

**T.C.
EGE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**LOKAL ANESTEZİ UYGULANMIŞ RATTUS ALBINUSLARIN
SİYATİK SINIRLARINDE OLUŞAN MORFOLOJİK
DEĞİŞİKLİKLERİN IŞIK VE ELEKTRON MİKROSKOBİK
DÜZEYDE İNCELENMESİ**

**Histoloji ve Embriyoloji programı
DOKTORA TEZİ**

T 88240

Veteriner Hekim ALTUĞ YAVAŞOĞLU

Danışman Öğretim Üyesi

Prof. Dr. Mine ERTEM YURTSEVEN

İZMİR-1999

**T.C. YÜKSEKÖĞRETİM KURULU
DOKÜMANTASYON MERKEZİ**

TEŞEKKÜR

Tez çalışmalarım sırasında her türlü yardımını sunan, yol gösteren ve doktora eğitimim boyunca her türlü desteği sağlayan Anabilim Dalı Başkanım ve tez danışmanım Prof. Dr. Mine ERTEM YURTSEVEN'e teşekkür ederim.

Tezimin şekillenmesi, sonuçların değerlendirilmesi ve yazımı sırasında görüşlerini aldığım Anabilim Dalı'mız Öğretim Üyeleri Doç.Dr. Ayşegül UYSAL ve özellikle teknik konularda tecrübelerinden faydalandığım ve oluşan sorunların çözülmesinde pratik kolaylıklar sağlayan Doç.Dr. Meral BAKA'ya doktora sürem boyunca yaptıkları yardımlardan dolayı teşekkür ederim. Morfometrik sonuçların değerlendirilmesinde, istatistiksel hesapların ve grafiklerin çıkarılmasında, bilgisayar programlarına dayalı işlemlerin yapılmasında emeği geçen Uzm. Dr. İbrahim TUĞLU'ya, farmakolojik bilgilerinden yararlandığım Yard. Doç. Dr. Kamil Vural'a, Anabilim Dalı'mızda bulunduğum süre içerisinde laboratuvar çalışmalarında ve sosyal yaşamda beraber olduğum tüm çalışma arkadaşlarıma ve görevlilere çalışma ortamımı güzelleştirdikleri için teşekkür ederim.

Bu çalışmanın gerçekleşmesi için parasal desteği sağlayan Sağlık Bilimleri Enstitüsü'ne ve emekli hocamız Prof. Dr. Erdoğan CIRELİ'ye teşekkürü bir borç bilirim. Yaşamımın her safhasında olduğu gibi doktora sürem boyunca da maddi ve manevi desteğini esirgemeyen aileme, bilgisayarla ilgili sorunlarımı çözen bilgisayar mühendisi abime ve doktor ikiz kardeşime sonsuz teşekkürler.

İÇİNDEKİLER

BÖLÜM I

GİRİŞ VE AMAÇ	1
---------------------	---

GENEL BİLGİLER.....	3
---------------------	---

PERİFERİK SİNİRLERİN YAPI VE FONKSİYONLARI

Myelin	3
Myelinli aksonlar.....	4
Myelinsiz aksonlar.....	4
Gelişmekte olan sinirin ultrastrüktürel yapısı.....	4
Myelin tabakalarını şekillendiren lamel sayısı ve akson çevresi:	7
Schwann hücreleri:	7
Sinirler.....	7
Sinir liflerinin histofizyolojisi:	7

SİNİR LİF TİPLERİ VE İŞLEVLERİ.....	8
-------------------------------------	---

LOKAL ANESTEZİK AJANLARIN TARİHÇESİ.....	10
--	----

LOKAL ANESTEZİKLER VE ETKİ MEKANİZMALARI.....	11
---	----

Etki Mekanizmaları	12
Yapı-Etki İlişkisi	13
Lokal Anesteziklerin Genel Yapıları.....	13
Vazokonstriktör İlaçlarla Kombinasyon	14
Lokal Anesteziklerin Sınıflandırılması.....	14
Lokal Anestezi Şekilleri.....	22
Lokal Anesteziklerin Farmakolojik Yan Etkileri.....	25

PERİFERİK SİNİR SİSTEMİNİN DEJENERASYON VE REJENERASYONU	26
--	----

Wallerian Dejenerasyon.....	26
Aksonal Dejenerasyon.....	26
Segmental Dejenerasyon.....	26

PERİFERİK SİNİRLERİN ANATOMİSİ (SACRAL PLEXUS)	27
--	----

Dallar.....	27
-------------	----

ŞEKİLLER.....	30
---------------	----

BÖLÜM II

GEREÇ VE YÖNTEM.....	32
----------------------	----

ELEKTRON MİKROSKOBU TAKİBİNDE KULLANILAN FİKSATİFLER, TAMPONLAR, EPOXY RESİN VE BOYALARIN HAZIRLANMASI.....	34
---	----

Fiksatifler ve Tamponlar.....	34
-------------------------------	----

Elektron Mikroskobu için kullanılan Boyaların Hazırlanması ve Boyama Metodlar.....	35
---	----

MORFOMETRİK YÖNTEM.....	36
-------------------------	----

FOTOĞRAFLAR VE ŞEKİL.....	37
---------------------------	----

BÖLÜM III

BULGULAR.....	43
---------------	----

İŞIK MİKROSKOBU BULGULARI.....	43
--------------------------------	----

ELEKTRON MİKROSKOBU BULGULARI	44
-------------------------------------	----

MORFOMETRİ BULGULARI.....	47
---------------------------	----

BÖLÜM IV

TARTIŞMA VE SONUÇ.....	49
------------------------	----

ŞEKİLLER.....	54
---------------	----

GRAFİKLER.....	83
----------------	----

VERİLER.....	89
--------------	----

ÖZET.....	101
-----------	-----

SUMMARY.....	102
--------------	-----

KAYNAKLAR.....	103
----------------	-----

ÖZGEÇMİŞ.....	111
---------------	-----

KISALTMALAR LİSTESİ

*	Myelin lamelleşmesi
A	Axon
AR	Axoplazmik retikulum:
Axl	Axolemma:
Ay	Axonal ayrışma:
Bl	basal lamina
Col	kollagen lifler
dgr	Degranülasyon
E	epinöral aralık
e	eritrositler
Ed	endotel hücresi
En	endonöral aralık
f	Fagosit
F	fibroblast
G	Granülosit
GER	Granulalı endoplazmik retikulum
gr	granül
İv	İntraaksonal vakuoller
K	kapiller damar
Ld	lipid damlacıkları
M	mitokondri
Md	çift myelinli sinir lifler
Mh	Mast hücresi
MI	longitudinal myelinli lifler
Ms	Myelinsiz lifler
Msl	küçük myelinli sinir lifleri
Mt	transvers myelinli lifler
nc	Nükleus
nf	Nörofilament
nt	Nörotubulus
ö	Ödem
P	perinöral aralık
Pr	Protrüzyon
S	Schwann hücresi
Sd	Stoplasmik digitasyonlar
Sl	Schmidt-Lantermann
Ss	Schwann sitoplazması
t	Tubulus
v	Vesikül
vc	Vakuol

BÖLÜM I

GİRİŞ VE AMAÇ

Lokal anesteziğin, hastalarda ağrının dindirilmesi için kullanımı oldukça yararlı olmasına rağmen, diğer bütün sentetik ilaçlar gibi yan etki yapmaları açısından da sakıncalı olabilmektedirler. Vücudun diğer bölgelerinin yanısıra özellikle alt extremité anestezisinde blokaj amaçlı kullanıldıklarında, siyatik sinir üzerinde hasar yapma olasılıkları daha da önem kazanmaktadır (4, 5, 13, 22, 60, 78, 82, 85, 110, 136). Bilimsel araştırmalarda, bu yan etki mekanizması için birçok değişik parametrenin kullanıldığı görülmektedir. Deneysel hayvan modeli olarak seçilen sıçanlarda yapılmış birçok çalışmada lokal anestezi konsantrasyonunun, kullanım süresinin ve emilimin artırılması için eklenen diğer kimyasalların yan etki oluşmasında rol oynadığı gösterilmiştir (25, 61, 68, 78, 105, 122, 129). Bu çalışmada klinikte yaygın olarak kullanılmakta olan lokal anesteziğin, erişkin albino ratların siyatik sinirlerine, klinik konsantrasyonlarda uygulanmalarıyla oluşan histopatolojik değişikliklerin karşılaştırılması amaçlanmıştır; oluşacak değişikliklerin klinikteki kullanımlara olası yararları hedeflenmiştir.

Araştırmalarda; gelişim sürecindeki siyatik sinir akson ve myelinizasyonun, yetişkinlere göre yapısal değişiklikler içerdiği saptanmıştır (37, 64, 114). Sinir liflerinde görülen nörofilament ve nörotubullerin sayısı, çeşitli gelişim dönemlerindeki ratlardan ve olgun farelerden alınan siyatik sinirlerde incelenmiş ve myelinsiz liflerde nörotubullerin sayısının nörofilamentlerden daha fazla olduğu bulunmuştur. Aynı çalışmada myelinli liflerde nörotübül/nörofilament oranı myelinli liflerde tam tersine olup ve akson çapının myelin tabakasının özelliklerinden bağımsız olarak değiştiği saptanmıştır. Morfometrik sonuçlar, akson başına nörofilament ve nörotübüllerin toplam sayısı ile akson çapının en iyi korelasyonu sağladığını göstermiştir. Bu korelasyon, tek başına nörofilamentinkinden daha iyidir (61, 78, 102, 105, 114).

Lokal anesteziğin aksanal ileti üzerine olan etki mekanizmaları farklı yollardan oluşabilmektedir (11, 31, 49). Lokal anesteziğin aksanal uyarılma yeteneği (eksitabilite) üzerinde üç önemli etkiye sahiptir. Birincisi; iletim eksikliğiyle sonuçlanan tonik eksitabilitenin azalmasıdır. In vitro çalışmalar, subblok yapan konsantrasyonların üzerindeki lokal anestezi dozlarında, aksonların iletim hızında iletimin kaldırılmasına kadar ilerleyen azalmaya neden olduğunu göstermiştir (79, 104, 137, 140). Lokal anesteziğin ikinci iyi bilinen etkisi; onun kullanım şekline bağlıdır. Üçüncü etkisi ise; in vitro rat ve kurbağa siyatik sinirinde demonstre edilmiş olan aksanal impuls iletiminin, aktiviteye bağlı efektör organ etkilerini kaldırmasıdır (94, 95, 98). Fonksiyonel olarak sınıflandırılmış duyu aksonlarının lokal anestezi blokajını test etmek için lidokain kullanılmaktadır (101). Ratların siyatik sinir iletimlerinin oranlarında A- β , A- δ ve C lifleri üzerinde odaklanılmıştır. Sık olmayan elektriksel uyarılarla tekli impulsların yok edilmesinde gerekli olan lidokain konsantrasyonlarının oranı ölçülmüştür. Düşük eşikli mekanosensitif A- β lifleri için, lidokainin kullanım şekline bağlı etkilerinin yanısıra yüksek frekanslı elektriksel uyarının aktiviteye bağlı iletim üzerine olan etkileri çalışılmıştır. Bunlara ek olarak, radyoaktif etiketlenmiş lidokain konsantrasyonları, değerlendirmeyi algılayış hızı ve lidokainin sinir boyunca üç boyutlu dağılımı belirlenmiştir (34, 35, 93, 106).

Yukarıdaki örneklerden de anlaşılacağı gibi; siyatik sinirin yapısal ve

fonksiyonel değişik lif komponentleri, farklı gelişim süreçlerinde aksonlardaki yapısal değişiklikler, lokal anestezi etkilerinin hem kimyasal hem de fonksiyonel nedenlerle farklı şekillerde oluşması, lokal anesteziğin sinir üzerinde yapacakları etkilerinin mekanizmasını açıklamakta zorluk oluşturmaktadır. Bu araştırmada çıkacak sonuçların tartışılmasında standardizasyonu sağlamak için lokal anesteziğin klinikte kullanılan konsantrasyonları kullanılmıştır (11, 25).



GENEL BİLGİLER

PERİFERİK SİNİRLERİN YAPI VE FONKSİYONLARI

İnsanda, sinir sistemi en az 10 milyar sinir hücresi içerir. Sinir sisteminin temel taşları olan bu hücreler, kontraksiyon yoluyla değişik uyarıları karşılayan primitif nöroeffektör hücrelerden oluşur. Yüksek sınıf canlılarda; kontraksiyon, kas hücrelerinin; sinir impulslarının iletimi de nöronların özelleşmiş görevi haline gelmiştir (5, 58, 94).

Sinir dokusu, entegre bir iletişim ağı halinde vücuda dağılmıştır. Anatomik olarak sinir sistemi; beyin ve medulla spinalis'ten oluşan Merkezi Sinir Sistemi (M.S.S) ile sinir lifleri ve sinir hücrelerinin küçük kümeleri olan sinir ganglionlarından oluşan Periferik Sinir Sistemi olarak ikiye ayrılır (42, 58).

Yapısal olarak sinir dokusu iki hücre tipi içerir: sinir lifleri içeren *nöronlar* ve nöronları koruyan, destekleyen, nöral aktiviteye ve nöral beslenmeye katılan, M.S.S.'nin savunmasını, myelinizasyonu sağlayan *nöroglia* hücreleri (42, 58, 64).

Nöronlar çevresel değişikliklere, membranlarının iç ve dış yüzeyleri arasında mevcut olan elektriksel potansiyel farklarını değiştirerek tepki gösterirler. Bu özelliğe sahip olan hücreler (nöronlar, kas hücreleri, bazı bez hücreleri v.b) uyarılabilir (exitable) veya irkilebilir (irritable) olarak adlandırılırlar. Nöronal uyarımların alındığı noktaya sınırlı kalan veya membranlar vasıtasıyla nöronların her tarafına yayılabilen elektrik potansiyelinin değiştirilmesi ile uyarımlara anında cevap verebilirler. *Aksiyon potansiyeli* veya *sinir impulsu* denilen bu yayılma, bilgiyi diğer nöronlara, kaslara ve bezlere aktarır (42, 58, 66).

Sinir lifleri ektodermal orijinli özel kılıflarla sarılabilen aksonlardan ibarettir. Aksonlar M.S.S. tractuslarını ve periferik sinirleri oluşturur. Myelin kılıfını; periferik sinir liflerinde *Schwann hücreleri*, merkezi sinir liflerinde ise *Oligodendrosit*'ler oluşturur. Küçük çaplı aksonlar çoğunlukla myelinsizdir. Gittikçe kalınlaşan aksonlar genellikle artan sayılardaki konsantrik myelin lamelleri ile sarılmıştır. Sinir impulsunun aksonal iletimi büyük çaplı ve kalın myelin kılıflı aksonlarda daha hızlıdır (9, 22, 32, 42, 49, 51, 109).

Myelin:

Myelin akson çevresini sarar ve iletim hızını arttırır. Sinirler boyunca iletim hızı aksonun rezistansı ve elektrik kapasitesi tarafından sınırlanmıştır. Çünkü, geniş aksonlar dar aksonlardan daha düşük kapasideye sahiptir. Akson çapı artışı sinir iletim hızı artışı anlamına gelir. Bununla birlikte iri aksonlar yüksek metabolik koruma gerektirir. İzolasyon yoluyla membrandan akımın sızıntısı mümkün olduğu kadar azaltılırsa, aksonlar boyunca iletim hızında da bir artış meydana gelmiş olur.

Elektrik kapasitesinin redüksiyonu ve izolasyonu, iki fonksiyonu özelleşmiş destek hücreleri tarafından üretilmiş olan myelin tarafından yapılmıştır. Aksonların etrafındaki lipidce zengin membran tabakasını oluşturan bu hücreler; merkezi sinir sisteminde *oligodendrosit*, periferik sinir sisteminde *Schwann hücreleri* olarak isimlendirilir. Bir Schwann hücresi sadece bir aksonun myelinizasyonunu sağlarken,

bir oligodendrosit çok sayıda komşu aksonun myelinizasyonunu sağlar. Ancak, bu iki hücre tipinin biçimlendirdiği myelin kompozisyonunda bazı farklılıklar vardır (22, 23, 51, 109).

Myelin, myelin tabakasının lipid veya protein kısmına affinitesi olan histolojik metodlarla boyanabilir ve benzer metodlar M.S.S'de nöronca zengin, myelince fakir alanlar (gri cevher) ile myelince zengin akson sahaları (beyaz cevher) arasında belirgin bir yapısal farklılık gösterir (48, 72).

Myelinli Aksonlar:

Embriyonik çalışmalar, myelin oluşmasında ilk adımın aksonun Schwann hücresine penetrasyonu olduğunu göstermiştir. Bu penetrasyonda karşılıklı gelen Schwann hücre membranı, *mezaksonu* oluşturmak üzere bir araya gelir ve böylece iki kenarın plazma membranları birleşir. Mezakson akson çevresinde birkaç kez dolanır, dolanım sayısı myelin kılıfın kalınlığını belirler. Düzenli koyu çizgilere *major koyu çizgiler* denir ve Schwann hücre membranlarının sitoplazmik yüzeylerinin füzyon çizgilerini oluşturur. Daha az düzenli çizgilere ise *intraperiod çizgiler* denir. Bunlar, Schwann hücre membranının komşu katmanlarının ekstrasellular yüzeylerinin yakın bağlantı alanlarıdır. Her akson Schwann hücreleriyle çevrilidir (9, 22, 37, 38, 40, 41). Myelin kılıfın kesintiye uğradığı yerlere *Ranvier Boğumu* adı verilir (10, 37, 50). Bu yapılar aksonun uzunluğu boyunca komşu Schwann hücreleri arasındaki boşluklardır. İki boğum arasındaki uzaklık *internod* adını alır ve bir Schwann hücresi tarafından oluşturulur. Aksonun çapına bağlı olarak internodun uzunluğu ve myelinin kalınlığı değişir. Ancak myelin kalınlığı bir akson boyunca sabittir. Işık mikroskopunda görülebilen *Schmidt-Lanterman yarıkları* myelin kılıftaki koni şekilli, dıştan içe doğru uzanan, heliks şeklinde sitoplazmik tünellerdir (51, 60, 108, 113).

Merkezi sinir sisteminde Schwann hücreleri yoktur; myelin kılıf oligodendrositlerin uzantılarıyla oluşturulur. Bunlar Schwann hücrelerinden farklıdır. Bir hücrenin farklı dalları birkaç aksonun segmentini çevrelerler. Merkezi sinir sisteminde Ranvier Boğumları görülmeyebilir ve Schmidt-Lanterman yarıkları yoktur (22, 37, 38, 40, 41, 60, 51).

Myelinsiz Aksonlar:

Merkezi ve periferik sinir sisteminin her ikisinde de aksonların tümü myelin ile örtülmemiştir. Periferik sinir sisteminde tüm myelinsiz aksonlar Schwann hücrelerinin basit örtüsüyle çevrelenmiştir. Myelinsiz sinir liflerinde Ranvier Boğumu yoktur). Bitişik Schwann hücreleri, sürekli bir kılıf oluşturmak için longitudinal olarak birleşirler. Merkezi sinir sistemi, periferik sinir sisteminden farklı olarak myelinsiz aksondan zengindir (9, 10, 51, 52, 108).

Gelişmekte olan sinirin ultrastrüktürel yapısı:

Periferik sinir liflerindeki myelin oluşumu, aksonlar ve onların Schwann hücreleri arasındaki karşılıklı etkileşimi sonucunda meydana gelir. Myelin oluşumunda temel unsur, Schwann hücrelerinin aksonlara bağlanmasıdır. Ancak, ne aksonlar, ne de Schwann hücreleri yalnız başına myelini oluşturamazlar.

Açıklanması gereken konulardan birisi; aksonların ve Schwann hücrelerinin myelin oluşumunu hangi yolla gerçekleştirdikleri ve aralarında nasıl bir görev dağılımı olduğudur. Daha önceki bir çalışmada; olgun ratta, siyatik ve vagus sinirlerinde aksonun çevre dokuyla ilişkisi; myelin tabakalarını yapan lamellerin sayısal görünüşleri incelenmiş, ayrıca akson çapı ve organel konsantrasyonu gibi faktörlerin, Schwann hücrelerinde meydana gelen hiperplazi ve hipertrofi gibi öğelerin, myelinleşmenin devamında rol oynadığı ve gelişmedeki süreci etkilediği gösterilmiştir (10, 11, 39, 57, 85, 86).

Friede ve Samorajski'nin yaptıkları bir çalışma; 2, 4, 6, 8, 12 günlük ve 4, 12, 16 haftalık ratlarda, 1 mikron kalınlıkta kesilen siyatik sinirlerin lif çaplarında çok büyük farklılıklar olduğunu göstermiştir. Myelin tabakalarının kalınlığında ve Schwann hücrelerinin nükleus konsantrasyonlarında farklılıklar tespit edilmiş ve karşılaştırmalı olarak değerlendirilmiştir (113, 114).

Elektron mikroskobu ile yapılan incelemelerin dışında, bulguların daha güvenilir olması için ayrı bir (1, 15 ve 56 günlük) rat grubu Peters (97) ve Muir (86) ile Cravioto (23, 24)'nun yaptıkları gözlemlerle karşılaştırılmış ve gelişmekte olan periferik sinirlerde başlıca dört sinir tipinin bulunduğu tespit edilmiştir. Bunlar:

A-Fötal lifler

B-Promyelin lifler

C-Myelin şekillenmesi ve matür myelin lifleri

D-Matür, nonmyelinize lifler

A-Fötal lifler: Bu lifler küçük boyutları ile tanımlanırlar. Organizasyonları demetler biçimindedir, ara yapı içermezler ve Schwann organizasyonları mevcuttur. Fötal lif demetleri, ince bir tabakadan oluşmuş Schwann hücre sitoplazması ile sarılmıştır. Schwann hücre sitoplazması, çoğu kez uzun, dar bir uzantı şeklinde lif grupları arasına girmektedir. Aksoplazma; nörotubul, nöroflament, vezikül ve sıklıkla küçük mitokondriler içerir. Schwann hücre sitoplazması, aksoplazmaya oranla daha elektron yoğunudur ve hemen hemen aynı büyüklükte olan birkaç mitokondri içermektedir; granülar endoplazmik retikulum ise boldur. Her bir Schwann hücre yüzeyi tipik bir bazal membran ile çevrilmiştir. Gelişme döneminin ilk iki haftasında fötal lif demetleri boldur. Sayıları 15'inci güne kadar azalır ve dördüncü haftadan sonra artık hiç görülmez (10, 23, 24, 26, 33, 86, 117, 141).

B-Promyelin lifleri: Görünüşte bu lifler embriyonik intermediate myelinli lifler olup, Geren (46) tarafından tanımlanmışlardır ve fötal liflerden aksonlarının biraz daha büyük oluşlarıyla ve fötal lif demetlerinden seperasyon yöntemi ile ayrılırlar. Demetlerden ayrılmaları, aksonlarla Schwann hücrelerinin ayrıntılı bir şekilde iletişim kurmalarıyla belirir. Promyelin liflerinin büyük çoğunluğunda Schwann hücresi başına tek bir akson görülür. Schwann hücresi başına iki veya daha fazla akson isabet etmesi çok nadirdir. Bu görünüm, lifi fötal demetlerden ayıran bir ara fazı ortaya koyar. Promyelin liflerinin gelişmesinde, Schwann hücre kılıfı tarafından oluşturulması, aksonların uzaması, birbirlerinden ayrılmaları bağlantılı olaylardır. Büyüyen aksonların büyük çoğunluğu fötal demetlerin periferinde yerleşir. Bunlardan bazıları hala fötal demet içinde bulunur; diğerleri kalan liflerden ince bir Schwann hücre sitoplazma uzantısı ile ayrılmışlardır. Diğerleri tamamıyla Schwann hücresi tarafından çevrili olup her ne kadar fötal demetin proksimal kısmına yakın bulunsalar da, bu şekli korurlar. Schwann hücre sitoplazma miktarı, çevreledikleri promyelin liflerine göre büyük farklılıklar gösterir. Promyelin liflerini

çevreleyen daha büyük Schwann hücreleri küçük mitokondriler, bir golgi kompleksi, ribozomlar ve granülar endoplazmik retikulum içerirler (23, 24, 46, 118).

Promyelin lifleri, mezakson uzunluğu bakımından çok farklılıklar gösterir. Bazı mezaksonlar kısadır, buna karşın diğerlerinde mezaksonlar çok uzamıştır ve her yönde ilerlemektedir. Mezaksonun reversible olabilme özelliği sıklıkla promyelin liflerinde görülmemektedir. Uzamakta olan ve değişim içerisindeki mezaksonlar promyelin lifleri için oldukça iyi bir yapı sergilerler. Bunlar aynı zamanda nonmyelinize liflerin belli tiplerinde de mevcuttur (46, 118).

Hess (52)'in yaptığı araştırmalarda bulunan sonuçlara göre; promyelin lifleri, gelişimin daha ilk haftasında çok sayıdadır, ancak daha sonra myelinizasyonun ilerlemesi ile ortadan kaybolurlar.

C-Matur myelinli lifler: Elektron yoğunluğuyla bir myelin lameli ve iki zıt Schwann hücre membranının kaynaşan bölgesi daha iyi tanımlanmıştır. Böylece myelin lamelleri kaynaşmamış bir iç ve bir dış mezakson bölümü olarak tanımlanırlar. Lifler bir myelin lamelini biçimlendiren ve kaynaşmaksızın ikiden fazla tam dönüş yapmış mezakson içerirler (23, 24, 53).

Matur myelinli lifler, uzayan Schwann hücresi tarafından tam bir biçimde sarılmıştır. Bu hücrelerin sitoplazmaları, aksona oranla daha fazla bir elektron yoğunluk gösterir ve ribozomlar, granülar endoplazmik retikulum, bir golgi kompleksi, mitokondri ve arada birkaç küçük yoğun cisimcik ihtiva ederler (23, 24, 46).

Matür ve gelişmekte olan myelinize liflerin elektron mikroskopik ince yapıları gözlemlenmiştir. Genç liflere göre olgun liflerin daha az Schwann hücre sitoplazması içerdiği, sitoplazmanın ipliksel yapılardan meydana geldiği ve ipliklerin tabaka yüzeyine uyarcasına (yüzey boyunca) düzenlendikleri yapılan çalışmalardan anlaşılmıştır (46, 51, 52). Ribozomlar ve granülar endoplazmik retikulumlar myelin yapan Schwann hücrelerinde çok yaygındır. Fakat, özellikle olgun hücrelerde perinüklear alanda daha yoğundur. Genç ve olgun myelinli liflerde ince yapıda herhangi bir ayırıcı farklılık yoktur. Normal myelinli lifler arasında birkaç yapısal farklılık gösterilmiştir. Bunlar arasında myelin tabakası çaplarında büyüklük yönünden farklılık mevcuttur. Schwann hücre sitoplazması içerisine bir tabaka kıvrımı ile sonuçlanan bu görünüm daha önce bazı araştırmacılar tarafından açıklanmıştır (5, 6, 11, 40, 46). Diğer bir varyasyon Dixon (27) tarafından belirtildiği gibi bir Schwann hücresinde birden fazla myelinize lif varlığının görülmesidir. Bu bir dışa veya bir içe doğru tabakalanma şeklinde olup, her lifin myelin lamel sayısının farklı oluşuyla ayrılan dışa veya içe doğru bir paketlenmedir.

D-Matür myelinsiz lifler: Fötal liflerden aksonlar arasında veya aksonların çevresindeki Schwann hücre sitoplazmasının fazla gerilmesi ile ve aksonların çapının büyüklüğü ile ayırt edilebilirler. Matür nonmyelinize aksonlar aşağı yukarı promyelin lifleri ile aynı ölçüdedirler. Bununla birlikte, olgun myelinsiz liflerden farklılaşan promyelin lifleri kendilerindeki uzamış görünen ve sık sık geriye dönmüş mezaksonları ile ve Schwann hücrelerindeki farklı görünimleri ile ayrılırlar. Promyelin lifli Schwann hücreleri hiperplastik ve daha yoğun sitoplazmik organel içerirler. Halbuki, matür nonmyelinize liflerle asosye olanlar bu kadar

yoğun değildir. Bundan da önemlisi, bir çok nonmyelinize lif genel olarak, bir tek Schwann hücresiyle bağlantılı iken, bir akson bir Schwann hücre ilişkisi promyelin lifleri için karakteristiktir.

Sonuç olarak; promyelin liflerinin hayatın ilk 12 gününde primer olarak ortaya çıktığı, buna karşılık myelinsiz liflerin yaşlı hayvanlarda daha karakteristik sinir yapıları içerdiği ortaya konmuştur (35, 39).

Myelinsiz sinir lifleri demetleri 15'inci günde siyatik sinirde gözlemlenmiş ve fetal lif redüksiyonu ile aynı zamanda tespit edilmiştir. Promyelin liflerinin separasyonundan sonra, fetal demetler içinde kalan bu liflerin Schwann hücre hipertrofinin bir sonucu olarak, nonmyelinize lifler içinde geliştiği anlaşılmıştır.

Myelin tabakalarını şekillendiren lamel sayısı ve akson çevresi:

Akson çevresi ve myelin lamellerinin ilişkisi gelişmeye bağlı olarak değişim gösterir. 1-2 günlük rat siyatik sinirinde bile en kalın myelin lifleri yaklaşık 10 lamelden oluşmaktadır. Olgun ratlarda en kalın liflerin, 100'den fazla lamel içerdiği gösterilmiştir. Çok az sayıda myelin lifi 10'dan daha az lamel içermiştir (39, 46, 51, 98, 142, 143).

Schwann hücreleri:

Üçgen görümlü, oval nükleus içeren hücrelerdir. Dokuzuncu güne kadar Schwann hücreleri uzunca görümlü olup, kendine ait aksonlarla birlikte tanımlanırlar. Myelinizasyon döneminde sitoplazmasında granulalı endoplazmik retikulum, poliribozomlar, iyi gelişmiş golgi kompleksi, hücre iskeletinin elemanter yapılarını içerirler. Myelinizasyon dönemindeki sitoplazmik uzantıları, spiralleşme göstererek artan sayıda aksonun etrafını kuşatırlar. Bu sitoplazmanın kalıntıları sadece Schmidt- Lantermann ve paranodal bölgede myelinizasyonu oluşturmaktadır (7, 10, 13, 24, 28, 39, 57).

Sinirler:

Periferik sinir sisteminde aksonlar periferik siniri oluşturmak üzere gruplar halinde toplanırlar. Schwann hücreleriyle sarılı aksonlar ve tip III kollajenden zengin retiküler bağ dokusu *endonöryum* ile çevrilidir. Akson demetleri çevresinde fibroblastlar, tip III ve tip V kollajenden zengin *perinöryum* ile sarılıdır. Perinöryum'daki hücreler periferde birleşip makromoleküllerin geçişini engelleyen bir bariyer oluştururlar. Demetler ise bütünüyle dıştan tip I kollagenlerin yoğun olarak katıldığı fibröz bir bağ dokusu yapısındaki *epinöryum* ile kuşatılmıştır (28, 75).

Sinir liflerinin histofizyolojisi:

Sinir dokusunun tam işlev görmesi sinir impulslarının üretimi, taşınması ve özel sinir hücrelerinde üretilen nörotransmitterlere bağlıdır. İmpuls iletiminde hücre membranı çok önemli bir yer tutar.

Dinlenme Potansiyeli: Hücre içi iyon konsantrasyonları, hücre dışı

sıvılarinkinden farklıdır. Bir nöronda bulunan K^+ konsantrasyonu, intersellüler sıvıdaki konsantrasyonundan yirmi kat fazladır. Na^+ iyonları da hücre dışında hücre içinden on kez daha yoğundur. Hücre membranı K^+ iyonuna daha geçirgendir. Sonuçta, pozitif yükler membranın dış yüzünde toplanır ve hücredeki negatif yüklü makromoleküllerle dengelenir. Bu olay, diffüzyon kuvvetinin dengelenip, pozitif yükün pozitif alana geçişinin zorlaştığı zamana dek sürer. Bu andaki hücre membranı yüküne *dinlenme membran potansiyeli* denir (42).

Konsantrasyon farklılıkları Na^+ - K^+ pompalarıyla sürdürülür. Bunun için ATP kullanılır. Çünkü, bu olay enerji gerektiren aktif bir transporttur. ATP-az enzimi, içteki Na^+ iyonlarını dıştaki K^+ iyonlarıyla değiştirir (42, 123).

Aksiyon Potansiyeli: Nöronların kas hücrelerinin plazma membranları iyon seçici kanal olarak görev yapan integral membran proteinleri içerir. Herhangi bir anda bu kanallar açık, kapalı veya inaktive olabilir. Açık veya kapalı olma durumu membran potansiyeli ile belirlenir. Bu kanallar voltaj kapatan kanallar olarak isimlenirler (42).

Dinlenme fazında zar potansiyeli yaklaşık 90 mV'tur ve çoğu Na^+ ve K^+ kanalları kapalı durumdadır. Post-sinaptik hücredeki eksitator sinaptik girişin bir sonucu; hücrenin kısmi depolarizasyonudur. Membran potansiyeli 0 V'a doğru değişir. Depolarizasyon kritik bir düzeye eriştiğinde (eşik), Na^+ kanalları açılır ve Na^+ iyonunun geçmesine izin verir. Bu, hücreyi daha fazla depolarize eder ve daha çok sayıda Na^+ kanalı açılır. Bu kısımda, membran potansiyelinde tersine bir değişiklik olur. Na^+ kanalları bundan sonra spontan olarak inaktive olur ve bu durumda 1-2 milisaniye kalır (42).

Membran potansiyel değişiklikleri sonucunda K^+ kanalları da açılır. Ancak, bu uzun bir zaman periodunda olur. Bu membran potansiyelini orijinal düzeyine getirir, hatta altına iner (hiperpolarizasyon). Bu olaylar, aksiyon potansiyeli eşik üzerinde bir uyarım yapıncaya kadar sabit kalır. 1-2 milisaniye sonra (refrakter period) kanallar orijinal durumlarına döner ve membran yeniden bir uyarıya açık hale gelir. Aksonlar saniyede bin kez aksiyon potansiyeli üretebilirler (16, 42).

SİNİR LİF TİPLERİ VE İŞLEVLERİ

Erlanger ve Gasser, memeli sinir liflerini A, B, C gruplarına; A grubunu da, alfa (α), beta (β), gama (γ) ve delta (δ) liflerine ayırmıştır. Ağrı; A- α ve C lifleriyle iletilir. A- δ lifleri, ağrının yanı sıra dokunma ve ısı duyularını da iletirler. C grubu lifler ise myelinsiz ve ağrıyı yavaş ileten liflerdir. Genellikle, herhangi bir sinir lifinin çapı arttıkça iletim hızı artar. Daha büyük aksonlar esas olarak derin duyu (proprioseptif) ve somatik motor işlevle ilgilidir; buna karşın daha küçük aksonlar ağrı ve sıcaklık duyusu ve otonomik fonksiyonları üstlenmiştir (9, 12, 81, 93). Tablo 1'de çeşitli lif tipleri, çapları, elektriksel karakterleri ve fonksiyonlarıyla birlikte sıralanmıştır. Arka kök C lifleri ağrı ve sıcaklık reseptörlerine ek olarak dokunmayla diğer cilt reseptörleri ile oluşturulan uyarıları iletir, fakat sadece ağrı ve sıcaklık bilinç düzeyine ulaşır. Diğer lifler olasılıkla omurilik ve beyin sapında entegre edilen refleks yanıtlarla ilgilidir (35, 42, 81, 93).

İletim hızı ve lif çapındaki farklılıklara ek olarak, periferik sinirlerdeki liflerin çeşitli sınıfları hipoksi ve anesteziye maddelere duyarlılıkları bakımından da farklılık

gösterirler (Tablo-2). Bu olgunun fizyolojik olduğu kadar klinik önemi de vardır. Lokal anestezipler A grubundaki dokunma liflerini etkilemeden önce C grubundaki liflerin iletimini deprese ederler. Aksine, sinir üzerinde oluşturulan baskı, liflerdeki motor, dokunma ve basınç iletiminin kaybına neden olurken, ağrı duyusu nispeten sağlam kalır (9). Bu tipe örnek; koldaki sinirlerin kompresyonuna maruz kalacak şekilde kolları başlarının altında uzun süre uyuyan kişilerde görülür (12, 28, 75, 92, 112).

TABLO-1 Memeli sinirinde sinir lifi tipleri¹

Lif tipi	İşlevi	Lif çapı (µm)	İletim hızı (m/s)	Dikensi bölüm süresi (ms)	Kesin duyarsız dönem(ms)
A					
α	erin duyu; somatik motor	12-20	70-120	0.4-0.5	0.4-1
β	okunma, basınç	5-12	30-70		
δ	as içciklerine motor	3-6	15-30		
γ	ğrı, soğuk, dokunma	2-5	12-30		
B	Preganglionik otonom	< 3	3-15	1.2	1.2
C					
Arka kök	Ağrı, sıcaklık, bazı mekanik algılamalar, refleks yanıtlar.	0.4-1.2	0.5-2	2	2
Sempatik	Postganglionik sempatikler	0.3-1.3	0.7-2.3	2	2

¹A ve B lifleri myelinlidir; C lifleri myelinsizdir.

TABLO-2 Memeli A, B ve C sinir liflerinin çeşitli ajanlarla oluşturulan iletim bloğuna göreceli duyarlılığı.

Duyarlı olunan ajan	Duyarlılık		
	En çok	Orta	En az
Hipoksi	B	A	C
Basınç	A	B	C
Lokal anestezi	C	B	A

TABLO-3 Memeli sinir liflerinin gruplandırılması ve her bir grubun lokal anesteziyle bloğa duyarlılığının karşılaştırılması.

Grup	A ²				B	C	
Nitelik	α	β	γ	δ		SC ³	DKC ³
Lif çapı (mikron)	20-12	12-6	8-2	5-2	3=	1.2=	1.2=
İletim hızı (m/sn)	120-70	70-30	43-7	30-12	14-3	2.3=	2.3=
İlişgi	Motor sinirler, Duyusal sinirler	Duyusal sinirler.	Kas içcik efferenti	Duyusal sinirler.	Pregangliyonik Otonomi	Postgangliyonik Otonomik	Dorsal kök afferentleri
Myelin kılıfı	+	+	+	+	+	-	-
Aksiyon potansiyeli devam süresi (msan)	0.4-0.5	0.4-0.5	0.4-0.5	0.4-0.5	1.2	2.0	2.0
Stimülasyon eşiği ⁴	1	1.6	3.3	4.5	12-16	40-100	40-100
Lokal anesteziyle bloka duyarlılık	+	++	++	+++	++++	++++	++++

1-Marx (1969)'dan yararlanarak hazırlanmıştır, bazı sayılar yaklaşık değerleri gösterir.

2-Başka bir sınıflandırmaya göre A grubu lifler α , β , γ ve δ yerine, romen rakamları (I, II, III ve IV) kullanılmak suretiyle alt gruplara ayrılırlar.

3-SC = Sempatik C; DKC = Dorsal kök C

4-A- α liflerin eşik değeri birim olarak kabul edilmek suretiyle bulunan yaklaşık izafi değerleri gösterir.

LOKAL ANESTEZİK AJANLARIN TARİHÇESİ

Lokal anestezinin tarihçesini 1946 yılında Severinus'un operasyon sahasına buz ile kar karışımının tatbikiyle cerrahi ağrıyı hafiflettiğini bildirmesi ve 1807'de Napolyon orduları cerrahlarından Baron Larry'nin savaş alanında cerrahi sahayı soğutarak başarılı operasyonlar yapması ile başlatabiliriz. Lokal anestezinin gelişiminde 1845'te Rind'in hipodermik iğneyi, 1850'de Pravaz ve Wood'un şırıngayı keşfinin de önemini unutmamak gerekir.

Kullanılan ilk lokal anestezi madde doğal bir alkaloid olan kokain (cocaine)'dir. Lokal anestezi uygulamaları modern anlamda 15 Eylül 1884 yılında Carl KOLLER'in Heidelberg'de yapılan bir Oftalmoloji Kongresi'nde kokain anesteziyle yaptığı bir konjunktiva kesesinin çıkarılması operasyonunu bildirmesiyle başlamıştır. Kokain'nin periferik sinirlere etkisi ilk kez Halsted tarafından 1885'te gösterilmiştir. Bu tarihten itibaren, zaman içinde diğer lokal anestezi ajanları sentez

edilmiş ve kullanıma girmiştir (31, 63).

LOKAL ANESTEZİKLER VE ETKİ MEKANİZMALARI

Anestezi, ağrılı uyarıların sinir yollarıyla taşınmasının reversible olarak bloke edilmesidir. Lokal anestezipler, membran stabilizatörü etkileri ile sinir liflerinin depolarize olmasına engel olarak, sinirlerde uyarımı bloke ederler. Sinirlerde impulsların doğmasına ve sinir lifi boyunca ilerlemesine veya sinir uçlarında uyarıların şekillenmesine geçici olarak engel olan kimyasal maddelere *lokal anestezi* ismi verilir. Lokal anestezipler; myonöral birleşme yerinde ve otonomik ganglionlarda transmisyonu bloke ederler. Bu kısmen asetilkolin serbestleşmesinden, kısmen de gerçek kompetatif bloktan ileri gelir (1, 8, 11, 31, 61, 63, 67).

Lokal anestezipler sinir lifleri ile uygun konsantrasyonda temasa geldiklerinde bu liflerdeki impuls iletimini reversible olarak bloke eden ilaçlardır. Sadece sinir liflerinde (akson veya dendritlerde) değil, fakat nöronun somasında ve genel olarak bütün uyarılabilen hücrelerde (çizgili kas, kalp kası, düz kas v.b.) onların depolarize edilebilme özelliğini ve depolarizasyon dalgasının yayılmasını engelleyebilirler (31, 61, 63, 67, 68, 76, 80). Lokal anesteziplerin etkisi altında sinir lifi ve diğer eksitabile yapılar:

- Eksitabilite azalır ve eksitasyon eşiği yükselir.
- İmpulsun iletim hızı azalır, uygun konsantrasyondaki ilaçla iletim tam olarak bloke edilebilir.
- Aksiyon potansiyelinin yükselme hızı azalır ve amplitüdü ufalır. Konsantrasyon yeterli derecede yüksekse, aynı uyarım aksiyon potansiyeli oluşturamaz.
- İmpuls (deşarjlar) durur.

Lokal anestezipler bir sinir gövdesi veya dalı üzerine uygulandıklarında bu yapılar da bulunan çeşitli çap ve özellikteki sinir liflerini aynı çabukluk ve derecede bloke etmezler. Genellikle, küçük çaplı (dolayısıyla iletim hızı düşük) sinir lifleri daha erken ve daha küçük konsantrasyondaki ilaçla bloke edilir. Ancak, myelinli A-grubu sinir liflerinin çapı, myelinsiz C-grubu sinir liflerininkinden daha kalın olduğu halde, birinciler ikincilere göre lokal anesteziplerin etkisine daha duyarlıdır. Çapla ilgili kural özellikle A-grubuna giren farklı çaptaki lifler için geçerlidir (1, 31, 63).

Çeşitli çaptaki sinir lifleri genellikle farklı duyu modelitelerinin iletimi ile ilgili olduklarından, duysal sinir gövdesine lokal anestezi uygulanması sonucu çeşitli duyu modaliteleri belirli bir sıraya göre kaybolurlar. İlk önce ağrı duysusu kaybolur (bu, çapı 1-2.3 mikron olan C-grubu lifler ve A-grubu myelinli liflerin en incisi olan A- δ türü lifler tarafından taşınır). Sonra sırayla; ısı duysusu, dokunma duysusu ve en son derin basınç duysusu kaybolur (20, 76, 80, 92).

Periferik motor sinir lifleri A-grubunun alfa ve gama alt gruplarına aittirler. Alfa motor aksonlar (çapı 20 mikron kadar), çizgili kas liflerini (ekstrafüzal lifleri) innerve ederler ve vücuttaki en kalın myelinli liflerden sayılırlar. Gama motor aksonlar, kas içiğinin kas liflerini (intrafüzal lifleri) innerve eden myelinli küçük çaplı aksonlardır (9). Çizgili kaslara giden sinir dallarında yukarıda sayılanlara ilave olarak kas içiğinin afferent sinirini teşkil eden A- α ve A- β sinir lifleri de bulunur. Myelinli olan bu sinir liflerinden ilkinin çapı 12-20 mikron, diğerinin ise 6-12

mikrondur. Çizgili kasa giden sinir dalına lokal anestezi uygulanırsa ilk önce ve en düşük konsantrasyondaki ilaç ile gama motor aksonlardaki iletim durur (9). Sonuçta, kas içiğindeki intrafüzal kas lifleri gevşer ve içciklerin gerilmeye duyarlılığı kaybolur. Bundan dolayı lokal anestezi (1), düşük konsantrasyonlarda, çizgili kasa giden sinir dalının elektriksel uyarı ile oluşan kasılmayı bloke etmeksizin o kasın streçine (çekilip gerilme) bağlı monosinaptik refleksle kasılmasını bloke ederler (11, 12, 67).

Etki Mekanizmaları:

Sinir lifinin (akson veya dendrit) iki önemli fizyolojik özelliği depolarize edilebilmesi ve bir yerinde olan depolarizasyonu belirli bir hızla kendi boyunca iletmesidir. Her iki olay da sinir lifi membranı ile ilgilidir, bu olaylarda sitoplazmanın primer katkısı yoktur.

Elektriksel uyarı veya diğer bazı etkenler belirli şiddette iseler, uygulandıkları noktadan yayılan bir *aksiyon potansiyeli* (spayk potansiyeli) meydana getirirler. Aksiyon potansiyelinin gelişimi esnasında (1 milisaniyeden daha kısa bir süre), hücre içi potansiyeli istirahat halindeki $-90 - -60$ mV değerinden $+30$ mV dolayında bir değere kadar yükselir ve 1-2 milisaniye içinde tekrar başlangıçtaki düzeyine döner. Aksiyon potansiyelinin oluşması, sinir membranının Na^+ karşı istirahat halinde düşük olan kondüktansının aniden ve ileri derece artmasına bağlıdır. Bu esnada Na^+ yüksek konsantrasyonda bulunduğu hücre içine, konsantrasyon gradiyentine uyarak pasif bir şekilde girer. Uyarılan sinir lifinde bu iyonun karşı permeabilite artması 1 milisaniyeden daha kısa bir süre devam eder ve geçer; depolarizasyonun başlamasından sonra hücre membranının K^+ kondüktansı da artar ve bu iyon konsantrasyon gradiyentine uyarak hücre dışına kaçar. Sodyum permeabilitesinin azalması ve K^+ permeabilitesinin artması, membran potansiyelinin istirahat potansiyeli düzeyine gerilemesine neden olur (repolarizasyon). Bir veya birkaç uyarı sonucu, aksoplazmaya giren Na^+ ve oradan çıkan K^+ miktarları, bu iyonların hücrede bulunan miktarları yanında önemsiz kalır ve aksoplazmadaki iyon konsantrasyonunda belirgin bir değişim olmaz. Ancak uzun süre ve sık uyarı yapılırsa hücre içi ve dışı arasındaki iyon dengesi sinir lifinin eksitabilitesini engelleyecek kadar bozulabilir. Normalde membranda etkinlik gösteren ve *sodyum pompası* denilen aktif sodyum transportu olayı, spark potansiyeli esnasında aksoplazmaya giren Na^+ u oradan devamlı dışarı atar. Bu pompa iki yönlüdür. Taşıyıcı Na^+ u membranın dış yüzünde attıktan sonra onun yerine ekstrasellüler sıvıdan K^+ u alır ve hücre içine taşır. Sodyum pompasının elektrojenik niteliği vardır (42, 76, 80, 119).

Lokal anestezi membranda Na^+ karşı permeabilite artmasını önlerler ve böylece sinir membranını stabilize ederler; bu ilaçların sinirdeki eksitabiliteyi ve impuls iletimini engellemelerinin ana nedeni budur (1). Lokal anesteziğin ikinci bir etkisi ise K^+ karşı permeabilite artışını da bloke edebilmesidir. Lokal anesteziğin etkisi deneysel olarak dış ortamda Na^+ konsantrasyonunu artırmakla azalır, dış ortamda Na^+ konsantrasyonunun düşmesi ise sinir lifini lokal anesteziğin etkisine duyarlı kılar. Bu ilaçların sodyum pompası üzerinde bir etkisi yoktur, bu olay uyarı veya kenetsizleyici maddeler (dinitrofenol gibi) tarafından bloke edilir. Lokal anestezi sinir lifi veya hücresinin istirahat potansiyelini değiştirmezler (1, 42, 76, 80).

Yapı-Etki İlişkisi:

Lokal anestezipler genellikle tersiyer veya sekonder amin bileşikler (bazik bileşikler) olup suda çözünmezler, bundan dolayı tıpta suda çözünen tuz şekilleri (hidroklorür tuzları gibi) kullanılır. Diğer organik bazlar gibi lokal anestezipler de pKa değerlerine ve ortamın pH'sına bağlı olarak Henderson-Hasselbach denkleminde uyan bir oranda, az veya çok iyonize durumda bulunurlar: $B+H_2O \leftrightarrow BH^++OH^-$

Lokal anesteziplerin sinir lifi membranını etkileyen şekillerinin iyonize veya non-iyonize şekillerinden hangisinin olduğu konusunda uzun süre tartışmalar yapılmıştır. Bugün kabul edildiğine göre, lokal anesteziplerin sinir membranı düzeyinde etkili şekli katyonik (iyonize) şekildir (1). Ancak non-iyonize şekli, liposolübilitesinin fazlalığı nedeniyle sinir gövdesinin çevresindeki ortamdan sinir gövdesine ilacın diffüzyon suretiyle girişini arttırmaktadır. Lokal anestezipler bazik nitelikte olduklarına göre, ortam pH'sının düşmesi onların iyonizasyon oranlarını artırır. Tıpta kullanılan lokal anesteziplerin solüsyonları asit reaksiyon gösterirler; bunların etkili olabilmeleri için doku sıvıları tarafından nötröle edilmeleri gerekir (1). Lokal anesteziplerin solüsyonlarına alkali ilavesi non-iyonize şeklin oranını artırarak sinir gövdesine nüfuzu kolaylaştırmak suretiyle lokal anesteziplerin etkiyi artırır. Sinir gövdesi çevresinde solüsyonun uygulandığı yerin kalevileşmesi, gövde içindeki sinir liflerinin çevresindeki pH'yı genellikle etkileyemez ve içeri nüfuz eden lokal anesteziplerin moleküllerinin oradaki iyonizasyonunu azaltmaz. Sinir gövdesinin kılıfını kaldırmak suretiyle elde edilen çıplak sinir lifleri üzerinde, katyonik şeklin etkili olduğu kesinlikle gösterilmiştir. Bu özel durumda ortam pH'sını düşürerek katyonik şekildeki moleküllerin oranını artırıp lokal anesteziplerin etki oluşturma ve ortamın pH'sını yükselterek lokal anesteziplerin etkiyi ortadan kaldırmak deneysel olarak mümkün olmuştur (1, 42, 76, 80).

Lokal anesteziplerin solüsyon aynı yere yinelenerek uygulanırsa ilacın etkisi taşıflaksi oluşması sonucu giderek azalır. Bunun nedeni lokal anesteziplerin solüsyonlarının çoğunda hidroklorür tuzunun kullanılması ve bu tuzların enjekte edilebilir solüsyonlarının asidik olmasıdır. Aynı yere yinelenerek bu solüsyonun enjeksiyonu, dokunun tamponlama kapasitesini azaltır ve ekstrasellüler sıvının pH'sını giderek artıran bir şekilde düşürür; buna bağlı olarak ekstrasellüler sıvıda iyonize şeklin çoğalması sinir içine girişi ve etkinliği azaltır (1, 42, 76, 80, 119).

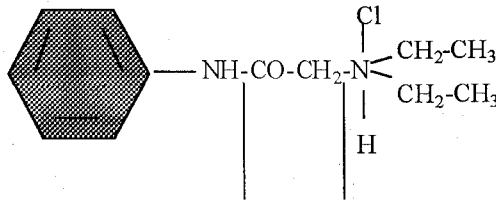
Lokal Anesteziplerin Genel Yapıları:

Lokal anesteziplerin moleküllerinde üç kısım ayırt edilir:

- Hidrofilik grup(Amino grubu): Genellikle tersiyer ve bazen sekonder bir amin grubudur ve süstitüe edilmiştir.
- Ara zincir: Genellikle iki veya üç karbonlu alkol yada karboksilli asit grubudur.
- Lipofilik grup(Aromatik grub): Molekülün öbür ucunu oluşturan aromatik bir gruptur.

Aromatik grupla ara zincir arasındaki bağ genellikle ya bir ester bağıdır (prokain gibi aromatik grubu PABA olan bileşiklerde olduğu gibi) veya bir amid bağıdır. Buna göre lokal anestezipler ilaçlar ester yapılı ve amid yapılı olanlar diye iki farklı

sınıfa ayrılır. Ester yapılı olanlar plazmadaki esterazlar tarafından genellikle hızlı bir şekilde hidrolize uğratarak inaktive edilirler. Prokain ve klorprokain en hızlı inaktive edilenlerdir; bunların plazmada yarılanma ömrü 1 dakikadan daha kısadır. Amid yapılı olanlar karaciğerde mikrozomal enzimler tarafından önce N-dealkilasyona uğrarlar, daha sonra hidrolize edilirler; bunların inaktivasyon hızları ilaçtan ilaca farklılıklar gösterir. En hızlı inaktive edilen prilokain'dir; onu sırasıyla etidokaine, lidokain ve mepivakain izler; bupivakain halen kullanılan amid yapılı lokal anestetikler içinde en yavaş yıkılanıdır. Bu ilaçların metabolizma hızları karaciğer hastalıklarında veya genel anestezi yada propranolol gibi karaciğer kan akımını azaltan ilaçlarla birlikte kullanıldığında yavaşlar, sistemik toksisitesi en uzun etki gösteren lokal anestetiktir (14, 31, 43, 59, 63, 88, 89, 90, 98).



Lipofilik grup Ara zincir Hidrofilik grup

ŞEKİL 1-2. Lidokain hidroklorür'ün kimyasal yapısı ve molekülün üç kısmı.

Vazokonstriktör İlaçlarla Kombinasyon:

Lokal anestetik solüsyonlara uygulanma yerlerinden absorpsiyonlarını azaltmak için vazokonstriktör ilaç ilave edilir. Absorpsiyon azalması:

- İlacın lokal uygulanma yerinde daha yüksek konsantrasyonda ve daha uzun süre kalmasını sağlar, böylece lokal anestezinin şiddet ve süresini artırır.
- İlacın absorpsiyonuna bağlı sistemik toksik etkilerini azaltır.

Lokal anestetik solüsyonlarına vazokonstriktör olarak genellikle adrenalin (1:200.000) ve bazen noradrenalin (1:100.000), levonordefrin (1:10.000), fenilefrin ve benzeri sempatomimetik ilaçlar katılmaktadır. Bu katkı maddeleri uygulanma yerindeki dokuda vazokonstriksiyon ve oksijen tüketiminde artma yaptıklarından, orada lokal hipoksi ve zedelenme meydana getirebilirler (3, 31, 54, 55, 63, 119, 126).

Lokal Anesteziklerin Sınıflandırılması:

Kimyasal yapılarına göre ester yapılı ve amid yapılı olmak üzere sınıflanırlar. Ester yapılı olanlar plazma psödokolinesterazları ve karaciğer esterazları tarafından parçalandıklarından etki süreleri kısadır. Amid yapılı olanlar bu enzimler tarafından parçalanmadıkları, karaciğerde mikrozomal enzimler tarafından parçalandıkları için gerek lokal ve gerekse sistemik etkileri ester yapılı olanlardan daha uzun etkilidir (31, 63, 119).

1-ESTER GRUBU

a) Para-amino-benzoik asid türevleri:

- i- Prokain HCl (Novokain)
- ii- Kloroprokain (Nesakain)

- iv-Naepain (Amilisin)
- v-Proparakain (Oftain)

iii-Butetamin (Monokain)

b) Benzoik asid esterleri:

- i- Kokain
- ii- Piperokain (Metikain)
- iii-Heksilkain (Siklain)
- iv-Meprilkain (Orakain)

- v- Benoksinat (Dorsakain)
- vi- Propoksikain (Blokain)
- vii-Tetrakain (Pantokain)

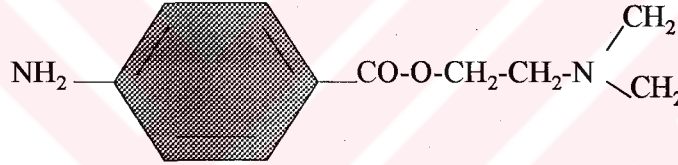
c) Meta- aminobenzoik asid esterleri:

- i- Metabutetamin (Unakain)
- ii-Izobukain (Kinkain)
- iii-Siklometikain (Surfakain)

a)Para-aminobenzoik asid esterleri:

i) Prokain (Novokain): PABA'nın diethylaminoethanol ile yaptığı esterdir. Hidroklorür tuzunun solüsyonu halinde kullanılır. Sentez edilen ilk lokal anesteziktir (1905). Vücutta, plazma psödokolinesterazı tarafından PABA ve diethylaminoethanol'e hidroliz edilir. İlk madde sülfonamidlerin antibakteriyel etkisini azalttığından sülfonamid tedavisi görenlerde kullanılmamalıdır.

4-Aminobenzoyl-diethylaminoethanol hydrochloride

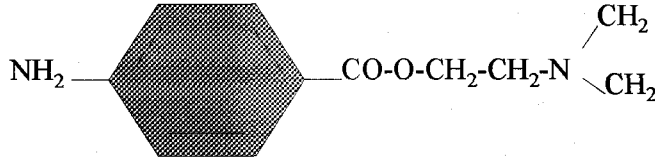


Etki gücü fazla olmadığından ve etkisi geç başladığından, yeni çıkan amid türevi lokal anestezikler prokain'nin yerini almışlardır. Bu nedenle eskiden olduğu gibi fazla kullanılmaz.

Prokain (adrenalin katılmış) %0.25-0.5'lik solüsyonu halinde infiltrasyon anestezisi için ve %1-2'lik solüsyon halinde bölgesel blok için kullanılır (2, 7, 13, 18, 30). Spinal anestezi için %5'lik solüsyonu uygulanır. Epidural ve kaudal anestezi için genellikle %1'lik solüsyonu tercih edilir. Prokain yüzeysel anestezi için kullanılmaz; bu şekilde uygulandığında etkisizdir. Kalpte cerrahi girişim sırasında veya ağrı ve kaşıntıdan şikayet eden olgularda %0.5'lik solüsyon halinde yavaş i.v infüzyon şeklinde sistemik kullanılabilir. Geriatrik olgularda oral ve parenteral kullanılmak suretiyle, yaşlanmaya bağlı belirtileri düzenlediği veya bunların gelişmesini önlediği ileri sürülmektedir. Prokain – Penisilin G kompleksi halinde, penisilinin i.m. zerk yerinden absorpsiyonunu yavaşlatarak etki süresini uzatmak için kullanılır. Prokain plazmada psödokolinesteraz tarafından ve kısmen de karaciğer tarafından çabuk bir şekilde hidroliz edilerek inaktive edilir. Bu nedenle toksisitesi düşük olan bir lokal anesteziktir (29, 31, 59, 63, 89, 90, 98).

ii) Kloroprokain (Nesakain): 1952'de bulunmuştur. Foldes ve Mc. Nall klinikte uyguladılar.

2-Chlor-4-aminobenzoësöure-B-diöthylaminoöthylester.



Procaine'den iki kez daha güçlü lokal anestetik etkiye sahip ve sistemik toksik etkileri daha zayıf olan bir lokal anesteziktir. Plazma kolinesterazları tarafından procaine'e göre daha çabuk hidroliz edilir. Lokal anestetik olarak kullanılışı procaine'e benzer. Solüsyonlarının kullanılış şekli ve yüzdeleri Tablo 1-2'de gösterilmiştir (31, 62, 63, 83, 94).

Toksitesi çok az, latent zamanı çok kısa ve penetrasyon gücü çok fazla olduğundan spinal anestezide çok kullanılır. Yapısında esteraz grubu olduğu için kısa sürede parçalanır. Peridural anestezide de çok kullanılır. Fakat, topik anestezide kullanılmaz, etkisizdir (6, 31, 47, 59, 63, 89, 103).

b) Benzoik asit esterleri:

i) Kokain: Güney Amerika'da Andlar bölgesinde yetişen Erythroxylon türü bitkilerin yapraklarından elde edilen lokal anesteziktir. Ekgonin'in benzoik asit esteridir. Almanya'da 1860 yılında Niemann, koka alkaloidlerinden saf kokaini elde etmiştir. 1884'te göz doktoru K.Koller kokaini korneanın lokal anestezisinde kullanmıştır.

Kokain hidroklorür'ün %1-4'lük solüsyonları sadece yüzeysel anestezi için boğaz ve burun mukozasında kullanılır. Eskiden göz ameliyatlarında göz konjunktivasına 2-3 damla damlatılır ve 1 dakika sonra tekrar 2-3 damla damlatılarak konjunktivanın lokal anestezisi sağlanır ve pupillalarda midriyazis yapardı. Fakat, korneada kuruma ve zedelenme yapıp bulanık görmeye yol açtığı için bugün bu amaç için kullanılmamaktadır. Kokain'in semptomimetik etkisi nedeniyle yaptığı midriasis bazı hallerde istenmeyen bir etki olabilir. Kokain yüzeysel anestezi dışında kullanılmaz.

Kokain lokal anestetik etkisi yanında belirgin semptomimetik etki gösteren bir ilaçtır. Etkisi, mediyatör noradrenalinin inaktivasyonunda en önemli mekanizmayı oluşturan re-uptake'i inhibe etmesine bağlıdır. Ayrıca, adrenerjik sinir ucunda, sitoplazma içindeki noradrenalin'i yıkan monoaminoksidaz enzimini inhibe ettiği de öne sürülmüştür. Kokain dışarıdan enjekte edilen katekolaminlerin (özellikle noradrenalinin) presör etkilerini artırır. Buna karşılık, indirekt etkili semptomimetik aminlerin adrenerjik sinir ucuna re-uptake'ini inhibe ederek, katekolamin açığa çıkarmalarına izin vermez ve etkilerini azaltır (3, 31, 63, 70).

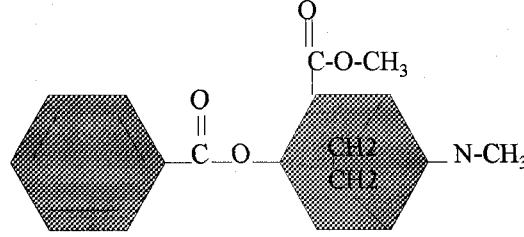
Vazokonstriktör etkilerine rağmen kokain, uygulandığı mukoza yüzeylerinden kolayca absorbe edilir ve sistemik etki oluşturur. Toksisitesinin fazla olması ve suistimal olasılığı nedeniyle bugün tercih edilen bir yüzeysel anestetik değildir.

Kokain'in beyin korteksi üzerine stimulan etkisi vardır. Bu etkiler amfetaminlerinkine benzer. Küçük dozlarda sistemik verildiğinde yorgunluk, açlık ve soğuğa direnci artırır. Doping yapıcı olarak kullanılabilir. Amfetaminler gibi

öfori yapar. Keyif verici madde olarak kullanılan, bağımlılık oluşturan ve narkotik ilaçlar hakkındaki hükümlere tabi olan bir ilaçtır.

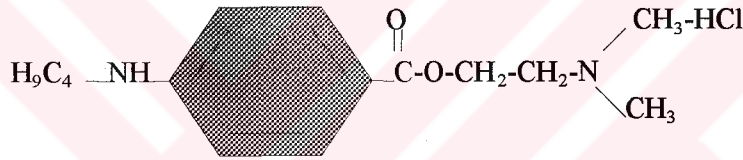
Benzoik asid esteri olan heksilkain ve piperokain solüsyonları yüzeysel olarak ve dokuya enjeksiyon suretiyle kullanılabilir (31, 45, 63).

Benzoyl-methyl-ecgonin



ii) Tetrakain (Pantokain): 1927 yılında Eisleb tarafından bulunmuş ve 1933 yılında Fussgönger ve Eisleb tarafından sentezi yapılmıştır.

4-Butylamino-benzosöure-dimethyl-amino-öthylester-hydrochlorid



Enjeksiyon suretiyle uygulandığında prokain'e göre yaklaşık on kez daha güçlü ve o oranda da daha toksik bir lokal anesteziktir (5, 6, 15, 31, 63, 94). Bunun nedeni tetrakain'nin dokuda ve karaciğerde prokain'e göre daha yavaş metabolize edilmesidir. Tetrakain'nin lokal anestezik etkisi prokain'ninkine göre yaklaşık iki kez daha uzun sürer.

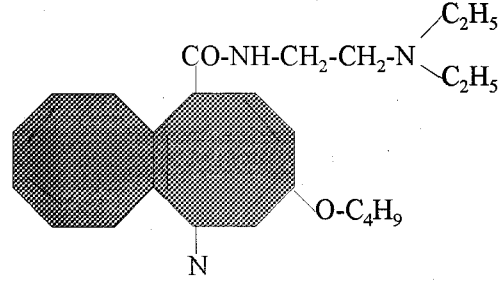
Spinal anestezi için veya yüzeysel anestezi için kullanılır. İnfiltrasyon anestezisi ve sinir bloku için tavsiye edilmemektedir. Yüzeysel anestezi için cilt lezyonlarında veya anüste %0.5-2'lik pomadı, burun ve boğaz mukozasında ve gözde %1'lik lokal solüsyonu (maksimum 2 ml) uygulanır. Spinal anestezi için %0.15-0.30'luk hiperbarik solüsyonu kullanılır (maksimum 20 mgr tetrakain). %0.5'lik solüsyonu kaudal anestezi için kullanılır.

2- AMİD GRUBU:

- | | |
|--------------------------------------|----------------------------|
| i: Dibukain (Nuperkain, Nuperkaynol) | iv: Mepivakain (Karbokain) |
| ii: Bupivakain (Markain) | v: Prilokain (Citanest) |
| iii: Lidokain (Jetokain) | |

i- Dibukain (Nuperkain, Nuperkaynol): 1925 yılında Miescher tarafından bulundu ve 1930 yılında Hawart Johes kliniğinde kullanıldı.

2-Butoxychinolin 4-carbonsaure-Diathylamine athylamid-hydrochlorid

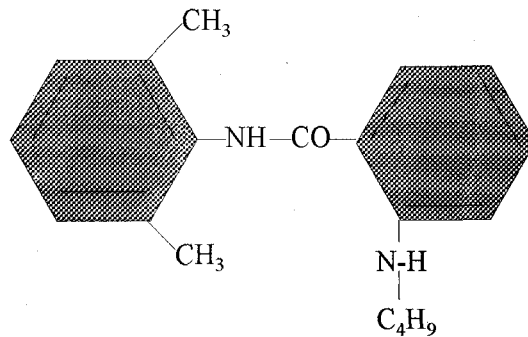


Prokain'e göre on beş kez daha güçlü ve o oranda da daha toksik bir lokal anesteziktir (5, 6, 94). Gravimetrik etki gücü yönünden lokal anesteziklerin en güçlüsü olarak kabul edilebilir. Ancak toksisitesi de yüksek olduğundan bunun pratik bir önemi yoktur. Sadece yüzeysel olarak kullanılması tavsiye edilir. Toksisitesi nedeniyle diğer lokal anestezi şekilleri için tavsiye edilmez. %0,1'lik solüsyonları konjunktiva kesesine ve %0,5-1'lik solüsyonları burun ve boğaz mukozasına uygulanabilir. Cilt lezyonları ve rektum lezyonları üzerine uygulanmaya özgü %0,5'lik merhemleri de vardır. Etkisi çabuk başlar ve uzun sürer.

Plazma kolinesterazları tarafından parçalanmadığı gibi bu enzimleri inhibe eder. Ancak atipik pseudokolinesteraz üzerindeki inhibitör etkisi zayıftır. Bundan dolayı plazma kolinesterazının dibukain sayısı, genetik farklılığa bağlı olarak bazı kişilerde bulunan atipik plazma kolinesterazını ölçmek için kullanılır. Dibukain sayısı bu kişilerde oluşabilen süksinilkolin apnesinde teşhis ve değerlendirme kistası olarak yararlı olur.

ii-Bupivakain (Markain): 1963'de AF Ekenstam ve arkadaşları bulmuşlardır. Çok uzun etkili bir lokal anesteziktir; latent zamanı çok kısadır (13, 44, 45).

L-n-Buthyl-DL-Piperidin-2-Carbonsöure 2-6-dimethylanilid-hydrochlorid.

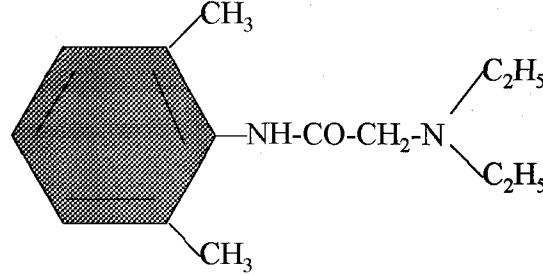


Mepivakain'e yapıcı benzeyen bir bileşiktir; ondan piperidin halkası üzerinde metil grubu yerine butil grubu içermesi ile ayrılır. Lokal anestezik etkinliği mepivakain ve lidokain'ninkinden dört kez daha güçlüdür. Etki süresi onlarınkinden 2-3 kez daha uzundur. İnfiltrasyon anestezisi, sinir bloku, epidural ve kaudal anestezi için kullanılır (44, 45, 101).

iii-Lidokain (Ksilokain): 1946'da Löfgren bulmuş ve İsviçre'de Gordh ilk

başarılı klinik denemeyi yapmıştır.

N-Diöthylaminoacetyl-2-6-xilidine-hydrochlorid.



Diğer amid türevi lokal anestezikler gibi plazmadaki kolinesterazlar tarafından parçalanmaz, sadece karaciğerde hidroliz edilerek parçalanır. Minimum etkin konsantrasyonu üzerinden değerlendirildiğinde prokain'e göre aşağı yukarı üç kez daha güçlü lokal anestezik etkiye sahiptir, ondan yaklaşık iki kez daha toksik bir ilaçtır (5, 94). Yapısı bakımından prokain ve benzeri ilaçlardan farklı olduğundan alerjik hastalarda kullanılabilir.

Lokal anestezik olarak kullanılan solüsyonlara vasokonstriktör ilaç katılması mutlaka gerekmez; çünkü ilacın belirgin bir vasodilatör etkisi yoktur. Buna rağmen bir çok lidokain müstehzarına adrenalin (1:200000 oranında) katılmıştır. Tek başına lidokain içeren solüsyonu doku içine zerk edildiğinde etkisi bir saat veya daha fazla sürdüğü halde, adrenalin içeren solüsyonu zerk edilirse etkisi en az iki saat sürer. Lokal anestezik etkisi uygulandıktan üç beş dakika sonra başlar ve on onbeş dakikada maksimuma erişir (3, 31, 34, 63).

Lidokain'in prokaine göre üstünlüğü yüzeysel anesteziye de olanak vermesi, etkisinin daha çabuk başlaması, dokuda daha iyi yayılması, etkisinin daha güçlü ve uzun olmasıdır. Lidokain yüksek miktarda absorbe edildiğinde sedatif etki gösterir ve uyku hali meydana getirebilir. İlginç olarak status epilepticus'ta i.v. verilerek denenmiş ve etkili bulunmuştur. Akut lidokain zehirlenmesi esnasında eksitasyondan ziyade merkezi sinir sistemi depresyonuna ait belirtiler görülür; zehirlenmenin ileri dönemlerinde konvülsiyonlar görülür.

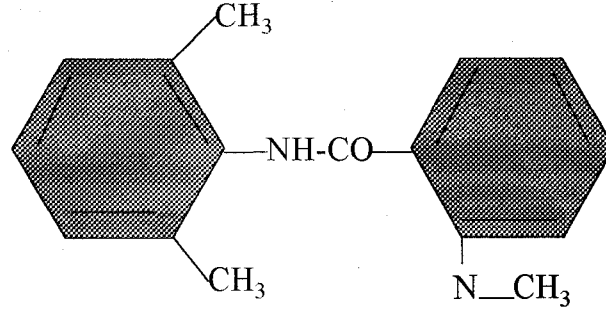
Yüzeysel anestezi için lidokain'nin % 2'lik veya % 4'lük solüsyonu kullanılır. Ciltteki veya anorektal bölgedeki lezyonlara karşı % 2.5 veya 5'lik pomadları uygulanabilir. İnfiltrasyon anestezisi için %0.5'lik veya %1'lik solüsyon kullanılır. Enjekte edilecek hacim içindeki toplam lidokain, bir uygulama esnasında 7mgr./kgr.'ı (max: 300 mg.) geçmemelidir. İntravenöz bölgesel anestezi için adrenalinsiz % 0.5'lik solüsyonundan kol için 40-50 ml., bacak için 60 ml. enjekte edilir. Sinir bloku için %1'lik solüsyonu 30 ml'ye kadar veya %2'lik solüsyonu 15 ml'ye kadar uygulanır. Kaudal veya lomborepidural anestezi için %1, 1.5 veya 2'lik solüsyon kullanılır. Spinal anestezi için %1.5'lik (2 ml) veya %5'lik (1-1.5 ml) hiperbarik solüsyon uygulanır (111, 121).

Lidokain ayrıca ventriküler aritmilerin önlenmesi veya tedavisi için i.v yoldan enjeksiyon ve infüzyon şeklinde kullanılır. Bu amaçla uygulanacak solüsyonun adrenalinsiz olmasına dikkat etmek gerekir. Lidokain suksinilkolinin nöromusküler

bloke edici etkisini bilinmeyen bir mekanizma ile arttırmaktadır (8).

iv-Mepivakain (Karbokain): 1956'da AF-Ekenstam, Egner-Ulfendahl ve Dhuner klinik ve farmakolojik muayenelerle Mepivakain'nin yapısını ve etki mekanizmasını bildirdiler (31, 63, 111).

D.L-1-Methy piperidin-2-carbonsöure-2-6 Dimethylanilid-hydrochlorid

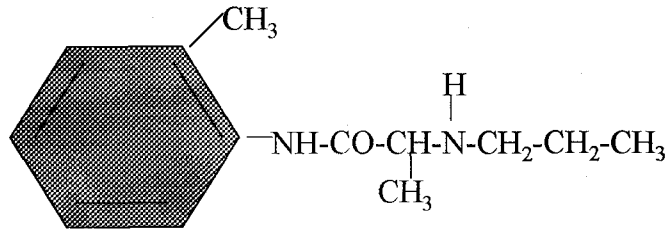


Lokal anestezik etki gücü ve süresi bakımından lidokain'e benzeyen diğer bir amid türevi lokal anesteziktir. Ondan önemli bir farkı yüzeysel olarak uygulandığında etkinliğinin düşük olması ve bu yoldan tercih edilmemesidir. Lidokain'e oranla daha az sedatif yan tesir yapar. Solüsyonlarına genellikle vasokonstriktör katılması gerekmez.

İnfiltrasyon anestezi için %0.5 (maksimum 80 ml.) veya %1'lik (maksimum 40 ml) solüsyonu kullanılır. Sinir bloku %1 veya %2'lik solüsyonu ile yapılır (maksimum 20 ml). Epidural anestezi için %1, 1.5 veya 2'lik solüsyonu kullanılır. Mepivakain'nin enjeksiyonla yapılan bu farklı uygulanma hallerinde maksimum dozu 7mg/kg (maksimum 400 mg) dır; eğer adrenalinli solüsyonu uygulanırsa maksimum dozu 550 mg. dır. Yüzeysel anestezi için kullanılabilir.

v-Prilokain (Citanest): 1953'te Löfgren ve Tegner buldular. 1959'da Nils ve Löfgren birlikte çalışarak prilokain HCl (citanest)'in sentezini yaptılar. 1960'da Wiedling tarafından kliniğe sokulmuştur (16, 31, 63).

α -n-2-propylamino-2-methyl-propion anilid.



Kimyasal yapısı, in vivo ve in vitro koşullardaki lokal anestezik etkisinin gücü ve vücuttaki metabolizması yönlerinden lidokain'e benzer (17). Ancak lokal anestezik etkisi lidokain'ninkinden daha geç başlar ve uzun sürer. İlk çıktığı zaman toksisitesinin lidokain'den daha az olduğu iddia edilmişse de uzun süre kullanılıncaya bunların tutarlı olmadığı anlaşılmıştır. Vazokonstriktörsüz olarak kullanılabilir. Lidokain gibi sedatif etki yapar. Ondan farklı olarak, mutad dozlarda kullanıldığında bile sık olarak methemoglobinemi yapar. Bu olay prilokain'den vücutta oluşan metabolitlere (toluidin ve nitrozotoluidin) bağlıdır. Doz 600 mgr.dan daha düşükse methemoglobinemi, genellikle siyanoz yapacak kadar belirgin değildir. Bu ilacın

yaptığı methemoglobinemi reversibledir. Bununla beraber süratle ortadan kaldırılması için, 1-2 mgr/kg. dozunda ve %1'lik solusyon halinde metilen mavisi i.v. olarak en az beş dakika sürecek şekilde yavaş enjekte edilir; oksijen inhalasyonu yaptırılır. Metilen mavisi yerine indirgeyici olarak i.v askorbik asid de kullanılabilir. Doğum sırasında anneye uygulanan prilokain, yenidoğanda methemoglobinemi ve siyanoz oluşturabilir. Methemoglobinemi, solunum ve kalp yetmezliği olanlarla ağır anemisi olanlarda sorun yaratabilir.

%1-3'lük solusyon halinde infiltrasyon, sinir bloku ve spinal anestezi için uygulanır.

TABLO:1-2 Lokal anestezi ilaçların kullanıldıkları anestezi şekilleri ve solusyonlarının yüzdesi.

İLAC	Yüzeyel ¹	İnfiltrasyon ²	Sinir bloku ³	Spinal ve diğerleri ⁴	Max.doz ⁵ (mg)
LİDOKAİN	2-4	0.5-1	1-2	1-5 (S,K,E)	500 (300)
PRİLOKAİN	-----	1-2	2-3	1-3 (K,E)	600
PROKAİN	-----	0.25-0.5	1-2	1-5 (S,K,E)	600
KLOROPROKAİN	-----	1	1-2	2-3 (K,E)	1000 (800)
BUPIVAKAİN	-----	0.25-0.5	0.25-0.5	0.25-0.75(K,E)	250 (200)
MEPIVAKAİN	2-3	0.5-1	1-2	1-2 (E)	550 (400)
ETİDOKAİN	-----	0.5	0.5-1	1-5.5 (E)	400 (300)
TETRAKAİN	0.5-2	-----	-----	0.15-0.5 (S,K)	20
DİBUKAİN	0.5-1	-----	-----	2.5-10 mg (S)	10
KOKAİN	1-4	-----	-----	-----	1 mg/kg.
BENZOKAİN	5-20	-----	-----	-----	-----

1-Yüzeyel anestezi için kullanılan preparatlar solusyon, pomat ve krem şeklinde uygulanırlar.

2-İnfiltrasyon yapılacak solusyon içinde uygulanacak ilaç miktarı maksimum doz sütununda yazılı değeri geçmemelidir. Uygulanacak solusyon hacmi fazla ise, solusyonun yüzdesi alt sınırı oluşturan değerde olmalıdır. (Yüzde tek değer değil de aralık şeklinde belirtilmişse.)

3-Periferik sinir bloku için kullanılan solusyonlar belirtilmiştir.

4-S: spinal (subaraknoid) anestezi. K: kaudal anestezi. E: epidural anestezi.

Bazı ilaçlar bunlardan sadece biri veya ikisi için kullanılır.

5-Bir kerede uygulanabilecek maksimum dozu gösterir. Etki süresinin uzunluğuna göre 1-2 saat sonra ikinci bir uygulama yapılabilir. 24 saatlik maksimum doz genellikle bir kezlik dozun iki katını geçmez. Dozlar adrenalın veya diğer vazokonstrüktör içeren solusyon halinde yapılan uygulama için geçerlidir. Vazokonstrüktörsüz verilebilen ilaçların bu şekilde uygulanan dozları ayrıca parantez içinde gösterilmiştir (3).

Lokal Anestezi Şekilleri:

Uygulanma şekline ve yerine göre dört çeşit lokal anestezi şekli ayırt edilir (31, 63, 131):

- | | |
|---|------------------------------------|
| i- <u>Yüzeyel Anestezi (topik blok)</u> | ii- <u>İnfiltrasyon Anestezisi</u> |
| iii- <u>Sinir Bloku (bölgesel blok)</u> | iv- <u>Spinal Anestezi</u> |

i-Yüzeyel Anestezi (topik blok): Bu anestezi şeklinde anestezi maddenin mukozaya uygulanması ile sinirlerin son uçları mukozada bloka edilir. Bu ilaçların çoğu mukozaya içine iyi nüfuz ederek uygulanma yerlerindeki sinir uçlarını anestezi ederek ağrı ve diğer duyu modalitelerinin MSS'ne iletilmesini bloke ederler (8, 15, 16, 31, 63). Normal cilde iyi nüfuz edemezler; ancak yanık, sıyrık ve yara hallerinde cilde nüfuz artar. Bu gibi durumlarda lokal anestezi pomatlar zedelenmiş cilt bölgesinde ağrıyı ortadan kaldırmak için uygulanabilir.

a)Kullanıldığı yerler: Göz, burun mukozası, ağız içi, pharynx, oesophagus, larynx, trachea, bronchlar, urethra, vagina, anal mukozanın lokal anestezisi bu yoldan sağlanır. Gözün incelenmesinde ve cerrahisinde, bronkoskopide ve ösofagoskopide refleksleri ve ağrıyı ortadan kaldırmak için sık kullanılır.

b)Kullanılan lokal anestezi:

- Üst solunum yolları için: %4'lük Ksilokain 4ml. Ksilokain mukozaların anestezisi için en güçlü olanıdır. Bunu %1'lik Pantokain izler. Ksilokain'le derin bir anestezi etki sağlanmasına rağmen etki süresi oldukça kısadır.
- Burun ve kulak için: %10 Ksilokain (Lidokain) aerosol şeklinde kullanılır.
- Konjunktiva için: %5 Kokain veya %4'lük Ksilokain veya %22'lik Pantokain verilir. Konjunktivaya önce iki üç damla damlatılır ve bir dakika sonra tekrar iki üç damla damlatılarak konjunktivanın lokal anestezisi sağlanır.
- Vajina için: %10 Ksilokain (Lidokain) veya Citanest atuşman şeklinde uygulanır.

Pantokain topik anestezide çok kullanılır; mukozalar üzerindeki anestezi etkisi kokain'den yirmi beş kat daha fazladır. Çok çabuk absorbe olması ve diğer topik anesteziğin yanında etkisinin daha uzun sürmesi nedeni ile daha çok tercih edilir. Fakat kokain'den üç dört kez daha toksiktir. En çok %1 ve 2'lik solusyonu kullanılır (31, 63).

Prokain'nin topik anestezi etkisi olmadığı için kullanılmaz. Topik anestezide yağ/su eriyik kat sayısı düşük olan lokal anestezi etki etmezler.

c)Teknik:

- | | |
|----------------------|----------------------|
| -Damlatma yolu ile | -Püskürterek (sprey) |
| -Sürülerek (atuşman) | |

d)Komplikasyonları: Kullanıldığı yerler damardan zengin olduğu için, lokal

anesteziklerin çok çabuk resorbe olup, toksik etki göstermesi tehlikesi vardır. Onun için kullanılacak dozun, toksik dozlara ulaşmamasına dikkat etmelidir. Vazokonstiktörler mukoza yüzeyinden absorpsiyonu azaltma yönünden fazla etkili değildirler. Bundan dolayı bu tip anestezi esnasında, sistemik toksik tesir olasılığı yüksektir (21, 74).

ii-İnfiltrasyon Anestezisi: Lokal anestezik solusyonu, ağrı duyusunun kaldırılmak istendiği bölgede ve çevresinde cilt altına infiltre edilir. Asıl infiltrasyona başlamadan önce, infiltrasyon için kullanılacak olan iğnenin ciltten geçeceği yerde ince bir iğne ile intradermal olarak lokal anestezik enjekte edilir. Ayrıca, cilt altına infiltrasyondan sonra daha derin dokulara da infiltrasyon yapılabilir. Bazen infiltrasyon, girişim yapılacak yerdeki ciltaltı dokusuna değil, onun çevresine bir halka oluşturacak şekilde yapılır. Buna halka blok adı verilir (2, 13, 16, 30, 31, 63).

İnfiltrasyon için lokal anestezikler genellikle düşük konsantrasyonda ve alanın büyüklüğüne göre fazla hacimde kullanılırlar. Bu yöntem genellikle küçük cerrahi girişimlere hastayı hazırlamak için başvurulur. Bu anestezi şeklinde anestezik solusyonu geniş bir alana yaymak gerektiğinden absorpsiyona bağlı sistemik toksik etkiler sık görülebilir. Bunu önlemek için diğer lokal anestezi şekillerinde olduğu gibi, lokal anestezik solusyonu etkili düşük konsantrasyonda ve minimum hacimde uygulamak gerekir (21, 63, 111).

a)Kullanıldığı yerler:Cerrahide lokal anestezi olarak tanımlanan infiltrasyon ve saha bloku anestezisinin gün geçtikçe daha az uygulandığı bir gerçektir. Bunun başlıca nedeni genel anestezi metodlarının çok güvenilir bir hale gelmiş olmasıdır. Prensipte olarak genel anestezinin kontrendike sayıldığı durumlarda ve acil vakalarda, küçük müdahalelerde infiltrasyon anestezisi uygulanmaktadır. Örneğin; Lipom ve hemangiom ekstirpasyonu, yüzeysel yaralanmalarda yaranın dikişinde ve lokal anestezi uygulanarak yapılan fitik ameliyatında olduğu gibi (21, 36).

b)Teknik: Ensizyon yapılacak olan operasyon bölgesi- deri, deri altı, fasya ve periton- tabaka tabaka uyuşturulur. Çünkü, bu dokular kesmeye ve çekmeye karşı çok duyarlıdır, kasların böyle özelliği yoktur. Ensizyon çizgisi üzerinde deri altına az miktarda lokal anestezik madde enjekte edilir ve bir buton meydana getirilir. Bu esas enjeksiyon noktasından ağrı duyurmadan 8-10 cm. uzunluğunda iğne ile etrafa doğru deri altı ve bistürinin geçeceği bütün anatomik tabakalara lokal anestezik infiltre edilir. Pratikte kullanılan lokal anestezikler genellikle kloralhidrat tuzlarıdır. Bunların etki edebilmesi; alkali olan doku sıvısı ile karışmaları sonucu, esas etkili bazların serbestleşmesiyle olur. Eğer, doku pH'sı asid tarafa kaymışsa (iltihabi durumlarda olduğu gibi) lokal anesteziklerin etkileri gecikir ve azalır. Ayrıca, iltihabi durumlarda infiltrasyon anestezisinin kullanılması sakıncalıdır. Lokal anestezik madde ara doku basıncını artırır ve dolayısıyla komşu organların infiltre olmasına neden olur (13, 30, 31, 36, 63).

c)Kullanılan lokal anestezikler: Prokain, Citanest ve Ksilokain (Lidokain) %0.5-1 ve 2'lik solusyonu kullanılır.

iii-Sinir Bloku (bölgesel blok): Cerrahi girişim yapılacak bölgeyi innerve eden sinir gövdesinin yanına, lokal anestezik ilacı küçük hacimde yüksek konsantrasyonda enjekte etmek suretiyle yapılır. Böylece, ilaç uygulanan noktada

sinir gövdesi içindeki liflerde iletim bloke edilir. Sinir blokunda, infiltrasyondan farklı olarak, lokal anestezi enjekte edilen nokta cerrahi girişim yapılacak noktadan az veya çok uzaktır. Motor sinir liflerindeki iletim de bloke edileceğinden duyu kaybına ilave olarak çizgili kas felci de meydana gelebilir (8, 9, 11, 16, 100, 121). Sinir bloğunun başlıca iki şekli ayırt edilir:

a) Periferik blok: Periferdeki büyük sinirlerin veya dallarının yanına lokal anestezi solüsyon enjeksiyonuyla yapılır (2, 7). Brachial plexus bloku, intercostal sinir bloku, pudental sinir bloku, diş hekimliğinde yapılan maksiller ve mandibular sinir blokları ve paracervical blok (doğum ağrısını geçirmek için vagina ile uterus cervix kavşağına uygulanır) başlıca örnekleridir.

b) Santral blok: Omurilik veya omurilikten çıkan kökler ve spinal sinir düzeyinde yapılan sinir blokudur. Spinal anestezi, epidural ve kaudal anestezi santral blokun örnekleridir.

Epidural anestezi'de lokal anestezi solüsyonu, lomber bölgede ve torasik bölgenin cerrahi girişim yapılacak bölgeye uyan segment hizasında epidural aralığa enjekte edilir. Enjeksiyon yerinden ilaç kısmen dolaşıma geçer; kısmen de durayı geçerek subaraknoid mesafeye (cerebrospinal sıvı içine) ulaşır ve oradan ön ve arka kökleri etkiler; omurilik dokusuna da nüfus edebilir. Ayrıca, ilacın bir kısmı perinöral lenf yolları boyunca epidural aralıktan dışarı çıkar ve ön köklerle arka köklerin birleşmesi sonucu oluşan spinal sinirleri intervertebral foramenlerin dışında (paravertebral aralıkta) etkiler.

Kaudal anestezi özel bir epidural anestezi şeklidir. Lokal anestezi solüsyonu sakral hiatus'tan sakral kanal içine verilir ve böylece sakral sinir kökleri bloke edilir. Buna özellikle obstetrikte ve pelvisteki girişimlerde başvurulmaktadır.

Bazen lokal anestezi solüsyonu paravertebral aralığa zerkedilerek paravertebral blok veya sinir plexuslarının yanına zerkedilerek pleksus bloku yapılabilir. Bölgesel blok, sempatik ganglionları (lomber paravertebral ganglionlar veya stellat ganglion gibi) bloke edip periferde vazodilatasyon yapmak suretiyle diyagnostik ve terapotik amaçlarla da kullanılabilir (2, 7, 31, 63, 100).

Bölgesel blokun en önemli komplikasyonu, sinirin yanında büyük damarlar bulunduğu, yanlışlıkla damar içine enjeksiyon yapılması ve buna bağlı olarak şiddetli sistemik toksisite oluşmasıdır. Bölgesel blokta lokal anestezi, sinir gövdesinin yanına değil de yanlışlıkla içine enjekte edilirse nöroma oluşumuna neden olur (2, 21, 31, 45, 63, 74).

Bölgesel anestezinin nispeten yeni ve seyrek kullanılan bir şekli intravenöz bölgesel anestezi'dir. Bu yöntem ayak ve bacaklarda yapılacak girişimlere hastayı hazırlamak için kullanılır. Arterial dolaşım turnike ile durdurulduktan sonra ilaç solüsyonu o bölgenin veni içine düşük konsantrasyonda ve yeterli hacimde enjekte edilir. İlaç, solüsyonun uygulandığı damar yatağından dışarı çıkarak dokudaki sinir uçlarına tesir eder. Bundan dolayı bu yöntem gerçekte bir infiltrasyon şekli olarak da kabul edilebilir.

iv-Spinal Anestezi: İlk defa 1898 yılında August Bier tarafından uygulanmış

ve lokal anestezi olarak da kokain kullanılmıştır. Başta akut ve kronik akciğer hastalıkları olmak üzere bazı kardiovasküler sistem hastalıklarında, karaciğer ve böbrek fonksiyonları bozukluklarında, yaşlı hastalarda ve acil olgularda önem kazanmaktadır. Lokal anestezi solusyon, omuriliğin alt ucunun (L₂ vertebra hizası) altında kalan bölgede subaraknoid aralığa yani serebrospinal sıvı içine enjekte edilir. Böylece, gerek dorsal ve gerekse ventral köklerdeki sinir liflerinde iletim bloke edilir. Ön köklerde lokal anesteziye duyarlı gama motor aksonların blokajıyla yan tesir olarak kaslarda gevşeme ve preganglionik sempatik liflerde (T₁'den L₂'ye kadar olan ön köklerde) iletimin kesilmesiyle kan basıncında belirgin bir düşme gelişebilir (8, 9, 15, 31, 63, 88, 111). Spinal anestezi alt ekstremiteler, rektum, perineal ve pelviste yapılan cerrahi girişimlerde tercih edilir. Spinal anestezi anestezinin lomber bölgede kısıtlı kalmasını sağlamak bazen mümkün olmayabilir; bundan dolayı lomber bölgeye verilen anestezi solusyon bazen servikal ve torakal bölgelere yayılabilir; intercostal ve phrenic sinirleri felç ederek solunum durmasına neden olabilir. Hatta daha yukarılara çıkarak solunum merkezi ve vasomotor merkezi felç edebilir.

Spinal anestezi sırasında lokal anesteziğin belirli bir bölgede kalması, solusyonun dansitesini ve hastanın pozisyonunu ayarlamak suretiyle büyük ölçüde sağlanabilir. Spinal anestezi için genellikle dansitesi cerebrospinal sıvınınkinden yüksek (hiperbarik) solusyon kullanılır. Hasta oturur veya baş yukarıda yatar durumdayken hiperbarik solusyon uygulandığında, solusyon lomber bölgede (cauda equina üzerinde) kalır. Hiperbarik solusyon yaklaşık onbeş dakika içinde dilüe olup izotonik (izobarik) hale geçeceğinden, bundan sonra hastanın pozisyonunun değiştirilmesi solusyonun yerini değiştirmez.

Spinal anestezi için vasokonstriktörlü solusyon tavsiye edilmez. Spinal anestezi için kullanılan solusyon temas ettiği omurilik bölgesi veya sinir köklerinde nadiren lokal tahriş ve zedelenme (nörotoksik etki) yaparak haftalar veya aylarca süren motor veya duyu bozukluk yapabilir (9, 31, 63, 111).

Lokal Anesteziklerin Farmakolojik Yan Etkileri:

Lokal anestezikler uygulanma yerlerinden absorbe edilerek çeşitli organları etkileyebilirler ve böylece, istenilmeyen birçok tesire neden olabilirler. Dolaşımda lokal anestezik konsantrasyonu yükseldiğinde merkezi sinir sisteminin etkilenmesi sonucu önce bir eksitasyon, buna bağlı olarak esneme, huzursuzluk, korku hali, tremor, sinirlilik, baş dönmesi, kulak çınlaması, nistagmus, görme bulanıklığı, bulantı ve kusma meydana gelir. Eksitasyon şiddetli olursa tonik ve klonik konvülsiyonlar ortaya çıkar. Lokal anesteziklerin yaptığı eksitasyonun direkt bir uyarıdan ziyade beyin korteksi üzerindeki inhibitör etkinliğin deprese edilmesine bağlı olması muhtemeldir. Lokal anestezikler eksitasyonu takiben depresyon yapabilirler, solunum merkezi depresyonu ile ölüme neden olabilirler. Bu ilaçlarla deprese edilen solunum merkezi, stimulan ilaçlara cevap vermez (16, 31, 63, 134).

Kokain'in beyin korteksi üzerine selektif ve güçlü stimulan etkisi vardır. Bazı psikişik belirtiler (öfori gibi) meydana getirir. Lidokain yüksek dozda konvülsiyon yaparsa da mutad dozlarda, ilginç olarak sedasyon oluşturur.

Lokal anesteziklerin kardiovasküler sistemde de etkileri vardır. Myokard'ta

kontraktilite, eksitabilite ve iletim hızını azaltırlar (8, 15). Lokal etkileriyle arteriollerini genişletirler ve uygulandıkları bölgede kan akımını arttırlar. Vasokonstriktör ilaç katılmadığı takdirde kendi absorpsiyonlarını genellikle hızlandırır. Kalp üzerindeki etkileri ve damarlar üzerindeki yaygın vasodilatör etkileri, ancak ilacın yüksek dozda uygulandığı ve fazla miktarda enjekte edildiği durumlarda ortaya çıkarlar. Ayrıca, bulbustaki vasomotor merkezi de deprese ederler (8). Lokal anesteziğin etkisinde hipotansiyon ve bradikardi (daha sonra taşikardi) gelişir (17, 19, 63, 74, 88, 133, 134).

Lokal anesteziğin yüksek konsantrasyonda dolaşıma geçtiklerinde nöromusküler kavşaklar ve otonom ganglionlarda impuls aşırımını bloke ederek felç hali meydana getirebilirler. Düz kaslı organların tonus ve motilitesini yüksek dozlarda deprese ederler. Aşırı duyarlılık sonucu dermatitler, astma nöbeti ve nadiren fatal anafilaktik şoka neden olabilirler (8). Yeni bir ilaç olan prilokain yüksek konsantrasyonda dolaşıma geçtiğinde, oldukça sık olarak methemoglobinemi ve bazen siyanoz yapar (17, 18, 31, 63).

PERİFERİK SİNİR SİSTEMİNİN DEJENERASYON VE REJENERASYONU

Periferik sinir sisteminde etkili düzeyde rejenerasyonun olmadığı merkezi sinir sistemi'nden farklı olarak hem dejenerasyon hem de rejenerasyon görülür (5, 94, 116). Buna bağlı olarak periferik sinir sisteminde üç değişik dejenerasyon şekli göze çarpar:

- a) Wallerian dejenerasyon
- b) Aksonal dejenerasyon
- c) Segmental dejenerasyon

Wallerian dejenerasyon: Aksonun uç kısmındaki kesilmeyi izleyerek ortaya çıkar. Kesi yerinin üst kısmında, geriye en yakın Ranvier Boğumu'na doğru dejenerasyon vardır ve eğer kesi yeterince yukarıda ise kesilen aksonun hücre gövdesinde kromatoliz oluşur. Kesinin alt kısmında akson ve myelin kılıf dejenerasyona uğrar ve çoğalan Schwann hücreleri tarafından sindirilir (5, 9, 10, 94, 143, 144).

Aksonal dejenerasyon: Nöron fonksiyon bozukluğu sonucu nöron aksonunun fonksiyonunu sürdürememesiyle ortaya çıkar. Dejenerasyon alt uçta veya periferde aksonun ucundan başlar ve hücrenin gövdesine doğru uzanır. Buna "dying back" adı verilir. Genellikle, hücre gövdesinde kromatoliz vardır. Aksonal dejenerasyonun devam ettiği bölgede wallerian dejenerasyondan daha az Schwann hücre çoğalması görülmüştür (5, 10, 65, 77, 94, 95, 98, 143, 144).

Nöron fonksiyon bozukluğu durdurulabilir veya geriye döndürülebilirse rejenerasyon ve biraz iyileşme sağlanabilir. Rejenerasyon aksonun hayatiniyetini devam ettiren kısımlarının alt ucundan çok sayıda tomurcuklanmaların büyümesi sonucu oluşur. Eğer, büyümeleri için bir engel yoksa, yenilenen aksonlar dejenere aksonu sindirirken geride kalan Schwann hücreleriyle birlikte sinir gövdesinden aşağıya doğru günde 1mm'lik hızla büyürler (65, 77, 95, 98, 116).

Segmental dejenerasyon: Alttaki aksonun korunduğu myelin internodlarının geçici kaybıdır. Demyelinizasyondan sonra kalan Schwann hücrelerinin

çoğalmasıyla remyelinizasyon oluşabilir. Tekrarlayan myelin kaybı ve yenilenmesi atakları oluşabilir ve tabakalar şeklinde birbirini izleyen Schwann hücresi ve kollojen, hyperthrophic nöropatide görülen konsantrik dizilimler oluşturlar (5, 77, 94, 95, 98, 143, 144).

PERİFERİK SİNİRLERİN ANATOMİSİ (SACRAL PLEXUS)

Rattus albinus'ta sacral plexus orijin aldığı sahada daha sınırlanmıştır. L IV, L V ve L VI (Nervus bigeminus) tarafından biçimlenmiş. Ayrıca, sonuncusu pudental plexus'u biçimlendirmede yardımcıdır. Sacrum'un ventral görünümü üzerinde L VI'nın kalan kısmıyla paralel seyreden lumbo-sacral kök superior gluteal arter tarafından nervus pudentalis'ten ayrıldığı pelvis minor'de nervus siyatikus'a dönüşür. N. siyatikus'un uyluğa girdiği yer olan siyatik nodun kaudal uzantısı kadar uzak olan kuyruk kökü ve ischium'un dorsal sınırı arasındaki derin oluk boyunca birlikte uzanırlar. N. pudentalis pelvis boyunca daha medial bir yön alırken, n. cutaneous posterior olukta devam eder (50, 56, 142, 143).

Dallar: Sakral plexus anterior (ventral) veya posterior (dorsal) olarak orijinlerine göre düzenlenmiş iki seri sinirin dağılımına yol açar. Bunlar siyatik sinir olarak pelviste birleşmiştir (N. ischiadicus). Fakat n. tibialis ve n. peronealis communis şeklinde iki ayrı komponente ayrılarak bölünür ve aşağıdaki gibi birçok sayıda daha küçük kollateral dala ayrılır (142, 143):

<u>ANTERİOR (VENTRAL) DAL</u>	<u>POSTERIOR (DORSAL) DAL</u>
N. tibialis	N. peronealis communis
Musculer dallar	Musculer dallar
Hamstring kaslara giden sinir	Biceps'in anterior başına giden sinir
Quadratus femoris'e giden sinir	Priformis'e giden sinir
Gemelli kasına giden sinir	N. gluteus superior
Obturator internusa giden sinir	N. gluteus inferior
Kalça eklemine giden articular dal	Diz eklemine giden articular dal

N. tibialis ve n. peronealis communis'un taşınması plexus'taki kökenlerine bağlı olarak ayrılır; siyatik nod boyunca uyluğa uzanana kadar tek bir kök gibi görünen tabakayı kapsar. Tabaka içinde n. tibialis'ten gelen hamstring kaslarının siniri, biceps femoris'in anterior kısmı (kısa kısmı) ve n. peronealis'ten gelen n. gluteus inferior bulunur.

N. gluteus superior plexus'tan yayılmış olan ilk sinirdir. Aynı arterle birleştiği yer olan kalçada siyatik nod'un son kısmının anterior'u boyunca uzanır ve superior ve inferior dala ayrılır. Superior dal, onun desteklediği her iki kas olan gluteus medius ve minimus arasında ve siyatik nod'un sınırı etrafında kavis çizer.

Gluteus minimus'un altında ve priformis ve gemellus superior arasında ilerleyen inferior dal, kök ve uyluk arasında bulunan açıldaki tensor fascia latae'nin derin yüzeyi ve gluteus maximus'a uzanan – onun desteklediği - gluteus medius'un inferior sınırı etrafında kavis oluşturur.

Plexus'tan çıkan sonraki dal priformis, obturator internus ve gemellus superior'un kombine olduğu küçük bir sinirdir. Henüz priformis düzeyinde uyluğa

girmeden önce n. siyatikus'un medial kısmındaki dallanma n. gluteus inferior'dur ve biceps femoris'in anterior başının siniri onunla birleşmiştir. N. gluteus inferior gluteus maximus'a dağıtılmıştır. N. siyatikus'un tibial kısmı uylukta, quadratus femoris'in, hamstring kaslarının ve caudofemoralis'in sinirini ve kalça eklemine bir articular dalını destekler.

Yukarıda bahsedilen çeşitli kollateral dalları verdikten sonra n.siyatikus, iki terminal komponente ayrılır. Bunlar, ayırım yerleri olan popliteal fossa'ya varana kadar obturator externus, quadratus femoris ve adductor magnus'u geçen, bu kaslar ve biceps femoris arasında uzanan, uyluk boyunca yön aldıkları n.peronealis communis ve n.tibialis'dir. N.tibialis daha medial bir yön alırken, n.peronealis communis bacağın lateral bölgesi altında ilerler.

Daha büyük trochanter düzeyinde n.peronealis communis (popliteus externus) diz eklemine articular bir dal ve aşağıda tanımlandığı gibi bacağın daha aşağısının derisine de n.suralis olarak bir dal verir. Popliteal fossa'da çaprazlaşan sinir a. poplitealis'in superior muscular dalının lateral yüzeyinden geçer ve gastrocnemius'un lateral başı ve biceps femoris arasında bacağın daha aşağısına girer.

Kalçada n. peronealis communis'dan dallanan n. suralis, uylukta değişebilir bir noktaya n. tibialis ve sonraki ile tabaka içinde devam eder. Bu sinir popliteal fossa boyunca uzandığı gibi baldırın lateral yüzü etrafındaki sinire ayrı bir lateral sural dal verebilir. Biceps femoris ve gastrocnemius arasında ilerlerken a. ve v. suralis superficialis ona eşlik eder. Hamstring kaslarının posterior sınırının ilerisinde superficiale dönüşür; lateral bölgenin derisine ve ayağın IV. distalinin arkasına cutaneous bir dal, n. plantalis lateralis'e tendo calcaneus'un altında peroneal anastomatik bir dal ve onun boyunca lateral malleus'un arkasına geldiği zaman V. digitin lateral bölgesine dallar gönderir ve topuk ve topuğun yan fascia'sı ve derinin içinde sonlanır.

Ratta etkisi çok kesin olarak görülen n. suralis'in üst orijini erkekte genellikle böyle değildir; fakat seyrek olarak ortaya çıkar. Erkekte n. suralis çoğunlukla daha çok n. peronealis communis'a gelen peroneal anastomatik dalın tibial ekinin medial sural dalı tarafından şekillenir. Erkekte sık ortaya çıkan bir başka varyasyon ise peroneal'den herhangi bir katılım olmaksızın n. suralis'i biçimlendiren medial sural olduğudur. İnsanlarda daha az raslanır durum, onunla n. suralis'i biçimlendiren peroneal anastomatik dal ve topuk üzerinde medial sural sonlanmalar, bu hayvanda medial sural bulamadığımız halde, ratta yaklaşık olarak benzer durum daha çok gözlemlenir. Tanımlanan durum erkekte meydana geldiği zaman, peroneal anastomatik dal n. plantaris lateralis yoluyla ratta V. digit ve ayağın lateral yüzünü temin eder. Bundan dolayı, topuk ve topuğun yan kemiği, bacağın daha aşağı kısmına uygun dağılımı sağlayan n. peronealis'ten çıkan uzun ve ince bir dalı ayırmak için, bu bağlantısı olan dala "peroneal anostomatic" terimi kullanılması en uygun gibi görülür; bu sinire n.suralis'teki gibi superficial sural damarlar eşlik etmektedir (50, 56, 74, 142, 143).

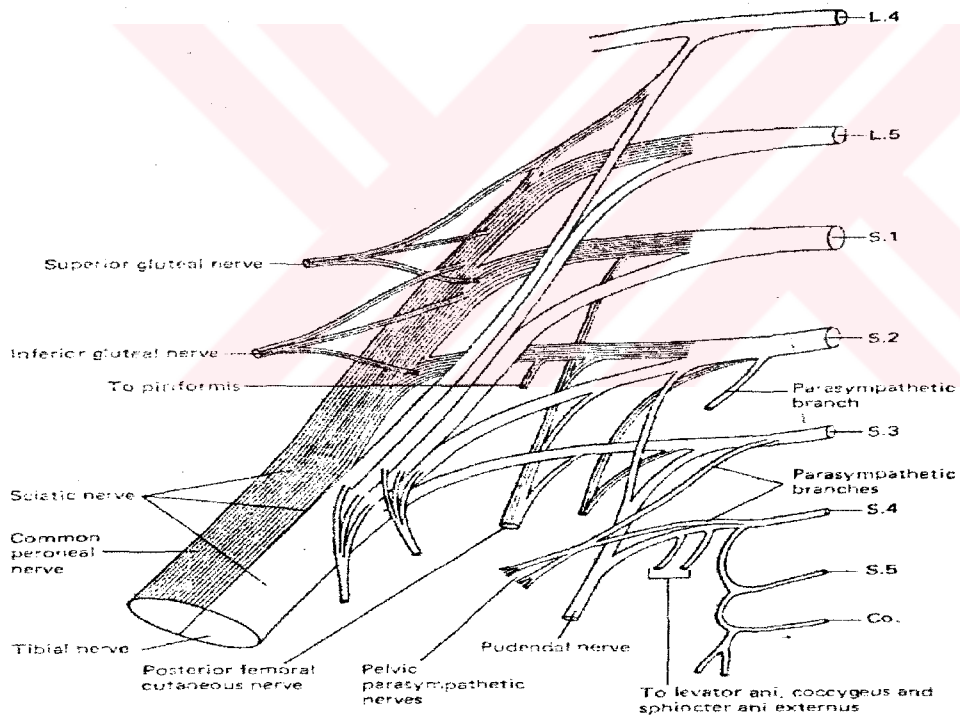
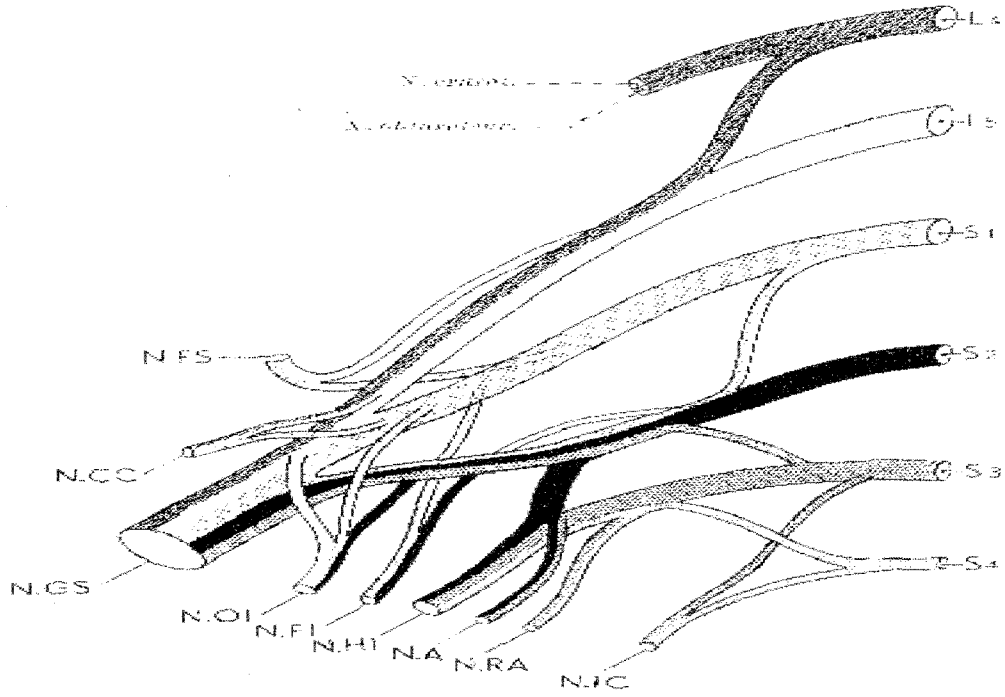
Diz altında n. peronealis communis superficial ve derin peroneal dala ayrılır:

N. peronealis superficialis (musculocutaneous); fibulanın önünde ve peroneal

arter ve venin birleştigi peroneus longus altında uzanır. Sinir, bacağın 1/3 altında superficiale dönüşen extensor digitorum longus ve peroneus brevis altından superficial cutaneous damarlarla birlikte görünmeden önce peroneus longus ve brevis'i temin eder ve V. ile IV. ve III. ile IV. ve II. ile III. digitlerin temas yerleri ve I. digitin medial distal yüzeyi gibi temin ettiği ayağın dorsumuna uzanır. Bu sinir n. saphenica'nın uzantısına bağlı olan I. digitin medial bölgesini ayırır.

Derin n. peronealis (anterior tibial) anterior tibial arter ve venin kesiştiği peroneus kaslarının altında fibulanın boynunu geçer. Extensor proprius hallucis ve tibialis anterior'un tendonları arasında bulunan transvers crural ligament altında, birlikte pas geçtikleri yer olan tarsus'tan ve interosseous membranın lateral yüzeyi boyunca, kan damarlarına eşlik etmeden önce, tibialis anterior ve extensor digitorum longus'a dallar sağlar. Cruciate ligamenti geçen derin n. peronealis II. digitin brevis ve extensor digitorum longus'un tendonlarının deriliklerine gider ve II. interdigital boşluğa uzanır. Bu sinir I. ve II. digitlerin kesişme yerlerine n. digitalis dorsalis'ler gönderdiğinden I. interdigital boşlukta derin proneal sonlanmaların olduğu yer erkekte farklı bir durum ortaya koyar. Herhalde daha detaylı araştırma ratta bu aynı dağılmayı ortaya koyabilir, fakat parmaklara giden bu terminal ince sinirlerin yıkımını önlemek zordur (50, 56, 74, 142, 143).





ŞEKİL 1.1-A) Sacral plexus'un dalları ile birlikte siyatik sinirin şematik olarak gösterilmesi. **B)** Sacral plexus'un ve siyatik sinirin dalları detaylı olarak tanımlanmaktadır.

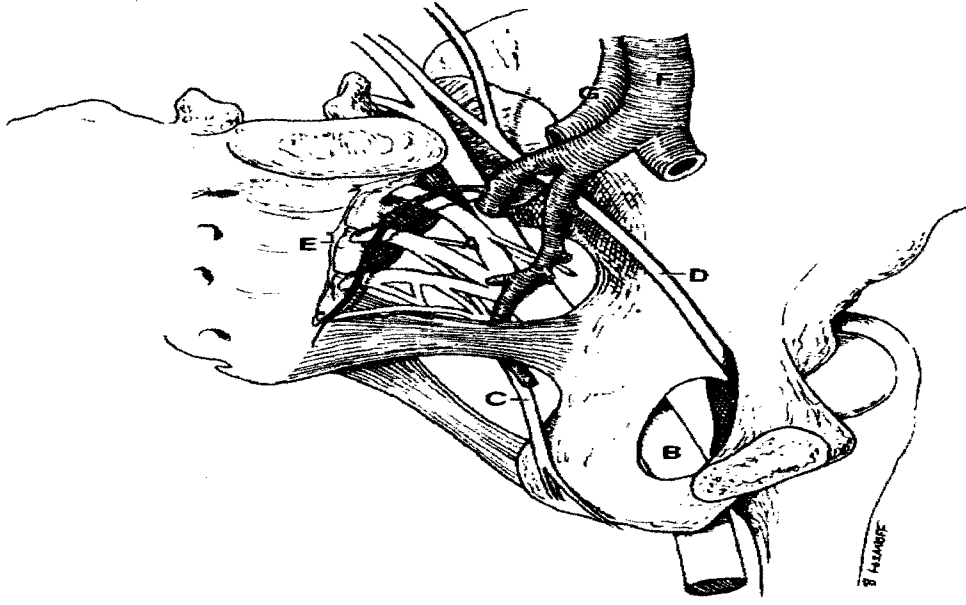
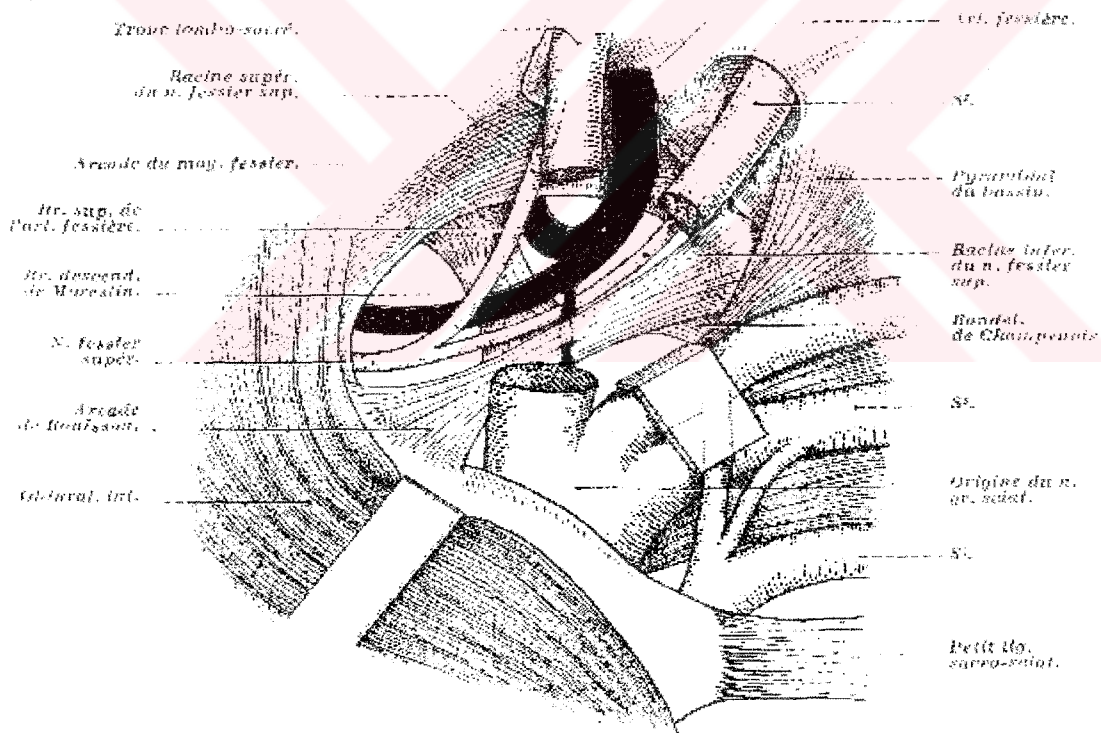


Fig. 2. Pelvic view of the sacral plexus. A, sacral plexus; B, sciatic nerve; C, pudendal nerve; D, obturator nerve; E, sympathetic chain; F, internal iliac artery; G, internal iliac vein.



ŞEKİL 1.2-A) Sacral plexus'un pelvis bölgesinin detaylı olarak tanımlanması. **B)** Sacral plexus'un renkli olarak şematize edilmiş görüntüsü ve komşulukları.

BÖLÜM II

GEREÇ VE YÖNTEM

200-250 gr. arasında değişen ağırlığa sahip 50 adet (n= 50) olgun erkek *Rattus albinus*lar bu eksperimental çalışmada kullanılmıştır. Lokal anestezi ajanları olarak;

- a) %2'lik Novokain (n= 10)
- b) %2'lik Jetokain (n= 10)
- c) %1'lik Pantokain (n= 10)
- d) %2'lik Citanest (n= 10)
- e) % 0,9'luk İzotonik NaCl solüsyonu (serum fizyolojik) (n= 10)

Deneklerin genel anestezi için Ketalar (50 mgr./ml. Ketamin hydrochlorür) + Rompun (%2'lik Xylazin hydrochlorid) kullanılmıştır. Dissosiyatif anestezi için deneklere 0,15 mgr/kg ketalar + 0,02 mgr/kg rompun intraperitoneal uygulandı. Genel anestezi altında hayvanların her iki siyatik siniri, fascia superficialis, kasın reflaksiyonu ve uyluğun lateral ensizyonu ile ortaya çıkarıldı (Fotoğraf 5-A). Hayvanlar onar onar olmak üzere 5 gruba ayrıldı. Her gruba farklı lokal anestezi solüsyonu uygulandı. En son grup kontrol grubu olduğu için serum fizyolojik verildi. Her hayvanın siyatik sinirine 0,5 ml. dozda olmak üzere toplam 1 ml. dozda solüsyon extrafascicular veya epinöryum içine diseksiyon mikroskobu aracılığı ile enjekte edildi (Fotoğraf 5-B). Ensize edilen katlar tek tek 4/0 chromic katgut ile, deri ise USP 2/0 ipek iplik ile dikildi. Daha sonra hayvanlara 48 saat steril ortam sağlanarak bakıma alındı.

İki günün sonunda intrakardiyak perfüzyon ile %2,5'luk fosfat tamponlu glüteraldehid solüsyonu tespit solüsyonu için kullanıldı. Tespit edilen hayvanlardan siyatik sinirin enjeksiyon yapılan bölgesinden alınan yaklaşık 1cm. uzunluğundaki sinir parçası diseksiyon mikroskobu altında disseke edilerek çıkarıldı.

Fotoğraflarla perfüzyon yapılış tekniği:

- Genel anestezi altında deri, deri altı ve fasya kaldırıldı (Fotoğraf 1-A).
- Processus xphoideus belirlendi (Fotoğraf 1B).
- Processus xphoideus yukarı kaldırılıp, diaphragma belirlendi (Fotoğraf 2-A).
- Diaphragma thorax'a girmek için disseke edildi (Fotoğraf 2-B).
- Thorax'a girilip, kalbe ulaşıldı.(Fotoğraf 3-A)
- Sol ventrikül içine branül ile apex'ten girildi (Fotoğraf 3-B)
- % 2,5'luk glüteraldehid fiksatif dolaşım sistemine perfüze (1cc./1sn./gr.) edildi (Fotoğraf 4-A).
- 1-2 sn. sonra sağ atriyum enjektör ucuyla delinerek dolaşım kanının dışarı çıkması sağlandı (Fotoğraf 4-B).

E.M. takip şeması:

- % 2,5'luk fosfat tamponlu gluteraldehit içinde en az iki saat immersiyon tespiti sağlandı.
- Tespit edilen parçalar fosfat tamponuna alındı.
- Post fiksasyon için 1:1 oranında osmium tetroksit (OsO_4) + Milloning tamponu eklendi (1,5-2 saat). Parçalar temiz bir tüpe aktarıldı.
- Üzerine Milloning tamponu ilave edilip 15 dk. bekletildi.
- % 50 Alkol (15 dk),
- % 50 Alkol (15 dk),
- % 70 Alkol (25 dk),
- % 95 Alkol (25 dk),
- % 100 Alkol (30 dk),
- % 100 Alkol (15 dk) serilerinden geçirilir. Parçaların dehidrasyonu sağlandıktan sonra,
- 1:1 oranında % 100 Alkol-propilenoksit (50 dk.),
- Saf propilenoksit (30 dk.),
- Saf propilenoksitte (30 dk.) bekletildi, temiz tüplere geçirildi ve
- 2:1 oranında propilenoksit + epon karışımı kondu (60 dk.).
- 1:2 oranında propilenoksit + epon karışımında bekletildi (60 dk.). Sonrasında parçalar,
- Epon karışımına (DMP-30'suz) alınarak 1 gece (parçalar çökene kadar) buzdolabında $+4\text{ C}^\circ$ de bekletildi. Parçalar sonra,
- %1.5-2 oranında DMP-30 ihtiva eden epon içerisinde BEEM 036 pyramidal kapsüllere gömüldü.
- 37 C° etüvde 24 saat tutuldu.
- Etüv ısısı 45 C° ye yükseltildi (24 saat).
- Etüv ısısı 60 C° ye yükseltildi (24 saat).
- Sonunda etüvden alınan parçaların tamamen sertleşmesi için yaklaşık 10 gün oda ısısında laboratuvarında beklemesi sağlandı.
- Reichert, Austria Nr.313864 ultra mikrotom aracılığıyla elektron mikroskobu için ince kesitler alındı.
- Kesitler 3,05 mm.çaplı Gilder grids G 200 bakır gridler üzerine yerleştirildi.
- Gridler Uranyl Acetate ile boyama için mat yüz solüsyona temas edecek şekilde ters kapatıldı (20 dakika bekletildi).
- Sonra borulu polietilen yıkama şişesinde saf su ile yıkama yapıldı.
- Gridler kuruduktan sonra ikinci boyama olan Kurşun Sitrat boyamasına geçildi. Önceden hazırlanmış olan 4 mm'lik dişçi mumlu petri kutularına grid sayısı kadar damlatılan kurşun sitrat boyası üzerine gridler mat tarafı solüsyona temas edecek şekilde yerleştirildi. Havadaki karbondioksiti alması için hazırlanmış olan petri kutusunun bir kenarına sodyum hidroksit (NaOH) konuldu.
- 20 dakika sonunda gridler boyadan çıkarılıp yıkandı. Bütün bu işlemlerden sonra gridler elektron mikroskobunda incelenip değerlendirildi ve gerekli resimler değişik büyütmelerde olmak üzere çekildi.

Işık mikroskobu için boyama yöntemi:

Toluidin blue: %2'lik stok Borax solusyonu kullanılmadan önce yarıyariya sulandırılır. 1:1 oranında (%1) toluidin blue ile karıştırılıp 60°C'lik etüvde 2 dk. boyanıp akar suda yıkanır.

ELEKTRON MİKROSKOBU TAKİBİNDE KULLANILAN FİKSATİFLER VE TAMPONLAR, EPOXY RESİN VE BOYALARIN HAZIRLANMASI

Fiksatifler ve Tamponlar:

GLUTERALDEHİT FİKSATİFİ (Milloning Fiksatif)

Araştırmalarda glutraldehid ile yapılan tespitlerde, ince yapının iyi bir şekilde muhafaza edildiği tespit edilmiştir. Glutraldehid'i osmium tetroksid'li bir fiksatif takip edecek olursa bu şekilde yapılan çifte fiksasyon sonunda elde edilen ince yapı muhafazasının çok iyi olduğu ortaya konmuştur.

Milloning tamponu:

- A:13,36 gr. Na HPO₄. H₂O.....300 ml.
- B:15,36 gr. NaOH300 ml.
- C:32,4 gr. sukroz.....300 ml.
- D:207,5 ml. A solusyonu+ 42,5 ml. B solusyonu

Tampon solusyonu, 25 ml.C solusyonu üzerine 25 ml.D solusyonu eklenip total volum distile su ile 500 ml.'ye tamamlanarak (pH: 7,2- 7,4) hazırlanır. Sonuçta, %2,5'luk glutraldehit fiksatif % 25'lik ticari glutraldehit solusyonu ve Milloning tamponundan 1:9 oranında karıştırılarak elde edilir.

OSMIUM TETROKSİD FİKSATİFİ:

Stok solusyon hazırlanması için kullanılacak şişenin kahverengi olması, geniş ağza sahip bulunması, camdan yapılı kapağının şişe ağzına iyice uyması ve şişenin özel olarak önceden iyi bir şekilde temizlenmesi gerekir. Önceden temizlenmiş ve bu amaç için kullanılacak 100 cc'lik geniş ağızlı ve cam kapaklı şişe bir gece süre ile kesif sülfürik asidte bırakılır. Sonra distile su ile birçok defalar yıkanır ve etüvde kurutulur. Bu şişe içine 50 cc. distile su konduktan sonra osmium tetroksidin 1 gr'lık ampülü bu şişe içinde kırılır. Osmium tetroksid ampülünün de daha önceden iyice temizlenmesi gerekir. Bu amaçla önce ampülün etiketi çıkarıldıktan sonra ampül yıkanır. Ampülün bir ucuna yakın yeri bir ampül testeresi ile halka şeklinde çizilir. Bir ucu çizilmiş olan bu ampül en az bir saat süre ile kesif sülfürik asidte bırakılır. Şişenin temizlenmesinde olduğu gibi distile su ile birçok defalar yıkanır.

Sonra ucu aleve tutulmuş bir pens yardımıyla ampül tutulur ve çizilen uç bir benzen alevinde ısıtıldıktan sonra 50 cc. distile su bulunan şişe içine atılır. Sıcak ampül soğuk suya temas edince testere ile çizilmiş yerinden parçalanır. Serbest kalan osmium tetroksit kristalleri oda ısısında erimeye bırakılır. Osmium tetroksit suda güç eridiğinden eriyiğin kullanılmadan bir gün evvel hazırlanması gerekir. Bu şekilde hazırlanmış %2'lik osmium tetroksit eriyiği çok açık sarı renkte ve berrak

görünüşüdür. 4°C’de birkaç hafta saklanabilir.

TUZLU FOSFAT TAMPONU:

- 0,663 gr. $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$
- 4,04 gr. $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$
- 8,78 gr. NaCl

1000 ml. Distile suda eritilip, pH:7,4 olabilmesi için 1 N. NaOH solusyonu damlatılarak hazırlanır.

Fiksatif için OsO_4 stok solusyonu ve tuzlu fosfat tamponu 1:1 oranında karıştırılarak postfiksasyon için OsO_4 fiksativi elde edilir.

Elektron mikroskobu için kullanılan boyaların hazırlanması ve boyama metodları

Uranyl Asetat Hazırlanışı:

- Uranyl Asetat _____ 3,75 gr.
- Distile su _____ 50 cc.

250 ml’lik erlenmayer kabına 50cc. kaynatılmış-soğutulmuş distile su konur. 3,75 gr. uranyl asetat konur ve 15 dakika karıştırılır. Erlenmayer parafin ile kapatılır. En az 1-2 saat buzdolabında bekletilir.

Stok solüsyonundan 10 ml. pastör pipetle, 15 ml.’lik konik santrifüj tübüne 5 ml. uranyl asetat, 5 ml. etanol konur. 1800 devirde + 4° de 20 dakika soğuk santrifüj yapılır.

Kesitlerin Uranyl Asetat ile Boyanması: Santrifüj yapılan solüsyondan boya kaplarına yetecek miktarda konarak içersine kesitler temas edecek şekilde üzeri kapatılır (parlak yüzey yukarı, mat yüzey aşağı konur). 5 dakika bekletildikten sonra kesitler pens yardımıyla çıkarılıp distile su ile yıkanır. Petri kutularında kurumaya bırakılır.

Kurşun Boyası :

- Kurşun nitrat ($\text{Pb}(\text{NO}_3)_2$) _____ 1,33 gr.
Sodyum sitrat ($\text{C}_6\text{H}_5\text{Na}_3\text{O}_7 \cdot 5,5 \text{H}_2\text{O}$) _____ 2,137 gr

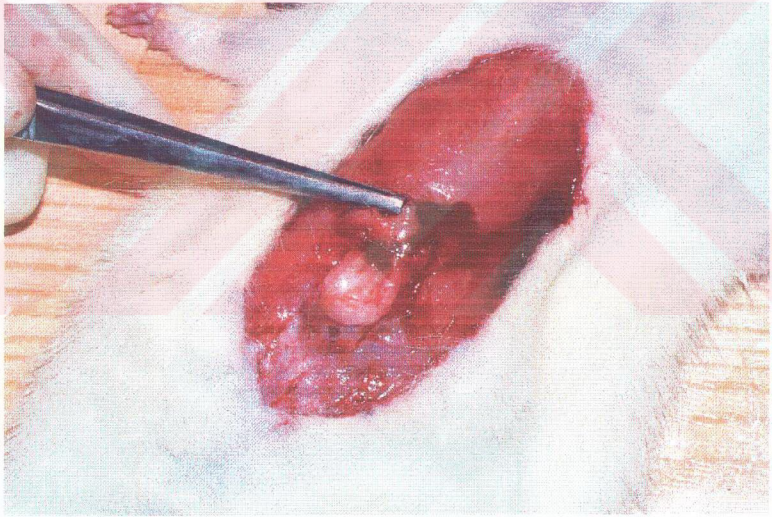
50 ml. şişeye 30 ml. kaynatılmış distile su konur. Kurşun nitrat + Sodyum sitrat ikisi bir arada karıştırılır. Üzerine 8 ml. 1 N NAOH eklenir. Toplam hacim 50 ml. distile suyla tamamlanarak stok solusyonu hazırlanır.

Stok solüsyonu 10 ml. pipetle 15 ml.’lik santrifüj tüpüne 10 ml. saf kurşun solüsyonundan konur. Soğutmalı santrifüjde 1800 devirde 20 dakika santrifüj yapılır.

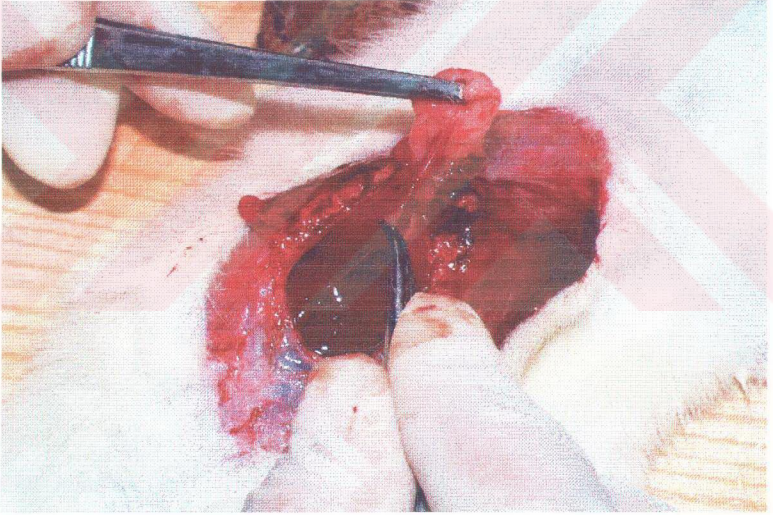
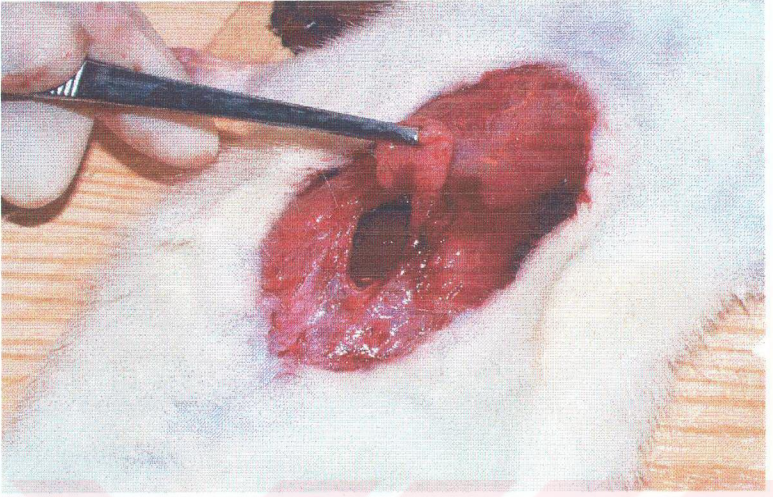
Kesitlerin Kurşun ile Boyanması: Santrifüj yapılan solusyon, kesitleri boyamaya hazırdır. Dişçi mumu üzerine bırakılır. Dişçi mumunun bir kenarına NaOH’dan bir parça konulur. 20 dakika bekletilir. Çıkarılıp kesitler tridistile su ile yıkanır. Kurumaya bırakılır (48, 60, 61).

MORFOMETRİK YÖNTEM

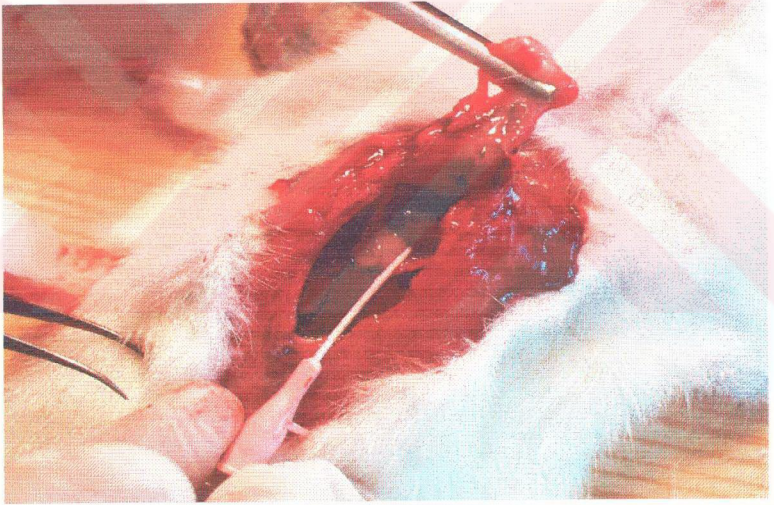
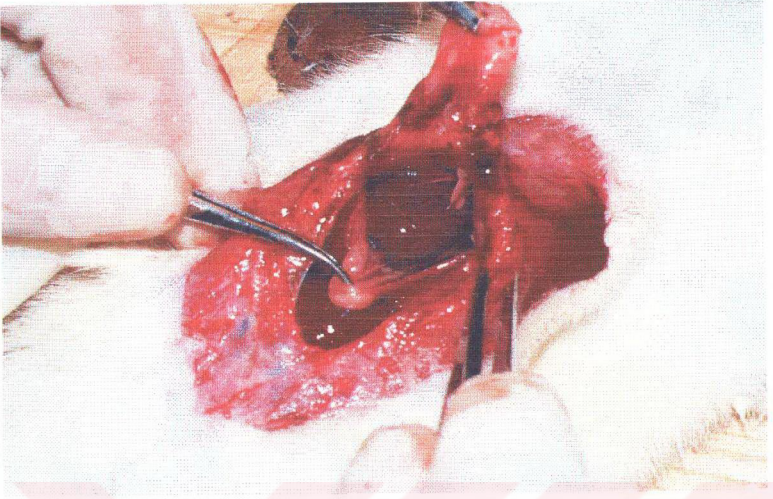
Lokal anesteziğin siyatik sinir üzerine yaptıkları hasarın kantitatif değerlendirilmesi ve bu açıdan birbirleri arasındaki farklılıkları ortaya çıkarmak için daha önceki çalışmalardan (38, 40, 41, 60, 61, 69, 113, 114, 115, 124, 140) uyarlanan morfometrik yöntem kullanılması ile myelin alanının toplam akson alanına oranları hesaplanarak bu veriler excel 5.0 grafik-matematik ve graphpad 1.0 istatistik programları kullanılarak değerlendirildi. $P < 0.001$ oldukça anlamlı ve $P < 0.05$ anlamlı bir fark olarak kabul edildi. Alanların hesabı + işaretlerinin bulunduğu bir skala içeren şablonun x40 ve x100 büyütmede çekilmiş ışık mikroskopik fotoğrafların üzerine sabitlenmesi ve myelinli akson (myelin ve akson beraber) üzerine düşen toplam + sayısından sadece akson (myelin hariç) üzerine düşen toplam + sayısının çıkarılması ile sağlandı (Şekil 2.1). Herbir myelinli aksonun çapı oranında standardize edilmiş myelin alanı bulunarak bu verilerin aritmetik ortalaması, standart deviasyonu excel 5.0 programında hesaplanıp bu verilere bağlı grafikler excel 5.0'da çizildi ve istatistiksel değerlendirilmesi graphpad 1.0 programı ile yapıldı. Verilerin ortalama ve standart deviasyonları excel 5.0 da hesaplanıp, graphpad 1.0 programı ile tek yönlü varyasyon analizi (ANOVA) uygulanarak gruplar arasında saptanan istatistiksel fark $P < 0.001$ oldukça anlamlı (***) ve $P < 0.05$ anlamlı (*) olarak değerlendirildi. Verilerin değerlendirilmesinde literatürde kullanılan küçük ve büyük myelinli lifler sınıflamasına uyması için, toplam alan değerlendirilmesinde kullanılan verilerin ortalama değeri olan 12 artı değerinin üstünde (büyük) ve altında (küçük) olanlar olarak myelinli aksonlar iki gruba ayrıldı.



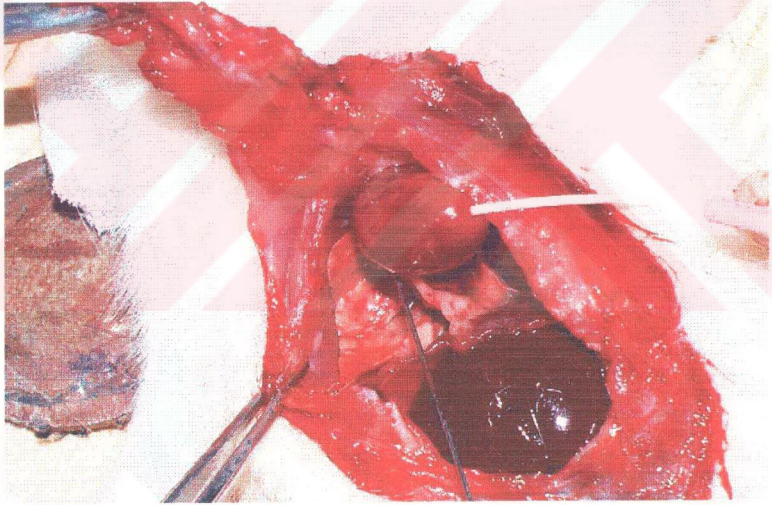
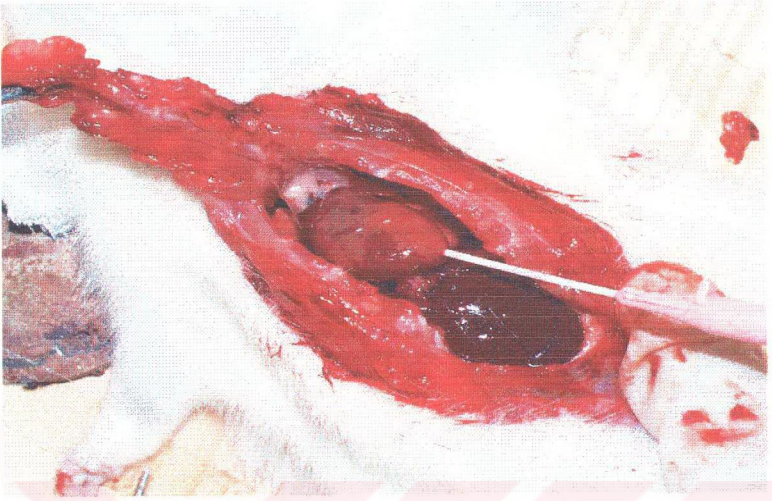
FOTOĞRAF 2.1-A) Genel anestezi altında deri, deri altı ve fasya kaldırılışı. **B)** Processus xiphoideus'un belirlenişı.



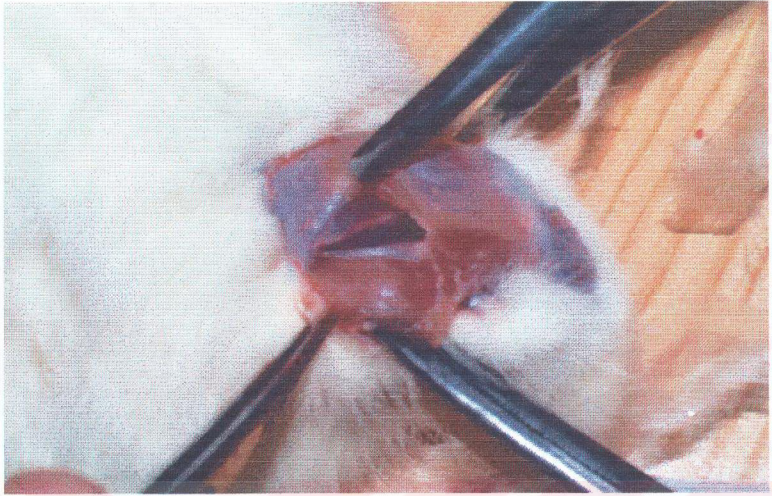
FOTOĞRAF 2.2-A) Processus xiphoideus'un yukarı kaldırılıp, diaphragma'nın belirlenmesi. **B)** Diaphragma'nın thorax'a girmek için disseke edilmesi.



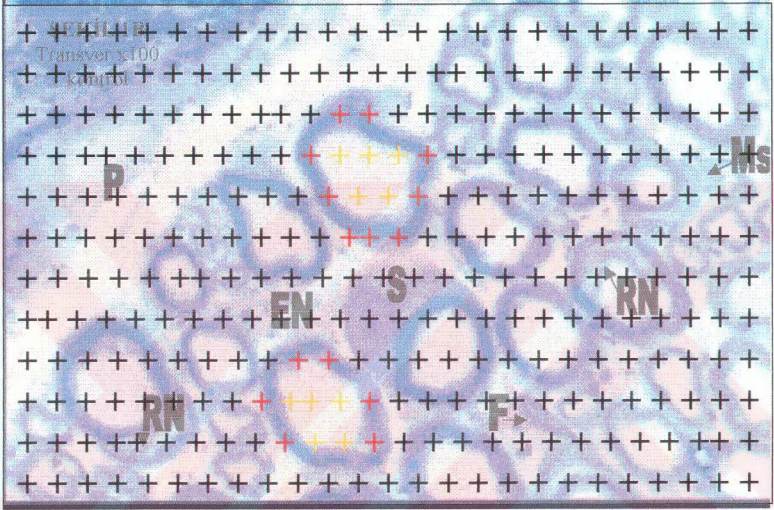
FOTOĞRAF 2.3-A) Thorax'a girilip, kalbe ulaşılması. **B)** Sol ventrikül içine branül ile apex'ten giriliş.



FOTOĞRAF 2.4-A) % 2,5'luk gluteraldehit fiksatifinin dolaşım sistemine perfüze (1cc./1sn./gr.) edilişi. **B)** 1-2 sn. sonra şağ atriyum'un enjektör ucuyla delinerek dolaşım kanının dışarı çıkarılması.



FOTOĞRAF 2.5-A) Genel anestezi altında hayvanların her iki siyatik sinirinin fascia superficialis'in, kasın reflaksiyonu ve uyluğun lateral ensizyonuyl ortaya çıkarılması. B) Her hayvanın siyatik sinirine 0,5 ml. dozda olmak üzere toplam 1 ml. dozda solusyonun extrafascicular veya epinöryum içine diseksiyon mikroskobu aracılığı ile enjekte edilmesi.



ŞEKİL 2.6. Morfometrik sayım için kullanılan şablon. Sayım yapılırken myelin alanı, toplam myelin alanından (sarı +’lar ve kırmızı +’lar toplamı) akson içi (sarı +’lar) alanın çıkarılması şeklinde hesaplandı. Myelin kılıfının kalınlığının göstergesi olarak , myelin alanının toplam alana oranı kabul edildi. Bu şekilde büyütmelelerden kaynaklanan farklanmalar standardize edilmiş oldu.

BÖLÜM III

BULGULAR

IŞIK MİKROSKOBU BULGULARI

Kontrol grubu: Serum fizyolojik verilen kontrol grubuna ait toluidin blue boyalı semithin transvers kesitlerin küçük büyütmesinde, Schwann hücresi, mast hücresi, transvers ve çift myelinli sinir lifleri, kapillar damar, fibroblast, epinöryum ve perinöryum normal görünümde olup, büyük büyütmede ise Schwann hücresi, fibroblast, küçük ve büyük myelinli lifler ve Schmith-Lantermanların dışında endonöryum ve perinöral aralıkta hafif derecede ödem görülmüştür (Şekil: 1-A, 1-B). Aynı gruba ait siyatik sinirlerin longitudinal kesitinde küçük büyütmede Schmidt-Lanterman ve kapiller damarlar normal görünümündedir (Şekil: 2-A). Büyük büyütmede Schmidt- Lanterman, kapillar damar ve onu döşeyen endotel hücreleri ve damar içindeki eritrositler daha detaylı olarak görülmüştür (Şekil: 2-B). Longitudinal kesitin küçük büyütmesinde kapiller damar, eritrositler ve Schmidt- Lantermanlar normal görünümde olup, büyük büyütmede bunlara ait trasvers kesitlerde eritrosit, kapillar, küçük ve çift myelinli sinir liflerinin dışında endonöryumda hafif derecede ödem görülmüştür (Şekil: 3-A, 3- B).

Pantokain grubu: Pantokain uygulanmış siyatik sinirlerden 48 saat sonra alınan transvers kesitlerin küçük büyütmelerinde normal görünümlü kapiller damarların dışında özellikle büyük myelinli liflerde myelin kılıfında deformasyon ve konfigürasyonlar ile endonöral ödem görülmektedir (Şekil: 4-A). Büyük büyütmede endonöryumda ödem ve büyük myelinli liflerde myelin kılıfında deformasyonlar olarak şişme, ayrışma ve değişik konfigürasyonlar, aksonal büzülme izlenmektedir (Şekil: 4-B). Siyatik sinir içinde normal morfolojik yapılar olan Schmidt- Lanterman ve küçük myelinli liflerin dışında, longitudinal myelinli liflerde bozulma ve konfigürasyonlar ve endonöryumda yaygın ödem küçük büyütmedeki longitudinal kesitlerde gözlenmektedir (Şekil: 5-A). Büyük büyütmede endonöryumda ödem ve longitudinal myelinli liflerde bozulma ve konfigürasyonlar izlenmektedir (Şekil: 5-B)

Citanest grubu: lokal anestetik uygulanmış olan siyatik sinir transvers kesitinde küçük büyütmede siyatik sinir içindeki normal morfolojik yapılar olan kapiller damarın dışında, transvers myelinli liflerde bozulma, konfigürasyonlar ve protrüzyonlar gözlenmektedir (Şekil: 6-A). Büyük büyütmede ise normal yapılardan küçük myelinli sinir lifleri dışında, endonöryum ve perinöryumda ödem, aksoplazmada ayrışmalar detaylı olarak izlenmektedir (Şekil: 6-B).Citanest grubu siyatik sinir longitudinal kesitinde siyatik sinir içindeki normal morfolojik yapılar olan longitudinal myelinli liflerde bozulma ve protrüzyonlar gözlenmektedir (Şekil: 7-A). Büyük büyütmede ise normal yapılardan Schmidt- Lanterman ve Schwann hücresinin dışında, transvers ve longitudinal myelinli liflerde bozulma ve konfigürasyonlar ve endonöryumdaki ödem izlenmektedir (Şekil: 7-B).

Jetokain grubu: siyatik sinir transvers kesitinin küçük büyütmesinde siyatik sinirde nükleusları ile birlikte Schwann hücreleri ve mast hücresi ve küçük myelinli lifler dışında, transvers myelinli liflerde konfigürasyonlar gözlenmektedir (Şekil: 8-A). Normal yapılardan myelinsiz sinir lifleri dışında, büyük büyütmede transvers

myelinli sinir liflerindeki bozulma ve protrüzyonlar, nükleusu ile birlikte Schwann ve mast hücresi detaylı izlenmektedir (Şekil: 8-B). Jetokain grubu siyatik sinirdeki longitudinal myelinli sinir liflerindeki değişiklikler ve konfigürasyonlar küçük büyütmede gözlenmektedir (Şekil: 9-A). Bu gruba ait siyatik sinirin longitudinal kesitinde büyük büyütmede normal yapılardan nükleusu ile birlikte Schwann hücresi, Schmidt-Lanterman dışında, longitudinal myelinli liflerde bozulma ve konfigürasyonlar, endonöryumda ödem ve aksoplazmada ayrışmalar izlenmektedir (Şekil: 9-B).

Novokain grubu: Lokal anesteziklerden Novokain uygulanmış siyatik sinir grubunun küçük büyütmedeki transvers kesitinde siyatik sinir içindeki normal morfolojik yapılar olan kapiller damar, damarı çevreleyen endotel hücreleri ve içindeki eritositler, küçük myelinli lifler ve Schwann hücreleri dışında, endonöral aralıkta ödem, transvers myelinli liflerde bozulma ve protrüzyonlar gözlenmektedir (Şekil: 10-A). Novokain grubu siyatik sinir transvers kesitin büyük büyütmesinde normal yapılardan küçük myelinli sinir lifleri ve Schwann hücresi dışında, transvers myelinli sinir liflerinde bozulma ve konfigürasyonlar, perinöryumda ödem ve bazal laminada bozulma izlenmektedir (Şekil: 10-B). Bu gruba ait siyatik sinir longitudinal kesitinin küçük büyütmesinde siyatik sinirde normal morfolojik yapılardan Schwann hücresi dışında, transvers ve çift myelinli liflerde bozulma, aksoplazmada ayrışma ve yırtılmalar ile endonöryumda ödem gözlenmektedir (Şekil: 11-A). Novokain grubu siyatik sinir longitudinal kesitinin büyük büyütmesinde normal yapılardan nükleusu ile birlikte Schwann hücresinin dışında, transvers ve longitudinal myelinli sinir liflerinde konfigürasyonlar ve protrüzyon, endonöryumda ödem izlenmektedir (Şekil: 11-B).

ELEKTRON MİKROSKOBU BULGULARI

Işık mikroskopunda oluşan değişikliklerin daha detaylı incelenmesi ve hücre organelleri, hücre ve hücreler arası doku iskeleti düzeyinde bu değişikliklerin tanımlanması için yapılan elektron mikroskopu çalışmalarında ışık mikroskopu ile paralellik gösteren bulgular yanı sıra, lokal anesteziklerin hücre organellerinde ve iskeletinde hasar meydana getirdiği bulunmuştur.

Işık mikroskopu bulguları ile uyumlu olarak kontrol grubunda minimal değişiklikler saptandı. Ancak, bu değişiklikler lokal anestezi uygulanmış gruplarına göre çok daha düşük düzeyde gerçekleşmiştir. Kontrol grubunda normal yapısal karakterlerden değişik çapta myelinli ve myelinsiz aksonlar gözlemlendi. Myelin konfigürasyonları, lamellöz ayrışma yanında nadiren izlenen myelin protrüzyonu saptandı. Büyük çaplı myelinli aksonlarda nörofilament ve nörotubulus akümüasyonu gözlenirken, endonöryumun basal lamina komşuluğunda devam ettiği ve hafif şiddette ödem olduğu saptandı (Şekil 12-A).

Oblik ve transvers akson kesitlerinde büyük myelinli liflerin düzgün bir şekilde yer aldığı, aksoplazmik retikulum tubul ve veziküllerin homojen bir şekilde dağıldığı ve Schmidt-Lanterman'dan geçen kesitlerde düzenlilik izlendiği şekli normal morfolojik yapı hakkında fikir verdi (Şekil 12-B). Genel olarak kontrol grubunda çoğu yapısal karakterler korunmakta iken büyük büyütmede nadiren myelin protrüzyonu ve basal laminada yapısal değişiklikler bulundu (Şekil 13-A, B).

Pantokain grubunda orta ve büyük myelinli aksonlarda relatif nörofilament ve nörotubulus akümülayonu görüldü. Kontrol grubundan farklı olarak myelinlerde lamellöz ayrışma ve lizis, intraaksonal vakuoller gözlemlendi. Schwann hücresinin basal laminasında bozulma, sitoplazmasında dejenerasyon, intrastoplazmik lipid birikimi ve aynı hücrelere bağlı olan aksonlarda dejenerasyon gözlemlendi (Şekil 14-A, B). Büyük büyütmede basal laminada oluşan bozulma, Schwann hücre sitoplazmasında dejenerasyon ve myelinde lizis şeklinde yıkım detaylı olarak izlendi (Şekil 15-A). Büyük myelinli liflerde protrüzyon, myelin ayrışması ve lizisi, aksonlarda büzülme ve yırtılmaya bağlı vakuoller, şekil değişikliği ve aksolemma ile myelin kılıf arasında ayrılımlar, yer yer izlenen relatif nörofilament ve nörotubulus akümülayonu daha büyük büyütmede detaylı olarak gözlemlendi (Şekil 15-B).

Citanest grubu da, tetrakain HCl (pantokain) grubu gibi, kontrol grubundan farklı olarak lamellöz ayrışma ve Schwann hücre sitoplazmasında dejenerasyona bağlı lipid granülleri ve Granulalı endoplazmik retikulum artışı gösterdi (Şekil 16-A, B). Schwann sitoplazmasındaki aksonlarda relatif nörofilament ve nörotubulus akümülayonu ve büyük myelinlerde protrüzyon saptandı (Şekil 16-A). Büyük büyütmede aksoplazmada relatif nörofilament artışı, Schwann hücresi akson komşuluğunda vakuol oluşumu ve basal laminada bozulma bulundu (Şekil 17-A). Büyük myelinli liflerde myelin lamellerinde litik değişimler ve lamellöz ayrışmalar belirgin olarak gözlemlendi (Şekil 17-B).

Jetokain grubunda da lokal anestetik etkisine bağlı olarak gözlenen değişiklikler diğerleri ile paralellik gösterdi. Endonöral ödem, endonöral iskeleti oluşturan kollajen liflerde akümülayon, relatif nörofilament artışı ve myelinde protrüzyon bulguları saptandı (Şekil 18-A). Aksonal büzülme, aksolemma ve myelin arasında ayrışma, myelinde dejenerasyon, Schmidt- Lanterman'da myelin lamellerinde ve basal laminada bozulmalar gözlemlendi (Şekil 18-B). Büyük büyütmede kollajen liflerde akümülayon, relatif nörofilament ve nörotubulus artışı, aksolemma ve myelin arasında ayrışma, aksoplazmada relatif nörofilament ve nörotubulus artışı ve myelinlerde protrüzyonlar saptandı (Şekil 19-A). Myelin içindeki lizis ve aksoplazmik retikulum vezikülleri daha büyük büyütmede belirgin bir biçimde görüldü (Şekil 19-B).

Novokain uygulanmış rat siyatik sinirlerinde de lokal anestetik etkiye bağlı olarak endonöryumda ödem ve kollajen liflerde akümülayon, aksoplazmada relatif nörofilament ve nörotubulus akümülayonu, aksolemma ile myelin tabakaları arasında ayrışmalar ve intraaksonal vakuoller, myelin tabakasında lizis ve lamellöz ayrışmalar ve myelin kollateralleri ve konfigürasyonları bulgu olarak saptandı (Şekil 20-A). Büyük büyütmede Schwann hücre sitoplazmasındaki mikrofilament yoğunluğu, Schmidt- Lanterman aralığı, bazal laminada meydana gelen bozulma, aksolemma ve myelin arasında oluşan ayrışma daha detaylı gözlemlendi (Şekil 20-B). Aynı gruba ait transvers kesitin büyük büyütmesinde myelin lamellerinde lamellöz ayrışmalar ve lizis, protrüzyon, Schwann hücresine ait mitokondrilerde krista yıkımı ve vakuolizasyon, Schwann hücresinde intrastoplazmik ödem ve Granulalı endoplazmik retikulumda artış ve aksoplazmada relatif nörofilament ve nörotubulus akümülayonu daha detaylı olarak incelendi (Şekil 21-A). Longitudinal başka bir büyük büyütmede aksoplazmada relatif nörofilament ve nörotubulus akümülayonu, mitokondri, Schmidt- Lanterman aralığındaki myelin lamellerinde ayrışma ve bazal laminada bozulma daha hassas olarak gözlemlendi (Şekil 21-B).

Tüm gridlerden mikrografler alındı. Gruplara göre değerlendirmelerin yanısıra, özel görüntülerden de alınan mikrografler değerlendirildi.

Novokain uygulanmış siyatik sinir transvers kesitinde normal yapılardan kapiller, onu döşeyen endotel hücreleri ve damar içindeki eritrositler ve granüosit dışında, transvers myelinli liflerde lizis ve protrüzyonlar, endonöral ödem ve aksoplazmada akümülyasyonlar görüldü (Şekil 22-A). Aynı gruptan alınan kesitte büyük büyütmede Schwann hücresinde myelinsiz aksonlar, vakuolizasyona uğramış mitokondriler ve lipid damlacıkları akümülyasyonu görüldü (Şekil 22-B). Bu gruba ait siyatik sinir transvers kesitinde stoplazmik digitasyon, endonöryumda kollagen liflerde akümülyasyon, basal laminada bozulma, lipid damlacıkları birikimi, Schwann hücresinde Granulalı endoplazmik retikulum artışı detaylı olarak izlendi (Şekil 29-A). Bir kısmı degranülyasyona uğramış mast hücreleri görüldü (Şekil 29-B).

Jetokain grubu siyatik sinir transvers kesitinin elektron mikroskobik görüntüsünde kapilleri döşeyen endotel hücresi ve damar içinde eritrositler, endonöryumda kollagen akümülyasyonu, myelin kılıfta lizis ve parçalı çekirdeğe sahip fagositler tespit edildi (Şekil 23-A). Aynı gruba ait siyatik sinir transvers kesitinde endonöryumda ödem ve kollagen lif akümülyasyonu ile nükleusuyla bir fibroblast görüldü (Şekil 23-B). Siyatik sinir transvers kesitinde lidokain HCl (jetokain) uygulanmış grupta elektron mikroskobu bulguları olarak Schwann sitoplazmasında myelinsiz aksonların bazal laminasında bozulma, endoplazmik retikulum artışı, lipid damlacıkları, myelin tabakasında lizis ve endonöryumda ödem bulundu (Şekil 26-A) Yine bu gruba ait siyatik sinir transvers kesitinde mast hücresinde intrastoplazmik granüller ve mitokondrilerde vakuolizasyon, myelin tabakasında lizis, aksoplazmada relatif nörofilament ve nörotubul akümülyasyonu ve endonöryumda ödem görüldü (Şekil 26-B).

Citanest grubu siyatik sinir transvers kesitinden alınan özel görüntüde myelin kılıf dışında, endonöral ödem, Schwann hücre sitoplazmasında intrastoplazmik yıkım ile birlikte lipid damlacıkları ve mitokondriyumlarda vakuolizasyon, bazal laminada bozulma bulundu (Şekil 24-A). Bu gruba ait siyatik sinir transvers kesiti mast hücresinde intrastoplazmik granüller ve inklüzyon cisimcikleri görülmektedir (Şekil 24-B). Citanest grubundan alınan başka bir siyatik sinir transvers kesitinin elektron mikroskobik görüntüsünde Schwann hücresinde myelinsiz aksonların aksoplazmasında relatif nörofilament ve nörotubulus akümülyasyonu, bazal laminada bozulma ve endonöryumda ödem ve kollagen akümülyasyonu tespit edildi (Şekil 25-B).

Pantokain grubu siyatik sinir transvers kesitinin elektron mikroskobik görüntüsünde bir kısmı degranülyasyona uğramış mast hücresi bulundu (Şekil 29-A). Aynı gruba ait siyatik sinir transvers kesitinde myelin tabakasında lizis, endonöryumda ödem görüldü (Şekil 27-B). Myelin tabakasında lizis ve lamellerde bozulma, protrüzyon ile aksoplazmada mitokondrilerde vakuolizasyon, relatif nörofilament ve nörotubul akümülyasyonu görüldü (Şekil 28-A). Schwann hücre sitoplazmasında lipid damlacıkları ve vakuoller ile bazal laminada bozulma, myelin tabakasında lizis ve aksoplazmada relatif nörofilament ve nörotubulus akümülyasyonu, endonöryumda ödem ve kollagen liflerde akümülyasyon tespit edildi (Şekil 28-B).

MORFOMETRİ BULGULARI

Lokal anesteziyelerin klinik konsantrasyonlarda yaptığı sinir hasarının farklı düzeylerde olmasının, çekilen fotoğrafların ortaya çıkardığı tesadüfi bir sonuç olmadığını göstermek için morfometrik ölçüm yöntemi kullanıldı. Bu yöntemde myelin alanının -görüntüleme sırasında büyütme farklılıklarından kaynaklanan değişikliği standardize edebilmek için- myelin artı akson alanına bölünmesi yoluyla veriler toplandı. Bu yolla farklı kesit düzeylerinde ve farklı büyütmelerde myelin alanının akson alanına oranı, bize myelin kılıfında oluşan artma veya azalma şeklindeki morfolojik değişikliklerin sayılabilir değerlerini verdi.

x100 büyütmede çekilmiş ışık mikroskobik fotoğraflardan yapılan sayımlarda, gruplar arasında myelinli aksonların toplam alanları içinde büyük bir fark bulunmazken, myelinin myelin + akson alanına olan oranında kontrol grubu ($0,56 \pm 0,07$) ile karşılaştırıldığında tetrakain HCl (pantokain) ($0,72 \pm 0,09$ ***) ve prilokain HCl (citanest) ($0,68 \pm 0,10$ *) için myelinde artma şeklinde anlamlı (ANOVA, $P < 0,001$ *** ve $P < 0,05$ *) bir fark saptandı. Jetokain ve prokain HCl (novokain) için böyle anlamlı bir fark saptanmadı. Bu myelindeki anlamlı artışın myelinli toplam akson alanının büyüklüğü ile olan ilgisini görebilmek için veriler alan sayısı 12 + dan küçük ve büyük olmak üzere iki gruba ayrıldı. Bu şekilde yapılan analizde farkın büyük myelinli [kontrol grubu ($0,55 \pm 0,07$) tetrakain HCl (pantokain) ($0,70 \pm 0,06$ ***) prilokain HCl (citanest) ($0,65 \pm 0,11$ *)] olanlara ait olduğu görülürken küçük myelinli aksonlarda fark bulunmadı. Örnek sayısını arttırabilmek için x40 büyütmede çekilmiş ışık mikroskobu fotoğrafları üzerinde yapılan morfometrik ölçümlerde, x100 büyütmede görülen anlamlı farkın azaldığı (ANOVA, $P < 0,05$ *) ancak, yine de görülen azalmış farkın [kontrol grubu ($0,64 \pm 0,11$), tetrakain HCl (pantokain) ($0,70 \pm 0,06$ ***)], prilokain HCl (citanest) ($0,69 \pm 0,12$ *)] büyük myelinli olanlara ait olduğu saptandı (kontrol grubu ($0,59 \pm 0,07$), tetrakain HCl (pantokain) ($0,70 \pm 0,10$) ve prilokain HCl (citanest) ($0,70 \pm 0,11$)).

Elektron mikroskobik fotoğraflarda aksonun tamamının görülebilmesi veya görülebilenlerin de sayıca yetersiz olması sebebiyle morfometrik ölçüm yapılamadı.

x100'lük büyütmelerde görülen anlamlı fark lokal anesteziye bağlı oluşan ödem, vakuolizasyon ve protrüzyon gibi myelin kılıfının kalınlığını arttırıcı nedenlerle açıklanabilir. x40'luk büyütmelerde anlamlı farkın azalmasının nedeni ise kullanılan şablonun üzerindeki artıların küçük alanı olan myelinli aksonlara büyük gelmesindendir.

x100 BÜYÜTME TOPLAM MYELİNLİ AKSON VERİLERİ
ALAN VERİLERİ

	KONTROL	PANTOCAİN	JETOCAİN	CİTANEST	NOVACAİN
ORT	15,9	13,4	12	11	12,3
STD	4,50	5,17	4,92	3,19	6,56

MYELİN/MYELİN+AXON ALANI VERİLERİ

ORT	0,56	0,72***	0,68*	0,57	0,64
STD	0,07	0,09	0,10	0,15	0,07

x100 BÜYÜTME BÜYÜK MYELİNLİ AKSON VERİLERİ
ALAN VERİLERİ

STD	3,2	3,2	2,5	2,9	3,7
-----	-----	-----	-----	-----	-----

MYELİN/MYELİN+AXON ALANI VERİLERİ

ORT	0,545	0,697***	0,651*	0,548	0,632
STD	0,072	0,064	0,105	0,166	0,073

x100 BÜYÜTME KÜÇÜK MYELİNLİ AKSON VERİLERİ
ALAN VERİLERİ

ORT	10,3	9	7,18	8,61	5,8
STD	1,86	2,77	2,75	2,23	2,59

MYELİN/MYELİN+AXON ALANI VERİLERİ

ORT	0,6044	0,74087	0,72449	0,58185	0,66667
STD	0,0574	0,12094	0,09476	0,14962	0,08165

X40 BÜYÜTME TOPLAM MYELİNLİ AKSON VERİLERİ
ALAN VERİLERİ

ORT	14,2	11,7	10,5	11	10,6
STD	6,05	6,56	4,77	4,83	5,09

MYELİN/MYELİN+AXON ALANI VERİLERİ

ORT	-0,646	-0,69*	-0,69*	-0,662	-0,675
STD	0,0873	0,1147	0,1237	0,1238	0,0985

X40 BÜYÜTME BÜYÜK MYELİNLİ AKSON VERİLERİ
ALAN VERİLERİ

ORT	17,8	15,6333	15,871	15,6471	17
STD	3,67052	7,47383	4,80549	3,02711	3,82179

MYELİN/MYELİN+AXON ALANI VERİLERİ

ORT	-0,5937807	-0,6976395*	-0,6901466*	-0,64786059	-0,6441114
STD	0,07349337	0,10744642	0,10983725	0,134699065	0,097166627

X40 BÜYÜTME KÜÇÜK MYELİNLİ AKSON VERİLERİ
ALAN VERİLERİ

ORT	8,25	8,7142857	8,3764706	7,9655172	8,03125
STD	2,4348658	2,3452079	1,9271029	2,1954947	1,959005261

MYELİN/MYELİN+AXON ALANI VERİLERİ

ORT	-0,7181509	-0,73639309	-0,68769886	-0,67633344	-0,67407485
STD	0,05841435	0,117077237	0,130891072	0,114913047	0,102091597

BÖLÜM IV

TARTIŞMA VE SONUÇ

Lokal anesteziğin klinik konsantrasyonlarda kullanıldıklarında albino rat siyatik siniri üzerinde olası etkilerinin araştırılması için yapılmış deneylerde, büyük bir zarar olmamasına rağmen, kontrol grubuna oranla değişik anesteziğin değişik düzeylerde olumsuz etki gösterdikleri bu çalışmadan çıkan ve klinik uygulamalarda dikkate alınması gereken önemli bir sonuç olmuştur. Bu çalışmanın bir diğer önemli sonucu da lokal anesteziğin siyatik sinir üzerinde değişik etki göstermeleridir.

Çalışmamızda görülen minimal toksik hasarın uygulanmış olduğumuz teknikten kaynaklanmadığı yapılan diğer çalışmalarla karşılaştırıldığında görülmüştür. İnjesiyonun yapılış biçimi, injesiyondan sonra 48 saatlik bekleme süresi ve bu süre sonrasında histolojik inceleme için yapılan protokol, bir çok çalışmada aynı şekilde uygulanmıştır (61, 72). Yapılış tekniğinin hasar oluşturmaya örnek olarak gösterebileceğimiz çalışmalarda 2-chloropropain, tetrakain, propain, etidokain veya mepivakainin Sprague-Dawley ratlarının siyatik sinirini çevreleyen fascia ve yumuşak doku içine injesiyonu ile sinir lif zararı ve endonöral ödeme neden olduğu gösterilmiştir (45, 47, 111, 120). Işık mikroskobu, perinöral bariyer cerrahi işlemin mekanik olarak zarar vermediğini göstermiş olmasına rağmen 48 saatlik post injesiyonda perinöral permeabilitede artış olmuştur (19, 73, 120). Bu çalışma göstermektedir ki sinir üzerine zarar teknik olarak başarılsa bile hasar olmaktadır.

Çalışmamızda lokal anesteziğe bağlı hasarda, kontrol grubunda görülen değişikliklerle beraber düşünüldüğünde, uygulama sırasında oluşan mekanik travmanın minimal düzeyde etkisi olabileceği görülmüştür. Bu açıdan bakıldığında yapılan bir çalışmada perinöral bariyerdeki açılmanın lokal anestezi ajanların direkt nörotoksik etkisinin dışında, relatif olarak yüksek konsantrasyondaki lokal anesteziğin endonöral kan damarlarına olan etkisi ile oluştuğu gösterilmiştir (19, 106, 120, 128, 129). Ancak, çalışmalarda endonöral ödeme sebep olarak sinir lif zararına yol açan, bariyer sistemini bozan ve perinöryuma penetre olan nörotoksinler gösterilmiştir (19, 89, 90, 91, 98). İlaç nakil vasıtaları veya % 0,9'luk saline ile muamele edilmiş kontrol sinirleri herhangi bir ödeme oluşturmamıştır. Ama, lokal anesteziğin uygulanmış rat siyatik sinirlerin yapısız boşluk olarak görülen ödeme sıvısı, esas olarak subperinöral bölgede birikmiş, fakat, uygulamadan sonraki 48 saat içerisinde perivasküler boşlukları da kapsayan endonöral kompartmanların her tarafında bulunmuş. Bütün lokal anesteziğin sinir hasarı bulunmasına rağmen, sinir hasarının derecesi ve miktarı değişiklik göstermiş. Hem ödeme hem sinir hasarı lokal anesteziğin yapıldığı bölgenin altında tipik olarak en büyük orandadır. Ancak, en ciddi ödeme her zaman en ciddi sinir hasarıyla birlikte bulunmamış (19, 59, 60, 61, 89, 90, 91).

Genellikle lokal anestezi nörotoksitesinin klinik riski minimal olarak düşünülmüştür; böylece rejional anestezi morbiditesinin çoğunluğu iğne travmasına veya yanlışlıkla yapılan vasküler injesiyona bağlıdır. Çok sayıdaki histolojik çalışma da bu fikri desteklemiştir (45, 47, 106, 128, 147). Örnek olarak; Gentili (45, 47) ve Selander (119, 120) lokal anesteziğin klinik konsantrasyonlarına ekstranöral

olarak maruz bırakıldıktan sonra en az 10 gün, incelenen periferik sinirlere zarar gelmediğini göstermişlerdir. Bununla birlikte, epidural 2-kloropropain (Nesakain-CE)'den sonraki uzun dönemli nörolojik yetersizlikleri bildiren bazı klinik raporları (47, 62, 71, 107, 112, 116, 139) lokal anestezi solüsyonların nörotoksik potansiyelleri hakkında yeniden değerlendirmesine neden olmuştur. Medulla spinalis ve sinirle ilgili değişik deneysel çalışmalar sinir hasarının tüm lokal anestezi (60, 123, 124, 125, 128), bazı lokal anestezi (60, 118, 122, 126, 127) veya lokal anestezi solüsyonların diğer bazı özellikleri tarafından üretildiğine ilişkin pek çok farklı sonuca ulaşılmasına öncülük etmiştir. Son zamanlarda Gissen (130), rapor edilmiş toksikasyonların çoğunluğunun lokal anesteziye değil de düşük pH ve 2-kloropropain'de bulunan antioksidan sodyum bisülfite bağlanılabileceğini destekleyen bu son hipoteze ilişkin bilgiler sağlamıştır (19, 60). Relatif sinir hasarını değerlemek için kullanılan ödem ölçümleri ile ilgili lokal anestezi çalışmaları, hasarın Nesacaine-CE'de bulunan antioksidan sodyum bisülfit'ten ziyade lokal anestezi tarafından oluşturulduğunu göstermiştir (21, 60, 142). Çalışmamızda çıkan farklı düzeyde olmuş hasarları bu bilgiler ışığında açıklamak olasıdır.

Çalışmamızda tespit ettiğimiz siyatik sinir üzerinde lokal anestezi hasarına bağlı bulgular bu konuda yapılmış diğer çalışmalarla paralellik göstermiştir. Işık ve elektron mikroskop incelemelerine göre; lokal anestezi kaynaklı hasarlar perinöral bariyerlerin dağılması, endonöral ödem formasyonu, sitoplazmik lipid damlacıkları, aksonal dejenerasyon ve demiyelinasyonu kapsayan spesifik morfolojik değişimlerle karakterize edilmiş olup, bu bulguların çoğunluğu bu çalışmada da görülmüştür (19, 59, 60, 61, 94, 102). Lokal anestezi sinir myelinsiz lif tabakasında, myelinli liflere oranla daha selektif lizis oluşturduğu görülmüştür (20, 21, 102). Kalichman, Powell ve Myers'ın yaptıkları çalışmada Schwann hücre hasarının kantitatif elektron mikroskopik bulguları değerlendirilmiş ve buna göre, lokal anesteziye maruz bırakılmış myelinsiz liflerin büyük bir olasılıkla eriyip yok olduklarını, buna karşın myelinli liflerde ise sitoplazmik lipid damlacıkları birikimi olacağını göstermişlerdir (21, 59, 60, 61, 102). Bu çalışmada böyle bir selektif lizis görülmemiş olup myelinli liflerin bazılarında hafif derecede lizis bulunmuştur. Bunun nedeni lokal anesteziye yüksek konsantrasyon yerine klinik konsantrasyonlarda kullanılmış olmasından kaynaklanabilir. Yapılan çalışmaların sonuçları çoğunlukla birçok açıdan farklılık göstermesine rağmen, lokal anestezi sinir klinik konsantrasyonlarının normalde sinir dokusuna uzun süreli yapısal zarar vermeyeceği düşünülmüştür. Bununla beraber, yüksek konsantrasyonlar hatta, bazen klinik konsantrasyondaki lokal anestezi sinir periferik sinir üzerine doza bağlı hasar oluşturduğu görülmüştür (21, 68, 79, 103, 118, 121, 123). Bu çalışmada bu çelişkili duruma bir açıklık getirmiş ve klinik konsantrasyonlarda kontrol grubunda bile hasar olduğu saptanmıştır. Kontrol grubunda mekanik travmaya bağlı olarak bir hasar oluşması da lokal anesteziyle hasar oluşmadığı düşüncesini yadsırmaktadır.

Lokal anesteziye bağlı oluşan hasarı, yapılan çalışmalarda rat siyatik sinirine %10 Novokain uygulamasından 48 saat sonra ışık mikroskopik olarak perinöryumda inceleme ve disorganizasyon ve Schwann hücrelerinde ve perinöryum içinde lipid damlacıkları içeren koyu boyanmış intrasitoplazmik inklüzyonlar şeklinde patolojik bulgular olarak tanımlanmışlardır (5, 59, 60, 61, 62). Bizim çalışmamızda bu tür bulguları fazla görmemize rağmen Schwann hücrelerinde lipid damlacıkları ve inklüzyon cisimcikleri saptanmıştır. Bu fark klinik

konsantrasyonlarda kullandığımız lokal anesteziklerden kaynaklanabilir. Diğer çalışmalarda görülen çok sayıda dejenerasyona uğramış aksonlar (19, 59, 60, 61, 62, 65, 96) bizim çalışmamızda daha az sayıda ve özellikle büyük çaplı myelinli liflerde bulunmuştur. Akut aksonal dejenerasyonla ilişkili diffüze aksonal şişkinlik sıklıkla osmifilik içeriklerle sarılmış, şişmiş Schwann hücrelerindeki sitoplazmik değişmelerle birlikte görülmüştür. Bu sferoid içerikler perinöral hücrelerde ve siniri çevreleyen epinöral bölgede oldukça sık gözlenmiştir. Bizim bulgularımızda bunlardan ziyade Granulalı endoplazmik retikulum artımı saptanmıştır ve bazı Schwan hücrelerinde intrastoplazmik ödem ve mitokondriyal vakuolizasyon ve kristal yıkım bulunmuştur. Bu farklar konsantrasyon farkına bağlı hafif hasardan kaynaklanmakta ve hasar şiddetli olmadığından perinöral hücrelerde ve siniri çevreleyen epinöral bölgede bu sferoid içerikler gözlenmemiştir. Yine çalışmalarda kontrol sinirlerindeki perinöral ve endonöral hücrelerde normalde görülmemiş olan sferoid damlacıklar (19, 59, 60, 61, 65) bizim çalışmamızda da saptanmamıştır.

Önceki çalışmalarda lokal anestezikten etkilenmiş bölgelerde sinir hasarı mast hücre degranülasyonu ve reaktif fibroblastlar da ortaya konmuştur (59, 60, 61, 62). Bu hücrelerde ince stoplazmik prosesler, yükselmiş endoplazmik retikulum ve anormal hücre konfigürasyonları gözlenmiş. Buna ek olarak lokal anesteziklere maruz bırakılmış bazı sinirlerde farkedilen özel bir bulgu ise endonöryum içerisinde eosinofillerin görülmesidir. Bu bulgu özellikle subperinöral boşlukta belirgin olup, ödemin en çok görüldüğü bölgede ortaya çıkmış. Bazı demyelinizasyonlar ve aksonal distrofik değişiklikler elektron mikroskopuyla görülmüştür. Aksonal dejenerasyon filamentler, veziküller ve kuru boyanmış organel yığınlarının akümüasyonu ve şişmesiyle ispatlanmıştır. Artmış miktarda endoplazmik retikulum içeren Schwan hücrelerinde de reaktif değişmeler görülmüştür. Ayrışan hücreler şişmiş dejenere organeller, membranöz yıkıntılar ve lipid damlacıkları içermiştir. Schwan hücreleri çoğunlukla lipid birikintileri veya Elzholtz bodies'lere benzeyen soluk renkli intrastoplazmik inklüzyonlar içermiştir. Bu birikintiler Elzholtz bodies'lerdeki gibi laminalaşmadan ziyade karakteristik olarak homojendi. Hem normal görünümli Schwan hücreleri hem de ayrılmış Schwan hücrelerinde görülen lipid içerikler, aynı zamanda, endonöral makrofajlar, fibroblastlar ve perinöral hücre içerisinde de gözlemlenmiştir. Bunlar, aksonlarda görülmemiştir. Perinöryumda ayrışma ve perinöral hücreler arasındaki sıkı hücre bağlantıları etkilenmiş bölgelerde görülmemiştir (19, 26, 46, 77, 86, 95, 102, 109). Bu bulgulardan çoğunluğu bizim çalışmamızda da görülmesine rağmen endonöryum içerisinde eosinofillerin görülmemesi, mast hücre degranülasyonunun olmaması ve reaktif fibroblastlara rastlanılmaması kullanılan klinik konsantrasyonda oluşan dejenerasyona bağlanabilir.

Endonöral ödemin lokal anestezik dozuna bağlılığı üzerine yapılan çalışmalarda kullanılan dört anesteziğin elektrofizyolojik olarak ölçülen göreceli tesirine bakılarak, lokal anesteziklerden kaynaklanan sinir hasarlarının bu ajanlardan herhangi birine spesifik olmadığı ihtimalini ortaya koymuştur (19, 21, 59, 60, 62, 90). Sinir lif hasarı, endonöral ödem ve lipid damlacık formasyonunun tamamının sadece doza bağlı olarak olduğu gösterilmiştir (19, 21, 59, 60, 90). Bizim çalışmamızda doz farkı olmamasına rağmen hasar düzeyinde farklılık bulunmuştur. Lokal anestezik etkinin birçok faktör tarafından, örneğin, pH, iyonizasyon veya eklenmiş diğer kimyasallar gibi etkilendiğini gösteren önceki çalışmalar (62, 129, 130, 142) çalışmamızda oluşan farkı desteklemektedir.

Yapılan çalışmalarda ışık mikroskobu düzeyinde belirlenen lipid içerikler sıklıkla lokal anestezi solüsyonların çeşitli konsantrasyonları ile muameleden sonraki miyelinli liflere ait Schwan hücre sitoplazmasında belirlenmiştir (%20,2). Lipid damlacık formasyonunun olma derecesi miyelinli liflerin Schwan hücrelerinde (%2,1) önemli derecede azdır. Bunun aksine, sitoplazmasının ayrışması ve basal lamina'larının kesintiye uğraması ve çökmesi ile izah edilen Schwan hücrelerinin yıkımı, miyelinli liflerin Schwan hücrelerinde %51,4 oranında olurken, bu durumda miyelinli liflerde %18,4 olmuştur (21, 22, 60, 61). Bizim çalışmamızda kullanılan konsantrasyon bu çalışmadakine oranla daha az olduğu için ışık mikroskobu düzeyinde lipid damlacık formasyonu saptanmamış, ama elektron mikroskobu düzeyinde görülmüştür.

Sinir ödeminin endonöral kompartman içindeki sıvı birikiminden meydana geldiği gösterilmiştir. Ödem çoğunlukla deneysel bir nöropati sonucu olarak görülmüş ve hassas bir nörotoksite göstergesi olarak kabul edilmiştir (6, 59, 60, 62, 89, 90). Sinir ödemi değişmiş vasküler ve perinöral permeabilite veya farklı mekanizmalar tarafından kaynaklanabilir (59, 60, 89, 90, 91, 97). Örneğin azalan kan akımı hızı bir başka neden olabilir (6, 67, 88, 91, 139). Birçok çalışmada ödemin, kan akımının düşmesi ile sonuçlanan mekanizmada önemli besleyici transperinöral damarların kapanması sonrası endonöral sıvı basıncının yükselmesi ile bağlantılı olduğu öne sürülmektedir (89, 91, 98, 140). Lokal anesteziyelerden kaynaklanan sinir ödeminin, ozmotik olarak aktif makromoleküllere karşı perinöral permeabilitenin artmasına bağlı olduğu bulunmuştur (67, 90, 91). Çalışmamızda ışık ve elektron mikroskop düzeyinde ödem saptanmış ve klinik konsantrasyonlarda bile toksite için hassas bir gösterge olduğu doğrulanmıştır.

Yapılan çalışmalarda ödem ve lipid damlacığı oluşumunun doza bağımlı olduğu gösterilmiş (19, 67, 68, 119, 120) ve farklı lokal anesteziyelerin en yüksek konsantrasyonlarındaki ödem, lipid içerikler ve sinir lif hasarına ait veriler, bunların merkezi bölgelerden ziyade subperineural bölgede istikrarlı olarak yüksek sayıda olduklarını göstermiştir. Bizim bulgularımız bu sonuçlara paralellik göstermekte olup klinik konsantrasyonlarda bile farklı hasarlar oluştuğu saptanmıştır.

Fonksiyonel olarak sınıflandırılmış duyu aksonlarının lokal anestezi blokajından etkilenmelerini denemek için geniş çapta kullanılan lidokain'in uygulandığı bir çalışmada ratların A- β , A- δ ve C liflerinin lidokain'in değişik konsantrasyonlarından farklı olarak etkilendiğini ve konsantrasyonun ilacın diffüzyonunu ve elektriksel iletide engellemeyi etkilediği gösterilmiştir (35, 93, 119, 120). Lokal anesteziyelerin bu tür etkileri bizim çalışmamızda bulunan sonuçları desteklemekte ve farklı hasarın oluşmasını açıklamaktadır (35, 93, 101, 106).

Morfometrik bulgular ışık ve elektron mikroskobunda görülen miyelin kalınlığının artması ile uyumlu sonuçlar verdi. $\times 100$ 'lük büyütmede çalışılan histolojik fotoğraflarda, kontrol ile karşılaştırıldığında, sadece tetrakain HCl (pantokain) ve prilokain HCl (citanest) için bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Farkın nedeni lokal anesteziye bağlı oluşan ödem, lamellöz ayrışma, vakuolizasyon ve protrüzyon gibi miyelin kılıfın kalınlığını artırıcı nedenlerle açıklanabilir (38, 40, 41, 59, 60, 61, 69, 90, 91, 127). Bu fark örnek sayısını arttırmak için çalışılmış $\times 40$ büyütmede histolojik fotoğraflarda azalmış olarak bulundu. Bunun nedeni ise kullanılan şablonun $\times 40$ büyütümlük fotoğraflarda küçük olarak

gözüken myelinli aksonlara büyük gelmesindendir. İlginç olarak görülen fark büyük myelinli liflere özgü olarak yer alırken küçük myelinli liflerde bu fark bulunmadı. Bunun nedeni ödeme bağlı aksonlar üzerinde oluşan basınca büyük çaplı aksonların diğerlerine oranla en duyarlı olmasından kaynaklanabilir (60, 61, 69, 90, 91, 92, 127, 128).

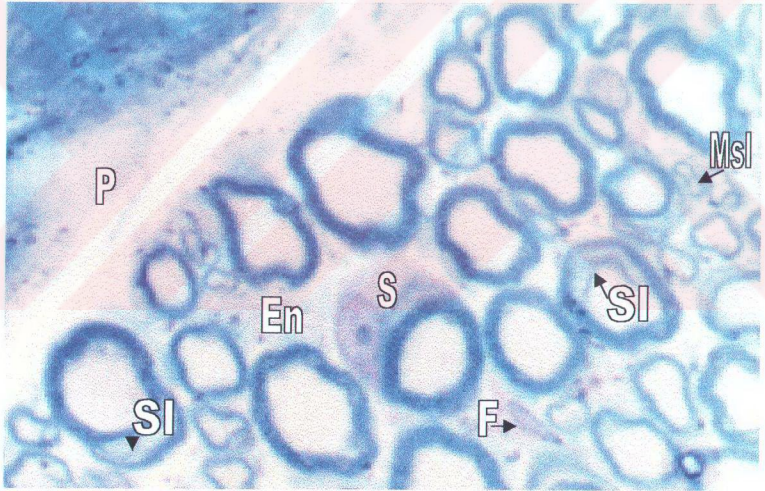
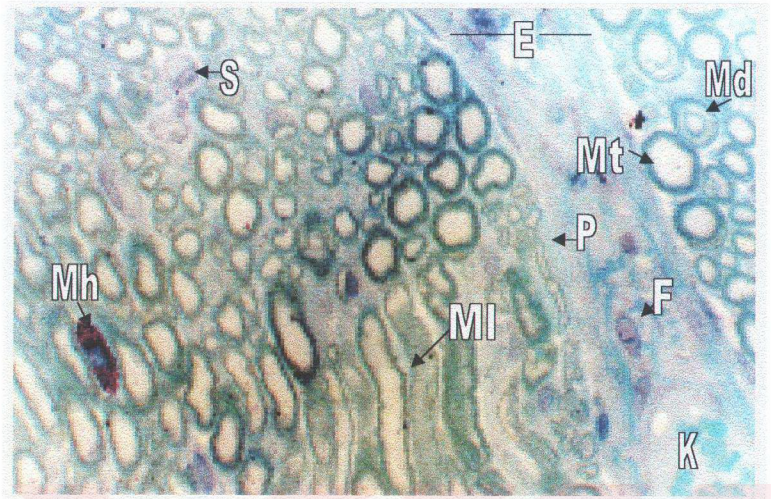
Sonuç olarak;

Lokal anesteziğin siyatik sinir üzerine toksik etki gösterdikleri, ancak bu etkilerinin farklı derecelerde olduğu saptandı. Daha önceki çalışmalara göre sinir hasarının daha az olması, kullanılan lokal anesteziğin klinik konsantrasyonlarından kaynaklanmıştır.

Kontrol grubunda gözlediğimiz sinir hasarı, sinire yapılan epinöral enjeksiyon sırasında oluşan mekanik ve travmatik etkiye bağlandı.

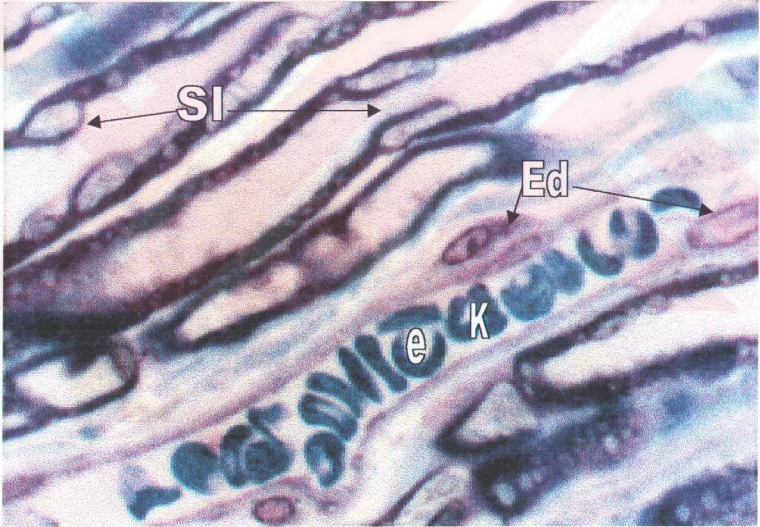
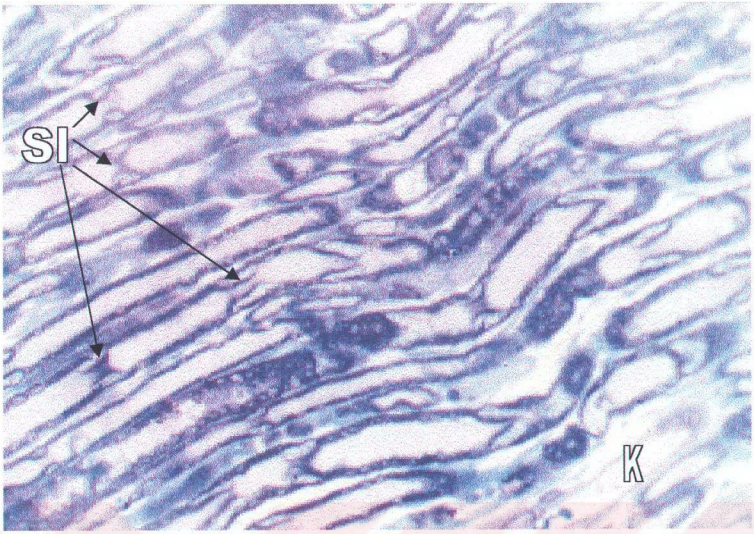
Siyatik sinirde meydana gelen hasar en çok myelin kılıfta gözlemlendi. Myelin tabakalarında konfigürasyonlar, protrüzyon, myelin lamellerinde lizis ve lamellöz ayrılmalar, Schwann hücrelerinde lipid damlacıkları ve endonöral ödem bulguları görüldü.

Yaptığımız morфометrik çalışmalar myelin kılıfında kalınlaşma olduğunu gösterdi. Bu artış pantokain ve citanest için anlamlı bulundu. Bu farkın özellikle büyük myelinli sinir liflerinde olduğu gözlemlendi.



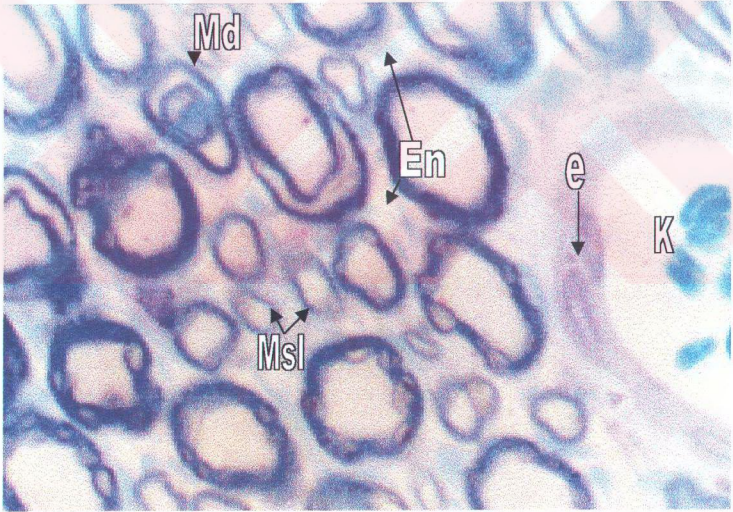
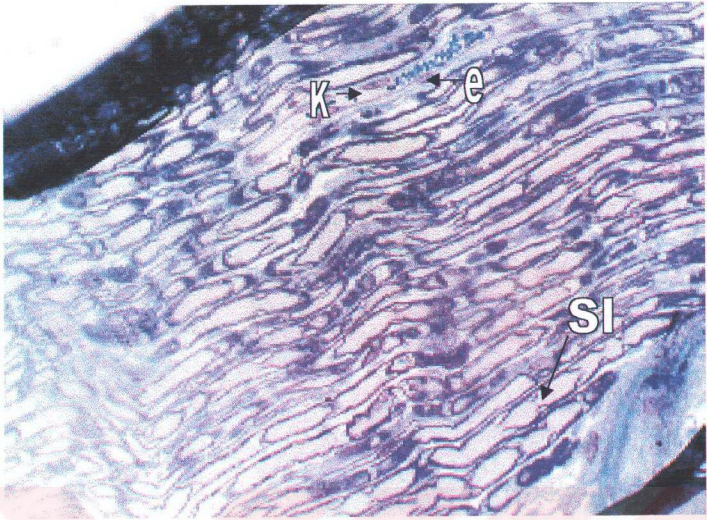
ŞEKİL 1-A) Kontrol grubu siyatik sinir transvers kesiti (x40). Siyatik sinir içindeki normal morfolojik yapılar olan epinöral aralık (E) ve içindeki fibroblast (F) ve kapiller damarlar (K), perinöryum (P), transvers (Mt), longitudinal (MI) ve çift myelinli (Md) lifler, Schwann hücresi (S) ve mast hücresi (Mh) gözlenmektedir. **B) Kontrol** grubu siyatik sinir transvers kesiti (x100). Büyük büyütmede normal yapılardan küçük myelinli sinir lifleri (Msl), Schmidt-lanterman (SI), nükleusu ile birlikte Schwann hücresi (S), endonöral (En) ve perinöral aralık (P) ile fibroblast hücresi (F) izlenmektedir.

(Boya: Toluidine blue, **Büyütme:** 40 x 3.75, 100 x 3.75)



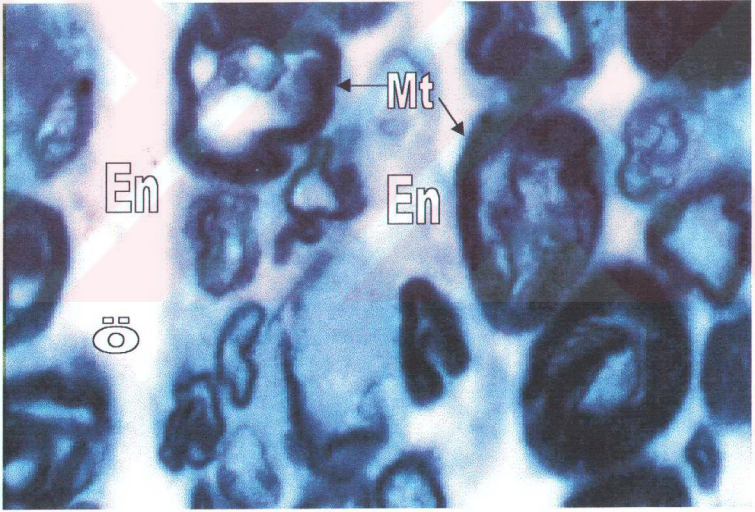
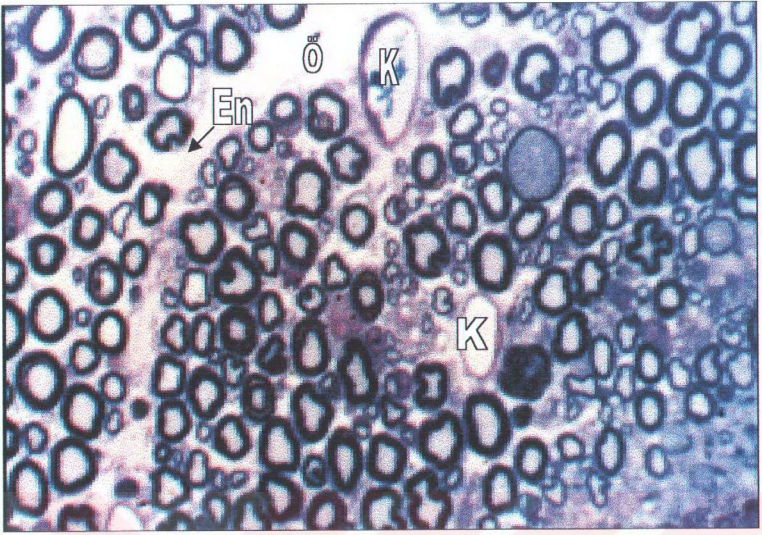
ŞEKİL 2-A) Kontrol grubu siyatik sinir longitudinal kesiti (x40). Siyatik sinir içindeki normal morfolojik yapılar olan kapiller damar (K), Schmidt-Lanterman (SI) ve longitudinal myelinli lifler (Ml) gözlenmektedir. **B)** Kontrol grubu siyatik sinir longitudinal kesiti (x100). Büyük büyütmede Schmidt-Lanterman (SI) ve kapiller duvarını döşeyen endotel hücreleri (Ed) ve eritrositler (e) izlenmektedir.

(Boya: Toluidine blue, Büyütme: 40 x 3.75, 100 x 3.75)



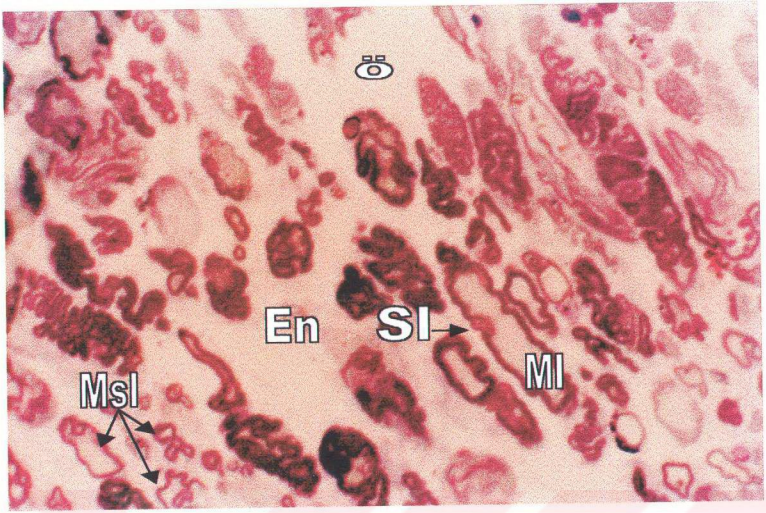
ŞEKİL 3-A) Kontrol grubu siyatik sinir transvers kesiti (x40). Siyatik sinir içindeki normal morfolojik yapılar longitudinal (Ml) ve çift myelinli (Md) lifler ile Schmidt-Lanterman (Sl) ve kapiller damar (K) gözlenmektedir. **B) Kontrol** grubu siyatik sinir transvers kesiti (x100). Büyük büyütmede normal yapıların yanısıra kapiller damar (K) ve küçük myelinli sinir lifleri (Msl) izlenmektedir.

(Boya: Toluidine blue, Büyütme: 40 x 3.75, 100 x 3.75)



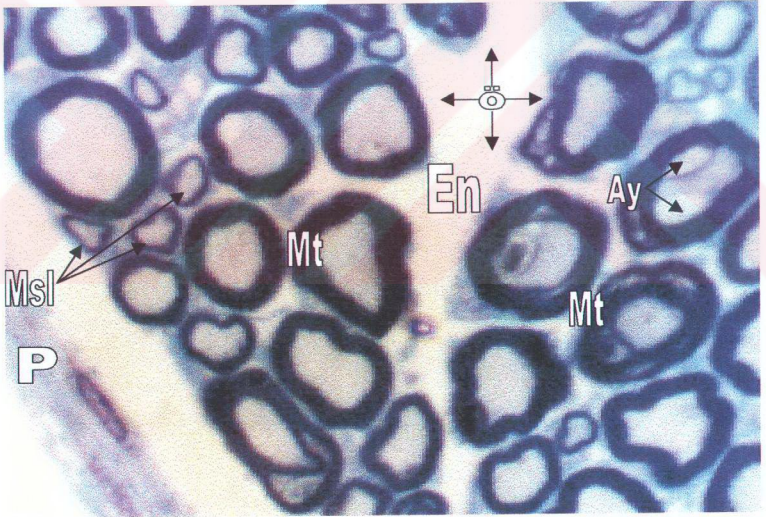
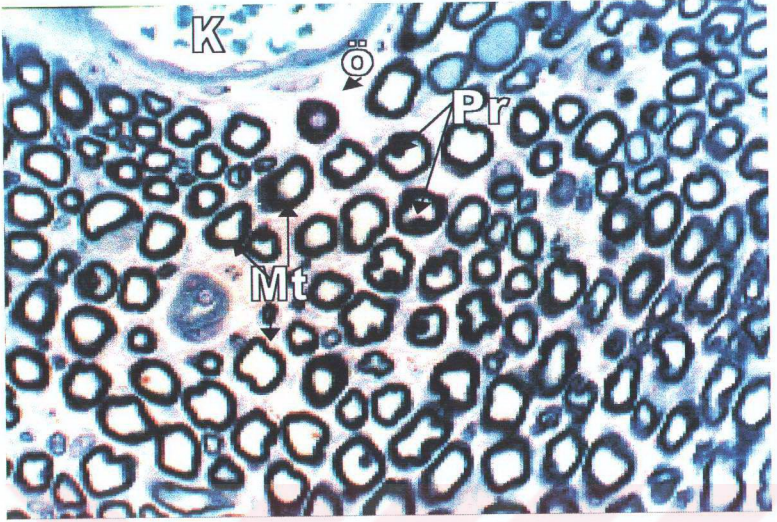
ŞEKİL 4-A) Pantokain grubu siyatik sinir transvers kesiti (x40). Siyatik sinir içindeki normal morfolojik yapılar olan kapiller damar (K), endonöryumda (En) ödem ve büyük myelinli liflerde (Mt) myelin kılıfında deformasyonlar gözlenmektedir. **B) Pantokain grubu siyatik sinir transvers kesiti (x100).** Büyük büyütmelerde endonöryumda (Ed) ödem (ö) ve büyük myelinli liflerde (Mt) myelin kılıfında deformasyonlar izlenmektedir.

(Boya: Toluidine blue, Büyütme: 40 x 3.75, 100 x 3.75)



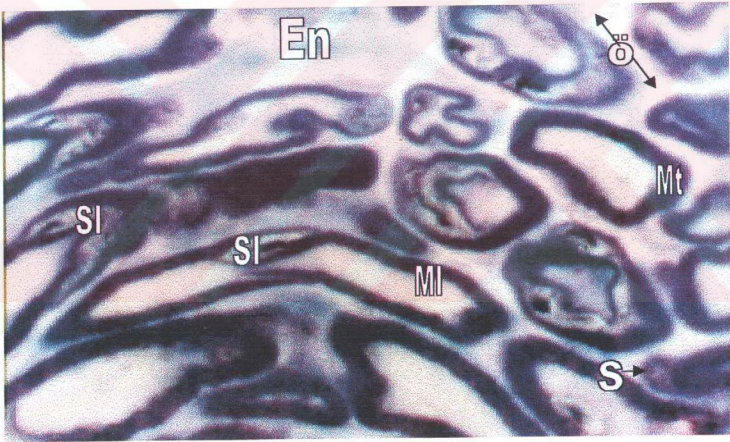
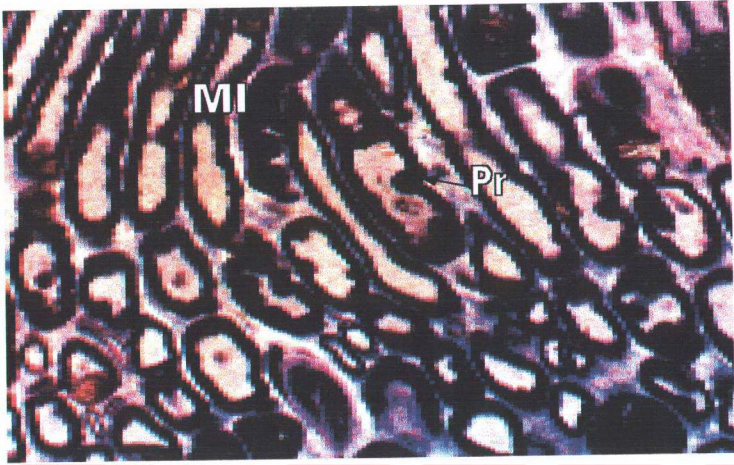
ŞEKİL 5-A) Pantokain grubu siyatik sinir longitudinal kesiti (x40). Siyatik sinir içindeki normal morfolojik yapılar olan küçük myelinli (Msl) ve longitudinal myelinli lifler (MI), Schmidt-Lanterman (SI), endonöryum (En) ve ödem (ö) gözlenmektedir.**B) Pantokain** grubu siyatik sinir longitudinal kesiti (x100). Büyük büyütmede endonöryumda (En) ödem (ö), longitudinal myelinli liflerde (MI) bozulma ve konfigürasyonlar izlenmektedir.

(Boya: Toluidine blue, Büyütme: 40 x 3.75, 100 x 3.75)



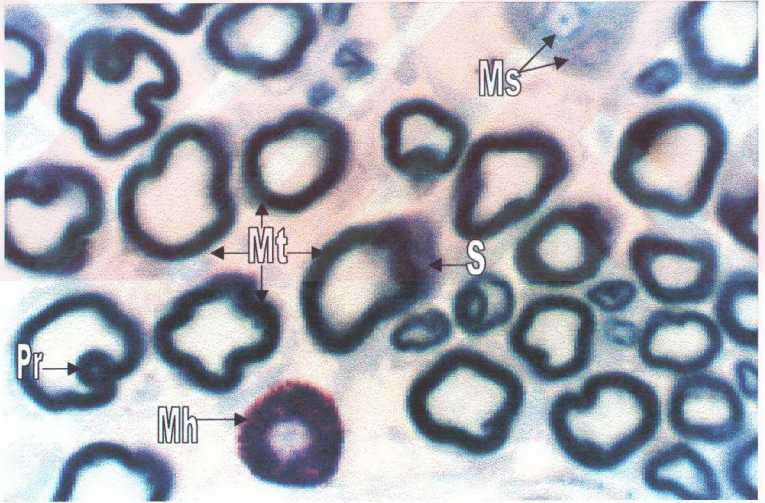
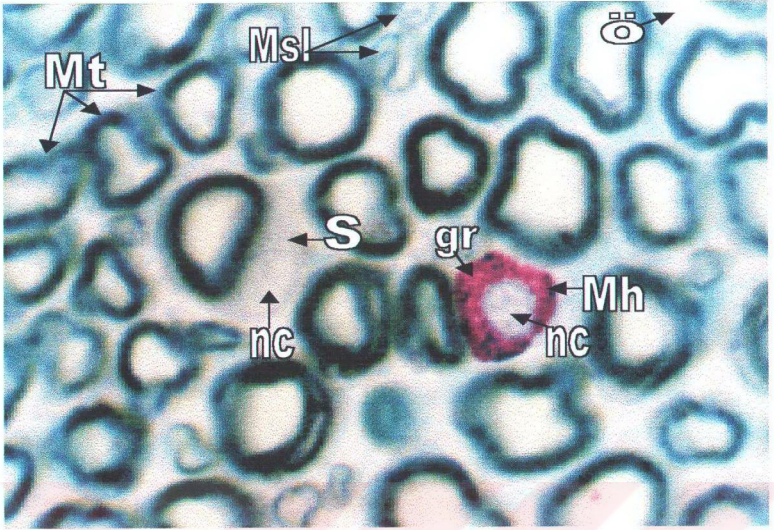
ŞEKİL 6-A) Citanest grubu siyatik sinir transvers kesiti (x40). Siyatik sinir içindeki normal morfolojik yapılar olan kapiller damar (K), transvers myelinli lifler (Mt) ve protrüzyonlar (Pr), endonöryum içinde ise ödem (ö) gözlenmektedir. **B) Citanest grubu siyatik sinir transvers kesiti (x100).** Büyük büyütmede normal yapılardan küçük myelinli sinir lifleri (Msl), endonöryum (En), perinöryum (P), aksoplazmada ayrışmalar (Ay) ve endonöral ödem (ö) izlenmektedir.

(Boya: Toluidine blue, Büyütme: 40 x 3.75, 100 x 3.75)



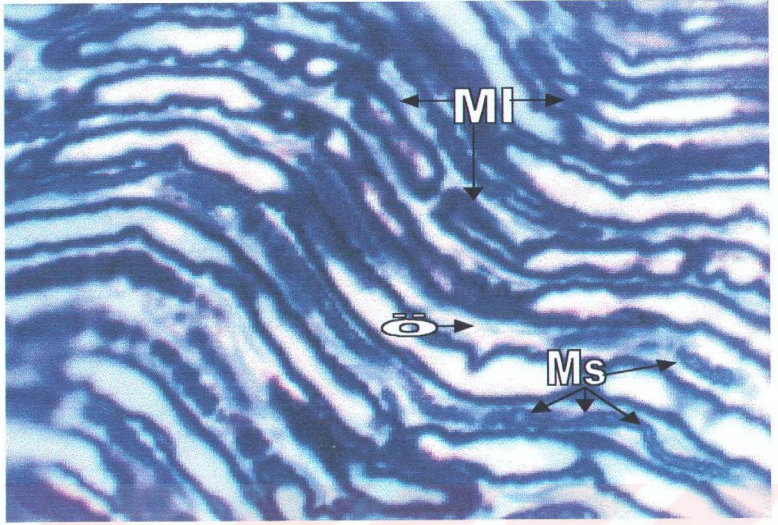
ŞEKİL 7-A) Citanest grubu siyatik sinir longitudinal kesiti (x40). Siyatik sinir içindeki normal morfolojik yapılar olan longitudinal (MI) myelinli lifler ve protrüzyon (Pr) gözlenmektedir. **B)** Citanest grubu siyatik sinir longitudinal kesiti (x100). Büyük büyütmede normal yapılardan transvers (Mt) ve longitudinal (MI) myelinli lifler, Schmidt-Lanterman (SI), nükleusu ile birlikte Schwann hücresi (S) ve endonöral (En) aralık ve ödem (ö) izlenmektedir.

(Boya: Toluidine blue, Büyütme: 40 x 3.75, 100 x 3.75)



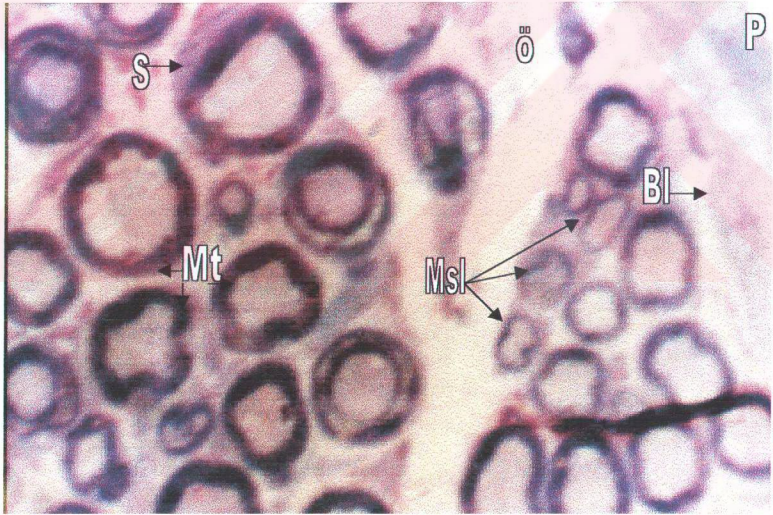
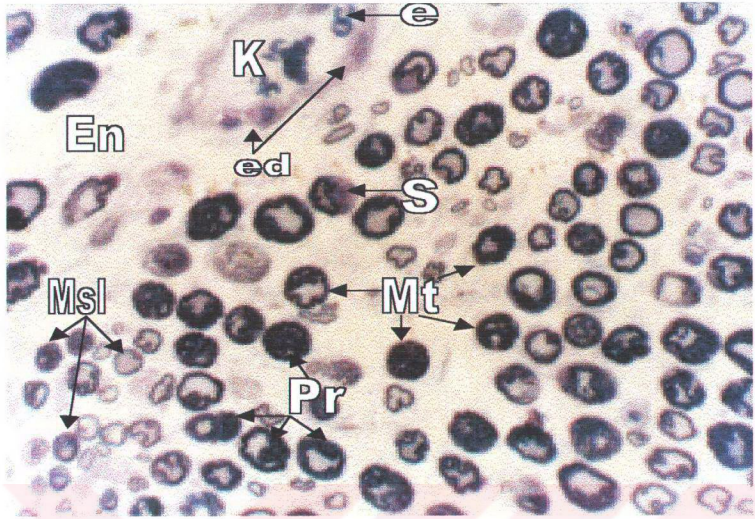
ŞEKİL 8-A) Jetokain grubu siyatik sinir transvers kesiti (x100). Siyatik sinir içinde transvers (Mt) ve küçük myelinli lifler (Msl), nükleusları (nc) ile birlikte Schwann hücresi (S), mast hücresi (M) ve endonöral ödem (ö) gözlenmektedir. **B) Jetokain** grubu siyatik sinir transvers kesiti (x100). Büyük büyütmede normal yapılarından myelinsiz sinir lifleri (Ms) dışında, transvers myelinli sinir lifleri (Mt) ve protrüzyonlar (Pr), nükleusu ile birlikte Schwann (S) ve mast hücreleri (Mh) izlenmektedir.

(Boya: Toluidine blue, Büyütme: 40 x 3.75, 100 x 3.75)



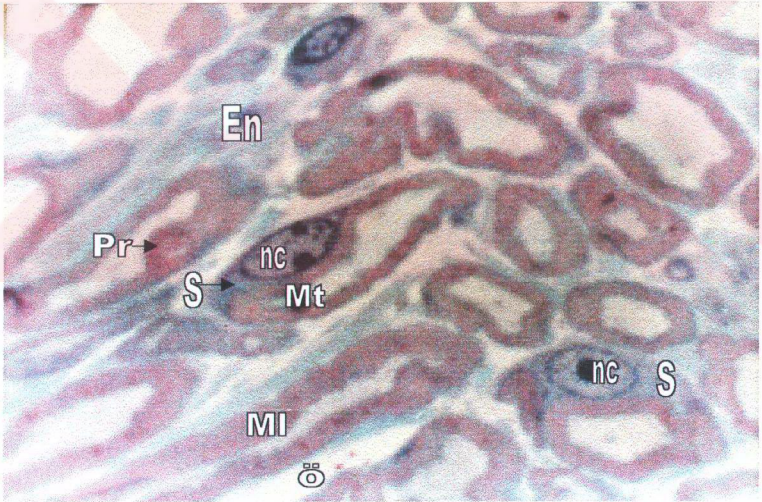
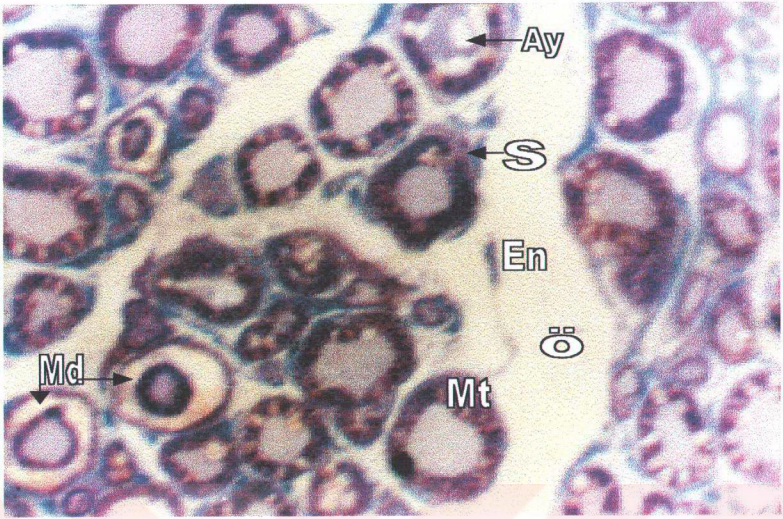
ŞEKİL 9-A) Jetokain grubu siyatik sinir longitudinal kesiti (x40). Siyatik sinir içindeki normal morfolojik yapılar olan longitudinal (MI) myelinli ve myelinsiz sinir lifleri (Ms), endonöral ödem (ö) gözlenmektedir. **B) Jetokain** grubu siyatik sinir longitudinal kesiti (x100). Büyük büyütmede normal yapılardan nükleusu (nc) ile birlikte Schwann hücresi (S), longitudinal myelinli lifler (MI), Schmidt-Lanterman (SI), endonöral (En) ödem (ö) ve aksoplazmada ayrışma (Ay) izlenmektedir.

(Boya: Toluidine blue, Büyütme: 40 x 3.75, 100 x 3.75)



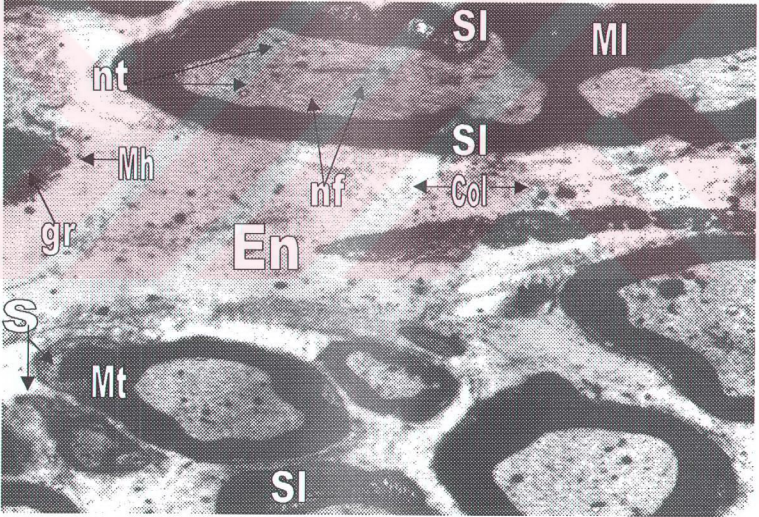
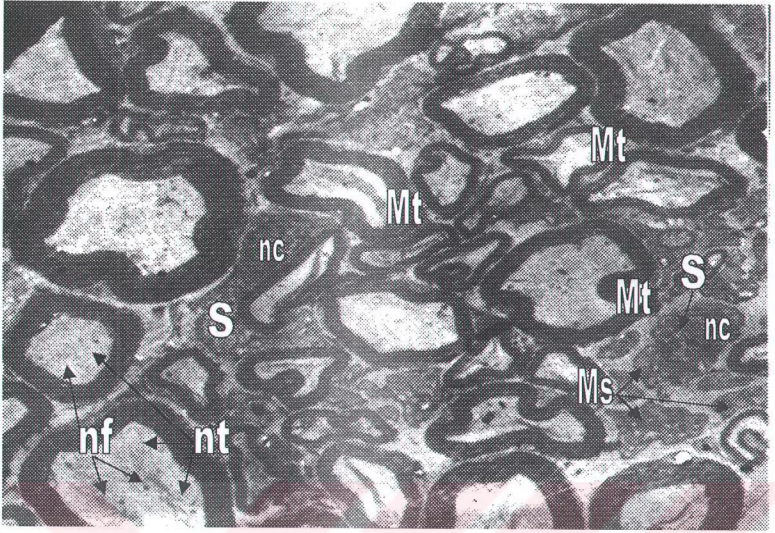
ŞEKİL 10-A) Novokain grubu siyatik sinir transvers kesiti (x40). Siyatik sinir içindeki normal morfolojik yapılar olan endonöral aralık (En), kapiller damar (K), damarı çevreleyen endotel hücreleri (Ed) ve içindeki eritrositler (e), transvers (Mt) ve küçük miyelinli lifler (Msl), protrüzyonlar (Pr) ve Schwann hücresi (S) gözlenmektedir. **B)** Novokain grubu siyatik sinir transvers kesiti (x100). Büyük büyütmede normal yapılardan küçük miyelinli (Msl) ve transvers (Mt) sinir lifleri, Schwann hücresi (S), perinöryum (P), bazal lamina (Bl) ve ödem (ö) izlenmektedir.

(Boya: Toluidine blue, Büyütme: 40 x 3.75, 100 x 3.75)



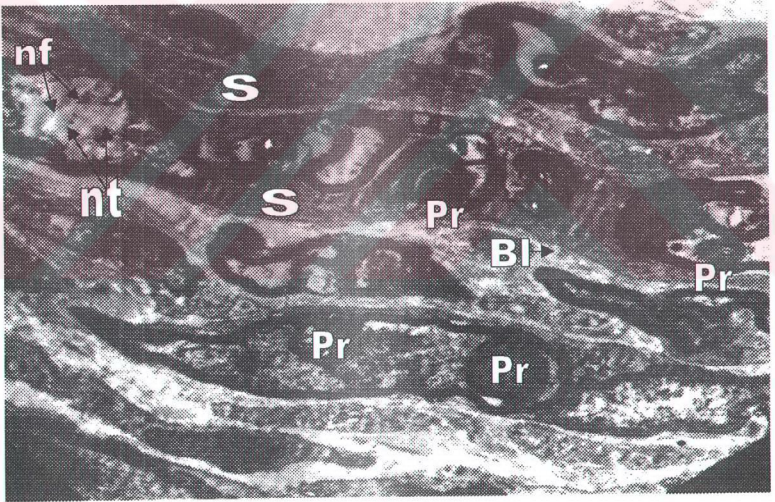
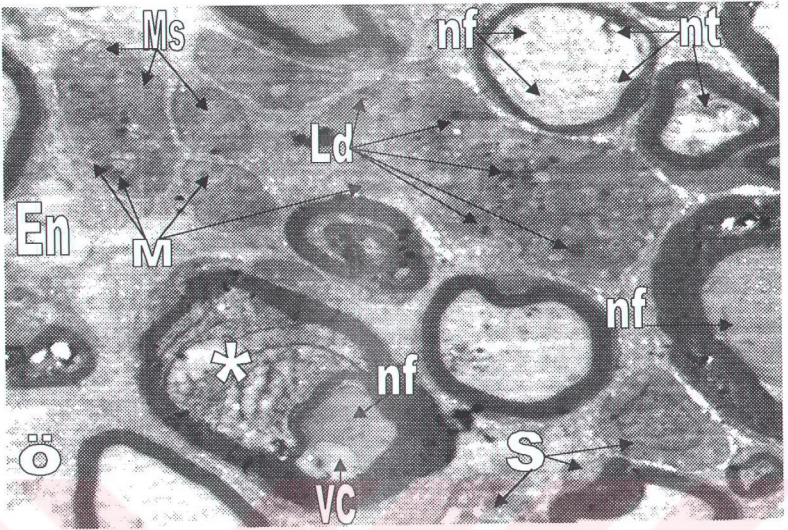
ŞEKİL 11-A) Novokain grubu siyatik sinir longitudinal kesiti (x40). Siyatik sinir içindeki normal morfolojik yapılar olan transvers (Mt) ve çift myelinli (Md) lifler, Schwann hücresi (S) ve endonöral (En) ödem (ö) gözlenmektedir. **B)** Novokain grubu siyatik sinir longitudinal kesiti (x100). Büyük büyütmede normal yapılardan transvers (Mt) ve longitudinal (MI) myelinli sinir lifleri, nükleusu ile birlikte Schwann hücresi (S), endonöral (En) ödem (ö) ve protrüzyon (Pr) izlenmektedir.

(Boya: Toluidine blue, Büyütme: 40 x 3.75, 100 x 3.75)



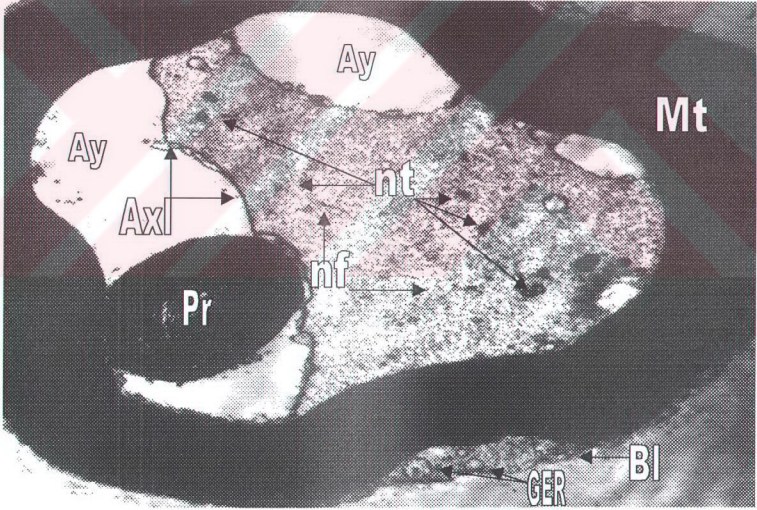
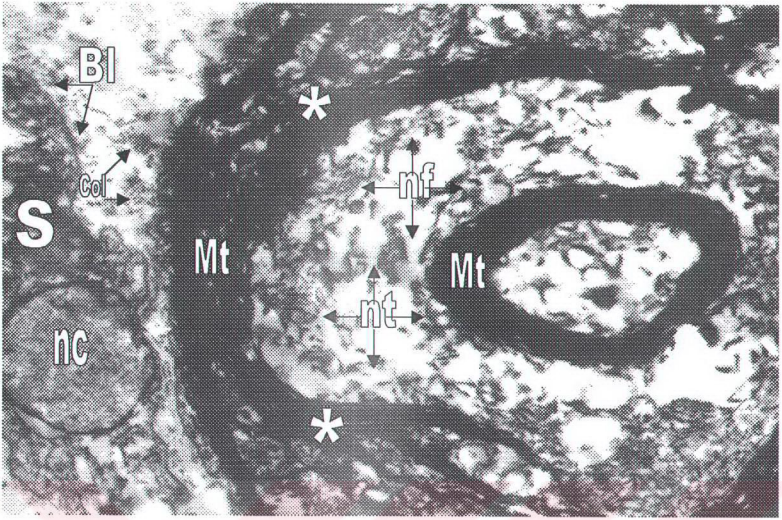
ŞEKİL 12-A) Kontrol grubu siyatik sinir transvers kesiti EM görüntüsü (x1). Normal yapılardan Schwann stoplazması (S) ve nükleusu (nc), aksoplazmada nöroflament (nf) ve nörotubuluslar (nt) izlenmektedir. Değişik çapta myelinlerin yanı sıra myelinsiz lifler (Ms) ve trasvers myelinli lifler (Mt) gözlenmektedir. **B) Kontrol** grubu siyatik sinir longitudinal kesiti EM görüntüsü (x1). Normal yapılardan Schmidt-Lanterman (SI) ve içerdiği düzenlilik, büyük myelinli liflerde (Mt) bütünlük ve düzgünlük, mast hücreleri (Mh) ve normal yapıdaki granülleri (gr) ile endonörium (En) ve kollegen lifler (Col) izlenmektedir.

Büyütme: x1:500



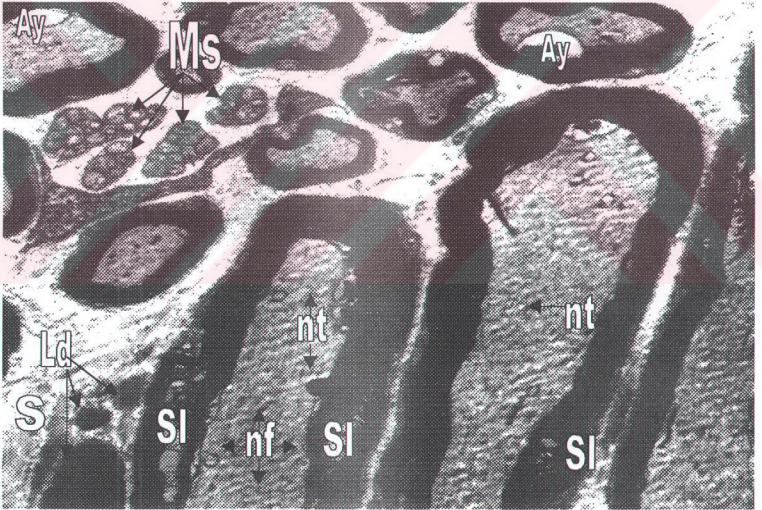
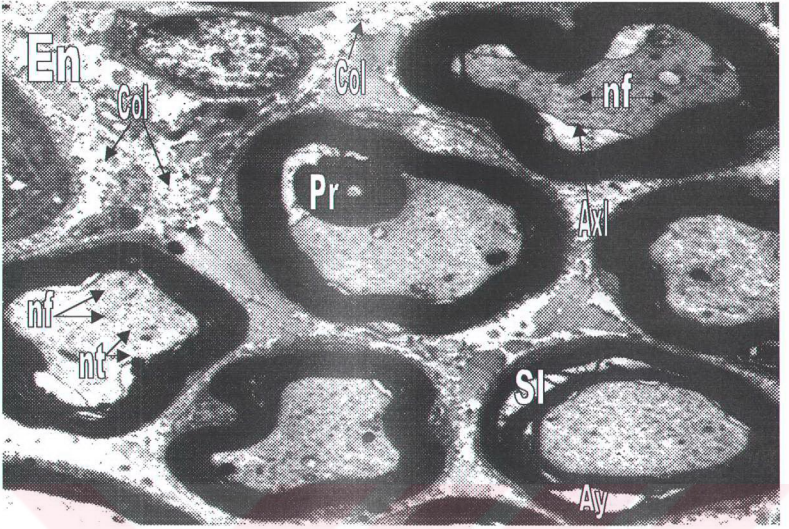
ŞEKİL 14-A) Pantokain grubu siyatik sinir transvers kesiti EM görüntüsü (x1). Normal yapılardan myelinsiz aksonlar (Ms) ve mitokondriler (M) dışında, Schwann stoplazmasında (S) lipid damlacıkları akümüasyonu (Ld) ile endonöral (En) ödem (ö) gözlenmektedir. Orta ve büyük myelinli aksonlarda relatif nörofilament (nf) ve nörotubulus (nt) akümüasyonu, lamellöz ayrışma ve lysis (*) ile intraaksonal vakuol (vc) izlenmektedir. **B)** Pantokain grubu siyatik sinir longitudinal kesiti EM görüntüsü (x1). Normal yapılardan Schwann hüresinin basal laminasında bozulma (BI), Schwann stoplazmasında (S) degenerasyon, aksoplazmada relatif nörofilament (nf) ve nörotubul (nt) akümüasyonu ile myelinde bozulma ve protrüzyon (Pr) detaylı olarak gözlenmektedir.

Büyütme: x1:500



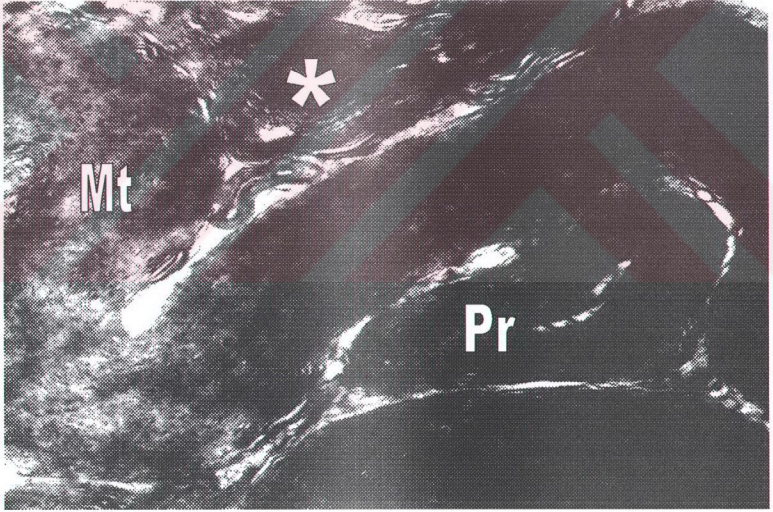
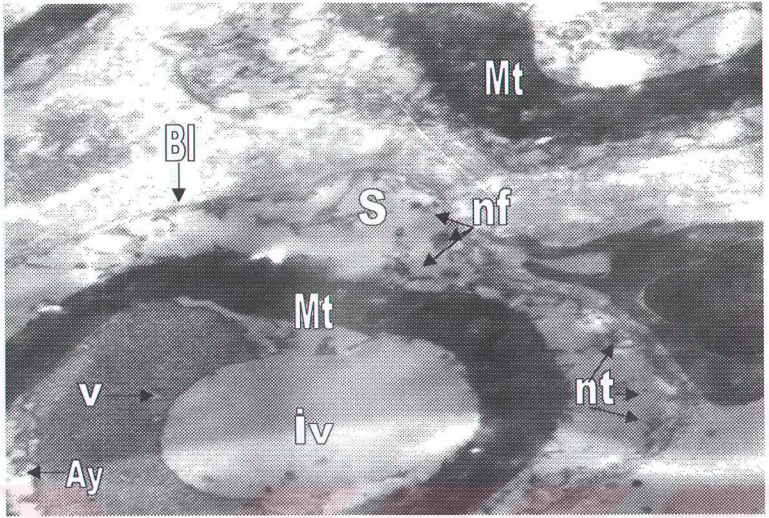
ŞEKİL 15-A) Pantokain grubu siyatik sinir transvers kesiti EM görüntüsü (x2). Schwann stoplazmasında (S) bozulma, nükleus (nc), kollagen lif akümülayonu (Col), myelin (Mt) lamellerinde bozulma ve lysis (*) gözlenmektedir. Aksoplazmada relatif nörofilament (nf) ve nörotubulus (nt) akümülayonu, basal laminada (BI) bozulma ve intraaksonal ödem izlenmektedir. **B) Pantokain grubu siyatik sinir transvers kesiti EM görüntüsü (x3).** Normal yapılarından aksonda büzülme ve ayrışmalar (Ay), aksolemma (Axl), Schwann stoplazmasında granüllü endoplazmik retikulum (GER) ve basal laminada (BI) bozulma, myelinli liflerde (Mt) protrüzyon (Pr) ve aksoplazmada relatif nörofilament ve nörotubul akümülayonu (nt) gözlenmektedir.

Büyütme: x2:5200, x3: 7200



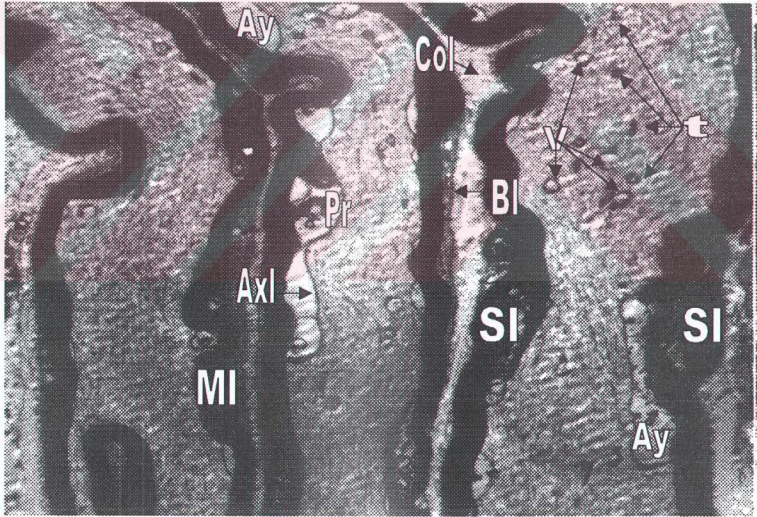
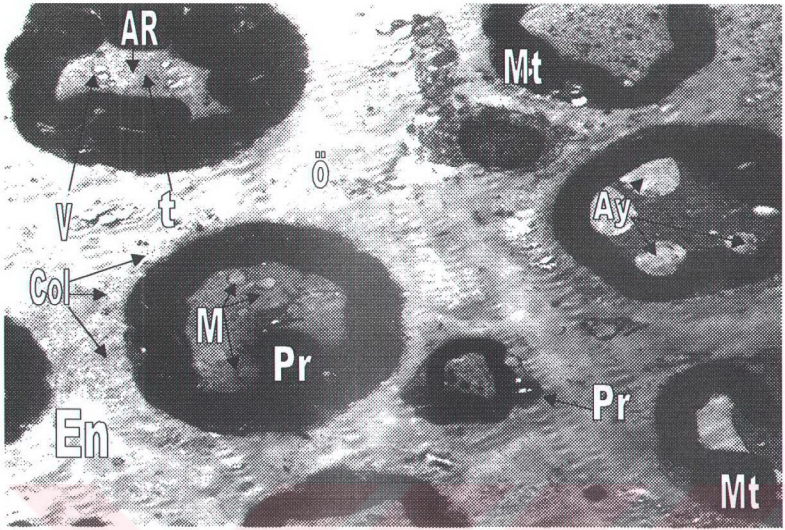
ŞEKİL 16-A) Citanest grubu siyatik sinir transvers kesiti EM görüntüsü (x1). Normal yapılardan endonöryumda (En) kollagen liflerde akümülyasyon (Col), protrüzyon (Pr) gözlenmektedir. Aksoplazmada relatif nörofilament (nf) ve nörotubulus (nt) akümülyasyonu, Schmidt-Lanterman'da (Sl) bozulma, myelin tabakası ve myelin-aksolemma arasında ayrışma (Ay) izlenmektedir. **B)** Citanest grubu siyatik sinir transvers kesiti EM görüntüsü (x1). Normal yapılardan myelinsiz sinir lifleri (Ms), Schmidt-Lanterman (Sl), Schwann stoplazmasında (S) lipid damlacıkları (Ld), aksonlarda ayrışmalar (Ay) ve relatif nörofilament (nf) ve nörotubul (nt) akümülyasyonu gözlenmektedir.

Büyütme: x1:500



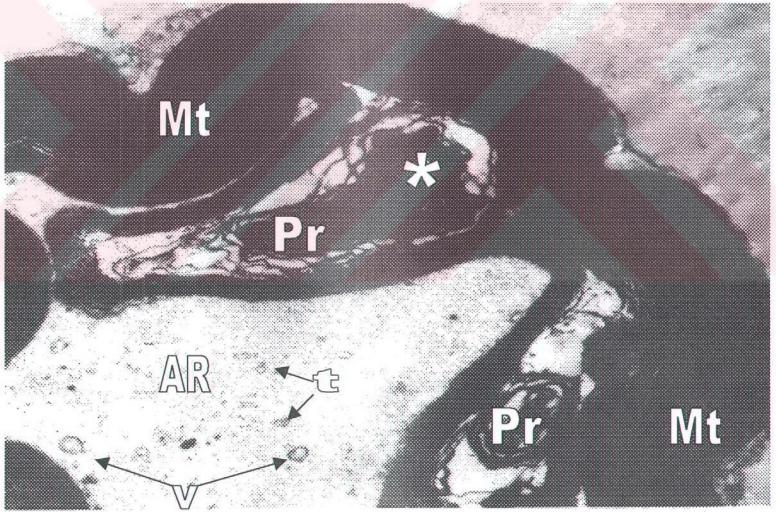
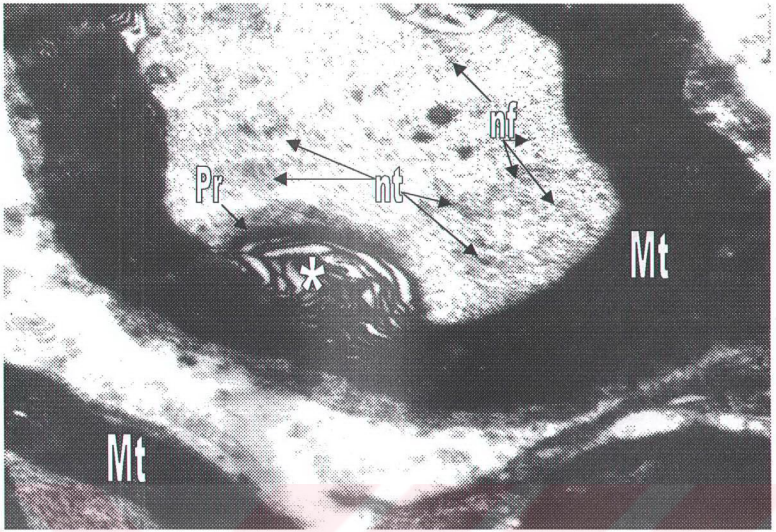
ŞEKİL 17-A) Citanest grubu siyatik sinir transvers kesiti EM görüntüsü (x2). Normal yapıların dışında intraaxonal vakuol (vc) oluşumu, Schwann stoplazmasında (S) nörofilament (nf) ve nörotubulus (nt) akümülayonu, basal laminada bozulma (BI), myelinli sinir lifinin (Mt) aksoplazmasında aksoplazmik retikulum vakuolleri (v) ve aksonal ayrışma (Ay) izlenmektedir. **B)** Citanest grubu siyatik sinir transvers kesiti EM görüntüsü (x3). Büyük myelinli sinir lifinde (Mt) myelin lamellerinde lizis ve lamellöz ayrışmalar (*) ve protrüzyonlar (Pr) detaylı olarak gözlenmektedir

Büyütme: x2:5200, x3: 7200



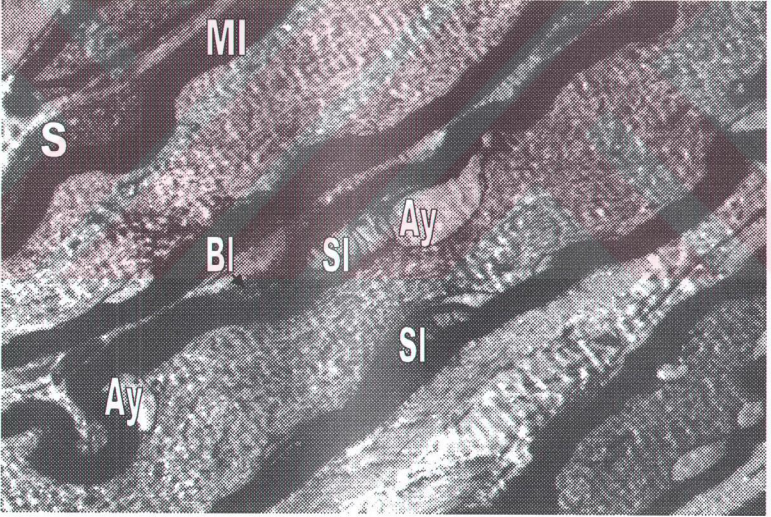
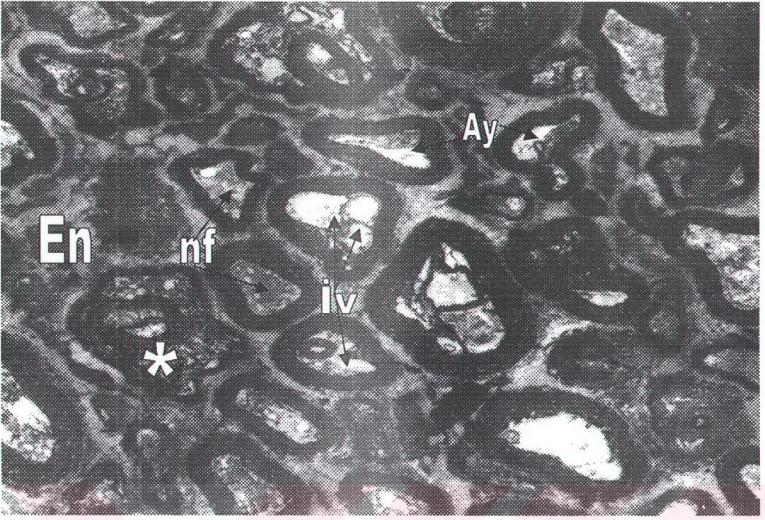
ŞEKİL 18-A) Jetokain grubu siyatik sinir transvers kesiti EM görüntüsü (x1). Normal yapılarından aksoplazmik retikulum (AR) ve bu organelle ait vezikül (v) ve tubüller (t) dışında endonöryumda (En) ödem (ö) ve kollegen lif akümülayonu (Col), aksoplazmada ayrışma (Ay), mitokondrilerde (M) yıkım, myelinlerde (Mt) kalınlaşma, myelin tabakasında protrüzyonlar (Pr) izlenmektedir. **B)** Jetokain grubu siyatik sinir longitudinal kesiti EM görüntüsü (x1). Normal yapılardan aksoplazmik retikulum vezikül (v) ve tubülleri (t), Schmidt-Lanterman (SI) ve aksolemma (Axl) dışında endonöryumda kollegen lif akümülayonu (Col), bazal laminada bozulma (Bl), aksonal ayrışma (Ay), myelinde dejeneratif değişiklikler (MI) ve protrüzyon (Pr) gözlenmektedir.

Büyütme: x1: 500



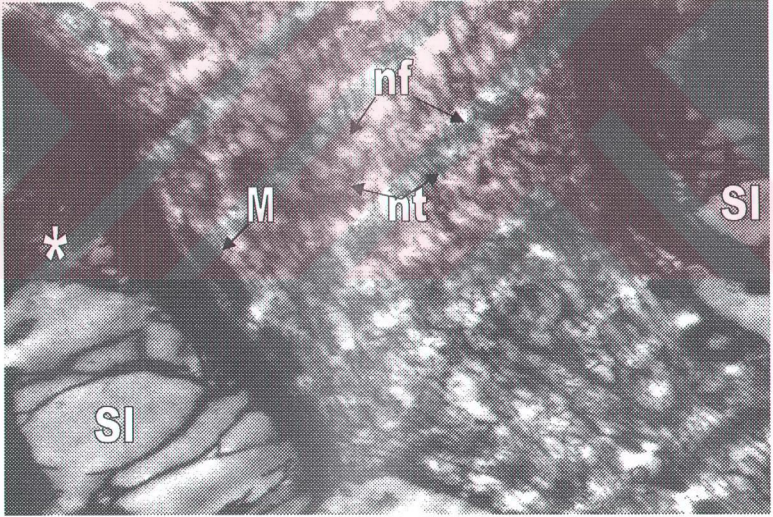
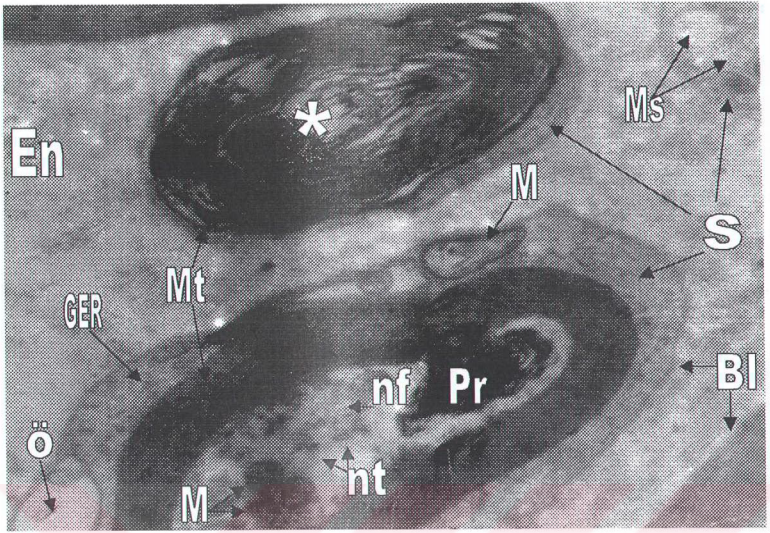
ŞEKİL 19-A) Jetokain grubu siyatik sinir transvers kesiti EM görüntüsü (x2). Normal yapılar dışında myelin tabakasında (Mt) lamelleşme ve lizis (*), protrüzyon (Pr), aksoplazmada relatif nörofilament (nf) ve nörotubul (nt) akümülayonu görülmektedir. **B) Jetokain** grubu siyatik sinir transvers kesiti EM görüntüsü (x3). Normal yapılardan aksoplazmik retikulum (AR), vezikül (v) ve tubülleri (t) dışında, myelin tabakasında (Mt) kalınlaşma, myelin lamellerinde bozulma ve lizis (*) ile protrüzyon (Pr) görülmektedir.

Büyütme: x2:5200, x3: 7200



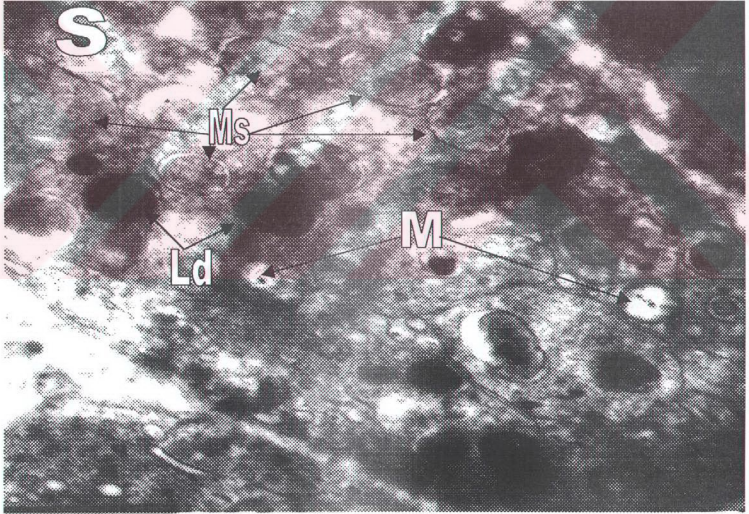
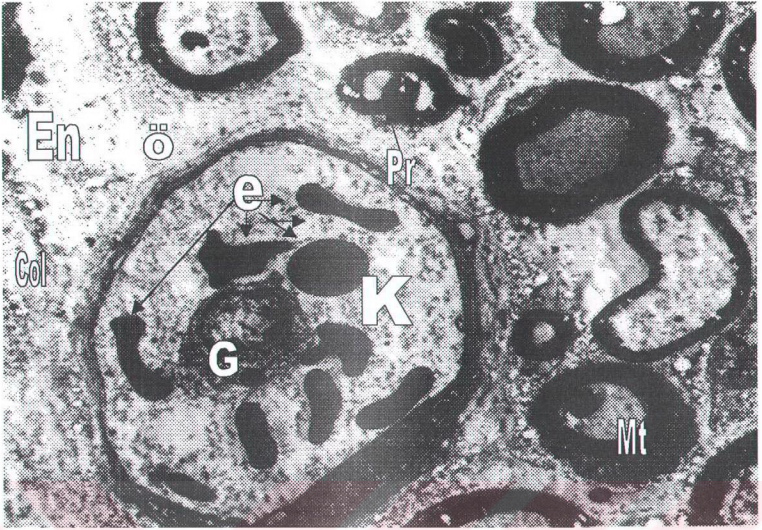
ŞEKİL 20-A) Novokain grubu siyatik sinir transvers kesiti EM görüntüsü (x1). Normal yapılar dışında, aksolema ile myelin lamelleri arasında ayrışma (Ay), intraaxonal vakuoller (iv), endonöryumda (En) kollegen lif artışı, relatif nöroflament (nf) ve nörotubulus (nt) akümüasyonu, myelinde lamellöz ayrılmalar ve lizis (*) görülmektedir. **B) Novokain** grubu siyatik sinir longitudinal kesiti EM görüntüsü (x1). Normal yapılardan Schmidt-Lanterman aralığı (Sl) dışında, Schwann hücre stoplazmasında (S) nöroflament yoğunluğu, myelin (MI) ile aksoplazma arasında ayrışma (Ay) ve bazal laminada bozulma (Bl) görülmektedir.

Büyütme: x1: 500



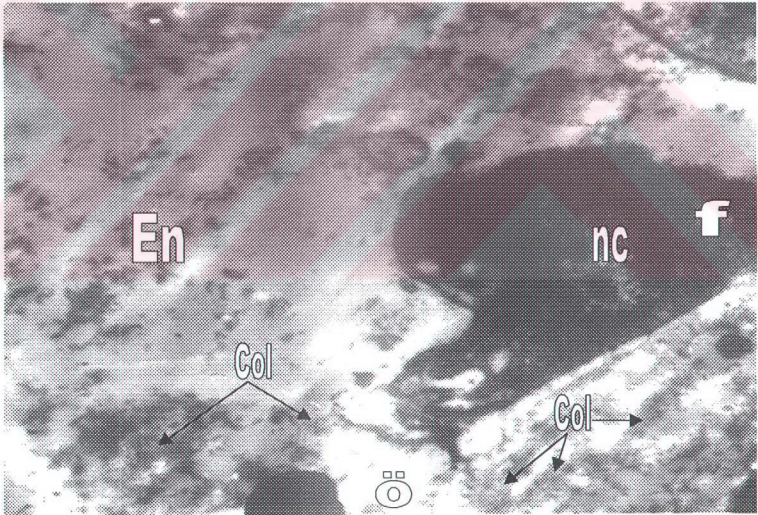
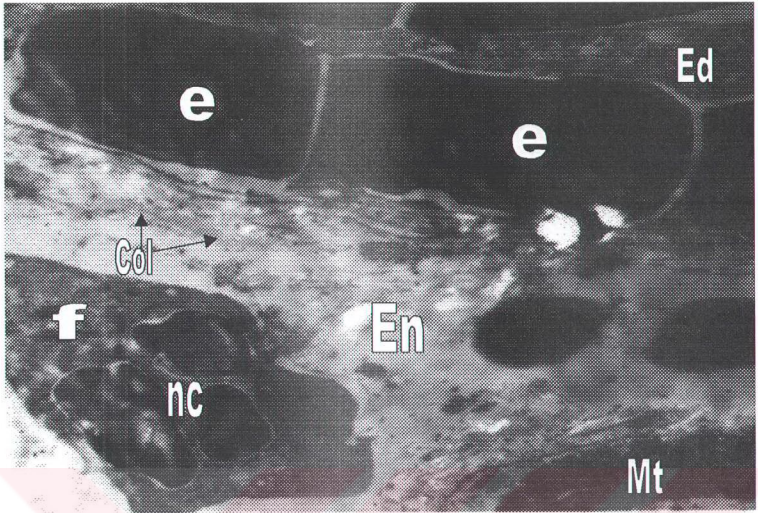
ŞEKİL 21-A) Novokain grubu siyatik sinir transvers kesiti EM görüntüsü (x2). Normal yapılardan myelinsiz aksyonlar (Ms) dışında, myelinde (Mt) lizis ve lamellöz ayrışmalar (*), protrüzyon (Pr), Schwann hücresi stoplazmasında mitokondriyumda bozulma (M), intrastoplazmik ödem (ö) ve granüllü endoplazmik retikulum (GER), aksoplazmada mitokondriyumlar (M), relatif nörofilament (nf) ve nörotubulus (nt) akümülasyonu ve endonöryumda (En) kollagen akümülasyonu görülmektedir. **B)** Novokain grubu siyatik sinir longitudinal kesiti EM görüntüsü (x3). Normal yapılardan mitokondrinin (M) dışında, Schmidt-Lanterman (SI) myelin lamellerinde ayrışma (*), myelin tabakası (MI), aksoplazmada relatif nörofilament (nf) ve nörotubulus (nt) akümülasyonu görülmektedir.

Büyütme: x2:5200, x3: 7200



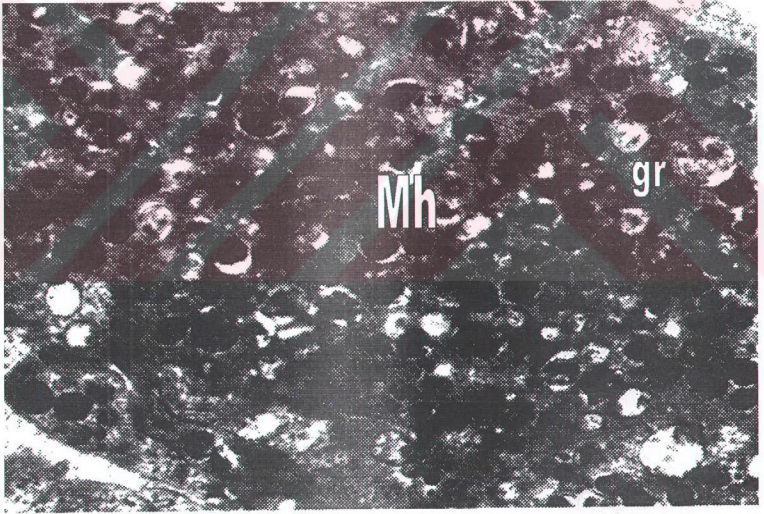
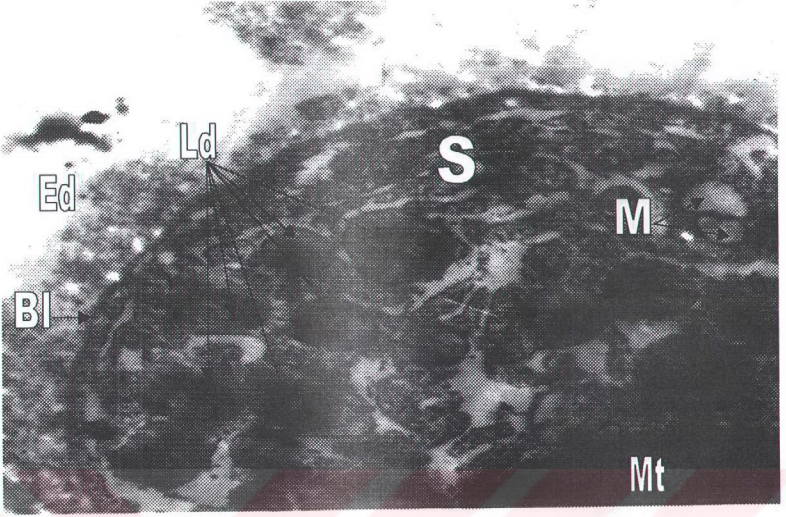
ŞEKİL 22-A) Novokain grubu siyatik sinir transvers kesiti EM görüntüsü (x2). Normal yapılardan kapillar damar (K), granülosit (G) ve eritositlerin (e) dışında, endonöryumda (En) kollagen akümülayonu (Col), ödem (ö) ve myelin tabakasında (Mt) protrüzyonlar (Pr) görülmektedir.**B)** Novokain grubu siyatik sinir transvers kesiti EM görüntüsü (x3). Schwann hücrelerinde (S) myelinsiz aksonlar (Ms), mitokondrilerde (M) vakuolizasyon ve lipid damlacıkları (Ld) görülmüyor.

Büyütme: x2:5200, x3: 7200



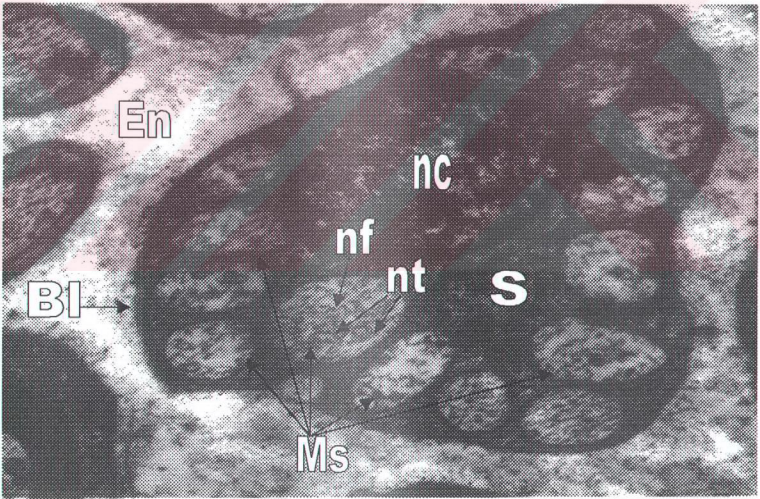
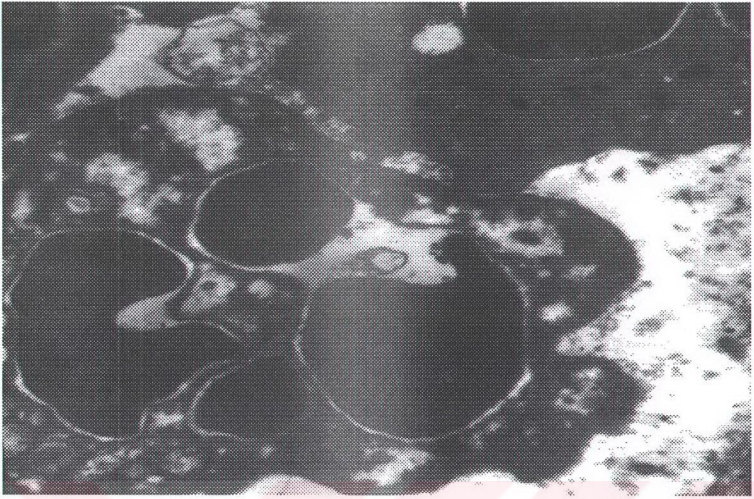
ŞEKİL 23-A) Jetokain grubu siyatik sinir transvers kesiti EM görüntüsü (x2). Kapillar damarı döşeyen endotel hücresi (Ed) ve damar içinde eritrositler (e), endonöryumda (En) kollagen akümülayonu (Col), myelin kılıfta (Mt) lizis ve parçalı çekirdeğe (nc) sahip bir fagosit (f) görülmektedir. **B) Jetokain** grubu siyatik sinir transvers kesiti EM görüntüsü (x3). Endonöryumda (En) ödem (ö) ve kollagen lif akümülayonu (Col) ile nükleusuyla (nc) bir fibroblast (F) görülmektedir.

Büyütme: x2:5200, x3: 7200



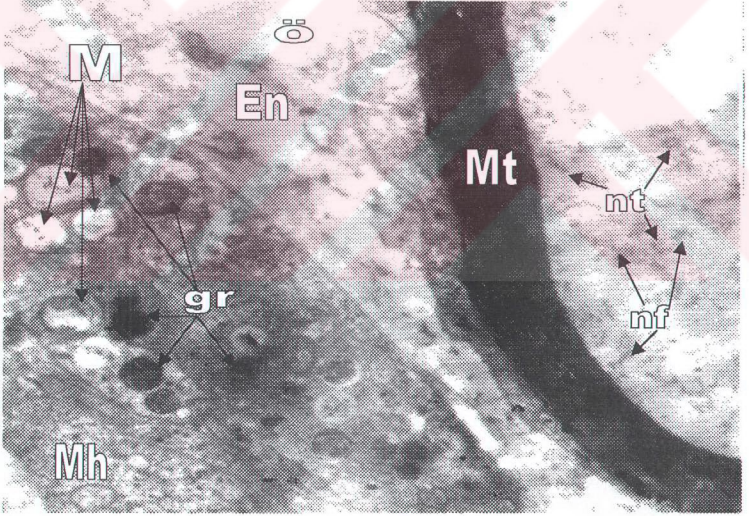
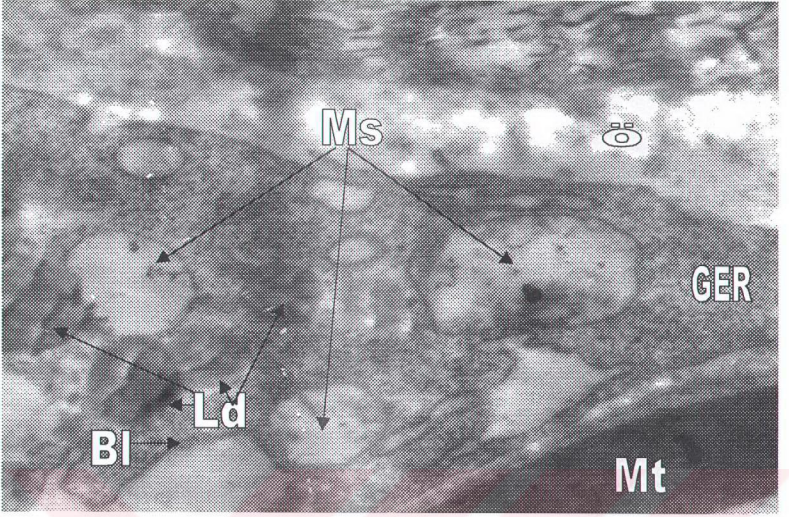
ŞEKİL 24-A) Citanest grubu siyatik sinir transvers kesiti EM görüntüsü (x2). Endonöral ödem (En), Schwann hücre stoplazmasında (S) bozulma ile birlikte lipid damlacıkları (Ld) ve mitokondriyumlarda (M) vakuolizasyon, bazal laminada bozulma (BI) ve myelin kılıf görülmektedir. **B)** Citanest grubu siyatik sinir transvers kesiti EM görüntüsü (x3). Mast hücrelerinde (Mh) intrastoplazmik granüller ve inklüzyonlar (gr) görülmektedir.

Büyütme: x2:5200, x3: 7200



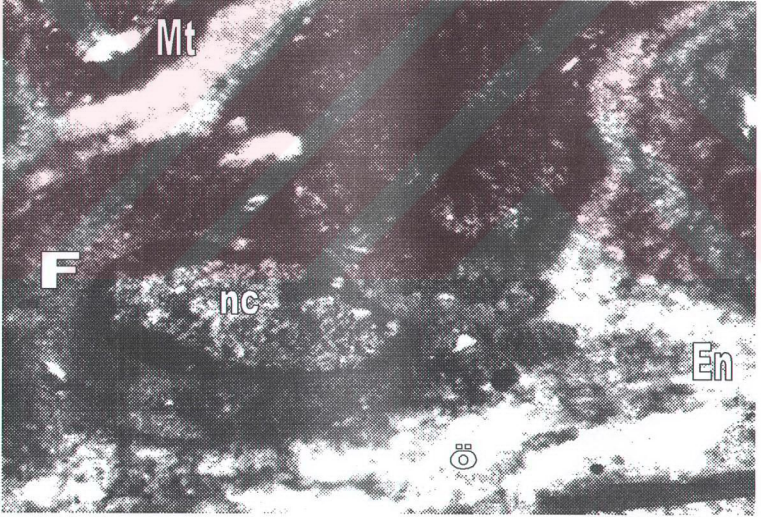
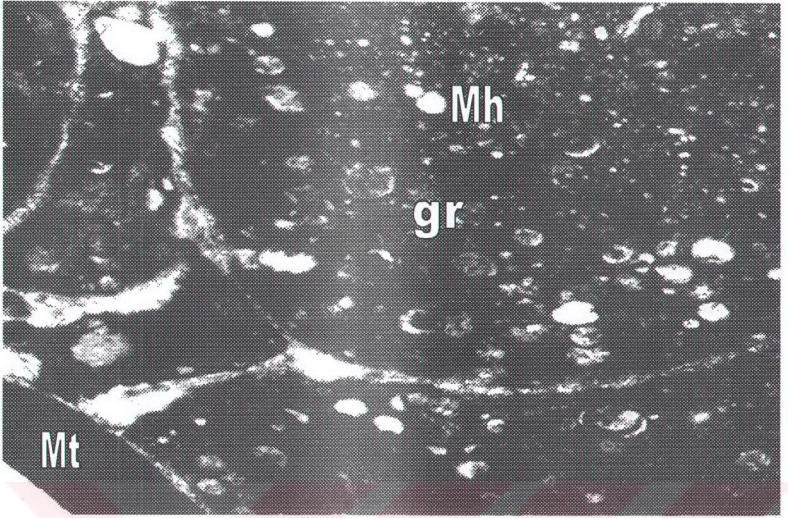
ŞEKİL 25-A) Citanest grubu siyatik sinir transvers kesiti EM görüntüsü (x2). B Citanest grubu siyatik sinir transvers kesiti EM görüntüsü (x3). Schwann hücresinde (S) myelinsiz aksyonlar (Ms), aksoplazmada relatif nöroflament (nf) ve nörotubuluslarda (nt) akümülayon, bazal laminada (Bl) bozulma ve endonöryumda ödem (En) ve kollagen akümülayonu (Col) ve Schwann nükleusu (nc) görülmektedir.

Büyütme: x2:5200, x3: 7200



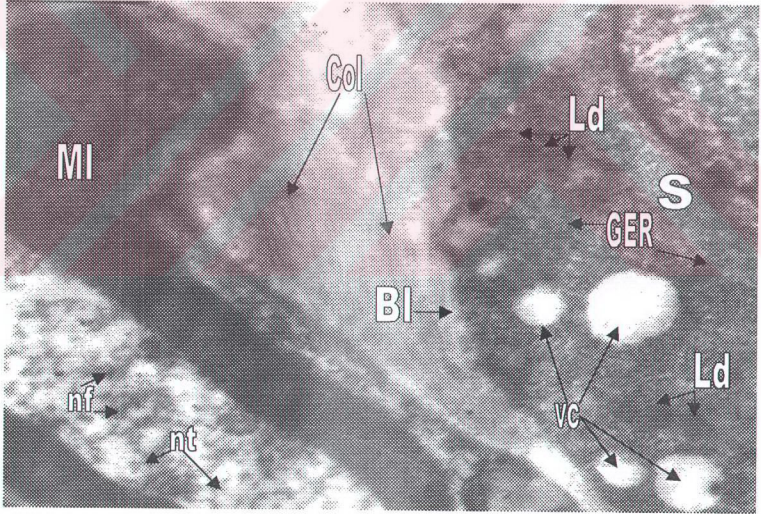
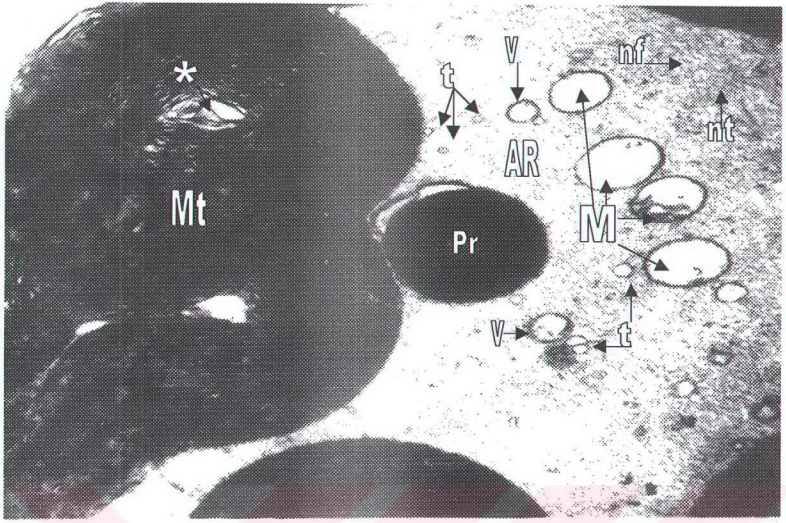
ŞEKİL 26-A) Jetokain grubu siyatik sinir transvers kesiti EM görüntüsü (x2). Schwann stoplazmasında myelinsiz aksonların (Ms) bazal laminasında (Bl) bozulma, granüllü endoplazmik retikulum (GER), lipid damlacıkları (Ld), myelin tabakasında (Mt) lizis ve endonöryunda ödem (ö) görülmektedir. **B) Jetokain** grubu siyatik sinir transvers kesiti EM görüntüsü (x3). Mast hücrelerinde (Mh) intrastoplazmik granüller (gr) ve mitokondrilerde (M) vakuolizasyon, myelin tabakasında (Mt) lizis, aksoplazmada relatif nörofilament (nf) ve nörotubullerde (nt) akümülayson ve endonöryunda (En) ödem (ö) görülmektedir.

Büyütme: x2:5200, x3: 7200



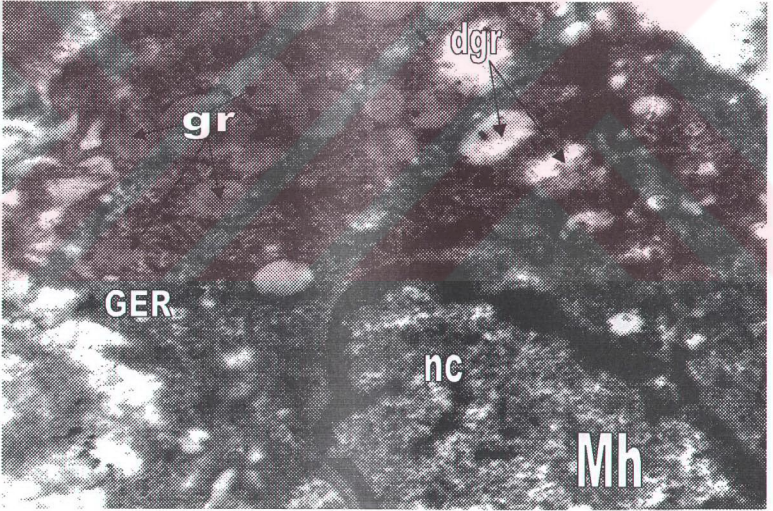
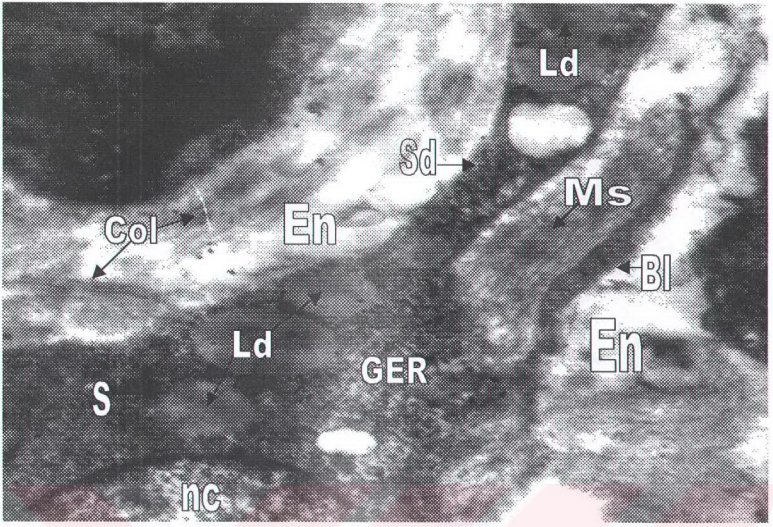
ŞEKİL 27-A) Pantokain grubu siyatik sinir transvers kesiti EM görüntüsü (x2). Bir kısmı degranülasyona uğramış mast hücresi (Mh) ve granülleri (gr) ile myelin tabakası (Mt) görülmektedir. **B)** Pantokain grubu siyatik sinir transvers kesiti EM görüntüsü (x3). Myelin tabakasında (Mt) lizis, endonöryumda (En) ödem (ö) ve nükleusuyla (nc) birlikte fibroblast (F) görülmektedir.

Büyütme: x2:5200, x3: 7200

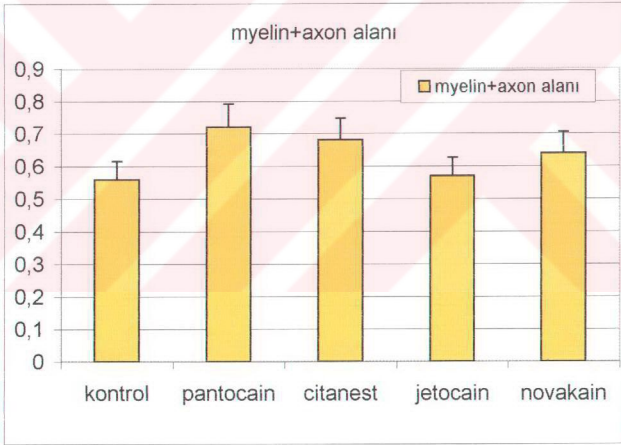
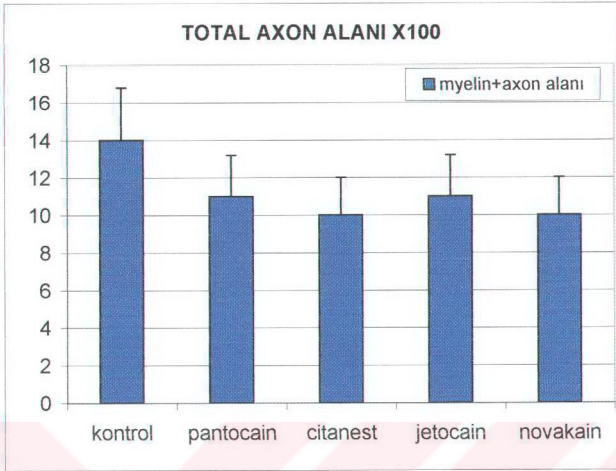


ŞEKİL 28-A) Pantokain grubu siyatik sinir transvers kesiti EM görüntüsü (x2). Myelin tabakasında (Mt) lizis ve lamellerde bozulma (*), protrüzyon (Pr) ile aksoplazmada mitokondrilerde (M) vakuolizasyon, relatif nöroflament (nf) ve nörotubulus (nt) akümülayonu, aksoplazmik retikuluma (AR) ait vezikül (v) ve tubuller (t) görülmektedir. **B) Pantokain grubu siyatik sinir transvers kesiti EM görüntüsü (x3).** Shwann hücre stoplazmasında (S) granüllü endoplazmik retikulum (GER), lipid damlacıkları (Ld) ve vakuoller (vc) ile bazal laminada bozulma (BI), myelin tabakasında (MI) lizis ve aksoplazmada relatif nöroflament (nf) ve nörotubulus (nt) akümülayonu, endonöryumda ödem ve kollagen liflerde (Col) akümülayon izlenmektedir.

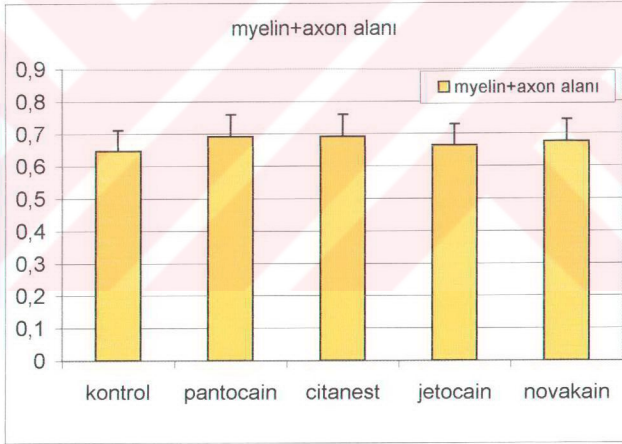
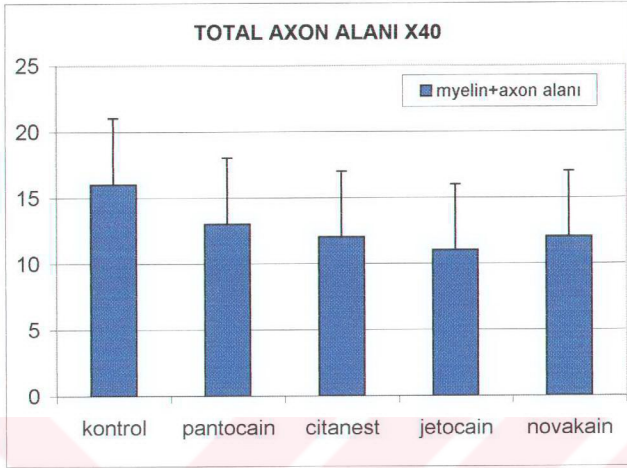
Büyütme: x2:5200, x3: 7200



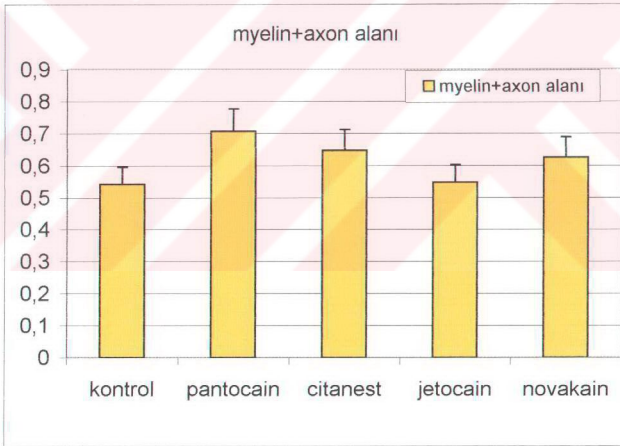
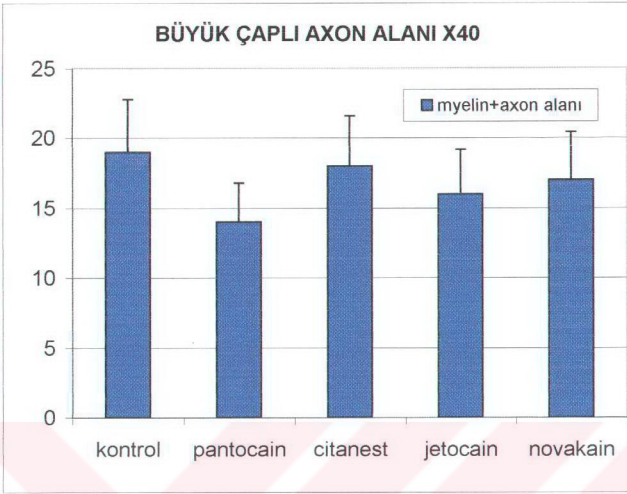
ŞEKİL 29-A) Novokain grubu siyatik sinir transvers kesiti EM görüntüsü (x2). Normal yapılarıdaki değişiklikler, stoplasmik digitasyon (Sd), myelinsiz akson (Ms), endonöryumda (En) kollagen liflerde (Col) akümülayon, basal laminada (Bl) bozulma, lipid damlacıkları (Ld) birikimi, Schwann hücresi (S) ve nükleusu (nc) ile granüllü endoplazmik retikulum (GER) izlenmektedir. **B) Novokain grubu siyatik sinir transvers kesiti EM görüntüsü (x2).** Normal yapılarıdaki değişiklikler, bir kısmı degranülasyona (dgr) uğramış mast hücresi (Mh) ve granülleri (gr) ile nükleus (nc) ve GER izlenmektedir (Büyütme: x2:5200)



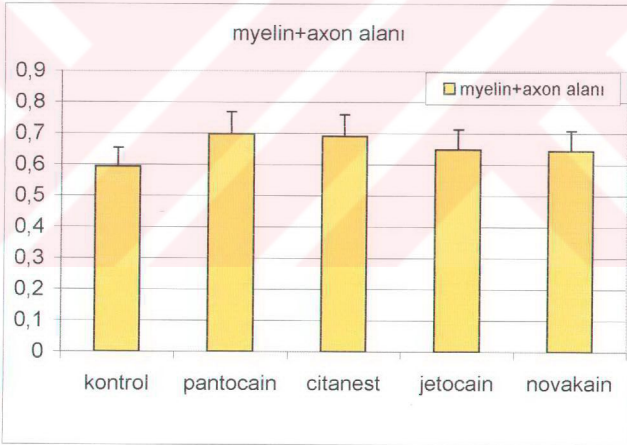
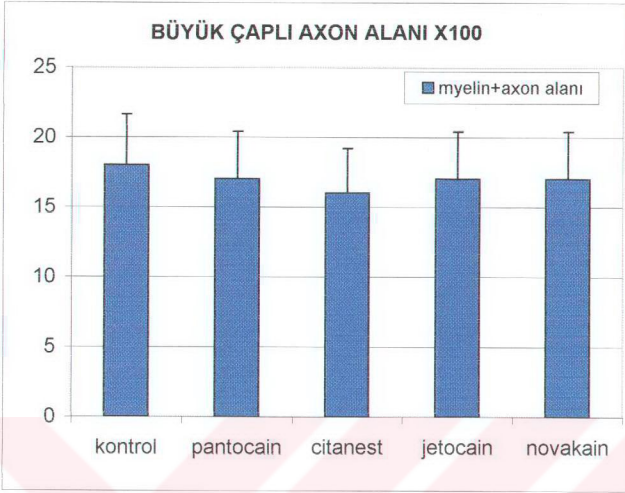
GRAFİK 3.1 Büyük ve küçük myelinli aksonların topluca sayıldığı myelin ve axonun toplam alanının ortalamasına ait verilerin grafiği (mavi sütunlar). Myelin kılıfında oluşan morfolojik değişikliğin göstergesi olan myelin alanının axon alanına oranı ile ilgili verilerin grafiği (sarı sütunlar). sayımlar x 100 büyütmede çekilmiş fotoğraflar üzerinden yapıldı. Kontrole oranla pantokain ($P<0.001$) ve citanest ($P<0.05$) grubunda anlamlı bir fark bulundu.



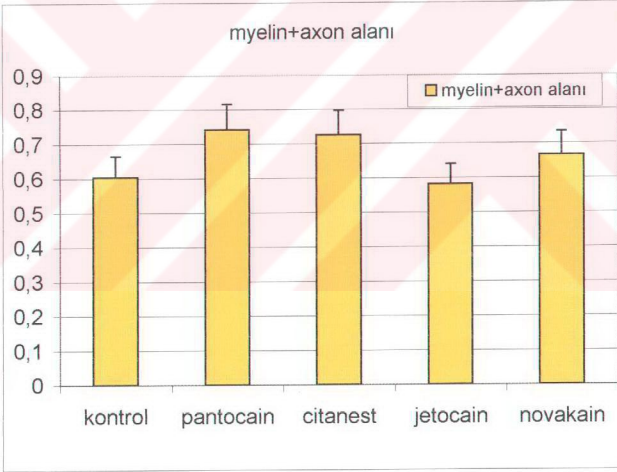
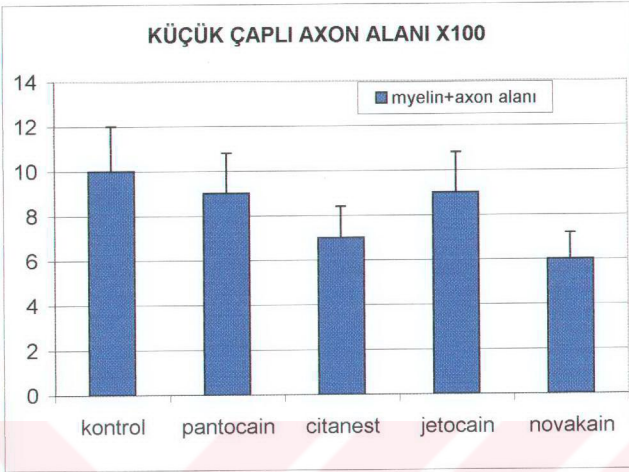
GRAFİK 3.2 Büyük ve küçük myelinli aksonların topluca sayıldığı myelin ve axonun toplam alanının ortalamasına ait verilerin grafiği (mavi sütunlar). Myelin kılıfında oluşan morfolojik değişikliğin göstergesi olan myelin alanının axon alanına oranı ile ilgili verilerin grafiği (sarı sütunlar). Sayımlar x 40 büyütmede çekilmiş fotoğraflar üzerinden yapıldı. Kontrole oranla pantokain ($P<0.05$) ve citanest ($P<0.05$) grubunda anlamlı bir fark bulundu.



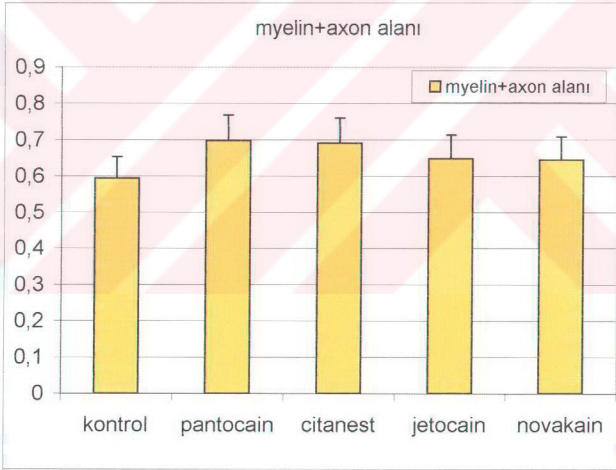
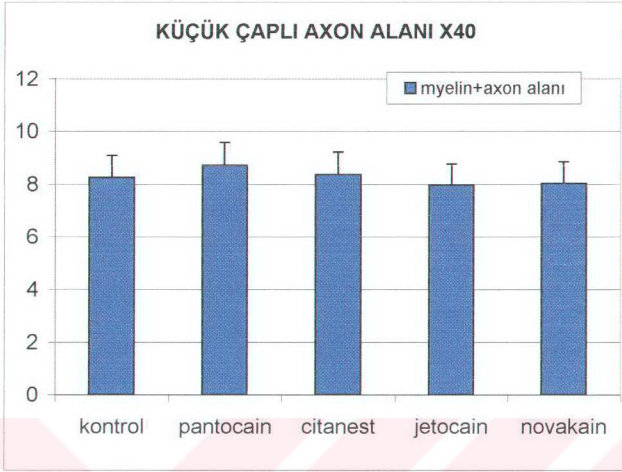
GRAFİK 3.3 Büyük myelinli aksonların topluca sayıldığı myelin ve axonun toplam alanının ortalamasına ait verilerin grafiği (mavi sütunlar). Myelin kılıfında oluşan morfolojik değişikliğin göstergesi olan myelin alanının axon alanına oranı ile ilgili verilerin grafiği (sarı sütunlar). sayımlar x 100 büyütmede çekilmiş fotoğraflar üzerinden yapıldı. Kontrole oranla pantokain ($P<0,001$) ve citanest ($P<0.05$) grubunda anlamlı bir fark bulundu.



GRAFİK 3.4 Büyük myelinli aksonların topluca sayıldığı myelin ve axonun toplam alanının ortalamasına ait verilerin grafiği (mavi sütunlar). Myelin kılıfında oluşan morfolojik değişikliğin göstergesi olan myelin alanının axon alanına oranı ile ilgili verilerin grafiği (sarı sütunlar). sayımlar x 40 büyütmede çekilmiş fotoğraflar üzerinden yapıldı. Kontrole oranla pantokain ($P<0.05$) ve citanest ($P<0.05$) grubunda anlamlı bir fark bulundu.



GRAFİK 3.5 Küçük myelinli aksonların topluca sayıldığı myelin ve aksonun toplam alanının ortalamasına ait verilerin grafiği (mavi sütunlar). Myelin kılıfında oluşan morfolojik değişikliğin göstergesi olan myelin alanının axon alanına oranı ile ilgili verilerin grafiği (sarı sütunlar). sayımlar x 100 büyütmede çekilmiş fotoğraflar üzerinden yapıldı. Kontrole oranla pantokain ve citanest grubunda anlamlı bir fark bulunmadı.



GRAFİK 3.6 Küçük myelinli aksonların topluca sayıldığı myelin ve axonun toplam alanının ortalamasına ait verilerin grafiği (mavi sütunlar). Myelin kılıfında oluşan morfolojik değişikliğin göstergesi olan myelin alanının axon alanına oranı ile ilgili verilerin grafiği (sarı sütunlar). sayımlar x 40 büyütmede çekilmiş fotoğraflar üzerinden yapıldı. Kontrole oranla pantokain ve citanest grubunda anlamlı bir fark bulunmadı.

x100 BÜYÜTME TOPLAM MYELİN Lİ AKSON VERİLERİ

ALAN VERİLERİ

	KONTROL			PANTOCAİN			JETOCAİN			CİTANEST			NOVACAİN		
	TA	AA	MA	TA	AA	MA	TA	AA	MA	TA	AA	MA	TA	AA	MA
	19	8	-11	19	6	-13	18	7	-11	8	3	-5	16	5	-11
	25	13	-12	13	3	-10	17	10	-7	15	5	-10	21	8	-13
	20	9	-11	12	3	-9	15	6	-9	16	6	-10	19	8	-11
	18	6	-12	10	3	-7	13	5	-8	12	4	-8	13	6	-7
	15	8	-7	19	6	-13	14	4	-10	18	6	-12	6	2	-4
	17	6	-11	17	6	-11	13	4	-9	7	2	-5	14	4	-10
	7	2	-5	12	2	-10	14	5	-9	11	4	-7	22	9	-13
	17	7	-10	8	2	-6	13	5	-8	9	3	-6	14	5	-9
	16	8	-8	15	6	-9	16	4	-12	11	4	-7	3	1	-2
	13	5	-8	14	4	-10	17	3	-14	11	7	-4	10	4	-6
	13	6	-7	18	4	-14	12	3	-9	22	17	-5	5	1	-4
	16	8	-8	23	5	-18	6	2	-4	8	2	-6	5	2	-3
	11	5	-6	8	1	-7	6	2	-4	9	4	-5			
	20	10	-10	9	2	-7	16	5	-11	11	5	-6			
	20	9	-11	4	2	-2	20	9	-11	9	5	-4			
	10	4	-6				5	1	-4	8	3	-5			
	17	7	-10				8	1	-7	8	2	-6			
	12	5	-7				12	5	-7	11	3	-8			
	20	12	-8				20	6	-14	6	2	-4			
	22	11	-11				6	2	-4	14	6	-8			
	12	5	-7				9	2	-7	5	3	-2			
	10	4	-6				4	1	-3	15	7	-8			
							5	2	-3	6	3	-3			
							6	1	-5	5	4	-1			

	KONTROL	PANTOCAİN	JETOCAİN	CİTANEST	NOVACAİN
ORT	15	13	12	11	12
STD	4	5	4	3	6

MYELİN/MYELİN+AXON ALANI VERİLERİ

	KONTROL	PANTOCAİN	JETOCAİN	CİTANEST	NOVACAİN
	-0,58	-0,68	-0,61	-0,63	-0,69
	-0,48	-0,77	-0,41	-0,67	-0,62
	-0,55	-0,75	-0,60	-0,63	-0,58
	-0,67	-0,70	-0,62	-0,67	-0,54
	-0,47	-0,68	-0,71	-0,67	-0,67
	-0,65	-0,65	-0,69	-0,71	-0,71
	-0,71	-0,83	-0,64	-0,64	-0,59
	-0,59	-0,75	-0,62	-0,67	-0,64
	-0,50	-0,60	-0,75	-0,64	-0,67
	-0,62	-0,71	-0,82	-0,36	-0,60
	-0,54	-0,78	-0,75	-0,23	-0,80
	-0,50	-0,78	-0,67	-0,75	-0,60
	-0,55	-0,88	-0,67	-0,56	
	-0,50	-0,78	-0,69	-0,55	
	-0,55	-0,50	-0,55	-0,44	
	-0,60		-0,80	-0,63	
	-0,59		-0,88	-0,75	
	-0,58		-0,58	-0,73	
	-0,40		-0,70	-0,67	
	-0,50		-0,67	-0,57	
	-0,58		-0,78	-0,40	
	-0,60		-0,75	-0,53	

	KONTROL	PANTOCAİN	JETOCAİN	CİTANEST	NOVACAİN
ORT	0,56	0,72	0,68	0,57	0,64
STD	0,07	0,09	0,10	0,15	0,07

x100 BÜYÜTME BÜYÜK MYELİN Lİ AKSON VERİLERİ

ALAN VERİLERİ

	KONTROL			PANTOCAİN			JETOCAİN			CİTANEST			NOVACAİN		
	TA	AA	MA	TA	AA	MA	TA	AA	MA	TA	AA	MA	TA	AA	MA
	13	5	-8	13	3	-10	13	5	-8	14	6	-8	13	6	-7
	13	6	-7	14	4	-10	13	4	-9	15	5	-10	14	4	-10
	15	8	-7	15	6	-9	13	5	-8	15	7	-8	14	5	-9
	16	8	-8	17	6	-11	14	4	-10	16	6	-10	16	5	-11
	16	8	-8	18	4	-14	14	5	-9	18	6	-12	19	8	-11
	17	6	-11	19	6	-13	15	6	-9	22	17	-5	21	8	-13
	17	7	-10	19	6	-13	16	4	-12				22	9	-13
	17	7	-10	23	5	-18	16	5	-11						
	18	6	-12				17	10	-7						
	19	8	-11				17	3	-14						
	20	9	-11				18	7	-11						
	20	10	-10				20	9	-11						
	20	9	-11				20	6	-14						
	20	12	-8												
	22	11	-11												
	25	13	-12												

	KONTROL	PANTOCAİN	JETOCAİN	CİTANEST	NOVACAİN
ORT	18	17	16	17	17
STD	3,2	3,2	2,5	2,9	3,7

MYELİN/MYELİN+AXON ALANI VERİLERİ

	KONTROL	PANTOCAİN	JETOCAİN	CİTANEST	NOVACAİN
	-0,62	-0,77	-0,62	-0,57	-0,54
	-0,54	-0,71	-0,69	-0,67	-0,71
	-0,47	-0,6	-0,62	-0,53	-0,64
	-0,5	-0,65	-0,71	-0,63	-0,69
	-0,5	-0,78	-0,64	-0,67	-0,58
	-0,65	-0,68	-0,6	-0,23	-0,62
	-0,59	-0,68	-0,75		-0,59
	-0,59	-0,78	-0,69		
	-0,67		-0,41		
	-0,58		-0,82		
	-0,55		-0,61		
	-0,5		-0,55		
	-0,55		-0,7		
	-0,4				
	-0,5				
	-0,48				

	KONTROL	PANTOCAİN	JETOCAİN	CİTANEST	NOVACAİN
ORT	0,542	0,707	0,647	0,548	0,625
STD	0,07	0,066	0,101	0,166	0,062

x100 BÜYÜTME KÜÇÜK MYELİNLİ AKSON VERİLERİ

ALAN VERİLERİ

KONTROL			PANTOCAİN			JETOCAİN			CİTANEST			NOVACAİN		
TA	AA	MA	TA	AA	MA	TA	AA	MA	TA	AA	MA	TA	AA	MA
7	2	-5	4	2	-2	4	1	-3	5	3	-2	3	1	-2
10	4	-6	8	2	-6	5	1	-4	5	4	-1	5	1	-4
10	4	-6	8	1	-7	5	2	-3	6	2	-4	5	2	-3
11	5	-6	9	2	-7	6	2	-4	6	3	-3	6	2	-4
12	5	-7	10	3	-7	6	2	-4	7	2	-5	10	4	-6
12	5	-7	12	3	-9	6	2	-4	8	3	-5			
			12	2	-10	6	1	-5	8	2	-6			
						8	1	-7	8	3	-5			
						9	2	-7	8	2	-6			
						12	3	-9	9	3	-6			
						12	5	-7	9	4	-5			
									9	5	-4			
									11	4	-7			
									11	4	-7			
									11	7	-4			
									11	5	-6			
									11	3	-8			
									12	4	-8			

	KONTROL	PANTOCAİN	JETOCAİN	CİTANEST	NOVACAİN
ORT	10,3	9	7,18	8,61	5,8
STD	1,86	2,77	2,75	2,23	2,59

MYELİN/MYELİN+AXON ALANI VERİLERİ

KONTROL	PANTOCAİN	JETOCAİN	CİTANEST	NOVACAİN
-0,714	-0,5	-0,75	-0,4	-0,667
-0,6	-0,75	-0,8	-0,2	-0,8
-0,6	-0,875	-0,6	-0,667	-0,6
-0,546	-0,778	-0,667	-0,5	-0,667
-0,583	-0,7	-0,667	-0,714	-0,6
-0,583	-0,75	-0,667	-0,625	
	-0,833	-0,833	-0,75	
		-0,875	-0,625	
		-0,778	-0,75	
		-0,75	-0,667	
		-0,583	-0,556	
			-0,444	
			-0,636	
			-0,636	
			-0,364	
			-0,546	
			-0,727	
			-0,667	

	KONTROL	PANTOCAİN	JETOCAİN	CİTANEST	NOVACAİN
ORT	0,6044	0,74087	0,72449	0,58185	0,66667
STD	0,0574	0,12094	0,09476	0,14962	0,08165

X40 BÜYÜTME TOPLAM MYELİNLİ AKSON VERİLERİ

ALAN VERİLERİ

	KONTROL			PANTOCAİN			JETOCAİN			CITANEST			NOVACAİN		
	TA	AA	MA	TA	AA	MA	TA	AA	MA	TA	AA	MA	TA	AA	MA
5	1	-4		4	2	-2	4	1	-3	5	1	-4	4	1	-3
6	2	-4		4	2	-2	5	1	-4	5	2	-3	6	2	-4
7	2	-5		5	1	-4	5	3	-2	5	1	-4	6	3	-3
7	2	-5		5	1	-4	5	1	-4	5	2	-3	6	2	-4
8	2	-6		5	3	-2	5	1	-4	5	2	-3	6	1	-5
11	4	-7		5	1	-4	5	1	-4	6	3	-3	6	2	-4
11	3	-8		6	2	-4	6	3	-3	6	1	-5	6	1	-5
11	2	-9		6	2	-4	6	1	-5	6	2	-4	6	2	-4
14	5	-9		6	0	-6	6	0	-6	6	2	-4	6	3	-3
15	8	-7		6	3	-3	6	2	-4	7	2	-5	7	2	-5
15	6	-9		7	2	-5	6	2	-4	7	2	-5	7	3	-4
15	4	-11		7	2	-5	6	2	-4	7	2	-5	7	2	-5
18	7	-11		7	1	-6	6	2	-4	7	1	-6	7	3	-4
18	7	-11		7	2	-5	6	1	-5	7	2	-5	7	2	-5
19	8	-11		7	1	-6	6	3	-3	8	3	-5	8	3	-5
20	8	-12		7	2	-5	7	2	-5	8	2	-6	8	3	-5
20	10	-10		8	2	-6	7	2	-5	9	3	-6	8	2	-6
24	9	-15		8	3	-5	7	2	-5	9	2	-7	8	2	-6
25	9	-16		8	3	-5	7	2	-5	9	4	-5	8	3	-5
				9	2	-7	7	2	-5	9	2	-7	8	3	-5
				9	2	-7	7	6	-1	10	4	-6	9	4	-5
				9	3	-6	7	2	-5	10	3	-7	9	3	-6
				9	2	-7	7	2	-5	10	4	-6	9	2	-7
				9	2	-7	7	4	-3	10	7	-3	10	3	-7
				9	1	-8	7	2	-5	10	3	-7	10	2	-8
				9	4	-5	7	2	-5	10	3	-7	10	1	-9
				9	3	-6	7	3	-4	11	3	-8	10	2	-8
				9	2	-7	7	4	-3	12	6	-6	10	4	-6
				9	3	-6	8	2	-6	12	6	-6	11	5	-6
				10	3	-7	8	3	-5	13	3	-10	11	5	-6
				10	2	-8	8	3	-5	14	3	-11	11	4	-7
				10	3	-7	8	1	-7	14	3	-11	12	4	-8
				10	5	-5	8	1	-7	14	2	-12	13	3	-10
				10	3	-7	8	1	-7	15	7	-8	15	6	-9
				10	3	-7	8	1	-7	15	6	-9	16	4	-12
				10	4	-6	8	2	-6	15	3	-12	16	6	-10
				10	2	-8	8	2	-6	16	6	-10	16	4	-12
				11	3	-8	8	3	-5	16	6	-10	17	3	-14
				11	3	-8	8	1	-7	17	7	-10	19	7	-12
				11	2	-9	8	2	-6	18	6	-12	20	8	-12
				11	3	-8	8	4	-4	18	8	-10	21	8	-13
				11	2	-9	8	2	-6	19	6	-13	22	5	-17
				12	3	-9	8	3	-5	19	11	-8	25	12	-13
				12	3	-9	8	2	-6	19	11	-8			
				12	4	-8	8	2	-6	24	5	-19			
				12	2	-10	8	2	-6						
				12	3	-9	9	2	-7						
				12	4	-8	9	2	-7						
				12	5	-7	9	4	-5						
				13	5	-8	9	3	-6						
				13	8	-5	9	3	-6						
				13	6	-7	9	2	-7						
				13	4	-9	9	3	-6						
				13	5	-8	9	3	-6						
				14	3	-11	9	4	-5						
				14	4	-10	9	3	-6						
				14	7	-7	9	3	-6						
				14	3	-11	9	2	-7						
				14	3	-11	9	3	-6						
				15	5	-10	9	2	-7						
				15	4	-11	10	3	-7						
				15	5	-10	10	2	-8						
				15	6	-9	10	3	-7						

				16	7	-9	10	3	-7										
				16	4	-12	10	3	-7										
				16	7	-9	10	2	-8										
				17	9	-8	10	3	-7										
				18	6	-12	10	4	-6										
				18	7	-11	10	5	-5										
				18	6	-12	10	2	-8										
				35	8	-27	10	4	-6										
				36	9	-27	10	4	-6										
				43	13	-30	11	4	-7										
							11	2	-9										
							11	3	-8										
							11	3	-8										
							11	5	-6										
							11	4	-7										
							11	6	-5										
							11	5	-6										
							12	4	-8										
							12	3	-9										
							12	2	-10										
							12	4	-8										
							12	4	-8										
							13	2	-11										
							13	7	-6										
							13	4	-9										
							13	3	-10										
							13	6	-7										
							13	4	-9										
							13	5	-8										
							14	5	-9										
							15	6	-9										
							15	3	-12										
							15	5	-10										
							15	3	-12										
							16	4	-12										
							16	6	-10										
							16	3	-13										
							16	2	-14										
							17	6	-11										
							17	8	-9										
							18	5	-13										
							19	3	-16										
							20	8	-12										
							21	4	-17										
							21	8	-13										
							22	7	-15										
							23	9	-14										
							25	7	-18										
							34	17	-17										

	KONTROL	PANTOCAİN	JETOCAİN	CİTANEST	NOVACAİN
ORT	14,2	11,7	10,5	11	10,6
STD	6,05	6,56	4,77	4,83	5,09

MYELİN/MYELİN+AXON ALANI VERİLERİ

	KONTROL	PANTOCAİN	JETOCAİN	CİTANEST	NOVACAİN
	-0,67	-0,50	-0,75	-0,80	-0,75
	-0,71	-0,50	-0,80	-0,60	-0,67
	-0,71	-0,80	-0,40	-0,80	-0,50
	-0,75	-0,80	-0,80	-0,60	-0,67
	-0,64	-0,40	-0,80	-0,60	-0,83
	-0,73	-0,80	-0,80	-0,50	-0,67
	-0,82	-0,67	-0,50	-0,83	-0,83
	-0,64	-0,67	-0,83	-0,67	-0,67
	-0,47	-1,00	-1,00	-0,67	-0,50
	-0,60	-0,50	-0,67	-0,71	-0,71
	-0,73	-0,71	-0,67	-0,71	-0,57

	-0,61	-0,71	-0,67	-0,71	-0,71
	-0,61	-0,86	-0,67	-0,86	-0,57
	-0,58	-0,71	-0,83	-0,71	-0,71
	-0,60	-0,86	-0,50	-0,63	-0,63
	-0,50	-0,71	-0,71	-0,75	-0,63
	-0,63	-0,75	-0,71	-0,67	-0,75
	-0,64	-0,63	-0,71	-0,78	-0,75
		-0,63	-0,71	-0,56	-0,63
		-0,78	-0,71	-0,78	-0,63
		-0,78	-0,14	-0,60	-0,56
		-0,67	-0,71	-0,70	-0,67
		-0,78	-0,71	-0,60	-0,78
		-0,78	-0,43	-0,30	-0,70
		-0,89	-0,71	-0,70	-0,80
		-0,56	-0,71	-0,70	-0,90
		-0,67	-0,57	-0,73	-0,80
		-0,78	-0,43	-0,50	-0,60
		-0,67	-0,75	-0,50	-0,55
		-0,70	-0,63	-0,77	-0,55
		-0,80	-0,63	-0,79	-0,64
		-0,70	-0,88	-0,79	-0,67
		-0,50	-0,88	-0,86	-0,77
		-0,70	-0,88	-0,53	-0,60
		-0,70	-0,88	-0,60	-0,75
		-0,60	-0,75	-0,80	-0,63
		-0,80	-0,75	-0,63	-0,75
		-0,73	-0,63	-0,63	-0,82
		-0,73	-0,88	-0,59	-0,63
		-0,82	-0,75	-0,67	-0,60
		-0,73	-0,50	-0,56	-0,62
		-0,82	-0,75	-0,68	-0,77
		-0,75	-0,63	-0,42	-0,52
		-0,75	-0,75	-0,42	
		-0,67	-0,75	-0,79	
		-0,83	-0,75		
		-0,75	-0,78		
		-0,67	-0,78		
		-0,73	-0,70		
		-0,67	-0,80		
		-0,60	-0,70		
		-0,56	-0,70		
		-0,75	-0,70		
		-0,56	-0,80		
		-0,47	-0,70		
		-0,67	-0,60		
		-0,61	-0,50		
		-0,67	-0,80		
		-0,77	-0,60		
		-0,75	-0,60		
		-0,70	-0,64		
			-0,82		
			-0,73		
			-0,73		
			-0,55		
			-0,64		
			-0,45		
			-0,55		
			-0,67		
			-0,75		
			-0,83		

			-0,67		
			-0,67		
			-0,85		
			-0,46		
			-0,69		
			-0,77		
			-0,54		
			-0,69		
			-0,62		
			-0,64		
			-0,60		
			-0,80		
			-0,67		
			-0,80		
			-0,75		
			-0,63		
			-0,81		
			-0,88		
			-0,65		
			-0,53		
			-0,72		
			-0,84		
			-0,60		
			-0,81		
			-0,62		
			-0,68		
			-0,61		

	KONTROL	PANTOCAİN	JETOCAİN	CİTANEST	NOVACAİN
ORT	-0,646	-0,69	-0,69	-0,662	-0,675
STD	0,0873	0,1147	0,1237	0,1238	0,0985

X40 BÜYÜTME BÜYÜK MYELİNLİ AKSON VERİLERİ

ALAN VERİLERİ

KONTROL			PANTOCAİN			JETOCAİN			CİTANEST			NOVACAİN		
TA	AA	MA	TA	AA	MA	TA	AA	MA	TA	AA	MA	TA	AA	MA
25	9	-16	43	13	-30	34	17	-17	24	5	-19	25	12	-3
24	9	-15	36	9	-27	25	7	-18	19	6	-13	22	5	-4
20	8	-12	35	8	-27	23	9	-14	19	11	-8	21	8	-4
20	10	-10	18	6	-12	22	7	-15	19	11	-8	20	8	-4
19	8	-11	18	7	-11	21	4	-17	18	6	-12	19	7	-5
18	7	-11	18	6	-12	21	8	-13	18	8	-10	17	3	-4
18	7	-11	17	9	-8	20	8	-12	17	7	-10	16	4	-5
15	8	-7	16	7	-9	19	3	-16	16	6	-10	16	6	-4
15	6	-9	16	4	-12	18	5	-13	16	6	-10	16	4	-3
15	4	-11	16	7	-9	17	6	-11	15	7	-8	15	6	-5
14	5	-9	15	5	-10	17	8	-9	15	6	-9	13	3	-5
			15	4	-11	16	4	-12	15	3	-12	12	4	-5
			15	5	-10	16	6	-10	14	3	-11			-6
			15	6	-9	16	3	-13	14	3	-11			-5
			14	3	-11	16	2	-14	14	2	-12			-5
			14	4	-10	15	6	-9	13	3	-10			-5
			14	7	-7	15	3	-12	12	6	-6			-6
			14	3	-11	15	5	-10	12	6	-6			-6
			14	3	-11	15	3	-12						-5
			13	5	-8	14	5	-9						-7
			13	8	-5	13	2	-11						-5
			13	6	-7	13	7	-6						-6
			13	4	-9	13	4	-9						-7
			13	5	-8	13	3	-10						-6
			12	3	-9	13	6	-7						-8
			12	3	-9	13	4	-9						-6
			12	4	-8	13	5	-8						-8
			12	2	-10	12	4	-8						-6
			12	3	-9	12	3	-9						-6
			12	4	-8	12	2	-10						-6
			12	5	-7	12	4	-8						-7
						12	4	-8						-8
			10	5	-5	8	2	-6						
			10	4	-6	8	3	-5						
			10	3	-7	8	1	-7						
			10	3	-7	8	2	-6						
			10	2	-8	8	2	-6						
			11	3	-8	8	3	-5						
			11	3	-8	8	3	-5						
			11	2	-9	8	3	-5						
			11	3	-8	8	4	-4						
			11	2	-9	8	2	-6						
			12	2	-10	8	3	-5						
			12	3	-9	8	2	-6						
			12	2	-10	8	2	-6						
			12	2	-10	8	2	-6						
			12	4	-8	9	2	-7						
			12	4	-8	9	4	-5						
			12	5	-7	9	4	-5						
			4			9	3	-6						
						9	3	-6						
						9	2	-7						
						9	3	-6						
						9	3	-6						
						9	4	-5						
						9	3	-6						
						9	3	-6						
						9	2	-7						
						9	3	-6						
						9	2	-7						
						10	2	-8						
						10	3	-7						
						10	3	-7						

						10	2	-8						
						10	3	-7						
						10	2	-8						
						10	3	-7						
						10	4	-6						
						10	5	-5						
						10	2	-8						
						10	4	-6						
						10	4	-6						
						11	4	-7						
						11	2	-9						
						11	3	-8						
						11	3	-8						
						11	5	-6						
						11	3	-8						
						11	6	-5						
						11	3	-8						
						12	3	-9						
						12	3	-9						
						12	3	-9						
						12	3	-9						

	KONTROL	PANTOCAİN	JETOCAİN	CİTANEST	NOVACAİN
ORT	17,8	15,6333	15,871	15,6471	17
STD	3,67052	7,47383	4,80549	3,02711	3,82179

MYELİN/MYELİN+AXON ALANI VERİLERİ

	KONTROL	PANTOCAİN	JETOCAİN	CİTANEST	NOVACAİN
	-0,63	-0,70	-0,50	-0,79	-0,52
	-0,60	-0,75	-0,72	-0,68	-0,77
	-0,50	-0,77	-0,61	-0,42	-0,62
	-0,58	-0,67	-0,68	-0,42	-0,60
	-0,61	-0,61	-0,81	-0,67	-0,63
	-0,61	-0,67	-0,62	-0,56	-0,82
	-0,47	-0,47	-0,60	-0,59	-0,75
	-0,60	-0,56	-0,84	-0,63	-0,63
	-0,73	-0,75	-0,72	-0,63	-0,75
	-0,64	-0,56	-0,65	-0,53	-0,60
		-0,67	-0,53	-0,60	-0,77
		-0,73	-0,75	-0,80	
		-0,67	-0,63	-0,79	
		-0,60	-0,81	-0,79	
		-0,79	-0,88	-0,86	
		-0,71	-0,60	-0,77	
		-0,50	-0,80		
		-0,79	-0,67		
		-0,79	-0,80		
		-0,62	-0,64		
		-0,38	-0,85		
		-0,54	-0,46		
		-0,69	-0,69		
		-0,62	-0,77		
			-0,54		
			-0,69		
			-0,62		
			-0,67		

	KONTROL	PANTOCAİN	JETOCAİN	CİTANEST	NOVACAİN
ORT	-0,5937807	-0,69763958	-0,69014661	-0,64786059	-0,6441114
STD	0,07349337	0,107446423	0,109837256	0,134699065	0,097166627

X40 BÜYÜTME KÜÇÜK MYELİNLİ AKSON VERİLERİ

ALAN VERİLERİ

KONTROL			PANTOCAİN			JETOCAİN			CİTANEST			NOVACAİN		
TA	AA	MA	TA	AA	MA	TA	AA	MA	TA	AA	MA	TA	AA	MA
5	1	-4	4	2	-2	4	1	-3	5	1	-4	4	1	-3
6	2	-4	4	2	-2	5	1	-4	5	2	-3	6	2	-4
7	2	-5	5	1	-4	5	3	-2	5	1	-4	6	3	-3
7	2	-5	5	1	-4	5	1	-4	5	2	-3	6	2	-4
8	2	-6	5	3	-2	5	1	-4	5	2	-3	6	1	-5
11	4	-7	5	1	-4	5	1	-4	6	3	-3	6	2	-4
11	3	-8	6	2	-4	6	3	-3	6	1	-5	6	1	-5
11	2	-9	6	2	-4	6	1	-5	6	2	-4	6	2	-4
			6	0	-6	6	0	-6	6	2	-4	6	3	-3
			6	3	-3	6	2	-4	7	2	-5	7	2	-5
			7	2	-5	6	2	-4	7	2	-5	7	3	-4
			7	2	-5	6	2	-4	7	2	-5	7	2	-5
			7	1	-6	6	2	-4	7	1	-6	7	3	-4
			7	2	-5	6	1	-5	7	2	-5	7	2	-5
			7	1	-6	6	3	-3	8	3	-5	8	3	-5
			7	2	-5	7	2	-5	8	2	-6	8	3	-5
			8	2	-6	7	2	-5	9	3	-6	8	2	-6
			8	3	-5	7	2	-5	9	2	-7	8	2	-6
			8	3	-5	7	2	-5	9	4	-5	8	3	-5
			9	2	-7	7	2	-5	9	2	-7	8	3	-5
			9	2	-7	7	6	-1	10	4	-6	9	4	-5
			9	3	-6	7	2	-5	10	3	-7	9	3	-6
			9	2	-7	7	2	-5	10	4	-6	9	2	-7
			9	2	-7	7	4	-3	10	7	-3	10	3	-7
			9	1	-8	7	2	-5	10	3	-7	10	2	-8
			9	4	-5	7	2	-5	10	3	-7	10	1	-9
			9	3	-6	7	3	-4	11	3	-8	10	2	-8
			9	2	-7	7	4	-3				10	4	-6
			9	3	-6	8	2	-6				11	5	-6
			10	3	-7	8	3	-5				11	5	-6
			10	2	-8	8	3	-5				11	4	-7
			10	3	-7	8	1	-7						
			10	5	-5	8	1	-7						
			10	3	-7	8	1	-7						
			10	3	-7	8	1	-7						
			10	4	-6	8	2	-6						
			10	2	-8	8	2	-6						
			11	3	-8	8	3	-5						
			11	3	-8	8	1	-7						
			11	2	-9	8	2	-6						
			11	3	-8	8	4	-4						
			11	2	-9	8	2	-6						
						8	3	-5						
						8	2	-6						
						8	2	-6						
						8	2	-6						
						9	2	-7						
						9	2	-7						
						9	4	-5						
						9	3	-6						
						9	3	-6						
						9	2	-7						
						9	3	-6						
						9	3	-6						
						9	4	-5						
						9	3	-6						
						9	3	-6						
						9	2	-7						
						9	3	-6						
						10	3	-7						
						10	2	-8						
						10	3	-7						

		-0,73	-0,50	
		-0,82	-0,75	
		-0,83	-0,63	
		-0,75	-0,75	
		-0,83	-0,75	
		-0,83	-0,75	
		-0,67	-0,78	
		-0,67	-0,56	
		-0,58	-0,56	
			-0,67	
			-0,67	
			-0,78	
			-0,67	
			-0,67	
			-0,56	
			-0,67	
			-0,67	
			-0,78	
			-0,67	
			-0,78	
			-0,80	
			-0,70	
			-0,70	
			-0,80	
			-0,70	
			-0,80	
			-0,70	
			-0,60	
			-0,50	
			-0,80	
			-0,60	
			-0,60	
			-0,64	
			-0,82	
			-0,73	
			-0,73	
			-0,55	
			-0,73	
			-0,45	
			-0,73	
			-0,75	
			-0,75	
			-0,75	
			-0,75	
			-0,75	

	KONTROL	PANTOCAIN	JETOCAIN	CİTANEST	NOVACAİN
ORT	-0,7181509	-0,73639309	-0,68769886	-0,67633344	-0,67407485
STD	0,05841435	0,117077237	0,130891072	0,114913047	0,102091597

ÖZET

Lokal anestezi enjeksiyonunun periferik sinirlerde yaptığı hasar iyi bilinir ve kalıcı nörolojik bozukluk bırakır. Bu tezin amacı albino ratlarda klinik konsantrasyonlarda lokal anestezi enjeksiyonu konusunun gözden geçirilmesidir. Lokal anesteziklerin etkilerini incelemek amacı ile laboratuvarımızda yapılmış birçok deney oluşturduk. Myelin kalınlığının sayılabilir ölçümleri ise lokal anesteziklerle albino rat siyatik sinirinde oluşan ayrılabilir ve tekrarlanabilir patolojik değişikliklerin ortaya çıkarılmasında kullanıldı.

%1 tetrakain HCl (pantokain), %2 lidokain HCl (jetokain), %2 prilokain HCl (citanest), %2 prokain HCl (novokain) ve %0.9 serum fizyolojik uygulaması etkileri ışık ve transmisyon elektron mikroskobu (TEM) ile çalışıldı. Bütün ölçümler epinöral lokal anestezi enjeksiyonunun 48 saat sonra çıkarılan rat siyatik sinirinin toluidine blue ile boyanmış histolojik fotoğraflarının üzerinde yapıldı. Myelin alanının, myelin ve aksonun toplam alanına olan oranı myelin kalınlığının bir göstergesi olarak kabul edildi ve veriler uygun programlarla analiz edildi.

48 saat etkenlere maruz bırakılan sinirlerde myelin tabakasında değişik derecede bozulma, lamellöz ayrışma, protrüzyon ve vakuolizasyon görüldü. Aksoplazmada rölatif nörotubulus ve nörofilament akümüasyonu, şişmiş krista yıkımlı mitokondri, genişlemiş aksoplazmik retikulum vesikülleri saptandı. TEM ile yapılan ultrastrüktür analizinde en çok etkilenen büyük myelinli aksonların olduğu görüldü. Küçük myelinli lifler büyüklere oranla etkenlere karşı çok daha az hassastı. Az derecede endonöral ödem ve Shwann hücrelerinde lipid damlacıkları birikimi bulunurken etkilenen bölgelerde mast hücre degranülasyonuna ve makrofaj aktivasyonuna az oranda rastlandı. Morfometrik analizlere göre myelin kalınlığı tetrakain HCl (pantokain) ve prilokain HCl (citanest) uygulamalarında kontrollere göre anlamlı olarak arttı. İlginç olarak kalınlıktaki bu artış büyük myelinli liflere özgü idi.

Değişik etkenlerin enjeksiyonu ile kesin sinir hasarının bulunduğu kontrolde bile görülen patolojik değişiklikler hasarın direkt toksik etki ile oluştuğunu göstermiştir. Lokal anesteziklerin değişik etkilerinin morfometrik verileri, nörotoksik etkinin bir göstergesi olan myelin tabakasının patolojik değişiklikleri ile uyumlu idi. Hasarın derecesi uygulanan etkene bağlı olarak anlamlı bir farklılık gösterdi. Etkenlerin farklı etkileri kimyasal özelliklerine (pH, osmolarite v.s.) bağlı olabilir. Bu etki aynı zamanda kan-beyin bariyerinin bozulmasıyla da ilgili olabilir. Bu nedenle, toksik etkinin derecesi klinik uygulamalarda dikkate alınmalıdır. Nörotoksik etki için yapılacak daha ileri araştırmalar lokal anesteziklere bağlı patolojik yan etkilerin tedavisinde bir zemin oluşturmaya yardım edecektir.

SUMMARY

Injury to peripheral nerves by local anesthetics injections is well recognised and can result in significant permanent neurological deficit. The purpose of this thesis is to review the subject of nerve injection injuries in albino rats using clinical concentrations of different local anesthetics. We conducted series experimental studies, which carried out in our laboratory to compare the effect of local anesthetics. Quantitative measurements of thickness of myelin sheet were used to elucidate the distinctive and reproducible pathological changes on sciatic nerve in the albino rat after local anesthetic administrations.

The effects of administration of 1% tetracain HCl (pantocain), 2% lidocain HCl (jetocain), 2% prilocain HCl (citanest), and 2% procain HCl (novacain) or 0.9% serum physiologic into the sciatic nerve of albino rats were studied by light and transmission electron microscopy (TEM). All morphometric measurements were conducted on Toluidine blue stained histologic photographs of rat sciatic nerves removed at 48 hours after the epineural injection of clinical concentrations of the local anesthetics. Ratio of the area of myelin and the area of myelin plus axon was accepted as a criteria for the thickness of each myelin sheet and the data was analyzed by appropriate software.

Different degree of disruption, separation of lamella, protrusion and vacuolisation of myelin sheaths was evident in nerves exposed to agents for 48 hours. Increase of accumulation of neurotubulus and neurofilament, disrupted mitochondria with edema in crista and enlarged vesicular in axoplasmic reticulum were found in axoplasm. The large myelin sheath fibers was the most affected organelle according to ultrastructural analysis by TEM. Large myelinated fibers are more vulnerable to these agents than small myelinated fibers. Minimal degree of endoneurial edema, axonal degeneration and accumulation of lipid droplets in Schwann cells were observed with minimal degranulation of mast cells and macrophage activity in affected areas. Thickness of the myelin sheet was significantly increased by tetracain HCl (pantocain) and prilocain HCl (citanest) compared to that of controls according to morphometric analysis of data. Interestingly, the increase of thickness was specific for the thick myelin sheet compared to that of thin myelin sheet.

Pathological changes with a constant finding in nerve damage by injection of the various agents including control showed that the mechanism of injury appeared to be a direct toxic effect. Morphometric data for the different effect of local anesthetics are consistent with pathologic changes of myelin sheets which is a criteria for neurotoxic properties of the local anesthetics. The different effect of agents may depend on the chemical properties (pH, osmolarity, etc.) of the local anesthetics. This effect may also be associated with break down of the blood-nerve barrier. The degree of injury varied significantly, depending upon the specific agent injected. Therefore, the degree of toxic effect should be considered for clinical application. Further analysis of the mechanism for the neurotoxicity will help to provide a basis for treatment of pathological side effects of local anesthetics.

KAYNAKLAR

1. Aberg G, Dhuner KG, Sydnese G. 1977 Nov Studies on the duration of local anaesthesia: structure/activity relationships in a series of homologous local anaesthetics. *Acta Pharmacol Toxicol* (Copenh); 41 (5): 432-43
2. Agnew WF, McCreery DB, Yuen TG, Bullara LA. 1990 Jul Local anaesthetic block protects against electrically induced damage in peripheral nerve. *J Biomed Eng*; 12 (4): 301-8
3. Arıkan E, Nurşen S, Firdevs G, Kenser E. 1992 Mart Çeşitli adrenalinsiz lokal anesteziklerin periferik sinirlere etkisi ve bu etkiye Verapamilin rolü. I.Histoloji-Embriyoloji Sempozyumu Bildiri Özetleri
4. Arthur DS, McNicol LR. 1986 Jul Local anaesthetic techniques in paediatric surgery. *Br J Anaesth*; 58 (7): 760-78
5. Bacis Pathology. Vinay Kumar. MD. (Degenerasyon ve regenerasyon) Sayfa: 32
Ramzi S. Cotran, MD. Fifth Edition.
6. Barsa J, Batra M, Fink BR, Sumi SM. 1982 A comparative in vivo study of local neurotoxicity of lidocaine, bupivacaine, 2-chloroprocaine and a mixture of 2-chloroprocaine and bupivacaine. *Anesth Analg*; 61: 961-967
7. Baulieu EE, Schumacher M. 1997 Apr Neurosteroids, with special reference to the effect of progesterone on myelination in peripheral nerves. *Mult Scler*; 3 (2): 105-12
8. Benoit P, Changeux JP. 1978 Jun 23 Consequences of blocking the nerve with a local anaesthetic on the evolution of multiinnervation at the regenerating neuromuscular junction of the rat. *Brain Res*; 149 (1): 89-96
9. Benzon HT, Kim C, Benzon HP, Silverstein ME, Jericho B, Prillaman K, Buenaventura R. 1997 Sep Correlation between evoked motor response of the sciatic nerve and sensory blockade. *Anesthesiology*; 87 (3): 547-52
10. Berthold CH, Fabricius C, Rydmark M, Andersen B. 1993 Nov Axoplasmic organelles at Nodes of Ranvier. I. Occurrence and distribution in large myelinated spinal root axons of the adult cat. *J Neurocytol*; 22 (11): 925-40
11. Bischoff A. 1973 Dec 11 Ultrastructural pathology of the peripheral nervous system. *Z Neurol*; 205 (4): 257-74
12. Blunt RJ, Vrbova G. 1975 Jun 26 The use of local anaesthetics to produce prolonged motor nerve block in the study of denervation hypersensitivity. *Pflugers Arch*; 357 (3-4): 187-99
13. Bridenbaugh LD. 1969 Regional anesthesia for surgery of the extremities. *Clin Anesth*; 2: 193-215
14. Bruguierolle B, Attolini L, Lorec AM, Gantenbein M. 1995 May Kinetics of bupivacaine after clonidine pretreatment in mice. *Can J Anaesth*; 42 (5 Pt 1): 434-7
15. Buchi J, Kestermann H, Perlia X. 1974 Apr Relation between the physical-chemical properties, the chemical reactivity and the local anesthetic action of 4-alkylbenzoic acid diethylamino ethyl ester (Paralkains). 30]. [Article in German] *Arzneimittelforschung*; 24 (4): 485-93
16. Butterworth JF 4th, Moran JR, Whitesides GM, Strichartz GR. 1987 Aug Limited nerve impulse blockade by "leashed" local anesthetics. *J Med Chem*; 30 (8): 1295-302
17. Cavino, BG. 1971 Comparative clinical pharmacology of local anesthetic agents. *Anesthesiol*; 35: 158
18. Chanh PH, Tuyen HV, Phuong VV, Pinhas H, Buu-Hoi NP. 1971 Dec A

- powerful local anesthetic: 2-N-(beta-(4-propionyl-phenoxy)ethyl)amino-1-phenylpropane. [Article in French] *Arch Int Pharmacodyn Ther*; 194 (2): 270-84
19. Choi RH, Birknes JK, Popitz-Bergez FA, Kissin I, Strichartz GR. 1997. Pharmacokinetic nature of tachyphylaxis to lidocaine: peripheral nerve blocks and infiltration anesthesia in rats. *Life Sci*; 61 (12): PL 177-84
 20. Colburn RW, DeLeo JA, Rickman AJ, Yeager MP, Kwon P, Hickey WF. 1997 Nov Dissociation of microglial activation and neuropathic pain behaviors following peripheral nerve injury in the rat. *J Neuroimmunol*; 79 (2): 163-75
 21. Covino BG. 1972 Local anesthesia. *N.Engl.J.Med.*; 286: 975-1035
 22. Covino BG. 1978 Systemic toxicity of local anesthetic agents. *Anesth.Analg*; 5: 387
 23. Cravioto H 1965 Studies on the normal ultrastructure of peripheral nerve: axis cylinders, Schwann cells and myelin. *Bull Los Angeles Neurol Soc Dec*;30(4):169-90
 24. Cravioto H 1965 The role of Schwann cells in the development of human peripheral nerves. An electron microscopic study. *J Ultrastruct Res Jun*;12(5):634-51
 25. Curtis BM, Scurlock JE. 1981 Apr The mechanism of action of local anesthesia by tetraethylammonium derivatives. *Anesthesiology*; 54 (4): 270-7
 26. de Waegh SM, Brady ST. 1991 Sep Local control of axonal properties by Schwann cells: neurofilaments and axonal transport in homologous and heterologous nerve grafts. *J Neurosci Res*; 30 (1): 201-12
 27. Dixon, A.D. 1962. Multiple Myelin Sheaths in Single Schwann Cells. *Nature*, 93: 1004,
 28. Duchen LW, Scaravilli F. 1977. The structure and composition of peripheral nerves and nerve roots In the Sprawling mouse. *J Anat*; 123 (3): 763-75
 29. Dyhre H, Lang M, Wallin R, Renck H. 1997 Nov The duration of action of bupivacaine, levobupivacaine, ropivacaine and pethidine in peripheral nerve block in the rat. *Acta Anaesthesiol Scand*; 41 (10): 1346-52
 30. Elmas C, Elmas Y, Gautschi P, Uehlinger P. 1992 Oct Combined sciatic 3-in-1 block. Application in lower limbs orthopedic surgery. *Anaesthesist*; 41 (10): 639-43
 31. Erengül A.Prof.Dr. 1985 Anesteziyoloji ve Reanimasyon. Nobel Tıp Kitapevi.
 32. Eylar EH, Ishaque A, Szymanska I. 1980 Guillain-Barre syndrome and allergic neuritis: is the P2 protein a common denominator. *Prog Clin Biol Res*; 39: 337-56
 33. Fabricius C, Berthold CH, Rydmark M. 1993 Nov Axoplasmic organelles at Nodes of Ranvier. II. Occurrence and distribution in large myelinated spinal cord axons of the adult cat. *J Neurocytol*; 22 (11): 941-54
 34. Fink BR, Cairns AM. 1976. Differential slowing and block of conduction by lidocaine in individual afferent myelinated and unmyelinated axons. *Anesthesiology*; 60: 111-120
 35. Fitzgerald M, Woolf CJ, Gibson SJ, Mallaburn PS. 1984 Feb Alterations in the structure, function, and chemistry of C fibers following local application of vinblastine to the sciatic nerve of the rat. *J Neurosci*; 4 (2): 430-41
 36. Fletcher D. 1996. Postoperative analgesia after surgery of the knee. [Article in French] *Cah Anesthesiol*; 44 (3) :253-9
 37. Friede RL, Samorajski T. 1969. The clefts of Schmidt-Lantermann: a quantitative electron microscopic study of their structure in developing and adult sciatic nerves of the rat. *Anat Rec Sep*;165(1):89-101

38. Friede RL, Samorajski T. 1970. Axon caliber related to neurofilaments and microtubules in sciatic nerve fibers of rats and mice. *Anat Rec* Aug;167(4):379-87
39. Friede RL, Samorajski T. 1968. Myelin formation in the sciatic nerve of the rat. A quantitative electron microscopic, histochemical and radioautographic study. *J Neuropathol Exp Neurol* Oct;27(4):546-70
40. Friede RL, Samorajski T. 1967. Relation between the number of myelin lamellae and axon circumference in fibers of vagus and sciatic nerves of mice. *J Comp Neurol*; 130 (3): 223-31
41. Friede RL, Samorajski T. 1970. Axon caliber related to neurofilaments and microtubules in sciatic nerve fibers of rats and mice. *Anat Rec*; 167 (4): 379-87
42. Ganong WF; Çeviren: Doğan A. 1995 *Tıbbi Fizyoloji. Bariş kitapevi. İstanbul*
43. Gantenbein M, Abat C, Attolini L, Pisano P, Emperaire N, Bruguerolle B. 1997. Ketamine effects on bupivacaine local anaesthetic activity and pharmacokinetics of bupivacaine in mice. *Life Sci*; 61 (20): 2027-33
44. Gantenbein M, Attolini L, Bruguerolle B. 1996. Aug Potassium channel agonists modify the local anaesthetic activity of bupivacaine in mice. *Can J Anaesth*; 43 (8): 871-6
45. Gentili F, Hudson AR, Hunter D, Kline DG. 1980. Nerve injection injury with local anesthetics agents: a light and electron microscopic, fluorescent microscopic and horse radish peroxidase study. *Neurosurgery*; 6: 263-272
46. Geren.B.B. : The Formation From the Schwann Cell Surface of Myelin in the Peripheral Nerves of Chick Embryos. *Exper. Cell Res*, 7:558,1954.
47. Gissen AJ, Datta S, Lambert D. 1984. The chlorprocaine controversy II. Is chlorprocaine neurotoxic? *Reg Anesth*; 9: 135-145
48. Glawert AM. 1980. Fixation, dehydration and embedding of biological specimens. *Practical Methods in Electron Microscopy*. North. Holland Publishing Company. Oxford.
49. Griffin JW, Li CY, Ho TW, Xue P, Macko C, Gao CY, Yang C, Tian M, Mishu B, Cornblath DR. 1995. Guillain-Barre syndrome in northern China. The spectrum of neuropathological changes in clinically defined cases. *Brain*; 118 (Pt 3): 577-95
50. Guyton A.C. 1991. *Basic Neuroscience. Anatomy & Physiology* W.B Saunders Company. Philadelphia, London; 52-54
51. Heath JW, Kidd GJ, Trapp BD, Dunkley PR. 1991. Jul 22. Myelin maintenance by Schwann cells in the absence of axons. *Neurosci Lett*; 128 (2): 277-80
52. Hess, A. The fine structure and morphological organisation of nonmyelinated nerve fibers. *Proc. Roy. Soc. B.* , 144:496,1956
53. Horvat JC. 1991. Reconstruction of the spinal cord and its motor connections using embryonal nervous tissue transplantation and peripheral nerve autotransplantation. A study in the adult rat. [Article in French] *Neurochirurgie*; 37 (5): 303-11
54. Huang H, Thalhammer JG, Raymond SA, Strichartz GR. 1995. Effects of lidocaine on sciatic nerve conduction in rats: an in vivo single unit study. *Soc Neurosci Abstr*; 21: 1411
55. Huang JH, Thalhammer JG, Raymond SA, Strichartz GR. 1997. Aug. Susceptibility to lidocaine of impulses in different somatosensory afferent fibers of rat sciatic nerve. *J Pharmacol Exp Ther*; 282 (2): 802-11
56. Jean Bossy, Bastide G, Godlewski G, Guérin J, Lasjaunias P, Lefebure D, Prat D, Roland J, Salama J; 1990. *Anatomie Clinique Neuro-anatomie*; 10-11 Springer-

- Verlag Paris Berlin Heildenberg New York Londres Tokyo Hog Kong
57. Jessen KR, Mirsky R. 1998. Origin and early development of Schwann cells. *Microsc Res Tech*; 41 (5): 393-402
 58. Jung-Testas I, Baulieu EE. 1998. Steroid hormone receptors and steroid action in rat glial cells of the central and peripheral nervous system. *J Steroid Biochem Mol Biol*; 65 (1-6): 243-51
 59. Kalichman MW, Moorhouse DF, Powell HC, Myers RR. 1993 May Relative neural toxicity of local anesthetics. *J Neuropathol Exp Neurol*; 52 (3): 234-40
 60. Kalichman MW, Powell HC, Myers RR. 1988 Pathology of local anesthetic-induced nerve injury. *Acta Neuropathol (Berl)*; 75 (6): 583-9
 61. Kalichman MW, Powell HC, Myers RR. 1989 Jul Quantitative histologic analysis of local anesthetic-induced injury to rat sciatic nerve. *J Pharmacol Exp Ther*; 250 (1): 406-13
 62. Kalichman MW, Powell HC, Reisner LS, Myers RR. 1986 Sep. The role of 2-chloroprocaine and sodium bisulfite in rat sciatic nerve edema. *J Neuropathol Exp Neurol*; 45 (5): 566-75
 63. Kayaalp SO 1988 *tıbbi farmakoloji 1.cilt Hacettepe taş kitapevi Ltd. Ankara*
 64. Kidd GJ, Heath JW. 1988 Apr Double myelination of axons in the sympathetic nervous system of the mouse. II. Mechanisms of formation. *J Neurocytol*; 17 (2): 263-76
 65. Kidd GJ, Heath JW. 1991 Dec Myelin sheath survival following axonal degeneration in double myelinated nerve fibers. *J Neurosci*; 11 (12): 4003-14
 66. Kniel PC, Junker U, Perrin IV, Bestetti GE, Rossi GL 1986 May. Varied effects of experimental diabetes on the autonomic nervous system of the rat. *Lab Invest*; 54 (5): 232-30
 67. Konradsen L, Ravn JB, Sorensen AI. 1993 May Proprioception at the ankle: the effect of anaesthetic blockade of ligament receptors. *J Bone Joint Surg Br*; 75 (3): 433-6
 68. Lambert LA, Lambert DH, Strichartz GR. 1994 May Irreversible conduction block in isolated nerve by high concentrations of local anesthetics. *Anesthesiology*; 80 (5): 1082-93
 69. Larsen JO. 1998 Nov 1. Stereologies of nerve cross sections. *J Neurosci Methods*; 85 (1): 107-18
 70. Levy AA, Wallace DN, Dobkin AB. 1975 Mar Uptake of local anaesthetics: movement of ethanol into frog sciatic nerve. *Can Anaesth Soc J*; 22 (2): 186-99
 71. Li DR, Bahar M, Cole G, Rosen M. 1985 Neurological toxicity of the subarachnoid infusion of bupivacaine, lignocaine or 2-chloroprocaine in the rat. *Br J Anesth*; 57: 424-429
 72. Lowe J.S, Stevens A. 1997 *Human Histology Second Ed. Mosby.London etc*; 82-85 and 92-95
 73. Ludmer RI, Sabelli HC. 1968 Role of water in drug action on nerve. *Recent Adv Biol Psychiatry*; 10: 42-52
 74. Lundborg G. 1970 Ischemic nerve injury. Experimental studies on intraneural microvascular pathophysiology and nerve function in a limb subjected to temporary circulatory arrest. *Scan J Plast Reconstr Surg Suppl*; 6: 3-113
 75. LW, Scaravilli F. 1977 Jul The structure and composition of peripheral nerves and nerve roots in the Sprawling mouse. *J Anat*; 123 (3): 763-75
 76. Maksimov GV, Pashchenko VZ, Rubin AB. 1989 Feb Molecular mechanisms of the action of local anesthetics. *Fiziol Zh SSSR*; 75 (2): 184-8

77. Mason P, Attema B, DeVries GH. 1991 Fall In vitro use of Schwann cells to elucidate neurotoxic injury. *Neurotoxicology*; 12 (3): 459-71
78. Mateu L, Luzzati V, Vargas R, Vonasek E, Borgo M. 1990 Oct 5 Order-disorder phenomena in myelinated nerve sheaths. II. The structure of myelin in native and swollen rat sciatic nerves and in the course of myelinogenesis. *J Mol Biol*; 215 (3): 385-402
79. Mateu L, Luzzati V, Villegas GM, Borgo M, Vargas R. 1992 Jul 20 Order-disorder phenomena in myelinated nerve sheaths. IV. The disordering effects of high levels of local anaesthetics on rat sciatic and optic nerves. *J Mol Biol*; 226 (2): 535-48
80. Mateu L, Moran O, Padron R, Borgo M, Vonasek E, Marquez G, Luzzati V. 1997 Jun The action of local anesthetics on myelin structure and nerveconduction in toad sciatic nerve. *Biophys J*; 72 (6): 2581-7
81. McArthur JC, Stocks EA, Hauer P, Cornblath DR, Griffin JW. 1998 Dec. Epidermal nerve fiber density: normative reference range and diagnostic efficiency. *Arch Neurol*; 55 (12): 1513-20
82. Monso A, Santaliestra J, Barbal F, Fito F, Riudeubas J. 1996 Jan Sciatic nerve block at the popliteal fossa for foot surgery. [Article in Spanish] *Rev Esp Anesthesiol Reanim*; 43 (1): 27-9
83. Moore DC, Spierdijk J, vanKleef JD, Coleman RL, Love GF. 1982 Chloroprocaine toxicity: four additional cases. *Anesth Analg*; 61: 155-159
84. Morell P, Toews AD, Wagner M, Goodrum JF. 1994 Spring Gene expression during tellurium-induced primary demyelination. *Neurotoxicology*; 15(1): 171-80
85. Morris GF, Lang SA. 1997 Sep-Oct Continuous parasacral sciatic nerve block: two case reports. *Reg Anesth*; 22 (5): 469-7
86. Muir, A.R. The relationship between axons and schwann cells during developmental of peripheral nerves in the rat. *Quant. J. Exper. Physiol.* , 44:117,1959.
87. Murphy BA, Dawson NJ, Slack JR. 1995 Mar Sacroiliac joint manipulation decreases the H-reflex. *Electromyogr Clin Neurophysiol*; 35 (2): 87-94
88. Myers RR, Heckman HM. 1989 Nov Effects of local anesthesia on nerve blood flow: studies using lidocaine with and without epinephrine. *Anesthesiology*; 71 (5): 757-62
89. Myers RR, Kalichman MW, Reisner LS, Powell HC. 1986 Jan Neurotoxicity of local anesthetics: altered perineurial permeability, edema, and nerve fiber injury. *Anesthesiology*; 64 (1): 29-35
90. Myers RR, Murakami H, Powell HC. 1986 Sep. Reduced nerve blood flow in edematous neuropathies: a biomechanical mechanism. *Microvasc Res*; 32 (2): 145-51
91. Myers RR, Powell HC. 1984 Nov. Galactose neuropathy: impact of chronic endoneurial edema on nerve blood flow. *Ann Neurol*; 16 (5): 587- 94
92. Myers RR, Rydevik BL, Heckman HM, Powell HC. 1988 Dec Proximodistal gradient in endoneurial fluid pressure. *Exp Neurol*; 102 (3): 368-70
93. Nagy I, Woolf CJ. 1996 Jan Lignocaine selectively reduces C fibre-evoked neuronal activity in rat spinal cord in vitro by decreasing N-methyl-D-aspartate and neurokinin receptor-mediated post-synaptic depolarizations; implications for the development of novel centrally acting analgesics. *Pain*; 64 (1): 59-70
94. Neuroanatomy. M.J.T. Fitz Gerald MD, PhD, DSc (Degenerasyon ve regenerasyon Sayfa: 16-22)
95. Odenwald WF, Askanas V. 1981 Ultrastructural and cytochemical characteristics

- of cultured rat Schwann cell. *Acta Neuropathol (Berl)*; 54 (2): 135-42
96. Pavy TJ, Doyle DL. 1996 Oct Prevention of phantom limb pain by infusion of local anaesthetic into the sciatic nerve. *Anaesth Intensive Care*; 24 (5): 599-600
97. Peters, A. ; The formation and structure of myelin sheaths in the central nervous system. *F. Biophys. Biochem. Cytol.* , 8:431,1960.
98. Pizzolato P, Renegar OJ. 1959 Histopathologic effects of long exposure to local anesthetics on peripheral nerves. *Anesth Analg*; 38: 138-141
99. Pleasure D, Kreider B, Shuman S, Sobue G. 1985 Tissue culture studies of Schwann cell proliferation and differentiation. *Dev Neurosci*; 7 (5-6): 364-73
100. Popitz-Bergez FA, Leeson S, Strichartz GR, Thalhammer JG. 1995 Sep Relation between functional deficit and intraneural local anesthetic during peripheral nerve block. A study in the rat sciatic nerve. *Anesthesiology*; 83 (3): 583-92
101. Popitz-Bergez FA, Leeson S, Thalhammer JG, Strichartz GR. 1997 Jul-Aug Intraneural lidocaine uptake compared with analgesic differences between pregnant and nonpregnant rats. *Reg Anesth*; 22 (4): 363-71
102. Powell HC, Kalichman MW, Garrett RS, Myers RR. 1988 Aug Selective vulnerability of unmyelinated fiber Schwann cells in nerves exposed to local anesthetics. *Lab Invest*; 59 (2): 271-80
103. Ravindran RS, Bond VK, Tasch MD, Gupta CD, Luerssen TG. 1980 Prolonged neural blockade following regional anesthesia with 2-chloroprocaine. *Anesth Analg*; 59: 447-451
104. Raymond SA, Shin HC, Steffensen SC. 1991 A role for changes in axonal excitability in general anesthesia. *Ann N Y Acad Sci*. 625: 307-10
105. Raymond SA. 1992 Sub-blocking concentration of local anesthetics: effects on impulse generation and conduction in single myelinated sciatic nerve axons in frog. *Anesth Analg*; 75: 906-921.
106. Ready LB, Plumer MH, Haschke RH, Austin E, Sumi SM. 1985 Neurotoxicity of intrathecal local anesthetics in rabbits. *Anesthesiology*; 63: 364-370
107. Reisner LS, Hochman BN, Plumer MH. 1980. Persistent neurologic deficit and arachnoiditis following intrathecal 2-chloroprocaine injection. *Anesth Analg*; 59: 452-454
108. Robertson J D. 1959 Preliminary observations on the ultrastructure of Nodes of Ranvier. *Zellforschung* 50: 553-560
109. Romine JS, Bray GM, Aguayo AJ. 1976 Jan Schwann cell multiplication after crush injury of unmyelinated fibers. *Arch Neurol*; 33 (1): 49-54
110. Rongstad K, Mann RA, Prieskorn D, Nicholson S, Horton G. 1996 Jul Popliteal sciatic nerve block for postoperative analgesia. *Foot Ankle Int*; 17 (7): 378-82
111. Rosen MA, Baysinger CI, Shnider SM, Dailey PA, Norton M, Curtis JD, Collins M, Davis RL. 1983 Evaluation of neurotoxicity after subarachnoid injection of large volumes of local anesthetics solutions. *Anesth Analg*; 62: 802-808
112. Ross M.H, Reith E.J, Romvell L.J. 1989 *Histology. A text and atlas*. Second Ed. Williams & Wilkins; 241-258 Baltimore, Philadelphia, Hong Kong, London, Munich, Sydney, Tokyo
113. Samorajski T. 1967: A relation between the number of myelin lamellae and axon circumference in fibers of vagus and sciatic nerves of mice. *F. Comp. Neurol.* , 130:223

114. Samorajski T, Friede RL 1968 A quantitative electron microscopic study of myelination in the pyramidal tract of rat. *J Comp Neurol* Nov;134(3):323-38
115. Samorajski T, Friede RL 1968 Size-dependent distribution of axoplasm, Schwann cells cytoplasm, and mitochondria in the peripheral nerve fibers of mouse. *Anat Rec* Jul;161(3):281-92
116. Santo Neto H, Teodori RM, Somazz MC, Marques MJ. 1998 Oct Axonal regeneration through muscle autografts submitted to local Anaesthetic pretreatment. *Br J Plast Surg*; 51 (7): 555-60
117. Scaravilli F, Duchon LW. 1980 Jun The development of sensory ganglion cells in normal and Sprawling mutant mice. *J Neurocytol*; 9 (3): 363-71
118. Schumacher M, Robel P, Baulieu EE. 1996 Development and regeneration of the nervous system: a role for neurosteroids. *Dev Neurosci*; 18 (1-2): 6-21
119. Selander D, Brattsand R, Lundborg R, Nordborg C, and Olsson Y. 1979 Local anesthetics: importance of mode of application, concentration and adrenalin for the appearance of nerve lesions. *Acta Anesthesiol Scand*; 23: 127-136
120. Selander D, Dhuner KG, Lundborg G. 1977 Peripheral nerve injury due to injection needles used for regional anesthesia; an experimental study of the acute effects of needle point trauma. *Acta Anesthesiol Scand*; 21: 182-188
121. Smith BE, Siggins D. 1988 Jan Low volume, high concentration block of the sciatic nerve. *Anaesthesia*; 43 (1): 8-11
122. Snell R. 1987 *Clinical Neurology for Medical Students*. Second Ed. Little, Brown and Company. Boston, Toronto.
123. Sokoloff L. 1993 Sites and mechanisms of function-related changes in energy metabolism in the nervous system. *Dev Neurosci* ;15 (3-5): 194-206
124. Sommer C, Lalonde A, Heckman HM, Rodriguez M, Myers RR. 1995 Sep Quantitative neuropathology of a focal nerve injury causing hyperalgesia. *J Neuropathol Exp Neurol*; 54 (5): 635-43
125. Sotgiu ML, Biella G, Riva L. 1994 Dec 20 A study of early ongoing activity in dorsal horn units following sciatic nerve constriction. *Neuroreport*; 5 (18): 2609-12
126. Sotiropoulou E, Kourounakis PN. 1994 Jan Pharmacology of novel aminoketonephthalimide, delta 4-tetrahydrophthalimide, and arylsuccinimide derivatives with local anaesthetic activity. *Arch Pharm (Weinheim)*; 327 (1): 21-6
127. Spencer PS, Raine CS, Wisniewski H. 1973 Jun Axon diameter and myelin thickness. Unusual relationships in dorsal root ganglia. *Anat Rec*; 176 (2): 225-43
128. Spencer PS, Schaumburg HH. 1974 Aug A review of acrylamide neurotoxicity. Part II. Experimental animal neurotoxicity and pathologic mechanisms. *Can J Neurol Sci*; 1 (3): 152-69
129. Stolc S, Stankovicova T. 1986 Effect of local anaesthetics and pH: new aspects. *Drugs Exp Clin Res*; 12 (9-10): 753-60
130. Synek VM. 1987 The pyriformis syndrome: review and case presentation. *Clin Exp Neurol*; 23: 31-7
131. Tagariello V. 1998 May Sciatic nerve blocks: approaches, techniques, local anaesthetics and manipulations. *Anaesthesia*; 53 Suppl 2: 15-7
132. Tayal G, Srivastava RK, Arora RB. 1976 Feb Local anaesthetic activity of some substituted propiophenones. *Jpn J Pharmacol*; (1): 111-4
133. Tesfaye S, Harris N, Jakubowski JJ, Mody C, Wilson RM, Rennie IG, Ward JD. 1993 Dec Impaired blood flow and arterio-venous shunting in human

- diabetic neuropathy: a novel technique of nerve photography and fluorescein angiography. *Diabetologia*; 36 (12): 1266-74
134. Tripsa M, Sahini VE, Nae C, Vasilescu V. 1986 Aug Structure/nerve membrane effect relationships of some local anaesthetics. *Gen Physiol Biophys*; 5 (4): 371-6
 135. Turk JL. 1996 Jan-Mar Host parasite response in nerve in leprosy. *Indian J Lepr*; 68 (1): 113-7
 136. Van der Zee CE, Brakkee JH, Gispen WH. 1991 May Putative neurotrophic factors and functional recovery from peripheral nerve damage in the rat. *Br J Pharmacol*; 103 (1): 1041-6
 137. Wali FA, Brain AI. 1989 Inhibition of nerve conduction by electromagnetic induction of the frog sciatic nerve-gastrocnemius muscle preparation. *Jpn J Physiol*; 39 (2): 303-10
 138. Wang BC, Hillman DE, Spielholz NI, Turndorf H. 1984 Chronic neurological deficits and Nesacaine-CE- an effect of the anesthetic, 2-chloroprocaine, or the antioxidant sodium bisulfite? *Anesth Analg*; 63: 445-447
 139. Wang GK, Vladimirov M, Shi H, Mok WM, Thalhammer JG, Anthony DC. 1998 Feb Structure-activity relation of N-alkyl tetracaine derivatives as neurolytic agents for sciatic nerve lesions. *Anesthesiology*; 88 (2): 417-28
 140. White DM, Mansfield K, Kelleher K. 1996 Apr 19 Increased neurite outgrowth of cultured rat dorsal root ganglion cells following transection or inhibition of axonal transport of the sciatic nerve. *Neurosci Lett*; 208 (2): 93-6
 141. Wiggins RC. 1982 Jun Myelin development and nutritional insufficiency. *Brain Res*; 257 (2): 151-75
 142. Williams P.L, Warwick R, Dyson M, Bannister L.H. 1989 *Gray's Anatomy*. 37.Ed. Churchill Livingstone. Edinburg; 1145-49 and 896-903
 143. Wjnsberghe D.V, Noback C.R, Carola R. 1995 *Human Anatomy and Physiology*. Third Ed. Mc Graw-Hill, Inc. New York; 355-372
 144. Zetlaoui PJ. 1996 Blocs des nerfs sciatiques. [Article in French] *Cah Anesthesiol*; 44 (2): 119-26

ÖZGEÇMİŞ

1971 yılında Alanya'da doğdum. İlk ve orta öğretimimi İzmir'de tamamladım.

1988 yılında İzmir Atatürk Lisesi'nden mezun oldum. Aynı yıl Elazığ Fırat Üniversitesi Veteriner Fakültesi'ni kazandım.

1994 yılında Veteriner Fakültesi'nden yüksek lisans diplomasıyla mezun oldum. Aynı yılın Eylül ayında Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji – Embriyoloji Anabilim Dalı'nın açtığı doktora sınavını kazandım ve doktora programına başladım.

1996 yılında Ege Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü'nün açtığı Araştırma Görevlisi sınavını kazandım.

1996 yılının ikinci döneminde doktora yeterliliğimi aldım ve Ege Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü'nde doktora tezime başladım.

Medeni halim bekar olup, yabancı dilim İngilizcedir.