



T.C.

SELÇUK ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

**RATLARDA BUPİVAKAİN İLE OLUŞTURULAN SİYATİK
SİNİR BLOĞU ÜZERİNE ONDANSETRONUN ETKİLERİ**

Dr. Ali Özgül SALTALI

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI

Danışman

Doç. Dr. Seza APİLİOĞULLARI

Konya-2015

T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**RATLARDA BUPİVAKAİN İLE OLUŞTURULAN SİYATİK
SİNİR BLOĞU ÜZERİNE ONDANSETRONUN ETKİLERİ**

Dr. Ali Özgül SALTALI

TIPTA UZMANLIK TEZİ
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI

Danışman
Doç. Dr. Seza APİLİOĞULLARI

Bu araştırma Selçuk Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü tarafından 15102019 proje numarası ile desteklenmiştir.

Konya-2015

ÖNSÖZ ve TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince değerli bilgi ve tecrübeleriyle yol gösteren, hoşgörü ve sabırlarını eksik etmeyen, hekimlik sanatının ve anesteziyolojinin temel ilkelerini öğrendiğim hocalarım; Bölüm Başkanımız Sayın Prof. Dr. Jale Bengi Çelik başta olmak üzere, Sayın Prof. Dr. Ateş Duman'a, Sayın Doç. Dr. Seza Apilioğulları'na, Sayın Doç. Dr. Bahar Öç'e, Sayın Doç. Dr. İnci Kara'ya, Sayın Yrd. Doç. Dr. Oğuzhan Arun'a ve Sayın Yrd. Doç. Dr. İbrahim Özkan Önal'a,

Tezimin fikir aşamasından yazım aşamasına kadar her aşamasında büyük katkıları olan, değerli ve yapıcı önerilerde bulunan, beni yönlendiren, danışman hocam Doç. Dr. Seza Apilioğulları'na, tezimin tamamlanma süreci içinde katkıları bulunan Prof. Dr. Jale Bengi Çelik, Yrd. Doç. Dr. İbrahim Özkan Önal, Prof. Dr. Mustafa Fevzi Sargon, Prof. Dr. Hülagü Barışkaner, Dr. Şengal Bağcı Taylan, Yrd. Doç. Dr. Deniz Koçoğlu, Dr. Fatma Nur Erdoğan, Dr. Ahmet Emin Sönmez, Yrd. Doç. Dr. Burcu Apaydın, Dt. Nagehan Burcu Bayrak ve Selçuk Üniversitesi Deneysel Tıp Uygulama ve Araştırma Merkezi çalışanlarına,

Asistanlığım süresince birlikte çalıştığım asistanlık döneminin heyecanını, stresini ve güzelliklerini birlikte yaşadığımız tüm asistan arkadaşlarıma, anestezi teknikeri arkadaşlarıma, ameliyathane, yoğun bakım, derlenme ünitesi, ağrı ünitesi hemşire ve personeli ile bölüm sekreterlerine ve tanıma fırsatı bulduğum tüm hastane çalışanlarına,

Beni yetiştiren, hayatım boyunca her konuda desteğini, yardımını, sevgisini, sabrını esirgemeyen babam Hüseyin Saltalı, annem Esmâ Saltalı ve kardeşlerime,

Varlıklarını hiç bir şeye değişmeyeceğim, her türlü fedakarlığı gösteren, hayatımı güzelleştiren ve anlam katan eşim Neslihan Durmuşoğlu Saltalı'ya, kızlarım Ceren ve Cemre Saltalı'ya sonsuz sevgi ve saygılarımı sunar, teşekkür ederim.

Dr. Ali Özgül Saltalı

I. İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa no</u>
ÖNSÖZ ve TEŞEKKÜR.....	İİ
İÇİNDEKİLER.....	İİİ
RESİM ve ŞEKİL DİZİNİ.....	Vİ
TABLO DİZİNİ.....	Vİİ
SİMGELER ve KISALTMALAR.....	Vİİİ
1. GİRİŞ.....	1
1.1. Lokal anestezipler.....	2
1.1.1. Tarihçe.....	2
1.1.2. Lokal anesteziplerin kimyası.....	4
1.1.3. Lokal anesteziplerin farmakokinetiği.....	6
1.1.4. Lokal anesteziplerin etki mekanizmaları.....	7
1.1.5. Lokal anesteziplerin farmakolojik etkileri.....	9
1.1.6. Lokal anesteziplerin klinik kullanımı.....	11
1.1.7. Bupivakain.....	11
1.2. Serotonin.....	14
1.2.1. Tarihçe.....	14
1.2.2. Serotonin sentezi ve metabolizması.....	14
1.2.3. Serotonerjik nöronlar ve yolları.....	17
1.2.4. Serotonerjik reseptörler ve fonksiyonları.....	17
1.2.5. Serotonin reseptör antagonistleri.....	21

1.2.5.1. Ondansetron.....	22
1.3. Siyatik sinir anatomisi.....	24
1.4. Fonksiyonel değerlendirme.....	25
1.4.1. Motor fonksiyonun değerlendirilmesi.....	25
1.4.2. Duyusal fonksiyonun değerlendirilmesi.....	25
1.4.3. Derin duyu fonksiyonun değerlendirilmesi.....	26
1.5. Elektron mikroskobu.....	27
1.5.1. Geçirimli elektron mikroskop (TEM).....	27
2. GEREÇ ve YÖNTEM.....	30
2.1. Denekler.....	30
2.1.1. Çalışma dışı bırakılma kriterleri.....	30
2.1.2. İlaçların hazırlanması.....	30
2.1.3. Deneklerin hazırlanması, grupların oluşturulması ve ilaç uygulamaları.....	31
2.2. Değerlendirme yöntemleri.....	35
2.2.1. Motor fonksiyonun değerlendirilmesi.....	35
2.2.2. Duyusal fonksiyonun değerlendirilmesi.....	36
2.2.3. Derin duyu fonksiyonunun değerlendirilmesi.....	36
2.2.4. Geçirimli elektron mikroskopi analizi.....	36
2.2.5. Çalışma çıktıları ve istatistiksel değerlendirme.....	39
2.3. Hayvan yaşamını sonlandırma yöntemi.....	39
3. BULGULAR.....	40
3.1. Çalışma çıktıları ve istatistiksel değerlendirme bulguları.....	40

3.2. Geçirimli elektron mikroskopi analizi değerlendirme bulguları.....	48
4. TARTIŞMA.....	50
5. SONUÇ ve ÖNERİLER.....	64
6. KAYNAKLAR.....	65
7. ÖZET ve İNGİLİZCE ÖZET (Summary).....	72
8. EKLER.....	74
9. ÖZGEÇMİŞ.....	75

II. RESİM ve ŞEKİL DİZİNİ

Resim 1.1: Jeol JEM 1200 EX (Japonya) marka geçirimli elektron mikroskop

Resim 1.2: Ratlarda siyatik sinirin gösterilmesi

Resim 1.3: Elektron mikroskopi görüntüsü

Şekil 1.1: Farklı anesteziğin klinik uygulamaya girişlerinin kronolojisi

Şekil 1.2: Lokal anesteziğin ilacın kimyasal formülü

Şekil 1.3: Bupivakain kimyasal yapısı

Şekil 1.4: Serotonin sentez ve yıkım basamakları

Şekil 1.5: Serotonin moleküler yapısı

Şekil 1.6: Ondansetron moleküler yapısı

III. TABLO DİZİNİ

Tablo 1.1: Ester ve amid grubu lokal anestezipler arasındaki farklar

Tablo 1.2: Farklı sinir liflerinin blokaj duyarlılığı

Tablo 1.3: Serotonin reseptörlerinin anatomik dağılımı

Tablo 2.1: Ultrastrüktürel derecelendirme sistemi

Tablo 3.1: Motor Fonksiyonun Geri Dönme Süresine İlişkin Betimsel İstatistikler

Tablo 3.2: Duyusal Fonksiyonun Geri Dönme Süresine İlişkin Betimsel İstatistikler

Tablo 3.3: Derin Duyunun Geri Dönme Süresine İlişkin Betimsel İstatistikler

Tablo 3.4: Motor Fonksiyonun Geri Dönme Süresi Kruskal Wallis H Testi

Tablo 3.5: Motor Fonksiyonun Geri Dönme Süresi Açısından Gruplar Arası Mann

Whitney U Testi Sonuçları

Tablo 3.6: Duyusal Fonksiyonun Geri Dönme Süresine Ait Kruskal Wallis H Testi

Tablo 3.7: Duyusal Fonksiyonun Geri Dönme Süresi Açısından Gruplar Arası

Mann-Whitney U Testi Sonuçları

Tablo 3.8: Derin Duyunun Geri Dönme Süresi Kruskal Wallis H Testi Sonuçları

Tablo 3.9: Derin Duyunun Geri Dönme Süresi Açısından Gruplar Arası Mann-

Whitney U testi sonuçları

IV. SİMGELER ve KISALTMALAR

BAP	: Bilimsel Araştırma Projeleri
5-HT	: 5- hidroksitriptamin, Serotonin
5-HT₃	: 5- hidroksitriptamin 3
5-HİAA	: 5- hidroksiindol asetik asit
Ca	: Kalsiyum
cAMP	: Siklik adenozin mono fosfat
cm	: Santimetre
dk	: Dakika
EM	: Elektron mikroskop
ESS	: Enterik Sinir Sistemi
FDA	: Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (Food and Drug Administration)
g	: Gram
GABA	: Gamma-Aminobütirik Asit
IP₃	: İnozitol tri fosfat
İBS	: İnflamatuar Barsak Sendromu
İP	: İntraperitoneal
İV	: İntravenöz
K	: Potasyum
KVS	: Kardiyo Vasküler Sistem
LA	: Lokal anestezi
mA	: Miliamper
μ	: Mikro
MAO-A	: Monoamin oksidaz A
MAO-B	: Monoamin oksidaz B
μg	: Mikrogram
ml	: Mililitre
mm	: Milimetre
Na	: Sodyum
NMDA	: N-metil-d aspartat
RİVA	: Rejyonel intravenöz anestezi
SEM	: Taramalı elektron mikroskop (Scanning electron microscopy)
SPB	: Sorenson Fosfat Tamponu (Sorenson's Phosphate Buffer)

- STEM** : Taramalı Geçirimli Elektron Mikroskop
(Scanning Transmission Electron Microscopy)
- SF** : Serum fizyolojik
- SSS** : Santral Sinir Sistemi
- SÜDAM** : Selçuk Üniversitesi Deneysel Tıp Uygulama ve Araştırma Merkezi
- TEM** : Geçirimli elektron mikroskobu (Transmission elektron microscopy)

1. GİRİŞ

Lokal anestetik (LA)'ler rejyonel anestezi ve lokal anestezi uygulamalarının temel ilaçlarıdır. LA ajanının vücudun çeşitli bölgelerine uygulanması ile, doz, hacim, konsantrasyon ve uygulama yerine bağlı olarak sinir iletimi (Trevor ve ark 2010) geçici olarak bloke edilir. Böylece sempatik, duyuşal ve motor blok oluşur. Ancak yapılan işlem bitmesine rağmen dokuda anestezinin devam etmesi bazı durumlarda dezavantaj haline gelmekte, komplikasyonlara yol açabilmekte (Malamed 2010), hastanede kalış süresi ve maliyeti artırabilmektedir (Duman ve ark 2011, Lacasse ve ark 2011). LA'nın yanlışlıkla yüksek dozda intravenöz (İV) verilmesinin de tedaviye dirençli kardiyak arrestle sonuçlandığı ve böylesi bir durumda kullanılabilcek spesifik antagonistinin olmaması da önemli bir sorundur (Trevor ve ark 2010). Bu ve benzeri durumlarda kullanılmak üzere LA etkinin kısa sürede ortadan kaldırılabilmesini sağılayan antagonist etkiye sahip güvenilir ajanların tanımlanmasına ihtiyaç vardır.

Ondansetron klinik kullanıma 1990 yılında giren ilk seçici 5-HT₃ (5-hidroksi triptamin 3) reseptör antagonistidir (Kayaalp 2009). Ondansetron FDA (Food and Drug Administration = Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi) onaylı, bulantı ve kusma tedavisinde kullanılmak üzere ruhsatlandırılmış bir ilaçtır. Ondansetronun bulantı kusma tedavisi dışında prospektus dışı olarak farklı hastalık gruplarınının (İrritabl barsak sendromu (İBS), şizofreni, anksiyete, kognitif fonksiyon, madde kullanımı ve bağımlılığı, bulimia, kaşıntı, obsesif konvulsif bozukluk, ağrı sendromları, immünomodülasyon gibi) tedavisinde etkinliğı araştırılmaktadır (Faerber ve ark 2007, Thompson ve Lummis 2007, Machu 2011, Lennertz ve ark 2014). Farklı çalışmalarda 5-HT₃ antagonisti ondansetronun tramadolün analjezik etkilerini inhibe ettiğı ve postoperatif tramadol kullanımını arttırdığı bildirilmiştir (De Witte ve ark 2001, Arcioni ve ark 2002, Mannion ve ark 2005, Vale ve ark 2011). Rejyonel anestezi üzerine etkileri de güncel araştırmalar içindedir (Kelsaka ve ark 2002a, 2002b, Fassoulaki ve ark 2005, Farouk 2009, Paraskeva ve ark 2009, Samra ve ark 2011, Honarmand ve ark 2013). Çeşitli çalışmalarda ondansetronun LA etkinliğinin olduğı (Ye ve ark 1997), LA'ların etkinliğini arttırdığı (Farouk 2009, Honarmand ve ark 2015), azalttığı (Selçuk ve ark 2009) ya da değıştirmedeğı (Paraskeva ve ark 2009) konusunda çelişkili sonuçlar bildirilmiştir. Termal ağrı modeli çalışmamızda rat pençesinde LA ile oluşturulan yumuşak doku duyuşal blok süresini aynı yere

uygulanan ondansetronun kısalttığını gösterilmişti (Apilioğulları ve ark 2015). Yaptığımız literatür taramasına göre perinöral bölgeye uygulanan bupivakain ile oluşturulan rejyonal anestezi üzerine aynı şekilde perinöral olarak uygulanan ondansetronun etkilerini araştıran çalışmaya rastlanmamıştır.

Bu çalışmanın primer amacı ondansetronun LA ile oluşturulan motor blok üzerine etkisini araştırmaktır. Çalışmanın sekonder amaçları aşağıda sıralanmıştır;

- Ondansetronun LA ile oluşturulan duyu blok üzerine etkisi,
- Ondansetronun LA ile oluşturulan derin duyu bloğu üzerine etkisi,
- LA ile oluşturulan anestezi üzerine ondansetronun etkilerinin doz ile ilişkisi,
- Ondansetronun LA ile oluşturulan anestezi üzerine etkisinin sistemik etki mi, lokal etki mi olduğunun belirlenmesi,
- Ondansetronun tek başına perinöral uygulanmasının LA etkisinin olup olmadığının araştırılması,
- Ondansetronun perinöral uygulanmasının nörotoksik etkisinin olup olmadığının araştırılmasıdır.

Bu amaçların değerlendirilebilmesi için ratlar üzerinde gerçekleştirdiğimiz deneysel çalışmamızda, en sık kullanılan LA'lardan biri olan bupivakain ile oluşturulan siyatik sinir bloğu kullanılmıştır.

1.1. Lokal anestezi

1.1.1. Tarihçe

1846 öncesinde ağrıya karşı insanoğlunun ilk başarısı poppy (opium), mandragora (adamotu), hyoscyamus (banotu) ve alkolün kullanılması ile elde edilmiştir. Hippocrates ve Galenos tarafından opium ve mandrake emdirilmiş "soporofik sünger"ler kullanılmıştır. Yunanlılar lotus çiçeği gibi birçok bitki ve ilacı uyku oluşturmak için kullanmışlardır. Bilinç gidecek şekilde boğma (asfiksi) ve kafaya vurma yöntemi gibi ilginç anestezi uygulamaları da kullanılmıştır. Ayrıca Romalı'lar tarafından ağrının azaltılması amacıyla sinir köklerine bası ve soğuk tatbiki de uygulanmıştır (Bilgin 2013).

İlk kez 19. yüzyılın sonlarında başarılı lokal anestezi uygulamaları yapılmıştır. Daha öncesinde ise cerrahi insizyon öncesi azaltılmış duyarlılığa sahip rejyonal alan

hazırlığı fikri ile ilgili cerrahi yazılar bulunmaktadır. Bir ekstremitayı amputasyon öncesi sıkıştırmanın insizyondan kaynaklanan ağrıyı azalttığını Ambroise Pare (1510-1590) gözlemlemiştir. Benjamin Bell, (1749-1806) amputasyonlar esnasında ağrıyı azaltmak için bir sinir kompresörünün kullanılmasını 1796 tarihli kitabında tarif etmiştir (Miller 2010). Benjamin Ward Richardson 1876 yılında uçucu sıvıların hızlı buharlaşmasının cilt altında lokal soğuma ve duyarsızlık oluşturduğunu gözlemlemiştir (Miller 2010).

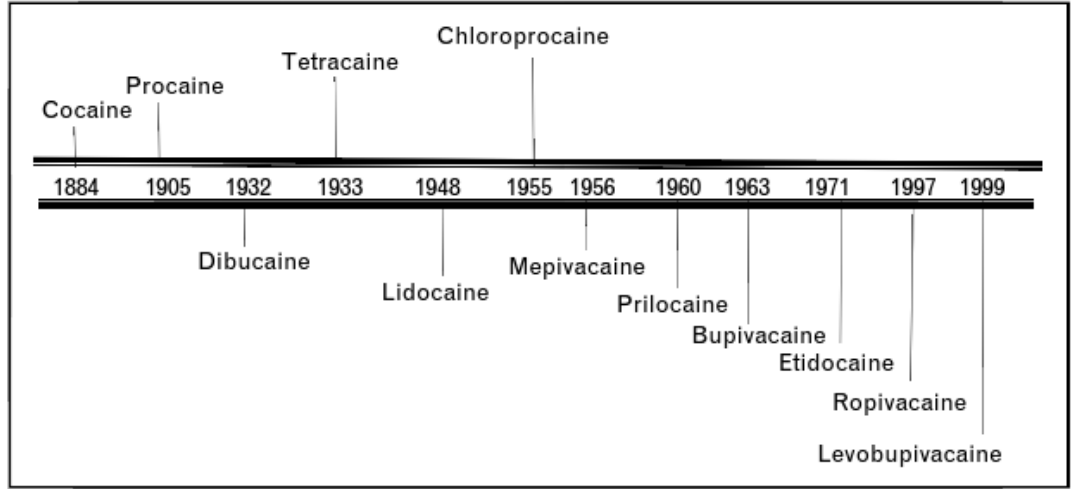
İnka rahiplerinin kurutulmuş yapraklarını bir uyarıcı olarak çiğnedikleri koka bitkisinin bir LA olarak kullanıldığına dair ilk yazılı anlatım İspanyol Jesuit Bernabe Cobo tarafından yapılmıştır. Kuru yapraklardan 1857 yılında alkaloidi izole eden Almanya Göttingen’li Albert Niemann, (1834-1861) aktif ilaca kokain ismini vermiştir (Miller 2010). Bir göz doktoru olan Carl Koller’in 1884’de topikal kokainin gözde cerrahi anestezi oluşturduğunu göstermesi ile modern lokal anestezi başlamıştır (Bilgin 2013).

6 Aralık 1884’de kokain enjeksiyonunun başarısı ile ilgili ilk rapor Hall tarafından yazılan bir mektupta New York Medikal Journal’da yayımlanmıştır. Önce ön kol içine, daha sonra dirsekte ulnar sinir ve daha sonra brakial pleksus, infraorbital sinirler, inferior dental sinirler ve siyatik sinir üzerinde tüm operatif cerrahiler için diğer blokları gerçekleştirmişlerdir (Miller 2010).

Sinir dokusuna doğrudan enjeksiyona bir alternatif olarak Carl Schleich, 1892 yılında infiltrasyon lokal anesteziyi başlatmıştır. Braun 1905 yılında prokainin ilk uygulayıcısı olmuştur. Rejyonel anesteziye, ilk kez Braun’un ilk baskısı 1907 yılında olan ders kitabında yer verilmiştir (Miller 2010).

Lokal ve rejyonel anestezide kokain kullanımı Avrupa ve Amerika’da hızla yayılmıştır. Kısa süre sonra kokainin toksik etkileri hastalar ve kokaine bağımlılık geliştiren medikal personeller arasında meydana gelen yaygın ölümler sonucu fark edilmiştir. Bu andan itibaren, modern organik kimyanın gelişerek kokainin sentetik formunun ilk sentezlendiği 1891’e kadar lokal anestezi derin bir krize gömülmüştür. 1891 ile 1930 arasında yeni amino ester yapılı LA’lar (tropokain, eukain, holokain, ortoform, benzokain, tetrakain...) sentezlenmiştir. Ek olarak 1898 ile 1972 yılları arasında amino amid esterler olan nirvaquin, prokain, kloroprokain, sinkokain, lidokain, mepivakain, prilokain, efokain, bupivakain, etidokain ve artikain sentezlenmiştir (Ruetsch ve ark 2001). Prokain 1905 yılında sentez edilmiş ve tetrakain 1932, lidokain 1948, kloroprokain 1952, mepivakain 1957 ve bupivakain

1963 yılında kullanılmaya başlamıştır (Miller 2010). Bu ilaçların tümü görünüşte kokainden daha az toksik olmakla birlikte hepsinin değişen miktarlarda santral sinir sistemi (SSS) ve kardiyovasküler sistem (KVS) üzerine toksik etkileri bulunmaktadır. Bupivakain uzun etki süresi ve klinik uygulama özelliğinden dolayı ayrı bir yer tutmaktadır. İlk olarak 1957 de sentezlenmiş olup 1965 yılında ticari olarak kullanıma girmiştir. Aynı yıl KVS ve SSS üzerine kümülatif dozlarının toksisitesi ve tedaviye yanıtızs kardiyovasküler komplikasyonları ile ilgili çalışma sonuçları yayınlanmıştır. Bupivakain hakkında hücresel toksisitenin mekanizmasını anlamaya yönelik birçok deneysel çalışma yapılmış, deneyler esnasında genel olarak LA'ların etki mekanizması aydınlatılmıştır. Mepivakain ailesinin optik izomerlerinin sınıflandırılması esnasında mepivakainin S(-) enantiomeri olan ropivakain keşfedilmiş ve toksikolojisi selektif ve yaygın bir şekilde çalışıldıktan sonra 1996'da piyasaya sunulmuştur (Ruetsch ve ark 2001). Şekil 1.1'de Farklı anesteziğin klinik uygulamaya girişlerinin kronolojisi sunulmuştur.



Şekil 1.1. Farklı anesteziğin klinik uygulamaya girişlerinin kronolojisi (Heavner 2007)

1.1.2. Lokal anesteziğin kimyası

LA ilaçların çoğunluğu, basit benzen türevlerinin ester veya amidleridir (Trevor ve ark 2010). Tipik LA molekül, lidokain ve prokain örneğinde olduğu gibi aromatik halkaya ara zincir ile bağlanmış bir tersiyer amin içerir. Tersiyer amin bazdır. Zincir hemen daima ya bir ester veya amid bağıdır; bu nedenle LA'lar aminoester veya aminoamid bileşikler olarak sınıflanır. Aromatik halka molekülün bu kısmına

lipofilik (membrana bağlanan) özellik verirken, tersiyer amin kısmı özellikle parsiyel olarak protonlanmış olduğundan, göreceli olarak hidrofiliktir ve böylece fizyolojik pH aralığında pozitif elektrik yüklüdür (Miller 2010). Şekil 1.2’de LA ilacın kimyasal formülü (Keçik 2012) sunulmuştur.

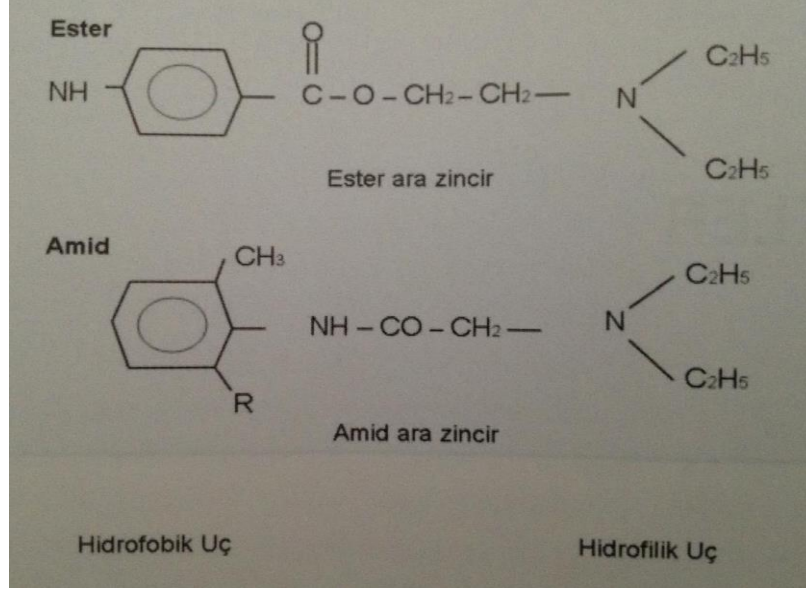
LA’lar kimyasal özelliklerine ve etki sürelerine göre alt gruplara ayrılırlar. Sık kullanılan LA’lar, proton kazanarak (H^+) yüklü hale gelebilen, en az bir tane iyonize olabilen, amin grubuna sahip olan zayıf bazlardır. İyonizasyon derecesi, ilacın pK_a ’sı ve ortamın pH değeri tarafından belirlenir. Dokulardaki pH değerleri fizyolojik pH olan 7,4’den farklı olabileceğinden ilacın iyonizasyon derecesi değişiklik gösterebilir. Çoğu LA ajanın pK_a değeri 8,0-8,9 arasındadır (Trevor ve ark 2010).

LA’lar;

Esterler; Uzun etkili (tetrakain) (Mather 2010),
Kısa etkili (prokain (Mather 2010), kloroprokain),
Yüzey etkili (benzokain, kokain (Mather 2010),

Amidler; Uzun etkili (bupivakain, ropivakain, levobupivakain)
(Mather 2010),
Orta-kısa etkili (lidokain, mepivakain, prilokain)
(Mather 2010),

Diğer LA’lar: Benzoik asit deriveleri (Benzokain, butil amino benzoat, butesin, pikrat, ortoform....), artikain (Kayhan 2004).



Şekil 1.2. Lokal anestezi ilacın kimyasal formülü (Keçik 2012)

1.1.3. Lokal anestezi ilacının farmakokinetiği

LA'ların lipofilik veya hidrofobik karakteri aromatik halka üzerinde ve tersiyer amin üzerinde veya yanında bulunan ilave alkil boyutuna bağlıdır. Daha fazla hidrofobik yapısı olan bileşikler alkil boyutunun artırılması ile elde edilir. Bu ajanlar daha hidrofobik eşdeğerlerine oranla daha potent ve uzun etki süresine sahiptirler (Miller 2010).

Kısa etkili olan LA'lar, enjeksiyon alanından kana geçmektedirler. LA ile birlikte vazokonstriktör bir ajanın verilmesi ile kan akımı azaltılıp LA etki süresi uzatılabilir. Kokain, sinir uçlarında noradrenalin geri alınımını inhibe ettiğinden, intrinsik sempatik aktiviteye sahiptir. Daha uzun etkili olan ilaçlar (örneğin bupivakain, ropivakain, tetrakain) vazokonstriktör ajanlara daha az ihtiyaç duyarlar (Trevor ve ark 2010). Tablo 1.1 de ester ve amid grubu LA'lar arasındaki farklar sunulmuştur.

Tablo 1.1. Ester ve amid grubu LA'lar arasındaki farklar

	ESTER GRUBU	AMİD GRUBU
METABOLİZMA	Plazma kolinesterazı (psödokolinesteraz) tarafından, hızlıdır.	Karaciğerde, yavaştır.
SİSTEMİK TOKSİK ETKİ	Daha azdır.	Daha fazladır.
ALERJİK REAKSİYON	Daha fazladır.	Nadirdir.
STABİLİTE	Stabil değildir. Işık, ısı vb'den etkilenir.	Çok stabil ajanlardır.
ETKİ BAŞLANGICI	Yavaştır.	Hızlıdır (orta-çok hızlı).
pKa	pH'dan (7,4) yüksektir.	pH'dan (7,4) düşüktür.

Ester yapılı LA'ların metabolizması plazma kolinesterazı (psödokolinesteraz) tarafından gerçekleştirilir, prokain için çok hızlı, kokain için daha yavaş ve tetrakain için çok yavaştır. Amidler karaciğerde kısmen sitokrom P450 tarafından metabolize edilir. Karaciğer fonksiyon bozukluğu amid yapılı LA'ların eliminasyon yarı-ömrünü uzatabilir. Lidokain ve prilokainin yarı-ömrüleri yaklaşık 1,5 saattir. Bupivakain (Thakare ve ark 2014) ve ropivakain en uzun etkili amid yapılı LA'lardır ve yarı-ömrüleri sırası ile 3,5 saat ve 4,2 saattir. İdrarın asitleştirilmesi LA'ların iyonize hale geçmelerini kolaylaştırır. Bu ilaçların yüklü formları iyonize olmayan formlarından daha hızlı atılmaktadır (Trevor ve ark 2010). Amid yapılı LA'lar plazmada proteinlere fazla bağlanırlar (%55-96). Bağlanma daha çok α_1 -asit glikoproteine olur (Kayaalp 2009).

1.1.4. Lokal anesteziğin etki mekanizmaları

Nöronlar (ve tüm diğer canlı hücreler) iyonların aktif taşınması ve pasif difüzyonu ile bir dinlenme potansiyelini sürdürürler. Bir elektrojenik, enerji tüketen sodyum-potasyum pompası (Na^+ - K^+ - ATPaz) üç Na iyonunu hücre dışına taşıırken, iki K iyonunu hücre içine alır. Bu durum K'nın hücre dışına ve Na'nın hücre içine difüzyonuna kolaylık tanıyan bir iyonik eşitsizlik (konsantrasyon farkı) yaratır. Hücre membranı K'ya Na'dan daha "geçirgen" dir, böylece hücre içinde görece fazla

bir negatif yüklü iyon (anyon) birikimi oluşur. Bu negatif istirahat potansiyeli farkının (-70 mV polarizasyon) nedenidir. Pek çok diğer doku tiplerinden farklı olarak, uyarılabilen hücreler (örn. nöronlar ve kardiyak miyositler) aksiyon potansiyelleri yaratma kapasitesine sahiptir. Periferik sinir aksonlarındaki membrana bağlı voltaj-kapılı Na kanalları kimyasal, mekanik ya da elektriksel uyarıları takiben membran depolarizasyonlarını oluşturabilir ve iletebilirler. Bir stimülüs membranın küçük bir alanını depolarize etmeye yeterli olduğunda, sinyal sinir membranı boyunca bir depolarizasyon dalgası (bir impuls) olarak iletilebilir. Voltaj-kapılı Na kanallarının aktivasyonu kanalın yapısında çok kısa süreli (kabaca 1 ms) bir değişikliğe neden olarak Na iyonları girişine olanak sağlar ve aksiyon potansiyeli yaratır. Na geçirgenliğinin artması membran potansiyelinin +35 mV'ye geçici depolarizasyonuna neden olur. Na akışı kısa sürelidir ve Na iyonlarını iletmeyen voltaj-kapılı Na kanallarının aktivasyonu ile sonlanır. Sonrasında membran istirahat potansiyeline geri döner. Bazal konsantrasyon farkı $Na^+ - K^+$ pompası tarafından sürdürülür ve bir aksiyon potansiyeli sırasında sadece çok küçük bir sayıda Na iyonu hücre içine geçer (Butterworth ve ark 2015).

LA'lar, sinir membranını stabilize ederek, depolarizasyona engel olurlar (Kayhan 2004). Schanes 1963'de LA'ların membran stabilizatörü olarak etki ettiklerini açıklamıştır (Erdine 2007). Yani temel etki yerleri hücre membranıdır. LA'lar sinir hücresi veya lifinin istirahat ve eşik potansiyelini etkilemezler. Membranı nasıl stabilize ettikleri tam olarak bilinmemekle beraber aşağıdaki muhtemel mekanizmalar ileri sürülmektedir (Kayhan 2004).

1. Membrandaki fosfolipitlerle birleşerek Na^+ , K^+ ve Ca^{++} iyonlarının membrandan geçişini önlerler.

2. Protein reseptörleri ile birleşerek, uyarıların protein reseptörlerinin gözenek çapında yaptığı genişlemeyi önlerler.

3. Na^+ reseptörleri ile birleşerek, Na^+ kanallarını tıkarlar.

4. Membranın hidrokarbon bölgesine penetre olup onu genişleterek, Na^+ kanallarını tıkarlar (Kayhan 2004).

Bu mekanizmalar içinde üzerinde en çok durulan Na^+ kanalları üzerinden etki ile ilgilidir (Kayhan 2004). LA'lar voltaj bağımlı Na kanallarını bloke eder ve Na iyonlarının içeri doğru akışını durdurur. Böylece membran depolarizasyonunu engeller ve aksiyon potansiyellerinin iletimini bloke eder. LA'lar sitoplazma veya zar üzerinden reseptörlerine ulaşırlar. Sitoplazmaya ulaşmak için ilacın yağda

çözünebilir olması gereklidir ve yağda daha iyi çözünen (iyonize olmayan, yüksüz) formu, iyonize formuna göre etkin hücre içi konsantrasyona daha hızlı ulaşır. Öte yandan, aksonun içine girdikten sonra ilacın iyonize formu (yükü) daha etkin blokaj sağlar. Yani, ilacın iyonize formu reseptör alanına ulaşmada ve iyonize olmayan formu etkiyi ortaya çıkarmakta daha önemli role sahiptir. Na kanallarının içindeki reseptör alanının LA'ya olan afinitesi; dinlenme, açık veya inaktif halde bulunmasına bağlıdır (Trevor ve ark 2010). Memeli beynindeki Na⁺ kanalları 300.000 dalton üzerinde büyüğü olan proteinlerdir. Biri geniş α ünitesi, ikisi daha küçük β_1 ve β_2 ünitesi olmak üzere üç alt üiteden oluşur. α ünitesi de dört (I-IV) homolog yerleşim içerir. Bunların yerleşimindeki değişiklikler kanalın açılmasına yani depolarizasyona neden olur. Kanal milisaniyeler içinde III ve IV yerleşimlerinin kendi üzerinde katlanması ile kapanır ve inaktive olur. LA'ların IV yerleşimi üzerindeki S6 segmenti ile birleşerek Na⁺ kanallarının kapanmasına neden olduğu ileri sürülmektedir (Kayhan 2004).

1.1.5. Lokal anesteziklerin farmakolojik etkileri

Liflerin çapına, miyelinizasyonuna, fizyolojik ateşleme hızına ve anatomik yerleşimine göre sinir liflerinin LA'lara olan duyarlılığı değişmektedir. Genel olarak, miyelinize lifler miyelinize olmayan liflerden, küçük lifler büyük liflerden daha kolay bloke olmaktadır. Aktive olmuş ağrı lifleri daha hızlı ateşlenir, böylece ağrı duyusu seçici olarak bloke edilmektedir. Kalın bir sinir gövdesinin periferindeki lifler, yüksek konsantrasyonlara daha erken maruz kaldıkları için, ortadaki liflere oranla daha hızlı bloke edilirler (Trevor ve ark 2010). Özellikle diğer faktörler sabit olduğunda, hızlı ateşlenen lifler genellikle yavaş ateşlenen liflerden daha önce bloke olur. Hücre dışı K konsantrasyonunun yüksek olması LA etkinliğini arttıracakken, hücre dışı Ca²⁺ bu etkinliği antagonize edebilir (Trevor ve ark 2010).

İmpuls doğmasına ve yayılmasına hizmet eden Na⁺ kanalları, myelinli fibrillerin Rangiver düğümlerinde yüksek konsantrasyonda bulunmakta, fakat myelinsiz fibrillerin tüm aksonu boyunca dağılmış durumdadır (Miller 2010). Tablo 1.2'de farklı sinir liflerinin blokaj duyarlılığı sunulmuştur (Trevor ve ark 2010).

Tablo 1.2. Farklı sinir liflerinin blokaj duyarlılığı (Trevor ve ark 2010)

Lif tipi		Görevi	Çapı (ml)	Myelinizasyon	İletim hızı (m.sn ⁻¹)	Blokaj duyarlılığı
Tip A	Alfa	Propriyosepsiyon, motor	12-20	Yoğun	70-12	+
	Beta	Dokunma, basınç	5-12	Yoğun	30-70	++
	Gama	Kas iççikleri	3-6	Yoğun	15-30	++
	Delta	Ağrı, ateş	2-5	Yoğun	12-30	+++
Tip B		Pregangliyonik, otonom	<3	Hafif	3-15	++++
Tip C	Dorsal kök	Ağrı	0,4- 1,2	Yok	0,5-2,3	++++
	Sempatetik	Postganliyonik	0,3- 1,3	Yok	0,7-2,3	++++

Blok süresinin proteine bağlanma özellikleriyle ilişkili olduğu, yaygın bir yanlış algılamadır. Aslında, LA'ların Na⁺ kanallarından ayrılma zamanı saniyelerle ölçülür ve bloğun çözülme hızıyla ilgisi yoktur. LA'nın sinir etrafında ne kadar kaldığı daha önemlidir. Bu büyük ölçüde yağda çözünürlük, dokunun kanlanma derecesi ve damar içine alımı önleyen vazokonstriktörlerin varlığı ile belirlenir (Hadzic 2013). Konsantrasyon ve blok başlangıç süresi arasındaki ilişki çizgisel değil logaritmiktir. LA konsantrasyonu ikiye katlandığında blok başlangıcı çok az hızlanır fakat lifler daha etkili bloke olur ve etki süresi uzar (Hadzic 2013).

Klinik olarak fonksiyon kaybı ağrı, ısı, dokunma, proprioseptif duyu ve iskelet kası tonusu sırasını izler. Normale dönüş sırası da bunun tersidir. Ancak, bazı büyük sinirlerin blokajında blok sırası bu kurala uymayabilir. Bu farklılık sinir liflerinin sinir gövdesi içindeki yerleşiminden ileri gelmektedir. Periferdeki büyük sinirlerde, motor lifler genellikle çevrede yerleştiğinden, ilaca daha erken ve fazla maruz kalırlar. Bu nedenle motor lifler, sensoryal liflerden daha erken bloke olabilirler (Kayhan 2004).

LA'ların nikotinik asetil kolin, N-metil-d aspartat (NMDA), gamma-aminobütirik asit (GABA) ve 5-HT₃ reseptörleri üzerine de etkileri vardır. Bu

nedenle LA'lar çeşitli hücrel aktivitele etkilemektedir. Ueta ve ark (2006) invitro çalışmalarında bupivakainin nikotik asetil kolin, NMDA ve 5-HT_{3A} reseptörlerini güçlü şekilde GABA_A reseptörlerini ise zayıf olarak inhibe ettiklerini göstermişlerdir. Aslında, LA'ların spinal kordda NMDA ile indüklenen glutamaterjik transmisyonu inhibe ettiğine dair farklı kanıtlarda mevcuttur (Furutani ve Kohno 2013). Bu nedenle LA'ların sağladığı NMDA reseptör antagonizması hastaları kronik ağrı gelişiminden koruyucu olabilir. Ayrıca, LA'lar NMDA reseptör antagonistleri gibi kanser hücrelerinin proliferasyonundan koruyucu olabilir. LA'ların amid yada ester tipi olmasına göre 5-HT₃ reseptörleri üzerine etkisinin farklılık gösterdiği bildirilmiştir (Ueta ve ark 2007). Bir invitro çalışmada hem ester hem de amid tipi LA'ların 5-HT reseptörü ile oluşturulan akımlar üzerine dozla ilişkili inhibisyon yaptığı gösterilmiştir. Ancak bu inhibisyonun ester tipi LA'larla yarışmalı olduğu, amid tipi LA'larla ise hem yarışmalı hem de yarışmasız olduğu bildirilmiştir. Çalışmalarının sonucunda yazarlar ester tipi LA'ların amid tipi LA'lardan farklı 5-HT_{3A} reseptör bölgesine etki edebileceklerini ve bunun klinik etkilerindeki farklılıkların bir parçası olabileceğine dikkat çekmiştir (Ueta ve ark 2007). LA'ların çoğunun, iskelet kası nöromuskuler iletimi üzerinde de zayıf bir blokaj yapıcı etkisi vardır (Trevor ve ark 2010).

Son zamanlarda LA'larla reseptör vanilloid 1 reseptör agonistleri arasındaki etkileşimler dikkati çekmektedir. Çünkü motor ve diğer sensoryal fonksiyonları etkilemeksizin analjezik etki sağlanması olasılığını artırmaktadırlar (Furutani ve Kohno 2013).

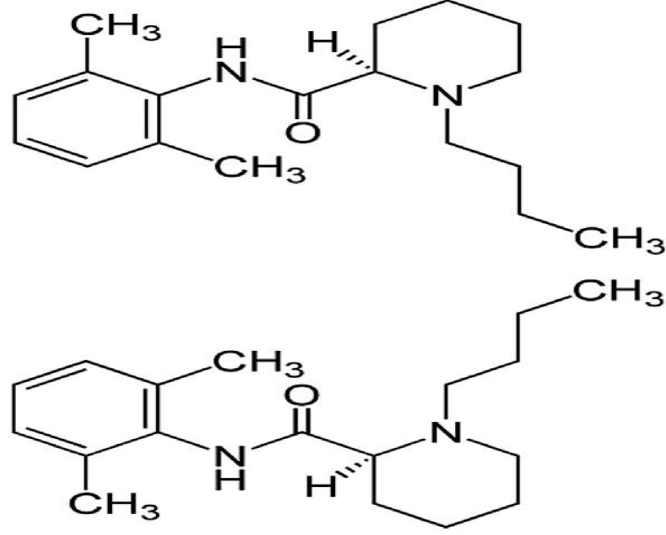
1.1.6. Lokal anesteziklerin klinik kullanımı

LA'lar genellikle epinefrin gibi bir vazokonstriktör bir ajanla kombine edilerek küçük cerrahi girişimler için kullanılır. LA'lara sodyum bikarbonat eklenerek etki başlangıcı hızlandırılabilir. Spinal anestezide ve iskemik durumlarda otonomik blokaj oluşturmak için de LA'lar kullanılabilir. Postoperatif analjezi için düşük konsantrasyonlarda, yavaş epidural infüzyon kullanılmaktadır (Trevor ve ark 2010).

1.1.7. Bupivakain

Kimyasal formülü C₁₈H₂₈N₂O, kimyasal ismi 1-butyl-N-(2,6-dimetilfenil) piperidin-2-carboksamid'dir (Thakare ve ark 2014). Moleküler ağırlığı 288, pK_a 8,1,

lipit çözünürlüğü 30, partiyon katsayısı 28 (Casati ve Putzu 2005), proteine bağlanma %95, $V_{d_{ss}}$ (L) 73, $T_{1/2}$ (min) 210 ve klirensi 0,58 litre(L).dakika(dk)⁻¹'dir (Leone ve ark 2008). Şekil 1.3'de bupivakain kimyasal yapısı sunulmuştur.



Şekil 1.3. Bupivakain kimyasal yapısı

Bupivakain tanıtıldığı yıl olan 1963'den bu yana, rejyonel ve infiltrasyon anesteziinde en yaygın kullanılan LA'lardan biri olup uzamış anestezi ve analjezi oluşturabilen, etkisi epinefrin eklenmesiyle daha da uzatılabilen bir ajandır (Hadzic 2013). %0,5 bupivakain periferik sinir bloğu için kullanımında etki başlangıcı 15-30 dk, anestezi süresi 5-15 saat ve analjezi süresi 6-30 saattir (Hadzic 2013). Birikici etkisi yoktur. Bu özellikleri nedeniyle doğum eylemi ağrısının giderilmesinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Böbreklerde atılan az bir kısmı dışında karaciğerde yıkılır (Kayhan 2004). Yarı ömrü erişkinde 9, fetusta 8 saattir. Bupivakain; rejyonel intravenöz anestezi (RİVA), presakral ve paraservikal bloklar için önerilmez. Bupivakainin maksimal dozu 2 mg.kg⁻¹ olup maksimal bolus tek dozu 200 mg'dır. Adrenalin kullanılacak ise bu doz 250 mg'ı aşmamalıdır. Doz tekrarı 3 saatten önce yapılmamalı ve günlük doz 600-800 mg'ı (9 mg.kg⁻¹) geçmemelidir. Otoklavda sterilize edilebilir (<http://www.tiplopedi.com/Bupivakain>)

Etki başlama süresi, analjezi-anestezi süresi ve disosiyatif blok yapma özellikleri klinik kullanımda diğer birçok LA'ya karşı üstünlük kazandırmıştır. İnfiltrasyon (%0,25 konsantrasyonda), periferik sinir blokları (%0,125-0,5

konsantrasyonda), epidural (%0,0625-0,75 konsantrasyonda) ve spinal anestezi (%0,5-0,75 konsantrasyonda) en sık kullanıldığı alanlardır. Kullanılan konsantrasyona bağlı olarak periferik bloklarda 3-12 saate kadar analjezi sağlamaktadır. Epidural analjezi amacıyla obstetrik anestezide düşük konsantrasyonlarda (%0,125 ve altındaki konsantrasyonlarda) kullanıldığında motor blok yapmadan doğum için yeterli analjezi sağlayabilmektedir. Ayrıca yüksek pKa'sı ve yağda çözünürlüğünden dolayı plasentadan geçişi sınırlıdır. Diğer uzun etkili LA'lar ile karşılaştırıldığında daha kardiyotoksik olduğu insan ve hayvan çalışmalarında gösterilmiştir (Keçik 2012).

Mepivakaine yapıcı benzeyen bir bileşiktir; aralarındaki fark bupivakainin piperidin halkası üzerinde metil grubu yerine butil grubu içermesidir (Kayaalp 2009). Amin içeren grubun bütillpiperidin olması dışında lidokaine benzerdir (Hadzic 2013). Etki süresi mepivakain ve lidokainden 2–3 kat daha uzundur. İntratekal veya epidural uygulandığında, LA'lar içinde motor sinir iletimini en az bozarak duyuşal iletimi bloke eden ilaçtır (Kayaalp 2009).

Plazma proteinine bağlanma oranının yüksek olması nedeniyle bupivakainin plazmadaki serbest kısmı uzun süre düşük düzeyde kalır. Daha sonra protein bağlanma bölgelerinin doyması ile plazma düzeyi birdenbire yükselir ve SSS toksisite belirtileri görülmeden kardiyovasküler kollaps gelişebilir. Toksikitede ikinci önemli etken kardiyak Na kanallarından yavaş ayrılmasıdır (Kayhan 2004).

Levobupivakain bupivakainin S(-) enantiyomeridir. Her ne kadar bupivakainin her iki R(-) ve S(-) enantiyomeri anestezik etkinliğe sahip ise de prelinik çalışmalar levobupivakainin rasemik karışımdan daha az kardiyotoksik olabileceğini öne sürmüştür (Casati ve ark 2002). Lidokainden ciddi anlamda daha kardiyotoksiktir. Bupivakain kardiyotoksitesisi kümülatiftir ve gerçekte LA potensiyile tahmin edilebilecek olandan daha büyüktür. Bupivakain kardiyotoksitesisinin bir kısmı santral olarak başlatılabilir. Küçük miktarlarda bupivakainin medullaya enjeksiyonu maliğn ventriküler aritmiler oluşturabilir (Hadzic 2013).

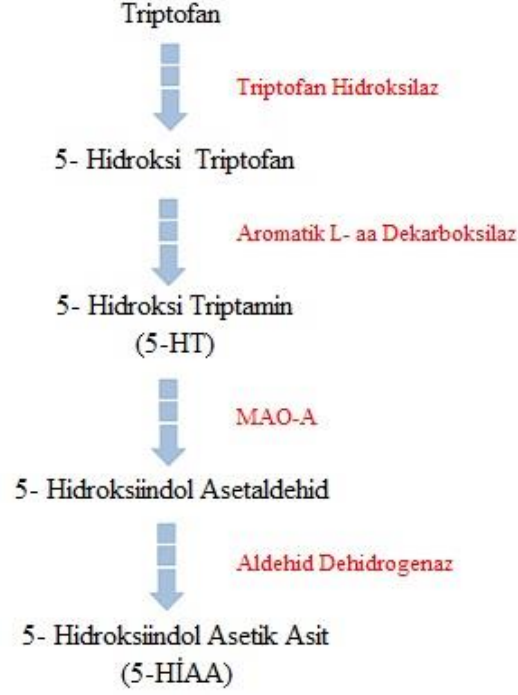
1.2. Serotonin

1.2.1. Tarihçe

Serotonin (5-hidroksitriptamin, 5-HT) ilk olarak 1940'larda kan serumunda potent bir vazokonstriktör madde olarak tanımlanmıştır. 1953 yılında Gaddum 5-HT'ye ait iki spesifik reseptör olduğunu, bunlardan birinin düz kaslarda bulunup LSD (liserjik asit dietilamid) tarafından inhibe edilebilir, diğerinin ise sinir sisteminde bulunup LSD tarafından inhibe edilemez olduğunu ortaya atmıştır. Ancak klasik 5-HT₃ reseptörün keşfi 1957 yılında Gaddum ve Picarelli'nin çalışmasına atfedilmiştir. Gaddum ve Picarelli yaptıkları çalışma sonucunda iki 5-HT reseptörü tanımlamışlardır. Bunlardan biri M reseptörü olup sinir sisteminde lokalize, morfin, atropin ve kokainle inhibe olan, diğeri ise çoğunlukla kasta lokalize, dibenzilin (dibenziline) ile inhibe olan D reseptörüdür. 1986'da yapılan yeni sınıflandırmada 7 reseptör subgrubu tanımlanmış olup M reseptörü 5-HT₃ reseptörü ve D reseptörü ise 5-HT₂ reseptörü olarak isimlendirilmiştir. Bu 7 grubun yine kendi içlerinde birçok farklı subtipi mevcuttur. İlk 5-HT₃ reseptör antagonisti 1980'lerde geliştirilmiştir. 5-HT₃ reseptörlerinin SSS'de yer aldığı ilk olarak 1987'de gösterilmiştir. 1989'da 5-HT₃ reseptörlerinin ligand bağımlı iyon kanalı tipinde reseptörler olduğu gösterilmiştir. 1991'de 5-HT₃ reseptörünün ilk subtipi olan 5-HT_{3A} klonlanmıştır (Lummis 2012).

1.2.2. Serotonin sentezi ve metabolizması

5-HT; SSS'de ruh hali, vücut sıcaklığı, uyku, iştah, metabolizmanın düzenlenmesi üzerine kritik rol oynayan özellikleri iyi tanımlanmış bir nörotransmitterdir (Kato 2013). 5-HT, hücrelerde besin ile alınan bir aminoasit olan triptofandan iki basamakta sentez edilir. Önce 5 numaralı karbonu triptofan hidroksilaz enzimi tarafından hidroksillenir. Sonra oluşan 5-hidroksitriptofan aromatik L-amino asid dekarboksilaz (dopa dekarboksilaz) enzimi tarafından dekarboksillenir. 5-HT sentezinde hız kısıtlayıcı basamağı triptofan hidroksilazın kullanıldığı basamak oluşturur (Kayaalp 2009). Şekil 1.4'de serotonin sentez ve yıkım basamakları sunulmuştur.

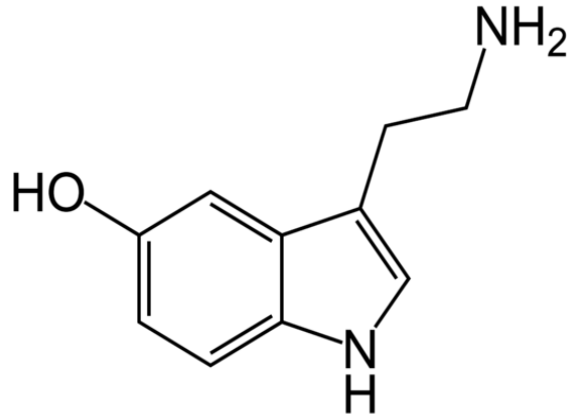


Şekil 1.4. Serotonin sentez ve yıkım basamakları

5-HT hücrelerde oksidatif deaminasyonla mitokondriyel monoamin oksidaz A (MAO A) ve monoamin oksidaz B (MAO B) tarafından yıkılır. Bu olay sonucu oluşan 5-hidroksiindolasetaldehidin büyük kısmı, aldehid dehidrojenaz enzimi tarafından 5-hidroksiindolasetik asit (5-HİAA)'e oksitlenir ve böbreklerden idrar içinde atılır. Vücutta 5-HT sentez ve yıkımının (turnover'inin) bir ölçüsü idrarda 24 saatte çıkarılan 5-HİAA miktarıdır. Aldehit türevinin geri kalan kısmı 5-hidroksitriptofol'a indirgenir. Akciğer kandaki 5-HT'nin eliminasyonunda rol oynayan en önemli organdır. Akciğerde perialveoler kapillerlerin endotel hücreleri 5-HT'yi uptake yaparlar ve oksidatif deaminasyon suretiyle yıkarlar (Kayaalp 2009).

5-HT SSS'de serotonerjik nöronlarda sentezlenir. 5-HT'nin vücutta yaklaşık olarak %90'ı gastrointestinal trakta (özellikle enterokromafin hücrelerde) sentezlenir ve burda depolanır (Kato 2013). Mide-barsak çeperindeki enterik sinir sistemi (ESS)'de serotonerjik nöronlarında da sentez edilir. Trombositler 5-HT'yi plazmadan alırlar ve depolarlar, fakat sentez etmezler (Kayaalp 2009). 5-HT aktif plateletlerden salınabilir (örn. Pulmoner emboli sonrası), güçlü bir vazokonstriktördür ve şiddetli pulmoner hipertansiyona yol açar (Elliott 1992). Bu madde 5-HT içeren bütün hücrelerde, ATP ve iki değerli katyonlarla yaptığı kompleks halinde özel veziküller

içinde bulunur (Kayaalp 2009). İnsanda vücutta toplam 10 mg kadar bulunur. Çoğu (%95) mide ve barsak mukozasındaki enterokromafin hücrelerde, daha az oranda oradaki enterik mast hücrelerinde ve serotonerjik nöronlarda bulunur. ESS'yi oluşturan myenterik plexus ve submukozal plexus'taki nöronların bir kısmı serotonerjik nöronlardır. Mide barsak dışında kalan 5-HT'nin çoğu, kanda trombositler içinde ve SSS'de bulunur. Normalde insanda mast hücrelerinde bulunmaz; fakat bu hücrelerden kaynaklanan tümörlerde bulunur (Kayaalp 2009). 5-HT hem SSS hemde ESS'de nörotransmitter olarak etki göstermektedir. Ayrıca gastrointestinal aktivitenin modülasyonunda lokal bir hormon olarak da bir rol oynuyor olabilir (Trevor ve ark 2010). Triptofan kan-beyin engelinden SSS'ye geçebilir fakat 5-HT geçemez (Kayaalp 2009). Nöromediatör olarak SSS'de ve periferde önemli ve çeşitli fonksiyonları olmasından dolayı 5-HT reseptör agonisti veya antagonisti ilaçlar emezis, migren, anksiyete, depresyon, şizofreni, hipertansiyon, periferik damar hastalıkları ve bazı gastrointestinal hastalıkların tedavisinde ve ilaç bağımlılıklarında yoksunluk belirtilerinin düzeltilmesinde klinik yararının olduğu ve olabileceği giderek artan bir şekilde ortaya konulmuştur (Kayaalp 2009). Şekil 1.5'de serotoninin moleküler yapısı sunulmuştur.



Şekil 1.5. Serotonin moleküler yapısı

5-HT düzeyleri inhalasyon ajanlarının uygulanmasından sonra spesifik beyin yapılarında (substantia nigra, nükleus raphe dorsalis gibi) artar fakat bir çok beyin bölgesinde değişmeden kalmaktadır (Miller 2010). İnhalasyon anestezikleri, 5-HT₃

serotonin reseptör fonksiyonu üzerinde spesifik etkiye sahiptir ve serotonin akımını artırabilir ya da inhibe edebilir (Suzuki ve ark 2002). Postoperatif bulantı tedavisinde kullanılan 5-HT₃ reseptör antagonisti olan ondansetronun izofluranın MAK değerinde değişikliğe neden olmaması bu özel serotonerjik reseptör alt tipinin inhalasyon anesteziklerinin neden olduğu cerrahi uyarana hareketsizlikte etkili olmadığını göstermektedir (Miller 2010).

1.2.3. Serotonerjik nöronlar ve yolları

Beyindeki serotonerjik nöronların büyük bir kısmı beyin sapında, bulbusun alt kısmındaki raphe pallidus nukleusundan mezensefelonun alt kısmındaki raphe dorsalis nukleusuna kadar olan alanda yerleşmiş 9 çekirdekten oluşan raphe sistemi içinde yerleşmiştir. Raphe sistemindeki nöronların aksonları yaygın dağılım gösteren bir çıkıcı yol oluştururlar, pontomezensefalik retiküler formasyondaki diğer hücreleri, n. genikulatis lateralis'i, hipotalamusu, amigdala ve hipokampus'u ve beyin korteksini innerve ederler. Bu yolağın uyku ve korteksteki nöronların senkronizasyonu ile ilgili olduğu ileri sürülmüştür. Raphe sisteminden kaynaklanan ikinci bir yol inisiptedir. İnisipti yolağın bir bölümü retiküler formasyona dahil yapılardan biri olan, yukarı bulbustaki nucleus raphe magnus'tan ve çevresinden (rostral ventral medulla'dan) başlar, omuriliğın arka boynuzuna gider; antinosisseptif nitelikte olan bu yolağın uyarılması arka boynuzdaki ikinci sıra nöronların bir kısmını oluşturan spinotalamik nöronların inhibisyonuna neden olur ve analjezi yapar. Diğer bir inisipti yolak omiriliğın ön boynuzuna gider; bu yolak uyku esnasında kas tonusunun azalmasında, noradrenalin ile birlikte rol oynar (Kayaalp 2009).

1.2.4. Serotonerjik reseptörler ve fonksiyonları

5-HT'nin vücuttaki etkilerine aracılık eden tanımlanmış 7 majör reseptör grubu (5-HT₁, 5-HT₂, 5-HT₃, 5-HT₄, 5-HT₅, 5-HT₆ ve 5-HT₇) mevcuttur (Kato 2013). Klinik kullanımda olan 5-HT agonistlerinin çoğu 5-HT_{1D} reseptörleri üzerinden etki göstermektedir. Kullanımda olan veya araştırılmakta olan 5-HT antagonistleri 5-HT₂ ve 5-HT₃ reseptörleri üzerinden etki etmektedir (Trevor ve ark 2010). 5-HT₃ reseptörü ligand bağımlı iyon kanalı tip reseptör olmakla birlikte diğerleri G-proteinle kenetli reseptörlerdir (Kato 2013). 5-HT₃ reseptörler dışındaki reseptörler

G-proteini ile adenilil siklaz'a veya fosfoinozididaz ya da K kanallarına pozitif veya negatif şekilde kenetli membran reseptörüdür (Kayaalp 2009). Tablo1.3'de serotonin reseptörlerinin anatomik dağılımı sunulmuştur.

Tablo1.3. Serotonin reseptörlerinin anatomik dağılımı
(Giordano ve Schultea 2004)

5-HT reseptörleri		Lokalizasyon
5-HT ₁	A	Hipokampus, septum, amigdala, raphe nükleus, neocorteks, hipotalamus, substantia jelatinoza
	B	Substantia nigra, bazal gangliyon, subikulum, suprakiazmatik nükleus
	D	Substantia nigra, bazal gangliyon, superior collikulus, raphe nükleus, serebellum, entorhinal korteks
	E	
	F	
5-HT ₂	A	Klastrum, olfaktor tuberkül, korteks, amigdala, hipokampus, hipotalamus
	B	
	C	Koroid pleksus, globus pallidus, substantia nigra
5-HT ₃	Subünit A	Area postrema, spinal cord, limbik sistem, solitary traktus
	Subünit B	Dorsal vagal sinir, trigeminal sinir, postganglionik otomatik nöronlar, gastrointestinal traktus nöronlar
5-HT ₄		Kollikulus, hipokampus
5-HT ₅	A	Korteks, hipokampus, habenula, olfaktor bulb, serebellar granüler tabaka
	B	
5-HT ₆		Limbik sistem, pial venler
5-HT ₇		Limbik sistem, torasik-üst lumbar spinal kord, hipotalamus, jejunum, ileum, pial venler, düz kas venleri

5-HT₁ reseptörleri: Artmış K iletimi aracılığıyla sinaptik inhibisyona aracılık ederler ve en önemli oldukları lokalizasyon beyindir. G₁ proteiniyle kenetli

reseptörler olup periferik 5-HT₁ reseptörleri değişik düz kas dokularında hem eksitator hem de inhibitör etkilere aracılık eder (Trevor ve ark 2010). Bazı antihipertansif ilaçlar, bazı anksiyolitik ve antidepresan ilaçlar 5-HT₁ reseptörleri üzerinden etki ederler. Sumatriptan ve benzeri triptanlar 5-HT_{1B/D} reseptörlerin selektif bir agonist ligandı olup, akut migren krizinin tedavisinde kullanılırlar (Kayaalp 2009).

5-HT₂ reseptörleri: Hem beyin hem de periferik dokularda önemli olup SSS'de sinaptik eksitasyona ve düz kas kontraksiyonu (barsaklar, bronkuslar, uterus, damarlar) veya relaksasyonuna (diğer damarlarda) aracılık etmektedir. Kullanılan mekanizmalar (farklı dokularda) artmış IP₃ (inozitol tri fosfat), azalmış K geçirgenliği ve azalmış cAMP (siklik adenozin mono fosfat)'dır. Bu reseptörler 5-HT'nin arttığı karsinoid tümörün belirtileri olarak ortaya çıkan vazolilatasyonun bir kısmına, diyare ve bronkokontriksiyona neden olur (Trevor ve ark 2010). Deney hayvanlarında beyinde 5-HT₂ reseptör alt tiplerinin 5-HT'nin 5-HT₂ reseptör agonistleri tarafından aktive edilmesine bağlı olarak 5-HT sendromu ve bunun bir parçası olan "wet dog shake" davranışı oluşturulabilir (Kayaalp 2009).

5-HT₃ reseptörleri: 5-HT₃ reseptörü; duygulanım, kognitif fonksiyon, hafıza, ağrı algısı, sekresyon ve motilite dahil gastrointestinal fonksiyonlar ile ilişkilidir. 5-HT₃ reseptörlerinin infalamatuvar ve immün yanıtın düzenlenmesinde önemli bir rolü vardır. 5-HT₃ reseptör subtipi, nikotik asetilkolin ve çinko ile aktive olan iyon kanalı gibi, Cys-loop ligand kapılı katyon (Na⁺, Ca⁺² ve K⁺) kanallarındandır (Kato 2013). Bu reseptörler 5-HT kapılı "gated" katyon kanalı aracılığıyla eksitasyona neden olurlar (Trevor ve ark 2010). 5-HT₃ reseptörü nikotin/GABA reseptör süper-familiyasına mensup ligand bağımlı bir katyon kanalıdır (Faerber ve ark 2007).

Bugüne kadar 5-HT₃ reseptörlerinin 5 subtipi tanımlanmıştır (5-HT_{3A}, 5-HT_{3B}, 5-HT_{3C}, 5-HT_{3D}, 5-HT_{3E}). Bu 5-HT reseptör subunitlerinden sadece 5-HT_{3A} subuniti homomerik reseptör olarak sınıflandırılmaktayken (homopentamer), diğer 4 subunit heteromerik yapıda fonksiyonel reseptör olarak sınıflandırılır. 5-HT₃ subtiplerinin tamamının vücutta dorsal root gangliyonları, gastrointestinal traktüs, beyin gibi birçok yerde sentezlendiği gözlenmiş olup bu subtiplerin spesifik olarak lokalize olduğu yerler tartışmalıdır (Kato 2013). Homomerik 5-HT_{3A} reseptörleri, hızlı aktive-desensitize olan ve temel olarak Na⁺ ve K⁺ un hücre içine akışına aracılık

eden özelliğindedir. Reseptörler aynı zamanda Ca^{+2} ve diğer küçük organik katyonlara da geçirgendir (Lummis 2012). Barsakta 5-HT₃ reseptörleri mukozal tabaka hücrelerinde, submukozal ve myenterik pleksustaki nöronal hücre gövdelerinde bulunur (Kato 2013). 5-HT_{3A} santral ve periferik sinir sistemi nöronlarında bulunurken, 5-HT_{3B} periferik sinir sistemi nöronları ile sınırlıdır (Giordano ve Schultea 2004). 5-HT₃ reseptörleri ayrıca periferik, duyuşsal ve enterik sinirlerde bulunmaktadır (Trevor ve ark 2010). Bu reseptör dağılım paternine bakıldığında, 5-HT₃ reseptörlerinin motilite, peristaltizm, sekresyon ve viseral algıyı da içeren otonomik fonksiyonların regülasyonunda önemli rol aldığı düşünülmektedir. Bu nedenle 5-HT₃ reseptörlerinin İBS, gastroözafagial reflü hastalığı ve dispepsi gibi fonksiyonel gastrointestinal bozukluklara katkıda bulunabileceği düşünülmektedir (Kato 2013).

Kemoreseptör trigger zon dördüncü ventrikülün kaudalinde bulunan sirkümventriküler organdır. Bu yapı kan beyin bariyerinden yoksundur ve beyin omirilik sıvısı ve sistemik dolaşımdaki emetik ajanları algılar. Kusma merkezi beyin sapının medullar yapısında yer almaktadır. Kusma merkezinin major uyarıları kemoreseptör trigger zondan, vagal ve barsaktan gelen sempatik uyarılar ile olur. Radyasyona veya sitotoksik ilaçlara maruz bırakılmasını takiben incebarsak intestinal mukozasında bulunan enterokromaffin hücrelerden 5-HT salınır (Jordan ve ark 2007).

Periferik 5-HT₃ reseptörlerinin nosisepsiyon mekanizmasına katkıda bulunabileceği ve inflamasyonda da sekonder etkisi olabileceği belirtilmiştir. Santral 5-HT analjezide kritik bir substrattır. Dorsolateral funikulusun rostroventral medullasındaki raphe çekirdeğinden çıkan serotonerjik fibriller spinal kordun superfisyal dorsal boynuzuna doğru uzanır. Orta beynin periakuaduktal gri hücrelerinden inen 5-HT yollarının aktive olması, spinal kordaki lokal ve segmental internöron havuzunda ve nosiseptif afferentlerin sinaptik bağlantılarında 5-HT salınımına neden olur ve bu analjezi oluşturur. 5-HT 5-HT₃ reseptörleri spinal dorsal boynuzda superfisyal laminalarda tanımlanmıştır. İntratekal verilen 5-HT₃ reseptör antagonistleri, 5-HT'nin yaptığı analjeziyi bloke eder ve orta derecede hiperaljezik cevaplar oluşturur. İntraspinal verilen 5-HT₃ agonisti, 2-metilserotonin kimyasal/inflamatuar ve termal ağrıya karşı doz bağımlı bir analjezi oluşturur. Bu etki, GABA reseptör antagonisti bicuculline ve opioid antagonisti naloksan

uygulamasıyla azalır. Bu 5-HT₃ reseptörlerinin aktivasyonu ile oluşan analjezik etkinin spinal GABA'erjik ve opioid mekanizmasına bağlı olduğunu destekler (Giordano ve Schultea 2004). Dorsal boynuzun farmakolojisi ve anatomisine göre, inen raphe-spinal 5-HT yolları, süperfisyel laminadaki internöronlarda bulunan 5-HT₃ reseptörleri ile bağlanır ve 5-HT serbestleşir. 5-HT₃ reseptörlerinin aktivasyonu primer ve/veya sekonder nosiseptif nöronları inhibe eden, GABA ve opioidlerin (enkefalin, dinorfin gibi) salınımına yol açan nöronları depolarize eder (Giordano ve Schultea 2004).

5-HT₄ reseptörleri: GİS'de bulunurlar ve intestinal motilitede rol oynarlar (Trevor ve ark 2010).

1.2.5. Serotonin reseptör antagonistleri

5-HT₁ reseptör antagonistleri: 5-HT₁ reseptörlerinin ortak selektif antagonisti metiotepin'dir.

5-HT₂ reseptör antagonistleri: Ketanserin, fenoksibenzamin ve siproheptadin etkili 5-HT₂ blokörleridir. Ketanserin ve siproheptadin kompetitif farmakolojik 5-HT₂ antagonistleri iken fenoksibenzamin bu reseptörün geriye dönüşsüz blokörüdür. Bunlar zayıf seçicilik gösterirler ve 5-HT etkilerinin inhibisyonuna ek olarak α -bloke edici (ketanserin, fenoksibenzamin) veya H₁ bloke edici etkilere de (siproheptadin) sahiptirler (Trevor ve ark 2010). Ketanserinin antihipertansif özelliği vardır. Karsinoid tümörün tedavisinde ketanserin, siproheptadin ve fenoksibenzamin tek başlarına veya kombine halde değerli olabilirler (Trevor ve ark 2010).

5-HT₃ reseptör antagonistleri: Günümüzde Avrupa'da kullanılan çok sayıda 5-HT₃ reseptör antagonisti mevcut olup bunlar: tropisetron, granisetron, ondansetron, dolasetron, palonosetron'dur. İnflamatuvar barsak sendromunda bir 5-HT₃ reseptör antagonisti olan alosetron kullanımı onaylanmış olup, konstipasyon ve nadiren iskemik kolite sebep olması nedeniyle giderek azalan sıklıkta kullanılmaktadır (Lummis 2012). Ergot alkaloidler 5-HT ve diğer reseptörler üzerinde parsiyel agonistlerdir ve bu nedenle de kısmi antagonistik etkileri bulunmaktadır (Trevor ve ark 2010).

Ondansetron, granisetron ve dolasetron; seçici 5-HT₃ reseptör blokörleridir ve medulladaki area postrema santral antiemetik etkiye sahiptir, periferik duyuşal ve

enterik sinirlerde de etkilidir (Trevor ve ark 2010). 5-HT₃ reseptör antagonistleri kan- beyin bariyerinden geçer ve santral 5-HT₃ reseptörlerini bloke ederler. Postrema alanında, radyoterapi ve kemoterapinin emetik yan etkilerini azaltırlar. Hipokampus ve limbik bölgede ise 5-HT₃ reseptör antagonistlerinin anksiyeteyi azalttığı ve öğrenme, hafıza ve sinaptik plastisitede GABA'erjik fonksiyonları etkileyebileceği gösterilmiştir. Dorsal kök gangliyonlarında ve periferikte, 5-HT₃ reseptör antagonistleri, C ve non-C fibrilleriyle ilgili inflamasyonda 5-HT₃ alanları üzerine etki ederek nosiseptif etkiler oluşturur (Giordano ve Schultea 2004).

5-HT₃ reseptör antagonistleri oral alımdan sonra hemen absorbe olur, kan beyin bariyerini kolayca geçer ve SSS'de maksimum konsantrasyona İV enjeksiyondan birkaç dk sonra ulaşır (Wolf 2000).

5-HT₃ reseptör antagonist ilaçları sitokrom P450 enzim sisteminin farklı subtipleri tarafından metabolize olurlar. Ondansetron ve granisetron, sitokrom P450-3A suptipi, tropisetron ve dolasetron 2D6 suptipi tarafından metabolize olur. Bu yüzden ondansetron ve granisetron ile tropisetron ve dolasetronun yarı ömürleri farklıdır. Ondansetron ve granisetronun yarı ömrü tropisetron ve dolasetronun yarı ömürlerinden daha kısadır (Wolf 2000).

Genel olarak iyi tolere edilebilir olan HT₃ reseptör antagonistlerinin en sık görülen yan etkiler baş ağrısı, konstipasyon, baş dönmesi, yorgunluk, abdominal ağrı ve diyare gibi gastrointestinal bozukluklardır (Haus ve ark 2004).

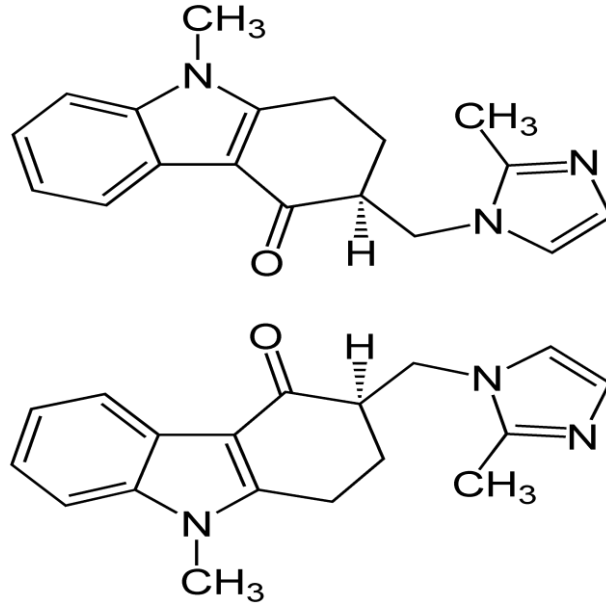
5-HT₃ reseptör antagonistleri klinik olarak önemsiz olan EKG parametrelerinde (PR, QRS, QT aralıkları) küçük reversibl değişikliklere neden olur. Bu değişiklikler sırasında hastalarda semptom görülmez. 5-HT₃ reseptör antagonistlerinin İV enjeksiyonundan 1-2 saat sonra EKG değişiklikleri ortaya çıkar ve 24 saat içinde normale döner (Haus ve ark 2004).

1.2.5.1. Ondansetron

1990 yılında klinik kullanıma giren ilk 5-HT₃ reseptör antagonisti antiemetik ilaç olup, 5-HT₃ reseptörlerini selektif olarak bloke eder (Kayaalp 2009). Ondansetron, 5-HT_{1B}, 5-HT_{1C}, α 1 -adrenerjik ve opioid reseptörlerinde zayıf aktivite gösterir (Haus ve ark 2004).

Mide barsak kanalından çabuk absorbe edilir; oral biyoyararlanımı yaklaşık %60 kadardır. Antiemetik etkisine ilave olarak midenin boşalma hızını artırır.

Postoperatif emezisin önlenmesi için anesteziden 1 saat önce ağızdan 16 mg veya intramuskuler ya da İV enjeksiyonla anestezide başlarken verilir. Ağızdan anestezide başlamadan 1 saat önce 8 mg verilebilir; bu taktirde 8 saat aralıkla iki oral doz daha vermek gerekir (Kayaalp 2009). Ondansetronun antiemetik etkisi bulantı önleyici etkisinden daha iyidir (Tramer ve ark 1997). Şekil 1.6'da ondansetronun moleküler yapısı sunulmuştur.



Şekil 1.6. Ondansetron moleküler yapısı

Karaciğerde metabolizma edilmek suretiyle elimine edilir. Eliminasyon yarılanma ömrü ortalama 3,3 saat bulunmuştur. Yaklaşık %10 oranında böbreklerden değişmeden, büyük kısmı ise metabolit konjüguatı şeklinde itrah edilir. CYP1A2, CYP2D6 ve CYP3A4 tarafından metabolize edilir ve glukronid ve sülfat konjüguatları şeklinde atılır. En sık görülen yan tesiri baş ağrısı ve konstipasyondur. Seyrek olarak göğüs ağrısı, aritmi ve anafilaktoid reaksiyon yapabilir (Kayaalp 2009).

Selektif olarak 5-HT₃ reseptörlerini antagonize eden ilaçlar ("setronlar"), kemoterapiyle indüklenen ve postoperatif dönemde meydana gelen bulantı ve kusmanın tedavisinde altın standarttır. Ve diğer birçok medikal durumda da tedavi edici potansiyele sahiptir. 5-HT₃ reseptörleri ile ilgili önemli bir durumda günümüzde piyasada bulunan ilaçların büyük bir kısmının homomerik yapıdaki 5-HT_{3A} reseptörüne etkili olmasıdır. Yakın zamanda gerçekleştirilen çalışmalarda 5-

HT reseptörlerinin diğer subünitlerinde (A, B, D, E) meydana gelen mutasyonların bipolar bozukluk, depresyon, anksiyete, inflamatuvar barsak sendromu ve anoreksiyada rol aldığı gösterilmiştir. 5-HT_{3A} reseptörünün aksine diğer reseptör subtipleri (5-HT_{3B, C, D, E}) heteromerik yapıdadır. C, D, E subünitlerini içeren reseptörlere selektif ilaçlar bu nedenle daha birçok hastalığın (pruritis, emezis, fibromyalji, migren, kronik kalp ağrısı, bulimia, nörolojik fenomenler gibi) tedavisini mümkün kılabilir (Lummis 2012).

1.3. Siyatik sinir anatomisi

Siyatik sinir L4, L5, L6 ve S1'den gelen spinal sinirlerin oluşturduğu lumbosakral trunkustan çıkar ve sıçanlardaki en kalın periferik sinirdir. Varyasyon gösterebilmekle birlikte sıklıkla L5, L6 ve S1'den kaynaklanan liflerin birleşmesinden oluşmaktadır. Pelvis minör içerisinde siyatik sinir adını alıp, iskiyumun dorsal kenarı ile kuyruk sokumu arasındaki derin olukta ilerler ve siyatik çentikten çıktıktan sonra piriform kasın ventralinde izlenir. Sırt derisinin yarıya yakın kısmını ve arka bacak kaslarının çoğunu innerve eder. Siyatik sinirin ana gövdesi, piriform kas seviyesinin 1-2 milimetre (mm) aşağısında kuadratus femoris kasının üzerinden ilerleyerek abduktor femoris fasyasının üzerinde oblik olarak bacağa doğru iner. Piriformis seviyesinde siyatığın ana gövdesiyle birlikte çıkan ince bir dalcık ventrale doğru kuadratus femoris altından geçer ve biceps femoris, semitendinöz ve semimembranöz kaslarının motor sinirlerini sağlar. Siyatik sinir, diz eklemi seviyesinin yaklaşık yarım santimetre (cm) üzerinde ventrale doğru seyreden kalın tibial sinir ve dorsale doğru seyreden ince peroneal (fibular) sinir dallarına ayrılır. Peroneal sinir daha aşağıya doğru gastroknemiusun lateral karnını ve derin parmak fleksörlerini çaprazlayıp önce ince olan peroneus longus dalını verir ve daha sonra yüzeysel ve derin peroneal sinirlere ayrılarak sonlanır. Yüzeysel dal peroneus longus ve brevis kaslarını ve parmak ekstansörlerini inerve edip, ayak sırtı ve parmaklarının bir bölümünün duyusunu sağlar. Derin dal ise tibialis anterior ve uzun parmak ekstansörlerini inerve ederek ikinci parmak arası bölgeye ulaşır. Derin dalın insandakine benzer şekilde dorsal digital sinirlerle devam ettiği kesin olarak gösterilememiş olmasına rağmen böyle bir dağılım paterni ileri sürülmektedir. Ventrale doğru uzanan tibial sinir ise, ilk dalı olan sural siniri, ayrım noktasının 1-2 mm distalinde popliteaya girmeden hemen önce gastroknemiusun iki başı arasında verir ve plantaris, soleus, gastroknemiuslar, fleksör hallusis longus, fleksör digitorum

longus ve tibialis posteriorları inerve eder. Bu dallardan sonra ayak bileğinin hemen üzerinde duyusal ağırlıklı lateral ve medial plantar sinirlere ayrılarak sonlanır (Bayramiçli 2005).

1.4. Fonksiyonel değerlendirme

1.4.1. Motor fonksiyonun değerlendirilmesi

Ratlarda siyatik sinir bloğuna bağlı motor fonksiyon farklı şekillerde değerlendirilebilir (Gerner ve ark 2005, Hung ve ark 2005, Kau ve ark 2006, Brummet ve ark 2008, Carnaval ve ark 2013, Erdogan ve ark 2013).

Brummet ve ark (2008), Erdogan ve ark (2013) siyatik sinir motor fonksiyonu 4 dereceli skor ile değerlendirmişlerdir. 0= Normal motor fonksiyon (ayak normal dorsifleksiyonda, parmaklar açık, yürüyor), 1=Ayak normal dorsifleksiyonda, parmaklar kıvrılmış, yürüyor, 2= Ayak hafif dorsifleksiyonda, parmaklar kıvrılmış, yürüyor, 3= Ayakta tam dorsifleksiyon kaybı, parmaklar kıvrılmış, yürüyor.

Carnaval ve ark (2013)'a göre motor fonksiyonu, ekstensör fonksiyon platform üzerine fleksiyona getirilerek konmuş metatarsın normal haline (ekstansiyona) getirilmesinin ölçülmesi ile değerlendirilir. Yürüme ve motor aktivite ayak başparmak fleksiyonuna (kladikasyon) göre değerlendirilir; blok yapıldıktan sonra 1: normal, 2: parsiyel, 3: tam motor fonksiyon kaybı olarak değerlendirilir

1.4.2. Duyusal fonksiyonun değerlendirilmesi

Ratlarda duyusal fonksiyon ağrı verici uyarılarla değerlendirilebilir. Ağrıya yanıtın değerlendirilebilmesi için elektriksel uyarı, termal uyarı, mekanik uyarı ve kimyasal uyarı kullanılmaktadır. Elektriksel uyarı kullanılan testler kuyruğun elektriksel uyarılması, diş pulpasının elektriksel uyarılması ve ekstremitenin elektriksel uyarılmasıdır. Ratlarda uygulanan termal uyarı testleri tail-flick testi, pençe çekme testi, hot plate testi ve soğuk uyarı testleridir (Le Bars ve ark 2001, Barrot 2012). Kimyasal uyarı uygulamak için kapsaisin gibi algojenik maddeler uygulanır. Ajana bağlı ağırlı uyarı çok yavaş şekilde ortaya çıkar. Bu açıdan diğer yöntemlerden farklıdır. Nosisseptif mekanik uyarı uygulamak için tercih edilen bölgelerden biri arka ayak pençesidir (Le Bars ve ark 2001, Barrot 2012). Arka ayak pençesine uygulanan ağırlı uyarıya yanıt ayak çekme refleksi veya mekanik stimülasyon testleri aracılığı ile değerlendirilebilir.

1. Çekme refleksi testi: Sıçanın pençesi üzerinde lateral metatars üzerindeki cilde analjeziometre isimli cihaz aracılığıyla 16 g.s^{-1} 'den başlayarak 250 g (cut off değeri)'a kadar artarak uygulanan lineer kuvvet aracılığıyla nosiseptif stimulus oluşturularak değerlendirilir (Randall-Selitto method).

2. Mekanik stimülasyon testi: Ayak-lateral metatarsus üzerindeki cilt katlantısı üzerine 2 mm'lik forceps kullanılarak basınç uygulanır.

Pençe çekme refleksi 1'den 3'e kadar skorlanarak değerlendirilir. 1=normal, 2=zayıf (parsiyel blok), 3=yanıtsız (tam blok) (Carnaval ve ark 2013).

Siyatik sinir duyu fonksiyonunun değerlendirilmesi ayak ya da parmak lateralinin forseps kullanılarak sıkıştırılması ile yapılabilir (Kau ve ark 2006, Brummet ve ark 2008). Doku hasarı yapmamak için sıkıştırma maksimum 1 sn ile sınırlandırılır. Siyatik sinir bloklendiğinde kalça kaslarındaki motor sinirlerde blok olmadığı için pençeye uygulanan ağrıda sıçan pençesini çekebilir. Sıçanın duyu yanıtı sıkıştırmaya verdiği çekme refleksi ya da sesle yanıt ile değerlendirilebilir. Değerlendirmede dört puanlı skala kullanılır (Kau ve ark 2006, Brummet ve ark 2008).

0=Sıkıştırmaya güçlü ayak çekme yanıtı (normal duyu fonksiyonu), güçlü vokalizasyon

1= Orta derecede ayak çekme yanıtı (az miktarda bozulma), vokalizasyonda az miktarda bozulma,

2= Hafif ayak çekme yanıtı (belirgin bozulma), vokalizasyonda belirgin bozulma,

3= Sıkıştırmaya yanıt yok (tam duyusal blok), vokalizasyonda tam bozulma.

1.4.3. Derin duyu fonksiyonun değerlendirilmesi

Bu fonksiyon sıçrama ve taktil yerleştirmenin (yer belirleme) kaybı ile değerlendirilebilir.

Taktil yerleştirme testi: Ratın ayak parmakları destekleyici bir zemin üzerinde fleksiyoona getirilir. Ratın ayak parmaklarını normal pozisyonuna (ekstansiyon) geri getirebilmesi normal ya da getirememesi anormal olarak değerlendirilir (Thalhammer ve ark 1995).

Sıçrama testi: Ratlar normalde düşmemek için ağırlıklarını gidecekleri yöne doğrultarak sıçrarlar. Ancak derin duyu bloklendiğinde bu yanıt ya tamamen yok

olur (skor 3) ya belirgin şekilde bozulur (skor 2), ya hafifce bozulur (skor 1) ya da normaldir (skor 0) (Thalhammer ve ark 1995).

1.5. Elektron mikroskobu

Işık mikroskobu aydınlatma kaynağı olarak ışık, elektron mikroskobu (EM) ise vakum içinde hızlandırılmış elektron demeti kullanır. EM büyük bir alan derinliğine sahiptir, yüksek rezolüsyonlu görüntüler oluşturur ve yüksek büyütme yapar. Görüntünün kalitesi, netliği ve detay zenginliği rezolüsyona bağlıdır. IM'nun rezolüsyon gücü 0,5-1 mikron (μ) iken EM'da bu oran 2-20 angstromdur. İlk EM'ü Knoll ve Ruska tarafından Almanya'da geliştirilmiştir. EM'nun Transmission Electron Microscopy (TEM, geçirimli elektron mikroskop), Scanning Electron Microscopy (SEM, taramalı elektron mikroskop) ve daha az oranda kullanılan Scanning Transmission Electron Microscopy (STEM, taramalı geçirimli elektron mikroskop) tipleri vardır (Kapakin 2007).

1.5.1. Geçirimli elektron mikroskop (TEM)

TEM'in çalışma prensibi kurşun sitrat-uranil asetat ile boyanmış dokunun içinden geçen elektronlarla etkileşimi esasına dayanmaktadır. Oluşan görüntü siyah-beyaz ve iki boyutludur. Buna karşın SEM'de kaplanmış doku yüzeyine çarparak saçılan elektronların bir dedektör ile toplanmasıyla oluşan üç boyutlu bir görüntü söz konusudur. SEM'deki takip prosedürü ise TEM'e benzerlik göstermekle birlikte dokudan kesit alınmaması ve doku yüzeyinin altın gibi bir metal veya karbon ile kaplanması yönünden farklılık gösterir (<http://tip.baskent.edu.tr/egitim/mezuniyetoncesi/calismagrp/ogrsmpzsnm12/11.2.>).

TEM için preparat hazırlamada ilk aşama dokunun tesbiti (fiksasyon: tamponlanmış glutar aldehit kullanılır ve post fiksasyon: osmium tetroksit kullanılır), ikinci aşama dokunun yıkanması (distile su ve tampon solüsyonu kullanılır), üçüncü aşama dehidratasyon (etil alkol ve aseton kullanılır), dördüncü aşama şeffaflandırma (propilen oksit kullanılır), beşinci aşama gömme (epoksi resin veya suda eriyebilen reçineler kullanılabilir), altıncı aşama sertleştirme, yedinci aşama yarı ince kesit alma, sekizinci aşama da kesitlerin boyanmasıdır (<http://tip.baskent.edu.tr/egitim/mezuniyetoncesi/calismagrp/ogrsmpzsnm12/11.2.>).

İnce kesitler uranil asetat ve kurşun sitrat boya ile boyanarak TEM'de incelenir

(Kapakin 2007). IM'da görüntü, biyolojik örneklerin bazı dalga boyundaki ışınları tutarken bir kısmını göze yansıtması yoluyla elde edilir. EM'da ise renk yoktur çünkü tek dalga boyunda ışın kaynağı kullanılır. Bu yüzden örneklerin boyanmasıyla kontrast artırılarak daha iyi görüntü elde edilmeye çalışılır (Kapakin 2007). Fazla boyadan kurtulmak için kesit üzerine az miktarda su damlatılır. Su filtre kâğıdı yardımı ile çekilir ve kurumaya bırakılır. Kuruma işlemi tamamlandıktan sonra kesit incelenmeye hazır hale gelir (<http://tip.baskent.edu.tr/egitim/mezuniyetoncesi/calismagrp/ogrsmpzsnm12/11.2.>).

Bunlardan dokunun ultrastrüktürel düzeyde incelenmesi yapılır. Hücre organelleri, yapı taşları, mikroorganizmalar, hücre zarı ve hücrenin çekirdeğine bakılır (Kapakin 2007).

Dehidrasyonun asıl etkisi örneklerden lipitlerin çıkarılmasıdır. Bu oran %95'i bulur. Proteinlerin ise % 4'ü çıkarılır. Bu oranlar fazla olursa dokuların hücre ve hücre içi yapıları büzülür (Kapakin 2007).

IM'da ve EM'da incelenebilmeleri için yarı ince kesitlerin, TEM'de incelenebilmeleri için de ince kesitlerin alınması ve boyanması gerekir. Yarı ince kesitlerde ideal olması gereken kalınlık 2 mikrometredir. İdeal ince kesit kalınlığı 60 nanometre civarında olmalıdır (Kapakin 2007).

TEM'in çalışma prensibi yumuşak dokuların incelenmesine uygundur. Bu nedenle çoğunlukla patolojik doku biyopsilerinin, mikrobiyolojik materyallerin, doku ve organ araştırmalarının incelenmesinde (Kemik iliği incelenmesi, kan kültürlerinin incelenmesi vb.) kullanılır. Ayrıca doku mühendisliği, hücre ve doku kültürünün yapısal incelenmesinde, tümör tanılarında ve konjenital metabolik hastalıkların tanısında kullanılabilir. SEM ise daha büyük boyutta ve sert materyal yüzeylerinin incelenmesine olanak sağladığı için sanayi ağırlıklı olmak üzere tıp ve diş hekimliği alanlarında da kullanılmaktadır (<http://tip.baskent.edu.tr/egitim/mezuniyetoncesi/calismagrp/ogrsmpzsnm12/11.2.>).



Resim 1.1. Jeol JEM 1200 EX (Japonya) marka geçirimli elektron mikroskop

2. GEREÇ ve YÖNTEM

Selçuk Üniversitesi Deneysel Tıp Uygulama ve Araştırma Merkezi (SÜDAM) Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu onayı alındıktan sonra (12.11.2014 tarih ve 2014/6 karar sayısı), çalışma SÜDAM laboratuvarında gerçekleştirildi. Bu çalışma, Selçuk Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri (BAP) Komisyonununun 15102019 proje numaralı, 01.04.2015 kabul tarihli kararı ile desteklendi.

2.1. Denekler

SÜDAM'da yetiştirilen, ağırlıkları 300-400 gram (g) arası değişen ve normal motor aktiviteye sahip 49 adet Wistar Albino türü erkek rat araştırmaya alındı. Ratlar bir odada, her biri ayrı kafeste olmak üzere kafeslere yerleştirildi. Hayvanlara 12 saat aydınlık, 12 saat karanlık olacak şekilde ışık düzenlemesi yapıldı.

2.1.1. Çalışma dışı bırakılma kriterleri

- Siyatik sinir eksplorasyonu sırasında siyatik sinirin yanlılıkla kesilmesi,
- LA uygulanan ratlarda motor blok oluşmaması,
- 48 saatlik izlem sırasında siyatik sinir örnekleri alınmadan ratın ölmesi,
- 48 saatlik izlem sırasında eksplorasyon sahasında, sinir etrafında enfeksiyon olması

2.1.2. İlaçların hazırlanması

Bupivakain (Marcain %0,5 flakon, Astra Zeneca İlaç Sanayii ve Ticaret Limited Şirketi, Lüleburgaz, Türkiye) 0,2 ml (Brummett ve ark 2008) olacak şekilde hazırlandı.

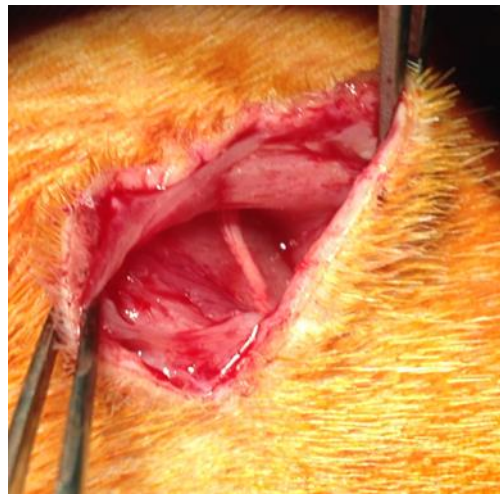
Ondansetron (Zofran™ ampul, 4 mg.2ml⁻¹, GlaxoSmithKline İlaçları Sanayi ve Ticaret Anonim Şirketi, GlaxoSmithKline S.p.A., İtalya) kullanıldı. Literatür taramamıza göre LA'nın etkisini geri döndürmek için perinöral kullanılacak ondansetron dozu ile ilgili bilgi bulunmamaktadır. 70 kilogramlık bir insanda 4 miligram ondansetron kullanılacağı varsayılarak 350 g'lık rata 200 mikrogram (µg) ondansetron verilmesi gerektiği hesaplanmıştır. Üç farklı doz çalışabilmek için 200 µg, 400 µg, ve 800 µg'lık dozlar seçilmiştir. Dozlar hepsinin eşit olabileceği en düşük volüm olan 0,4 ml içerisinde hazırlanarak çalışma ilaçları standardize

edilmiştir. Bunun için düşük olan volümler gerektiği kadar %0,9 serum fizyolojik (SF) eklenerek 0,4 ml'ye tamamlanmıştır.

2.1.3. Deneklerin hazırlanması, grupların oluşturulması ve ilaç uygulamaları

Her grupta Wistar Albino türü, normal motor aktiviteye sahip, 7 erkek rat olmak üzere toplam 49 rat rastgele 7 gruba ayrıldı.

Cerrahi prosedürler için anestezi indüksiyonu %5 izofluran (Isoflurane-USP Adeka İlaç ve Kimyasal Ürünler Sanayi Ticaret Anonim Şirketi, MINRAD Inc. Circle Bethlehem PA, 18017 ABD) ve 3 L.dk⁻¹ oksijen inhalasyonu (cam fanus içinde) ile gerçekleştirildi. Gluteal ve uyluk bölgeleri traş edildikten sonra, prone pozisyonunda ayakları tespit edildi. Anestezi idamesi %2 izofluran ve 3L.dk⁻¹ oksijen inhalasyonu ile sürdürüldü. Siyatik sinir bölgesi %10 povidon iyot (İSOSOL, Merkez Lab. İlaç Sanayi ve Tic. Anonim Şirketi, Taşdelen-Çekmeköy, İstanbul) ile temizlendi. Ardından aynı kişi tarafından uyluk cilt ve cilt altı dokusu lateral insizyonla kesilip, kas ve yüzeysel fasya ayrılarak siyatik sinir açığa çıkarıldı (Resim 1.2). Eksplorasyon sonrası periferik sinir stimülatörü (Stimuplex^R, B. Braun, Melsungen AG, Germany) eşliğinde 22-gauge yalıtımlı sinir blok iğnesi kullanılarak siyatik sinire 0,2 miliamper (mA) ile 0,5 mA aralığında uyarı verildi (Grant ve ark 1992) ve motor yanıt alındı ise ratların siyatik sinirinin sağlam olduğu kabul edilerek çalışmaya devam edildi. Bu aşamada motor yanıt alınmayan ratlar çalışmadan çıkarıldı.



Resim 1.2. Ratlarda siyatik sinirin gösterilmesi

Çalışma grupları ve yapılan uygulamalar

Grup B (n=7, sadece bupivakain grubu): Ratların siyatik sinir bifürkasyonu proksimaline, siniri çevreleyen fasia altına, perinöral alana 0,2 mililitre (ml) %0,5'lik bupivakain verildi. Çalışma ilacının verildiği hizada biceps femoris kasına nonabsorbabl bir işaret sütürü konuldu. Sütür sinire direkt olarak dokundurulmadı veya çevrelemedi. LA uygulaması sonrası 10. dk'da periferik sinir stimülatörü kullanılarak siyatik sinire 0,5 mA uyarı verildi. Siyatik sinirle ilişkili motor yanıt alınmadığında blok tutmuş olarak kabul edildi. Eksplere edilen cerrahi alandaki yüzeysel kas tabakası 5-0 ipek ile ve cilt 3-0 ipek ile kapatıldı. İzofluran kapatılarak ratlar uyandırıldı.

Ratlar 10 dk'da bir (Dyhre ve ark 2006), motor fonksiyon (Brummet ve ark 2008, Erdogan ve ark 2013) duyusal fonksiyon (Kau ve ark 2006, Brummet ve ark 2008, Carnaval ve ark 2013) ve derin duyu fonksiyonu (Thalhammer ve ark 1995) açısından fonksiyon tamamen normal haline gelene kadar benzer çalışmalarda kullanılmış yöntemlerle değerlendirildi.

TEM analizi ile nörotoksisitenin değerlendirilmesi için 48 saat sonra ratlar aynı teknik ile uyutulup, sütürler tekrar açılarak işaret sütürü merkez olacak şekilde yaklaşık 0,4 cm uzunluğunda siyatik sinir alındı.

Grup BO₂₀₀ (n=7, bupivakain ve perinöral 200 µg ondansetron grubu): Ratların siyatik sinir bifürkasyonu proksimaline, siniri çevreleyen fasia altına, perinöral alana 0,2 ml %0,5'lik bupivakain verildi. Çalışma ilacının verildiği hizada biceps femoris kasına nonabsorbabl bir işaret sütürü konuldu. Sütür sinire direkt olarak dokundurulmadı veya çevrelemedi. LA uygulaması sonrası 10. dk'da periferik sinir stimülatörü kullanılarak siyatik sinire 0,5 mA uyarı verildi. Siyatik sinirle ilişkili motor yanıt alınmadığında blok tutmuş olarak kabul edildi. Çalışma ilacının yapıldığı yere 200 µg.0,4 ml⁻¹ ondansetron uygulandı. Eksplere edilen cerrahi alandaki yüzeysel kas tabakası 5-0 ipek ile ve cilt 3-0 ipek ile kapatıldı. İzofluran kapatılarak ratlar uyandırıldı.

Ratlar 10 dk'da bir, motor fonksiyon, duyusal fonksiyon ve derin duyu fonksiyonu açısından fonksiyon tamamen normal haline gelene kadar benzer çalışmalarda kullanılmış yöntemlerle değerlendirildi.

TEM analizi ile nörotoksisitenin değerlendirilmesi için 48 saat sonra ratlar aynı teknik ile uyutulup, sütürler tekrar açılarak işaret sütürü merkez olacak şekilde yaklaşık 0,4 cm uzunluğunda siyatik sinir alındı.

Grup BO₄₀₀ (n=7, bupivakain ve perinöral 400 µg ondansetron grubu): Ratların siyatik sinir bifürkasyonu proksimaline, siniri çevreleyen fasia altına, perinöral alana 0,2 ml %0,5'lik bupivakain verildi. Çalışma ilacının verildiği hizada biceps femoris kasına nonabsorbabl bir işaret sütürü konuldu. Sütür sinire direkt olarak dokundurulmadı veya çevrelemedi. LA uygulaması sonrası 10. dk'da periferik sinir stimülatörü kullanılarak siyatik sinire 0,5 mA uyarı verildi. Siyatik sinirle ilişkili motor yanıt alınmadığında blok tutmuş olarak kabul edildi. Çalışma ilacının yapıldığı yere 400 µg.0,4 ml⁻¹ ondansetron uygulandı. Eksplore edilen cerrahi alandaki yüzeysel kas tabakası 5-0 ipek ile ve cilt 3-0 ipek ile kapatıldı. İzofluran kapatılarak ratlar uyandırıldı.

Ratlar 10 dk'da bir, motor fonksiyon, duysal fonksiyon ve derin duyu fonksiyonu açısından fonksiyon tamamen normal haline gelene kadar benzer çalışmalarda kullanılmış yöntemlerle değerlendirildi.

TEM analizi ile nörotoksisitenin değerlendirilmesi için 48 saat sonra ratlar aynı teknik ile uyutulup, sütürler tekrar açılarak işaret sütürü merkez olacak şekilde yaklaşık 0,4 cm uzunluğunda siyatik sinir alındı.

Grup BO₈₀₀ (n=7, bupivakain ve perinöral 800 µg ondansetron grubu): Ratların siyatik sinir bifürkasyonu proksimaline, siniri çevreleyen fasia altına, perinöral alana 0,2 ml %0,5'lik bupivakain verildi. Çalışma ilacının verildiği hizada biceps femoris kasına nonabsorbabl bir işaret sütürü konuldu. Sütür sinire direkt olarak dokundurulmadı veya çevrelemedi. LA uygulaması sonrası 10. dk'da periferik sinir stimülatörü kullanılarak siyatik sinire 0,5 mA uyarı verildi. Siyatik sinirle ilişkili motor yanıt alınmadığında blok tutmuş olarak kabul edildi. Çalışma ilacının yapıldığı yere 800 µg.0,4 ml⁻¹ ondansetron uygulandı. Eksplore edilen cerrahi alandaki yüzeysel kas tabakası 5-0 ipek ile ve cilt 3-0 ipek ile kapatıldı. İzofluran kapatılarak ratlar uyandırıldı.

Ratlar 10 dk'da bir, motor fonksiyon, duysal fonksiyon ve derin duyu fonksiyonu açısından fonksiyon tamamen normal haline gelene kadar benzer çalışmalarda kullanılmış yöntemlerle değerlendirildi.

TEM analizi ile nörotoksisitenin değerlendirilmesi için 48 saat sonra ratlar aynı teknik ile uyutulup, sütürler tekrar açılarak işaret sütürü merkez olacak şekilde yaklaşık 0,4 cm uzunluğunda siyatik sinir alındı.

Grup BO₈₀₀IP (n=7, bupivakain ve intraperitoneal (İP) 800 µg ondansetron grubu): Ondansetronun sistemik etkisinin belirlenmesi için İP uygulama grubu oluşturuldu. Ratların siyatik sinir bifürkasyonu proksimaline, siniri çevreleyen fascia altına, perinöral alana 0,2 ml %0,5'lik bupivakain verildi. Çalışma ilacının verildiği hizada biceps femoris kasına nonabsorbabl bir işaret sütürü konuldu. Sütür sinire direkt olarak dokundurulmadı veya çevrelemedi. LA uygulaması sonrası 10. dk'da periferik sinir stimülatörü kullanılarak siyatik sinire 0,5 mA uyarı verildi. Siyatik sinirle ilişkili motor yanıt alınmadığında blok tutmuş olarak kabul edildi. Sonra 800 µg.0,4 ml⁻¹ ondansetron İP yolla uygulandı. Eksplore edilen cerrahi alandaki yüzeysel kas tabakası 5-0 ipek ile ve cilt 3-0 ipek ile kapatıldı. İzofluran kapatılarak ratlar uyandırıldı.

Ratlar 10 dk'da bir, motor fonksiyon, duysal fonksiyon ve derin duyu fonksiyonu açısından fonksiyon tamamen normal haline gelene kadar benzer çalışmalarda kullanılmış yöntemlerle değerlendirildi.

TEM analizi ile nörotoksisitenin değerlendirilmesi için 48 saat sonra ratlar aynı teknik ile uyutulup, sütürler tekrar açılarak işaret sütürü merkez olacak şekilde yaklaşık 0,4 cm uzunluğunda siyatik sinir alındı.

Grup O₈₀₀ (n=7, sadece perinöral 800 µg ondansetron grubu): Ratların siyatik sinir bifürkasyonu proksimaline, siniri çevreleyen fascia altına, perinöral alana 800 µg.0,4 ml⁻¹ ondansetron verildi. Çalışma ilacının verildiği hizada biceps femoris kasına nonabsorbabl bir işaret sütürü konuldu. Sütür sinire direkt olarak dokundurulmadı veya çevrelemedi. Ondansetron uygulaması sonrası 10. dk'da periferik sinir stimülatörü kullanılarak siyatik sinire 0,5 mA uyarı verildi. Siyatik sinirle ilişkili motor yanıt kontrol edilerek var ya da yok şeklinde kaydedildi. Eksplore edilen cerrahi alandaki yüzeysel kas tabakası 5-0 ipek ile ve cilt 3-0 ipek ile kapatıldı. İzofluran kapatılarak ratlar uyandırıldı.

Ratlar 10 dk'da bir, motor fonksiyon, duysal fonksiyon ve derin duyu fonksiyonu açısından fonksiyon tamamen normal haline gelene kadar benzer çalışmalarda kullanılmış yöntemlerle değerlendirildi.

TEM analizi ile nörotoksisitenin değerlendirilmesi için 48 saat sonra ratlar aynı teknik ile uyutulup, sütürler tekrar açılarak işaret sütürü merkez olacak şekilde yaklaşık 0,4 cm uzunluğunda siyatik sinir alındı.

Grup S (n=7, yalancı (sham) operasyon grup): Ratların siyatik sinir bifürkasyonu proksimali aynı cerrahi teknik ile açıldı. Sinire periferik sinir stimülatörü ile uyarı verildi. Uyarının verildiği zamanda biceps femoris kasına nonabsorbabl bir işaret sütürü konuldu. Sütür sinire direkt olarak dokundurulmadı veya çevrelemedi. 10. dk'da siyatik sinire 0,5 mA uyarı verildi. Siyatik sinirle ilişkili motor yanıt kontrol edilerek var ya da yok şeklinde kaydedildi. Eksplore edilen cerrahi alandaki yüzeysel kas tabakası 5-0 ipek ile ve cilt 3-0 ipek ile kapatıldı. İzofluran kapatılarak ratlar uyandırıldı.

Ratlar 10 dk'da bir, motor fonksiyon, duyu fonksiyon ve derin duyu fonksiyonu açısından fonksiyon tamamen normal haline gelene kadar benzer çalışmalarda kullanılmış yöntemlerle değerlendirildi.

TEM analizi ile nörotoksisitenin değerlendirilmesi için 48 saat sonra ratlar aynı teknik ile uyutulup, sütürler tekrar açılarak işaret sütürü merkez olacak şekilde yaklaşık 0,4 cm uzunluğunda siyatik sinir alındı.

2.2. Değerlendirme yöntemleri

2.2.1. Motor fonksiyonun değerlendirilmesi

Arka ekstremitedeki motor fonksiyon 10 dk'da bir (Dybre ve ark 2006) motor blok tamamen ortadan kalkana kadar 4 dereceli skor ile değerlendirildi (Brummet ve ark 2008, Erdogan ve ark 2013).

0= Normal motor fonksiyon (ayak normal dorsifleksiyonda, parmaklar açık, yürüyor),

1=Ayak normal dorsifleksiyonda, parmaklar kıvrılmış, yürüyor,

2= Ayak hafif dorsifleksiyonda, parmaklar kıvrılmış, yürüyor,

3= Ayakta tam dorsifleksiyon kaybı, parmaklar kıvrılmış, yürüyor.

Motor yanıt derecelendirilirken skor 0, normal motor fonksiyon ve skor ≥ 1 , bloklu motor fonksiyon şeklinde kabul edildi. Normal motor fonksiyona dönme süreleri kayıt edildi.

2.2.2. Duyusal fonksiyonun değerlendirilmesi

Arka ekstremitedeki duyusal blok tamamen ortadan kalkana kadar 10 dk'da bir ağrılı uyarana ayak çekme refleksi ile değerlendirildi (Kau ve ark 2006, Brummet ve ark 2008, Carnaval ve ark 2013). Bu amaçla ayak-lateral metatarsus üzerindeki cilt katlantısı üzerine forceps kullanılarak basınç uygulandı (Carnaval ve ark 2013). Doku hasarı yapmamak için sıkıştırma maksimum 1 saniye ile sınırlandırıldı. Değerlendirmede dört puanlı skala kullanıldı.

0=Sıkıştırmaya güçlü ayak çekme yanıtı (normal duyu fonksiyonu),

1=Orta derecede ayak çekme yanıtı,

2=Hafif ayak çekme yanıtı,

3=Sıkıştırmaya yanıt yok (tam duyusal blok) (Kau ve ark 2006, Brummet ve ark 2008).

Duyusal yanıt derecelendirilirken skor 0, normal duyusal yanıt ve skor ≥ 1 , bloklu duyusal fonksiyon şeklinde kabul edildi. Normal duyusal fonksiyona dönme süreleri kayıt edildi.

2.2.3. Derin duyu fonksiyonunun değerlendirilmesi

Arka ekstremitedeki derin duyu yanıtı 10 dk'da bir blok tamamen ortadan kalkana kadar taktil yerleştirme testi ile değerlendirildi. Ratın ayak parmakları destekleyici bir zemin üzerinde fleksiyona getirildi. Ratın ayak parmaklarını normal pozisyonuna (ekstansiyon) geri getirebilmesi normal ya da getirememesi anormal olarak değerlendirildi (Thalhammer ve ark 1995). Normal derin duyu fonksiyonuna dönme süreleri kayıt edildi.

2.2.4. Geçirimli elektron mikroskopu analizi

Nörotoksisite değerlendirmesi için 48 saat sonra ratlar aynı teknik ile uyutulup, sütürler tekrar açılarak işaret sütürü merkez olacak şekilde yaklaşık 0,4 cm uzunluğunda siyatik sinir örneği alındı.

Alınan doku örnekleri % 2,5'lik glutraldehit çözeltisi içinde 24 saat süre ile fikse edildi. Daha sonra örnekler pH'ı 7,4 olan SPB (Sorenson's Phosphate Buffer, Sorenson Fosfat Tamponu) tampon çözeltisi ile yıkandı ve daha sonra örneklere %1'lik osmium tetroksit çözeltisi ile post-fiksasyon işlemi uygulandı. Bu işlemi takiben örnekler tekrar SPB tampon çözeltisi ile yıkanarak dehidratasyon aşamasına gelindi. Dehidratasyon işlemi düşükten yükseğe doğru değişen alkol

konsantrasyonlarında (%25, %50, %75 ve saf alkol) gerçekleştirildi ve daha sonra örnekler iki kez propilen oksit ile yıkanarak gömme işlemi hazırlık aşamalarına başlandı. Gömme işlemine hazırlık işleminin ilk aşamasında 1/1 oranında propilen oksit ve epoksi rezin gömme materyali karıştırılarak örnekler bu karışımın içerisinde 1 saat süreyle bekletildi ve 1 saatin sonunda bu karışımın üzerine aynı miktarda epoksi rezin gömme materyali ilave edilerek karışımın oranı 1/3'e çıkarıldı. Bu işlemi takiben örnekler 1 gece boyunca rotatorda bekletildi ve gömme işlemine hazırlık aşaması bu şekilde sonlandı. Bunu takiben epoksi rezin gömme materyaline plastik kapsüller kullanılarak gömülen örnekler 48 saat süre ile 60 derece sıcaklıktaki etüvde bekletildi. 48 saatin sonunda örnekler etüvden alındı ve LKB Nova (İsveç) marka ultramikrotom cihazı ile örneklerin yarı ince kesitleri alındı. 2 mikrometre kalınlıkta olan bu kesitler metilen mavisi ile boyandı ve ışık mikroskop altında incelenerek ince kesit alınacak sahaların tespit edilmesi sağlandı. İnce kesit alınacak sahalar doku yüzeyinin trimlenmesi ile transmisyon elektron mikroskopik kesit alınabilecek doku yüzeyi büyüklüğü elde edildi. Bunu takiben, örneklerin yaklaşık 60 nanometre kalınlıkta olan ince kesitleri aynı ultramikrotom ile alındı. Alınan ince kesitler üranil asetat ve kurşun sitrat boya ile çift kontrastlama yöntemiyle boyandıktan sonra Jeol JEM 1200 EX (Japonya) marka TEM ile incelendi ve fotoğrafları alındı. Deneysel gruplar Turkoglu ve ark (2008)'nin ultrastrüktürel derecelendirme sistemi kullanılarak karşılaştırıldı (Tablo 2.1)

Tablo 2.1. Ultrastrüktürel derecelendirme sistemi (Turkoglu ve ark 2008)

	Ultrastrüktürel derecelendirme sistemi	
A	İntranöronal vakuol	
	Vakuol yok	0
	Küçük vakuol	1
	Büyük vakuol	2
B	Mitokondrial nöronlar	
	Normal	0
	Hafif şişlik	1
	Şiddetli ödem	2
C	Perinöral ödem	
	Ödem yok	0
	Hafif ödem	1
	Şiddetli ödem	2
D	Büyük boy miyelinli aksonlar	
	Normal	0
	Miyelin konfügrasyonunda ayrılma	1
	Miyelin konfügrasyonunda kesintiye uğrama	2
	Bal peteği görünüm	3
E	Orta boy miyelinli aksonlar	
	Normal	0
	Miyelin konfügrasyonunda ayrılma	1
	Miyelin konfügrasyonunda kesintiye uğrama	2
	Bal peteği görünüm	3
F	Küçük boy miyelinli aksonlar	
	Normal	0
	Miyelin konfügrasyonunda ayrılma	1
	Miyelin konfügrasyonunda kesintiye uğrama	2
	Bal peteği görünüm	3

2.2.5. Çalışma Çıktıları ve İstatistiksel Değerlendirme

Araştırma verilerinin istatistiksel analizi SPSS for Windows istatistik programının 22.0 versiyonu kullanılarak yapılmıştır. Bulgular sunulurken öncelikle araştırmaya dâhil edilen gruplara ait betimsel istatistikler (aritmetik ortalama, standart sapma, medyan, Q1-Q3 değerleri (25. ve 75. çeyrek değerleri) ve minimum maksimum değerler sunulmuştur. Ardından araştırmanın primer ve sekonder amaçları doğrultusunda sadece perinöral bupivakain uygulanan, 200 µg, 400 µg, 800 µg perinöral olarak ondansetron uygulanan ve 800 µg İP olarak ondansetron uygulanan rat gruplarının motor fonksiyon geri dönme süresi, duyu fonksiyonun geri dönme süresi ve derin duyu geri dönme süreleri istatistiksel olarak karşılaştırılmıştır. Gruplar arası karşılaştırmalarda Kruskal-Wallis H testi kullanılmıştır. Anlamlı farklılaşma saptandığı durumlarda farklılaşmanın hangi gruplar arasında anlamlı düzeyde olduğunun belirlenmesinde ise Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Verilerin istatistiksel değerlendirmesinde SPSS 22.0 paket programı kullanıldığından farklılaşmanın hangi gruplar arasında olduğu, grup sayısına göre düzeltilmiş (Bonferroni düzeltmesi) p değeri program tarafından hesaplanmıştır. $p < 0.05$ anlamlı kabul edildi.

2.3. Hayvan Yaşamını Sonlandırma Yöntemi

Denekler izofluran inhalasyonu ile genel anestezi altında TEM analizi için işeret sütürü merkez olacak şekilde siyatik sinirden yaklaşık 0,4 cm uzunluğunda numune alındıktan sonra servikal dislokasyon yöntemi ile sakrafiye edildi.

3. BULGULAR

3.1. Çalışma çıktıları ve istatistiksel değerlendirme bulguları

Bu bölümde araştırmanın amaçları doğrultusunda toplanan verilerin istatistiksel değerlendirmesi sonucunda elde edilen bulgular sunulmuştur. Grup S'de ve Grup O₈₀₀'de (ondansetron sonrası 10. dk da) sinir stimulatörü ile motor fonksiyonda değişme olmamıştır. Cerrahi alanın kapatılması sonrası takiplerde de motor, duyu ve derin duyu fonksiyonlarında başlangıca göre değişiklik olmamıştır. Bu perinöral uygulanan 800 µg ondansetronun LA etkisi olmadığı şeklinde yorumlanmıştır. Bu iki grup, bupivakain uygulanan diğer beş grupla istatistiksel olarak kıyaslanmamıştır, ancak nörotoksite açısından değerlendirmeye alınmıştır.

Tablo 3.1-3.2-3.3'de çalışma gruplarına ait betimsel istatistikler (aritmetik ortalama, standart sapma, medyan, Q1-Q3 değerleri (25 ve 75. çeyrek değerleri), minimum-maksimum değerler özetlenmiştir. Araştırmada motor fonksiyon, duyu fonksiyon ve derin duyunun geri dönme süresine ilişkin veriler tablolarda birim olarak dk cinsinden sunulmuştur.

Tablo 3.1. Motor Fonksiyonun Geri Dönme Süresine İlişkin Betimsel İstatistikler, n=7/grup

<i>Motor Fonksiyonun Geri Dönme Süresi (dk)</i>				
Gruplar	Art. Ort. ± Ss.	Medyan	(Q1-Q3)	Min-max
Grup B	95,57±10,34	95	(85-105)	(82-108)
Grup BO ₂₀₀	95,71±7,29	95	(88-102)	(85-105)
Grup BO ₄₀₀	87,14±12,92	91	(75-95)	(74-108)
Grup BO ₈₀₀	67,42±2,37	67	(65-70)	(64-70)
Grup BO _{800ip}	97,85±22,93	90	(80-126)	(80-135)

Art. Ort.=Aritmetik ortalama, Ss= Standart sapma, Q1-Q3= 25. ve 75. Çeyrek değerleri, min-max.=Motor fonksiyonun geri dönme süresine ait her bir grubun en düşük ve en yüksek puanları. Grup B= Yalnızca bupivakain, Grup BO₂₀₀= bupivakain+perinöral 200 µg ondansetron, Grup BO₄₀₀= bupivakain+perinöral 400 µg ondansetron, Grup BO₈₀₀= bupivakain+perinöral 800 µg ondansetron, Grup BO_{800ip}= bupivakain+intraperitoneal 800 µg ondansetron.

Araştırmada her bir gruba dahil edilen ratların duyuşal fonksiyonun geri dönme süresine ilişkin betimsel istatistik sonuçları Tablo 3.2’de sunulmuştur.

Tablo 3.2. Duyusal Fonksiyonun Geri Dönme Süresine İlişkin Betimsel İstatistikler, n=7/grup

<i>Duyusal Fonksiyonun Geri Dönme Süresi (dk)</i>				
Gruplar	Art. Ort. \pm Ss.	Medyan	(Q1-Q3)	Min-max
Grup B	91,28 \pm 8,03	90	(85-98)	(82-104)
Grup BO ₂₀₀	90,28 \pm 5,96	90	(85-95)	(82-100)
Grup BO ₄₀₀	89,85 \pm 12,32	91	(75-100)	(74-108)
Grup BO ₈₀₀	67,42 \pm 2,37	67	(65-70)	(64-70)
Grup BO _{800ip}	97,85 \pm 22,93	90	(80-126)	(80-135)

Art. Ort.=Aritmetik ortalama, Ss= Standart sapma, Q1-Q3= 25. ve 75. eyrek değerleri, min-max.=Duyusal fonksiyonun geri dönme süresine ait her bir grubun en düşük ve en yüksek puanları Grup B= Yalnızca bupivakain, Grup BO₂₀₀= bupivakain+perinöral 200 μ g ondansetron, Grup BO₄₀₀= bupivakain+perinöral 400 μ g ondansetron, Grup BO₈₀₀= bupivakain+perinöral 800 μ g ondansetron, Grup BO_{800ip}= bupivakain+intraperitoneal 800 μ g ondansetron.

Araştırmada her bir gruba dahil edilen ratların derin duyularının geri dönme süresine ilişkin betimsel istatistik sonuçları Tablo 3.3’de sunulmuştur.

Tablo 3.3. Derin Duyunun Geri Dönme Süresine İlişkin Betimsel İstatistikler, n=7/grup

<i>Derin Duyunun Geri Dönme Süresi (dk)</i>				
Gruplar	Art. Ort. ± Ss.	Medyan	(Q1-Q3)	Min-max
Grup B	90,71±8,90	90	(85-98)	(78-104)
Grup BO ₂₀₀	80,42±23,37	90	(85-90)	(28-90)
Grup BO ₄₀₀	63,42±30,48	75	(32-91)	(20-92)
Grup BO ₈₀₀	48,42±8,20	45	(45-60)	(39-60)
Grup BO _{800ip}	85,57±23,42	80	(70-92)	(65-135)

Art. Ort.=Aritmetik ortalama, Ss= Standart sapma, Q1-Q3= 25. ve 75. Çeyrek değerleri, min-max.=Derin duyunun geri dönme süresine ait her bir grubun en düşük ve en yüksek puanları. Grup B= Yalnızca bupivakain, Grup BO₂₀₀= bupivakain+perinöral 200 µg ondansetron, Grup BO₄₀₀= bupivakain+perinöral 400 µg ondansetron, Grup BO₈₀₀= bupivakain+perinöral 800 µg ondansetron, Grup BO_{800ip}= bupivakain+intraperitoneal 800 µg ondansetron.

Araştırmada elde edilen verilerin değerlendirilmesinde hangi istatistiğin kullanılacağına belirlenmesinde bazı kriterler göz önünde bulundurulmuştur. İlk olarak verilerin normal dağılıma uyup uymadığının belirlenmesi için veri grubuna Shapiro Wilk testi uygulanmıştır. Test sonucunda motor fonksiyonun geri dönme süresi değişkeni için p değerinin 0.032; duysal fonksiyonun geri dönme süresi değişkeni için p değerinin 0.020; derin duyunun geri dönme süresi değişkeni için p değerinin 0.129 olduğu görülmüştür. Bu değerlere göre veriler duysal fonksiyonun geri dönme süresi ve derin duyunun geri dönme süresi değişkenlerinde normal dağılıma uymazken motor fonksiyonun geri dönme süresi değişkeni için normal dağılım göstermektedir. Öte yandan istatistiki analiz seçiminde göz önünde bulundurulması gereken bir diğer kriter de veri sayısıdır. Araştırmada kullanılan veriler incelendiğinde her bir gruptaki veri sayısının 30'un altında olduğu (n=7) görülmektedir. Ayrıca verilere ait histogram grafiği incelendiğinde sağa çarpık bir veri üzerinde çalışıldığı görülmüştür. Tüm bu değerlendirmeler sonucu araştırmada verilerin istatistiksel analizinde non-parametrik testler tercih edilmiştir. Grup sayısı

2'den fazla olduğundan Kruskal-Wallis H testi kullanılmıştır. SPSS ortamında bu test yardımıyla gruplar arasında anlamlı bir farklılaşma olup olmadığı belirlenebilmektedir. Verilerin istatistiksel değerlendirilmesinde SPSS 22.0 paket programı kullanıldığından farklılaşmanın hangi gruplar arasında olduğu, grup sayısına göre düzeltilmiş p değeri (Bonferroni düzeltmesi) program tarafından hesaplanmıştır.

Tablo 3.4'de araştırma gruplarının uygulanan işlemler sonrasında motor fonksiyonun geri dönme sürelerinin istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklılaşp farklılaşmadığını gösteren Kruskal Wallis H testi sonuçları görülmektedir.

Tablo 3.4. Motor Fonksiyonun Geri Dönme Süresi Kruskal Wallis H Testi

Grup	n	Sıralar Ortalaması	sd	X ²	P
Grup B	7	23,86	4	17,886	0.01
Grup BO ₂₀₀	7	23,43			
Grup BO ₄₀₀	7	17,93			
Grup BO ₈₀₀	7	4,00			
Grup BO _{800ip}	7	20,79			

Grup B= Yalnızca bupivakain, Grup BO₂₀₀= bupivakain+perinöral 200 µg ondansetron, Grup BO₄₀₀= bupivakain+perinöral 400 µg ondansetron, Grup BO₈₀₀= bupivakain+perinöral 800 µg ondansetron, Grup BO_{800ip}= bupivakain+intraperitoneal 800 µg ondansetron; sd= serbestlik derecesi; X²= Kruskal Wallis test istatistiği değeri

Tablo 3.4 incelendiğinde farklı deneysel uygulamalara göre yapılan anestezi işlemlerinin deneklerin motor fonksiyonun geri dönme süreleri üzerinde anlamlı bir farklılaşmaya neden olduğu görülmektedir [$X^2_{(4)}=17,886$ ve $p<0.01$]. Bulunan farklılaşmanın hangi gruplar arasında olduğunu belirlemek için yapılan Mann Withney U testi sonuçları tablo 3.5'de özetlenmiştir.

Tablo 3.5. Motor Fonksiyonun Geri Dönme Süresi Açısından Gruplar Arası Mann- Whitney U Testi Sonuçları

Gruplar	Test istatistiği	Düzeltilmiş p değeri
Grup B-Grup BO ₂₀₀	-0,429	1.000
Grup B-Grup BO ₄₀₀	-5,500	1.000
Grup B-Grup BO ₈₀₀	-19,429	0.004*
Grup B-Grup BO _{800ip}	-2,643	1.000
Grup BO ₂₀₀ -Grup BO ₄₀₀	-5,929	1.000
Grup BO ₂₀₀ -Grup BO ₈₀₀	-19,853	0.003*
Grup BO ₂₀₀ -Grup BO _{800ip}	-3,071	1.000
Grup BO ₄₀₀ -Grup BO ₈₀₀	-13,929	0.109
Grup BO ₈₀₀ -Grup BO _{800ip}	-2,857	1.000
Grup BO ₈₀₀ -Grup BO _{800ip}	-16,786	0.021*

Grup B= Yalnızca bupivakain, Grup BO₂₀₀= bupivakain+perinöral 200 µg ondansetron, Grup BO₄₀₀= bupivakain+perinöral 400 µg ondansetron, Grup BO₈₀₀= bupivakain+perinöral 800 µg ondansetron, Grup BO_{800ip}= bupivakain+intraperitoneal 800 µg ondansetron; Düzeltilmiş p değeri= Bonferroni düzeltmesi yapılmış p değeri

Tablo 3.5 betimsel istatistiklerle beraber değerlendirildiğinde bupivakain+perinöral 800 µg ondansetron uygulanan grubun motor fonksiyonun geri dönme süresi ortalamalarının yalnızca bupivakain uygulanan gruptan, bupivakain+perinöral 200 µg ondansetron uygulanan gruptan ve bupivakain+intraperitoneal 800 µg ondansetron uygulanan gruptan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük olduğu görülmüştür.

Tablo 3.6'da araştırma gruplarının uygulanan işlemler sonrasında duyuşal fonksiyon geri dönme sürelerinin istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklılaşp farklılaşmadığını gösteren Kruskal Wallis H testi sonuçları görülmektedir.

Tablo 3.6. Duyusal Fonksiyon Geri Dönme Süresine Ait Kruskal Wallis H Testi

Grup	n	Sıralar ortalaması	sd	X ²	P
Grup B	7	22,07	4	16,444	0.02
Grup BO ₂₀₀	7	21,43			
Grup BO ₄₀₀	7	21,14			
Grup BO ₈₀₀	7	4,00			
Grup BO _{800ip}	7	21,36			

Grup B= Yalnızca bupivakain, Grup BO₂₀₀= bupivakain+perinöral 200 µg ondansetron, Grup BO₄₀₀= bupivakain+perinöral 400 µg ondansetron, Grup BO₈₀₀= bupivakain+perinöral 800 µg ondansetron, Grup BO_{800ip}= bupivakain+intraperitoneal 800 µg ondansetron; sd=serbestlik derecesi, X²=Kruskal Wallis test istatistiği değeri

Tablo 3.6 incelendiğinde farklı deneysel uygulamalara göre yapılan anestezi işlemlerinin deneklerin duyuşsal fonksiyonun geri dönme süreleri üzerinde anlamlı bir farklılaşmaya neden olduğu görölmektedir [$X^2_{(4)}=16,444$ ve $p<0.01$].

Bulunan farklılaşmanın hangi gruplar arasında olduğunu belirlemek için yapılan Mann Withney U testi sonuçları tablo 3.7’de özetlenmiştir.

Tablo 3.7. Duyusal Fonksiyonun Geri Dönme Süresi Açısından Gruplar Arası Mann-Whitney U Testi Sonuçları

Gruplar	Test istatistiği	Düzeltilmiş p değeri
Grup B-Grup BO ₂₀₀	-0,643	1.000
Grup B-Grup BO ₄₀₀	-0,929	1.000
Grup B-Grup BO ₈₀₀	-18,071	0.009*
Grup B-Grup BO _{800ip}	-0,714	1.000
Grup BO ₂₀₀ -Grup BO ₄₀₀	-0,286	1.000
Grup BO ₂₀₀ -Grup BO ₈₀₀	-17,429	0.014*
Grup BO ₂₀₀ -Grup BO _{800ip}	-0,071	1.000
Grup BO ₄₀₀ -Grup BO ₈₀₀	-17,143	0.017*
Grup BO ₈₀₀ -Grup BO _{800ip}	-0,214	1.000
Grup BO ₈₀₀ -Grup BO _{800ip}	-17,357	0.015*

Grup B= Yalnızca bupivakain, Grup BO₂₀₀= bupivakain+perinöral 200 µg ondansetron, Grup BO₄₀₀= bupivakain+perinöral 400 µg ondansetron, GrupBO₈₀₀= bupivakain+perinöral 800 µg ondansetron, Grup BO_{800ip}= bupivakain+intraperitoneal 800 µg ondansetron

* Düzeltilmiş p değeri= Bonferroni düzeltmesi yapılmış p değeri

Tablo 3.7 betimsel istatistiklerle beraber değerlendirildiğinde bupivakain+perinöral 800 µg ondansetron uygulanan grubun duyusal fonksiyonun geri dönme süresi ortalamalarının yalnızca bupivakain uygulanan gruptan, bupivakain+perinöral 200 µg ondansetron uygulanan gruptan, bupivakain+perinöral 400 µg ondansetron uygulanan gruptan ve bupivakain+intraperitoneal 800 µg ondansetron uygulanan gruptan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük olduğu görülmüştür.

Tablo 3.8'de araştırma gruplarının uygulanan işlemler sonrasında derin duyularının geri dönme sürelerinin istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklılaşp farklılaşmadığını gösteren Kruskal Wallis H testi sonuçları görülmektedir.

Tablo 3.8. Derin Duyunun Geri Dönme Süresi Kruskal Wallis H Testi

Grup	n	Sıralar ortalaması	sd	X ²	P
Grup B	7	25,86	4	13,115	0.01
Grup BO ₂₀₀	7	21,57			
Grup BO ₄₀₀	7	21,14			
Grup BO ₈₀₀	7	4,00			
Grup BO _{800ip}	7	21,36			

Grup B= Yalnızca bupivakain, Grup BO₂₀₀= bupivakain+perinöral 200µg ondansetron, Grup BO₄₀₀= bupivakain+perinöral 400µg ondansetron, GrupBO₈₀₀= bupivakain+perinöral 800µg ondansetron, GrupBO_{800ip}= bupivakain+intraperitoneal 800µg ondansetron; sd=serbestlik derecesi, X²=Kruskal Wallis test istatistiği değeri

Tablo 3.8 incelendiğinde farklı deneysel uygulamalara göre yapılan anestezi işlemlerinin deneklerin derin duyularının geri dönme süreleri üzerinde anlamlı bir farklılaşmaya neden olduğu görülmektedir [$X^2_{(4)}=13,115$ ve $p<0.01$]. Bulunan farklılaşmanın hangi gruplar arasında olduğunu belirlemek için yapılan Mann Withney U testi sonuçları tablo 3.9’da özetlenmiştir.

Tablo 3.9. Derin Duyunun Geri Dönme Süresi Açısından Gruplar Arası Mann-Whitney U testi sonuçları

Gruplar	Test istatistiği	Düzeltilmiş p değeri
Grup B-Grup BO ₂₀₀	-4,286	1.000
Grup B-Grup BO ₄₀₀	-10,786	0.483
Grup B-Grup BO ₈₀₀	-18,286	0.008*
Grup B-Grup BO _{800ip}	-5,929	1.000
Grup BO ₂₀₀ -Grup BO ₄₀₀	-6,500	1.000
Grup BO ₂₀₀ -Grup BO ₈₀₀	-14,000	0.104
Grup BO ₂₀₀ -Grup BO _{800ip}	-1,643	1.000
Grup BO ₄₀₀ -Grup BO ₈₀₀	-7,500	1.000
Grup BO ₈₀₀ -Grup BO _{800ip}	-4,857	1.000
Grup BO ₈₀₀ -Grup BO _{800ip}	-12,357	0.236

Grup B= Yalnızca bupivakain, Grup BO₂₀₀= bupivakain+perinöral 200 µg ondansetron, Grup BO₄₀₀= bupivakain+perinöral 400 µg ondansetron, Grup BO₈₀₀= bupivakain+perinöral 800 µg ondansetron, Grup BO_{800ip}= bupivakain+intraperitoneal 800 µg ondansetron

**Düzeltilmiş p değeri= Bonferroni düzeltmesi yapılmış p değeri*

Tablo 3.9 betimsel istatistiklerle beraber değerlendirildiğinde bupivakain+perinöral 800 µg ondansetron uygulanan grubun derin duyusunun geri dönme süresi ortalamasının yalnızca bupivakain uygulanan gruptan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük olduğu görülmüştür.

3.2. Geçirimli elektron mikroskopi analizi değerlendirme bulguları

İncelenen tüm miyelinli aksonlar (küçük, orta ve büyük çaplı) ultrastrüktürel olarak normal idi. Myelinli aksonlarda myelin katmanlarında ayrılma (skor değeri: 1) myelin katmanlarında kesinti (skor değeri: 2) ve bal peteği görünümü (skor değeri: 3) izlenmedi. Yer yer bazı gruplarda myelin katmanlarında hafif ve minik ayrılmalar mevcut idi. Aynı bulgunun kontrol grubunda da bulunması nedeni ile dokunun eksplorasyonu sırasında harcanan zaman ve gecikmiş fiksasyon (delayed fiksasyon)'a bağlı olduğu anlaşıldı.

İncelenen tüm miyelinsiz aksonlar ultrastrüktürel olarak normal idi.

İncelenen tüm schwann hücreleri ultrastrüktürel olarak normal idi.

İncelenen tüm perineurium ultrastrüktürel olarak normal idi.



Resim 1.3. Elektron mikroskopi görüntüsü

(a: myelin kılıfı, b: myelinsiz akson, c: schwann hücresi, d: perinöryum)

4. TARTIŞMA

Bu çalışma bize bupivakain kullanılarak siyatik sinirde oluşturulan motor blok, duyu blok ve derin duyu bloğu sürelerini lokal olarak uygulanan ondansetronun doz bağımlı olarak kısalttığını göstermiştir. Ayrıca, İP yolla uygulanan ondansetronun LA etki süresini değiştirmediğini, tek başına perinöral yolla uygulanan ondansetronun LA etkinliğinin olmadığını ve nörotoksik etkisinin olmadığını göstermiştir.

LA'lar 100 yıldan uzun süredir diş hekimliği ve tıp alanında lokal veya rejyonal anestezi oluşturmak üzere kullanılan vazgeçilmez ajanlardır. LA'lar, uygun yoğunlukta verildiklerinde, uygulama yerinden başlayarak, sinir iletimini geçici olarak bloke eden maddelerdir. Lokal anestezi uygulamaları sayesinde hastaların genel anestezi almaksızın çalışılan alanda motor ve/veya duyu blok sağlanarak ağrı duymaksızın dental tedavilerinin tamamlanması ya da diğer cerrahi operasyonların tamamlanması sağlanabilir. LA'ların etkisi LA tipi, konsantrasyon, ısı, bikarbonat ve CO₂ ilavesi, vazokonstrüktör ilavesi ve enjekte edildiği yer (doku pH'sı) gibi faktörlere bağlı olarak değişkenlik gösterir (Keçik 2015). Klinikte LA olarak kullanılan ilaçlar ester (kokain, klorprokain, prokain, tetrakain, benzokain) ve amid (prilokain, bupivakain, lidokain, ropivakain, etidokain, mepivakain) yapılı ilaçlardır (Butterworth ve ark 2015). Ester yapılı LA'lar daha çok allerjik reaksiyona sebep oldukları için klinik pratikte kullanımları sınırlıdır. Etki süreleri ve nörotoksik olup olmamaları da kullanılacak LA'nın seçiminde önemli rol oynar. Kısa ve orta etki süreli LA'ların yanına adrenalin eklenerek etki süreleri uzatılabilir. Adrenalin aynı zamanda diş pulpası dahil olmak üzere cerrahi çalışma alanında kanamanın azalmasına katkı sağlar (Hashimoto ve ark 2014).

Diş hekimliği pratiğinde en sık kullanılan LA'lar lidokain ve artikainin adrenalinli preparatlarıdır (Thakare ve ark 2014, Arali ve Mytri 2015). Diş tedavileri genellikle bir saatten kısa sürdüğü halde çalışma alanında kanamayı azaltmak için vazokonstrüksiyon yapan adrenalinli preparatlar tercih edilmektedir. Cerrahi işlem gerektiren diş tedavilerinde olduğu gibi postoperatif şiddetli ağrı beklenen uygulamalar için LA etkinin uzun sürmesi bir avantajdır. Bu gibi durumlarda bupivakain uzun etki süresinden dolayı tercih edilebilecek bir ajandır. Ancak restoratif diş tedavileri gibi genel olarak şiddetli ağrı beklenmeyen uygulamalar sonrası orta etki süreli lidokain ve artikain kullanılmasına rağmen adrenalin

içerdikleri için etki süreleri 5 saate kadar uzayabilmektedir (Prasanna 2012). Dış tedavileri sonrası LA etkinin geri dönme süresinin uzaması, tükürüğün akması, konuşma ve yeme güçlükleri, iş ve sosyal yaşamda sıkıntı çekilmesi, dil ve dudak yaralanmaları gibi yaşam kalitesini düşüren ve ek maliyete sebep olabilen komplikasyonlarla sonuçlanabilir (Malamed 2010). Bu gibi istenmeyen durumların azaltılabilmesi için LA antagonisti bir ajanın kullanılması avantaj sağlayacaktır.

Bugüne kadar tanımlanmış, spesifik olarak LA'ya antagonist etkili ajan bildirilmemiştir. Ancak son yıllarda ticari olarak kullanıma girmiş adrenalini içeren LA preparatların etki süresini kısaltabilen tek ajan Fentolamin Mesilat (FM) (Oraverse, Septodont, Inc, Louisville, CO 80027)'tır (Yagiela 2011). FM nonselektif alfa adrenerjik blokördür (Boynes ve ark 2013), vazodilatatör etkilidir. Gerçekte LA antagonisti değildir, yanına eklenen adrenalinin etkisini geri çevirerek indirek yolla etki eder. Uzamış LA etki süresini FM ortalama 155 dk'dan 70 dk'ya düşürmektedir (Hersh ve ark 2008, Laviola ve ark 2008). FM adrenalini içermeyen preparatlar üzerine etkisizdir (Prasanna 2012). LA etki süresini daha da kısaltabilecek ve adrenalinden bağımsız etki gösteren yeni ilaçların tanımlanmasına ihtiyaç vardır. Bizim çalışmamızın sonuçlarına göre ondansetron bupivakainin motor ve duyuşal blok üzerine olan etki süresini istatistik olarak anlamlı şekilde kısaltmıştır. Bu sonucun dış hekimliğinde kullanılabilirliğinin değerlendirildiği yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

Tıp alanında LA'lar rejyonel anestezi uygulamalarının vazgeçilmez ilaçlarıdır. Günöbirlik anestezi uygulamaları için rejyonel anestezi uygulamaları genel anesteziye iyi bir alternatiftir. Günöbirlik cerrahi girişimlerde seçilen anestezi tekniği yeterli ameliyat anestezisinin yanı sıra, hastanın en kısa sürede, en az postoperatif ağrı ve en az yan etki ile taburcu olmasını sağlamalıdır. Günöbirlik cerrahi prosedürlerin çoğu spinal anestezi altında yapılmaktadır (Lacasse ve ark 2011). Klasik dozlarda uygulanan spinal anestezi alt batin ve ekstremitte cerrahisinde ideal ameliyat şartları sağlar ancak uzayan motor ve duyuşal bloklar nedeniyle derlenme süresi uzayabilir (Duman ve ark 2011). Bu üriner retansiyon gibi komplikasyonların yanında hastanede kalış süresinin uzaması, taburculuk sonrası acile başvurunun olması ve maliyetin artmasına sebep olabilir (Duman ve ark 2011). Bu sebeple günöbirlik cerrahiler için bupivakainle kıyaslandığında daha kısa etki süreli LA'lar olan lidokain ve 2-klorprokain tercih edilmektedir (Camponovo ve ark 2014). Ancak

lidokain %30-40 oranında geçici nörolojik semptomlara sebep olmaktadır (Camponovo ve ark 2014). Bu sebeple pek çok klinisyen lidokainin spinal blok için kullanımını terk etmiştir (Lacasse ve ark 2011). 2-klorprokainin ise koruyucu içermeyen preparatları ile daha az nörolojik semptomlara sebep olduğu bildirilmesine rağmen anestezi pratiğinde rutin kullanıma girememiştir (Lacasse ve ark 2011). Ülkemizde 2-klorprokainin satışı bulunmamaktadır. Gün geçtikçe günübirlik prosedür sayısı artmasına rağmen ne yazık ki hızlı etki başlangıçlı, etki süresinin tahmin edilebildiği, etkin ve güvenilir, hızlı derlenme süresine sahip, yan etkileri olmayan bir LA bulunmamaktadır (Lacasse ve ark 2011). Tüm bu özellikleri sağlayan LA arayışları devam ederken, LA'nın antagonistine olan ihtiyaç bir kez daha gündeme gelmektedir.

LA antagonistinin mutlak gerektiği bir diğer durum ise yüksek doz LA'ların yanlılıkla damar içine verilmesi ile gelişebilen komplikasyonlarıdır. LA'ların çoğunun önemli toksik etkileri SSS ve KVS'dedir (Trevor ve ark 2010). Toksikite ilk olarak huzursuzluk, oryantasyon bozulması ve tremor oluşumu şeklinde SSS'nin uyarılması ile kendini belli eder. LA'ların daha yüksek dozlarında, santral uyarılmışlık halini santral baskılanma ve solunum yetmezliği takip eder, komayla sonuçlanır. Bir LA'nın hızlı sistemik uygulanması, hiç SSS uyarımı belirtileri olmadan, ya da çok kısa süreli belirtilerle ölüm oluşturabilir. Bu koşullarda, muhtemelen ilaç konsantrasyonu o kadar hızlı yükselir ki bütün nöronlar aynı anda baskılanır (Hadzic 2013).

KVS'de LA'nın birincil etki bölgesi miyokarddır. Miyokarda elektriksel uyarılabilirliği, iletim hızını ve miyokardiyal kontraksiyon gücünü azaltırlar. Kardiyak kontraktile üzerindeki bu baskılayıcı etki LA ilacın sinir bloke edici anestezik potensine paraleldir (Hadzic 2013). Aşırı dozda bupivakain kullanımının neden olduğu kardiyotoksitenin tedavisi zordur ve sağlıklı genç bireylerde ölüme neden olmuştur (Trevor ve ark 2010). Şiddetli toksisitelerde semptomatik tedavi uygulanır, spesifik bir antidot bulunmamaktadır (Trevor ve ark 2010). Bu çalışmada LA ile benzer şekilde perinöral yolla uygulanan 800 µg ondansetronun bupivakaine bağlı LA etki süresini kısalttığını bulduk. Ancak sistemik yolla uygulanan ondansetronla aynı etki gözlenmemiştir. Bu koşullar altında sistemik toksisitede sistemik yolla uygulanan ondansetronun etkilerini kestirmek mümkün değildir. Ayrıca ondansetronun da yüksek dozlarının kardiyak yan etkilere sebep olabileceği

bilinmektedir. Bu etkilerin LA toksisitesi varlığından nasıl etkileneceğini de kestirmek mümkün değildir. Tüm bu sebeplerle birlikte LA toksisitesi üzerine ondansetronun etkilerini araştıran yeni moleküler simülasyon araştırmaları ve deneysel çalışmaların yapılması gerektiği kanısındayız.

5-HT'nin ağrı üzerine etkileri kompleks ve kafa karıştırıcıdır (Alhaider ve ark 1991). Selektif 5-HT₃ reseptör antagonisti ondansetronun analjezi ve anestezi üzerine etkileri ile ilgili çalışmaların sonuçları da benzer şekilde değişken ve komplekstir (Kelsaka ve ark 2002a, 2002b, Fassoulaki ve ark 2005, Paraskeva ve ark 2009). Çalışmaların çoğu ondansetronun ağrı üzerine etkilerinde yoğunlaşmıştır. Pek çok deneysel çalışma 5-HT'nin ya da 5-HT₃'ün ağrı ile ilgili nosiseptif yanıtları modüle ettiğini göstermiştir (Ali ve ark 1996, Bravo-Hernandez ve ark 2012). Ancak 5-HT'nin nosiseptif yanıtı katkısı nosiseptif uyarının tipine, periferde ya da santral bölgede bulunun reseptörün doğasına ve tipine bağlı olarak değişir ve nosiseptif iletim 5-HT tarafından inhibe edilebilir ve/veya kolaylaştırılabilir (Alhaider ve ark 1991, Bravo-Hernandez ve ark 2012).

Glaum ve ark (1988) ratlarda 5-HT enjeksiyonuna bağlı hot plate ve tail flick testleriyle tespit edilen antinosiseptif etkinin yine intratekal yolla uygulanan 5-HT₃ reseptör antagonisti ile geri döndürüldüğünü bildirmişlerdir. Bir diğer benzer çalışmada Glaum ve ark (1990) intratekal yolla uygulanan bir 5-HT₃ agonisti olan 2-me-5-HT isimli maddeye bağlı antinosiseptif etkinin yine intratekal yolla uygulanan 5-HT₃ reseptör antagonisti ile dozla ilişkili olarak geri döndürüldüğünü bildirmişlerdir. Bu iki çalışmada kullanılan testler sadece duyuşsal yanıtı değerlendirmek için kullanılabilir, motor yanıtı değerlendirmek mümkün değildir. Ancak bu çalışma bize spinal uygulanan 5-HT₃ reseptör antagonistinin LA'lar gibi motor blok yapmadığını dolaylı olarak göstermektedir. Bunlarla birlikte 5-HT'nin SSS'ye uygulanmasının (Jordan ve ark 1979, Fasmer ve ark 1983, Vaught ve Scott 1988) ve periferik sinir sistemi uygulamalarının ağrıyı stimüle ettiği de bildirilmiştir (Alhaider ve ark 1991).

Apiliogullari ve ark (2015) ratlarda LA olan artikaine bağlı oluşan termal uyarıya antinosiseptif etki süresi üzerine sistemik ve lokal uygulanan ondansetronun etkisini araştırmışlardır. Bu amaçla termal ağrı modeli kullanmışlardır. 21 adet ratın arka pençesinde intraplantar alana 50 µL %0,4'lük epinefrin ile kombine artikain enjeksiyonu yapılmıştır. Grup 1'e artikain enjeksiyonunun uygulandığı bölgeye lokal

olarak 50 µL ondansetron uygulanmış, grup 2'ye 50 µL sistemik etki için İP ondansetron uygulanmış, grup 3'te (plasebo grubu) artikain enjeksiyonunun uygulandığı bölgeye lokal olarak salın enjeksiyonu uygulanmıştır. LA'nın termal antinosiseptif etkisi üzerine ondansetronun etkileri incelenmiştir. Sistemik ondansetron grubu ve plasebo grubu ile karşılaştırıldığında, lokal ondansetron enjeksiyonu uygulanan ratlarda blok süresinde belirgin azalma olduğu belirlenmiştir. Yazarlar ilk defa ondansetronun LA ile aynı bölgeye uygulandığında LA'larla oluşturulan termal uyarıya antinosiseptif etki (lokal analjezik etki) süresini belirgin şekilde kısalttığını bulmuşlardır. Ondansetron bizim çalışmamızda Apiliogullari ve ark (2015)'nin çalışmasına benzer şekilde periferik, ancak kalın bir sinir olan siyatik sinire uygulanmıştır. Bizim çalışmamızda da sistemik ondansetron LA etki süresini kısaltmamış ancak lokal uygulanan ondansetron LA bağlı lokal analjezik etki süresini anlamlı şekilde kısaltmıştır. Apiliogullari ve ark (2015)'nin çalışmasından farklı olarak bu çalışmada epinefrin içermeyen amid grubu uzun etkili LA bupivakain kullanılmıştır. Her iki çalışma birlikte değerlendirildiğinde ondansetronun periferik uygulamasının hem epinefrinli hemde epinefrinsiz amid grubu LA'lara bağlı lokal analjezik etki süresini (duyusal blok süresini) kısalttığı söylenebilir. Ayrıca bizim çalışmamızda ondansetronun LA'ya bağlı motor blok süresini ve derin duyu bloğu süresini de dozla ilişkili olarak da kısalttığı ilk defa gösterilmiştir. Ester tipi LA'lar ve diğer LA uygulamaları ile elde edilen rejyonel anestezi teknikleri üzerine ondansetronun etkilerinin araştırıldığı yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

Bravo-Hernandez ve ark (2012) ratlarda formalinle indüklenen sekonder allodini ve hiperaljezi üzerine periferik ve spinal 5-HT₃ reseptörlerinin rolünü araştırmışlar. Çalışmalarında formalinle sağlanan akut nosiseptif davranışlar (sakinme ve yalama/kaldırma), her iki pençedeki uzun dönem sekonder mekanik allodini ve hiperaljezi aracılığı ile takip edilmiştir. Bu deneyde test edilecek ilaçların formalinin sağladığı mekanik allodini ve hiperaljeziyi artıracığı ya da azaltacağı öngörülerek deneğe, test ilaçları (ondansetron, 5-HT, 1-(m-chlorophenyl)-biguanide (m-CPBG, selektif 5-HT₃ reseptör agonisti)) ve %0,5 ya da %1'lik formalin enjeksiyonları yapılmış. Periferik ipsilateral olarak formalinden 10 dk önce 5-HT ve m-CPBG uygulamasının, %0,5 formalin ile indüklenen sekonder allodini ve hiperaljeziyi her iki pençede artırdığı görülmüştür. Formalin enjeksiyonundan önce

spinal uygulanan m-CPBG'nin formalinle indüklenen sekonder hiperaljeziyi her iki pençede artırdığı fakat allodiniyi artırmadığı görülmüş. Formalin enjeksiyonundan önce, periferik ipsilateral ve spinal uygulanan ondansetronun %1 formalinle indüklenen sekonder mekanik allodini ve hiperaljeziyi her iki pençede önlediği görülmüş. 5-HT ve m-CPBG'nin periferik pronosiseptif etkilerinin periferik ondansetron ile, spinal uygulanan m-CPBG'nin etkilerinin yine spinal uygulanan ondansetron enjeksiyonu ile önlediği gösterilmiştir. Formalin uygulamasından 6 gün sonra uygulanan spinal ondansetronun formalinle indüklenen sekonder mekanik allodini ve hiperaljeziyi her iki pençede geri döndürdüğü görülmüştür. Bu sonuçlar ile formalinle indüklenen sekonder allodini ve hiperaljezi gelişiminde 5-HT 5-HT₃ reseptörleri üzerinden katkıda bulunduğunu ve ondansetronun bu etkileri geri çevirdiği sonucuna ulaşılmıştır. Bu çalışmanın sonucu ondansetronun periferde de lokal analjezik etki göstermesi sebebiyle bizim çalışmamızın sonucundan farklıdır. Bu farklılığın LA ve formalinin analjezi ve hiperaljezi üzerine etki mekanizmalarının muhtemelen birbirinden farklı etki mekanizmaları olduğundan ya da ortamdaki ajanın türüne göre ondansetronun etki mekanizmasının değişmesinden kaynaklanıyor olabileceği kanısındayız.

Tramadol mü opioid reseptörlerinde zayıf şekilde agonistik etki göstererek, 5-HT ve noradrenalinin desendan inhibitör yollarda geri alımını (re-uptake) inhibe ederek antinosiseptif olarak rol oynar (Grond ve Sablotzki 2004). Bir meta analizde ondansetron alan hastalarda artmış postoperatif tramadol gereksinimi olduğu tespit edilmiştir (Stevens ve ark 2015). Ancak aynı etki parasetamol (Minville ve ark 2010, Bhosale ve ark 2015) ve alfentanil (Petersen-Felix ve ark 1994) için geçerli değil gibi görünmektedir. Bhosale ve ark (2015) yaptıkları klinik çalışmada lokal anestezi altında kulak burun boğaz cerrahisi planlanan hastalarda postoperatif ondansetron ve parasetamolün farmakodinamik ilişkisini araştırmışlardır. Bu çalışmada ondansetron ile parasetamol arasındaki farmakodinamik etkileşimler sonucunda ondansetronun parasetamolün analjezik etkilerini artırdığı, postoperatif analjezik gereksinimini azalttığı ve postoperatif konfor düzeyini artırdığını göstermişlerdir. Tramadolün tek başına fentanil, meperidin ve sufentanilde olduğu gibi Na⁺ kanalları üzerine etki ederek LA benzeri etki gösterdiği bildirilmiştir (Tsai ve ark 2001). Spesifik mü opioid reseptör antagonisti naloksan tarafından bu etkinin antagonize edilememesi fentanil, meperidin ve sufentanilde olduğu gibi bu etkinin opioid reseptörlerinden

bağımsız olduğu sonucunu doğurmuştur (Tsai ve ark 2001). Meperidine bağlı LA benzeri etkide olduğu gibi tramadolün LA benzeri etkisinde de gerçek LA'lardan farklı etki mekanizmalarının yada farklı reseptör bağlanma bölgelerinin sorumlu olduğu bildirilmiştir (Braun ve ark 2000, Mert ve ark 2002). Her ne kadar ondansetron kullanılan hastalarda postoperatif tramadol ihtiyacının artabileceği bildirilmiş olsada bu etkinin mekanizması açık değildir ve bu etkiden teorik olarak ondansetron ve tramadolün serotonin üzerine etkileri sorumlu tutulmaktadır (Stevens ve ark 2015). Bu koşullar altında ondansetronun tramadol gibi LA benzeri etki gösteren ajanlara bağlı oluşan lokal anestezi üzerine etkisini tahmin etmek mümkün değildir. Literatür taramamıza göre ondansetronun tramadol ile ya da diğer opioidlerle oluşturulan LA benzeri etki üzerine etkilerini araştıran bir çalışmaya rastlanmamıştır.

Rat beyninden izole edilmiş nöronlarda yapılan deneylerde ondansetronun doz bağımlı şekilde Na kanallarını bloke ettiği gösterilmiştir (Ye ve ark 1997). Na kanallarını bloke etmesi LA'ya benzer özellikleri olduğunu göstermektedir (Ye ve ark 1997). Ye ve ark (1997) bu sonucu *in vivo* olarak doğrulamak istemişler ve tail-flick testi kullanarak ondansetronun LA etkilerini araştırmışlardır. Deneysel çalışmalarında ratların kuyruk bölgesine 80 µg, 160 µg ve 200 µg ondansetron, %1,5 lidokain (0,2 ml) subkutanöz olarak enjekte etmiş ve ratların termal ağrıya yanıtlarını değerlendirmişlerdir. Çalışmalarının sonucunda ondansetronun dozla ilişkili olarak tail-flick süresini uzattığını yani LA'ya benzer özelliklere sahip olduğu ve bu etkinin lidokainden 15 kat daha güçlü olduğunu bildirmişlerdir (Ye ve ark 1997). Bu çalışmada değerlendirilen etkinin duyuşsal blok (lokal analjezik etki) olduğu dikkate alınmalıdır. Bizim çalışmamızda ondansetronun 200 µg, 400 µg ve 800 µg lık dozları içinden sadece 800 µg'lık dozun LA etkisinin olup olmadığı ve nörotoksik etkisinin olup olmadığı araştırılmıştır. Ye ve ark (1997) 200 µg ondansetronun kuyruğa subkutanöz enjeksiyonu ile lokal anestezi oluşturabilirken bizim çalışmamızda 800 µg'lık doz ile siyatik sinirde motor blok ya da duyuşsal blok oluşmaması uygulama yerinin farklılığından, bu bölgelerdeki 5-HT reseptör tiplerinin dağılımının farklı olma ihtimalinden ve nosiseptif uyarının farklı olmasından (termal, mekanik) kaynaklanıyor olabilir. Ayrıca çalışmamızda lokal anestezi oluştuktan sonra ondansetron uygulamasının dozla ilişkili olarak LA etki süresini kısaltması ondansetron ve bupivakain arasında yarışma olabileceğini

düşündürmektedir. Ancak bu etkinin açıklığa kavuşturulabilmesi için elektrofizyolojik çalışmalara ihtiyaç vardır.

Literatür taramamıza göre ondansetronun LA'nın etkilerine benzer etki gösterdiği yada arttırdığı ile ilgili az sayıda olmakla birlikte klinik araştırma sonuçları da bulunmaktadır (Ambesh ve ark 1999, Kelsaka ve ark 2002a, 2002b Farouk 2009, Çetingök ve ark 2012, Zahedi ve ark 2012, Honarmand ve ark 2013).

Genel anestezi altında çeşitli gastrointestinal cerrahi operasyonlar planlanan 80 yetişkin hastada yapılan randomize kontrollü çift kör çalışmada propofolün İV enjeksiyonuyla meydana gelen ağrıya ondansetronun etkisi araştırılmıştır. Çalışmada propofol enjeksiyonu öncesinde 1. gruba 2 ml %0.9 salin, 2. gruba 4mg (2 mg.ml⁻¹) ondansetron İV olarak verilmiştir. Bir dk sonra propofolün İV infüzyonu uygulanmıştır. Ondansetron uygulanan grupta propofol enjeksiyon ağrısının belirgin olarak azaldığı gözlenmiştir (Ambesh ve ark 1999). Çetingök ve ark (2012)'nin 300 hastada gerçekleştirdiği bir çalışmada ondansetronun propofol enjeksiyon ağrısının önlenmesinde basit ve güvenli bir yöntem olabileceği bildirilmiştir. Ayrıca lidokainden sonra en etkili ilaç grubunun ondansetron olduğu belirlenmiştir (Çetingök ve ark 2012). Benzer şekilde Zahedi ve ark (2012)'nin 135 hastada gerçekleştirdikleri çalışmada propofol enjeksiyon ağrısının önlenmesinde ondansetron ve tramadolün plaseboya kıyasla belirgin derecede etkin oldukları gösterilmiştir. Kelsaka ve ark (2002a) propofol enjeksiyon ağrısının önlenmesinde ondansetron ve lidokainin plaseboya göre ağrıyı önlemede başarılı olduğu sonucuna varmışlardır. 60 hastada yapılan bir diğer çalışmada roküronyum enjeksiyon ağrısının önlenmesinde kullanılan ondansetronun lidokaine göre düşük ancak plasebo grubuna göre yüksek etkin olduğu gösterilmiştir (Kelsaka ve ark 2002b).

30 hastada yapılan çalışmada RİVA'da lidokain ile kombine edilen 4 mg ondansetronun intraoperatif ve postoperatif analjezik gereksiniminde azalma, motor ve duysal blok kalitesinde artma, turnikeye bağlı ağrıda azalma ve anestezi kalitesinde yan etki profilinde artışa neden olmaksızın artış sağladığı gösterilmiştir (Farouk 2009). Honarmand ve ark (2013) RİVA'da lidokain ile kombine edilen 8 mg ondansetronun intraoperatif ve postoperatif 24 saatte analjezik ihtiyacı, duysal ve motor blok geri dönme süreleri üzerine etkilerini plasebo kontrollü bir çalışma ile değerlendirmişlerdir. El cerrahisine alınacak 90 hasta 3 gruba ayrılmıştır. 1. grupta 3

mg.kg⁻¹ %2'lik lidokain salin ile 40 ml ye dilüe edilmiş, 2. grupta 8 mg ondansetron 3 mg.kg⁻¹ %2'lik lidokainle kombine edilerek salinle 40 ml ye dilüe edilmiş, 3. grupta 3 mg.kg⁻¹ %2'lik lidokain 40 ml salinle dilüe edilerek verilmiştir. 3. gruba ayrıca RİVA uygulanmayan bir bölgeden 8 mg ondansetron İV olarak verilerek sistemik ondansetron grubu oluşturulmuştur. Duyusal blok varlığı 30 saniye aralıklarla 22 G'lik iğne ile uygulanan pinprick testi ile değerlendirilmiştir. Hastaların median, ulnar, radyal, medial antebrakiyal ve lateral antebrakiyal kutanöz sinirlerin dermatomal duyusal dağılımları değerlendirilmiştir. Ayrıca postoperatif 2, 4, 8, 12 ve 24. saatlerde hastaların hemodinamik değerleri ve VAS skorları kaydedilmiştir. Lidokaine 8 mg ondansetron eklenen RİVA'da (2. grup) intraoperatif ve postoperatif 24 saatte analjezik ihtiyacında azalma, duyusal ve motor blok geri dönme sürelerinde artış olduğu gösterilmiştir. RİVA ile yapılan çalışmaların sonucu bizim sonucumuzla örtüşmemektedir. Genel olarak ondansetronun lokal anesteziklerle benzerliği/etkileşiminin araştırıldığı yukarıda bahsi geçen çalışmalarda ondansetronun lokal analjezik yada anestezi etkilerinden 5-HT₃ reseptörleri, Na kanalı ve mü opioid reseptör agonisti etkilerinin birlikte yada tek başına sorumlu olabileceği sonucuna varılmıştır (Ambesh ve ark 1999, Kelsaka ve ark 2002a, 2002b, Farouk 2009, Zahedi ve ark 2012, Honarmand ve ark 2013). Bu çalışmaların hiçbirinde bizim çalışmamızda olduğu gibi önce LA verilip arkasından ondansetron verilmemiştir. Bizim çalışmamıza göre LA volümünün 2 katı volümde ondansetron (0,2 ml bupivakaine karşılık 0,4 ml ondansetron) 200 µg ve 400 µg dozlarında etkisiz iken 800 µg dozunda LA etki süresini kısaltıcı etki göstermiştir. RİVA uygulamasında bizimkine benzer şekilde lokal anestezi ve ondansetron aynı ortamda bulunmaktadır. RİVA uygulamasında 3 mg.kg⁻¹ lidokain (70 kg için 10,5 ml %2 lidokain) 40 ml SF içinde hastaya uygulanmaktadır. 4 mg ondansetron ve 8 mg ondansetron sırasıyla 2 ml ve 4 ml içinde bulunmaktadır. Yani 40 ml'lik solüsyonda 4 ml ondansetron ve 10,5 ml lidokain bir arada bulunmaktadır. Bizim çalışmamızla örtüşmeyen bu sonuçlar kullanılan dozların ve volümlerin farklılığından kaynaklanıyor olabilir.

Son yıllarda postoperatif bulantı kusma tedavisinde kullanılan ondansetronun spinal anesteziye bağlı duyusal blok üzerine etkileri anesteziistlerin ilgisini çekmiştir. 5-HT₃ reseptör antagonistlerinin İV kullanımının, spinal anesteziye bağlı motor ve duyusal blok üzerine etkileri konusunda sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır. Bu

çalışmaların ortak sonucu ondansetronun (ya da granisetronun) motor blok süresi üzerine etkisinin olmadığıdır (Fassoulaki ve ark 2005, Mowafi ve ark 2008, Paraskeva ve ark 2009, Samra ve ark 2011, Rashad ve Farmawy 2013). Duyusal blok süresi üzerine ise etkisiz ya da klinik açıdan tartışmalı olabilecek düzeyde minimal kısaltıcı bir etkinin olabileceğidir (Fassoulaki ve ark 2005, Mowafi ve ark 2008, Rashad ve Farmawy 2013).

Spinal anestezi üzerine 5-HT₃ reseptör antagonistlerinin etkileri ile ilgili ilk klinik araştırma Fassoulaki ve ark (2005) tarafından yapılmıştır. Bu çalışmada transüretral cerrahi yapılacak olan 54 erkek hastaya %5'lik hiperbarik lidokain ile spinal anestezi uygulanmıştır. Hastalar kontrol grubu ve ondansetron grubu olmak üzere rastgele iki gruba ayrılmıştır. Ondansetron grubunda hastalara operasyondan bir gece önce ve spinal bloktan hemen önce 4 mg ondansetron sırasıyla oral ve İV olarak verilmiştir. Duyusal blok seviyesi spinal enjeksiyondan 20, 25 ve 30 dk sonra değerlendirilmiştir. Motor blok derecesi lidokain enjeksiyonunda 30, 60 ve 90 dk sonra modifiye bromage skalası ile değerlendirilmiştir. Örneklem büyüklüğü duyusal blok seviyesinden bir dermatomal seviyede fark olmasını anlamlı kabul ederek, %80 güç ile kontrol grubunda 26, ondansetron grubunda 28 olacak şekilde seçilmiştir. İki hasta da kontrol grubunda, beş hasta da ondansetron grubunda teknik sebeplerle duyusal blok değerlendirilememiştir. Sonuç olarak ondansetron grubunda sadece 30. dk'da duyusal blok seviyesi, kontrol grubu ile bir dermatomal seviye olacak şekilde düşük bulunmuştur (Kontrol grubunda T12 iken ondansetron grubunda L1). Diğer ölçümlerde gruplar arasında fark bulunmamıştır. Motor blok dereceleri açısından da gruplar arasında herhangi bir ölçüm periyodunda fark görülmemiştir. Yazarlar çalışmalarının sonucunda ölçümlerin uzun süreli yapılmaması gibi limitasyonlarına rağmen ondansetronun lidokain ile oluşturulan spinal bloğun duyusal komponentini antagonize ettiğini bildirmişlerdir. Bu çalışma motor blok devam etmesine rağmen duyusal bloğun erken geri dönme ihtimali yüzünden spinal anestezinin cerrahi işlem için ondansetron kullanılan hastalarda daha erken yetersiz hale gelebileceğini vurgulaması açısından önemli görünmekle birlikte klinik açıdan anlamı tartışmalıdır (http://journals.lww.com/surveyanesthesiology/Citation/2006/04000/Effects_of_Non-steroidal_Anti-inflammatory_Drugs_on.36.aspx). Nitekim 2009 yılında Dr Fassoulaki'nin de ekipte olduğu yeni bir çalışma Paraskeva ve ark (2009) tarafından dizayn edilmiştir. Bu çalışmada ropivakain ile oluşturulan spinal anestezi üzerine

ondansetronun etkileri araştırılmıştır (Paraskeva ve ark 2009). Araştırma transüretal cerrahi girişimde bulunulacak 50 erkek hasta üzerinde yürütülmüştür. Hastalar rastgele deney ve plasebo grubu olarak ayrılmıştır. Araştırmada deney grubuna dahil edilen hastalara cerrahi girişimin yapılmasından bir gece önce ve spinal blok öncesi 8 mg ondansetron verilmiştir. Duyusal ve motor blok intratekal enjeksiyondan 30 dk sonra ve 30 dk aralıklarla değerlendirilmiştir. Araştırmanın sonucunda spinal blok süresiyle ilgili olarak spinal enjeksiyondan 180 dk sonra duyusal blok kontrol grubundaki hastaların 22'sinden 11'inde mevcutken ondansetron grubunda 24 hastanın 16'sında saptanmıştır. Motor blok ise kontrol grubunda 22 hastanın 1'inde tesbit edilmiş, ondansetron grubunda ise 24 hastanın hiçbirinde tesbit edilmemiştir. Bu çalışmanın sonucuna göre ondansetronun ropivakain ile oluşturulan spinal anesteziye bağlı duyusal ve motor blok süreleri üzerine etkisi bulunmamıştır.

Samra ve ark (2011) transüretal mesane rezeksiyonu planlanan 60 hastada yapılan çalışmada spinal yolla uygulanan hiperbarik bupivakainden 15 dk önce uygulanan 4 mg ondansetronun motor ve duyusal blok üzerine etkisinin plaseboya göre anlamlı farklılık göstermediğini bildirmiştir. Ülkemizde yapılan bir çalışmada subaraknoid enjeksiyondan önce İV 8 mg ondansetron, bupivakain ve fentanil ile oluşturulan duyusal blok süresini kontrol grubuna göre yaklaşık 30 dk kısaltmıştır. Motor blok süresinde ise değişiklik yapmamıştır (Selçuk ve ark 2009).

Granisetron, ondansetron gibi selektif 5-HT₃ reseptör antagonistidir. Perioperatif ve kemoterapi-radyoterapi ile indüklenen bulantı ve/veya kusmanın tedavisi ya da önlenmesinde kullanılan potent bir antiemetiktir (Mowafı ve ark 2008). Mowafı ve ark (2008)'nin yaptığı çalışmada 40 hasta alınmış, intratekal 12,5 mg %0,5'lik bupivakainle oluşturulan motor ve duyusal blok üzerine İV granisetronun etkileri araştırılmıştır. Spinal anestezi öncesi hastaların 20 tanesine 1 mg granisetron, diğer 20 tanesine salin İV olarak verilmiş. Yapılan değerlendirmede iki grup arasında motor blok süresi açısından belirgin fark gözlenmezken, duyusal blokta İV granisetron uygulanan hastalarda daha hızlı düzelme gözlenmiştir. Rashad ve Farmawy (2013)'nin yaptığı çalışmada 60 gebede %0,5 hiperbarik bupivakain ile oluşturulan spinal anestezi altında sezaryen operasyonu olanlarda uygulanan İV ondansetron ve granisetronun motor-duyusal blok üzerine etkileri plasebo grubu ile karşılaştırılmıştır. Gebeler 3 gruba ayrılmış. Spinal anesteziden 5 dk önce grup I'e 4 mg ondansetron 10 ml salin ile dilüe edilerek, grup II'ye 1 mg granisetron 10 ml salin

ile dilüe edilerek ve Grup III'e 10 ml salin verilmiştir. Motor blok ve duyuşal blok tamamen ortadan kalkana kadar 15 dk'da bir değęlendirilmiř. Duyusal blok geri döne süresi granisetron grubunda (granisteron grubunda 159.8 dk, ondansetron grubunda 181 dk ve salin grubunda 179.5 dk) diğerlerine göre belirgin olarak daha kısa bulunurken motor blok süreleri açısından gruplar arasında fark bulunmamıştır. Bizim çalışmamızdan farklı olarak bu çalışmalarda 5-HT₃ reseptör antagonistleri İV olarak uygulanmıştır. Bizim çalışmamızın sonuçlarına göre ondansetron periferde LA ile aynı bölgeye uygulandığında LA antagonisti etki göstermektedir. 5-HT'nin periferde ve SSS'deki karmaşık etkilerinden dolayı ondansetronun periferik etkilerinden elde edilen sonuçlarla spinal uygulamasının etkilerini öngörmek mümkün değildir. Bu nedenle spinal aralığa uygulanan ondansetronun spinal anesteziye bağlı motor ve duyuşal blok üzerine etkilerinin araştırıldığı yeni deneysel ve klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.

Ratlarda 10 µg intratekal bupivakainin analjezik etkisinin 1 mg.kg⁻¹ İP ondansetron ile azaldığı ve bu azalmanın 4 mg.kg⁻¹ İP ondansetron ile daha da belirgin olduğu gösterilmiştir (Özay ve ark 2008). Özay ve ark (2008)'nın çalışmasının primer amacı intratekal bupivakain ile motor blok oluşmaksızın oluşturulan duyuşal blok üzerine ondansetronun etkilerinin araştırılması olmuştur. Bu nedenle çalışmalarında ondansetronun spinal anesteziye bağlı motor blok üzerine etkileri değęlendirilememiřtir. Yazarlar sistemik ondansetronun dozla ilişkili olarak bupivakainin analjezik etki süresini kısaltmasını bupivakainin spinal kanalda 5-HT artışı yapmasına (Naesh ve ark 1995) ve bu etkinin sistemik dolaşımdan intratekal alana geçen ondansetronla (Costall ve Naylor 2004) geri döndürülmesine bağlamışlardır.

Ondansetron ölkemizde oral, İV ve intramusküler olarak kullanılmak üzere ruhsatlıdır (<http://www.ilacprospektusu.com/ilac/78/zofran-8-mg-1-ampul>). Literatür ve internet kaynaklı araştırmalar ondansetronun insanlarda rektal (<http://www.netdoctor.co.uk/cancer/medicines/zofran-suppositories.html>, Jann ve ark 1998), subkutan (Reichmann ve Kirkbride ark 2012), sublingual (Bethune-Volters ve ark 2006), epidural (Han ve ark 2007) ve transdermal film şeklinde (Can ve ark 2013) kullanımı olduğunu göstermektedir. 2 mg ile 32 mg aralığında İV kullanımı olmakla birlikte 32 mg'ın kardiyak aritmi yapıcı etkileri dolayısıyla kullanımı önerilmemektedir (Doggrell ve Hancox 2013). Bu yayınların içinde özellikle

insanlarda epidural kullanımı nörotoksitenin gözlenmemiş olması açısından önemlidir.

Çalışmamızda anestezi altındaki ratta siyatik sinirde LA'ya bağlı motor blok oluşup oluşmadığının anlaşılması için sinir stimülatörü kullanılarak 0,2-0,5 mA aralığında elektriksel uyarı verilmiştir. Rat siyatik siniri üzerinde 0,5 mA'lık akımın nöropatolojik değişikliğe neden olmadığı bilinmektedir (Grant ve ark 1992). Bu nedenle bu çalışmada sinir stimülatörü ile verilen maksimum uyarı 0,5 mA olarak belirlenmiştir. Bu çalışmada TEM analizi ile incelenen tüm miyelinli aksonlar, miyelinsiz aksonlar, schwan hücreleri ve tüm perineurium ultrastrüktürel olarak normal idi. Çalışmada incelenen myelinli aksonlarda myelin katmanlarında ayrılma (skor değeri: 1), myelin katmanlarında kesinti (skor değeri: 2) ve bal peteği görünümü (skor değeri: 3) izlenmedi. Bu sonuçlar tüm gruplarda aynı olduğu için 0,5 mA elektriksel stimülasyonun, bupivakainin, bupivakainle birlikte ondansetron kullanımının ve sadece ondansetron kullanımının nörotoksik olmadığını göstermektedir. Bizim sonucumuza benzer şekilde McAlvin ve ark (2014)'nin çalışmasında 0,6 ml % 0,5 bupivakainin rat siyatik siniri çevresine uygulanmasının ışık mikroskopisi analizine göre nörotoksik olmadığı bildirilmiştir. Han ve ark (2007)'nin epidural ondansetron uygulayacakları klinik çalışma öncesi spinal ondansetron uygulamasının nörotoksik etkilerini ışık mikroskopisi ve elektron mikroskopisi ile değerlendirmek üzere bir çalışma yapmışlardır. Çalışmalarının sonunda 10 µl volümde intratekal aralığa 10 µg ve 20 µg dozlarında uygulanan spinal ondansetronun nörotoksik olmadığını bildirmişlerdir. Çalışmanın devamında epidural morfine bağlı bulantı kusmayı gidermek için insanlara epidural 8 mg ondansetron (48 saatte gidecek şekilde ropivakain ve morfin ile birlikte infüzyon şeklinde) uygulanmış ve klinik seyirde nörotoksisite ile uyumlu bulguya rastlanmamıştır. Bu sonuçlar bizim sonucumuzla benzerdir.

Bu çalışmanın bazı limitasyonları vardır. İlk olarak, çalışmada ondansetronun LA etkisi sadece 800 µg'lık dozu kullanılarak ve siyatik sinir üzerinde araştırılmıştır. Farklı dozlar ve farklı uygulama bölgeleri ve farklı ağrı modelleri üzerinde bu etki yeniden araştırılmalıdır. Ayrıca, çalışmamızda LA olarak amid türevi olan bupivakain kullanıldı. Amid tipi ve ester tipi LA'ların 5-HT₃ reseptörleri ile etkileşimi farklıdır (Ueta ve ark 2007). Bu nedenle özellikle ester tipi LA olmak üzere farklı LA'larla çalışmanın tekrarlanması, sonuçların genellenebilmesi için

gereklidir. Son olarak alışmamızda LA etkisi üzerine ondansetronun hangi mekanizma ile geri döndürücü etki gösterdiği açık değildir. Her ne kadar teorik olarak Na kanalları çoğunlukla lokal anestejik etkiden sorumlu tutulsada bu konu net değildir. LA'ların Na, K kanalları üzerine etkisi ve perinöral Ca⁺ seviyelerinden etkilenme oranları dolayısıyla LA etki mekanizmaları da farklı olabilir (Brau ve ark 2000, Mert ve ark 2002). Bu farklılığa bağlı olarak ondansetronun iyon kanalları ve reseptörler düzeyinde etkilerinin araştırılması gerekmektedir.

5. SONUÇ ve ÖNERİLER

Bu çalışma ile aşağıdaki sonuçlara ulaşılmıştır:

-Ondansetron bupivainle aynı bölgeye uygulandığında dozla ilişkili olarak LA antagonisti etki göstermektedir.

-Ondansetronun LA antagonisti etkisi sistemik bir etki değildir.

-800 µg ondansetronun tek başına perinöral uygulamasının LA etkisi yoktur.

-Perinöral bupivakain uygulamasının TEM analizi sonuçlarına göre nörotoksik etkisi yoktur.

-Perinöral ondansetron uygulamasının TEM analizi sonuçlarına göre nörotoksik etkisi yoktur.

- Perinöral bupivakain ve 200 µg, 400 µg veya 800 µg ondansetronun birlikte uygulamasının TEM analizi sonuçlarına göre nörotoksik etkisi yoktur.

-Ondansetronun LA etkisini antagonize ettiği bu mekanizmanın anlaşılabilmesi için invivo ve invitro yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

-Farklı rejyonal bloklar ya da LA toksisitesinin geri döndürülmesi üzerine etkilerinin araştırılması için yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

6. KAYNAKLAR

- Alhaider AA, Lei SZ, Wilcox GL. Spinal 5-HT₃ receptor-mediated antinociception: possible release of GABA. *The Journal of neuroscience*. 1991;11(7):1881-8.
- Ali Z, Wu G, Kozlov A, Barasi S. The role of 5-HT₃ in nociceptive processing in the rat spinal cord: results from behavioural and electrophysiological studies. *Neurosci Lett*. 1996;208(3):203-7.
- Ambesh SP, Dubey PK, Sinha PK. Ondansetron pretreatment to alleviate pain on propofol injection: a randomized, controlled, double-blinded study. *Anesthesia & Analgesia*. 1999;89(1):197-9.
- Apilhogulları S, Ileri Z, Onal O, Taylan SB, Saltali AO, Bariskaner H, Celik JB. The reversal effect of ondansetron on local anesthesia in the thermal pain model of rats. *The 12th Congress of the European Association for Clinical Pharmacology and Therapeutics (EACPT 2015)*, taking place 27-30 June 2015 in Madrid, Spain.
- Arali V, Mytri P. Anaesthetic Efficacy of 4% Articaine Mandibular Buccal Infiltration Compared To 2% Lignocaine Inferior Alveolar Nerve Block in Children with Irreversible Pulpitis. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*. 2015 Apr, Vol-9(4): ZC65-ZC67.
- Arcioni R, Della Rocca M, Romano S, Romano R, Pietropaoli P, Gasparetto A. Ondansetron inhibits the analgesic effects of tramadol: a possible 5-HT₃ spinal receptor involvement in acute pain in humans. *Anesth Analg* 2002 Jun;94(6):1553-7.
- Barrot M. Tests and models of nociception and pain in rodents. *Neuroscience*. 211 (2012) 39-50.
- Bethune-Volters A, Chidiac J, Bensaoula O, Delgado A, Di Palma M. A randomized, double-blind trial assessing the efficacy and safety of sublingual metopimazine and ondansetron in the prophylaxis of chemotherapy-induced delayed emesis. *Anti-cancer drugs*. 2006;17(2):217-24.
- Bhosale UA, Khobragade R, Naik C, Yegnanarayan R, Kale J. Randomized, double blind, placebo controlled study to investigate the pharmacodynamic interaction of 5-HT₃ antagonist ondansetron and paracetamol in postoperative patients operated in an ENT department under local anesthesia. *Journal of basic and clinical physiology and pharmacology*. 2015;26(3):217-22.
- Bilgin TE. History of Pioneers and Discoveries at Anesthesia-Anesteziye Öncüler ve Keşifler Tarihi. *Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Lokman Hekim Tıp Tarihi ve Folklorik Tıp Dergisi*. 2013;3(2):37-52.
- Boynes S, Riley A, Milbee S, Bastin M, Price M, Ladson A. Evaluating complications of local anesthesia administration and reversal with phentolamine mesylate in a portable pediatric dental clinic. *General dentistry*. 2013;61(5):70-6.
- Bräu M, Koch E, Vogel W, Hempelmann G. Tonic blocking action of meperidine on Na⁺ and K⁺ channels in amphibian peripheral nerves. *Anesthesiology*. 2000;92(1):147-55.
- Bravo-Hernández M, Cervantes-Durán C, Pineda-Farias JB, Barragán-Iglesias P, López-Sánchez P, Granados-Soto V. Role of peripheral and spinal 5-HT₃ receptors in development and maintenance of formalin-induced long-term secondary allodynia and hyperalgesia. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*. 2012;101(2):246-57.
- Brummett CM, Norat MA, Palmisano JM, Lydic R. Perineural Administration of Dexmedetomidine in Combination with Bupivacaine Enhances Sensory and Motor Blockade in Sciatic Nerve Block without Inducing Neurotoxicity in Rat. *Anesthesiology*. 2008; 109:502-11.
- Butterworth JF, Mackey DC, Wasnick JD. *Morgan-Mikhail Klinik Anesteziyoloji*. Çeviren: Handan Cuhruk. 5. Baskı, Ankara, Ayrıntı Basım ve Matbaacılık. 2015; 264-68.

- Camponovo C, Wulf H, Ghisi D, Fanelli A, Riva T, Cristina D, et al. Intrathecal 1% 2-chloroprocaine vs. 0.5% bupivacaine in ambulatory surgery: a prospective, observer-blinded, randomised, controlled trial. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*. 2014;58(5):560-6.
- Can AS, Erdal MS, Güngör S, Özsoy Y. Optimization and characterization of chitosan films for transdermal delivery of ondansetron. *Molecules*. 2013;18(5):5455-71.
- Carnaval TG, Sampaio RM, Lanfredi CB, Borsatti MA, Adde CA. Effects of opioids on local anesthesia in the rat: a codeine and tramadol study. *Brazilian Oral Research*. 2013;27(6):455-62.
- Casati A, Chelly JE, Cerchierini E, Santorsola R, Nobili F, Grispigni C, et al. Clinical properties of levobupivacaine or racemic bupivacaine for sciatic nerve block. *J Clin Anesth* 2002; 14: 111-114.
- Casati A, Putzu M. Bupivacaine, levobupivacaine and ropivacaine: are they clinically different? *Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology*. 2005;19(2):247-68.
- Costall B, Naylor RJ. 5-HT₃ receptors. *Current Drug Targets-CNS & Neurological Disorders*. 2004;3(1):27-37.
- Crisp T, Stafinsky JL, Spanos LJ, Uram M, Perni VC, Donepudi HB. Analgesic effects of serotonin and receptor-selective serotonin agonists in the rat spinal cord. *General Pharmacology: The Vascular System*. 1991;22(2):247-51.
- Çetingök H, Aruğaslan G, Altun D, Balkan B, Çukurova Z, Hergünel GO. Propofol Enjeksiyon Ağrısı Önlenbilir Mi?. *Bakırköy Tıp Dergisi* 2012;8:159-165.
- De Witte JL, Schoenmaekers B, Sesler DI, Deloof T. The analgesic efficacy of tramadol is impaired by concurrent administration of ondansetron. *Anesth Analg* 2001;92:1319-1321.
- Doggrell SA, Hancox JC. Cardiac safety concerns for ondansetron, an antiemetic commonly used for nausea linked to cancer treatment and following anaesthesia. *Expert opinion on drug safety*. 2013;12(3):421-31.
- Duman A, Apilioğulları S, Tekin A, Bodur S. Günübirlilik anorektal cerrahi olgularında selektif spinal anestezi ile monitorize anestezi bakımı altında uygulanan lokal infiltrasyon anestezi yöntemlerinin karşılaştırılması. *Nobel Med* 2011; 7(2):61-66.
- Dybre H, Söderberg L, Björkman S, Carlsson C. Local Anesthetics in Lipid-Depot Formulations Neurotoxicity in Relation to Duration of Effect in a Rat Model. *Regional Anesthesia and Pain Medicine*. 2006; 31(5):401–408.
- Elliott CG. Pulmonary physiology during pulmonary embolism. *Chest Journal*, 1992; Apr;101(4 Suppl):163-171.
- Erdine S. Ağrı. 3. Baskı, İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri. 2007; 18.
- Erdogan MA, Polat A, Yucel A, Aydogan MS, Parlakpınar H, Tekin S, Durmuş M, Ersoy MO. Effects of perineural administration of dexmedetomidine in combination with levobupivacaine in a rat sciatic nerve block. *Current Therapeutic Research*. 2013;74:74-8.
- Faerber L, Drechsler S, Ladenburger S, Gschaidmeier H, Fischer W. The neuronal 5-HT₃ receptor network after 20 years of research—evolving concepts in management of pain and inflammation. *European journal of pharmacology*. 2007;560(1):1-8.
- Farouk S. Ondansetron added to lidocaine for intravenous regional anaesthesia. *European journal of anaesthesiology*. 2009;26(12):1032-6.
- Fasmer O, Berge O-G, Hole K. Similar behavioural effects of 5-hydroxytryptamine and substance P injected intrathecally in mice. *Neuropharmacology*. 1983;22(4):485-7.

- Fassoulaki A, Melemini A, Zotou M, Sarantopoulos C. Systemic ondansetron antagonizes the sensory block produced by intrathecal lidocaine. *Anesthesia and Analgesia*. 2005; 100(6): 1817-21.
- Furutani K, Kohno T. Antagonistic action of local anesthetics except at the sodium channel. *Masui The Japanese journal of anesthesiology*. 2013;62(1):44-51.
- Gerner P, Luo SH, Zhuang ZY, Djalali AG, Zizza AM, Myers RR, Wang GK. Differential block of N-propyl derivatives of amitriptyline and doxepin for sciatic nerve block in rats. *Reg Anesth Pain Med* 2005; 30:344–50.
- Giordano J, Schultea T. Serotonin 5-HT₃ receptor mediation of pain and antinociception: Implication for clinical therapeutics. *Pain Physician*. 2004;7: 141–147.
- Glaum SR, Proudfit HK, Anderson EG. Reversal of the antinociceptive effects of intrathecally administered serotonin in the rat by a selective 5-HT₃ receptor antagonist. *Neurosci Lett*. 1988;95(1):313-7.
- Glaum SR, Proudfit HK, Anderson EG. 5-HT₃ receptors modulate spinal nociceptive reflexes. *Brain research*. 1990;510(1):12-6.
- Grant GJ, Vermeulen K, Zakowski MI, Sutin KM, Ramanathan S, Langerman L, Weissman TE, Turndorf H. A rat sciatic nerve model for independent assessment of sensory and motor block induced by local anesthetics. *Anesth Analg*. 1992;75:889-94.
- Grond S, Sablotzki A. Clinical pharmacology of tramadol. *Clinical pharmacokinetics*. 2004; 43(13): 879-923.
- Hadzic A. Hadzic Periferik Sinir Blokları ve Ultrason Eşliğinde Rejyonal Anestezi İçin Anatomi. 2. Baskı, Ankara, Ayrıntı Basım ve Yayın Matbaacılık. 2013; 30, 33, 37-39.
- Han DW, Hong SW, KWON JY, Lee JW, Kim KJ. Epidural ondansetron is more effective to prevent postoperative pruritus and nausea than intravenous ondansetron in elective cesarean delivery. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica*. 2007;86(6):683-7.
- Hashimoto S, Yamashiro M, Fujita K, Yasuda A, Sunada K. Effects of epinephrine on lidocaine pharmacokinetics and blood volume in the dental pulp. *Journal of endodontics*. 2014;40(9):1370-4.
- Haus U, Spath M, Farber L. Spectrum of use and tolerability of 5-HT₃ receptorantagonists. *Scand J Rheumatol* 2004;33:12-18.
- Heavner JE. Local anesthetics. *Current Opinion in Anesthesiology*. 2007;20(4):336-42.
- Hersh EV, Moore PA, Papas AS, Goodson JM, Navalta LA, Rogy S, et al. Reversal of soft-tissue local anesthesia with phentolamine mesylate in adolescents and adults. *The Journal of the American Dental Association*. 2008;139(8):1080-93.
- Honarmand A, Safavi M, Adineh-Mehr L. Effect of adding 8 milligrams ondansetron to lidocaine for Bier's block on post-operative pain. *Advanced biomedical research*. 2013;2:52.
- Hung YC, Kau YC, Zizza AM, Edrich T, Zurakowski D, Myers RR, Wang GK, Gerner P: Ephedrine blocks rat sciatic nerve in vivo and sodium channels in vitro. *Anesthesiology*. 2005; 103:1246–52.
- Jann MW, ZumBrunnen TL, Tenjarla SN, Ward ES, Weidler DJ. Relative Bioavailability of Ondansetron 8-mg Oral Tablets versus Two Extemporaneous 16-mg Suppositories: Formulation and Gender Differences. *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy*. 1998;18(2):288-94.
- Jordan L, Kenshalo D, Martin R, Haber L, Willis W. Two populations of spinothalamic tract neuron with opposite responses to 5-hydroxytryptamine. *Brain research*. 1979;164(1):342-6.

- Jordan K, Schmoll HJ, Aapro MS. Comparative activity of antiemetic drugs. *Critical reviews in oncology/hematology*. 2007;61(2):162-75.
- Kapakin KAT. *Transmission Elektron Mikroskobu*. Yüzüncü Yıl Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi. 2007;18(1):105-10.
- Kato S. Role of serotonin 5-HT₃ receptors in intestinal inflammation. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*. 2013;36(9):1406-9.
- Kayaalp SO. *Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji*. 12. Baskı, Ankara, Feryal Matbaacılık. 2009; 634-636, 685, 690, 691, 1256, 1257, 1401.
- Kayhan Z. *Klinik Anestezi*. 3. Baskı, İstanbul, Logos Yayıncılık. 2004; 504-506, 514-518.
- Kau YC, Hung YC, Zizza AM, Zurakowski D, Greco WR, Wang GK, Gerner P. Efficacy of lidocaine or bupivacaine combined with ephedrine in rat sciatic nerve block. *Reg Anesth Pain Med*. 2006; 31:14-8.
- Keçik Y. *Temel Anestezi*. 1. Baskı, Ankara, Ayrıntı Basımevi. 2012; 122, 125.
- Kelsaka E, Barış S, Kefeli H, Mehel A, Karakaya D, Kocamanoglu S, Tür A. Rokuronyum Enjeksiyon Ağrısının Önlenmesinde Ondansetron ve Lidokainin Karşılaştırılması. *O. M. Ü. Tıp Dergisi*. 2002 19(3): 163-167.
- Kelsaka E, Barış S, Tepe Ş, Sarıhasan B, Şener B, Tür A. Propofol Enjeksiyon Ağrısının Önlenmesinde Ondansetron ve Lidokinin Karşılaştırılması. *Journal of Experimental and Clinical Medicine*. 2002; 19(4): 263-267.
- Lacasse M-A, Roy J-D, Forget J, Vandenbroucke F, Seal RF, Beaulieu D, et al. Comparison of bupivacaine and 2-chloroprocaine for spinal anesthesia for outpatient surgery: a double-blind randomized trial. *Canadian Journal of Anesthesia*. 2011;58(4):384-91.
- Laviola M, McGavin S, Freer G, Plancich G, Woodbury S, Marinkovich S, et al. Randomized study of phentolamine mesylate for reversal of local anesthesia. *Journal of dental research*. 2008;87(7):635-9.
- Le Bars D, Gozariu M, Cadden SW. Animal Models of Nociception. *Pharmacol Rev* 2001;53:597-652
- Lennertz L, Wagner M, Grabe HJ, Franke PE, Guttenthaler V, Rampacher F, et al. 5-HT₃ receptor influences the washing phenotype and visual organization in obsessive-compulsive disorder supporting 5-HT₃ receptor antagonists as novel treatment option. *European Neuropsychopharmacology*. 2014;24(1):86-94.
- Leone S, Cianni SD, Casati A, Fanelli G. Pharmacology, toxicology, and clinical use of new long acting local anesthetics, ropivacaine and levobupivacaine. *Acta Biomed*. 2008; 79: 92-105.
- Lumms SC. 5-HT₃ receptors. *Journal of Biological Chemistry*. 2012;287(48):40239-45.
- Machu TK. Therapeutics of 5-HT₃ receptor antagonists: current uses and future directions. *Pharmacology & therapeutics*. 2011;130(3):338-47.
- Malamed S. Local anesthesia reversal. *Dentistry today*. 2010;29(3):65-6, 8, 71-2 passim; quiz 4.
- Mannion S, O'Callaghan S, Murphy D, Shorten G. Tramadol as adjunct to psoas compartment block with levobupivacaine 0.5%: a randomized double-blinded study. *British journal of anaesthesia*. 2005;94(3):352-6.
- Mather LE. The acute toxicity of local anesthetics. *Expert opinion on drug metabolism & toxicology*. 2010;6(11):1313-32.

- McAlvin JB, Padera RF, Shankarappa SA, Reznor G, Kwon AH, Chiang HH, et al. Multivesicular liposomal bupivacaine at the sciatic nerve. *Biomaterials*. 2014;35(15):4557-64.
- Mert T, Gunes Y, Guven M, Gunay I, Ozcengiz D. Comparison of nerve conduction blocks by an opioid and a local anesthetic. *European journal of pharmacology*. 2002;439(1):77-81.
- Miller RD. *Miller Anestezi*. Çeviren: Demet Aydın. 6. Baskı, İzmir, Teknofset Matbaacılık. 2010; 22-24, 112, 573, 574, 576.
- Minville V, Fourcade O, Mazoit J, Girolami J, Tack I. Ondansetron does not block paracetamol induced analgesia in a mouse model of fracture pain. *British journal of anaesthesia*. 2010;aeq277.
- Mowafi HA, Arab SA, Ismail SA, Al-Ghamdi A. The effects of intravenous granisetron on the sensory and motor blockade produced by intrathecal bupivacaine. *Anesthesia & Analgesia*. 2008;106(4):1322-5.
- Naesh O, Hindberg I, Christiansen C. Subarachnoid bupivacaine increases human cerebrospinal fluid concentration of serotonin. *Regional anesthesia*. 1995;21(5):446-50.
- Özay R, Küçükgüçlü S, Gökmen N, Yılmaz O, Özkaya O, Balkaya H. Ratlarda Termal Ağrı Modelinde İntratekal Uygulanan Bupivakainin Analjezik Etkisine İntraperitoneal Uygulanan Ondansetronun Etkisi. *Türk Anest Rean Der Dergisi* 2008; 36(1):11-18.
- Paraskeva A, Chatziara V, Siafaka I, Zotou M, Fassoulaki A. Ropivacaine spinal anesthesia is not antagonized by ondansetron pretreatment. *Anesthesia and analgesia*. 2009;109(5):1684-7.
- Petersen-Felix S, Arendt-Nielsen L, Bak P, Bjerring P, Breivik H, Svensson P, et al. Ondansetron does not inhibit the analgesic effect of alfentanil. *British journal of anaesthesia*. 1994;73(3):326-30.
- Prasanna J. OraVerse: Reverses numbness after dental procedures. *Journal of maxillofacial and oral surgery*. 2012;11(2):212-9.
- Rashad MM, Farmawy MS. Effects of intravenous ondansetron and granisetron on hemodynamic changes and motor and sensory blockade induced by spinal anesthesia in parturients undergoing cesarean section. *Egyptian Journal of Anaesthesia*. 2013;29(4), 369-374.
- Reichmann J, Kirkbride M. Reviewing the evidence for using continuous subcutaneous metoclopramide and ondansetron to treat nausea & vomiting during pregnancy. *Managed care (Langhorne, Pa)*. 2012;21(5):44-7.
- Ruetsch YA, Boni T, Borgeat A. From cocaine to ropivacaine: the history of local anesthetic drugs. *Current topics in medicinal chemistry*. 2001;1(3):175-82.
- Samra T, Bala I, Chopra K, Podder S. Effect of intravenous ondansetron on sensory and motor block after spinal anaesthesia with hyperbaric bupivacaine. *Anaesthesia and intensive care*. 2011;39(1):65-8.
- Selçuk A, Pala Y, Taşpınar V, Dönmez NF, Dikmen B. Sistemik Ondansetron Kullanımının Subaraknoid Blok Üzerine Etkisi. *Journal of the Turkish Anaesthesiology & Intensive Care Society-JTAICS/Türk Anestezi ve Reanimasyon Dergisi*. 2009;37(5).
- Stevens AJ, Woodman RJ, Owen H. The effect of ondansetron on the efficacy of postoperative tramadol: a systematic review and meta-analysis of a drug interaction. *Anaesthesia* 2015, 70, 209–218 doi:10.1111/anae.12948.
- Suzuki T, Koyama H, Sugimoto M, Uchida I, Mashimo T. The diverse actions of volatile and gaseous anesthetics on human-cloned 5-hydroxytryptamine 3 receptors expressed in *Xenopus oocytes*. *Anesthesiology*. 2002;96(3):699-04.

- Thakare A, Bhate K, Kathariya R. Comparison of 4% articaine and 0.5% bupivacaine anesthetic efficacy in orthodontic extractions: Prospective, randomized crossover study. *Acta Anaesthesiologica Taiwanica*. 2014;52(2):59-63.
- Thalhammer J, Vladimirova M, Bershadsky B, Strichartz G. Neurologic evaluation of the rat during sciatic nerve block with lidocaine. *Anesthesiology*. 1995;82(4):1013-25.
- Thompson AJ, Lummis SC. The 5-HT₃ receptor as a therapeutic target. *Expert Opin Ther Targets*. 2007;11(4): 527–5402007.
- Tramèr MR, Reynolds D, Moore RA, McQuay HJ. Efficacy, dose-response, and safety of ondansetron in prevention of postoperative nausea and vomiting: a quantitative systematic review of randomized placebo-controlled trials. *Anesthesiology*. 1997;87(6):1277-89.
- Trevor AJ, Katzung BG, Masters SB. Katzung ve Trevor Farmakoloji Sınav ve Gözden Geçirme. 8. Baskı, Ankara, Ayrıntı Basımevi. 2010; 146, 147, 217-220.
- Tsai Y-C, Chang P-J, Jou I-M. Direct tramadol application on sciatic nerve inhibits spinal somatosensory evoked potentials in rats. *Anesthesia & Analgesia*. 2001;92(6):1547-51.
- Turkoglu OF, Eroglu H, Okutan O, Tun MK, Bodur E, Sargon MF, et al. A comparative study of treatment for brain edema: magnesium sulphate versus dexamethasone sodium phosphate. *Journal of Clinical Neuroscience*. 2008;15(1):60-5.
- Ueta K, Sugimoto M, Suzuki T, Uchida I, Mashimo T. In vitro antagonism of recombinant ligand gated ion-channel receptors by stereospecific enantiomers of bupivacaine. *Regional anesthesia and pain medicine*. 2006;31(1):19-25.
- Ueta K, Suzuki T, Sugimoto M, Uchida I, Mashimo T. Local anesthetics have different mechanisms and sites of action at recombinant 5-HT₃ receptors. *Regional anesthesia and pain medicine*. 2007;32(6):462-70.
- Vale C, Oliveira F, Assunção J, Fontes-Ribeiro C, Pereira F. Co-administration of ondansetron decreases the analgesic efficacy of tramadol in humans. *Pharmacology*. 2011;88(3-4):182-7.
- Vaught JL, Scott R. Interactions of substance P antagonists with serotonin in the mouse spinal cord. *Peptides*. 1988;9(4):909-13.
- Wolf H. Preclinical and clinical pharmacology of the 5-HT₃ receptor antagonist. *Scand J Rheumatol* 2000; 29 Suppl 113:37-45.
- Yagiela J. What's new with phentolamine mesylate: a reversal agent for local anaesthesia? *SAAD digest*. 2011;27:3-7.
- Ye JH, Mui WC, Ren J, Hunt TE, Wu WH, Zbuzek VK. Ondansetron exhibits the properties of a local anesthetic. *Anesthesia & Analgesia*. 1997, 85(5):1116-1121.
- Zahedi H, Maleki A, Rostami G. Ondansetron pretreatment reduces pain on injection of propofol *Acta Medica Iranica*. 2012;50(4):239-43.
- http://journals.lww.com/surveyanesthesiology/Citation/2006/04000/Effects_of_Nonsteroidal_Anti_inflammatory_Drugs_on.36.aspx. Erişim tarihi: 01.07.2015
- <http://tip.baskent.edu.tr/egitim/mezuniyetoncesi/calismagrp/ogrsmpzsnm12/11.2>. Erişim tarihi: 03.07.2015
- <http://www.ilacprospektusu.com/ilac/78/zofran-8-mg-1-ampul> Erişim Tarihi: 15.06.2015
- <http://www.netdoctor.co.uk/cancer/medicines/zofran-suppositories.html> Erişim Tarihi: 15.06.2015

<http://www.tiopedi.com/Bupivakain> Erişim Tarihi: 15.06.2015

7. ÖZET

T.C.

SELÇUK ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

RATLARDA BUPİVAKAİN İLE OLUŞTURULAN SİYATİK SINIR BLOĞU ÜZERİNE ONDANSETRONUN ETKİLERİ

Dr. Ali Özgül SALTALI

ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI

TIPTA UZMANLIK TEZİ / Konya, 2015

Amaç: Rejyonel anestezi üzerine 5-HT₃ reseptör antagonistlerinin etkisi karmaşık ve kafa karıştırıcıdır. Bu çalışma ratlarda bupivakainle oluşturulan siyatik sinir bloğunda bir 5-HT₃ reseptör antagonisti ondansetronun doz bağımlı olarak motor blok, duyu blok ve derin duyu blok süresini azaltabileceği hipotezini test etmek için tasarlandı.

Yöntem: Tek taraflı siyatik sinir bloğu uygulanan kırk dokuz erkek Wistar Albino rat rastgele 7 deneysel gruba ayrıldı. Grup B yalnız perinöral 0.2 ml bupivakain, Grup BO₂₀₀ perinöral 0.2 ml bupivakain ve bupivakainden 10 dk sonra perinöral 0.4 ml 200 µg ondansetron, Grup BO₄₀₀ perinöral 0.2 ml bupivakain ve bupivakainden 10 dk sonra perinöral 0.4 ml 400 µg ondansetron, Grup BO₈₀₀, perinöral 0.2 ml bupivakain ve bupivakainden 10 dk sonra perinöral 0.4 ml 800 µg ondansetron, Grup BO_{800IP} perinöral 0.2 ml bupivakain ve bupivakainden 10 dk sonra intraperitoneal 800 µg ondansetron, Grup O₈₀₀ sadece perinöral 800 µg ondansetron uygulanan gruplar olup Grup S yalancı operasyon grubu. Motor, duyu ve derin duyu fonksiyonları normal işlevlerine dönene kadar araştırma gruplarını bilmeyen bir araştırmacı tarafından her 10 dakikada bir değerlendirildi. Enjeksiyondan 48 saat sonra siyatik sinirler alındı ve nörotoksik belirtiler açısından elektron mikroskopu ile değerlendirildi.

Bulgular: 800 µg perinöral ondansetron yalnızca bupivakain uygulanan grupla karşılaştırıldığında motor, duyu ve derin duyu bloğu süresini (normal fonksiyona dönme süresi) anlamlı düzeyde azalttı. Normal fonksiyona dönme süresi açısından Grup BO₂₀₀, Grup BO₄₀₀, Grup BO_{800IP} ve Grup B arasında anlamlı bir fark bulunmadı. Perinöral 800 µg ondansetron nörotoksik değildi.

Sonuç: Bu çalışma ratlarda perinöral ondansetronun doza bağımlı bir şekilde, motor, duyu ve derin duyu bloğunun geri dönme süresini azalttığını gösteren ilk çalışmadır. Bulgular insanlar üzerinde yürütülecek, gelecek etkili çalışmaları teşvik eden önemli bir ilk adımdır.

Anahtar Kelimeler: Bupivakain; ondansetron; siyatik sinir; geçirimli elektron mikroskop

SUMMARY

THE EFFECT OF ONDANSETRON ON BUPIVACAINE INDUCED SCIATIC NERVE BLOCK IN RATS

Aim: The effects of the 5-HT₃ receptor antagonists on regional anesthesia are complex and unclear. The present study was designed to test the hypothesis that ondansetron, a selective 5-HT₃ receptor antagonist, would decrease the duration of motor block, sensory block, and proprioception in a dose-dependent fashion in a rat model of bupivacaine-induced sciatic nerve blockade.

Methods: Forty-nine male Wistar Albino rats that received unilateral sciatic nerve blocks were randomly divided into seven experimental groups: Group B received a perineural of 0.2 ml of bupivacaine alone; Group BO₂₀₀ received perineural 0.2 ml of bupivacaine and 200 µg of ondansetron 10 min later; Group BO₄₀₀ received perineural 0.2 ml of bupivacaine and 400 µg of ondansetron 10 min later; Group BO₈₀₀ received perineural 0.2 ml of bupivacaine and 800 µg of ondansetron 10 min later; Group BO_{800IP} received a perineural 0.2 ml of bupivacaine and an intraperitoneal injection of 800 µg of ondansetron 10 min later; Group O₈₀₀ received perineural 800 µg of ondansetron; and Group S was sham operated. A blinded investigator assessed motor sensory and proprioception function every 10 min until the return of normal function. The sciatic nerves were harvested 48 h after the operation, and neurotoxic signs were checked with electron microscopy.

Results: The administration of 800 µg of ondansetron perineurally significantly decreased the duration (time to the return of normal function) of motor, sensory, and proprioception blockade when compared with the bupivacaine alone group. The time to the return of normal function was not significantly different between the BO₂₀₀, BO₄₀₀, BO_{800IP}, and B groups. The administration of 800 µg of ondansetron perineurally was not neurotoxic.

Conclusion: This is the first study to show that perineural ondansetron decreases the duration of motor, sensory, and proprioception blockade in rats, depending on the dose. The findings are an essential first step in encouraging future efficacy studies in humans.

Keywords: Bupivacaine, ondansetron, sciatic nerve, transmission electron microscopy

9. ÖZGEÇMİŞ

1980 yılında Adana'da doğdu. İlkokul'u Yavuzlar İlkokulu'da, Ortaokul'u Tepebağ Ortaokulu'nda, Lise'yi Çağrıbey Lisesi'nde okudu. 1998 yılında Selçuk Üniversitesi Hocasaklı (Meram) Tıp Fakültesi'ne başladı ve 2004 yılında mezun oldu. Konya Başkent Üniversitesi Acil Servis, Bingöl Merkez 2 numaralı sağlık ocağı, Bingöl Solhan Devlet Hastanesi, Konya Merkez 22 nolu sağlık ocağı, Konya Meram Eğitim Araştırma Hastanesi Acil Servis ve Meram Eğitim Araştırma Hastanesi İçeri Çumra Semt Polikliniği'nde çalıştı. 2011 yılında Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı'nda uzmanlık eğitimime başladı. Halen bu görevi sürdürüyor.

Kişisel Bilgiler

Adı Soyadı : Ali Özgül Saltalı

Medeni Hali : Evli

E-posta : saltal1980@hotmail.com

Adresi : Selçuk Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Konya

Yabancı Dil

İngilizce