bir ilaçtır. Yüzde 30'luk HCl içerisinde 8 saat stabilitesini kaybetmeden kaynatılabilir. Sterilizasyonu otoklavda veya kaynatılarak ilacın etkinliği bozulmadan yapılabilir. Her türlü uygulamada etkindir. Etki süresi 1 saat kadar olup, adrenalinle verildiğinde 1.5 saate kadar uzar. Tekrarlanan enjeksiyonlarından sonra taşiflaksi gelişir. Daha çok HCl şekli kullanılır. Yüzde 1'lik solüsyonunun % 0.9'luk NaCl içerisindeki pH'sı: 6.5-7 'dir. Karbonat şeklinin penetrasyonu daha iyi olup etkisi daha hızlı, ve blok başarı şansı daha yüksektir. Enteral ve parenteral olarak hızla emilir. Yüzde 88'e kadar olan konsantrasyonlarında dokular için iritan değildir. Lidokain kokainin 1/5'i, prokainin 1.5 misli toksiktir. Prokainden 3 kez fazla potenttir. Yüzde 5'lik solüsyonunun infiltrasyon anesteziindeki anestezik indeksi 2.0-3.0, blok anesteziinde 1.0 dir. İlacın infiltrasyondan sonra subkutan dokudan tamamen eliminasyonu 2 saatte olur. Epinefrin eklenirse bu süre 4 saate kadar uzar. Yağ dokusuna karşı affinitesi yüksektir. Enjeksiyondan sonra değişik organlarda toplanır. En yüksek konsantrasyonda böbreklerde bulunur. Daha sonra yoğunluk sırasına göre akciğer, dalak, kalp, beyin ve daha az yoğunlukta olmak üzere karaciğer ve kanda bulunur.

Metabolizması: Karaciğer mikrozomlarında mikst fonksiyonlu oksidazlarca metabolize olur. Karaciğerde dealkalize olarak monoethylglisinexylidide (M.E.G.X.) metabolize olur. M.E.G.X. iki yoldan metabolize olur. Majör yolla 2,6 xylidine ve 4-hydroxy2,6xylidine (idrardaki ana metabolit) metabolize olur. Minör yolla da glycine-xylidine (G.X.) metabolize olur.

Verilen dozun % 73'ü idrarla 4-hydroxy 2,6 xylidine şeklinde atılırken, geri kalan kısmı glycinexylidine değişir ve % 3'ü değişmeden atılır.

M.E.G.X.'in antiaritmik etkisi lidokain kadardır ve kardiyotoksik etkiden sorumlu olduğu düşünülmektedir (5,18).

M.E.G.X.'in lidokain gibi lokal anestezi ve konvülsiyonu kolaylaştırıcı etkisi vardır. G.X.metaboliti ise oluşan baş ağrısı ve mental performans bozukluklarından sorumludur (5). Karaciğer hastalıklarında ve propranolol alanlarda etkisi uzar.

Dokulara penetrasyonu çok iyidir. Etki başlama zamanı prokainden iki kat hızlıdır.

Klinik uygulama: Topikal ve kornea anesteziinde % 4, infiltrasyon anesteziinde % 0.25-0.50, sinir bloğu, epidural anesteziide % 1.5-2, spinal anesteziide % 0.5 yoğunlukta kullanılır. Üretra anesteziisi için % 1-2'lik jel veya trakeal tüplere sürülmek için % 5'lik pomat veya sprey şekli vardır. Maksimum doz adrenalinsiz 4 mg/kg, adrenalini 7-8 mg/kg 'dır (200-400mg).

Ventriküler aritmilerde antiaritmik etkisi vardır. 10-20 ml % 1'lik lidokainden 100-200 mg infiltrasyon şeklinde uygulandığında 1.5-2.5 mg/lt plazma konsantrasyonu oluşur. Bu düzeyde etkili antiaritmik düzey olan 1.2 mg/lt'nin üstündedir. 3-4 mikrogram/ml plazma seviyesi, medüller merkezlerin CO₂'e karşı olan sensitivitesini artırır ve CO₂ eğrisinin sola kaymasına sebep olur. 8-10 µg/ml' lik plazma değerleri ise ventilasyon depresyonuna, CO₂ doz cevap eğrisinin düzleşmesine sebep olur.

İn vitro olarak yapılan çalışmalar dokulardaki fagositozu ve lökosit metabolizmasını bozduğunu göstermektedir. Sarkoplazmik retikulumdan kalsiyum salınmasını kolaylaştırdığı için, malign hiperpireksi öyküsü olanlarda kullanılmamalıdır.

KETAMİN (Ketalar ,Ketajekt)

Ketamin 2-o-klorofenil-2metil amino sikloheksazon hidroklorid yapısında ,özel kokuda, beyaz kristalloid suda eriyen bir tuzdur.

PH'sı 3.5-5.5 olup, % 1-5'lik preparatlar halindedir. Ketaminin prototipi olan fensiklidin (Sernil) Viktor Maddox tarafından Detroid'de sentez edilmiş, Chen G tarafından üzerinde çalışmalar yapıp anestezide kullanılmaya başlanmıştır.

Fensiklidinin halüsinasyon insidansı çok yüksek olduğu için insanda uygulaması terk edilerek sadece hayvanda kullanılmaya devam edilmiştir.

Ketamin 1964 yılında Stevens tarafından Detroit 'de sentez edilip, Michigan hapishanesinde gönüllüler üzerinde ilk denemeleri yapılmıştır. 1965 yılında Domino ve Corssen tarafından anestezide kullanılmaya başlanmıştır (2).

Ketaminin etkisi ile gelişen katalepsi hafif sedasyon, amnezi ve analjezi ile karakterize tabloya "Dissosiyatif anestezi" adı verilmektedir. Beyinde ilk olarak assosiasyon yolları bloke olmaktadır. Bundan sonra retiküler aktive edici ve limbik sistemler etkilenmektedir. Beyinde talamokortikal sistem deprese olurken, limbik sistemin aktivasyonu ile beyin iki bölgesi dissosiyeye olmaktadır. İlacın verilmesinden sonra hasta dissosiyatif-kataleptik devreye girerken gözleri açılır, horizontal veya vertikal nistagmus görülür. Daha sonra göz küreleri sabitleşir ve ortadadır. Hasta farmakolojik olarak çevreden izole hale geçer ve psikolojik olarak ağırlıksız ve uzayda uçuş hissi bulunur. Kuvvetli analjezik etkisi vardır (14).

Ketamin oral, IV, IM uygulandıktan sonra hızla absorbe olur. IV dozu 1-3 mg/kg dır. 30 sn içerisinde başlayan etki 5-10 dakikada sonlanır. 5-13 mg/kg olan IM dozu 3-4dk' da başlayıp 10-20 dk'da sonlanır.

Kardiovasküler sistemindeki etkisiyle sistolik ve diastolik kan basıncında yükselme kalp hızında artış meydana getirir. Bu değişikliklerin başlangıçta katekolamin salınmasında artış ve baroreseptör aktivitesinde azalmaya bağlı olduğu düşünülürken bugün bu etkinin doğrudan S.S.S. uyarılmasına bağlı olduğu anlaşılmıştır.

Ketaminin direkt miyokardiyal stimulan olduğuna dair bulgular vardır. Kan basıncındaki artış verapamil, Ca^{++} iyon antagonistlerince önlenir. Plazma

noradrenalin seviyesinde meydana getirdiği artış droperidol premedikasyonu ile önlenir. Antidisritmik etkisi vardır. Çok yüksek dozlar kullanılmadığında solunum depresyonu yapmaz hatta bir miktar orta dereceli solunumu stimüle eder. Yenidoğan ve 6 aylığa kadar olan bebeklerde normal dozlarda solunum depresyonu olabilir. Doz azaltılmalıdır. Öksürük, hıçkırık ve laringospazm nadiren görülür. Koruyucu refleksler korunur, ancak ketamin anestezisi sırasında aspirasyonun olmaması garanti değildir. Premedikasyon yapılmadığında tükürük, trakeal mukus salgılanması artar ve sorun yaratabilir. Göziçi basıncında hafif ve geçici yükselme olur. Çocuklarda tonometri için kullanılabilir. Birçok olguda göz yaşı salgılanması ve terleme olur.

Hastanın % 15'inde kendiliğinden geçen eritamatöz döküntü olur. Beyin kan akımında, intrakraniyal basınçta ve oksijen tüketiminde belirgin artışa neden olur. Uzun süre kullanılıncaya epileptik hastalarda atakların sıklığını artırır. E.E.G.'de diğer anestezi maddelerinden farklı olarak orta ve yüksek frekansda yavaş teta aktivitesine neden olur. Bu aktivite analjezik etki ile paralellik gösterir. Kas tonus artışı, istemsiz hareketler, ekstremitelerde tonik klonik hareketler anestezi yüzeysel iken görülebileceği gibi yeterli derinlikte bile görülebilir. Süksinilkolin, d-tubokürarin ve panküronyum etkisini potansiyalize eder, plazma K^+ düzeyini hafifçe düşürür. Bu etkisine süksinilkolinin neden olduğu K^+ artışının sakıncalı olduğu durumlarda yararlanılabilir. İmmün sistemi deprese etmez. Bu etki yanıklı veya kemoterapi almakta olan hastalarda ketaminin tercih edilmesi için bir neden olabilir.

Kan şekeri 2 saat içerisinde düzelen bir yükselme oluşturur.

ENDİKASYONLARI:

- 1-Küçük cerrahi girişimlerde tek başına kullanılabilir.
- 2-Genel anesteziden önce indüksiyon ajanı olarak .
- 3-Çocuklarda terapötik, diagnostik veya tekrarlanan basit cerrahi işlemlerde çok değerlidir.

4-İndüksiyon ve cerrahi sırasında kan basıncı düşmesinin önemli olduğu durumlarda. Örneğin:şok.

5-Açık kalp cerrahisinde.

6-Yanıklarda pansuman ve debridman için.

7-Anestezistin bulunmadığı yerlerde, sahra koşullarında ve dokular tarafından çok iyi tolere edildiği için damar bulmanın güç olduğu durumlarda özellikle çocuklarda kullanılması uygundur (5).

İndüksiyon için % 1'lik solüsyonundan erişkinde 1.5-2 mg/kg, yeni doğanda ve bebeklerde 0.5-1 mg/kg' dan verilir. Etkisi 30-60 sn'de başlar, 5-10'dk sürer. Analjezik etkisi 2 saat sürer. Kasiçi uygulamada % 5'lik solüsyondan 8-12 mg/kg yapılır, etkisi 3-5 dk'da başlar 10-20 dk sürer. Gerektiğinde başlangıç dozunun 1/3-1/2'si kadar IM tekrarlanabilir. % 0.1'lik solüsyonu 30-50 mg/saat dozunda N₂O ve kas gevşetici ile birlikte verilebilir. Subanestezik dozda 0.5 mg/kg IM uygulanınca bilinç kaybı olmaksızın anestezi sağlar. Çocuklarda 8-10 mg/kg dozunda rektal uygulama ile indüksiyon için bazal anestezi sağlanabilir. 10 ml % 5'lik Dekstroz içinde 4 mg ketamin epidural olarak postoperatif analjezide kullanılabilir.

Kan basıncı ve kalp hızında artma; hipertansiyon ve kardiyak dekompanseasyonu olan hastalarda zararlı olabilir. İntrakranial ve intratekal basınçta artış yaptığı için serebrovasküler olay öyküsü olanlarda sakınca yaratabilir. Visseral analjezi sağlamaz, abdominal ve torasik cerrahide diğer anesteziklerle kombine edilmelidir.

Psikomimetik etkileri, ilacın dozu, veriliş şekli, girişimin tipi, hastanın yaşı, cinsiyeti ve kişiliğine bağlı olarak değişen sıklık ve şiddette olup ketamin kullanımını sınırlayan en önemli yan etkidir. Hoş rüyalardan, yüzme, uçma, görsel halüsinasyonlar ve deliryuma kadar değişik şekillerde olabilir. Bu istenmeyen halüsinasyonlardan hastayı kurtarmak için, derlenme odasında hastaya uyarısız bir ortam yaratmak, 10 mg diazepam veya 4 mg lorazepam

uygulamak, opiat premedikasyonu veya operasyon sonuna doğru 3.5-7.5 mg droperidol IM uygulamak gerekir.

Kontrendikasyonları: Psikiyatrik bozukluklar, epilepsi, hipertiroidi, kontrol edilmemiş hipertansiyon, sistolik basınç 160 mm Hg dan fazla ise intrakranyal ve intraoküler basıncın arttığı durumlar ve kronik alkolikler ile sarhoş durumda olanlarda kullanılmamalıdır. Üst solunum yolları duyarlılığını ve sekresyonu arttırdığı için bu bölgenin endoskopik girişimlerinde uygun değildir (2,14).

Ketamin analjezisi nalokson ile kısmi olarak giderilir. Uygulandıktan sonra önce beyin ve kanlanması fazla olan dokulara gider, yağda erirliği yüksek olduğu için zarları kolaylıkla geçer. Daha sonra diğer dokulara dağılır ve S.S.S. etkileri kalkar.

Karaciğerde sikloheksazon halkasının n-demetilasyonu ve hidroksilasyonu ile yıkılır ve böbreklerce atılır. Yıkım ürünlerinden olan norketaminin hipnotik etkisi ketaminin 1/3-1/5'i kadardır. Bilincin dönmesinden sonraki sersemlik ve tam uyanamamayı bu maddenin varlığı açıklar. Ketamin karaciğerde kendi metabolizmasından sorumlu enzimleri indükleyerek yıkımını arttırdığından aynı etkiyi sağlamak için giderek daha yüksek dozlarda verilmesi gerekir. Buna taşıflaksi denir.

Ketaminin stereoizomerleri insanda çalışılmıştır. (+) izomeri 3-4 misli (-) izomerinden aynı anestezik dozlarda potenttir. (-) izomerinde, hipnotik dozlar da, daha fazla yan etkiye sebep olmaktadır. Kullanımdaki preparatları her iki izomerin karışımı şeklindedir (3). Ketamin preparatları rasemik bir karışım şeklindedir. Enantiomerleri değişik anestezik aktivitededirler. Dekstro (+) ve levo (-) formları White tarafından bulunmuştur. Rasemik formu RM, dekstro (+) formu PK, levo (-) formu MK olarak gösterilmiştir. RM' nin serum fizyolojik içindeki pH'sı 3.5-5.5' dur. PK (+) izomerinin oluşturduğu anestezi MK veya rasemik formundan daha fazladır. PK formunun 1 mg /kg ile elde edilen analjezi

RM izomeri ile 2 mg/kg, MK formu ile 3 mg/kg ile elde edilir. PK formu ile en fazla analjezi elde edilirken rasemik formunun %10'u kadar postoperatif analjezi elde edilir. PK formu ile oluşan rüyalar diğer formlarla kıyaslanınca daha hoştur ve halüsinasyonlar nadirdir. PK dan sonra delirium veya disoriyantasyon en azdır. Hastalar tarafından en iyi PK formu tolere edilirken yan etkileri olan illüzyon, bulantı, kusma ve uyuşukluk en az dekstro formu ile oluşur (19).

Ketaminin S.S.S.'deki sinaptik etki mekanizmasını 1990 yılında Takayasu Yamamura ve ark. araştırmış ve etkisini S.S.S. nörotransmitterlerinden N-Metil -D Aspartatın nonkompetitif antagonizması üzerinden yaptığını belirtmiştir (20).

Ketaminin kullanım alanlarından birisi de epidural yoldan postoperatif analjezi sağlamak içindir. E.Mankowitz 1982 yılında kanser ağrısı nedeniyle 7 hastaya epidural olarak 4 mg 10 ml % 5 dekstrozu içinde ketamin uygulamış, bu hastaların sırt, alt batin ve abdomen ağrılarında başarılı sonuçlar elde etmiştir. Ketaminin dorsal boynuzda laminospesifik inhibisyon yaptığı ve opioid reseptörleri ile agonistik etkide bulunduğu gösterilmiştir (2). Ketamin spinal kordda selektif olarak arka kökte lamina 1-5 hücrelerini süprese eder ve afferent impulsların spinal lemniskal yollarla kortekse ulaşımını engeller (21). Spinal kordda mü ve delta daha çok sigma reseptörleri üzerinde opioidler gibi etki eder (22).

Ketaminin farmakolojik aktivitesi :

- 1-Somatik ağrılara karşı iyi bir genel anestezi oluşturur.
- 2-Solunum depresyonu minimaldir.
- 3-Kardiovasküler sistemi stimüle eder.
- 4-Hava pasajını koruyan reflekslerde inhibisyon olmaz.
- 5-Çevreden dissosiyasyon (farmakolojik izolasyon) meydana gelir (5).

Periaquaduktal gri maddede spesifik opioid reseptörlerinin toplandığı, endojen peptid ve morfinin etki ettiği bölgede ketamin uygulaması ile birlikte,

E.E.G.'de teta aktivitesinde artış ve gl k z  tilizasyonunda artış olmaktadır. Bu da ketaminin subanestezik dozlarda bile etkili analjezik etkisini açıklamaktadır (5). Intratekal alfa adrenerjik agonistlerin tek başına analjezik etkileri bulunmaktadır. Noradrenalin ve 5-H.T spesifik reseptör blokerleri ketaminin analjezik etkisini zayıflatmaktadır. Intratekal ketamin ve adrenalin birbirlerinin etkilerini potansiyalize etmektedirler. Tüm bu faktörler spinal kordda spesifik nonopiat adrenerjik sisteme bağlı analjezi olduğunu işaret etmektedir (5).

DROPER DOL:(Dehidrobenzperidol,Droleptan, napsin)

Butirifenon grubu n roleptiklerden tetrahidro-4piridil 2benzimidazolin yapısında bir ilaçtır (2).

Nöroleptikler yapılarına göre 4 ana kümede incelenirler:

1-Fenotiazin türevleri

a}Alifatik fenotiazinler: Klorpromazin

b}Piperidinli fenotiazinler: Tiyoridazin

c}Piperazinli fenotiazinler: Flufenazin ,perfenazin ,trifluoperazin.

2-Tioksanten türevleri: Tiyotiksen,klorprotiksen,flufentiksol

3-Butirofenon türevleri: Halloperidol, droperidol.

4-Diğerleri: Loksapin, pimozid, sülpirid ve klozapin bulunur (23).

Sistemlere etkisi:

Santral sinir sistemi: Somnolans oluşturmadan belirgin trankilizasyon yapması en belirgin etkisidir. Kişi çevreden gelen uyarılardan mental ve psikolojik olarak soyutlanmı tır. Davranış ve psikomotor aktivitede meydana gelen bir çeşit katalepsi oluşturur ve ideal antipsikotik etkiye sahiptir. Spinal refleksler korunurken spontan hareketlerde azalma vardır. Kişinin emosyon ve efekti azalır. Droperidolde, diğer nöroleptiklere oranla kas seğirmesi, ekstremitelerde silkinme tarzı hareketler ve diskinezi gibi ekstrapiramidal semptomlar daha az görülür. Nadiren droperidol verilen kişilerde rahatsızlık,

huzursuzluk şeklinde anksiyete bulguları görülür. Kişi sözlü uyarılara tembelce cevap verir ve uyku hali meydana gelmez (psişik laübalilik). E.E.G.'de alfa ritminde değişme olmazken, bazı senkronizasyon bulguları görülebilir. Delta ritm narkotik bir ilaç eklenince görülür (5).

Kardiyovasküler sistem: Bu etkiler temelde alfa adrenerjik blokaja bağlı etkilerdir. Miyokardiyal kontraktilite deprese olmaz, kalp hızı ortalama %8 artar. Periferik vazodilatasyon, santral venöz basınçta düşme ve venöz dönüşte düşmeye bağlı sistolik kan basıncı ortalama % 10 azalır. Pulmoner vasküler rezistans ve pulmoner arter basıncı düşer, kapasitans venülleri dilate olur. Antiaritmik etkisi vardır, epinefrine bağlı etkileri antagonize eder. Bu etki muhtemelen hafif beta bloker etkisine de bağlıdır.

Solunum sistemi: Kan gaz kompozisyonunda ve ventilasyon parametrelerinde droperidole bağlı belirgin değişiklik olmaz.

Hipoksik ventilasyon refleksi: Hipoksi varlığında önceden droperidol uygulanan hastalarda karotid cismi sensitivitesindeki artışa bağlı ventilasyon cevabında artış olur .

Endokrin etkileri: Nöroleptanaljezi sırasında plazma katekolamin seviyelerinde birbirinden farklı sonuçlar elde edilen çalışmalar yapılmıştır. Narkotiklere bağlı plazma norepinefrin düzeyinde artış olabilir. Epinefrin düzeyindeki hafif artışlar ise cerrahi strese bağlanmaktadır. Nöroleptanaljezi sırasında yapılan çalışmalarda epinefrinin idrardaki atılımında değişiklik olmamaktadır. Adrenokortikal fonksiyon bozulmaz, plazma growth hormon seviyesinde artış olur, kan şekeri seviyesi yükselir (2).

Renal etkileri: Nöroleptanaljezi sırasında glomerüler filtrasyon hızı, efektif renal plazma akımı, insülin ve paraaminohippürik asid klirensi, fraksiyone Na^+ , fraksiyone serbest su reabsorbsiyonu artar. Postanestezik dönemde böbrek dinamikleri derhal düzelir. Nöroleptanestezinin başlangıcındaki bu değişiklikler sempatik aktivitedeki artış ve katekolamin artışı ile nitelendirilebilir (2).

Böbrek fonksiyon bozukluklarında nöroleptanestezi, uygulanabilecek ideal anestezi çeşitidir.

Metabolik etkileri: Butirofenonlar özellikle droperidol tüm vücut O₂ tüketimini % 20-30 düşürür. Kan viskozitesinde ve hematokrit değerlerinde ayrıca düşme meydana gelir.

Hepatik Fonksiyon: Karaciğer fonksiyonuna droperidolün belirgin etkisi yoktur.

İskelet kasına etkisi: Innovar (0.05 mg fentanyl ve 2.5 mg dehidrobenzperidol karışımı) enjeksiyonundan sonra adale tonus ve rijiditesinde artış meydana gelebilir.

Santral sinir sistemi etki mekanizması: S.S.S. etkileri dopaminerjik sinir blokajına bağlıdır. Retiküler aktive edici sistem etkilenmez. Droperidol dopaminerjik sinapsların yoğun olduğu bölgelerde, özellikle limbik kortekste birikir. Dopamin adrenalin 5-hidroksitriptamin ile eksite olan hücrelerde, santral sinir sisteminde hücre membranında tabaka oluşturarak permeabiliteyi düşürürler. Gamma amino butirik asid reseptörlerinde de postsinaptik membranda kompetisyona girip iletiyi önlerler. Güçlü antiemetik etkileri kemoreseptör trigger zonda oluşturdıkları depresyona bağlıdır. B.O.S. basıncında düşmeye sebep olurlar.

Yan etkileri: Dopaminerjik, serotoninerjik ve alfa reseptör blokajına bağlıdır.

1)Alfa reseptör blokajına bağlı hafif veya orta şiddette hipotansiyon görülebilir. Bu genellikle geçicidir ve taşikardi ile birliktedir. Eğer devam ederse hipovolemi varlığı düşünülmelidir.

2)Dopaminerjik reseptör blokajına bağlı ekstrapiramidal semptomlar görülebilir. Bunlar droperidolle sık değildir ve antiparkinson ilaçlarla tedavi edilir. Distoni ve akatizi, kontrol edilemeyen huzursuzluk görülebilir.

3)Dopaminerjik reseptör hipersensitivitesine bağlı tardif diskinezi olabilir.

4}Dopamin reseptör blokajına bağlı hiperprolaktinemi ve amenore, galaktore, infertilite, empotans olabilir.

5}Muskarinik reseptör blokajına bağlı akomodasyon kaybı, ağız kuruluğu, miksiyon zorluğu, konstipasyon olabilir.

Nöroleptik Malign Sendrom: Nöroleptik ilaç kullanan hastaların % 0.5-1'inde nöroleptik alınmından 24-72 saat sonra hipertermi, iskelet kaslarında hipertonisite, otonom sinir sistemi instabilitesi ile giden bir sendromdur.



GEREÇ VE YÖNTEM:

Elazığ Hayvan Araştırma Enstitüsü'nden temin edilen 2 adet beyaz Yeni Zellanda tavşanı (3.5 ± 0.5 kg) ile ön çalışma yaparak araştırmamıza başladık. 3 mg/kg xylazidin ve 40 mg/kg ketamin ile anestezi verdiğimiz 1. deneğe lateral supin pozisyonunda L4-5, L5-6, L6-7 aralıklarından B.O.S. aspirasyonu yöntemi ile 22 G spinal iğne ile girmeye çalıştık. Çeşitli defalar ponksiyon denemelerimiz başarısızlıkla sonuçlandı. Uyguladığımız anestezi dozlarında iğnenin spinal kordda yaptığı travmaya bağlı denek sesli olarak ağrı semptomları verdi, tekrarlanan anestezi dozlarında da solunum felcinden eksitus oldu.

Nöroşirürji kliniğince yapılan post mortem otopsi sonucunda, lumbal bölgedeki subaraknoid mesafenin spinal iğne ile perkütan olarak girilemeyecek kadar dar olduğunu, mükerrer ponksiyon denemelerine bağlı spinal kordda yaygın kanama odaklarının olduğunu gözledik.

İkinci denekte intratekal aralığa spinal iğne ile servikal bölgeden (intrasternal) girdik. Buradan aspire ettiğimiz B.O.S. örneğinin Fırat Üniversitesi Araştırma Hastanesi Biyokimya laboratuvarında yapılan çalışmasında, osmolaritesi 310 ± 0.5 mosm/lt ve pH'sı 7.3 olarak bulunmuştur.

Çalışmamızda kullanacağımız ilaçları, Düzen Laboratuvarlar grubunda pH larını ve osmolaritelerini çalıştırdığımız 10 solüsyonun arasından seçtik. Her ilaç için sulandırma suyu olarak bidistille su ve % 0.9 NaCl ayrı ayrı kullanılmıştır (Tablo 1).

Tablo:1 Bidistille su ve % 0.9 NaCl ile sulandırılmış solüsyonların pH ve osmolariteleri.

SOLÜSYONLAR	pH'ları	Osmolariteleri
*1-% 0.9 NaCl	5.0	310 mosm/lt
*2-% 1 lidokain {bidistille su ile sulandırılmış.}	5.3	280 mosm/lt
3-% 1 lidokain {% 0.9 NaCl ile sulandırılmış.}	5.0	320 mosm/lt
4-% 2 lidokain {sulandırılmamış.}	5.3	300 mosm/lt
*5-% 1 ketamin {bidistille su ile sulandırılmış.}	4.7	290 mosm/lt
6-% 1 ketamin {% 0.9 NaCl ile sulandırılmış.}	4.7	340 mosm/lt
7-% 2 ketamin {bidistille su ile sulandırılmış.}	4.5	330 mosm/lt
8-% 2 ketamin {%0. 9 NaCl ile sulandırılmış.}	4.1	360 mosm/lt
*9-% 5 ketamin {sulandırılmamış.}	4.1	410 mosm/lt
*10-% 0.25 droperidol{sulandırılmamış.}	3.4	210 mosm/lt

*Çalışmada kullanılan solüsyonlar.

Sulandırma suyunun solüsyonların pH ve osmolaritelerinde anlamlı değişiklik oluşturmadığı anlaşılmış ve serum fizyolojik, % 1 lidokain (bidistille su ile sulandırılmış), % 1 ketamin (bidistille su ile sulandırılmış) % 5 ketamin, % 0.25 droperidol intratekal nörotoksiteleri araştırılacak ilaçlar olarak seçilmiştir.

Çalışmamızda Ankara Tavuk Araştırma Enstitüsü'nden temin ettiğimiz 50 adet Yeni Zellanda tavşanı kullanıldı. Her iki cinsten ortalama 3.5 ± 0.5 kg ağırlıkta beyaz Yeni Zellanda tavşanı randomize olarak 10'arlı 5 gruba ayrıldı (Tablo:2).

Tablo:2 Deneklerin gruplara dağılımı.

Grup S	{1,2,3,4,5,31,32,33,34,35 no'lu denekler} % 0.9 NaCl
Grup L	{6,7,8,9,10,36,37,38,39,40 no'lu denekler} %1 lidokain
Grup D	{11,12,13,14,15,21,22,23,24,25 no'lu denekler} %0.25 droperidol
Grup K ₅	{16,17,18,19,20,26,27,28,29,30 no'lu denekler} %5 ketamin
Grup K ₁	{41,42,43,44,45,46,47,48,49,50 no'lu denekler} %1 ketamin

Bir gece önceden aç bırakılan deneklere 24 G branül ile kulak veninden damar yolu açıldı ve Ringerlaktat solüsyonu 10 mg/kg' dan verildi. Eş zamanlı aynı seruma saplama şeklinde takılan enjektomat ile 30 dk. % 2'lik Evans mavisi 5 ml/kg' dan verildi. Deneklerin solüsyonların enjeksiyonu sırasında hareketsiz kalmalarını sağlayabilmek için önceden yaptırdığımız özel sunta kutuların içerisine yerleştirdik (Resim1). Evans-mavisi infüzyonu ile birlikte 30 sn içerisinde deneklerin göz, mukoza ve derisinde koyu maviye dönüşüm gözlemlendi (Resim:2, 3, 4).

3 mg/kg xylazidin ve 40 mg/kg IM ketamin ile anestetize edilen deneklerin servikal bölgelerindeki tüyler kesilip betadin ile cilt temizliği yapıldı. 22 G spinal iğne ile perkütan girilip, atlanto oksipital membran geçilerek, B.O.S. aspire edildi (Resim:5). Subaraknoid (intrasisternal) 0.3 'er ml grup S'de % 0.9 NaCl , grup L'de % 1 lidokain, grup D'de % 0.25 droperidol, grup K₅'de % 5 ketamin ve grup K₁'de % 1 ketamin verildi. İntratekal enjeksiyonu kolaylaştırmak ve deneğin hareketsiz kalmasını sağlamak için 10 'dan 30'a kadar ve 41'den 50'ye kadar olan deneklerde yaptırdığımız çivili başlığı (alt ve üst parietal bölgede fossa kranii kaudalislere ve oksipital bölgeye yerleştirilen 3 adet vida ile hayvanın başını sabit tutmaya yarayan alet) kullandık (Resim: 1). 1-10 ve 31-40 serisindeki deneklere intratekal enjeksiyonu çivili başlık kullanmadan yaptık ve iki grup arasındaki travmatik kord patolojilerini de ayrıca inceledik.

Solunum arresti gelişen hayvanlara maske ile 15-20 dk kadar solunum desteği uyguladık (Resim:6). İntratekal enjeksiyondan sonra 24 saat deneklerin beslenmeleri ve davranışlarını gözledik.

İntratekal enjeksiyondan 24 saat sonra 3 mg/kg dan xylazidin ve 40 mg/kg' dan ketamin ile anestetize edilen denekler karotisleri kesilip kanatılarak öldürüldü. Öldürülen deneklerin medulla spinalis kesitleri çıkarıldı ve içerisinde formol bulunan şişelere ayrı ayrı konuldu (Resim:8).

Histopatolojik inceleme F.Ü. Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalında yapıldı. Yüzde 10'luk tamponlu formalin solüsyonunda tespit edilen piyeslerden makroskopik olarak kesitler alındı Alınan kesitler Shandon-Citadel 1000 marka bilgisayarlı ototeknikonda (her bir kesit için toplam 15 saat olmak üzere) izlendi. İzleme işlemini % 80'lik ve % 90'lık artan ve azalan alkol serilerinden geçirilerek dokular dehidrate edildi. Ksilol serileri ile dokular şeffaflaştırıldı ve dehidrate sitoplazmaya sıvı parafinin girmesi sağlandıktan sonra dokular parafin bloklara döküldü. Parafin bloklara alınan dokuların her birinden Reichert-Jung-Histoslide 2000 marka kızaklı mikrotomda 5 mikron kalınlıkta 2'ser kesit yapıldı ve lam üzerine alındı. Lam üzerine alınan kesitler Forma-Scientifik marka 60°'a ayarlı termostatlı etüvde 2 saat tutuldu. Daha sonra 2'ser adet hazırlanan preparatlardan 1 tanesi Hematoksilen-Eozin boyası ile boyanırken, diğer preparata hiçbir boyanma işlemi yapılmadı. Hematoksilen-Eozin boyalı preparatlar Olympus BH2 marka mikroskopda 4x10, 10x10, 20x10, ve 40x10'luk büyütmelemlerle değerlendirildi. Boyama işlemi uygulanmamış preparatlar Olympus BH2 marka florasan-evans mavisi mikroskobunda aynı büyütmelemlerde değerlendirildi.

Işık mikroskopisinde Hematoksilen-Eozin boyası ile boyanan preparatlarda lezyonlar 3 derecede skorlandırıldı.

Skor:0 histopatolojik anomali yok (Resim:15).

Skor:1 hemoraji ve gliyal hücre reaksiyonu (Resim: 17).

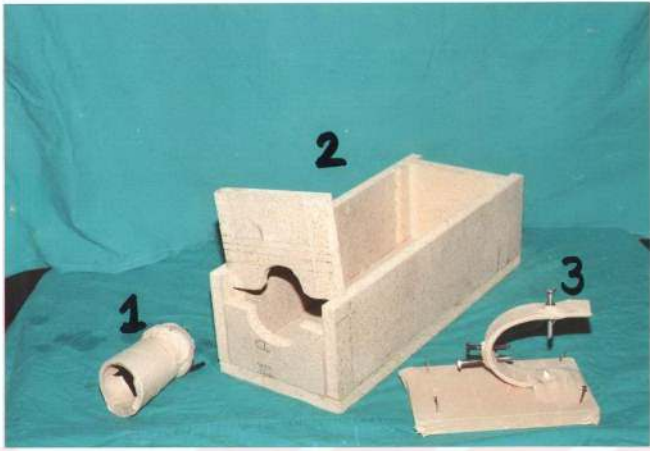
Skor:2 gri cevherde yaygın nekroz, hemoraji ve skor:1 lezyonların yaygın şekilde gözlenmesidir (Resim:18).

Kan beyin bariyeri çalışmamızda ise preparatlar boyanmadan **florasan mikroskopisinde** incelenmiş ve lezyonlar 3 derecede sınıflandırılmıştır.

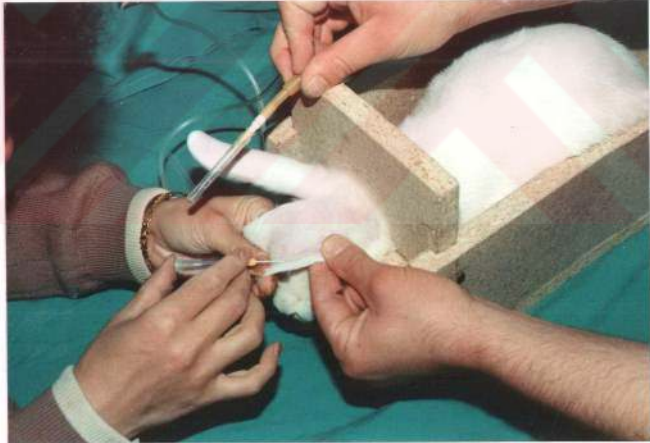
Skor:0 patolojik bulgu yok (Resim:9, 10, 11).

Skor:1 venüllerde perivasküler alanlarda difüzyon (Resim:12).

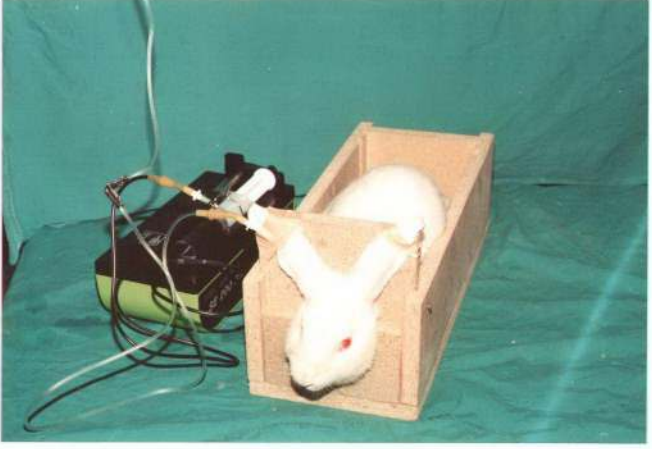
Skor:2 venül çevresinde yaygın difüzyon ve çeper kaybı (Resim:13, 14).



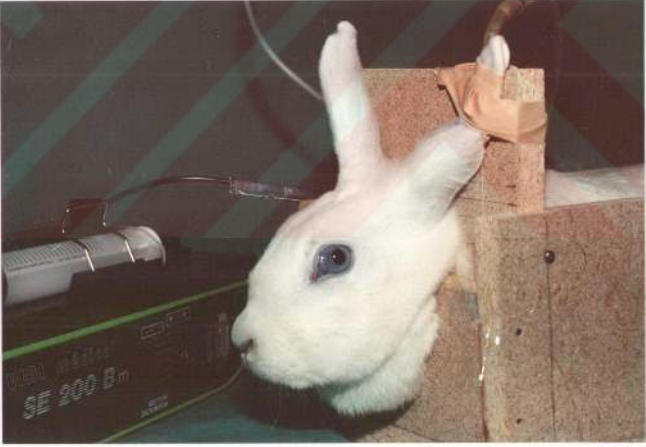
Resim 1: 1-tavşan maskesi, 2-sunta kutu, 3-çivili başlık



Resim 2: Tavşana kulak veninden 24 G branül ile damar yolu açılması.



Resim 3: Sunta kutuya yerleştirilmiş tavşana enjektomat ile Evans mavisi infüzyonu.



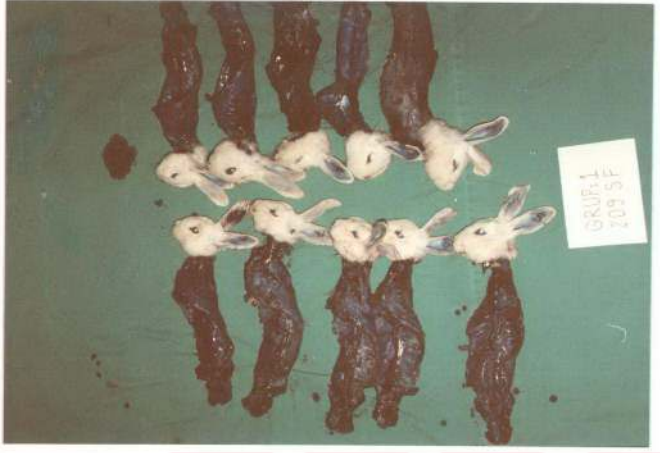
Resim 4: IV Evans mavisi infüzyonundan sonra tavşanın gözünde mavi renk değişimi.



Resim 5:Tavşanlara intratekal {intrasisternal} drog enjeksiyonu.



Resim 6:İntratekal enjeksiyon sonrası maske ile kardiyopulmoner resusitasyon.



Resim 7: Laminektomi öncesi % 0.9 NaCl grubu denekler.



Resim 8: Servikal ve torakal laminektomi yapılan tavşanın görünümü.



Resim 9:Florasan mikroskopisinde yeşil filtre ile skor:0 preparat görünümü {1-medulla, beyaz cevher ve gri cevher yeşile boyanırken, 2-dura ve 3-araknoid sarı florasan vermektir}.



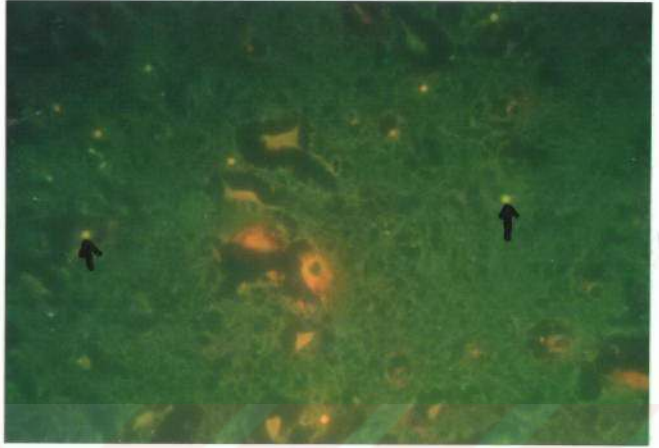
Resim 10:Florasan mikroskopisinde skor:0 preparat.Damar cidarında ince bir çizgi şeklinde parlak sarı florasan gözlenmektedir.



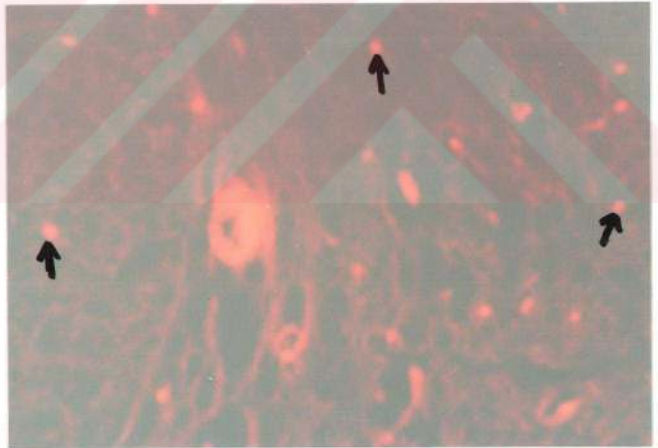
Resim 11:Florasan mikroskopisinde mavi filtre ile beyaz ve gri cevher kırmızı renge boyanırken, damar cidarında ince çizgi şeklinde parlak kırmızı florasan gözlenmektedir {skor:0}.



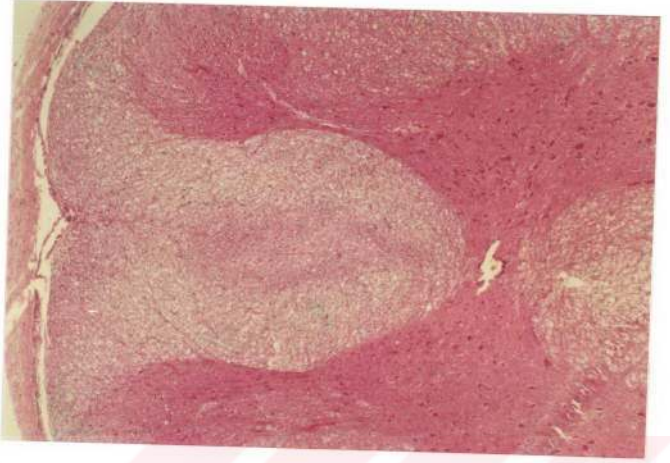
Resim 12:Florasan mikroskopisinde skor:1 lezyon {damar cidarında sızıntı şeklinde kırmızı florasan boyanın dağılımı}.



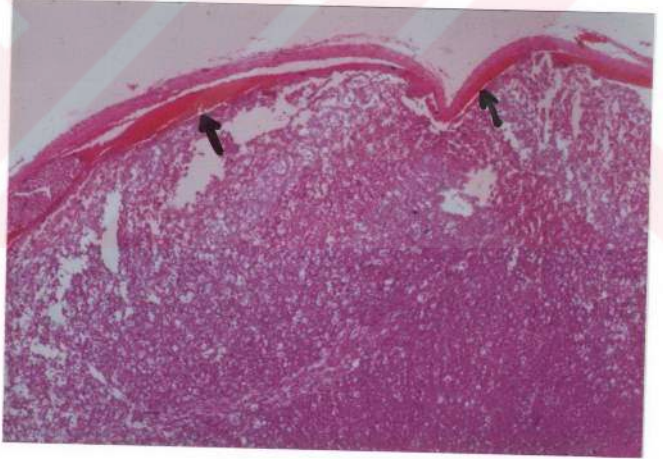
Resim 13:Florasan mikroskopisinde skor:2 lezyon {yeşil filtre ile venül çevresi ve medullada yaygın toplu iğne başı şeklinde sarı florasan boya difüzyonu}.



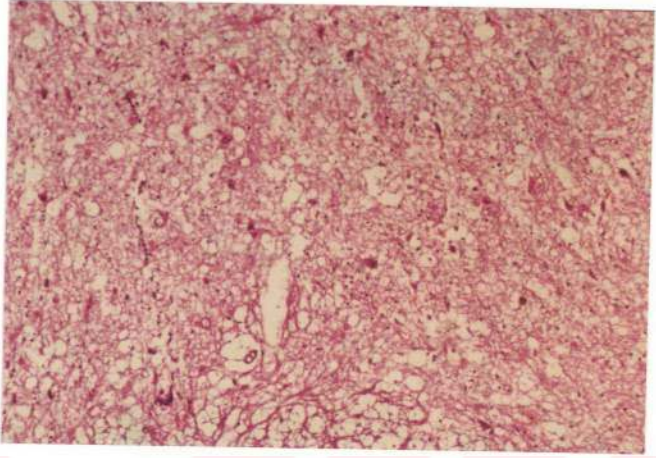
Resim 14:Florasan mikroskopisinde skor:2 lezyon {mavi filtre ile venül çevresi ve medullada yaygın toplu iğne başı şeklinde kırmızı florasan boya difüzyonu}.



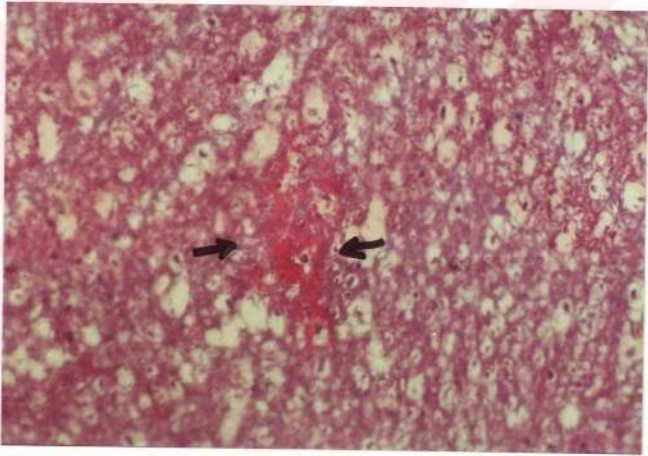
Resim 15: Işık mikroskopisinde skor:0 tavşan medulla spinalis görünümü {histopatolojik bulgu yok}.



Resim 16: Işık mikroskopisinde yaygın subaraknoid kanama. Bu preparat kord travması nedeniyle çalışma dışı bırakılmış denekten alınmıştır.



Resim 17: Işık mikroskopisinde skor:1 lezyon {glial hücre reaksiyonu}.



Resim 18: Işık mikroskopisinde skor:2 lezyon {intramedüller hemoraji}.

%1 lidokain verdiğimiz gruptaki 39 no'lu denek, kontrol grubu içerisinde en ağır lezyonların görüldüğü denektir (kan beyin bariyeri incelemesinde servikal ve torakal skor:1 lezyon ve Hematoksilen-Eozin incelemesinde servikal skor:2 lezyon). Bu denekten daha ağır lezyonların görüldüğü denekler patolojik olarak değerlendirilmiştir (2 segmentte de patolojik bulguya rastlanması, bu lezyonların en az birinin skor:2 olarak değerlendirilmesi) (24,25).

Gruplar arasında yaş ve ağırlık yönünden istatistiksel değerlendirme Student t testi kullanılarak yapılmıştır ($p<0.05$ anlamlı kabul edilmiştir).

Gruplar arası nörotoksisite değerlendirilmesinde, çivili başlığın kullanıldığı ve kullanılmadığı gruplar arası istatistiki değerlendirilmede Fisher'in kesin ki kare testi kullanılmıştır ($p<0.05$ anlamlı kabul edilmiştir).

BULGULAR:

Gruplar arasında yaş, ağırlık yönünden istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır ($p>0.05$).

Spinal ilaç enjeksiyonundan sonra solunum depresyonu grup L, grup K₅ ve grup K₁'de tüm denek gruplarında gözlemlendi. Bu denekler intratekal enjeksiyondan hemen sonra maske ve ambu ile ventile edildiler (Resim: 6). Solunum depresyonunun deneklerde grup K₁'de ortalama 15-20 dakika, grup L'de ortalama 30 dakika, grup K₅ 'de ortalama 45 dakika kadar devam ettiği gözlemlendi.

Grup S'de 3 nolu, grup D'de 13 nolu deneklerde solunum arresti ile birlikte kardiyak arrest de görüldü. 30 dakika süre ile kardio-pulmoner resusitasyon yapılan bu denekler resusitasyona cevap vermeyerek eksitus oldu ve çalışma dışı bırakıldılar. 24 saat sonra laminektomi yapılan bu deneklerin spinal kordlarında enjeksiyon travmasına bağlı kanama odakları görüldü. Bu deneklerin spinal kordlarından hazırlanan preparatların Hematoksilin-Eozin ile ışık mikroskopisi incelemesinde subaraknoidal ve intramedüller yaygın hemoraji görüldü (resim:16). Grup K₅'de 16,17,18,20 numaralı denekler intratekal enjeksiyondan sonra başlayan ve 24 saat sonra da gözlenen ekstremitelerinde pleji ve yemlerini yememe şeklinde davranış bozukluğu gözlemlendi. Bu olay grup K₁'de (49 no'lu denek), grup L'de (39 no'lu denek), ve grup D'de (13 no'lu denek) 1'er denekte görüldükçe, grup S'de görülmedi.

Yaygın subaraknoid hemoraji görülen 3 ve 7 no'lu denekler çalışma dışı bırakılmıştır. Işık mikroskopisinde servikal segmentte gri cevherde nöronal hücre azalması ve intramedüller hemorajinin görüldüğü grup L'de 39 numaralı denek skor:2 olarak değerlendirilmiştir (Resim: 16). Glial hücre reaksiyonu her grupta üçer denekte servikal bölgedeki lezyonlarda görülmüştür. Gliosis ve intramedüller kanama grup K₅'de deneklerde torakal segmentlerde de görülmüştür. Grup D'de sadece 1 denekte (13 no'lu) hem servikal hem de torakal segmentlerde skor:2 olarak değerlendirilen patolojik lezyonlara

rastlanmıştır. Grup K₅'de 16 no'lu denekte intramedüller kanama ile birlikte yaygın gri cevher nekrozu gözlenmiştir. Işık mikroskopisi çalışmasında 13, 16, 17, 18 no'lu denekler patolojik olarak değerlendirilmiştir (Grafik:1).

Fırat Üniversitesi Araştırma ve Uygulama hastanesi florasan mikroskopisinde mavi ve yeşil olmak üzere 2 florasan fitresi bulunmaktadır. Yeşil filtre ile medulla beyaz cevher ve gri cevher yeşil'e boyanırken, dura ve araknoid sarı florasan vermektedir (Resim:9). Damar çevreleri ise yeşil filtre ile hafif sarı florasan veren ince bir hat oluşmaktadır (Resim: 10). Mavi filtre ile beyaz ve gri cevher kırmızı renge boyanırken dura daha koyu ve parlak kırmızı renge boyanmaktadır. Damar cidarlarında ince bir çizgi halinde parlak kırmızı florasan gözlenmektedir (Resim:11). Skor:0 olan preparatlarda damar cidarı ince çizgi halinde kırmızı renge boyanırken, skor:1 lezyonlar damar cidarında sızıntı şeklinde kırmızı florasan boyanın dağıldığı gözlenmektedir (Resim:12). Skor:1 lezyonlar servikal düzeyde 4 denekte (9, 20, 32, 41) görülürken, torakal kesitlerde 3 denekte (15, 17, 39) görülmüştür. Florasan mikroskopisinde skor:2 lezyonlar grup K₅'de hem servikal hem de torakal bölgelerde gözlenmiştir (16, 17, 18 no'lu denekler) (grafik:2). Bu deneklerin hem servikal hem torakal bölgelerinde damar cidarı florasan yayılımından dolayı belirginliğini kaybederken intramedüller gri ve beyaz cevherde nokta şeklinde kırmızı parlak florasan veren yaygın lezyonlara rastlanmıştır (Resim:14). Yeşil filtre ile aynı lezyonlar sarı parlak renkte görülmektedir (Resim:13).

% 1 ketamin uygulanan 'K₁' grubunun kan beyin-bariyeri ve histopatolojik çalışmasında, % 0.9 serum fizyolojik ve % 1lidokain uygulanan gruplara göre, gruplar arası istatistiksel anlamlı farklılık bulunmamıştır ($p>0.05$) (Tablo:1) .

% 5 Ketamin kullanılan 'K₅' grubunun kan-beyin bariyeri ve histopatolojik çalışmasında ise % 0.9 serum fizyolojik ve % 1 lidokain uygulanan gruplara göre aralarında istatistiksel anlamlı farklılık bulunmuştur ($p<0.05$) (Tablo:4)

% 0.25 droperidol uygulanan 'D' grubunun kan-beyin bariyeri ve histopatolojik çalışmada, % 0.9 serum fizyolojik ve % 1 lidokain uygulanan gruplara göre, gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır ($p>0.05$) (Tablo:5) (Grafik:3, 4).

Çivili başlık kullanılmayan 20 deneklik grupta spinal iğnesinin travmasına bağlı yaygın spinal kord kanaması nedeniyle 2 denek (3 ve 7 nolu) çalışma dışı bırakılırken, çivili başlık kullanılan 30 deneklik grupta çalışmadan çıkardığımız tavşan olmamıştır. Bu iki grubun Fisher'in kesin ki kare testi ile değerlendirilmesinde istatistiksel anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0.05$) (Tablo:6).

Tablo:3 'K₁', 'S' ve 'L' gruplarının kan-beyin bariyeri ve histopatolojik incelemeleri sonucunda patolojik ve normal kabul edilen denek sayısı.

	Kan beyin bariyeri		Histolojik inceleme	
	normal	patolojik	normal	patolojik
Grup S	9	0	9	0
Grup L	9	0	9	0
Grup K ₁	10	0	10	0

$\chi^2=0$, $p>0.05$ fark yok

$\chi^2=0$ $p>0.05$ fark yok

Tablo:4 'K₅', 'S' ve 'L' gruplarının kan-beyin bariyeri ve histopatolojik incelemeleri sonucunda patolojik ve normal kabul edilen denek sayısı.

	Kan beyin bariyeri		Histolojik inceleme	
	normal	patolojik	normal	patolojik
Grup S	9	0	9	0
Grup L	9	0	9	0
Grup K ₅	7	3	7	3

$\chi^2=6$ $p<0.05$ fark var

$\chi^2=6$ $p<0.05$ fark var

Tablo:5 'D', 'S' ve 'L' gruplarının kan-beyin bariyeri ve histopatolojik incelemeleri sonucunda patolojik ve normal kabul edilen denek sayısı.

	Kan beyin bariyeri		Histolojik inceleme	
	normal	patolojik	normal	patolojik
Grup S	9	0	9	0
Grup L	9	0	9	0
Grup D	10	0	9	1

$\chi^2=0$ $p>0.05$ fark yok

$\chi^2=1.856$ $p>0.05$ fark yok

Tablo:6 Çivili başlık kullanılan ve kullanılmayan denek gruplarında kord travması nedeniyle çalışma dışı bırakılan denek sayısını gösteren tablo.

	Travmatik spinal kord hasarı	
	normal	patolojik
1. grup	18	2
2. grup	30	0

$\chi^2=0.13$ $p>0.05$ iki grup arası anlamlı fark yok

Tablo:7

Grup K₁, grup K₅ ve grup D'nin grup S ve grup L ile kesin ki kare testi ile istatistiksel karşılaştırılması.

Grup K ₁ -Grup L, Grup S	$\chi^2=0$ $p>0.05$ anlamlı değil
Grup K ₅ -Grup L, Grup S	$\chi^2=6$ $p<0.05$ ANLAMLI
Grup D -Grup L, Grup S	$\chi^2=0$ $p>0.05$ Anlamlı değil

Tablo:7 'S' grubu deneklerin servikal ve torakal segmentlerinden hazırlanan preparatların ışık ve florasın mikroskopisi çalışması skorları.

Tavşan numarası	Kan beyin bariyeri lezyon skorları		H.E ile ışık mikroskopisi lezyon skorları	
	Servikal	Torakal	Servikal	Torakal
1.	0	0	1	0
2.	0	0	0	1
*3.	0	0	2	2
4.	0	0	0	0
5.	0	0	0	0
31.	0	0	1	0
32.	1	0	0	0
33.	0	0	1	0
34.	0	0	0	0
35.	0	0	0	0

* Bu tavşanlar travmatik kord patolojisi nedeniyle çalışmadan çıkarılmıştır.

Tablo:8 'L' grubu deneklerin servikal ve torakal segmentlerinden hazırlanan preparatların ışık ve florasın mikroskopisi çalışması skorları.

Tavşan numarası	Kan beyin bariyeri lezyon skorları		H.E ile ışık mikroskopisi lezyon skorları	
	Servikal	Torakal	Servikal	Torakal
6.	0	0	0	0
*7.	1	1	2	0
8.	0	0	0	0
9.	1	0	0	0
10.	0	0	0	0
36.	0	0	1	0
37.	0	0	0	0
38.	0	0	0	0
39.	1	1	2	0
40.	0	0	0	0

* Bu tavşanlar travmatik kord patolojisi nedeniyle çalışmadan çıkarılmıştır.

Tablo:9 'K₁' grubu deneklerin servikal ve torakal segmentlerinden hazırlanan preparatların ışık ve florasan mikroskopisi çalışması skorları.

Tavşan numarası	Kan beyin bariyeri lezyon skorları		H.E ile ışık mikroskopisi lezyon skorları	
	Servikal	Torakal	Servikal	Torakal
41.	1	0	0	0
42.	0	0	0	0
43.	0	0	0	0
44.	0	0	0	0
45.	0	0	0	0
46.	0	0	1	0
47.	0	0	0	0
48.	0	0	0	0
49.	0	0	1	1
50.	0	0	0	0

Tablo:10 'K₅' grubu deneklerin servikal ve torakal segmentlerinden hazırlanan preparatların ışık ve florasan mikroskopisi çalışması skorları.

Tavşan numarası	Kan beyin bariyeri lezyon skorları		H.E ile ışık mikroskopisi lezyon skorları	
	Servikal	Torakal	Servikal	Torakal
16.	2	2	2	2
17.	2	1	2	1
18.	2	2	2	1
19.	0	0	0	0
20.	1	0	0	0
26.	0	0	0	0
27.	0	0	0	0
28.	0	0	0	0
29.	0	0	0	0
30.	0	0	0	0

Tablo:11 'D ' grubu deneklerin servikal ve torakal segmentlerinden hazırlanan preparatların ışık ve florasın mikroskopisi çalışması skorları.

Tavşan numarası	Kan beyin bariyeri lezyon skorları		H.E ile ışık mikroskopisi lezyon skorları	
	Servikal	Torakal	Servikal	Torakal
11.	0	0	1	0
12.	0	0	0	0
13.	0	0	2	2
14.	0	0	0	0
15.	0	1	1	0
21.	0	0	0	0
22.	0	0	0	0
23.	0	0	0	1
24.	0	0	0	0
25.	0	0	0	0

TARTIŞMA:

Periferik sinir bloklarından sonra oluşan sinir lezyonları uzamış iskemiyeye, travmaya (örneğin enjeksiyon iğnesi ile) veya toksik nedenlere bağlı olabilmektedir.

Hayvan çalışmalarında spinal kord patolojisi oluşturan önemli faktörlerden biri de, ilaç enjeksiyonu sırasında kord travmasıdır. Tavşanlarda, kord travması yapmadan **lumbal bölgeden** kör perkütan intratekal enjeksiyon yapmak mümkün değildir (24).

Ön çalışmamızda tavşanların lumbal bölgesinde subaraknoid mesafenin spinal iğne ile perkütan olarak girilemeyecek kadar dar olduğunu, mükerrer ponksiyon denemelerine bağlı spinal kordda yaygın kanama odaklarının olduğunu tespit ettik. Tavşana lumbal bölgeden intratekal ilaç enjeksiyonunun imkansızlığını Malinovsky JM gibi biz de belirledik. Rat ve tavşanlarda spinal kord travması meydana getirmeden subaraknoid ilaç enjekte edebilmek için, anestezi verilmiş deneklere atlas ve oksipital aralıktan cilt insizyonu ile girilip atlanto-oksipital membrandan geçilerek polietilen bir kateterin lumbal bölgeye kadar ilerletilmesi ve tespit edilmesinden oluşan bir tekniği ilk kez Yaksh TL uygulamıştır (26, 27).

Intratekal subaraknoid kateter yoluyla ilaç enjeksiyonunun da teknik olarak avantaj ve dezavantajları vardır. Denek intratekal enjeksiyon sırasında uyanık olduğu için, ilaca bağlı nosiseptif etkiler daha kolay gözlenir ve iğne ile enjeksiyon sırasında kord travmatize edilmemiş olur. Dezavantajı ise polietilen kateter kordda bası ve iltihabi hücre reaksiyonuna neden olabilir (28, 29).

Yaksh TL ve Rabiah Y rat ve kedilerde intratekal olarak yerleştirdikleri polietilen kateterin etrafında ince fibrotik bir tabakanın olduğunu, iltihabi cevabın spinal kordda ve ön sulkusta gözleendiğini ve kateterin spinal kordda hafif bası meydana getirdiğini gözlemiştir (30). Yaksh TL 'nin aksine Kroin JS bupivakain enjeksiyonu için köpeklerin subaraknoid boşluklarına yerleştirdiği kateterle

serum fizyolojik verilen kontrol gruplarında ve bupivakain enjekte edilen gruplarda spinal kordda ve sinir köklerinde herhangi bir patolojiye rastlamamıştır (31).

Malinovsky JM , Rudy T ve Yaksh TL'nin intratekal kateter yerleştirme tekniğini, perkütan, atlanto oksipital membrandan 22 G iğne ile tek seferlik intratekal enjeksiyon şeklinde modifiye etmiştir (24). Çalışmamızda spinal iğne ile dura geçilirken veya subaraknoid aralığa ilaç enjeksiyonu sırasında, denekler anestezi uygulanmış oldukları ve teknisyen tarafından kulaklarından ve ayaklarından tutuldukları halde ani fleksiyon yapmakta ve kasılmakta idiler. Sonuçta 1 mm kalınlıktaki subaraknoid boşluğa ilaç enjeksiyonunda zorluklar meydana gelmekte, kord travmatize olmakta veya iğne ucu spinal aralıktan çıkmaktaydı. Bu nedenle deneğin başının hareketsiz olması için anestezi uygulanmış yan yatar pozisyonundaki deneklerin başlarını çivili başlık ile tespit ettik.

Intratekal enjeksiyon sırasında çivili başlık kullanmadığımız 20 tavşandan oluşan grupta 2 denekte kord travması gözlerken, çivili başlık kullandığımız 30 deneklik grupta kord travması gözlenmemiştir. Çivili başlık tavşanlarda intratekal (intrasisternal) enjeksiyon sırasında kord travması ile hayvan kaybını önlemekte, manipülasyon yapan kişiye kolaylık sağlamaktadır. Benzer şekilde ve aynı metodla tavşanlarda intratekal ajanların nörotoksisitesini inceleyen Malinovsky JM, çalıştığı 40 tavşanda 3 adet travmatik spinal kord patalojisine rastlamıştır (24).

Günümüz lokal anesteziklerinin nörotoksisitesi oldukça düşüktür. Intratekal kullanıma yeni katılan ilaçlarda yeterli eksperimental nörotoksisite çalışmalarının yapılması gereklidir. İlaçların nörotoksisitesi histopatolojik olarak iki temel yöntemle tespit edilir. Bunlar ışık mikroskopisi ve florasen mikroskopisi yöntemleridir.

1)Işıık mikroskopisi; alışmamızda Hematoksilen Eozin boyası kullandık. Sinir dokusu ışıık mikroskopisi çalışmalarında toludin mavisi, uranil veya kurşun sitrat da kullanılabilir (32).

2)Florasan mikroskopisi: Sinir lezyonlarının florasan mikroskopisi ile belirlenmesini ilk kez Olsson Y göstermiştir. Olsson Y ve ark. tavşan siyatik sinirinde perinöral ve endonöral damarların endotelinde diffüzyon bariyerleri olduğunu, bunların değişik maddelere, proteinler de dahil olmak üzere, engel teşkil ettiğini belirtmiştir. Bu bariyerdeki lezyonların da, endonöral demle sonuçlanacağını florasan Evans mavisi (albumin ile bağlı) verilerek de mikroskopik olarak tespit edilebileceğini belirtmiştir (33). Slander D tavşan siyatik sinirinde lokal anesteziklerin oluşturduğu lezyonları florasan Evans mavisi yöntemi ile incelemiş ve sinir-kan bariyeri intakt olduğu sürece epi, peri ve endonöral solukluk olarak gözlemiştir. Çalışmamızda kullanılan florasan mikroskobunda yeşil ve mavi florasan filtreleri bulunmakta, damar cidarları yeşil ve kırmızı florasan vermektedir. Florasan mikroskopisinde sadece perivasküler difüzyonu araştırdık, Slander D'in çalışmasında incelediği florasan rengindeki koyulaşmayı değerlendirmeye almadık (33).

Lokal anesteziklerin sinir dokusundaki oluşturdukları nörotoksisite başlıca 5 sebebe bağlıdır.

1-Lokal anesteziğin kendisi veya içerisine eklenen preservatifler, adrenalin ve stabilizan ajanlar,

2-Solüsyonun pH'sı,

3-Solüsyonun osmotik basıncı,

4-Solüsyonun hacmi,

5-Solüsyonun konsantrasyonudur.

1-Çalışmamızda kullanılan lokal anesteziklerin içerisinde adrenalin olmamasına özellikle dikkat ettik.

Byers R ve ark. ratların trigeminus sinirinde, Slander D ve ark. tavşan siyatik sinirinde değişik konsantrasyonlardaki bupivakain, 2 kloroprokain ve lidokainin adrenalini ve adrenalinsiz karışımlar halinde nörotoksik etkisini incelemişler; sonuç olarak adrenalini sinir hücresinde meydana gelen histopatolojik değişiklikleri artırdığını gözlemişlerdir (33, 34).

Barsa J ise tavşan vagusuna enjekte edilen serum fizyolojik, % 2 lidokain, % 0.75 bupivakain, % 3 2 kloroprokainin adrenalini ve adrenalinsiz solüsyonlarının vagus siniri C lifleri iletimi üzerine etkilerini incelemiş; adrenalini solüsyonların C liflerindeki iletimi adrenalinsiz solüsyonlardan daha fazla bozduğunu gözlemiştir (35). Bu çalışmaların da ışığı altında intratekal kullanacağımız ilaçların oluşturabilecekleri nörotoksisitenin içerisine eklenen adrenalini etkilenmemesi için kullandığımız solüsyonun adrenalinsiz olmasını kararlaştırdık.

Intratekal kullandığımız lokal anesteziklerden lidokain ve droperidolün ülkemizde kullanılan preparatları prezervatif içermemektedir. Çalışma grubuna aldığımız ilaçların içerisinde sadece ketaminde prezervatif bulunmaktadır. Ketaminin ülkemizde kullanılan preparatları içerisinde 1:10000 oranında benzetonyum klorür bulunur. Prezervatifsiz ketamin piyasada bulunmadığı için ketamin preparatının nörotoksisitesinin prezervatifinden mi yoksa ketamin ana maddesinden mi kaynaklandığını ayrıca araştıramadık.

2-Çalışmamızda kullanacağımız ilaçların konsantrasyonlarını kararlaştırırken, dikkat ettiğimiz özelliklerden biri de solüsyonların osmolariteleri ile birlikte pH'ları olmuştur.

Bu konu ile ilgili bir çalışmada subaraknoid aralığa hatalı olarak spinal dozundan çok yüksek olan epidural dozu verilen % 3 2 kloroprokain adesisif araknoidit oluşmasına ve nörolojik bozukluklara sebep olduğu bildirilmiştir (36). Yüzde 3 2 kloroprokainin uzamış his ve motor bozukluklara yol açmasının en

önemli sebebi asid pH'da olması ve tamponlama gücü zayıf olan B.O.S'.da asidoza ve ciddi vazokonstriksüyonlara sebep olmasıdır (37, 38).

Weaver L ve ark. kedi periferik sinirinde değişik pH' daki solüsyonlarla yaptığı çalışmalarda pH'sı 4.37 ile 8.77 arasında olan solüsyonların nörotoksik bulgular oluşturmadığını gözlemiştir (33).

Araştırmamıza başlamadan önce, intratekal kullanacağımız ilaçların biyokimyasal özelliklerini (osmolarite, pH) tespit etmek amacıyla bidistille su ve serum fizyolojik ile ayrı ayrı sulandırdığımız 10 solüsyonun pH'larını araştırdık ve pH'ları 3.4 (droperidol, sulandırılmadı) ile 5.3 (% 1 lidokain, bidistille ile sulandırıldı) arasında olduğunu belirledik (Tablo: 1). Bu sonuçların ışığında sulandırılma suyu olarak bidistille su veya serum fizyolojik kullanılması ilaçların pH'larında önemli değişiklik oluşturmadığına karar verdik.

Weaver L'in çalışmasının aksine droperidolün pH'sı 3.4 bulunduğu halde droperidol uyguladığımız deneklerde nörotoksisite bulguları kontrol grubumuz olan serum fizyolojik ve % 1 lidokainden farklı bulunmamıştır.

3-Tavşan B.O.S'ı (310 ± 0.5 mosm/kg) ile karşılatılırınca, droperidol hipoosmolar {210 mosm/kg}, % 5 ketamin hiperosmolar (410 mosm/kg) bulunmuştur. Hipoosmolar solüsyonlar nöronal şişmeye, C liflerinde ileti bozukluklarına ve analjeziye sebep olduğu bildirilmiştir (39).

Denson D lidokain, Brown DT ametokainin değişik barisitedeki solüsyonları ile yaptığı çalışmalarda hiperbarik solüsyonların izobarik ve hipobarik solüsyonlardan daha kısa süreli analjezik etki gösterdiklerini belirtmişlerdir. Yüzde 5' lik hiperbarik lidokainle yapılan spinal anestezide geçici nörolojik komplikasyonlara rastlanmaktadır (40, 41, 42).

Hipoosmolar solüsyonlar daha uzun süreli analjezi sağlamaktadır.İnvitro olarak da gösterilmiştir ki, hipoosmotik solüsyonların oluşturduğu nöral şişme intra nöral basıncı arttırmakta ve osmotik blok oluşturmaktadır. Ancak sinirin periferik kılıfı kaldırılırınca hipoosmolaritenin oluşturduğu etki de ortadan

kalkmaktadır. Subaraknoid aralıktaki sinirlerde perinerium olmadığı için bu mekanizma da spinal anesteziye geçerli değildir (41).

Fink RR ve ark. değişik osmolaritedeki lidokainin tavşan vagusunda C liflerindeki aksiyon potansiyelinde oluşturduğu depresyonu incelemiş ve sonuç olarak hipoosmolar solüsyonlardaki osmotik şişmenin aksonların impuls iletimini bozduğunu ve hipobarik hale getirilen lokal anesteziklerin analjezik etkilerinin de arttığını gözlemiştir (43). Jevvet DC ve ark. maymun spinal korduna uyguladığı bidistille su ile ağrı duyusunu taşıyan C liflerinde iletim bloğu tespit etmiştir (44). Yapılan perinöral biyomekanik çalışmalarla görülmüştür ki, endonöral ödem artmış endonöral sıvı basıncı ve azalmış sinir kan akımı ile nörotoksisite arasında direkt ilişki vardır. Ödematöz sinirde endonöral sıvı basıncı belirgin şekilde artmakta, elektron mikroskopi çalışmalarında aksonal mast hücreleri ve endonöral fibroblast proliferasyonu Schwann hücre hasarı ve aksonal distrofi gözlenmektedir (45).

Barsa J ve ark. hipoosmolaritenin tavşan vagusunda oluşturduğu nörotoksisiteyi incelemişlerdir. Fizyolojik osmolarite olan serum fizyolojik osmolaritesini 1 olarak almış, buna oranla 0.4 ,0.5 ,0.6 oranında distille su ile hipoosmolar hale getirilmiş solüsyonların oluşturduğu nöropatolojiyi incelemiştir. Kontrol grubu (serum fizyolojik) ve 0.6 dilüsyondaki solüsyonlarda patolojik değişiklik gözlemezken 0.4 ve 0.5 dilüsyonlardaki solüsyonlarda Schwann hücrelerinde proliferasyon, makrofaj toplanmasını gözlemiştir. Aksonların osmotik fragilitésinin eritrositlere benzediği ve aksonlara en az zararlı olan osmolaritenin serum fizyolojiğe oranla 0.6 dilüsyondaki solüsyonların olduğunu tespit etmiştir (39). Çalışmamızda kontrol grubu olarak bidistille suyun yerine %0.9'luk NaCl' yi tercih ettik. Tonisitesi bidistille su ile serum fizyolojik arasında olan solüsyonlarda periferik sinir patolojisi oluşmadığına dair yayınlar olsa da hipoosmolaritenin periferik sinir patolojisi yaptığına dair yayınlar da bulunmaktadır (37).

Hipoosmolar solüsyonların oluşturduğu nörotoksisite konusu tam açıklığa kavuşmamıştır. Droperidol uyguladığımız hayvanların spinal kordlarında histopatolojik olarak kontrol grubundan istatistiki anlamlı farklılık bulmamamız, spinal kanaldaki sinirlerde perinöral kılıfın bulunmaması nedeniyle endonöral ödeme sebep olmaması şeklinde açıklanabilir. Ancak bu düşüncemizi desteklemeyen literatürde kanser hastalarında hipoosmolar solüsyonların C lifi iletilerinde meydana getirdiği bloktan dolayı ağrı tedavisinde kullanıldığı çalışmalar bulunmaktadır. İntratekal bidistille su verilen bu hastalarının postmortem yapılan otopsilerinde, spinal kordlarında nörotoksik bulgulara rastlanmıştır.

Kelly JM yaygın karsinom nedeniyle şiddetli ağrı şikayetleri bulunan 4 hastasına intratekal 100-285 ml bidistille su infüzyonu 9 ile 50 gün boyunca uygulamıştır. Ağrı şikayetlerinde azalma gösteren hastaların postmortem otopsilerinde spinal kordda ve kauda equina liflerinde ciddi akson ve miyelin kılıf kaybı, ön boynuz hücrelerinde ciddi kromatolizis gözlemiştir. Spinal korddaki bu değişiklikler hipotonik bidistille suyun tonik etkisine bağlanmıştır (46). Çalışmamızda hipoosmolar solüsyon olan droperidol ile nörotoksik bulgu elde etmediğimiz için, bu çalışmacı ile aynı görüşte değiliz. Kelly JM'in çalışmasındaki nörotoksisitenin sebebi hipotonisiteden çok infüzyon şeklinde verilen yüksek hacimdeki solüsyona bağlı olabilir. Yüksek hacimde serum fizyolojik verilerek nörotoksisite bulgularının olduğu çalışmalar literatürde bulunmaktadır (47).

Hitchcock E 1967 yılında kanser ağrısı şikayeti olan bir hastasına intratekal soğuk serum fizyolojik uygulamış, postmortem yapılan otopside spinal kordda yaygın vaküolizasyon ve miyelin kılıfında solukluk gözlemiştir (47). Hitchcock E'nin çalışma-sının aksine Matheus G hipotermik hiperosmolar serum fizyolojik uyguladığı bir kanser hastasında postmortem histopatolojik değişikliklere rastlamamıştır (48).

4-Bu çalışmalardan da grldėđ gibi spinal anestezi sırasında nörotoksisite oluşturan nedenlerden biri de verilen ilacın hacmidir. Hayvan alışmaları göstermiştir ki B.O.S. miktarı intratekal ilaç enjeksiyonu ile belirli seviyenin üzerine çıkarılırsa nörotoksik olmasa da verilen tüm solüsyonlar ile nörotoksisite oluşmaktadır.

Rosen MA koyun ve maymunlarda, bu hayvanların B.O.S.'una oranla yüksek hacimde spinal olarak lokal anestezikler (% 3 2 kloroprokain, % 0.75 bupivakain , % 2 lidokain) ve Eliot solüsyonu (B.O.S ile aynı özelliğe sahip solüsyon) vermiş. Verilen tüm solüsyonlarla nöropatoloji oluştuğunu gözlemiştir. Bu bulgular B.O.S miktarında akut bir artış ile spinal kord kan akımında kompresyon veya spinal kordda meydana gelen barotravma ile açıklanabilmektedir (49).

Tavşanlar 300 l 'lik solüsyon enjeksiyonunu B.O.S. basıncı artışına bağlı kord hasarı oluşmadan tolere edebilmektedirler (26, 50). Intratekal kullandığımız tüm ilaçların tavşanlarda spinal kord patolojisi oluşturmayan miktar olan 0.3 ml olmasına dikkat ettik.

5-Intratekal kullanılan ilaçların nörotoksisite oluşturmasında bir diğer önemli özelliği de konsantrasyonlarıdır. Klinik kullanım konsantrasyonlarında nörotoksik olmayan bir ilaç daha yüksek konsantrasyonlarda nörotoksisiteye sebep olabilmektedir.

Ready LB tavşanlarda intratekal lokal anesteziklerin (bupivakain, 2 kloroprokain, lidokain, tetrakain) nrotoksisitelerini araştırmış, intratekal klinik kullanım konsantrasyonlarında nörolojik fonksiyon bozukluğu veya nörotoksisiteyi gösteren histopatolojik değişikliklere sebep olmadığını gözlemiştir. Ancak lidokain, intratekal klinik kullanım konsantrasyonun (% 5) zerine çıkıldığı zaman irreversible nörolojik hasara ve histopatolojik değişikliklere sebep olabilmektedir (40, 51).

Araştırmamızda lidokaini, konsantrasyona bağlı nörotoksisite oluşturmaması için % 1'lik kullandık. Ketamin ve droperidol nörotoksisite yönünden lidokain ve serum fizyolojik ile karşılaştırıldığından, lidokainin konsantrasyonu özellikle önemlidir. Konsantrasyon farklılığının nörotoksisiteye etkili olmasını en çok beklediğimiz ilaç ketamindi. Bu nedenden ketaminin hem % 1'lik hem de % 5'lik solüsyonlarını kullandık. Yüzde 1'lik ketamini diğer gruplarla karşılaştırınca istatistiki anlamlı nörotoksik bulguya rastlamazken % 5'lik ketamin ile kontrol gruplarını karşılaştırılınca istatistiki anlamlı nörotoksisite sonuçları elde ettik.

Çalışmamızda kullandığımız ilaçları bazı kriterlere bakarak seçtik.

1-Kontrol grubumuzu %0.9 NaCl oluşturmaktaydı. İn vivo spinal veya invitro izole sinir çalışmalarında kontrol grubu olarak kullanılan solüsyon büyük bir çoğunlukla %0.9 NaCl' dir. Weaver L ve Kitchen S bidistille su ile %0.9 NaCl tonisitesi arasındaki solüsyonların kedilerin periferik sinirlerinde histopatolojik değişikliklere neden olmadığını tespit etmişse de bidistille su için bunun aksi yönde çalışmalar da vardır (33). Bidistille su spinal veya izole sinir preparatlarına uygulandığında C liflerinde iletimi durdurduğuna ve minimal histopatolojik değişiklikler oluşturduğuna dair literatür çalışmaları bulunduğu için, hipoosmolar bidistille suyun yerine izoozmolar % 0.9 NaCl tercih ettik. Sadece intratekal olarak iğne batırılıp çıkarılan hiçbir ilaç enjeksiyonu yapılmayan bazı hayvanlarda bile minimal histopatolojik değişikliklere rastlanmaktadır (52, 53).

Araştırmamızda da % 0.9 NaCl'den oluşan kontrol grubumuzdaki bazı hayvanlarda minimal histopatolojik değişikliklere rastlandı. 1 adet hayvanda servikal seviyede ışık mikroskopisinde, skor: 2 olarak değerlendirilen histopatolojik değişiklikler, florasana Evans-mavisi çalışmasında patolojik olarak değerlendirilmedi. Üç deneğin servikal seviyelerinden hazırlanan preparatlarda ise skor:1 olarak değerlendirdiğimiz değişiklikler gözlemlendi.

Lezyonların hepsinin servikal düzeyde olması, torakal kesitlerde histopatolojik değişikliğe rastlanmaması, lezyonların spinal iğnesinin spinal korda değerek oluşturduğu minimal patoloji şeklinde açıklanabilir. Dural damarlardaki mikrolezyonlarla oluşan minimal kanama neticesinde B.O.S. basıncında meydana gelen artışın oluşturduğu barotravma veya B.O.S.'nın bu kanama neticesinde osmolaritesi veya içeriğinde meydana gelen değişik de bu lezyonların etyolojisinde rol alabilir. Bu hayvanların torakal seviyelerinden alınan kesitlerde patolojik değişiklik olmadığı, florasan Evans mavisi çalışmasında patolojik değişikliğe rastlanmadığı için, benzer çalışmalarda da uygulandığı gibi bu minimal lezyonları anlamlı değişiklik olarak değerlendirmedik (24, 25).

2-Spinal anestezide en çok kullanılan, klinik kullanım konsantrasyonlarında en güvenilir kabul edilen lokal anesteziklerden biri de **lidokain**dir. Lidokain, tüm diğer lokal anesteziklerde de olduğu gibi intratekal klinik kullanım konsantrasyonlarının üzerinde (% 5) nörotoksisiteye neden olabilmektedir (55, 56).

Bahar M ratlarda subaraknoid aralığa yerleştirilen kateterle aralıklı lokal anestezik enjekte etmiştir. Histopatolojik değişiklik olarak tespit edilen ön ve arka boynuz spinal kord nöronlarında vaküolizasyon en çok serum fizyolojik ve bupivakain enjekte edilen hayvanlarda görülürken orta derecede etki adrenalin ve kokain ile bulunmuş, en az sayı ve büyüklükteki vaküoller de % 0.5-2 lidokain ile elde edilmiştir. Bu değişiklikler minimal olduğu için lidokain ve test edilen ilaçların kullanılan dozlarında belirgin sinir hasarına yol açmadığına karar verilmiştir (54). Serum fizyolojik grubunda da minimal histopatolojik değişiklikler gözlenebilmektedir. Klinik kullanım konsantrasyonlarında lidokainle nöropatoloji olarak değerlendirilebilecek anlamlı değişiklikler oluşmamaktadır. Lidokain grubumuzda 1 denek travmatik kord patolojisi nedeniyle çalışma dışı bırakılmıştır. Bahar M'in çalışmasında ve diğer lidokain

ile yapılan çalışmalarda lidokainin % 5 konsantrasyonuna kadar nöropatoloji oluşmamaktadır (55).

Bahar M ve ark. lidokainin nörotoksik etkisinin devamlı intratekal infüzyon ile doza bağlı olarak arttığını gözlemiştir (57).

Intrasisternal lidokain enjeksiyonu sırasında bizi en çok endişelendiren konulardan birisi de servikal verilen ilacın medüller yayılımına bağlı olarak oluşabilecek solunum depresyonuydu. Ön çalışmamızda intrasisternal lidokain enjekte ettiğimiz tavşanda solunum depresyonu gelişti ve tavşanı kardiyopulmoner resüsite edebilme imkanımız olmadı. Tavşan ağzına uygun yaptırılan maske ile solunum desteği sağladığımız lidokain grubundaki hayvanlarda, spinal ilaç uygulamasından sonra kardiak arrest gelişen tavşan olmadı. Lidokain konsantrasyonunu klinikte en sık kullanılan konsantrasyon olan % 2 yerine % 1 tercih etmemizin bir sebebi de oluşacak solunum depresyonunun uzamamasını sağlamaktır. Solunum depresyonu uzadığı ve yeterli ventilasyonu sağlayamadığımız ön çalışmamızdaki tavşanda, spinal ilaç enjekte edilmediği halde postmortem alınan spinal kord kesilerinde iskemiye bağlı nöropatolojik bulgular tespit ettik. Lidokain grubu hayvanlarda solunum depresyonun süresi ortalama 15 ile 20 dakika arasındaydı. Bu süre en uzun % 5 'lik ketaminde ortalama 45 dakika daha sonra ortalama 30 dakika ile % 1'lik ketamin grubundaydı. Malinovsky JM ve ark. tavşan çalışmalarında % 1 lidokain kullanmaları da tavşanların en rahat tolere edebildikleri konsantrasyon olduğundandır (24). Bu grup hayvanlarda Malinovsky JM'den farklı olarak spinal enjeksiyondan önce ketamin ve xylazidin ile anestezi uyguladığımız için solunum depresyonun bir faktörünü de uyguladığımız anestezi oluşturmaktaydı. Intratekal enjeksiyonu gerçekleştiremediğimiz için IM anesteziği tekrarlamak zorunda kaldığımız deneklerde, intratekal enjeksiyon ve maske ile resüsitasyon arasında geçen süre uzadığı için, hipoksi sonucunda kord iskemisi oluşmaktaydı. Histopatolojik inceleme sırasında lidokain ve diğer gruptaki

minör iskemik bulguları ayrıca değerlendirdik. İlaç enjeksiyonu ile oluşan venüllerdeki kan-beyin bariyeri patolojik lezyonlarından ayırdık.

3-Butirofenonlar opioid bağımlılarında opioid yoksunluğu sendromlarında semptomlarının şiddetini azaltmak için kullanılmaktadır. Deneysel olarak opiat bağımlısı haline getirilen hayvanlarda da butirofenonlar opioid yoksunluğu semptomlarını hafifletmekte bunun da butirofenonların opioid reseptörlerine bağlanması ile gerçekleştiği öne sürülmektedir (58). Droperidolün tek başına veya başka bir analjezik ilaçla (örneğin morfin) kombine edilerek alternatif intratekal ilaç olarak kullanılabileceğini düşündük. İnsan çalışmasından önce spinal kordda oluşabilecek histopatolojik değişiklikleri gözlemek, intratekal droperidolü spinal güvenilirliğine inanılan lidokain ve serum fizyolojik solüsyonu ile karşılaştırmak amacıyla çalışmamıza dahil ettik.

Droperidolün antinosiseptif etkisi veya morfin analjezisine etkisi açısından birbirine tam zıt çalışmalar olduğu gibi hayvan çalışmaları arasında da bulgular açısından benzerlik yoktur. Bu belki de dopaminerjik reseptörlerin türler arasında (hayvan ve insan) farklı hasasiyetine bağlıdır. Dopamin reseptör agonistleri ile veya droperidol gibi dopamin reseptör antagonistleri ile yapılan çalışmalarda birbirine taban tabana zıt neticeler elde edilmiştir.

Bach V ve ark. ekstradural uyguladıkları dopamin reseptör antagonisti droperidol ile insanlarda morfinin etkisini artırdığını gözlemiştir (59, 60). Kim KC ve Stoelting RK ise intratekal olarak morfin ve droperidol kullanmış ve droperidolün ratlarda hot plate ve arka ayak iğneleme yöntemi ile analjezi süresini uzatıp, analjezi gücünü artırdığını belirtmiştir (61).

Bu çalışmaların aksine Parvis N ve ark. epidural olarak eklenen droperidolün morfinin yan etkilerini postoperatif periyotta azalttığını ancak, morfinin etkisine ek bir analjezi oluşturmadığını gözlemiştir (62). Lubischer JK ve ark. dopamin reseptör antagonistleri ile yaptıkları çalışmalarda bu ilaçların

ratlarda morfinin antinosiseptif etkisini arttırıcı etkisinin olmadığını belirtmişlerdir (63). Dopamin reseptör agonistleri ile yapılan çalışmalarda ise ratlarda bunların intratekal veya subkütan uygulamaları ile morfine bağlı antinosiseptif etkiyi arttırdıkları gözlenmiştir (64).

Butirofenon grubu ilaçların spinal kullanımı ile elde edilen sonuçların farklılığı yanında bunların intratekal etki mekanizmaları konusundaki görüşler de farklıdır.

Değişik tipte dopamin reseptörleri değişik tipte fonksiyonel etki gösterebilmektedir. Bromokriptin bir dopamin reseptör agonistidir; farelerde düşük dozlarda morfin analjezisini potansiyelize ederken yüksek dozlarda bu tür etkisine rastlanmamıştır (32). Droperidolün intratekal uygulanmasının oluşturduğu antinosiseptif etkinin sonuçları çok farklı olduğu gibi droperidolün reseptör düzeyinde etkisi konusunda ortaya atılan görüşlerde o kadar farklıdır. Creese J ve Snyder S radyoaktif işaretli naloksan ile invitro opiat reseptör ve butirofenon grubu ilaçların bağlanmasını incelemiş ve butirofenon grubu ilaçların opiat reseptörlerine bağlandığını, yalnız bu bağlanmanın butirofenonun tipine göre agonistik veya antagonistik tarzda olduğunu belirtmiştir. Gene radyoaktif işaretli naloksan ile Clay GA ve Broughman LR'nın yaptığı çalışmada halloperidol zayıf bir agonist gibi davranarak santral sinir sisteminde opiat reseptörleri ile etkileşmektedir (65).

Beinde dopaminerjik sinir terminallerinde opiat reseptörlerine rastlanmıştır (66). Aynı zamanda opiatların parenteral alınımından sonra dopamin sentez ve metabolizmasında sinir terminallerinde artış olmaktadır.

Worthy C dopamin D2 reseptör agonisti LY171555 intratekal olarak verildiği zaman ventrobazal talamik nöronlarda nosiseptif uyarıyı reversibl olarak düşürdüğünü göstermiştir (67). Spinal kordda inen bir dopaminerjik yolun olduğu gösterilmiştir (68).

Çalışmamızda dopamin reseptör antagonisti olan droperidolün antinosiseptif etkisini, tavşanlara intratekal ilaç enjeksiyonunu anestezi altında verdiğimiz için, gözleme imkanımız olmamıştır. Çalışmamızdaki temel amacımız droperidol verilen deneklerde ki oluşan intratekal patolojiyi histopatolojik olarak tespit etmektir.

Grip G ve Svensson BA ratlara intratekal olarak çok geniş bir doz aralığında morfin ve droperidol kombinasyonları ve tek başına droperidol uygulamıştır. Morfinin doz aralığı 0.1-0.3 µg ve droperidolünki 0.1-10 µg gibi geniş bir doz yelpazesini içermektedir. Bu çalışmalarında antinosiseptif etki ve histopatolojik etkiyi incelemişler ve hot plate ve tail immersiyon testi ile gözlemişlerdir. Morfin ve droperidol karışımının veya tek başına droperidolün morfin analjezisine hiçbir katkısını bulamamışlardır (32). Motor etkilerde droperidol ile tedavi edilen grupta artış gözlemişlerdir. Bu denekler ele alınınca patilerini hiperfleksiyona getirmiş {clung spasite}, ayrıca deneklerde belirgin tremor gözlenmiştir. Droperidol dozu 10 µg'ı geçince motor yan etkiler iyice belirginleşmiş, denekler belirgin ağrı bulguları gösterdikleri halde çok rijit oldukları için kuyruklarını çekmeye ve patilerini hareket ettirmeye imkan bulamamışlardır. Grip G çalışmasında droperidolün spinal düzeyde analjezik etkisinin olmadığını iddia etmektedir (32).

Kullandığımız intratekal droperidol dozu 0.2-0.3 mg/kg dır. Grip G'nin çalışması ile karşılaştırılırsa bizim intratekal kullandığımız droperidol miktarı deneklerin kilosu ile karşılaştırılınca 100 katı fazladır. Ancak Rawal N'nin koyunlarda intratekal butorfanol ile yaptığı çalışmadaki miktar ile aynıdır(0.375 mg/kg). Grip G çalışmasında belirttiği gibi droperidolün miktarı 25 µg olunca ratlar rijit hale gelmekte ve tremor görülmektedir. Bu belirtileri denekler anestezi aldıkları için gözleme imkanımız olmadı. Solunum depresyonunun en hızlı düzeldiği denek grupları serum fizyolojik ve droperidol grupları idi. Histopatolojik incelemeler sonucunda da minimal patolojiler en az droperidol grubunda gözlenmiştir.

Rawal N koyunlara intratekal yerleştirdiği kateterle butorfanol, sufentanil ve nalbufin enjekte etmiş. Doza bağlı olmadan butorfanol alan gruptaki koyunlarda ajitasyon şeklinde davranış bozuklukları, rijitite ve arka ayaklarında irreversibl paraliziler gözlenmiştir. Elektroensefalografik şalışmalarda artmış kortikal aktivite ve nöbetler tespit edilmiştir. Spinal kordun histolojik incelenmesi sonucunda süpüratif menenjit, miyelit ve spongiolizis ve kromatolizis şeklinde nöronal değişiklikler gözlenmiştir (69). Bu şalışmada kullanılan spinal nöroleptik miktarı bizim şalışmamızdakine yakın miktardadır, ancak histopatolojik sonuçlar hem bizim hem de Grip G'nin sonuçları ile benzerlik göstermemektedir.

Çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçlar, Grip G'nin droperidol, morfin-droperidol kombinasyonları ile yaptığı şalışmalarda da görüldüğü gibi droperidolün diğer gruplarla karşılaştırınca istatistiki anlamlı değişikliğe sebep olmadığını göstermektedir. Grip G droperidol, droperidol-morfin ,serum fizyolojik verilen denek preparatlarını ışık mikroskopik incelenmelerinde bazı olgularda kateterin yaptığı basıya ait histopatolojik bulgulardan başka nöropatoloji gösteren bulgulara rastlamamıştır. Işık mikroskopisinde görülen koyu renkli hücreler önceden inflamasyon hücresi olarak değerlendirilmiş, elektron mikroskopisi şalışmalarında mikrogliyal hücre olduğu tanısına varılmıştır. Elektron mikroskopisinde venüller ve çevresinde paravasküler astrositler normal morfoloji olarak tanımlanmıştır (32).

4-Ketamin son yıllarda epidural yoldan postoperatif analjezi sağlamak amacıyla kullanılmaktadır. Isslas JA 1982 yılında kanser ağrısı nedeniyle 7 hastaya epidural olarak 4 mg 10 ml % 5 dekstrozu içinde ketamin uygulamış bu hastaların sırt, alt batın ve abdomen ağrılarında başarılı sonuçlar elde etmiştir (70).

Ketaminin intratekal kullanımı yönünde de şalışmalar yapılmaktadır. Alt ekstremitte cerrahisinde, özellikle travma cerrahisinde spinal anestezinin

hastaların genellikle tok olabilecekleride düşünülürse önemli avantajları vardır. Travma cerrahisinde ketamini intratekal olarak kullanmadan önce nörotoksisitesini araştırmamızın temel amacı, ketaminin spinal olarak kullanılan lokal anesteziklerin yerine alternatif ilaç olabileceğini düşünmemizdir. Spinal anesteziye kullanılan lokal anestezikler hastada aynı zamanda hipotansiyon bulguları da varsa kontrendikasyon teşkil edebilmektedir. Kenedy WF'nin de çalışmasında belirttiği gibi subaraknoid blok yapılacak akut kan kayıplarında dikkatli olmak gerekmektedir (71). İntratekal kullanılabilecek diğer bir ilaç olan morfinin de geç solunum depresyonu gibi önemli bir yan etkisi bulunmaktadır.

Ketaminin santral sinir sistemindeki sinaptik etki mekanizmasını 1990 yılında Yamamura T ve ark. araştırmış ve etkisini S.S.S nörotransmitterlerinden N- methyl D aspartattan non kompetitif antagonizması üzerinden yaptığını belirtmiştir (20). Ketaminin dorsal boynuzdaki laminalarda spesifik inhibisyon yaptığı ve opiat reseptörleri ile agonistik etkide bulunduğu gösterilmiştir (34). Ketamin spinal kordda selektif olarak arka kökte lamina 5 ve lamina1 hücrelerini süprese eder ve afferent impulsların spinal lemniskal yollarla kortekse ulaşımını engeller ve spinal kordda mü ve delta resptörleri üzerinde opiatlar gibi etki eder (21, 22).

Ketaminin intratekal kullanımı ile oluşabilecek nörotoksisite hakkında insanlar üzerinde uygulanmadan önce, yapılmış yeterli deneysel çalışma yoktur. Ancak 1984 yılında Hong Kong 'da Thai-Cambodian savaşında yaralanan 16 yaralıya intratekal ketamin uygulanmıştır. Beş kişilik gruba 5-50 mg 3 ml % 5 dekstroze içinde ketamin intratekal verilerek doz analjezi eğrisi tespit edilmeye çalışılmış, 2. gruptaki 11 hastaya da 3 ml % 5 dekstroze içinde 50 mg ketamin ve 0.1 mg adrenalin verilmiştir. Tüm hastalarda belirgin duyu seviyesi tespit edilmiştir. İkinci gruptaki hastalarda yeterli analjezi düzeyi sağlanırken 2 hastaya ek lokal anestezi yapmak gerekmiştir. Ketaminin santral etkileri; uyuşukluk, uyku hali, nistagmus 9 hastada oluşurken, bir hastada dissosiyatif

anestezi gözlenmiştir. Bir hastada hiçbir santral etki bulunmamıştır. Kan basıncı, kalp hızı ve solunum sayısında belirgin değişiklik olmazken cerrahi anestezi süresi ortalama 58 dakika sürmüştür. Orta düzeyde bir analjezi 1-3 saat kadar devam etmiştir. Ketamin adrenalinsiz intratekal kullanılırken motor blok oluşturmazken, adrenalin eklenince tam motor blok oluşmakta ve cerrahi anestezinin düzeyi artmaktadır (72). Intratekal kullanılan ketaminin hastalarda ketaminin santral etkileri (uyuşukluk, nistagmus, bir hastada görülen dissosiyatif anestezi bulguları) gözlenmektedir.

Çalışmamızda deneklere anestezi verildiği için, ketaminin sistemik bulgularını gözlemedik. Intratekal % 5 ketamin uyguladığımız deneklerde belirgin solunum depresyonu gözlemlendi. Deneklerin spontan solunumları ortalama olarak 45 dakika da başladı. Yüzde 5 ketamin uyguladığımız 10 deneklik grubumuzda ışık mikroskopisi ve kan-beyin bariyeri çalışmalarında da diğer gruplardan istatistiki anlamlı kord patolojisi tespit ettiğimiz için oluşan solunum depresyonunun medüller düzeyde kord patolojisine bağlı olabileceğini düşündük. Intratekal uygulanan ketaminin analjezik etkisi içerisine eklenen adrenalinle artmaktadır. Bu etki spinal korddaki nonopiat adrenerjik reseptör sistemine bağlanmıştır. Adrenalinle ketaminin etkisinin artışı, ayrıca non adrenalin ve 5-H.T. reseptör blokörlerinin ketaminin etkisini azaltışı, bu hipotezi güçlendirici bulgular olarak kabul edilmiştir (49).

Ketaminin intratekal blok anestezisindeki avantajları yanında santral etkilerinin de çıkması ve 45 dakika gibi kısa süresinin olması kullanımını kısıtlamaktadır. Gene de alternatif intratekal ajan olarak düşünülebilir. Intratekal kullanılan ketaminin nörotoksitesi konusunda değişik çalışmalar yapılmıştır. Araştırılması gereken konulardan biri de ketaminin kendisi mi, yoksa prezervatif olarak içersine eklenen klorobutanol veya benzothonyum kloridinin mi nörotoksisitede rol aldığıdır.

Malinovsky JM ketamin, ketaminin d-izomeri ve ketamin içerisine eklenen prezervatif klorobutanolün nörotoksisitesini 40 yeni Zellanda tavşanın spinal kordunda incelemiştir. Çalışma sonunda kan-beyin bariyeri ve ışık mikroskopisi çalışmaları ile prezervatifsiz % 1 ketamin ve % 1'lik d-ketaminin kontrol grubu olarak kullanılan serum fizyolojik ve lidokainden farklı toksik etki göstermediği, ketaminin içerisine eklenen preservatif maddenin antibakteriyel ve antifungal özellikleri olan % 0.5 klorobutanol n, belirgin spinal kord patolojilerine neden olduğunu belirtmiştir. Klorobutanol verilen deneklerin histopatolojik incelemelerinde 4 denekte lezyon olmazken diğer 6 denekte histopatolojik değişiklik gözlenmiştir. Bunlardan bazıları orta derecede vasküler lezyon gösterirken, kan beyin bariyeri çalışmalarında asıl lezyonu dorsal ve anteriör segmentlerde venül düz çizgisinin kaybolması oluşturmuştur (25).

Brocke JG ve ark. şempanzelere 0.1 mg/ml benzothonyum klorid içeren ketamini intratekal olarak 0.06 mg/kg'dan uygulamışlar; 2 adet intratekal serum fizyolojik uygulanan şempanzeyle karşılaştırınca histopatolojik anlamlı değişiklik saptamamışlardır (73). Bu çalışmada kullanılan ketaminin preservatifi çalışmamızdaki ile aynıdır. Brocke JG'nin kullandığı denek sayısı az ve uyguladığı ketaminin dozu çalışmamızdan çok daha az olduğu için, çalışmamızdaki % 5'lik ketamin grubunda oluşan istatistiki anlamlı histopatolojik değişikliklerle benzerlik göstermemektedir.

Brocke Utne JG ve ark. deneklerde intratekal kullanılabilecek ketaminin dozunu morfin ile karşılaştırarak (ketamin intratekal: 0.06 mg/kg) tespit etmiştir (73). Aynı alışmacı intratekal ketamin (0.1mg/ml benzothonium klorid içeriyor), prezervatifsiz ketamin ve serum fizyolojik gruplarında nörotoksisite yönünden anlamlı farklılık bulmamıştır (74). Ketaminin içerisine eklenen prezervatiflerden nörotoksik olarak kabul edilen klorobutanold r. Intratekal uygulanan ketamin dozunun anestezi indüksiyon dozunun 1/100 olması gerekmektedir.

% 1 ketamin grubunu histopatolojik olarak diğer gruplarımızla karşılaştırınca istatistiki anlamlı histopatolojik değişiklik gözlemedik. Ketaminin nörotoksitesi ketamin konsantrasyonu ile ilgilidir.

Ahuja BR 0.2 ile 1.6 mg/kg arasında ratlarda intratekal ketamin uygulamıştır. Bu çalışmasında 3 adet denek intratekal enjeksiyondan sonra sonra ölmüş, histopatolojik incelemelerinde spinal kord arka köklerde vaküollerin olduğunu gözlemiştir (75).

Dhasmana KM 0.3-1.5mg/kg intratekal ketamin uyguladığı ratlarda kısa süreli hipotansiyon ve bradikardi gözlemiş, bunu torakolumbal bölgedeki sempatik blokaja bağlamıştır (76). Okuta T tavşanlarda intratekal uyguladığı ketamin dozunu 10 mg/kg kadar çıkarmış, ancak bu kadar yüksek dozlarda ketaminin spinal kordda arka köklerde lamina spesifik depresan etkisinin oluşabileceğini, daha az dozlarda ketaminin etkisinin spinal korddan ziyade santral etkilerine bağlamıştır (77).

SONUÇ:

Çalışmamızın sonucunda, intratekal droperidol ve % 1 ketamin uygulanan deneklerin, kontrol grubu olan serum fizyolojik ve % 1 lidokain grupları ile karşılaştırılmasında istatistiki anlamlı farklılık bulunmamıştır ($p>0.05$).

Intratekal % 5 ketamin uygulanan tavşan grubunun serum fizyolojik ve % 1 lidokain grupları ile karşılaştırılmasında ise istatistiki anlamlı farklılık bulunmuştur ($p<0.05$).

Ketaminin intratekal kullanımında nörotoksisite, ilacın konsantrasyonuna bağlı olarak gelişmektedir. Ketaminin insanda intratekal kullanımından önce, daha çok sayıda hayvan çalışmasının, ilacın değişik konsantrasyonları kullanılarak yapılması uygundur. Analjezik etkisini düşük konsantrasyonlarında da artırmak amacıyla içerisine adrenalin gibi ilaçlar eklenebilir.

Droperidolün kullandığımız çok yüksek intratekal konsantrasyonlarında (4-6 mg/kg) bile nörotoksisite oluşturmadığını tespit ettik. Ancak bu ilacın intratekal analjezik etkisi ve etki mekanizması kesinlik kazanmamıştır. Droperidolün intratekal uygulanmasında türler arasında farklı analjezik etkilerinin olduğu bilinmektedir. Nörotoksik etkisinin olmaması intratekal insan çalışmaları için avantaj oluşturabilir.

Çivili başlık uyguladığımız grup ile bu yöntemi uygulamadığımız grup karşılaştırıldığında, istatistiki anlamlı farklılık oluşturmamaktadır ($p>0.05$). Ancak çivili başlığın çalışmacıya intratekal enjeksiyon sırasında kolaylık sağladığını söyleyebiliriz.

ÖZET:

Giriş: Anestezi ve analjezi amacıyla kullanılan ilaçlar klinikte iyi sonuçlar vermektedir. Ancak bunların nörotoksisitesi ve daha ileri dönemde spinal kordda ne gibi değişiklikler yaptığı hakkındaki çalışmalar kısıtlıdır. Nöroleptik bir ajan olan droperidolün ve dissosiyatif anestezi oluşturan ketaminin intratekal kullanıldığı çalışmalar literatürde az da olsa mevcuttur.

Kan kaybı ve hipotansiyon bulguları olan hastalara belirgin hipotansif etkileri olan klasik lokal anesteziklerin yerine, ketamin veya droperidolün alternatif ilaç olarak intratekal kullanılabileceğini düşündük. İnsan uygulamalarından önce bu ilaçların spinal kordda oluşturdıkları nörotoksisite yönünden araştırılması amacıyla eksperimental çalışmamızı planladık.

Gereç veYöntem: Elazığ Hayvan Araştırma Enstitüsü'nden temin edilen 2 adet beyaz Yeni Zellanda tavşanı (3.5 ± 0.5 kg) ile ön çalışma yaparak araştırmamıza başladık. Intratekal aralığa spinal iğne ile servikal bölgeden (intrasisternal) girdik. Buradan aspire ettiğimiz B.O.S. örneğinin Fırat Üniversitesi Araştırma Hastanesi Biyokimya laboratuvarında yapılan çalışmasında, osmolaritesi 310 ± 0.5 mosm/lt ve pH'sı 7.3 olarak bulundu. Çalışmamızda kullanacağımız ilaçları, Düzen Laboratuvarlar grubunda pH'larını ve osmolaritelerini çalıştırdığımız 10 solüsyonun arasından seçtik. Her ilaç için sulandırma suyu olarak bidistille su ve % 0.9 NaCl ayrı ayrı kullandık.

Sulandırma suyunun solüsyonların pH ve osmolaritelerinde anlamlı değişiklik oluşturmadığı anlaşılmış ve serum fizyolojik, % 1 lidokain (bidistille su ile sulandırılmış), % 1 ketamin (bidistille su ile sulandırılmış) % 5 ketamin, % 0.25 droperidol intratekal nörotoksisiteleri araştırılacak ilaçlar olarak seçilmiştir.

Çalışmamızda Ankara Tavuk Araştırma Enstitüsünden temin ettiğimiz 50 adet Yeni Zellanda tavşanı kullanıldı. Her iki cinsten ortalama 3 ± 0.5 kg ağırlıkta beyaz Yeni Zellanda tavşanı randomize olarak 10'arlı 5 gruba ayrıldı.

Intravenöz 5 mg/kg Evans mavisi verildikten sonra intratekal 0.3 'er ml grup S'de % 0.9 NaCl , grup L'de % 1 lidokain, grup D'de % 0.25 droperidol, grup K₅'de % 5 ketamin ve grup K₁'de % 1 ketamin uygulandı. Intratekal enjeksiyondan 24 saat sonra karotisleri kesilip kanatılarak öldürülen tavşanlara laminektomi yapılarak servikal ve torakal segmentlerinden piyesler alındı. Preparatlar histopatolojik olarak ışık mikroskopisi ve florasen mikroskopisinde incelendi ve skor: 0,1,2 şeklinde değerlendirildi. Droperidol, ketaminin % 1 ve % 5 konsantrasyonları kontrol grupları serum fizyolojik ve nörotoksisite açısından güvenilir kabul edilen % 1 lidokain ile nörotoksisite yönünden karşılaştırıldı. Gruplar arası karşılaştırmada Fisher'in kesin ki kare testi kullanıldı.

Tartışma: Ketaminin intratekal kullanımında nörotoksisite, ilacın konsantrasyonuna bağlı olarak gelişmektedir. Ketaminin insanda intratekal kullanımından önce, daha çok sayıda hayvan çalışmasının, ilacın değişik konsantrasyonları kullanılarak yapılması gereklidir. Analjezik etkisini düşük konsantrasyonlarında da artırmak amacıyla içerisine adrenalin gibi ilaçlar eklenebilir.

Intratekal kullandığımız droperidolün çok yüksek konsantrasyonlarında (4-6 mg/kg) bile nörotoksisite oluşturmadığını tespit ettik. Ancak bu ilacın intratekal analjezik etkisi ve etki mekanizması kesinlik kazanmamıştır. Droperidolün intratekal uygulanmasında türler arasında farklı analjezik etkilerinin olduğu bilinmektedir. Nörotoksik etkisinin olmaması intratekal insan çalışmaları için avantaj oluşturabilir.

Çivili başlık uyguladığımız grup ile bu yöntemi uygulamadığımız grubu karşılaştırdınca, istatistiki anlamlı farklılık oluşturmamaktadır ($p>0.05$). Ancak çivili başlığın çalışmacıya intratekal enjeksiyon sırasında kolaylık sağladığını söyleyebiliriz.

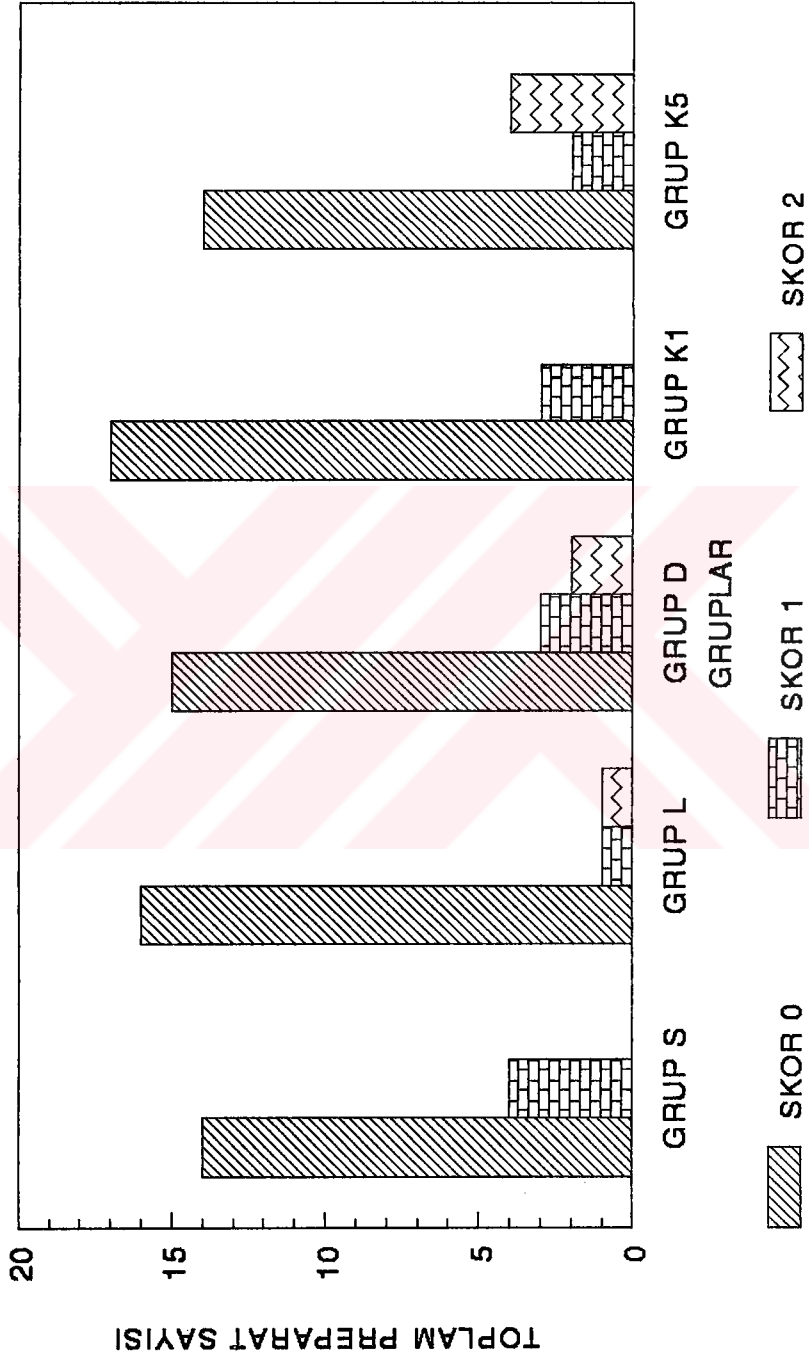
Sonuç: Serum fizyolojik ve % 1 lidokain uygulanan gruplarda 1'er tavşan kord travması sonucu oluşan yaygın subaraknoid kanama nedeniyle çalışma dışı bırakıldı. Tavşanların spinal kordlarının (servikal ve torakal segmentlerin) histopatolojik değerlendirilmesinde, % 5 ketamin grubunda 2 tavşanın spinal kordunda nörotoksisite gözlenirken ($p<0.05$), serum fizyolojik, %1 lidokain, %1 ketamin ve % 0,25 droperidol gruplarında nörotoksisite gözlenmemiştir ($p>0.05$).

%1 ketamin grubunun serum fizyolojik ve %1 lidokain grupları ile karşılaştırılmasında nörotoksisite yönünden istatistiki anlamlı farklılık bulunmamıştır ($p>0.05$).

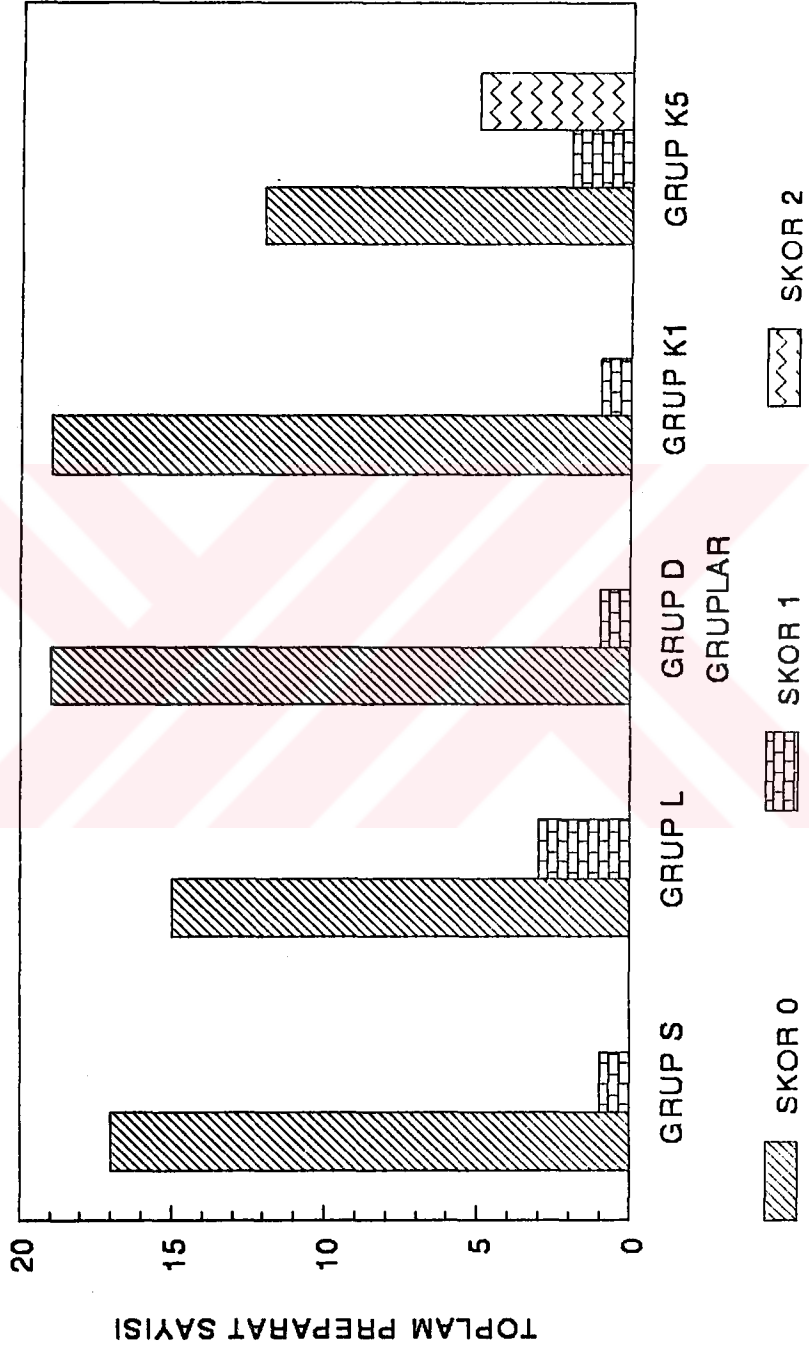
% 0.25 droperidol grubunun serum fizyolojik ve % 1 lidokain grupları ile karşılaştırılmasında nörotoksisite yönünden istatistiki anlamlı farklılık bulunmamıştır ($p>0.05$).

% 5 ketamin grubunun serum fizyolojik ve % 1 lidokain grupları ile karşılaştırılmasında ise istatistiki anlamlı farklılık bulunmuştur ($p<0.05$).

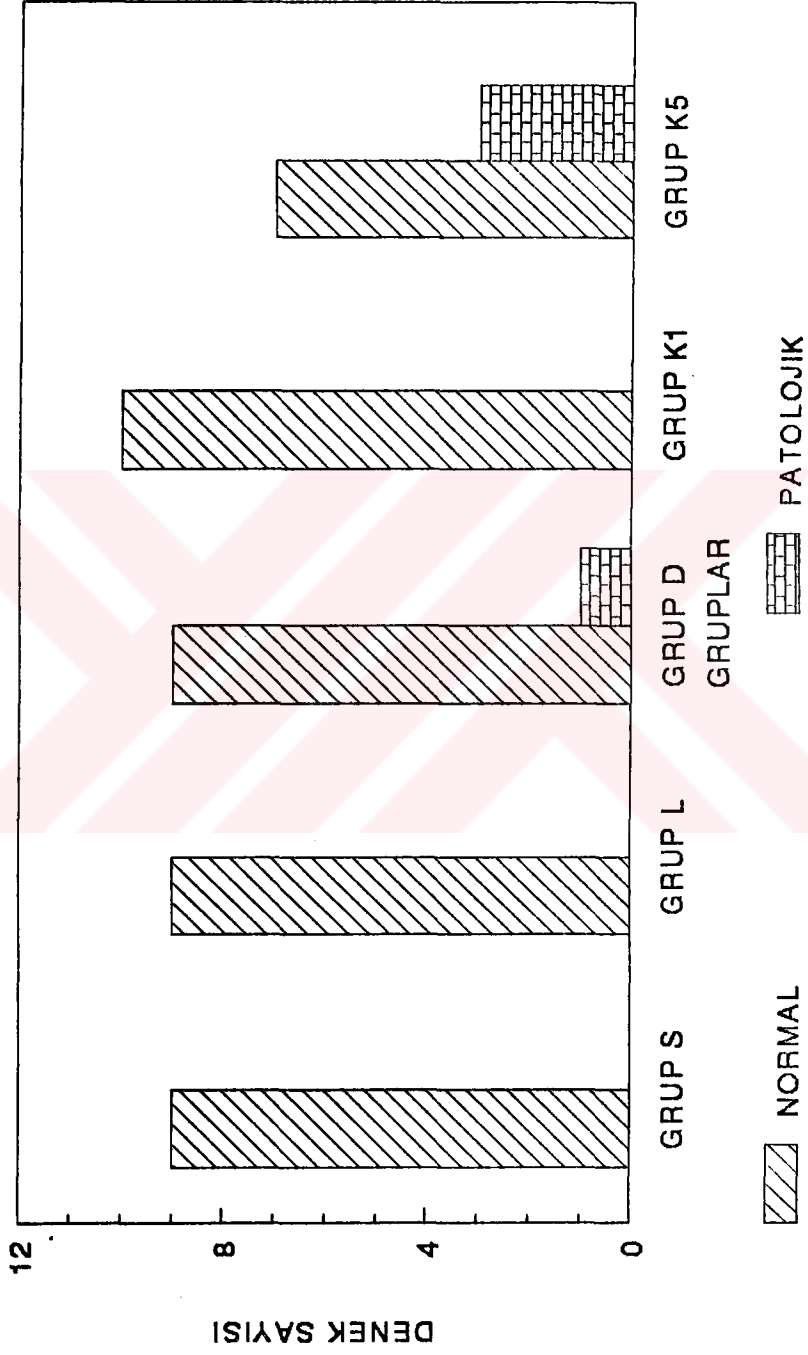
Grafik 1: Işık mikroskopisi çalışması lezyon skorları (servikal ve torakal segmentler).



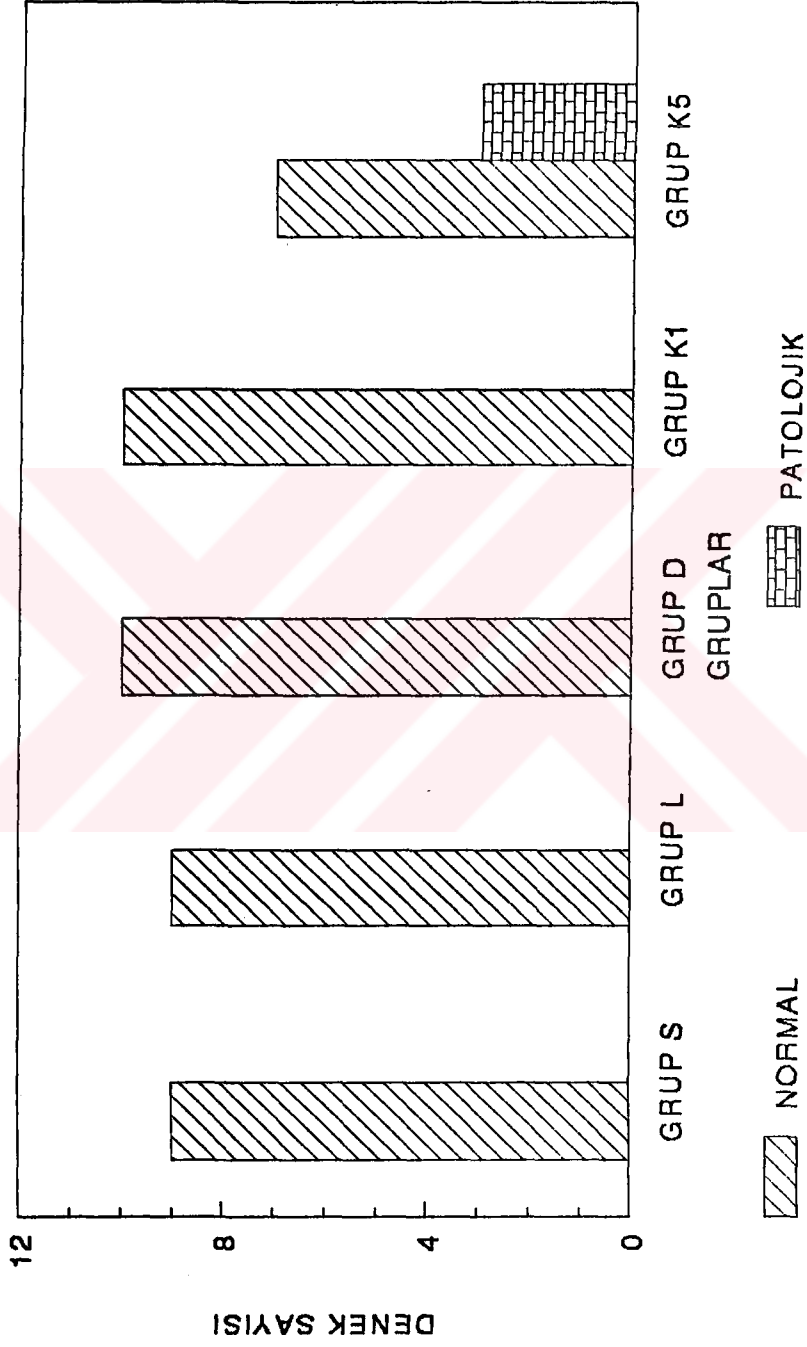
Grafik 2: Kan-beyin bariyeri gelişmesi lezyon skorları (servikal ve torakal segmentler).



Grafik 3: Işık mikroskopisi çalışması sonucu nörotoksisite gözlenen denekler.



Grafik 4: Kan-beyin bariyeri çalışması sonucu nörotoksisite gözlenen denekler.



KAYNAKLAR

- 1-Erdine S: Sinir Blokları, 1. baskı, Emre matbaacılık, İstanbul, pp 3-8, 155-164, 1993.
- 2-Atkinson RS, Rushman GB, Alfred Lee J: A Synopsis of Anaesthesia, tenth edition, The Bath Press, Bristol, pp 248-249, 662-664, 1987.
- 3-Steen PA, Feelder JD: Neurotoxicity of Anesthetics. Anesthesiology, 50: 137, 1979.
- 4-Covino BG: Potential neurotoxicity of local anesthetic agents. Can Anesth.Soc., 30: 111, 1983.
- 5-Collins VJ: Principles of Anesthesiology, 3. edition, Malvern Pennsylvania, pp 710, 1257, 1441, 1521-1525, 1566-1567, 1993.
- 6-Carpenter RL, Mackey DC: Local anesthetics. In Barash PG, Cullen BF: Clinical Anesthesia, 2. edition, J.B. Lippincott Company, Philadelphia, pp 755, 777, 1989.
- 7-Lambert DH: Epidural and spinal anesthesia. In Barash PG, Cullen BF: Clinical Anesthesia, 2. edition, J.B. Lippincott Company, Philadelphia, pp 755, 777, 1989.
- 8-Çalışlar T: Laboratuvar hayvanları anatomisi, 1.baskı, Ankara Üniversitesi Yayınevi, Ankara, pp 78, 1978.
- 9-Popesko P : Atlas of topographical anatomy of the domestic animals, second edition, W.B Saunders company, Philadelphia, pp 190, 1984.
- 10-Ellenberger W, Baum H: Evcil hayvanların komparatif neurologiası. {Çev.Prof.-Dr.Med.ved.Sabri Doğuer.} Ankara Üniv. Basımevi, Ankara, pp 16, 17, 18, 1966.
- 11-Weisbrouth SH, Ronald EF:The Biology of The Laboratory Rabbit, Academic Press inc ltd., 1. edition, New York, pp 54, 55, 56, 65, 1974.
- 12-Sönmez R, Koçak Ç: Tavşan Yetiştirme. 3.baskı, Ege üniversitesi Ziraat Fakültesi Ofset Atölyesi, İzmir, pp 13, 1990.

- 13-Merdivenci A: Laboratuvar hayvanı bakımı, üretimi ve deney tekniği. 1.baskı, Kutulmuş Matbaası, İstanbul, pp 73, 74, 1971.
- 14-Esener Z: Klinik anestezi . Birinci baskı, Çiftay Matbaası, İstanbul, pp 80, 403-406, 1991.
- 15-Guyton AC: Tıbbi Fizyoloji {Çev. Prof. Dr. Nuran Gökhan} 7.baskı, cilt 2, Acar Matbaacılık tesisleri, İstanbul, pp 506, 541, 1986.
- 16-Aldrete JA Barnes RD: Studies on effects of addition of potassium chloride to lidocain. *Anaesth-Analgesia*, 48 : 269-275, 1969.
- 17-Phillips OC, Ebner H: Neurologic complications following spinal anesthesia with lidocaine. *Anesthesiology*, 9: 284, 1968.
- 18-Drayer DE, Lorenzo B: Plazma levels, protein binding and elimination data of lidocaine and active metabolites in cardiac patients of various ages. *Clin Pharmacol*. 34:14-21, 1983.
- 19-White PF: Pharmacology of ketamine izomers in surgical patients. *Anesthesiology*, 52 : 231, 1980.
- 20-Yamamura T, Harada Y: Is the site of action of ketamine anesthesia the n Methy-d-aspartate reseptör. *Anesthesiology*, 72 : 704, 1990.
- 21-Kithata T: Lamina spesifik suppression of dorsal horn unit activity by ketamine hydrochloride. *Anesthesiology*, 38 : 4, 1973.
- 22-Yaksh TL: Spinal opiat analgesia.Characteristics and principles of action. *Pain*, 11: 293, 1983.
- 23-Kayaalp SO: Tıbbi Farmakoloji, 4. baskı, cilt 2, Feryal matbaacılık ltd.şti ,Ankara, 1521-1522, 1988.
- 24-Malinovsky JM, Cozian A: Ketamin and Midazolam Neurotoxicity in the Rabbit. *Anesthesiology*, 75: 91, 1991.
- 25-Malinovsky JM, Lepage JY: Is ketamine or it's preservative responsible for neurotoxicity in the rabbit. *Anesthesiology*, 78: 109, 1993.

- 26-Yaksh TL, Rudy T: Chronic catheterization of the spinal subarachnoid space. *Physiology and Behavior*, 17: 1031, 1976.
- 27-Durant PA, Yaksh TL: Epidural injections of bupivacaine, morphine, fentanyl, lofentanyl and DADL in chronically implanted rats. A pharmacological and pathologic study. *Anesthesiology*, 64 : 43, 1986 .
- 28-Bahar M, Rosen M: Chronic cannulation of the intradural or extradural space in the rat. *Br.J. Anaesth.*, 56 : 405, 1984.
- 29-Coombs DW, Fratkin JD: Neurotoxicology of spinal agents. *Anesthesiology*, 66: 724-726, 1987.
- 30-Yaksh TL, Noueihed RY: Studies of the pharmacology of intrathecally administration 4-anilinopiperidine analogues and morphine in the rat and cat. *Anesthesiology*, 64: 54, 1986.
- 31-Kroin JS, Charthy RC: The effect of chronic subarachnoid bupivacaine infusion in dogs. *Anesthesiology*, 66: 737, 1987.
- 32-Grip G, Svensson BA: Histopathology and avaluation of potention morphine induced antinociception by intrathecal droperidol in the rat. *Acta Anaesthesiol Scand.*, 36: 145, 1992.
- 33-Slander D, Brattsand R, Lundbrog G: Local anesthetics:Importance of mode of application and adrenaline for the appearance of nerve lesions. *Acta Anesth. Scand.*, 23: 127, 1979.
- 34-Byers RM, Neill PC: Lidocaine (without epinephrine) does not affect the fine sturucture or microtubules of the trigeminal nerve invivo. *Aneshesiology*, 51: 55, 1979.
- 35-Barsa J, Batra FM : A Comparative in vivo study of local neurotoxicity of lidokain, bupivacaine, 2 kloroprocaine and bupivakaine, *Anesth Analg.*, 61: 961, 1982.

- 36-Reisner LS, Hochmann BN: Persistent neurologic deficit and adhesive arachnoiditis following intrathecal 2 chloroprocaine injection. *Anesth-Analg.*, 59 : 452, 1980.
- 37-Covino BG, Marx GF: Prolonged sensory and motor deficits following inadvertent spinal anesthesia. *Anesthesia and Analgesia*, 59: 399, 1980
- 38-Ravindran RS, Turner MS: Neurologic effects of subarachnoid administration of 2 kloroprocaine-CE, bupivacaine and low pH normal saline in dogs. *Anseth-Analg.*, 61: 279, 1982.
- 39-Barsa J, Batra FM: Functional and structural changes in the rabbit vagus nerve following exposure to various hypoosmotik solutions. *Anesth-Analg.*, 61: 912, 1982.
- 40-Ackerman WE: Transient neurologic toxicity after subaracnoid anaesthesia with hyperbarik % 5 lidocaine. *Anaesth-Analg.*, 76: 1154, 1993.
- 41-Denson DD, Bridenbaugh PO: Comparision of neural blockade and pharmacokinetics after subarachnoid lidocaine in the rhesus monkey. 2 : effects of volume osmality and baricity. *Anesh-Analg.*, 62: 995, 1983.
- 42-Brown DT, Widsmith JA: Effect of baricity on spinal anaesthesia with amethocaine. *Br.J.Anaesth.*, 52: 589, 1980.
- 43-Fink BR, Barsa J: Osmotic swelling effects on neural conduction. *Anesthesiology*, 51: 418, 1979.
- 44-Jewett DL, King S: Conduction block of monkey dorsal rootlets by water and hypertonic saline solutions. *Exp.Neurology*, 33 : 235, 1971.
- 45-Meyers RR, Kallichman MW: Neurotoxicity of local anesthetics: Altered perineral permeability edema and nerve fiber injury. *Anesthesiology*, 64: 29, 1986.
- 46-Kelly JM, Asbury AK: Neuropathologic effects of intratecal water. *Anesthesiology*, 37: 388, 1973.

- 47-Hitchcock E: Hypodermic subaracnoid irrigation for intractable pain. Lancet, 1133, 1967.
- 48-Matheus G, Ambrus J: Hypodermic, Hyperosmolar S.F irrigation of sisterna magna . Surgical Forum, 21 : 445, 1970.
- 49-Rosen MA, Baysinger CC: Evalution of Neurotoxicity after subarachnoid injection of large volumes of local anesthetic solutions. Anesth-Analg., 62 : 802, 1983.
- 50-Crawford ME, Jensen FM: Direkt Spinal effect of intratekal and extradural midazolam on visceral noxious stimulation in rabbits. Br.J. Anaesthesia, 70: 642,1993.
- 51-Ready LB, Plumer MH: Neurotoxicity of intrathecal anesthetics in rabbits. Anesthesiology, Oct.63 {4}: 364,1985.
- 52-Cousins MJ, Batra FM: Intrathecal administration of opioids. Anesthesiology, 61: 276, 1984.
- 53-Gaumann DM, Yaksh YL: Intrathecal Somatostatin in rats. Antinociception only inthe presence of toxic effects . Anesthesiology, 68: 733, 1988.
- 54-Bahar M, Cole G: Histopathology of the spinal cord after intratecal cocaine, bupivacaine, lignocaine and adrenaline in the rat. Eur.J. Anesth., Sep1{3}: 293, 1984.
- 55-Parker A.J, Cusick PK: Effects of intramedullary injection of methiodal and lidocaine on spinal cords of dogs. Am. J. Vet.Res., 36: 1529, 1975.
- 56-Hampl KF, Schneider MC: Does hyperosmolarity contribute to the development of transient radicular irritation after spinal anaesthesia with hyperbarik % 5 lidocaine. Reg. Anesh.,19: 71, 1994.
- 57-Li DF, Bahar M: Neurological toxicity of the subarachnoid infusion of bupivacaine, lignocaine or chloroprocaine in the rat. Br.J.Anaesth., 57:424-429, 1985.

- 58-Creese I, Andrew P: Butyrophenone influences on the opiate receptors. European J. Pharmacology, 36: 231, 1976.
- 59-Bach V, Carl P, Paulo O: Ekstra dural droperidol potentiëts ekstradural opioïts. Br.J. Anesth., 57: 283, 1985.
- 60-Bach V, Carl P, Paulo O: Potentiation of epidural opioids with epidural droperidol. A one year retrospectief study. Anesthesia, 41:1116, 1986.
- 61-Kim KC, Stoelting RK: Effect of droperidol on the duration of analgesia and development of tolerance to intrathecal morphine. Anaesthesiology, 53: 219, 1980.
- 62-Parvis N, Farschtschion M: Epidural droperidol and morphine for post operative pain. Anesth-Analg., 70: 538, 1990.
- 63-Lubischer JL, See RE: The effects of D1 and D2 reseptör antagonists on pain sensitivity and morphine analgesia in the rat. Proc West Pharmacol. Soc., 30: 229, 1987.
- 64-Marrasi M, Bensreti M: Dopamine reseptör mediated spinal antinociception in the normal and halloperidol premedicated rat effects of sulpiridine and sch 23390. Br.J.Pharmacol., 90:15, 1987.
- 65-Clay GA, Brougham LR: Halloperidol binding to an opiate receptor site. Biochemical pharmacology, 24:1363, 1975.
- 66-Schamauss C: Dopamine and the action of opiates a reevaluation of the dopamine hypothesis of schiofrenia with special consideration of the role of endojen opiats in pathogenesis of shiofrenia. Biol.Pschiology, 20: 1121, 1985.
- 67-Worthy CA: Intrathecally administred apomorphineor LY 171555 reduces nociceptive response recorded from ventrobasal thalamic neurones in urethane anesthiesied rats. Neurosci. Lett., 75: 308, 1987.
- 68-Hökfelt T: Evidence for a dopaminerjik pathway in the rat descending from the A11 cell group to the spinal cord. Acta Phisiol Scand., 107: 393, 1979.

- 69-Rawal N, Nuutien L: Behavioral and histopathologic effects following intrathecal administration of butrphanol, sufentanil and nalbuphine in sheep. *Anesthesiology*, 75:1025, 1991.
- 70- Isslas JA, Astonga J: Epidural ketamine for control of postoperative pain. *Anesth-Analg.*, 61: 1161, 1985
- 71-Kenedy WF, Bonica JJ: Cardio vaskular and respiratory effects of subarachnoid block in the precence of acute blood loss. *Anesthesiology*, Jan-Feb, 29, 1968.
- 72-Bion JF ,MRCP,Ffarcs: Intrathecal ketamine for war surgery. A preliminary study under field conditions. *Anesthesia*, 39:1023, 1984.
- 73-Brock-Utne JG, Kallichurum S: Intrathecal ketamine with preservative histological effects on spinal nerve roots of baboons. *S.A Medical Journal*, March, 440, 1982.
- 74-.Brock-Utne JG, Mankowitz E: Effects of intrathecal salina and ketamine with and without preservative on the spinal nerve roots of monkeys.*S.A Medical Journal*, March, 125, 1982.
- 75-.Ahuja Br: Analgesic effects of intratecal ketamine in rats. *Br. J. Anaesth.*, 55: 991, 1983.
- 76-Dhashmana KM, Salt PJ: Effects of intratekal and intracarotid administration of ketamine on blood pressure and rate in rats. *Arch Int Pharmacodyn Ther.*, 280: 97, 1986.
- 77-Okuta T: Comparision of direct and indirect depressant actions of ketamine on dorsal horn cells in rabbits. *Neuropharmacology*, 25: 433, 1986.