



**T.C.**

**SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ  
ANKARA SAĞLIK UYGULAMA MERKEZİ  
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON KLİNİĞİ**

**DENEYSEL HAYVAN MODELİNDE İNTRAARTERİYEL  
SUGAMMADEKS ENJEKSİYONU SONRASI HEPARİN VE  
HEPARİN-ALPROSTADİL UYGULAMASININ  
HİSTOPATOLOJİK SONUÇLARI**

**Dr. Ayşe EKEN**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**ANKARA/2022**



**T.C.**  
**SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ**  
**ANKARA SAĞLIK UYGULAMA MERKEZİ**  
**ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON KLİNİĞİ**

**DENEYSEL HAYVAN MODELİNDE İNTRAARTERİYEL**  
**SUGAMMADEKS ENJEKSİYONU SONRASI HEPARİN VE**  
**HEPARİN-ALPROSTADİL UYGULAMASININ**  
**HİSTOPATOLOJİK SONUÇLARI**

**Dr. Ayşe EKEN**

**Tez Danışmanı**  
**Prof. Dr. Ayşe ÖZCAN**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**ANKARA/2022**

## TEŞEKKÜRLER

Klinikte ilk gününden itibaren varlığını ve desteğini hiç eksik etmeyen saygıdeğer hocam Prof. Dr. Hülya BAŞAR'a,

Tecrübeleri ve bilgileriyle meslek hayatımda yol gösteren kıymetli hocalarım Doç. Dr. Bülent BALTACI ve Prof. Dr. Çetin KAYMAK'a,

Yalnızca meslek hayatımda değil her konuda örnek aldığım, hekimliği sevmemi sağlayan tez danışmanım Prof. Dr. Ayşe ÖZCAN'a

Eğitim sürecimde büyük katkısı olan ve tez sürecimde de bana desteğini esirgemeyen Doç. Dr. Namık Nebi ÖZCAN'a

Asistanlık boyunca hep yanımda olan tüm eğitim sorumlusu ve uzman doktor ağabey ve ablalarıma,

Kliniğimizde beraber çalışma fırsatı bulduğum anestezi uzmanlarının zorluğuna beraber göğüs gerdiğim tüm asistan arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Her türlü zorluğu kolaylaştıran, beraber çalışmaktan gurur duyduğum, COVID-19 pandemi sürecini atlattığımızı sağlayan canım dostlarım ve çalışma arkadaşlarım Dr. Mert NAKİP, Dr. Gökçen TERZİ ve Dr. Yusuf Harun İREN; iyi ki varsınız, herşey sizinle güzel.

Hayattaki en büyük şansım babam Rıza KOÇAK ve annem Semra KOÇAK'a,

Yol arkadaşım, eşim Onur EKEN'e çok teşekkür ederim.

Dr. Ayşe EKEN

# İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜRLER .....	i
İÇİNDEKİLER .....	ii
ÖZET.....	iv
ABSTRACT .....	vi
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	viii
TABLolar DİZİNİ .....	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	x
1.GİRİŞ VE AMAÇ .....	1
2.GENEL BİLGİLER .....	2
2.1. GENEL ANESTEZİ.....	2
2.1.1. İntravenöz Anestezikler .....	2
2.1.2. Nöromusküler Bloke Edici Ajanlar.....	3
2.2. SUGAMMADEKS .....	5
2.2.1. Etki Mekanizması.....	6
2.2.2. Etkinlik.....	8
2.2.3. Özel Hasta Grupları.....	8
2.2.4. Yan Etki .....	9
2.3. ANESTEZİ KOMPLİKASYONLARI .....	11
2.4. İNTRAARTERİYEL ENJEKSİYON.....	11
2.4.1. Patofizyolojide Bazı Mekanizmalar .....	14
2.4.2. Tedavi.....	19
2.5. HEPARİN .....	25
2.6. ALPROSTADİL .....	26
2.6.1. Endikasyonlar.....	27

2.6.2. Yan Etkiler .....	27
2.6.3. Kontrendikasyonlar .....	27
3. GEREÇ ve YÖNTEM.....	28
3.1. PATOLOJİK İNCELEME .....	30
3.2. İSTATİSTİK .....	30
4. BULGULAR.....	32
5. TARTIŞMA .....	40
6. SONUÇLAR.....	47
7. KAYNAKLAR .....	48
EKLER.....	53
EK-1 ÖZGEÇMİŞ.....	53

## ÖZET

### Giriş ve Amaç

İstenmeyen intraarteriyel ilaç enjeksiyonu nadir görülen ancak morbidite ve mortaliteye neden olan önemli bir komplikasyondur. Sugammadeks yaklaşık 20 yıldan beri uygulamaya girmiş, steroidal non-depolarizan kas gevşeticilerin oluşturduğu bloğun spesifik geri döndürücüsüdür. Çalışmamızda 16mg/kg dozunda sugammadeksin intraarteriyel enjeksiyonu sonrasında oluşturduğu hasar ile heparin ve heparin+alprostadil kombinasyonunun tedavi yanıtının histopatolojik olarak incelenmesi amaçlanmıştır.

### Gereç ve Yöntem

Çalışmaya 16 adet ağırlığı 2.5-3 kg arası erkek Yeni Zelanda beyaz tavşanı dahil edildi. Çalışmaya dahil edilen hayvanlar 4 gruba ayrıldı: Grup K (n=4, Kontrol grubu): Kontrol grubunda herhangi bir girişim yapılmadı. Grup S (n=4, Sugammadeks grubu): Sugammadeks grubuna 16 mg/kg sugammadeks 2 ml volümde 10 sn süresinde intraarteriyel kanülden enjekte edildi ve 5 dk sonra serum fizyolojik enjeksiyonu yapıldı. Grup H (n=4, Heparin grubu): Heparin grubuna 16 mg/kg sugammadeks uygulamasından 5 dk sonra 100 ünite heparin verildi. Grup HA (n=4, Heparin+Alprostadil grubu): Heparin+Alprostadil grubuna 16 mg/kg sugammadeks uygulamasından 5 dk sonra 100 ünite heparin+5mikrogram/kg alprostadil verildi. Tavşanlar 72 saat izlendikten sonra kulakları ampute edildi ve hematoksilen eozinle boyanarak histopatolojik olarak incelendi. İnflamasyon, hemoraji, nekroz, endotel kaybı ve ödem yok, hafif, orta, şiddetli şeklinde derecelendirildi.

### Bulgular

Gruplar ödem açısından değerlendirildiğinde S grubu HA ve H grubuna göre daha ödemli bulundu ve tüm gruplardaki ödem kontrol grubuna göre daha yüksekti. Nekroz ve inflamasyon H ve S grubunda eşit ve HA grubundan istatistiksel olarak

anlamli yuaksekti. HA grubunda ise kontrol grubuyla benzerdi. Hemoraji HA ve S grubunda benzer ve H grubundan daha yuaksekti. Endotel kaybı açısından gruplar değerlendirildiğinde HA, H ve S grubu benzer bulundu ve tüm gruplarda kontrol grubuna göre daha fazla endotel kaybı izlendi.

### **Sonuç**

Çalışmamızda deneysel hayvan modelinde sugammadeksin intraarteriyel enjeksiyonu sonrası, heparin ile alprostadil kombinasyon tedavisinin nekroz, inflamasyon ve ödemi azalttığı sonucuna varılmıştır.

**Anahtar Kelimeler:** Alprostadil, Heparin, İnteraarteriyel Enjeksiyon, Sugammadeks

## **ABSTRACT**

### **Introduction and Aim**

Accidental intraarterial drug injection is a rare but significant complication that increases the risk of morbidity and mortality. Sugammadex, which has been in use for almost 20 years, is a specific agent for reversal of the block of steroidal non-depolarizing muscle relaxants. In our study, we aimed to histopathologically assess the damage caused by the intra-arterial injection of 16 mg/kg sugammadex and the therapeutic response of heparin and heparin plus alprostadil.

### **Materials and Methods**

Sixteen male New Zealand white rabbits weighing 2.5-3 kg were used in the study. The animals were divided into 4 groups: Group K (n=4, Control group): No intervention was done in the control group. Group S (n=4, Sugammadex group): In the sugammadex group, 2 ml volume of 16 mg/kg of sugammadex was injected in 10 seconds by an intra-arterial cannula and saline was injected 5 minutes later. Group H (n=4, Heparin group): Five minutes after receiving 16 mg/kg of sugammadex, the Heparin group received 100 units of heparin. Group HA (n=4): Heparin+Alprostadil group received 100 units of heparin and 5 micrograms/kg of alprostadil five minutes after 16 mg/kg of sugammadex administration. The ears of the rabbits were amputated, stained with hematoxylin and eosin and examined histopathologically after 72 hours of observation. Inflammation, hemorrhage, necrosis, endothelial loss and edema were assessed and graded as mild, moderate, and severe.

### **Results**

When the groups were evaluated in terms of edema, the S group was found to be more edematous than the HA and H groups, and the edema in all groups was higher than the control group. Necrosis and inflammation were equal in both the H and S groups and statistically higher than in the HA group. In the HA group, it was similar to the control group. Hemorrhage was similar in the HA and S groups and higher than the H group. The HA, H, and S groups were found to be comparable

when the endothelial loss of the groups was assessed, and higher endothelial loss was seen in all groups when compared to the control group.

### **Conclusion**

In our study, we concluded that combination therapy with heparin and alprostadil reduced necrosis, inflammation, and edema following intraarterial injection of sugammadex in an experimental animal model.

**Keywords:** Alprostadil, Heparin, Intraarterial Injection, Sugammadex



## SİMGELER VE KISALTMALAR

**aPTT:** Aktive parsiyel tromboplastin zamanı

**cAMP:** Siklik adenozin monofosfat

**I/R:** İskemi reperfüzyon

**NMDA:** Nöromusküler bloke edici ajanlar

**PGE1:** Prostaglandin E1

**PGI2:** Prostaglandin

**PT:** Protrombin zamanı

**rt-PA:** Rekombinant doku plazminojen aktivatörü

**TXA2:** Tromboksan A2

## TABLolar DİZİNİ

Tablo 1: Ödem şiddeti.....	37
Tablo 2: Nekroz şiddeti.....	38
Tablo 3: İnflamasyon şiddeti.....	38
Tablo 4: Hemoraji şiddeti .....	39
Tablo 5:Endotel kaybı şiddeti .....	39



## ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1: Sugammadeksin kimyasal yapısı (12) .....	6
Şekil 2: A: Roküronyum B: sugammadeks (13) .....	7
Şekil 3: Sugammadeks ile enkapsüle roküronyum (13).....	7
Şekil 4: İlaçların istenmeyen intraarteriyel enjeksiyonu ile ilişkili semptomların akut dönemden kronik döneme spektrumu (1) .....	14
Şekil 5: Tavşan kulağı santral arter kanülasyonu.....	29
Şekil 6: Spesmenler ayrı kutularda %10 tamponlu formalin solüsyonu içinde .....	30
Şekil 7: Enjeksiyon sonrası 72. saatte Grup S'te tavşanın kulak görünümü.....	32
Şekil 8: Kontrol grubunun normal santral arter duvarı mikroskopik görünümü .....	33
Şekil 9: Grup S'nin mikroskopik görünümü.....	34
Şekil 10: Grup H'nin mikroskopik görünümü .....	35
Şekil 11: Grup HA'nin mikroskopik görünümü .....	36

## 1.GİRİŞ VE AMAÇ

İstenmeyen intraarteriyel ilaç enjeksiyonları sık rastlanmasa da morbidite ve mortaliteye neden olan önemli bir komplikasyondur. İyatrojenik nedenle olabildiği gibi artan oranlarda intravenöz uyuşturucu bağımlılarında da izlenmektedir. İyatrojenik nedenli vakalarda ilaçların büyük kısmını anestezi uygulamalarında sıklıkla kullanılan benzodiazepinler ve barbitüratlar oluşturmaktadır (1–3).

Sugammadeks anestezide uygulamaya yeni giren siklodekstrin yapıda bir moleküldür. Steroidal non-depolarizan kas gevşeticilerin oluşturduğu bloğun spesifik geri döndürücüsüdür. Nöromusküler bloğun hızla geri döndürülmesi gereken durumlarda güvenli ve etkin bir şekilde kullanılabilir. Yoğun nöromusküler bloğun döndürülmesi için 16 mg/kg dozda kullanımı önerilmiştir (4). Bu doz genellikle acil durumlarda hızla geri döndürme amacıyla kullanıldığı için kazara intraarteriyel enjeksiyon açısından potansiyel risk taşımaktadır.

Literatür bilgilerinin hayvan deneyleri ve vaka raporlarındaki kişisel deneyimlere dayanması ve yeterli veri olmaması nedeniyle tedavide görüş birliği sağlanamamıştır. Antikoagülanlar, intraarteriyel lokal anestezikler, trombolitik ajanlar, vazodilatörler ve stellat ganglion blokajı kullanılan tedavi yöntemlerindedir (1,2).

Sugammadeks intraarteriyel enjeksiyonuyla ilgili yapılan hayvan deneyleri mevcut olup özellikle 16 mg/kg dozlarda anlamlı histopatolojik değişiklikler izlenmiştir (5). Ancak literatürde intraarteriyel sugammadeks enjeksiyonu sonrası uygulanan bir tedavi yöntemini içeren çalışma mevcut değildir.

Bu çalışmanın amacı deneysel olarak tavşan kulak arterine 16mg/kg dozunda sugammadeks uygulaması ile meydana gelecek hasarın belirlenmesi ve tek başına heparin ile heparin+alprostadil kombinasyon tedavisinin histopatolojik sonuçlarının incelenmesidir.

## 2.GENEL BİLGİLER

### 2.1. GENEL ANESTEZİ

Genel anestezi geçici bilinç kaybı, reflekslerin baskılanması ve kas gevşemesini içeren üç önemli kısımdan oluşmaktadır (6).

Anestezi uygulaması indüksiyon ile başlayıp idame ile devam eden ve uyanma ile sonlanan 3 evreden oluşmaktadır. İndüksiyon en sık olarak intravenöz yolla sağlanıp ardından çoğunlukla inhalasyon ajanına geçilir. Küçük çocuklarda veya intravenöz erişimin sağlanamadığı hastalarda indüksiyon için inhalasyon anestezikleri de seçilebilir (6).

İdamede, inhalasyon anestezikleri veya intravenöz analjezikler ve anestezikler tercih edilebilir. Endotrakeal entübasyon ile ventilasyon sağlanıyorsa kas gevşemesi için nöromusküler bloke edici ajanlar (NMBA) da kullanılır (6).

Uyanma, inhalasyon anestezikleri kullanılmışsa anestezi süresi ve ilacın yağdaki çözünürlüğüne bağlıdır. İntravenöz anestezikler kullanıldığında da kullanılan ajana ve doza bağlıdır. Fakat nöromusküler bloke edici ajanlardan non-depolarizan bir ajan seçilmişse antagonize edilmelidir (6).

#### 2.1.1. İntravenöz Anestezikler

İntravenöz anestezikler hızlı bir indüksiyon sağlamanın yanı sıra idamede de kullanılmaktadır (6).

İdeal bir intravenöz anestezi ajan aşağıda belirtilen özelliklere sahip olmalıdır:

Hızlı bir başlangıç ve kısa sürede derlenme sağlamalı

Subanestezi konsantrasyonlarda analjezik etkili olmalı

Antiemetik etkisi olmalı

Kardiyovasküler sistem ve solunum depresyon etkisi minimal görülmeli

Aktif metaboliti olmamalı

Organdan bağımsız metabolize olmalı

Kolay titre edilmeli

Nöromusküler blokörlerle etkileşimi olmamalı  
Diğer organlara toksisitesi olmamalı  
Antioksidan ve antiinflamatuvar etkinlik göstermeli  
Uzun raf ömrüne sahip olmalı  
Hipersensitivite veya histamin salınımı yapmamalı  
Yanlışlıkla intraarteriyel uygulanırsa güvenli olmalı  
Doğa dostu olmalı

Bu kriterlere sahip intravenöz anestezi günümüzde hala bulunamamıştır (7).

Günümüzde kullanılan intravenöz anestezi türleri başlıcaları barbitüratlar, benzodiazepinler, ketamin, etomidat ve propofoldür (8). Bu ilaçlar arasında barbitüratlar ve benzodiazepinler istenmeyen intraarteriyel enjeksiyona ve sonrasında morbiditeye en sık neden olan ajanlardandır (1).

İntravenöz indüksiyonun daha çok yaşlı ve düşük hastalarda olmak üzere solunum ve/veya dolaşım depresyonu ayrıca ekzitasyon, alerjik ve anafilaktoid reaksiyonlar, enjeksiyon yerinde ağrı, damar dışı enjeksiyon ve intraarteriyel enjeksiyon gibi komplikasyonları mevcuttur (6).

### **2.1.2. Nöromusküler Bloke Edici Ajanlar**

Kas gevşemesini sağlamak için derin inhalasyon anestezisi, rejyonal anestezi veya nöromusküler bloke edici ajanlar kullanılmaktadır (8). Kas gevşemesi sadece trakeal entübasyonu kolaylaştırmaz aynı zamanda özellikle cerrahiler başta olmak üzere (baş boyun cerrahileri, beyin cerrahisi, büyük abdominal cerrahiler gibi) cerrahi koşulları da iyileştirmektedir (9).

Nöromusküler bloke edici ajanlar mekanizmalarına bağlı olarak depolarizan ve non-depolarizan olmak üzere ikiye ayrılır. Depolarizan kas gevşeticiler asetilkoline benzer ve asetilkolin reseptörlerine bağlanırlar. Asetilkolinesteraz tarafından metabolize edilmedikleri için motor son plak depolarizasyonu uzar ve sodyum kanallarının zaman sınırlı kapısı kapanarak kas gevşemesi oluşur. Non-depolarizan kas gevşeticiler ise asetilkolin ile yarışarak asetilkolin reseptörlerine bağlanır ve antagonist gibi davranarak aksiyon potansiyeli oluşumunu engeller (8).

Non-depolarizan kas gevşeticiler kimyasal yapılarına göre benzilizokinolinler, steroid yapıda olanlar ve diğerleri olarak 3 gruba ayrılırlar:

Benzilizokinolinler atrakuryum ve sisatrakuryumdur. Steroid yapıda olanlar ise vekuronyum, roküronyum ve pankuronyumdur (8).

Nöromusküler bloğun geri çevrilmesi kaliteli bir derlenme için önemlidir. Eğer kullanılan ajan depolarizan bir kas gevşetici ise plazma ve karaciğerde psödokolinesteraz ile kısa sürede hidrolize olur ve nöromusküler bloğu geri çevirmek için bir ajan kullanımı gerekmez. Non-depolarizan bloğun geri çevrilmesi ise, kas gevşeticinin reseptörden ayrılması, redistribüsyonu, metabolizması ve atılmasına bağlıdır. Asetilkolinesteraz enzim aktivitesinin inhibisyonu amacıyla kullanılan ajanlar bu mekanizma ile geri çevirmeye katkı sağlar (8).

Asetilkolinesteraz inhibitörleri asetilkolinin enzimatik parçalanmasını baskılar. Böylece artan asetilkolin konsantrasyonu nöromusküler bloke edici ajanların nikotinik reseptördeki yerini alırlar. Nöromusküler bloke edici ajan konsantrasyonu fazlaysa asetilkolin konsantrasyonundaki artış nöromusküler bloğu döndürmede yetersiz kalır (10). Sık kullanılan kolinesteraz inhibitörlerinden birisi neostigmindir. Kas gevşetici antagonizması için önerilen neostigmin dozu 0,04-0,08 mg/kg'dır (8). Asetilkolinesteraz inhibitörleri muskarinik reseptörler üzerinden istenmeyen etkilere neden olabilir (10). Bradikardi, hipotansiyon, bronkokonstriksiyon, postoperatif bulantı ve kusma, idrar retansiyonu istenmeyen etkilerindendir (9). Bu istenmeyen etkilerin önlenmesinde muskarinik antagonistlerin (örneğin atropin, glikopirolat) kullanımı gerekli olabilir. Ancak bu ajanların da taşikardi, bulanık görme ve sedasyon gibi yan etkileri vardır (10).

Kolinesteraz inhibitörleri özellikle yoğun (TOF 0 PTC 0) ve derin (TOF 0 PTC 1-2) nöromusküler bloğun geri çevrilmesinde yetersiz kalmaktadır (10). Ameliyat sonrası yetersiz geri çevirme nedeniyle oluşabilecek rezidüel nöromusküler blokaj artan morbidite ve mortaliteyle ilişkili önemli bir problemdir (9).

Sonuçta bloğun derinliğinden bağımsız olarak nöromusküler blokajı hızla çeviren bir ajana ihtiyaç duyulmuştur. Siklodekstrin yapıda olan sugammadeks steroidal yapıdaki nöromusküler bloköre bağlanarak bloğu hızla geri çeviren yeni bir ajan olarak kullanıma girmiştir (10). Steroid yapıli non-depolarizan kas gevşeticiler (roküronyum, vekuronyum) için selektiftir ve 1:1 oranında nöromusküler bloke edici

ajana bağlanarak etki gösterir (8). Ayrıca asetilkolin reseptörleri üzerine etkisi olmadığından kolinesteraz inhibitörlerinde izlenen muskarinik yan etkiler izlenmez (9).

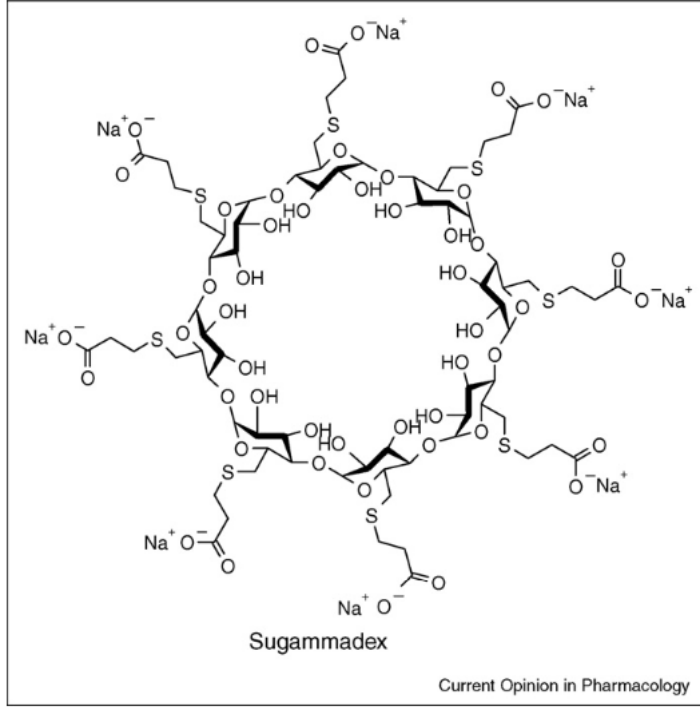
## 2.2. SUGAMMADEKS

Siklodekstrinler 1891 yılında Villiers tarafından tanımlanmıştır. Glikoz yapıda bileşiklerdir. Nişastanın siklodekstrin glikoziltransferaz enzimi ile parçalanması sonucu meydana gelirler (11). Altı, yedi veya sekiz glikoz monomerinden meydana gelen siklik yapıda oligosakkaritlerdir ve bunlarda sırasıyla alfa, beta ve gama siklodekstrinlerdir (12).

Siklodekstrinlerin lipofilik bir çekirdeği vardır ve suda çözünürler. Aynı zamanda lipofilik moleküllerin çözünmesini sağlarlar. Roküronyum da siklodekstrinde gayet başarılı şekilde çözünen bir moleküldür. Bu durum steroid yapıdaki NMBA'lar için spesifik olmasını sağlar. Gama siklodekstrinlerin kavite boyutu ve roküronyumun steroid yapıda çekirdeğinin boyutu arasındaki uyum nedeniyle en iyi etkinlik ve potansi gama siklodekstrinler göstermiştir. Gama siklodekstrin kavite derinliği glikoz monomerlerine yan zincir ekleyerek arttırılmış ve böylece roküronyumla uyumu da arttırılmıştır (Şekil 1). Bu bileşiklerden birisi olan sugammadeks klinik geliştirme için seçilmiştir (12).

Sugammadeks pH'ı 7-8, osmolalitesi 300-500 mosm/kg'dır. Sugammadeks flakonu pH'ı ayarlamak için hidroklorik asit ve sodyum hidroksit ile hazırlanmış enjeksiyon sıvısı içerir (3).

Sugammadeks plazma proteinlerine bağlanmaz ve metabolize olmaz. Böbrekler tarafından idrarla değişmeden atılır. Sugammadeksin renal klirensi hızlıdır. İlacın çoğu (%70) altı saat içinde atılır (9).



Şekil 1: Sugammadexin kimyasal yapısı (12)

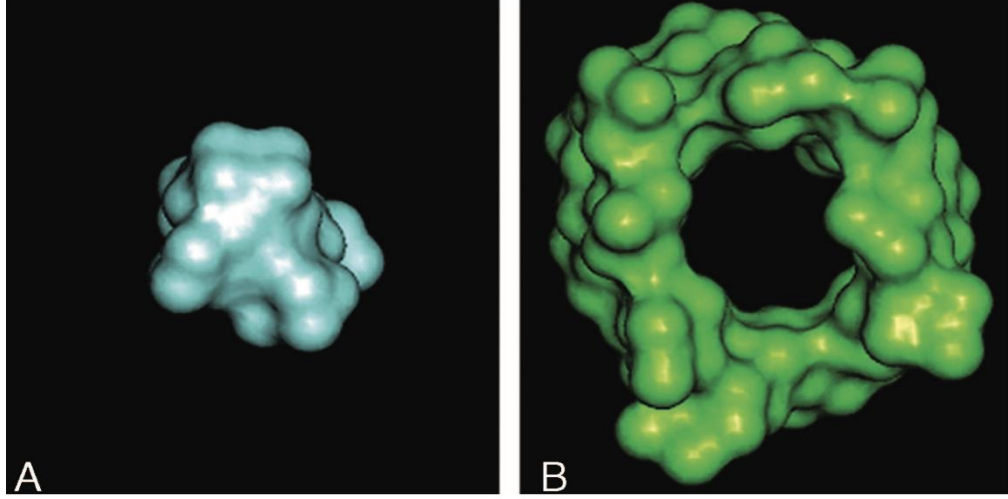
(Bom A, Epemolu O, Hope F, Rutherford S, Thomson K. Selective relaxant binding agents for reversal of neuromuscular blockade. *Curr Opin Pharmacol.* 2007;7(3):298–302.)

### 2.2.1. Etki Mekanizması

Sugammadex, doğal gama siklodekstrinden modifiye edilmiştir ve roküronyum için bir çözücü olarak geliştirilmiştir. Her 6. karbon hidroksil grubuna bir yan zincirin bağlanmasıyla, moleküler boşluğunun uzunluğu roküronyum molekülüne uyacak şekilde arttırılmıştır. Ek olarak, roküronyumun pozitif yüklü nitrojen atomlarıyla etkileşime girebilen negatif yüklü dış uçlar oluşturmak için her bir yan zincirin ucuna sekiz polar hidroksil grubu yerleştirilmiştir (Şekil 2) (4,13).

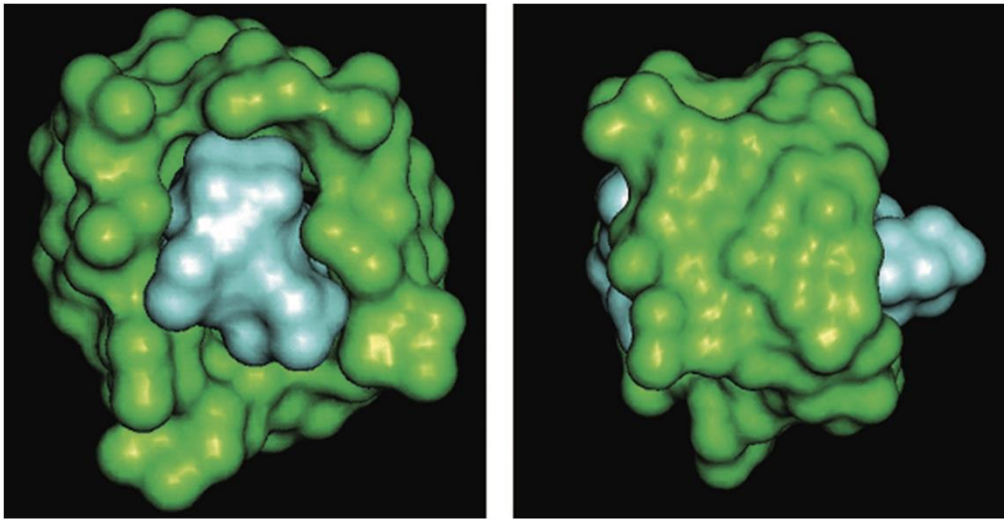
Bir sugammadex molekülü bir roküronyum molekülü bağlar (Şekil 3). Roküronyumun sugammadex ile enkapsüle olması plazma serbest roküronyum seviyesini düşürür. Roküronyum nöromusküler kavşaktan plazmaya geçer. Bu geçen roküronyum da serbest sugammadex tarafından kapsülenir. Sugammadex ekstrasellüler sıvıya difüze olarak da serbest roküronyumları enkapsüle eder. Sonuçta

roküronyum nöromusküler kavşaktan temizlenir ve nöromusküler iletim yeniden başlar. Sugammadex ile hızlı bir cevap alabilmek için dolaşımdaki NMBA'dan daha fazla sugammadex verilmelidir (4,13).



Şekil 2: A: Roküronyum B: sugammadex (13)

(Naguib M. Sugammadex: Another milestone in clinical neuromuscular pharmacology. Anesth Analg. 2007;104(3):575–81.)



Şekil 3: Sugammadex ile enkapsüle roküronyum (13)

(Naguib M. Sugammadex: Another milestone in clinical neuromuscular pharmacology. Anesth Analg. 2007;104(3):575–81.)

NMBA'ların seçici kapsüllenmesi nöromusküler blokajı hızlı bir şekilde tersine çevirmek için yeni bir yaklaşımdır. Bu yaklaşım, rezidüel blokaj insidansını, blokajın tekrarını ve ilgili komplikasyonları azaltır. Bir NMBA uygulamasından sonra hava yollarının entübasyonu başarısız olduğunda, herhangi bir derinlikteki blokajı hızla tersine çevirmede de kullanılır (12).

### **2.2.2. Etkinlik**

Orta dereceli bir bloğun tersine çevrilmesi için önerilen doz 2mg/kg, derin bir blok için ise 4mg/kg'dır. Yoğun bir nöromusküler bloğun rutin olarak tersine çevrilmesi için sugammadeks dozu önerisi yoktur. Yoğun nöromusküler bloğa genellikle hızlı-seri anestezi indüksiyonunun bir parçası olarak yüksek doz roküronyum (1,2 mg/kg) uygulandığında ulaşılır. Ancak, daha sonrasında spontan ventilasyona acil olarak geri dönmek gerekirse 16 mg/kg'lık bir dozda sugammadeks önerilir (4).

Yapılan bir çalışmada sugammadeks, neostigmine kıyasla roküronyumun neden olduğu nöromusküler bloğu 17 kat daha hızlı geri çevirmiştir (10). Yine benzer sonuç veren başka bir çalışmada, sugammadeks 2mg/kg dozunda kullanıldığında neostigmin 0,05 mg/kg dozuna göre nöromusküler bloğu 6,6 kat daha hızlı geri çevirdiği saptanmıştır. 4mg/kg sugammadeks 0,07 mg/kg neostigmine göre nöromusküler bloğu geri çevirmede 16,8 kat daha hızlıdır (9). Daha yüksek doz roküronyum kullanılarak sugammadeks ile geri çevirme yapılanlarda daha düşük doz roküronyum kullanılarak neostigmin ile geri çevirme yapılanlara göre derlenme zamanı daha iyi bulunmuştur (14). Ancak sugammadeks uygun dozlarda kullanılmazsa nöromusküler bloğun tam geri döndürülmesinde eksiklik veya rekürarizasyon olabilir (4).

### **2.2.3. Özel Hasta Grupları**

Yaşlı hastalar genel olarak rezidüel nöromusküler bloğun olumsuz etkilerine karşı daha duyarlıdır. Sugammadeks ile roküronyumun meydana getirdiği nöromusküler blokajın tersine çevrilme süresi 65 yaş üzeri olanlarda artmaktadır (4).

Faz 2 çalışmalar ile 2 mg/kg sugammadaksin pediatrik hasta popülasyonunda da yetişkinlerdeki gibi etkili ve güvenli olduğu gösterilmiştir (4).

Morbid obez (vücut kitle indeksi > 40 kg/m<sup>2</sup>) hastalar için sugammadeks dozunun ideal veya yağsız vücut ağırlığına göre ayarlanması daha mantıklıdır. Ancak özellikle derin bloğun hızla geri döndürülmesinde ideal vücut ağırlığına göre doz ayarlamasının her vaka için uygun olmadığına ve total vücut ağırlığına göre doz ayarlanması gerektiğine yönelik güçlü veriler mevcuttur (4).

Sugammadeks ve sugammadeks-roküronyum kompleksi böbrekten değişmeden atılır. Bu nedenle böbrek yetmezliği olan hastalarda atılımı uzar. Glomerüler filtrasyon hızı 30 ml/dk'nın altında olan hastalarda sugammadeks kullanılmaması önerilir. Ancak yapılan bazı çalışmalar son dönem böbrek hastalığı olanlarda bile güvenle kullanılabilceğini düşündürmektedir. Bu hastalarla yapılan çalışmaların sugammadeks sonrası ilk 48 saati içerdiği unutulmamalıdır. Böbrek hastalığı olanlarda blokajın geri döndürülme süresinin uzayabileceği göz ardı edilmemelidir (4).

Sugammadeks ile nöromusküler blokaj geri çevrilmişse ve tekrar nöromusküler blokaj gerekiyorsa dolaşımında hala serbest dolaşan sugammadeks olabileceği akılda tutulmalıdır. Sugammadeks sonrası ilk dört saat içerisinde roküronyum kullanılacaksa dozu 1,2 mg/kg doz önerilir. Süre dört saati geçmişse normal dozda roküronyum ve veküronyum önerilir. Ancak sugammadeks sonrası ilk 5 dk da aminosteroidal yapıda bir nöromusküler ajan kullanımı önerilmez. Hastalarda hafif veya orta şiddetli böbrek yetmezliği varsa ilk 24 saatte roküronyum dozu 1,2 mg/kg olmalıdır. Bu durumlarda alternatif olarak aminosteroidal yapıli nöromusküler blokörler yerine benzilizokinolinler veya süksinilkolin tercih edilebilir (4).

#### **2.2.4. Yan Etki**

Sugammadeks neostigminle karşılaştırıldığında iyi bir güvenlik profiline sahip gibi görünmektedir (9). Ancak hipersensitivite reaksiyonları, kardiyak aritmiler ve kanama profili üzerine etkileri bildirilmiştir (4).

**a. Anafilaksi ve hipersensitivite:** Yapılan çalışmalarda sugammadeks kaynaklı hipersensitivite ve anafilaksi vakaları bildirilmiştir (15,16). Sugammadeks kaynaklı anafilaktik şok vaka raporları da mevcuttur (17).

Japonya'da sugammadeks kullanımı rutindir ve perioperatif anafilaksinin önemli nedenlerindedir (18).

Aşırı duyarlılık mekanizması hala bilinmemektedir. Siklodekstrinler gıda ve kozmetik ürünlerinde bulunduğundan hastalar önceden kolayca temas ederek duyarlı hale gelebilir. Çalışmalarda aşırı duyarlılık ile serum triptaz seviyeleri, cilt testi veya sugammadekse özgü IgE ve IgG antikorları arasında ilişki kurulamamıştır (15,16).

Sugammadeks roküronyum kaynaklı anafilaksilerde tedavi amacıyla kullanılmıştır. Ancak roküronyum kaynaklı anafilaksinin tedavisinde sugammadeks kullanımını etkin bulmayan in vitro çalışmalar mevcuttur (19). Laboratuvar ortamında elde edilen verilerin aksine bazı vaka raporları roküronyum nedenli anafilaksinin sugammadeks sonrası düzeldiğini desteklemektedir (20).

**b. Kardiyak aritmiler ve QT intervalinde uzama:** Bazı çalışmalarda sugammadeks uygulaması sonrası uzamış QTc değerleri gösterilmiştir (21). Nonkardiyak cerrahi geçiren kalp hastalarında yapılan bir çalışmada sugammadeks ve neostigminin hemodinamiye etkileri karşılaştırıldığında sugammadeks ile daha düşük sistolik, diyastolik ve ortalama kan basıncı ve kalp hızı elde edilmiştir. Ancak QTc değerleri açısından sugammadeks ve neostigmin grubunda fark gözlenmemiştir (22). Sağlıklı gönüllülerle yapılan bir çalışmada önerilen dozların üzerinde olsa bile sugammadeksin tek başına uygulanması ya da roküronyum veya veküronyumla uygulanması QTc uzaması ile ilişkilendirilmemiştir (23).

Sugammadeksin çeşitli kardiyak aritmileri indüklediği gösterilmiştir ve içlerinde en önemli aritmi kardiyak asistoliye yol açabilen bradikardidir. Bununla birlikte neostigminle karşılaştırıldığında bradikardi insidansı daha düşüktür (4).

**c. Kanama ve koagülasyon:** Sugammadeks ile aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT) ve protrombin zamanında (PT) geçici artışlar izlenmiştir ama kanama ve tromboemboli ile ilişkili bulunmamıştır (24).

### **2.3. ANESTEZİ KOMPLİKASYONLARI**

Anestezi uygulamaları kısa veya uzun vadede pek çok komplikasyona neden olabilir. Bu komplikasyonların bazıları benign bazıları ise mortal seyirli olabilir (6).

Anestezi süresince ve sonrası için 1 aya kadar olan süreçteki mortalite dikkate alınmalıdır. Morbiditeyi tanımlamak mortaliteden daha karmaşık olduğu için çalışmalarda morbidite insidansları arasında farklılıkların olduğu görülmektedir (6). Mortalitede en önemli sebeplerden birisi havayolu komplikasyonlarıdır. Bu komplikasyonlar havayolu obstrüksiyonundan, postoperatif atelektaziye kadar geniş bir yelpazede gelişebilir (6). Kardiyak problemler ise en sık ritim bozukluğu, şok ve kardiyak arreste kadar giden ciddi komplikasyonları içerir (6).

Gastrointestinal sistemle ilgili olarak regürjitasyon, aspirasyon, bulantı, kusma ve postoperatif ileus izlenebilir (6).

Genel anestezi esnasında farkında olma ve anesteziden uyanmanın gecikmesi de hastaları psikolojik olarak etkileyen önemli komplikasyonlardır (6).

Vasküler komplikasyonlar en sık rastlanan komplikasyonlar arasında bulunur. Bunlardan intravenöz kateter çekilmesinden sonra bası uygulanmamasına bağlı hematoma, intravenöz ajanların neden olduğu tromboz veya tromboflebitler sıklıkla gözlemlenebilir. Tromboz ve tromboflebit insidansı özellikle tiyopental veya diazepam kullanımıyla daha da artmaktadır. Aynı intravenöz yolun 48 saatten az kullanılması ve küçük doz heparin kullanımı ile damarsal komplikasyonların azaltılabileceği bilinmektedir. Arter kanülasyonu sırasında damar duvarının travmatize edilmesi durumunda anevrizma veya tam tıkanıklık oluşabilmektedir (6).

Vasküler komplikasyonlar arasında istenmeyen intraarteriyel ilaç enjeksiyonu önemli ve korkulan bir komplikasyon olarak dikkat çekmektedir (2).

### **2.4. İNTRAARTERİYEL ENJEKSİYON**

İstenmeyen intraarteriyel ilaç enjeksiyonu ilk kez Van Der Post tarafından 1942'de olgu raporu olarak yayınlanmıştır (25).

İntraarteriyel istenmeyen ilaç enjeksiyonu anestezi ve yoğun bakım uygulamalarının nadir görülen bir komplikasyonudur. Kronik ağrı, doku nekrozu ve

ampütasyon da dahil olmak üzere ciddi morbidite ile ilişkilidir (2). Hatta mortal seyredebilir (26).

Epidemiyolojik verilerin yetersizliğine rağmen istenmeyen intraarteriyel enjeksiyon sonrası iskeminin izlendiği olgu raporları mevcuttur. Vakaların çoğunu intravenöz ilaç kötüye kullanan hastalar oluşturmaktadır. İyatrojenik vakalar daha az olup iyatrojenik olaylardan en sık sorumlu olan ajanlar barbitüratlar, benzodiazepinler ve antibiyotiklerdir (27).

İstenmeyen iyatrojenik intraarteriyel enjeksiyon insidansının 1/3.440 ile 1/56.000 arasında olduğu tahmin edilmiştir (1).

Fentanil, midazolam, süksinilkolin, pankuronyum ve atropin gibi bazı ilaçların intraarteriyel enjeksiyonu sonrası çok az sekel oluşurken veya hiç olmazken fenitoin, tiyopental, diazepam, etomidat, ketamin gibi bazı ilaçlar sonrası önemli komplikasyonlar ve morbidite izlenir (28,29). Morbidite ve mortalite ile en çok ilişkilendirilen ilaçlar çoğunlukla sedasyon veya genel anestezi amacıyla kullanılan barbitüratlar ve benzodiazepinlerdir (1). En sık yasa dışı enjekte edilen ilaç ezilmiş benzodiazepinlerdir (en yaygın olarak da flunitrazepam) (2).

Konunun farkındalığına ve ulusal kurumlarda güvenlik tavsiyeleri oluşturulmasına rağmen istenmeyen iyatrojenik intraarteriyel ilaç enjeksiyonları meydana gelmeye devam etmektedir. Bu yaralanmaların çoğu, yerleşik bir arter kanülüne kazara ilaç enjeksiyonu veya ven yerine arterin tanınmayan yanlış kanülasyonundan kaynaklanır. Antekübital fossa brakiyal arterin basilik vene yakınlığı nedeniyle en sık istemeyen arteriyel kanülasyon yeridir (2).

Vasküler yapıların birbirine yakın olması ya da anormal vasküler yapılar, zor prosedürler veya girişimi yapan kişinin hatası nedeniyle istemsiz olarak ven yerine arter kanüle edilebilir (1). Ayrıca morbid obez olanlar, koyu cilt rengi, torasik çıkış sendromu, hastanın kateterizasyon esnasında koopere olmaması, kan basıncı ölçümü için kalıcı arteriyel kateter bulunması da intraarteriyel ilaç enjeksiyon ihtimalini arttırır (30). Diğer riskli grup ise yoğun bakım hastalarıdır (1).

İntraarteriyel kanülasyon düşündürülen bazı işaretler:

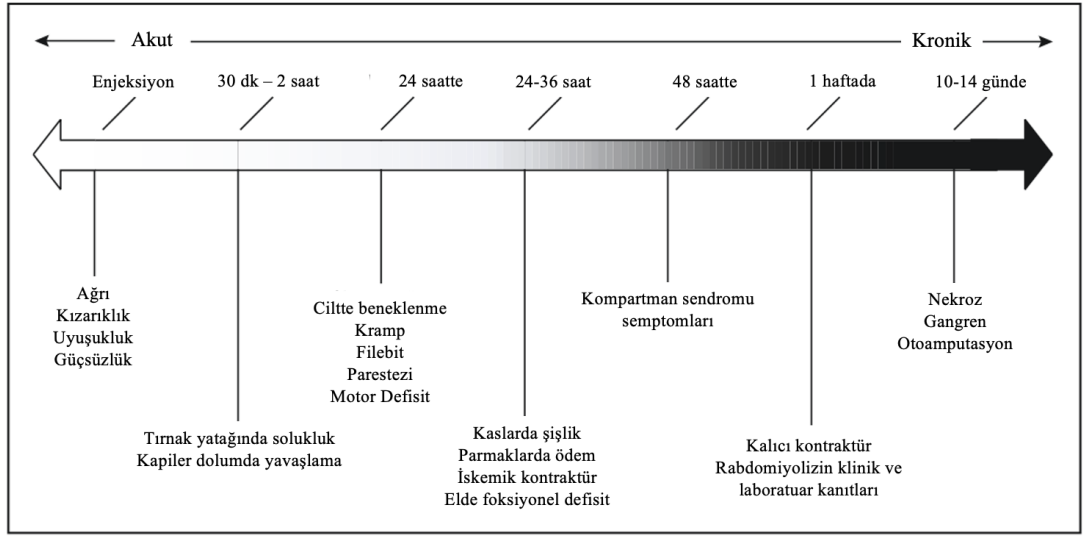
- 1) Kanülün ya da kateterin arterin anatomik alanında olması
- 2) Kanın pulsatil hareketinin izlenmesi
- 3) Kateterin proksimalindeki arteriyel nabzın palpasyonla hissedilmesi

- 4) Distalde iskemi izlenmesi
- 5) Kanın parlak kırmızı görünümü
- 6) Kateter yerinde beklenenden daha yoğun ağrı oluşmasıdır.

Bunların hiçbiri tek başına veya kombinasyon halinde intraarteriyel kanülasyon içi kesin tanı koydurmaz, beraberinde arteriyel dalga formunun monitörize edilmesi veya kan gazı analizi çoğu hastada arteriyel kanülasyonu doğrulamaya yardımcı olan yöntemlerdir (30).

İntravenöz uyuşturucu kullanan hastaların tanısında ise anamnez çok önemlidir. Enjeksiyon yerlerini belirlemek için arteriyel pulsasyon kullanılmışsa, aspire edilen kan normalden daha kırmızıysa, ekstremitelerde distaldeki ağrı yoğun ve ani ise, olağan öforik duygu yoksa intraarteriyel enjeksiyondan şüphelenilmelidir (25).

Bazı ilaçların arterden uygulanması akut ve kronik semptomlara neden olabilir. Saniyeler içinde lokal iritasyondan şiddetli ağrıya kadar değişen semptomlar görülür. Devamında karıncalanma, yanma, parestezi, motor fonksiyon bozukluğu ve ciltte kızarıklık, beneklenme gibi deri bulguları ortaya çıkar. Yedi-on günlük bir süreçte vasküler hasarın sonuçları izlenebilir. Nabızsızlık, ağrı, siyanoz, parestezi, solukluk ve paralizi kompartman sendromuna gidişi gösterebilir. Sonunda ise nekroz, gangren ve ekstremitelerde kalıcı fonksiyonel kayıplar gelişebilir (şekil 4). Etkilenen ekstremitelerde kronik ağrı meydana gelebilir (1). Ayrıca rabdomiyoliz bazı durumlarda hemodiyaliz gerektiren yaygın bir komplikasyondur (31).



Şekil 4: İlaçların istenmeyen intraarteriyel enjeksiyonu ile ilişkili semptomların akut dönemden kronik döneme spektrumu (1)

(Sen S, Chini EN, Brown MJ. Complications After Unintentional Intra-arterial Injection of Drugs: Risks, Outcomes, and Management Strategies. Mayo Clin Proc. 2005;80(6):783–95)

Genel anestezi uygulanan hastalar, bilinç değişikliği olanlar, pediatrik hastalar genellikle ilk ortaya çıkan ağrı semptomunu bildiremeyeceklerinden daha çok intraarteriyel ilaç dozuna maruz kalabilirler (1).

İstenmeden enjekte edilen maddelerin intraarteriyel etkileri ve dokularda oluşturdukları hasarın patofizyolojisi tam olarak aydınlatılamamıştır. Ancak endotele direkt sitotoksik etki, endotelial inflamasyon, interstisyel ödem, vasospazm, miyosit nekrozu, vaskülit, mikroemboliler ve arteriyel, venöz ve kapiller trombus oluşumu izlenmektedir (27,32).

#### 2.4.1. Patofizyolojide Bazı Mekanizmalar

**a. Vazokonstriksiyon Teorisi:** Yapılan bir hayvan deneyinde yazarlar tiyopentalin damarlarda konstriksiyona neden olduğu ve bu konstriksiyonun kokain ile arttığı, tolazolin ile ortadan kalktığı ve reserpin ile premedikasyon yapılan tavşan kulaklarında hafif ya da hiç olmadığını gözlemlemişlerdir. Bu sonuçların, arter

duvarı veya yakınındaki yapılardan noradrenalin salınımına bağlı olduğunu düşünmüşlerdir (33).

Vazospazm, intraarteriyel enjeksiyondan sonra iki fazda oluşur. İlk aşama, enjeksiyondan hemen sonra başlar ve 15 dakikaya kadar sürebilir. İkincisi genellikle yaralanmadan 24-48 saat sonra ortaya çıkar (2). Bir tavşan kulağı modelinde, hızlı etkili vazodilatör tolazolin (bir alfa adrenerjik bloker) ile ön tedavinin, istenmeyen intrarteriyel ilaç enjeksiyonu sonrası doku nekrozu oluşması üzerinde hiçbir etkisi olmamıştır, bu da erken doğrudan vazospazmın hasara katkıda bulunmadığını düşündürmektedir (34).

Klinik olarak vazospazmın bu başlangıç fazı, uyanık hastaların intraarteriyel ilaç enjeksiyonu sonrası hissettikleri yoğun ağrı ile uyumludur. Beraberinde ciltte lokalize solukluk izlenebilir. Şiddetli ağrı genellikle 15 dk içinde azalır ve solukluk yerini hiperemiye bırakır. İntraarteriyel enjekte edilen ilaç epinefrin, efedrin veya kokain gibi vazokonstriktör veya vazospazmı arttıran bir bileşikse şiddetli ağrıya neden olur. Ancak etki geçicidir ve kalıcı sekel kalmaz (2).

Vazospazmın 2. aşaması, endotelyal hücre hasarı meydana gelmişse iskemik hasara katkıda bulunabilir. Mekanizması ise nitrik oksit düzeyinin azalması ve tromboksan A2 (TXA2) salınımını içerir. Net sonuç ise, vazokonstriksiyon sonrası oluşan doku iskemisi ve azalan akım nedeniyle oluşan trombozdur. Bu da intraarteriyel enjeksiyon sonrası görülen iskemik değişikliklerin zamanlamasıyla uyumlu olup genellikle olaydan 1 ila 2 gün sonra meydana gelir (2).

Ancak Crawford ve arkadaşları çalışmalarında tavşan modelinde damar çapının azalmasına rağmen gangren derecesi vazodilatör reserpin ile premedikasyon yapılanlarda değişmemiştir (34).

**b. Kristal teorisi:** Waters ve arkadaşları 1966'da bir ilaç çökelti haline geldiğinde distalde perfüzyonu engelleyebileceği hipotezini oluşturmuşlardır. Tavşanlar ve insan kadvraları üzerinde yaptıkları deneysel çalışmada tiyopental kristallerinin arteriyel sistem lümeninde sıkışarak akışı engellediklerini öne sürmüşlerdir. Bu oklüzyon sonrası kompensatuar noradrenalin salınımı ardından tromboz ve gangren geliştiğini gözlemlemişlerdir (35).

Birçok ilacın intraarteriyel enjeksiyon sonrası hızla kristalize olduğunu destekleyen çalışmalar vardır (1). Hatta Khan ve arkadaşları bir vakada hızlı seri indüksiyon sırasında tiyopental uygulaması ardından hızla roküronyum enjeksiyonu sonrası intravenöz intrakette makroskopik çökelti oluşumunu gözlemlemişler ve bunu basit bir invitro deneyle desteklemişlerdir (36).

**c. Endotelial inflamasyon teorisi:** Endotelde, subendotelde ve kimyasal endarterit nedeniyle kas tabakalarında inflamatuvar değişiklikler izlenmiştir ve birçok çalışma ile desteklenmiştir (1).

Dodd ve arkadaşları 9 vakalık çalışmalarında endotelial hasarın histopatolojik bulgularını tanımlamışlardır. Derin interstisyel ödem, arteriyel ve venöz tromboz ile miyosit nekrozunu göstermişlerdir (32).

**d. Direkt toksisite teorisi:** Macpherson ve arkadaşları tarafından tiyopental kaynaklı direkt arteriyel endotelial yıkım tanımlanmıştır. Tavşan kulak arteri kullanarak yaptıkları çalışmalarda %2,5 tiyopentalin 2 dk gibi kısa bir sürede vasküler endotelin soyulmasına neden olduğu belirlenmiştir. Daha sonra vazokonstriktör ve vazodilatör ilaçlarla da düz kas işlevinde bir değişiklik olmaması üzerine direkt sitotoksik etki ile endotel soyulmasına neden olduğu öne sürülmüştür (37).

Endotel hücreleri, vasküler tonus, trombosit aktivasyonu ve pıhtılaşma kaskadının korunmasında yer alan karmaşık bir role sahiptir. Sağlam endotel hücreleri, vazodilatör görevi gören ve trombosit aktivasyonunu önleyen nitrik oksit salgırlar. Endotel hücre yıkımı, lokal nitrik oksit salınımını önleyerek vazokonstriksiyon ve trombosit aktivasyonuna neden olur. Endotel hücreleri ayrıca vazodilatasyona neden olan prostasiklin (PGI<sub>2</sub>) ve daralmaya neden olan TXA<sub>2</sub> üretirler. Endotel hücrelerinde hasar Von Willebrand faktörün salınımı, intrensek ve ekstrensek pıhtılaşma yollarının aktivasyonu yoluyla trombosit aktivasyonunu ve pıhtılaşmayı uyarır. Özetle, endotelial hücre hasarı vazokonstriksiyona, trombosit aktivasyonuna ve tromboza neden olur (2).

**e. Venöz daralma teorisi:** Ellertson ve arkadaşları tavşan kulak arterlerine %10 tiyopental enjekte ettikten sonra hem arteriyel hem venöz anjiyografik sonuçları bildirmişlerdir. Yetmişiki saat sonunda venöz segmental tromboz alanlarının arteriyel sistemde görülenden daha belirgin olduğunu fark etmişlerdir. Ayrıca ödemli dokulara kontrast madde ektravazasyonu venöz sistemde daha belirgindir ve ektravaze kontrast madde ile 3 hafta sonra gözlenen gangrenöz alanlar korele bulunmuştur. Yazarlar venospazm ve venöz tromboz nedeniyle oluşan çıkış obstrüksiyonunun kılcal kan akışını yavaşlatarak, kılcal basıncı arttırdığı ve kapiler basınç, plazma onkotik basıncını aştığında, sıvının interstisyuma transüstasyonu ile ödem meydana geldiğini ileri sürmüşlerdir. Artmış interstisyel basınçla birlikte yumuşak doku perfüzyonu bozulur ve doku iskemisi gelişir. Kalıcı venöz çıkış obstrüksiyonunun ise daha sonra arteriyel staz ve tromboza yol açarak iskemik nekroza neden olduğu sonucuna varmışlardır (38).

**f. Lipid çözünürlük teorisi:** Knill ve Evans intraarteriyel enjeksiyon sonrası iskemi ve gangren gelişimine neden olan ilaçların çoğunun yüksek oranda yağda çözünür olduğunu ileri sürmüşlerdir. Membran çözünürlüğü yüksek ilaçların hemolitik olabileceği ve yüksek konsantrasyonlarda kırmızı kan hücrelerini lizise uğratabileceği bilgisine dayanarak bir ilacın lipid veya membran çözünürlüğünün, onun gangreni indüklemeye potansiyelini belirleyebileceğini varsaymışlardır. Tavşan kulağı modelinde lipide yüksek oranda çözünen diazepam ile daha hidrofilik olan ketamini karşılaştırdıkları deneysel çalışmada diazepam grubunda gangren izlenmiştir; ancak ketamin grubu ile salin enjekte edilen kontrol grubu sonuçları benzer olarak raporlanmıştır (28).

Bununla birlikte bir dizi vaka çalışmasında aynı zamanda lipofilik olan propofolün, intra-arteriyel enjeksiyonda şiddetli ağrıya neden olduğunu, ancak nekroz oluşmadığını göstermiştir (39).

Başka bir çalışmada midazolamın (yüksek lipofilik ilaç) intraarteriyel enjeksiyonu daha az lipofilik diazepamın intraarteriyel enjeksiyonu ile karşılaştırılmış ve midazolamla ilişkili önemli komplikasyonlar izlenmemiştir. Diazepamın istenmeyen intraarteriyel enjeksiyonu sonrası ampütasyon dahil önemli morbiditelere sebep olduğu bilinmektedir (2).

**g. Yüksek osmolarite teorisi:** Evans ve arkadaşları solüsyon osmolaritesinin intraarteriyel enjeksiyon sonrası meydana gelen doku hasarında rol oynayabileceğini öne sürmüşlerdir. İstemsiz sodyum bikarbonat enjeksiyonu sonrası ağrı, ödem ve eritem izlenen bir vakayı tanımlayarak yüksek pH'a sahip bu çözeltinin aynı zamanda yüksek tonisitesinin de ortaya çıkan doku hasarından sorumlu olabileceğini düşünmüşlerdir (40).

Ayrıca Burn ve Hobbs ile Kinmonth ve Shepherd çalışmalarında tiyopentalin intraarteriyel enjeksiyonu sonrası gelişen vazokonstriksiyonun tiyopentalle aynı pH'a sahip aynı hacimle uygulanan kontrol solüsyonlarıyla gözlemlenmediğini belirterek pH'nın bu patolojinin temel nedeni olmadığını savunmuşlardır (41)(33).

**h. Tromboz teorisi:** İntraarteriyel ilaç enjeksiyonu sonrası gelişen vasküler hasarda, endotel hasar, vazospazm ve ilaç kristalizasyonunun kombinasyonu önemli olabilir, ancak doku hasarına ve ekstremitelere iskemisine neden olan son ortak yol tromboz gelişimidir (27). Endotel hücre hasarı, trombosit yüzey adhezyonu ve vazokonstriksiyona aracılık eden mediatörlerin salınmasına neden olabilir (37). Kristal formasyonu da kan akımını azaltabilir (35).

Kinmonth ve Shepherd yaptıkları hayvan deneyinde heparinizasyonun gangren oluşumunu azalttığını göstermiştir (41). Arguilla ve arkadaşları arteriyel kateterin de intraarteriyel ilaca ek risklerle tromboz insidansında rol oynayabileceğini bildirmiştir. Risk artışına neden olabilecek kateter ile ilgili faktörler: kateterin arter içinde 48 saatten fazla kalması, kateter boyutunun büyük olması, kateterin konik olması ve kateter materyalinin teflon olmasıdır (42).

Brown ve arkadaşlarının patogenezi açıklamaya çalışan araştırmalardan çıkardığı birkaç sonuç mevcuttur:

- 1) Tüm ilaçlar aynı kesin mekanizmalar yoluyla iskemiyeye neden olmaz. Bazıları kristalleşmeye neden olurken diğerleri doğrudan endotele toksik olabilir.
- 2) Mekanizmalardan bağımsız olarak tromboz tüm intraarteriyel ilaç enjeksiyonları sonrası patogeneizde son basamak gibi görünmektedir

- 3) Patogenezi anlamak, geniş prospektif insan çalışmaları mümkün olmadığından uygun tedavi modaliteleri geliştirmek için önemli bir aşamadır (43).

#### 2.4.2. Tedavi

Hiçbir prospektif insan çalışması ile bir tedavinin diğerine üstünlüğü ispatlanmamıştır (27). Standart tedavi modaliteleri oluşturulamamıştır (1). Tedavilerin çoğu hasarlı bölgenin distalinde kan akımının devamını amaçlayan ampirik yöntemlerdir (1). Hasta popülasyonunun çoğunu intravenöz uyuşturucu bağımlıları oluşturmaktadır ve bu hastaların acil tıbbi bakım aramaması, başvuruda gecikmesi terapötik müdahalelerin en iyi şekilde yapılmasını engeller (1).

Tedavide odaklanılması gereken ana noktalar:

1. Semptomatik rahatlatma
2. Arteriyel spazmın tedavisi
3. Ekstremitel distalde kan akışının sağlanması
4. Görülebilecek vasküler yaralanma ve iskemi sekellerinin tedavisi
5. Rehabilitasyon olarak sıralanabilir.

İyatrojenik istenmeyen intraarteriyel ilaç enjeksiyonlarında öncelikle kateter yerinde kalmalıdır. Böylece yaralanma bölgesine ilaç verme olanağı elde edilir. Kan gazı alınarak tanı amaçlı kullanılabilir. Ayrıca angiografi gerekirse kontrast maddenin direkt verilmesini sağlar (1).

Birçok ilaçla ilgili yeterli sayıda vaka raporu yoktur ve bildirilen yaralanmaların ciddiyeti farklılık gösterir (2).

Anamnez, başvurudaki gecikme süresi, fizik muayene bulguları, perfüzyon çalışmaları (doppler ultrasonografi, anjiyografi, kompartman basınçlar gibi) eşlik eden komorbiditeler göz önüne alınarak sorunun akut veya kronik olduğu belirlenebilir. Klinik bulgular da hastalığın progresyonuyla ilişkilendirilebilir (1).

İlk fizik muayene doku hasarının derecesini değerlendirmelidir. Sıklıkla, distal nabız normaldir. Güçlü bir nabız, ekstremitel tehdit eden iskemiye engellemez. Güçlü bir nabızın varlığı, istenmeyen intraarteriyel ilaç enjeksiyonunu akut iskemiye neden olan diğer durumlardan ayırt etmeye yardımcı olur (25).

Treiman ve arkadaşları intraarteriyel ilaç enjeksiyonu yapılan 48 hasta ile yaptıkları çalışmanın sonuçlarıyla 'Doku İskemi Skoru' geliştirmişlerdir. Hastaların 4 semptomu incelenmiş var veya yok şeklinde 0 veya 1 puan verilmiştir. Semptomlar: 1-siyanoz, 2-ekstremitte soğukluğu, 3-gecikmiş kapiller dolun ve 4-duyu kaybı olarak belirlenmiştir. Skor sonucu 2 veya altında olan hastaların %92'si normal sonuçlara sahipken skor sonucu 2'nin üzerinde olan hastaların %41'inde normal ekstremitte izlenmiş geriye kalanlarında doku nekrozu veya kalıcı nörolojik disfonksiyon gelişmiştir (25).

İntraarteriyel ilaç enjeksiyonu tanısında arteriyografinin rolü tartışmalıdır. Bazı raporlar, arteriyografiyi yaralanmanın derecesini tanımlamak için rutin olarak kullanmıştır; ancak diğerleri arteriyografinin şüpheli değerde olduğunu ve iskemik hasarı yoğunlaştırabileceğini bulmuşlardır (25).

**Semptomatik rahatlama ve rehabilitasyon planlaması:** Semptomatik rahatlama hastalığın boyutu ne olursa olsun bir öncelik olmalıdır. Yüksek ağrı durumlarında artan sempatik vasküler tonus, yaralanma bölgesinin distalinde oluşan ödem, kas yaralanması veya fleksiyon kontraktürlerinin tümü başlangıçta noninvaziv müdahalelerle tedavi edilebilir (1). Ekstremitte elevasyonu venöz drenajı kolaylaştırmak için tasarlanmıştır (30). Çok sayıda olgu raporunda ağrı kontrolü, elevasyon, masaj ve pasif egzersiz gibi tedavilerin iyileşmeye katkı sağladığı düşünülmüştür (1). Ancak genellikle başka tedavilerle bu yöntemlerin kombine edilmesi gibi karıştırıcı faktörlerin de etkisiyle net etkileri kanıtlanmamıştır (2,44).

**Antibiyotik tedavisi:** Rohm ve arkadaşları flunitrazepam tablet kötüye kullanan 16 hastayla yaptıkları çalışmada bir tedavi protokolü izlemişler ve bu tedavi basamaklarına ilaçların enjeksiyonunda steril koşullar sağlanamadığı gerekçesiyle antibiyotik profilaksisini de dahil etmişlerdir (44).

Cooper ve arkadaşları ise klostridyal enfeksiyonlara karşı korumanın önemli olduğunu belirtmişlerdir (45).

Treiman ve arkadaşları intravenöz ilaç bağımlısı 48 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada, intraarteriyel enjeksiyon sonrası bariz enfeksiyon belirtileri olmadıkça antibiyotik tedavisi uygulamamıştır. Antibiyotik verilmeyen hastaların hiçbirinde

non-steril ilaç enjeksiyonuna rağmen selülit, ıslak gangren veya yayılan enfeksiyon kanıtına rastlanmamıştır (25).

**Lokal anestezi kullanımı:** İntraarteriyel terapötik lokal anestezi enjeksiyonları (Kimyasal sympatektomi), refleks vazospazmı önlemek ve lokal vazodilatasyon için kullanılmıştır (30). Ancak yapılan bir hayvan deneyinde vazospazmı maksimum 10 dk. süre ile önlediği ve doku kaybı miktarı açısından fark olmadığı izlenmiştir (41).

Lokal anestezikler uygulanırken toksik etkileri her zaman göz önünde tutulmalıdır. Epinefrinsiz lidokainin intraarteriyel dozları tek dozda 2 mg/kg'ı ve toplam dozda da 4,5 mg/kg'ı geçmemelidir (1).

**Ekstremitte simpatolizi:** Stellat ganglion blokları veya alt ekstremitte simpatik blokları arteriyel ve venöz vazodilatasyon oluşturmak için bir yöntemdir (30). Ancak brakial pleksus veya stellat ganglion bloklarının yasa dışı ilaç enjeksiyonundan sonra amputasyon oranlarını iyileştirmediği bulunmuştur (46).

Antikoagülasyon uygulanan hastalarda sinir bloğu gibi invaziv bir yol tercih edilecekse dikkatli olunmalı ve blok kararı heparin tedavisinden önce verilmelidir (1).

**Arteriyel vazodilatörler:** Vazodilatasyon ve spazmoliz için kalsiyum kanal blokörleri, rezerpin, tolazolin, nitratlar, papaverin ve prostaglandinler ile çalışmalar yapılmış ve değişik sonuçlar elde edilmiştir (1,34,47). Vazospazm ve arteriyel obstrüksiyonun patogenezdaki rolüne rağmen hayvan çalışmalarında, rezerpin ve tolazolin gibi vazodilatörlerin kullanımı ile tiyopentalin intraarteriyel enjeksiyonu sonrası iyileşmeye katkısı izlenmemiştir (34).

İntravenöz ilaç bağımlılarından oluşan 209 hastalık 25 makaleyi içeren bir çalışmaya göre vazodilatör tedavi ve amputasyon oranları arasında hiçbir ilişki gösterilememiştir. Ancak vazodilatör alan hasta örnekleminin küçüklüğü ve vazodilatör alan hastaların genellikle kombinasyon tedavisi alması bu çalışmanın kısıtlılıklarındandır. Bu nedenle vazodilatörler standart tedavi rejiminin bir parçası olarak önerilmemektedir (46).

**Tromboliz:** Tüm trombolitik ilaçlar, plazminojen aktivatörleri gibi benzer şekilde çalışır. Geçmişte streptokinaz ve ürokinaz ile tedavi yaygınken şimdi, bu ilaçların yerini rekombinant doku plazminojen aktivatörü (rt-PA) almıştır (48). Ancak intraarteriyel ilaç enjeksiyonu tedavisinde streptokinaz, ürokinaz ve rt-PA arasında hiçbirinin diğerine üstünlüğü gösterilmemiştir (47).

Bir uygulama yolu olarak lokal tromboliz literatürde ya anjiyografi kateteri aracılığıyla seçici olarak ya da mikrokater aracılığıyla etkilenmiş artere süperselektif olarak tanımlanmıştır (47).

Arter içi infüzyonun mantığı, sistemik intravenöz infüzyonlara kıyasla etkinliğin artması ve sistemik kanama komplikasyonlarının azalmasıdır (2). Yüksek doku iskemi skoru ile başvuran 5 vakalık bir çalışmada intravenöz heparin ile kombine kateter aracılı intraarteriyel tromboliz yapılmış ve tüm hastalar önemli klinik ve anjiyografik iyileşme göstermiştir (27).

Sonuç olarak heparin uzun yıllardır tedavi protokollerinin temel taşı oluşturmaktadır ve bir tedavi yöntemi olarak trombolizi kullanan çalışma sonuçları da umut vericidir. Bu veriler intraarteriyel enjeksiyon sonrası trombozu yaralanmada anahtar role sahip bir mekanizma olarak desteklemektedir (2).

**Hiperbarik oksijen tedavisi:** Ulnar artere istenmeyen ilaç enjeksiyonu sonrası geç dönemde (olay sonrası 12. Gün) amputasyona gidişi engellemek için son çare olarak hiperbarik oksijen tedavisi denenmiş ve sonuç başarılı olmuştur. İntraarteriyel enjeksiyonun patofizyolojisinde doku anoksisi izlendiğinden hiperbarik oksijen tedavisi mantıklı görünmektedir. Sağladığı arteriyel hiperoksijenizasyon ve periferik vazokonstriksiyonun olumlu etkileri olabilir. Oksijen kaynaklı vazokonstriksiyon doku basıncını düşürür ve perfüzyonu iyileştirir. Böylece ödem-vasküler kompresyon- iskemi -ödem kısır döngüsü kırılabilir. Ayrıca neovaskülarizasyon ve fibroblast proliferasyonunu kolaylaştırır ve hasarlı dokuların onarımını hızlandırabilir. Anaerobik organizmalara karşı bakteriyostatiktir, yüksek doku basınçlarında bakteriyosidal bile olabileceği bildirilmektedir (49).

Ancak intraarteriyel zolpidem tabletin yanlılıkla radial artere enjeksiyonu sonrası parmaklarında siyanozla başvuran bir vakada hiperbarik oksijen tedavisi kötüye gidişi engelleyememiştir (50).

Bu tedavi invaziv olmadığı ve yan etkileri minimum olduğundan her hasta için düşünülebilecek bir seçenektir (1).

**Kortikosteroid:** Kortikosteroidler inflamasyon içeren birçok durumun tedavisinde temeli oluşturmuştur. İntraarteriyel enjeksiyon sonrası tek başına kortikosteroid kullanımı insanlarda değerlendirilmemiştir (1). Steroidlerle tedavi her zaman diğer tedavi modaliteleriyle kombinasyon halinde ve karmaşık sonuçlarla birlikte birçok vaka raporunda bildirilmiştir (2).

Devulapalli ve arkadaşları steroid tedavisi ile ampütasyon oranları arasındaki ilişkiyi incelemiştir. Steroidler ve bunların verilmiş yöntemi belirtilmemiştir ve steroidlerin her zaman diğer tedavilerle kombinasyon halinde uygulanması çalışmanın kısıtlılıklarındandır. İlk analizde, steroid uygulaması daha düşük ampütasyon oranları ile ilişkilendirilmiştir, ancak yaralanma şiddeti gibi potansiyel karıştırıcı değişkenler için yapılan düzenlemelerle bu ilişkinin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı ortaya konulmuştur (46). Bu nedenle steroid uygulanmasının yarar sağladığına yönelik herhangi bir kanıt yoktur (2).

**Prostaglandinler:** İlk olarak 1933-1934'te Goldblatt ve von Euler tarafından birbirinden bağımsız olarak tanımlanmışlardır. Von Euler aynı zamanda yağda çözünür ve asidik olduklarını tanımlamış ve prostaglandin olarak isimlendirmiştir (51).

Araşidonik asit çoklu doymamış bir yağ asididir (52). Dört çift bağına sahip bu yirmi karbonlu yağ asidi membran fosfolipidlerine esterlenir, lökotrienler ve prostaglandinlerin öncü molekülüdür (53).

Prostaglandinler endotelial disfonksiyonu onarabildikleri, fibrinolitik aktiviteyi uyarabildikleri ve lokal antiinflamatuvar etki sağladıkları için istenmeyen intraarteriyel ilaç enjeksiyonu sonrası tedavide çok yönlü olumlu etkilere sahiptir (47).

Prostasiklin (PGI<sub>2</sub>) endotel hücreleri tarafından sentezlenen bir prostaglandindir ve trombositler ve düz kas hücreleri üzerinde bulunan prostasiklin reseptörlerine bağlanır. Trombosit agregasyonunu inhibe eder ve vazodilatasyona neden olur. Bu etkileri nedeniyle istenmeyen intraarteriyel enjeksiyonlar sonrası tedavi amacıyla

kullanılmıştır (2). Heparin veya trombolitik ajanla kombine edildiği ve olumlu sonuçların alındığı vaka raporları yayınlamıştır (54,55).

Heparin ve streptokinaz ile tedavi edilen iyatrojenik intraarteriyel penisilin enjeksiyonu yapılan bir vaka 14 gün sonra semptomları yenilemesi üzerine heparin ve ilioprost (PGI2 0.25 ng/kg/dk intraarteriyel) ile tedavi edilmiştir (55).

Yine trombosit agregasyonunu engelleyen ve vazodilatasyon yapan prostaglandin E1 (PGE1) de bazı tedavi rejimlerinde kullanılmıştır (44). Ancak etkinliğini değerlendirmek zordur çünkü prostaglandinler, heparin ve trombolitikler genellikle kombinasyon halinde kullanılır (2).

Bununla birlikte, bazı vaka raporları prostaglandinlerin faydalı olabileceğini göstermiştir. Yüksek doku iskemi skoru ile sonuçlanan ezilmiş diazepamın intraarteriyel enjeksiyonu sonrası heparin, intraarteriyel lokal anestezik ve sinir bloğu ile tedaviden sonuç alınamamış ve günde iki kez intraarteriyel prostaglandin E1 ile intraarteriyel nitroglicerinin eklenmesi sonrasında belirgin iyileşme izlenmiştir (56).

Prostaglandinler ve trombolitiklerle kombinasyon tedavisinin nedeni, prostaglandinlerin trombosit inhibe edici özellikleri ile trombolitiklerin etkisini artırma düşüncesidir (35).

Sınırlı sayıda vaka raporu ile kanıtlamak zor olsa da prostaglandinlerin en iyi kullanımı trombolitiklerle kombine şekli gibi görünmektedir (2).

**Antikoagülasyon:** İntraarteriyel enjeksiyon sonrası ortak kabul gören en önemli patolojik olay tromboz olarak görüldüğünden herhangi bir kontraendikasyon yoksa heparin ile antikoagülasyon intraarteriyel enjeksiyon sonrası tedavi de ilk basamak olarak geniş çapta kabul görmektedir (1).

Heparin başlangıç bolus dozları aPTT için uygun hedef aralığı veya tedavi süreleri konusunda fikir birliğine varılmamıştır. Ancak pulmoner emboli tedavi kılavuzlarına benzer şekilde 60 IU/kg'lık yükleme dozu ve ardından normalin 1,5 ila 2,3 katı aPTT düzeyleri önerilmektedir (1). Tedavi süresi ise semptomların geçmesi, pıhtı çözülmesinin anjiyografik kanıtı veya cerrahi müdahale ihtiyacına göre kararlaştırılabilir (1). Başka bir çalışmada ise tedavi süresi olarak 72 saat önerilmiştir (2).

Postoperatif dönemde hasta uyandığında istemsiz intraarteriyel enjeksiyon fark edilirse antikoagülasyon sorun olabilir. Ancak kanama riskinin minimum olduğu hastalarda aPTT düzeyleriyle ilgili bir uzlaşma kılavuzu olmamasına rağmen heparin ile tedavi genel olarak savunulmaktadır (1).

Ancak intravenöz ilaç bağımlılarını içeren 209 hastalık bir derlemede antikoagülan tedavinin en yüksek oranda kullanılan tedavi olmasına rağmen amputasyon insidansını azaltmadığı öne sürülmüştür (46).

Literatürde herhangi bir kontrollü çalışmanın olmaması göz önüne alındığında, hastalık patolojisi ile makul bir bağlantı olmasına rağmen, hasta sonucunun antikoagülan tedavi ile iyileşip iyileşmediğini gerçekten tespit etmek zordur. Yasa dışı ilaç kullanan hastaları içeren çalışmalara dayanan yakın zamanda yayınlanan rejimler, trombolitikler ve prostaglandinlerle birlikte acil heparin tedavisini önermeye devam etmektedir (2,44).

Sonuçta mevcut çalışmaların büyük çoğunluğu kişisel deneyim ve hayvan deneylerine dayanmaktadır (1). Daha çok intravenöz uyuşturucu bağımlılarından elde edilen vaka raporlarına göre optimal tedavi modaliteleri belirsiz olsa da antikoagülan tedaviler, intraarteriyel trombolitik uygulaması ve prostaglandinler sonuçları iyileştirirken steroidler, vazodilatörler ve sempatik bloklar amputasyon oranını etkilemiyor gibi görünmektedir (2).

Ortaya çıkan doku nekrozu ancak eksizyon ve amputasyon ile tedavi edilebilecek duruma gelmişse enflamasyon belirtisi olmayan nekrotik parmaklarda, net sınırlara izin vermek için kesin amputasyondan önce en az 4 hafta beklemeyi ve böylece yetersiz rezeksiyon veya abartılı sağlıklı doku rezeksiyonlarından sonra gereksiz ikincil müdahaleyi önlemeyi öneren yazarlar mevcuttur (57).

## **2.5. HEPARİN**

Sülfatlanmış bir polisakkarit olan heparin, 90 yılı aşkın bir süredir antikoagülan olarak kullanılmaktadır. Domuz bağırsağı ile sığır bağırsağı ve akciğeri de dahil olmak üzere hayvan dokularından ekstrakte edilerek saflaştırılmaktadır. Fraksiyone olmayan heparin, düşük molekül ağırlıklı heparin ve sentetik heparinler

terapötik rolleri olan heparin bazı ilaçlardır. Bu ilaçlar tromboz ile embolilerin tedavisinde ve ameliyatta pıhtılaşmanın önlenmesinde önemli role sahiptirler (58).

Normal vasküler endotel antitrombotik bir yüzey görevi görür ve kan damar içerisinde serbestçe dolaşır. Ancak hemostatik sistem aniden tetiklenebilir (58). Bir cerrahi yaralanma veya tıbbi bir cihazın sentetik yüzeyinin hasarlı endotele temas etmesiyle pıhtılaşma kaskadı aktive olur (59). Trombositler ve fibrin kanamayı önlemek için toplanır. Ancak pıhtılaşmanın aşırı miktarda olması trombotik komplikasyonlara neden olabilir (58). Primer hemostaz trombosit agregasyon ve adezyonunu içerir ve trombosit tıkaç oluşur. Sekonder hemostaz pıhtılaşma faktörlerinin eşlik ettiği biyokimyasal bir kaskattır. Heparin trombin de dahil pıhtılaşma kaskadındaki birçok faktörü inhibe eder (58).

Heparinin en sık bilinen yan etkileri kanama, heparinle indüklenen trombositopeni, osteoporoz, hipersensitivite reaksiyonları ve aminotransferaz düzeylerinde artıştır (58).

## **2.6. ALPROSTADİL**

PGE1'in sentetik bir analogudur. Prostaglandin EP2 reseptörüne agonist olarak bağlanır (60). Alprostadil adenilat siklaz aktivasyonu yoluyla intraselüler siklik adenosin monofosfatı (cAMP) arttırarak düz kas gevşemesi sağlar. Ayrıca adenosinin plazma seviyelerini arttırması da vazodilatasyon, lökosit aktivitesinde azalma, endotelyal koruma, trombosit agregasyon inhibisyonu ve dokulara oksijen sunumunda artışa katkıda bulunur (61).

Sonuç olarak PGE1 vazodilatasyon ve TXA2 sentezini azaltması ile trombosit aktivasyonunu baskılar. Bazı çalışmalarda PGE1'in aynı zamanda süperoksit ve peroksinitrit üretimini azaltıp iskemi reperfüzyon hasarını azalttığı sitokin salınımını değiştirdiği ve kollateral akışı iyileştirdiği bildirilmiştir (62). PGE1'in trombosit agregasyonunu inhibe ederek kombinasyon tedavilerinde rt-PA'nın fibrinolitik etkinliğini belirgin şekilde arttırdığı öne sürülmüştür (44).

### **2.6.1. Endikasyonlar**

Alprostadil öncelikle periferik arter tıkanıklıklarının tedavisi için geliştirilmiştir (61). Erkeklerde erektil disfonksiyonda, Raynaud fenomeni olan hastalarda iskemik değişiklikleri yönetmek için, lomber spinal kanal stenozu olan hastalarda konservatif tedavi için, kritik konjenital kalp hastalığında duktal açıklığı korumak için kullanılır (63,64,65,66).

### **2.6.2. Yan Etkiler**

İntravenöz kullanımda flushing, hipotansiyon/hipertansiyon, taşikardi/bradikardi, baş dönmesi, baş ağrısı, hipokalemi gibi elektrolit dengesizlikleri, bulantı-kusma, gastrointestinal semptomlar, enjeksiyon yerinde enfeksiyon ve hatta sepsis, enjeksiyon yerinde ağrı, öksürük, grip benzeri semptomlar, bronkokonstriksiyon gelişebilir (60).

Önemli yan etkilerinden biri de özellikle prematürlerde solunum depresyonu ve nöbetir (66).

İntaraarteriyel PGE1 kızarıklık, şişlik ve ağrı gibi lokal yan etkiler yapabilir ancak akciğer parankiminde %90 kadarı metabolize olduğu için intravenöz yol tercih edilirse dozu 4 kata kadar arttırmak gerekir (67). İntrararteriyel dozun daha düşük olması sayesinde vazodilatasyona bağlı gelişen hipotansiyon, akciğer ödemi veya kalp yetmezliği gibi sistemik yan etkiler azalır (67).

### **2.6.3. Kontrendikasyonlar**

- Hipersensitivite
- Orak hücreli anemi, multiple miyelom, lösemi, polistemia vera, trombositemia gibi priapizmi hızlandıran nedenlerin varlığı
- Peyroni (60)

### 3. GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmamız Ankara Eğitim Araştırma Hastanesi Etik Kurulu'ndan onay alındıktan sonra (20.01.2022 onay kodu: 0069) Ankara Eğitim Araştırma Hastanesi Hüsnü SAKAL Deneysel ve Klinik Araştırma Merkezinde yapıldı.

Çalışmaya 16 adet ağırlığı 2.5-3 kg arası erkek Yeni Zelanda beyaz tavşanı dahil edildi. Kinmonth ve Shepherd tarafından tanımlanan tavşan kulağı modeli kullanıldı (41). Deney hayvanlarında, 6 saat açlık sonrasında 5 mg/kg ksilazin ve 50 mg/kg ketamin quadriceps femoris kasına intramusküler uygulanarak anestezi sağlandı. Anestezi derinliği palpebral ve korneal refleks ile değerlendirildi. Tüm deney hayvanlarının deney alanı traş edildi. Tüm tavşanların kulak santral arterine 24 G branül ile intraarteriyel kanülasyon tek seferde yapıldı (şekil 5).

Çalışmaya dahil edilen hayvanlar 4 gruba ayrıldı:

- Grup K (n=4, Kontrol grubu): Kontrol grubunda herhangi bir girişim yapılmadı.
- Grup S (n=4, Sugammadeks grubu): Sugammadeks grubuna 16 mg/kg sugammadeks 2 ml volümde 10 sn süresinde intraarteriyel kanülden enjekte edildi ve 5 dk sonra serum fizyolojik enjeksiyonu yapıldı.
- Grup H (n=4, Heparin grubu): Heparin grubuna 16 mg/kg sugammadeks uygulamasından 5 dk sonra 100 ünite heparin verildi.
- Grup HA (n=4, Heparin+Alprostadiil grubu): Heparin+Alprostadiil grubuna 16 mg/kg sugammadeks uygulamasından 5 dk sonra 100 ünite heparin+5mikrogram/kg alprostadiil mililitrede 6,25 mcg olacak şekilde 10 sn de verildi.



Şekil 5: Tavşan kulağı santral arter kanülasyonu

Ardından intraarteriyel kanüller çekildi ve hayvanlar 72 saat 22°C oda sıcaklığı ve %50 nemli ortamda ayrı ayrı kafeslerde saklandı. Gece- gündüz döngüsü göz önüne alınarak uygun ortam şartları sağlandı. İstediklerinde yem ve suya ulaşımını sağlayacak şekilde beslendi. Kulaklarında meydana gelebilecek nekroz gibi patolojik süreçlerde oluşacak ağrı için tramadol 5mg/kg subkutan 4 saatte bir verildi. 72 saat sonunda anestezi altında tavşanların kulakları ampute edildi. Tüm spesmenler %10 tamponlu formalin bulunan kaplarda ayrı ayrı koyuldu. Patoloji laboratuvarına histopatolojik inceleme için teslim edildi. Çalışma sonunda hayvanlara ötanazi uygulandı.



Şekil 6: Spesmenler ayrı kutularda %10 tamponlu formalin solüsyonu içinde

### 3.1. PATOLOJİK İNCELEME

Makroskopik olarak özellikle damar kesitlerini içerecek alanlar örneklendi. %10 tamponlu formalin solüsyonunda 24 saat rutin takip işlemi sonrasında dokular parafin bloklara gömüldü. Bloklar 4 mikronluk kesitlerle Leica mikrotom ile kesildi. Kesitler hemotoksilen eozin ile boyanarak incelenmeye hazır lam haline getirildi. Preperatlar Olympus BX46 ışık mikroskobu ile değerlendirildi.

Kesitler nekroz, intertisyel ödem, hemoraji, inflamasyon, endotel kaybı açısından değerlendirildi. Eğer bu bulgular izlenmediyse 0, hafif şiddette ise 1, orta şiddette ise 2, şiddetli ise 3 olarak skorlandı.

### 3.2. İSTATİSTİK

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için MedCalc Statistical Software version 19.2.6 (MedCalc Software bv, Ostend,

Belgium) istatistik programı kullanıldı. Veriler median (minimum-maksimum) olarak verildi. Verilerin gruplar arası karşılaştırılmasında Kruskal-Wallis varyans analiz testi kullanıldı. Kruskal-Wallis testinin anlamlı olduğu durumlarda subgrupların karşılaştırılmasında Conover Post-Hoc testi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık  $p<0,05$  kabul edildi.



## 4. BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen tavşanlarda herhangi bir beklenmeyen komplikasyon izlenmeden çalışma tamamlandı.

Gruplar ödem açısından değerlendirildiğinde S grubu HA ve H grubuna göre daha **ödemli** bulundu ve tüm gruplardaki ödem kontrol grubuna göre daha yüksekti. HA ve H grubu ödem açısından benzerdi.

**Nekroz** ve **inflamasyon** H ve S grubunda eşit ve HA grubundan istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksekti. HA grubunda ise kontrol grubuyla benzerdi.

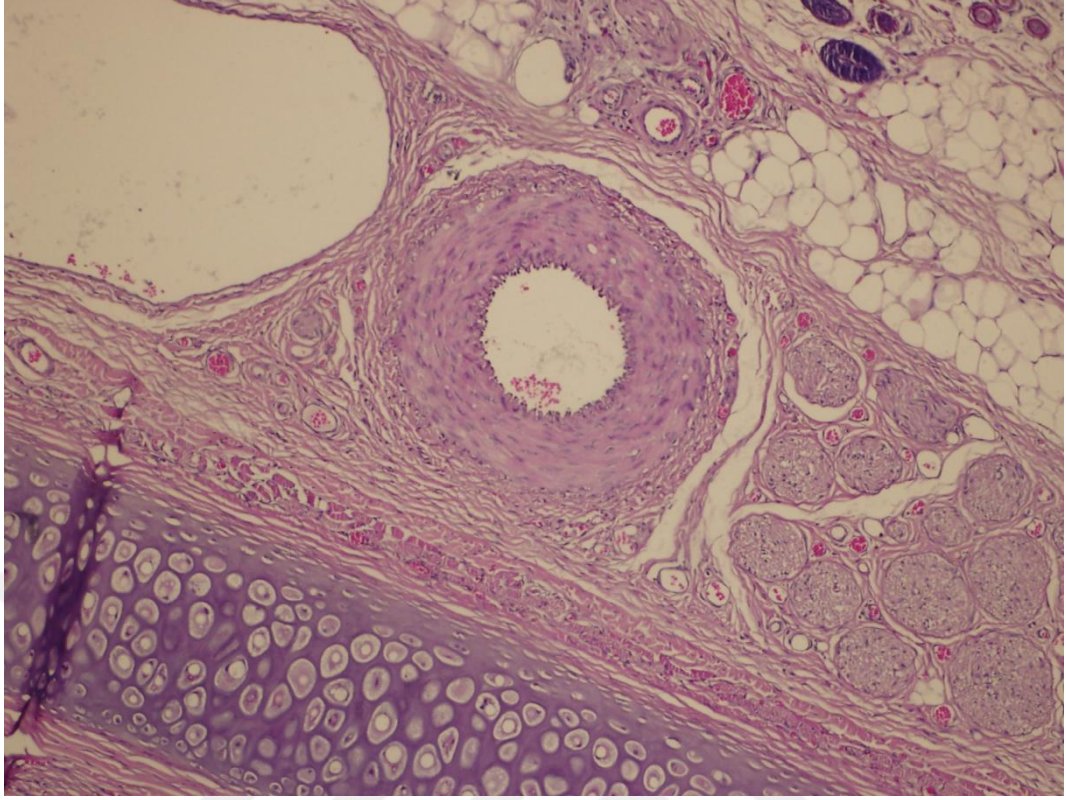
**Hemoraji** HA ve S grubunda eşit ve H grubundan daha yüksekti. Tüm gruplardaki hemoraji kontrol grubundan yüksekti.

**Endotel kaybı** açısından gruplar değerlendirildiğinde HA, H ve S grubu benzerdi ve tüm gruplarda kontrol grubuna göre daha fazla endotel kaybı izlendi.

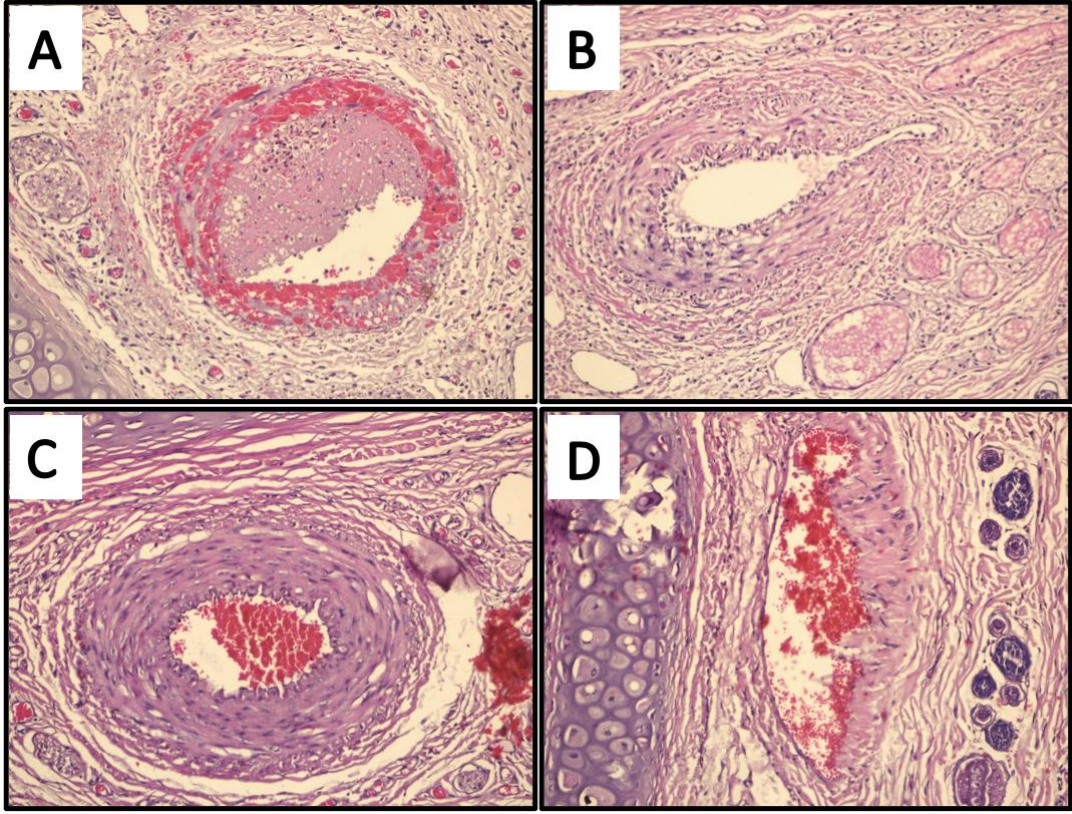
Tüm sonuçlar istatistiksel olarak anlamlıydı.



Şekil 7: Enjeksiyon sonrası 72. saatte Grup S'de tavşanın kulak görünümü

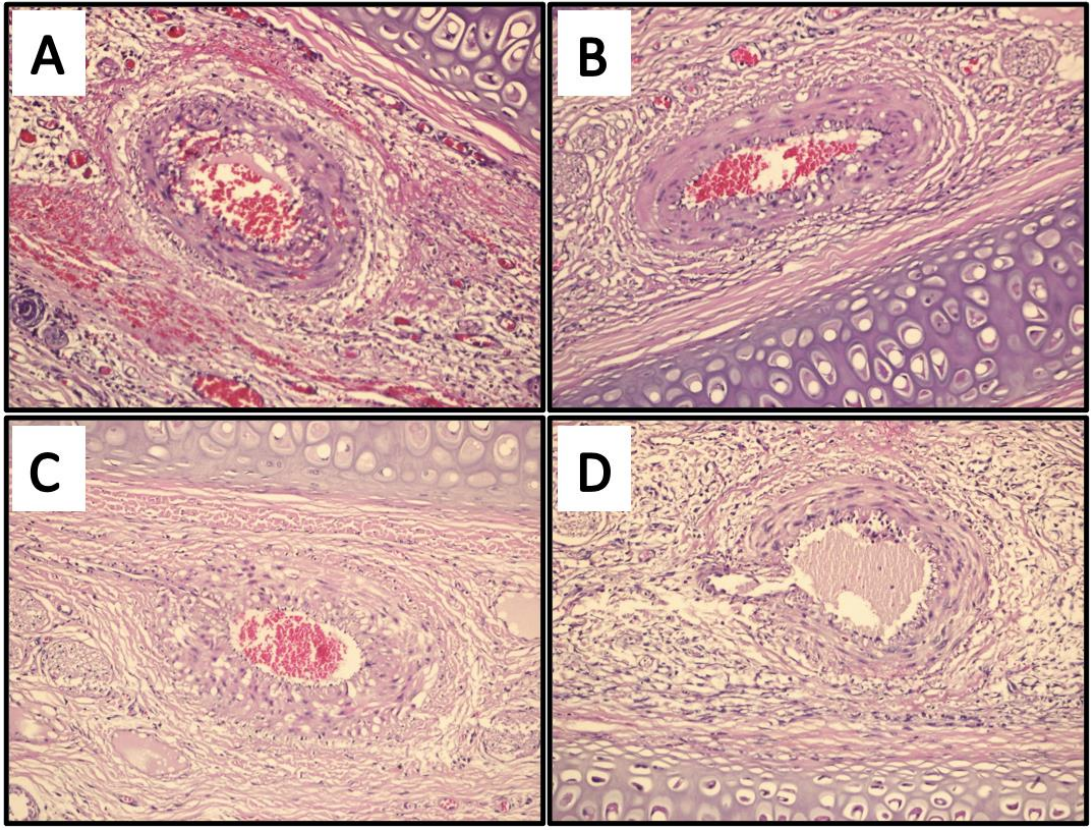


Şekil 8: Kontrol grubunun normal santral arter duvarı mikroskopik görünümü



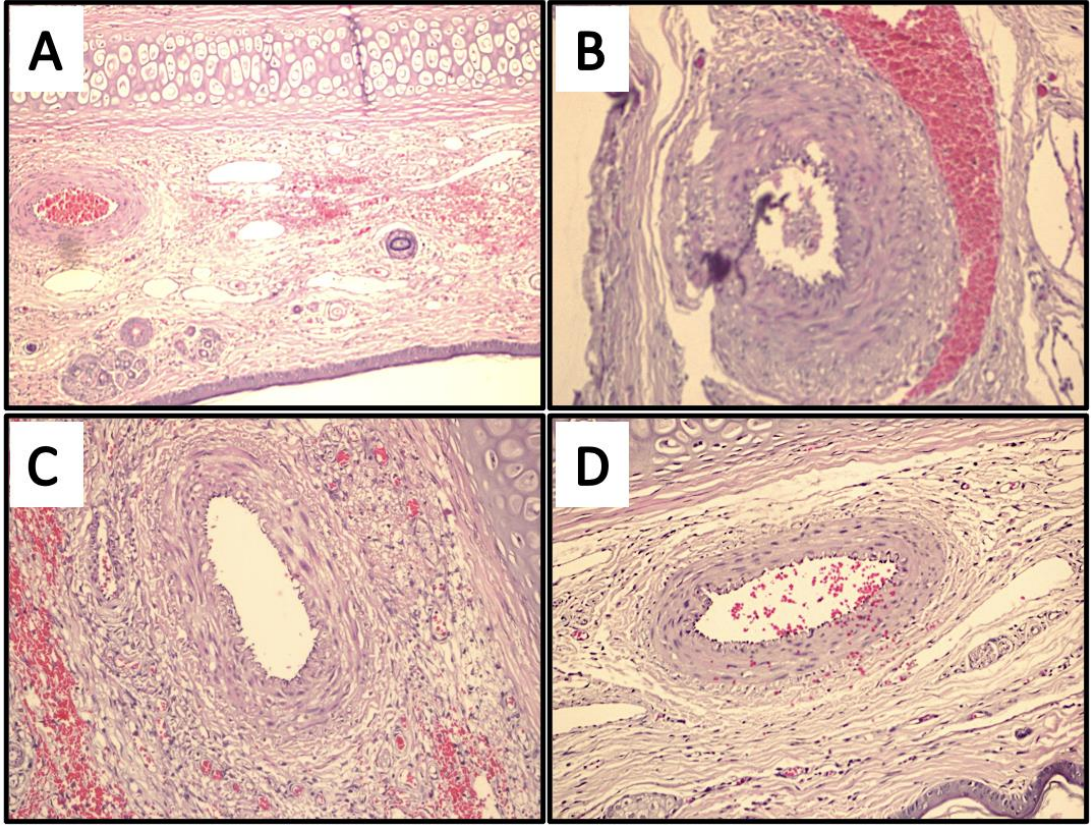
Şekil 9: Grup S'nin mikroskopik görünümü

- A: Şiddetli nekroz, endotel kaybı (H&EX200)  
B: Orta şiddette ödem ve hafif şiddette endotel kaybı (H&EX200)  
C: Hafif şiddette endotel kaybı ve ödem (H&EX200)  
D: Şiddetli endotel kaybı, orta şiddette nekroz (H&EX200)



Şekil 10: Grup H'nin mikroskopik görünümü

- A: şiddetli endotel kaybı, orta şiddette nekroz ve inflamasyon bulgusu (H&EX200)
- B: Hafif şiddette inflamasyon ve endotel kaybı (H&EX200)
- C: Hafif şiddette endotel kaybı ve nekroz bulgusu (H&EX200)
- D: Şiddetli ödem ve hafif şiddette nekroz bulgusu (H&EX200)



Şekil 11: Grup HA'nin mikroskopik görünümü

- A: Orta şiddette hemoraji alanı (H&EX100)  
B: Şiddetli hemoraji alanı (H&EX200)  
C: Orta şiddette endotel kaybı (H&EX200)  
D: Hafif şiddette hemoraji alanı (H&EX200)

Tablo 1: Ödem şiddeti

Ödem	Grup			
	K	S	H	HA
0 (Yok)	4 (%100)	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)
1 (Hafif)	0 (%0)	0 (%0)	1 (%25)	2 (%50)
2 (Orta)	0 (%0)	2 (%50)	1 (%25)	2 (%50)
3 (Şiddetli)	0 (%0)	2 (%50)	2 (%50)	0 (%0)
	4 (%100)	4 (%100)	4 (%100)	4 (%100)

Ödem S grubunun %50'sinde orta düzeyde %50'sinde ise şiddetliydi. Ödem derecesi en yüksek grup S grubu olarak izledi. H grubunun %50'sinde şiddetli ödem izlenirken HA grubunda hiçbir kulakta şiddetli ödem izlenmedi. Ödem derecesi istatistiksel olarak H ve HA grubunda benzer olup tüm gruplardaki ödem derecesi kontrol grubundan anlamlı olarak yüksek tespit edildi.

Tablo 2: Nekroz şiddeti

Nekroz	Grup			
	K	S	H	HA
0 (Yok)	4 (%100)	0 (%0)	1 (%25)	4 (%100)
1 (Hafif)	0 (%0)	2 (%50)	2 (%50)	0 (%0)
2 (Orta)	0 (%0)	1 (%25)	1 (%25)	0 (%0)
3 (Şiddetli)	0 (%0)	1 (%25)	0 (%0)	0 (%0)
	4 (%100)	4 (%100)	4 (%100)	4 (%100)

Grup S’de %25 oranında şiddetli nekroz izlendi. Grup S ve grup H nekroz açısından istatistiksel olarak benzerdi ve bu nekroz kontrol grubundan anlamlı derecede yüksekti. HA grubunda ise hiç nekroz saptanmadı.

Tablo 3: İnflamasyon şiddeti

İnflamasyon	Grup			
	K	S	H	HA
0 (Yok)	4 (%100)	0 (%0)	0 (%0)	2 (%50)
1 (Hafif)	0 (%0)	0 (%0)	1 (%25)	2 (%50)
2 (Orta)	0 (%0)	3 (%75)	3 (%75)	0 (%0)
3 (Şiddetli)	0 (%0)	1 (%25)	0 (%0)	0 (%0)
	4 (%100)	4 (%100)	4 (%100)	4 (%100)

S ve H grupları inflamasyon şiddeti açısından benzerdi. İki gruptaki inflamasyon şiddeti de kontrol grubundan anlamlı olarak yüksekti. HA grubunda %50 oranında hafif inflamasyon tespit edilse de istatistiksel olarak kontrol grubuyla fark izlenmedi.

Tablo 4: Hemoraji şiddeti

Hemoraji	Grup			
	K	S	H	HA
0 (Yok)	4 (%100)	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)
1 (Hafif)	0 (%0)	0 (%0)	3 (%75)	1 (%25)
2 (Orta)	0 (%0)	2 (%50)	1 (%25)	1 (%25)
3 (Şiddetli)	0 (%0)	2 (%50)	0 (%0)	2 (%50)
	4 (%100)	4 (%100)	4 (%100)	4 (%100)

Hemoraji şiddeti HA ve S grubunda benzer ve en yüksekti. H grubunda ise kontrol grubuna göre yüksek ama HA ve S grubuna göre daha az hemoraji izlendi.

Tablo 5: Endotel kaybı şiddeti

Endotel kaybı	Grup			
	K	S	H	HA
0 (Yok)	4 (%100)	0 (%0)	0 (%0)	1 (%25)
1 (Hafif)	0 (%0)	2 (%50)	2 (%50)	2 (%50)
2 (Orta)	0 (%0)	0 (%0)	1 (%25)	1 (%25)
3 (Şiddetli)	0 (%0)	2 (%50)	1 (%25)	0 (%0)
	4 (%100)	4 (%100)	4 (%100)	4 (%100)

Endotel kaybının şiddeti açısından değerlendirildiğinde tüm gruplarda endotel kaybı kontrol grubundan yüksekti. Ancak gruplar arasında anlamlı fark izlenmedi.

## 5. TARTIŞMA

Çalışmamız sonucunda sugammadexsin intraarteriyel enjeksiyonu sonrasında oluşan ödem, nekroz ve inflamasyonun, heparin ve alprostadil kombinasyon tedavisi ile azaldığı gösterilmiştir.

Intraarteriyel ilaç enjeksiyonunun etkilerini değerlendirmek için araştırmacılar farklı hayvanlarla farklı anatomik bölgelerde yaptıkları denemelerin sonucunda, tavşan kulağındaki santral arterin nekroz oluşturmak ve nekrozun çapını ölçmek için uygun bir bölge olduğuna karar vermişlerdir (41). Knill ve Evans da yaptıkları çalışmada tavşan kulağı santral arterine ilaç enjeksiyonu sonrasında kulak kepçesindeki makroskopik ve mikroskopik değişikliklerinin insanlarda bildirilen bulgulara benzer olduğunu yayınlamışlardır (28). Bu çalışmalar göz önüne alınarak çalışmamızda, sugammadexsin arter üzerindeki etkilerini değerlendirmek için tavşan kulağı modeli tercih edilmiştir.

İstenmeyen intraarteriyel ilaç enjeksiyonları endotelial inflamasyon, ödem, endarterit, nekroz gibi pek çok histopatolojik sürecin izlendiği ve amputasyona kadar ilerleyen önemli doku kayıplarının görüldüğü ciddi bir komplikasyondur. Bu konudaki verilerin olgular üzerinde kişisel deneyimlere ve hayvan deneylerine dayanması nedeniyle bilgiler kısıtlıdır ve iyi tanımlanmış tedavi yöntemleri mevcut değildir. İstenmeyen intraarteriyel ilaç enjeksiyonlarından sorumlu ajanlar genellikle benzodiazepinler ve barbitüratlar gibi anestezi pratiğinde sık kullanılan ajanlardır (1,2,32).

Dodd ve arkadaşları madde bağımlısı 9 hastada, yanlışlıkla intraarteriyel temazepam jel uygulanması nedeniyle gelişen ekstremitte iskemisi sonrası histopatolojik bulguları tanımlamışlardır. Spesmenlerde miyosit nekrozu, interstisyel ödem, arteriyel, venöz ve kapiller tromboz, vaskülit, endotelial şişme ve soyulma bildirilmiştir (32).

Kılınç ve arkadaşları deneysel hayvan modelinde sıçan abdominal aortuna %2,5 tiyopental 5mg/kg dozunda uyguladıktan sonra histopatolojik olarak fokal endotel kaybı, lenfosit infiltrasyonu, ödem ve fibrinoid dejenerasyon (nekroz) izlemişlerdir. Bu çalışmada tiyopental sonrası pentoksifilin veya papaverin uygulanmasının histopatolojik olarak düzelme sağladığı belirtilmiştir (68).

Sugammadeks, anestezi uygulamalarında nispeten yeni ve non-depolarizan nöromusküler bloke edici ajanların etkisini spesifik olarak geri çeviren bir ilaçtır. Özellikle yoğun kas blokajının hızla geri çevrilmesinde etkin bir şekilde kullanılmaktadır (4). Ancak anestezide kullanılan birçok ajanın intraarteriyel etkilerine ilişkin çok sayıda literatür bilgisi olmasına rağmen, klinik uygulamaya yeni giren sugammadeks ile ilgili çalışmalar oldukça sınırlıdır (3).

Hancı ve arkadaşları tavşan kulağı modelinde ilk kez sugammadeks kullanılarak yapılan çalışmalarında sugammadeksin intraarteriyel enjeksiyonunun sonuçlarını değerlendirmiş, 4mg/kg dozunda intraarteriyel sugammadeks uygulamasından sonra histolojik olarak endotel hasarı, elastik membran ve elastik lif hasarı, düz kas hipertrofisi ve bağ dokusu artışı saptamış ve skorlamışlardır. Histopatolojik skor sugammadeks grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Bu çalışmada sugammadeksin intraarteriyel uygulamasından sonra makroskopik olarak doku iskemisi ve doku nekrozu gözlenmediği belirtilmiştir (3).

Kiraz ve arkadaşları tavşan kulağı modelinde 2mg/kg sugammadeks ile 16 mg/kg sugammadeksin intraarteriyel enjeksiyonu sonrası histopatolojik etkilerini karşılaştırdıkları çalışmalarında, 2mg/kg dozunda kontrol grubuna göre anlamlı bir fark izlemezken, 16mg/kg dozunda ödem ve hücre nekrozu anlamlı şekilde artış ile nekrotik debris ve arter duvarında kanama tespit etmişlerdir (5). Hancı ve arkadaşlarının çalışmasıyla beraber değerlendirildiğinde patolojik hasarın sugammadeks dozuna bağlı olduğunu düşünülebilir. Ayrıca doku hasarının esasen ilacın kimyasal yapısı ve miktarı tarafından belirlendiği düşünüldüğünde, kimyasal yapısı bilinen suda çözünür sugammadeksin sadece yüksek dozda patolojik değişikliklere neden olması da beklenen bir sonuç olarak değerlendirilebilir. Bu sebeplerle bizim çalışmamızda da yüksek doz (16mg/kg) sugammadeks tercih edilmiştir.

Sen ve arkadaşları istenmeyen intraarteriyel ilaç enjeksiyonunu takiben tromboz gelişimini mutlak olarak kabul ederek, herhangi bir ciddi kontrendikasyon yoksa tedavinin erken döneminde tüm vakalarda antikoagülasyonun başlatılmasını önermişlerdir (1).

Kinmonth ve Shepherd tavşan kulağı modelinde intraarteriyel %10 tiyopental uygulaması sonrası 3 haftalık izlemde gangren, 4 haftalık izlemde doku kaybını kaydetmişlerdir. Normalin iki katı pıhtılaşma sürelerini hedefleyerek uygulanan heparin tedavisi ile nekroz alanında istatistiksel olarak anlamlı bir azalma göstermişlerdir. Heparin tedavisi 2 günden 4 güne uzatıldığında gangren miktarı daha da azalmıştır. Ancak birkaç hayvanın kanama nedeniyle kaybedildiği bildirilmiştir (41).

Schmitt ve arkadaşları tavşanlarda farklı heparin dozlarıyla aPTT ölçümü yaptıkları çalışmalarında farklı gruplara 100 ünite heparin, 500 ünite heparin ve 100 ünite heparinle aspirin ve klopidogrel vermişlerdir. Sadece 100 ünite heparin ile insanda girişimsel prosedürlerde ihtiyaç duyulan doza benzer etkilerin tavşanlarda elde edileceğini belirlemişlerdir. Bizim çalışmamızda da intraarteriyel enjeksiyon sonrası tedavi için heparin dozunun 100 ünite olarak kullanılması tercih edilmiştir (69).

Treiman ve arkadaşları, 48 hastalık çalışmalarında intraarteriyel ilaç enjeksiyonu sonrası 10.000 ünite heparin bolus sonrasında aPTT 1,5-2,5 kat artacak şekilde heparin infüzyon uygulamışlardır. Beraberinde dekstran 40 20ml/saat infüzyon, deksametazon 4x4 mg ve ekstremitte elevasyonu ile erken mobilizasyon uygulanmıştır. Ayrıca bu çalışmada siyanoz varlığı, kapiller dolunda gecikme, duyu kaybı ve ekstremitte soğukluğu varlığında hastalara 1 puan bu bulgular yoksa 0 puan verilen 'doku iskemisi skoru' tanımlanmıştır. Eğer skor >2 ise iyileşme oranları önemli ölçüde düşük bulunmuştur ve aynı şekilde ciddi yaralanma sonrası ilk 24 saatte tedaviye başlamak doku nekrozu ve nörolojik disfonksiyonu önemli ölçüde engellemiştir. Heparin ile kombine uygulanan bu tedavi prosedürü, çalışma sonrası etkili bulunmuş ve önerilmiştir (25).

Breguet ve arkadaşları istenmeyen intraarteriyel enjeksiyon sonrası el iskemisi gelişen 5 vakayı retrospektif olarak incelemişlerdir. Bu hastalarda heparin 60 ünite/kg bolus sonrası aPTT 1,5-2,3 kat artacak şekilde infüzyon olarak verilmiş ve heparin infüzyonu ile intraarteriyel kateterden 8 mg alteplaz da uygulanmıştır. Araştırmacılar sonuçların olumlu olması nedeniyle intravenöz antikoagülan tedavi ile kombine intraarteriyel kateter aracılı trombolizin ekstremitte iskemisinin akut fazında birinci basamak tedavi olabileceğini öne sürmüşlerdir (27).

Nott ve arkadaşları intraarteriyel temazepam enjekte eden 11 uyuşturucu bağımlısını içeren makalelerinde, bu olgularda uygulanması gereken en önemli ilk tedavinin heparin olduğunu vurgulamışlardır (70).

Arquilla ve arkadaşları intraarteriyel enjeksiyondan şüphelenilen her hastaya anjiyografi ve kontraendikasyon olmadığı sürece heparin bolusu ile erken tedavi önermişlerdir. Ayrıca bazı hastalarda sadece heparinin tedavide yardımcı olabileceğini vurgulamışlardır (42). Ancak, bizim çalışmamızda sadece heparin ile tedavi edilen grupta endotel kaybı, nekroz ve inflamasyon açısından sugammadeks grubu ile fark gözlenmemiştir.

Devulapalli ve arkadaşlarının 209 hastayı içeren derlemelerinde en sık kullanılan tedavi %77 ile antikoagülan tedavi olarak belirtilmiştir. Ancak, önemli bir sonuç olarak antikoagülan tedavinin amputasyon insidansı üzerine etkisi olmadığı tespit edilmiştir. Benzer şekilde çalışmamızda da sugammadeks sonrası yalnız heparin ile tedavi edilen tavşanlarda ödemde azalma olsa da endotel kaybı, nekroz ve inflamasyon açısından anlamlı fark izlenmedi. Alprostadil ile kombine edildiğinde histopatolojik iyileşme anlamlı bulundu (46).

Prostaglandinler çoğu olgu raporunda vazodilatasyon için kullanılmıştır. Bu etkiye ek olarak prostaglandinlerin uygulanması endotel disfonksiyonunun düzeltilmesine ve fibrinolitik aktivitenin uyarılmasına yardımcı olur ve lokal inflamasyon üzerinde olumlu bir etkiye sahiptir (31). Dolaşım sistemi üzerine olan bu etkilerinden yararlanmak amacıyla birçok hastalıkta etkileri araştırılmaya devam etmektedir. İskemi reperfüzyon (I/R) hasarında intraarteriyel ve intravenöz PGE1'in (2500 ng/kg intraarteriyel bolus veya 20ng/kg/dk intravenöz infüzyon) mukozal koruma etkilerinin araştırıldığı bir çalışmada, ratlarda iskemi oluşturulmadan önce PGE1 uygulanmıştır. Bu çalışma sonucunda uygulama yönteminden bağımsız olarak I/R hasarından önce PGE1 verilmesi polimorfonükleer lökosit infiltrasyonunu inhibe ederek ve myeloperoksidaz aktivitesini azaltarak I/R hasarını önlediği bildirilmiştir (62).

Milcan ve arkadaşları rat siyatik sinirlerinde yaptıkları I/R modeli ile alprostadili, periferik sinirlerdeki I/R hasarı için koruyucu antiinflamatuvar ve vazodilatör farmakolojik bir ajan olarak önermişlerdir (61).

Chatziioannou ve arkadaşları distalde kan akımı olmadığı için bypassa uygun olmayan ve amputasyon düşünülen, istirahat ağrısı semptomundan yakınan 10 hastada, eksternal iliak artere port ile 1 ay süreli intraarteriyel PGE1 infüzyonu uygulamışlardır. Günlük doz 20 mcg 60 ml salinde 60 dk da verilmiş ve hastaların 8'inde ağrı anlamlı şekilde azalırken, sigara içmeye devam eden 2 hastada orta derecede azalmıştır. Pulmoner metabolizmaya uğraması nedeniyle intravenöz kullanımda dozun dört kata kadar artması gerekmektedir (67). Biz de çalışmamızda intraarteriyel uygulamayı tercih ettik.

Prostaglandinlerden olan PGI2 ve PGE1 intraarteriyel ilaç enjeksiyonu sonrası tedavide kullanılmıştır. Ancak prostaglandinlerin etkinliğini değerlendirmek zordur çünkü genellikle heparin ve trombolitiklerle kombinasyon halinde kullanılmışlardır (2). Çalışmamızda PGE1 analogu olan alprostadil heparin ile kombine edilerek kullanılmıştır.

Tait ve arkadaşları yanlılıkla intraarteriyel ilaç enjekte eden 8 hastaya 2ng/kg/dk dozunda 48-96 saat süresince ilioprost infüzyonu uygulamışlardır. Tüm hastalarda klinik iyileşme ve 12 saat içinde distal ekstremitte perfüzyonunda düzelme izlenmiştir (71).

Samuel ve arkadaşları istenmeyen intraarteriyel ilaç enjeksiyonu sonrası ilioprost kullanan ilk vaka raporunu sunmuştur. Femoral artere eroin enjeksiyonu ile gelen hastaya 5000 ünite heparin bolus sonrası sekiz saatte bir 10000 ünite heparin uygulanmış ve İlioprost 2ng/kg/dk verilmiştir. Tedavi sonrası 4 saatte klinik düzelme ve 24 saat sonra taburculuk sağlandığını belirtmişlerdir (54).

Andreev ve arkadaşları istenmeyen intraarteriyel ilaç enjeksiyonu sonrası gelen bir hastaya heparin, dekstran 40, vazodilatörler, steroid, analjezik, antibiyotik ve elevasyon uygulanmasına rağmen cevap alınamaması üzerine intraarteriyel streptokinaz 100.000 ünite/saat ve 0,25 ng/kg/dk ilioprost ile tedavi uygulanmış ve klinik düzelme izlendiğini bildirmişlerdir (55).

Leifert ve arkadaşları musluk suyunda eritilmiş flunitrazepam tabletin femoral artere enjeksiyonu sonrası akut iskemi semptomlarıyla başvuran bir intravenöz uyuşturucu bağımlısında enjeksiyondan 5 saat sonra rabdomiyoliz tespit etmiş olup kombine tedavi uygulamıştır. Yoğun analjezik tedavi, intravenöz heparin 5000 ünite bolus devamında hedef aPTT 60-80 sn olacak şekilde infüzyon,

intraarteriyel alprostadil 10 mcg/saat 6 saat boyunca, intraarteriyel ürokinaz 100.000 ünite bolus ardından 19 saat 100000 ünite/ saat infüzyon uygulanmış ve hasta 5. günde kür olarak taburcu edilmiştir. Prostaglandinlerin, mevcut olguda ürokinazın litik etkisini iyileştirdiği düşünülmüştür (31).

Pratikto ve arkadaşları çözünmüş flunitrazepam tabletin yanlılıkla sağ ulnar artere enjeksiyonu sonrası başvuran bir olguda intraarteriyel olarak 1mg/saat boyunca rt-PA ve 50 ml izotonikle dilüe edilmiş 20 mcg PGE1, 3 saat süresince ve intravenöz 20.000 ünite heparin ile kombinasyon tedavisi sonrası tam iyileşme izlemişlerdir (72).

Radeleff ve arkadaşları sağ femoral artere çözünmüş flunitrazepam enjeksiyonu sonrası bacak iskemisi gelişen bir olguda, heparini intraarteriyel olarak uygulamıştır. Beraberinde intraarteriyel 20 mcg PGE1, 100 mg lidokain, 500 mcg gliseriltrinitrat, lokal tromboliz için artere 500.000 ünite ürokinaz ve 20 mg rt-PA ile akut müdahalenin ardından yoğun bakım ünitesinde heparin, PGE1 ve ürokinaz tedavisine devam etmişler ve 3. günde tedaviye cevap almışlardır. Bunun sonucunda da iskeminin erken döneminde, patogenezi de rol alan mikroemboliler ve vasospazmları da düşünerek, intraarteriyel uygulanan kombine antikoagülan, lokal trombolitik ve vazodilatasyon tedavisinin başarılı olabileceğini öne sürmüşlerdir (47).

Hohenstein ve arkadaşları femoral artere diazepam enjeksiyonu ile başvuran hastada sinir bloğu, heparin, intraarteriyel lokal anestezi uygulaması sonrası cevap alınamaması üzerine tedaviye günde iki kez intravenöz PGE1 ve intraarteriyel nitrogliserin eklendiğinde sonuçta belirgin iyileşme sağlandığını bildirmişlerdir (56).

Niklas ve arkadaşları bileğe intraartiküler diazepam enjeksiyonu yapılırken kazara intraarteriyel enjeksiyon yapılan bir olgu raporunda 3. gün başvuran hastaya intraarteriyel ürokinaz ve iv heparin ile prostaglandin vermelerine rağmen 4.ve 5. parmak amputasyondan kurtarılamadığını bildirmiştir (57). Ancak bu olgu geç başvuru nedeniyle amputasyona ilerlemiş olabilir.

Rohm ve arkadaşları tarafından 2014 yılında 16 hastalık bir rapor yayınlanmıştır. Tüm hastalar ezilmiş flunitrazepam tablet enjekte eden madde bağımlıları olarak bildirilmiştir ve tüm hastaların doku iskemisi skoru 2'nin üzerinde kaydedilmiştir. Hastalar bilgilendirilip analjezi sağlandıktan sonra bir tedavi

protokolü uygulanmıştır. İntravenöz 5000 ünite heparin bolus ardından aPTT 2-2,5 kat artıracak şekilde infüzyon, lokal intraarteriyel 5mg rt-PA ile intraarteriyel 5 mcg PGE1 dört saatte bir 24-48 saat boyunca anjiyografi kontrolü altında tekrarlanmış ve ardından günde tek sefer 60 mcg PGE1 taburculuğa kadar uygulanmıştır. Tüm hastalara enjeksiyon steril koşullarda yapılmadığı için antibiyotik profilaksisi verilmiştir. Erken fizik tedavi ve elevasyon uygulanmıştır. Doku iskemi skoru yüksek olmasına rağmen 16 hastanın 13'ü normal fonksiyonel ekstremiteler ile taburcu edilmiştir. Heparin, rt-PA ve PGE1'in kombine edildiği bu çalışmada çoğu hasta kanama riskinde artış olmaksızın geri dönüşü olmayan doku hasarından kurtulmuştur (44).

Bu sonuçlar bizim çalışmamızın sonuçlarını destekler niteliktedir. Çalışmamızda intraarteriyel heparin ve alprostadil kombinasyon tedavisinin sugammadexs intraarteriyel enjeksiyonu sonrası oluşan ödem, nekroz ve inflamasyonu anlamlı düzeyde azalttığı görüldü.

## 6. SONUÇLAR

Çalışmamızda PGE1 analogu olan alprostadil heparin ile kombine edilerek kullanılmıştır. İzole etkisinin gösterilmesi amacıyla alprostadilin tek başına kullanıldığı bir grup daha çalışmaya dahil edilebilir veya en çok önerilen kombinasyon olarak trombolitiklerle kombine edildiği bir grup daha eklenmesi sonuçların anlaşılmasına katkı sağlayabilir. Bu konuda daha çok çalışma yapılması gerekmektedir

Sonuç olarak; yüksek doz sugammadexin intraarteriyel uygulanması nekroz, ödem, inflamasyon, hemoraji ve endotel kaybına neden olmaktadır. Tedavi amacıyla uygulanan heparin sadece ödemi azaltırken heparin ile alprostadil kombinasyon tedavisinin ödem, nekroz ve inflamasyonu azalttığı izlendi. Yanlışlıkla intraarteriyel sugammadex enjeksiyonu sonrası heparin ve alprostadil tedavisinin histopatolojik değişiklikler üzerine olumlu etkisi olduğunu düşünmekteyiz.

## 7. KAYNAKLAR

1. Sen S, Chini EN, Brown MJ. Complications After Unintentional Intra-arterial Injection of Drugs: Risks, Outcomes, and Management Strategies. *Mayo Clin Proc.* 2005;80(6):783–95.
2. Lokoff A, Maynes JT. The incidence, significance, and management of accidental intra-arterial injection: a narrative review. *Can J Anesth [Internet].* 2019;66(5):576–92
3. Hancı V, Özbilgin Ş, Özbal S, Kamacı G, Ateş H, Boztaş N, et al. Evaluation of the effects of intra-arterial sugammadex and dexmedetomidine: an experimental study. *Brazilian J Anesthesiol (English Ed.)* 2016;66(5):456–64.
4. Honing GHM, Martini CH, Bom A, van Velzen M, Niesters M, Aarts LPHJ, et al. Safety of sugammadex for reversal of neuromuscular block. *Expert Opin Drug Saf [Internet].* 2019;18(10):883–91
5. Kiraz H, Toman H, Erbas M, Yuyucu Karabulut Y, Simsek T, Hancı V, et al. Investigation of histopathological effects after intra-arterial sugammadex injection in an experimental animal model. *bratislava Med J.* 2016;117(5):295–8.
6. Kayhan Z. *Klinik Anestezi.* 3rd ed. logos yayıncılık; 2004. 1,70-73,97,590-624.
7. Miller TE, Gan TJ. Total Intravenous Anesthesia and Anesthetic Outcomes. *J Cardiothorac Vasc Anesth [Internet].* 2015;29(S1):S11–5.
8. Butterworth JF, Mackey DC, Wasnick JD. *Morgan and Mikhail Clinical Anesthesiology.* 6th ed. 2021. 171,199-209,226.
9. Hristovska AM, Duch P, Allingstrup M, Afshari A. Efficacy and safety of sugammadex versus neostigmine in reversing neuromuscular blockade in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;2017(8).
10. Jones RK, Caldwell JE, Brull SJ, Soto RG. Reversal of profound rocuronium-induced blockade with sugammadex: A randomized comparison with neostigmine. *Anesthesiology.* 2008;109(5):816–24.
11. Singh M, Sharma R, Banerjee UC. Biotechnological applications of cyclodextrins. *Biotechnol Adv.* 2002;20(5–6):341–59.
12. Bom A, Epemolu O, Hope F, Rutherford S, Thomson K. Selective relaxant binding agents for reversal of neuromuscular blockade. *Curr Opin Pharmacol.* 2007;7(3):298–302.
13. Naguib M. Sugammadex: Another milestone in clinical neuromuscular pharmacology. *Anesth Analg.* 2007;104(3):575–81.
14. Choi ES, Oh AY, Koo BW, Hwang JW, Han JW, Seo KS, et al. Comparison of reversal with neostigmine of low-dose rocuronium vs. reversal with sugammadex of high-dose rocuronium for a short procedure. *Anaesthesia.* 2017;72(10):1185–90.
15. de Kam PJ, Nolte H, Good S, Yunan M, Williams-Herman DE, Burggraaf J, et al. Sugammadex hypersensitivity and underlying mechanisms: a randomised study of healthy non-anaesthetised volunteers. *Br J Anaesth [Internet].* 2018;121(4):758–67.

16. Min KC, Bondiskey P, Schulz V, Woo T, Assaid C, Yu W, et al. Hypersensitivity incidence after sugammadex administration in healthy subjects: a randomised controlled trial. *Br J Anaesth*. 2018;121(4):749–57.
17. Takazawa T, Tomita Y, Yoshida N, Tomioka A, Horiuchi T, Nagata C, et al. Three suspected cases of sugammadex-induced anaphylactic shock. *BMC Anesthesiol*. 2014;14(1):1–5.
18. Savic L, Savic S, Hopkins PM. Sugammadex: the sting in the tail? *Br J Anaesth* [Internet]. 2018;121(4):694–7.
19. Leysen J, Bridts CH, De Clerck LS, Ebo DG. Rocuronium-induced anaphylaxis is probably not mitigated by sugammadex: Evidence from an in vitro experiment. *Anaesthesia*. 2011;66(6):526–7.
20. Takazawa T, Mitsuhashi H, Mertes PM. Sugammadex and rocuronium-induced anaphylaxis. *J Anesth*. 2016;30(2):290–7.
21. Khuenl-Brady KS, Pühringer FK, Rex C, Sielenkämper AW, Claudius C, Larsen PB, et al. Reversal of profound, high-dose rocuronium-induced neuromuscular blockade by sugammadex at two different time points: An international, multicenter, randomized, dose-finding, safety assessor-blinded, phase II trial. *Anesthesiology*. 2008;109(2):188–97.
22. Kizilay D, Dal D, Saracoglu KT, Eti Z, Gogus FY. Comparison of neostigmine and sugammadex for hemodynamic parameters in cardiac patients undergoing noncardiac surgery. *J Clin Anesth* [Internet]. 2016;28:30–5.
23. De Kam PJ, Van Kuijk J, Prohn M, Thomsen T, Peeters P. Effects of sugammadex doses up to 32mg/kg alone or in combination with rocuronium or vecuronium on QTC prolongation: A thorough QTC study. *Clin Drug Investig*. 2010;30(9):599–611.
24. Rahe-meyer N, Ph D, Fennema H, Schulman S, Klimscha W, Przemec M, et al. Sugammadex versus Usual Care on Bleeding Risk in a. *Anesthesiology*. 2014;121(5):969-77.
25. Treiman GS, Yellin AE, Weaver FA, Barlow WE, Treiman RL, Gaspar MR. An effective treatment protocol for intraarterial drug injection. *J Vasc Surg*. 1990;12(4):456–66.
26. McLean CR, Cheng KS, Clifton MA. Fatal case of accidental intra-arterial phenytoin injection. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2002;23(4):378–9.
27. Breguet R, Terraz S, Righini M, Didier D. Acute hand ischemia after unintentional intraarterial injection of drugs: Is catheter-directed thrombolysis useful? *J Vasc Interv Radiol* [Internet]. 2014;25(6):963–8.
28. Knill R., Evans D. Pathogenesis of gangrene following intra-arterial injection of drugs: a new hypothesis. 1975;22(6):637–46.
29. Fikkers BG, Wuis EW, Wijnen MH, Scheffer GJ. intraarterial injection of anesthetic drugs. *Anesth Analg*. 2006;103(3):792–3.
30. Ghouri AF, Mading W, Prabaker K. Accidental intraarterial drug injections via intravascular catheters placed on the dorsum of the hand. *Anesth Analg*. 2002;95(2):487–91.
31. Leifert JA, Bossaller L, Uhl M. Acute ischaemia of the leg following accidental intra-arterial injection of dissolved flunitrazepam tablets. *Vasa - J Vasc Dis*. 2008;37(4):374–8.

32. Dodd TJ, Scott RN, Woodburn KR, Going JJ. Limb ischaemia after intra-arterial injection of Temazepam gel: Histology of nine cases. *J Clin Pathol.* 1994;47(6):512–4.
33. Burn JH, Canbat MD, Yale DS. mechanism of arterial spasm following intra-arterial injection of thiopentone. *Lancet.* 1957;1112–5.
34. Crawford CR, Terranova WA. The role of intraarterial vasodilators in the treatment of inadvertent intraarterial injection injuries. *Ann Plast Surg.* 1990;25(4):279–82.
35. Waters DJ. Intra-arterial thiopentone. *Anaesthesia.* 1966;21(3):347–56.
36. Khan S, Stannard N, Greijn J. Precipitation of thiopental with muscle relaxants: a potential hazard. *JRSM Short Rep.* 2011;2(7):1–2.
37. Macpherson RD, Mcleod LJD, Grove AJ. Intra-arterial thiopentone is directly toxic to vascular endothelium. *Br J Anaesth.* 1991;67(5):546–52.
38. Ellertson DG, Lazarus HM, Auerbach R. Patterns of acute vascular injury after intra-arterial barbiturate injection. *Am J Surg.* 1973;126(6):813–7.
39. Holley HS, Cuthrell L. Intraarterial injection of propofol. *Anesthesiology.* 1990;73:183–4.
40. Evans JM, Latto IP. Accidental intra-arterial injection of drugs: a hazard of arterial cannulation 3 Case Reports. *Br J Anaesth.* 1974;46:463–6.
41. Kinmonth JB, Shepherd RC. Accidental injection of thiopentone into arteries studies of pathology and treatment. *Br Med J.* 1959;2(5157):914–8.
42. Arquilla B, Gupta R, Gernsheimer J, Fischer M. Acute arteriel spasm in an extremity Ccaused by Iinadvertent intra-arteril injection succesfully treated in the emergency department. *J Emerg Med.* 2000;19(2):139–43.
43. Brown S., Lyons S., Dundee J. Intra-arterial barbiturates. A study of some factors leading to intravascular thrombosis. *Br J Anaesth.* 1968;40(6):479–80.
44. Rohm S, Staab H, Schulz H, Richter O, Aust G. Good clinical outcome after accidental intra-arterial injection of flunitrazepam tablets in 16 drug abusers with critical limb ischaemia. *Eur J Vasc Endovasc Surg [Internet].* 2014;47(1):61–7
45. Cooper JC, Griffiths AB, Jones RB, Raftery AT. Accidental intra-arterial injection in drug addicts. *Eur J Vasc Surg.* 1992;6(4):430–3.
46. Devulapalli C, Han KD, Bello RJ, Laporte DM, Hepper CT, Katz RD. Inadvertent intra-arterial drug injections in the upper extremity: Systematic review. *J Hand Surg Am [Internet].* 2015;40(11):2262-2268.
47. Radeleff B, Stampfl U, Sommer CM, Bellemann N, Hyhlik-Duerr A, Weber MA, et al. Successful thrombolysis and spasmolysis of acute leg ischemia after accidental intra-arterial injection of dissolved flunitrazepam tablets. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2011;34(5):1085–9.
48. Razavi MK, Lee DS, Hofmann L V. Erratum: Catheter-directed Thrombolytic Therapy for Limb Ischemia: Current Status and Controversies (Journal of Vascular and Interventional Radiology (2003) 14 (1491-1501)). *J Vasc Interv Radiol.* 2004;15(1 I):13–23.
49. Adir Y, Halpern P, Nachum Z, Bitterman H. Hyperbaric oxygen therapy for ischaemia of the hand due to intraarterial injection of methadone and flunitrazepam. *Eur J Vasc Surg.*

- 1991;5(6):677–9.
50. Chang MY, Lin JL. Irreversible Ischemic Hand Following Intraarterial Injection of Zolpidem Powder. *J Toxicol - Clin Toxicol*. 2003;41(7):1025–8.
  51. Bergstrom S, Samuelsson B. prostaglandins. *Annu Rev Biochem*. 1965;34:101–8.
  52. De Caterina R, Libby P. Control of endothelial leukocyte adhesion molecules by fatty acids. *Lipids*. 1996;31(3 SUPPL.):57–63.
  53. Martin SA, Brash AR, Murphy RC. Thematic Review Series: Living History of Lipids: The Discovery and Early Structural Studies of Arachidonic Acid. *J Lipid Res*. 2016;57(7):1126–32.
  54. Samuel I, Bishop CCR, Jamieson CW. Accidental intra-arterial drug injection successfully treated with Iloprost. *Eur J Vasc Surg*. 1993;7(1):93–4.
  55. Andreev A, Kavrov T, Petkov D, Penkov P. Severe Acute Hand Ischemia Following an Accidental Intraarterial Drug Injection, Successfully Treated with Thrombolysis and Intraarterial Iloprost Infusion: Case Report. *Angiology*. 1995;46(10):963–7.
  56. Hohenstein C, Herdtle S, Hoyme M, Lauten A, Chaudhary T. Rescue of the limb after accidental injection of diazepam into femoral artery. *Am J Emerg Med [Internet]*. 2014;32(9):1149-1149.
  57. Iblher N, Stark GB, Penna V. Necrosis of the 4th and 5th Digits after Intra-Articular Injection of Diazepam into the Wrist. *Case Rep Surg*. 2011;2011:1–4.
  58. Onishi A, St Ange K, Dordick JS, Linhardt RJ. Heparin and anticoagulation. *Front Biosci - Landmark*. 2016;21(7):1372–92.
  59. Linhardt RJ. 2003 Claude S. Hudson award address in carbohydrate chemistry. Heparin: Structure and activity. *J Med Chem*. 2003;46(13):2551–64.
  60. Jain A, Iqbal OA. Alprostadil. *StatPearls*. 2019. p. (cited 2022 may 12) available from: <https://europepmc.org/article/nbk/nbk542217#free-f>.
  61. Milcan A, Arslan E, Bagdatoglu OT, Bagdatoglu C, Polat G, Kanik A, et al. The effect of alprostadil on ischemia-reperfusion injury of peripheral nerve in rats. *Pharmacol Res*. 2004;49(1):67–72.
  62. García EMSN, Taylor JH, Cenizo N, Vaquero C. Beneficial effects of intra-arterial and intravenous prostaglandin E1 in intestinal ischaemia-reperfusion injury. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2014;18(4):466–74.
  63. Hanchanale V, Eardley I. Alprostadil for the treatment of impotence. *Expert Opin Pharmacother*. 2014;15(3):421–8.
  64. Marasini B, Massarotti M, Bottasso B, Coppola R, Del Papa N, Maglione W, et al. Comparison between iloprost and alprostadil in the treatment of Raynaud's phenomenon. *Scand J Rheumatol*. 2004;33(4):253–7.
  65. Yoshihara H. Prostaglandin E1 Treatment for Lumbar Spinal Canal Stenosis: Review of the Literature. *Pain Pract*. 2016;16(2):245–56.
  66. Vari D, Xiao W, Behere S, Spurrier E, Tsuda T, Baffa JM. Low-dose prostaglandin E1 is safe

and effective for critical congenital heart disease: is it time to revisit the dosing guidelines? *Cardiol Young*. 2020;1–8.

67. Chatziioannou A, Dalakidis A, Katsenis K, Koutoulidis V, Mourikis D. Intra-arterial prostaglandin E1 infusion in patients with rest pain: Short-term results. *Sci World J*. 2012;2012:10–3.
68. Kılınç H, Esen O, Kahraman H, Boztepe AN, Çolakoğlu S. Experimental animal model of implementation of thiopental intraarterial papaverine pentoxifylline and treatment of damage incurred as a result of vessel wall histopathological evaluation. *Med J kocaali*. 2013;2:10–8.
69. Schmitt AJ, Wallner AK, Afazel S, Killer-Oberpfalzer M. Monitoring of the heparinization in the rabbit animal model during endovascular interventions. *Neuroradiology*. 2013;55(7):883–8.
70. Nott DM, Chandrasekar R, Enabi L, Greaney M, Bakran A, Harris PL. Intra-arterial injection of temazepam in drug abusers. *Eur J Vasc Surg*. 1993;7(1):87–9.
71. Tait S, Holdsworth RJ, Belch JF, McCollum PT. Management of intra-arterial injection injury with iloprost. *Lancet*. 1994;343:419.
72. Pratikto TH, Strubel G, Biro F, Kröger K. Intra-arterial injection of dissolved Flunitrazepam tablets. *Vasa - J Vasc Dis*. 2004;33(1):52–4.

## **EKLER**

### **EK-1 ÖZGEÇMİŞ**

#### **Kişisel Bilgiler**

Ad Soyad: Ayşe EKEN

Doğum Tarihi:

Doğum Yeri:

Medeni Durumu: Evli

#### **İletişim Bilgileri**

Adres:

Telefon:

E-posta:

Yabancı Dil: İngilizce

#### **Eğitim Bilgileri**

**2017-2022:** Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi / Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği Asistan Doktor

**2016-2017:** Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi / Aile Hekimliği Kliniği Asistan Doktor

**2015-2016:** Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi / Patoloji Anabilim Dalı Asistan Doktor

**2008-2014:** Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi

**2004-2008:** Ankara Atatürk Lisesi

**2003-2004:** Nurçin SAYAN İlkokulu

**2000-2003:** Sarıgazi İlkokulu

**1997-2000:** Nurçin SAYAN İlkokulu

**1996-1997:** Atatürk İlkokulu

## **Mesleki Deneyim ve Ünvanlar**

**2014-2015:** Tekirdağ Saray TSM Pratisyen Hekim

**2015:** Şarköy Cumhuriyet ASM Pratisyen Hekim

**2015-2016:** Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi / Patoloji Anabilim Dalı  
Asistan Doktor

**2016-2017:** Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi / Aile Hekimliği Kliniği  
Asistan Doktor

**2017-2022:** Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi / Anesteziyoloji ve Reanimasyon  
Kliniği Asistan Doktor





**T.C.S.B.**  
**Sağlık Bilimleri Üniversitesi**  
**Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi**  
**“Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Karar Defteri”**

Toplantı No: 0069

20.01.2022

**PROJENİN ADI (Varsa Kodu):** Deneysel hayvan modelinde inraarteriyel sugammedex enjeksiyonu sonrası heparin ve heparin-alprostadil uygulamasının histopatolojik sonuçları.

**SORUMLU ARAŞTIRMACI :** Prof.Dr.Ayşe ÖZCAN, Tıpta Uzmanlık Tezi

Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi **Anestezi ve Reanimasyon** Kliniği

(Ast.Dr.Ayşe Eken, Prof.Dr.Ayşe Özcan, Doç.Dr.Namık Özcan, Dr.Kübra Başarır, Prof.Dr.Çetin Kaymak, Prof.Dr.Hülya Başar)

**ARAŞTIRMAYI DESTEKLEYEN KURULUŞ(LAR):** .....

**KARAR:**

683.Çalışmanın Protokol, usul, yaklaşım ve yöntem yönünden “**ETİK**” değerlendirmesinde “**UYGUN**” “**OLDUĞUNA**”/“**OLMADIĞINA**” “**OYBİRLİĞİ**” / “**OYÇOKLUĞU**” ile karar verilmiş ve araştırma için belirlenen tüm hayvan, uygulama, tetkik ve girişimlerin bedellerinin araştırma grubunca karşılanması kaydı ile çalışmanın yapılmasına ve Hastanemiz arşiv bilgi ve belgelerinin ve Hayvan Deneyleri Laboratuvarı’nın kullanılmasına “**İZİN**” “**VERİLMİŞTİR**” / “**VERİLMEMİŞTİR**”.