

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

DİSTAL ÜST EKSTREMİTE OPERASYONLARINA UYGULANAN REJYONAL
İNTRAVENÖZ ANESTEZİDE LİDOKAİN İLE LİDOKAİN+ MAGNEZYUM
KOMBİNASYONUNUN KARŞILAŞTIRILMASI

UZMANLIK TEZİ

Dr. Gülin Haroğlu Orçan

Tez Danışmanı: Yrd. Doç. Dr. Süleyman Küçükay

İstanbul, 2014

TEŞEKKÜRLER

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Anesteziyoloji Anabilimdalı'nda yapmış olduğum uzmanlık eğitimim süresince bana her konuda gösterdiği yakın ilgi, destek ve yardımlarından dolayı Anesteziyoloji Anabilim Dalı başkanı Sayın Prof. Dr. Lütfi Telci'ye,

Tezimin konu seçiminden itibaren her aşamasında, oluşumunda ve yönlendirilmesinde yardım eden değerli tez hocam Yrd. Doç. Dr. Süleyman Küçükay'a,

Mesleki açıdan en iyi şekilde yetişebilmem için bilgi ve deneyimlerini paylaşan saygıdeğer öğretim üyeleri, Sayın Prof. Dr. Kamil Pembeci, Prof. Dr. Figen Esen, Prof. Dr. Mehmet Tuğrul, Prof. Dr. Nahit Çakar, Prof. Dr. Emre Çamcı, Prof. Dr. Mert Şentürk, Prof. Dr. Gül Köknel Talu, Prof. Dr. Emine Nur Tozan, Prof. Dr. İbrahim Özkan Akıncı, Doç. Dr. Tülay Özkan Seyhan, Doç. Dr. Perihan Ergin Özcan, Doç. Dr. Zerrin Sungur Ülke, Doç. Dr. Kemalettin Koltka, Doç. Dr. Mukadder Orhan Sungur, Doç. Dr. Evren Şentürk, Yrd. Doç. Dr. Ayşen Yavru'ya ve anabilim dalımızın tüm uzman doktorlarına,

Tezimin her bölümünde sınırsız sabır ve hoşgörüsüyle yardımcı olan, Uzm. Dr. Mehmet İlke Büget'e ve birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum, asistan arkadaşlarım, hemşireler ve personeline,

Tezimin istatistik aşamasında yardımcı olan ablam Dr. Derya Haroğlu' na ve sevgili dostum Dr. Hande Perk Gürün'e,

Eğitim hayatım boyunca bütün başarılarımı borçlu olduğum, benim için hiçbir fedakârlıktan kaçınmayan sevgili annem Vecihe Haroğlu, babam Op. Dr. Abdulvahap Haroğlu ve ağabeyim Dr. Hasan Haroğlu' na

Asistanlık eğitim ve tezimin hazırlanması sürecinde verdiği destek ve gösterdiği sabır için sevgili eşim Serdar Orçan'a,

Sevgili dostlarım Op. Dr. Nazan Değirmenci, Dr. Gülsüm Çebi, Dr. Pelin Ağırgöl, Uzm. Dr. İpek Edipoğlu, Özlem Keskin ve Meryem Topçu' ya

Sonsuz saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

ŞEKİLLER DİZİNİ	vi
TABLolar DİZİNİ	vii
GİRİŞ VE AMAÇ	2
ÖZET	3
1 GENEL BİLGİLER	7
1.1 Tarihçe	7
1.2 Tanım	8
2 LOKAL ANESTEZİKLER	9
2.1 Lokal Anesteziklerin Etki Mekanizması	10
2.2 Minimum Bloke Edici Konsantrasyon	12
2.3 Lokal Anesteziklerin Tipleri	13
2.3.1 Ester Bağlı Lokal Anestezikler	13
2.3.2 Amid Bağlı Lokal Anestezikler	14
3 MAGNEZYUM	15
3.1 Magnezyumun Hücresel Düzeyde Fizyolojik Özellikleri	16
3.2 Magnezyumun Santral Sinir Sistemi Üzerine Etkileri	16
3.3 Magnezyumun Periferik Sinir Sistemi ve İskelet Kas Sistemi Üzerindeki Etkileri	17
3.4 Magnezyumun Kardiyovasküler Sistem Üzerine Etkileri	18
3.4.1 Damarlar üzerine etkileri	18
3.4.2 Myokarda etkileri	18
3.4.3 Kardiyak ritme etkileri	19
3.5 Magnezyumun Solunum Sistemi Üzerine Etkileri	19
3.6 Magnezyumun Genitoüriner Sistem Üzerine Etkileri	19
3.7 Magnezyumun Anestezide Kullanımı	20
3.7.1 Obstetrik Anestezide Magnezyum Kullanımı	20
3.7.2 Feokromasitoma Operasyonu Anestezisinde Magnezyum Kullanımı	21
3.7.3 Kardiyovasküler Anestezide Magnezyum Kullanımı	21
3.8 Yoğun Bakımda Magnezyum Kullanımı	22
4 REJYONAL İNTRAVENÖZ ANESTEZİ	24

4.1 RİVA'nın Etki Mekanizması	24
4.2 RİVA Tekniği.....	26
4.2.1 Gerekli Olan Ekipman (39)	26
4.2.2 Hazırlık.....	26
4.2.3 Teknik	27
4.3 Lokal Anestezik Seçimi.....	30
4.4 RİVA Kullanım Alanları ve Endikasyonları.....	31
4.5 RİVA Kontrendikasyonları (44).....	32
4.6 RİVA Avantajları (44).....	33
4.7 RİVA Dezavantajları (44).....	33
5 LOKAL ANESTEZİK SİSTEMİK TOKSİSİTESİ.....	34
5.1 Santral Sinir Sistemi Toksisitesi	34
5.2 Kardiyovasküler Sistem Toksisitesi	35
GEREÇ VE YÖNTEM.....	37
İSTATİKSEL ANALİZLER.....	38
BULGULAR	39
TARTIŞMA	47
SONUÇ	51
REFERANSLAR.....	52

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil-1: Cinsiyet- Magnezyum İlişkisi

Şekil-2: ASA- Magnezyum İlişkisi

Şekil-3: BMI-Magnezyum İlişkisi

Şekil-4: Giriş KTA-Magnezyum İlişkisi

Şekil-5: Çıkış KTA-Magnezyum İlişkisi

Şekil-6: Giriş Tansiyon (TA) (Mean)- Magnezyum İlişkisi

Şekil-7: Çıkış TA (mean)- Magnezyum İlişkisi

Şekil-8: (Giriş KTA-Çıkış KTA)-Magnezyum İlişkisi

Şekil-9: (Giriş TA-Çıkış TA)- Magnezyum İlişkisi

Şekil-10: Giriş VAS- Magnezyum İlişkisi

Şekil-11: Çıkış VAS- Magnezyum İlişkisi

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1: Lokal anestezi sınıflandırılması

Tablo 2: Demografik verilerde Magnezyum kullanımının değerlendirilmesi

Tablo 3: Magnezyum kullanılıp kullanılmama durumuna göre hemodinamik parametreler

KISALTMALAR

ASA: American Society of Anesthesiologists

RİVA: Rejyonal intravenöz anestezi

MSS: Merkezi sinir sistemi

SSS: Santral sinir sistemi

KVS: Kardiyovasküler sistem

Na⁺: Sodyum

K⁺: Potasyum

Cl⁻: Klor

Ca⁺²: Kalsiyum

Mg⁺²: Magnezyum

mV: Milivolt

µm: Mikrometre

mm: Milimetre

RN: Yüksüz baz

RNH⁺: Pozitif yüklü katyon formu

pKa: Disosiasyon katsayısı

Log: Logaritma

Cm: Minimum bloke edici konsantrasyon

PABA: Para-aminobenzoik asit

gr: Gram

mg: Miligram

kg: Kilogram

mmol: Milimol

L:Litre

ml: Mililitre

cm: Santimetre

sn: Saniye

BRIDA: 2, 4, 6(trimethyl-3-bromo) iminodiacetic acid

mEq: Miliequivalent

PTH: Paratitoid hormon

ATP: Adenozin trifosfat

ATP' az: Adenozin tri fosfokinaz

ADP: Adenozin difosfat

NMDA: N-methyl-D-aspartate

SAK: Subaraknoid kanama

HCL: Hidroklorür

mmHg: milimetre civa

cmH₂O: Santimetre su

NSAİ: Nonsteroid antienflamatuar

LA: Lokal anestezi

AV: Atrioventriküler

EKG: Elektrokardiyografi

BMI: Body mass index

VAS: Verbal ağrı skalası

SD: Standart sapma

n: Sayı

KTA: Kalp tepe atımı

TA: Tansiyon

DKB: Diyastolik kan basıncı

SKB: Sistolik kan basıncı

MAB: Ortalama arter basıncı

GİRİŞ VE AMAÇ

Rejyonal anestezi, peroperatif dönemde iyi analjezi sağlanmasıyla birlikte hastanede kalış süresini azaltması ve maliyetleri düşürmesi bakımından uygun hastalarda genel anesteziye tercih edilmektedir. Rejyonal anestezi yöntemlerinde biri olan rejyonal intravenöz anestezi (RİVA), ilk olarak 1908 yılında Karl Agust Bier tarafından üst ekstremitte cerrahisinde kullanılmasıyla anestezi yöntemlerine dahil olmuştur ve Holmes'un 1963 yılında, lokal anestezi olarak güvenilir bir ajan olan lidokaini, venöz kanı boşaltmak için Esmarch bandajını, proksimal ve distal pnömotik turnikeleri kullanmasıyla bugünkü düzeyine gelmiştir. RİVA, başta üst ekstremitede olmak üzere ekstremitte cerrahisinde, kolay uygulanabilmesiyle birlikte, komplikasyonlarının az olması, maliyetinin düşük olması nedeniyle sık tercih edilen bir yöntem olmuştur.

RİVA'da yeterli anestezi sağlamak için kullanılan lokal anestezi hacminin yüksek olması ve turnike açılmasının akabinde analjezinin kısa sürede sonlanması gibi dezavantajları nedeniyle; RİVA'nın etkinliğini ve posoperatif analjeziyi artırmak, turnike ağrısını ortadan kaldırmak için lokal anesteziye çeşitli adjuvan ilaçlar (opioidler, nonsteroid antienflamatuvar ilaçlar, nöromusküler blokerler, neostigmin, magnezyum, sodyum bikarbonat ve klonidin) eklenmektedir.

Bizim çalışmamızda amacımız, İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Ortopedi Anabilim Dalında, 2012-2013 tarihleri arası dönemde üst ekstremitte rejyonal intravenöz anestezi uygulanarak opere edilen hastaları retrospektif olarak inceleyerek, anestezi ajanı olarak lidokain kullananlarla, lidokain ile birlikte magnezyum kullananların karşılaştırılmasını yapmak ve magnezyumun olumlu etkisinin olup olmadığını değerlendirmektir.

ÖZET

DİSTAL ÜST EKSTREMİTE OPERASYONLARINA UYGULANAN REJYONAL İNTRAVENÖZ ANESTEZİDE LİDOKAİN İLE LİDOKAİN+ MAGNEZYUM KOMBİNASYONUNUN KARŞILAŞTIRILMASI

Amaç: Rejyonal intravenöz anestezi, distal üst ekstremitte (el, el bileği ve ön kol) operasyonlarında genel anestezi ile kıyaslandığında daha düşük maliyetli, kolay uygulanabilir olması, ameliyat sonrası komplikasyonların daha az olması, operasyon için elverişli bir ortam sağlaması, daha hızlı uygulanabilmesi ve hızlı derlenme sağlaması nedeniyle operasyonlarında tercih edilen yöntem olmuştur. Adjuvan ilaçlar ile anestezi derinliğinin artırılması ve uzun sürmesi, hemodinaminin daha stabil olması, peroperatif oluşabilecek komplikasyonların azaltılması, postoperatif analjezinin sürmesi amaçlanmıştır. Çalışmamızın amacı RİVA’da adjuvan ilaç olarak magnezyum kullanımının etkili olup olmadığının değerlendirilmesidir.

Gereç ve yöntem: İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Ortopedi Anabilim Dalında 2012-2013 tarihleri arası dönemde opere edilmiş, üst ekstremitteye rejyonal intravenöz anestezi uygulanmış hastalar retrospektif olarak incelenmiş olup, 18-80 yaş aralığında ve Amerikan Anestezistler Derneğinin (ASA) önerdiği preoperatif fiziksel durum sınıflamasına göre sınıflandırılarak ASA I ve II olan erişkin hastalar çalışmaya dahil edildi. Hastalar; BMI, cinsiyet, ASA skoru, anestezi başarısı, hemodinamik stabilizasyon, VAS skorları ve ortaya çıkan istenmeyen etkiler yönünden araştırıldı.

Bulgular: RİVA yapılmış, formları eksiksiz doldurulmuş, 20 adet magnezyum kullanılmış (Grup M), 20 adet magnezyum kullanılmamış (grup K) hasta çalışmaya dâhil edildi. Gruplar arasında demografik veriler arasında benzerlik saptandı. Grup K ile Grup M arasındaki hemodinamik parametreler karşılaştırıldığında fark gözlenmedi. Giriş-Çıkış KTA ortalaması Grup M’de $7,55 \pm 1,88$; grup K’da $6,8 \pm 1,88$ olarak hesaplanıp anlamlı fark saptanmadı ($p:0,78$). Giriş-çıkış TA ortalaması Grup M’de $4,74 \pm 2,71$; Grup K’da $5,33 \pm 2,71$ olarak hesaplanıp fark görülmedi ($p:0,88$). Grup M ve grup K’daki hastaların giriş VAS

skorları karşılaştırıldığında fark olmadığı belirlendi (p:0,89). Çıkış VAS skorları açısından grup M ve grup K'daki hastalar karşılaştırıldığında benzerlik olduğu gözlemlendi (p:0,36). Çalışmaya alınan hastalar değerlendirildiğinde, magnezyum kullanılan hasta grubunda ve magnezyum kullanılmayan hasta grubunda 1'er tane turnike ağrısı olduğu görüldü (p:1). Aynı zamanda her iki grupta da 1'er hastada muhtemel turnike kaçağı nedeniyle lokal anestezi sistemik belirtileri gözlemlendiği belirlendi (p:1).

Sonuç: Yaptığımız çalışmada RİVA'da adjuvan ilaç olarak magnezyum kullanımının hemodinamik açıdan, postoperatif analjezi ve istenmeyen etkiler açısından olumlu etkisinin olmadığı saptandı.

SUMMARY

COMPARISON OF LIDOCAINE WITH LIDOCAINE AND MAGNESIUM COMBINATION IN INTRAVENOUS REGIONAL ANESTHESIA AT UPPER DISTAL LIMB OPERATIONS

Objectives: RİVA (Intravenous Regional Anesthesia) is frequently preferred during distal upper extremity operations (hand, wrist and forearm) with compared to general anesthesia because of the following reasons: lower operational cost, simplicity, surgical operation environment stability, quick implementation and faster recovery time. Deeper anesthesia, prolonged effective time, hemodynamic stabilization, reduced intraoperative complications, longer postoperative analgesia is aimed by using adjunct drugs. Main objective of our study is to investigate effectiveness of magnesium as an adjunct in RİVA.

Material & Methods: A set of 18-80 year old patients who are operated at “İstanbul University, Istanbul Medical Faculty, Orthopedy Department” between the years 2012 and 2013, using intravenous regional anesthesia to operate on upper extremity are retrospectively evaluated during this study. Only adult subjects who are classified as ASA I and II according to American Society of Anesthesiologists (ASA) preoperative physical circumstances are included. Subjects are evaluated according to BMI (Body Mass Index), gender, ASA score, anesthesia success rate, hemodynamic stabilization, VAS (Visual Analogue Scale) score and emergent adverse effects.

Results: 40 RİVA patients are included in this study. 20 patients are anaesthetized using Magnesium (Group-M) and the other 20 patients are anaesthetized without using Magnesium (Group-K). Similarities are determined between groups' demographic data results. Comparison of hemodynamic parameters between Group-M and Group-K showed no distinctive difference. Input/output HR (Heart Rate) averages are calculated as $7,55 \pm 1,88$ for Group-M and $6,8 \pm 1,88$ for Group-K that showed no significant difference ($p: 0,78$). Similarly, input/output blood pressure average rates are calculated as $4,74 \pm 2,71$ for Group-M

and $5,33 \pm 2,71$ for Group-K that showed no significant difference (p: 0,88). It is seen that VAS score comparisons does not indicate any meaningful diversity (p: 0,89). Moreover, VAS score comparisons showed clear similarities between groups (p: 0,36). 1 tourniquet pain and 1 local anesthesia toxicity due to possible tourniquet leakage is come across for both groups (p: 1).

Conclusion: It is concluded that Magnesium usage as adjuvant in RIVA showed no significant positive effect in terms of hemodynamics, postoperative analgesia and adverse effects.

1 GENEL BİLGİLER

1.1 Tarihçe

Rejyonal intravenöz anestezi (RİVA), ilk olarak 1908 yılında kendisi de bir cerrahi profesörü olan Karl Agust Bier tarafından üst ekstremitte cerrahisinde kullanılmıştır. Aynı zamanda RİVA uygulanmasıyla ilgili ilk makale de yine Bier tarafından yayınlanmıştır. O zaman uygulanan tekniğe göre ekstremitenin proksimaline ve cerrahi bölgenin distaline lastik bir turnike sarılmış, iki turnike arasındaki bölgeye yönü periferik doğru olacak şekilde bir venöz kanül takılmıştır. Daha sonra üst ekstremitte operasyonları için %0,5' lik prokainden 50-80 ml, alt ekstremitte operasyonları için yine %0,5 lik prokainden 100 ml enjekte edilmiştir (1). Bu tekniğin raporunda Bier, iki turnike arasındaki bölgede cerrahiyi hemen başlatacak derecede hızla etki gösteren anestetik etki tanımlamıştır. Bazı olgularda turnikenin açılması sonucu toksik etkiler ortaya çıkmıştır (2).

1911 yılında Halsted ve Crile'nin perkutan brakial pleksus bloğunu uygulamaya başlaması ve bu bloğun Bier'in tekniğinden daha güvenilir ve uygulanabilir olması nedeniyle bir süre sonra Bier bloğu uygulaması bırakılmıştır (3). 1931 yılında Morrison, Bier tekniğini modifiye ederek tekrar uygulamaya başlamıştır. Bu metotta; tek bir turnike ve distalde venöz kanül uygulaması ile RİVA sağlanmıştır ve etkisinin lokal anestetiklerin majör sinir gövdelerine ve sinir flamentlerinin uç kısımlarına direk etkisi ile meydana geldiği bildirilmiştir (2).

1963 yılında Holmes'ün güvenilir bir lokal anestetik olan lidokaini kullanması ile birlikte RİVA'ya olan ilgi tekrar artmıştır. RİVA'nın bugünkü düzeyine gelmesinde büyük katkıları olan Holmes yayınlarında, venöz kanın, kol kaldırılarak veya Esmarch bandaj kullanılarak dikkatlice nasıl boşaltılacağını, proksimal ve distal pnömotik turnikelerin nasıl kullanılacağını anlatmış ve işlem sırasındaki kan basıncı değişiklikleri hakkında geniş bilgi vermiştir (4).

1.2 Tanım

Dolaşımı, sistemik arteryel basınçtan daha yüksek bir basınçla uygulanan turnike yardımı ile durdurarak ve ekstremitenin distalinden açılan venöz bir yol aracılığıyla lokal anestezik ilaç enjeksiyonu uygulanarak, anestezi sağlama yöntemidir.

2 LOKAL ANESTEZİKLER

Sinir dokusuna uygun konsantrasyonda uygulandığında, sinir iletimini bloke eden ilaçlara ‘‘lokal anestezipler’’ denir. Oluşan blokaj reversibldir ve sinir lifi veya hücresinde hasar oluşturmaz.

Lokal anestezi ilk defa Ambroise Pare’nin amputasyon ağrısının, sinir kökünün sıkıştırılmasıyla azaldığını göstermesiyle 1568 yılında keşfedilmiştir. 16. Yüzyılda, İspanyollar Peru’yu işgal ettikleri zaman ‘‘Erythroxyton coca’’ bitkisini, inka rahiplerinin uyarıcı olarak çiğnediğini görmüşlerdir. Ancak koka bitkisinin lokal anestezi olarak kullanıldığını yazılı olarak belirten kişi, 1582-1657 yılları arasında yaşamış olan ve bitkiyi diş ağrısını iyileştirmek için çiğneyen İspanyol Jesuit Bernabe Cobo’ya aittir. 1844 yılında Francis Rynd (1801-1861) yerçekiminden yararlanarak, küçük bir kesi oluşturup dokulara sıvı gönderilmesine yarayan, günümüzde kullanılan enjektörün öncüsü olarak kabul edilen bir cihaz geliştirmiştir ve böylece gerçek anlamda ‘lokal anestezi’ enjektörün buluşu ile başlamıştır (5).

Gaedicke 1855 yılında, ‘erythroxyton coca’ bitkisinin yapraklarından ‘eritroksilin’ alkoloidini üretmiştir ve Albert Niemann da 1860 yılında eritroksilin ekstresinden kokaini elde etmiştir. 1860 yılında da Schroff Kokainin analjezik etkisini fark etmiştir. Freud’un düşüncesi ile göz doktoru Carl Koller(1858-1944) 1884 yılında kokaini lokal anestezi olarak tıp alanında ilk kez kullanılmıştır. Aynı yıl içerisinde William Halstead, John Hopkins Hastanesi’nde kokainin mandibular sinir üzerinde blok etkisini göstermiştir (5,6).

1900 yılında benzokain, 1904 yılında Alfred Einhorn tarafından sentetik prokain, 1929 yılında dibukain, 1930 yılında tetrakain sentezlenmiştir. 1943 yılında Lofgren ve Lundqvist tarafından İsviçre’de, ilk amid yapılı lokal anestezi olan lidokain sentezlenmiştir. 1955 yılında kloroprokain, 1957 yılında mepivakain, 1960 yılında prilokain, 1963 yılında bupivakain, 1996 yılında ropivakain, 1999 yılında levobupivakain klinik olarak kullanılmaya başlanmıştır.

Kokainden elde edilmeyen saksitoksin, tetrodotoksin, mentol ve ögenol gibi lokal anestezi özellikindeki maddeler ise doğal olarak bulunurlar ve genellikle nörotoksiktir. Kokainden üretilen ve intrasellüler etki gösteren lokal anesteziplerin tersine, doğal lokal anestezipler sodyum kanallarına ekstrasellüler olarak bağlanarak etkilerini gösterirler (5,6).

2.1 Lokal Anesteziklerin Etki Mekanizması

Lokal anestezikler karakteristik olarak ester ya da amid bağıyla bağlanmış hidrofobik bir halka ve hidrofilik hidrokarbon kuyruktan meydana gelmektedir. Sıklıkla hidrofobik grup tersiyer bir amindir ve hidrofilik grup aromatik bir parçadır. Bu fizikokimyasal özellikler onların güçlerini ve etki sürelerini etkilemektedir. Mesela lipofilik özelliklerinin fazla olması güçlerini ve etki sürelerini artırır çünkü lokal anesteziklerin lipid membranlara ilgisi daha yüksektir ve böylelikle etki alanlarına daha yakındır (7).

Lokal anestezik enjeksiyonundan sonra solüsyon, enjekte edildiği dokunun pH'sı ile etkileşir. Böylelikle moleküler yapı, yüksüz baz (RN) ve pozitif yüklü katyon formu (RNH^+) arasında geçiş gösterir. Her iki form da solüsyonun pH'sına bağlı olarak dengede kalır. Yüksüz baz molekülünün ve yüklü katyonik formun eşit olduğu pH, pKa (disosiasyon katsayısı) olarak adlandırılır.

Sodyum kanalında protein yapıda polar bir bağlanma bölgesi mevcuttur. Bu bölge voltaj ile indüklenerek oluşan yapısal değişiklikler sırasında erişilebilir hale gelir ve lokal anestezik bu bölgeye bağlanır. İyon kanalını transmembran iyon transportuna açan ve kapatan helikal yapıda protein alt birimleri mevcuttur. Yüklü yağ asidi kuyruğuna elektrostatik bağlanma sonucunda bu birimlerin hareketi engellenir ve iyon kanalın bağlanma bölgesi, lokal anesteziğin katyonik yapısına sadece iç (aksoplazmik) delikten erişilebilir hale gelir. Bundan dolayı lokal anesteziğin lipofilik yüksüz baz formunun lipid sinir membranından en başından geçmesi gerekir. Lokal anesteziğin yüklü katyonik yapısı yüksek oranda hidrofilik olduğu için nöron membranını penetre edemez. Bundan dolayı lokal anestezik etkilerinde, nötral kısım önemli rol oynar ve bir anlamda sodyum kanal blokajına katkıda bulunur. Sonuç olarak anestezik molekülün sinir hücre membranından geçebilen moleküler formu yüksüz form (RN), sinir hücresinin içine girdikten sonra sodyumun hücre içine girişini engelleyen aktif formu ise yüklü katyonik formdur (RNH^+).



Bu formüle göre membrandan geçen yüksüz baz miktarı arttıkça hücre dışındaki yüksüz baz formunun konsantrasyonu azalır ve tekrar dengenin sağlanması için yüksek konsantrasyondaki pozitif katyonlardan yüksüz baz oluşumu artar. Membranın dışındaki tüm

yüksüz baz hücre içine girinceye kadar bu olay devam eder. Lokal anesteziğin yüksüz baz formunu arttırıp, anestezi başlangıç hızını arttırmak için lokal anestetik solüsyonlarına bikarbonat eklenir.

Lokal anestetik baz formu, membranda lateral olarak difüzyona uğrayarak sodyum kanalı bağlanma alanına ulaşır. Buna hidrofobik yolak denir. Klinik olarak lokal anestetikler için en önemli yoldur ve akson membranı boyunca devam eder. Bu yolun gözenek geçişine ihtiyacı olmadığından kanalın durumundan bağımsız olarak çalışır (6,8).

Genellikle blok süresinin proteine bağlanma özellikleriyle ilişkili olduğu düşünülür. Ancak bu yanlıştır. Lokal anestetiklerin Na^+ kanallarından ayrılması saniyeler sürer ve bunun bloğun sonlanma hızıyla bir ilgisi yoktur. Önemli olan lokal anesteziğin sinir etrafında ne kadar süre kaldığıdır. Bu da büyük ölçüde üç şeye bağlıdır: yağda çözünürlük; damar içine alımı önleye vazokonstriktörlerin bulunması; dokunun kanlanma derecesi (7).

Dokuların normal pH'sı 7,4 olduğundan anestetik solüsyonun ideal pKa'sı da 7,4 'tür. böylece hücre dışındaki moleküler yapıların %50'si yüksüz baz formunda olur ve anestetik hücreye hızlıca difüze olabilir. Ancak tüm lokal anestetikler zayıf baz yapısındadır yani vücut pH'sından büyüktür. pKa ne kadar yüksek olursa yüksüz baz konsantrasyonu o kadar düşük olacaktır. Böylece nöronlara difüzyonu da daha yavaş olacaktır. Sonuç olarak bir anesteziğin pKa'sı ne kadar yüksekse etkisinin başlama süresi o kadar uzundur.

Aktif enfeksiyon durumunda doku pH'sı 5-6'ya kadar düşmektedir. Ancak inflamasyonlu dokuda bile nöronun sitoplazmasının pH'sı normal kalır. Daha asidik bir ortam oluşması demek H^+ iyonu artması demektir. Bu da denklemi sola kaydırarak sinir hücre membranından geçecek nötral radikallerin azalmasına neden olur. Bu durum bölgenin anestezişinin sağlanmasını zorlaştırır. Solüsyonun asiditesi arttıkça, katyonun oranı artar, lokal anestetik baz formunun oranı azalır (Handerson-Hasselbach denklemi $\text{Log}(\text{katyon/baz})=\text{pKa}-\text{pH}$). Eğer pH artarsa ki bu solüsyonun daha bazik olması demektir ve bu defa daha az miktarda pozitif yüklü hidrojen iyonu olur. Buna göre de yüklü radikaller hidrojen iyonlarını solüsyona bırakır ve denklemin sağa kaymasıyla daha fazla miktarda yüksüz baz oluşumuna sebep olur. Anestetik solüsyonun pKa' sı ile doku pH ' sı arasındaki fark ne kadar fazlaysa anestezi etkisinin başlaması o kadar geç olur. Aynı zamanda bu farkın artmasıyla sinire geçebilen anestetik madde miktarı azalır (6,8).

Lokal anesteziklerin etkisi nöronun ve sinir lifinin özelliklerine göre değişiklik göstermektedir. Lifin çapı azaldıkça lokal anestezi duyarlılığı artar. Daha küçük olan lifler daha önce bloke olur. Bunun nedeni de daha kısa bir aksonun bloke edilmesinin iletimi tamamen durdurmak için yeterli olmasıdır. Miyelinli liflerde lokal anestezik aksonal membranın yakınına toplandığından dolayı miyelinli lifleri bloke etmek miyelinsiz liflere göre daha kolaydır. C-liflerinin çapı küçüktür ve myelinsiz olmasına rağmen lokal anesteziğe en duyarlı liftir.

Kas motor eferent (A-alfa) ve proprioseptif aferent liflerinin çapları aynıdır ve lokal anesteziğe duyarlılıkları eşittir. A-gamma liflerinin çapı ise daha küçüktür ve duysal liflerden daha hızlı bloke olur. Bu sayede kas refleksleri daha önce kaybolur. Büyük sinir gövdelerinde de motor lifler sinir demetinin dış kısmında yerleşmişlerdir ve lokal anestezi bu liflere daha kolay erişebilir. Bundan dolayı büyük karma sinirlerde motor lifler duysal liflerden daha önce bloke olabilir (7).

Lokal anestezikler değişik çap ve kalınlıktaki sinir liflerini değişik zaman periyotlarında etkiler. Klinik olarak fonksiyon kaybı; ağrı, ısı, dokunma, proprioseptif duyu ve iskelet kas tonusu şeklinde sıralanır. Duyu modalitelerinin normale dönüş sırası ise bunun tersidir.

2.2 Minimum Bloke Edici Konsantrasyon

Minimum bloke edici konsantrasyon (Cm), siniri bloke eden ve rejyonal anestezinin oluşmasını sağlayan minimum lokal anestezik konsantrasyonudur. Lokal anesteziklerin etki gücünü gösterir.

Miyelinli liflerde iletim ranvier boğumlarında olur ve elektrik akımı 1-2 hatta 3 ranvier boğumundan atlayabilir. Minimum bloke edici konsantrasyonda bir lokal anestezik uygulandığı takdirde, tek bir uyarının ilerlemesi miyelinli aksonun 3 boğumundan başarılı bir şekilde geçişi ile ve aynı uzunlukta 5-6 mm'lik myelinsiz liften geçişi ile durdurulur. Standart ve uygun bir tanım yapılabilmesi için Cm, sinirin 10mm uzunluğunun bloke edilmesi olarak tanımlanır (6).

Blok başlangıç süresi ve lokal anestezik konsantrasyonu arasında logaritmik bir ilişki vardır. Lokal anestezik konsantrasyonunun ikiye katlanmasının blok başlangıcının

hızlanmasına çok az etkisi vardır. Ancak bu durumda lifler daha iyi blokaja uğrar ve bloğun süresi uzar (8).

2.3 Lokal Anesteziklerin Tipleri

2.3.1 Ester Bağlı Lokal Anestezikler

Plazmada ester bağlarından hidrolize edildikleri için bu ismi alırlar. Ester bağlı lokal anesteziklerin hidrolize uğrama hızı, aromatik halkadaki değişimin tipine ve yerine bağlıdır. Aynı zamanda, atipik plazma kolinesteraza sahip hastalarda ester bağlı lokal anesteziklerin hidroliz hızı, belirgin olarak düşmüştür. Yapılan araştırmalarda anormal pseudokolinesterazi olan bir hastada uzamış epidural blok bildirildiği öğrenilmiştir. Bu tip lokal anesteziklerin hidrolize uğramalarıyla para-aminobenzoik asit (PABA) oluşmaktadır. PABA ve türevleri alerjik reaksiyonlar için küçük de olsa bir risk oluşturur. Bir lokal anesteziğe karşı alerjik reaksiyon gelişmişse, bu reaksiyonun ester bağlı bir lokal anesteziğin hidrolizi ile oluşan PABA 'ya bağlı olduğu akla gelmelidir. Ancak çok nadir olarak, amid bağlı lokal anestezik preparatlarının koruyucu olarak PABA içermesi ve bu lokal anesteziklerin birden çok dozda kullanılmasıyla da alerjik reaksiyon oluşabilir.

2.3.2 Amid Bağlı Lokal Anestezikler

Amid bağlı lokal anestezikler üçüncül aminden bir etil grubunun ayrıldığı dealkalizasyon reaksiyonu ile karaciğerde metabolize edilirler. Amid bağlı lokal anesteziklerin hepatik klirensini karaciğer işlevi ve karaciğer kan akımı belirler. Dolayısıyla da, hepatik ilaç ekstraksiyonunu ya da hepatik kan akımını azaltan etkenler eliminasyon yarı ömründe artışa neden olur. Lokal anesteziklerin %3 ila %5 oranında böbrekten değişmeden atılması da eliminasyonun küçük bir bölümünü oluşturur (6–8).

Tablo1: Lokal anestezik sınıflandırılması

	ESTER GRUBU	AMİD GRUBU
METABOLİZMA	HIZLIDIR	KARACİĞERDE YAVAŞTIR
SİSTEMİK TOKSİK ETKİ	DAHA AZDIR	DAHA FAZLADIR
ALERJİK REAKSİYON	DAHA FAZLADIR	NADİRDİR
STABİLİTE	STABİL DEĞİLDİR (ısı, ışık vb etkilenir)	STABİLDİR
ETKİ BAŞLANGICI	YAVAŞTIR	HIZLIDIR
pKa	pH'DAN (7,4) YÜKSEKTİR	pH'DAN (7,4) DÜŞÜKTÜR

ESTER BAĞLI LOKAL ANESTEZİKLER	AMİD BAĞLI LOKAL ANESTEZİKLER
KOKAİN, PROKAİN, 2-KLORPROKAİN, TETRAKAİN	LİDOKAİN, MEPİVAKAİN, PRİLOKAİN, ETİDOKAİN, BUPİVAKAİN, ROPİVAKAİN, LEVOBUPİVAKAİN

3 MAGNEZYUM

Magnezyum vücudun majör elektrolitlerinden biridir ve vücutta en sık bulunan dördüncü, hücre içi ikinci katyondur. Enerji metabolizması, nükleik asit sentezi, protein sentezi başta olmak üzere birçok biyolojik reaksiyonda kofaktör görevi görür. Ayrıca hormonların reseptörlere bağlanmalarında, kalsiyum kanal kapılarında, transmembranal iyon değişimi ve adenilat siklazın regülasyonunda, kas kasılmasında, nöroaktivitede, vazomotor tonusun kontrolünde, kardiyak eksitabilitede ve nörotransmitter salınımında rol alır. Bu etkilerinin çoğunu fizyolojik kalsiyum antagonisti olarak etkinlik göstermesi ile yapmaktadır.

İnsan vücudu 1 mol (24gr.) magnezyum içerir. Total vücut magnezyumunun büyük çoğunluğu kemiklerde (%57) bulunur. %27'si kasların intrasellüler komponentlerinde ve %19 kadarı yumuşak dokularda bulunur. %0.3'ü plazmada olmak üzere sadece %1 kadarı ekstrasellüler alandadır. Plazmada bulunan magnezyumun %62'si iyonize, %33'ü proteine; özellikle de albümine bağlı ve %5'i ise sitrat ve fosfat gibi anyonlarla kompleks halinde bulunur.

Magnezyum sülfatın 1 gr'ı 4 mmol, 8mEq ya da 98 mg elemental magnezyuma eşittir. Erişkinlerde magnezyum gereksinimi günlük 250-350 mg'dır. Çocuklarda, hamilelerde ve emziren kadınlarda 100-150mg eklenmelidir. Magnezyumun homeostazisi intestinal absorpsiyon ve renal ekskresyon ile düzenlenir. Magnezyum özellikle ileumdan absorbe edilir ve atılımı ve serum magnezyum kontrolü böbrekler ile sağlanır.

Magnezyum homeostazisinin hormonal regülasyonu net değildir. Paratiroid hormon (PTH), kalsitonin, D vitamini, insülin, glukagon, epinefrin, antidiüretik hormon (ADH), aldosteron ve seks hormonları magnezyumun regülasyonunda etkilidir. PTH ve D vitamini intestinal absorpsiyonu artırır, PTH renal reabsorpsiyonu ve kemiğe geri alımı kolaylaştırır. İnsülin magnezyumun sellüler alımını artırır, glukagon renal reabsorpsiyona yardım eder (9).

3.1 Magnezyumun Hücresel Düzeyde Fizyolojik Özellikleri

Magnezyum, Membran Ca ATP' az ve Na-K ATP' nin aktivasyonuna katılarak iyon transportunu pompalar. Bu iyon değişimini depolarizasyon ve repolarizasyon fazlarında transmembranal olarak taşıyıcılar ve kanallar aracılığıyla düzenler. Magnezyum hem substrat oluşumunda aktivatör olarak hem de membran stabilitesinde gereklidir. Hipomagnezemi ile birlikte ATP'az pompasının aktivitesi bozulur, buna bağlı olarak intrasellüler ATP azalır ve hücre içinde sodyum ve kalsiyum yükselir, potasyum düzeyi de azalır.

Farklı iyon kanallarında düzenleyici görevi yapar. Magnezyumun intrasellüler alanda düşük olması potasyumun hücre dışına çıkmasına neden olur ve hücresel metabolizmayı değiştirir. Aynı zamanda magnezyum sarkoplazmik retikulum ve potansiyel L tipi kalsiyum kanallarını etkileyerek kompetitif antagonist hareket ile kalsiyumun çıkmasına engel olur. Sarkoplazmik retikulum kalsiyumun intrasellüler depo yeridir. Magnezyum ise kalsiyum kanal blokeridir ve kalsiyum kanal aktivitesi regülatörü ve modülatörüdür. Bu özelliği sonucunda magnezyum düşüklüğü, hücre içi kalsiyum miktarının artmasına neden olur.

Hücre içindeki iyonize halde bulunan magnezyumun enzimatik reaksiyonların çoğu için gerekli bir elementtir. Bu reaksiyonların başında fosforilasyon ve ATP gelmektedir. Magnezyum ATP' nin iki fosfat grubuyla etkileşir ve enzimatik substrat oluşturur. Hücre içinde bulunan ATP ve inorganik fosfat serbest magnezyumu azaltır, ATP' nin ADP 'ye dönüşmesini arttırır. Hipomagnezemi ile bu yüksek enerjili fosfat bağları ve glukoz metabolizması ile ilgili birçok enzimin fonksiyonu bozulur (10).

3.2 Magnezyumun Santral Sinir Sistemi Üzerine Etkileri

Yapılan araştırmalarda NMDA reseptör antagonizmasının santral sinir sistemini iskemik hasardan koruduğu görülmüştür (11). Magnezyum da NMDA reseptörlerindeki voltaj bağımlı kanallarda antagonist etki gösterdiği için sinir sistemi iletiminde önemli rol oynamaktadır. Bu tez üzerine birçok hayvan çalışması yapılmıştır ve hasarlanmaya yakın verilen magnezyumun iskemik hasarı azalttığı görülmüştür. Hayvan çalışmalarında magnezyumun bu özelliği net bir şekilde görüldüğü halde, insanlarda bu durum mümkün

olamamıştır; çünkü insan çalışmalarında erken müdahale ile dönüşümsüz hasar oluşmadan önce gerekli tedavinin verilmesi gerekmektedir (12).

Magnezyum hücrel metabolizmaya direkt etki ettiğinden dolayı travmatik beyin hasarı sonrasında meydana gelen hasar gelişimine engel olmaktadır. Aynı zamanda yapılan son çalışmalar beyin hasarı sonrası gelişebilecek olan beyin ödemi gibi sekonder hasar mekanizmalarına da etki ettiği gösterilmiştir. Bunun için sıçanlarda yapılan çalışmalarda travmanın hemen sonrasında uygulanan magnezyum sülfatın beyin ödemi belirgin derecede azalttığı ve kan-beyin bariyerinin bütünlüğünü sağladığı görülmüştür (13).

Yayımlanan makalelerde anevrizmal subaraknoid kanama (SAK) olan hastalara verilen magnezyum sülfat infüzyonunun serebral vazospazm olayını azalttığı ve tedavide olumlu etkileri olduğu belirtilmiştir (14). Magnezyum sülfatın fetal nöroprotektif etkisi ile ilgili yapılan bir çalışmada 32'den daha düşük gestasyonel haftada olan ve risk altında olan ve magnezyum tedavisi uygulanan annelerin bebeklerinde serebral palsy gelişme insidansının, magnezyum tedavisi uygulanmayan annelerin bebeklerine göre daha düşük olduğu görülmüş (15).

Magnezyumun NMDA reseptörünün endojenöz nonkompetitif antagonisti olup bu şekilde nöronları aminoasitlerin zararlı etkilerinden koruduğu bilinmektedir. Bu özelliği sayesinde de sitotoksik beyin ödeminden koruduğu düşünülmektedir. Santral sinir sistemi inhibisyonuna neden olması genel anestezi ajanlarına adjuvan etki oluşturarak, kullanılan anestezik madde ihtiyacını azaltmaktadır. Aynı zamanda NMDA reseptör antagonizmasının nosiseptif uyarı sonrası santral sensitizasyonu inhibe ettiği, buna bağlı olarak postoperatif ağrı tedavisinde faydalı olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (10).

3.3 Magnezyumun Periferik Sinir Sistemi ve İskelet Kas Sistemi Üzerindeki Etkileri

Magnezyumun hücrel düzeyde fizyolojik özelliklerini anlatırken kalsiyum antagonisti olduğunu belirtmiştik. 2,5 mmol/L' de daha yüksek seviyelerde presinaptik uçta kalsiyum ile yarışarak periferik sinir sisteminde nörotransmitter salınımını engeller. Magnezyum konsantrasyonunun nöromusküler kavşakta 5 mmol/L' den yüksek olması da ciddi nöromusküler bloğa sebep olur. Anlaşıldığı üzere bu mekanizma ile magnezyum nondepolarizan kas gevşeticilerin etkinliğini artırır ancak nondepolarizan kas gevşeticilerin

etkilerinin başlama zamanında gözle görülür bir azalma yapmaz. Myastenia graves, Lambert-Eaton sendromu gibi nöromuskuler bileşkenin presinaptik aralık kusuruna bağlı hastalıklarda magnezyum ağır kas güçsüzlüğüne neden olabilir. Uzun süre magnezyum sülfat tedavisi altında olan hastalarda depolarizan kas gevşetici kullanıldığında fasikülasyon olmaması ve kas gevşetici etkinliğinin artmış olarak gözlenmesi magnezyumun depolarizan kas gevşeticiler ile etkileşime girdiğini göstermiştir (16). Akut hipermagnezemi gelişen hastalarda depolarizan kas gevşeticilerin etkinliğinde herhangi bir artış olmamıştır (17). Magnezyum yine kalsiyumun motor son plaktaki yanıtını değiştirerek malign hipertermi tedavisinde düşük oranda da olsa faydalı olabilir ancak klinik olarak ciddi bir anlam yüklenmemiştir.

Magnezyum otonom gangliyonlara ve vagal sinir uçlarına yukarıda anlatılan mekanizmaya benzer şekilde etki eder. 2,5 mmol/L nin üzerindeki değerlerde adrenerjik sinir uçlarından ve adrenal medulladan katekolamin salınımında inhibisyona neden olur. Daha yüksek konsantrasyonlara ulaştığı zaman da ganglionik blokaj gerçekleşir (18).

Magnezyum periferik sinir sisteminde esas olarak sinaptik aralıktaki nörotransmitter salınımını inhibe eder. Bu özelliğiyle de lokal anestezi ajanların da etkisini potansiyalize ettiği düşünülmektedir (19).

3.4 Magnezyumun Kardiyovasküler Sistem Üzerine Etkileri

3.4.1 Damarlar üzerine etkileri

Magnezyum kan damarlarına direkt etki ile vazodilatasyona neden olduğu gibi vazokonstriktör substanslara etki ederek de vazodilatasyona neden olur. Bu mekanizmalara ek olarak magnezyumun kanda yüksek değerde olmasıyla periferik vasküler direnç düşer, sempatik blokaj gerçekleşir ve katekolamin salınımı azalır, vazodilatasyon gerçekleşir (16).

3.4.2 Myokarda etkileri

Magnezyum kalsiyum antagonisti olduğu için yüksek magnezyum düzeylerinde miyokardiyal kasılma gücünü azaltır. Bağlantısız olarak tek başına bir kalbi kullandığımızda,

ekstraselüler magnezyum konsantrasyonunun yüksek olması miyokardın kasılma gücünde azalmaya neden olur. Sağlıklı hayvanlarda ve insanlarda yapılan çalışmalarda hipermagnezeminin kardiyak depresyona neden olduğu net değildir (16,20,21).

3.4.3 Kardiyak ritme etkileri

Magnezyumun, izole olan kalplerde bradikardi yaptığı görülmüştür ancak invivo yapılan deneylerde magnezyumun vagal asetilkolin inhibisyonuna neden olarak sıklıkla taşikardi oluşturduğu da bilinmektedir. Magnezyum ventriküler aritmileri de içeren çeşitli anti aritmik ajanlara dirençli aritmilerde efektif olarak kullanılabilir. Adrenalin uygulamasına bağlı gelişen aritmilerin kontrol edilmesinde magnezyum propranolol ile aynı derecede, verapamilden daha kuvvetli etkidir. Bununla birlikte bupivakaine bağlı oluşan aritmilerde koruyucu etkili olabilmektedir (16,22).

3.5 Magnezyumun Solunum Sistemi Üzerine Etkileri

Magnezyum santral solunum sistemine etki etmemektedir ve nöromusküler blokaja neden olmasından dolayı solunumu deprese edici etkisi vardır. Bununla birlikte efektif bir bronkodilatatördür ve yakın geçmişte ağır astım tedavisinde bile başarılı bir tedavi ajanı olduğu tanımlanmıştır (16).

3.6 Magnezyumun Genitoüriner Sistem Üzerine Etkileri

Magnezyumun gestasyonel proteinürik hipertansiyon (preeklampsi) tedavisinde esas olarak antikonvülzan olarak kullanıldığı iyi bilinmektedir. Aynı zamanda güçlü bir tokolitik ajandır ve erken travaylarda önleyici tedavi olarak kullanılmaktadır. Böbreklerde magnezyumun renal vazodilatatör etkisi ve aynı zamanda diüretik etkisi bulunmaktadır. Ancak bu önemli özelliğinin henüz klinik kullanımda yeri yoktur (16).

3.7 Magnezyumun Anesteziye Kullanımı

Magnezyum nöromusküler bloker ajanlarla etkileşime girmediğini bilmemize rağmen dikkatimizi vermemiz gereken esas nokta onun kardiyovasküler sistem etkileridir. Kalsiyum antagonisti olmasıyla vazodilatasyon ve antiaritmik etkileri, adrenerjik antagonist özellikle de alfa-antagonistik etkileri ile birlikte magnezyum potansiyel anestezi indüksiyon ajanıdır. Entübasyon sırasında stres yanıt sonucu oluşan taşikardi ve hipertansiyonu engeller (10). Aynı zamanda magnezyumun analjezik etkisi sayesinde peroperatif kullanılabileceği yapılan araştırmalarla doğrulanmıştır. Yapılan bir çalışmada magnezyumun indüksiyon sonrası bolus yapıldığı takdirde peroperatif remifentanil ihtiyacını azalttığı gösterilmiştir (23).

3.7.1 Obstetrik Anesteziye Magnezyum Kullanımı

Magnezyum; tokolitik, antikonvülzan, antihipertansif özellikleri nedeniyle preeklampsi ve eklampsinin profilaksisinde ve tedavisinde kullanılır. Magnezyumun özellikle nondepolarizan kas gevşeticilerin etkinliğini artırıcı özelliği nedeniyle magnezyum kullanılan hastalarda nondepolarizan nöromusküler blok kullanıldığı zaman, bu ajanların normalden daha düşük dozda kullanılması ve dikkatli bir nöromusküler monitörizasyon yapılması önerilmektedir. Orta etkili kas gevşeticisi olan veküronyumun, magnezyum konsantrasyonunun yüksek olduğu durumlarda gözle görülür uzamış kas paralizisine neden olduğu görülmüştür (24). Depolarizan kas gevşeticilerin neden olduğu fasikülasyonları önlemek için indüksiyon öncesi non-depolarizan kas gevşeticisi kullanılabilmektedir. Ancak hipermagnezemi olan gebelerde bu kesinlikle önerilmemektedir. Yapılan çalışmalarda preeklampsi gebelerde süksinil kolinin de uzamış nöromusküler blokaja neden olduğu görülmüştür. Ancak bu duruma kolinesteraz eksikliği de neden olabileceği için magnezyumun süksinil kolinin etkinliğini arttırabileceği konusuna bir açıklama getirilememiştir (25).

Yapılan araştırmalarda entübasyon sonrası gelişen hipertansiyonun kontrolünde 40mg/kg dozda kullanılan magnezyum sülfatın, 10mcg/kg dozda alfentanil veya 1,5mg/kg dozda lidokaine göre daha iyi olduğu saptanmıştır. Ancak alfentanil entübasyon sırasındaki

taşikardinin kontrolünde diğer ikisinden daha iyidir. Buna ek olarak magnezyum sülfat ve lidokainin alfentanile göre daha az oranda fetal distrese neden olduğu görülmüştür (25).

Magnezyumun NMDA reseptörleri üzerine inhibitör etkisi vardır. Bununla birlikte vazodilatatör olan prostaglandinlerin üretiminin artmasına neden olur. Böylece serebral vazodilatasyon yaparak hastalarda antikonvülzan etki oluşturur.

3.7.2 Feokromasitoma Operasyonu Anestezisinde Magnezyum Kullanımı

Magnezyum adrenal medulladan katekolamin salınımını inhibe eder ve antiadrenerjik etkisi vardır. Magnezyum bu özellikleri nedeniyle feokromasitoma cerrahisi esnasında infüzyon şeklinde kullanılabilecek çok önemli bir ajandır. Magnezyum özellikle anestezi indüksiyonu, trakeal entübasyon, cerrahi uyarı gibi katekolaminlerin indirekt olarak salındığı durumlarda etkilidir. Bununla birlikte tümör rezeksiyonu esnasında tümörden direkt katekolaminin salınmasına çok daha az etkilidir. Ancak magnezyumun periferik antiadrenerjik etkileri önemli derecede yarar sağlar (16,26).

3.7.3 Kardiyovasküler Anestezide Magnezyum Kullanımı

Magnezyumun entübasyona bağlı stres yanıtın neden olduğu hipertansiyonun kontrolünde kullanılmaktadır, ancak birçok hastada aynı zamanda bir miktar taşikardiye neden olduğu da unutulmamalıdır. İskemik kalp hastalığı olanlarda bu amaçla kullanımına dikkat edilmelidir.

Magnezyum, özellikle reperfüzyon fazında iskemik miyokardı koruduğu düşünüldüğü için kardiyak cerrahide kardiyopleji solüsyonlarında kullanılmaktadır. Manner ve Nielson 1981 yılında açık kalp ameliyatlarında kardiyopleji solüsyonunda magnezyum kullanılmasına yönelik bir çalışma yapmışlardır. Bu çalışma sonucunda da magnezyumun esas faydası kalp kasının iyileşmesi sürecinde olduğunu görmüşler ve magnezyum içeren kardiyopleji solüsyonunun özellikle kardiyopulmoner baypas işleminin sonunda kullanılmasını önermişlerdir (27). Magnezyum kardiyopulmoner baypas esnasında dahi adrenalinin inotrop aktivitesi ile etkileşmez.

Dijital intoksikasyonu, hipokalemi, alkolizm, miyokard enfarktüsünün neden olduğu katekolamin deşarjına bağlı gelişen aritmilerde magnezyum önemli bir antiaritmik olarak kullanılabilir. Dirençli ventriküler taşikardi, ventriküler fibrilasyon, torsades de pointes ve multifokal atrial taşikardi tedavisinde kullanımı önerilmektedir.

Majör vasküler operasyonlarda vazodilatör ve antiaritmik özellikleri nedeniyle cross-klemp süresince magnezyum kullanılması önerilmektedir. NMDA reseptörleri nöral dokuda iskemi sonrası gelişen patolojik olaylara aracılık etmektedir. Magnezyum NMDA reseptör antagonizma özelliği ile suprarenal aort anevrizması cerrahi onarımı esnasında spinal kordu koruyucu etkisi olabilir (16).

3.8 Yoğun Bakımda Magnezyum Kullanımı

Yoğun bakımda magnezyum düzeylerinin düşmesi sık karşılaşılabilen bir durum olmakla birlikte sık magnezyum düzey takibi ile hipomagnezeminin derinleşmesi ve zamanında tedavi edilerek zararlı etkileri önlenmektedir.

Magnezyumun peroperatif kullanıldığı takdirde analjezik ve anestezi ihtiyacını azalttığı yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Magnezyumun bu analjezik etkisi postoperatif hastalarda da analjezik ihtiyacını azaltmaktadır (26). Üniversitemizde, torakotomi operasyonu sonrası yoğun bakım ünitesine alınan hastalarda yapılan bir çalışma neticesinde, magnezyum uygulanan hastaların morfin ihtiyacının azaldığı gösterilmiştir (23). Yoğun bakım ünitesinde magnezyum sülfat kullanımının sedasyona katkısının araştırıldığı bazı çalışmalar olmakla birlikte veri eksikliği nedeniyle durum analjezik etki kadar net değildir. Bu eksikliğin nedeninin yapılan çalışmalarda ölçülen magnezyum düzeyinin gerçek sonucu yansıtmaması ve bu yüzden kullanılan magnezyum dozunu ve bu doza bağlı olan esas etkinin belirlenmesinin kolay olmamasından kaynaklandığı düşünülmektedir. Ancak yapılan bir çalışmada mekanik ventilatöre bağlı hastalarda daha önceki çalışmalarda saptanan en yüksek magnezyum düzeyinin iki katına ulaşmak için 2g/saat dozunda magnezyum infüzyonu verilmiştir. Bu çalışmada sedasyon için uygulanan sulfentanil ihtiyacının azaldığı tespit edilmiştir (23).

Katekolamin salınımını inhibe ettiği ve kardiyak instabiliteyi azalttığı için ağır tetanoz tedavisinde magnezyum kullanılabilir. Ancak magnezyum infüzyonu tek başına tetanoz

tedavisinde yetersizdir, uygun sedasyonla birlikte kullanılmalıdır. Uzamış magnezyum infüzyonunun kalsiyum metabolizmasını değiştirebileceği unutulmamalıdır (28).

Koroner yoğun bakım ünitesinde magnezyum infüzyonunun kardiyak aritmileri azalttığı ve miyokardiyal enfarktüsü önlediği yapılan birçok çalışmada anlatılmıştır (29). Aynı zamanda mortaliteyi azalttığı da gözlemlenen diğer bir özelliğidir. Magnezyumun bronkodilatatör özelliği sayesinde astım tedavisinde önemli bir ajandır. Magnezyumun nöroprotektif etkileri sayesinde anevrizmal SAK, travmatik beyin hasarı, iskemik beyin hasarı olan hastalarda etkili bir şekilde kullanılmaktadır.

4 REJYONAL İNTRAVENÖZ ANESTEZİ

4.1 RİVA'nın Etki Mekanizması

August Bier, 1908 yılında RİVA'nın etki mekanizmasını; ilk olarak enjeksiyon bölgesine yakın bölgedeki sinir uçlarında doğrudan blok oluşmasıyla, daha sonra sinir gövdelerinde derin blok oluşmasıyla açıklamıştır (30).

Rejyonal intravenöz anestezinin etki mekanizması hala net olarak açıklanamamıştır ve birden fazla mekanizmanın etkili olduğu düşünülmektedir. Primer olarak, iskemiye ve lokal anesteziik solüsyonun venöz yolla sinir gövdesi içindeki venlere transportuna bağlıdır. Enjekte edilen lokal anesteziğin volümü, dağılımı ve RİVA'da sinir blokajı oluşması ekstremitelerde venöz anatomi ve bu venlerin derin venler ile bağlantısı ve sinir gövdeleri içindeki venlerle olan bağlantısıyla açıklanabilir (31).

Ekstremitelerdeki sinir gövdeleri epinörium adı verilen bir katman ile örtülüdür. Endonöriumda da sinir lifleri vardır ve bu bölgedeki kapiller pleksus, sinir dokusu içine vazo nervorum olarak uzanır. Merkezdeki sinir liflerinde lipoprotein yoktur ve lipoprotein içeren epinöriumdan uzaktadır. Ancak damarlar ile sinir aksonları arasında dirençli difüzyon bariyerleri olmadığından RİVA'da duysal blok lokal anesteziğin sinir merkezinden periferi doğru diffüzyonu ile çoğunlukla sentripedal olduğu kabul görmektedir.

Lokal anesteziik solüsyonu, deri içindeki sinir sonlarına küçük venler yoluyla ulaşmaktadır. Ancak interkostalis-brakialis gibi bazı sinirlerin zengin damar ağları olmadığından intravenöz uygulanan lokal anesteziikler kolayca bu sinire ulaşamaz ve yetersiz blokaj oluşabilir. Belki de RİVA uygulanmasında üst kolda turnike ağrısı o yüzden görülmektedir (32).

RİVA'da cerrahi anestezi multiple ve tamamlayıcı mekanizmalarla oluşmaktadır (31):

- 1) Derinin duysal bloğu lokal anesteziik dolu venler boyunca oluşur. Sonuçta periferik mekanizma ile sinir sonlarının ve küçük sinirlerin blokajı oluşur (ilk etki).

- 2) Yapılan çalışmalarda üst ekstremitelerde yapılan RİVA'da dirsek etrafındaki büyük venlerde damara verilen solüsyonların biriktiği gösterilmiştir. Böylece proksimal bölgede sinir gövdelerinin blokajı oluşur (esas anesteziik komponent)
- 3) Sinirin direkt basıya maruz kalması RİVA oluşumu için diğer mekanizmalara göre daha az katkı sağlar (yavaş komponent). Diğer taraftan sinir iskemisi esas rolü oynar ve iskemiden 15-45 dakika sonra kolun total bloğu geri döner.
- 4) Hipotermi ve asidoz da lokal anesteziik etkisini arttırıcı rol oynar.

Bier, eğer turnike ile distal kan akımı engellenirse, bu bölgede analjezi oluşacağını bildirmiştir. Çalışmalarında da, kolda uygulanan 20 dakikalık turnike sonrasında ciltte bütünüyle analjezi ve anestezi olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle RİVA'nın iskemik komponenti sinir blokajında majör tanımlayıcı olarak kabul edilmektedir. İskemi ve beraberindeki asfiksi RİVA tekniğinde anestezi ve analjezi oluşması için gerekli sonuçtur. Turnikeye bağlı sinir üzerine olan direkt bası, RİVA'da sinir blokajında yavaş komponent olarak kabul edilse de, muhtemelen turnike ağrısına neden olan önemli bir komponenttir (33). RİVA'da lidokain kullanıldığı zaman lokal anesteziğin hızlı biçimde proksimal (antekübital) bölgedeki ana sinir gövdelerine ulaştığı C-lidokain uptake pozitron emisyon tomografi ve 99m-işaretli BRIDA [2,4,6(trimethyl-3-bromo) iminodiacetic acid] çalışmalarıyla gösterilmiştir (34). Turnike açılımdan kısa süre sonra da ilaç azalır. Lipitte daha çok eriyen ve proteine kuvvetli bağlanan lokal anesteziikler sinirde daha fazla kalır ve RİVA etkisi turnikenin açılmasından sonra daha uzun sürer.

Radyografik çalışmalar sonucu RİVA'nın iki türlü etkinliği olduğu görülmüştür. Fleming ve arkadaşları analjezinin dağılım alanının, kullanılan kontrast maddenin dağılım alanıyla benzer olduğunu göstermişler ve RİVA'daki ilk analjeziden küçük sinir ve sinir uçlarını sorumlu tutmuşlardır (35). Fakat daha sonra Sorbie ve Chacha ile Raj ve arkadaşlarının yaptığı çalışmalarda; lokal anesteziğin majör sinir gövdeleri üzerindeki etkisini sinir merkezi çevresindeki küçük venüller yoluyla yaptığını vurgulamışlardır (36,37).

Radyoizotop çalışmalarında, sinir gövdesinde kaslara ve cilde göre daha çok yoğun radyoaktivite saptanmıştır. Aynı durum yapılan nörofizyolojik çalışmalarla da desteklenmiş ve lokal anesteziğin etkisinin proksimalde (antekübital bölgede) başlayıp merkezden perifer azalan şekilde yayıldığı gösterilmiştir (38).

4.2 RİVA Tekniği

4.2.1 Gerekli Olan Ekipman (39)

- 1) Pnömatik turnike ; iki ayrı turnike veya çift kaflı turnike
- 2) Turnikenin şişirilmesi için basınç ölçerli basınç ayarlayıcı
- 3) İv katater; bir adet işlem yapılacak kol için, bir adet ihtiyaç halinde kullanılmak üzere diğer kola
- 4) Esmarch bandajı
- 5) Lokal anestezi ajanı: Lidokain HCL (%0,25-2)
- 6) Enjektörler

4.2.2 Hazırlık

Diğer rejyonal anestezi yöntemlerinde yaptığımız gibi RİVA uygulanacak hastalarda genel anestezi koşulları sağlanmalı, genel anestezi açlık protokolüne uyulmalıdır.

Hastanın gerginliğini azaltmak için ve sedasyon amaçlı düşük doz benzodiazepin veya opioid veya her ikisi premedikasyonda kullanılır. Yüksek doz yapılan premedikasyon turnikeye toleransı artırır ve turnikenin neden olabileceği komplikasyonları anlamamızı geciktirebilir. Aynı zamanda benzodiazepinler orta derecede olan lokal anestezi toksisitesinde görülebilecek santral sinir sistemi bulgularını maskeleyebilir.

RİVA’da olabilecek komplikasyonların nedeni lokal anesteziğin sistemik dolaşıma geçmesi olduğu için turnikenin sağlam olması çok önemlidir. Bu yüzden işleme başlamadan önce pnömotik kafın hava kaçırıp kaçırmadığı mutlaka kontrol edilmelidir. İlk kullanılan turnike 1873 yılında Esmarch’ın bulduğu Esmarch bandajıdır. Lastik, geniş bir bant şeklindedir. İşlem yapılacak ekstremitte, distalden proksimale doğru olacak şekilde dolandırılarak sarılır. Daha sonra distal kısımlar gevşetilir ve proksimaldeki kısım bağlı kalır (40). Esmarch turnikenin yaptığı basınç 1000mmHg üzerine çıkabildiği için tek başına turnike olarak kullanılması terk edilmiş, ancak sadece ekstremitedeki kanı boşaltmak amacıyla kullanılmaktadır (37). 1904 yılında Cushing pnömotik turnikeyi kullanmıştır. Bu sayede

ekstremiteye uygulanan basınç manometre ile ayarlanabilmektedir. Yüksek basınca bağlı oluşabilecek komplikasyonlar bu yöntemle önlenabilmektedir (40). Turnike ağrısını gidermek için turnike altına halka şeklinde uygulanan subkutan sinir bloğu veya EMLA krem uygulanabilir. Ancak çift bölmeli pnömotik turnike kullanımı bu yöntemlerden çok daha etkilidir (41). Eğer çift bölmeli pnömotik turnike yoksa iki ayrı turnike bitişik bir şekilde sarılabilir. Turnikeyi yerleştirirken kan akımının kolayca kesilebileceği, tek kemikli bir yer olmasına dikkat edilmelidir (37). Genellikle bu bölgeler humerus üstü veya femur üstüdür. Turnike ile cildin direk temasını önlemek için turnikenin koyulacağı yer önce yumuşak bir pamuk veya bez ile sarılır. Turnikeler basınçsız, sönmüş bir şekilde ekstremitenin en proksimal kısmına sıkıca sarılır.

İşlem yapılacak ekstremiteye venöz damar yolu açılır. Venöz kanülasyon için distal bölgeler tercih edilir anca damar yolu bulunamazsa ön kol veya antekübital fossadaki venler kullanılabilir. Ancak böyle bir durumda anestezinin yamalı olma ihtimali vardır (37). Diğer ekstremiteye de başka bir venöz kanül açılır, böyle sedasyon veya operasyon boyunca gerekli olabilecek diğer ilaçlar buradan yapılır.

4.2.3 Teknik

İşlem yapılacak ekstremita 1-2 dakika yükseltilerek kanın pasif olarak boşaltılması beklenir. Bu yöntemle ekstremitedeki kanın %45 kadarı boşaltılabilir. Bu yüzden ekstremita aynı pozisyonda tutularak Esmarch bandajı ile distalden proksimale doğru spiral bir şekilde, distal pnömotik turnikeye kadar sarılır. Böylece ekstremitedeki kanın %70 inden fazlası boşalmış olur (42). Distal turnike şişirilir, daha sonra proksimal turnike şişirilip distal turnike indirilir. Turnikenin basıncı hastanın sistolik arter basıncından 50-100 mmHg daha fazla basınçta olacak şekilde ayarlanır. Esmarch bandajı açılır. Aynı ekstremitede açılmış olan venöz kanülden lokal anestetik (12-15 ml %2'lik saf lidokain ya da %1 30 ml ya da %0,5 30-50 ml lidokain) verilir. Önerilen maksimum doz 3 ml/kg'dır. Ancak kolun büyüklüğü ve anestezi maddenin konsantrasyonuna göre gerekli volüm değişmektedir. Enjeksiyon sonrası kol masa seviyesine indirilir ve o koldaki venöz kanül çıkartılır. Anestezi enjeksiyondan hemen sonra başlar. Yaklaşık 20 dakika sonra hasta turnike ağrısından yakınmaya başlayınca distal kaf şişirilir. Distal kafın şiştiğinden emin olduktan sonra proksimal kaf indirilir.

4.2.3.1 Hemostasisi Sağlayacak Minimum Turnike Basıncını Etkileyen Faktörler

1. Ekstremitte büyük olduğu zaman alttan geçen arterleri komprese edecek cilt dokusu daha fazla olacağı için daha yüksek basınçlar gerekir (37,40).
2. Geniş kaf kullanıldığında doku kompresyonunun iletilmesi daha iyi sağlanacağı için daha düşük basınçlarda kan akımı engellenebilmektedir. 7-9 cm 'lik kaflar ekstremiteler için idealdir (37,43).
3. Hipertansif, elastikiyeti bozulmuş aterosklerotik damarlara sahip hastalarda daha yüksek kaf basıncı gerekebilir (42).
4. İntraoperatif dönemde kan basıncı anstabil olan hastalarda sistolik basınç yükseldiği zaman kaf basıncını yükseltmek gerekebilir (43,44).

4.2.3.2 Turnike Süresi

RİVA uygulamasının güvenli olabilmesi için turnike süresi minimum 15-25 dk olmalıdır (41). Daha erken sürede turnike açılması ile lokal anesteziğin sistemik dolaşıma katılma ve sistemik toksisite oluşturma ihtimali artar.

Turnikenin neden olabileceği iskemi ve sinir kompresyonunu engellemek için net bir maksimum turnike zamanı yoktur ancak literatürde maksimum güvenlik süresi 1-3 saat arasında olarak belirlenmiştir (45,46). İskemiye bağlı hisopatolojik değişiklikler 1 saatin üzerinde turnike uygulanmasıyla oluşmasına rağmen kas dejenerasyonu ve hücre nekrozu 2-3 saatten sonra başlar. 1,5-2 saatlik iskemi sonrasında geri dönüşümlü histolojik, yapısal ve nöromuskuler bozukluk oluşur. Bu yüzden turnike zamanı 1,5- 2 saatte emniyetlidir diyebiliriz ancak turnike ağrısı süreyi 1 saat olarak kısıtlar. Bütün bunlarla birlikte turnike için en güvenli süre, en kısa tutulabildiği süredir.

Operasyon bittiğinde lokal anesteziğin dolaşıma ani olarak karışıp toksik etki oluşturmamasına dikkat edilerek pnömotik kaf indirilir. Bier, 1908 yılında Arc Klin Chir dergisinde yayınladığı orjinal makalesinde turnikenin indirilmesini ve tekrar şişirilmesini önermiştir (47). Turnikenin birer dakika aralıklarla indirilip birinci dakikada hemen şişirilmesi, ikinci dakikada indirildikten 10 saniye sonra, üçüncü dakikada indirildikten 30 saniye sonra

şışırılması önerilmektedir (41,46). Üç dakika sonra da pnömotik kaf tamamen indirilir. Turnikenin indirilmesiyle anestezi etkisi hızla geçer. Bir süre lokal anestezinin sistemik dolaşıma geçmesiyle oluşabilecek etkiler gözlemlenir.

4.2.3.3 Turnike Nedeniyle Oluşabilecek Problemler

Ekstremitedeki kanın boşaltılmasıyla periferik dolaşımdaki kan santral dolaşıma iletilir ve bu yüzden sistemik dolaşımda volüm yüklenmesi olur. Özellikle alt ekstremitede bu daha belirgin olur ve yapılan bir çalışmada tek bacağın boşaltılmasıyla santral venöz basınçta 9,7 cmH₂O'luk bir artış saptanmıştır (48).

Turnike kullanımına bağlı gelişen komplikasyonların en ciddişi pulmoner embolidir. Literatürde ekstremitte cerrahisi sonrası pulmoner emboli gelişen 7 olgu vardır ve bunların hepsinde de turnike uygulandıktan sonra pulmoner emboli gelişmiştir. Bu olguların 2'sinde pulmoner emboli sonucunda ölüm bildirilmiştir (49).

Pnömotik kaf altına yerleştirilen pamuk veya bez yeterli olmadığı zaman veya kafın düzgün yerleştirilmediğinde basınç travması nedeniyle ciltte yaralanma, bül, ekimoz ve ödem gelişebilir.

Ekstremitede turnike sonrasında en sık gelişen hasar ödemdir. Boşaltılmış olan kanın ekstremiteye geri dönmesi ile ve iskemi sonrası gelişen reaktif hiperemi nedeniyle oluşur. Nadir olarak da kompartman sendromu görülebilir. Bu etkiler turnike süresi ve turnike basıncından bağımsızdır (41).

Turnikenin açılmasının ardından post-turnike sendromu gelişebilir. Soluk, şişmiş, katı ekstremitte ile karakterizedir ancak paralizi yoktur. Turnikeden sonra oluşan ödemin ardından, 1-6 haftada iyileşir (44).

Turnike indirilmesini takiben boşaltılan kanın geri dönmesiyle oluşacak hemodinamik değişiklikler akut kan kaybını artırıp hemotoma neden olabilir (44).

Turnike süresinin uzamasıyla hücresel hipoksi, asidoz ve ekstremitede soğuma meydana gelir. İlk 1 saatte histopatolojik olaylar oluşurken, 2-3 saatten sonra turnike açıldığında, ilk 24 saatte hücresel nekroz ve endotelyal kaçış oluşur. Kas, sinire göre iskemik hasara daha yatkındır.

Radial sinir anatomik pozisyon olarak kemiğe daha yakın olduğu ve aradaki destek doku zayıf olduğu için en fazla hasar gören sinirdir. Kompresyona bağlı gösterilen hasarlarda, kaf basıncının 500 mmHg altında ve turnike süresinin 3 saatten az olduğu görülmüştür. Paresteziden tam paraliziye kadar nörolojik hasar görülebilmektedir (42).

Turnike basıncı yeterli olmadığı takdirde veya aterosklerotik damarlarda kan yeterince boşaltılamaz ve arterler yeterince sıkıştırılamaz. Böylece turnike sızdırır ve yeterli hemostaz sağlanamaz. Lokal anestezi de verildiği takdirde toksisite gelişebilir. Genellikle nörolojik etkiler görülmekle beraber sistemik toksisite oranı kullanılan doza ve ilaca bağlıdır. Hipotansiyon ve bradikardi gibi kardiyovasküler etkiler de görülebilse de nadirdir. Lokal anestezi olarak prilokain kullanılmışsa methemoglobinemi görülebilir (44).

Turnike sonrası en sık karşılaşılan yan etki turnike bölgesindeki ağrıdır. Hastalar şiddetli, künt, sızı tarzında ağrıdan bahseder. Turnike ağrısı pnömotik kaf genişliği, turnike basıncı, turnikenin sağ veya sol ekstremitede olması, turnike süresinden bağımsızdır. Turnikenin indirilmesinden sonra da ekstremitenin reperfüzyonuna bağlı farklı bir ağrı da görülmektedir. Hastalar bu ağrıyı da titretici karakterde, yoğun ve karıncalanma şeklinde tarif etmektedirler. Sinir gövdesine direk iskemik etki veya anaerobik metabolizma sonucu oluşan laktik asite bağlı büyük arterlerin duysal innervasyonunun bozulmasının ağrı oluşumunda etkisi olabileceği belirtilmiştir. Nöropatik karakterde ağrı olduğu düşünülmektedir (50).

Turnike altındaki iskemik bölgede alınan kan gazında hiperkalemi, laktik asidemi, asidoz, hipoksi, hiperkapni gibi metabolik değişiklikler meydana gelir. Ancak hafif düzeyde olduğu için bu değişiklikler tolere edilebilir (44).

4.3 Lokal Anestezi Seçimi

Neredeyse bütün lokal anestezi RİVA'da kullanılmıştır. Ancak kullanılacak lokal anesteziğin güvenilir olması çok önemlidir. Çünkü yüksek volümlerde lokal anestezi intravenöz olarak kullanılmaktadır ve kazara bu lokal anestezi direkt olarak dolaşıma katılırsa ciddi sistemik intoksikasyon oluşabilir. Bupivakain kardiyotoksik bir lokal anestezi olarak bilinir ve bundan dolayı RİVA'da kullanılması sakıncalıdır. Lidokain ve prilokain RİVA için uygun lokal anestezi türleridir ve yaygın olarak kullanılırlar. Prilokain kullanımı bazı ülkelerde kısıtlı olduğu için lidokain RİVA'da en yaygın kullanılan lokal anestezi türüdür.

Prilokain ve lidokain 6 mg/kg dozunda uygulandığı zaman venöz sistem plazma konsantrasyonu ve santral sinir sistemi toksisitesi gelişme oranı prilokainde anlamlı derecede daha azdır (30). Buna rağmen prilokain methemoglobinemiye neden olabildiği için Kuzey Amerika’da kullanılmamaktadır. Methemoglobinemiye önlemek için prilokain en yüksek 600 mg kullanılmalıdır. Lidokain uygulanırken 3 mg/kg dozunun aşılması önerilmektedir (51). Önerilen dozlarda kullanıldığında lidokain de son derece güvenli bir anesteziktir (30).

Çoğu araştırmacı lokal anestezikleri dilüe edip, yüksek volümlerde kullanmaktadır (52,53). Yapılan çalışmalarda 20-50ml volümün RİVA için yeterli olduğu gösterilmiştir (54,55). Üst ekstremiteler için yaygın olarak 40-50 ml volüm kullanılırken, alt ekstremiteler 100-120 ml volüm kullanılmaktadır.

RİVA’ da kas gevmesi yeteri kadar olmaması, postoperatif analjezinin kısa sürekliliği olması, turnike ağrısı olması nedeniyle adjuvan ajanlar eklenebilmektedir. Aynı zamanda anestezi ilaç dozunu arttırmak, lokal anestezi etkisini kısmen hızlandırmak için de uygun adjuvanlar üzerine bir çok araştırma yapılmıştır. Opioidler, NSAİ ajanlar, alfa-2 adrenerejik agonist, kas gevşeticiler bu amaçla kullanılmıştır (56,57). İlaçlara ek olarak ekstremitelerin soğutulması ve lokal anesteziklerin alkalinizasyonu kullanılmıştır.

4.4 RİVA Kullanım Alanları ve Endikasyonları

Üst ekstremitelerde dirsek altı, el ve elbileği, alt ekstremitelerde diz altı bölgesinde yani her iki ekstremitelerde de turnikenin altında kalan bölgelerde gerçekleştirilecek operasyonlarda RİVA tercih edilebilir. Maksimum 90 dakikayı geçmeyecek operasyonlar tercih edilmelidir. Ön kol ve el cerrahisi gibi turnike gerektiren, özellikle de yumuşak doku operasyonlarında uygun bir cerrahi anestezi yöntemidir. Kırıklarda da bu yöntem tercih edilebilir ancak Esmarch bandajının rahatsızlık verebileceği unutulmamalıdır. Tendon operasyonları, apse drenajı, yabancı cisim çıkarılması, tümör rezeksiyonu, sinoviyektomi, De Quervain tendiniti, tetik parmak, kistik higroma, parmak amputasyonu, laserasyon onarımı, ön kol kırıkları RİVA ile yapılabilecek operasyonların başlıcalarıdır. Alt ekstremiteler operasyonlarında da RİVA kullanımı mümkün olsa da, 300 mmHg üstünde turnike basıncı gerektirmesi, lidokainin yüksek volümlerle verilmesi, etkinin geç başlaması ve kısa sürmesi alt ekstremitelerde periferik sinir bloklarını ve spinal anesteziyi RİVA’ya göre daha cazip hale getirir (40).

Rejyonal intravenöz anestezi ASA değerlendirmesi 1-3 olan hastalarda güvenle kullanılabilir. Ancak çocuklarda lokal anestezi güvenli sınırı dar olduğundan çocuklarda kullanımı önerilmemekle birlikte, modifiye edilmiş minidoz lokal anestezi kullanılarak lokal anestezi toksisitesinin azaltıldığı çalışmalar bildirilmiştir (57,58).

Kompleks bölgesel ağrı sendromunda bugüne kadar hiçbir ilacın klinik olarak faydalı olduğu gösterilememiştir (59,60). Ancak lidokaine bir antiaritmik olan bretilyum eklenerek sempatik sinir uçlarından nöradrenalin salınımını engelleyerek RİVA ile kompleks bölgesel ağrı sendromunun tedavisine yönelik bazı çalışmalar da yapılmıştır (61).

4.5 RİVA Kontrendikasyonları (44)

- Hastanın kabul etmemesi
- Koopere olamayan, şuuru kapalı hastalar
- Psikiyatrik bozukluğu olan ve mental retarde hastalar
- Epilepsi hastaları
- Düşkün ve malnütrisyonlu hastalar (LA toksisitesi artar)
- Karaciğer fonksiyonları bozuk olan hastalar
- Lokal anestezi kalpte kinidin benzeri etkileri yüzünden dekompanse kalp yetmezliği olanlar ve dijitalize olan hastalar
- Kanama ve pıhtılaşma bozukluğu olanlar
- Arterio-venöz fistül
- Lokal anestezi ajanlara alerjik duyarlılığı olanlar
- İskemi ile tetiklenebilen periferik damar hastalıkları (Reynaud fenomeni, skleroderma) ve orak hücreli anemi
- Arteriyosklerotik damar hastalıkları
- Tromboflebit
- Operasyon alanında laserasyon, enfeksiyon, geniş yanık varlığı
- Myastenia gravis gibi nöromusküler hastalıklar(lokal anestezi az da olsa nöromusküler blok yaparlar)

4.6 RİVA Avantajları (44)

- Genel anesteziye göre %70-80 daha ekonomiktir.
- Nadiren ağır sedasyon ve genel anestezi gerektirdiği için hastalar kısa sürede derlenme odasına çıkabilir ve taburcu edilebilirler. Bu nedenle gününbirlik cerrahide kullanımı ön plandadır.
- Kolay uygulanabilmektedir.
- Anestezi hızlı başlar ve hızlı sonlanır.
- Güvenli ve etkin bir anestezi yöntemidir.
- Komplikasyon ve mortalite insidansı düşüktür.
- Lokal anestezik ajana bağlı gelişen herhangi bir santral etki hızla düzelir.
- Acil cerrahi müdahale gereken durumlarda hasta uyanık olduğu ve ağır sedasyon, genel anestezi gerekmediği için aspirasyon riski çok düşüktür.

4.7 RİVA Dezavantajları (44)

- Mutlaka turnike gerektirir ve ayrıca buna bağlı olarak ameliyat süresinin turnike süresi ile sınırlıdır
- Turnike ağrısı oluşabilmesi
- Esmarch bandajı kullanılmadığında lokal anesteziğin sistemik dolaşıma geçmesiyle toksik etki ortaya çıkabilir.
- Postoperatif analjezi sağlamamaktadır.

5 LOKAL ANESTEZİK SİSTEMİK TOKSİSİTESİ

Rejyonal intravenöz anestezide lokal anesteziik solüsyonunu direk damara vermekteyiz. Turnike basıncının yeterli olmaması, pnömotik kaf kaçağı, turnikeyi erken indirme gibi nedenlerle intravenöz verdiğimiz lokal anesteziik solüsyon sistemik dolaşıma geçebilmektedir. Yaşayabileceğimiz en tehlikeli komplikasyondur. Aynı zamanda lokal veya rejyonal anestezide de sistemik toksisiteyle karşılaşabilmekteyiz. Bu vakalarda lokal anesteziiklerin plazma konsantrasyonu aşağıdaki etkenlere bağlıdır:

- İlacın bölgedeki absorbsiyon hızı
- Uygulanan lokal anestezinin dozu
- Lokal anestezinin biyotransformasyonu ve dolaşımdan eliminasyonu
- Enjeksiyon bölgesinin kanlanması derecesi
- Lokal anestezinin vazoaktivitesi
- Beraberinde kullanılan vazokonstriktör madde

Sistemik toksisite de santral sinir sistemi (SSS) ve kardiyovasküler sistem (KVS) hedef organ olarak tanımlanır. Lokal anesteziik etkisine SSS, KVS'den daha hassas olduğundan dolayı tinnitus, baş ağrısı, baş dönmesi gibi SSS'ne ait bulgular KVS bulgularından önce görülür. SSS'nin eksitasyon fazında sempatik sinir sisteminin aktivasyonu ile kardiyovasküler toksisitenin ilk belirtileri ortaya çıkar (62).

5.1 Santral Sinir Sistemi Toksisitesi

SSS toksisitesi belirtileri lokal anesteziiklerin plazma konsantrasyonu ile ilişkilidir. Lokal anesteziiklerin SSS' ne etkileri bifazik olarak ortaya çıkar. İlk belirtileri huzursuzluk, oryantasyon bozulması, tremordur. Lokal anestezinin biraz daha yüksek dozlarında serebral kortekste inhibitör yolları bloke eder ve eksitasyona neden olarak tonik-klonik konvülsiyon oluşur. Daha yüksek dozlarda hem eksitator hem inhibitör yollar bloke olması ile SSS depresyonu gözlenir. Koma ve solunum arrestine neden olur.

Klinik belirtiler sırası ile:

1. Dilde ve başta uyuşma
2. Bulanık görme
3. Kulak çınlaması
4. Tremor
5. Yüzde ve ekstremitelerin distalinde kas seğirmeleri
6. Bilinç kaybı
7. Tonik-klonik konvülziyonlar
8. Koma
9. Solunum depresyonu
10. KVS depresyonu

5.2 Kardiyovasküler Sistem Toksisitesi

KVS’de lokal anestezikler öncelikle miyokardı etkiler. Miyokardiyal kontraksiyon gücünü azaltırlar, miyokardda elektriksel uyarılabilirliği ve iletim hızını azaltırlar. Negatif inotropik etki nedeni ile kalp kasının kasılma gücü %25 oranında azalır. Lokal anesteziklere bağlı kardiyak toksisite diyastol fazında oluşan uzamış ve kalıcı sodyum kanal blokajı nedeniyle meydana gelir. Ayrıca kardiyak hücrelerdeki mitokondriyal metabolizmayı ve inotropik etkileri değiştirmeleri de kardiyak toksisiteye neden olur.

Lokal anestezikler düşük konsantrasyonda damar düz kasında miyojenik kasılmaya neden olur. Bu nedenle vazokonstriksiyon oluşur. Lokal anesteziklerin yüksek konsantrasyonları ise miyojenik aktiviteyi inhibe eder ve vazodilatasyona neden olur. Lokal anestezi toksisitesinde sıklıkla arteriolar vazodilatasyon nedeniyle hipotansiyon gelişir. Lokal anestezik plazma konsantrasyonu arttıkça kalpte iletim zamanı da uzar. AV nodunda oluşan depresyon PR mesafesini uzatabilir ve AV tam blok gelişmesine neden olabilir. İletim zamanı ve PR zamanının uzaması, QRS kompleksinin genişlemesi, AV blok oluşumu ventriküler fibrilasyon gibi tehlikeli aritmilere yatkınlık oluşturur. Daha yüksek plazma

konsantrasyonlarında sinoatrial iletim defekti, sinüs bradikardisi ve sinüsal arrest meydana gelir.

Lokal anestezikler düşük dozlarda sistemik olarak antiaritmik olarak kullanılabilirler. Ancak yüksek dozlarda sistemik dolaşıma geçtikleri zaman aritmojenik etki gösterirler. Özellikle lokal anesteziklerden en sık bupivakain ile aritmojenik etki görülür (62).

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma 2012/892-1086 sayılı etik kurul onayıyla yapıldı. Çalışmaya, İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Ortopedi Anabilim Dalında 2012-2013 tarihleri arası dönemde, üst ekstremiteye rejyonal intravenöz anestezi uygulanarak opere edilmiş, “İÜ İstanbul Tıp Fakültesi Anesteziyoloji AD Periferik Sinir Bloğu Takip Formu” eksiksiz olarak doldurulmuş hastalar retrospektif olarak incelendi. 18-80 yaş aralığında, Amerikan Anestezistler Derneğinin (ASA) önerdiği preoperatif fiziksel durum sınıflamasına göre sınıflandırılarak ASA I ve II olan erişkin hastalar dâhil edilip, damar yaralanması olan ve atopi öyküsü olan hastalar çalışmaya dâhil edilmedi.

Hastanemizde uygulanan rutin RİVA prosedürüne göre, hastaların genel anestezi uygulamasına hazır olacak şekilde 8 saat açlık-susuzluk sürelerini tamamlamaları gerekmektedir. İşlem, anestezi için ve acil durumda gerekli olan ilaç ve ekipmanların hazır bulundurulduğu ameliyathane şartlarında gerçekleştirilmektedir ve genel anestezi gereçleri hazır tutulmaktadır. RİVA işlemi ve operasyon süresince hastaların noninvazif kan basıncı, elektrokardiyografi (EKG) ve pulse oksimetre monitörizasyonları yapılmaktadır. Opere edilmeyecek olan ekstremiteye sedasyon veya analjezi için ilaç yapmak, sıvı infüzyonu ve acil durum için gerekli olan intravenöz kataterizasyon yapılmaktadır. RİVA için gerekli olan lokal anestezik solüsyonu, 3 mg/kg dozunda olacak şekilde %2’lik lidokain %1’lik olacak şekilde seyreltilerek, hekimin tercihinine göre magnezyum veya serum fizyolojik kullanılarak 40 ml’ye tamamlanmaktadır. RİVA yapılan ekstremiteye lokal anestezik ilaç yapmak için intravenöz kataterizasyon yapılmakta, sonrasında ekstremitenin proksimaline pamuk sarılıp iki ayrı turnike yerleştirildikten sonra esmarch bandajıyla ekstremitedeki kan boşaltılıp proksimal taraftaki turnikenin şişirilmekte ve lokal anestezik solüsyon enjekte edilmektedir. Yaklaşık 20 dakika sonra distal taraftaki turnike şişirildikten sonra proksimal taraftaki turnike indirilmektedir. Çalışmaya alınan hastaların bu koşullara uyularak operasyona alındıkları kayıtlarda görüldü. 20 adet magnezyum kullanılan (Grup M) ve 20 adet magnezyum kullanılmayan (Grup K) olmak üzere 2 ayrı grup oluşturularak hastaların verileri toplandı.

Hastalar; BMI, cinsiyet, ASA skoru, hemodinamik stabilizasyon, VAS (Vizuel analog skala) skorları ve ortaya çıkan istenmeyen etkiler yönünden incelendi.

İSTATİKSEL ANALİZLER

İstatistiksel analizlerde JMP 11,0 yazılım kullanıldı. Magnezyum verilen ve verilmeyen gruplar arasındaki cinsiyet, ASA farkı pearson chi-kare testi; BMI, hemodinamik durum farkı değerlendirilmeleri One-Way ANOVA testi kullanılarak yapıldı. Normal şartlar altında, normal dağılmayan ve varyansları aynı hipotezi kosullarini saglamayan verilere Wilcoxon/Kruskal-Wallis test uygulandı. Gruplar arasında giriş ve çıkış VAS skorları farkını değerlendirmek için non-parametric Wilcoxon/Kruskal-Wallis test uygulandı. p değerinin 0.05'in altında olduğu durumlar istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar olarak değerlendirildi.

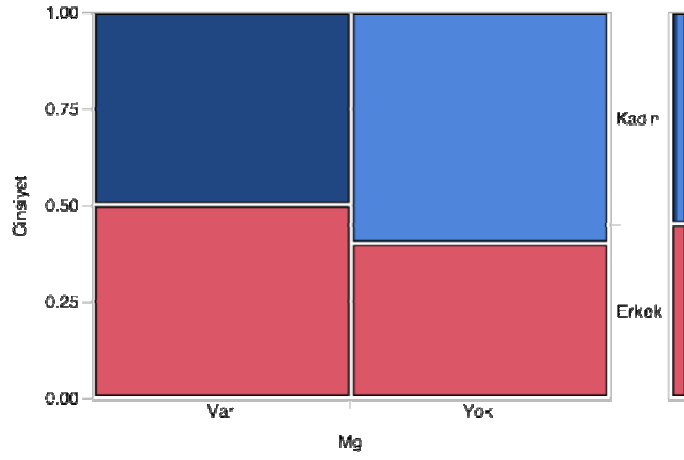
BULGULAR

Çalışmaya alınan hastaların demografik verilerinin magnezyum kullanım durumuna göre değerlendirilmesi Tablo-2’de gösterilmiştir.

Tablo 2. Demografik verilerde Magnezyum kullanımının değerlendirilmesi

		Magnezyum		
		Var	Yok	p-value
Cinsiyet n (%)				
	Erkek	10 (%55,5)	8 (%44,5)	0.52 ^a
	Kadın	10 (%45,4)	12 (%54,6)	
ASA n (%)				
	1	15 (%50)	15 (%50)	1 ^a
	2	5 (%50)	5 (%50)	
BMI (mean±SD)		26,35 ± 1,05	23,65 ± 1,05	0.64 ^b
<i>p</i> -value < 0.05 anlamlı olarak kabul edilmiştir*, pearson chi-kare testi ^a , One-Way ANOVA ^b				

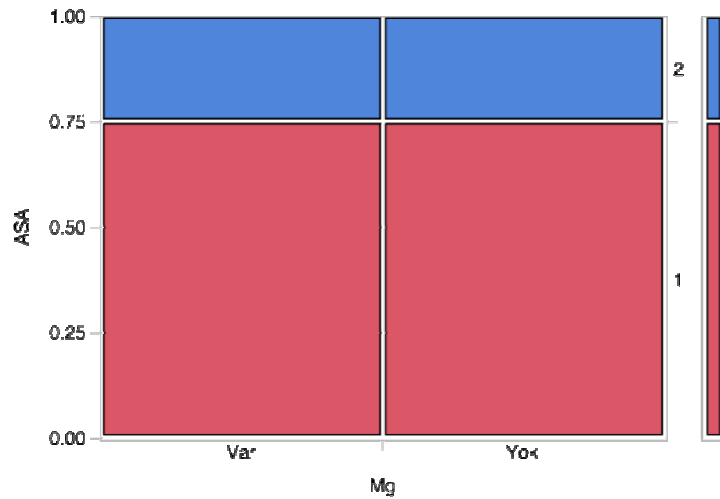
Çalışmaya dâhil edilen hastalardan, %55 olgunun kadın (n=22), %45 olgunun erkek (n=18) olduğu saptandı. Cinsiyetin magnezyum verilme durumuyla olan ilişkisi Şekil-1’de gösterilmiştir.



p-value = 0.52; cinsiyet Mg'den bağımsız

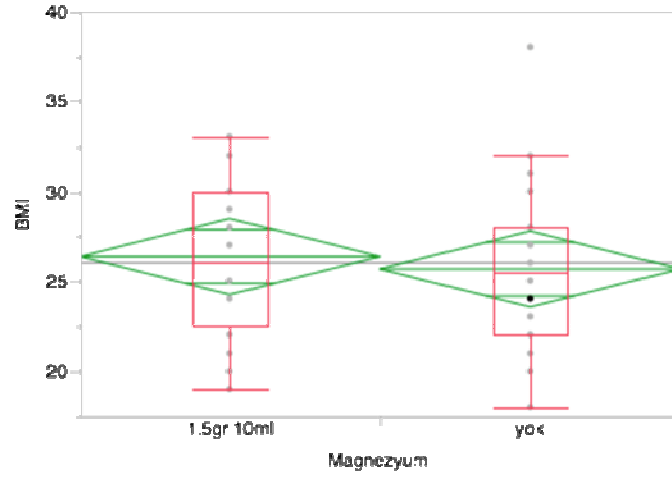
Şekil-1: Cinsiyet-Magnezyum İlişkisi

Değerlendirilmeye alınan hastaların %75'inin (n=30) ASA değeri I iken %25'inin (n=10) ASA değeri II olarak saptandı. ASA I olan hastaların %50'sinde (n=15) magnezyum uygulanmışken, %50'sinde (n=15) magnezyum uygulanmadığı; ASA II grubundaki hastaların %50'sinde magnezyum uygulanmışken %50'sinde magnezyum uygulanmadığı görüldü (p:1) (Şekil-2).



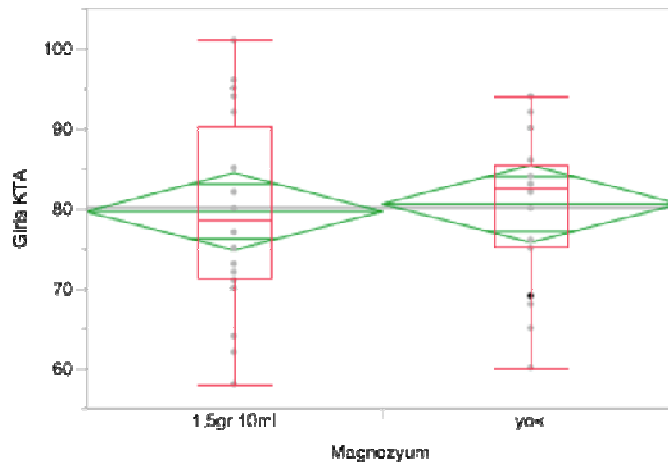
Şekil-2: ASA-Magnezyum İlişkisi

Grup M’de elde edilen BMI ortalaması ($26,35 \pm 1,05$) ile Grup K’da elde edilen BMI ortalaması ($23,65 \pm 1,05$) karşılaştırıldı. Her iki grubun BMI ortalamasının dağılımında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı ($p:0,64$) (Şekil-3).



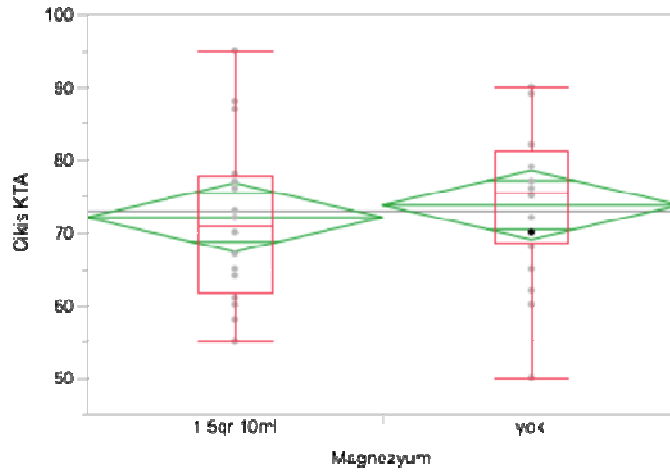
Şekil-3: BMI-Magnezyum İlişkisi

Grup M’nin giriş kalp tepe atımı (KTA) ortalaması ($79,5 \pm 2,38$) ile Grup K’nın giriş KTA ortalaması ($80,5 \pm 2,38$) karşılaştırılması sonucunda her iki grubun giriş KTA ortalamasının istatistiksel olarak dağılımında anlamlı fark olmadığı görüldü ($p:0,78$) (Şekil-4).



Şekil-4: Giriş KTA-Magnezyum İlişkisi

Grup M'nin çıkış KTA ortalaması (72 ± 2.33) ile Grup K'nın çıkış KTA ortalaması ($73,7 \pm 2,33$) karşılaştırılması sonucunda magnezyum kullanılmasının çıkış KTA'na etkisinin olmadığı istatistiksel olarak saptandı ($p:0,61$) (Şekil-5).

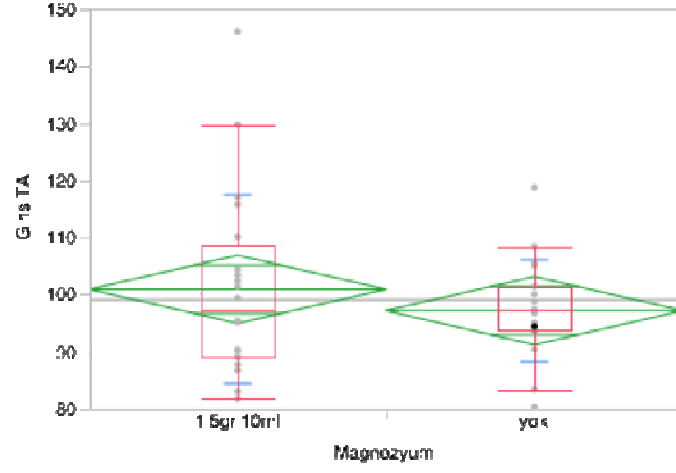


Şekil-5: Çıkış KTA-Magnezyum İlişkisi

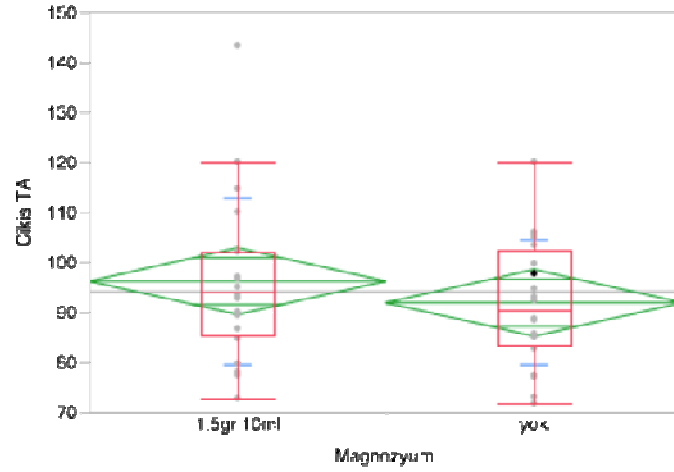
Kan basıncı kıyaslamasında ortalama kan basıncı hesabından yararlanıldı.

$$MAP = DKB + (SKB - DKB) / 3$$

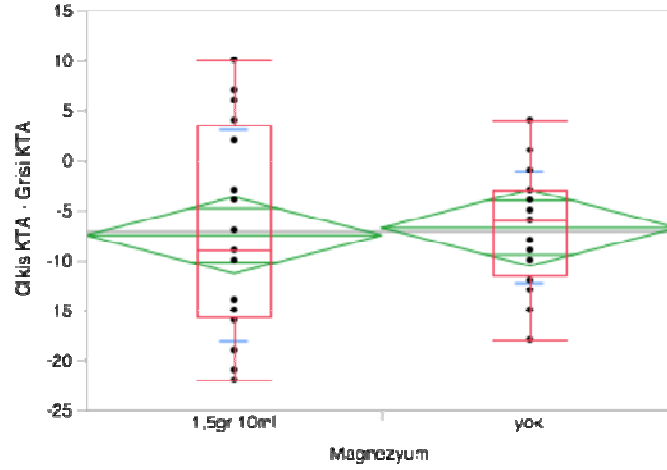
Buna göre Grup M ile Grup K'nın giriş tansiyonları değerlendirildiğinde istatistiksel ortalama değer Grup M'de $100,83 \pm 2,94$; Grup K'da $97,09 \pm 2,94$ olarak hesaplanıp, anlamlı fark bulunamadı ($p=0.38$) (Şekil-6).



Çıkış tansiyonları değerlendirildiğinde istatistiksel ortalama değer Grup M’de $96,08 \pm 3,28$; Grup K’da $91,76 \pm 3,28$ olarak hesaplanıp, anlamlı fark bulunamadı ($p:0.36$) (Şekil-7).

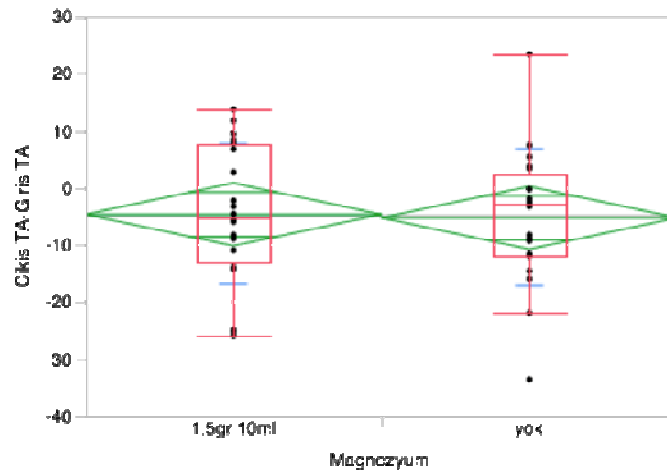


Grup M'deki Giriş-Çıkış KTA veri ortalaması ($7,55 \pm 1,88$) ile Grup K'daki Giriş-Çıkış KTA veri ortalaması ($6,8 \pm 1,88$) karşılaştırıldığında her iki grupta da istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p:0.78$) (Şekil-8).



Şekil-8: (Giriş KTA-Çıkış KTA) - Magnezyum ilişkisi

Grup M ve Grup K, tansiyon değişimleri (Giriş TA-Çıkış TA) açısından karşılaştırıldığında istatistiksel ortalama değer Grup M'de $4,74 \pm 2,71$; Grup K'da $5,33 \pm 2,71$ olarak hesaplanıp anlamlı fark bulunamamıştır ($p:0.88$) (Şekil-9).



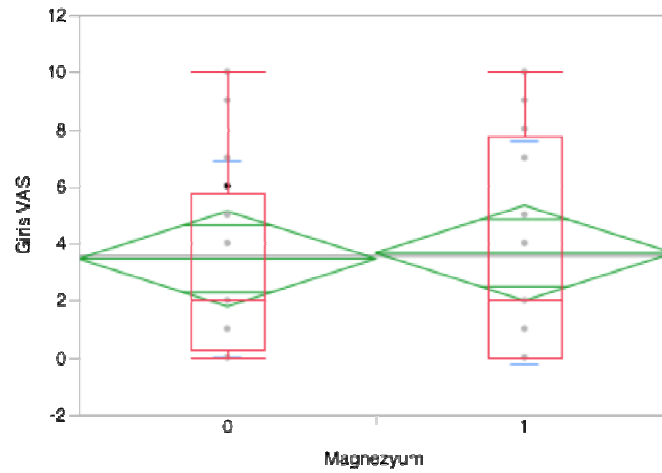
Şekil-9: (Giriş TA - Çıkış TA) - Magnezyum ilişkisi

Magnezyumun hemodinamik parametrelere etkisi Tablo 3' de gösterilmiştir.

Tablo 3. Magnezyum kullanılıp kullanılmama durumuna göre hemodinamik parametreler

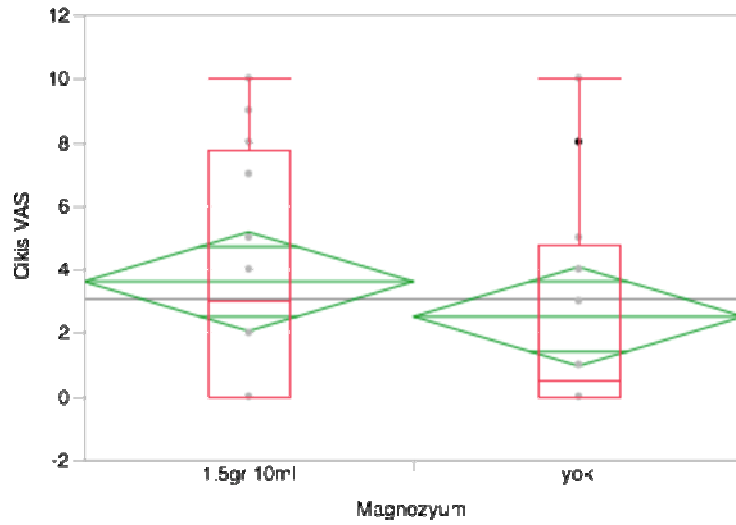
	Magnezyum		p-value
	Var	Yok	
Giriş KTA (mean±SD)	79,5 ± 2,38	80,5 ± 2,38	0,78 ^b
Çıkış KTA (mean±SD)	72 ± 2,33	73,7±2,33	0,61 ^b
Giriş KTA - Çıkış KTA (mean±SD)	7,55 ± 1,88	6,8 ± 1,88	0,78 ^b
Giriş TA (mean±SD)	100,83 ± 2,94	97,09 ± 2,94	0,38 ^b
Çıkış TA(mean±SD)	96,08 ± 3,28	91,76 ± 3,28	0,36 ^b
Giriş TA - Çıkış TA (mean±SD)	4,74 ± 2,71	5,33 ± 2,71	0,88 ^b
<i>p</i> -value < 0.05 anlamlı olarak kabul edilmiştir*, pearson chi-kare testi ^a , One-Way ANOVA ^b			

Giriş VAS skorlarının magnezyum kullanımıyla bağlantısı değerlendirildi. Magnezyum verilen grup giriş VAS ile magnezyum verilmeyen grup giriş VAS değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı (p:0,88) (Şekil-10).



Şekil-10: Giriş VAS- Magnezyum İlişkisi

Çıkış VAS skorlarının magnezyum kullanımıyla bağlantısı değerlendirildi. Magnezyum verilen grup ile magnezyum verilmeyen grup çıkış VAS değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı görüldü ($p:0.36$) (Şekil-11).



Şekil-11: Çıkış VAS- Magnezyum İlişkisi

Çalışmaya alınan hastalar değerlendirildiğinde, magnezyum kullanılan hasta grubunda ve magnezyum kullanılmayan hasta grubunda 1'er tane turnike ağrısı olduğu görüldü. Aynı zamanda her iki grupta da 1'er hastada muhtemel turnike kaçağı nedeniyle lokal anestezi sistemik belirtileri gözleendiği belirlendi. Magnezyum kullanılmayan gruptaki hastada konuşmada peltekleşme, nistagmus ve şuurda bulanıklık gözleendiği, maske oksijen ile basınçlı ventilasyon ile 30-40 sn sonrasında genel durumun düzeldiği, magnezyum kullanılan gruptaki hastada ağızda acı tat hissi olduğu ve operasyon için yeterli anestezi sağlanamadığı için genel anesteziye geçildiği kayıtlarda görüldü. Magnezyum kullanılan grup ile magnezyum kullanılmayan grup, istenmeyen etkilerin oluşması açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p:1$).

TARTIŞMA

Bu çalışmada kliniğimizde üst ekstremitte operasyonlarında rejyonal intravenöz anestezi uygulanmış 40 vaka incelendi. Magnezyum kullanılan ve magnezyum kullanılmayan olarak iki ayrı grup oluşturulup komplikasyon gelişimi, sedasyon durumu, anestezi başarısı, hemodinamik parametreler, operasyon sonrası VAS skor değerlendirmesi açısından incelendi.

RİVA, genel anestezi ile kıyaslandığında daha düşük maliyetli, kolay uygulanabilir olması, ameliyat sonrası komplikasyonların daha az olması, operasyon için elverişli bir ortam sağlaması, daha hızlı uygulanabilmesi ve hızlı derlenme sağlaması nedeniyle distal üst ekstremitte (el, el bileği ve ön kol) operasyonlarında tercih edilen yöntem olmuştur (44,63).

RİVA uygulanırken 3 mg/kg dozunda lidokain ya da 200mg dozunda %0,5 prilokain 40 ml hacimde olacak şekilde serum fizyolojik ile sulandırılarak kullanılır. Bizim hastanemiz de 3 mg/kg lidokain serum fizyolojik ile sulandırılarak 40 ml hacimde uygulanır. Son yıllarda lokal anestezik dozu ve konsantrasyonu azaltılarak toksik yan etkiler azaltılmaya çalışılmıştır; bununla birlikte etkinliğini arttırmak amacıyla bazı adjuvan ilaçların kullanımı ile ilgili birçok çalışma yayınlanmıştır (55,56). Adjuvan ilaçlar ile anestezi derinliğinin arttırılması ve uzun sürmesi, hemodinaminin daha stabil olması, peroperatif oluşabilecek komplikasyonların azaltılması amaçlanmıştır (64–66). RİVA'nın etkisi, turnike indirilmesini takiben geçtiği için postoperatif ağrı kontrolüne yardımcı bir yöntem değildir. Adjuvan ilaçların kullanılmaya başlamasıyla turnike indirildikten sonra hissedilen ağrının azaldığına dair çalışmalar yapılmıştır (55,63,67). Adjuvan ilaç olarak ketamin ve deksmedetomidinin karşılaştırıldığı bir çalışmada, 72 hasta kontrol grubuyla beraber üç grupta incelenmiş ve duyuşal ve motor blok başlangıç ve derlenme süreleri, turnike indirildikten sonraki ağrı derecesi, ilk analjezik ihtiyacı zamanı ve yan etkiler kayıt edilmiştir. Duyusal ve motor blok başlama zamanlarının ketamin kullanılan grupta daha kısa sürdüğü, postoperatif analjezik ihtiyacının da deksmedetomidinin kullanılan grupta daha geç başladığı görülmüştür. Bununla birlikte her iki grupta da plasebo kullanılan gruba göre turnike indirildikten sonra olan ağrı derecesi daha düşük bulunmuştur (55). Kalsiyum iyonu, lokal anesteziklerin analjezik etkisinde önemli bir role sahiptir. Duyusal nöronlar dört çeşit voltaj bağımlı kalsiyum kanallarına sahiptirler ve bunlardan iki tanesi periferik nöronlardan nörotransmitter salınımını sağlamaktadır. Farelerle yapılan bir çalışmada, kalsiyum kanal blokerlerinin antinosiseptif etkisi gösterilmiştir (63).

Omote ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada kalsiyum kanal blokerlerinin spinal anestezide kullanılan lokal anesteziklerin etkisini potasyalize ettiğini göstermişlerdir. Bunu da kalsiyum kanal blokerlerinin aynı zamanda sodyum kanal blokajı yaparak aksonal iletimin engellenmesine neden olmalarına bağlamışlardır (67). Adjuvan ilaç olarak bir kalsiyum kanal blokeri olan diltizemin 0,2 mg/kg dozunda kullanıldığı, 40 hasta üzerinden yapılan bir çalışmada diltizemin peroperatif ve postoperatif analjezik etkiyi herhangi bir yan etkiye neden olmadan arttırdığı görülmüştür (68).

Magnezyumun anestezide klinik kullanımı ile ilgili yapılan birçok çalışma mevcuttur (25–27). Elektif abdominal histereskopi yapılan hastalara operasyona başlamadan önce magnezyum verdiklerinde özellikle ağrının yoğun olduğu bilinen ilk 6 saatte, magnezyum uygulanmayan hastalarla karşılaştırıldığında opioid ihtiyaçlarının belirgin olarak azaldığı görülmüştür (69). Benzer bir çalışma da 2014 yılında Mehrdad Mesbah Kiaee ve arkadaşları tarafından yapılmış ve koroner arter baypas grefti operasyonuna giren 150 hasta trakeal entübasyondan 90 sn önce 1,5 mg/kg dozunda lidokain, 50 mg/kg magnezyum ve normal salin yapılarak 3 grupta incelenmiştir. Lidokain yapılan grupta mean arteriyel basınç (MAB) ve kalp tepe atımı (KTA) %20'den daha fazla düşüş gösterirken, magnezyum kullanılan grupta yüksek oranda hemodinamik stabilizasyonun sağlandığı görülmüştür. Salin kullanılan grupta ise MAB ve KTA'da trakeal entübasyon sonrası yükselme olduğu saptanmıştır (70). 2012 yılında Ghodratty MR ve arkadaşlarının yayınladıkları bir çalışmada magnezyum sülfatın sisatraküryumla birlikte kullanıldığında nöromusküler blokaj süresini etkileyip etkilemediği araştırılmış ve 50 mg/kg dozunda yapılan magnezyum nöromusküler blok başlangıç süresini belirgin bir şekilde kısalttığı saptanmıştır (71). Genel anestezide olduğu kadar rejyonal anestezide de magnezyum sülfat yer bulmaktadır. Arteryovenöz fistül operasyonunda aksiller brakiyal pleksus blok uygulanan kronik böbrek yetmezliği olan 80 hastada yapılan çalışmada lokal anestezik yanında verilen magnezyum sülfatın duysal ve motor blok başlangıç süresini kısalttığı tespit edilmiş ve kronik böbrek yetmezliğinde kullanılan lokal anestezik dozunu azaltmak için magnezyum sülfat eklenebileceği açıklanmıştır (72). Pascual-Ramírez J ve arkadaşları intratekal magnezyum kullanımının etkinliği ve güvenilirliğini belirlemek için bir araştırma yapmışlar ve 50-100 mg intratekal uygulanan magnezyumun opiyat analjezi süresini uzattığı ve herhangi bir güvenlik sorunu oluşturmadığı sonucuna varılmıştır (73). Turan ve arkadaşları, RİVA uygulanan 30 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada magnezyumun motor ve

duyusal blok başlangıç zamanları üzerine ve postoperatif analljezi üzerine etkisini araştırmıştır. Magnezyum uygulanan grupta motor ve duyusal blok başlangıç zamanları daha erken olduğu görülmüş, postoperatif erken VAS değerleri daha düşük değerlendirilmiş ve ilk analjezi ihtiyacı süresinin daha uzun olduğu tespit edilmiştir (64).

Delhi üniversitesinde Divya Sethi, RİVA'da adjuvan ilaç olarak neostigminin kullanarak (74), Santhosh ve arkadaşları da lidokainin yanında 0,05 mg fentanil ve 0,5 mg veküronyum kullanarak araştırma yapmışlardır (75). Hemodinamik parametreleri değerlendirdiklerinde iki çalışmada da kontrol grubuna göre farklılık saptanmamıştır. Çakmak ve arkadaşlarının yaptığı bir başka çalışmada 60 hasta, 3 grupta incelenmiştir. Birinci grupta sadece lidokain kullanılırken, ikinci grupta lidokain ile birlikte lornoksikam, üçüncü grupta da lidokain ve lornoksikama ek olarak transdermal nitroglicerine yapılmıştır. Üç grupta da hemodinamik parametrelerde fark bulunmamıştır (65). Turan ve arkadaşlarının yaptığı, lidokainin yanında magnezyum kullanılan çalışma sonucunda da magnezyumlu grup ve magnezyumsuz grup arasında hemodinamik yönden farklılığın olmadığı görülmüştür (64). Biz de yaptığımız çalışma da magnezyum kullanılan grup ile magnezyum kullanılmayan gruptaki hemodinamik parametreleri incelediğimizde anlamlı farka rastlamadık.

Honarmand ve arkadaşları 90 hasta üzerinde yaptığı bir çalışmada, 3 grup oluşturarak inceleme yapmıştır. Birinci grupta %2'lik lidokain serum fizyolojik kullanılarak 40ml hacim elde edilip uygulanmış, ikinci grupta %2'lik lidokain, 8mg ondansetron ve serum fizyolojik kullanılarak 40 ml hacim elde edilip uygulanmıştır. Üçüncü grupta da %2'lik lidokain, serum fizyolojik kullanılarak 40 ml hacim elde edilip uygulanmış ve aynı zamanda 8 mg ondansetron işlem yapılmayan ekstremitede açılan damar yolundan uygulanmıştır. Bu üç grubun postoperatif erken dönem VAS değerlerine bakıldığında ikinci grupta diğerlerine göre daha düşük değerler saptanmıştır (66). Bansal ve arkadaşları 40 hasta üzerinden yaptığı başka bir çalışmada butarfanolün postoperatif erken VAS değerine etkisini incelemiş ve butarfanol kullanılan grupta postoperatif erken dönem VAS değerleri daha düşük değerlendirilmiş (76). Metoklopramid, kolinerjik etkili ve merkezi sinir sistemi agonisti olan dopamin antagonistidir. Analjezik etkisinin nedeni olarak da prolaktin salınımını azaltması gösterilmiştir ve propofol ağrısının giderilmesinde kullanılabildiğine dair çalışmalar yayınlanmıştır (77–79). Safavi ve arkadaşları da %2'lik lidokaine eklenen 10 mg metoklopramid ile yapılan RİVA'da postoperatif erken dönemde, kontrol grubuna göre ve

intravenöz metoklopramid yapılan gruba göre daha düşük VAS değerleri elde etmişlerdir (80). Turan ve arkadaşlarının magnezyum kullanarak yaptığı çalışmada da; magnezyum kullanılan grupta ölçülen postoperatif erken VAS skor değerleri kontrol grubuna göre daha düşük bulunmuştur. Bizim çalışmamızda postoperatif erken VAS değerlerini karşılaştırdığımızda, diğer çalışmalardan farklı olarak, magnezyum kullanılan grup ile kontrol grubu arasında belirgin fark görülmedi.

Klonidin, spinal kord dorsal boynuzdaki alfa-2 reseptörlerine stimulan etki göstermektedir. Ancak klonidin RİVA'ya eklendiği zaman santral mekanizmalar etkili olmayabilir. Klonidinin, periferik analjeziyi artırma mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte, bununla ilgili birçok hipotez ortaya sürülmüştür. Klonidin periferik nosiseptif A-delta ve C liflerinin aksiyon potansiyeli iletimini selektif olarak inhibe etmektedir (81,82). Ayrıca lokalize vazokonstriksiyona neden olur ve vasküler geçirgenliğin azalmasıyla lokal anestezi etkisinin uzamasına neden olur (83). Aktive edilmiş katyon akımlarının hiperpolarizasyonuna neden olması klonidini periferik analjeziyi sağlamasının önemli bir nedenidir (84). Ivie ve arkadaşlarının RİVA'da lidokain ile birlikte klonidin kullanımının etkisini araştırdıkları bir çalışmada 12'şer kişilik 5 hasta grubu oluşturmuşlardır. Bunlardan bir tanesi kontrol grubu olmakla birlikte diğer dört grupta artan dozlarda klonidin kullanılmıştır. 5 gruptaki oluşan istenmeyen bulgular değerlendirildiğinde, istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (56). Japonya'da 40 hasta üzerinde 2 grupta yapılan bir çalışmada, birinci grupta 3 mg/kg dozunda %2'lik lidokain salin ile 40 ml'ye tamamlanarak uygulanmış, ikinci grupta lidokaine 50 mcg/kg dozunda midazolam eklenip salin ile 40 ml'ye tamamlanarak uygulanmış. İki grup karşılaştırıldığında turnike ağrısı skorları midazolam kullanılan grupta belirgin olarak daha düşük derecede saptanmıştır (85). Şen ve arkadaşlarının yaptığı ve 3 gruptan oluşan bir çalışmada kontrol grubunun yanında, bir grupta lidokainle birlikte 300 mg parasetamol uygulanmış, diğer grupta da standart RİVA uygulaması ile birlikte iv 300 mg parasetamol olarak uygulanmıştır. Her üç grupta istenmeyen etkiler karşılaştırıldığında anlamlı fark bulunamamıştır (86). Turan ve arkadaşlarının da RİVA'da magnezyum kullanımı ile ilgili yaptığı çalışmada, magnezyum kullanılan grup ve magnezyum kullanılmayan grup karşılaştırıldığında istenmeyen etkiler yönünden istatistiksel olarak farklılığın olmadığı görülmüştür (64). Biz de yaptığımız çalışmada benzer olarak kontrol grubu ile magnezyum kullanılan grup arasında istenmeyen etkiler yönünden bir fark olmadığını sonucuna vardık.

SONUÇ

RİVA’da adjuvan ilaç olarak magnezyum kullanımının etkilerini değerlendirmek için retrospektif olarak yaptığımız araştırmamızda, birincil sonuç olarak, kullanılan 3 mg/kg lidokaine eklenen 1,5 gr magnezyum miktarının, VAS skorları üzerine etkisini değerlendirdiğimizde, sadece 3 mg/kg lidokain kullanılan kontrol grubundan anlamlı olarak farklılık göstermediğini saptadık. Bununla birlikte, lidokaine magnezyum eklenmesinin oluşan istenmeyen etkiler açısından ve hemodinamik değişiklikler yönünden bir farklılık oluşturmadığını tespit ettik.

RİVA’nın ortopedik ön kol ve el cerrahisinde, hem maliyet etkinliği açısından, hem de uygulama kolaylığı açısından seçkin bir yöntem olduğunu düşünüyoruz. Buna ek olarak, turnike ile ilgili sorun yaşanmayan ve kısa süren operasyonlarda kusursuza yakın analjezi sağlanmasıyla da, üst ekstremitenin distal cerrahilerinde tercih edilebileceği kanaatindeyiz.

RİVA’nın etkin bir anestezi yöntemi olarak kullanıldığı bilinmektedir ancak çalışmamızda adjuvan olarak uyguladığımız magnezyumun etkisizliğini saptadık. Bu nedenle RİVA uygulamalarında adjuvan olarak önermemekteyiz. Fakat RİVA uygulamalarında başarıyla uygulanan pek çok diğer adjuvan mevcut olduğu için, başka ajanlarla ilgili ileri araştırmalardan etkin sonuçlar alınabileceğini düşünüyoruz.

REFERANSLAR

1. Hannington-Kiff JG. Bier's block revisited: intercuff block. J R Soc Med. 1990; 83(3): 155–8. Available from: <http://jrs.sagepub.com/content/83/3/155.short>
2. Süer AH, Dagli G, Cosar A, Kurt E, Kisakol M, Ergin A. Morfin Eklenmesi, RIVA'da Lokal Anestezik Ajan Gereksinimini Azaltir mi? AGRI-Istanb-. 1997; 9: 38–43.
3. Özylçın SN, Erdine S. Üst ekstremité somatik blokları. Erdine Özylçın SN Raj PP Heavner J Aldemir T Ücel Ed Rejyoner Anestezi Istanb Nobel Tıp. 2005; 83–108.
4. Rodolà F, Vagnoni S, Ingletti S. An update on intravenous regional anaesthesia of the arm. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2003; 7: 131–8. Available from: <http://www.europeanreview.org/wp/wp-content/uploads/91.pdf>
5. Larson L. Anestezi Tarihi. In: Akkaya O, editor. Temel Anestezi. 5th ed. Ankara, Turkey: Gunes Tıp Kitabeveri; 2010. p. 3–10.
6. Okten F, Cakar T. Lokal anestezikler. In: Guldugus F, Gurkan Y, editors. Rejyonal Anestezi. 1st ed. Istanbul / Turkey: Nobel Tıp Kitabevi; 2013. p. 21–51.
7. Hadzic A, Yilmaz H. Lokal anestezikler. In: E. Kurt, editor. Periferik Sinir Bloklari ve Ultrason Esliğinde Rejyonal Anestezi için Anatomi. 2nd ed. Ankara, Turkey: Gunes Tıp Kitabeveri; 2013. p. 29–40.
8. B. C. Berde, G. R. Strichartz. Local Anesthetics. In: R. D. Miller, editor. Miller's Anesthesia. 7th ed. Philedelphia, USA: Churcill Livingstone; 2009. p. 913–39.
9. Herroeder S, Schönherr ME, De Hert SG, Hollmann MW. Magnesium—essentials for anesthesiologists. Anesthesiology. 2011; 114(4): 971–93. Available from: http://journals.lww.com/anesthesiology/Abstract/2011/04000/Magnesium_Essentials_for_Anesthesiologists.37.aspx
10. Dube L, Granry J-C. The therapeutic use of magnesium in anesthesiology, intensive care and emergency medicine: a review. Can J Anaesth . 2003 ; 50(7): 732–46. Available from: <http://link.springer.com/article/10.1007/BF03018719>

11. Aldrete JA. Magnesium physiology and pharmacology in anesthesia. *Anesth Rev.* 1987; 14: 33–9.
12. Fawcett WJ, Haxby EJ, Male DA. Magnesium: physiology and pharmacology. *Br J Anaesth.* 1999; 83(2): 302–20. Available from: <http://bjaoxfordjournals.org/content/83/2/302.short>
13. Imer M, Omay B, Uzunkol A, Erdem T, Sabanci PA, Karasu A, et al. Effect of magnesium, MK-801 and combination of magnesium and MK-801 on blood–brain barrier permeability and brain edema after experimental traumatic diffuse brain injury. *Neurol Res.* 2009; 31(9): 977–81. Available from: <http://www.maneyonline.com/doi/abs/10.1179/174313209X385617>
14. Wong GK, Chan MT, Poon WS, Boet R, Gin T. Magnesium therapy within 48 hours of an aneurysmal subarachnoid hemorrhage: neuro-panacea. *Neurol Res.* 2006; 28(4): 431–5. Available from: <http://www.maneyonline.com/doi/abs/10.1179/016164106X115035>
15. Bickford CD, Magee LA, Mitton C, Kruse M, Synnes AR, Sawchuck D, et al. Magnesium sulphate for fetal neuroprotection: a cost-effectiveness analysis. *BMC Health Serv Res.* 2013; 13(1): 527. Available from: <http://www.biomedcentral.com/1472-6963/13/527/>
16. James MF. Clinical use of magnesium infusions in anesthesia. *Anesth Analg.* 1992 ; 74(1): 129–36. Available from: http://journals.lww.com/anesthesia-analgesia/Abstract/1992/01000/Clinical_Use_of_Magnesium_Infusions_in_Anesthesia.21.aspx
17. James MFM, Cork RC, Dennett JE. Succinylcholine pretreatment with magnesium sulfate. *Anesth Analg.* 1986; 65(4): 373–6. Available from: http://journals.lww.com/anesthesia-analgesia/Abstract/1986/04000/Succinylcholine_Pretreatment_with_Magnesium.12.aspx
18. Mordes JP, Wacker W. Excess magnesium. *Pharmacol Rev.* 1978; 29: 273–300.
19. Coutinho EM. Calcium, Magnesium, and Local Anesthesia. *J Gen Physiol.* 1966 ; 49(4): 845–6. Available from: <http://jgp.rupress.org/content/49/4/845.full.pdf>
20. Bristow MR, Daniels JR, Kernoff RS, Harrison DC. Effect of D600, practolol, and alterations in magnesium on ionized calcium concentration-response relationships in the

- intact dog heart. *Circ Res.* 1977; 41(4): 574–81. Available from: <http://circres.ahajournals.org/content/41/4/574.short>
21. Charbon GA. Unloading the heart by magnesium: The natural calcium competitor. *Magnesium.* 1983; 2: 36–45.
 22. Vierling W, Liebscher DH, Micke O, von Ehrlich B, Kisters K. [Magnesium deficiency and therapy in cardiac arrhythmias]. *Dtsch Med Wochenschr* 1946. 2013; 138(22): 1165–71. Available from: <http://europepmc.org/abstract/MED/23700303>
 23. Ozcan PE, Esen F. Yogun bakim unitesinde magnezyum; olmazsa olmaz. *Türk Yoğun Bakım Derneği Derg.* 2011; 9: 30–7.
 24. Khafagy HF, Osman ES, Naguib AF. Effects of different dose regimens of magnesium on pharmacodynamics and anesthetic requirements of balanced general anesthesia. *J Egypt Soc Parasitol.* 2007; 37(2): 469–82. Available from: <http://europepmc.org/abstract/MED/17985581>
 25. Ashton WB, James MFM, Janicki P, Uys PC. Attenuation of the pressor response to tracheal intubation by magnesium sulphate with and without alfentanil in hypertensive proteinuric patients undergoing caesarean section. *Br J Anaesth.* 1991; 67(6): 741–7. Available from: <http://bj.oxfordjournals.org/content/67/6/741.short>
 26. Do S-H. Magnesium: a versatile drug for anesthesiologists. *Korean J Anesthesiol.* 2013; 65(1): 4–8. Available from: <http://synapse.koreamed.org/DOIx.php?id=10.4097/kjae.2013.65.1.4>
 27. Manners JM, Nielsen MS. Magnesium flux during open heart surgery. *Anaesthesia.* 1981; 36(2): 157–66. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-2044.1981.tb08717.x/abstract>
 28. Bhatia R, Prabhakar S, Grover VK. Code Number: ni02113. *Neurol India.* 2002; 50(4): 398–407. Available from: <http://www.bioline.org.br/request?ni02113>
 29. Kolte D, Vijayaraghavan K, Khera S, Sica DA, Frishman WH. Role of Magnesium in Cardiovascular Diseases. *Cardiol Rev.* 2014; 22(4): 182–92. Available from: http://journals.lww.com/cardiologyinreview/Abstract/2014/07000/Role_of_Magnesium_in_Cardiovascular_Diseases.5.aspx

30. Aydin ON. Rejyonal intravenoz anestezi. In: Guldogus F, Gurkan Y, editors. Rejyonal Anestezi. Istanbul / Turkey: Nobel Tip Kitabevi; 2013. p. 79–89.
31. Rosenberg PH, Heavner JE. Multiple and complementary mechanisms produce analgesia during intravenous regional anesthesia. *Anesthesiology*. 1985; 62(6): 840–2. Available from: <http://europepmc.org/abstract/MED/4003822>
32. Daniel DM. Bier block. Developing countries regional anesthesia. USA: CRNA;
33. Brill S, Middleton W, Brill G, Fisher A. Bier's block; 100 years old and still going strong! *Acta Anaesthesiol Scand*. 2004; 48(1): 117–22. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1399-6576.2004.00280.x/full>
34. Narinder R. Intravenous regional anesthesia. *Tech Reg Anesth Pain Manag*. 2000; 4(1): 51–3.
35. Magora F, Stern I, Zylber-Katz E. Prolonged effect of bupivacaine hydrochloride after cut release in i.v. regional anaesthesia. *Br J Anaesth*. 1980; 52: 1131–6.
36. Raj PP, Garcia CE, Burleson JW, Jenkins MT. The site of action of intravenous regional anesthesia. *Anesth Analg*. 1972; 51(5): 776–86. Available from: http://journals.lww.com/anesthesia-analgesia/Abstract/1972/09000/The_Site_of_Action_of_Intravenous_Regional.29.aspx
37. Ozyalcin SN, Erdine S. Inravenöz rejyonel anestezi. In: Ozyalcin S, editor. Rejyonal Anestezi. 1st ed. Istanbul / Turkey: Nobel Tip Kitabevi; 2005. p. 79–88.
38. ROSENBERG PH. Intravenous regional anesthesia: nerve block by multiple mechanisms. *Reg Anesth Pain Med*. 1993; 18(1): 1–5. Available from: http://journals.lww.com/rapm/Abstract/1993/18010/Intravenous_Regional_Anesthesia__Nerve_Block_by.1.aspx
39. Bannister M. Bier's block. *Anaesthesia*. 1997; 52(7): 713. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9244045>
40. Collins VJ. Principles of Anesthesiology: General and Regional Anesthesia. Pennsylvania, USA: Lea & Febiger; 1993.

41. Henderson CL, Warriner CB, McEwen JA, Merrick PM. A North American survey of intravenous regional anesthesia. *Anesth Analg*. 1997; 85(4): 858–63. Available from: http://journals.lww.com/anesthesia-analgesia/Abstract/1997/10000/A_North_American_Survey_of_Intravenous_Regional.27.aspx
42. Blond L, Madsen JL. Exsanguination of the upper limb in healthy young volunteers. *J Bone Joint Surg Br*. 2002; 84(4): 489–91. Available from: <http://www.bjj.boneandjoint.org.uk/content/84-B/4/489.short>
43. Pauers RS, Carocci MA. Low pressure pneumatic tourniquets: effectiveness at minimum recommended inflation pressures. *J Foot Ankle Surg Off Publ Am Coll Foot Ankle Surg*. 1993; 33(6): 605–9. Available from: <http://europepmc.org/abstract/MED/7894409>
44. Okten F, Cakar T, Leblebici KS. Lokal anestezi. In: Guldogus F, Gurkan Y, editors. *Rejyonal Anestezi*. 1st ed. Istanbul / Turkey: Nobel Tip Kitabevi; 2013. p. 79–89.
45. Finucane BT, McClain DA, Smith SR. A Double-Blind Comparison of Etidocaine and Lidocaine for IV Regional Anesthesia. *Reg Anesth Pain Med*. 1980; 5(4): 17–8. Available from: http://journals.lww.com/rapm/Abstract/1980/10000/A_Double_Blind_Comparison_of_Etidocaine_and.7.aspx
46. Sukhani R, Garcia CJ, Munhall RJ, Winnie AP, Rodvold KA. Lidocaine disposition following intravenous regional anesthesia with different tourniquet deflation techniques. *Anesth Analg*. 1989; 68(5): 633–7. Available from: http://journals.lww.com/anesthesia-analgesia/Abstract/1989/05000/Lidocaine_Disposition_following_Intravenous.16.aspx
47. Bier A. Über einen neuen Weg, Lokalanästhesie an den Gliedmaßen zu erzeugen. *Arch Klin Chir*. 1908; 86: 1007–16.
48. Bradford EM. Haemodynamic changes associated with the application of lower limb tourniquets. *Anaesthesia*. 1969; 24(2): 190–7. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-2044.1969.tb02837.x/abstract>
49. Tecimer T, Yedek I. Ekstremité cerrahisinde turnike kullanımı. *Acta Orthop Traumatol Turc*. 1995; 29: 172–6.
50. CREWS JC, DENSON DD, HILGENHURST G, BRIDENBAUGH PO, LEAVITT B, STUEBING RC. Tourniquet pain: the response to the maintenance of tourniquet

- inflation on the upper extremity of volunteers. *Reg Anesth Pain Med.* 1991; 16(6): 314 – hyhen. Available from: http://journals.lww.com/rapm/Abstract/1991/16060/Tourniquet_Pain__The_Response_to_the_Maintenance.3.aspx
51. Biscopio J, Michaelis G, Hempelmann G. [Behavior of plasma concentrations of prilocaine following intravenous regional anesthesia and their relation to methemoglobinemia]. *Reg-Anaesthesie.* 1988; 11(2): 35–9. Available from: <http://europepmc.org/abstract/MED/3406467>
 52. Mabee J, Orlinsky M. Bier block exsanguination: a volumetric comparison and venous pressure study. *Acad Emerg Med.* 2000; 7(2): 105–13. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1553-2712.2000.tb00510.x/abstract>
 53. EL-HASSAN K, Hutton P, Black AMS. Venous pressure and arm volume changes during simulated Bier's block. *Anaesthesia.* 1984; 39(3): 229–35. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-2044.1984.tb07232.x/full>
 54. Niemi TT, Kuitunen AH, Vahtera EM, Rosenberg PH. Haemostatic changes caused by iv regional anaesthesia with lignocaine. *Br J Anaesth.* 1996; 76(6): 822–8. Available from: <http://bja.oxfordjournals.org/content/76/6/822.short>
 55. Kumar A, Sharma DK, Datta B. Addition of ketamine or dexmedetomidine to lignocaine in intravenous regional anesthesia: A randomized controlled study. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol.* 2012; 28(4): 501. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3511950/>
 56. Ivie CS, Viscomi CM, Adams DC, Friend AF, Murphy TR, Parker C. Clonidine as an adjunct to intravenous regional anesthesia: A randomized, double-blind, placebo-controlled dose ranging study. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol.* 2011; 27(3): 323. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3161454/>
 57. Werk LN, Lewis M, Armatti-Wiltout S, Loveless EA. Comparing the Effectiveness of Modified Forearm and Conventional Minidose Intravenous Regional Anesthesia for Reduction of Distal Forearm Fractures in Children. *J Pediatr Orthop.* 2008; 28(4): 410–6. Available from: http://journals.lww.com/pedorthopaedics/Abstract/2008/06000/Comparing_the_Effectiveness_of_Modified_Forearm.4.aspx

58. Suresh S, Wheeler M, Patel A, others. Case series: IV regional anesthesia with ketorolac and lidocaine: is it effective for the management of complex regional pain syndrome 1 in children and adolescents? *Anesth Analg.* 2003; 96(3): 694–5. Available from: http://journals.lww.com/anesthesia-analgesia/Abstract/2003/03000/Case_Series_IV_Regional_Anesthesia_with_Ketorolac.11.aspx
59. Rowbotham MC. Pharmacologic management of complex regional pain syndrome. *Clin J Pain.* 2006; 22(5): 425–9. Available from: http://journals.lww.com/clinicalpain/Abstract/2006/06000/Pharmacologic_Management_of_Complex_Regional_Pain.4.aspx
60. Jadad AR, Carroll D, Glynn CJ, McQuay HJ. Intravenous regional sympathetic blockade for pain relief in reflex sympathetic dystrophy: a systematic review and a randomized, double-blind crossover study. *J Pain Symptom Manage.* 1995; 10(1): 13–20. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/088539249400064R>
61. Hord AH, Rooks MD, Stephens BO, Rogers HG, Fleming LL. Intravenous regional bretylium and lidocaine for treatment of reflex sympathetic dystrophy: a randomized, double-blind study. *Anesth Analg.* 1992; 74(6):818–21. Available from: http://journals.lww.com/anesthesia-analgesia/Abstract/1992/06000/Intravenous_Regional_Bretylium_and_Lidocaine_for.7.aspx
62. Dewale S, Santos AC. Lokal anesteziyelerin toksisitesi. In: Kurt E, editor. *Periferik Sinir Blokları ve Ultrason Eşliğinde Rejyonel Anestezi için Anatomi*. 2nd ed. Ankara, Turkey: Gunes Tip Kitabevi; 2013. p. 119–23.
63. Miranda HF, Bustamante D, Kramer V, Pelissier T, Saavedra H, Paeile C, et al. Antinociceptive effects of Ca^{2+} channel blockers. *Eur J Pharmacol.* 1992; 217(2): 137–41. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/001429999290833P>
64. Turan A, Memis D, Karamanlioglu B, Güler T, Pamukcu Z. Intravenous regional anesthesia using lidocaine and magnesium. *Anesth Analg.* 2005; 100(4): 1189–92. Available from: http://journals.lww.com/anesthesia-analgesia/Abstract/2005/04000/Intravenous_Regional_Anesthesia_Using_Lidocaine.47.aspx
65. Cakmak BM, Cakmak G, Akpek E, Arslan G, Sahin MS. Peri-and Postanalgesic Properties of Lidokain, Lornoxicam, and Nitroglycerine Combination at Intravenous

- Regional Anesthesia. *BioMed Res Int.* 2014; 2014. Available from: <http://www.hindawi.com/journals/bmri/2014/737109/abs/>
66. Honarmand A, Safavi M, Adineh-Mehr L. Effect of adding 8 milligrams ondansetron to lidocaine for Bier's block on post-operative pain. *Adv Biomed Res.* 2013; 2. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3905338/>
 67. Omote K, Iwasaki H, Kawamata M, Satoh O, Namiki A. Effects of verapamil on spinal anesthesia with local anesthetics. *Anesth Analg.* 1995; 80(3): 444–8. Available from: http://journals.lww.com/anesthesia-analgesia/Abstract/1995/03000/Effects_of_Verapamil_on_Spinal_Anesthesia_with.2.aspx
 68. Khanna P, Mohan VK, Sunder RA. Efficacy of diltiazem as an adjunct to lignocaine in intravenous regional anesthesia. *Saudi J Anaesth.* 2013; 7(3): 305. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3757805/>
 69. Tramer MR, Schneider J, Marti R-A, Rifat K. Role of magnesium sulfate in postoperative analgesia. *Anesthesiology.* 1996; 84(2): 340–7. Available from: http://journals.lww.com/anesthesiology/Fulltext/1996/02000/Role_of_Magnesium_Sulfate_in_Postoperative.11.as
 70. Kiaee MM, Safari S, Movaseghi GR, Dolatabadi MRM, Ghorbanlo M, Etemadi M, et al. The Effect of Intravenous Magnesium Sulfate and Lidocaine in Hemodynamic Responses to Endotracheal Intubation in Elective Coronary Artery Bypass Grafting: A Randomized Controlled Clinical Trial. *Anesthesiol Pain Med.* 2014; 4(3). Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4164986/>
 71. Ghodraty MR, Saif AA, Kholdebarin AR, Rokhtabnak F, Pournajafian AR, Nikzad-Jamnani AR, et al. The effects of magnesium sulfate on neuromuscular blockade by cisatracurium during induction of anesthesia. *J Anesth.* 2012; 26(6): 858–63. Available from: <http://link.springer.com/article/10.1007/s00540-012-1439-x>
 72. Dogru K, Yildirim D, Ulgey A, Aksu R, Bicer C, Boyaci A. Adding magnesium to levobupivacaine for axillary brachial plexus block in arteriovenous fistule surgery. *Bratisl Lek Listy.* 2011; 113(10): 607–9. Available from: <http://europepmc.org/abstract/med/23094900>

73. Pascual-Ramírez J, Gil-Trujillo S, Alcantarilla C. Intrathecal magnesium as analgesic adjuvant for spinal anesthesia: a meta-analysis of randomized trials. *Minerva Anesthesiol.* 2013; 79(6): 667–78. Available from: <http://europepmc.org/abstract/MED/23722295>
74. Sethi D, Wason R. Intravenous regional anesthesia using lidocaine and neostigmine for upper limb surgery. *J Clin Anesth.* 2010; 22(5): 324–8. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S095281801000139X>
75. Santhosh MC, Rohini BP, Roopa S, Raghavendra PR. Study of 0,5% lidocaine alone and combination of 0.25% lidocaine with fentanyl and vecuronium in intravenous regional anesthesia for upper limb surgeries. *Rev Bras Anesthesiol.* 2013; 63(3): 254–7.
76. Bansal A, Gupta S, Sood D, Kathuria S, Tewari A. Bier's block using lignocaine and butorphanol. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol.* 2011; 27(4): 465. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3214549/>
77. Kandler D, Lisander B. Analgesic action of metoclopramide in prosthetic hip surgery. *Acta Anaesthesiol Scand.* 1993; 37(1): 49–53. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1399-6576.1993.tb03597.x/abstract>
78. Ozucelik DN, Karaca MA, Sivri B. Effectiveness of pre-emptive metoclopramide infusion in alleviating pain, discomfort and nausea associated with nasogastric tube insertion: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Int J Clin Pract.* 2005; 59(12): 1422–7. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1368-5031.2005.00712.x/full>
79. Fujii Y, Nakayama M. RETRACTED ARTICLE: A lidocaine/metoclopramide combination decreases pain on injection of propofol. *Can J Anesth Can Anesth.* 2005; 52(5): 474–7. Available from: <http://link.springer.com/article/10.1007/BF03016525>
80. Safavi M, Honarmand A, Yazdanpanah A. Adding metoclopramide to lidocaine for intravenous regional anesthesia in trauma patients. *Adv Biomed Res.* 2014; 3. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3949339/>
81. Butterworth JF, Strichartz GR. The alpha2-adrenergic agonists clonidine and guanfacine produce tonic and phasic block of conduction in rat sciatic nerve fibers. *Anesth Analg.* 1993; 76: 295–301.
82. Gaumann DM, Brunet PC, Jirounek P. Clonidine enhances the effects of lidocaine on C-fiber action potential. *Anesth Analg.* 1992; 74(5): 719–25. Available from:

http://journals.lww.com/anesthesia-analgesia/Abstract/1992/05000/Clonidine_Enhances_the_Effects_of_Lidocaine_on.17.aspx

83. Hutschala D, Mascher H, Schmetterer L, Klimscha W, Fleck T, Eichler H-G, et al. Clonidine added to bupivacaine enhances and prolongs analgesia after brachial plexus block via a local mechanism in healthy volunteers. *Eur J Anaesthesiol.* 2004; 21(03): 198–204. Available from: http://journals.cambridge.org/abstract_S0265021504003060

84. Kroin JS, Buvanendran A, Beck DR, Topic JE, Watts DE, Tuman KJ (2004) Clonidine prolongation of lidocaine analgesia after sciatic nerve block in rats is mediated via the hyperpolarization-activated cation current, not by alpha-adrenoreceptors. *Anesthesiology.* 101: 488–94.

85. Farouk S, Aly A. Quality of lidocaine analgesia with and without midazolam for intravenous regional anesthesia. *J Anesth.* 2010; 24(6): 864–8. Available from: <http://link.springer.com/article/10.1007/s00540-010-1015-1>

86. Sen H, Kulahci Y, Bicerer E, Ozkan S, Dagl G, Turan A. The analgesic effect of paracetamol when added to lidocaine for intravenous regional anesthesia. *Anesth Analg.* 2009; 109(4): 1327–30. Available from: http://journals.lww.com/anesthesia-analgesia/Abstract/2009/10000/The_Analgesic_Effect_of_Paracetamol_When_Added_to.50.aspx