



T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**RATLARDA BUPIVAKAİN İLE OLUŞTURULAN SİYATİK SINIR
BLOĞU ÜZERİNE GRANİSETRONUN ETKİLERİ**

Dr.FATMA NUR ERDOĞDU

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI

Danışman
PROF. DR. JALE BENĞİ ÇELİK
2. Danışman
DOÇ. DR. SEZA APİLİOĞULLARI

Konya-2016

T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**RATLARDA BUPİVAKAİN İLE OLUŞTURULAN SİYATİK SINIR
BLOĞU ÜZERİNE GRANİSETRONUN ETKİLERİ**

Dr.FATMA NUR ERDOĞDU

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI

Danışman
PROF. DR. JALE BENGİ ÇELİK
2. Danışman
DOÇ. DR. SEZA APİLİOĞULLARI

Bu araştırma Selçuk Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü tarafından 15102033 proje numarası ile desteklenmiştir.

Konya-2016

UZMANLIK TEZİ JÜRİ TUTANAĞI

Uzmanlık Öğrencisinin Adı Soyadı: Fatma Nur ERDOĞDU

Uzmanlık Dalı: Anesteziyoloji ve Reanimasyon

Tez Danışmanı: PROF. DR. Jale Bengi ÇELİK

2. Tez Danışmanı: DOÇ. DR. Seza APİLİOĞULLARI

Tezin Adı:Ratlarda Bupivakain ile Oluşturulan Siyatik Sinir Bloğu Üzerine
Granisetronun Etkileri

Dr.Fatma Nur ERDOĞDU hazırlamış olduğu tezini .../.../2016 tarihinde aşağıda isimleri yazılı olan jüri huzurunda savunmuştur.

SONUÇ: **TEZ BAŞARILI ()** **TEZ BAŞARISIZ ()**

Jüri

Jüri

Jüri

ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR

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

Tezimin tamamlanması sürecince değerli ve yapıcı önerilerde bulunan, beni yönlendiren hocam Prof. Dr. Jale Bengi Çelik ve tezimin fikir aşamasından yazım aşamasına kadar desteğini esirgemeyen Doç. Dr. Seza Apilioğulları'na, tezimin tamamlanma süreci içinde katkıları bulunan Dr. Şengal Bağcı Taylan, Dr. Ali Özgül Saltalı, Dr. Mehmet Sarı, Tıp Fakültesi öğrencisi Elif Nur Apilioğulları ve Selçuk Üniversitesi Deneysel Tıp Uygulama ve Araştırma Merkezi çalışanlarına,

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

Beni yetiştiren, hayatım boyunca her konuda desteğini, yardımını, sevgisini, sabrını esirgemeyen babama ve anneme,

Her zaman yanımda olan, hayatımı güzelleştiren ve anlam katan eşim Hasan Erdoğan'a sonsuz sevgi ve saygılarımı sunar, teşekkür ederim.

Dr. Fatma Nur Erdoğan

İÇİNDEKİLER	Sayfa No
ÖNSÖZ ve TEŞEKKÜR.....	ii
İÇİNDEKİLER.....	iii
SİMGELER ve KISALTMALAR.....	V
1. GİRİŞ	1
1.1.Lokal Anestezikler.....	2
1.1.1.Tarihçe.....	2
1.1.2.Lokal Anestezik Bileşiklerin Kimyasal Bileşimi.....	4
1.1.3.Lokal Anesteziklerin Farmakokinetiği.....	6
Emilim.....	6
Dağılım.....	6
Metabolizma ve Atılım.....	7
1.1.4.Sinir İletim Fizyolojisi	8
1.1.5.Lokal Anesteziklerin Etki Mekanizmaları (Farmakodinamikler).....	9
1.1.6.Lokal Anesteziklerin Farmakolojik Özellikleri.....	11
1.1.7.Lokal Anesteziklerin Klinik Kullanımı.....	15
1.1.8.Lokal Anesteziklerin Toksik Etkileri	16
1.1.9.Bupivakain.....	17
1.2.Serotonin	19
1.2.1.Tarihçe.....	19
1.2.2.Serotonin Sentezi ve Metabolizması	20
1.2.3.Serotonerjik Nöronlar ve Yolları	24
1.2.4.Serotonerjik Reseptörler ve Fonksiyonları	24
5HT ₁ Reseptörleri.....	25
5HT ₂ Reseptörleri.....	26
5HT ₃ Reseptörleri.....	26
5HT ₄ Reseptörleri.....	29
5HT ₅ Reseptörleri.....	29
5HT ₆ ve 5HT ₇ Reseptörleri	29
1.2.5. Serotonin Reseptör Antagonistleri	29
5HT ₁ Reseptör Antagonistleri.....	29
5HT ₂ Reseptör Antagonistleri.....	29
5HT ₃ Reseptör Antagonistleri.....	29

1.2.6. Granisetron	31
1.3. Siyatik Sinir Anatomisi.....	33
1.4. Fonksiyonel Değerlendirme	34
1.4.1. Motor Fonksiyonun Değerlendirilmesi	34
1.4.2. Duyusal Fonksiyonun Değerlendirilmesi	34
Çekme Refleksi Testi	35
Mekanik Stimülasyon Testi	35
1.4.3. Derin Duyu Fonksiyonun Değerlendirilmesi	35
Sıçrama Testi	35
Taktıl Yerleştirme Testi	35
2. GEREÇ ve YÖNTEM.....	36
2.1. Denekler	36
2.1.1. Çalışma Dışı Bırakılma Kriterleri	36
2.1.2. İlaçların Hazırlanması	36
2.1.3. Deneklerin Hazırlanması, Grupların Oluşturulması ve İlaç Uygulamaları.....	37
Çalışma Grupları ve Yapılan Uygulamalar	38
2.2. Değerlendirme Yöntemleri.....	40
2.2.1. Motor Fonksiyonun Değerlendirilmesi	40
2.2.2. Duyusal Fonksiyonun Değerlendirilmesi	40
2.2.3. Derin Duyu Fonksiyonunun Değerlendirilmesi.....	40
2.2.4. Çalışma Çıktıları ve İstatistiksel Değerlendirme	41
2.3. Hayvan Yaşamını Sonlandırma Yöntemi	41
3. BULGULAR.....	42
4. TARTIşMA.....	46
5. SONUÇ ve ÖNERİLER.....	60
KAYNAKLAR.....	60
ÖZET.....	66
İNGİLİZCE ÖZET (Summary)	67
EKLER.....	68
Ek A: Etik Kurul Kararı.....	68
ÖZGEÇMİş	69

SİMGELER VE KISALTMALAR

5HT	: 5 Hidroksitriptamin, Serotonin
5HTP	: 5 Hidroksitriptofan
5HİAA	: 5Hidroksiindol Asetik Asit
BAP	: Bilimsel Araştırma Projeleri
BOS	: Beyin Omurilik Sıvısı
Ca	: Kalsiyum
cAMP	: SiklikAdenozin Mono Fosfat
cm	: Santimetre
CYP450	: Sitokrom P450 Enzimi
DAT	: Dopamin
dk	: Dakika
DNA	: Deoksiribo Nükleik Asit
EMLA	: Lokal Anestezik Kremin Ötektik Karışımı
ESS	: Enterik Sinir Sistemi
FDA	: Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (Food and Drug Administration)
FM	: Fentolamin Mesilat
gr	: Gram
GABA	: Gamma-Aminobütirik Asit
GIS	: Gastro İntestinal Sistem
IP ₃	: İnozitol Tri Fosfat
İBS	: İrritable Barsak Sendromu
İP	: İntraperitoneal
İV	: İntravenöz
K	: Potasyum
KVS	: Kardiyo-vasküler Sistem
LA	: Lokal Anestezik
LSD	: Liserjik Asit Dietilamid
mA	: Miliamper
MAO	: Monoamin Oksidaz
MCPBG	: 1-(m-klorofil)-biguanid
µg	: Mikrogram
ml	: Mililitre
mm	: Milimetre
Na	: Sodyum

NET	: Norepinefrin
NMDA	: N-Metil-d Aspartat
PABA	: p Amino Benzoik Asit
pKa	: Disosiasyon Katsayısı
PPT	: Basınç Ağrı Eşiği
POBK	: Postoperatif Bulantı ve Kusma
RiVA	: Rejyonel İntravenöz Anestezi
SD	: Standart Sapma
SERT	: Selektif Serotonin Taşıyıcı
SF	: Serum Fizyolojik
SSS	: Santral Sinir Sistemi
SÜDAM	: Selçuk Üniversitesi Deneysel Tıp Uygulama ve Araştırma Merkezi
TDP	: Dijital Ağrı Hassasiyeti
TRPV1	: Geçici Vaniloid Reseptör Potansiyeli 1
YÖ	: Yarılanma Ömrü

1. GİRİŞ

Lokal anestezikler (LA) 100 yıldan uzun süredir kullanılan ajanlardır (Miller, 2010). LA'lar, sinir lifleriyle uygun konsantrasyonda temas ettiklerinde bu liflerdeki impuls iletimini geri dönüşümlü olarak bloke eden ajanlardır (Miller, 2000). Bu sayede cerrahi girişimler yada dental tedaviler ağrısız şekilde yapılabilmektedir. LA'lar yıllardır güvenle kullanılmasına rağmen gereksiz yere uzamış LA etkiden (Malamed, 2010) kurtulmak ve toksite durumlarında kullanılmak üzere geliştirilmiş antagonist etkili ticari kullanıma girmiş bir ilaç bulunmamaktadır. LA etkisinin kısa sürede ortadan kaldırılabilmesini sağlayan spesifik olarak LA'lar üzerine antagonist etkiye sahip güvenilir ajanların tanımlanmasına ihtiyaç vardır.

Serotonin (5hidroksitriptamin, 5HT) santral ve periferik etkileri olan bir biyojenik monoamindir (Mohammad-Zadeh ve ark., 2008). Moleküler ve farmakolojik yapıları ve uyarı iletim özellikleri dikkate alınarak 14 farklı 5HT reseptörü yedi temel gruba ayrılmaktadır (5HT₁, 5HT₂, 5HT₃, 5HT₄, 5HT₅, 5HT₆ ve 5HT₇). 5HT₃ reseptörü (ligand bağımlı katyon kanalı) hariç tüm 5HT reseptörleri G-proteinle kenetli reseptör ailesindedir (Kaumann ve Levy, 2006; Neşetoğlu, 2011).

5HT₃ reseptör antagonistleri üst abdomenin radyasyona maruz kaldığı ve kemoterapi kaynaklı bulantı ve kusmada etkili ilaçlardır (Hsu, 2010). Granisetron ondansetron, dolasetron, tropisetron ve palonosetron 5HT₃ reseptör antagonistleridir (Hsu, 2010).

Granisetron, Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA, Food and Drug Administration) onaylı, hem kemoterapi ve radyoterapi kaynaklı bulantı ve kusma tedavisinde hem de (bazı ülkelerde) postoperatif bulantı ve kusmayı (POBK) önlemede kullanılan yüksek ölçüde selektif bir 5HT₃ reseptör antagonistidir (Blower, 2003). Granisetronun bulantı kusma tedavisi dışında prospektus dışı olarak farklı hastalık gruplarının (Seksüel disfonksiyon, kronik tükenmişlik sendromu, şizofreni, kaşınıtı, obsesif konvulsif bozukluk gibi) tedavisinde etkinliği araştırılmaktadır (Khodaie-Ardakani ve ark., 2013; Askari ve ark., 2012; Siddik-Sayyid ve ark., 2007; Jespersen ve ark., 2004; The GK ve ark., 2003). Farklı bir çalışmada 5HT₃ antagonisti granisetronun asetaminofenin analjezik etkilerini inhibe ettiği bildirilmiştir (Pickering ve ark., 2006). Rejyonel anestezi üzerine etkileri de güncel araştırmalar içindedir (Rashad ve Farmawy, 2013; Mowafi ve ark., 2008).

Apilioğulları tarafından 2015'te ilk defa termal ağrı modeli çalışmamızda rat pençesinde LA ile oluşturulan yumuşak doku duyusal blok süresini aynı yere uygulanan ondansetronun kısalttığı gösterilmişti (Apilioğulları ve ark., 2015). Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim dalı tarafından yürütülen yakın zamanda tamamlanmış, Saltalı tarafından 2015'te yapılan çalışmada rat siyatik sinirinde ondansetronun LA'ya bağlı motor blok süresini, duyusal blok süresini, derin duyu bloğu süresini doza bağımlı olarak kısalttığı gösterildi (Saltalı, 2015). Yapılan literatür taramasına göre (National Library of Medicine; PubMed) perinöral bölgeye uygulanan bupivakain ile oluşturulan rejyonal anestezi üzerine aynı şekilde perinöral olarak uygulanan granisetronun etkilerini araştıran çalışmaya rastlanmamıştır.

Bu çalışmanın primer amacı lokal olarak uygulanan granisetronun LA ile oluşturulan motor blok üzerine etkisini araştırmaktır. Çalışmanın sekonder amaçları aşağıda sıralanmıştır;

- Granisetronun LA ile oluşturulan duyusal blok üzerine etkisi,
- Granisetronun LA ile oluşturulan derin duyu bloğu üzerine etkisi,
- LA ile oluşturulan anestezi üzerine granisetronun etkilerinin doz ile ilişkisi,
- Sistemik olarak uygulanan granisetronun LA ile oluşturulan anestezi üzerine etkisinin belirlenmesi,

Bu amaçlara ulaşabilmek için çalışmamızda ratlar üzerinde bupivakain ile oluşturulan siyatik sinir bloğu modeli kullanılmıştır.

1.1. Lokal anestezikler

1.1.1. Tarihçe

Peru ve Bolivia yerlilerinin yorgunluklarını gidermek ve iştahlarını kesmek amacıyla yapraklarını çiğnedikleri Erythroxyton Coca bitkisi 19. Yüzyıl sonunda Avrupa'ya getirilmiştir. 1860 yılında Neimann bu bitkiden kokain alkaloidini izole etmiştir. Carl Köller kokainin dilinde uyuşukluk yaptığını farketmiş ve çeşitli denemelerden sonra 11 Eylül 1884'te kokaini glokomlu bir hastanın ameliyatında topikal anestezi amacıyla kullanmıştır. Böylece modern LA devri başlamıştır. Aynı yıl içinde Halsted ve Hall'da kokaini dental sinir bloğunda kullanmıştır (Kayhan,

2004). Hall tarafından 6 Aralık 1884'de yazılan bir mektupta kokain enjeksiyonunun başarısı ile ilgili ilk rapor New York Medikal Journal'da yayımlanmıştır (Miller, 2010). Bölgesel anestezi terimi ilk kez 1901'de Harvey Cushing tarafından kullanılmıştır (Kayhan, 2004).

Kokainin istenmeyen etkilerinin (toksikite, bağımlılık gibi) kademeli olarak ortaya çıkmasıyla, kokainin yerini alacak yeni anestezi ilaç arayışı başlamıştır. Bu girişimlerin hiçbiri alman kimyager Alfred Einhorn'un (1856- 1917) 18 para-aminobenzoik türevlerini geliştirdiği 27 Kasım 1904 tarihine kadar başarılı olamamıştır. Onun bu buluşu mevcut senaryoda radikal bir değişim meydana getirmiştir (Calatayud ve González, 2003).

1905 yılında Profesör Heinrich Braun kokaine göre daha az toksik olarak tanıtılan prokain adlı yeni ilacın ilk uygulayıcısı oldu (Miller, 2010). Yapılan çalışmalarda novocaine güvenli bulunarak hızlı bir şekilde standart LA'da yerini almış ve adı prokain olarak değiştirilmiştir (Calatayud ve González, 2003). Rejyonel anestezi teriminden ilk kez 1907 yılında ilk baskısı yayınlanan Braun'un ders kitabında bahsedilmiştir (Miller, 2010). Bununla birlikte Birinci Dünya Savaşı sırasında Amerika Birleşik Devletleri'nde özellikle infiltrasyon teknikleri ile kullanıldığında ilacın anestezi etkileri zayıf kalmış ve yüksek konsantrasyonlarda adrenalin gerektirmiştir. Ayrıca, bazı hastalar ve sağlık profesyonelleri ilacın oldukça alerjik olduğunu kanıtlamıştır. Bu dezavantajlar alternatif ilaç arayışını doğurmuş ancak yirminci yüzyılın ilk yarısında geliştirilen anestezi ilaçların hiçbirinin daha etkili olduğu kanıtlanmamıştır (Calatayud ve González, 2003). Uzun etkili bir ilaç olan tetrakain 1932 yılında kullanıma girene kadar prokain en sık kullanılan ilaç olmuştur (Miller, 2010).

1943-1946 yılında Nils Löfgren ve Bengt Lundquist lidokain adını verdikleri; kimyasal bileşimi novocaine'den çok farklı fakat daha güçlü, güvenli ve sınırlı alerjik etkiye sahip xylidine türevini geliştirdiler (Calatayud ve González, 2003). Lidokain bu özelliklerinden dolayı amino amid anestezi serilerinin gelişiminde örnek olarak alınmıştır (Drasner, 2010). 1957 yılında Bo af Ekenstam ve arkadaşları tarafından mepivacaine ve bupivacain sentezlenmiştir (Calatayud ve González, 2003). Kloroprokain 1952'de, mepivacain 1957'de ve bupivacain 1963'de kullanılmaya başlanmıştır (Miller, 2010). 1969 yılında, Nils Löfgren ve Claes Tegner

tarafından prilokain sentezlenmiş (Calatayud ve González, 2003), 1972 yılında, Adams ve arkadaşları tarafından etidokain geliştirilmiştir (Calatayud ve González, 2003). Artikainden ilk olarak 1972 yılında yayınlanan bir makalede söz edilmiştir (Calatayud ve González, 2003).

Bu ilaçların hepsinin kokainden daha az toksik olmakla birlikte santral sinir sistemi (SSS) ve kardiyovasküler sistem (KVS) üzerine farklı derecelerde toksik etkileri bulunmaktadır. Bupivakain kullanımı ile ortaya çıkan tedaviye dirençli kardiyovasküler toksisite ilaç hakkında endişeler oluşturmuştur. Bu durum ropivakain (1996) ve levobupivakain adlı yeni ilaçların bulunmasına yol açmıştır. Bupivakain ve türevleri düşük konsantrasyonlarda, postoperatif ağrı kontrolü ve obstetrik anestezi uygulamalarında uzun etki sürelerinden dolayı en çok kullanılan ilaçlar olmuşlardır (Miller, 2010).

1.1.2. Lokal Anestezik Bileşiklerin Kimyasal Bileşimi

Asitle muamele edildiğinde LA'ların tamamı, suda eriyebilen tuz oluşturan zayıf bazlardır. Günümüzde kullanılmakta olan LA'ların çoğunun pKa'sı, pH 7,7 – 9,0 arasındadır. Yani bu pH'da katyon (iyonize) ve serbest (noniyonize) baz miktarı eşittir. İlacın pKa'sının fizyolojik pH'a yaklaşması ilacın o kadar çok dissosiyeye olacağı anlamına gelmektedir (Kayhan, 2004).

LA ajanlar hidrofilik amin grubuna bağlanmış lipofilik aromatik halkayı kapsayan benzer moleküler konfigürasyonlardan oluşur. Bağlama zinciri ester, amid, keton veya eter gibi ajanları sınıflandırmak için kullanılabilir. Bu yapıyı içermeyen diğer moleküller de LA özelliklere sahip olabilir, ancak klinik uygulamada bu amaçla kullanılamazlar (atropin, propranolol, amitriptilin, meperidin bileşikleri gibi) (McLure ve Rubin, 2005; Sudoh ve ark., 2003). LA molekülü üç komponentten oluşur (Becker ve Reed, 2006):

- Lipofilik aromatik halka,
- Ester ya da amid intermediat zincir (bağ),
- Terminal (hidrofilik) amindir.

Aromatik halka bileşiğe yağda çözünürlük özelliği sağlar. Yağda çözünürlük sinir kılıfına ve nöron membranlarına difüzyonla geçişi artırır. Bu özellik verilen bir doz anestezinin daha fazla oranda nöronlara etki etmesiyle ilişkilidir. Bupivakain lidokainden daha çok lipitte çözüldüğü için daha az dozda etkindir ve %2,00 (20,00 mg/ml) konsantrasyon yerine %0,50 (5,00 mg/ml) konsantrasyonda hazırlanır. Terminal amin yağda eriyen tersiyer form (üç bağlı) ya da pozitif yüklü suda çözünür kuarterner form (dört bağlı) olabilir. Aromatik halka lipid çözünürlüğünün gerçek derecesini belirler ancak terminal amin LA'ların yağda yada suda eriyen konformasyonlarda olmasında 'açma kapama düğmesi' olarak rol oynar. Tersiyer ve kuarterner formları iletim bloğuna yol açan olaylar dizisi içinde çok önemli bir rol oynamaktadır. İntermediat zincir yada bağ sınıflandırma için uygun kaynak sağlar aynı zamanda biotransformasyon şeklini belirler. Amidler karaciğerde biotransformasyona uğrar iken esterler plazma esterazları tarafından hidrolize edilir (Becker ve Reed, 2006).

Ester ve amid klinik uygulamada popülerliğe ulaşmıştır.

Amid grubu LA'lar: lidokain, prilokain, mepivakain, bupivakain, levobupivakain, ropivakain ve etidokain (Miller, 2010);

Ester grubu LA'lar: prokain, klorprokain, tetrakain ve kokain'dir (Miller, 2010).

Organik moleküller birbirinin ayna formu halinde olabilen dört farklı gruba bağlanmış bir karbon atomu ihtiva eder. Bu iki form stereoizomer olarak adlandırılır. Polarize ışığı sola çeviren S(-), sağa çeviren R(+) olarak adlandırılır. Bunların fiziksel özellikleri çoğunlukla aynıdır, ancak biyolojik reseptörleri üzerindeki etkileri önemli ölçüde farklı olabilir. Stereo-izomerizm bupivakain, prilokain, ropivakain, lidokain ve mepivakainde bulunur. Levobupivakain (S-bupivakain)ve ropivakain (S-ropivakain) hariç LA'lar rasemik karışım (her stereo-izomer eşit oranlarda) olarak pazarlanmaktadır. Bu tek izomer LA'ların etkinliği rasemik karışımlarının LA etkinliğine oldukça benzerdir ama onların toksisite profilleri açısından yararlı farklılıkları sahiptirler (McLure ve Rubin, 2005).

1.1.3. Lokal Anesteziklerin Farmakokinetiği

LA'lar genellikle etki etmeleri istenilen bölgeye yakın uygulanarak klinik etkilerini gösterirler. Sistemik emilim, dağılım, metabolizma ve atılımı içeren farmakokinetik özellikleri istenilen klinik etkilerinden ziyade eliminasyon ve toksisiteyi etkileyen belirleyicidir (Butterworth ve ark., 2015).

Emilim

LA'nın sistemik emilimi, LA ajanının lipitte çözünürlüğüne, pKa'sına, proteine bağlanma düzeyine, kan hücrelerine (eritrosit vb.) bağlanma düzeyine, dokuya bağlanma eğilimine ve klirensine bağlı olmakla birlikte kardiyak output ve metabolik durum gibi hastaya bağlı faktörlerden de etkilenir (McLure ve Rubin, 2005). Çeşitli uygulama yolları sonrası LA kan konsantrasyonlarının karşılaştırılmış ve sistemik emilimin hızının enjeksiyonun yapıldığı bölgenin damarlanması ile orantılı olduğu gösterilmiştir: intravenöz> trakeal>interkostal> kaudal epidural> lomber epidural> brakial pleksus> siyatik ve subkutan (Butterworth ve ark., 2015).

LA'lara epinefrin, daha az sıklıkla fenilefrin veya norepinefrin ilavesi uygulama bölgelerinde vazokonstrüksiyona neden olarak sistemik absorpsiyonun azalmasını sağlar, LA'nın etki süresini uzatır ve toksik yan etkileri sınırlar. Vazokonstrüktörlerin etkileri kısa-orta etkili ajanlarda daha belirgindir. Örneğin; infiltrasyon anestezisinde orta etki süreli lidokaine epinefrin ilavesi anestezisi süresini en az %50,00 uzatırken, uzun etkili bupivakaine epinefrin ilavesinin belirgin bir etkisi yoktur (Kocamanoğlu ve Sarıhasan, 2007; Becker ve Reed, 2006).

Dağılım

LA dağılımı, doku perfüzyonu, doku kan partiyon katsayısı ve doku kitlesine bağlıdır (Butterworth ve ark., 2015). LA'lar akciğer dokusunda hızlıca parçalanır. Bu nedenle LA'ların tüm kan konsantrasyonu pulmoner vasküler dokuyu geçerken anlamlı derecede azalır (Miller, 2010; McLure ve Rubin, 2005). Bu etki iyonu yakalama derecesi ile sonuçlanan akciğer dokusunun plazmaya göre düşük pH'a sahip olmasına bağlı olabilir. Sonuç olarak, akciğerlerin LA'ların yanlılıkla IV enjeksiyonu sonrası oluşabilecek toksik sekeli azaltması mümkündür (Kietzmann ve ark., 1995; McLure ve Rubin, 2005). Sağdan sola kardiyak şanti olan hastalarda bu güvenlik ağı yoktur ve artmış toksisite riski vardır (McLure ve Rubin, 2005).

LA plesanta yoluyla fetüsü etkileyebilmektedir. Ester yapılı LA kanda hızlıca hidrolize olması sebebiyle plesantaya önemli miktarlarda geçmez ancak amid yapılı LA'ların plesantaya geçiş hızı ve fetüseye etkisi çok değişkendir. Annedeki proteinlere artmış bağlanma LA'nın plesanta boyunca serbest geçişini azaltır (McLure ve Rubin, 2005).

Metabolizma ve Atılım

Ester yapılı LA'lar, ağırlıklı olarak plazmada nonspesifik esterazlar tarafından hızla hidrolize uğrar ve suda çözünen metabolitleri idrarla atılır. Metabolitler LA olarak etkin değildir, ancak türevleri (p aminobenzoik asit, PABA) alerjik etki oluşturabilir (McLure ve Rubin, 2005).

Genetik olarak anormal plazma kolinesterazı (psödo kolinesteraz) olan hastalar plazma hidrolizinin yokluğundan ya da yavaşlığından dolayı artmış toksisite riskine sahiptir (Butterworth ve ark., 2015). Bir istisna olarak kokain plazmada hidrolize olmaz. Karaciğerde yavaş bir şekilde metabolize olur ve kokain metabolitleri 24-36 saat boyunca idrarda bulunabilir (McLure ve Rubin, 2005).

Amid yapılı LA'lar kanda ester yapılı olanlardan daha stabildir (lidokainin yarılanma ömrü (YÖ) yaklaşık 90 dakika iken prokainin YÖ altı dakikadır). Esas olarak karaciğerde metabolize olurken, çok az bir kısmı ise (% 1-6'dan daha az) renal mekanizmalar ile atılır (Tucker, 1994; McLure ve Rubin, 2005). Karaciğer içinde kompleks bir süreç sonunda mikrozomal enzimler (CYP 450) tarafından biyotransformasyona uğrar ve böbrekler yoluyla atılır. Faz I hidroksilasyon, N-alkilasyonu ve metilasyonu kapsamaktadır. Bunu metabolitlerin aminoasitlerle konjuge edilip inaktif yada daha az aktif metabolitlere çevrilmesini sağlayan Faz II hidroksilasyon takip eder. Metabolizma hızı karaciğer kan akım hızına bağlıdır ve LA'lar arasında farklılık gösterir (McLure ve Rubin, 2005).

Prilokain ve etidokain en hızlı, lidokain ve mepivakain orta hızlı ve ropivakain ve bupivakain en yavaş metabolize olan ajanlardır (Kayaalp, 2005). Prilokain klirensi karaciğerde metabolize edilme sınırını aştığında metabolize edilemeyen kısım çoğunlukla akciğerde metabolize olur (McLure ve Rubin, 2005). Çizelge 1.1 de ester ve amid yapılı LA'lar arasındaki farklar gösterilmektedir.

Çizelge 1.1.Ester ve amid yapılı LA'lar arasındaki farklar

	Ester Yapılı	Amid Yapılı
Metabolizma Yeri	Plazma kolinesterazı (psödokolinesteraz)	Karaciğer
Metabolizma Hızı	Hızlı	Yavaş
Sistemik Toksik Etki	Daha azdır	Daha fazladır
Alerjik Reaksiyon	Daha fazladır	Nadirdir
Stabilite	Stabil değildir. Işık, ısı vb'den etkilenir	Çok stabil ajanlardır
Etki Başlangıcı	Yavaş	Hızlı (orta-çok hızlı)
pKa	pH: 7,4'den yüksektir	pH: 7,4'den düşüktür

1.1.4. Sinir İletimi Fizyolojisi

İmpulslar; aksiyon potansiyeli olarak adlandırılan hızlı bir olay sırasında, sodyum, potasyum ve kalsiyum iyon hareketleri ile sinir membranı boyunca iletilmektedir. Bu iyonların değişmiş dağılımı kısa bir süre (1-2 ms) membranın elektriksel kutuplarını ters çevirir ve küçük, lokal elektrik akımları üreten bir dalga olarak sinir boyunca yayılır (McLure ve Rubin, 2005).

Dinlenme anında sinir membranının kimyasal ve elektriksel gradientleri iyon kanalları tarafından belirlenmiştir. Pasif iyon kanalı, potasyum hareketi sodyum hareketinden daha kolay olduğu halde, membrandan zayıf iyon sızıntısına izin verir. Aktif Na / K ATPaz kanalları potasyum karşılığında sodyumu (üç Na'a karşılık iki K) hücre dışına çıkarır. Sonuç olarak kimyasal gradient, yüksek hücre dışı sodyum konsantrasyonu ve yüksek hücre içi potasyum konsantrasyonları ile kurulur. Na / K ATP az tarafından pozitif yüklü sodyum iyonlarının aktif pompalanması, pozitif yüklü potasyum iyonlarının pasif kaçıışı ile birleştiğinde membran boyunca konsantrasyon gradienti oluşur. Membranda istirahat elektrik potansiyel farkı oluşturur, öyle ki hücre içi hücre dışına göre negatif yüklü olur (-70 ile -90 mV) (McLure ve Rubin, 2005).

Membran pasif ve aktif iyon kanallarının yanı sıra voltaj kapılı sodyum kanalları içerir (membran potansiyel farkına bağlı açık veya kapalı). Her biri a alt birimi ile bir veya iki b alt birimden oluşan gözenekten meydana gelir (McLure ve Rubin, 2005). a alt birimi her biri membran çekirdeğini çevreleyen altı helikal alanı (S1-6 arası) kapsayan dört homolog birimden (D1-4) oluşur (Miller, 2010). Sinir

stimüle olduğu zaman dört fonksiyonel durum arasında değişikliğe uğrar: istirahat, aktif, inaktif ve devre dışı. Kanal oldukça karmaşık olmasına rağmen iki fonksiyonel kapısı vardır: dışarda m kapısı ve içerde h kapısı. İstirahat durumunda (-90 mV, -70 mV) dış m kapısı kapalı, ancak iç h kapısı açıktır. Sinir stimülasyonu (aktivasyon) sonucu dışarıdaki m kapısı açılır. Elektro-kimyasal gradient boyunca hızlı bir şekilde sodyum iyonu akışı olur ve membran potansiyeli artar. Yeterli miktarda sodyum kanalı açılırsa ve membran potansiyeli yaklaşık -60 mV üzerine çıkıp membran potansiyeli artarsa, sodyum kanallarının yaygın açılmasını tetikler, bu durum çok daha hızlı sodyum iyonu akışı ile sonuçlanır (membran potansiyeli 20 mV civarına ulaşabilmesi gibi). Bu içerideki h kapısının kapanmasına, sodyum kanalının inaktive olmasına ayrıca sodyum hareketinin engellenmesine neden olur. Membranın bir bölümünün depolarizasyonu komşu bölgelerle karşılaştırılınca potansiyel farklılık oluşturur. Bu elektriksel bir akım oluşturur ve komşu bölgelerde membran potansiyelini artırır, öyle ki daha fazla depolarizasyon oluşur. Sonuç olarak, depolarizasyon dalgası orijinal uyarıyı oluşturan sinir boyunca akar (McLure ve Rubin, 2005).

İnaktif evrede voltaj kapılı kanallar aracılığıyla içeri sodyum hareketi olmaz. Ancak Na / K ATPaz aracılığı ile sodyumun hücre dışına aktif pompalanması ve pasif iyon kanalları aracılığıyla potasyumun sızıntısının devam etmesi membran potansiyelini polarize duruma geri döndürür. Membran potansiyeli -60 mV ulaştığında dış m kapı kapanır ve kanal devre dışı bırakılır. Sinir inaktive ve devre dışı (deaktive) durumu esnasında ek stimülasyona (uyarıya) dirençlidir. Bu aksonun o bölümünün hızla reddepolarize olmasını önler ve impulsun retrograd iletimini engeller (McLure ve Rubin, 2005).

1.1.5. Lokal Anesteziklerin Etki Mekanizması (Farmakodinamikler)

LA'lar sinir membranındaki voltaj-bağımlı sodyum kanalı a alt biriminin D4-S6 kısmına reversible bağlanarak sinir iletimini bloke eder. LA, iyonize çözünür form içinde ilacın çoğunu koruyan asidik solüsyon olarak uygulanmaktadır. Dokuya enjekte edildikten sonra sinir hücresine girebilmesi için nötral noniyonize forma dönüştürülmesi gerekir. Dönüştürülen ilaç miktarı LA'nın pKa'sına ve doku pH'sına bağlıdır. Daha düşük intraselüler pH iyonize formu oluşturur ve sodyum kanalı içindeki reseptörleri bloke eder. Sodyum akımı azalır ve membran potansiyelindeki artış yavaşlar (McLure ve Rubin, 2005). Yeterince yüksek LA konsantrasyonlarında

ve yeterli bir LA'ya bağlanmış Na kanalı fraksiyonuyla, bir aksiyon potansiyeli artık oluşturulamaz ve uyarı iletimi durur (Butterworth ve ark., 2015). İstirahat membran potansiyeli ve eşik potansiyeli aynı kalır, ancak aksiyon potansiyeli geçici olarak durdurulur (McLure ve Rubin, 2005).

İyonize LA'nın, sodyum kanalının hücre içindeki kısmına etkisine ek olarak noniyonize LA'lar kanalın membran içindeki kısmını bozar. LA'nın etkisi; potasyum kanalları, kalsiyum kanalları ve G-proteinine bağlı reseptörlerin blokajı ile artırılır. Nöronal blok derecesi sinir çapından etkilenir. Daha büyük çaplı lifler (dokunma / basınç / motor) küçük çaplı liflere (ağrı iletimi) göre belirli derecede blok oluşturmak için yüksek konsantrasyonlarda LA gerektirir. Blok ilerledikçe farklı duyu modaliteleri ağrı, sıcaklık, dokunma, derin basınç sonra motor fonksiyon sırasına göre kaybolur (McLure ve Rubin, 2005).

LA'nın sodyum kanalına afinitesi kanalın durumuna (LA'nın bağlandığı yerin açık ya da gizli olması gibi yapısal değişiklikler) göre değişir (McLure ve Rubin, 2005). LA'nın açık ya da inaktif durumdaki kanala istirahat durumundakinden daha fazla afinitesi vardır (Butterworth ve ark., 2015). LA'nın düşük konsantrasyonları çok düşük dereceli sinir stimülasyonu yaparak belirli derecede blok (tonik blok olarak adlandırılan) üretecektir. Stimülasyon frekansının artırılması daha çok miktarda LA'nın bağlanma noktalarına geçmesine izin verir. Bu yüzden blok derecesinde artış olur (frekansa bağımlı blok). Sinir stimülasyon frekansı durursa blok derecesi geriler (McLure ve Rubin, 2005).

Kanal afinitesindeki konum bağımlı farklılıklara ek olarak, LA'lar arasında afinite farklılıkları vardır. Lidokain kanala bağlanır ve kanaldan hızlıca ayrılır. Oysa bupivakain hızlıca bağlanır ve yavaşça ayrılır. Bupivakain stereo-izomerleri farklı ayrışma hızlarına sahiptir. R-bupivakain ayrışması S- bupivakain den daha yavaştır (Vanhoutte ve ark., 1991; McLure ve Rubin, 2005). Klinik olarak bu farklılıklar nöronal blok için nispeten önemsizdir, ancak kardiyotoksikite için büyük önem arzeder (Clarkson ve Hondeghem, 1985; McLure ve Rubin, 2005). Kalpte uzmanlaşmış uyarılabilir dokular, kasılma ve gevşeme döngüsünü sağlayan miyokard aracılığıyla yayılan elektriksel impuls üretir. Bu süreçte LA tarafından engellenen voltaj bağımlı sodyum kanalları aracılık eder. Lidokain çok çabuk bağlanır ve ayrılır bu nedenle frekans bağımlı blok gelişme ihtimali çok azdır. Bununla birlikte, bupivakain, özellikle de R-bupivakain, çok daha yavaş ayrılır ve daha belirgin bir frekansa bağlı bir blok geliştirmeye imkan tanır. Genellikle tedaviye dirençli olan

kardiyak impuls iletimi yavaşlar ve ölümcül aritmi meydana gelebilir (McLure ve Rubin, 2005).

LA'lar kalsiyum (Ca), K, geçici vanilloid reseptör potansiyeli 1 (transient receptor potential vanilloid 1: TRPV1) ve diğer birçok kanal ve reseptörleri de bağlar ve inhibe eder. Özellikle trisiklik antidepresanlar (amitriptilin), meperidin, volatil anestetikler, Ca kanal blokerleri ve ketamin gibi farklı sınıf ilaçlar Na kanallarını inhibe edebilir. Ayrıca bir toksin olan Tetrodotoksin sodyum kanallarını özel olarak plazma membranının dışında bir bölgede bağlayarak etki gösterir (Butterworth ve ark., 2015).

LA'ların analjezik etkileri voltaj bağımlı sodyum kanallarına bağlanması ve nosiseptif afferent nöronların uyarılma eşiğini engellenmesi ile oluşur. Bağlanma periferik yerleşimli primer afferent nöron tarafından ağrı iletimini engeller. LA serbest uç sensitize nosiseptör inflamatuvar kaskadını inhibe edebilir ve spinal kord dorsal boynuzunda hipereksitabiliteyi azaltabilir (Dickerson ve Apfelbaum, 2014; Pu, 2006; Liu ve ark., 2006).

1.1.6. Lokal Anesteziklerin Farmakolojik Özellikleri

Potens, etki başlangıç hızı, etki süresi, diferansiyel duyuşal/motor blokaj çeşitli LA ajanın klinik olarak önemli özellikleridir. Her LA ajanın kendisine ait profili fizokimyasal özellikleri ile belirlenir (Miller,2010).

LA'lar zayıf bazlardır (pKa 7,6-8,9) (Kayaalp, 2005). Esterler daha yüksek pKa değerlerine eğilimlidir. LA'lar suda çok az çözünürler. Bu nedenle yüklü katyonik baz ve nötr bir baz karışımı olarak asidik çözeltiler (pH 3,0-6,0) içinde oluşmaktadır. pKa herhangi bir LA için sabittir. Bu mevcut her türün miktarını belirleyen ortam pH'sıdır. En yeni LA'lar fizyolojik pH'dan daha yüksek bir pKa değerine sahiptir, bu şekilde dokuya enjekte edildiği zaman iyonize türlerin lehine yeni denge kurulur. Sonuç olarak, daha düşük bir miktar sinir bloğu için kullanılabilir. Düşük pKa'ya sahip ajanlar daha az iyonize olur ve artan nötr baz oranı hücre penetrasyonunu ve etki başlangıcını hızlandırır (McLure ve Rubin, 2005). İnfekte dokularda ekstraselüler pH'nın düşük olmasına bağlı olarak iyonizasyonun artması enjekte edilen LA'nın etkinliğinin düşük olmasına neden olur (Kayaalp, 2005).

Lipitten zengin sinir membranına difüzyon ve hedef reseptörleri bağlamayı sağlayan lipit çözünürlük LA gücünün (potens) belirlenmesinde önemlidir. Partisyon katsayısı yüksekliği, yüksek lipit çözünürlük daha yüksek LA etki gücü demektir (McLure ve Rubin, 2005). Potens bir ana moleküle büyük alkil gruplarının eklenmesiyle artar (Butterworth ve ark., 2015). Klinik pratikte lipit çözünürlüğü yüksek olan ajanların aynı nöronal bloğu elde etmek için daha düşük konsantrasyonlu solüsyonlarının kullanılması gerekir (örneğin, bupivakain %0.25-0.5 cf prilokain% 1-4) (McLure ve Rubin, 2005). Ayrıca lipit çözünürlüğü yüksek olan ajanlar yağdan zengin bir çevreden akan kan akımına daha yavaş difüze oldukları için daha uzun etki süresine sahiptir (Butterworth ve ark., 2015).

LA'lar plazma (albümin, α 1-asit glikoprotein) ve doku proteinlerine bağlanır. Albümin yüksek volüm düşük hacim olarak kabul edilirken α 1-asit glikoprotein düşük volüm yüksek hacim olarak kabul edilir (McLure ve Rubin, 2005). Proteine bağlanma özelliği LA'ların sodyum kanallarındaki proteine afinitesi ve nöral blokajın öngörülen süresi ile bağlantılıdır (Becker ve Reed, 2006). Proteine bağlanma ile LA'ların lokal etki süresi arasında iyi bir korelasyon olduğu gösterilmiştir. Ancak etki gücü, uygulanan doz, vazokonstriksiyon ilavesi, dokunun damarlanması ve metabolizma hızı gibi diğer faktörlerin de lokal etki süresi üzerine önemli bir etkisi vardır (McLure ve Rubin, 2005).

Proteine bağlama değişebilir; travma, büyük operasyon, kronik enflamasyon, kanser ve üremide artar. Bunun aksine gebelikte, yenidoğanda, doğum kontrol hapı kullanımında azalır. LA'lar sistemik olarak emildiği için plazma seviyesi yavaş yavaş yükselir. Ancak protein alanları yanlışlıkla uygulanan intravenöz enjeksiyondan sonra hızlı bir şekilde doyuma ulaşır ve plazma seviyelerinde ani bir artış olabilir. Bu birkaç uyarıcı işaret ile şiddetli KVS ve SSS toksisitesine yol açabilir. Plazma pH'ı düştüğünde de benzer bir durum ortaya çıkar. LA protein moleküllerinden ayrışarak serbest fraksiyonunda ani artışa sebep olur (McLure ve Rubin, 2005).

LA'ların etki başlangıç süresini pKa (en önemli faktördür ve LA'nın pKa'sı fizyolojik pH'a ne kadar yakınsa etkisi o kadar çabuk başlar), yüksek doz/konsantrasyon, LA'nın ve ortamın pH'ı, bikarbonat veya CO₂ ilavesi,

solüsyonun ısı, hyalüronidaz ilavesi ve kısa etkili ile uzun etkili LA'ların kombinasyonu etkiler (Miller, 2010).

Etki süresi potens (güç) ve yağda çözünürlükle ilişkilidir. Düşük potense sahip ve yağda çözünürlüğü daha az olan ajanlar genellikle daha hızlı etki başlangıcına sahiptir (Butterworth ve ark., 2015).

Sinir uyarı iletimini bloke edebilecek minimum LA konsantrasyonu lif boyutu, lif tipi, miyelinizasyon, pH (asidik pH bloğu antagonize eder), sinir stimülasyonunun sıklığı ve elektrolit konsantrasyonlarını (hipokalemi ve hiperkalsemi bloğu antagonize eder) içeren birçok faktörden etkilenir (Butterworth ve ark., 2015).

Sinir liflerinin LA'lar tarafından inhibisyona duyarlılığı aksonun çapı, miyelinizasyon derecesi ve anatomik ve fizyolojik faktörlere bağlıdır. Aynı tip sinir lifleri karşılaştırıldığında, küçük çap LA'lara duyarlılığı artırır. Bu nedenle daha büyük ve daha hızlı iletim yapan Aa lifleri LA'lara daha küçük ve daha yavaş iletim yapan Ad liflerinden daha az duyarlıdır. Diğer yandan küçük miyelinsiz C lifleri LA'larla inhibisyona büyük miyelinli liflere göre göreceli olarak dirençlidir. Spinal sinirlerdeki LA inhibisyonu (ve iletim olmaması) genellikle otonom > duyu > motor duyu sıralamasını izler fakat kararlı durumda eğer duyu anestezi varsa tüm lifler inhibe haldedir (Butterworth ve ark., 2015).

Miyelinsiz lifler (C) erken etkilendiğinden ağrı ve ısı en erken, somatik motor ve güç en son etkilenir. Otonom lifler de (ince, miyelinli B ve miyelinsiz C lifleri) en hızlı etkilenenlerden olup, ilgili alanda vazodilatasyon olur. Kaslarda önce tonus azalması ile gevşeme olur. Daha sonra ise paralizi gelişir. Bu durum muhtemelen refleks arkının sensitif kısmının etkilenmesine bağlıdır (Kayhan, 2004).

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

LA'ların düşük yoğunlukları kullanıldığında diferansiye sinir bloğu ortaya çıkmaktadır. Bu durumda C lifleri ile ince ve orta kalınlıktaki A lifleri bloke olduğundan ağrı ve ısı duyu kaybolmakta; dokunma, proprioseptif ve motor

fonksiyon etkilenmemektedir. Bu durumda hasta dokunulduğunu hisseder fakat ağrı duymaz (Kayhan, 2004).

İmpuls doğmasına ve yayılmasına hizmet eden Na kanalları, myelinli fibrillerin Rangiver düğümlerinde yüksek konsantrasyonda bulunmakta fakat myelinsiz fibrillerin tüm aksonu boyunca dağılmış durumdadır (Miller, 2010). Farklı sinir liflerinin özellikleri çizelge 1.2’de gösterilmektedir (Trevor ve ark., 2010).

Çizelge 1.2. Farklı sinir liflerinin özellikleri (Trevor ve ark.,2010)

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

LA’ların nikotinic asetil kolin, N-metil-d aspartat (NMDA), gamma-aminobütirik asit (GABA) ve 5HT₃ reseptörleri üzerine de etkileri vardır. Bu nedenle LA’lar çeşitli hücrel aktiviteyi etkilemektedir. Ueta ve arkadaşları2006’da invitro çalışmalarında bupivakainin nikotinic asetil kolin, NMDA ve 5HT_{3A} reseptörlerini güçlü şekilde GABA_Areseptörlerini ise zayıf olarak inhibe ettiklerini göstermişlerdir. LA’ların amid yada ester yapılı olmasına göre 5HT₃ reseptörleri üzerine etkisinin farklılık gösterdiği bildirilmiştir (Ueta ve ark., 2007). Bir invitro çalışmada hem ester hem de amid yapılı LA’ların 5HT reseptörü ile oluşturulan akımlar üzerine dozla ilişkili inhibisyon yaptığı gösterilmiştir. Ancak bu inhibisyonun ester yapılı LA’larla yarışmalı olduğu, amid yapılı LA’larla ise hem yarışmalı hem de yarışmasız olduğu bildirilmiştir. Çalışmalarının sonucunda yazarlar ester yapılı LA’ların amid yapılı LA’lardan farklı 5HT_{3A} reseptör bölgesine etki edebileceklerini ve bunun klinik

etkilerindeki farklılıkların bir parçası olabileceğine dikkat çekmiştir (Ueta ve ark., 2007).

1.1.7. Lokal Anesteziklerin Klinik Kullanımı

LA'ların LA etkilerinin yanısıra analjezik, antiaritmik, antibakteriyel, antifungal, nöroprotektif, antiinflamatuvar, antitrombotik, antikonvülsif, DNA aşılarda DNA taşınması, anti tümör ilaçlardan sisplatinin kullanımında hem etkinliğini artırma hem de nefrotoksik ve hemotoksik etkilerini azaltma gibi etkileri de vardır. Ancak klinik olarak en çok LA, antiaritmik ve analjezik etkilerinden faydalanılmaktadır (Miller, 2010).

LA seçiminde cerrahi süre, kullanılan rejyonel teknik, cerrahi koşullar, lokal ve sistemik toksisite potansiyeli ve metabolik sınırlamaları göz önünde bulundurulmalıdır (Jowza ve Minehart, 2014).

LA kombinasyonlarında sistemik toksisite additif gibi görünmektedir. LA kremin ötektik karışımı (EMLA), topikal cilt anestetigi olarak kullanılmak üzere % 2,5 lidokain ve % 2,5 prilokain karışımıdır (Jowza ve Minehart, 2014).

LA'lara lokal vazokonstriksiyon sağlayarak cerrahi kanamayı azaltmak, anestezi süresini uzatmak, anesteziğin dolaşıma emilim oranını dolayısıyla LA'nın pik kan düzeyini düşürerek sistemik toksisiteyi azaltmak, spinal kordun antinosiseptif nöronlarında direkt a agonist etki ile blok yoğunluğunu artırmak ve intravasküler enjeksiyonun tespitini desteklemek amacıyla epinefrin eklenebilir. Saf LA solüsyonlarına uygulamadan hemen önce epinefrin eklenmesi (1/200 000'lik solüsyon veya beş µg/ml olacak şekilde) blok başlangıcını hızlandıran, pH'ı yüksek bir solüsyonun kullanılmasına yol açar. LA solüsyonuna epinefrin eklenmesi lidokain, mepivakain ve tetrakainin analjezi süresini uzatır. Bupivakain ve ropivakainin analjezi süresi ise hali hazırda bu ajanlarla oluşan kısmi vazokonstriksiyon nedeniyle önemli derecede etkilenmez (Jowza ve Minehart, 2014).

Spinal anestezi süresini uzatmak için 2-5 mg fenilefrin LA solüsyonlarına eklenebilir. Fentanil ve hidromorfon gibi opioidler spinal epidural anestezide daha iyi analjezi sağlamak için LA'larla birlikte kullanılmaktadır (Jowza ve Minehart, 2014).

LA solüsyonlarına eklenen sodyum bikarbonat pH'ı yükselterek yüksüz baz formunda ilacın miktarını arttırır. Bu da sinir kılıfı ve membranına difüzyon oranını arttırarak iletim blokaj başlangıç zamanını kısaltır (Miller, 2010).

1.1.8. Lokal Anesteziklerin Toksik Etkileri

LA'lar uygun doz ve doğru anatomik alanda uygulandıklarında göreceli olarak güvenli kabul edilirler. Ancak uygun olmayan yüksek doz veya yanlışlıkla IV veya intratekal enjeksiyon uygulamasını takiben toksik etkiler görülebilir (Miller, 2010). İlaç toksisitesinde etkinin şiddeti uygulanan doza, hıza ve uygulama yerine hem de hastanın yaşı, sağlık durumu, gebelik gibi fiziksel durumuna bağlıdır. Bu olayların insidansını azaltmak için metodlar: dikkatli iğne yerleştirme teknikleri, her yavaş enjeksiyon öncesinde aspirasyon, test dozu kullanmak, dozları bölmek, daha az toksik lokal anestezi kullanımı, dozlar arasında yeterli süre bırakmak, maksimum dozların farkında olmak, gerekli lokal anestezi miktarını azaltmak için diğer ajanları eklemek (opioid, klonidin, hiyaluronidaz, bikarbonat, epinefrin)(McLure ve Rubin, 2005).

Toksisite oluştuğu zaman sistemlerin etkilenme sırası uygulanma yoluna ve toksik plazma seviyesine ulaşma hızına bağlıdır. Plazma seviyesi yavaş yavaş yükseliyorsa ilk olarak SSS etkilenir. Semptomlar inhibitör GABA reseptörlerinin inhibisyonuna bağlı olarak genellikle uyarıcı niteliktedir (McLure ve Rubin, 2005).

Başlangıçta anksiyete, kulak çınlaması, perioral parestezi ve anormal davranışlar görülür. Daha sonra bilinç kaybı ve konvülsiyonlar olabilir, en sonunda ise solunum merkezi depresyonu sonucu respiratuar arrest oluşur (Kayaalp, 2005). Tedavi oldukça basit olmalı ve uygun antikonvülzanların kullanımı ile oksijenizasyon, sıvı, vazopressör, inotrop tedaviyi sürdürmeyi hedeflemelidir (McLure ve Rubin, 2005).

Aşırı dozun IV enjeksiyonu neredeyse anında kardiyovasküler kollapsa neden olur. Kardiyovasküler toksisitenin tedavisi zor olabilir ve SSS semptomları genellikle görülür. Uzun PR aralığı, QRS kompleksi genişlemesi ve bradikardi gelişmesi yaklaşan toksisitenin habercisi olabilir. Artan kan düzeyleri değişen derecelerde blok, multifokal ektopik atım, reentran aritmi, taşikardi ve ventriküler fibrilasyon görülmesine yol açar. Tedavi destekleyicidir ve oksijen, sıvılar, vazopresörler, inotrop ve uygun antiaritmik kullanımına dayanır. Amiodaron ve bretiliyum yararlı olabilir, lipit emülsiyon infüzyonu ve klonidin kullanımının faydalı olabileceğini

düşündüren kanıtlar vardır (McLure ve Rubin, 2005; Weinberg ve ark., 2003; Favier ve ark., 2003). Bupivakain ile tetiklenen kardiyovasküler kollapse kardiyak resüsitasyon daha zordur (Miller, 2010). LA'nın sebep olduğu uyarılmış nörolojik fonksiyon depresyonu sebebi ile resüsitasyon uzun süre yapılmalıdır (McLure ve Rubin, 2005).

1.1.9. Bupivakain

Bupivakainin molekül ağırlığı 288, erime noktası 258 °C, dissosiyasyon katsayısı (pKa) 8,1 partiyon katsayısı 27,50'dir. pH 6,0, özgül ağırlığı 20 °C'de 1,006, 37 °C'de 0,977'dir. Proteinlere %96 oranında bağlanır (Reiz ve Nath, 1986; Tercan, 1992). Daha kısa süre etkili ajanlara oranla lipofilik özelliği fazladır. Otoklavda sterilize edilebilir (Tıplpedi, 2013).

Bupivakain [1-butyl-2-(2,6-ksilil karbamoil) / piperidin] 1963 yılında piyasaya sürülmüştür (McLure ve Rubin, 2005). 1963'den bu yana rejyonel ve infiltrasyon anesteziinde en yaygın kullanılan LA'lardan biri olup uzamış anestezi ve analjezi oluşturabilen, etkisi epinefrin eklenmesiyle daha da uzatılabilen bir ajandır (Hadzic, 2013). N-alkil piperkoloksilidid butil türevidir ve mepivakain ve ropivakain ile yapısal olarak ilişkilidir. Yavaş başlangıçlı güçlü bir ajan (ticari preparat konsantrasyonları 0,10-0,75%) olmasına karşın uzun etki süresi popülaritesini artırmıştır (McLure ve Rubin, 2005). Bu özellik motor bloğa nazaran yüksek kalitede sensoryal anestezi sağlaması ile, doğum analjezisi ve postoperatif ağrı tedavisinde en sık kullanılan LA olmasını sağlamıştır. Ayrıca periferik sinir blokleri ve spinal anestezik olarak da sıklıkla kullanılmaktadır (Drasner, 2010). Ancak bupivakainin yüksek konsantrasyonlarındaki resüsitasyon zorlukları ve toksisite ile ilgili endişeler obstetrik anesteziide % 0,75'lik bupivakainin kaldırılmasına yol açmıştır (Albright, 1979; McLure ve Rubin, 2005).

Bupivakain metabolizması büyük oranda karaciğerde olup N-dealkilasyon sonucu oluşan metaboliti idrarla atılır (Tercan, 1992). Yarı ömrü erişkinde dokuz saat, fetusta sekiz saattir (Tıplpedi, 2013).

Bupivakain lidokain ve mepivakainden dört kat daha potenttir (Kayaalp, 2009). Etkisi 5-10 dakikada başlar ve maksimal anestezi 15-25 dk arasında elde edilir (Tıplpedi, 2013). Etki süresi en uzun (5-16 sa) LA'lardan biridir (Kayhan, 2004). Vazokonstriktör ajan eklenmesi etki süresinde önemsiz derecede artışa neden olur ancak kandaki pik seviyesini azaltarak sistemik toksisiteyi azaltır. Bloğun tipine göre

anestezi blok süresi değişir. Etki süresi epidural blokta 3,5-5 saat iken, sinir bloğunda 5-6 saattir (Tıplopedi, 2013).

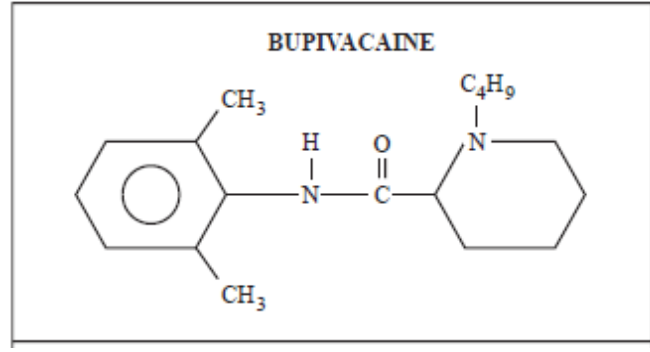
Bupivakainin maksimum dozu 2 mg/kg'dır. Ancak tek doz bolus uygulanacaksa maksimum 200 mg'dır. Adrenalin kullanılacak ise bu doz 250 mg'ı aşmamalıdır. Üç saatten önce doz tekrarı yapılmamalıdır. Günlük doz 600-800 mg'ı (9mg/kg) aşmamalıdır. Bupivakain rejyonel IV anestezi, presakral ve paraservikal bloklar için önerilmemektedir (Tıplopedi, 2013).

Plazma proteinlerine bağlanma oranı oldukça yüksektir ve birikici etkisi yoktur. Gebelerde fötustaki kan konsantrasyonunda fazla yükselmeye sebep olmaz (Kayhan, 2004).

Aşırı dozun neden olduğu yüksek plazma yoğunlukları hızlı absorpsiyon ve en sık olarak da yanlılıkla IV enjeksiyon sonucu ortaya çıkar. Bu reaksiyonlar SSS'de; dilde uyuşma, sersemlik, baş dönmesi, bulanık görme, tremor ve bunları izleyen uyku hali, konvülsiyonlar, bilinç kaybı, ve solunum durması şeklindedir. KVS'de ise; hipotansiyon, bradikardi, kardiyovasküler kollaps ve ventriküler aritmi şeklinde kendini gösterir. Bupivakain intoksikasyonu olan hastalarda en sık elektrokardiografik bulgunun geniş QRS kompleksleriyle yavaş idioventriküler ritm ve elektromekanik ayrışma olduğu görülmüştür (Tıplopedi, 2013).

Tüm LA'lar KVS toksisitesi için benzer risk taşımakla birlikte, bupivakain diğer LA'lardan daha güçlü direk kardiyak toksisite riski taşımaktadır (Becker ve Reed, 2012; Katzung ve White, 2009). Mekanizması tam olarak açıklanmamıştır. Ancak bu durumun bupivakainin inaktif ve dinlenme durumundaki sodyum kanal konfigürasyonlarına daha fazla afinitesinin olması ve bu kanallardan yavaş ayrılması ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Bu durum aksiyon potansiyelinden kurtulmayı geciktirir ve kardiyak dokuları aritmilere duyarlı hale getirir. Bu kaygı bupivakainin çok yüksek dozlarda uygulandığı belirli medikal işlemlerle ilgilidir (Becker ve Reed, 2012).

Kardiyak resusitasyon, bupivakain ile tetiklenen kardiyovasküler kollapsı takiben daha zor ve başarısızlık daha fazladır. Asidoz ve hipoksi belirgin şekilde bu ilacın kardiotoksitesini potansiyalize eder (Miller, 2010). Bupivakainin kimyasal yapısı Şekil 1.1'de gösterilmektedir.



Şekil 1.1. Bupivakainin kimyasal yapısı

Bupivakain mepivakainin bir benzeridir, piperidin halkasında metil yerine butil kuyruk bulunur. Bu etki süresinin daha uzun olmasını sağlar. Ropivakain ise mepivakain ve bupivakainin homoloğunun S (-) enantiomeridir ve piperidin halkasında bir propil kuyruğu bulunur. Ropivakainin kardiyak sodyum iyon kanallarıyla etkileşimi daha iyidir. Ayrıca kardiyotoksitesini azaltmaya yarayan vazokonstrüksiyon yapıcı etkiye sahiptir. İn vivo ve invitro çalışmalar ropivakainin kardiyotoksitesinin bupivakainden daha az olduğunu desteklemektedir. Levobupivakain ise, bupivakaine göre kardiyotoksitesi daha az olan, bupivakainin tek S (-) enantiomeridir (Drasner, 2010). İntratekal veya epidural uygulandığında, LA'lar içinde motor sinir iletimini en az bozarak duyuşal iletimi bloke eden ilaçtır (Kayaalp, 2009).

1.2. Serotonin

1.2.1. Tarihçe

Serotonin kanda bulunan güçlü bir vazokonstriktör madde olarak 1940 yılında tanımlanmıştır (Lummiş, 2012). Rocha e Silva öncülüğünde yürütölen bir araştırmada serotoninin hint domuzu bağırsağında etkileri olduğu ve bu etkilerin mikromolar konsantrasyonlarda kokain ile bloke edilebileceği bulunmuştur. 1953'te bir çalışmada bu bileşimin özel bir reseptörü olduğu fikri ortaya atılmıştır. Yaklaşık olarak yakın zamanlarda Gaddum serotoninin spesifik reseptörler üzerine etkisinin olduğunu ve bu etkinin iki çeşit olduğunu öne sürmüştür; biri liserjik asit dietilamid (LSD) tarafından inhibe edilen düz kas, diğeri LSD tarafından inhibe edilemeyen sinir sistemi. Bununla birlikte 5HT₃ reseptörlerinin klasik keşfi Gaddum ve Picarelli'nin 1957'deki (ileumda iki sınıf serotonin reseptörü tanımlanmış; esas olarak sinir sisteminde bulunan ve morfin, atropin ve kokain tarafından inhibe edilen

M reseptörleri ile çoğunlukla kasta bulunan ve dibenzyline tarafından bloke edilen D reseptörleri) çalışmasına bağlıdır (Lummis, 2012).

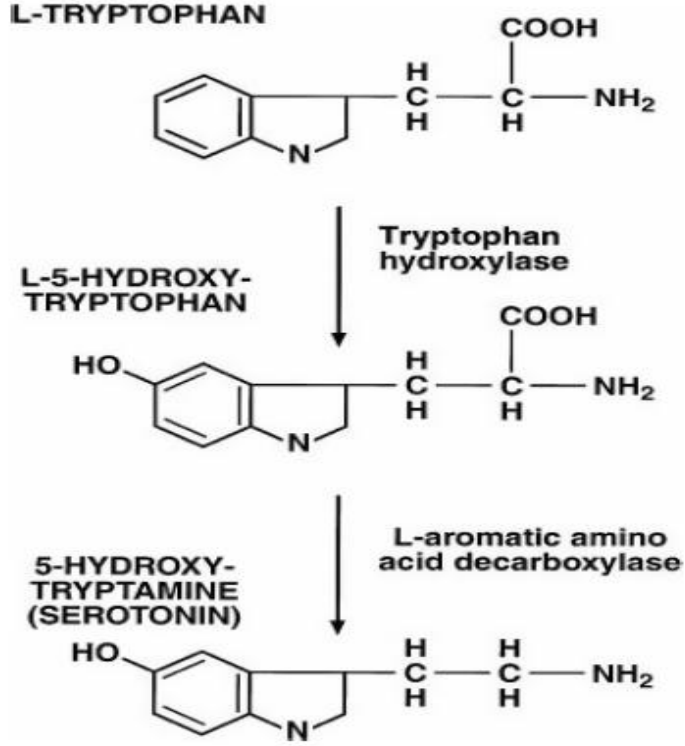
Serotonin reseptörleri 1986'da yeniden sınıflandırılmış ve yedi reseptör subgrubu tanımlanmıştır. M reseptörü 5HT₃reseptörü ve D reseptörü ise 5HT₂ reseptörü olmuştur (Hoyer ve ark., 1994; Lummis, 2012). İlk selektif 5HT₃ reseptör antagonistleri; bemesetron ile tropisetron 1957 yılında tanımlanmış olmasına rağmen 1980'li yıllara kadar geliştirilmemiştir (Lummis, 2012). Kısa süre sonra ondansetron ve granisetronu içeren ikinci kuşak antagonistler geliştirilmiştir. SSS'de 5HT₃ reseptörlerin varlığı ilk olarak 1987'de gösterilmiştir. 1989 yılında yayınlanan çalışmalar 5HT₃ reseptörlerin aslında ligand bağımlı iyon kanalları olduğunu kesin olarak kanıtlamıştır. 1991 yılında ilk 5HT₃ reseptör subtipi (5HT_{3A}) sentezlenmiştir (Derkach, 1989; Lummis, 2012).

1.2.2. Serotonin Sentezi ve Metabolizması

5HT; SSS'de ruh hali, iştah, uyku, vücut sıcaklığı, metabolizmanın düzenlenmesi üzerine kritik rol oynayan özellikleri iyi tanımlanmış bir nörotransmitterdir (Kato, 2013). Hem santralde hem periferde çeşitli etkileri olan bir moleküldür (Mohammad-Zadeh ve ark., 2008).

Serotonin epinefrin, norepinefrin (NET), dopamin (DAT) ve histamin gibi bir biyojenik monoamindir. Serotonin, iki aşamada üretilir. Esansiyel amino asit olan triptofan, triptofan hidroksilaz tarafından 5-hydroxytryptophan'a (5HTP) hidroksile olur. İkinci aşamada 5HTP aromatik L-amino asid dekarboksilaz enzimi tarafından 5HT'ye dekarboksile olur (Mohammad-Zadeh ve ark., 2008). Serotonin sentez basamakları Şekil 1.2'de gösterilmektedir.

5HT sentezinde hız kısıtlayıcı basamağı triptofan hidroksilazın kullanıldığı basamak oluşturmaktadır (Kayaalp, 2009). Triptofan hidroksilaz nispeten yüksek Km'e sahiptir. Ayrıca enzim diğer amino asitler için çok az bir afiniteye sahiptir (Noguchi ve ark., 1973). Dağılımı serotonin ihtiva eden doku ile sınırlıdır (Mohammad-Zadeh ve ark., 2008; Champier ve ark., 1997; Tyce, 1990; Noguchi ve ark., 1973).



Şekil 1.2. Serotonin sentez basamakları

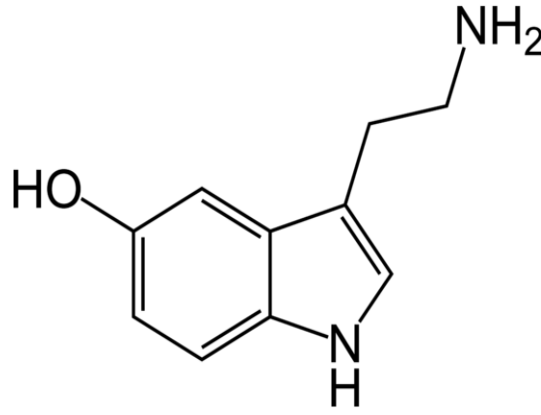
Triptofanın serotonine dönüşümü total triptofan metabolizmasının sadece %5,00'ini oluşturmaktadır. Bu birkaç faktör ile izah edilebilir. Triptofan metabolizmasının yaklaşık olarak % 95,00'ini; triptofan hidrosilazın sadece beyin ve enterokromaffin hücrelerde lokalizasyonu ve çok daha az ölçüde trombositler ve diyetle bulunan triptofanın karaciğerde triptofan pyrrolase tarafından kinürenine enzimatik dönüşümü oluşturur (Mohammad-Zadeh ve ark., 2008).

SSS'de serotonin sentezlenir ve presinaptik nöronlarda (serotonerjik nöronlar, epifiz bezi ve katekolaminerjik nöronlar) depolanır. Serotonin pons ve orta beyinde dokuz grup hücre gövdesinde lokalizedir. Raphe çekirdeği hem ön beyni yansıtan yükselen serotonerjik lifleri hem medulla ve spinal korda kadar inen lifleri ile büyük çekirdeği temsil etmektedir. Serotonerjik çekirdeklerin az sayıda bir kısmı medullada lokalize olmuş retiküler formasyon liflerinde bulunmaktadır (Mohammad-Zadeh ve ark., 2008).

SSS dışında serotonin sentezi enterokromaffin hücrelerle ve daha az ölçüde trombositlerle sınırlıdır. Trombositler çok az serotonin sentez yeteneğine sahiptir. Bununla birlikte, trombositler SSS dışında serotonin için büyük bir depolama yerini

temsil etmektedir. Trombositler plazmadan serotonini kolayca alırlar ve plazmada çok az serotonin bırakırlar (Mohammad-Zadeh ve ark., 2008).

Vücuttaki serotoninin yaklaşık % 90-95,00'i daha çok periferde çoğunlukla trombositler ve enterokromaffin hücrelerde depolanmış şekilde bulunur (Mohammad-Zadeh ve ark., 2008). İnsan vücudunda toplam 10 mg kadar serotonin bulunmaktadır. Bunun büyük bir kısmı (4-8 mg) mide ve barsak mukozasındaki enterokromaffin hücrelerde bulunmaktadır (Gümüştakin, 1999). Serotonin mast hücrelerinde bulunmaz ancak bu hücrelerden kaynaklanan tümörlerde bulunur (Kayaalp, 2009). Serotoninin moleküler yapısı şekil 1.3'de gösterilmiştir.



Şekil 1.3. Serotonin moleküler yapısı

Total vücut serotoninin %99,00'u hücre içinde yer alır ve sıkı serotonin regülasyonu yapılması gerekir. Dokulardaki serotonin konsantrasyonu, sentez hızının ve metabolizma hızının oranlarına bağlıdır. MAO (monoamin oksidaz); MAO A ve MAO B olmak üzere iki major formu olup her yerde bulunabilen bir enzimdir. Serotonin esas olarak MAO A ile inaktive edilir. MAO B insan plateletlerindeki predominant MAO formudur ve MAO B tarafından serotoninin küçük bir kısmı metabolize edilmektedir (Sandler ve ark., 1981; Mohammad-Zadeh ve ark., 2008). Veziküllerden sitoplazmaya sızan serotonin, orada MAO (monoamin oksidaz, özellikle MAO A) enzimi tarafından 5- hidroksiindolasetik asid'e (5 HIAA) oksitlenerek inaktive edilir. Serotonin sentezinin arttığı durumlarda bu asidin vücut sıvılarındaki idrardaki miktarı yükselir (Kayaalp, 2009). MAO aktivitesinin olduğu major yerler beyin, gastrointestinal sistem, akciğer, karaciğer ve trombosit olarak

sayılabilir. Metabolizma çok hızlı olmasına rağmen depolama yapılması serotonini korur (Mohammad-Zadeh ve ark., 2008).

SSS'de serotonin çeşitli işlemlere yönlendirilir. Nöronal depolarizasyondan sonra sinaptik aralıktan serotonin salınır. Bu postsinaptik serotonin reseptörlerine yada presinaptik membran üzerindeki serotonin otoreseptörlerine bağlanabilir. Serotonin otoreseptöre bağlanması, daha fazla serotoninin sinaptik aralığa salınımında negatif feedback etkisi yaratır. Presinaptik membran üzerinde bulunan yüksek ölçüde selektif serotonin taşıyıcı (SERT), serotoninin sinaptik aralıktan ayrılmasında sorumludur. Presinaptik nörona taşındıktan sonra presinaptik veziküllerde geri dönüşümü sağlanır. MAO tarafından metabolizması nöron sitoplazması içinde gerçekleşir. Serotonin için alternatif bir yol epifiz bezinde melatonine dönüştürülmesidir (Mohammad-Zadeh ve ark., 2008).

Enterokromaffin hücrelerden köken alan serotonin portal dolaşıma salınır, trombositler içine alım yoluyla plazmadan hızlı bir şekilde elimine edilir ve karaciğer tarafından metabolize edilir. Trombosit membranı ve enterokromaffin hücrelerinde bulunan serotonin taşıyıcıları bu hücrelere alımdan sorumludur. Alımdan ve karaciğer metabolizmasından kaçan serotonin metabolize olacağı yer olan akciğerlere ulaşır (Mohammad-Zadeh ve ark., 2008). Akciğerde perialveoler kapillerlerin endotel hücreleri 5HT'yi uptake ederler ve oksidatif deaminasyon suretiyle yıkarlar (Kayaalp, 2009).

5HT aktif plateletlerden salınabilir (pulmoner emboli sonrası vb.), güçlü bir vazokonstriktördür ve şiddetli pulmoner hipertansiyona yol açar (Elliott 1992). Triptofan kan-beyin bariyerinden SSS'ye geçebilir fakat 5HT geçemez ancak oral yoldan triptofan verilmesi SSS'de 5HT düzeyini yükseltmektedir (Kayaalp 2009).

5HT reseptör agonisti veya antagonisti ilaçların emezis, migren, anksiyete, depresyon, şizofreni, hipertansiyon, periferik damar hastalıkları ve bazı gastrointestinal hastalıkların tedavisinde ve ilaç bağımlılıklarında yoksunluk belirtilerinin düzeltilmesinde klinik yararının olduğu ve olabileceği giderek artan bir şekilde ortaya konulması 5HT'nin farmakolojik yönden önemini artırmıştır (Kayaalp, 2009) .

İnhalasyon anestezikleri, 5HT₃ serotonin reseptör fonksiyonu üzerinde spesifik etkiye sahiptir ve serotonin salınımını artırabilir ya da inhibe edebilir (Suzuki ve ark.,2002).

1.2.3. Serotonerjik Nöronlar ve Yolları

Beyindeki serotonerjik nöronların büyük çoğunluğu beyin sapında, bulbusun alt kısmındaki raphe pallidus nukleusundan mezensefelonun alt kısmındaki raphe dorsalis nukleusuna kadar olan alanda yerleşmiş dokuz çekirdekten oluşan raphe sistemi içinde yerleşmiştir. Raphe sistemindeki nöronların aksonları yaygın dağılım gösteren bir yukarı yol oluştururlar, pontomezensefalik retiküler formasyondaki diğer hücreleri, nucleus geniculatis laterali, hipotalamusu, amigdalay, hipokampusü ve beyin korteksini innerve ederler. Bu yolağın uyku ve korteksteki nöronların senkronizasyonu ile ilgili olduğu ileri sürülmektedir. Raphe sisteminden kaynaklanan ikinci yol inisiptedir. İnci yolağın bir bölümü retiküler formasyona dahil yapılardan biri olan, yukarı bulbustaki nucleus raphe magnus ve çevresinden (rostral ventral medulla) başlar, omuriliğın arka boynuzuna gider. Antinösetif nitelikte olan bu yolağın uyarılması arka boynuzdaki ikinci sıra nöronların bir kısmını oluşturan spinotalamik nöronların inhibisyonuna neden olur ve analjezi yapar. Diğer bir inisipti yolak omuriliğın ön boynuzuna gider ve uyku esnasında kas tonusunun azalmasında, noradrenalin ile birlikte rol oynar (Kayaalp, 2009).

1.2.4. Serotonerjik Reseptörler ve Fonksiyonları

Moleküler ve farmakolojik yapıları ve uyarı iletim özellikleri dikkate alınarak 14 farklı 5HT reseptörü yedi temel gruba ayrılmaktadır (5HT₁, 5HT₂, 5HT₃, 5HT₄, 5HT₅, 5HT₆ ve 5HT₇). 5HT₃ reseptörü (ligand bağımlı katyon kanalı) hariç tüm 5HT reseptörleri G-proteinle kenetli reseptör ailesindedir (Neşetoğlu, 2011; Kaumann ve Levy, 2006).

5HT₃ reseptörleri nikotirik reseptörler gibi bir iyon kanalının intrinsik kısmını oluşturur. Membranda sodyum kanalı ile direkt kenetlenmişlerdir. Aktive edildiklerinde sodyum kanallarını açarak nöronlarda hızlı depolarizasyon yaparlar (Hoyer ve ark., 1994).5HT₃ reseptörleri dışındaki reseptörler G-proteini ile adenilil siklaza, fosfoinozididaza yada K kanallarına pozitif veya negatif şekilde kenetli membran reseptörleridir (Kayaalp 2009)

Çok sayıda serotonin reseptörü olmasına karşın (halihazırda 14 adet) klinik kullanımda olan serotonin agonistlerinin çoğu 5HT_{1D} reseptörleri üzerinden etki göstermektedir. Kullanımda olan veya araştırılmakta olan serotonin antagonistleri 5HT₂ ve 5HT₃ reseptörleri üzerinden etki etmektedir (Trevor ve ark., 2010). Serotonin reseptörlerinin anatomik dağılımı çizelge 1.3’de gösterilmektedir.

Çizelge 1.3. Serotonin reseptörlerinin anatomik dağılımı (Giordano ve Schultea 2004)

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

5HT₁ Reseptörleri

5HT_{1A} reseptörleri: En sık çalışılan reseptör subtipidir. SSS’de bulunur (Kayaalp, 2009). Daha çok emosyon ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Ayrıca hipotansiyon, besin alımında artma, hipotermi ve anksiyolitik etkileri vardır ve depresyondan da sorumlu tutulmaktadır. Diğer 5HT₁ reseptörleri gibi adenilat siklazı inhibe eder (Gümüştekin, 1999).

5HT_{1B} reseptörleri: Otoreseptör olarak görev yapar. Nörotransmitter salınımını inhibe eder. SSS'de bulunur (Kayaalp, 2009). Bu reseptör yalnızca rodentlerde (sıçan, fare, hamster) identifiye edilmiştir. Agonistleri rodentlerde agresif davranışları tetikler ve besin alımını inhibe eder (Gümüştekin, 1999).

5HT_{1C} reseptörleri: Bu reseptör choroid pleksusda yoğun olarak bulunur. BOS yapımını ve sirkülasyonunu regüle eder. Analjezi, uyku ve kardiyovasküler fonksiyonlarda rol oynadığı düşünülmektedir (Kayaalp, 2009).

5HT_{1D} reseptörleri: Primer olarak SSS'de bulunur. 5HT_{1B} gibi otoreseptör olarak rol oynar. Agonistleri akut migren tedavisinde etkilidir (Kayaalp, 2009). Damar düz kaslarında da bulunur ve kasılmaya neden olur. Sumatriptan potent bir agonistidir (Gümüştekin, 1999).

5HT₂ Reseptörleri

Primer olarak vasküler düz kaslarda, trombositlerde, akciğerlerde, SSS'de, gastrointestinal traktusta bulunur. GIS ve vasküler düz kasların kontraksiyonu, trombositlerin agregasyonu, migren ve hipertansiyon ile ilgili görünmektedir (Kayaalp, 2009). Bu reseptörler 5HT'nin arttığı karsinoid tümörün belirtileri olarak ortaya çıkan vazodilatasyonun bir kısmından, diyareden ve bronkokontriksiyondan sorumludur (Trevor ve ark., 2010). Deney hayvanlarında beyinde 5HT₂ reseptör alt tiplerinin serotoninin 5HT₂ reseptör agonistleri tarafından aktive edilmesine bağlı olarak serotoninin sendromu ve bunun bir parçası olan "wet dog shake" davranışı oluşturulabilir (Kayaalp, 2009).

5HT₃ Reseptörleri:

5-HT₃ reseptörü; duygulanım, kognitif fonksiyon, hafıza, ağrı algısı, sekresyon ve motilite dahil gastrointestinal fonksiyonlar ile ilişkilidir. Primer olarak periferik ve santral sinir sisteminde lokalize olmuştur. Periferik sinirlerin depolarizasyonu, ağrı ve bulantı refleksi ile ilgilidir (Kayaalp, 2009).

5HT₃ reseptörü nikotin/GABA reseptör süper-familyasına mensup ligand kapılı bir katyon kanalıdır (Faerber ve ark 2007). Bugüne kadar 5HT₃ reseptörlerinin beş alttipi tanımlanmıştır (5HT_{3A}, 5HT_{3B}, 5HT_{3C}, 5HT_{3D}, 5HT_{3E}). Bu 5HT reseptör subunitlerinden sadece 5HT_{3A} subuniti homomerik reseptör olarak sınıflandırılmaktayken (homopentamer), diğer dört subunit heteromerik yapıda

fonksiyonel reseptör olarak sınıflandırılır. 5HT₃ subtiplerinin tamamının vücutta dorsal root gangliyonları, gastrointestinal traktüs, beyin gibi birçok yerde sentezlendiği gözlenmiş olup bu subtiplerin spesifik olarak lokalize olduğu yerler tartışmalıdır (Kato, 2013). 5HT_{3A} periferik ve santral sinir sistemi nöronlarında bulunurken, 5HT_{3B} periferik sinir sistemi nöronları ile sınırlıdır (Giordano ve Schultea, 2004). Son yapılan çalışmalar bir takım 5HT₃ reseptör alt birimlerindeki değişikliklerin bir dizi hastalığa katkıda bulunduğunu göstermiştir. Bu durumda A, B, D ve E alt birimlerindeki mutasyonlar bipolar bozukluk, depresyon, anksiyete, IBS ve anoreksi ile ilişkilendirilmiştir. C ve E alt birimini içeren heteromerik reseptörlerin rollerinin daha iyi anlaşılması 5HT₃ reseptör selektif ilaçlar ile tedavi edilecek geniş bir hastalık grubuna olanak verir (bağımlılık, kaşıntı, kusma, fibromiyalji, migren, kronik kalp ağrısı, iştah bozukluğu; anksiyete, psikoz, nosisepsiyon ve bilişsel işlev bozukluğu vb. nörolojik olaylar) (Lummis, 2012).

İnsanlarda kusmayı kontrol eden iki farklı merkez vardır; kusma merkezi ve kemoreseptör trigger zon. Kusma merkezi dördüncü ventrikül tabanındaki lateral retiküler formasyonda bulunmaktadır, kemoreseptör trigger zon ise area postrema kusma merkezine yakın lokalizasyondadır. Kemoreseptör trigger zon, GİS, serebral korteks ve diğer alanlardan gelen uyarılar sonucu kusma merkezi aktive olur ve bulantı kusma tetiklenir. Bu fizyolojik süreçte başta serotonin, dopamin ve nörokinin-1 olmak üzere histamin, endorfinler, asetilkolin, GABA gibi çeşitli nörotransmitterler rol oynamaktadır (Kapulu Akça, 2010).

5HT₃ reseptörleri kemoreseptör trigger zonda ve periferde vagal sinir terminallerinde bulunmaktadır. Bu reseptörlerin uyarılması sonucu kusma merkezi uyarılır ve bulantı–kusma tetiklenir. Benzer şekilde vagal afferentler nükleus traktus solitarius aracılığı ile kusma merkeziyle bağlantı halindedir. 5HT₃ antagonistleri selektif ve kompetitif olarak bu reseptörlere bağlanarak kusma merkezine emetojenik sinyallerin ulaşmasını engellerler (Kapulu Akça, 2010).

5HT₃ reseptörleri membran depolarizasyonu ve nöronal eksitasyona aracılık eden katyon selektif iyon kanallarıdır. Serotonin 5HT₃ reseptörleri periferik olarak otonomik fibrillerin pre ve post gangliyonlarında vagal afferentlerde dorsal kök gangliyonları içinde, C ve non-C fibrillerinin ve nosiseptif afferentlerin terminal bölgesinde lokalizedir. Santral olarak spinal dorsal boynuzun yüzeysel laminalarında,

beyin sapının postrema bölgesinde, nükleus traktus solitaryusta, nükleus ambiguusta, hipokampusta, enterik nöronlarda, nükleus kaudatus, amigdalada bulunurlar (Wolf, 2000).

Mezensefalonda periakvaduktal gri maddenin, medulla'da nucleus raphe magnus'un yada diğer raphe çekirdeklerinin elektriksel stimülasyonu, inisi serotonerjik bulboşpinal yol ve kısmen de noradrenerjik bir yol aracılığı ile omurilik arka boynuzu düzeyinde sinaptik inhibisyon yaparak nosiseptif refleksi inibe eder ve analjezik etki oluşturur. Bu yerlere morfin injeksiyonu da aynı yollar üzerinden analjezik (antinosiseptif) etki yapar. Omurilik düzeyinde salıverilen serotoninin analjezik etkisine 5HT_{1B} ve 5HT₃ reseptörleri aracılık eder (Kayaalp, 2009).

Periferik 5HT₃ reseptörlerinin nosisepsiyon mekanizmasına katkıda bulunabileceği ve inflamasyonda da sekonder etkisi olabileceği belirtilmiştir. Santral 5HT₃ reseptörleri ise daha farklı bir rol oynar. Santral serotonin analjezide kritik bir substrattır. Dorsolateral funikulusun rostroventral medullasındaki raphe çekirdeğinden çıkan serotonerjik fibriller spinal kordun superfisyal dorsal boynuzuna doğru uzanır. Orta beynin periakvaduktal gri hücrelerinden inen 5HT yollarının aktive olması, spinal kordaki lokal ve segmental internöron havuzunda ve nosiseptif afferentlerin sinaptik bağlantılarında 5HT salınımına neden olur ve analjezi oluşturur. Serotonin 5HT₃ reseptörleri spinal dorsal boynuzda superfisyal laminalarda tanımlanmıştır. İntratekal verilen 5HT₃ reseptör antagonistleri, 5HT'nin yaptığı analjeziyi bloke eder ve orta derecede hiperanaljezik cevaplar oluşturur. İntraspinal verilen 5HT₃ agonisti, 2-metilserotonin kimyasal/inflamatuar ve termal ağrıya karşı doz bağımlı bir analjezi oluşturur. Bu etki, GABA reseptör antagonisti bicuculline ve opioid antagonisti naloksan uygulamasıyla azalır. Bu 5HT₃ reseptörlerinin aktivasyonu ile oluşan analjezik etkinin spinal GABAerjik ve opioid mekanizmasına bağlı olduğunu destekler (Giordano ve Schultea., 2004).

Dorsal boynuzun farmakolojisi ve anatomisine göre, inen raphe-spinal 5HT yolları, superfisyal laminadaki internöronlarda bulunan 5HT₃ reseptörleri ile bağlanır ve 5HT serbestleşir. 5HT₃ reseptörlerinin aktivasyonu primer ve/veya sekonder nosiseptif nöronları inibe eden, GABA ve opioidlerin (enkefalin, dinorfin gibi) salınımına yol açan nöronları depolarize eder (Giordano ve Schultea., 2004).

5HT₄ Reseptörleri

SSS, kalp, GIS'de bulunmaktadır. Nörotransmitter salınımını aktive eder (Kayaalp, 2009). Sindirim kanalında sekresyonları ve peristaltik refleksi stimüle ettiğini gösteren kanıtlar vardır. Sirküler düz kas nöronal uyarımının düzenlenmesi ile peristaltik refleks ortaya çıkar. Bu 5HT₄ reseptör agonisti olarak etki eden metoklopramidin ve diğer gastrokinetik ajanların prokinetik etkilerini açıklamaktadır (Gümüştekin, 1999).

5HT₅ Reseptörleri

Farelerde yapılan çalışmalarda frontal kortekste tespit edilmiştir. Otoresptör olarak rol oynadığı düşünülmektedir (Kayaalp, 2009).

5HT₆ ve 5HT₇ Reseptörleri

5HT₆ ve 5HT₇ reseptörleri SSS'de bulunur ve dopaminerjik nöronların serotonin ile modülasyonuna kısmen aracılık ederler (Kayaalp, 2009).

1.2.5. Serotonin Reseptör Antagonistleri

5HT₁ Reseptör Antagonistleri

5HT₁ reseptörlerinin ortak selektif antagonisti metiotepin'dir.

5HT₂ Reseptör Antagonistleri

Fenoksibenzamin bu reseptörün irreversibil blokörüdür (Trevor ve ark, 2010). Ketanserin selektivitesi yüksek siproheptadin selektivitesi düşük 5HT₂ reseptör antagonistleridir. Ketanserin esansiyel hipertansiyonlu hastalarda kan basıncını belirgin derecede düşürür, Raynaud sendromunda vazospazmı çözer. Ayrıca serotoninin oluşturduğu vazokonstriksiyon ve trombosit agregasyonunu inhibe eder. Siproheptadin migren tipi baş ağrıların profilaksisinde kullanılır. Ayrıca diğer antihistaminiklerin kullanıldığı alanlarda, karsinoid sendromun barsak belirtilerinin tedavisinde ve dumping sendromunda da kullanılır. Anoreksia nevroza olgularında iştah artırıcı etkisi nedeniyle yararlı bulunmuştur (Kayaalp, 2009; Gümüştekin, 1999).

5HT₃ Reseptör Antagonistleri

Avrupa'da klinik kullanım için tropisetron (Navoban), ondansetron (Zofran, Emotron), granisetron (Kytril), dolasetron (Anzemet) ve palonosetron (Aloxi) da

dahil olmak üzere bir dizi 5HT₃ reseptör antagonistleri bulunmaktadır. Bu ilaçlar kemoterapi veya radyasyon tedavisi alan kanser hastalarında bulantı ve kusmanın tedavisinde devrim yaratmışlardır. Bu ilaçların etkinliği hastalarda ifade edilen 5HT₃ reseptör varyantına bağlı olabilir. Seçici 5HT₃ reseptör bileşikleri için bir başka önemli terapötik alan da bu reseptörlerin gastrointestinal motilite, duyu ve sekresyonlar üzerine olan rolleridir. Bir 5HT₃ reseptör antagonisti olan Alosetron (Lotronex, Lotronex) irritabl barsak sendromu (İBS) tedavisi için onaylanmıştır ancak bu ilaca bağlı olarak konstipasyon, daha nadir olarak da iskemik kolit gibi yan etkiler olmuştur. Şuan yaygın olmasa da genellikle kadınlarda ishal ile seyreden İBS hastalığında kullanılmaktadır (Lummis, 2012).

Çoğu geleneksel antiemetikler (örneğin, skopolamin, difenhidramin, droperidol, hidroksizin ve fenotiazinler) güçlü sedatif etkiler sergiler ve genel anestezi sonrası hastanın bilincini olumsuz yönde etkiler (özellikle gününbirlik cerrahi durumlarında). Bunlardan bazıları da ekstrapiramidal rijidite, distoni ve gastrointestinal yan etkiler yapar. Bu nedenle, son klinik araştırmalarda postoperatif bulantı ve kusmanın tedavisinde antiemetik ilaç olarak yeni ve etkili 5HT₃ reseptör antagonistlerinin kullanılması önemli ilgi uyandırdı (Gyermek, 1995, 1996).

En iyi bilinen 5HT₃ reseptör antagonistleri ondansetron, granisetron, tropisetron ve dolasetrondur (Gyermek, 1995, 1996). 5HT₃ reseptör antagonistlerinin antiemetik etkisinde iki mekanizma akla getirilmelidir: (1) area postremadaki 5HT₃ reseptörlerini ve nükleus traktus solitarisü bloke etmeleri, (2) gastrointestinal mukozada 5HT₃ reseptörlerinden köken alan periferik afferent vagal impulsuları bloke etmeleri (Gyermek, 1996).

Selektif olarak 5HT₃ reseptörlerini antagonize eden ilaçlar (setronlar), kemoterapiyle indüklenen ve postoperatif dönemde meydana gelen bulantı ve kusmanın tedavisinde altın standart olmanın yanında birçok medikal durumda da tedavi edici potansiyele sahiptir. 5HT₃ reseptörleri ile ilgili önemli bir durumda günümüzde piyasada bulunan ilaçların büyük bir kısmının homomerik yapıdaki 5HT_{3A} reseptörüne etkili olmasıdır (Lummis 2012).

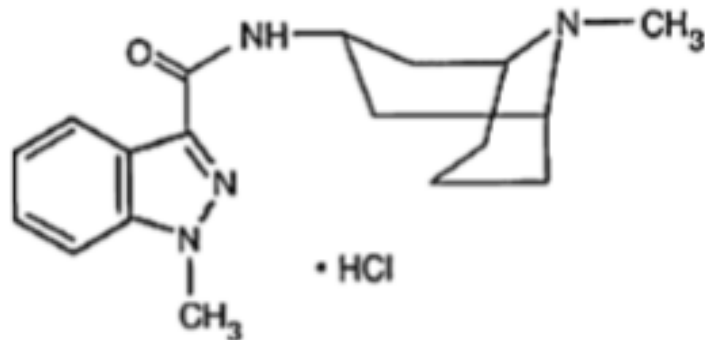
5HT₃ reseptör antagonistlerinin hipokampus ve limbik bölgede ise anksiyeteyi azalttığı ve öğrenme, hafıza ve sinaptik plastisitede GABA_Aerjik fonksiyonları etkileyebileceği gösterilmiştir. Dorsal kök gangliyonlarında ve periferde, 5HT₃ reseptör antagonistleri, C ve non-C fibrilleriyle ilgili inflamasyonda 5HT₃ alanları üzerine etki ederek nosiseptif etkiler oluşturur (Giordano ve Schultea., 2004).

5HT₃ reseptör antagonisti ilaçlar CYP450 enzim sisteminin farklı subtipleri tarafından metabolize olur. Ondansetron ve granisetron CYP450-3A suptipi tarafından metabolize olur. Tropisetron ve dolasetron ise CYP450-2D6 suptipi tarafından metabolize olur. Bu farklılıktan dolayı ondansetron ve granisetronun yarı ömürleri tropisetron ve dolasetronun yarı ömürlerinden daha kısadır (Wolf, 2000).

5HT₃ reseptör antagonistlerinin başlıca yan etkileri baş ağrısı ve kabızlıktır (Wolf, 2000). Droperidol (QT uzaması, sedasyon, oryantasyon bozukluğu), metoklopramid (zayıf antiemetik, ekstrapiramidal reaksiyonlar) ve prometazin (sedasyon, tardif diskinezi) gibi diğer ilaçlarla karşılaştırıldığında 5HT₃ reseptör antagonistleri nispeten güvenli ve son derece etkili antiemetiklerdir. 5HT₃ reseptör antagonistlerinin güvenlik profiline karşın QT uzaması, potansiyel bir yan etkidir (Welliver, 2014).

1.2.6.Granisetron

Radyoterapi ve kemoterapi alan hastalarda bulantı ve kusmayı önlemede 5HT₃ reseptör antagonistlerinin kullanımı altın standarttır (Koeller ve ark., 2002; Blower, 2003). Granisetron yüksek derecede selektif bir 5HT₃ reseptör antagonistidir (Mowafi ve ark., 2008). Ancak serotonerjik reseptörlerin diğer tiplerine (5HT₁, 5HT₂, 5HT_{1A}, 5HT_{1B} ve 5HT_{1C}) ya da a1 ve a2 adrenerjik, dopamin D2, histamin H1, benzodiazepin, pikrotoksin, b-adrenerjik ve opioid reseptörlerine çok daha zayıf bağlanır (Blower, 2003). Granisetronun moleküler yapısı şekil 1.6'da gösterilmektedir.



Şekil 1.4. Granisetron moleküler yapısı

Granisetronun emetojenik kemoterapi ve radyasyon için önerilen oral dozu günde iki kez bir mg ya da günde bir kez iki mg'dır. IV enjeksiyon dozu kemoterapi başladıktan 30 dk içinde 10 mg/kg uygulanmasıdır. Postoperatif bulantı kusmayı önlemek için önerilen dozu anesteziden önce yada anestezi bitmeden hemen önce bir mg IV enjeksiyon uygulanmasıdır (Hsu, 2010).

Çeşitli çalışmalarda kemoterapiyi takiben oral granisetronun günde iki kez 0,50 mg (ya da günde bir kez bir mg) ve günde iki kez bir mg (ya da günde bir kez iki mg, onaylanmış doz) dozlarında kullanılmasının mide bulantısı ve kusma üzerine neredeyse eşit derecede koruma sağladığı görülmüştür (Hesketh ve ark., 2000; Blower, 2003) .

5HT₃ reseptör antagonistlerinin metabolizması CYP450 enzim ailesi tarafından gerçekleştirilir. Granisetron CYP450-3A enzimi tarafından metabolize edilir ve diğer CYP450 enzimleri tarafından inhibe olmaz ya da uyarılmaz (Blower, 2003) Ketokonazol tarafından inhibe edilir (Hsu, 2010). Eliminasyon başlıca karaciğer yoluyla olur (Upward ve ark., 1990; Blower, 2003). Granisetronun toplam klerensi karaciğer yetmezliği olan hastalarda azalmış olmasına rağmen, bu hasta grubu için doz ayarlaması yapılmasına gerek yoktur (Palmer, 1994; Blower, 2003). Plazma yarı ömrü IV uygulandığında 4,91-11,60 saat, oral uygulandığında 6,20 saattir (Blower, 2003). Plazma proteinlerine yaklaşık %65,00 oranında bağlanır (Hsu, 2010).

Bulantı ve kusmaya neden olduğu düşünülen durumun oral sitotoksik ajanlar ve radyoterapinin bağırsaktan salıverilmesini stimüle ettikleri 5HT₃ gibi nöro aktif ajanların vagal afferent nöronlardaki ve SSS'deki 5HT₃ reseptörlerini aktive etmesi olduğu düşünülmektedir. Granisetron 5HT₃ reseptörlerini muhtemelen hem santral hem de periferik olarak bloke etmektedir. Eldeki veriler antiemetik etkisini predominant olarak periferik blokajla sağladığını düşündürmektedir (Kaya, 2005).

5HT₃ reseptör antagonistlerinin kardiyak Na kanalları ve kardiyak K kanalları ile etkileştiği bildirilmiştir (Kuryshv ve ark., 2000; Blower, 2003). Granisetron bu kanalların güçlü bir inhibitörü olsa da kalp üzerinde önemli bir klinik etki göstermemektedir. Çünkü izin verilen doz kardiyak iyon kanallarını etkilemeyecek kadar düşük serum düzeyleri oluşturmaktadır (Blower, 2003). Bazen intoleransyon reaksiyonu olarak kardiyak iletim bozuklukları ve aritmiler görülebilir (Wolf, 2000).

Granisetron diğer ajanlarla görülebilen sedasyon, akut ekstrapiramidal (distonik) belirtiler ve solunum depresyonuna eşlik etmez (Butterworth, 2015). Granisetronun (IV enjeksiyon ve oral) en sık görülen yan etkileri kemoterapi kaynaklı kusma bulantıda kullanıldığı zaman baş ağrısı, kabızlık, ishal, ve halsizlik iken postoperatif bulantıda ağrı, anemi, kabızlık, baş ağrısı ve ateştir (Hsu, 2010).

1.3. Siyatik Sinir Anatomisi

Siyatik sinir L4, L5, L6 ve S1'den gelen spinal sinirlerin oluşturduğu lumbo-sakral trunkustan çıkar ve sıçanlardaki en kalın periferik sinirdir (Bayramiçli, 2005). N. ischiadicus pelvis minörde os ischii ve os sacrum'un facies dorsalisleri arasındaki derin olukta ilerler. N. ischiadicus incisura'dan geçtikten sonra femurun posterioruna girer, m. piriformis'in facies ventralisinde ilerler (Uysal, 2009; Fumio ve ark., 2000). Sırt derisinin yarıya yakın kısmını ve arka bacak kaslarının çoğunu innerve eder (Bayramiçli, 2005).

Pelvis içerisinde n. ischiadicus iki ana komponentten oluşur. Anterior (ventral) ve posterior (dorsal) komponentler distalde birleşir, n. peronealis ve n. tibialis'in ayrıldığı noktadan yukarıya doğru incisura ischiadica'ya kadar disseke edilebilir. N. ischiadicus'un truncus anterior dalı; n. tibialis ve m. quadratus femoris, Mm. gemelli, m. obturator internus'a giden musküler dallardan oluşur. Truncus posterior dalı ise n. peroneus communis ve m. biceps femoris caput anterior, m. piriformis, m. gluteus superior ve m. gluteus inferior'a giden musküler dallardan oluşur. N. peroneus communis trochanter major seviyesinde n. suralis dalını verir. Bu crusun arka distal lateral kısmına, pedis'in ve digiti minimi'nin lateral kısmına kutanöz dallar verir. Daha sonra n. peroneus communis yüzeysel ve derin olmak üzere iki dala ayrılır. N. peroneus superficialis ayağın dorsal yüzeyini, hallux'un medialini, ikinci, üçüncü ve dördüncü dorsal interdigital bölgenin duyusunu alır. N. peroneus profundus ise pedis'in dorsalinde birinci interdigital bölgenin duyusunu alır. N. tibialis, n. plantaris medialis ve lateralis ile pedis'in plantar yüzeyi, digiti minimi'nin laterali, hallux'un plantar yüzü, birinci, ikinci, üçüncü ve dördüncü interdigital bölgenin sensitif duyusunu alır (Öğüt, 2014; Greene, 1963).

1.4. Fonksiyonel Değerlendirme

1.4.1. Motor Fonksiyonun Değerlendirilmesi

Ratlarda siyatik sinir bloğuna bağlı motor fonksiyon farklı şekillerde değerlendirilebilir (Gerner ve ark., 2005; Hung ve ark., 2005; Kau ve ark., 2006; Brummet ve ark 2008; Carnaval ve ark., 2013; Erdogan ve ark., 2013). Brummet (2008) ile Erdogan (2013) siyatik sinir motor fonksiyonunu dört dereceli bir skor ile değerlendirmişlerdir; 0: Normal motor fonksiyon (ayak normal dorsifleksiyonda, parmaklar açık, yürüyor), 1: Ayak normal dorsifleksiyonda, parmaklar kıvrılmış, yürüyor, 2: Ayak hafif dorsifleksiyonda, parmaklar kıvrılmış, yürüyor ve 3: Ayakta tam dorsifleksiyon kaybı, parmaklar kıvrılmış, yürüyor (Erdogan ve ark., 2013; Brummet ve ark 2008).

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

1.4.2. Duyusal Fonksiyonun Değerlendirilmesi

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

Çekme Refleksi Testi

Sıçanın pençesinde lateral metatars üzerindeki cilde analjeziometre isimli cihaz aracılığıyla nosiseptif stimulus oluşturularak değerlendirilir (Randall-Selitto method). Pençe çekme refleksi birden üçe kadar skorlanarak değerlendirilir; 1: normal, 2: zayıf (parsiyel blok), 3: yanıtız (tam blok) (Carnaval ve ark., 2013). Siyatik sinir bloke olduğunda kalça kaslarındaki motor sinirlerde blok olmadığı için pençeye uygulanan ağrıda sıçan pençesini çekebilir (Kau ve ark., 2006; Brummet ve ark., 2008).

Mekanik Stimülasyon Testi

Ayağın lateral metatarsus üzerindeki cilt katlantısı üzerine 2 mm'lik forceps kullanılarak basınç uygulanır. Siyatik sinir duyu fonksiyonunun değerlendirilmesi ayak ya da parmak lateralinin forseps kullanılarak sıkıştırılması ile yapılabilir. Doku hasarı yapmamak için sıkıştırma maksimum bir sn ile sınırlandırılır. Sıkıştırmaya verdiği çekme refleksi ya da sesle yanıt ile sıçanın duyu yanıtı değerlendirilebilir. Değerlendirmede dört puanlı skala kullanılır; 0: Sıkıştırmaya güçlü ayak çekme yanıtı (normal duyu fonksiyonu), güçlü vokalizasyon, 1: Orta derecede ayak çekme yanıtı (az miktarda bozulma), vokalizasyonda az miktarda bozulma, 2: Hafif ayak çekme yanıtı (belirgin bozulma), vokalizasyonda belirgin bozulma ve 3: Sıkıştırmaya yanıt yok (tam duyu blok), vokalizasyonda tam bozulma (Kau ve ark., 2006; Brummet ve ark., 2008).

1.4.3. Derin Duyu Fonksiyonun Değerlendirilmesi

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

Sıçrama Testi

Ratlar normalde düşmemek için ağırlıklarını gidecekleri yöne doğrularak sıçarlar. Ancak derin duyu bloğu olduğu zaman bu yanıt ya tamamen yok olur (skor 3) ya belirgin şekilde bozulur (skor 2), ya hafifce bozulur (skor 1) ya da normal kalır (skor 0) (Thalhammer ve ark., 1995).

Taktik Yerleştirme Testi

Ratın ayak parmakları destekleyici bir zemin üzerinde fleksiyona getirilir. Ratın ayak parmaklarını normal pozisyonuna (ekstansiyon) geri getirebilmesi normal olarak getirememesi anormal olarak değerlendirilir (Thalhammer ve ark., 1995).

2. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu deneysel çalışma için Selçuk Üniversitesi Deneysel Tıp Uygulama ve Araştırma Merkezi (SÜDAM) Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu onayı alınarak SÜDAM laboratuvarında gerçekleştirildi. Çalışma Selçuk Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri (BAP) Komisyonu tarafından desteklendi.

2.1. Denekler

SÜDAM'da yetiştirilen, ağırlıkları 300-450 gram (gr) arası değişen ve normal motor aktiviteye sahip 38 adet Wistar Albino türü erkek rat araştırmaya alındı. Ratlar bir odada, her biri ayrı kafeste olacak şekilde kafeslere yerleştirildi. Hayvanlara 12 saat aydınlık, 12 saat karanlık olacak şekilde ışık düzenlemesi yapıldı.

2.1.1. Çalışma Dışı Bırakılma Kriterleri

- Siyatik sinir eksplorasyonu sırasında siyatik sinirin yanlışlıkla kesilmesi,
- LA uygulanan ratlarda motor blok oluşmaması,
- İzlem sırasında blok ortadan kalkmadan ratın ölmesi,
- Kesi yapılan bölgede siyatik sinirde anatomik varyasyon olması,
- Eksplorasyon sahasında, sinir etrafında enfeksiyon ve hemoraji olması

2.1.2. İlaçların Hazırlanması

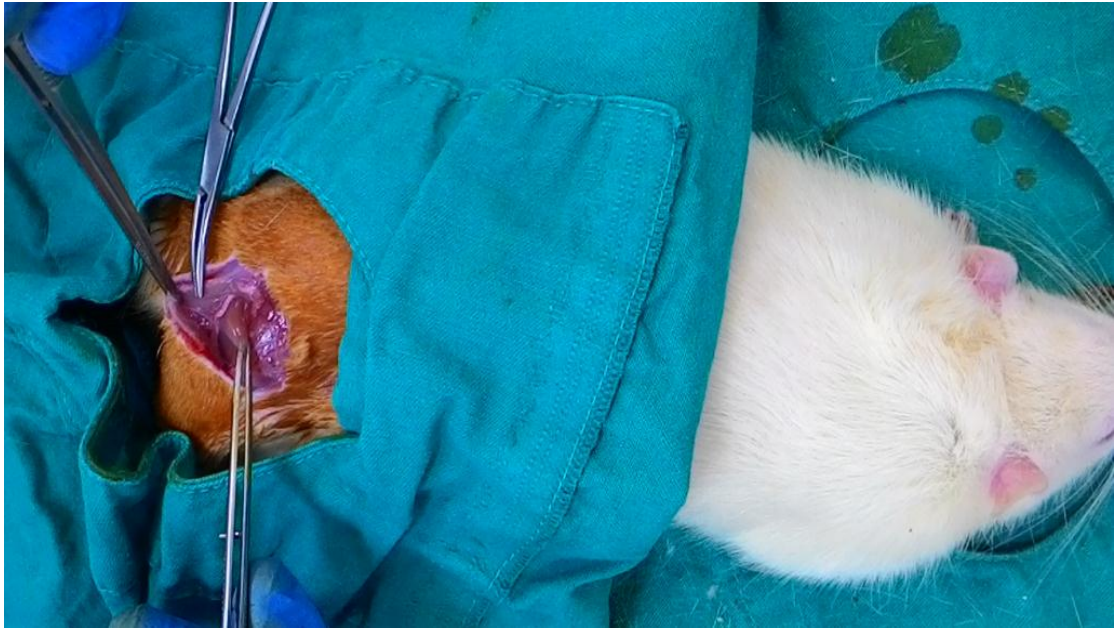
Lokal anestezi oluşturmak üzere Bupivakain (Marcain %0,5 flakon, Astra Zeneca İlaç Sanayii ve Ticaret Limited Şirketi, Lüleburgaz, Türkiye) 0,3 ml olacak şekilde hazırlandı.

Çalışma gruplarında granisetron hidroklorid toz ($\geq 98\%$ (HPLC), solid, G3796 SIGMA ALDRICH) hali kullanıldı. Literatür taramamıza göre LA'nın etkisini geri döndürmek için perinöral kullanılacak granisetron dozu ile ilgili bilgi bulunmamaktadır. Etik kurul onamı alınarak yapılan ön çalışmamızda 400 mcg (n=2 rat), 800 mcg (n=2) ve 1200 mcg (n=2) granisetron dozları kullanılmış 400 mcg etkisiz görüldüğü için bu çalışmada muhtemel etkisi beklenen 800 mcg ve 1200 mcg dozları çalışılmıştır. İlaç dozları 0,5 ml olacak şekilde hazırlanarak standardize edilmiştir.

2.1.3. Deneklerin Hazırlanması, Grupların Oluşturulması ve İlaç Uygulamaları

Çalışmaya 38 Wistar Albino türü normal motor aktiviteye sahip erkek rat alındı. Ratlar yalancı (sham) grubunda 6, diğer gruplarda 8 olmak üzere rastgele 5 gruba ayrıldı.

Cerrahi prosedürler için anestezi indüksiyonu %5 izofluran (Isoflurane-USP Adeka İlaç ve Kimyasal Ürünler Sanayi Ticaret Anonim Şirketi, MINRAD Inc. Circle Bethlehem PA, 18017 ABD) ve 3 L.dk⁻¹ oksijen inhalasyonu (cam fanus içinde) ile gerçekleştirildi. Gluteal ve uyluk bölgeleri traş edildikten sonra, prone pozisyonda ayakları tespit edildi. %2 izofluran ve 3L.dk⁻¹ oksijen inhalasyonu ile anestezi idamesi sürdürüldü. Siyatik sinir bölgesi %10 povidon iyot (İSOSOL, Merkez Lab. İlaç Sanayi ve Tic. Anonim Şirketi, Taşdelen-Çekmeköy, İstanbul) ile temizlendi. Ardından aynı kişi tarafından uyluk cilt ve cilt altı dokusu lateral insizyonla kesilip, kas ve yüzeysel fasya ayrılarak siyatik sinir açığa çıkarıldı (Şekil 2.1). Siyatik sinire eksplorasyon sonrası periferik sinir stimülatörü (Stimuplex^R, B. Braun, Melsungen AG, Germany) eşliğinde 22-gauge yalıtımlı sinir blok iğnesi kullanılarak siyatik sinire 0,2 miliamper (mA) ile 0,5 mA aralığında uyarı verildi (Grant ve ark., 1992). Motor yanıt alınan ratlarda siyatik sinirin sağlam olduğu kabul edilerek çalışmaya devam edildi, motor yanıt alınmayan ratlar ise çalışmadan çıkarıldı.



Şekil2.1. Rat siyatik sinirinin genel anestezi altında ekplorasyonu

Çalışma Grupları ve Yapılan Uygulamalar

Grup B (n=8, sadece bupivakain grubu): Ratların siyatik sinir bifürkasyonu proksimaline, siniri çevreleyen fasia altına, perinöral alana 0,3 mililitre (ml) %0,5'lik bupivakain verildi. Bupivakain uygulaması sonrası 10. dk'da periferik sinir stimülatörü kullanılarak siyatik sinire 0,5 mA uyarı verildi. Siyatik sinirle ilişkili motor yanıt alınmadığında blok tutmuş olarak kabul edildi. Eksplore edilen cerrahi alandaki yüzeysel kas tabakası 5-0 ipek ile ve cilt 3-0 ipek ile kapatıldı. İzofluran kapatılarak ratlar uyandırıldı.

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

Grup BG₈₀₀ (n=8, bupivakain ve perinöral 800 µg granisetron grubu): Ratların siyatik sinir bifürkasyonu proksimaline, siniri çevreleyen fasia altına, perinöral alana 0,3 ml %0,5'lik bupivakain verildi. Bupivakain uygulaması sonrası 10. dk'da periferik sinir stimülatörü kullanılarak siyatik sinire 0,5 mA uyarı verildi. Siyatik sinirle ilişkili motor yanıt alınmadığında blok tutmuş olarak kabul edildi. Hemen arkasından çalışma ilacının yapıldığı yere 800µg/0,5 ml granisetron uygulandı. Eksplore edilen cerrahi alandaki yüzeysel kas tabakası 5-0 ipek ile ve cilt 3-0 ipek ile kapatıldı. İzofluran kapatılarak ratlar uyandırıldı.

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

Grup BG₁₂₀₀ (n=8, bupivakain ve perinöral 1200 µg granisetron grubu): Ratların siyatik sinir bifürkasyonu proksimaline, siniri çevreleyen fasia altına, perinöral alana 0,3 ml %0,5'lik bupivakain verildi. Bupivakain uygulaması sonrası 10. dk'da periferik sinir stimülatörü kullanılarak siyatik sinire 0,5 mA uyarı verildi. Siyatik sinirle ilişkili motor yanıt alınmadığında blok tutmuş olarak kabul edildi. Çalışma ilacının yapıldığı yere 1200µg/0,5 ml granisetron uygulandı. Eksplore edilen cerrahi alandaki yüzeysel kas tabakası 5-0 ipek ile ve cilt 3-0 ipek ile kapatıldı. İzofluran kapatılarak ratlar uyandırıldı.

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

Grup BG₁₂₀₀IP (n=8, bupivakain ve intraperitoneal (İP) 1200 µg granisetron grubu): Granisetronun sistemik etkisinin belirlenmesi için İP uygulama grubu oluşturuldu. Ratların siyatik sinir bifürkasyonu proksimaline, siniri çevreleyen fascia altına, perinöral alana 0,3 ml %0,5'lik bupivakain verildi. Bupivakain uygulaması sonrası 10. dk'da periferik sinir stimülatörü kullanılarak siyatik sinire 0,5 mA uyarı verildi. Siyatik sinirle ilişkili motor yanıt alınmadığında blok tutmuş olarak kabul edildi. Sonra 1200 µg/0,5 ml granisetron İP yolla uygulandı. Eksplore edilen cerrahi alandaki yüzeysel kas tabakası 5-0 ipek ile ve cilt 3-0 ipek ile kapatıldı. İzofluran kapatılarak ratlar uyandırıldı.

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

Grup S (n=6, yalancı (sham) operasyon grubu): Ratların siyatik sinir bifürkasyonu proksimali aynı cerrahi teknik ile açıldı. 10. dk beklendikten sonra siyatik sinire 0,5 mA uyarı verildi. Siyatik sinirle ilişkili motor yanıt kontrol edilerek var ya da yok şeklinde kaydedildi. Eksplore edilen cerrahi alandaki yüzeysel kas tabakası 5-0 ipek ile ve cilt 3-0 ipek ile kapatıldı. İzofluran kapatılarak ratlar uyandırıldı.

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

2.2. Değerlendirme Yöntemleri

2.2.1. Motor Fonksiyonun Değerlendirilmesi

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

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

1=Ayak normal dorsifleksiyonda, parmaklar kıvrılmış, yürüyor,

2= Ayak hafif dorsifleksiyonda, parmaklar kıvrılmış, yürüyor,

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

Motor yanıt derecelendirilirken, normal motor fonksiyon skor 0 olarak kabul edildi. Skor ≥ 1 , bloklu motor fonksiyon olarak kabul edildi. Normal motor fonksiyona dönme süreleri kaydedildi.

2.2.2. Duyusal Fonksiyonun Değerlendirilmesi

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

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

1=Orta derecede ayak çekme yanıtı,

2=Hafif ayak çekme yanıtı,

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

Duyusal yanıt derecelendirilirken, normal duyusal yanıt skor 0 olarak kabul edildi. Skor ≥ 1 , bloklu duyusal fonksiyon olarak kabul edildi. Normal duyusal fonksiyona dönme süreleri kaydedildi.

2.2.3. Derin Duyu Fonksiyonunun Değerlendirilmesi

Arka ekstremitedeki derin duyu yanıtı taktil yerleştirme testi ile blok tamamen ortadan kalkana kadar 10 dk'da bir değerlendirildi. Ratın ayak parmakları destekleyici bir zemin üzerinde fleksiyona getirildi. Ratın ayak parmaklarını normal pozisyonuna (ekstansiyon) geri getirebilmesi normal; getirememesi ise anormal

olarak değerlendirildi (Thalhammer ve ark.,1995). Normal derin duyu fonksiyonuna dönme süreleri kaydedildi.

2.2.4. Çalışma Çıktıları ve İstatistiksel Değerlendirme

Araştırma verilerinin istatistiksel analizi SPSS for Windows istatistik programının 18,00 versiyonu kullanılarak yapıldı. Veriler bilgisayar ortamına aktarılarak hata kontrolleri yapıldı. Veriler ortalama \pm standart sapma ve medyan (min-max) olarak özetlendi. Ardından araştırmanın primer ve sekonder amaçları doğrultusunda sadece bupivakain uygulanan grup ve perinöral bupivakain+ 800 μ g perinöral granisetron, perinöral bupivakain+ 1200 μ g perinöral granisetron, perinöral bupivakain+ 1200 μ g intraperitoneal granisetron uygulanan rat gruplarının motor fonksiyon geri dönme süresi, duyu fonksiyonun geri dönme süresi ve derin duyu geri dönme süreleri istatistiksel olarak karşılaştırılmıştır. Sham grubunda motor blok oluşmadığı için istatistiksel karşılaştırmaya dahil edilmemiştir. Veriler normal dağılıma uymadığı için gruplar arası karşılaştırmalarda Kruskal-Wallis H testi kullanıldı. Anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak alındı.

2.3. Hayvan Yaşamını Sonlandırma Yöntemi

Her bir deneğin motor blok, duyu blok ve derin duyu fonksiyonları normale dönme süreleri kayıt edildikten sonra 90 mg ketamin (Ketasol % 10, enjeksiyonluk çözelti, İnterhas Tıbbi ve Kimyevi Ürünler San. ve Tic. A.Ş., Türkiye) ve 10 mg xylazin (Xylazinbio % 2, enjeksiyonluk çözelti, İnterhas Tıbbi ve Kimyevi Ürünler San. ve Tic. A.Ş., Türkiye) anestezisi altında dekapitasyon yöntemi ile sakrafiye edildi.

3. BULGULAR

Grup S'de sinir stimulatörü ile motor fonksiyonda değişme olmamıştır. Cerrahi alanın kapatılması sonrası takiplerde de motor, duyu ve derin duyu fonksiyonlarında başlangıca göre değişiklik olmamıştır. Bu grup bupivakain uygulanan diğer dört gruba istatistiksel olarak kıyaslanmamıştır.

Çizelge 3.1, 3.2 ve 3.3'de çalışma gruplarına ait tanımlayıcı istatistikler (aritmetik ortalama, standart sapma, medyan, minimum-maksimum değerler) özetlenmiştir. Araştırmada motor fonksiyon, duyu fonksiyon ve derin duyunun geri dönme süresine ilişkin veriler tablolarda birim olarak dk (dakika) cinsinden sunulmuştur.

Araştırmada her bir gruba dahil edilen ratların motor fonksiyon geri dönme süresine ilişkin tanımlayıcı istatistik sonuçları çizelge 3.1'de gösterilmektedir.

Çizelge 3.1. Motor fonksiyon geri dönüş süreleri, n=8/ grup

Motor Fonksiyonun Geri Dönme Süresi (dk)			
Gruplar	Ortalama ± SD	Medyan	Min-max
Grup B	124,43 ± 80,09	105	(30-237)
Grup BG₈₀₀	71,00 ± 24,19	64	(43-112)
Grup BG₁₂₀₀	88,64 ± 29,27	85	(49-124)
Grup BG_{1200iP}	112,80 ± 28,44	120	(77-150)

SD: Standart sapma, min-max: en düşük ve en yüksek değerler.

Grup B: Yalnızca bupivakain uygulanan grup, Grup BG₈₀₀: Bupivakain + perinöral 800 µg granisetron, Grup BG₁₂₀₀: Bupivakain + perinöral 1200 µg granisetron, Grup BG_{1200iP}: Bupivakain + intraperitoneal 1200 µg granisetron

Araştırmada her bir gruba dahil edilen ratların duyu fonksiyonunun geri dönme süresine ilişkin tanımlayıcı istatistik sonuçları çizelge 3.2'de gösterilmektedir.

Çizelge 3.2. Duyusal fonksiyon geri dönüş süreleri, n=8/ grup

Duyusal Fonksiyonun Geri Dönme Süresi (dk)			
Gruplar	Ortalama ± SD	Medyan	Min-max
Grup B	106,71 ± 77,06	80	(30-237)
Grup BG₈₀₀	68,00 ± 24,03	64	(43-112)
Grup BG₁₂₀₀	82,27 ± 19,21	84	(54-120)
Grup BG_{1200iP}	108,40 ± 23,42	104	(77-140)

SD: Standart sapma, min-max: en düşük ve en yüksek değerler.

Grup B: Yalnızca bupivakain uygulanan grup, Grup BG₈₀₀: Bupivakain + perinöral 800 µg granisetron, Grup BG₁₂₀₀: Bupivakain + perinöral 1200 µg granisetron, Grup BG_{1200iP}: Bupivakain + intraperitoneal 1200 µg granisetron

Araştırmada her bir gruba dahil edilen ratların derin duyu geri dönüş sürelerine ilişkin tanımlayıcı istatistik sonuçları çizelge 3.3’de gösterilmiştir.

Çizelge 3.3. Derin duyu geri dönüş süreleri, n=8/ grup

Derin Duyunun Geri Dönme Süresi (dk)			
Gruplar	Ortalama ± SD	Medyan	Min-max
Grup B	101,57±75,01	80	(30-237)
Grup BG₈₀₀	64,00±25,60	63	(33-105)
Grup BG₁₂₀₀	83,45±25,25	85	(42-120)
Grup BG_{1200iP}	97,60±45,25	108	(23-140)

SD: Standart sapma, min-max: en düşük ve en yüksek değerler.

Grup B: Yalnızca bupivakain uygulanan grup, Grup BG₈₀₀: Bupivakain + perinöral 800 µg granisetron, Grup BG₁₂₀₀: Bupivakain + perinöral 1200 µg granisetron, Grup BG_{1200iP}: Bupivakain + intraperitoneal 1200 µg granisetron

Veriler bilgisayar ortamına aktarıldı, verilerin hata kontrolleri yapıldı. Veriler ortalama ± SD ve medyan (min-max) şeklinde özetlendi. Elde edilen verilerin değerlendirilmesinde hangi istatistiğin kullanılacağı belirlenmesinde şükriterler göz önünde bulundurulmuştur; ilk olarak verilerin normal dağılıma uyup uymadığının belirlenmesi için veri grubuna Kolmogorov Smirnov Z testi uygulanmıştır. Test sonucuna göre veriler motor fonksiyon, duyu fonksiyon, ve derin duyu geri dönüş süresi değişkenlerinin hiçbiri için normal dağılım göstermemektedir. Öte yandan istatistiki analiz seçiminde göz önünde

bulundurulması gereken bir diğer kriter de veri sayısıdır. Araştırmada kullanılan veriler incelendiğinde her bir gruptaki veri sayısının 30'un altında olduğu (n=8) görülmektedir. Tüm bu değerlendirmeler sonucu araştırmada verilerin istatistiksel analizinde non-parametrik testler tercih edilmiştir. Grup sayısı ikiden fazla olduğu için Kruskal-Wallis H testi kullanılmıştır. SPSS ortamında bu test yardımıyla ikiden fazla grup arasında anlamlı bir farklılaşma olup olmadığı belirlenebilmektedir. Kruskal-Wallis H testi ile gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadığı için Mann Whitney U testi yapılmasına gerek duyulmamıştır.

Çizelge 3.4'de araştırma gruplarının uygulanan işlemler sonrasında motor fonksiyonun geri dönüş sürelerinin istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklılaşp farklılaşmadığını gösteren Kruskal Wallis H testi sonuçları görülmektedir.Çizelge incelendiğinde farklı deneysel uygulamalara göre yapılan anestezi işlemlerinin deneklerin motor fonksiyon geri dönüş süreleri üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadığı görülmektedir.

Çizelge 3.4. Motor fonksiyon geri dönüş süreleri

Grup	N	Sıralar Ortalaması	sd	X ²	P
Grup B	8	19,50	3	5,56	>0,05
Grup BG₈₀₀	8	11,80			
Grup BG₁₂₀₀	8	17,23			
Grup BG_{1200iP}	8	23,40			

n: Denek sayısı, sd: Serbestlik derecesi, X²:Kruskal Wallis test istatistik değeri.

Grup B: Yalnızca bupivakain uygulanan grup, Grup BG₈₀₀: Bupivakain + perinöral 800 µg granisetron, Grup BG₁₂₀₀: Bupivakain + perinöral 1200 µg granisetron, Grup BG_{1200iP}: Bupivakain + intraperitoneal 1200 µg granisetron

Çizelge 3.5'de araştırma gruplarının uygulanan işlemler sonrasında duyuşal fonksiyon geri dönme sürelerinin istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklılaşp farklılaşmadığını gösteren Kruskal Wallis H testi sonuçları görülmektedir. Çizelge incelendiğinde farklı deneysel uygulamalara göre yapılan anestezi işlemlerinin deneklerin duyuşal fonksiyon geri dönüş süreleri üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır.

Çizelge 3.5. Duyusal fonksiyon geri dönüş süreleri

Grup	N	Sıralar Ortalaması	sd	X ²	p
Grup B	8	16,86	3	6,678	>0,05
Grup BG ₈₀₀	8	11,95			
Grup BG ₁₂₀₀	8	17,82			
Grup BG _{1200iP}	8	25,50			

n: Denek sayısı, sd: Serbestlik derecesi, X²:Kruskal Wallis test istatistik değeri.

Grup B: Yalnızca bupivakain uygulanan grup, Grup BG₈₀₀: Bupivakain + perinöral 800 µg granisetron, Grup BG₁₂₀₀: Bupivakain + perinöral 1200 µg granisetron, Grup BG_{1200iP}: Bupivakain + intraperitoneal 1200 µg granisetron

Çizelge 3.6’da araştırma gruplarının uygulanan işlemler sonrasında derin duyu geri dönüş sürelerinin istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklılaşp farklılaşmadığını gösteren Kruskal Wallis H testi sonuçları görülmektedir. Çizelge incelendiğinde farklı deneysel uygulamalara göre yapılan anestezi işlemlerinin deneklerin derin duyu geri dönüş süreleri üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır.

Çizelge 3.6. Derin duyu geri dönüş süreleri

Grup	N	Sıralar Ortalaması	sd	X ²	p
Grup B	8	17,14	3	3,802	>0,05
Grup BG ₈₀₀	8	12,60			
Grup BG ₁₂₀₀	8	18,55			
Grup BG _{1200iP}	8	22,20			

n: Denek sayısı, sd: Serbestlik derecesi, X²:Kruskal Wallis test istatistik değeri.

Grup B: Yalnızca bupivakain uygulanan grup, Grup BG₈₀₀: Bupivakain + perinöral 800 µg granisetron, Grup BG₁₂₀₀: Bupivakain + perinöral 1200 µg granisetron, Grup BG_{1200iP}: Bupivakain + intraperitoneal 1200 µg granisetron

4. TARTIŞMA

Bu çalışma bize bupivakain kullanılarak siyatik sinirde oluşturulan motor blok, duyu blok ve derin duyu blok sürelerini lokal olarak uygulanan granisetronun kısaltabileceğini ancak bu durumun istatistiksel olarak anlamlı olmadığını göstermiştir. Ayrıca, sistemik yolla uygulanan granisetronun LA etki süresini değiştirmedini göstermiştir.

LA'lar; uygun konsantrasyonlarda verildiğinde uygulama yerinden başlayarak sinir iletimini geçici olarak bloke eden ajanlardır (Kayhan, 2004). Lokal anestetik ilaç uygulanması diş hekimliği, tıp ve veterinerlik alanlarında cerrahi prosedürler esnasında ortaya çıkan ağrının önlenmesini sağlamışlardır. LA'ların etkisi LA tipi, konsantrasyon, ısı, bikarbonat ve CO₂ ilavesi, vazokonstriktör ilavesi ve enjekte edildiği yer (doku pH'ı) gibi faktörlere bağlı olarak değişkenlik gösterir (Keçik, 2015). Ester yapı kokain, prokain, 2-kloroprokain, tetrakain ve benzokainde bulunmaktadır. Amid yapı ise lidokain, bupivakain, levobupivakain, mepivakain, prilokain, ropivakain ve artikainde bulunmaktadır (McLure ve Rubin, 2005). Amid bağı karaciğerdeki enzimlerce parçalanır. Ester bağı plazmada kolinesterazlar ile hidrolize olur. Ester tipi LA'lerin bir metaboliti olan para-aminobenzoik asit, düşük de olsa allerjik reaksiyona neden olabilir. Bu nedenle klinik pratikte kullanımları sınırlıdır. Amid tipi LA'lerde ise allerjik reaksiyon çok nadirdir (Miller, 2010). LA'ların etki süresi birbirinden farklıdır. Kısa ve orta etki süreli LA'ların süresi adrenalin eklenmesi ile anlamlı derecede uzatılabilir. Fakat uzun etkili LA'lar adrenalin eklenmesinden çok az fayda görürler (Miller, 2010). Adrenalin ayrıca vazokonstriksiyon yaparak diş pulpası dahil olmak üzere cerrahi çalışma alanında kanamanın azalmasına fayda sağlar (Hashimoto ve ark., 2014).

LA'lar diş hekimliğinde en önemli ilaçları temsil etmektedir. LA'ların bulunuşu hem diş hekimliği hem de tıp alanı uygulamalarında devrim yaratmıştır. LA'lar tüm tıp alanında perioperatif dönemde ağrının önlenmesi ve tedavisinde en güvenli ve en etkili ilaçlardır. Bupivakain uzun etkili bir LA'dır ve postoperatif ağrı tedavisi rejiminde önemli bir bileşendir. Articain dental lokal anestezi ilaçlarına en son katılan ve diş hekimliğinde öncelikli olarak kullanılan çok popüler bir ilaçtır (Malamed, 2006). Diş hekimliği pratiğinde en sık kullanılan LA'lar lidokain ve artikainin adrenalinli preparatlarıdır (Thakare ve ark., 2014; Arali ve Mytri, 2015).

Cerrahi işlem gerektiren diş tedavilerinde olduğu gibi postoperatif şiddetli ağrı beklenen uygulamalar için LA etkinin uzun sürmesi bir avantajdır. Bu gibi durumlarda bupivakain uzun etki süresinden dolayı tercih edilebilecek bir ajandır (Becker ve Reed, 2012). Vazokonstriktör içeren LA'ların uygulanmasıyla oluşan pulpa ve yumuşak doku anestezisi diş hekimliğinin ayaktan tedavi edilen hasta grubunun önemli parçasıdır (Yagiela, 2004; Moore ve ark., 2008). Çoğu LA ajanın eksik tarafı, yumuşak doku anestezisinin (dudak ve dilde uyuşma) genellikle 3-5 sa sürmesidir (Hersh ve ark., 1995; Moore ve ark., 2008). Diş tedavileri sonrası uzamış LA etki sıklıkla yeme, içme, konuşma güçlüğü ve dudak, dili, yanağı yanıklıkla ısırma ile ilişkilidir. Bu durumun birçok diş hastasının hayat kalitesinde hoş olmayan, gereksiz, geçici zarar oluşturduğu kabul edilir. Bu gibi istenmeyen durumların azaltılabilmesi için LA antagonisti bir ajanın kullanılması avantaj sağlayacaktır (Moore ve ark., 2008).

Bugüne kadar tanımlanmış, spesifik olarak LA'ya antagonist etkili ajan bildirilmemiştir. Fentolamin mesilat nonselektif bir a-adrenerjik blokerdir. Vazokonstriktör içeren LA'ların intraoral submukozal enjeksiyonu sonrası oluşan yumuşak doku anestezisini ve fonksiyonel defisitleri (gülümseme, konuşma, içme gibi) geri çevirmede kullanılan ilk terapötik ajandır. Dudakın geri dönme sürecini (LA etki süresini) yaklaşık 75-85 dk azaltmıştır. Fentolamin mesilat (FM) diş hekimliğinde cerrahi olmayan dental işlemler sonrasında yumuşak doku anestezisini tersine çevirmek için tasarlanmış yeni bir ilaç sınıfını temsil eder (Yagiela, 2011). FM adrenalini içermeyen preparatlar üzerine etkisizdir (Prasanna, 2012). LA etki süresini daha da kısaltabilecek ve adrenalinden bağımsız etki gösteren yeni ilaçların tanımlanmasına ihtiyaç vardır. Bu çalışmada perinöral yolla uygulanan 800 µg granisetron hidroklorürün kontrol grubuna göre LA'ya bağlı motor blok süresini % 42,70 azalttığı, 1200 µg granisetron hidroklorürün ise %29,00 kısalttığı bulunmuş, ancak bu süreler istatistiksel olarak anlamlı fark yaratmamıştır. Bu etkinin dozla ilişkili olup olup olmadığının belirlenmesi için düşük dozların kullanıldığı çalışmalara ihtiyaç vardır. Ayrıca bu sonucun klinik anlamının araştırıldığı insanlarda yapılmış yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

Tıp alanında LA'lar rejyonel anestezi uygulamalarının vazgeçilmez ilaçlarıdır. Rejyonel anestezi gününbirlik hasta popülasyonu için birçok avantajlar sunar. Anestezi uygulanan alan cerrahi bölgeyle sınırlanır. Ayrıca genel anestezinin mide

bulantısı, kusma, baş dönmesi, letarji gibi bilinen yan etkileri de önlenebilir (Miller 2010). Rejyonel anestezi genel anesteziye göre daha düşük yan etkili ve derlenme kalitesi daha iyidir (Mingus, 1995). Hastanın derlenme odasındaki kalış süresini kısaltır. Lokal anestezinin süresi genellikle cerrahi işlem süresinden daha uzun olduğundan hastanın erken postoperatif dönemde ağrısı olmaz. Hastanın özellikle gününbirlik girişimlerde erken taburcu olmasına imkan tanır. Böylelikle hem konforu hem de ekonomiyi bir arada sunar (Şahin, 2004; Sarsu, 2011).

En kolay ve güvenilir rejyonel anestezi tekniği spinal anestezidir. Gününbirlik hastalarda uygulanan spinal anestezinin en sıkıntılı komplikasyonları; geç ayağa kalkma, baş dönmesi, üriner retansiyon ve denge kaybına katkı sağlayan motor, sensoriyal ve sempatik sinir sistemi fonksiyonunda bloğun kalıntı etkileridir (Miller, 2010). LA ajanlar arasından istenen etki süresine göre seçim yapılabilir. Ancak lidokain güvenli bir ajan olarak yıllardır yaygın olarak kullanılmakla birlikte kullanımı geçici nörolojik hasar yapma potansiyeli yüzünden sınırlanmıştır (Kayhan, 2004). Koruyucu içermeyen 2-klorprokain preperatlarının daha az nörolojik belirtilere sebep olduğu bildirilmesine rağmen anestezi pratiğinde rutin kullanıma girememiştir (Lacasse ve ark., 2011). Ne yazık ki; gün geçtikçe gününbirlik prosedür sayısı artmasına rağmen hızlı etki başlangıçlı, hızlı derlenme süresine sahip, etki süresinin tahmin edilebildiği, etkin ve güvenilir, yan etkileri olmayan bir LA bulunmamaktadır (Lacasse ve ark., 2011). Tüm bu özellikleri sağlayan LA arayışları devam ederken, LA'nın antagonistine olan ihtiyaç bir kez daha gündeme gelmektedir.

LA antagonistinin mutlak gerektiği bir diğer durum ise yüksek doz LA'ların yanlışlıkla IV verilmesi ile gelişebilen komplikasyonlarıdır. LA'ların çoğunun önemli toksik etkileri SSS ve KVS'dedir (Trevor ve ark., 2010). Yüksek dozda LA ajanının kısa sürede emilimi veya yanlışlıkla IV enjeksiyonu ile saniyeler içinde erken tipte sistemik toksisite reaksiyonları oluşabilir. Bu durumda genellikle ani total kollaps gelişir ve hasta daha tedavi başlanamadan kaybedilebilir. İlk 5-30 dk içerisinde gelişen geç sistemik toksisite reaksiyonları ise önce kortikal belirtiler, daha sonra solunum yetmezliği, en sonunda kardiyovasküler kollaps ile seyreder (Kayhan, 2004).

SSS toksisitesinde ilk bulgular baş dönmesi, sersemlik, odaklama güçlüğü ve tinnitus şeklinde görülebilir. Dezoryantasyon ve aralıklı uyku hali oluşur. Titreme, kas seğirmesi, tremor ve son olarak da tonik klonik jeneralize konvülziyonlar ortaya çıkar. Eğer LA oldukça yüksek dozda veya hızlı enjeksiyon olarak uygulanırsa SSS eksitasyon bulgularını hızlıca SSS depresyon bulguları takip eder. Konvülziyonlar durur; solunum depresyonu ve sonunda solunum arresti oluşabilir. Kardiyovasküler toksisite ajanın potansi ile doğru orantılıdır. LA'ların yüksek kan seviyelerinde P-R uzaması, QRS genişlemesi saptanır. Oldukça yüksek kan seviyeleri ise sinüs bradikardisi ve sinuzal arrestle sonuçlanabilir (Miller, 2010). Şiddetli toksisitelere semptomatik tedavi uygulanır, spesifik bir antidot bulunmamaktadır (Trevor ve ark., 2010). Bu çalışmada sistemik yolla uygulanan granisetron periferik lokal anesteziğe bağlı motor blok süresini sadece %9,6 kısaltmıştır ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Sistemik toksite lokal uygulanan anestezik ajanın sistemik emilimi ile oluşmaktadır. Bu koşullar altında sistemik toksisitede sistemik yolla uygulanan granisetronun etkilerini kestirmek mümkün değildir. Ayrıca granisetronun da yüksek dozlarının kardiyak yan etkilere sebep olabileceği bilinmektedir (Blower, 2003). Bu etkilerin LA toksisitesi varlığından nasıl etkileneceğini de kestirmek mümkün değildir. Tüm bu sebeplerle birlikte LA toksisitesi üzerine granisetronun etkilerini araştıran yeni deneysel çalışmaların yapılması gerektiği kanısındayız.

5HT'nin ağrı üzerine etkileri kompleks ve kafa karıştırıcıdır (Alhaider ve ark., 1991). 5HT'nin ya da 5HT₃'ün ağrı ile ilgili nosiseptif yanıtları modüle ettiğini gösteren birçok deneysel çalışma yapılmıştır (Ali ve ark., 1996; Bravo-Hernandez ve ark., 2012). Ancak nosiseptif uyarının tipine, periferde ya da santral bölgede bulunan reseptörün doğasına ve tipine göre 5HT'nin nosiseptif yanıtı katkısı değişir. 5HT tarafından nosiseptif iletim inhibe edilebilir ve/veya kolaylaştırılabilir (Alhaider ve ark., 1991; Bravo-Hernandez ve ark., 2012).

Glaum ve ark. (1988) ratlarda 5HT enjeksiyonuna bağlı hot plate ve tail flick testleriyle tespit edilen antinosiseptif etkinin yine intratekal yolla uygulanan 5HT₃ reseptör antagonisti ile geri döndürüldüğünü bildirmişlerdir. Bir diğer benzer çalışmada Glaum ve ark. (1990) intratekal yolla uygulanan bir 5HT₃ agonisti olan 2-me-5HT isimli maddeye bağlı antinosiseptif etkinin yine intratekal yolla uygulanan 5HT₃ reseptör antagonisti ile dozla ilişkili olarak geri döndürüldüğünü bildirmişlerdir. Bu iki çalışmada kullanılan testler sadece duyusal yanıtı

değerlendirmek için kullanılabilir, motor yanıtı değerlendirmek mümkün değildir. Ancak bu çalışma bize spinal uygulanan 5HT₃ reseptör antagonistinin LA'lar gibi motor blok yapmadığını dolaylı olarak göstermektedir. Bunlarla birlikte 5HT'nin SSS'ye uygulanmasının (Fasmer ve ark., 1983; Vaught ve Scott, 1988) ve periferik sinir sistemi uygulamalarının ağrıyı stimüle ettiği de bildirilmiştir (Alhaider ve ark., 1991).

Hayvan deneylerinde 5HT₃ reseptörlerin, periferdeki uyarıcı ve duyarlı C lifleri aracılığıyla nosiseptif bilgi iletiminde rol oynadığı ileri sürülmüştür (Richardson ve Engel, 1986; Giordano ve Rogers, 1989; Eschaliere ve ark., 1989; Herbert ve Schmidt, 1992). Bununla birlikte, 5HT₃ reseptör antagonisti ondansetronun topikal uygulanmasının sağlıklı bireylerde kapsaisin intradermal enjeksiyonu ile indüklenen enflamatuvar ağrıyı azalttığı rapor edilmiştir (Giordano ve ark., 1998). Ayrıca, ondansetronla sistemik tedavinin fibromiyalji hastalarında ağrı yoğunluğunu azalttığı bildirilmiştir (Hrycaj ve ark., 1996). Bu 5HT'nin insanlarda miyalji patofizyolojisinde rol aldığı hipotezini güçlendirmektedir.

Sağlıklı insanlarda masseter kasına 5HT'nin intramusküler enjeksiyonunun ağrı ve allodini / hiperaleji oluşturduğu bildirilmiştir (Ernberg ve ark., 2000a). Ayrıca 5HT'nin masseter kasında sebep olduğu ağrı ve allodini/hiperaljeziyi, 5HT₃ reseptör antagonisti granisetron ve 5HT_{1A} reseptör antagonisti propranololun azaltıp azaltmadığı araştırılmıştır (Ernberg ve ark., 2000b). Masseter kas bölgesinde ağrı olmayan 24 birey (12 erkek ve 12 kadın) katılmıştır. Katılımcıların masseter kasındaki dijital palpasyon hassasiyeti (TDP) ve basınç ağrı eşiği (PPT) dahil klinik muayenesi yapılmıştır. 5HT ile kombine edilmiş granisetron ya da propranolol bir tarafa, salinle kombine edilmiş 5HT diğer tarafa enjekte edilmiştir. Ağrı ve PPT 30 dakika boyunca 10 kez kaydedilmiştir. Son kayıttan sonra TDP yine değerlendirilmiştir. Enjeksiyonlar bir hafta içinde diğer antagonist ile tekrarlanmıştır. 5HT'nin lokal uygulanmasıyla masseter kasında oluşan ağrıyı granisetron ve propranololun azalttığı ancak granisetronun daha güçlü olduğu görülmüştür. Granisetronun tamamen allodini / hiperaleji ortadan kaldırdığı görülmüştür. Ayrıca 5HT'nin yüksek plazma seviyesinin fibromiyalji hastalarında ağrı ile ilişkili olduğu görülmüştür.

Ernberg ve ark. (2003) fibromyalji hastalarında masseter kasındaki ağrıyı, allodiniyi granisetronun etkileyip etkilemediğini araştırmışlardır. Amerikan Romatoloji Koleji'ne göre fibromyalji kriterlerini karşılayan onsekiz kadın hasta çalışmaya alınmıştır. Hastaların masseter kasındaki ağrı şiddeti ve PPT incelenmiş masseter kasın bir tarafına bir mg (1mg/ml) granisetron diğer tarafına bir ml izotonik salin enjekte edilmiştir (randomize ve çift-kör bir şekilde). Enjeksiyondan sonra, ağrı şiddeti ve PPT 30 dakika boyunca kaydedilmiştir. Ağrı yoğunluğunun izotonik salin enjeksiyonundan sonra arttığı; granisetron enjeksiyonundan sonra ise daha az derecede arttığı görülmüştür. Granisetron enjeksiyonundan sonra PPT'nin arttığı gözlenirken salinden sonra böyle bir değişiklik görülmemiştir. Salin ve granisetron arasındaki fark anlamlı değildi. Sonuç olarak, bu çalışma 5HT₃ antagonisti granisetronun masseter kasa enjeksiyonunun fibromyalji hastalarında allodini ve lokal ağrıyı etkilediğini kanıtlamamıştır. Ernberg ve ark. (1999) daha önce yaptıkları çalışmada fibromyaljisi olan hastalarda sağlıklı olan bireylere göre masseter kasında 5HT düzeyinin artmış olduğunu ve yüksek 5HT seviyesinin kas ağrısıyla ilişkili olduğunu bildirmişlerdir. Çeşitli çalışmalar 5HT'nin periferik sinirlerde lokalize olmuş 5HT₃ reseptörleri ile etkileşimi sayesinde ağrı ve hiperaljeziye dahil olduğunu göstermiştir (Eide ve Hole, 1993; Hrycaj ve ark., 1996).

Christidis ve ark. (2007) masseter kasında bilateral myaljisi olan 18 hasta ile 24 sağlıklı katılımcı üzerinde granisetronun etkisini araştırmışlardır. Bir tarafa granisetron diğer tarafa izotonik salin enjekte edilmiştir. Ağrı (Görsel Analog Ölçeği) ve PPT enjeksiyondan önce ve 30 dk sonra kaydedilmiş ve değişiklikler varyans analizi ile analiz edilmiştir. Her iki grupta da granisetron enjeksiyonundan sonra PPT'nin arttığı, salin enjeksiyonundan sonra PPT'nin azaldığı belirlenmiştir. Yazarlar bu çalışmada masseter kasına granisetron enjeksiyonunun sağlıklı katılımcılarda ve kraniofasial kas ağrısı olan hastalarda PPT'yi arttırdığını bulmuşlardır.

Nikfar ve ark. (1998) farelerde formalinin neden olduğu nosiseption ve inflamasyon ağrısına ve morfin kaynaklı analjezik etkiye karşı sistemik olarak uygulanan granisetronun analjezik etkisini araştırmışlardır. Morfin sülfat ve granisetron %0,9 ile sulandırılarak 10 mg/ml olacak şekilde hazırlanmış, bütün ilaçlar formalin enjeksiyonundan 30 dk önce uygulanmıştır. 25 µl (%0,5) formalin farenin sağ arka pençesinin dorsal yüzeyine subcutan olarak uygulanmıştır.

Hayvanlarda enjeksiyon yapılan bölgeyi ısırma ve yalama ağrı göstergesi olarak aralıklı olarak ölçülmüştür. Ayrıntılı analiz subcutan uygulanan farklı dozlarda morfinin (1,5-9,0 mg/kg) erken ve geç aşamalarında doza bağımlı antinosisepsiyona neden olduğunu göstermiştir. İntraperitoneal olarak uygulanan farklı dozlarda granisetronun (0,1-10 mg/kg) salinli formalin testinin iki fazında da hayvanlar arasında belirgin bir fark yaptığı görülmüştür. İleri analiz granisetronun erken ve geç aşamalarda doz bağımlı analjeziye neden olduğunu göstermiştir. Formalin uygulanmadan 30 dk önce birlikte uygulanan subcutan morfin ile intraperitoneal granisetronun (0,1-10 mg/kg) birbirlerinin erken ve geç faz antinosiseptif etkisini değiştirmedikleri görülmüştür. Formalin kaynaklı inflamatuvar ağrıya karşı granisetron etkinliği; 5HT₃ reseptör sistemlerinin inflamasyonda aljezik cevaba yardım ettiğini öne süren önceki gözlemleri desteklemiştir (Eschalier ve ark., 1989; Giordano ve Rogers, 1989). Ancak önemli antinosiseptif etkisi 5HT₃ reseptörlerin nosiseptif sinyallerin iletiminde yer aldığının bulunamadığı (Giordano ve Dyche, 1989) diğer araştırmalarla tezat oluşturmuştur.

Bardin ve ark. (1997) mekanik bir uyarana karşı spinal nosiseptif cevabın modülasyonunda 5HT₃ reseptörlerin görevini araştırmışlardır. İki tamamlayıcı yaklaşım kullanmışlardır. İlk olarak intratekal uygulanan 5HT ile selektif 5HT₃ reseptör agonisti 1-(m-klorofenil)-biguanide (mCPBG)' nin antinosiseptif etkisi karşılaştırılmıştır. Buna ek olarak son derece selektif 5HT₃ reseptör antagonistleri granisetron ve tropisetronun agonist kaynaklı antinosiseptif etkisi karşılaştırılmıştır. Ratlara eşik değer belirlendikten (paw pressure test) sonra intratekal saline (NaCl 0,9%; n=6), 5-HT (0.01, 0.1, 1, 10, 20 mgr/rat; n=6 her doz için) yada mCPBG (0.01, 0.1, 1, 10, 20 mgr/rat; n=6 her doz için) uygulanmıştır. Eşik değerler enjeksiyondan sonra 5, 15, 30, 45 ve 60 dk'larda değerlendirilmiştir. İntratekal uygulanan 5-HT (1 mcg), mCPBG (10 mcg) ve salin (NaCl %0,9)'den 5 dk önce her antagonist intratekal olarak farklı dozlarda uygulanmıştır. Salin+saline; salin+agonist; antagonist+saline; antagonist+agonist olmak üzere 4 grup oluşturulmuştur. Bu çalışmada ağrı eşliğini artırmada 5HT, selektif 5HT₃ reseptör agonistinden daha güçlü bulunmuştur. 5HT₃ reseptör antagonistlerinin 5HT'nin indüklediği antinosiseptif etkide aynı etkiye sahip olmadığı iddia edilmiştir. 5HT veya mCPBG her birinin kullanılmasının doz bağımlı antinosisepsiyon yaptığı gösterilmiştir. Bu agonistlerin yaptığı etki hızlı başlangıçlı ve kısa etki süreli

olmuştur. Bir mg 5HT veya on mg mCPBG'nin intratekal uygulanmasıyla oluşan antinosiseptif etkiyi granisetron ve tropisetronun ön uygulanmasının doz bağımlı olarak azalttığını göstermişlerdir.

Dubey ve Prasad (2003) yüzelli erişkin hastayı grup 1 (5 ml % 0,9 salin uygulanmış), grup 2 (5 ml lidokain 40 mg% 0,9 salin içinde uygulanmış), grup 3 (5 ml granisetron 2 mg% 0,9 salin içinde uygulanmış) olarak rastgele 3 gruba ayırarak propofol enjeksiyon ağrısında granisetronun etkisini araştırmışlardır. Enjeksiyonlar el sırtındaki büyük venden yapılmış ve iki dk sonra turnike açılmıştır. Hastalara öncesinde sedasyon yada analjezik uygulanmamıştır. Hastalara hesaplanan propofol dozunun (2,5 mg/kg) dördte biri kadarı beş sn'de uygulanıp ağrı değerlendirilmesi yapılmıştır. Sözlü tepki ve davranışsal belirtileri (yüzünü buruşturma, kolların çekilmesi ya da gözyaşları olması) not edilmiş; yok, hafif, orta veya şiddetli ağrıya karşılık sıfır ile üç arasında bir skor verilmiştir. Lidokain ve granisetron plaseboya göre propofol enjeksiyon ağrısının sıklığını ve şiddetini anlamlı olarak azaltmıştır (p <0.001). Propofol enjeksiyon ağrısını hafifletmede granisetronun etkinliği lidokainden farklı bulunmamıştır. Granisetronun propofol enjeksiyon ağrısını hafifletme mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Bu ondansetronun mekanizmasına benzer olabilir (Na kanal blokajı ve 5HT₃ reseptör antagonizması) (Ye ve ark., 1997). Propofol enjeksiyon ağrısının ve periferik 5HT₃ reseptörlerin rolünün daha fazla ele alınması gerekmektedir. Granisetronun deneysel olarak başlatılmış ağrıyı azalttığı gösterilmiştir (Wolf, 2000).

Ambesh ve ark. (1999) genel anestezi altında çeşitli gastrointestinal cerrahi operasyon planlanan 80 yetişkin hastaya iv propofol infüzyonundan bir dk önce 1. gruba (2 ml %0,9 salin), 2. gruba (4mg (2 mg.ml⁻¹) ondansetron) uygulamış ve propofolün iv enjeksiyonuyla meydana gelen ağrıya iv uygulanan ondansetronun etkisini araştırmışlardır. Çalışmada ondansetron uygulanan grupta propofol enjeksiyon ağrısının belirgin olarak azaldığı izlenmiştir. Çetingök ve ark. (2012) 300 hastalık bir çalışmalarında propofol enjeksiyon ağrısının önlenmesinde ondansetronun basit ve güvenli bir yöntem olabileceğini bildirmişlerdir (Çetingök ve ark., 2012).

Klinik öncesi çalışmalarda asetaminofen (INN, parasetamol) analjezik etki mekanizmasının serotonerjik sistem ile bağlantılı olduğu ve tropisetron (5HT₃

antagonisti) ile inhibe olduğu öne sürülmüştür. Pickering ve ark. (2006) insanlarda bu bulguları teyit etmek amacıyla çalışma yapmışlardır. Otuz sağlıklı erkek çalışmaya alınmıştır. Deneklerin artan stimulusa cevap olarak ağrı hissetmeye başladığı ağrı algılama eşiği belirlenmiştir. Bir haftalık aralıklarla deneklere klinik bir inceleme ve bir bazal ağrı testi sonrası 10 dakikalık bir süre zarfında iv tropisetron (5 mg), granisetron (3 mg) ya da plasebo (0,9% salin solüsyon) enjekte edilmiştir. 90 dk sonra 1 gr tek doz oral asetaminofen uygulanmış, hemen sonra ikinci ağrı testi uygulanmıştır. Asetaminofen uygulandıktan sonra, ağrı algılama eşiği dört saatlik bir süre boyunca beş kez incelenmiştir. Asetaminofen konsantrasyonlarını ölçmek için kan örnekleri alınmıştır. Tropisetron veya granisetron ile ilişkili asetaminofen konsantrasyonu önemli derecede farklı bulunmamıştır. Bu sonuçlar tropisetron ve granisetronun asetaminofenin insanlardaki analjezik etkisini tamamen bloke ettiğini göstermiştir. Asetaminofenin analjezik etki mekanizmasının serotonerjik sistemine dahil olabileceği hipotezi desteklenmiştir.

Tatsuya ve ark. (1996) yaptıkları çalışmada 5HT_{1A} ve 5HT₃ reseptörlerin spinal nosiseptif işlem üzerindeki rollerine dikkat çekmiştir. Spinal nosiseptif işlem düzenlenmesinde inen serotonerjik sisteminin rolünü incelemek için, serotoninin ve 5HT reseptör subtiplerinin selektif ligandlarının kalıcı nosisepsiyon üzerindeki etkilerini araştırmışlardır. Sıçan pençelerinin plantar bölgesine formalin (5% formaldehide) enjekte edilmiştir. Bu durum yalama ve ısırma gibi iki aşamalı kaçınma (aversif) davranışlarına sebep olmuştur. Formalin enjeksiyonundan 10 dk önce selektif 5HT₃ reseptör antagonistleri intratekal uygulanmıştır. Formalin testinde aversif cevaplar, formalin enjeksiyonundan 0-10 dk (birinci faz), 10-60 dk (ikinci faz) boyunca rapor edilmiştir. Sonuçlar gözlem süresi boyunca formaline aversif yanıtların süresi olarak verilmiştir. Selektif 5HT₃ reseptör antagonistlerinin intratekal uygulanmasının, granisetron (0,1- 100 pmol / rat) ile ondansetron (1-1000 pmol / rat), formalinin neden olduğu kaçınma davranışlarının ilk fazını etkilemeden doz bağımlı olarak ikinci fazını kısalttığı görülmüştür.

Courade ve ark. (2001) spinal 5HT reseptörün hangi alt tiplerinin asetaminofen kaynaklı antinosisepsiyona katıldığını araştırmak amacıyla pençe basınç testi kullanarak bu çalışmayı yapmışlardır. Her grupta sekiz rat olmak üzere salin+ trisodic sitrat, salin +asetaminofen, 5HT reseptör antagonist+salin, 5HT reseptör antagonist+asetaminofen grupları oluşturulmuştur. Propasetamol (asetaminofenin ön

ilacı, 400mg/kg iv enjekte edildi, 200 mg/kg'a karşılık geliyor) bu testte önemli bir antinosiseptif etki oluşturmuştur. Beş dk öncesinde intratekal olarak uygulanan 5HT_{1B} (penbutolol), 5HT_{2A} (ketanserine), 5HT_{2C} (mesulerjin) reseptör antagonistlerinin bu etkiyi en azından kısmen inhibe ettiği görülmüştür. 5HT_{1A} ve 5HT₃ (granisetron) reseptör antagonistlerinin ise inhibe etmediği görülmüştür (enjeksiyondan önceki ve ikinci enjeksiyonun sonunda her 15, 30, 45, 60, 75, 90, 105 dk'da eşik değerler ölçülmüştür).

Apiliogullari ve ark. (2015) termal ağrı modelini kullanarak ratlarda LA olan artikaine bağlı oluşan termal uyarıya antinosiseptif etki süresi üzerine sistemik ve lokal uygulanan ondansetronun etkisini araştırmışlardır. 21 adet ratın arka pençesinde intraplantar alana 50 µL %0,4'lük epinefrin ile kombine artikain enjeksiyonu yapılmıştır. Grup 1'e artikain enjeksiyonunun uygulandığı bölgeye lokal olarak 50 µL ondansetron uygulanmış, grup 2'ye 50 µL sistemik etki için İP ondansetron uygulanmış, grup 3'e (plasebo grubu) artikain enjeksiyonunun uygulandığı bölgeye lokal olarak salin enjeksiyonu uygulanmıştır. Lokal ondansetron enjeksiyonu uygulanan ratlarda, sistemik ondansetron grubuna ve plasebo grubuna göre blok süresinde belirgin azalma olduğu belirlenmiştir. Yazarlar ilk defa ondansetronun LA ile aynı bölgeye uygulandığında LA'larla oluşturulan termal uyarıya antinosiseptif etki (lokal analjezik etki) süresini belirgin şekilde kısalttığını bulmuşlardır (Apiliogullari ve ark.,2015). Granisetron bizim çalışmamızda Apiliogullari ve ark. (2015)'nin çalışmasından farklı rat pençesine değil, ancak kalın bir sinir olan siyatik sinire uygulanmıştır. Ayrıca Apiliogullari ve ark. (2015)'nin çalışmasından farklı olarak bu çalışmada epinefrin içermeyen amid grubu uzun etkili LA bupivakain kullanılmıştır. Diğer amid grubu LA'lar, ester tipi LA'lar ve diğer LA uygulamaları ile elde edilen rejyonel anestezi teknikleri üzerine granisetronun etkilerinin araştırıldığı yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

Saltalı (2015) tarafından yapılan çalışmada ratlarda bupivakain ile oluşturulan siyatik sinire bloğu üzerine ondansetronun etkileri araştırılmıştır. 49 rat sadece bupivakain grubu (n=7), bupivakain ve perinöral 200 µg ondansetron grubu (n=7), bupivakain ve perinöral 400 µg ondansetron grubu (n=7), bupivakain ve perinöral 800 µg ondansetron grubu (n=7), bupivakain ve intraperitoneal (İP) 800 µg ondansetron grubu (n=7), sadece perinöral 800 µg ondansetron grubu (n=7), yalancı (sham) operasyon grubu (n=7) olmak üzere 7 gruba ayrılmıştır. Ratlar uyutulup

enjeksiyonlar ratların siyatik sinir bifürkasyonu proksimaline, siniri çevreleyen fascia altına, perinöral alana uygulanmıştır. Eksplere edilen cerrahi alandaki yüzeysel kas tabakası kapatılıp ratlar uyandırılmıştır. Ratlar 10 dk'da bir, motor fonksiyon, duyu fonksiyon ve derin duyu fonksiyonu açısından fonksiyon tamamen normal haline gelene kadar değerlendirmeye tabi tutulmuştur. Hem ondansetronun bupivakain kullanılarak siyatik sinirde oluşturulan duyu blok süresini kısalttığını hem de ilk defa motor blok ve derin duyu bloğu sürelerini lokal olarak uygulanan ondansetronun doz bağımlı olarak kısalttığını bulmuşlardır. Ayrıca İP yolla uygulanan ondansetronun LA etki süresini değiştirmedini, tek başına perinöral yolla uygulanan ondansetronun LA etkinliğinin olmadığını bulmuşlardır (Saltalı, 2015). Bizim çalışmamızda granisetronun 800 µg ve 1200 µg lık dozları lokal anestezi etkiyi istatistiksel olarak anlamlı şekilde kısaltmamıştır. Daha yüksek dozlarla çalışmanın tekrar edilmesi sonucu değiştirebilir. Ancak bizim çalışmamızda da Saltalı (2015)'nin çalışmasına benzer şekilde sistemik granisetron uygulaması kontrol grubu ile yakın sonuçlar vermiştir.

Son yıllarda spinal anesteziye bağlı duyu blok üzerine postoperatif bulantı kusma tedavisinde kullanılan 5HT₃ reseptör antagonistlerinin etkileri anestezi uzmanlarının ilgisini çekmiştir. 5HT₃ reseptör antagonistlerinin iv kullanımının, spinal anesteziye bağlı motor ve duyu blok üzerine etkileri konusunda sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmaların ortak sonucu granisetronun ya da ondansetronun motor blok süresi üzerine etkisinin olmadığı yönündedir (Fassoulaki ve ark., 2005; Mowafi ve ark., 2008; Paraskeva ve ark., 2009; Samra ve ark., 2011; Rashad ve Farmawy, 2013). Duyu blok süresi üzerine ise etkisiz ya da klinik açıdan tartışmalı olabilecek düzeyde minimal kısaltıcı bir etkinin olabileceğidir (Fassoulaki ve ark., 2005; Mowafi ve ark., 2008; Rashad ve Farmawy, 2013).

Mowafi ve ark. (2008) 40 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada, intratekal 12,5 mg %0,5'lik bupivakainle oluşturulan motor ve duyu blok üzerine iv granisetronun etkilerini araştırmışlardır. Spinal anestezi öncesi 20 hastaya 1 mg granisetron, diğer 20 hastaya salin iv olarak verilmiştir. Yapılan değerlendirmede iki grup arasında motor blok süresi açısından belirgin fark gözlenmezken, duyu blokta iv granisetron uygulanan hastalarda daha hızlı düzelmeye gözlenmiştir (Mowafi ve ark., 2008). Eldaba ve Amr (2012) spinal anestezi altında alt ekstremitte cerrahisi planlanan ASA I-II 80 çocuk (iki ile beş yaş arası) hastada gerçekleştirdikleri

çalışmada, spinal anestezi sonrası postoperatif titreme, kor sıcaklık, motor ve duyuşal blok seviyeleri insidansı üzerine profilaktik olarak uygulanan granisetronun etkisini araştırmışlardır. Çocuklara spinal anestezi den önce 10 ml %0,9 salin ile sulandırılmış 10 µg/kg granisetron (grup 1, n = 40) yada 10 ml %0,9 salin (Grup 2, n = 40) uygulanmıştır. Titreme, kor sıcaklık, motor ve duyuşal blok seviyeleri değerlendirilmiştir. Grup 1’de hiç titreme olmadığı; kor sıcaklık, motor ve duyuşal blok seviyeleri açısından ise iki grup arasında anlamlı bir farklılık olmadığı gözlenmiştir (Eldaba ve Amr, 2012).

Rashad ve Farmawy (2013) yaptıkları çalışmada 60 gebede %0,5 hiperbarik bupivakain ile oluşturulan spinal anestezi altında sezaryen operasyonu olanlarda uygulanan iv ondansetron ve granisetronun motor-duyuşal blok üzerine etkilerini plasebo grubu ile karşılaştırmışlardır. 3 gruba ayrılan gebelerden 1. gruba spinal anestezi den 5 dk önce 4 mg ondansetron 10 ml salin ile dilüe edilerek, 2. gruba spinal anestezi den 5 dk önce 1 mg granisetron 10 ml salin ile dilüe edilerek ve 3. gruba spinal anestezi den 5 dk önce 10 ml salin verilmiştir. Motor blok ve duyuşal blok tamamen ortadan kalkana kadar 15 dk’da bir değerlendirilmiştir. Duyuşal blok geri dönme süresi granisetron grubunda (granisteron grubunda 159,8 dk, ondansetron grubunda 181 dk ve salin grubunda 179,5 dk) diğerlerine göre belirgin olarak daha kısa bulunurken motor blok süreleri açısından gruplar arasında fark bulunmamıştır. Bizim çalışmamızdan farklı olarak bu çalışmalarda 5HT₃ reseptör antagonistleri iv olarak uygulanmıştır (Rashad ve Farmawy, 2013). Bizim çalışmamızın sonuçlarına göre granisetron periferde LA ile aynı bölgeye uygulandığında istatistiksel olarak anlamlı LA antagonisti etki göstermemektedir. 5HT’nin periferde ve SSS’deki karmaşık etkilerinden dolayı granisetronun periferik etkilerinden elde edilen sonuçlarla spinal uygulamasının etkilerini öngörmek mümkün değildir. Bu nedenle spinal aralığa uygulanan granisetronun spinal anesteziye bağılı motor ve duyuşal blok üzerine etkilerinin araştırıldığı yeni deneysel ve klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.

Samra ve ark. (2011) transüretal mesane rezeksiyonu planlanan 60 hastada yapılan çalışmada spinal yolla uygulanan hiperbarik bupivakainden 15 dk önce uygulanan 4 mg ondansetronun motor ve duyuşal blok üzerine etkisinin plaseboya göre anlamlı farklılık göstermediğini bildirmiştir (Samra ve ark., 2011). Ülkemizde Selçuk ve ark. (2009) tarafından yapılan bir çalışmada subaraknoid enjeksiyondan önce İV uygulanan 8 mg ondansetron; bupivakain ve fentanil ile oluşturulan duyuşal

blok süresini kontrol grubuna göre yaklaşık 30 dk kısaltmış, motor blok süresinde ise değişiklik yapmamıştır (Selçuk ve ark., 2009).

Granisetron ülkemizde oral (1-2 mg) ve iv (1mg/1ml-3mg/3ml) olarak kullanılmaktadır. Transdermal film (34,3 mg) olarak da 2008'de onaylanmış ve pazarlanmaya başlanmıştır (Mason ve Moon, 2013). Literatür kaynaklı araştırmalar granisetronun subcutan enjeksiyon (Mason ve Moon, 2013) ve intramusküler enjeksiyon (Contu ve ark., 1995) şeklinde kullanımı olduğunu da göstermektedir.

38,5 mg'a kadar olan aşırı doz granisetron kullanımlarında herhangi bir semptom olmadığı ya da hafif baş ağrısı görüldüğü bildirilmiştir (Zentiva, 2015).

Çalışmamızda anestezi altındaki ratta siyatik sinirde LA'ya bağlı motor blok oluşup oluşmadığının anlaşılması için sinir stimülatörü kullanılarak 0,2-0,5 mA aralığında elektriksel uyarı verilmiştir. Rat siyatik siniri üzerinde 0,5 mA'lık akımın nöropatolojik değişikliğe neden olmadığı (Grant ve ark., 1992) bilindiği için bu çalışmada sinir stimülatörü ile verilen maksimum uyarı 0,5 mA olarak belirlenmiştir.

Bu çalışmanın bazı limitasyonları vardır. İlk olarak, çalışmada granisetronun LA etkisi sadece 800 µg ve 1200 µg'lık dozlar kullanılarak ve siyatik sinir üzerinde araştırılmıştır. Farklı dozlar ve farklı uygulama bölgeleri ve farklı ağrı modelleri üzerinde bu etki yeniden araştırılmalıdır. Ayrıca, çalışmamızda LA olarak amid türevi olan bupivakain kullanıldı. Amid tipi ve ester tipi LA'ların 5HT₃ reseptörleri ile etkileşimi farklıdır (Ueta ve ark., 2007). Bu nedenle özellikle ester tipi LA olmak üzere farklı LA'larla çalışmanın tekrarlanması, sonuçların genellenebilmesi için gereklidir.

5. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışma ile aşağıdaki sonuçlara ulaşılmıştır:

-Ratlarda 800 mcg ve 1200 mcg granisetron hidroklorür'ün bupivainle aynı bölgeye uygulandığında LA etki süresini kısmen kısaltmakta ancak istatistiksel olarak anlamlı fark yaratmamaktadır.

-Rat siyatik siniri üzerine bupivakainle oluşturulan LA etki süresine sistemik 1200 mcg granisetron uygulamasının anlamlı bir etkisi yoktur.

-Granisetronun LA etkiyi antagonize etmediğini söyleyebilmek için farklı dozların kullanıldığı yeni deneysel çalışmalara ihtiyaç vardır.



KAYNAKLAR

- Albright G. 1979. Cardiac arrest following regional anesthesia with etidocaine or bupivacaine. *Anesthesiology*. 51:285-7.
- Alhaider AA, Lei SZ, Wilcox GL. 1991. Spinal 5HT₃ receptor-mediated antinociception: possible release of GABA. *The Journal of neuroscience*. 11(7):1881-8.
- Ali Z, Wu G, Kozlov A, Barasi S. 1996. The role of 5HT₃ in nociceptive processing in the rat spinal cord: results from behavioural and electrophysiological studies. *Neurosci Lett*. 208(3):203-7.
- Ambesh SP, Dubey PK, Sinha PK. 1999. Ondansetron pretreatment to alleviate pain on propofol injection: a randomized, controlled, double-blinded study. *Anesthesia & Analgesia*. 89(1):197-9.
- Apilhogulları S, Ilerı Z, Onal O et al. 2015. The reversal effect of ondansetron on local anesthesia in the thermal pain model of rats. *The 12th Congress of the European Association for Clinical Pharmacology and Therapeutics*. Madrid, Spain.
- Aralı V, Mytri P. 2015. Anaesthetic Efficacy of 4% Articaine Mandibular Buccal Infiltration Compared To 2% Lignocaine Inferior Alveolar Nerve Block in Children with Irreversible Pulpitis. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*. 9(4): ZC65-7.
- Asato F, Butler M, Blomberg H, Gordh T. 2000. Variation in rat sciatic nerve anatomy: Implications for a rat model of neuropathic pain. *Journal of the Peripheral Nervous System*. DOI:10.1046/j.1529-8027.2000.00155.x. 5(1):19-21.
- Askari N, Moin M, Sanati M et al. 2012. Granisetron adjunct to fluvoxamine for moderate to severe obsessive-compulsive disorder: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *CNS Drugs*. Doi: 10.2165/11635850-000000000-00000. 1;26(10):883-92.
- Barrot M. 2012. Tests and models of nociception and pain in rodents. *Neuroscience*. 211-39-50.
- Bardin L, Jourdan D, Alloui A, Lavarenne J, Eschalier A. 1997. Differential influence of two serotonin 5-HT₃ receptor antagonists on spinal serotonin-induced analgesia in rats. *Brain Res*. 15;765(2):267-72.
- Becker DE, Reed KL. 2012. Local anesthetics: review of pharmacological considerations. *Anesth Prog*. Doi: 10.2344/0003-3006-59.2.90. 59(2):90-101.
- Becker DE, Reed KL. 2006. Essentials of local anesthetic pharmacology. *Anesth Prog*. 53(3):98-108
- Berde CB, Strichartz GR. 2000. *Local Anesthetics: Anesthesia*. Miller RD (ed). 5.baskı. Churchill Livingstone, Philadelphia s:491-521.
- Blower PR. 2003. Granisetron: relating pharmacology to clinical efficacy. *Support Care Cancer*. 11(2):93-100.
- Bravo-Hernández M, Cervantes-Durán C, Pineda-Farias JB, Barragán-Iglesias P, López-Sánchez P, Granados-Soto V. 2012. Role of peripheral and spinal 5-HT₃ receptors in development and maintenance of formalin-induced long-term secondary allodynia and hyperalgesia. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*. 101(2):246-57.
- Brummett CM, Norat MA, Palmisano JM, Lydic R. 2008. Perineural Administration of Dexmedetomidine in Combination with Bupivacaine Enhances Sensory and Motor Blockade in Sciatic Nerve Block without Inducing Neurotoxicity in Rat. *Anesthesiology*. 109:502-11.
- Butterworth JF, Mackey DC, Wasnick JD. 2015. *Morgan-Mikhail Klinik Anesteziyoloji*. Çeviren: Cuhruk FH. 5. Baskı, Ankara, Ayrıntı Basım ve Matbaacılık. 264-74.
- Calatayud J, González A. 2003. History of the development and evolution of local anesthesia since the coca leaf. *Anesthesiology*. 98(6):1503-8.
- Carnaval TG, Sampaio RM, Lanfredi CB, Borsatti MA, Adde CA. 2013. Effects of opioids on local anesthesia in the rat: a codeine and tramadol study. *Brazilian Oral Research*. 27(6):455-62.
- Christidis N, Nilsson A, Kopp S, Ernberg M. 2007. Intramuscular injection of granisetron into the masseter muscle increases the pressure pain threshold in healthy participants and patients with localized myalgia. *Clin J Pain*. 23(6):467-72.
- Clarkson C, Hondeghem L. 1985. Mechanism for bupivacaine depression of cardiovascular conduction: fast block of sodium channels during the action potential with slow recovery from block during diastole. *Anesthesiology*. 62:396-405.
- Contu A, Olmeo N, Piro S et al. 1995. A comparison of the antiemetic efficacy and safety of intramuscular and intravenous formulations of granisetron in patients receiving moderately emetogenic chemotherapy. *Anticancer Drugs*. Oct;6(5):652-6
- Courade JP, Chassaing C, Bardin L, Alloui A, Eschalier A. 2001. 5-HT₃ receptor subtypes involved in the spinal antinociceptive effect of acetaminophen in rats. *Eur J Pharmacol*. 30;432(1):1-7.
- Çetingök H, Aruğaslan G, Altun D, Balkan B, Çukurova Z, Hergünsel GO. 2012. Propofol Enjeksiyon Ağrısı Önlenebilir Mi?. *Bakırköy Tıp Dergisi*. 8:159-165.

- Derkach V, Surprenant A, North RA. 1989. 5-HT₃ receptors are membrane ion channels. *Nature*. 339,706–709
- Dickerson DM, Apfelbaum JL. 2014. Local anesthetic systemic toxicity. *Aesthet Surg J*. Doi: 10.1177/1090820X14543102. 34(7):1111-9.
- Drasner K. 2010. Lokal Anestezikler. İn: Stoelting RK., Miller RD, editors. *Temel Anestezi*. Çeviri editörleri: Akkaya ÖT, Ateş Y, Batislam Y. 5. Baskı. Ankara, Ayrıntı Basımevi. 123- 33.
- Dubey PK, Prasad SS. 2003. Pain on injection of propofol: the effect of granisetron pretreatment. *Clin J Pain*. 19(2):121-4.
- Dyhre H, Söderberg L, Björkman S, Carlsson C. 2006. Local Anesthetics in Lipid-Depot Formulations Neurotoxicity in Relation to Duration of Effect in a Rat Model. *Regional Anesthesia and Pain Medicine*. 31(5):401–408.
- Eide PK, Hole K. 1993. The role of 5-hydroxytryptamine (5-HT) receptor subtypes and plasticity in the 5-HT systems in the regulation of nociceptive sensitivity. *Cephalalgia* 13:75–85.
- Eldaba AA, Amr YM. 2012. Premedication with granisetron reduces shivering during spinal anaesthesia in children. *Anaesth Intensive Care*. 40(1):150-3.
- Elliott CG. 1992. Pulmonary physiology during pulmonary embolism. *Chest Journal*. 101(4):163-171.
- Erdogan MA, Polat A, Yucel A et al. 2013. Effects of perineural administration of dexmedetomidine in combination with levobupivacaine in a rat sciatic nerve block. *Current Therapeutic Research*. 74:74-8.
- Ernberg M, Lundeberg T, Kopp S. 2003. Effects on muscle pain by intramuscular injection of granisetron in patients with fibromyalgia. *Pain*. 101(3):275-82.
- Ernberg M, Lundeberg T, Kopp S. 2000a. Pain and allodynia/hyperalgesia induced by intramuscular injection of serotonin in patients with fibromyalgia and healthy individuals. *Pain*. 85(1-2):31-9.
- Ernberg M, Lundeberg T, Kopp S. 2000b. Effect of propranolol and granisetron on experimentally induced pain and allodynia/hyperalgesia by intramuscular injection of serotonin into the human masseter muscle. *Pain*. 84(2-3):339-46.
- Ernberg M, Hedenberg-Magnusson B, Alstergren P, Kopp S. 1999. The level of serotonin in the superficial masseter muscle in relation to local pain and allodynia. *Life Sci* 65:313-25.
- Eschaliier A, Kayser V, Guilbaud G. 1989. Influence of a specific 5-HT₃ antagonist on carrageenan-induced hyperalgesia in rats. *Pain*. 36:249-55.
- Fasmer O, Berge O-G, Hole K. 1983. Similar behavioural effects of 5-hydroxytryptamine and substance P injected intrathecally in mice. *Neuropharmacology*. 22(4):485-7.
- Fassoulaki A, Melemini A, Zotou M, Sarantopoulos C. 2005. Systemic ondansetron antagonizes the sensory block produced by intrathecal lidocaine. *Anesthesia and Analgesia*. 100(6): 1817-21.
- Favier JC, Da Conceicao M, Fassassi M, Allanic L, Steiner T, Pitti R. 2003. Successful resuscitation of serious bupivacaine intoxication in a patient with pre-existing heart failure. *Can J Anesth*. 50:62-6.
- Gerner P, Luo SH, Zhuang ZY et al. 2005. Differential block of N-propyl derivatives of amitriptyline and doxepin for sciatic nerve block in rats. *Reg. Anesth Pain Med*. 30:344–50.
- Giordano J, Schultea T. 2004. Serotonin 5-HT₃ receptor mediation of pain and antinociception: Implication for clinical therapeutics. *Pain Physician*. 7: 141–147.
- Giordano J and Dyche J. 1989. Differential analgesic actions of serotonin 5HT₃ receptor antagonists in the mouse. *Neuropharmacology* 28,423–8.
- Giordano J, Rogers LV. 1989. Peripherally administered serotonin 5-HT₃ receptor antagonists reduce inflammatory pain in rats. *Eur J Pharmacol*. 170:83-86.
- Giordano J, Daleo C, Sacks SM. 1988. Topical ondansetron attenuates nociceptive and inflammatory effects of intradermal capsaicin in humans. *Eur J Pharmacol*. 354:R13-14.
- Glaum SR, Proudfit HK, Anderson EG. 1990. 5-HT₃ receptors modulate spinal nociceptive reflexes. *Brainresearch*. 510(1):12-6.
- Glaum SR, Proudfit HK, Anderson EG. 1988. Reversal of the antinociceptive effects of intrathecally administered serotonin in the rat by a selective 5-HT₃ receptor antagonist. *Neurosci Lett*. 95(1):313-7.
- Grant GJ, Vermeulen K, Zakowski MI et al. 1992. A rat sciatic nerve model for independent assessment of sensory and motor block induced by local anesthetics. *Anesth Analg*. 75:889-94.
- Greene EC. 1963. *Anatomy of the Rat*. Transactions of the American Philosophical Society. P:27-35.
- Gümüştekin M. 1999. Streptozotosin İle İndüklenmiş Diabetik Sıçan Mesanesinde Elektriksel Alan Stimülasyonuna Artmış Kasılma Yanıtında Serotonin Ve Serotonin Agonistlerinin Etkisi. Uzmanlık Tezi, Dokuz Eylül Üniversitesi, İzmir.

- Gyermek L. 1996. Pharmacology of serotonin as related to anesthesia. *J Clin Anesth.* 8(5):402-25.
- Gyermek L. 1995. 5HTs receptors: pharmacologic and therapeutic aspects. *J C&n Pharmacol.* 35:845-55.
- Hadzic A. 2013. Hadzic Periferik Sinir Blokları ve Ultrason Eşliğinde Rejyonal Anestezi İçin Anatomi. 2. Baskı, Ankara, Ayrıntı Basım ve Yayın Matbaacılık. 30-39.
- Hashimoto S, Yamashiro M, Fujita K, Yasuda A, Sunada K. 2014. Effects of epinephrine on lidocaine pharmacokinetics and blood volume in the dental pulp. *Journal of endodontics.* 40(9):1370-4.
- Herbert MK, Schmidt RF. 1992. Activation of normal and inflamed fine articular afferent units by serotonin. *Pain.* 50:79-88.
- Hersh EV, Hermann DG, Lamp CJ, Johnson PD, Macafee KA. 1995. Assessing the duration of mandibular soft tissue anesthesia. *JAmDentAssoc.* 126:1531-1536.
- Hesketh PJ, Crews JR, Cohen R, Blackburn LM, Friedman CJ. 2000. Antiemetic efficacy of single-dose oral granisetron (1 mg vs 2 mg) with moderately emetogenic chemotherapy. *Cancer J.* 6:1557-61.
- Hoyer D, Clarke DE, Fozard JR et al. 1994. International Union of Pharmacology classification of receptors for 5-hydroxytryptamine (serotonin). *Pharmacol.Rev.* 46,157-203
- Hrycaj P, Stratz T, Mennet P, Muller W. 1996. Pathogenetic aspects of responsiveness to ondansetron (5-hydroxytryptamine type 3 receptor antagonist) in patients with primary fibromyalgia syndrome – a preliminary study. *J Rheumatol.* 23:1418-23.
- Hsu ES. 2010. A review of granisetron, 5-hydroxytryptamine₃ receptor antagonists, and other antiemetics. *Am J Ther.* Doi: 10.1097/MJT.0b013e3181ea7821. 17(5):476-86.
- Hung YC, Kau YC, Zizza AM et al. 2005. Ephedrine blocks rat sciatic nerve in vivo and sodium channels in vitro. *Anesthesiology.* 103:1246-52.
- Jespersen S, Berk M, Van Wyk C et al. 2004. A pilot randomized, double-blind, placebo-controlled study of granisetron in the treatment of sexual dysfunction in women associated with antidepressant use. *Int Clin Psychopharmacol.* 19(3):161-4.
- Jowza M, Minehart RD. 2014. Lokal Anestezikler. In: Levine WC edit. *Klinik Anestezi Uygulamaları.* 8th ed. Çeviri: Turan İÖ. Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri. p:208-16.
- Kayhan Z. 2004. *Klinik Anestezi.* 3. Baskı. İstanbul: Logos Yayıncılık. 503-23.
- Kapulu Akça CD. 2010. MDR1 (ABCB1) Genetik polimorfizmleri (c3435t ve g2677a/t) ile tc-99m mibi'nin hepatobiliyer eliminasyonu ilişkisi ve 5ht₃ reseptör antagonisti granisetron'un eliminasyon üzerine akut etkisinin incelenmesi. Uzmanlık Tezi, Hacettepe Üniversitesi, Ankara.
- Kato S. 2013. Role of serotonin 5-HT₃ receptors in intestinal inflammation. *Biological and Pharmaceutical Bulletin.* 36(9):1406-9.
- Katzung BG, White PF. 2009. Local anesthetics. In: Katzung BG, Masters SB, Trevor AJ, ed. *Basic and Clinical Pharmacology.* 11th ed. New York, NY: McGraw-Hill Companies Inc.
- Kau YC, Hung YC, Zizza AM et al. 2006. Efficacy of lidocaine or bupivacaine combined with ephedrine in rat sciatic nerve block. *Reg Anesth Pain Med.* 31:14-8.
- Kaumann AJ, Levy FO. 2006. 5-Hydroxytryptamine Receptors in the Human Cardiovascular System. *Pharmacol Therapeut.* 111: 674-706.
- Kaya Z. 2005. Jinekolojik girişimlerde profilaktik olarak kullanılan granisetron-deksametazon kombinasyonunun farklı anestezi modellerinde postoperatif bulantı ve kusma üzerine etkileri. Tıpta Uzmanlık Tezi. Dicle Üniversitesi, Diyarbakır.
- Kayaalp SO. 2009. Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji. 12. Baskı, Ankara, Feryal Matbaacılık. 634-91, 1256, 1257, 1401.
- Keçik Y. 2012. *Temel Anestezi.* 1. Baskı. Ankara: Ayrıntı Basımevi. 122-25.
- Khodaie-Ardakani MR, Seddighi S, Modabbernia A et al. 2013 Granisetron as an add-on to risperidone for treatment of negative symptoms in patients with stable schizophrenia: randomized double-blind placebo-controlled study. *J Psychiatr Res.* Doi:10.1016/j.jpsychires.2013.01.011. 47(4):472-8.
- Kietzmann D, Foth H, Geng WP et al. 1995. Transpulmonary disposition of prilocaine, mepivacaine, and bupivacaine in humans in the course of epidural anaesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand.* 39:885-90.
- Kocamanoglu İS, Sarıhasan B. 2007. Lokal Anestezikler: Yeni Bir Lokal Anestezik; Levobupivakain. *O.M.Ü. Tıp Dergisi.* 24(1): 27-36.
- Koeller JM, Aapro MS, Gralla RJ, et al. 2002. Antiemetic guidelines: creating a more practical treatment approach. *Support Care Cancer.* DOI 10.1007/s00520-001-0335-y. 10(7) 519-22.

- Kuryshv YA, Brown AM, Wang L, Benedict CR, Rampe D. 2000. Interactions of the 5-hydroxytryptamine 3 antagonist class of antiemetic drugs with human cardiac ion channels. *J Pharmacol Exp Ther.* 295:614–620.
- Lacasse MA, Roy JD, Forget J et al. 2011. Comparison of bupivacaine and 2-chloroprocaine for spinal anesthesia for outpatient surgery: a double-blind randomized trial. *Canadian Journal of Anesthesia.* 58(4):384-91.
- Le Bars D, Gozariu M, Cadden SW. 2001. Animal Models of Nociception. *Pharmacol Rev*;53:597-652
- Liu SS, Richman JM, Thirlby RC, Wu CL. 2006. Efficacy of continuous wound catheters delivering local anesthetic for postoperative analgesia: a quantitative and qualitative review of randomized controlled trials. *J Am Coll Surg.* 203:914-932.
- Lummis SC. 2012. 5-HT₃ receptors. *Journal of Biological Chemistry.* 287(48):40239-45.
- Malamed SF. 2010. Local anesthesia reversal. *Dentistry today.* 29(3):65-6, 8, 71-2.
- Malamed SF. 2006. Local anesthetics: dentistry's most important drugs, clinical update 2006. *J Calif Dent Assoc.* 34(12):971-6.
- Mason JW, Moon TE. 2013. Use and cardiovascular safety of transdermal and other granisetron preparations in cancer management. *Cancer Manag Res.* Doi: 10.2147/CMAR.S34352. 29;5:179-85.
- McLure HA, Rubin AP. 2005. Review of local anaesthetic agents. *Minerva Anesthesiol.* 71(3):59-74.
- Miller RD. 2010. Miller Anestezi. Çeviren: Demet Aydın. 6. Baskı. İzmir: Teknofset Matbaacılık. 4-30, 112, 573-98, 1653-84, 2600-36.
- Mingus ML. 1995. Recovery advantages of regional anesthesia compared with general anesthesia: Adult patients. *J Clin Anesth.* 7:628.
- Mohammad-Zadeh LF, Moses L, Gwaltney-Brant SM. 2008. Serotonin: a review. *J Vet Pharmacol Ther.* Doi: 10.1111/j.1365-2885.2008.00944. 31(3):187-99.
- Moore PA, Hersh EV, Papas AS et al. 2008. Pharmacokinetics of lidocaine with epinephrine following local anesthesia reversal with phentolamine mesylate. *Anesth Prog.* Doi: 10.2344/0003-3006-55-2.0.2. 55(2):40-8.
- Mowafi HA, Arab SA, Ismail SA, A-Ghamdi A. 2008. The effects of intravenous granisetron on the sensory and motor blockade produced by intrathecal bupivacaine. *Anesth Analg.* Doi: 10.1213/ane.0b013e318165e012. 106(4):1322-5.
- Neşetoğlu R., 2011. Antidepresanların noradrenalin ve serotonin geri alım seçiciliklerine göre izole sıçan aortasında noradrenalin ve serotonin kasılma yanıtlarına etkisi. Yüksek lisans tezi, İstanbul Üniversitesi, İstanbul.
- Nikfar S, Abdollahi M, Kebriaeezadeh A, Chitsaz M. 1998. Effect of granisetron on morphine-induced analgesia in mice by formalin test. *Gen Pharmacol.* 31(1):55-8
- Oyama T, Ueda M, Kuraishi Y, Akaike A, Satoh M. 1996. Dual effect of serotonin on formalin-induced nociception in the rat spinal cord. *Neuroscience Research.* Doi:10.1016/0168-0102(96)01034-625 (2) 129-35
- Öğüt E. 2014. Siyatik sinir kesisini takiben intraperitoneal yöntemle uygulanan ozon'un sinir rejenerasyonu üzerine etkisi: ultrastrüktürel, biyokimyasal elektromiyografik ve fonksiyonel analizi. Yüksek Lisans Tezi. Akdeniz Üniversitesi, Antalya.
- Palmer R. 1994. Efficacy and safety of granisetron (Kytril) in two special patient populations: children and adults with impaired hepatic function. *Semin Oncol.* 21(5):22–25
- Paraskeva A, Chatziara V, Sifaka I, Zotou M, Fassoulaki A. 2009. Ropivacaine spinal anesthesia is not antagonized by ondansetron pretreatment. *Anesthesia and analgesia.* 109(5):1684-7.
- Pickering G, Loriot MA, Libert F, Eschaliere A, Beaune P, Dubray C. 2006. Analgesic effect of acetaminophen in humans: first evidence of a central serotonergic mechanism. *Clin Pharmacol Ther.* 79(4):371-8.
- Prasanna J. 2012. OraVerse: Reverses numbness after dental procedures. *Journal of maxillofacial and oral surgery.* 11(2):212-9.
- Pu LLQ. 2006. The use of a pain pump for optimal postoperative pain management. *Plast Reconstr Surg.* 117:2066-9.
- Rashad MM, Farmawy MS. 2013. Effects of intravenous ondansetron and granisetron on hemodynamic changes and motor and sensory blockade induced by spinal anesthesia in parturients undergoing cesarean section. *Egyptian Journal of Anaesthesia.* 29(4), 369-74.
- Reiz S, Nath S. 1986. Cardiotoxicity of local anaesthetic agents. *Br J Anaesth.* 58(7):736-46.
- Richardson BP, Engel G. 1986. The pharmacology and function of 5-HT₃ receptors. *Trends Neurosci* 9:424-28.

- Saltalı AÖ. 2015. Ratlarda bupivakain ile oluşturulan siyatik sinir bloğu üzerine ondansetronun etkileri. Uzmanlık Tezi, Selçuk Üniversitesi, Konya
- Samra T, Bala I, Chopra K, Podder S. 2011. Effect of intravenous ondansetron on sensory and motor block after spinal anaesthesia with hyperbaric bupivacaine. *Anaesthesia and intensive care*. 39(1):65-8.
- Sandler M, Reveley MA, Glover V. 1981. Human platelet monoamine oxidase activity in health and disease: a review. *J Clin Pathol*. 34(3):292-302.
- Sarsu S. 2011. Aksiler brakiyal pleksus bloğunda lokal anesteziye eklenecek tramadolün etkileri. Uzmanlık Tezi, Gaziantep Üniversitesi, Gaziantep.
- Selçuk A, Pala Y, Taşpınar V, Dönmez NF, Dikmen B. 2009. Sistemik Ondansetron Kullanımının Subaraknoid Blok Üzerine Etkisi. *JTAICS/Türk Anestezi ve Reanimasyon Dergisi*. 37(5).
- Siddik-Sayyid SM, Aouad MT, Taha SK et al. 2007. Does ondansetron or granisetron prevent subarachnoid morphine-induced pruritus after cesarean delivery?. *Anesth Analg*. 104(2):421-4.
- Sudoh Y, Cahoon EE, Gerner P, Wang GK. 2003. Tricyclic antidepressants as long-acting local anesthetics. *Pain* 103:49-55.
- Suzuki T, Koyama H, Sugimoto M, Uchida I, Mashimo T. 2002. The diverse actions of volatile and gaseous anesthetics on human-cloned 5-hydroxytryptamine 3 receptors expressed in *Xenopus* oocytes. *Anesthesiology*. 96(3):699-04.
- Şahin Ş. 2004. Santral ve periferik sinir blokları el kitabı. Rejyonel Anestezi Derneği. 1-2, 112-117
- Tercan E, 1992. Epidural anesteziye bupivakain, bupivakain-lidokain karışımı ve bu karışıma nahco3 katılması ile elde edilen lokal anesteziye solüsyonların etkilerinin karşılaştırılması. Uzmanlık Tezi, Erciyes Üniversitesi, Kayseri.
- Thakare A, Bhate K, Kathariya R. 2014. Comparison of 4% articaine and 0.5% bupivacaine anesthetic efficacy in orthodontic extractions: Prospective, randomized crossover study. *Acta Anaesthesiologica Taiwanica*. 52(2):59-63.
- Thalhammer J, Vladimirova M, Bershadsky B, Strichartz G. 1995. Neurologic evaluation of the rat during sciatic nerve block with lidocaine. *Anesthesiology*. 82(4):1013-25.
- The GK, Prins J, Bleijenberg G, Van Der Meer JW. 2003 The effect of granisetron, a 5-HT3 receptor antagonist, in the treatment of chronic fatigue syndrome patients--a pilot study. *Neth J Med*. 61(9):285-9.
- Tıplopedi. 2013. Bupivakain. <http://www.tiplopedi.com/Bupivakain> Erişim Tarihi: 08.06.2016
- Trevor AJ, Katzung BG, Masters SB. 2010. Katzung ve Trevor Farmakoloji Sınav ve Gözden Geçirme. 8. Baskı, Ankara, Ayrıntı Basımevi. 146, 147, 217-20.
- Tucker G. 1994. Local Anaesthetic Drugs: Mode of Action and Pharmacokinetics. In: Nimmo W, Rowbotham D, Smith G, editors. *Anaesthesia*. Oxford: Blackwell Scientific Publications. p1371.
- Ueta K, Suzuki T, Sugimoto M, Uchida I, Mashimo T. 2007. Local anesthetics have different mechanisms and sites of action at recombinant 5-HT 3 receptors. *Regional anesthesia and pain medicine*. 32(6):462-70.
- Ueta K, Sugimoto M, Suzuki T, Uchida I, Mashimo T. 2006. In vitro antagonism of recombinant ligand gated ion-channel receptors by stereospecific enantiomers of bupivacaine. *Regional anesthesia and pain medicine*. 31(1):19-25.
- Upward JW, Arnold BDC, Link C, Pierce DM, Allen A, Tasker TCG. 1990. The clinical pharmacology of granisetron (BRL 43694), a novel specific 5-HT3 antagonist. *Eur J Cancer*. 26 (1) 12–15
- Uysal CA, Mizuno H, Hyakusoku H. 2009. Sciatic nerve anatomy in rat re-visited: a more proximal intervention. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. Doi: 10.1016/j.bjps.2009.01.066. 62(6):847-9.
- Vanhoutte F, Vereecke J, Verbeke N, Carmeliet E. 1991. Stereoselective effects of the enantiomers of bupivacaine on the electrophysiological properties of the guinea-pig papillary muscle. *Br J Pharmacol* 103: 1275-281.
- Vaught JL, Scott R. 1988. Interactions of substance P antagonists with serotonin in the mouse spinal cord. *Peptides*. 9(4):909-13.
- Weinberg G, Ripper R, Feinstein DL, Hoffman W. 2003. Lipid emulsion infusion rescues dogs from bupivacaine-induced cardiac toxicity. *Reg Anesth Pain Med*. 28: 198-202.
- Welliver M. 2014. Serotonin antagonists for nausea and vomiting. *Gastroenterol Nurs*. Doi: 10.1097/SGA.000000000000040. 37(2):184-6.
- Wolf H. 2000. Preclinical and clinical pharmacology of the 5HT3 receptor antagonists. *Scand J Rheumatol*. 29-113:37–45.

- Yagiela JA. 2011. What's new with phentolamine mesylate: a reversal agent for local anaesthesia?. SAAD Dig. 27:3-7.
- Yagiela JA. 2004. Pharmacology and Therapeutics for Dentistry Local anesthetics. In:Yagiela JA, Dowd FJ, Neidle EA, eds.. 5th ed. St. Louis, Mo: Mosby; 251-270.
- Ye JH, Mui WC, Ren J, et al.1997. Ondansetron exhibits the properties of a local anesthetic. Anesth Analg.85:1116-21.
- Zentiva. 2015. Setron. <http://www.ilacprospektusu.com/ilac/509/setron-3-mg-3-ml-1-ampul> Erişim Tarihi: 08.06.2016



ÖZET

T.C.

SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

RATLARDA BUPİVAKAİN İLE OLUŞTURULAN SİYATİK SINİR BLOĞU ÜZERİNE GRANİSETRONUN ETKİLERİ

Dr. Fatma Nur ERDOĞDU

ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI

TIPTA UZMANLIK TEZİ / Konya, 2016

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

Yöntem: Tek taraflı siyatik sinir bloğu uygulanan otuz sekiz erkek Wistar Albino rat rastgele 5 deneysel gruba ayrıldı. Grup B yalnız perinöral 0.3 ml bupivakain, Grup BG₈₀₀ perinöral 0.3 ml bupivakain ve bupivakainden 10 dk sonra perinöral 0.5 ml 800 µg granisetron, Grup BG₁₂₀₀ perinöral 0.3 ml bupivakain ve bupivakainden 10 dk sonra perinöral 0,5 ml 1200 µg granisetron, Grup BG_{1200IP} perinöral 0.3 ml bupivakain ve bupivakainden 10 dk sonra intraperitoneal 1200 µg granisetron uygulanan gruplar olup Grup S yalnız operasyon grubu. Motor, duyu ve derin duyu fonksiyonları normal işlevlerine dönene kadar araştırma gruplarını bilmeyen bir araştırmacı tarafından her 10 dakikada bir değerlendirildi.

Bulgular: Normal motor fonksiyona ulaşma medyan süresi Grup B, Grup BG₈₀₀, Grup BG₁₂₀₀, ve Grup BG_{1200IP}'de sırasıyla 105 dk, 64 dk, 85 dk ve 120 dk idi. Normal duyu fonksiyona ulaşma medyan süresi Grup B, Grup BG₈₀₀, Grup BG₁₂₀₀, and Grup BG_{1200IP}'de sırasıyla 80 dk, 64 dk, 84 dk ve 104 dk idi. Normal derin duyu fonksiyona ulaşma medyan süresi Grup B, Grup BG₈₀₀, Grup BG₁₂₀₀, and Grup BG_{1200IP}'de sırasıyla 80 dk, 63 dk, 85 dk ve 108 dk idi. Normal fonksiyona dönme süresi açısından Grup BG₈₀₀, Grup BG₁₂₀₀, Grup BG_{1200IP} ve Grup B arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı. Grup S'de ratlarda blok oluşmadı.

Sonuç: Lokal ve sistemik uygulanan granisetron rat siyatik sinirinde bupivakain ile oluşturulan motor, duyu, derin duyu blok süresini anlamlı derecede azaltmadı.

Anahtar Kelimeler: Bupivakain; granisetron; siyatik sinir; rat

SUMMARY

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

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

Methods: Thirty-eight male Wistar Albino rats that received unilateral sciatic nerve blocks were randomly divided into five experimental groups: Group B received a perineural of 0.3 ml of bupivacaine alone; Group BG₈₀₀ received perineural 0.3 ml of bupivacaine and 800 µg of granisetron 10 min later; Group BG₁₂₀₀ received perineural 0.3 ml of bupivacaine and 1200 µg of granisetron 10 min later; Group BG_{1200IP} received a perineural 0.3 ml of bupivacaine and an intraperitoneal injection of 1200 µg of granisetron 10 min later; and Group S was sham operated. A blinded investigator assessed motor, sensory and proprioception function every 10 min until the return of normal function.

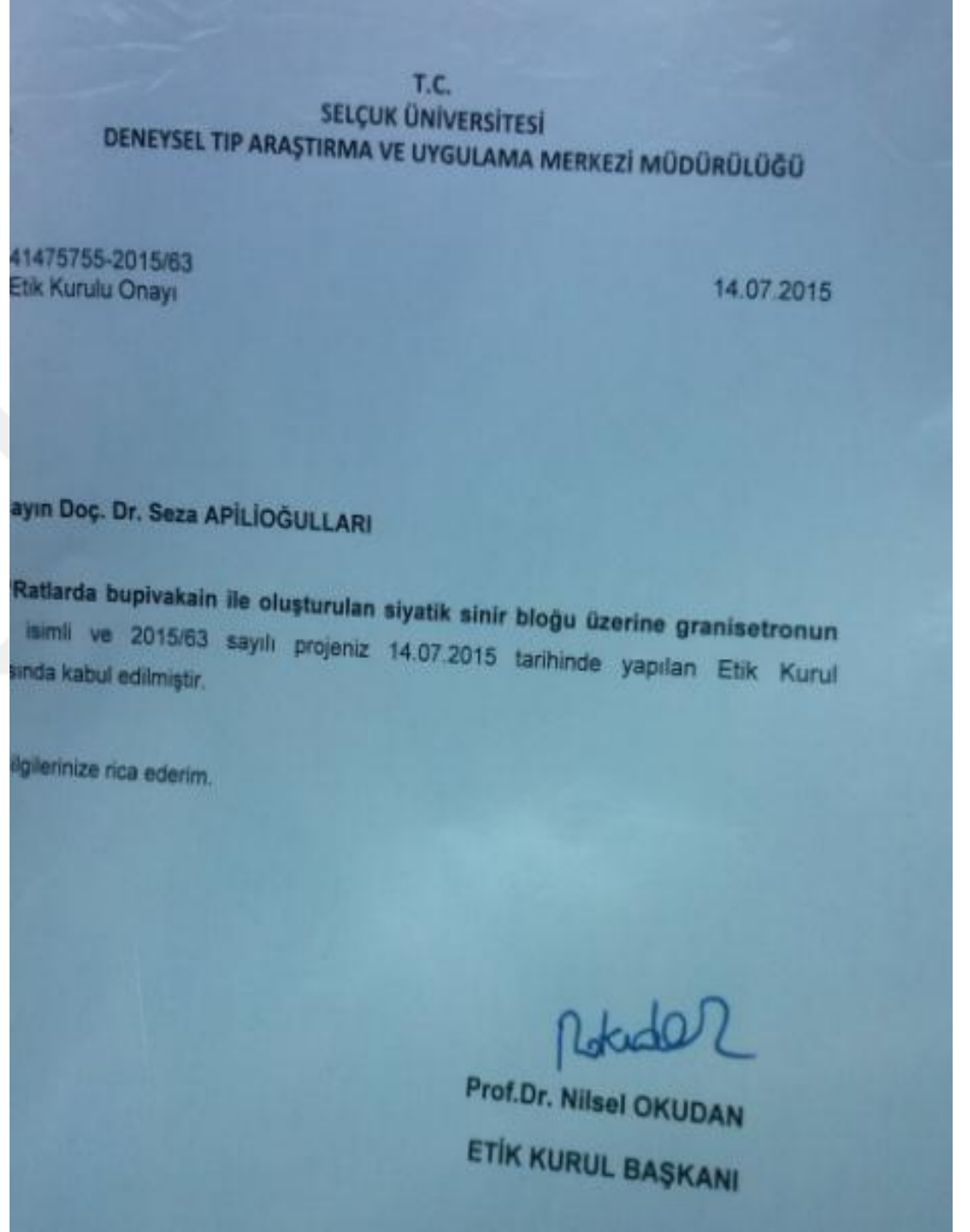
Results: The median time to the return of normal motor function in the Group B, Group BG₈₀₀, Group BG₁₂₀₀, and Group BG_{1200IP} was 105 minute, 64 minute, 85 minute and 120 minute respectively. The median time to the return of normal sensory function in the Group B, Group BG₈₀₀, Group BG₁₂₀₀, and Group BG_{1200IP} was 80, 64, 84, and 104 minute respectively. The median time to the return of normal proprioception function in the Group B, Group BG₈₀₀, Group BG₁₂₀₀, and Group BG_{1200IP} was 80, 63, 85 and 108 minute respectively. The time to the return of normal motor, sensory and proprioception function was not statistically significantly different between the groups. Motor block did not develop in any of the rats in Group S.

Conclusion: Local and systemic application of granisetron was not significantly decrease the duration of bupivacaine induced motor, sensory and proprioception block of sciatic nerve in rat.

Keywords: Bupivacaine, granisetron, sciatic nerve, rat

EKLER

EK A: ETİK KURUL KARARI



ÖZGEÇMİŞ

1987 yılında Konya’da doğdu. 2005 yılında Necmettin Erbakan Üniversitesi (Meram) Tıp Fakültesi’ne başladı ve 2011 yılında mezun oldu. Siirt Kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları Hastanesi’nde çalıştı. 2012 yılında Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi’nde Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı’nda uzmanlık eğitime başladı. Halen bu görevi sürdürüyor.

Kişisel Bilgiler

Adı Soyadı: Fatma Nur Erdoğan

E-posta: fatmanurdogru@yahoo.com

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

Yabancı Dil: İngilizce