

T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ
ANESTEZİYOLOJİ ANABİLİM DALI

SİYATİK SİNİR BLOĞU YAPILAN SIÇANLARDA
MAGNEZYUMUN LOKAL ANESTEZİKLER
ÜZERİNE ETKİSİ

(UZMANLIK TEZİ)

Dr. Elif ÖZKİLİTÇİ

TEZ DANIŞMANI
Yrd.Doç.Dr.Süleyman KÜÇÜKAY

İSTANBUL, 2013

T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ
ANESTEZİYOLOJİ ANABİLİM DALI

SİYATİK SİNİR BLOĞU YAPILAN SIÇANLARDA
MAGNEZYUMUN LOKAL ANESTEZİKLER
ÜZERİNE ETKİSİ

(UZMANLIK TEZİ)

Dr. Elif ÖZKİLİTÇİ

TEZ DANIŞMANI
Yrd.Doç.Dr.Süleyman KÜÇÜKAY

İSTANBUL, 2013

İÇİNDEKİLER.....	I
TEŞEKKÜR.....	V
ŞEKİL-TABLO DİZİNİ.....	VI
KISALTMALAR.....	VII
ÖZET.....	1
SUMMARY	2
GİRİŞ ve AMAÇ.....	3
PERİFERİK SİNİR SİSTEMİ.....	4
RESEPTÖR VE AKSONLAR.....	4
SİNİR İLETİMİ.....	4
PERİFERİK SİNİR BLOKLARI	7
TARİHÇE.....	7
PERİFERİK SİNİR BLOKLARININ AVANTAJLARI	7
PERİFERİK SİNİR BLOKLARININ DEZAVANTAJLARI	7
PERİFERİK SİNİR BLOKLARINDA İDENTİFİKASYON YÖNTEMLERİ.....	8
PERİFERİK SİNİR BLOKLARI ÇEŞİTLERİ	8
Üst Ekstremité Blokları	8
2-Supraklavikuler Brakiyal Pleksus Bloğu	8
3-İnfraklavikuler Brakiyal Pleksus Bloğu.....	8
4-Aksiller Brakiyal Pleksus Bloğu	8
Alt Ekstremité Blokları	8
LOKAL ANESTEZİKLER.....	10
LOKAL ANESTEZİKLERİN ÖZELLİKLERİ.....	10
Yapısı	10
İyonizasyon	10
Proteine Bağlanma	10
Sistemik Emilimi.....	11

II

Dağılımı.....	11
İzomerleri	11
Potensleri.....	12
LOKAL ANESTEZİKLERE EKLENEN İLAÇLAR.....	12
Adrenalin eklenmesi.....	12
Alkalinizasyon.....	12
Opioidler.....	12
LOKAL ANESTEZİKLERİN KARIŞTIRILMASI	13
LOKAL ANESTEZİKLERİN SİSTEMİK TOKSİSİTESİ	13
Merkezi Sinir Sistemi Toksisitesi	13
Kardiyovasküler Sistem Toksisitesi	14
Gebelik ve Lokal Anestezik İlaç Toksisitesi.....	14
Methemoglobinemi	14
LOKAL ANESTEZİK İLAÇ ÇEŞİTLERİ	14
BUPIVAKAİN	14
PRİLOKAİN	15
MAGNEZYUM	20
MAGNEZYUM ÖLÇÜM TEKNİKLERİ	20
MAGNEZYUM YÜKSEKLİĞİ	21
MAGNEZYUM DÜŞÜKLÜĞÜ.....	21
MAGNEZYUM KULLANIM ALANLARI.....	22
Astım	22
Migren	22
Hipertansiyon	23
Preeklampsi	23
Koroner Kalp Hastalıkları	23
Diabetes Mellitus.....	23

III

Konstipasyon.....	23
Anestezi ve Yoğun Bakım.....	24
DENEY HAYVANLARI.....	25
TARİHÇE.....	25
DENEY HAYVANLARI KULLANIM İLKELERİ	26
DENEY HAYVANLARININ SEÇİMİ	28
SPRAGUE DAWLEY SIÇANLARI	28
DENEY HAYVANLARINDA AĞRI MODELLERİ	29
1-Akut nosiseptif ağrı modelleri	29
I-Termal uyaran modelleri:	29
II- Mekanik uyaran modelleri	30
III-Kimyasal uyaran modelleri	30
IV-Elektriksel uyaran modelleri.....	30
2-Patolojik ağrı modelleri.....	31
I-Inflammatuar ağrı modelleri.....	31
II-Kronik nöropatik ağrı modelleri.....	31
III-Diğer ağrı modelleri.....	33
KULLANILAN GEREÇLER	37
1-DENEY HAYVANLARI	37
2-İLAÇLAR	37
Prilokain:	37
Bupivakain:	37
Magnezyum:.....	37
3-SICAK PLAKA (HOT PLATE).....	38
METOD.....	39
BULGULAR	41
İSTATİSTİK	43

IV

TARTIŞMA	46
SONUÇ	54
KAYNAKLAR.....	55
ÖZGEÇMİŞ	62

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi, deneyim ve görgüleriyle yetişmemde emeği geçen ve örnek olan değerli hocalarım, başta Anesteziyoloji Anabilim Dalı ve Yoğun Bakım Bilim Dalı Başkanımız Sn. Prof. Dr. Lütfi TELCİ, Prof. Dr. Kamil PEMBECİ, Prof. Dr. Mehmet TUĞRUL, Prof. Dr. A. Emre ÇAMCI, Prof. Dr. N. Mert ŞENTÜRK, Doç. Dr. Perihan ERGİN ÖZCAN, Doç. Dr. Tülay Ö. SEYHAN, Doç. Dr. İ. Özkan AKINCI, Doç. Dr. Zerrin SUNGUR ÜLKE, Doç. Dr. Kemalettin KOLTKA, Yard. Doç. Dr. H. Ayşen YAVRU, her konuda değerli paylaşımları ve değerli yardımlarıyla tez hocam Yard. Doç. Dr. Süleyman KÜÇÜKAY ve tezimin gerçekleşmesindeki katkıları ve sınırsız desteğinden ötürü Uzm. Dr. Mehmet İlke BÜGET'e, tezimin istatistiğini yapmamda verdiği desteklerden ötürü Doç. Dr. Penbe ÇAĞATAY'a ve tezim tüm aşamalarında yanımda olan, önerilerini eksik etmeyen, laboratuvar çalışmalarında beni yalnız bırakmayan Uzm. Dr. Zafer GÖKKAYA'a sonsuz minnet ve saygılarımı sunarım. Bunun yanında birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum tüm uzmanlarımıza ve asistan arkadaşlarıma gönülden teşekkür ediyorum.

Her daim maddi-manevi desteği ile daima yanımda olan, sevgili eşim Behiç ÖZKİLİTÇİ'ye, hayatım boyunca beni destekleyen, bitmek tükenmek bilmeyen sabırları ve ilgileriyle yanımda olan annem Zeynep AKAY'a, babam Abdulaziz AKAY'a, kardeşlerim Hilal AKAY ve Ali Emre AKAY'a şükranlarımı sunarım.

ŞEKİL DİZİNİ

Şekil -1: Na^+ - K^+ ATP az pompası	5
Şekil -2: Sinir hücresinde aksiyon potansiyeli oluşumu	5
Şekil -3: Sinir hücresinde aksiyon potansiyeli oluşumu	6

TABLO DİZİNİ

Tablo -1: Periferik sinir liflerinin özellikleri.....	4
Tablo -2: Ester ve amid grubu lokal anesteziğin fizyokimyasal farklılıkları	15
Tablo -3: Klinik kullanımdaki lokal anesteziğin fizyokimyasal özellikleri	16
Tablo -4: Klinikte kullanılan lokal anesteziğin farmakokinetik özellikleri	16
Tablo -5: Lokal anesteziğin klinik kullanımı	17-18
Tablo -6: Lokal anesteziğe eklenen adrenalin dozları ve etkisi	19
Tablo -7: Diyetle önerilen magnezyum alım miktarları.....	21
Tablo -8: Deney hayvanlarına ilişkin ulusal mevzuat	26
Tablo -9: Deneysel ağrı modelleri-Akut ve Patolojik ağrı modelleri.....	35-36
Tablo -10: Çalışmada kullanılan gruplar ve uygulanan ilaç dozları.....	40
Tablo -11: %2 Prilokain (0,2ml) ile siyatik sinir bloğu.....	41
Tablo -12: %2 Prilokain (0,1ml) + 0,012 mEq MgSO_4 (0,1ml) ile siyatik sinir bloğu.....	41
Tablo -13: %0,5 Bupivakain (0,2 ml) ile siyatik sinir bloğu.....	42
Tablo -14: %0,5 Bupivakain (0,1ml) + 0,012 mEq MgSO_4 (0,1ml) ile siyatik sinir bloğu.....	42
Tablo -15: Lokal anesteziğin saf ve magnezyum ile beraber uygulanmış halde yapılan siyatik sinir bloklarının, motor ve duysal blokaj sürelerinin istatistiksel kıyaslanması-1.....	44
Tablo -16: Lokal anesteziğin saf ve magnezyum ile beraber uygulanmış halde yapılan siyatik sinir bloklarının, motor ve duysal blokaj sürelerinin istatistiksel kıyaslanması-2.....	45
Tablo -17: Lokal anesteziğin saf ve magnezyum ile beraber uygulanmış halde yapılan siyatik sinir bloklarının, motor ve duysal blokaj sürelerinin istatistiksel kıyaslanması -3 (Mann-Whitney Testi)...	45

KISALTMALAR

AECs: Hayvan Etik Komiteleri

ark. :Arkadaşları

°C : Celsius

cc: Santimetreküp

C: Servikal

CL: Klerens

C_{max} : Maksimum Konsantrasyon

C_m : Minimum Konsantrasyon

dk : Dakika

E Anestezi : Epidural Anestezi

G: Gauge

g : Gram

iv. : İntravenöz

K⁺ : Potasyum Elementi

Kg: Kilogram

KKGM: Koruma ve Kontrol Genel Müdürlüğü

LA: Lokal Anestezik

L/kg: Litre/kilogram

Na⁺ :Sodyum Elementi

Mg : Magnezyum

mg : Miligram

mg/dl : Miligram/Desilitre

mg/kg/h: Miligram/Kilogram/Saat

m : Metre

m/sn : Metre/ Saniye

max : Maksimum

min : Minumum

μ: Mikrogram

mEq : Miliequivalan

mmol : Milimol

mmol/l : Milimol/Litre

ml: Mililitre

mm: Milimetre

mV: Milivolt

NMDA: *N*-Methyl-D-aspartate

PABA: Para-AminoBenzoik Asit

pH: Power Of Hidrojen

pKa: İyonlaşma Sabiti

pregang.: Preganglionik

posgang.: Postganglionik

PSB : Periferik Sinir Bloğu

RECs : Araştırma Etik Kurulları

RİVA: Rejyonel İntra Venöz Anestezi

S Anestezi : Spinal Anestezi

SD: standart Deviasyon

sn: Saniye

T1/2: Yarılanma Ömrü

T_{max}: C_{max} 'a Erişme Süresi

vb. : Ve Bunun Gibi

vs. : Vesaire

VAS: Verbal Ağrı Skalası

VD_{ss}: Denge Durumunda Dağılım Hacmi

VY: Veri Yok

V: Volt

ÖZET

Siyatik Sinir Bloğu Yapılan Sıçanlarda Magnezyumun Lokal Anestezikler Üzerine Etkileri

Amaç: Genel anestezi alması sakıncalı olan ve nöroaksiyel anestezinin uygun olmadığı hastalarda yapılan periferik sinir bloklarında kimi zaman birden fazla sinir bloğu gerektiğinden toksik dozlara yaklaşılmaktadır. Amacımız lokal anestezik ilaçlarla magnezyum arasındaki etkileşimi gösterip kullanılan lokal anestezik dozunun azaltılabilmesi ve etki süresinin uzaması için yeni bir protokol oluşturabilmek ve tek başına magnezyum kullanımının sinir bloğu üzerinde etkinliği olup olmadığını gösterebilmektir.

Gereç ve yöntem: Toplamda 40 adet yaklaşık 200 gr ağırlığındaki Sprague Dawley cinsi sıçan kullanıldı. İşlem uygulanmadan önce sıçanlar deneyin yapılacağı ortama alıştırdı. Genel anestezi uygulan sıçanlara 30 Gauge iğne ile siyatik sinir blokajı sağlandı. Bloklar tüm sıçanlarda sol bacağına uygulanmış olup, sağ bacak kontrol amaçlı kullanıldı. Araştırmacı vereceği ilacın çeşidini ve dozlarını bilmiyordu (çift-kör). İşlem sonrası etkinlik Sıcak Plaka testi kullanılarak değerlendirildi. Sıcak Plaka cihazının metal düz yüzeyi önceden $55 \pm 0.3^{\circ}\text{C}$ 'ye ısıtılarak kullanıldı. Hayvanların ısıtılmış cihazın üzerine konmalarından sonra arka ayaklarını yalama süresi veya ayaklarını hızla çarptıkları süre termal uyarıya yanıt olarak değerlendirildi. Sıcak Plaka testi ölçümleri blok uygulaması öncesi ve sonrası 15-30-45-60-90-120-240-260-270. dakikalarda (dk.) değerlendirildi.

Bulgular: % 2 Prilokain ile yapılan sinir bloğunda ortalama duysal blok süresi 180 ± 42.426 ; 180 (120-240) dk., motor blok süresi 101.25 ± 42.237 ; 105 (30-150) dk. ölçüldü. %2 Prilokain + 0,012 mEq MgSO₄ ile yapılan sinir bloğunda duysal blok süresi 108.75 ± 35.632 ; 90 (90-180) dk., motor blok süresi 33.75 ± 6.944 ; 30 (30-45) dk. ölçüldü. %0,5 Bupivakain ile yapılan sinir bloğunda duysal blok süresi 202.50 ± 13.887 ; 210 (180-210) dk., motor blok süresi 168.75 ± 50.551 ; 210 (90-210) dk. ölçüldü. %0,5 Bupivakain + 0,012 mEq MgSO₄ ile yapılan sinir bloğunda duysal blok süresi 240 ± 55.549 ; 270 (150-270) dk. ölçüldü ancak bupivakainin motor blok etkisinin ortadan kalktığı izlendi. Magnezyumun %1,5'lük 0,024mEq solusyonuyla yapılan bloklarda duysal veya motor blok izlenmedi.

Sonuç: Çalışmamızda kullandığımız konsantrasyonlarda magnezyumun prilokaine eklenmesi ile prilokainin duysal ve motor blok etki sürelerinin azaldığı görülürken kullandığımız konsantrasyonlarda magnezyumun bupivakaine eklenmesi sonucunda bupivakainin motor blok etkisinin tamamen ortadan kalktığı ancak duysal blok süresinin uzadığı tespit edildi. Kullandığımız konsantrasyonlarda magnezyumun tek başına uygulanmasının herhangi bir blok etkisi yaratmadığı gösterildi. Bu amaçla magnezyumun lokal anesteziklerin etki süresini uzatabileceği gösterilmiş olup ancak kesin kaniya varmak için farklı konsantrasyonlarda ve insanlar üzerinde yeni çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

SUMMARY

The Effect of Magnesium on Local Anesthetics for Rat Sciatic Nerve Block

Aim: For the patients whose general anesthesia has a high risk and neuroaxial anesthesia is contraindicated, we have to use peripheral nerve block techniques that requires very high doses of local anesthetics. To limit the usage of large amounts of local anesthetics, an adjuvant can be an effective choice. Our goal is to show the relationship between local anesthesia and magnesium so we can use less doses of local anesthetics and create a possible new approach in nerve blocks.

Materials and Methods: A total of 40 Sprague Dawley rats weighing approximately 200 g were used. Female Sprague-Dawley rats kept in animal housing facilities. Rats were handled by the experimenter before the procedures to familiarize them with the experimental environment and experimenter. The experimenter was blinded to the drug and concentration used. Before the nerve blockade, rats were anesthetized by inhalation. The sciatic block was conducted by a 30-gauge needle. Only the left legs were used for blocks, right legs were used as controls. After the procedure, efficacy was assessed by using hot plate test. Hot Plate's metal flat surface was heated to 55 ± 0.3 °C before the experiment. After the rats placed on the Hot Plate, jumping and hind paw-licking are accepted as noxious thermal stimuli. Hot plate test results were evaluated before and after the sciatic block on the 15-30-45-60-90-120-240-260-270 minutes.

Results: The sensorial sciatic nerve block done with 2% Prilocain (0,2ml) was lasted 180 ± 42.426 ; 180 (120-240) minutes and the motor block was lasted 101.25 ± 42.237 ; 105 (30-150) minutes. The sensorial sciatic nerve block done with 2% Prilocain (0,1ml) + 0,012 mEq MgSO₄(0,1) was lasted 108.75 ± 35.632 ; 90 (90-180) minutes, and the motor block was lasted 33.75 ± 6.944 ; 30 (30-45) minutes. The sensorial sciatic nerve block done with 0,5% Bupivacain (0,2ml) was lasted 202.50 ± 13.887 ; 210 (180-210) minutes and the motor block was lasted 168.75 ± 50.551 ; 210 (90-210) minutes. The sensorial sciatic nerve block done with 0,5% Bupivacain (0,1ml) + 0,012 mEq MgSO₄ (0,1ml) was lasted 240 ± 55.549 ; 270 (150-270) minutes but the motor block effect of bupivacain was disappeared. No sensorial or motor block were evaluated with 1,5% 0,2 ml (0,024mEq) magnesium solution.

Conclusion: In our study we found that with the addition of magnesium at the mentioned concentrations decreases the duration of prilocain's sensory and motor nerve blockade. The admixture of magnesium to bupivacain provided a significant prolongation of sensorial block than bupivacain alone. But the motor block effect of bupivacain was disappeared with the addition of magnesium. Using the magnesium alone at mentioned concentrations on the nerve block didn't show any motor or sensorial effect. To reach a final conviction new studies on humans with different magnesium concentrations are needed.

GİRİŞ ve AMAÇ

Magnezyum yıllardır tedavi edici ajan olarak kullanılmaktadır. Magnezyumun laksatif ve antiasit tedaviden organ transplantasyonuna kadar pek çok yararlılığı teorik olarak mevcuttur. Obstetri ve kardiyolojide yararlılığı ispatlanmış olup son yıllarda anestezi uygulamalarına da girmeye başlamıştır (1). Magnezyumun santral sinir sistemi üzerindeki depresan özelliği dikkate alınarak genel anestezi etkinliğinin olabileceği gündeme gelmiştir (2-9).Çeşitli çalışmalarda anestezi idamesine magnezyumun eklenmesi ile anestezi ilaçların potansiyelize olduğu ve kullanılan anestezi madde miktarında azalmaya yol açtığı gösterilmiştir (2-10). Bu şekilde değişik anestezi ve analjezik ilaçların sinerjik bir şekilde kullanımı ile daha güvenli uygulama, daha az yan etki hızlı derlenme ve hasta memnuniyeti sağlanabilir. N- metil- D -aspartat (NMDA) reseptörlerini antagonize eden ve kalsiyum antagonizmasına neden olan magnezyumun perioperatif analjezide adjuvan olarak etkinliğinin olabileceğinin düşünülmesi, pek çok çalışmaya ilham olmuştur. Cerrahi medikal ve kronik ağrılı durumlarda ağrının şiddeti ile magnezyum konsantrasyonunun arasında ters ilişki olduğu gösterilmiştir (10,11). Yine magnezyum presnaptik asetilkolin salınımını inhibe ederek nöromusküler bloğun uzamasına neden olmaktadır (10,12). Primer olarak periferik sinirlerde snaptik alanda nörotransmitter substratlarının salınımını etkileyerek lokal anesteziğin etkisini potansiyelize ettiği düşünülmektedir (13-20) .Genel anestezi alması sakıncalı nöroaksiyel anestezinin uygun olmadığı hastalarda yapılan periferik sinir bloklarında kimi zaman birden fazla sinir bloğu gerektiğinden toksik dozlara yaklaşılmaktadır. Literatürde magnezyumun lokal anestezi ilaçların etkinliğini arttırdığını gösteren az sayıda çalışma bulunmaktadır ve bu konu araştırılmaya hala açıktır.Amacımız lokal anestezi ilaçlarla magnezyum arasındaki etkileşimi gösterip kullanılan lokal anestezi dozunun azaltılabilmesi ve etki süresinin uzatılabilmesi için yeni bir protokol oluşturabilmek ve tek başına magnezyum kullanımının sinir bloğu üzerinde etkinliği olup olmadığını gösterebilmektir.

PERİFERİK SİNİR SİSTEMİ

RESEPTÖR VE AKSONLAR

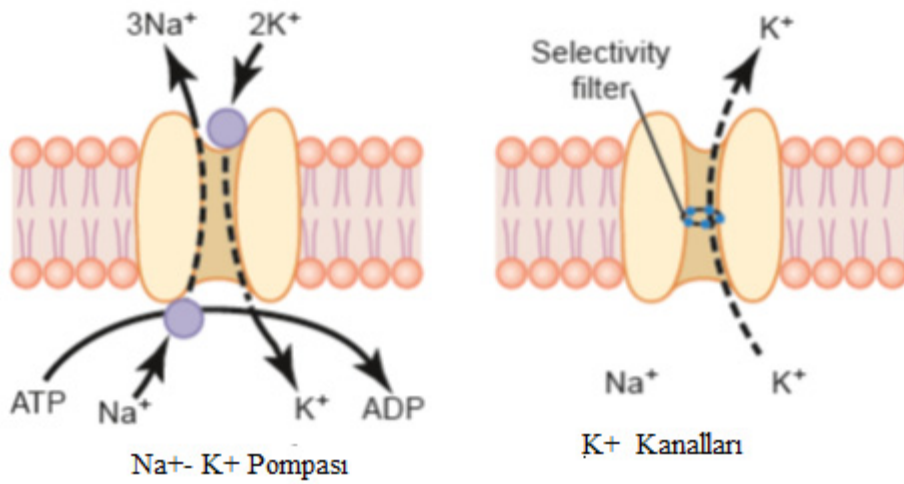
Sinirler, beyin ve omurilik ile duyu organları ve efektör organlar (kas, bez vs.) arasında iletişim kurarlar . Periferik sinir aksonları yaklaşık olarak 0.3μ - 22μ boyutlarındadır. Miyelin kılıfı ile sarılı olan periferik sinir hücreleri yaklaşık olup 3 m/sn - 120 m/sn hızla aksiyon potansiyelini iletirken , miyelinsiz olanlar yaklaşık 0.1 - 2.0 m/sn hız ile iletmektedir. Periferik sinir liflerinin özellikleri Tablo-1’de gösterilmiştir.

SİNİR İLETİMİ

Diğer hücrelerde olduğu gibi sinir hücrelerinde iyonların aktif ve pasif transportları ile sağlanan istirahat membran potansiyeli mevcuttur. Na^+ - K^+ ATP az pompası (sodyum-potasyum ATPaz pompası) 3 Na^+ iyonunu hücre dışına çıkarırken, 2 K^+ iyonunu hücre içine almaktadır. Bu da hücre içi ve dışı arasında gradiyent farkı oluşmasını sağlamaktadır (Şekil-1). Hücre membranı K^+ iyonlarına Na^+ iyonlarına göre daha geçirgendir (Şekil-2). Dolayısıyla hücre içinde negatif bir membran potansiyeli oluşur. Diğer hücrelerden farklı olarak sinir membranı mekanik, kimyasal ve elektriksel uyarıları depolarizasyon dalgası yaratacak hale getiren membran bağımlı voltaj kapılı Na^+ ve K^+ pompasına sahiptir. Eğer membran potansiyeli uyarılır ve eşik değer olan -55 mV a ulaşırsa voltaj kapılı Na^+ kanalları uyarılır ve aksiyon potansiyeli oluşmasına neden olacak olan Na^+ iyonlarının hücre içine girişini kolaylaştırır. Bu sayede nöronlar arasında elektriksel bir dalga oluşumu sağlanır. Na^+ iyonlarının hücre içerisine geçişi yaklaşık $+35 \text{ mV}$ ’a kadar devam eder. Bu sırada voltaj kapılı Na^+ kanalları inaktive olur ve voltaj kapılı K^+ kanalları ile potasyumun hücre içerisinden hücre dışına çıkışı sağlanarak istirahat membran potansiyeline ulaşması sağlanır. İstirahat halindeki Na^+ ve K^+ değerlerine tekrar Na^+ - K^+ ATPaz pompası sayesinde ulaşılır (21,22) (Şekil-3).

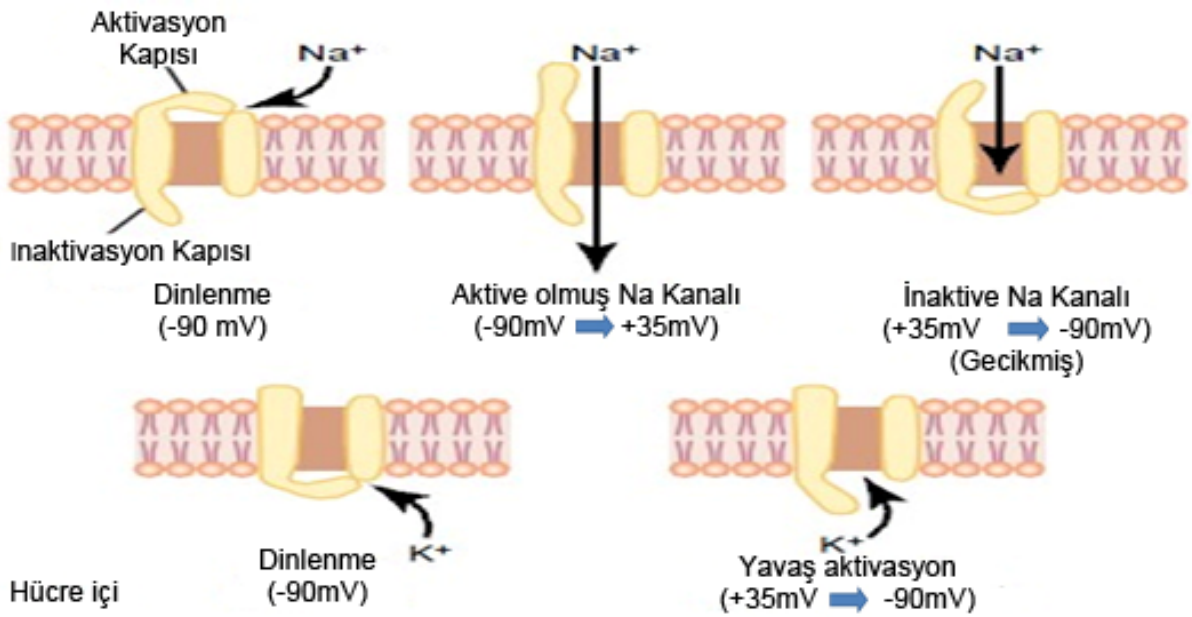
SİNİR LİFİ	MİYELİN	ÇAP	İLETİM HIZI (m/sn)	LOKALİZASYON	FONKSİYONU
A (alfa)	(+)	6-22	30-120	Kas, eklemlerin motor afferent & efferentleri	Proprioception & motor
(beta)	(+)	6-22	30-120	Kas, eklemlerin motor afferent & efferentleri	Proprioception & motor
(gamma)	(+)	3-6	15-35	Kas liflerin efferenti	Adale tonüsü
(delta)	(+)	1-4	5-25	Afferent duyu siniri	Ağrı, Isı, Dokunma
B	(+)	3	3-15	Pregang. Sempatik	Otonom fonksiyon
C (sempatik kök)	(-)	1	0,1-2	Postgang. Sempatik	Otonom fonksiyon
(dorsal kök)	(-)			Afferent duyu siniri	

Tablo-1: Periferik sinir liflerinin özellikleri



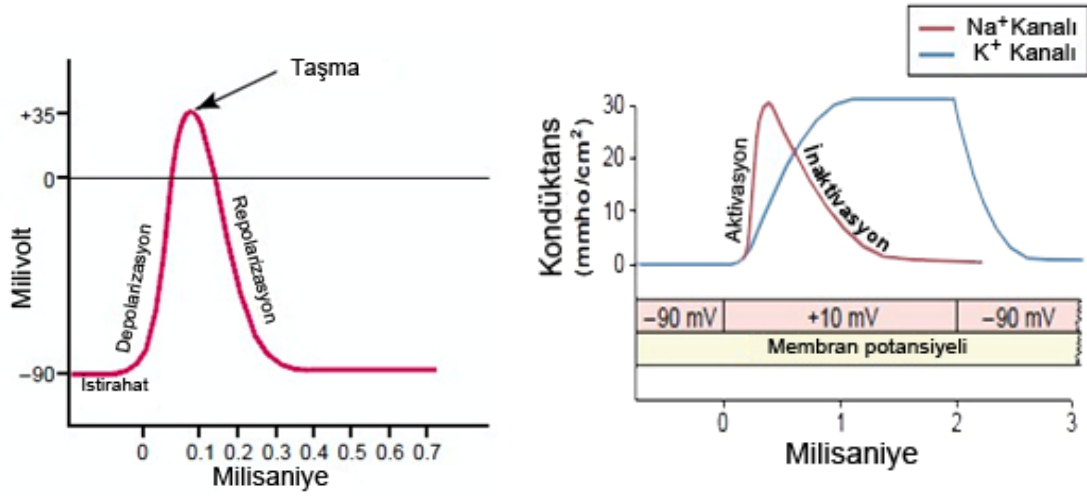
Şekil-1: Na⁺- K⁺ ATP pompası

(Guyton,Arthur C.Textbook of medical physiology Arthur C.Guyton,John E.Hall.-11th ed.Elsever,2006)



Şekil-2: Sinir hücresinde aksiyon potansiyeli oluşumu

(Guyton,Arthur C.Textbook of medical physiology Arthur C.Guyton,John E.Hall.-11th ed.Elsever,2006)



Şekil-3:Sinir hücresinde aksiyon potansiyeli oluşumu

(Guyton,Arthur C.Textbook of medical physiology Arthur C.Guyton,John E.Hall.-11th ed.Elsever,2006)

PERİFERİK SİNİR BLOKLARI

TARİHÇE

1860'ta William Halsted adında tanınmış bir cerrah kokain ile periferik sinirleri ve sinir gruplarını (fasyal sinir, brakiyal pleksus, pudental sinir ve posterior tibial sinir) bloke ederek cerrahi anestezi uygulanabileceğini gösterdi. İlk sentetik lokal anestetik olan prokain 1904 yılında bulundu ve Henrich Braun tarafından kullanıma sokuldu. Ayrıca Henrich Braun epinefrinin lokal anesteziye eklenmesi ile lokal anestetiklerin etki süresini uzatabileceğini de gösterdi. Takibinde August Bier intravenöz regional anestezi tekniğini geliştirdi. Periferik sinir blokları tek başına cerrahi anestezi için kullanılabildiği gibi, istenirse genel anesteziyle beraber ve ya postoperatif analjezi amaçlı da kullanılabilir (23).

PERİFERİK SİNİR BLOKLARININ AVANTAJLARI

- Tok hastaların acil girişimlerinde kullanılabilir.
- Postoperatif analjezi sağlar.
- Hızlı postoperatif derlenme sağlar.
- Hava yolu enstrümantasyonundan kaçınılmasını sağlar.
- Potansiyel genel anestezi komplikasyonlarından korunmayı sağlar (bulantı/ kusma, ventilasyon/entübasyon güçlüğü, malign hipertermi, aspirasyon riski vs.)
- Preemptif analjezik etki sağlar.

PERİFERİK SİNİR BLOKLARININ DEZAVANTAJLARI

- Hasta kooperasyonu gerektirir.
- Lokal anestetiklerin toksisite riski mevcuttur.
- Klinisyenin tecrübesine dayanan başarısızlık yüzdesi mevcuttur. Çünkü pek çok teknik kör yöntemlerle veya indirekt işaretlere dayanarak sinirin bulunması ile yapılmaktadır.
- Etkinin beklenmedik şekilde erken geri dönmesi veya cerrahi sürenin uzaması ile genel anesteziye geçişi gerektirebilir.
- Koagulopati veya kanama diyatezi varlığında kontrendikedir.
- Uygulama alanında enfeksiyon varlığında kontrendikedir.

PERİFERİK SİNİR BLOKLARINDA İDENTİFİKASYON YÖNTEMLERİ

- Anatomik lokalizasyon ile sinir bloğu.
- Periferik sinir stimülatörü ile sinir bloğu.
- Perkutan elektrod rehberliğide sinir bloğu.
- Ultrasonografi eşliğinde sinir bloğu.
- Magnetik rezonans eşliğinde sinir bloğu.

PERİFERİK SİNİR BLOKLARI ÇEŞİTLERİ

Üst Ekstremité Blokları

1-İnterskalen Brakiyal Pleksus Bloğu

- a-Omuz cerrahisinde kullanılır.
- b-Kol ve humerusa ait cerrahide kullanılır.
- c-Donuk omuz manipölasyonlarında kullanılır.

2-Supraklavikuler Brakiyal Pleksus Bloğu

Omuzdan kol distaline kadar olan cerrahi manipölasyonlarda kullanılır.

3-İnfraklavikuler Brakiyal Pleksus Bloğu

Kolun aksillanın distalindeki cerrahi operasyonlarında kullanılır.

4-Aksiller Brakiyal Pleksus Bloğu

Dirsek üzerindeki veya altındaki cerrahilerde kullanılır.

5-Median, Radyal, Ulnar Sinirlerin Distalindeki bloklar

El cerrahisi ameliyatlarında kullanılır.

Alt Ekstremité Blokları

1-Lomber Pleksus Bloğu

- a-Diz artroskopisi için cerrahi anestezi uygulamalarında kullanılır.
- b-Uyluk ön kısmının yüzeyel prosedürlerinde kullanılır.
- c-Patella tendon tamirinde kullanılır.
- d-Quadriseps tendon tamirinde kullanılır.
- e-Kalça veya diz protezi için postoperatif analjezi amaçlı kullanılır.

2-Femoral Sinir Bloğu

- a-Diz artroskopisi için kullanılır.
- b-Uyluk ön kısmının yüzeyel prosedürleri için kullanılır.
- c- Quadriseps tendon tamirinde kullanılır.

d-Patella kırığı operasyonları için kullanılır.

e- Kalça veya diz protezi için postoperatif analjezi amaçlı kullanılır.

3-Siyatik Sinir Bloğu (anterior, posterior, popliteal)

a-Dizaltı alt ekstremitte işlemlerinde kullanılır.

b-Dizle ilgili işlemlerde analjezi sağlamak amaçlı kullanılır.

LOKAL ANESTEZİKLER

Lokal anestezikler (LA) sinir iletimini bloke ederek ağrıyı azaltan veya önleyen ilaçlardır. Sinir hücrelerindeki Na^+ kanalları membran bağlı proteinler olup bir alfa ve bir veya iki beta alt ünitelerden oluşmaktadır. Lokal anesteziklerin çoğunluğu bu reseptörlerin alfa ünitesine bağlanıp Na^+ iyonlarının hücre içine geçişine engel olurlar ve hücre boyunca depolarizasyon dalgalarının iletimini ve üretimini önlerler. (24,25).

LOKAL ANESTEZİKLERİN ÖZELLİKLERİ

Yapısı

Lokal anestezikler lipofilik aromatik-benzen halkası , tersiyer amin yapısındaki hidrofilik amin halkası ve bunları birleştiren amid veya ester yapısındaki ara bağlantıdan oluşan üç üniteye sahiptir. Kloroprokain, prokain, tetrakain, benzokain, ametokain ve kokain ester grubu ilaçlardır. Prilokain, lidokain, bupivakain, levobupivakain, ropivakain, etidokain, dibukain, mepivakain amid grubunun üyeleridir. Bu iki grup fizikokimyasal özellikleri açısından belirgin farklılıklar gösterir (Tablo-2,Tablo-3). Kokain haricindeki amino esterler Para-aminobenzoik asitin (PABA) ester deriveleri olup plazma kolinesterazı tarafından metabolize olurlar. Bu yapıdaki lokal anesteziklerin metaboliti olan PABA bir allerjendir. Amino amid türü lokal anestezikler ise karaciğerde metabolize olurlar .

İyonizasyon

Lokal anestezikler zayıf bazlardır. Fizyolojik pH'ta tersiyer amin grubunda pozitif yük taşırlar. Lokal anesteziklerin pKa değeri iyonize suda çözünür formu ile noniyonize olan yağda çözünür formunun eşit olduğu pH değeridir (25). pKa değeri lokal anesteziklerin etki başlangıç hızını belirleyen faktördür. İyonize form (katyonik) reseptör proteinine bağlanarak sodyum kanallarından sodyum iyonlarının geçişini engellerken, noniyonize form sinir membranından geçişten sorumludur (26). Lokal anesteziklerin pKa'sı 7,6-8,9 arasındadır. Ortam pH değerinde lokal anesteziğin pKa değerini düşürmek, lipitte eriyen nötral formun miktarını arttırıp sinir membranından geçişi ve etki başlangıcını hızlandıracaktır. Bununla birlikte enfekte dokularda olduğu gibi ortam asidik ise, nötral formun iyonize forma oranı düşeceği için etki başlama süresi gecikecektir.

Proteine Bağlanma

Lokal anestezikler dolaşım sisteminde kan proteinlerine büyük oranda bağlanırlar (24). Dolaşımda çoğunlukla alfa-1-asid glikoproteine ve albümine bağlanırlar. Lokal anestezikler zayıf baz olduklarından öncelikle alfa-1-asid glikoproteine bağlanırlar. Alfa-1-asid glikoprotein doygunluğa ulaşıncaya albümine bağlanmaya başlarlar. Proteine ne kadar fazla bağlanırlarsa etki süreleri o kadar

uzar. Lokal anesteziklerin plazma konsantrasyonu arttıkça proteinlere bağlanma oranıda azalır. Dolayısıyla serbest formu arttıkça etkinlik ve toksisite riskide artar (26). Lokal anezteziklerin plazma proteinlerine bağlanmaları ile membran ilişkili Na^+ kanallarına bağlanmaları arasında bir bağlantı yoktur. Plasma pH'ı düştükçe proteinlere bağlı lokal anesteziik miktarı azalır (24). Lokal anesteziik toksisitesi sonucu oluşan kardiyak arrestlerde metabolik asidoz derinleştikçe proteine bağlı lokal anesteziik formu azalacağından ilaç toksisitesi artmaya devam edecektir (24,27).

Sistemik Emilimi

Lokal anesteziiklerin emilimi enjeksiyonun yeri, dozu, ilacın fizikokimyasal özellikleri ve adrenalin ilavesine bağlıdır. Enjeksiyon etrafındaki yağlı doku ve damarsal ağ emilimin hızını değiştirir. Damarlanması fazla olan alanlarda dolaşıma geçiş, lipidden zengin bölgelere oranla daha hızlı ve fazla olacaktır. Farklı bloklardaki emilim hızı şöyledir: İntravenöz (Rejyonel İntra Venöz Anestezi-RİVA) > trakeal > interkostal > kaudal > paraservikal > epidural > brakial pleksus > siyatik > subkutan (Tablo-4). Lipidde eriyebilirliği ve proteine bağlanma oranı yüksek potent lokal anesteziiklerin sistemik emilimi ve maksimum konsantrasyon ($C_{\max}$) değerleri düşüktür. Lokal anesteziiklere adrenalin eklenmesi ile $C_{\max}$ değerinde sağlanan azalma daha az lipidde eriyebilen, daha az potent, kısa etkili ajanlarda daha belirgindir (28) (Tablo-5).

Dağılımı

Lokal anesteziğin dağılımı organların ilacı alımına, organların kanlanma derecesine, organ kitlesine, doku/kan partitasyon katsayısına, plazmada proteinlerine bağlanma oranına göre değişmektedir. Beyin, akciğer, karaciğer, böbrek, kalp gibi kanlanması fazla organlar ilacı hızla dolaşımdan alırlar. Kanlanması az olmakla beraber kaslar çok miktarda lokal anesteziği alır ve bir rezervuar gibi etki gösterirler. Proteine bağlanma derecesi fazla olan lokal anesteziikler kanda kalma eğilimi gösterirken, lipidde eriyebilirliği yüksek lokal anesteziiklerin dokuya alımı kolaydır. Denge durumuna eriştikten sonra lokal anesteziiklerin denge durumundaki dağılım hacmi VD_{ss} ile ifade edilir ve bu lokal anesteziiklerin vücuttaki dağılımını ifade eder (28) (Tablo-4).

İzomerleri

Stero izomer molekülde asimetric karbon atomu bulunmasını gerekir. Bazı lokal anesteziiklerin izomer formlarının potensinin, toksisitesinin ve etki sürelerinin orijinal formlarından farklılık gösterdiği anlaşılmıştır. Örneğin levobupivakain, bupivakainin S enantiomeridir.

Potensleri

Lokal anesteziklerin birbiriyle kıyaslanmasında üç kavramdan yararlanılır:

1-Minimum konsantrasyon (Cm);sinirde elektriksel iletiyi bloke edebilen en düşük lokal anestezik konsantrasyonu olarak tanımlanır. Sinir lifinin kalınlığından, tipi ve miyelinizasyonundan, ortamın pH değerinden, sinir stimülasyonunun sıklığından, elektrolit etkilenir.

2-Minimum lokal analjezik konsantrasyonu; doğumun birinci fazında epidural analjezi sağlayabilen 20 mL hacimdeki medyan efektif lokal analjezik konsantrasyonunu ifade eder.

3-Minimum efektif anestezik konsantrasyonu ise ;lokal anestezik verildikten 20 dakika sonra %50 hastada cerrahi anestezi sağlayabilen spinal anestezik konsantrasyonu olarak tanımlanır (28).

Tablo-4'te lokal anesteziklerin klinik kullanımları özetlenmiştir (28).

LOKAL ANESTEZİKLERE EKLENEN İLAÇLAR

Adrenalin eklenmesi

Lokal anestezik etkisini uzatmaktayken aynı zamanda blok kalitesini arttırmakta ve lokal anesteziklerin sistemik emilimini azaltmaktadırlar. Lokal anesteziklerin vazodilatötör etkisini antagonize ederken, sistemik emilimle beraber intranöral klerenslerini de azaltır (28). Lokal anesteziklerin bazılarının adrenalin ile kullanımları ve etkileri Tablo-6' te gösterilmiştir.

Alkalinizasyon

Lokal anesteziğin alkalinizasyonu lipide eriyebilir formun miktarını arttırarak nöral bloğun etki başlama süresini hızlandırmaktadır. Lokal anesteziğin çökmesini engellemek için 6.05-8 dolayındaki pH değerinden daha fazla alkalinize edilememektedir. Dolayısıyla nötral formun düzeyi ancak %10 kadar yükseltilebilmektedir. Ancak alkalinizasyon halen tartışmalı bir konudur (28).

Opioidler

Supraspinal opioid uygulaması bazı bölgelerdeki opioid reseptörler, inen spinal yolların aktivasyonu ve nonopioid analjezik yolların aktivasyonu üzerinden analjezi sağlar. Spinal opioid uygulaması C lifleri üzerinden nosisepsiyonun baskılanması yoluyla analjezi oluşturur (28). Santral nöral blokajlarında opioidlerin lokal anestezikler ile beraber kullanılması sinerjik etki sağlar.

2-kloroprokain ise bu konuda bir istisnadır ve epidural opioidlerin etkinliğini azaltır. İntraartiküler kullanımında ise başarılı analjezi sağlanmıştır (28).

LOKAL ANESTEZİKLERİN KARIŞTIRILMASI

Klinikte uzun etkili lokal anesteziğin etki süresini elde etmek ve kısa etkili lokal anesteziğin hızlı etki başlangıç sürelerinden faydalanmak için karıştırılarak kullanımları sık uygulanan bir kombinasyondur. Ancak halen bu kombinasyonların etkinliği tartışmalıdır. Önerilen ise ilaç kombinasyonlarının yaratacağı ilaç etkileşimlerinden korunmak için tek bir ajanın uygun konsantrasyonda kullanımıdır (24).

LOKAL ANESTEZİKLERİN SİSTEMİK TOKSİSİTESİ

Lokal anesteziğin toksisite oluşturma riski kan dolaşımında bulunan ilaç konsantrasyonu ile ilişkilidir. Dolaşımdaki konsantrasyonları ile uygulanan lokal anesteziğin dozu, ilacın enjeksiyon yeri, ilacın vazodilatör etkisi, ek vazokonstriktör kullanılıp kullanılmadığı, ilacın absorpsiyon hızı, ilacın biyotransformasyonu ve eliminasyonu ile ilişkilidir. Lokal anesteziğin uygulanma sahasının farklılığı nedeniyle periferik sinir bloğu ile uygulanan dozların neden intramusküler veya intravenöz uygulanan dozlardan daha güvenli olduğu bu şekilde açıklanmaktadır. Yine psödokolinesterazlarca temizlenen ester yapılı kısa etkili lokal anesteziğin diğer lokal anesteziğe göre daha güvenlidir (24).

Merkezi Sinir Sistemi Toksikitesi

Merkezi sinir sistemi toksisitesinin ilk evresi inhibitör nöronların inhibisyonu ile oluşan ekzitasyon fazıdır. Takibinde ise solunum ve dolaşım merkezlerini içeren depresyon gelişir. Toksikitenin ilk bulguları somnolans, başta ağırlık hissi, postural stabilitenin bozulması, perioral parestezi, kulak çınlaması, sersemlik, yorgunluk, halüsinasyon, görme bozuklukları, dizartri, nistagmus, titreme şeklindedir. Bunun yanında ester yapılı lokal anesteziğin amid yapılı lokal anesteziğin merkezi sinir sistemi üzerinde yol açtığı toksisite bulguları birbirinden farklılıklar gösterir. Örneğin ester yapıları genellikle uyarıcı ve öforik semptomlarla toksisite bulguları vermeye başlarken, amid yapıları sedasyon ve amnezi oluşturmaya daha meyillidirler (26). Lokal anesteziğin kan düzeyi arttıkça tonik klonik nöbetler gelişmektedir. Ancak lokal anesteziğin damar içine hızlı uygulanması sonucu bahsedilen inhibitör evre gelişmeden veya hiç santral sinir sistemi belirtileri gelişmeden ölüm de görülebilir. Kuşlanması halinde ve erken teşhiste yeterli oksijenasyon ve antikonvulzan tedavi tablonun kötüleşmesine engel olacaktır. Premedikasyonda benzodiyazepin kullanımı bu tür nöbetlerin oluşumunu engelleyeceği için önerilse de sedasyon derinleştikçe asidoz artacağından toksisite oluşma riski de artar (24,29).

Kardiyovasküler Sistem Toksisitesi

Kardiyovasküler toksisite belirtileri çoğunlukla merkezi sinir sistemi toksisitesi oluşturan dozlardan daha yüksek dozlarda ortaya çıkar. Lokal anestezikler yüksek konsantrasyonlarda myokardın elektriksel uyarılabilirliğini, iletim hızını, myokardiyal kas gücünü azaltarak doz bağımlı kardiyak depresyon yaparlar (24,29).

Gebelik ve Lokal Anestezik İlaç Toksisitesi

Gebelikte dolaşımdaki alfa-1-asit glikoprotein düzeyi normale göre düşüktür. Bu nedenle lokal anesteziklerin serbest formları daha yüksek oranda bulunacağından kullanılan ilaç dozlarına dikkat etmek gerekmektedir.

Methemoglobinemi

Hemoglobinin oksijene reversibil bağlanması ve dokulara oksijen taşıyabimesi için, hem demirinin ferroz (Fe 2+) durumunda tutulması gereklidir. Ferri (Fe 3+) şeklinde, okside demir atomu taşıyan ve oksijen taşıma kapasitesinden yoksun hemoglobine methemoglobin (MetHb) denilmektedir.

Sağlıklı kişilerde 8mg/kg'ın üzerinde prilokain kullanımı sonrası ortaya çıkan bir yan etkidir. Prilokainin o-toulidin, nitrozotoludin, p-hidroksitoludin gibi metabolitleri nedeniyle ortaya çıkan bu yan etki sağlıklı hastalarda ciddi sonuçlar doğurmaz. Klinik olarak belirtisi siyanoz olsa bile, siyanoz olmadan da methemoglobinemi gelişebilmektedir. Tedavisinde metilen mavisinin intravenöz (iv) olarak yaklaşık 1-2mg/kg kullanımı yada askorbik asitin 2 mg/kg iv kullanımı uygulanmaktadır (29) .

LOKAL ANESTEZİK İLAÇ ÇEŞİTLERİ

BUPIVACAİN

Kimyasal ismi 1-n-butil 1-DL-piperidine-2-karboksilik asit 2-6 dimetilanilid hidroklorid C18 N2 OH28 HCL'dür (26). Proteinlere bağlanma oranı yaklaşık olarak % 95'tir.Partisyon katsayısı 27,5'tir. Solusyonunun pH' ı 4,5-6,5'tir. Eliminasyon yarı ömrü ortalama 160 dakikadır. N-dealkilizasyon ile karaciğerde metabolize olur ve sadece %10'u böbreklerden atılır.

Piyasada %0,1 - %0,75'lik konsantrasyonlarda bulunmaktadır. Spinal anestezide %0.50-0,75'lik konsantrasyonlarda, epidural anestezide %0,25-0,75'lik konsantrasyonlarda, periferik sinir bloklarında %0,25-0,50'lik konsantrasyonlarda, infiltrasyon anestezisinde %0,25'lik konsantrasyonda kullanılır. Kullanılan bupivacain dozu 2mg/kg'mı geçmemelidir. Maksimum kullanılabilecek tek enjeksiyonluk

doz epinefrin 1/200.000 ile birlikte 250 mg , epinefrinsiz 200 mg'dır. Günlük toplam verilebilecek doz ise ancak 3-4 doza bölünürse 600-800 mg kadardır (29).

Bupivacain intravenöz regional anestezi, presakral ve paraservikal bloklar için önerilmezken bunların dışında bütün blok çeşitlerinde kullanılabilir (29). Plasental bariyeri basit difüzyonla geçer ve gebelerde kullanımı sonrası fetüste düzey, çok yükselmediğinde doğum analjezisinde kullanımı yaygındır. Bupivacainin blokaj özelliği; yavaş bir etki başlangıcı, uzun ve tahmin edilmesi zor blokaj süresi ile karakterizedir (24).

Kardiyotoksiste potansiyeli en yüksek olan lokal anesteziktir. Bupivacainin yol açtığı kardiyak arrest dirençli olup ısrarla resusitasyon devam etirilmelidir.

PRİLOKAIN

Farmakolojik profili lidokaine benzeyen, ondan ksilen yerine toulene içermesi ile ayrılan, orta etki süreli, amid grubu bir lokal anesteziktir. Prilokainin %55'i proteinlere bağlanır, lipid partiyon katsayısı 0,4'tür, pKa'sı 7,9'dur. Lidokaine göre daha hızlı metabolize olur ve bu nedenle %40-50 daha az toksiktir. Orto ve nitro o-touidine metabolize olur. Bu metabolitleri methemoglobinemiye neden olabilirler. Bu sebeple 10mg/kg'dan yüksek dozda kullanımı önerilmemektedir. İnfiltrasyon için %0,5-1, perinöral uygulama için %1-2, peridural blok için %2-3 konsantrasyonlarda kullanımı önerilir(25).

	Esterler	Amidler
Metabolizma	Plazma kolinesterazı ; hızlı	Karaciğerde; yavaş
Sistemik toksisite	Daha az	Daha fazla
Alerjik reaksiyonlar	Daha fazla	Nadir
Stabilite	Işık, ısı vb. etkilenirler	Çok stabil ajanlardır
Etki başlangıcı	Yavaş	Hızlı (orta - çok hızlı)
pKa	pH'dan (7,4) yüksek	pH'dan (7,4) düşük

Tablo-2: Ester ve amid grubu lokal anesteziklerin fizikokimyasal farklılıkları (9)

Lokal Anestezik	pK _a	pH 7.4'de iyonize miktar (%)	Partitasyon katsayısı	Proteine bağlanma (%)	Potens
Amidler					
Bupivakain ^a	8.1	83	3,420	95	8
Etidokain	7.7	66	7,317	94	8
Lidokain	7.9	76	366	64	2
Mepivakain	7.6	61	130	77	1.5
Prilokain	7.9	76	129	55	1.8
Ropivakain	8.1	83	775	94	5.2
Esterler					
Kloroprokain	8.7	95	810	veri yok	3
Prokain	8.9	97	100	6	1
Tetrakain	8.5	93	5,822	94	8

^a levobupivakainin fizikokimyasal özellikleri rasemik bupivakain ile aynı

Tablo-3: Klinik kullanımdaki lokal anesteziklerin fizikokimyasal özellikleri (27,28)

Lokal anestezik	VD _{ss} (L/kg)	CL (L/kg/saat)	T1/2 (saat)
Amidler			
Bupivakain	1.02	0.41	3.5
Levobupivakain	0.78	0.32	2.6
Ropivakain	0.84	0.63	1.9
Etidokain	1.9	1.05	2.6
Lidokain	1.3	0.85	1.6
Mepivakain	1.2	0.67	1.9
Prilokain	2.73	2.03	1.6
Esterler			
Prokain	0.93	5.62	0.14
Kloroprokain	0.50	2.96	0.11

VD_{ss} denge durumunda dağılım hacmi, CL klerens, T1/2 yarılanma ömrü

Tablo-4: Klinikte kullanılan lokal anesteziklerin farmakokinetik özellikleri (28)

Lokal anestezi	Konsantrasyon (%)	Klinik uygulama	Etki başlangıcı	Etki süresi (saat)	Önerilen maksimum tek doz (mg)
Amidler					
Bupivakain	0.25	İnfiltrasyon	Hızlı	2-8	175 (225+adrenalin)
L-bupivakain	0.25-0.5	PSB	Yavaş	4-12	150
	0.5-0.75	E Anestezi	Orta	2-5	150
	0.03-0.25	E Analjezi	VY	VY	VY
	0.5-0.75	S Anestezi		1-4	20
Ropivakain	0.2-0.5	İnfiltrasyon	Hızlı	2-6	200
	0.5-1	PSB	Yavaş	5-8	250
	0.5-1	E Anestezi	Orta	2-6	200
	0.05-0.2	E Analjezi	VY	VY	VY
Lidokain	0.5-1	İnfiltrasyon	Hızlı	1-4	300 (500+adrenalin)
	0.25-0.5	RİVA	Hızlı	0.5-1	300
	1-1.5	PSB	Hızlı	1-3	300 (500+adrenalin)
	1.5-2	E Anestezi	Hızlı	1-2	300 (500+adrenalin)
	1.5-5	S Anestezi	Hızlı	0.5-1	100
	4	Topikal	Hızlı	0.5-1	300
Prilokain	0.5-1	İnfiltrasyon	Hızlı	1-2	600
	0.25-0.5	RİVA	Hızlı	0.5-1	600
	1.5-2	PSB	Hızlı	1.5-3	600
	2-3	E Anestezi	Hızlı	1-3	600
Etidokain	0.5	İnfiltrasyon	Hızlı	2-8	300 (400+adrenalin)
	0.5-1	PSB	Hızlı	3-12	300 (400+adrenalin)
	1-1.5	E Anestezi	Hızlı	2-4	300 (400+adrenalin)
Mepivakain	0.5-1	İnfiltrasyon	Hızlı	1-4	400 (500+adrenalin)
	1-1.5	PSB	Hızlı	2-4	400 (500+adrenalin)
	1.5-2	E Anestezi	Hızlı	1-3	400 (500+adrenalin)
	2-4	S Anestezi	Hızlı	1-2	100
EMLA					

Lidokain+prilokain	2.5/2.5	Cilde topikal	Yavaş	3-5	20 mg
Esterler					
Benzokain	20'e kadar	Topikal	Hızlı	0.5-1	200
Kokain	4-10	Topikal	Hızlı	0.5-1	150
Kloroprokain	1 2 2-3	İnfiltrasyon PSB E Anestezi	Hızlı Hızlı Hızlı	0.5-1 0.5-1 0.5-1	800 (1000+adrenalin) 800 (1000+adrenalin) 800 (1000+adrenalin)
Prokain	10	S Anestezi	Hızlı	0.5-1	1000
Tetrakain	2 0.5	Topikal S Anestezi	Hızlı Hızlı	0.5-1 2-6	20 20

PSB periferik sinir bloğu, E epidural, S spinal, RİVA rejyonel intravenöz anestezi

VY veri yok

Tablo-5: Lokal anesteziklerin klinik kullanımı (28)

	Etki süresinde artış	Kan düzeyinde azalma (%)	Adrenalin dozu/konsantrasyonu
Periferik sinir bloğu			
Bupivakain	+ -	10-20	1:200.000
Lidokain	++	20-30	1:200.000
Mepivakain	++	20-30	1:200.000
Ropivakain	--	0	1:200.000
Epidural			
Bupivakain	+ -	10-20	1:300.000-1:200.000
L-bupivakain	+ -	10	1:200.000-400.000
Kloroprokain	++		1:200.000
Lidokain	++	20-30	1:600.000-1:200.000
Mepivakain	++	20-30	1:200.000
Ropivakain	--	0	1:200.000
Spinal			
Bupivakain	+ -		0.2 mg
Lidokain	++		0.2 mg
Tetrakain	++		0.2 mg

++ genel olarak destekleniyor, -- genel olarak desteklenmiyor, + - fikir birliği yok

Tablo-6: Lokal anesteziyelere eklenen adrenalin dozları ve etkisi (28)

MAGNEZYUM

Mg vücutta en sık rastlanan katyonlar içerisinde 4. sıradadır ve intraselüler katyonlar arasında potasyumdan sonra en sık rastlanan elementtir. Vücutta enerji metabolizması ve nükleik asit sentezi gibi reaksiyonlarında içinde olduğu 300'den fazla enzimatik reaksiyonda kofaktör olarak rol oynamaktadır. Vücuttaki birçok etkilerinden dolayı 'fizyolojik kalsiyum antagonisti' olarak tanımlanır (5).

İnsan vücudunda total magnezyumun %1'inden azı serumda ve eritrositlerde bulunur. %53 oranında kemiklerde, %27'si kasların intraselüler kompartmanında, %19'u yumuşak dokularda bulunur. İntraselüler magnezyumun %90'ı organik matrikse bağlı olarak bulunur. Serum magnezyum düzeyi ise total magnezyum düzeyinin sadece %0,3'ünü yansıtmaktadır. Serumdaki magnezyumun ise %62'i iyonize halde, %33'ü proteinlere bağlı halde ve %5'i sitrat ve fosfat gibi kompleks anyonlara bağlı halde bulunmaktadır. Magnezyumun yarılanma ömrü 41-181 gün arasında değiştiğinden magnezyumun dokular arası dengeye ulaşması oldukça yavaştır. Bu nedenle magnezyumun serum düzeylerine bakarak diğer depolar hakkında bilgi edinmek çok doğru değildir (5).

Magnezyum genellikle mg, mmol veya mEq olarak tanımlanır.

1 g magnezyum sülfat ($MgSO_4$) içeriği;

4,06 mmol;

8,12 mEq veya

98 mg elemental magnezyumdur (5).

Magnezyum emilimi besinlerle doğru orantılı olup ileum ve kolondan gerçekleşmektedir. Magnezyumun atılımı böbrekler yoluyla olmaktadır. Diğer katyonlar gibi glomerüllerden sekrete edilir ancak onlardan farklı olarak Henle kulpunun çıkan kolundan büyük oranda reabsorbe olur (5).

MAGNEZYUM ÖLÇÜM TEKNİKLERİ

1-Serum magnezyum düzeyinin ölçümü

Total magnezyum düzeyinin sadece %0,3'ü serumda bulunduğu ve hemoliz gibi çok miktarda yan faktörden etkilendiğinden doğruluğu tartışmalıdır. Ancak genede akut durumlarda ya da magnezyum tedavisi sırasında kontrol amaçlı kullanılmaktadır.

2-Eritrosit magnezyum düzeyinin ölçümü

Serum magnezyum düzeyine göre üç kat daha fazla magnezyum içerir.

3-Mononükleer hücre magnezyum düzeyinin ölçümü

4-Kas magnezyum düzeyi ölçümü

Halen çalışılan bir konudur ve total vücut magnezyum düzeyi ile aralarındaki bağlantı tam olarak kurulamamıştır.

5-Üriner magnezyum atılımının tayini

24 saatlik idrarda magnezyum atılımı ölçülmektedir. Kadınlarda 3,6 mmol/gün veya erkeklerde 4,8 mmol/gün magnezyumun atılımı normal olarak kabul edilmektedir.

6-İntraselüler magnezyum ölçümü

Florasan proplar ve nükleer manyetik rezonans ile değerlendirilir (5).

MAGNEZYUM YÜKSEKLİĞİ

Magnezyum yüksekliği nadir olarak karşılaşılr.Böbrek yetmezliğinde ve kontrolsüz medikasyonda görülebilen bu durumun kliniği kas zafiyeti, hipotansiyon, solunum sıkıntısı, bradikardi, mide bulantısı ve kusma olarak tanımlanabilir (30).

MAGNEZYUM DÜŞÜKLÜĞÜ

Serum magnezyum düzeyleri 1,5-2,3 mg/dl veya 0,62-0,95 mmol/l olarak kabul edilmektedir (30). Jaffe'nin çalışmalarına göre erişkinlerin %75'inde magnezyum yetersizliği izlenmektedir (30,31) (Tablo-7).

Magnezyum Eksikliği Nedenleri

- 1-Diyetle yetersiz alımı,
- 2-Gastrointestinal emilim azlığı,
- 3-Gastrointestinal kaybının artması (kusma, diyare, laksatif kullanımı),
- 4-Renal kayıpta artma (konjenital tübüler defektler, Diyabetes Mellitus, Alkolizm, ilaçlar..),
- 5-Artmış ihtiyaç (Gebelik, ergenlik) .

Yaş (yıl)	Bayan (mg/dl)	Erkek (mg/dl)	Gebelik (mg/dl)	Laktasyon (mg/dl)
1-3	80	80	-	-
4-8	130	130	-	-
9-13	240	240	-	-
14-18	360	410	400	360
19-30	310	400	350	310
31 yaş üstü	320	420	360	320

Tablo-7: Diyetle önerilen magnezyum alım miktarları

Kadınların erkeklere oranla diyetle daha düşük oranda magnezyum aldıkları tespit edilmiştir (32). Magnezyum eksikliğinin erken bulguları mide bulantısı, kusma, bitkinlik, baş dönmesi ve iştah kaybı olarak tanımlanabilir. Magnezyumun yeterli oranda vücutta bulunmasının birçok sistemik hastalığa karşı koruyucu olduğu düşünülmektedir (5,30). Astım, migren, hipertansiyon, diabetes mellitus, aritmi, osteoporoz, insomnia, preeklamps, fibromiyalji, prematüre ejakülasyon, premenstrüel sendrom, iskemik kalp hastalığı, kas krampları, anksiyete, psikiyatrik rahatsızlıklar, kronik ağrı, duyma kaybı, metabolik sendrom, otizm ve inme gibi çok çeşitli hastalıklardan korunma ve tedavi sürecinde magnezyumun kullanılabileceği gösterilmiştir (33,34).

MAGNEZYUM KULLANIM ALANLARI

Astım

Dünya Sağlık Örgütü'nün 2004 verilerine göre dünya çapında 300 milyon insan astım hastası (30,35). 1912 yılında Tradelenburg sığır bronşiyal düz kasının magnezyum verilmesini takiben gevşediğini göstermiştir (30,36). 1936 yılında ise Rosello ve Pla astımlı hastalarda magnezyumun aynı dilatatör etkisini göstermişlerdir (30,37). Magnezyum intraselüler kalsiyum oranını düşürerek kas gevşemesini sağlamaktadır. Ayrıca mast hücre degranulasyonunu engelleyerek inflamatuvar yanıtı baskılamaktadır. Magnezyum asetil kolin salınımını inhibe ederek, nitrik oksit ve prostosiklin sentezini engelleyerek bu süreci kolaylaştırmaktadır. Yapılan çalışmalar oral magnezyum desteğinin alınmasının, oluşabilecek astım atağının ciddiyetini azalttığını ve yan etkiye neden olmadığını göstermiştir. Ancak intravenöz magnezyum desteğinin hasta seçilerek erilmesi uygun olduğunu göstermişlerdir (30,38-40).

Migren

Amerikan kayıtlarına göre 2009 yılında erişkin popülasyonun yaklaşık % 16'sı migren hastalığına sahip ve bunların büyük oranını kadınlar oluşturmaktadır (30,41). Yapılan bazı çalışmalar migren hastalığına sahip insanlarda magnezyum eksikliği tespit etmiştir (30,42,43). Magnezyumun migren üzerindeki rolü tam olarak anlaşılamamasına rağmen vasoaktif aminlerin, nitrik oksitin ve migren atağında erken dönemde salınan bazı nörotransmitterlerin salınımını engellediği için migren atağında etkili olduğu düşünülmektedir (30,38,42). Düşük magnezyum düzeyleri, substans P salınımını arttırmakta ve bu da migren atağı sırasında serebellar damarların vazokonstriksiyonunu sağlayarak atak şiddetini arttırmaktadır. İyonize magnezyum düzeyi yetersizliği ise serebellar damarların serotonine duyarlılığını arttıracığından migren atağını tetiklemektedir (30,42). Migren profilaksisi için magnezyum replasmanının fayda ve zararları karşılaştırılınca magnezyumun migren atak sıklığını ve şiddetini azalttığı aşikar bulunmuştur (30,44).

Hipertansiyon

Vasküler düz kas hücrelerinde kalsiyum ile yarışarak, sempatik sinir sistemi aktivitesini inhibe ederek, vazokonstriksiyonu engelleyerek hipertansiyon tedavisinde ve profilaksisinde rol oynadığı düşünülmektedir(30,45,46). Ayrıca magnezyum yetersizliği tromboksan A2, anjiotensin 2, aldosteron konsantrasyonunu arttıracığından hipertansiyonu tetikleyebilmektedir (30,46).

Preeklampsi

Gebeliklerin %3 ünde görülmektedir. Çoğunlukla primigravidlerde görülmektedir. En mortal komplikasyonu intraserebral hemorajidir. Etiyolojisi halen bilinmemekle beraber tek kesin tedavi yöntemi gebeliğin sonlandırılmasıdır. Preeklampsi Amerika'daki anne ölümlerinin %20'sinden sorumludur. Magnezyum sülfat bugün ciddi preeklampsili hastalarda nöbetten korunmak ve önlemek için kullanılan yegane ilaçtır. Nöbetin etiyolojisi tam olarak aydınlatılamasa da maternal mortaliteyi arttıran nöbet sırasındaki serebral vazokonstriksiyonu engelleyerek serebral iskemiden anneyi korur(30,47).

Koroner Kalp Hastalıkları

Magnezyumun ani ölüm ve koroner kalp hastalıklarının patogeneğinde rol oynadığı kabul edilmektedir. Magnezyumun myokardiyal enerji üretiminde rol aldığı, bu sayede disritmilerden kalbi koruduğu ve vazospazmı engellediği düşünülmektedir (30,48). Ancak oral replasman yapıp yapılmaması hususunda yeterli çalışma henüz yoktur.

Diabetes Mellitus

Magnezyum glukoz metabolizmasında ve insülin aktivitesinde önemli rol oynar. Bunun yanında insülin de aynı zamanda insülin duyarlı dokulardan magnezyum alımını kolaylaştırır. Tip 1 ve Tip 2 Diabetes Mellituslu hastalarda sıklıkla magnezyum yetmezliği tespit edilmiştir. Magnezyum replasmanının insülin duyarlılığını arttırdığı gösterilmiştir (30,49,50).

Konstipasyon

Magnezyum lümen içinde osmotik etki oluşturarak yarı-sıvı bir kitle toplanmasına neden olur. Klinikte konstipasyon şikayeti olan, diyet ve bol sıvı tüketimine rağmen yanıt alınamayan hastalarda sık kullanılan bir ilaçtır.

Anestezi ve Yoğun Bakım

1-Katekolamin salınımı sonucu entübasyonla beraber hipertansiyon ve taşikardi gelişmektedir. Magnezyum adrenal medulladan katekolamin salınımını azaltarak hipertansiyondan hastayı korur(19,51). Puri ve arkadaşlarının çalışmasına göre; magnezyum kardiyak outputta herhangi bir değişiklik yapmadan sistemik vasküler rezistans ve ortalama arteriyel basınçta azalma yapmaktadır (52). Bazı çalışmalarda ise magnezyumun kalp hızı üzerinde değişiklik yapmadan hipertansiyonu engellediği ve hatta hafif taşikardi yaptığı gösterilmiştir (53).

2-Feokromasitoma cerrahisinde adrenal medulladan katekolamin geri alımını inhibe ettiği ve adrenerjik reseptörlerin duyarlılığını azalttığı için sık kullanılmaktadır (19,51).Ancak unutulmamalıdır ki magnezyum entübasyon ve cerrahi uyarı gibi direkt katekolamin salınımını arttıran durumlarda etkili olurken, tümör manipasyonu sonucu oluşan hipertansiyonda etkili olamamaktadır (19).

3-Non depolarizan kas gevşeticilerin etkisini magnezyum uzatmaktadır (54). Bu nedenle magnezyum alan hastalarda kullanılan non depolarizan kürar dozları düşürülmelidir.

4-Magnezyumun kalsiyum kanallarını bloke etmesi ve NMDA reseptörlerini inhibe etmesi sayesinde postoperatif analjezi amaçlı kullanılabilir (19,51).

5-Opioid türü analjeziklerin kullanımlarını ve yan etkilerini azaltmaktadır (19,51).

6-Açık kalp cerrahisinde kardiyoplejik solüsyonların bazılarında reperfüzyon esnasında myokardı iskemiye karşı korumada kullanılmaktadır. Yine iyon bağımlı NMDA antagonisti olduğu için suprarenal aort anevrizma cerrahisinde spinal kordu iskemiden korur (19). Aortik kros-klemp konan majyor vasküler ameliyatlarda antiaritmik ve vazodilatatör etkisi nedeniyle kullanılmaktadır (19,55,56).

7-Yoğun bakım hastalarında magnezyum düzeyinin azaldığı durumlarda insülin direnci ile karşılaşıldığı gösterilmiştir (19).

8-Tetanozda kardiyovasküler insitabilyiteyi engelleyebilmek ve katekolamin salınımını azaltabilmek için magnezyum infüzyonu önerilmektedir (19,57,58).

9-Etanol toksikasyonunda magnezyumun kullanılması ile alkol toksisitesinin azaldığı gösterilmiştir (19,59).

DENEY HAYVANLARI

TARİHÇE

Deney hayvanları hipotezi bilimsel kurallara göre kurulmuş araştırmalarda ve biyolojik testlerde kullanılan omurgalı ya da omurgasız tüm hayvanlardır. Hayvanların deneysel amaçlarla kullanılmalarının tarihi ilk çağlara kadar uzanmaktadır ve dünya genelinde her yıl yaklaşık 50 milyon hayvanı deneylerde kullanılmaktadır. Bilimsel kayıtlarda ilk deney hayvanı kullanımına M.Ö. 400 yıllarında yazılan Corpus Hippocraticum kitabında rastlıyoruz. O dönemde hayvanlar üzerinde yapılan incelemeler sadece anatomik yapıyı belirlemeye yönelik çalışmalardır. İlk defa deneysel kabul edilebilen uygulamayı ise Galen’ de görüyoruz. Domuz, maymun ve köpeklerin bazı organlarını vücuttan ayırarak, çeşitli organların fonksiyonlarının nasıl olduğunu görmeye çalışmıştır ki bu denemeler canlı hayvanlar üzerinde yapılan ilk fizyolojik çalışmalar olarak kabul edilmektedir. 19. Yüzyıla gelindiğinde Claude Bernard bu tarz deneyler için hayvan kullanımının gerekliliğini kesin bir dille anlatmıştır. Bu dönemlerde rasgele yerlerde yetiştirilen hayvanlar araştırmalarda kullanılmaktaydı ve benzer çalışmaların sonuçlarının birbirini tutmadığı görülmekteydi.

Durumun ciddiyeti farkedilince deney hayvanlarının yetiştirilmesinden konaklamasına kadar bir standardizasyon geliştirilmesine karar verildi. Deneylerde , hayvanlar üzerinde yürütülen araştırmalarda etik ilke ve standartlara uygunluk açısından bir denetleme organı işlevi görmek üzere Avrupa’da 1970’li yıllardan itibaren, araştırmalarda hayvan kullanımı yerine alternatif yöntemlerle ilgili çalışan Hayvan Etik Komiteleri (AECs) ve fakülte ve enstitülere bağlı Araştırma Etik Kurulları (RECs) kurulmaya başlanmıştır (60). Paris’te 1978 tarihinde ilan edilen Hayvan Hakları Evrensel Bildirgesi ile hayvanlara fiziki ya da psikolojik acı veren tıbbi, bilimsel, ticari vb. her türlü deneyin hayvan haklarına aykırı olduğu belirtilmiştir (60,61). Türkiye ise var olan Araştırma Etik Kurullarının dışında, deney hayvanı kullanımı ile ilgili Etik Kurul ilk kez 6 Haziran 1996 tarihinde Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesinde kurulmuştur (60). Veteriner Hekimliği Deontoloji Yönetmeliğinin yürürlüğe girmesi ve Yönetmeliğin, deneysel amaçlı uygulamalarda etik kurul onayını zorunlu kılmasının ardından, Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesinde de, 10 Temmuz 1996 tarihinde Etik Kurulu oluşturulmuştur (60,62).

Deney hayvanlarının, bilimsel araştırmalarda kullanımına yönelik karar ve onay makamı olan bu kurullar, ulusal ve uluslararası düzeydeki bazı yasal ve sağlık bilimleri etiğine ilişkin düzenlemelere dayanarak hazırlanan yönergeler ile Çevre ve Orman Bakanlığı’nın konuya ilişkin çıkardığı son yönetmelik yürürlüğe girene kadar görev yapmışlardır (60,63). Deney hayvanlarına ilişkin mevzuatlar tablo-8’de gösterilmiştir (60).

Düzenlemenin Resmi Gazete Tarih ve Sayısı	Düzenlemenin İsmi ve Düzenlemenin Yayımlandığı Kurum
25.06.2002-24796	İyi Laboratuvar Uygulamaları Prensipleri ve Test Laboratuvarlarının Belgelendirmesine Dair Yönetmelik (Çevre Bakanlığı)
16.05.2004-25464	Deneyisel ve Diğer Bilimsel Amaçlar İçin Kullanılan Deney Hayvanlarının Korunması, Deney Hayvanlarının Üretim Yerleri ile Deney Yapacak Olan Laboratuvarların Kuruluş, Çalışma, Denetleme, Usul ve Esaslarına Dair Yönetmelik (Tarım ve Köyişleri Bakanlığı)
01.07.2004-25509	Hayvanları Koruma Kanunu (Çevre Bakanlığı)
23.05.2005-25823	Kozmetik Yönetmeliği (Sağlık Bakanlığı)
25.04.2006-24 no'lu KKGGM Talimatı	Deneyisel ve Diğer Bilimsel Amaçlar İçin Kullanılan Deney Hayvanlarının Korunması, Deney Hayvanlarının Üretim Yerleri ile Deney Yapacak Olan Laboratuvarların Kuruluş, Çalışma, Denetleme, Usul ve Esaslarına Dair Yönetmeliğin Uygulama Talimatı (Tarım ve Köyişleri Bakanlığı)
12.05.2006-26166	Hayvanların Korunmasına Dair Uygulama Yönetmeliği (Çevre Bakanlığı)
06. 07.2006-26220	Hayvan Deneyleri Etik Kurullarının Çalışma Usul ve Esaslarına Dair Yönetmelik (Çevre Bakanlığı)

Tablo-8: Deney Hayvanlarına İlişkin Ulusal Mevzuat (60)

DENEY HAYVANLARI KULLANIM İLKELERİ

Russell ve Burch tarafından 1959 yılında deneylerde hayvanların belli bir çerçevede kullanılmalarını sağlamak için yayımlanan “İnsan Deney Teknikleri Prensipleri-The Principles of Human Experimental Tecnique” ile ingilizce “yerine koyma (replacement), azaltma (reduction), arındırma (refinement)” kelimelerinin baş harflerinden oluşturulan 3R prensibi deney hayvanları ile çalışmanın temel prensiplerini oluşturmaktadır(60,64). Ancak son yıllarda 4. Bir madde olarak sorumluluk (responsibility) eklenmiştir.

Replacement (Yerine Koyma)

Çalışmalarda gelişmiş sinir sistemine sahip hayvanlar yerine daha az duyarlı olanların veya başka materyalin, alternatif yöntemlerin kullanılmasıdır (Bilgisayar ve matematik modeller, omurgasız hayvanlar, doku ve organ kültürleri vb) (60).

Reduction (Azaltma)

Deneylerde kesin bilginin ve sonucun elde edileceği en az sayıda hayvanın kullanılmasıdır (60).

Refinement (Arındırma)

Hayvanlara yönelik ağrı ve acı verici uygulamaların şiddetinin ya da miktarının olabildiğince azaltılması amaçlanmaktadır (60).

Responsibility (Sorumluluk)

Deney hayvanları alanında çalışanların hayvanlara karşı sorumluluklarını bilmesini ve ona göre davranmalarını öneren bir maddedir.

Deney hayvanlarının işlem sırasında maruz kalacağı ağrının maksimum süresi ve sıklığı belirlenmeli ve bu kriterler çalışmaya başlanmadan önce belirlenmelidir. Hayvanlar gereksiz ağrı ve strese maruz bırakılmamalı, hayvanların güvenliği sağlanmalı, maliyet ve kolaylık hiçbir zaman hayvanın fiziksel ve zihinsel sağlığının önüne geçmemelidir. Cerrahi yöntemlerin uygulanacak ise ağrıyı önlemek için yeterli genel ya da bölgesel anestezi uygulanmalıdır. Mide içeriğinin aspirasyonunu önlemek üzere anestezi öncesi hayvanlar uygun şekilde aç bırakılmasına dikkat edilmelidir. Çalışmada deney hayvanlarının anesteziden uyanması bekleniyorsa, enfeksiyonu önleyecek aseptik koşullar mutlaka hazırlanmalıdır. Cerrahi sonrası analjezi ve yara iyileşmesinin uygun olmasını sağlayacak postoperatif bakım mutlaka verilmelidir. Araştırmanın amacı, cerrahi bir yöntemin sonucu gelişen ağrı ya da rahatsızlığı belirlemek ise, ağrı kesiciler kullanılamayacağından, araştırmacı deneyin sonlanması gereken noktayı, ya da ötenaziye karar verilecek durumu önceden tespit edilmelidir. Ağrı duyumunun bozulduğu (özellikle analjezi, anestezi veya başka farmakolojik aktif maddelerden sonra) durumlarda deney hayvanı kaza ve kendini yaralama olaylarına karşı korunmalıdır. Uzun süreli fiziksel kısıtlama ise ancak alternatif işlemler yetersiz olduğunda uygulanmalıdır ve kısıtlama uygulamasının minimum derecede ve sürede olmasına özen gösterilmelidir.

Hayvanların aç bırakılmalarının gerekli olduğu uzun süreli çalışmalarda vücut ağırlığındaki azalma, deney öncesi ağırlığın %20'sinden ya da uygun kontrol hayvanlarının ortalama ağırlığının % 20'sinden fazla olmamasına özen gösterilmelidir. Gıda kısıtlamalarında metabolik ve fiziksel yan etkilerin (ülser, kırık, enfeksiyon) hangi aşamasında deneyin sonlandırılacağı önceden iyi belirlenmelidir. Deney hayvanının öldürülme metodu, "acı çekme"nin fiziksel ve psikolojik olarak minimuma indirildiğini garanti etmelidir.

Deney hayvanının öldürülmesinin gerektiği durumlarda, deney hayvanlarının acı çekmeden öldürülmesi için kabul edilmiş kurallar mutlaka uygulanmalıdır. Deney hayvanı herhangi bir nedenle, çalışmanın amacı dışında, önlenemeyen, şiddetli, ani ya da devamlı ağrı, huzursuzluk veya kısıtlılıktan

dolayı acı çekerse, araştırmacı tarafından hemen ötenazi yapılmalıdır. Burada hayvanın bilincini hızla yitirmesini sağlayacak acı çekme çekmenin fiziksel ve psikolojik olarak minimuma indirildiği yöntemler uygulanmalıdır (65).

DENEY HAYVANLARININ SEÇİMİ

Araştırmada kullanılacak en uygun deney hayvanını seçmenin 4 basamağı mevcuttur.

- Detaylı bir literatür taraması yaparak daha önce yapılmış çalışmalarda kullanılan hayvanları öğrenmek,
- Eldeki imkanlarla karşılaştırmak üzere, çalışmada gerekli olacak malzeme ve teknik donanımı listelemek,
- Tüm deneysel işlemleri sıralayan ikinci bir liste oluşturmak,
- Belirlenen deney hayvanının uygunluğunu denetlemek üzere bir pilot çalışma yapmaktır (65).

SPRAGUE DAWLEY SIÇANLARI

Sprague Dawley sıçanları ilk olarak 1925 te Madison’da Wisconsin Üniversitesi’nde görev yapan Robert Worthington Dawley tarafından üretilmiştir. Dawley kendi soyadı ve eşinin kızlık soyadlarını birleştirerek bu sıçanları isimlendirmiştir. Kendi kurduğu ARS/Sprague Dawley şirketi bugün Harlan Sprague Dawley şirketi adı ile çalışmaya devam etmektedir ve bu sıçanların üretiminden sorumludur (66). Sprague Dawley cinsi sıçanlar kolay ele alınabilir olması, sakin durması sayesinde insan toksikoloji, üreme, farmakoloji, davranışsal psikoloji çalışmalarında dünya çapında yaygın bir kullanım alanına sahiptir. Yaklaşık 3,5 yaşına kadar yaşayabilmektedir. Erişkin dişi sıçanlar yaklaşık 250-300 gram , erkekleri yaklaşık 450-520 gram kadardır. Gestasyonel periyodu yaklaşık 22 gündür. 65 gün içerisinde yavrular olgunlaşır ve bir yıl boyunca üreyebilmektedirler.

DENEY HAYVANLARINDA AĞRI MODELLERİ

Ağrının doğasını açıklayabilmek ya da herhangi bir maddenin ağrının algılanması üzerine etkilerinin araştırılabilmesi için hayvanlar üzerinde ağrı modelleri geliştirilmiştir (Tablo-9). Sözlü olarak kendini ifade edemeyen hayvanların ağrı eşliğini ve analjezisini hayvan davranışları ile ilişkilendirebildiğimizden çoğu zaman subjektif kalmaktadır. Deney hayvanları ile yapılan ağrı araştırmalarında stres ağrı yanıtını değiştirebileceğinden mutlaka hayvan öncelikle araştırmanın yapılacağı ortama, araştırıcıya ,ellenmeye alıştırmalıdır. Deney hayvanını seçerken inbred olmasına, yaklaşık cinsiyetine (erkek cinsiyet önerilir), yaşına (6-8 haftalık olması genellikle önerilir), deneyin güvenilirliği açısından dikkat edilmelidir. Yapılacak deneylerin yanıtlarının güvenilirliği için hayvanların barındırıldığı koşulların standardizasyonu şarttır. Hayvanlar 12 saat aydınlık, 12 saat karanlık siklusu otomatik olarak yalanan, nem oranı yaklaşık %60 olan, ısısı ortalama 20 C olan bir ortamda tutulmalıdırlar (67,68).

1-Akut nosiseptif ağrı modelleri

I-Termal uyaran modelleri:

a-Tail Flick (Kuyruk çekme) testi :İlk defa 1941 yılında uygulanmıştır. Hayvanın kuyruğunda belirli bir noktaya bir lamba aracılığı ile ısı uygulanır. Kuyruğun konulduğu bu alanın altında bir fotosensör bulunur. Hayvan ağrıyı hissettiği an kuyruğunu çeker ve fotosensör hemen devreyi kapatır. Kuyruk çekme yanıtı olarak da isimlendirilen bu olayda hayvanın spinal refleksine dayanan bir ağrı modeli oluşturulmuştur. Yöntemin en önemli avantajı basit, değerlendirilmesi kolay olması ve yorumlamada bireysel farklılık çok göstermemesidir (67,68).

b-Tail immersiyon (Kuyruk batırma) testi :İlk defa 1959 yılında yapılmıştır. Hayvanın kuyruğu bir termostat vasıtasıyla <0 derecede tutulan herhangi bir sıvıya batırılır. Kuyruğun takibinde sıcak suya batırılması birkaç saniye içinde hayvanın kuyruğunu yada tüm bedenini çekmesi ile sonlanır. Bu arada geçen süre hayvanın ağrı eşığının belirlenmesini sağlar (67,68).

c-Hot Plate (Sıcak Zemin) testi: İlk defa 1944'te tanımlanmış olmasına rağmen çoğunlukla 1953'te tanımlanan modifiye hali kullanılmaktadır (68,69). Temel olarak 50-56 dereceye ısıtılmış bir yüzeyden oluşan bir sistem kullanılır. Hayvanın ısıtılan yüzey üzerinde hareketini belli bir bölgede sınırlayan ancak hareket kabiliyetini kısıtlamayan bir cam silindir kullanılır. Hayvanın yüzeye bırakılmasından arka ayaklarını çekmesine kadar ki süre değerlendirilir. Araştırmalarda en çok kullanılan yöntemlerden biri olmasına rağmen hayvanın ağrıyı algıladığını gözlemlene kriterleri çok değişiklik gösterebildiğinden yorumlanması zordur. Arka ayaklarını çekmesi, arka ayaklarını yalaması, tekmeleme, sallama, dans etme veya sıçrama ağrıyı algılama olarak yorumlanabilir. Hayvan

sadece ön ayaklarını yalayabilir veya ön ayaklarla başlayan reaksiyon arka ayakların yalanmasıyla sonlanabilir. Doku hasarına sebep vermemek için test 30 saniyeden fazla uygulanmamalıdır. Yöntemin en büyük dezavantajı yorumlanma kısmında çeşitlilik göstermesidir (68-70).

d-Soğuk zemin testi : Nadiren ağrı modellerinde kullanılır. Genel olarak kuyruğun soğuk suya batırılması veya hayvanın soğuk zeminde bırakılması ile hayvanın ağrı düzeyinin değerlendirilmesi esasına dayanır (68).

II- Mekanik uyaran modelleri

a-Ayak çekme (Paw withdrawal/ paw pressure test) testi: 1957 yılında geliştirilmiştir. Mekanik bir uyaranın bir pedal yardımı ile giderek artan bir basınçla metatarslar arasında bir noktaya uygulanması ile hayvanın vereceği tepkinin ölçülmesi temeline dayanır. Temel yanıt çoğunlukla vokalizasyondur (67,68).

b-Kuyruk sıkıştırma testi: 1929'da tanımlanmıştır. Uygulanan basıncın büyüklüğüne bağlı olarak hayvan bir süre sonra kuyruğa ya da sıkıştıran klipse örneğin ısırarak gibi bir tepki gösterir. Tepki verene kadar geçen süre hayvanın ağrı eşiğini gösterir(67,68).

c-Von Frey testi :1987'de tanımlanmıştır. Farklı kalınlıkta kılların infalamasyonlu veya nöropatik ağrılı ekstremitelere uygulanması sonrası ile hayvanın ağrı eşiğinin değerlendirilmesi esasına dayanır (67).

III-Kimyasal uyaran modelleri

Karın germe (Writhing testi) 1950 yılında tanımlanmıştır. Fenilkinon veya asetik asit enjeksiyonu sonrası karın kaslarının kasılması ve onu izleyen arka ayaklarda ekstansiyon baz alınarak yapılan ağrı değerlendirme yöntemidir (68).

IV-Elektriksel uyaran modelleri

Tekrarlanabilir, kantitatif , invaziv bir ağrı modelidir. Doğal tipte bir uyaran olmaması en büyük dezavantajıdır (67).

2-Patolojik ağrı modelleri

I-Inflammatuar ağrı modelleri

Formalin testi 1977’de bulunmuştur (68,71). Formalinin hayvanın arka ayağının dorsal veya ventral yüzeyine subkutan olarak uygulanması temeline dayanır. Enjeksiyon sonrası hayvanın ayağını yalaması ve/veya ısırmasının tespit edilmesi temeline dayanır. Erken ve geç faz yanıtları mevcuttur(68,71).

II-Kronik nöropatik ağrı modelleri

Hayvanlarda ilk olarak 1979 yılında nöropatik ağrı modeli geliştirilmiştir(68,72). Kullanılan hayvan ağrı modelleri sayesinde nöropatik ağrıda periferik veya santral sinir sisteminin hasarı sonucu oluşan nörolojik disfonksiyonların kavranması kolaylaşmıştır.Bu çalışmalar sayesinde nöropatik ağrı kontrolünde sitokinleri kapsayan tedavi yöntemlerinin gelişmesi ve tedavisi için kullanılan farklı gruplardaki ilaçların elektrofizyolojik ve davranışsal etkilerini ortaya konması sağlanmıştır.

a- Total denervasyon modelleri

i-Total periferik nörektomiye bağlı nöropati: Bu çalışmada hayvanların siyatik siniri diseke edilerek trifurkasyonun proksimalinden bağlanır ve bağlandığı yerin distalinden kesilir. Bu uygulamada arka pençenin tam denervasyonu sağlanır. Uygulama bir nöroma modeli olarak değerlendirilir.

ii-Siyatik sinirin total kesisi ve yeniden dikilmesini takiben gelişen nöropati modeli: Siyatik sinirin makasla kesilip takibinde epinöral kılıf uç uca getirilerek dikilmesiyle oluşur. Bu uygulamaya alternatif olarak getirilen bir diğer modelde kesilen siyatik sinirin distali siyatik sinirin dalı olan tibiya siniriyle birleştirilir ve uygulama sonunda pençede parsiyel denervasyon gelişir.

iii-Çoklu servikal spinal nörektomiye bağlı nöropati modeli : C2-C6 vertebralar arası, yandan yaklaşılarak açılır. Spinal sinirler görüntülenerek sıkıca bağlanır.. Bu uygulamada nöropatik ağrı bulgusu olarak ototomi izlenir.

iiii-Çoklu spinal dorsal rizotomi modeli: Birkaç seviyeden uygulamaya sonucunda geliştirilen nöropati modelinde uygulanan girişimin seviyesine uygun olarak ön veya arka pencelede ototomi gelişir.

iiiii-Total brakial pleksus nörektomisi modeli:Transaksiyel bir yaklaşımla brakial pleksusa ulaşılarak bağlanması ve nörektomiye bağlı nöropati oluşturulması temeline dayanır.

iiiiii-Total trigeminal rizotomi: Trigeminal sinirin transtemporiyal retrogasserian yaklaşımla serbestleştirilmesi ve takibinde kesilerek hayvanın yüzünün aşırı kaşınması ile sonuçlanan nöropatik ağrı değerlendirme modelidir.

b-Parsiyel denervasyon modelleri

i-Kronik siyatik sinir konstrüksiyonu: Siyatik sinir çevresinde , siyatik sinir trifurkasyonunun proksimalinde , gevşek düğümlerle konstriktif ligasyonun oluşturulması sonrasında hayvanda spontan ağrıya ek olarak allodini ve hiperaljezi oluşturulmasıyla ağrı eşiğinin değerlendirildiği ağrı modelidir. İlk defa Bennet ve Xie tarafından bildirilmiştir(68,73). Bu işlemde siyatik sinir sıkıştırılır ancak kanlanması bozulmaz. Kontralateralde ise siyatik sinir ortaya çıkarılır ve kontrol olarak takip edilir. Yaklaşık 2-7 gün içerisinde deneklerin yarısından fazlasında ağrı duyusu gelişir ve bunu ödem ve atrofik değişiklikler izler. 10-14 gün içerisinde ise en yüksek dereceye ulaşır ve ancak 2 ay içerisinde düzelir (68).

ii-Parsiyel siyatik ligasyonu: Seltzer ve Shir tarafından 1990'da tariflenmiştir. Siyatik sinir çevre dokulardan dikkatlice ayrılır. Siyatik sinirin dorsal yüzünden sinir kalınlığının üçte biri veya yarısını alacak kadar gevşekçe bağlanır. Bu modelle deney hayvanında ototomi davranışı içermeyen spontan ağrı bulgularının oluşmasını sağlar. Kronik siyatik sinir konstrüksiyonu modelinden farklı olarak bu modelde her iki pençede de hiperestezi oluşacağından kontrol olarak iki ekstremitesi birbiriyle kıyaslanamaz(67,68).

iii-Selektif spinal sinir ligasyonu: 1991 ve 1992 yıllarında Kim ve Chung tarafından geliştirilmiş bir ağrı modelidir. Bu modelde, tek taraflı olarak lomber spinal sinirlerin vertebral kolona lateral yaklaşımla bir veya iki tanesinin (L5 veya L5-6) , dorsal spinal kökten çıktığı kısmın distalinde konstrüksiyonu sağlanır ve bu modelde sıçanlar kullanılır (67,68).

iiii-Parsiyel trigeminal rizotomi: 1974 yılında Black tarafından tanımlanmıştır (67).Total trigeminal rizotomiye benzer yaklaşımla trigeminal kökün parsiyel olarak zedelenmesi ile oluşturulan ağrı modelidir.

iiiiii-Çoklu dental pulpektomi: 1974 yılında Black tarafından tanımlanmıştır (67). Kedilerde tek taraflı alt ve üst çenedeki pulpaların çıkartılıp kanalların dolgu malzemesi ile doldurulması temeline dayanan bir yöntemdir.Deney hayvanında bu işlemi takiben allodini ve koruma davranılı gelişir.

iiiiii-Trigeminal sinir kronik konstrüksiyonu: 1991 yılında Vos ve Macievic tarafından tanımlanmıştır (67,74,75). Küçük bir insizyonla deney hayvanının kafatası açılıp nazal kemik ortaya çıkarılır. Sol infraorbital sinir iki yerden birbirine 2 mm'den uzak olacak şekilde bağlanması ile oluşturulan ağrı modelidir.

b- SSS uygulamaları modelleri

i- Epileptojenik nöropati: 1974 yılında Black, 1976 yılında Kryzhazovsky tarafından tanımlanmıştır. Santral sinir sisteminin motor alanlarına penisilin, tetanoz toksininin, kobaltın, alüminyum oksitin, striknin gibi maddelerin düşük hacimlerle enjeksiyonu sonrası epilepsi oluşturulmasına dayanan yöntemdir (67,68).

ii- Eksitoksisite nöropatisi: 1993 yılında Derfin ve Durfa tarafından tanımlanmıştır. İntratekal alana kuviskualik asit, kainik asit , aspartat , dinorfin ve benzeri maddelerin enjeksiyonu ile oluşturulur.

iii- Spinal kord iskemisi: 1987 yılında Prado ve 1991 yılında Hoa tarafından tanımlanmıştır.

iii-Sistemik ilaç uygulama modelleri

- *Streptozosin ile oluşturulan diyabetik nöropati* : Streptozosin 50-75 mg/kg tek doz olarak subcutan veya intravenöz yoldan enjekte edilir. Streptozosin pankreas beta hücre harabiyeti yaparak diyabet gelişimini sağlar. Birkaç gün sonra deneklerin glukoz düzeyleri ölçülerek diyabet tanısı kesinleştirilir. Ancak nöropatinin hiperglisemi sonrası değil, cAMP ikinci ulak sistemindeki metabolik değişiklikler sonrası oluştuğu düşünülmektedir (59).

- *Obesiteye bağlı diyabetik nöropati*: Ratlar sınırsızca beslendiklerinde geliştirilen obezite ve insülin bağımlı olmayan diyabet sonucunda allodini ortaya çıktığı belirlenmiştir (76) .

- *Nutrisyonel diyabetik nöropati* : %40 galaktoz diyeti ile beslenen ratlarda hiperinsülinemi ve takibinde allodini gelişmesi ile oluşturulan ağrı modelidir (76).

- *Postherpetik nevralji modeli* : Varicella-zoster virusu ile infekte edilen ratlarda allodini ve hiperaljezi oluşturulmasına dayanan bir ağrı modelidir. Bu yöntemde belirtiler sadece ipsilateral arka pençede ortaya çıktığı belirlenmiştir (76).

III-Diğer ağrı modelleri

a-Visseral modeller

i-Zimozan enjeksiyonu: 1996 yılında Couninho ve arkadaşları tarafından kolona zimozan enjeksiyonu sonrası deney hayvanında visseral hiperaljezi oluşturulmasına dayanan bir ağrı modelidir (67).

ii-Basınç uygulanması: Zeitzer ve Seltzer tarafından 1994 yılında geliştirilen kolona basınç uygulanması sonucu oluşturulan ağrı modelidir (67).

iii-Uterus ilaç enjeksiyonu: 1999 yılında Wesselmann tarafından geliştirilen bu modelde uterus boynuzuna hardal yağı enjeksiyonu ile kronik pelvik ağrı oluşturulmasına dayanan ağrı modelidir (67).

b-Kanser ağrı modelleri:

i-Osteolitik tümör hücresi enjeksiyonu: 1999 yılında Wacnik ve 2004 yılında Vermeirsch tarafından geliştirilen bir ağrı modelidir. Farelerde humerusa osteolitik sinjeneik tümör hücreleri implantasyonu sonucu kemik metastaz ağrısı oluşturulmasına dayanan ağrı modelidir (67).

ii-Sistemik antikor uygulanması: İmmunoterapotik antigangliozid antikorun sistemik uygulanması sonucu nöroblastoma tedavisinde çocuklarda gelişen alladoninin analogunun oluşturulmasına dayanan ağrı modelidir (67).

1-Akut nosiseptif ağrı modelleri

I-Termal uyaran modelleri

a-Kuyruk çekme (tail flick)

b-Kuyruk batırma (tail immersiyon)

c-Sıcak zemin (Hot Plate)

d-Soğuk zemin

II-Mekanik uyaran modelleri

a-Ayak çekme (paw withdrawal)

b-Kuyruk sıkıştırma (tail pinch)

c-Von Frey testi

III-Kimyasal uyaran modelleri

Karın germe (Writhing testi)

IV-Elektriksel uyaran modelleri

Tablo-9 :Deneydel ağrı modelleri- Akut ve Patolojik ağrı modelleri

2-Patolojik ağrı modelleri

I-Inflammatuar ağrı modelleri

a-Capsasin

b- Formalin

II-Kronik İnflammatuar modeller

a-FCA

b-Carrageenan

c-UV

d-Radyasyon

III-Kronik nöropatik ağrı modelleri

a-Total denervasyon modelleri

b-Parsiyel denervasyon modelleri

c-SSS uygulamaları modelleri

d-Sistemik ilaç uygulama modelleri

IV-Diğer ağrı modelleri

a-Visseral modeller

b-Kanser ağrı modelleri

Tablo-9: Deneysel ağrı modelleri-Akut ve Patolojik ağrı modelleri

KULLANILAN GEREÇLER

1-DENEY HAYVANLARI

İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi Hayvan Etik Kurul Komitesi'nden alınan onam ile ve yine komitenin önerdiği hayvan sayısı ile çalışma planlandı. Toplamda 40 adet yaklaşık 200 gr ağırlığındaki Sprague Dawley cinsi sıçan kullanıldı. Deney hayvanları İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü'nden, İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi sponsorluğunda alınmıştır.

Hayvanlar beş ana gruba ayrıldı. Her bir grupta 8 hayvan kullanıldı (Tablo-10).

- 1.bupivakain
- 2.bupivakain –magnezyum
- 3.prilokain
- 4.prilokain- magnezyum
- 5.magnezyum

İşlem uygulanmadan önce sıçanlar deneyin yapılacağı ortama alıştırdı, 12'şer saatlik aydınlık ve karanlık periyodlarının sağlanabildiği, ortam ısısının 20⁰C, neminin %60 olduğu bir ortamda, her kafeste 4 hayvan kalacak şekilde barındırıldı. Araştırmacı gün içerisinde sık sık hayvanları elleyerek işlem sırasında oluşabilecek strese bağlı analjeziden kaçınılmaya çalışıldı.

2-İLAÇLAR

Prilokain: AstraZeneca Türkiye İlaç Sanayi ve Ticaret Limited.Şirketi'nin ,2 mL'lik her ampulünde prilokain hidroklorür 60 mg felipressin, 1.08 mcg (0.06 IU) sodyum klorür ve 12 mg enjeksiyonluk su içeren , pH'ı hidroklorik asit kullanılarak 3.5-5.2'ye ayarlanmış flakonları kullanılmıştır.

Bupivakain: AstraZeneca Türkiye İlaç Sanayi ve Ticaret Limited.Şirketi'nin, her mililitresinde 5 mg bupivakain hidroklorür ,8 mg Sodyum klorür ve enjeksiyonluk su içeren , pH'ı sodyum hidroksit ile ayarlanıp 4.0-6.5arası tutulan flakonları kullanılmıştır.

Magnezyum: Biofarma Şirketi'nin %15'lik, her 10 mililitresinde 12mEq Magnezyum sülfat 7H₂O (1,5gr) ve enjeksiyonluk su içeren ampulleri kullanılmıştır.

3-SICAK PLAKA (HOT PLATE)

Sıcak plaka testi için Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi sponsorluğu ile ELEKTRO-MAG Şirketinden alınan M3045 Hot Plate adlı 30 cm. x 45 cm boyutlarında metal düz yüzeyi bulunan cihaz kullanılmıştır.

METOD

Ağız maskesi ile %1-2 sevoflurane koklatılarak genel anestezi uygulandı. Genel anestezi süresi 2 daikadan kısa tutuldu. . Sıçanların trochanter majorunun posteromedialinden anteromedialine doğru kemiğe denk gelene kadar 30 Gauge iğne ilerletildi. Kemiğe temas edilince iğne 1 mm geri çekilip ilaç enjekte edilip sinir blokajı sağlandı. Bloklar tüm sıçanlarda sol bacağı uygulanmış olup, sağ bacak kontrol amaçlı kullanıldı. Araştırmacı vereceği ilacın çeşidini ve dozlarını bilmiyordu (çift-kör). İşlem sonrası etkinlik Sıcak Plaka testi kullanılarak değerlendirildi. Sıcak Plaka cihazının metal düz yüzeyi önceden 55 ± 0.3 °C'ye ısıtılarak kullanıldı. Makina 5 saniyede bir sıçanlar zarar görmemesi için kapanıp açıldı. Hayvanların ısıtılmış cihazın üzerine konmalarından sonra arka ayaklarını yalama süresi veya ayaklarını hızla çarptıkları süre termal uyarıya yanıt olarak değerlendirildi. Sıcak Plaka testi ölçümleri blok uygulaması öncesi ve sonrası 15-30-45-60-90-120-240. dakikalarda değerlendirildi (tablo-10).

Ajanın Adı	Doz	Hacim	Veriliş Sıklığı
Bupivakain	%0.5'likBupivakain solüsyonundan 0,2ml	0,2ml	Tek seferde bolus
Bupivakain-magnezyum	%0.5'likBupivakain solüsyonundan 0,1ml + %1,5'luk MgSO ₄ 'dan 0,06mEq /kg olacak şekilde 0,1 ml	0,2ml	Tek seferde bolus
Prilokain	%2'likPrilokain solüsyonundan 0,2 ml	0,2ml	Tek seferde bolus
Prilokain-magnezyum	%2'likPrilokain solüsyonundan 0,1ml +%1,5'luk MgSO ₄ 'dan 0,06mEq /kg olacak şekilde 0,1 ml	0,2ml	Tek seferde bolus
Magnezyum	%1,5'luk MgSO₄'dan 0,06mEq /kg olacak şekilde 0,2 ml	0,2ml	Tek seferde bolus

Tablo-10: Çalışmada kullanılan gruplar ve uygulanan ilaç dozları

BULGULAR

	Motor blok süresi (dakika)	Duysal blok süresi (dakika)
1.sıçan	30	240
2.sıçan	90	150
3.sıçan	120	150
4.sıçan	120	210
5.sıçan	150	210
6.sıçan	150	210
7.sıçan	90	150
8.sıçan	60	120

Tablo-11: % 2 Prilokain (0,2ml) ile siyatik sinir bloğu

	Motor blok süresi (dakika)	Duysal blok süresi (dakika)
1.sıçan	30	90
2.sıçan	45	90
3.sıçan	30	90
4.sıçan	30	180
5.sıçan	30	90
6.sıçan	45	90
7.sıçan	30	90
8.sıçan	30	150

Tablo-12: %2 Prilokain (0,1ml) + 0,012 mEq MgSO4 (0,1ml) ile siyatik sinir bloğu

	Motor blok süresi (dakika)	Duysal blok süresi (dakika)
1.sıçan	90	180
2.sıçan	90	210
3.sıçan	180	180
4.sıçan	180	210
5.sıçan	210	210
6.sıçan	180	210
7.sıçan	210	210
8.sıçan	210	210

Tablo-13: %0,5 Bupivakain (0,2ml) ile siyatik sinir bloğu

	Motor blok süresi (dakika)	Duysal blok süresi (dakika)
1.sıçan	0	270
2.sıçan	0	270
3.sıçan	0	270
4.sıçan	0	150
5.sıçan	0	150
6.sıçan	0	270
7.sıçan	0	270
8.sıçan	0	270

Tablo-14: %0,5 Bupivakain (0,1ml) +0,012 mEq MgSO₄ (0,1ml) ile siyatik sinir bloğu

Magnezyumun %1,5'luk 0,2 ml (0,024mEq) solusyonuyla yapılan bloklarda duysal veya motor blok izlenmedi.

Çalışmamızda kullandığımız konsantrasyonlarda magnezyumun prilokaine eklenmesi ile prilokainin duysal ve motor blok etki sürelerinin azaldığı görülmüştür. Kullandığımız konsantrasyonlarda magnezyumun bupivakaine eklenmesi sonucunda bupivakainin motor blok etkisinin tamamen ortadan kalktığı ancak duysal blok süresinin arttığı görülmüştür. Kullandığımız konsantrasyonlarda magnezyumun tek başına uygulanmasının herhangi bir blok etkisi yaratmadığı gösterilmiştir.

İSTATİSTİK

Çalışmanın istatistiksel analizi SPSS (Statistical Package for Social Sciences) 17.0 paket programı kullanılarak yapıldı. Bu grupların karşılaştırılmaları Mann-Whitney-U testi kullanılarak yapıldı. Tanımlayıcı istatistikler ortalama, standart sapma ve medyan (minimum - maksimum) olarak verildi. Grupların karşılaştırılmaları Mann-Whitney-U testi kullanılarak yapıldı. $p < 0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi (tablo-15-17).

GRUP			PRİLOKAİN MOTOR BLOK ETKİ SÜRESİ	PRİLOKAİN DUYSAL BLOK ETKİ SÜRESİ	BUPIVAKAİN MOTOR BLOK ETKİ SÜRESİ	BUPIVAKAİN DUYSAL BLOK ETKİ SÜRESİ
1	N	Valid	8	8	8	8
		Missing	0	0	0	0
	Mean		101,25	180,00	168,75	202,50
	Median		105,00	180,00	180,00	210,00
	Standart Deviation		42,237	42,426	50,551	13,887
	Minimum		30	120	90	180
	Maximum		150	240	210	210
2	N	Valid	8	8		8
		Missing	0	0		0
	Mean		33,75	108,75		240,00
	Median		30,00	90,00		270,00
	Standart Deviation		6,944	35,632		55,549
	Minimum		30	90		150
	Maximum		45	180		270

GRUP 1-Saf halleri

GRUP 2-Magnezyum ile kombine halleri

Tablo-15: Lokal anesteziğin saf ve magnezyum ile beraber uygulanmış halde yapılan siyatik sinir bloklarının, motor ve duysal blokaj sürelerinin istatistiksel kıyaslanması-1

	<i>Mean ± SD; Median</i> (min, max)	<i>Mean ± SD; Median</i> (min, max)
	GRUP 1	GRUP 2
PRİLOKAİN MOTOR BLOK ETKİ SÜRESİ	101.25 ± 42.237; 105 (30-150)	33.75 ± 6.944; 30 (30-45)
PRİLOKAİN DUYSAL BLOK ETKİ SÜRESİ	180 ± 42.426; 180 (120-240)	108.75 ± 35.632; 90 (90-180)
BUPIVAKAİN MOTOR BLOK ETKİ SÜRESİ	168.75 ± 50.551; 210 (90-210)	
BUPIVAKAİN DUYSAL BLOK ETKİ SÜRESİ	202.50 ± 13.887; 210 (180-210)	240 ± 55.549; 270 (150-270)

Tablo-16: Lokal anesteziğin saf ve magnezyum ile beraber uygulanmış halde yapılan siyatik sinir bloklarının, motor ve duysal blokaj sürelerinin istatistiksel kıyaslanması-2

Test Statistics ^b			
	PRİLOKAİN MOTOR BLOK ETKİ SÜRESİ	PRİLOKAİN DUYSAL BLOK ETKİ SÜRESİ	BUPIVAKAİN DUYSAL BLOK ETKİ SÜRESİ
Mann-Whitney U	5,000	6,500	16,000
Wilcoxon W	41,000	42,500	52,000
Z	-2,970	-2,780	-1,777
Asymp. Sig. (2-tailed)	,003	,005	,076
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,003 ^a	,005 ^a	,105 ^a
a. Not corrected for ties.			
b. Grouping Variable: GRUP			

Tablo-17: Lokal anesteziğin saf ve magnezyum ile beraber uygulanmış halde yapılan siyatik sinir bloklarının, motor ve duysal blokaj sürelerinin istatistiksel kıyaslanması-2 (Mann-Whitney Testi)

TARTIŞMA

Magnezyumun Genel Anesteziye Kullanımı

Magnezyumun perioperatif analjezik ihtiyacı üzerine etkisi, ilk olarak Koinig ve arkadaşları tarafından benzer cerrahi uyarana maruz kalan hastalarda değerlendirilmiştir (77,78). Artroskopik diz cerrahisi planlanan 46 hasta üzerinde yapılan çalışmada induksiyon sonrası bir gruba 50 mg/kg'dan iv magnezyum verildikten sonra 8mg/kg/h'ten magnezyum infüzyonu açılmıştır. Bu çalışma sonrası magnezyumun intraoperatif ve postoperatif fentanyl kullanımını azalttığı gösterilmiştir.

Schulz-Stubner'in çalışmasında ise induksiyon sonrası bolus olarak verilen 50mg/kg'dan magnezyum sülfatın, genel anestezi esnasında remifentanil tüketiminde belirgin düşüş sağladığı görülmüştür (77,54).

Telci ve ark.'larının çalışmasında; elektif spinal cerrahi yapılan 81 hasta iki gruba bölünerek bir gruptakilere induksiyon sonrası 30mg/kg'dan magnezyum bolus verildikten sonra 10mg/kg/h'ten magnezyum infüzyonu açılmıştır. Çalışmanın sonucunda intravenöz anestezi esnasında sürekli magnezyum infüzyonunun, remifentanil tüketiminde azalma sağlandığı gösterilmiştir (15).

Seyhan ve ark.'larının bir çalışmasında ise jinekolojik operasyon planlanan 80 hasta 4 gruba ayrılmıştır. Kontrol grubuna salin verilirken magnezyum gruplarından bir gruba induksiyon öncesinde 40mg/kg'dan magnezyum bolus intravenöz verilmiş ve peroperatif salin infüzyonu ile devam edilmiştir. Diğer iki gruptaki hastalara 40mg/kg'dan magnezyum induksiyon öncesi intravenöz bolus olarak verilmiş ancak takibinde 10mg/kg/h'ten ve 20mg/kg/h'ten magnezyum infüzyonu 4 saat boyunca verilmiştir. Çalışma sonunda bolus ve infüzyon rejimlerinin propofol ihtiyacını azalttığı ve postoperatif morfin ihtiyacında neredeyse %40'lık bir azalma yaptığı gösterilmiştir (5).

Özcan ve ark.'larının bir çalışmasında ise torakotomi sonrası yoğun bakıma alınan hastalarda tedaviye magnezyum eklenmesinin hasta kontrollü analjezi ile verilen morfin tüketimi üzerindeki etkileri değerlendirilmiş ve postoperatif morfin tüketimini azalttığı gösterilmiştir (79).

Ancak literatürde intraoperatif magnezyum kullanımının etkisiz olduğunu gösteren çalışmalarda mevcuttur. Ko ve ark.'nın yaptığı çalışmada 50 hastaya 50mg/kg 'dan magnezyum bolus verildikten sonra 15 mg/kg/h'ten 6 saat süren infüzyon açılmıştır. 6 saat sonra salin solüsyonu verilen kontrol grubu ile magnezyum grubundaki hastaların serum ve serebrospinal sıvıdaki magnezyum düzeyleri ölçülmüştür. Magnezyum alan gruptaki hastaların kan magnezyum düzeyleri daha yüksek gelmesine rağmen serebrospinal sıvı magnezyum düzeyleri arasında fark izlenmemiştir. Postoperatif VAS skorları kontrol grubu ile kıyaslanınca benzer sonuçlar alınmıştır (80). Çalışmalar arasında farklılıklar olması uygulanan cerrahi tekniğin farklılığından, magnezyum uygulama zamanlamasından, kullanılan doz farklılıklarından, hasta çeşitliliğinden kaynaklanıyor olabileceğini düşünmekteyiz.

Magnezyumun İntratekal Kullanımı

Morrison ve ark.'ları ; 2002 ve 2010 yılları arasındaki literatürleri incelediklerinde toplamda 688 hastayı kapsayan 10 çalışma tespit etmişlerdir. İntratekal magnezyumun spinal anestezi için kullanımı sonucunda kontrol gruplarında spinal anestezi etki süresi 264.8 dakika (SD= 309.2)'dan magnezyum kullanıldığında 408.5 dakikaya (SD= 472.3) uzadığı tespit edilmiştir **(81)**. Aynı zamanda intratekal magnezyum kullanımının postoperatif analjezik ihtiyacını azalttığı ancak maksimum duysal etki başlangıç süresini uzattığı tespit edilmiştir.

Ünlügenç ve ark.'larının 90 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada ise intratekal olarak verilen %0,5 10 mg bupivakaine ; %5'lik magnezyum solüsyonundan 1 ml (50 mg) magnezyum, 1ml (25µ) fentanil ve 1 ml salin eklenmesinin sonuçları kıyaslanmıştır. Çalışma sonunda bupivakaine magnezyum eklenmesinin fentanilin tersine duysal ve motor etki oturma süresini ve spinal anestezi süresini uzatmadığı bildirilmiştir **(82)**.

Khezri ve ark.'larının femur operasyonu planlanan 90 hasta üzerinde yaptıkları bir çalışmada hastalar üç gruba bölünmüş. Bu gruplardan birincisine 15 mg bupivakainin yanında 0,5 ml %10'luk magnezyum, ikinci gruba 15 mg bupivakain yanında 0,5 µ fentanil ve üçüncü gruba 15 mg bupivakainin yanında 0,5 ml salin verilmiş **(83)**. Çalışma sonunda spinal anestezi bupivakaine ek olarak magnezyumun kullanılmasının fentanil kullanılan gruba göre etki başlangıç süresini uzattığı ve postoperatif ilk 12 saatte opioid ihtiyacını azalttığı belirtilmiştir.

Jabalamehli ve ark.'larının 132 hasta üzerine yaptıkları çalışmada hastalar 4 gruba ayrılmıştır. Gruplardan birine %0,5 bupivakain 2,5 cc yanında 0,2 cc salin, ikinci gruba %0,5 bupivakain 2,5 cc yanında 0.1cc salin ve 0,1 cc %50'lik magnezyum , üçüncü gruba %0,5 bupivakain 2,5 cc yanında 0,05 cc saline ve 0,15 cc %50 magnezyum ve dördüncü gruba %0,5 bupivakain 2,5 cc yanında 0,2 cc %50 magnezyum intratekal olarak verilmiştir **(84)**. Çalışmanın sonucu olarak 50mg ,75mg ,100 mg magnezyumun spinal anestezi bupivakaine eklenmesinin güvenli ve efektif bir anestezi sağladığı ancak 75 mg magnezyum eklenmesinin etki başlangıç süresini ve etki süresinin yan etki artışı yapmadan belirgin uzatmaya yeterli bir doz olduğu kanaatine varılmıştır.

Bu çalışmaların yanında intratekal kullanımının etkisiz olduğunu gösteren literatürlerde mevcut. Dervişbey ve ark.'larının çalışmasında ; magnezyum sülfatın (MgSO₄), tavşanlarda intratekal olarak verildiğinde spinal anestezi oluşturup oluşturmadığı ve MgSO₄ ile lidokainin nörotoksik olup olmadığını incelenmiştir **(85)**. Yirmi tavşan randomize olarak 4 gruba ayrılarak , sinir stimülatörü aracılığı ile subaraknoid aralığa birinci gruba 0.15 mL % 2'lik lidokain, ikinci gruba 0.15 mL % 5'lik lidokain, üçüncü gruba 0.15 mL % 15'lik MgSO₄ ve son gruba ise 0.15 mL % 0.9 serum fizyolojik

verilmiştir. Subaraknoid enjeksiyonu takiben 1., 2., 3., 4., 5., 15., 30., 45. ve 60. Dakikalarda motor blok skorlaması yapılmıştır. Duyusal blok olup olmadığı forceps-pinch testiyle değerlendirilmiştir. Enjeksiyondan 8 gün sonra deneklerin laminektomileri yapılarak servikal, torakal, lomber ve sakral seviyelerinden medulla spinalis doku örnekleri alınıp ve ışık mikroskopik olarak incelemede nörotoksisite bulguları araştırılmıştır. Sonuç olarak MgSO₄ ve serum fizyolojik verilen gruplarda motor ve duyusal blok görülmediği ancak lidokain verilen gruplarda ise, deneklerin tümünde hem motor blok hem de duyusal blok izlendiği gösterilmiştir. Medulla spinalisin histopatolojik incelemesinde (servikal, torakal, lomber ve sakral), serum fizyolojik verilen grup ile karşılaştırıldığında intratekal MgSO₄ ve % 5'lik lidokain kullanılan gruplarda daha fazla denekte nörotoksik bulguya rastlandığı ve intratekal MgSO₄'ın klinik olarak duyu bloğu oluşturmaması ve histopatolojik incelemede medulla spinaliste nörotoksisite bulgularının belirlenmesi sonucunda bu ajanın spinal anestezide lokal anesteziye iyi bir alternatif olamayacağı sonucuna varılmıştır. Çalışmalar arasında farklılıklar olmasını; kullanılan deneklerin çeşitliliği, uygulanan dozların standardizasyonunun olmaması ve uygulanan cerrahi işlemlerin farklılığından kaynaklanmış olabileceğini düşünmekteyiz.

Magnezyumun Epidural Anestezide Kullanımı

Bilir ve ark.'larının yaptıkları çalışmada 50 hasta iki gruba ayrılmıştır (86). Operasyon öncesi 1,5 cc %0,5 bupivakain ile spinal anestezi uygulanmış ve takibinde epidural kateter takılmıştır. Operasyon sırasında ihtiyaç halinde epidural kateterden %0,5 bupivakain verilmiştir. Operasyon sonunda tüm hastalara 24 saat boyunca hasta kontrollü epidural analjezi amaçlı fentanil verilmiştir (Kilitlenme zamanı:20 dakika, bolus doz 5 µ/ml olarak hazırlanan fentanil solüsyonundan 5 ml,4 saatlik limit 30 ml olacak şekilde hazırlanmış).Birinci gruptaki hastalara 1ml/h ten 24 saat boyunca epidural alandan salin infüzyonu verilirken, ikinci gruba 5 cc totalde 50 mg magnezyum bolus dozunu takiben toplamda 24 cc 100mg/gün infüzyon alacak şekilde magnezyum verilmiştir. Çalışmanın sonunda postoperatif ilk analjezik ihtiyacı açısından iki grup arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Ancak postoperatif total analjezi ihtiyacının magnezyum kullanılan grupta daha az olduğu belirlenmiştir.

Ghatak ve ark.'larının yaptıkları çalışmada 90 hasta üç gruba ayrılmıştır (87). Birinci gruptaki hastalara %0,5 19 ml bupivakain yanında 1 ml salin verilmiştir. İkinci gruptaki hastalara hastalara %0,5 19 ml bupivakain yanında 1ml salin içinde 50 mg magnezyum verilmiştir. Üçüncü gruptaki hastalara ise hastalara %0,5 19 ml bupivakain yanında 1 ml 150 µ klonidin verilmiştir. Çalışma sonunda epidural alandan bupivakaine magnezyum eklenmesinin etki başlangıç süresini kısalttığı ve klonidin eklenmesinin etki süresini ve sedasyon düzeyini arttırdığı gösterilmiştir.

Banwait ve ark.'larının çalışmasında ise kalça cerrahisi planlanan ve kombine spinal-epidural anestezi verilmesi planlanan 60 hasta iki gruba ayrılmıştır (88). Tüm hastalara operasyon öncesi 2ml %0,5 ml bupivakain ile spinal anestezi sağlanmış ve epidural kateterleri takılmıştır. Operasyon sonrası birinci gruptaki hastalara epidural alandan 10 ml içinde 1mikrogram/kg'dan fentanil verilirken, ikinci gruptaki hastalara 10 ml içinde 1 µ /kg'dan fentanil yanında 75 mg magnezyum verilmiştir. Çalışma sonunda tek başına fentanil verilen gruba göre, fentanil ve megnezyumun beraber verildiği grupta uzamış analjezi etkisi ve düşük verbal ağrı skalası (VAS) skorları tespit edilmiştir.

Magnezyumun Periferik Sinir Bloklarında Kullanımı

Motor bloğunun süresinin uzatılabilmesi , postoperatif ağrının azaltılabilmesi için bugüne kadar lokal anesteziyelere birçok adjuvan eklenip çalışmalar yapılmıştır (verapamil, klonidin, tramadol, opioid, midazolam, neostigmin vs..). Çalışmaların sonuçları birbirlerinden oldukça farklı çıkmakla beraber magnezyumun hem analjezik etkinliğini hem de lokal anesteziyelere etkinliğini artırıp arttırmadığına yönelik net bir görüş sağlanamamıştır. Çalışmaların bir kısmında magnezyumun lokal anesteziyelere etki süresini arttırdığı, tek başına analjezik etkinliğinin olduğu belirtilse de, bir kısım çalışmalarda ise lokal anesteziyelere etkisinin magnezyum eklenince azaldığı, etki başlangıç sürelerinin uzadığı ve tek başına anesteziye etkinliğinin olmadığı belirtilmiştir.

Goyal ve ark.'larının üst ekstremité cerrahisi geçiren 90 hastayı içeren bir çalışmada; 200 mg ve 100 mg magnezyum pleksus brachialis bloğunda tek başına kullanılarak analjezik etkinlikleri intramusküler diklofenak sodyum verilen grupla karşılaştırılmıştır. Hastalara aynı zamanda morfinli PCA takılarak hem morfin tüketimleri, hem de VAS skorları kıyaslanmıştır. Çalışma sonunda magnezyum ile direkt sinir bloğu uygulanan hastaların analjezik gereksinimlerinin daha az olduğu ve bunun kullanılan magnezyum dozu arttıkça daha da etkinleştiği gösterilmiştir(13). Bu çalışma ile magnezyumun direkt sinirler üzerinde analjezik etkinlik gösterebildiğini iddia etmişlerdir. Ancak bizim çalışmamızda magnezyumun kullandığımız konsantrasyonlarda periferik sinirler üzerinde blokaj yapmadığı ve analjezik etki göstermediği tespit edildi. Bu sonuç farklılıkları kullanılan dozların farklı olmasından , çalışmamızın insanlar üzerinde yapılmamış olmasından , hayvanların ağrı eşik değerinin tespitindeki güçlüklerden kaynaklanmış olabileceğini düşünmekteyiz.

Elmawgood ve ark.'larının yaptığı çalışmada; genel anestezi altında total diz protezi yapılan 60 hastaya femoral kateter takılmıştır. Bu hastalara peroperatif ve postoperatif ropivakain yanında fentanil veya magnezyum verilmiştir. Birinci gruba 30 ml %0,2 ropivakain, ikinci gruba 30 ml %0,2 ropivakain yanında 4 µ/ml fentanil, üçüncü gruptaki hastalara 30 ml %0,2 ropivakain yanında 50 mg/ml magnezyum verilmiştir. Çalışmada peroperatif fentanyl ihtiyacı, hemodinamik takip parametreleri, postoperatif analjezik ihtiyaçları kıyaslanmıştır. Tek başına ropivakain verilen hastalara göre magnezyum + ropivakain ve fentanyl +ropivakain verilen hastaların daha az analjezik ihtiyacı olduğu ve ropivakainin etki süresinin uzadığı belirtilmiştir (1).

Büyükakıllı ve ark.'larının bir çalışmasında; ekstraselüler kayıt tekniği kullanılarak kurbağa siyatik siniri üzerinde tramadol-bupivakain ve magnezyum-bupivakain karışımlarının etkileri araştırılmıştır. Bileşik sinir aksiyon potansiyellerinin bupivakain ile inhibisyonunun magnezyum eklenmesi sonrası arttığı gösterilmiştir. Bupivakaine magnezyumun eklenmesinin oluşturulan sinir bloğunu arttırdığı ancak aynı etkinin tramadol ile gözlenmediğini belirtmişlerdir **(2)**. Bizim çalışmamızda kullandığımız konsantrasyonda bupivacaine magnezyum eklenmesi periferik sinir üzerinde bupivakainin motor blok etkisini ortadan kaldırdığı tespit edildi. Ancak beklenmedik şekilde bupivakainin duysal blok etki süresini anlamlı olacak şekilde uzattığı görüldü. Literatürdeki çalışmalar ile bizim çalışmamız kıyaslandığında; insanlar ve hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalarda kullanılan dozlar arasında standardizasyon olmadığı görüldü. Yine hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalarda hayvanların ağrı eşiklerinin tespitinde oldukça çeşitlilik olduğu izlendi. Magnezyumun lokal anestezipler üzerinde motor etkiyi uzatmamasının ya da ortadan kaldırmasının dilüsyonel olabileceğini, ancak analjezik etkinliğinin güçlü olduğunu düşünmekteyiz. Bu nedenle magnezyumun periferik sinir bloklarında , motor blokaj olmadan duysal blokajın tercih edileceği operasyonlarda, postoperative analjezi sağlanmasının kolaylaştırılması hususunda ve periferik sinir kateteri takılmadan tek seferde yapılacak sinir blokları ile istenen sürede duysal blokajın sağlanabilmesi açısından kullanışlı olabileceğini düşünmekteyiz. Bu açıdan magnezyumun uygun dozlarının tespiti ve bir protokol hazırlanmasının gerekli olduğunu ve bu konunun hala çalışmaya açık olduğunu düşünmekteyiz.

Tasaki ve Trubatch sinir üzerinde tekrarlayan stimulasyonla amid türevi lokal anesteziplerin sinir aksiyon potansiyelini bloke edebileceklerini göstermiş ve hatta Courtney buna frekans bağımlı blok adını vermiştir **(89-91)**. Buna dayanarak Tomoaki ve ark.'ları bir çalışmasında kurbağa siyatik sinir üzerinde lokal anestezipler ve farklı dozlardaki magnezyumun tekrarlayan ve tek uyarılar halinde verilmiştir **(92)**. Çalışma sonucunda lokal anesteziplerin hepsi için tek çeşit reseptör bulunduğunu ancak bu ilaçların lipitte eriyebilirlik oranlarına göre bu reseptöre ulaşma şanslarının farklı olduğu belirtilmiştir. Lipitte eriyebilirliği yüksek olan ilaçların membran sodyum kanalları kapalı olsa bile hücre membranını kolaylıkla geçebildikleri ve bu sayede reseptörlerine ulaşabildikleri belirtilmiştir. Lipitte çözünürlüğü düşük lokal anesteziplerin ise reseptöre ulaşabilmek için hücre membranındaki kanalların açılmasını beklemek zorunda oldukları belirtilmiştir. Bu nedenle uyarı frekansı arttıkça açılacak olan sodyum kanalları sayısında artacağı ve dolayısıyla frekans artışı ile blok etkisinin artabileceği belirtilmiştir. Magnezyumun myelinize ve non myelinize sinirlerde aksiyon potansiyeli eşik değerini yükselttiği ve bu nedenle sinirin uyarılabilirliğini azalttığı bilinmektedir. Çalışma sonucunda frekans arttırımı yapılmadan uygulanan magnezyum dozunun arttırılmasının anlamlı fark yaratmadığı ancak frekans arttırımı yapılırca magnezyumun konsantrasyonunun arttırılmasının bloğun etkinliğini arttırdığı anlaşılmıştır **(92)**.

Gündüz ve ark.'larının yaptığı çalışmada; 60 hasta 4 eşit gruba bölünmüştür. Hastalara aksiler pleksus bloğunda toplamda 35 ml 5mg/kg'dan %2 prilokain ve salin karışımı yanında, iki gruba

intravenöz yoldan ek olarak 100mg ve 150 mg Magnezyum verilirken bir gruba lokal anestezi karışımına 150 mg magnezyum eklenmiştir. Son gruptaki hastalara ise intravenöz salin verilmiştir. Gruplar karşılaştırıldığında periferik sinir bloğuna magnezyum eklendiğinde kontrol grubuna göre motor ve duysal bloğun anlamlı olarak uzadığı ve yan etki saptanmadığı gösterilmiştir(93). Bizim çalışmamızda magnezyumun prilokaine kullandığımız konsantrasyonlarda; prilokainin motor ve duysal sinir blokajı etkisini azalttığı görüldü. Bu farklılıklar kullanılan dozların standart olmamasından, deneklerin benzer olmamasından, veya kullandığımız dozlarda magnezyumun prilokaini dilüe etmesinden kaynaklanabileceğini düşünmekteyiz.

Hung ve ark.'larının yaptıkları bir çalışmada sıçan siyatik sinirleri üzerinde 2%/73.9mM bupivakain, 0.5%/15.4mM ropivakain, 2%/73.9mM lidokain yanında 1.25%, 2.5%, ve 5% MgSO₄/50.7 mM magnezyum verilerek magnezyumun lokal anestezi üzerine etkisi araştırılmıştır (18,20). Çalışmada siyatik sinir diseke edilerek tek başlarına ve değişik konsantrasyonlardaki magnezyum ile beraber lokal anestezi enjeksiyonları yapılmıştır .Daha sonra hayvanların sinirsel davranışları, patch-clamp tekniği ile sinirlerin sodyum kanalları, GH3 hücre kültürleri karşılaştırılmış ancak yapılan çalışma sonrası magnezyumun lokal anestezi etkisini kısalttığı ve hatta lidokain potansiyeli üzerine hiç etkinliğinin olmadığını göstermişlerdir.

Bizim çalışmamızda toplamda 40 adet yaklaşık 200 gr ağırlığındaki Sprague Dawley cinsi sıçan kullanıldı. İşlem uygulanmadan önce sıçanlar deneyin yapılacağı ortama alıştırdı, 12'şer saatlik aydınlık ve karanlık periyodlarının sağlanabildiği, ortam ısısının 20°C, neminin %60 olduğu bir ortamda, her kafeste 4 hayvan kalacak şekilde barındırıldı. Araştırmacı gün içerisinde sık sık hayvanları elleyerek işlem sırasında oluşabilecek strese bağlı analjeziden kaçınılmaya çalışıldı. Ağız maskesi ile %1-2 sevoflurane koklatılarak genel anestezi uygulandı. Genel anestezi süresi 2 dakikadan kısa tutuldu. Sıçanların trochanter majorunun posteromedialinden anteromedialine doğru kemiğe denk gelene kadar 30 Gauge iğne ilerletildi. Kemiğe temas edilince iğne 1 mm geri çekilip ilaç enjekte edilip sinir blokajı sağlandı. Bloklar tüm sıçanlarda sol bacağı uygulanmış olup, sağ bacak kontrol amaçlı kullanıldı. Araştırmacı vereceği ilacın çeşidini ve dozlarını bilmiyordu (çift-kör). İşlem sonrası etkinlik Sıcak Plaka testi kullanılarak değerlendirildi. Sıcak Plaka cihazının metal düz yüzeyi önceden 55±0.3 °C'ye ısıtılarak kullanıldı. Makina 5 saniyede bir sıçanlar zarar görmemesi için kapanıp açıldı. Hayvanların ısıtılmış cihazın üzerine konmalarından sonra arka ayaklarını yalama süresi veya ayaklarını hızla çarptıkları süre termal uyarıya yanıt olarak değerlendirildi. Sıcak Plaka testi ölçümleri blok uygulaması öncesi ve sonrası 15-30-45-60-90-120-240-260-270. dakikalarda değerlendirildi.

Deney hayvanları 5 gruba ayrıldı. Birinci gruptaki 8 deney hayvanına %0.5 0,2ml bupivakain, ikinci gruptaki deney hayvanlarına %0.5 lik Bupivakain solüsyonundan 0,1ml + %1,5'luk MgSO₄'dan 0,06mEq /kg olacak şekilde 0,1 ml, üçüncü gruptaki deney hayvanlarına %2 prilokain solüsyon 0,2 ml, dördüncü gruptaki deney hayvanlarına %2 prilokain solüsyonundan 0,1ml +%1,5'luk

MgSO₄'dan 0,06mEq /kg olacak şekilde 0,1 ml ve beşinci gruptaki deney hayvanlarına %1,5'luk MgSO₄'dan 0,06mEq /kg olacak şekilde 0,2 ml ile siyatik sinir bloğu uygulandı.

İşlem sonrasında % 2 Prilokain (0,2ml) ile yapılan siyatik sinir bloğunda ortalama duysal blok süresi 180 ± 42.426 ; 180 (120-240) dakika, motor blok süresi 101.25 ± 42.237 ; 105 (30-150) dakika ölçüldü. %2 Prilokain (0,1ml) + 0,012 mEq MgSO₄ (0,1)ile yapılan siyatik sinir bloğunda duysal blok süresi 108.75 ± 35.632 ; 90 (90-180) dakika, motor blok süresi 33.75 ± 6.944 ; 30 (30-45) dakika ölçüldü. %0,5 Bupivakain (0,2ml) ile yapılan siyatik sinir bloğunda duysal blok süresi 202.50 ± 13.887 ; 210 (180-210) dakika, motor blok süresi 168.75 ± 50.551 ; 210 (90-210) dakika ölçüldü. %0,5 Bupivakain (0,1ml) +0,012 mEq MgSO₄ (0,1ml) ile yapılan siyatik sinir bloğunda duysal blok süresi 240 ± 55.549 ; 270 (150-270) dakika ölçüldü ancak bupivakainin motor blok etkisi ortadan kalktığı izlendi. Magnezyumun %1,5'luk 0,2 ml (0,024mEq) solusyonuyla yapılan bloklarda duysal veya motor blok izlenmedi.

Çalışmamızda kullandığımız konsantrasyonlarda magnezyumun prilokaine eklenmesi ile prilokainin duysal ve motor blok etki sürelerinin azaldığı görüldü. Kullandığımız konsantrasyonlarda magnezyumun bupivakaine eklenmesi sonucunda bupivakainin motor blok etkisinin tamamen ortadan kalktığı ancak duysal blok süresinin arttığı görüldü. Kullandığımız konsantrasyonlarda magnezyumun tek başına uygulanmasının herhangi bir blok etkisi yaratmadığı gösterildi. Sonuç olarak magnezyumun bupivakaine eklenmesi ile duysal blok süresinin uzatılabileceği gösterildi.

Literatürlere bakıldığında magnezyumun analjezik etkilerini araştıran çalışmaların büyük bir kısmının genel anesteziye intravenöz verilmesi sonrasında analjezik etkinliği arttırmasının tespitine yönelik olduğu görülmektedir. Magnezyumun intratekal ve epidural kullanımına dayanan insan üzerindeki çalışmalar oldukça kısıtlı olup kullanılan standart bir doz bulunmamaktadır. Periferik sinir bloklarında etkinliklerini insanlarda araştıran kısıtlı çalışma olmakla beraber sıklıkla bupivakain ve ropivakain kullanılmıştır. Hayvan deneylerinin sayısı yine kısıtlı olup sıklıkla kurbağa ve sıçan kullanılmıştır. Yine bu çalışmalarda standart bir doz uygulaması olmadığından ve deney hayvanlarında ağrı modellerinin yorumlanması hususunda farklılıklar olabileceğinden insanlar üzerinde kullanılması gereken dozlar hesaplanamamaktadır.

Çalışmamız etik kurul onayı sadece deney hayvanları üzerinde olmak kaydıyla alındığından insanlar üzerinde yapılamadı. Kullanılan deney hayvanı sayısı ise yine etik kurul isteği doğrultusunda 40 hayvanla sınırlı kaldı. Sprague Dawley cinsi sıçanlar çalışılması kolay, siyatik sinir bloğunun yapılması kolay olduğundan seçildi. Deney hayvanlarında sıcak plaka testi değerlendirilmesinin objektif olabilmesi için iki araştırmacı tarafından gözlemleri yapıldı. Literatürdeki çalışmalarla kıyaslandığında çalışmamızda elektrofizyolojik ve histopatolojik yöntemlerin kullanılmamış olması bir eksiklik olarak değerlendirilebilir.

Literatürdeki çalışmalarla kıyaslandığında duysal ve motor blok etki süresinin uzadığı belirtilmesine rağmen çalışmamızda bupivakaine kullandığımız dozlarda magnezyum eklenmesinin

bupivakainin motor blok etkisini ortadan kaldırdığı görüldü. Sadece bupivakainin duysal blok süresinin uzadığı görüldü **(2,18,20)**.

Prilokainle ilgili literatür çalışmalarında kısıtlı yayın bulunmaktadır. Bizim çalışmamızda magnezyumun prilokaine eklenmesinin duysal ve motor blok etki süresini kısalttığı görülmesine rağmen literatürde bulunan bir çalışmada tersi sonuçlara ulaşılmış **(93)**.

Literatürde sınırlı sayıda tespit edilen çalışmada periferik sinir bloklarında tek başına kullanılan magnezyumun analjezik etkinliğinin olduğu bildirilmesine rağmen , çalışmamızda magnezyumun tek başına sinir bloklarında kullanılmasının herhangi bir duysal ya da motor blok oluşturmadığı ve analjezi sağlamadığı tespit edildi **(13)**.

SONUÇ

Kullandığımız konsantrasyonlarda magnezyumun tek başına uygulanmasının herhangi bir blok etkisi yaratmadığı gösterildi. Çalışmamızda magnezyumun kullandığımız konsantrasyonlarda periferik sinirler üzerinde blokaj yapmadığı ve analjezik etki göstermediği tespit edildi.

Çalışmamızda kullandığımız konsantrasyonlarda magnezyumun prilokaine eklenmesi ile prilokainin duysal ve motor blok etki sürelerinin azaldığı görüldü.

Kullandığımız konsantrasyonlarda magnezyumun bupivakaine eklenmesi sonucunda bupivakainin motor blok etkisinin tamamen ortadan kalktığı ancak duysal blok süresinin arttığı görüldü.

Çalışmamızda saptadığımız magnezyumun bupivakain üzerine olan motor blok oluşturmada duysal bloğun süresini uzatma etkisinin eğer insan çalışmalarına da yansır ise klinik olarak çok faydalı olacağını düşünüyoruz. Günümüzde özellikle alt ekstremitte cerrahisinde kullanılan periferik bloklar ve blok kateterleri sonrası uzayan motor blok; hem mobilizasyonu geciktirmesi hem de bazı hastalarda fizyoterapi esnasında düşmelere neden olması açısından sorun teşkil edebilmektedir. Magnezyumun motor bloğu ortadan kaldırarak uzayan duysal blok gerçekleştirmesi hem kateter ihtiyacını ki bu sayede kateter bağımlı yerinden çıkma, enfeksiyon gibi kateter bağımlı komplikasyonlardan korunmayı, hem de postoperative analjezi konforunu sağlayacağını düşünüyoruz.

Sonuç olarak, magnezyumun lokal anesteziklerin etki süresini uzatabileceği gösterilmiş olunmakla birlikte kesin kanıya varmak için farklı konsantrasyonlarda ve insanlar üzerinde yeni çalışmalar yapılması kaçınılmazdır.

KAYNAKLAR

- 1- Elmawgoud A.A., Badaw A., Abu Elkassem S. and Rashwan D.: Effects of addition of magnesium sulfate and fentanyl to ropivacain continous femoral block in patients undergoing in elective knee surgery J, Med. Sci, 8(4):395-399, 2008.
- 2- Büyükakıllı Belgin, Doruk Nurcan, Çömelekoğlu Ülkü, Çamdeviren Handan, Güneş Sevgi.: Do Adjuncts (Tramadol and Magnesium) Potantiate Impuls Inhibition by a Local Anesthetic in Isolated Frog Sciatic Nerves?. Turk J. Med Sci 2006; 36(4):201:207 TÜBİTAK.
- 3- Choi JC, Yoon KB, Um DJ, Kim C, Kim JS, Lee SG.: Intravenous magnesium sulfate administration reduces propofol infusion requirements during maintenance of propofol-N2O anesthesia. Anesthesiology 2002; 97:1137-41.
- 4- Kohane D.S.; Sankar W. N., Shubina M.; Hu D., Nader R.; Berde C. B. : Sciatic nerve blockade in infant adolescent and adults rats anaestholjy 1998 89 1199-208
- 5- Fawcett WJ, Haxby EJ, Male D: Magnesium: physiology and pharmacology. Br J Anaesth. 1999 Aug; 83 (2): 302-20.
- 6- Tekin İ., Alıncak H., Ok G., Erbüyün K.: Peroperatif Analjezi Amaçlı Magnezyum Uygulamasında Plazma Magnezyum Düzeyi Değişiklikleri, Türk Anest Rean. Cem. Mecmuası 2001; 29: 519-523.
- 7- Jae Chan Choi, Kyung Bong Yoon, Dae Ja Um, Chan Kim. Jin Soo Kim, Sang Gyu Lee,.: Intravenous Magnesium Sulfate Administration Reduces Propofol Infusion Requirements during Maintenance of Propofol–N2O Anesthesia Anesthesiology 2002; 97:1137–41.
- 8- James MFM. : Clinical use of magnesium infusions in anesthesia. Anesth Analg 1992; 74: 129-36.
- 9- Kroin S.J., McCarthy R.J., Von Roenn N., Schwab B., Tuman K.J., Ivankovich A.D.: Magnesium Sulfate Potentiates Morphine Antinociception at the Spinal Level, Anesth Analg 2000; 90:913–7.
- 10- Ryu J.H., Kang M.H., Park K.S. and Do S.H.: Effects of magnesium sulphate on intraoperative anaesthetic requirements and postoperative analgesia in gynaecology patients receiving total intravenous anaesthesia. British Journal of Anaesthesia 100 (3): 397–403 (2008).
- 11- Kara H, Şahin N, Uluşan V, Aydoğdu T. : Magnesium infusion reduces perioperative pain. Eur J Anaesthesiol 2002; 19:52-6.
- 12- Pinard AM, Donati F, Martineau R, Denault AY, Taillefer J, Carrier M. : Magnesium potentiates neuromuscular blockade with cisatracurium during cardiac surgery. Can J Anesth 2003; 50:2:172-8.
- 13- Goyal P., Jaiswal R., Hooda S., Goyal R. & Lal J. : Role Of Magnesium Sulphate For Brachial Plexus Analgesia. The Internet Journal of Anesthesiology. 2009 Volume 21 Number 1.

- 14- Jeong S.M., Hahm K.D., Shin J.W., Leem J.G., Lee C. and Han S.M. :Changes in magnesium concentration in the serum and cerebrospinal fluid of neuropathic rats *Acta Anaesthesiol Scand* 2006; 50: 211—216.
- 15- Telci L, Esen F, Akcora D, Erden T, Canbolat AT, Akpir K. :Evaluation of effects of magnesium sulphate in reducing intraoperative anaesthetic requirements. *Br j Anaesth* 2002;89:594-8.
- 16- Seyhan TO, Tugrul M, Sungur MO, Kayacan S, Telci L, Pembeci K, et al. Effects of three different dose regimens of magnesium on propofol requirements, hemodynamic variables and postoperative pain relief in gynecological surgery. *Br J Anaesth* 2006;96:247-52
- 17- Mert T., Güneş Y., Güven M., Günay I., Özcengiz D.:Effects of calcium and magnesium on peripheral nerve conduction.*Pol. J. Pharmacol.*,2003, 55, 25–30.
- 18- Yu-Chun Hung, Ging Kuo Wang, Chien-Chuan Chen, Peter Gerner. Magnesium Combined with Lidocaine for Rat Sciatic Nerve Block and in Cell Expressing Sodium Channels. *Anesthesiology* 2006; 105: A76.
- 19- Yıldız H. ,Tokmak Y. :Magnesium of use in anaesthesia practice *MJAU* 2006 :38- 29- 32.
- 20- Hung Y.C.,Chen C.Y., Lirk P.,Wang C.F., Cheng J.K., Chen C.C.,Wang G.K., Gerner P.:Magnesium sulfate diminishes the effects of amide local anesthetics in rat sciatic nerve block *Reg Anesth Pain Med.* 2007 ; 32(4): 288–295.
- 21- Morgan GE, Jr, Mikhail MS, Murray MJ, editors. *Clinical Anesthesiology*, edition. New York: Lange Medical Books/McGraw-Hill Medical Publishing Division 2006; 14:263-275.
- 22- Guyton A. C. Hall E.J.:Textbook of medical physiology .11th ed.Elsever,2006.
- 23- Morgan GE, Jr, Mikhail MS, Murray MJ , *Klinik Anestezi, Türkçe çevirisi*, New York: Lange Medical Books/McGraw-Hill Medical Publishing Division 2004; 17:283-308.
- 24- Hadzic Admir. :New York Anestezi Okulu-Hadzic Periferik Sinir Blokları ve Ultrason Eşliğinde Rejyonal Anestezi için Anatomi,ikinci baskı,Güneş Tıp Kitabevi 2013;6:82-83.
- 25- Morgan GE, Jr, Mikhail MS, Murray MJ, editors. :*Clinical Anesthesiology*, New York: Lange Medical Books/McGraw-Hill Medical Publishing Division 2006; 14:263-275.
- 26- Yenigün Y.: Ön Kol Cerrahisinde İnfraklavikuler ve Korakoid Yaklaşımların Başarılarının Karşılaştırılması-Uzmanlık Tezi. 2011;29:20-35.
- 27- Liu SS. Local Anesthetics and Analgesia. In Ashburn MA, Rice LJ (eds): *The Management of Pain*, pp 141-170. New York, Churchill Livingstone Inc., 1977.
- 28- Liu S, Joseph RS, Jr. :Local Anesthetics. In Barash PG, Cullen BF, Stoelting RK, editors. *Clinical Anesthesia*, 5. edition. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2006; 453-71.
- 29- Erdine S.: Rejyonal Anestezi. 2. Baskı. Nobel Tıp Kitabevi.2008;23-43.
- 30- Beckstrand R.L., Pickens J.S.: Beneficial Effects of Magnesium Supplementation. *Journal of Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*.2011 Apr.;16:181.

- 31- Jaffe R. :How to know if you are magnesium deficient: 75 percent of Americans are.
<http://www.innovativehealing.com>.Accessed January 3,2011.
- 32- Ford E.S., Mokdad A.H.: Dietary magnesium intake in a national sample of US adults.
Nutritional Epidemiology Research Communication. J. Nutr. 2003 Sep; 133 (9): 2879-82.
- 33- Nutritional Magnesium Association. :Magnesium deficiency and low grade
inflammation.[http://www.nutritionalmagnesium.org/news-press/48-placeholder-](http://www.nutritionalmagnesium.org/news-press/48-placeholder-news.html)
[news.html](http://www.nutritionalmagnesium.org/news-press/48-placeholder-news.html).Accessed January 3,2011.
- 34- Yakupoğlu,S.,:Magnezyum Sülfatın Postanestezik Titreme Üzerine Etkileri Uzmanlık Tez
Çalışması-İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ABD,2010.
- 35- Centers for Disease Control and Prevention.Asthma fast facts.
http://www.cdc.gov/asthma/pdfs/asthma_fast_facts_statistics.pdf.Accessed December 27,2010
- 36- Tredelenburg F.: Physiologische und pharmakologische untersuchungen an der isolierten
bronchialmuskulatur.Arch Exp Pharmacol Ther. 1912;19:79-107
- 37- Rosello JC,Pla JC.: Sulfato de magnesia en la crisis de asma.Prensa Med Argent.
1936;23:1677-1680
- 38- Gontijo-Amaral C, Ribereiro MA, Gonjito LS,Condino-Neto A, Ribeiro JD.: Oral magnesium
supplementation in asthmatic children: a double-blind randomized placebo-controlled trial.Eur
J Clin Nutr.2007;61:54-60
- 39- Fogarty A,Lewis SA,Scrivener SL,et al. :Oral magnesium anda vitamin C supplements in
asthma: a parallel group randomized placebo-controlled trial.Clin Exp Allergy.2003;33:1355-
1359
- 40- Fogarty A,Lewis SA,Scrivener SL,et al.: Corticosteroid sparing effects of vitamin C and
magnesium in asthma: a randomized trial.Respir Med.2006;100:174-179
- 41- Sondick EJ,Madams JH,: Gentlemen JF.Summary Health Statistics for U.S.Adults: National
Health Interview Survey, 2009.
http://www.cdc.gov.erl.lib.edu/nchs/data/series/sr_10/sr10_249.pdf. Accessed December
28,2010
- 42- Mauskop A. Altura BM. : Magnesium for migraine: rationale for use theuropathic
potential.CNS Drugs,1998;9:185-190
- 43- Mazotta G, Saechielli P, Alberti A, Gallai V.: Intraselüler magnesium concentration and
elektromyographical iskemik test in juvenile headache.Cephalalgia.1999;19:802-809
- 44- Mauskop A. : Evidence linking magnesium deficiency to migraines. Cephalalgia.1999;19:766-
767
- 45- Haga H.: Effects of dietary magnesium supplementation on diurnal variations of blood
pressure and plasma Na-K ATPaz activity in essential hypertension.Jpn Heart J.1992;33:785-
800

- 46- Sanjuliani AF, de Abreu Fagundes VG, Francischetti EA.: Effects of magnesium on blood pressure and intracellular ion levels of Brazilian hypertensive patients. *Int J Cardiol.* 1996;56:177-183
- 47- McCoy S, Baldwin K.: Pharmacotherapeutic options for the treatment of preeclampsia. *Am J Health Syst Pharm.* 2009;66:337-344
- 48- Gaby AR.: Nutritional treatments for acute myocardial infarction. *Altern Med Rev.* 2010;15:113-123
- 49- Martini L, Catania AS, Ferreira SRG.: Role of vitamins and minerals in prevention and management of type 2 diabetes mellitus. *Nutr Rev.* 2010;68:341-354.
- 50- Takaya J, Higashino H, Kobayashi Y.: Intracellular magnesium and insulin resistance. *Magn Res.* 2004;17:109-114.
- 51- Dube L, Granry JC. : The therapeutic use of magnesium in anesthesiology, intensive care and emergency medicine: a review. *Can J Anaesth* 2003; 50:732-746 .
- 52- Puri GD, Marudhachalam KS, Chari P, Suri RK. : The effect of magnesium sulphate on hemodynamics and its efficacy in attenuating the response to endotracheal intubation in patients with coronary artery disease. *Anesth Analg* 1998; 87: 808-811 .
- 53- Kulick D, et al. : Electrophysiologic effects of intravenous magnesium in patients with normal conduction systems and no clinical evidence of significant cardiac disease. *Am Heart J* 1988; 115: 367-373 .
- 54- Schulz-Stubner S, Wettmann G, Reyle-Hahn SM, Rossaint R. : Magnesium as part of balanced general anaesthesia with propofol, remifentanyl and mivacurium: a double-blind, randomized prospective study in 50 patients. *Eur J Anaesthesiol* 2001; 18: 723-729 .
- 55- Sellar RH, Cangiano J, Kim KE, Mendelssohn S, Brest AB.: Toxicity and hypomagnesemia. *Am Heart J* 1970;79:57-68 .
- 56- Specter MJ, Schweizer E, Goldman RH.: Studies on magnesium's mechanism of action in digitalis-induced arrhythmias. *Circulation* 1975; 52: 1001-1005.
- 57- Ho HS, et al.: The use of magnesium sulphate in the intensive care management of an Asian patient with tetanus. *Ann Acad Med Singapore* 1999; 28: 586-89.
- 58- James M. : Magnesium sulphate for the control of spasms in severe tetanus. *Anaesthesia* 1999; 54: 302-303 .
- 59- Ema M, et al. : Alcohol-induced vascular damage of brain is ameliorated by administration of magnesium. *Alcohol* 1998; 15 : 95-103 .
- 60- Özkul T.: Deney Hayvanlarının Kullanımında Genel Mevzuat, Düzenleme ve Kurallar, *Journal of Clinical and Analytical Medicine.*
- 61- Universal Declaration of Animal Rights. Available from:
http://jose.kersten.free.fr/aap/pages/uk/UDAR_uk.html Accessed date: 28.09.2010.
- 62- Veteriner Hekimliği Deontoloji Yönetmeliği. Resmi Gazete tarih: 09.06.1994, sayı: 21984.

- 63- Hayvan Deneyleri Etik Kurularının Çalışma Usul ve Esaslarına Dair Yönetmelik. Resmi Gazete tarih: 06.07.2006, sayı: 26220.
- 64- Yates R.: Animal Ethics Committees and the Implementation of the Three Rs. "Animal Alternatives, Welfare and Ethics". Eds. L.F.M. van Zutphen and M. Balls. 1997, pp: 367-371. Published: Elsevier Science B.V. Amsterdam .
- 65- Balkan M.: Etik ve Yasal Sorunlar Sunumu, Türk Toraks Derneği 10. Yıllık Kongresi Sunumları, Sunum Tarihi: 25 Nisan 2007.
<http://www.toraks.org.tr/SunuMerkezi/?s=233D3B3B273B255623>
- 66- Mark A. Suckow, Steven H. Weisbroth and Craig L. Franklin .: The Laboratory Rat Book Second Edition.2006.1:32.
- 67- Özyalçın S. : Hayvan Deneylerinde Ağrı Modelleri Sunum. 8. Ulusal Ağrı Kongresi, 2005,İstanbul .
- 68- Arıcıoğlu F.: Ağrı Araştırmalarında Kullanılan Hayvan Modelleri.Klinik Gelişim Dergisi 2007, 20: 3 sf:28-35.
- 69- Eddy NB, Leimbach D. : Synthetic analgesics. II. Diethienylbutenyl- and dithienylbuthylamines. J Pharmacol Exp Ther 1953; 107: 385-393.
- 70- Hunskaar S, Berge OG, Hole K.: Antinociceptive effects of orphenadrine citrate in mice. Eur J.Pharmacol 1985; 111: 221-226.
- 71- Dubuisson D., Dennis SG. : The formalin test: a quantitative study of the analgesic effects of morphine, meperidine, and brain stem stimulation in rats and cats. Pain 1977; 4: 161-174.
- 72- Wall PD, Devor M, Inbal M, Scadding JV, Schonfeld D, Seltzer Z, Tomkiewicz M.M.: Autotomy following peripheral nerve lesion: Experimental anesthesia dolorosa. Pain 1979; 7: 103 –113.
- 73- Bennett G.J, Xie Y.K. :A peripheral mononeuropathy in rat that produces disorders of pain sensation like those seen in man. Pain 1988; 33, 87-107.
- 74- Vos BP, Maciewicz RJ. : Behavioral changes following ligation of the infraorbital nerve in rat: an animal model of trigeminal neuropathic pain: JM Besson and G Guilbaud (eds) Lesions of primary afferent fibers as a tool for the study of clinical pain. Elsevier, Amsterdam, 1991; pp 147-158.
- 75- Vos BP, Maciewicz RJ. : Behavioral evidence of trigeminal neuropathic pain following chronic constriction injury to rats infraorbital nerve, J Neurosci 1994; 14: 2708-2723.
- 76- Ulugöl A. : Ratlarda Nöropati Modelleri. Journal of Clinical and Analytical Medicine.
<http://www.jcam.com.tr/files/KATD-580.pdf>.
- 77- Ozcan P.E.,Esen F.: Yoğun Bakım Ünitesinde Magnezyum; Olmazsa Olmaz.Journal of the Turkish Society of Intensive Care DOI: 10.4274/tybdd.09.07.
- 78- Koinig H, Wallner T, Marhofer P, Andel H, Horauf K, Mayer N. : Magnesium sulfate in postoperative analgesia. Anesth Analg 1998;87:206-10.

- 79- Ozcan PE, Tugrul S, Senturk NM, Uludag E, Cakar N, Telci L, et al. : Role of magnesium sulfate in postoperative pain management for patients undergoing thoracotomy. *J Cardiothorac Vasc Anesth.*2007;21:827-31.
- 80- Ko SH, Lim HR, Kim DCHan YJ, Choe H, Song HS. : Magnesium sulfate does not reduce postoperative analgesic requirements 2001;95:640-6.
- 81- Morrison, A. P.; Banerjee, A.; Hunter, J.; Mackie, C.; Grassman, C.: Systematic review of intrathecal magnesium given alone or in combination with LAs and opioids: 8AP1-4. *European Journal of Anaesthesiology*:June 2011 - Volume 28 - Issue - p 109.
- 82- Ünlügenç H., Özalevli M., Gündüz M., Günaştı S., Ürünsak F., Güler T., Işık G.: Comparison of intrathecal magnesium, fentanyl, or placebo combined with bupivacaine 0.5% for parturients undergoing elective cesarean delivery. *Acta Anaesthesiol Scand* 2009; 53: 346–353.
- 83- Khezri M.B. , Yaghoobi S. , Hajikhani M. , Asefzadeh S.: Comparison of postoperative analgesic effect of intrathecal magnesium and fentanyl added to bupivacaine in patients undergoing lower limb orthopedic surgery. *Acta Anaesthesiologica Taiwanica* 50 (2012) 19e24.
- 84- Jabalameli M. and Pakzadmoghadam S.H.: Adding different doses of intrathecal magnesium sulfate for spinal anesthesia in the cesarean section: A prospective double blind randomized trial. *Adv Biomed Res* v.1; 2012.
- 85- Dervişbey S., Aydın Ö., Katırcığlu K., N., Şencan A., Savacı S., Adanır T.: Tavşanlarda İntratekal Yoldan Verilen Magnezyum Sülfat ve Lidokainin Anestezik Etkinliklerinin Karşılaştırılması ve Nörotoksik Potansiyellerinin Araştırılması. *Türk Anest Rean Der Dergisi* 2005; 33: 131-138.
- 86- Bilir A., Gulec S., Erkan A. and Ozcelik A. : Epidural magnesium reduces postoperative analgesic requirement. *British Journal of Anaesthesia* 98 (4): 519–23 (2007).
- 87- Ghatak T., Chandra G., Malik A., Singh D., Bhatt V.K.: Evaluation of the effect of magnesium sulphate vs. clonidine as adjunct to epidural bupivacaine. *Indian J A naesth* 2010;54:308-13.
- 88- Banwait S., Sharma S., Pawar M., Garg R.İ Sood R.: Evaluation of single epidural bolus dose of magnesium as an adjuvant to epidural fentanyl for postoperative analgesia. *Saudi Journal of Anesthesia*.vol.6, issue 3,July-September 2012.
- 89- Tasaki I. : Transmission in the narcotized fiber. In: *Nervous Transmission*. Springfield, IL: Thomas, 195390-106.
- 90- Trubatch J. : Transmission of high-frequency trains of impulses in normal and procainized frog nerve. *Am J Physiol* 1972;223637-43.

- 91- Courtney KR.: Mechanism of frequency-dependent inhibition of sodium currents in frog myelinated nerve by the lidocaine derivative GEA 968. J Pharmacol Exp Ther 1975;195:225-36.
- 92- Akutagawa T., Kitahata L.M., Saito H., Collins J.G., and Katz J.D.: Magnesium Enhances Local Anesthetic Nerve Block of Frog Sciatic Nerve . Anesth Analg. 1984 Feb;63(2):111-6.
- 93- Gunduz, A., A. Bilir and S. Gulec, 2006. Magnesium added to prilocaine prolongs the duration of axillary plexus block. Reg. Anesth. Pain Med., 31: 233-236.

ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı:DR.ELİF (AKAY) ÖZKİLİTÇİ

Görevi:Tıpta Uzmanlık Öğrencisi

Dogum tarihi ve Yeri :24.07.1981 / Erzurum

Medeni Hali:Evli

Eğitim durumu:

İpraş İlköğretim Okulu
Öğrenci 1986-1988

Petkim İlköğretim Okulu
Öğrenci 1988-1991

Oruç Reis Anadolu Lisesi
Öğrenci 1991-1998

İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Tıbbi Biyolojik Bilimler Bölümü
Öğrenci 1998-2001

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi
Öğrenci 2001-2007

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Patoloji ABD
Tıpta Uzmanlık Öğrencisi 2007-2008

Amasya Suluova Devlet Hastanesi Acil Servis (Zorunlu Hizmet)
Doktor 2008-2009

İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ABD.
Tıpta Uzmanlık Öğrencisi 2009- halen devam etmekte

Yabancı Dili:

İyi düzeyde İngilizce,düşük derecede Almanca bilmektedir.

Yayınları:**1-CİDDİ HEMATOLOJİK SORUNLU İKİ OLGUDA ANESTEZİ YÖNETİMİ**

Akay E., Koltka K, Yavru A, Çamcı E .İTF Anesteziyoloji AD. (2011 TARK poster)

2-KOLOREKTAL KANSER NEDENİYLE REZEKSİYON YAPILAN VE

**YOĞUN BAKIM TAKİBİ GEREKTİREN HASTALARDA AMELİYAT ÖNCESİ VE
ESNASI VERİLERİN PROGNOZA ETKİSİ**

Cemal Bektaş, **Elif Akay**, Kemalettin Koltka, Ayşen Yavru, Emre Çamcı, Kamil Pembeci.İstanbul Tıp Fakültesi Anesteziyoloji Anabilim Dalı
(2011 TARK poster)

**3- ORTOPEDİK GİRİŞİMLERDE PREEMPTİF İNTRAVENÖZ DEKSKETOPROFENİN
ANALJEZİK ETKİNLİĞİNİN ARAŞTIRILMASI**

K Koltka, E Güreşti, N Sivrikoz, **E Akay**, M Büget, M Şentürk, S Özyalçın İTF
Anesteziyoloji AD (2011 TARK sözlü sunum)

**4-PREOPERATİF ENDİŞENİN SEZARYEN AMELİYATI SONRASI AKUT VE KRONİK
AĞRIYA ETKİSİ**

B. Başaran, Ş. Onbaşı, E. Bayazıt, **E. Akay**, M .Orhon Sungur, M. Karadeniz ,
T. Özkan Seyhan(2012 TARD poster)

Katıldığı Seminerler

1-45.TARK Antalya 2011

Katıldığı Kurslar

1-Zor Hava Yolu Yönetimi Kursu 2010 İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi

2-Pediyatrik ve Yetişkin CPR Kursu 2010 İ.Ü. Tıp Fakültesi

3-Pediyatrik ve Yetişkin CPR Kursu 2008 Cerrahpaşa Tıp Fakültesi