

32668

T. C
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON
ANABİLİM DALI

***Somatostatin'in Kaudal - Epidural Kateter Yoluyla
Uygulanmasının Tavşanlarda Analjezik Etkinliğinin,
Olası Sistemik Hemodinamik Etkilerinin ve Nörotoksik
Potansiyelinin Araştırılması***

Uzmanlık Tezi

Dr. Yüksel ERKİN

İZMİR - 1994



*Bu tez Doç. Dr. Atalay ARKAN' ın
denetiminde hazırlanmıştır.*

İçindekiler

<i>1. Giriş.....</i>	<i>1</i>
<i>2. Genel Bilgiler.....</i>	<i>2 - 26</i>
<i>3. Materyal ve Metod.....</i>	<i>27 - 29</i>
<i>4. Bulgular.....</i>	<i>30 - 44</i>
<i>5. Tartışma.....</i>	<i>45 - 56</i>
<i>6. Sonuç.....</i>	<i>57</i>
<i>7. Özet.....</i>	<i>58</i>
<i>8. Summary.....</i>	<i>59</i>
<i>9. Kaynaklar.....</i>	<i>60 - 64</i>

Giriş

Son yıllarda epidural yolla ağrı tedavisinde en etkili analjezik ajanlar opioidlerdir. Ancak uzun süreli kullanımları kısıtlıdır. Ayrıca solunum depresyonu, sedasyon, idrar retansiyonu, puriritis, konstipasyon gibi sistemik yan etkiler ve tolerans gelişmesine neden olurlar.

Lokal anestezi ajanları ise medulla spinalis üzerinde opioidler gibi reseptörler aracılığı ile selektif analjezi oluşturmazlar. Hareket kısıtlılığı ve etki süreleri sorun yaratmaktadır. Bu nedenle ağrı kontrolünde alternatif ilaç arayışları sürmektedir ^{26,35,40}.

Günümüzde ağrı ve fizyolojisindeki ilerlemeler bir çok transmitter ve ağrı yolunun varlığını ortaya çıkarmıştır. Nörofizyolojik çalışmalar bazı nonopioid ilaçlarla spinal seviyede nosiseptif cevapların modifiye edilebileceğini göstermiştir. Bu ilaçlar opioid ve lokal anesteziye alternatif olma yolundadır ^{26, 40}.

Günümüzde pek çok ajan analjezi amacıyla epidural yolla medulla spinalis yakınına verilerek denenmektedir. Opioidler, lokal anestezi ve klonidin dışında güvenilir, onaylanmış, spinal ve epidural uygulanan analjezik ajanlar yoktur. Somatostatin, ketamin, guanfacine, substans P analogları, baklofen, asetil salisilik asit ve midazolamın medulla spinalis üzerine analjezik etkisi gösterilmiştir. Bu konuda hala eksperimental çalışmalar devam etmektedir ^{9,23,26,31,32,33,34,35,40}.

Somatostatin klinikte karsinoid sendromun semptomlarını tedavi etmek için kullanılmaktadır. Somatostatin analjezi sağlamada yeni umutlar vaadeden bir ilaçtır. Yapılan son çalışmalarda somatostatinin epidural ve intratekal uygulamalarının insanlarda ve hayvanlarda antinoseptif etkileri olduğu gösterilmiştir. Ancak somatostatinin spinal, epidural enjeksiyonunun nörotoksik olduğunu gösteren çalışmalar da mevcuttur ^{34,40,48}.

Bu çalışmada somatostatinin deney hayvanlarında epidural aralığa verilmesinin analjezik etkinliği, olası sistemik hemodinamik etkileri ve nörotoksik potansiyelinin incelenmesi amaçlandı.

Genel Bilgiler

Günümüzde hastayı hekime götüren en önemli yakınmaların başında ağrı gelmektedir. Ağrı uzun yıllar yalnızca diğer hastalıkların bir bulgusu olarak ele alınmıştır. Bu yaklaşım akut ağrılar için doğrudur. Fakat kronik ağrılarda durum farklıdır. Kanser dışı kronik ağrılarda hastayı işinden alıkoyan temel neden, altta yatan patolojiden çok ağrıdır. Bu nedenle yapılan tedaviler ağrı kontrolüne yöneliktir.

Ağrının Tanımlanması

Ağrı(pain) latince poena (= ceza, intikam, işkence) sözcüğünden gelen ve tanımı oldukça güç bir kavramdır. Uluslararası Ağrı Araştırmaları Derneği Taksonomi Komitesi tarafından yapılan en geçerli tanımlamaya göre " *Ağrı vücudun belli bir bölgesinden kaynaklanan, doku harabiyetine bağlı olan veya olmayan, kişinin geçmişteki deneyimleriyle de ilgili, hoş olmayan emosyonel bir duyumdur, davranış şeklidir.*"⁴⁵

Ağrı her zaman subjektiftir. Birçok insan doku harabiyeti ve fizyopatolojik değişiklik olmadan da ağrı duyduğunu belirtir.

Nosisepsiyon, bedenin bir bölgesinde bir doku destrüksiyonu olduğu zaman bunun nosiseptörleri uyarıp santral sinir sistemine iletmesi ve belirli bölge ve nöral yapılarda entegre edilerek bu noxious uyarımın algılanması ve buna karşı gereken fizyolojik, biyosimik ve psikolojik önlemlerin harekete geçirilmesidir.

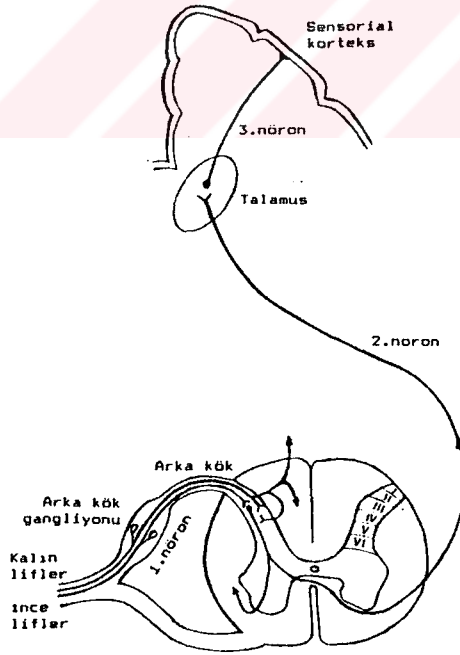
Ağrı, nosisepsiyonun algılanmasıdır ve diğer algılar gibi nörosensoryal aktivite ve organik, psikolojik faktörler arasındaki etkileşim tarafından belirlenir.

Nosiseptörleri uyaran maddelere *aljezik maddeler* denir. Aljezik madde olarak ismlendirilen kimyasal maddeler içinde *asetilkolin, hidrojen iyonları, potasyum iyonları, prostaglandin, lökotrien, serotonin, kininler ve substance-P maddesi* en önemli olanlarıdır^{18,26,45}.

Ağrı yolları

Epidermis ve dermiste ağrının algılanmasından sorumlu iki grup sinir lifi vardır. Bunlar kalın, miyelinli ve iletimin hızlı olduğu A β lifleri ile; iletimin yavaş olduğu ince, miyelinli A δ ve miyelinsiz C lifleridir.

Dokunma, derin duyu ve diğer bazı duyu modalitelerini periferden medulla spinalise taşıyan A α liflerinin ağrı yolları ile doğrudan ilgisi yoktur. Ağrılı uyarıları taşıyan periferik liflerin hücre cismi, arka kök gangliyonunda yer alır (**1.Nöron**). Buradan kalkan lifler spinal korda girer ve substantia gelatinosada arka boynuz hücreleri ile sinaps yapar (**2.Nöron**). Substantia gelatinosada ayrıca enkafalinerjik ara nöronlar bulunmaktadır. Bunlar hem pre-sinaptik inhibisyon, hem de post-sinaptik inhibisyon yolu ile 1. nörondan 2. nörona ağrılı impuls geçişini baskı altında tutarlar. İkinci nöronun aksonları orta hattı geçerek, karşı tarafta spinotalamik-trakt ve spinoretikülodiensefalik-trakt olmak üzere iki kolon oluşturur. Spinotalamik yol yukarı çıkar, beyin sapından geçerken mezensefalon hizasında periakvaduktal gri maddeye dallar verir ve talamusun posterolateral çekirdeğinde sonlanır (**3.Nöron**). Talamustan çıkan uzantılar da kortekse giderek post-sentral girusta sonlanır (Şekil 1).



Şekil 1 - Ağrı yolları (sayılar arka boynuz laminalarını göstermektedir).

Spinoretiküloensefalik yolu oluşturan aksonların büyük kısmı retiküler formasyonda, az bir kısmı (paleo-spinotalamik lifler) da talamus çekirdeklerinde sonlanır. Retiküler formasyondaki hücrelerin aksonları da bu çekirdeklere impuls iletirler. Bu çekirdekler talamokortikal diffüz projeksiyonun kaynağını oluşturur. Spinoretiküloensefalik yol ve devamı ağrıya karşı gelişen afektif ve otonom komponentleri oluşturur. Bazı kollateraller retiküler sisteme giderek sinapslar yapar. Bu şekilde beyin sapının retiküler formasyonu uyarılmakta ve ağrılı uyaranların geniş bir korteks alanını etkilemesi sağlanmaktadır. Ağrının bilinçte değerlendirilmesi sağlam bir korteks ve talamus aktivitesine bağlıdır ¹⁸.

Mezensefalonda, sylvius kanalının çevresine yerleşmiş nöronların oluşturduğu periakuaduktal gri maddeden başlayan yol, bulbustaki retiküler formasyona giderek sinaps yapar. Buradan kalkan aksonlarda medulla spinalis arka boynuzu ve trigeminal sinirin sensorial çekirdeğine gider. İkinci inhibitör yol ise, retiküler formasyonun bazı çekirdeklerinden başlayıp, medulla spinalis arka boynuzunda sonlanan noradrenerjik nitelikteki liflerden oluşur. Bu yolların başlangıcında bulunan opioid reseptörlerin aktivasyonu ile supraspinal analjezi elde edilebilir ¹⁸.

Ağrının Sınıflandırılması

A-Başlama Süresine Göre ⁴⁵ :

1- Akut Ağrı, ani olarak başlayan, nosiseptif nitelikte olan, neden olan lezyon ile arasında yer, zaman, şiddet açısından yakın ilişkinin olduğu, doku hasarıyla başlayıp, yara iyileşmesi süresince giderek azalan ve kaybolan ağrı tablosudur. Beraberinde otonom sinir sistemi aktivasyonuna bağlı taşikardi, hipertansiyon, solukluk gibi belirtiler bulunur.

2 - Kronik Ağrı, çoğu kez nosiseptif nitelikte olup, uyarıcı işlevi geçtikten sonra kişinin hayat kalitesini değiştiren, gerek klinik tablo üzerinde gerekse tedavinin etkinliğinde

psikolojik etkenlerin rolünün olduğu kompleks bir tabludur. Akut ağrıdaki kadar otonomik cevaplar yoktur. Sempatik tonüs artışı, nöroendokrin fonksiyonda artış belirgindir.

B - Mekanizmalarına Göre ⁴⁵:

1 - Nosiseptif Ağrı, fizyopatolojik olayların deri, kas, bağ dokusu, iç organlarda yaygın olarak bulunan nosiseptör adı verilen özel ağrı algılayıcılarını uyarmasıyla ortaya çıkar. Somatik ve visseral doku hasarına bağlıdır.

2 - Nöropatik Ağrı (Nörojenik ağrı) terimi somatosensoryel sistemin anormal uyarılmasına bağlı ağrılar için kullanılır. Periferik sinir travması, metabolik hastalıklar sonucu veya spontan olarak da ortaya çıkabilir.

3 - Deafferantasyon ağrısı periferik ve santral sinir sistemi yaralanmaları sonucunda somatosensoryel uyarıların iletiminin merkezi sinir sistemine akışının kesilmesi ile oluşur.

4 - Reaktif ağrı, motor yada sempatik afferentlerin refleks aktivasyonu sonucu nosiseptörlerin uyarılmasına bağlı gelişir.

5 - Psikosomatik ağrı (Psikojenik ağrı), anksiyete ve depresyon gibi psikişik ve psikososyal sorunların arttığı durumlarda ağrı olarak tanımlanan duygulardır.

C - Kaynaklandığı Bölgeye Göre ⁴⁵ :

1 - Somatik ağrı , somatik sinirlerden kaynaklanan ağrı ani başlar, keskindir, iyi lokalize edilir, tanısı kolaydır. Sinir köklerinin yayılım bölgesinde ve kramp tarzındadır.

2 - Visseral ağrı, yavaş başlar, künt ve sızlayıcıdır. Lokalizasyonu güçtür. Kolik veya kramp tarzındadır. Başka bölgelerde yansıyan ağrı şeklinde ortaya çıkabilir.

3 - Sempatik ağrı, sempatik sinir sistemi aktivasyonu ile ortaya çıkan sempatik ağrıya damarsal kökenli ağrılar, refleks sempatik distrofi ve kozaljiler örnek verilebilir. Ağrı yanma tarzındadır. Distrofik değişiklikler vardır.

Kanser Ağrıları⁴⁶

Kanser ağrıları, kanser hücrelerinin çoğalması ve komşu dokulara basısı ve infiltrasyonu ile oluşur. Başlangıçta ağrı akut seyreder. Devam ettiği için kronik ağrıya dönüşür. Kanser ağrıları iki şekilde sınıflandırılır.

I - Kansere bağlı akut ağrılar

- a - Kanserın direkt etkisi ile ilgili akut ağrı
- b - Kanser tedavisiyle oluşan akut ağrı
- c - Kronik hastalığın zaman zaman yeni etkisi ile oluşan ağrılar.

II - Kansere bağlı kronik ağrılar

- a - Kronik ağrı sendromları
- b - Kanser tedavisine bağlı olanlar
- c - Paraneoplastik sendromlardaki ağrılar.

Ağrı Kontrol Yöntemleri¹⁸

A - Ağrı Yollarının Kesintiye Uğratılması

1 - Geçici yöntemler

- a - Bölgesel anestezi yöntemleri
- b - Epidural ve intratekal opioid enjeksiyonu

2 - Uzun süreli yöntemler

- a - Nörolitik yöntemler
- b - Fizik etkenlerle tahrip
- c - Termokoagülasyon (radyofrekans)
- d - Krioanaljezi
- e - Cerrahi yöntemler

B - Stimülasyon Yöntemleri

- 1 - Hiperstimülasyon analjezisi***
- 2 - Elektrik stimülasyonu***
 - a - Santral stimülasyon
 - b - Transkütan sinir stimülasyonu
- 3 - Akupunktur***

C - İlaç Tedavisi

- 1 - NSAID (non-steroid antiinflatuar ilaçlar)***
- 2 - Opioidler***
- 3 - Adjuvan ilaçlar***

D - Psikolojik Kontrol ve Destekleyici Tedavi

- 1 - Psikolojik destek***
- 2 - Relaksasyon***
- 3 - Davranış terapisi***
- 4 - Biofeedback***
- 5 - Hipnoz***

E - Fizyoterapi

Epidural Anestezi

Spinal sinirlerin duradan çıkıp, intervertebral foramenlere uzanırken epidural aralıkta anestetize edilmesi ile meydana gelen bir tür bölgesel anestezi yöntemidir. Başlıca sensorial ve semptomimetik lifler bloke olurken, motor sinirlerde kısmen veya tamamen bloke olabilirler. Anestezik solüsyonun verilme yerine göre *torakal, lomber* veya *kaudal* epidural bloklardan söz edilir^{26,49}.

Epidural Anestezinin Tarihçesi^{26,49}

Kesin olarak bilinmemekle beraber ilk kez epidural veya subaraknoidal bloğun 1885'de New York'lu nörolog *Leonard Korning* tarafından yapıldığı belirtilmektedir. Bu araştırmacı kokaini spinöz çıkıntılar arasından enjekte ederek hem köpekte, hem de bir hastasında alt ekstremitelerde blok oluşturmuştur. 1901'de *Sicard ve Cathelin* kaudal analjeziyi gerçekleştirdiler. Daha sonra *Von Stoeckel* obstetrik hastalara kaudal blok uyguladı. 1910'da *Lowen* pelvik ve intraabdominal cerrahide başarıyla epidural blok uyguladı. 1921'de *Sicard loss of resistans tekniğini* tarif etti. *Pages* ise lomber epidural bölgeye orta hattan yaklaşım yöntemini popüler hale getirdi. *Abunel* 1931'de ilk kez sürekli kaudal epidural bloğu tarif etti. *Dogliotti* lomber epidural analjeziyi İtalya'da popüler hale getirmiştir. Obstetrik analjezinin babası olarak bilinmektedir. 1933'de *Cleland* alt torasik paravertebral ve kaudal uygulama ile obstetrik ağrıyı gidermiştir. 1942'de *Hingson ve Edwards* sürekli kaudal analjezi için fleksibl çelik bir iğne kullanmışlardır. *Tuohy* 1945'de kendi adıyla anılan iğnesini icat etmiş ve sürekli spinal anestezi için iğne boyunca kateter yaklaşımını kullanmıştır. *Fowers ve arkadaşları ve Curbelo*, Tuohy'nin tekniğini üreter kateterine adapte ettiler. 1960 sonlarında Bonica'nın "*Obstetrik Analjezi ve Anestezide Uygulama ve Prensipleri*" adlı kitabını yayınlamasıyla bu tekniğin klinik kullanımı yaygınlaşmıştır.

İnsanda Epidural Aralığın Anatomisi

Epidural aralık, dural kılıf ve uzantılarını çevreleyen potansiyel bir aralık olup, dura ile vertebral kanalı döşeyen periost ve bunun ligamentlere verdiği fibröz uzantılar arasında yer alır. Üst sınırını foramen magnum hizasında periostla kaynaşan dura, alt sınırını ise sakro-koksigeal membran oluşturur. Epidural aralığa verilen solüsyon, C₁ segmentinden yukarı çıkamaz. Önde posterior longitudinal ligament ile sınırlıdır. Bu ligament tüm vertebra gövdelerinin ve intervertebral disklerin posteriorunu kaplar. Vertebral pedinküller intervertebral foraminada lateralden çıkar. Arkada, vertebral lamina ve ligamenta flavaların ön yüzü aralığın sınırlarını oluşturur(Şekil 2).

Ligamentum flavum lifleri vertikal uzanır ve komşu laminaların alt ve üst sınırlarını birbirine bağlar. Epidural aralık en geniş olarak arkada bulunur ve buradaki genişliği bölgelere göre değişir.

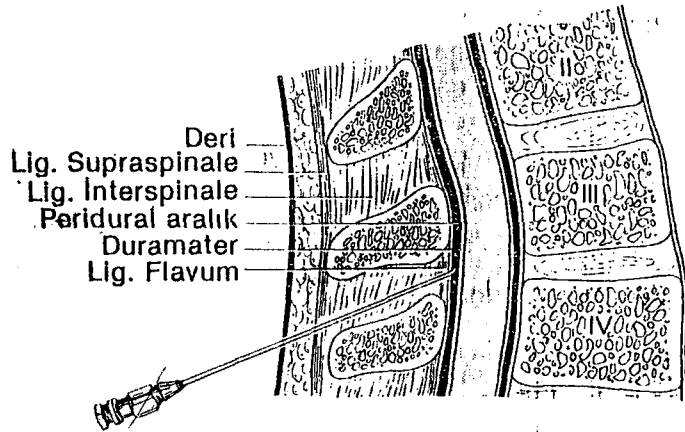
Servikal bölgede 1.0 - 1.5 mm,

Üst torasik bölgede 2.5 - 3.0 mm,

Alt torasik bölgede 4.0 - 5.0 mm,

Lomber bölgede 5.0 - 6.0 mm genişliğindedir.

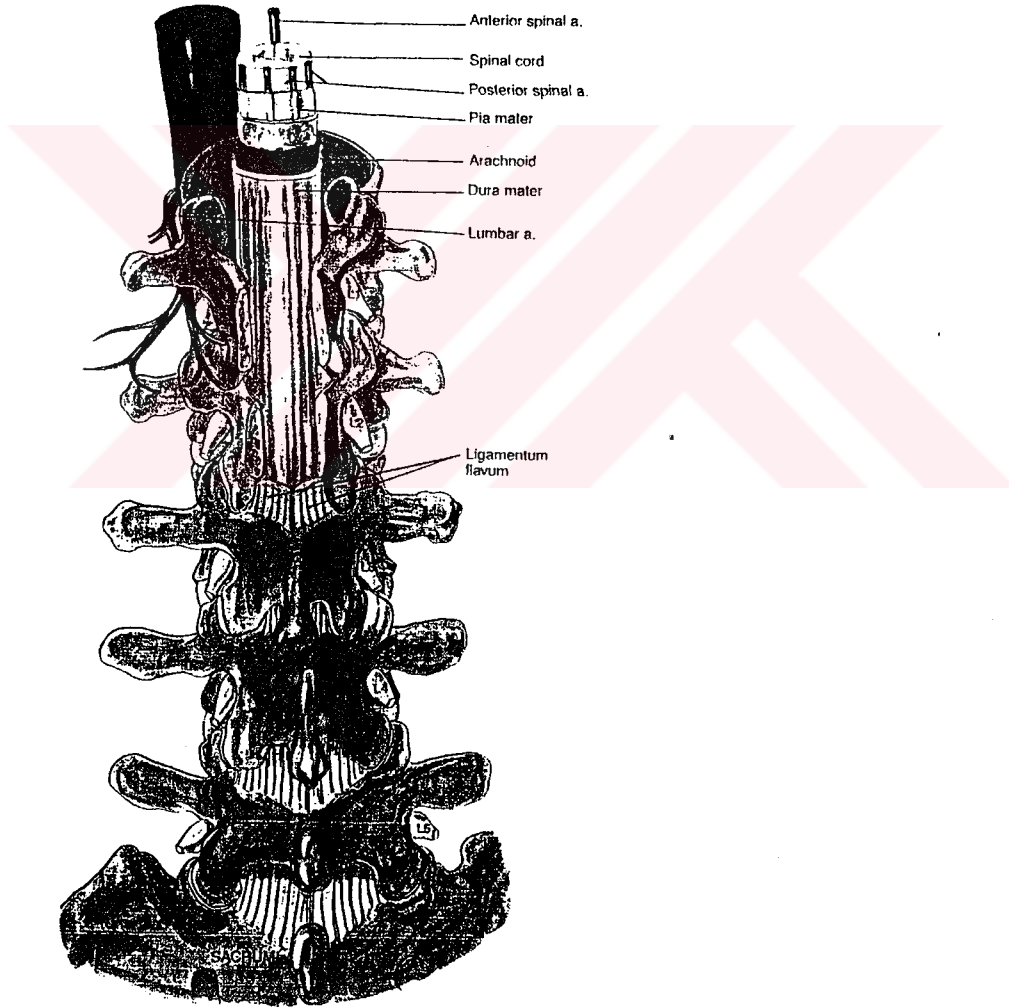
Epidural aralığın toplam volümü taze kadavrada 118 ml olarak bulunmuştur.



Şekil 2 - Epidural aralık anatomisi

Normal kişilerde cilt-epidural aralık mesafesi 4-5 cm'dir. Son çalışmalar lomber bölgede vertebral kanalın üçgen şeklinde olduğunu göstermiştir. Sağ ve sol ligamentum flavum 90° açı oluştururlar ve burası üçgenin apeksidir. Ayrıca ligamentum flavum sanıldığından daha incedir (yaklaşık 3 mm). Spinal kord L_1 ' in alt sınırının karşısında veya L_2 'nin üst sınırı hizasında sonlanır ve buradan itibaren *filum terminale* adını alır. Ayrıca orta hatta ligamentum flavum ile dura mesafesi maksimal olur. Lomber yaklaşımda bu yüzden kord hasarı minimal olmaktadır ^{17,49}.

Epidural aralık, gevşek areoler doku, yağ dokusu, dural kılıfları ile birlikte spinal sinirler, damarlar ve lenfatikleri içerir. Birçok kişide, lomber bölgede, dura ile ligamentum flavum arasında dorso-median fibröz doku uzantıları vardır ¹⁷ (Şekil 3).



Şekil 3 - Medulla spinalis anatomisi

David L. Brown. Atlas of Regional Anesthesia (1992). Sf. 262

Epidural aralık zengin bir intervertebral venöz pleksus içerir. Vertebral kanalın antero-lateralinde iki belirgin longitudinal ven yanyana gider. Vena cavaya bası olursa bu venler belirginleşir. Bu nedenle epidural aralığa orta hattan yaklaşım daha güvenlidir. Pleksus daha sonra internal iliak venler, interkostal ve azygos sistemleri arasında bir bypass oluşturur. Spinal kord arteriyel desteğini anterior ve posterior spinal arterlerden alır.

Büyük olan öndeki arter anterior median fissürde yer alır ve vertebral, interkostal ve iliak arterlerden köken alır. Küçük olan posterior spinal arterler orta hattın postero-lateralindedir; bunlarda vertebral kolon boyunca segmental damarlardan beslenir ^{17,49}.

Bir epidural kateter, epidural bir veni travmatize veya kanüle edebilir. Epidural enjeksiyonla verilen solüsyon veya hava kalbe ve beyne ulaşabilir ^{17,49}.

Epidural yağ dokusu en çok arkada olmak üzere vertebral kanalın her tarafında bulunur. Kapillerden zengindir. Miktarı kişinin total yağ miktarı ile orantılıdır. Çocuk ve gençlerde oldukça yumuşak olup, enjeksiyona direnç oluşturmazken, yaşın artması ile kompliyansı azalır ¹⁷.

Epidural Aralığın Fizyolojisi ¹⁷

Epidural aralıkta, torasik bölgede en fazla, sakral bölgede en az olmak üzere, hastaların % 80 'inde negatif bir basınç mevcuttur. Bu negatif basınç, negatif intraplevral basıncın intervertebral foramenlar yoluyla epidural alana yansımaları şeklinde açıklanabilir. Epidural aralığa giren iğnenin etkisi ile duranın öne itilmesi de epidural aralığı genişletmekte ve bir artefakt olarak negatif basınç oluşturmaktadır. Epidural basınç;

Lomber bölgede -0.5 - -1.0 cmH₂O,

Torakal bölgede -2.0 - -3.0 cmH₂O,

Sakral bölgede 0'dır .

İkinma, öksürme valsava manevrası yapılması, amfizem, KOAH, vena kava obstrüksiyonu ve gebelik gibi durumlarda intraplevral negatif basınçla birlikte epidural negatif basınç da azalır. Doğum eylemi sırasında epidural basınç +8 - +15 cmH₂O' ya çıkabilir .

Beyin Omurilik Sıvısı (BOS) basıncının düşmesi ve gövdenin öne doğru fleksiyonu ile negatif basınç artmakta ve epidural aralığın tanınması daha kolay olmaktadır .

İlaçların Epidural Aralıktaki Dağılımı ve Etki Mekanizması ¹⁷

Epidural aralığa verilen solüsyon, volüme bağlı olarak yukarı ve aşağı doğru yayılır. İlacın bir kısmı vasküler absorpsiyonla sistemik dolaşıma katılır ve sistemik etkilere yol açar. Kandaki ilaç miktarı enjeksiyonu izleyen 20 - 30 dakika içinde en üst düzeye ulaşır. İlacın daha yüksek volümde verilmesi nedeniyle sistemik yan etki olasılığı, spinal anesteziye çok daha yüksektir.

Anestezik etkiden sorumlu kısım , sinir dokusuna ulaşmak için doku engelini aşmak zorundadır. Bu lokal etki üç yerde gerçekleşir;

1 - Paravertebral bölge : Epidural aralığa verilen solüsyonlar, paravertebral foramenlerden çıkıp, spinal sinirleri paravertebral alanda etkileyebilirler.

2 - Duradan diffüzyon : Epidural alana verilen solüsyonlar BOS içine girebilmekte ve spinal korda diffüze olarak etki göstermektedir.

3 - İntervertebral foramen bölgesi : En önemli etki yeridir. Spinal sinirlerin dural kılıflarını yitirdikleri foramenlerden epidural verilen solüsyonun diffüzyonu daha kolay olmaktadır .

Epidural Anestezi Düzeyini ve Etki Hızını Etkileyen Faktörler : ^{17,42,49}

- 1 - Solüsyonun yoğunluğu, volümü ve dozu,
- 2 - Solüsyonun alkalize ve karbonize edilmesi,
- 3 - Solüsyonun vücut ısısına kadar ısıtılması,
- 4 - Enjeksiyonun yeri ve sinir köklerinin kalınlığı,
- 5 - Hastanın pozisyonu,
- 6 - Hastanın yaşı, boyu ve kilosu,
- 7 - Gebelik ve intraabdominal kitleler,
- 8 - Dehidratasyon, şok, kaşeksi, arterioskleroz, diabet,
- 9 - Enjeksiyonun hızı.

Sürekli Epidural Anestezi (Kateter Tekniği) ¹⁷

Uzun süreli epidural anestezi, epidural aralığa kateter uygulanması ile sağlanmıştır. Kateterin epidural aralıkta 3-4 cm ilerletilmesi genellikle yeterli olmaktadır. Kateter kırılmayacak ve çıkmayacak şekilde steril koşullarda hastanın cildine tesbit edilir. Ucuna bakteri filtresi takılarak supraskapüler çukura tesbit edilir. İlaç enjeksiyonları öncesi, kateter aspire edilmeli ve negatif basınç görülmelidir. Sürekli analjezi sağlamak için ilaç bir *infüzyon pompası* aracılığı ile verilebilir. Bu uygulama daha çok doğum eylemi ağrısı, postoperatif ağrı ve kanser ağrılarının giderilmesi için kullanılmaktadır. Uzun süreli uygulamalarda kateterin giriş yerinden uzakta bir yerden çıkarılması için bazı tünel açma yöntemleri ve cilt altına implante edilen enjeksiyon rezervuarları da yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır. Uzun süreli kateterizasyonlarda, kateter çevresinde gelişen doku reaksiyonu bir fibröz kese oluşturarak ilacın etki yerine ulaşmasını engelleyebilir .

Epidural Anestezinin Endikasyonları ^{17,42,49}

- 1- Alt karın, pelvik, perianal ve alt ekstremitte ameliyatları sırasında ve sonrasında ağrı giderilmesi,
- 2 - Genel ve spinal anestezinin kontrendike olduğu durumlar,
- 3 - Yüzeysel genel anestezi ile birlikte,
- 4 - Ağrısız doğum eylemi ve vaginal doğum,
- 5 - Sezeryan için anestezi sağlama,
- 6- Pre-eklampsi ve eklampsi olgularında tansiyonun yükselmesini önlemek, ağrıyı gidererek hastanın stresini azaltmak,
- 7 - Postoperatif ağrı giderilmesi
- 8- Periferik damar hastalıklarında, sempatektominin yararının belirlenmesi, spazmın çözülmesi,
- 9 - Kanser ağrılarının önlenmesi.

Epidural Anestezinin Kontrendikasyonları ^{17,42,49}

Kesin Kontrendikasyonlar :

- 1 - Sistemik veya ciddi lokal sepsis,
- 2 - Hastanın reddi,
- 3 - Anestezist ve yardımcı personelin olmayışı,
- 4 - Major kanama diatezi, antikoagülan tedavi,
- 5 - Artmış intrakranial basınç,
- 6 - Kanama ve şok,
- 7 - Santral sinir sistemi hastalıkları,
- 8 - Lokal anesteziye maddeye duyarlılık.

Göreceli Kontrendikasyonlar :

- 1 - Vertebral kolon deformitesi, artrit ve osteoporoz,
- 2 - Ciddi baş ve bel ağrısı olan hastalar,
- 3 - Kardiyovasküler hastalıklar,
- 4 - İntestinal obstrüksiyon,
- 5 - Geçirilmiş laminektomi.

Epidural Anestezi Komplikasyonları ^{17,42,49}

- 1 - Hipotansiyon, bradikardi,
- 2 - Sinir hasarı, hipotermi,
- 3 - Bulantı, kusma, baş ağrısı,
- 4 - Duranın delinmesi,
- 5 - Total spinal blok,
- 6 - Solunum sıkıntısı,
- 7 - Sistemik toksik reaksiyonlar,
- 8 - Enjeksiyon sırasında ağrı,
- 9 - Teknikte başarısızlık,
- 10 - Enfeksiyon,
- 11 - Hematom, mesane distansiyonu.

Kaudal Epidural Anestezi ¹⁷

Sakral ve alt lomber sinirlerin blokajı için uygun, epidural anestezi metodudur. Genellikle yüzükoyun bazen de lateral pozisyonda yapılır. Bir kateter yerleştirilerek sürekli kaudal blok yapılabilir. Ancak enfeksiyon olasılığı yüksektir. ***Bloğun düzeyi;*** solüsyonun miktarı, enjeksiyon hızı, hastanın pozisyonu, yaşı, boyu, kilosu, intervertebral foramenlerin açıklığı ile belirlenir.

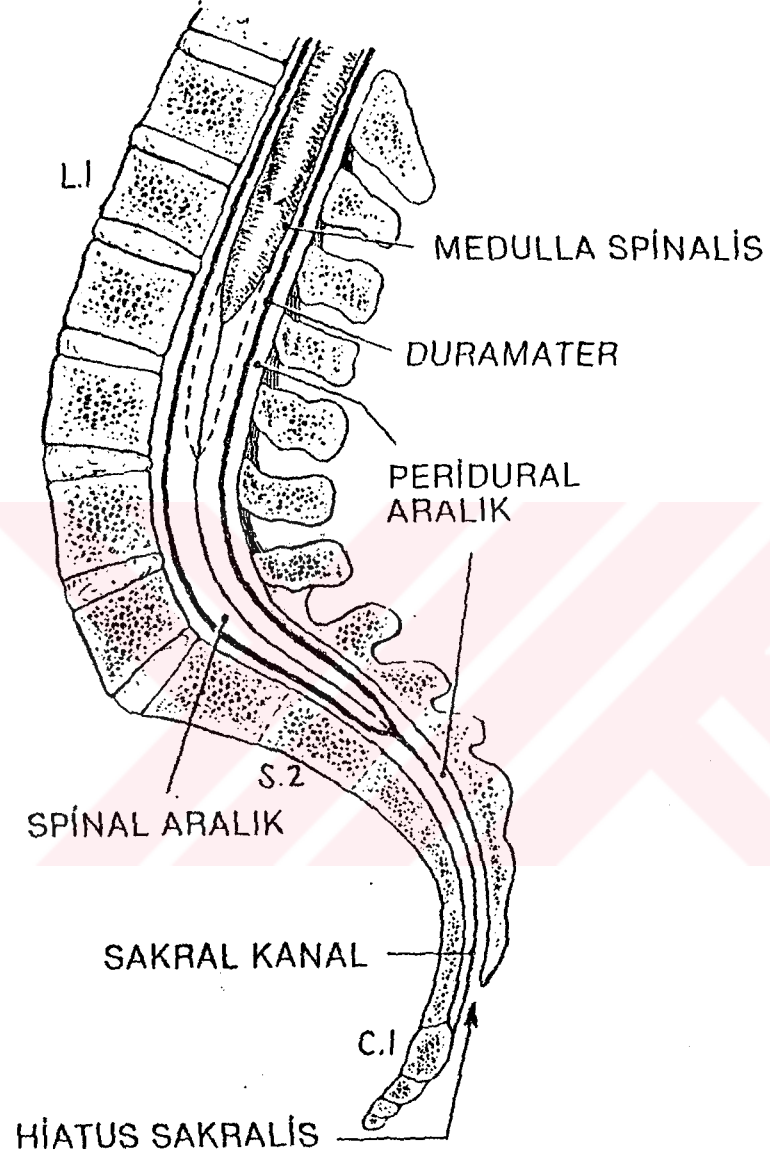
Perianal girişimler, transüretral girişimler, alt ekstremite cerrahisi, forseps uygulaması, postoperatif ağrı giderilmesi, bel ağrısı, siyatik ağrısı, alt ekstremitenin vasospastik hastalıklarında uygulanabilir.

Sakral Bölgenin Anatomik zellikleri :

Sakrum 5 sakral vertebranın kaynaşması ile meydana gelmiş, tabanı yukarda çgen Şeklinde bir kemiktir. Kişisel farklılıklar gösterir. Bu yöntemin başarısını olumsuz etkiler. Genellikle sakral 5, bazen de sakral 4 vertebralarının füzyonunun tam olmaması nedeniyle arkada sakral hiatus; sakral 5'in inferior eklem yüzlerinin uzaması ile de sakral kornler meydana gelir. Sakral kemik içinde boyunca uzanan ve onun konveksitesine uyan sakral kanal vardır. Bu kanal yukarda lomber vertebral kanal, aşağıda sakral hiatusla devam eder ve burada posterior koksigeal membranla kapatılmıştır. n duvarını birbirine kaynaşmış vertebra cisimleri, arka duvarını ise kaynaşmış laminalar oluşturur. n ve arka duvarda her iki tarafta 4'er adet olmak üzere sakral foramenler vardır. Sakral kanalın kapasitesi 32 - 34 ml, uzunluğu 10 - 15 cm olup içinde;

- 1 - *Dura kesesi,*
- 2 - *Koksigeal ve sakral sinirler,*
- 3 - *Venöz pleksus,*
- 4 - *Yağ ve bağ dokusu bulunur.*

Sakrumun tepesi 4 rudimenter vertebradan meydana gelen koksiksle eklem yapar (Şekil 4).

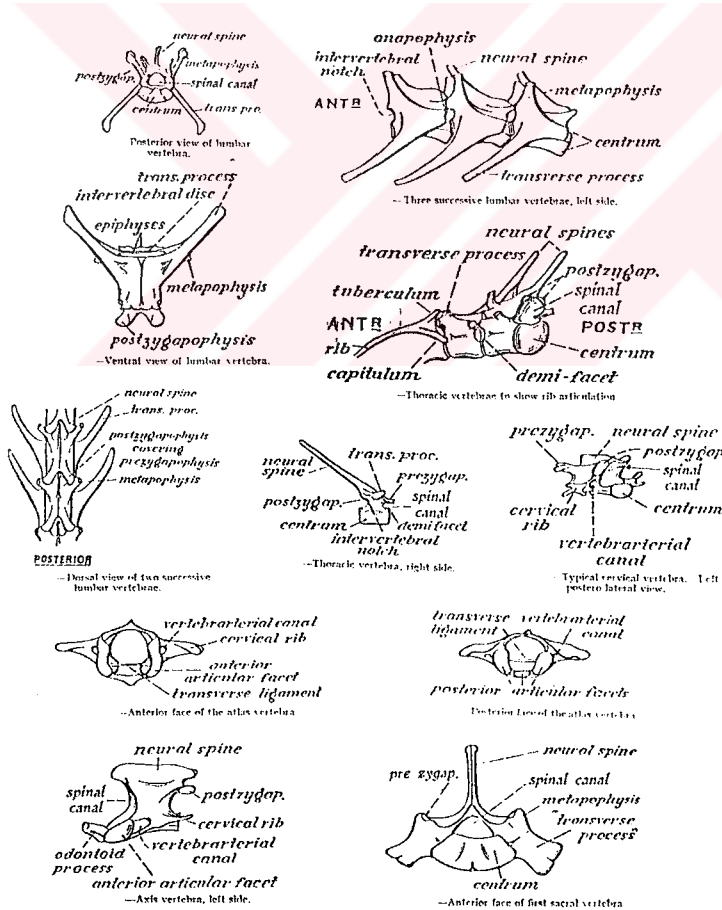


Sekil 4 - Spinal ve epidural aralık ve medula spinalis

Prof. Dr. Abdülkadir Erengül. Anesteziyoloji ve Reanimasyon (1985).Sf. 292

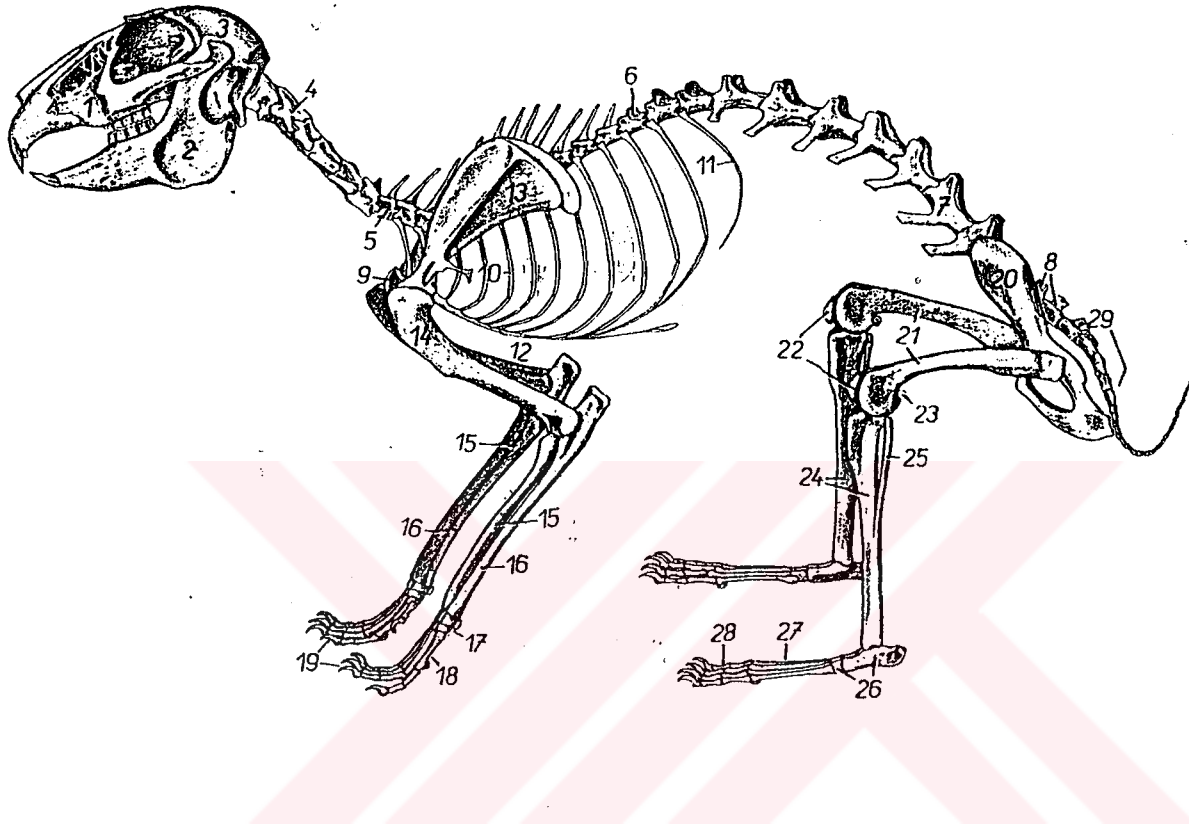
Tavşanlarda Kolumna Vertebralis Anatomisi

Tavşanlarda kolumna vertebralis insanlardan farklı olarak, **servikal(7)**, **torakal(12)**, **lomber(7)**, **sakral(4)** ve **kaudal(15 veya 16)** olacak şekilde bulunmuştur(Şekil 5). Vertebra 3 tipik parçadan yapılmıştır. Yassı kemik silindir, vertebra korpusu ve diğer parçalardır. İçinde spinal kordun uzandığı, spinal kanalın çevrelediği nöral ark yassı kemik arki tarafından oluşturulmuştur. Korpusun dorso-lateral kenarından transvers prosesler uzanır. Spinal arkusun arkasında ve ortada spinöz çıkıntılar uzanır. İki vertebra korpusu arasında vertebral disk yer alır. Lomber bölgede processus transversarum ve processus spinosum kraniale doğru açıktır. Ayrıca arkusu oluşturan laminalardan çıkan diğer kemik çıkıntılara pre-zygapophyses, post-zygapophyses, metapophyses adları verilir. Torakal bölgede spinöz çıkıntılar kaudale doğru açıktır. Spinöz çıkıntılardaki açılanmanın bilinmesi tavşanlarda spinal anestezi uygulamalarını kolaylaştırması açısından önemlidir (Şekil 6-7).



Şekil 5 - Tavşanda kolumna vertebralis anatomisinden kesitler.

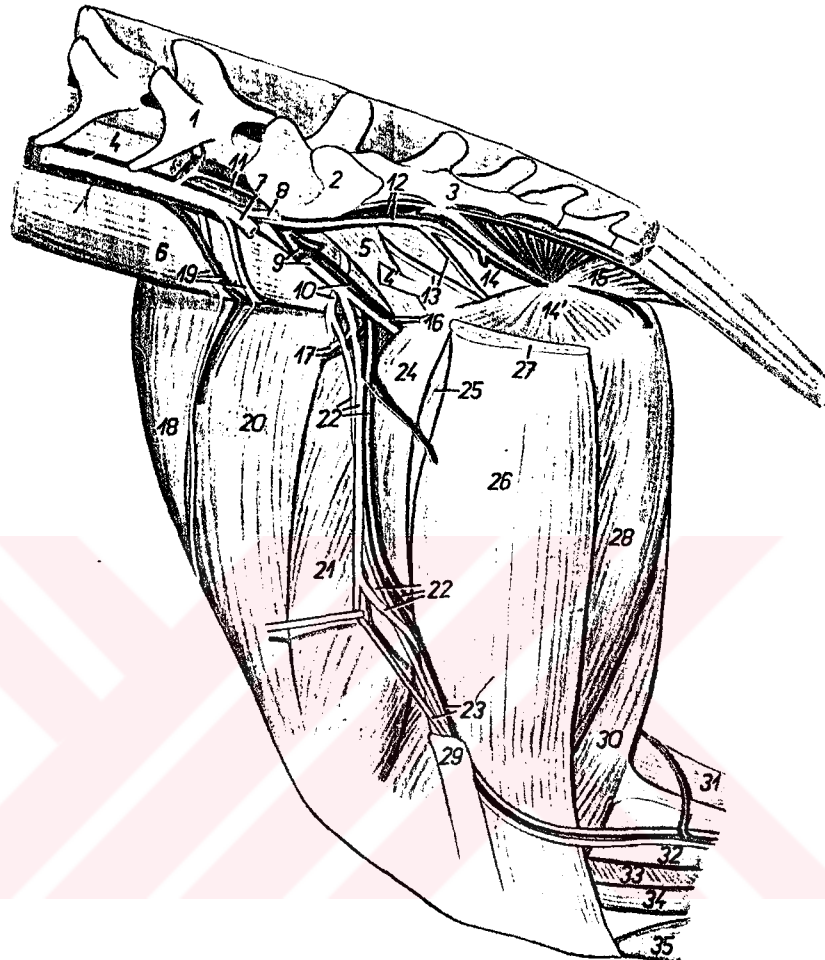
R.H. Whitehouse, A.J. Grove. The dissection of the rabbit with an appendiks on the rat. Sf.32 - 41.



- | | |
|----------------------------|---|
| 1. Maxilla | 16. Ulna |
| 2. Mandibula | 17. Ossa carpi |
| 3. Os parietale | 18. Ossa metacarpalia |
| 4. Axis | 19. Ossa digitorum membri thoracici |
| 5. Vertebra cervicalis VII | 20. Os coxae |
| 6. Vertebra thorasica XI | 21. Femur |
| 7. Vertebra lumbalis VI | 22. Patella |
| 8. Os sacrum | 23. Ossa sesamoidea mi. gastrocnemii (fabellae) |
| 9. Clavicula | 24. Tibia |
| 10. Costa V | 25. Fibula |
| 11. Costa XIII | 26. Ossa tarsi |
| 12. Sternum | 27. Ossa metatarsalia |
| 13. Scapula | 28. Ossa digitorum membri pelvini |
| 14. Humerus | 29. Vertebra coccygeae |
| 15. Radius | |

Şekil 6 - Tavşanda iskelet sistemi

Prof. Dr. Peter Popesko. Atlas of Topographical Anatomy of the Domestic Animals. (1970) Sf. 196



1. vertebra lumbalis VII. - seventh lumbar vertebra
 2. ala ossis sacri - wing of sacrum
 3. pars lateralis sacri - lateral part of sacrum
 4. m. psoas minor - psoas minor muscle
 5. m. iliacus medialis - medial iliac muscle
 6. m. psoas major - psoas major muscle
 7. t. iliaca externa sinistra - left external iliac artery
 8. t. iliaca interna sinistra - left internal iliac artery
 9. t. iliaca externa sinistra, a. iliaca externa dextra - left external iliac vein, right external iliac artery
 10. v. femoralis, v. iliaca externa dextra - femoral nerve, right external iliac vein
 11. t. sacralis mediana - middle sacral artery
 12. t. et v. iliaca interna dextra - right internal iliac artery and vein
 13. v. obturatorius, a. obturatoria - obturator nerve and artery
 14. pars iliaca int. obturatoris interni - iliac part of internal obturator muscle
 15. pars ischiopubica int. obturatoris interni - ischiopubic part of internal obturator muscle
 16. t. coccygeus - coccygeal muscle
 17. t. et v. profunda femoris - deep femoral artery and vein
 18. t. et v. circumflexa femoris lateralis - lateral circumflex femoral artery and vein
 19. tensor fasciae latae - tensor fascia lata muscle
 20. cutaneus femoris lateralis, a. et v. circumflexa ilium profunda - lateral cutaneous nerve of femur, deep circumflex iliac artery and vein
 21. rectus femoris - straight femoral muscle
 22. vastus medialis - medial great muscle
 23. t. et v. femoralis, n. saphenus - femoral artery and vein, saphenous nerve
 24. saphena, v. saphena medialis - saphenous artery, medial saphenous vein
 25. pectineus - pectineus muscle

25. m. adductor - adductor muscle
 26. m. gracilis - gracilis muscle
 27. symphysis pelvina - pelvic symphysis
 28. m. semimembranosus - semimembranous muscle
 29. m. sartorius - sartorius muscle
 30. m. semitendinosus - semitendinous muscle
 31. m. gastrocnemius - gastrocnemius muscle

32. m. flexor digitorum superficialis - superficial digital flexor muscle
 33. m. popliteus - popliteal muscle
 34. m. extensor digiti II. proprius (s. m. extensor hallucis longus) - proper extensor muscle of second digit (s. extensor hallucis longus muscle)
 35. m. tibialis cranialis - cranial tibial muscle

Şekil 7 - Tavşanda lumbosakral bölge anatomisi (yandan görünüm).

Prof. Dr. Peter Popesko. Atlas of Topographical Anatomy of the Domestic Animals. (1970) Sf. 205

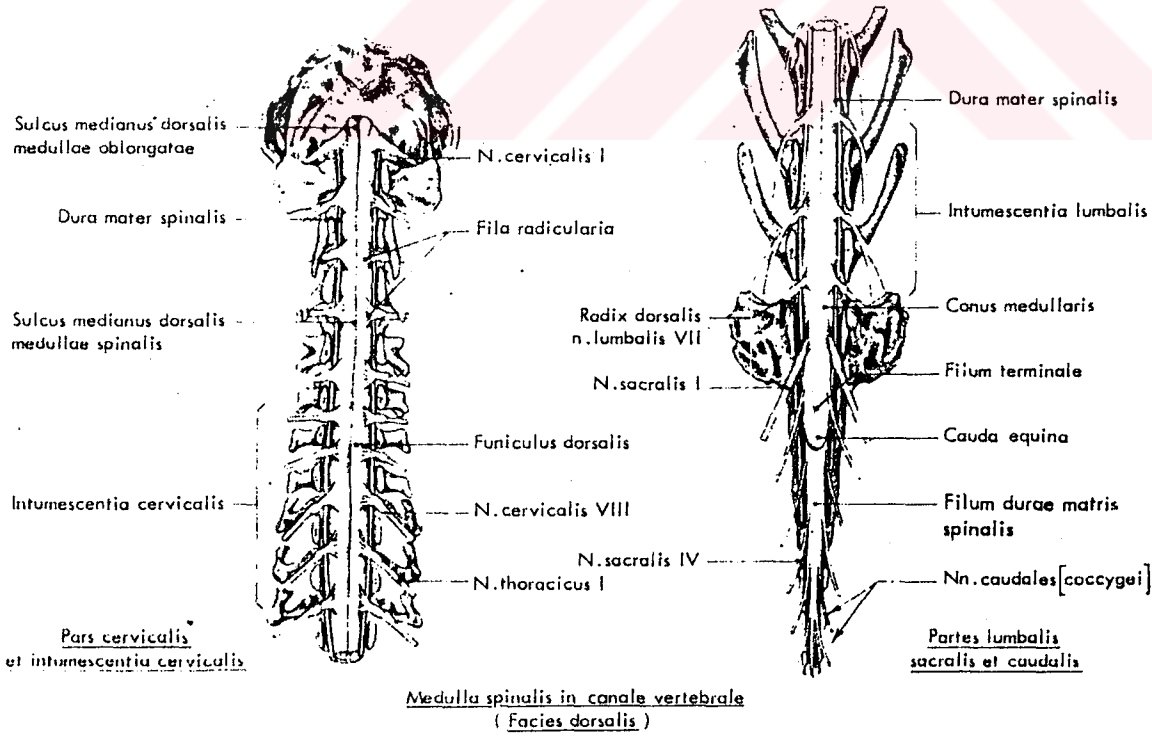
Tavşanlarda da spinal kord beyindeki gibi zarlarla çevrilmiştir. (*Piamater, araknoid, duramater*). Duramater kemiği çepeçevre sarmayıp epidural mesafede sonlanır. Spinal kord servikal ve lomber bölgede genişir.

Bölgeleriyle spinal sinirler şu şekilde numaralandırılabilir;

- Servikal 8,
- Torasik 12,
- Lomber 7,
- Sakral 4,
- Kaudal 6.

Spinal kord sakrumun ortalarından itibaren kauda equinayı oluşturur. Daha sonra filum terminale olarak kuyruğa kadar devam eder. Posterior spinal sinirler vertebral kolumnadaki foramenlerden çıkarlar. Tavşanlarda epidural aralık foramen magnumdaki kemik periostundan başlayıp koksigeal kemikler arasında sonlanır (Şekil 8).

Ön duvarını posterior longitudinal ligament ve intervertebral diskler, yanlarını kemik arkuslarının periostu, arka duvarını ise ligamentum flavum oluşturur. İnsandakine benzer şekilde içinde spinal sinirler, damarlar ve yağ dokusu bulunur^{26,39}.



Şekil 8 - Tavşanda medulla spinalis ve sakral kanal (arkadan görünüm).

R. Barone, C. Pavaux, P.C. Blin, P. Cuq. Atlas D' anatomie du Lapin (Atlas of Rabbit Anatomy). (1973). Sf. 156

Tavşan Fizyolojisi İle İlgili Genel Bilgiler⁶

<i>Solunum Sayısı</i>	: 32 - 60 / dakika
<i>Tidal Volüm</i>	: 19.3 - 24.6 ml
<i>Dakika Volümü</i>	: 0.37 - 1.14 L / dk
<i>Kan Volümü</i>	: 55.6 - 57.3 ml / kg
<i>Eritrosit Volümü</i>	: 16.8 - 17.5 ml / kg
<i>Kan Basıncı Sistolik</i>	: 110 (90 - 130)mmHg
<i>Diastolik</i>	: 80 (60 - 91) mmHg
<i>Kan PH'i</i>	: 7.35 (7.21 - 7.57)
<i>Kalp Hızı</i>	: 306 - 333 / dk Yenidoğanda 220 / dk
<i>Rektal Isı</i>	: 38.6 - 40.1 ⁰
<i>24 Saatlik İdrar</i>	: 20 - 350 ml.

Denek Hayvanlarında Ağrı Ölçüm Metodları

Hayvanlarda değişik ağrı ölçüm metodları mevcuttur (Tail-flick reflexi, Peritona ağrı veren kimyasal madde enjeksiyonu, Formalin testi, Hot-plate testi gibi) ¹⁵.

Formalin testi hayvanlarda ağrı modeli oluşturmak için geliştirilmiş ve uygulaması kolay bir testtir. Bu test ilk defa *Dubuisson ve Dennis* tarafından 1977 de tanımlanmıştır ^{3,43}.

Formalin testinde kullanılan gözlem kütüsü iki katlı cam bir kutudur. Üstteki kutu 32 x 32 x 32 cm boyutlarındadır ve zemini 38 mm aralıklarla 8 mm' lik delikler içerir. Alt katı hayvanların pençesini rahat görebilmek için diagonal yerleştirilmiş bir ayna içerir. Formalin enjeksiyonu bifazik ağrı reaksiyonuna yolaçar. İlk reaksiyon dik olarak yükselen şiddetli bir ağrı olup yaklaşık 5 - 10 dk içinde azalır ve yerini orta şiddette ağrıya bırakır. Bu ikinci faz yaklaşık 20 dk sonra stabil bir seviyeye yükselir ve takiben 60 -90 dk içinde yavaşça kaybolur ^{3,25}.

Formalinin oluşturduğu ağrının etki mekanizması halen bilinmemektedir. 0 -10 dk arasında gözlenen erken cevapta his reseptörlerine ani ve direkt etki söz konusudur. 20 - 30 dk sonra görülen geç cevap ise enflamasyondan kaynaklanmaktadır ⁴⁴.

İzotonik sodyum klorür içindeki % 5 lik formalinden 50 mikrolitre hayvanın arka ayak dorsal yüzüne cilt altına 26 Gauge iğne ile verilerek test yapılır ^{24,43}. Enjeksiyondan sonra 30 - 70 dk analjezi açısından test edilir.

Cohen ve arkadaşları ⁽³⁾ 1984'de denek hayvanlarında formalin enjeksiyonu yapılan ayağı tercih etmiş ve bu ekstremitte reaksiyonlarını ağrı skalası ile değerlendirmişlerdir. Bu kriterler şunlardır;

- 0 Enjekte edilen ayak yere normal basmaktadır.**
- 1 Enjekte edilen ayak tercih edilir.Ancak hala yere basmaktadır.**
- 2 Enjekte edilen ayak kaldırılmıştır ve yere değmez.**
- 3 Enjekte edilen ayak yalanır yada ısırılır .**

Somatostatin

(Growth hormon inhibiting hormon, somatotropin release inhibiting hormon)

Somatostatin bir tetradekapeptid olup hipotalamus ve Santral Sinir Sistemi(SSS) nin diğer kısımlarından, özellikle medulla spinaliste arka boynuz gri cevherinde izole edilmiştir. Aminoasit sıralaması belirlenmiş ve sentez edilmiştir.

Ala-Gly-Cys-Lys-Asn-Phe-Phe-Trp-Lys-Thr-Phe-Thr-Ser-Cys

I _____ ***I***

Bu maddenin normal bireylerde growth hormon salınımını pekçok değişik stimulus karşısında inhibe ettiği gösterilmiştir. Dolaşımdaki insülin seviyesini azalttığı gibi tiotropin releasing hormonun etkisini de önlemektedir. Somatostatin pankreas ve gastro intestinal sistemin diğer kısımlarında da gösterilmiştir. Glukagon, insülin, ve gastrinin salınımını önlediği saptanmıştır ^{1,13,36,38,48}.

Barsaklar ve hipotalamustan izole edilen 28 aminoasitli *prosomatostatin* adlı peptidin somatostatin prekürsörü olduğuna inanılmaktadır. Ratlarda insülin sekresyonunu önleyici etkisi somatostatinin 10 katıdır. Fakat glukagon salgılayıcı etkisi somatostatinin sadece 2 katıdır. Bu potansiyel ve uzun etkisi prosomatostatini hormon kontrol mekanizmalarını ölçmede somatostatine oranla daha yararlı kılar ¹³.

Eksojen uygulanan somatostatin dolaşımdan kolayca temizlenir. ***İlk yarı ömrü 1-3 dakikadır.*** Metabolizma ve ekskresyonda böbreğin önemli bir rolü olduğu düşünülmektedir ^{1,13}.

Somatostatin akromegalili hastalarda growth hormon salınımını etkin şekilde önlemektedir. Fakat spesifik olmadığından ve kısa süreli etkili olduğundan bu hastalığın tedavisinde kullanılmamalıdır ¹³.

Somatostatinin değişik özelliklerini kısmen ayırabilen peptidler sentezlenmiştir. Yapısındaki aktif bölge *Phe-Trp-Lys-Thr* den oluşan 4 aminoasittir. Endokrin tümörler, hipofiz adenomları, menengiömler, meme tümörleri, nöroblastom ve medullablastomda çok sayıda yüksek affiniteli somatostatin reseptörleri bulunmuştur. Bu da işaretlenmiş somatostatin türevleri ile görüntüleme yöntemlerine ilgiyi uyandırmıştır (Reubi ve

arkadaşları 1987⁽²⁰⁾ . Somatostatin aynı zamanda ağrı iletimi ile ilgili bir nöropeptid olup bu konuda kesin rolü tartışmalıdır.

Somatostatinin spesifik fonksiyonu kesin olmamakla beraber dağılımı duysal, motor ve otonomik aktivitelerin bir nörotransmitteri veya nöromodülatörü olabileceğini düşündürmektedir. Hayvan deneyleri somatostatinin santral sinir sisteminde hem uyarıcı hemde inhibitör etkileri olduğunu göstermiştir. *Randic ve Miletic*'in çalışmaları intratekal somatostatin uygulamasının ağrı eşiğini yükselttiğini gösterince somatostatinin analjezik bir ajan olarak incelenmesi gündeme gelmiştir ⁴⁸.

Octreotide(Sentetik bir somatostatin, SMS 201-995, Somatostatin analogu) :

Octreotide acetate (Sandostatin - SANDOZ[®]) somatostatinin etkilerini taklit eden sentetik bir octapeptid olup Amerika Birleşik Devletleri'nde FDA tarafından metastatik karsinoid tümör ve VIPoma'lı (Vazoaaktif İntestinal Peptid - Salgılayıcı Tümör) hastalarının semptomatik tedavisinde kullanılmak üzere onaylanmıştır. Geliştirilen birkaç analog içinde octreotidin klinik kullanımda en etkili olduğu belirlenmiştir. Octreotidin sentezi kısa ve kolaydır. Terapötik olarak faydalı, güçlü, uzun etkili, selektif bir somatostatin analogudur ^{1,13,36}.

İnsan somatostatinini 14 amino asitli bir peptid olup 1 - 3 dakika yarı ömrü vardır. Sürekli intravenöz infüzyonla verilmesi gereklidir. Octreotide somatostatin molekülünün en gerekli kısmını içermekle beraber, iki adet D-amino asidi sayesinde serum peptidazlarına dirençlidir. *Yarı ömrü 1.5 saattir* ve subkutan enjeksiyonla verilir ¹.

D-Phe - Cys - Phe - D-Trp - Lys - Thr - Cys - Thr(ol)

I _____ I

Gastrointestinal sistemde serotonin, VIP, gastrin ve pepsin salınımını önler. Özellikle growth hormon ve glukagon üzerine, octreotidin benzer fakat daha kuvvetli inhibitör bir etkisi vardır ^{1,40,48}.

Klinik Kullanımı

Karsinoid tümörler; serotonin ve diğer peptid hormonları salgılayarak flushing, diare, wheezing, bronkokonstrüksiyon, kardiak valvüler lezyonlar ve fasiyal telenjiyektaziye yol açar. İnce barsaklardaki karsinoidler (en sık rastlandığı yer) bu sendromu sadece karaciğere metastaz yaptıktan sonra gösterir. Malign karsinoid sendromlu 25 hastaya subkutan 150 mikrogram octreotide günde 3 kez verildiğinde hastaların % 88'inde (n:22) flashing ve diarede ani düzelme ve birkaçında tümör kitlesinin gerilediği görülmüştür. 500 mikrogramlık subkutan 3x1 octreotide ile çoğu hastada semptomatik düzelme olmuştur. İntravenöz octreotide anestezi indüksiyonu sırasında oluşabilen karsinoid krize bağlı ciddi hipotansiyonu önleyebilmiştir.

Octreotide VIPoma'lardaki diareyi de azaltmaktadır. Cerrahi düşünülen VIPoma'lı hastalarda preoperatif octreotide kullanımı sıvı ve elektrolit durumunu stabilize eder. Fakat yaklaşık iki haftalık bir tedaviden sonra diarede ve VIP seviyelerinde ani bir artış, bazı hastalarda görülmüştür. Octreotidin dozlarının artırılması geçici olarak etkili olmuştur^{1,13}.

Yan Etkiler

Günlük 300 - 450 mikrogramlık octreotide ile enjeksiyon yerinde ağrı, bulantı, kusma, diare olabilir. Fakat bu semptomlar seyrek ve genellikle hafiftir. 1500 mikrogram günlük dozlarda semptomlar daha sık olur ve steatore görülür. Abdominal kramplar, baş ağrısı ve yorgunluk da bildirilmiştir. Birkaç hastada kolesistektomi gerektiren kolelitiazis olmuştur. Akromegali nedeni ile tedavi edilen bir hastada akut hepatit bildirilmiştir. Deri döküntüsü ve hipotiroidizm de bildirilmiştir. Octreotide siklosporin ile verildiğinde serum siklosporin düzeyini azaltabilir. En az 6 ay boyunca tedavi edilen 20 hastada octreotide'e karşı antikör tesbit edilmiştir. Ciddi hematolojik, nörolojik ve renal toksisite bildirilmemiştir^{1,13}.

Diğer Kullanım Alanları

Octreotide birkaç AIDS hastasında ciddi diareyi tedavi etmede başarıyla kullanılmıştır. Akromegalili hastalarda growth hormon sekresyonunu azaltmış, başağrısı ve diğer semptomları gidermiştir. Diabetes mellituslu hastalarda ise insülin gereksinimini azaltmıştır. Ayrıca insülinomalı hastalarda hiperglisemiye tedavide başarı ile kullanılmıştır. İnoperabl glukagonomalı hastalarda dermatit ve diğer semptomları tedavi etmiştir. Gastrinomalı hastalarda octreotide gastrik asid sekresyonunu azaltmış, semptomları kontrol altına almış ve 8 hastadan 6 'sında tümörün büyümesini durdurmuştur. Tirotropin salgılayıcı tümöre bağlı hipertiroidizm olan 2 hasta octreotide tedavisi ile ötroid hale gelmiştir. Ciddi kanser ağrılarında, postoperatif ağrılarda epidural ve intratekal olarak somatostatin kullanımının yeterli analjezi sağladığı gösterilmiştir. Ancak nörotoksisiteye neden olduğu konusu henüz tartışmalı olduğundan yaygın kulanıma geçmesi için daha fazla çalışma gerekmektedir ^{1,13,34,35,40,48}.

Materyal ve Metod

Ağırlıkları 1750 - 2250 gram arasında değişen 20 adet erkek erişkin Yeni Zelanda tavşanı araştırma planına alındı. Çalışmaya başlamadan, hayvanların ortama alışması, su ve beslenme gibi ihtiyaçlarını karşılamaları için 1 gün beklendi. Daha sonra kateter uygulama işlemine başlandı. İşlem öncesi tavşan prone pozisyonunda bir çalışma masasına bağlandı (Resim 1). Kuyruk bölgesi kılları traş edildi. Anüsten 1 cm distalde, kesi yapılacak bölge tesbit edildikten sonra % 10' luk povidone - iodine ile temizlendi. Kesi yapılacak bölgeye % 1'lik 1 ml lidokain solüsyonu cilt altına çepeçevre infiltre edildi. 5 dakika beklendi. Arka bacaklarda motor kayıp olup olmadığı pin prick testi ile kontrol edildi. Daha sonra kuyruk, yukarıda tarif edilen yerden eklem aralığı hissedilerek, sterilizasyon şartlarına uyularak , bistüri ile kesi yeri çizildikten sonra makas yardımı ile ampute edildi. Kesi bölgesinde hemostaz sağlandı. Hiatus sakralis çıplak gözle görüldükten sonra buradan G-18 (Portex[®] kapalı uçlu, üç tane yan gözlü OD=0.9mm) peridural kateter sakral kanal içinde kranial yöne doğru 6 cm ilerletildi. 10 dakika beklendi. Sinir yapıları üzerinde mekanik bir hasar olmadığı saptandı. Daha sonra bir enjektör ile kateter aspire edilip kan veya BOS gelmediği görüldükten sonra, kateterin lokalizasyonunu doğrulamak için *Arkan ve arkadaşlarının*⁵ araştırmalarındaki gibi 1ml % 1'lik lidokain solüsyonu kateter içine verildi. Seviye veren his kaybı ve alt ekstremitedeki motor kayıp (her iki arka bacağını sürüyerek hareket etmesi) sakral anestezi için klinik bulgu olarak kabul edildi. Motor kayıp oluşma ve derlenme süresi her denek hayvanı için ayrı ayrı kaydedildi.

Denek hayvanlarında kateterin kaudal kanalda sürekli kalmasını sağlamak için serbest uç sakrumdan itibaren subkutan olarak sırtta ilerletilip ensede cilt dışına çıkarıldı. Ucuna bakteri filtresi takılıp enseye suture ile tesbit edildi. Aynı şekilde kateter kuyruktan çıkış yerinde de suture ile cilt altına tesbit edildi. Daha sonra 0.5 ml serum fizyolojik verilerek kateterin tıkanmadığından emin olundu ve kuyruktaki kesi bölgesi suture edilerek kapatıldı²⁶. Her enjeksiyon öncesi nörolojik bulgular, kateter giriş yerinde enfeksiyon olup olmadığı ve kateterin pozisyonu gözlemlendi ve not edildi. Araştırmaya alınan tavşanlar rastgele beşerli 4 gruba ayrıldı. Kateter uygulamasından bir gün sonra ;

- *Birinci grup denek hayvanlarına 100 mikrogram somatostatin + 3cc serum fizyolojik ,*
- *İkinci grup denek hayvanlarına 200 mikrogram somatostatin + 2cc serum fizyolojik ,*
- *Üçüncü grup denek hayvanlarına 400 mikrogram somatostatin ,*
- *Dördüncü grup(Kontrol grubu) denek hayvanlarına 4cc serum fizyolojik*

enjeksiyon süresi 5 dakika olacak şekilde uygulandı. Volümün tüm deneklerde eşit olmasına dikkat edildi(4 ml) (Sandostatin - Sandoz[®] , Bir ampul = 1 ml = 0.1 mg).

Enjeksiyonu takiben motor blok olmadığı gözlemlendikten sonra (5.dakika), sağ arka ayak dorsal yüzüne 0.05 ml %5'lik formalin solüsyonu verildi. Denek hayvanları 60 dakika süre ile analjezi açısından gözlemlendi. Deneklerdeki sedasyon ve ajitasyon gibi bulgular kaydedildi.

Analjezi kontrolünden bir gün sonra denek hayvanları dört ayaklarından bir çalışma masasına prone pozisyonda bağlanarak, kulak arterinden (İnsyte-W 24 ga (Vialon[®]) branül ve Bıçakçılar Transdüser M.1126 ile) invaziv arteriyel basınç monitorizasyonu gerçekleştirildi.

Denek hayvanlarının sakinleşmesi için 30 dakika beklendi. Sistolik, diastolik ve orta arteriyel basınç değerleri, monitör üzerinden kaydedilip, kan gazları analizi için kan numuneleri alındı. Bir gün önceki uygulanan ilaç dozları aynı şekilde tekrarlanarak, uygulamayı izleyen 5,10,15,20,25,30' uncu dakikalarda sistolik, diastolik, orta arteriyel basınç değerleri kaydedildi. 15 ve 30. dakikalarda birer kez daha kan gazları analizi için kan numuneleri alındı. Kan gazları analizleri Mallinckrodt-Gem-Stat[®] kan gazı cihazında yapıldı. Arteriyel monitorizasyon Petaş[®] KMA 450 monitörle gerçekleştirildi. Her grup denek hayvanı için ölçülen sistolik, diastolik, orta arteriyel basınç değerleri ile kan gazları analizleri değerleri kaydedildi. Veriler istatistik açıdan *varyans analizi testi ve Duncan testi* ile değerlendirildi. Araştırmanın istatistik çalışmaları *Ege Üniversitesi Bilgisayar Uygulama ve Araştırma Merkezinde* gerçekleştirildi.

Araştırmanın 3. günü tüm deneklere 1 ml % 1'lik lidokain kateterden verilip motor ve his blok olduğu kesin olarak tekrar gözlemlendi. Daha sonra 500 mg pentothal intraperitoneal verildi ve vertebral laminektomi uygulandı.

Laminektomi sırasında, kateter ucunun epidural aralıkta olduğu her denek hayvanı için doğrulandıktan sonra (Resim 2-3), servikal, torakal ve lomber medulla spinalis bölümlerinden histopatolojik inceleme için 2 cm uzunlukta örnekler alındı. Örnekler % 10'luk formalin solüsyonunda bir hafta süreyle tesbit için bekletildi. Daha sonra örneklerden 5-8 mikron kalınlığında preparatlar hazırlandı. Luxol fast blue (myelin boyası) ile boyanıp, araştırmanın içeriğinden habersiz patolog tarafından gri ve beyaz madde, piamater, araknoid membran ve spinal kök çıkışları ışık mikroskopunda incelendi. Preparatlardan fotoğraflar çekildi.



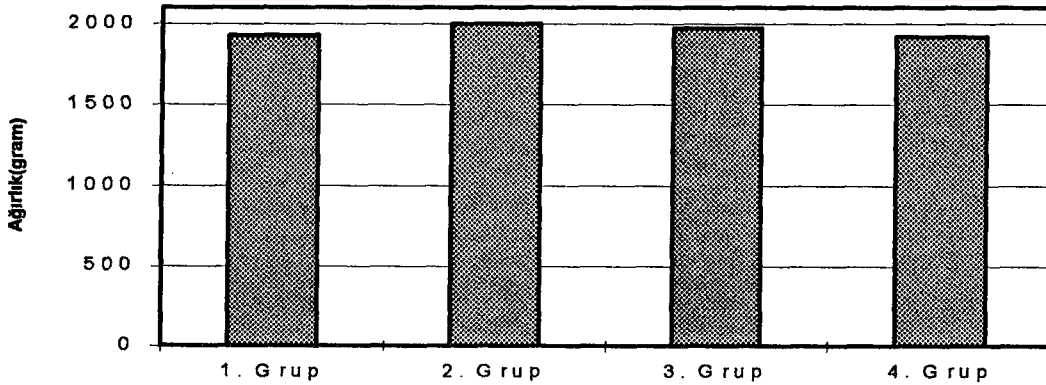
Bulgular

Çalışmaya alınan 4 gruptaki toplam 20 tavşanda katetere ve uygulanan ilaca bağlı nörolojik defisit, enfeksiyon bulguları gözlemlenmedi. Kateterin tıkanması yada çıkması gibi komplikasyonlar yaşanmadı.

1. Grupta ağırlık ortalaması 1930 ± 43.58 , 2. Grupta 1920 ± 51.47 , 3. Grupta 2000 ± 79.05 , 4. Grupta 1970 ± 84.55 gram olarak bulundu. Tüm grupların ortalaması 1955 ± 33.49 gramdı. Gruplar arasında ağırlık ortalamaları bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu.(Tablo 1 , Grafik 1).

Tablo 1 - Denek gruplarının ortalama ağırlıkları.(gram)

1. Grup	1930 ± 43.58
2. Grup	1920 ± 51.47
3. Grup	2000 ± 79.05
4. Grup	1970 ± 84.55



Grafik 1 - Denek gruplarının ortalama ağırlıkları.(gram)

Kateterden verilen 1 ml % 1'lik lidokain ortalama olarak 1.grupta 13.0 ± 2.52 saniyede, 2. grupta 19.80 ± 4.31 saniyede, 3. grupta 26.20 ± 2.24 saniyede, 4. grupta

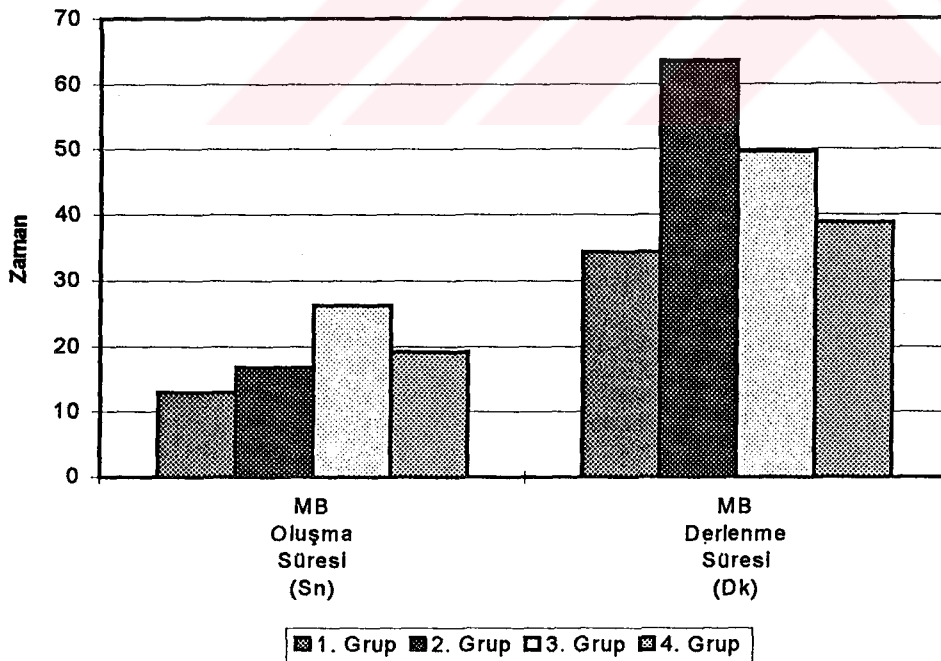
19.20 ± 4.50 saniyede (4 grup ortalaması olarak 18.80 ± 1.77 saniyede) his ve motor blok oluşturdu.

His ve motor blok ortalama olarak 1. grupta 34.40 ± 3.98 dakika, 2. grupta 63.60 ± 21.74 dakika, 3. grupta 49.60 ± 1.63 dakika, 4. grupta 38.80 ± 3.33 dakika (4 grupta ortalama 46.60 ± 5.60 dakika) devam etti.

Tüm deneklerde motor aktivite tam olarak geri döndü. Gruplar arasında 1 ml % 1'lik lidokaine bağlı his ve motor blok oluşma ve derlenme süresi bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu (Tablo 2 , Grafik 2) .

Tablo 2 - % 1'lik 1 ml Lidokaine bağlı motor blok (MB) oluşma ve derlenme süresi

	MB Oluşma Süresi (sn)	MB Derlenme Süresi (dk)
1. Grup	13.00 ± 2.52	34.40 ± 3.98
2. Grup	16.80 ± 4.31	63.60 ± 21.74
3. Grup	26.20 ± 2.24	49.60 ± 1.63
4. Grup	19.20 ± 4.50	38.80 ± 3.33



Grafik 2 - Lidokaine bağlı motor blok oluşma ve derlenme süresi

400 mikrogram (3. grup) somatostatin uygulanan denek hayvanlarında enjeksiyonu takiben bir süre devam eden sedasyon gözlemlendi(10 - 15 dakika). 4 cc serum fizyolojik uygulanan 4. grup denek hayvanlarında ise enjeksiyonu takiben 10 - 15 dakika devam eden ajitasyon gözlemlendi.

1.grupta 100 mikrogram, 2.grupta 200 mikrogram, 3. grupta 400 mikrogram somatostatin enjeksiyonunu ve 4. grupta 4 cc serum fizyolojik enjeksiyonunu takiben hiçbir denekte motor blok gözlemlenmedi.

Tüm deneklerde beslenme yönünden dikkati çeken değişiklik yoktu.

Kateter yerleştirilmesini izleyen 1. gün ilk 3 gruba sırasıyla 100, 200, 400 mikrogram somatostatin, 4. gruba 4 cc serum fizyolojik uygulamasını takiben, *formalin testi* ile yapılan analjezi kontrolünde 3. grup (400 mikrogram somatostatin) dışında diğer deneklerde ağrı skoru 2 ve 3 olarak değerlendirildi. Kontrol grubu dahil bu 3 grupta formalin enjeksiyonu sonrası ayağın yere basılmadığı (skor 2) ve sık sık yalanıp ısırıldığı (skor 3) gözlemlendi. 3. gruba dahil tüm denek hayvanlarında ise 400 mikrogram somatostatinin analjezik etkisinin belirgin olarak ortaya çıktığı saptandı (Tablo 3).

Medulla spinalis yakınına enjekte edilen somatostatinin hemodinamik etkilerini izlemek için kateter yerleştirilmesinden sonraki 2. gün, tüm gruptardaki denek hayvanlarına ilk günlük dozlar uygulandı. Uygulama sonrası kan basıncı ve kan gazları değerlerindeki değişiklikler arteriyal invaziv basınç monitorizasyonu ile kaydedildi. Kan gazları analizi için örnek kan numuneleri alındı. *Kan gazları sonuçları irdelendiğinde ;*

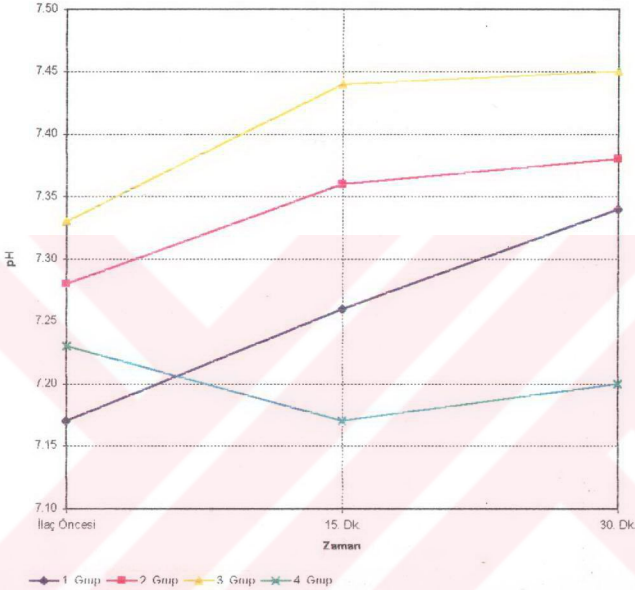
1. grupta enjeksiyon öncesi *ortalama PH* 7.17 ± 0.09 , 15.dakikada $PH 7.26 \pm 0.07$, 30.dakikada $PH 7.34 \pm 0.04$, *2. grupta* enjeksiyon öncesi $PH 7.28 \pm 0.11$, 15.dakikada $PH 7.36 \pm 0.07$, 30. dakikada $PH 7.38 \pm 0.06$, *3. grupta* enjeksiyon öncesi $PH 7.33 \pm 0.04$, 15.dakikada $PH 7.44 \pm 0.06$, 30.dakikada $PH 7.45 \pm 0.03$, *4. grupta (kontrol grubu)* enjeksiyon öncesi $PH 7.23 \pm 0.13$, 15.dakikada $PH 7.17 \pm 0.26$, 30.dakikada 7.20 ± 0.23 olarak bulundu. Kontrol grubuna (4.Grup) göre 2. ve 3. gruptaki PH değişiklikleri ve 1. gruba göre 3. gruptaki PH değişiklikleri istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0.05$). (Tablo4,Grafik 3).

Tablo 3 - Denek gruplarının toplu değerlendirilmesi

Gruplar	Ağırlık	Lokal anesteziğe bağlı motor kayıp	Katetere bağlı motor kayıp	Epidural lidokaine bağlı motor blok oluşma süresi (Saniye)	Motor blok derlenme süresi(Dakika)	1. Gün	2. Gün	Sedasyon	Ajitasyon	Enfeksiyon	Kalıcı motor kayıp	Anajjezi
1	2000	--	--	12	35	100 µg	100 µg	--	--	--	--	--
G	2	1800	--	7	40	100 µg	100 µg	--	--	--	--	--
R	3	2000	--	10	42	100 µg	100 µg	--	--	--	--	--
U	4	1850	--	22	30	100 µg	100 µg	--	--	--	--	--
P	5	2000	--	14	45	100 µg	100 µg	--	--	--	--	--
2	2000	--	--	8	38	200 µg	200 µg	±	--	--	--	--
G	7	2000	--	12	47	200 µg	200 µg	±	--	--	--	--
R	8	1750	--	30	150	200 µg	200 µg	±	--	--	--	--
U	9	1850	--	10	35	200 µg	200 µg	±	--	--	--	--
P	10	2000	--	24	48	200 µg	200 µg	±	--	--	--	--
3	2250	--	--	30	50	400 µg	400 µg	+	--	--	--	+
G	12	1750	--	18	45	400 µg	400 µg	+	--	--	--	+
R	13	2000	--	30	50	400 µg	400 µg	+	--	--	--	+
U	14	2000	--	25	48	400 µg	400 µg	+	--	--	--	+
P	15	2000	--	28	55	400 µg	400 µg	+	--	--	--	+
4	2250	--	--	10	35	SF	SF	--	+	--	--	--
G	17	1750	--	25	45	SF	SF	--	+	--	--	--
R	18	2000	--	30	28	SF	SF	--	+	--	--	--
U	19	1850	--	24	46	SF	SF	--	+	--	--	--
P	20	2000	--	7	40	SF	SF	--	+	--	--	--

Tablo 4 - Denek gruplarında kan gazlarında pH değişiklikleri ortalamaları

	1. Grup	2. Grup	3. Grup	4. Grup
İlaç Öncesi	7.17 ±0.09	7.28 ±0.11	7.33 ±0.04	7.23 ±0.13
15. Dk.	7.26 ±0.07	7.36 ±0.07	7.44 ±0.06	7.17 ±0.26
30. Dk.	7.34 ±0.04	7.38 ±0.06	7.45 ±0.03	7.20 ±0.23



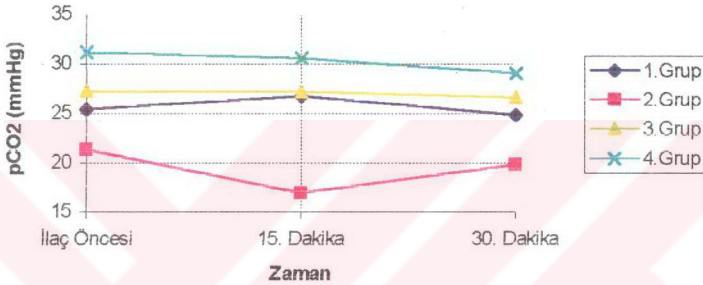
Grafik 3 - Denek gruplarında kan gazlarında pH değişiklikleri ortalamaları

Kan gazları pCO₂ değerlendirilmesi ; 1. grupta enjeksiyon öncesi 25.40 ± 2.96, 15. dakikada 26.80 ± 3.96, 30. dakikada 24.80 ± 1.48, 2. grupta enjeksiyon öncesi 21.40 ± 1.67, 15. dakikada 17.00 ± 4.79, 30. dakikada 19.80 ± 5.71, 3. grupta enjeksiyon öncesi 27.24 ± 4.04, 15. dakikada 27.22 ± 6.76, 30. dakikada 26.64 ± 5.82, 4. grupta (kontrol grubu) enjeksiyon öncesi 31.20 ± 12.96, 15. dakikada 30.62 ± 11.64, 30. dakikada 29.08 ± 11.55 mmHg olarak bulundu. 1. gruba göre 2. grup, 4. gruba göre 3. grup, 2. gruba göre 3. gruptaki pCO₂'deki değişiklikler istatistik olarak anlamlı bulundu. (p < 0.05).(Tablo 5, Grafik 4)

($p < 0.05$).(Tablo 5, Grafik 4)

Tablo 5 - Denek gruplarında kan pCO_2 değışimi ortalamaları

	1. Grup	2. Grup	3. Grup	4. Grup
İlaç Öncesi	25.40 ± 2.96	21.40 ± 1.67	27.24 ± 4.04	31.20 ± 12.96
15. Dk.	26.80 ± 3.96	17.00 ± 4.79	27.22 ± 6.76	30.62 ± 11.64
30. Dk.	24.80 ± 1.48	19.80 ± 5.71	26.64 ± 5.82	29.08 ± 11.55

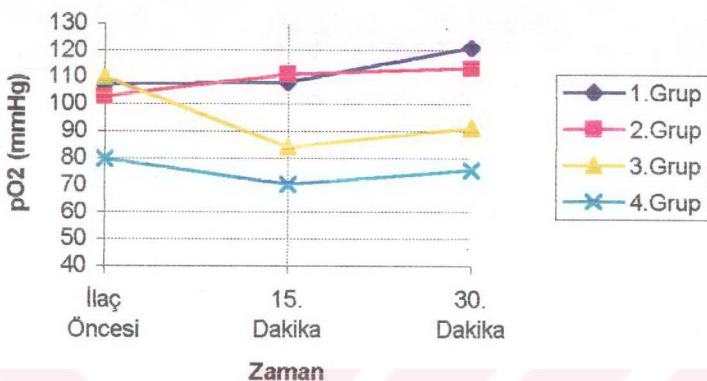


Grafik 4 - Denek gruplarında kan pCO_2 değışimi ortalamaları

Kan gazları pO_2 değışiklikleri ortalamaları ; 1. grupta enjeksiyon öncesi 107.00 ± 4.06, 15.dakikada 108.00 ± 2.12, 30. dakikada 120.80 ± 19.52, 2.grupta enjeksiyon öncesi 102.60 ± 8.74, 15.dakikada 110.80 ± 3.96, 30. dakikada 113.20 ± 12.93, 3.grupta enjeksiyon öncesi 109.76 ± 34.51, 15.dakikada 83.94 ± 10.16, 30.dakikada 90.96 ± 12.74, 4. grupta (kontrol grubu) enjeksiyon öncesi 79.72 ± 13.98, 15.dakikada 70.24 ± 22.33, 30. dakikada 75.58 ± 22.08 mmHg olarak bulundu. 4. gruba göre 1.,2.,3. gruptaki pO_2 değışiklikleri,1. gruba göre 2. gruptaki, 2. gruba göre 3. gruptaki pO_2 değışiklikleri istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0.05$),(Tablo 6 - Grafik 5).

Tablo 6 - Denek gruplarında kan pO_2 değışimi ortalamaları

	1. Grup	2. Grup	3. Grup	4. Grup
İlaç Öncesi	107.00 ± 4.06	102.60 ± 8.74	109.76 ± 34.51	79.72 ± 13.98
15. Dk.	108.00 ± 2.12	110.80 ± 3.96	83.94 ± 10.16	70.24 ± 22.33
30. Dk.	120.80 ± 19.52	113.20 ± 12.93	90.96 ± 12.74	75.58 ± 22.08

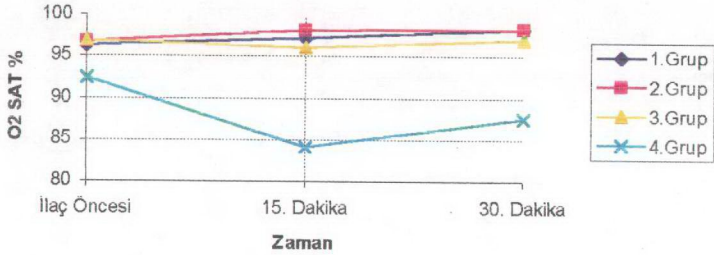


Grafik 5 - Denek gruplarında kan pO₂ değişimi ortalamaları

Kan O₂ SAT % değişiklikleri ; 1. grupta enjeksiyon öncesi 96.32 ± 0.73 , 15.dakikada 97.20 ± 0.59 , 30.dakikada 98.30 ± 0.60 , 2. grupta enjeksiyon öncesi 96.76 ± 1.56 , 15. dakikada 98.10 ± 0.55 , 30.dakikada 98.26 ± 0.48 , 3. grupta enjeksiyon öncesi 96.90 ± 1.58 , 15. dakikada 96.08 ± 2.58 , 30. dakikada 96.96 ± 1.83 , 4. grupta (kontrol grubu) enjeksiyon öncesi 92.46 ± 2.14 , 15. dakikada 84.10 ± 12.01 , 30. dakikada 87.56 ± 9.93 olarak bulundu. 1.,2, ve 3. gruptaki O₂ SAT % değerlerindeki değişiklikler 4. gruba (kontrol grubu) göre istatistiksel olarak anlamlı bulundu($p < 0.05$),(Tablo7, Grafik6).

Tablo 7 - Denek gruplarında kan O₂ SAT % değişimi ortalamaları

	1. Grup	2. Grup	3. Grup	4. Grup
İlaç Öncesi	96.32 ± 0.73	96.76 ± 1.54	96.90 ± 1.58	92.46 ± 2.14
15. Dk.	97.20 ± 0.59	98.10 ± 0.55	96.08 ± 2.58	84.10 ± 12.01
30. Dk.	98.30 ± 0.60	98.26 ± 0.48	96.96 ± 1.83	87.56 ± 9.93



Grafik 6 - Denek gruplarında kan O₂ SAT % değişimi ortalamaları

Sistolik arter basıncı(SAB) ortalama değerleri ; 1. grupta enjeksiyon öncesi

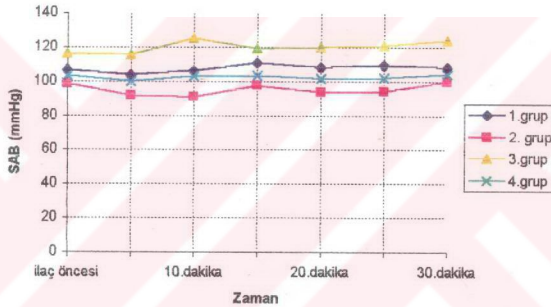
106.60 ± 8.85, 5.dakikada 103.80 ± 10.26, 10.dakikada 106.00 ± 8.57, 15.dakikada 110.80 ± 9.86, 20. dakikada 108.00 ± 11.40, 25. dakikada 109.20 ± 10.18, 30. dakikada 108.20 ± 6.61, **2.grupta** enjeksiyon öncesi 98.60 ± 12.60, 5.dakikada 91.40 ± 7.83, 10.dakikada 90.60 ± 11.63, 15.dakikada 97.20 ± 11.41, 20. dakikada 93.40 ± 8.07, 25.dakikada 94.00 ± 6.86, 30.dakikada 100.00 ± 7.94, **3.grupta** enjeksiyon öncesi 116.20 ± 2.68, 5.dakikada 115.20 ± 8.67, 10.dakikada 124.80 ± 7.26, 15.dakikada 119.00 ± 4.30, 20.dakikada 120.00 ± 10.06, 25.dakikada 120.60 ± 10.07, 30. dakikada 123.40 ± 4.98, **4. grupta (kontrol grubu)** enjeksiyon öncesi 103.20 ± 14.18, 5.dakikada 99.80 ± 11.32, 10.dakikada 102.60 ± 17.92, 15.dakikada 103.20 ± 22.40, 20.dakikada 101.60 ± 20.27, 25. dakikada 102.00 ± 21.92, 30. dakikada 104.00 ± 20.82 mmHg olarak saptandı. 4. gruba göre 2. ve 3. gruptaki , 1.gruba göre 2. ve 3. gruptaki sistolik arteriyel basınç değişiklikleri istatistiksel olarak anlamlı bulundu(p < 0.05),(Tablo 8 , Grafik 7).

Diastolik arter basıncı(DAB) ortalama değerleri ; 1. grupta enjeksiyon öncesi

73.40 ± 9.31, 5.dakikada 74.60 ± 7.97, 10.dakikada 76.40 ± 8.09, 15.dakikada 78.60 ± 6.80, 20.dakikada 80.60 ± 9.43, 25.dakikada 77.40 ± 5.77, 30.dakikada 79.20 ± 10.30, **2.grupta** enjeksiyon öncesi 63.60 ± 9.58, 5.dakikada 57.40 ± 6.69, 10.dakikada 55.60 ± 10.13, 15.dakikada 57.60 ± 9.39, 20.dakikada 57.40 ± 9.17, 25.dakikada 58.00 ± 8.00, 30.dakikada 61.40 ± 9.60, **3.grupta** enjeksiyon öncesi 81.40 ± 5.32, 5. dakikada 77.80 ±

Tablo 8 - Denek gruplarında SAB değerleri ortalamaları

	1. Grup	2. Grup	3. Grup	4. Grup
İlaç Öncesi	106.60 ± 8.85	98.60 ± 12.60	116.20 ± 2.68	103.20 ± 14.18
5. Dk.	103.80 ± 10.26	91.40 ± 7.83	115.20 ± 8.67	99.80 ± 11.32
10. Dk.	106.00 ± 8.57	90.60 ± 11.63	124.80 ± 7.26	102.60 ± 17.92
15. Dk.	110.80 ± 9.86	97.20 ± 11.41	119.00 ± 4.30	103.20 ± 22.40
20. Dk.	108.00 ± 11.40	93.40 ± 8.07	120.00 ± 10.06	101.60 ± 20.27
25. Dk.	109.20 ± 10.18	94.00 ± 6.86	120.60 ± 10.07	102.00 ± 21.92
30. Dk.	108.20 ± 6.61	100.00 ± 7.94	123.40 ± 4.98	104.00 ± 20.82



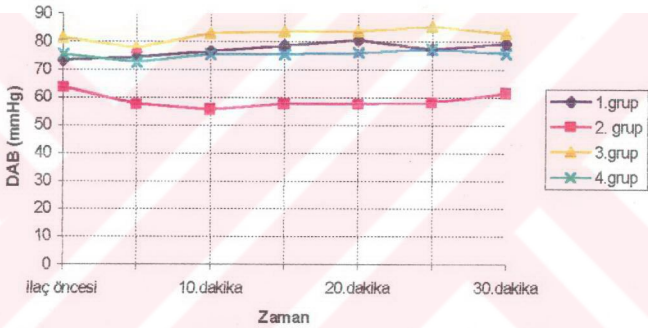
Grafik 7 - Denek gruplarında SAB değişimi ortalamaları

5.49, 10.dakikada 83.00 ± 5.61 , 15.dakikada 83.60 ± 3.78 , 20. dakikada 83.60 ± 7.12 , 25.dakikada 85.40 ± 4.93 , 30.dakikada 83.00 ± 4.30 , **4.grupta (kontrol grubu)** enjeksiyon öncesi 75.40 ± 10.09 , 5.dakikada 72.60 ± 7.12 , 10.dakikada 75.60 ± 8.90 , 15.dakikada 75.40 ± 11.61 , 20.dakikada 76.20 ± 11.76 , 25.dakikada 77.40 ± 13.72 , 30.dakikada 75.80 ± 13.21 mmHg olarak saptandı. 4. gruba göre 2. ve 3. gruptaki, 1. gruba göre 2. ve 3. gruptaki diastolik arter basıncı değişiklikleri istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0.05$) (Tablo 9, Grafik 8).

Orta arter basıncı(OAB) değerleri ; 1. grupta enjeksiyon öncesi 87.00 ± 8.49 , 5.dakikada 86.60 ± 7.70 , 10.dakikada 88.80 ± 8.64 , 15.dakikada 91.40 ± 7.70 , 20.dakikada 91.40 ± 9.02 , 25.dakikada 91.00 ± 7.78 , 30.dakikada 92.00 ± 8.34 , **2.grupta**

Tablo 9 - Denek gruplarında DAB değerleri ortalamaları

	1. Grup	2. Grup	3. Grup	4. Grup
İlaç Öncesi	73.40 ± 9.31	63.60 ± 9.58	81.40 ± 5.32	75.40 ± 10.09
5. Dk.	74.60 ± 7.97	57.40 ± 6.69	77.80 ± 5.49	72.60 ± 7.12
10. Dk.	76.40 ± 8.09	55.60 ± 10.13	83.00 ± 5.61	75.60 ± 8.90
15. Dk.	78.60 ± 6.80	57.60 ± 9.39	83.60 ± 3.78	75.40 ± 11.61
20. Dk.	80.60 ± 9.43	57.40 ± 9.17	83.60 ± 7.12	76.20 ± 11.76
25. Dk.	77.40 ± 5.77	58.00 ± 8.00	85.40 ± 4.93	77.40 ± 13.72
30. Dk.	79.20 ± 10.30	61.40 ± 9.60	83.00 ± 4.30	75.80 ± 13.21



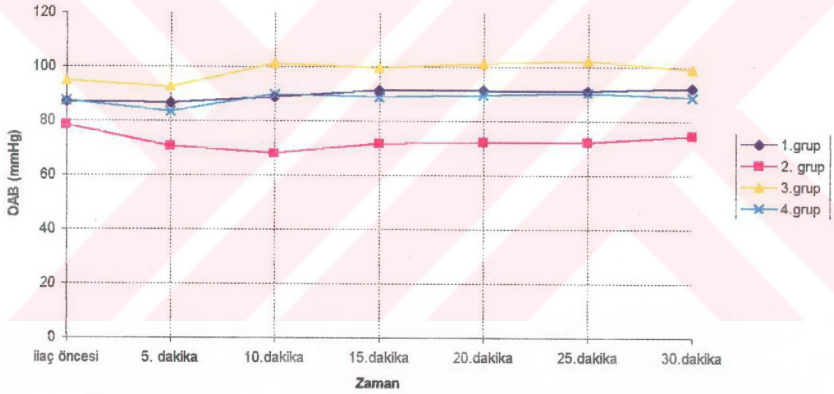
Grafik 8 - Denek gruplarında DAB değerleri ortalamaları

enjeksiyon öncesi 78.40 ± 13.61 , 5.dakikada 70.60 ± 6.35 , 10.dakikada 68.00 ± 9.62 , 15.dakikada 71.60 ± 10.06 , 20.dakikada 72.20 ± 7.03 , 25.dakikada 72.00 ± 6.52 , 30.dakikada 74.60 ± 7.80 , **3. grupta** enjeksiyon öncesi 94.80 ± 4.09 , 5.dakikada 92.40 ± 5.68 , 10.dakikada 101.00 ± 6.24 , 15.dakikada 99.40 ± 4.98 , 20.dakikada 101.00 ± 9.02 , 25. dakikada 102.00 ± 6.00 , 30.dakikada 99.00 ± 6.75 , **4. grupta (kontrol grubu)** enjeksiyon öncesi 87.40 ± 12.92 , 5.dakikada 83.40 ± 9.13 , 10.dakikada 89.80 ± 14.69 , 15.dakikada 88.60 ± 16.26 , 20.dakikada 89.60 ± 16.06 , 25.dakikada 90.20 ± 16.99 , 30.dakikada 88.60 ± 16.43 mmHg bulundu. 4. gruba göre 2. ve 3. gruptaki, 1. gruba göre

2. ve 3. gruptaki ortalama arteriyel basınç değışiklikleri istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0.05$) (Tablo 10, Grafik 9).

Tablo 10 - Denek gruplarında OAB değeri ortalamaları

	1. Grup	2. Grup	3. Grup	4. Grup
İlaç Öncesi	87.00 ± 8.49	78.40 ± 13.61	94.80 ± 4.09	87.40 ± 12.92
5. Dk.	86.60 ± 7.70	70.60 ± 6.35	92.40 ± 5.68	83.40 ± 9.13
10. Dk.	88.80 ± 8.64	68.00 ± 9.62	101.00 ± 6.24	89.80 ± 14.69
15. Dk.	91.40 ± 7.70	71.60 ± 10.06	99.40 ± 4.98	88.60 ± 16.26
20. Dk.	91.40 ± 9.02	72.20 ± 7.03	101.00 ± 9.02	89.60 ± 16.06
25. Dk.	91.00 ± 7.78	72.00 ± 6.52	102.00 ± 6.00	90.20 ± 16.99
30. Dk.	92.00 ± 8.34	74.60 ± 7.80	99.00 ± 6.75	88.60 ± 16.43



Grafik 9 - Denek gruplarında OAB değeri ortalamaları

Her ne kadar istatistik sonuçlarına göre sistolik, diastolik ve orta arter basıncı ortalama değeriindeki değışiklikler kontrol grubuna göre anlamlı olmuş da klinik olarak incelendiğinde, bu ortalama değeri hiçbir patolojik sınırlarda değildi.

Bazal değerler dikkate alındığında, tüm gruplarda 30 dakikalık izlem süresince kan pH, PO₂, PCO₂, O₂ SAT %, Sistolik Arter Basıncı, Diastolik Arter Basıncı ve Orta Arter Basıncı ortalamalarında oluşan değişiklikler istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Araştırmanın 3. gününde 1 ml %1'lik lidokain ile tüm denek hayvanlarında motor blok oluştuğu tekrar saptandı. Bu sonuç kateter lokalizasyonumuzu doğruladığı için tüm denek hayvanlarına intraperitoneal 500 mg pentothal verilerek laminektomiye izin verildi.

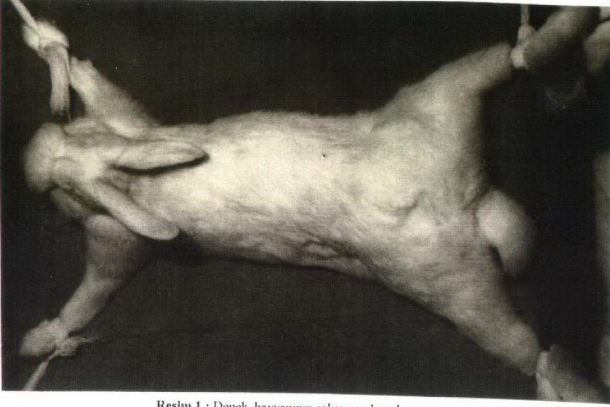
Medulla spinalisten alınan (servikal, torakal, lomber) örneklerin histopatolojik incelemesinde ;

1. Grup denek hayvanlarından alınan tüm kesitlerde histolojik yapının korunmuş olduğu saptandı. Piamater ve araknoid zarlar, ön ve arka boynuz, beyaz cevher, kök giriş, çıkış yerleri, santral kanal, myelin ve nöronlar doğal sınırlarda görüldü (Resim 4,5,6).

2. grup denek hayvanlarında da kesitlerde ön ve arka boynuz, beyaz cevher, santral kanal, piamater ve araknoid zarlar, kök giriş, çıkış yerleri, myelin ve nöronlar doğal yapıdaydı. Enfeksiyon bulguları yoktu (Resim 7,8,9).

3. Grup denek hayvanlarının medulla spinalis kesitlerinde ön ve arka boynuz, beyaz cevher, santral kanal, piamater ve araknoid zarlar, kökler, myelin ve nöronlar normal histolojik yapılarında izlendi (Resim 10,11,12).

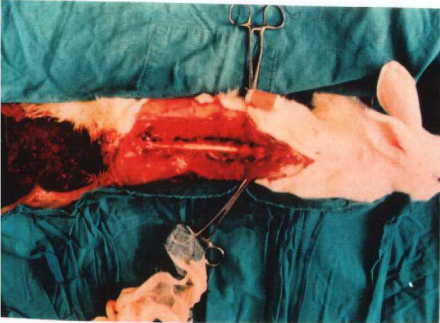
4. Grup (Kontrol Grubu) denek hayvanlarından alınan kesitlerde de doğal yapının korunduğu izlendi (Resim 13,14,15). Kontrol grubunda bir deneğin servikal medulla spinalis kesitinde leptomeninklerde yoğun enflamatuar hücre infiltrasyonu görüldü. Ancak bu denek hayvanında deney süresince klinik olarak enfeksiyon bulguları saptanmadı (Resim 16).



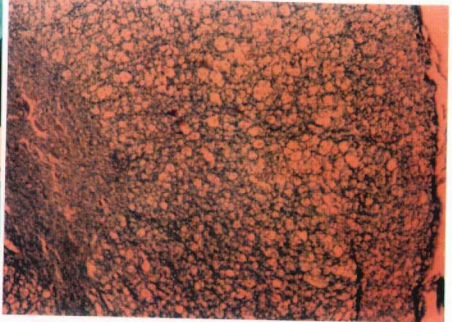
Resim 1 : Denek hayvanının çalışmaya hazırlanması.



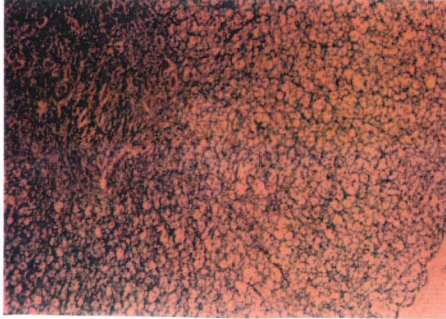
Resim 2: Laminektomi sırasında kateter ucu lokalizasyonunun doğrulanması.



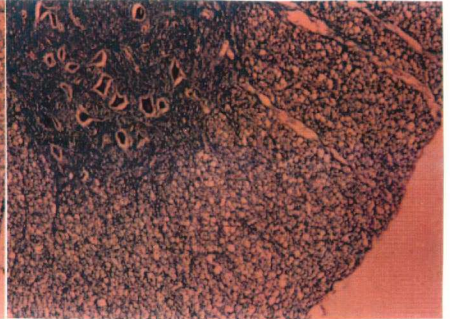
Resim 3: Laminektomi (arkadan görünüm)



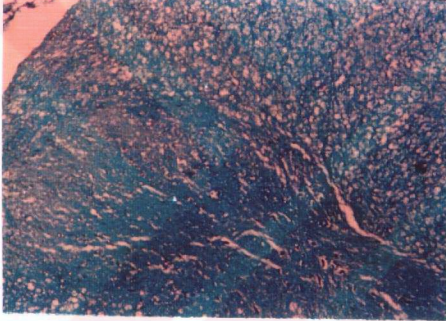
Resim 4 : 1. Grupda yer alan bir denegin servikal medulla spinalisinden hazırlanan kesitte arka boynuz ve beyaz cevherde doğal sınırlarda myelin ve nöronlar görülmektedir (LFB, X 40).



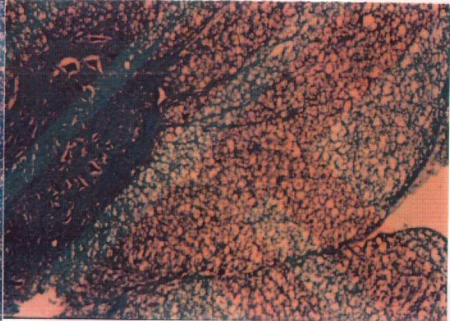
Resim 5 : 1. Grupta yer alan bir denegin torakal medulla spinalisinden hazirlanan kesitte ön boynuz ve beyaz cevherde dogal sınırlarda myelin ve nöronlar görölmektedir (LFB , X.40).



Resim 6 : 1. Grupta yer alan bir denegin lomber omuriliginden hazirlanan kesitte ön boynuz ve beyaz cevherde dogal sınırlarda myelin ve nöronlar görölmektedir (LFB , X.40).



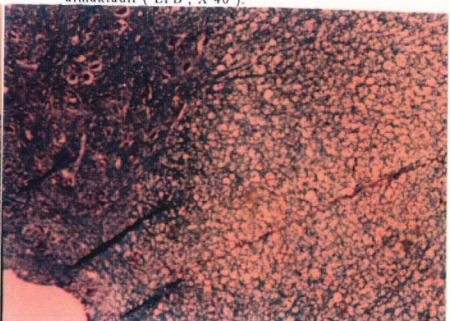
Resim 7 : 2. Grupta yer alan bir denegin servikal medulla spinalisinden hazirlanan kesitte arka boynuz ve beyaz cevherde dogal sınırlarda myelin ve nöronlar izlenmektedir (LFB , X.40).



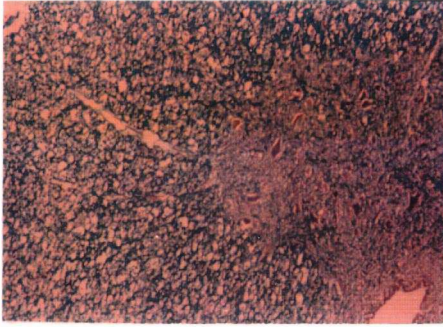
Resim 8 : 2. Grup bir denek hayvaninin torakal omuriliginden hazirlanan kesitte ön boynuz ve beyaz cevherde dogal sınırlarda myelin ve nöronlar görölmektedir. Ayrıca sol alt köşede santral kanal ve sağ altta santral sulcus yer almaktadır (LFB , X.40).



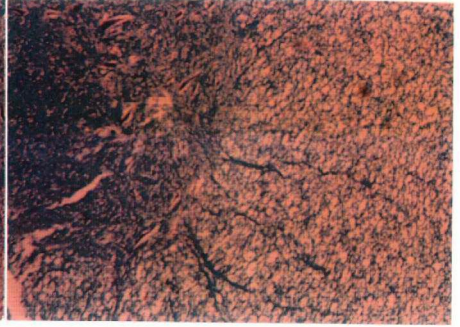
Resim 9 : 2. Grupta yer alan bir denegin lomber medulla spinalisinden hazirlanan kesitte ön boynuz , beyaz cevherde normal histolojik yapıda myelin ve nöronlar görölmektedir (LFB , X.40).



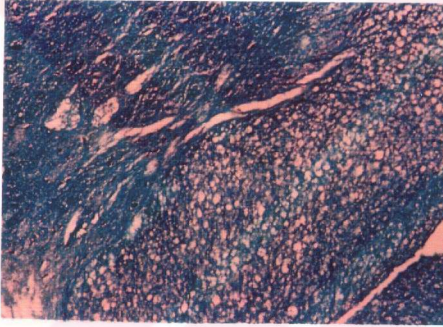
Resim 10 : 3. Grupta yer alan denek hayvanlarından birinin servikal omuriliginden hazirlanan kesitte ön boynuz ve beyaz cevherde normal histolojik yapıda myelin ve nöronlar görölmektedir. Ayrıca sol alt köşede dogal görünümde santral kanal yer almaktadır(LFB,X40)



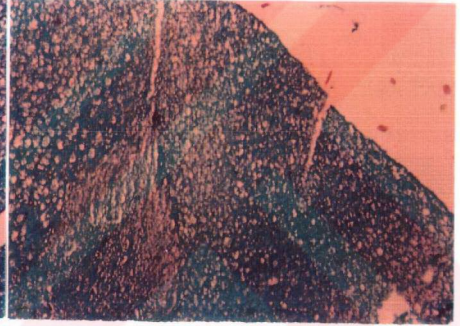
Resim 11 : 3. Grup denek hayvanlarından birinin torakal medulla spinalis kesitinde ön boynuz ve beyaz cevherde doğal sınırlarda myelin ve nöronlar izlenmektedir. Ayrıca sağ alt köşede santral kanal yer almaktadır (LFB, X 40).



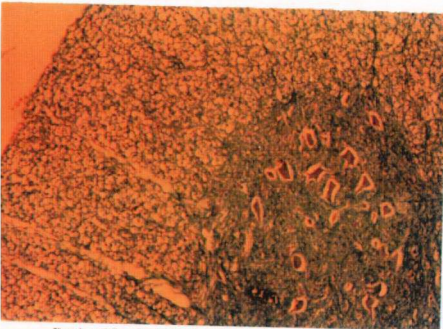
Resim 12 : 3. Grup denek hayvanlarından birinin lomber medulla spinalis kesitinde ön boynuz ve beyaz cevherde doğal sınırlarda myelin ve nöronlar görülmektedir (LFB, X 40).



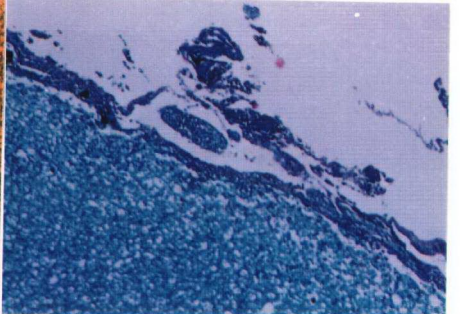
Resim 13 : 4. Grupda (kontrol grubu) yer alan bir denegin servikal medulla spinalisinden hazırlanan kesitte arka boynuz ve beyaz cevherde doğal sınırlarda myelin ve nöronlar görülmektedir (LFB , X 40).



Resim 14 : 4. Grup (kontrol grubu) denek hayvanlarından birinin torakal medulla spinalisinden hazırlanan kesitte arka boynuz ve beyaz cevherde doğal sınırlarda myelin ve nöronlar görülmektedir (LFB , X 40).



Resim 15 : 4. Grupda (kontrol grubu) yer alan bir denegin lomber medulla spinalisinden hazırlanan kesitte arka boynuz ve beyaz cevherde doğal histolojik yapıda myelin ve nöronlar görülmektedir (LFB , X 40).



Resim 16 : 4. Grup (kontrol grubu) denek hayvanlarından birinin servikal medulla spinalis kesitinde leptomeniniklerde yoğun enflamatuvar hücre infiltrasyonu görülmektedir (LFB , X 40).

Tartışma

İntratekal veya epidural morfin uygulamasını takiben uzun ve mükemmel analjezi sağlanabileceği 1979'dan beri bilinmektedir. Ayrıca diğer birkaç opioid ve klonidinle de analjezi sağlanabileceği gösterilmiştir. Spinal kordun yakınına uygulanan ilaçların lokal toksik etkileriyle ilgili çok daha fazla çalışmalara gerek vardır. Literatürde epidural uygulamayı takiben nörotoksikolojik araştırmalar çok azdır. Oysa epidural kateterizasyon insanlarda anestezi ve ağrı tedavisi amacıyla en sık kullanılan metotlardan biridir. Ancak bir ilacın insanlarda epidural kullanımına karar verebilmek için, öncelikle hayvanlarda bir dizi nörotoksikolojik incelemelerinin yapılıp, güvenli olduğunun saptanması gereklidir^{29,51}. Bu araştırmanın bir amacı da nörotoksisite araştırmalarındaki eksikliği gidermektir.

Epidural kateterizasyon için kullanılan büyük hayvanlar köpek, keçi ve Gine domuzlarıdır. *Feldman ve arkadaşlarının*⁽²⁹⁾ bir çalışmada köpeklerde subaraknoid motor ileti blokaj süreleri insandaki spinal anestezide belirtilen değerlerle benzer bulunmuştur. Bu nedenle köpeklerdeki spinal anestezi tekniği, insanda lomber epidural kateterizasyon ve spinal anesteziyi etkileyebilecek faktörleri incelemede yararlı bir model olarak kullanılabilir. Ancak kullanılan bu büyük hayvanlar hem pahalıdır, hemde özel laboratuvar donanımı gerektirirler. Temini kolay ve ucuz olan ratlar ise, uzun süreli epidural kateterizasyon için yeterince stabil değildirler. Yaklaşık 10 günde kateter fibröz dokuyla tıkanabilir. Tavşanlarda ise fonksiyonel kronik epidural kateterizasyon ve nörotoksisite araştırma metodları geliştirilmiştir. Tavşanlar ratlara göre daha büyük ve stabildir. Büyük hayvanlara göre daha ucuzdur ve çok özel laboratuvar donanımı gerektirmezler²⁹. Bu nedenle bu çalışmada denek hayvanı olarak tavşan kullanıldı.

Yaksh ve arkadaşları⁽⁵⁰⁾ tavşanlarda spinal subaraknoid mesafenin kronik kateterizasyonun atlanto-oksipital membrandan yapılabileceğini tarif ettiler. Ancak bu yöntemle kateterizasyonda iğnenin girişi sırasında tavşan retrakte olursa iğne sinir hasarına, damar zedelenmesi ve kanamaya neden olabilir. Yine kateterin kendi yaptığı obstrüksiyona bağlı ilacın santral yayılımının engellendiği iddia edilmektedir. Yazarlar tarafından

uygulanması kolay bir yöntem olarak tarif edilmiştir. Dört ay boyunca bu implant tavşan ve ratlar tarafından tolere edilmiştir⁵⁰.

Lomber yaklaşımla da (L₄₋₇ seviyesinden) epidural kateterizasyon cilt insizyonunu ve ligamentum flavuma kadar diseksiyonu takiben bildirilmiştir. Bu metodla kateterizasyonda medulla spinalis ve dura zedelenebilir. Atlanto oksipital yaklaşıma göre daha az nörolojik hasara neden olur²⁹.

Bu araştırmada uygulaması kolay ve avantajları olan, kaudal epidural kateterizasyon yöntemi kullanılmıştır. Bu metodla kateter yerleştirilmesine bağlı malpozisyonlar, enfeksiyon, diskonneksiyon, tıkanma sık izlenmez ve kateter uzun süreli kalabilir. Kaudal yolla epidural kateterizasyon Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Deneysel Hayvan Laboratuvarı Araştırma Merkezinde *Arkan ve arkadaşları*⁽²⁾ tarafından geliştirilmiştir.

Santral sinir sistemine farmakolojik ajanların direkt uygulanması, kan-beyin bariyerinin engellemesi olmaksızın daha güçlü nörofarmakolojik etki elde etmeyi sağlar. Bu etkinin bilinmesi opioidler, klonidin ve peptidler gibi farklı analjeziklerin uzun süreli spinal kullanımına yol açmıştır. Kronik intraventriküler ve spinal ilaç kullanımı kanser dışında, spastik nörolojik hastalıklar, amyotrofik lateral skleroz, Alzheimer Hastalığını da içeren birçok hastalıkta da yaygın kullanım alanı bulmuştur. Spinal uygulanan ajanlar, kronik uygulamanın meninkslere, sinir köklerine ve spinal kordun kendisine toksik olduğu bilinmesine karşın insanlarda kullanılmıştır. Hayvanlardaki nörotoksisite çalışmalarının yayınlanması bu eksikliği kapatacaktır. Birçok araştırmacı kronik spinal kanülasyonun ve ilaç uygulamasının farklı hayvan modellerinde subaraknoid ve epidural mesafede yoğun değişiklikler ortaya çıkardığını bildirmişlerdir. Değişiklikler spinal kord ve sinir köklerine komşu massif fibrozisi ve epidural granülasyonu içerir. Spinal parankimal infarkt, abse ve kateterin kendine bağlı toksik reaksiyonlar da bildirilmiştir. Bu nedenle daha fazla reaksiyon ortaya çıkaran polietilen kateterlerin yerini silikon kateterler almıştır. Pahalı teknik olanaklar istediği halde invivo incelemeler nörotoksisite ile ilgili çözülmeyen sorulara cevap verebilmek için gereklidir¹¹.

İlaçların nörotoksisitesinin araştırılması için, ya çok sayıda denek hayvanına klinik dozlar kullanılır, ya da az sayıda denek hayvanına yüksek dozlar kullanılır¹⁶.

Hayvanlarda değişik ağrı ölçüm metodları mevcuttur. Formalin testi hayvanlarda ağrı modeli oluşturmak için geliştirilmiş ve uygulaması kolay bir testtir. Bifazik ağrı oluşturur¹⁵. Bu araştırmada antinosiseptif etki ve sistemik hemodinamik değişiklikler farklı günlerde araştırıldı. Çünkü uyarılar ve hareketlerle yapılan formalin testi hemodinamik parametreleri olumsuz etkileyebilir.

İntravenöz somatostatin tedavisinde kan-beyin bariyeri penetrasyonu önlediği için hiçbir yan etki gözlenmemektedir⁹.

Somatostatin santral sinir sisteminde özellikle primer duysal nöronlarda yaygın olarak bulunur. Deneysel çalışmalarında somatostatinin epidural ve intratekal uygulamasının ağrıyla ilgili davranışları etkilediği gösterilmiştir^{30,31,37,41}.

İlk olarak ratlarda yapılan deneysel çalışmalar somatostatinin beyin omurilik sıvısına verildiğinde analjezik etkisi olabileceğini göstermiştir^{10,37}.

Bu araştırmada, tavşanlar için epidural somatostatinin analjezik dozu ile ilgili yayın olmaması nedeniyle, değişik somatostatin dozları deneklere epidural yoldan denendi. Somatostatinin tavşanlarda epidural yolla uygulandığında analjezik dozu 400 mikrogram olarak bulundu.

Son çalışmaların bazılarında yazarlar somatostatinin intratekal uygulandığında nörotoksik potansiyeli olduğunu göstermişlerdir^{21,28,30,31}.

Ancak insanlarda somatostatinin intratekal ve epidural uygulamasında analjezi etkisi dışında herhangi bir yan etki gösterilmemiştir^{9,10,31}.

Yapılan çalışmalarda eşit antinosiseptif yanıt elde etmek için intratekal/epidural doz oranı 1/20 - 1/30 olarak saptanmıştır³¹. *Mallenholt ve arkadaşlarının*⁽³¹⁾ çalışmasında, ratlarda intratekal ve epidural yolla somatostatin uygulamasından 10 dakika sonra aljezik uyarılara maksimal blok etki gösterilmiştir. Opioidler için de bu süre aynıdır. Ratlarda intratekal uygulanan somatostatinin 10 mikrogramın altındaki dozlarına antinosiseptif yanıt yoktur. 10-15 mikrogram dozlarda ise belirgin antinosiseptif yanıt mevcuttur. Ancak bu dozlarda enjeksiyondan 1 dakika sonra başlayıp 30 dakikadan kısa süren kalçayı etkileyen flask paralizi ortaya çıkmaktadır. Epidural olarak 250 mikrogram doz ratlarda antinosiseptif etkilidir ; ancak bu dozu aşmamak gerekmektedir. Çünkü bu dozun üstündeki dozlarda yine flask paralizi oluşmaktadır. Araştırmacılar kontrol gruplarındaki hiçbir ratta flask paralizi görmediklerini de bildirmişlerdir.

Aynı çalışmada intratekal somatostatin uygulanan ratlarda nöropatolojik lezyon izlenmemiştir. Ancak epidural 400 mikrogram somatostatin uygulanan bir ratta hafif nöronal nekroz, epidural yolla 400 ve 500 mikrogram somatostatin uygulanan 2 ratta hafif enflamatuar hücre reaksiyonu ve dejenerasyon, yine epidural yolla somatostatin uygulanan bazı ratlarda hafif spinal kord konjesyonu bildirilmiştir³¹. Bazı ratlarda 24 saat sonra bile antinosiseptif etki gösterilmiştir. Bu uzamış etki somatostatinin serebrospinal sıvıdaki yavaş distribüsyonu ve eliminasyonuna bağlanabilir. Somatostatin santral sinir sisteminde serebrospinal sıvıda sinir dokusuna bağlanır, vasküler emilir ve peptidazlar tarafından metabolize edilir. Benzer fenomenler daha önce opioidler, peptidler ve somatostatin analogları için de gösterilmiştir^{12,31}.

Epidural somatostatin bolus enjeksiyondan 10 dakika sonra antinosiseptif etki gösterir. Epidural bolus enjeksiyondan sonra, çok az bir kısım 50 dakika sonra intratekal bölüme geçebilir. Ancak bu geçiş hızı dura kalınlığı ile ilgilidir ve ratlarda dura incedir. Peptidler santral sinir sistemine kan yolu ile de geçebilirler. Bu bulgulara göre epidural yolla uygulanan somatostatinin, intratekal yolla uygulamaya göre daha az potent olduğu ve daha az nörotoksik olduğu söylenebilir³¹.

Mallenholt ve arkadaşlarının⁽³⁰⁾ bir başka çalışmasında somatostatinin antinosiseptif etkisi ratlarda intratekal enjeksiyon sonrası değerlendirilmiştir. Bu peptidin doza bağımlı olarak antinosisepsiyon, arka bacak paralizisi ve spinal kordda nöron hasarına yol açtığı tesbit edilmiştir. Antinosisepsiyon için eşik değeri olan 10 mikrogram somatostatin dozu, kronik motor zedelenmeye yol açacak dozdan (30 mikrogram), daha düşük bulunmuştur. Sonuç olarak bu araştırmacılar somatostatinin nörotoksik potansiyeli olduğuna karar vermişlerdir.

Çeşitli çalışmalarda somatostatinin nöronal nekrotik etkisinin yüksek dozlardan çok kullanım süresi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir^{30,31}.

Opioid peptidi BAM 18 ve morfin CCK 8 için de intratekal uygulamayla benzer analjezik etkiler belirtilmiştir. Bu ajanlar ile nöronal hasarın olası sebebi vazokonstrüksiyon ve buna bağlı spinal kord iskemisidir^{19,31}.

Razek ve arkadaşlarının⁽³⁷⁾ çalışmasında önceden naloksan verilen ratlarda analjezik etki önlenmiş, ancak somatostatine bağlı nöbetler önlenememiştir. Bu da somatostatinin opioid reseptörleri üzerinden analjezik etki gösterdiğini düşündürmektedir.

Somatostatinin ratlarda analjezi mekanizmasının opioid reseptörleri üzerinden olduğu düşünüldüğü halde, postoperatif 2 hastaya naloxan verilmesi somatostatinin analjezik etkisini geri döndürmemiştir. Son zamanlarda somatostatin reseptörlerinin santral sinir sisteminde bulunduğu gösterilmiştir. Bu nedenle somatostatinin kendine ait reseptörler üzerinden etkili olabileceği ileri sürülmüştür⁹.

Chrubasik ve arkadaşlarına⁽¹⁰⁾ göre somatostatinin santral sinir sisteminde önemli fizyolojik rolleri vardır. Bunlardan biri analjezi sağlanmasıdır. Büyük bir olasılıkla opioid reseptörleri üzerinden olmaktadır. Öncelikle ratlar ve köpeklerde somatostatinini denemişlerdir. Daha sonra intravenöz infüzyonla peptik ülser kanamalı ve gastrointestinal fistüllü hastalarda 16 gün 250 mikrogram/saat kullanım sonucu yan etki görmemişlerdir. Bunun üzerine kurumlarının ve hastalarının iznini alarak klinik incelemeler yapmışlardır. 250 mikrogram somatostatin bolus intraventriküler yolla terminal kanser hastalarında morfinin geçiremediği ağrıyı, 5 dakika içinde başlayan etkiyle 4 saat süreyle geçirmiştir. Yine 250 mikrogram bolus ve 10 mikrogram / saat sürekli intratekal somatostatin uygulamasının, intratekal morfine göre daha etkili olduğunu göstermişlerdir. Uzun süreli intratekal somatostatin uygulamasına bağlı hiçbir yan etki saptanmamıştır. Bu araştırmacılar aynı çalışmalarında somatostatine bağlı analjezik etkinin opioid antagonisti naloxan verildiğinde devam ettiğini göstermişlerdir. Bu bulguların sonucunda epidural, intratekal, intraventriküler yolla somatostatin uygulamasının kuvvetli analjezi sağladığını ve akut ve kronik ağrıyı gidermede morfin kadar etkili olduğunu saptamışlardır. Ancak etki mekanizmasını morfinden farklı olduğuna karar vermişlerdir. Epidural somatostatin uygulanan hastalarda sedasyon izlenmemiş ve hastalar postoperatif olarak alert ve koopere kalmışlardır.

Chrubasik ve arkadaşları⁽⁹⁾ bir başka çalışmalarında epidural somatostatinin erken postoperatif periyotta morfin kadar etkili analjezi sağladığını göstermişlerdir. Abdominal cerrahi sonrası 8 hastaya epidural olarak 250 mikrogram bolus ve takiben 125 mikrogram /saat epidural infüzyon uygulamışlardır. İnfüzyon postoperatif 2. gün saat 20.⁰⁰'ye kadar devam etmiştir. Bolus enjeksiyonu takiben 15. dakika analjezik etki başlamış ve infüzyon süresince hiçbir hastada ek analjezik ihtiyacı olmamıştır. İntraoperatif analjezik olarak somatostatin uygulandığında kalp atım hızı, kan basıncı ve solunumda hiçbir değişiklik gözlemlenmemiştir. Hastaların hiçbirinde yan etki ve komplikasyon

saptanmamıştır. Bu araştırmacılar 24 saatte 6 mg epidural somatostatinin 2 haftadan daha uzun süreli analjezi sağladığını iddia etmektedirler. Epidural uygulanan somatostatinin teorik olarak küçük bir kısmı duraya penetre olabilmesine karşın serobrospinal sıvıya geçebilen bu çok küçük somatostatin konsantrasyonu potent analjezi sağlamak için yeterlidir. İntratekal olarak kanser hastalarında analjezi amacıyla 50 mikrogram/saat somatostatin 60 gün boyunca kullanılmış ve yeterli analjezi sağlamıştır.

Aynı görüş doğrultusunda *Penn ve arkadaşlarının*⁽⁴⁰⁾ çalışmasında insanlarda intratekal yolla verilen somatostatinin ciddi kanser ağrılarını önlediği gösterilmiştir. İntratekal ve intraventriküler 40 mikrogram/saat somatostatin nörotoksik bulunmamıştır. Oral opioidlerle tedavi edilemeyen kanser hastalarına 13 - 91 gün boyunca intratekal 5³ - 20 mikrogram/saat octreotide verildiğinde santral ve sistemik yan etki olmaksızın analjezi sağlanmıştır. Buda octreotide'in potent bir analjezik olduğunu düşündürmektedir.

Carli ve arkadaşlarının⁵, Mallenholt ve arkadaşlarının³¹ çalışmalarında insanlarda epidural yolla 1 mg somatostatinin yan etki göstermeksizin analjezi sağladığı bildirilmiştir.

Chrubasik ve arkadaşlarının⁽⁶⁾ diğer bir çalışmasında köpeklere epidural yolla 3 mg somatostatin uygulamadan önce ve uygulamadan 2 saat sonra intratekal somatostatin konsantrasyonu radyoimmunoassay ile ölçülmüştür. Epidural bolus 3 mg somatostatin uygulamasından 50 dakika sonra intratekal alanda somatostatin en yüksek konsantrasyonda bulunmuştur. 120 dakika sonra ise seviye düşmüştür. Köpeklerde morfin epidural alandan % 12 oranında intratekal alana geçebilirken, somatostatin için bu oran % 0.02 oranında gerçekleşmiştir. Ancak bu doz bile somatostatinin spinal kord etkileri için yeterli bulunmuştur. Epidural yolla somatostatin bolus enjeksiyonlarının antinosiseptif etkisi çabuk gerçekleşmektedir. Ancak bu etki kısa sürmektedir. Bu nedenle somatostatinin akut ve kronik ağrıdaki kullanımı spinal infüzyonla daha başarılı sonuçlar vermektedir .

Bazı hayvan çalışmalarında somatostatinin spinal dokuda, analjezi oluşturacak dozun altındaki dozlarda irreverzibl olumsuz değişikliklere yol açabileceği iddia edilmektedir^{21,22,23,28,30}. Nitekim *Yaksh*⁽⁵²⁾ insanlar üzerinde somatostatinin analjezik amaçlı kullanımını eleştirmektedir. *Desborough ve arkadaşlarının*⁽¹⁴⁾ araştırmasında ise epidural somatostatine bağlı nörolojik sorunlara rastlanmamıştır.

Ancak *Gauman ve arkadaşlarının*⁽²³⁾ çalışmasında termal kutanöz nosisepsiyon, davranış, motor fonksiyon ve spinal kord histopatolojisi, intratekal somatostatin (100 mikrogram), somatostatin analogu BIM 23003 (100 mikrogram), somatostatin analogu SMS 201 - 995 (100 mikrogram), Substans P analogu (10 mikrogram) ve dynorphin A (20 nmol) uygulaması sonrası değerlendirilmiştir. Tüm peptidler ciddi nörotoksosite göstermişlerdir. Nörotoksik etki bu çalışmada, flask paralizi, lomber spinal nöron dejenerasyonu, ek olarak meninks ve spinal gri cevherde inflamatuvar reaksiyon görülmesi ile belirlenmiştir. Bu çalışmada *histopatolojik değişikliklerin 24 saat içinde geliştiği tesbit edilmiştir*. Aynı zamanda nörotoksik dozlarda antinosiseptif yanıt saptanmıştır.

Deney sonunda denek hayvanları yüksek doz pentobarbital ile öldürülüp, lomber, torakal, servikal spinal kord kesitleri alınmıştır. Kesitler 1 - 3 hafta % 10 formalin solüsyonunda bekletilip, 10 mikronluk kesitler alınıp *Luxol Fast Blue* ile boyanıp incelenmiştir^{21,22,23}.

Bu araştırmada da üçüncü gün denek hayvanları yüksek doz pentothal ile öldürülüp, lomber, torakal ve servikal spinal kord kesitleri alındı. Bu süre literatürde belirtilen histopatolojik değişiklik için gerekli 24 saatlik süreden uzun ve yeterliydi²³. Kesitler literatürde belirtildiği gibi 1 hafta % 10'luk formalin solüsyonunda bekletilip, yine literatürle uyumlu olarak *Luxol Fast Blue* ile boyanıp histopatolojik değişiklik araştırıldı^{21,22,23}.

Histopatolojik incelemede tüm denek hayvanlarının servikal, torakal, lomber spinal kord kesitlerinin hiçbirinde histopatolojik değişikliğe rastlanmadı. Sadece kontrol grubundaki bir denek hayvanının servikal spinal kord kesitinde leptomeninkslerde yoğun inflamatuvar hücre infiltrasyonuna rastlandı. Kontrol grubu olması nedeniyle bu değişiklik kateter enfeksiyonu veya kateterden verilen serum fizyolojik solüsyonunun kontaminasyonu ve servikal yayılımı ile açıklanabilir. Çünkü *Gaumann ve arkadaşlarının*⁽²³⁾ çalışmasında intratekal saline bağlı hiçbir motor ve davranış değişikliğine rastlanmamıştır. Yine bu konu ile ilgili araştırmalarda intratekal salin uygulamasına bağlı ratların spinal kord kesitlerinde histopatolojik incelemelerde değişiklikler saptanmamıştır²¹.

Bu araştırmada kontrol grubuna uygulanan epidural serum fizyolojik solüsyonuna bağlı ajitasyon gözlemlendi. Bu literatürle uyumlu değildi. Kontrol grubundan alınan spinal kord kesitlerinde yapılan incelemede de histolojik değişiklik yoktu. Kontrol grubuna göre epidural somatostatin uygulanan diğer üç gruptaki sistolik, diastolik ve orta arteriyel basınç değişiklikleri istatistik olarak anlamlı görünmesine rağmen, klinik olarak incelendiğinde bu değişimin patolojik sınırlarda olmadığı görüldü. Gruplardaki sistolik, diastolik ve orta arteriyel basınç değerleri ortalamaları bazal değerleriyle karşılaştırıldığında, yarım saatlik gözlem süresince izlenen değişim istatistiksel olarak da anlamlı bulunmadı.

Somatostatin spinal korda yakın uygulanırsa olası toksisite göstergesi bulgular, kardiovasküler ve solunum deprese edici etkilerdir. Bu depresan etkiler büyük olasılıkla somatostatinin medüller solunum merkezine inhibitör etkileri ile ortaya çıkmaktadır. Ratlarda intratekal uygulanan somatostatine bağlı enjeksiyondan 2 saat sonra generalize nöbet gözlemlenmiştir. Bu 2 saatlik dönem ilacın santral redistribüsyonu ve beyindeki olası somatostatin reseptörleriyle etkileşimi düşündürmektedir ²³.

Gaumann ve Yaksh'in ⁽²¹⁾ başka bir çalışmasında ratlarda intratekal yolla uygulanan 30 ve 100 mikrogram somatostatin dozlarının antinosiseptif etkileri ile nörotoksik etkileri arasında hiçbir güvenlik aralığı olmadığı bildirilmiştir .

Gaumann'in ⁽²³⁾ çalışmasında olası analjezik etkinin, somatostatinin spinal kord arka boynuzda yaptığı nöronal hasara (duysal afferentleri zedeleyerek) bağlı olabileceği iddia edilmektedir . Nörotoksik etki mekanizmasının somatostatin reseptörleri üzerinden olabileceği de düşünölmektedir. Ancak diğer reseptör sistemleri ile ilgili olabileceği de bildirilmiştir .

Somatostatin opioid reseptörleri üzerine parsiyel agonist-antagonist etki gösterir. Bu da potansiyel antinosiseptif etki ile alakalı olabilir. Ancak nörotoksisiteye katkısı bilinmemektedir ^{14,22,23}.

Glutamatla uyarılan nöronal aktivite somatostatin tarafından aktive edilir. Glutamat gibi ajanların uygulanması hücre membranında uzun süreli depolarizasyona yol açmaktadır. Uzun süren depolarizasyon hücre yapısında değişikliklere yol açmaktadır (intraseöüller kalsiyumda artış, fosfolipaz aktivitesinde artış, süperoksitlerin ortaya çıkması).

Bu da az yada çok kalıcı hücre disfonksiyonuna yol açabilir . Somatostatinin opioid reseptör antagonizmasına bağlı olarak, eksituar aminoasidlerin uyardığı nöronal deşarj üzerine opioid inhibitör etkiler azalmış olabilir. Dolayısı ile eksituar aminoasidlerin aracılık ettiği nörotoksik etkiler artmış olabilir. Nörotoksisite artışına başka bir etki mekanizması olarak spinal kord kan akımı azalması da ileri sürülmüştür. *Gaumann ve arkadaşları*⁽²³⁾ potansiyel nörotoksik etkisi olması ve inandırıcı antinosiseptif etkisi olmadığını ileri sürerek somatostatinin klinik kullanımını önermemektedirler. Spinal nöral dejenerasyon motor zedelenme olmadan da gelişebilir. Bu yüzden arka bacak flask paralizisi nörotoksisitenin kaba bir değerlendirmesi olabilir. Kedilerde 2 mg somatostatin arka bacakta motor disfonksiyona yol açar ve analjezik etkisi yoktur²².

Histopatolojik incelemede farelerde ve kedilerde fokal demiyelinizasyon izlenmiştir. Bu veriler somatostatinin nörotoksik etkilerini desteklemektedir. Zararsız dozlarda antinosiseptif yanıt olmadığını göstermektedir²².

• *Somatostatinin olası nörotoksik etkilerini özetlersek;*⁽²²⁾

1. Spinal kord kan akımında azalma,
2. Hücre metabolizmasındaki değişiklikler,
3. İrreverzibl depolarizasyona bağlı nöronal membran hasarıdır.

Somatostatinin Leu-Enkefalin parçalanmasını önlediği de bildirilmiştir. Bu yolla antinosisepsiyon sağlıyor olabilir. Kedilerde somatostatin uygulamasını takiben epinefrin plazma seviyelerinde artış olmaktadır. Bu sempatik aktivasyon, intratekal somatostatine nonspesifik bir stress cevabını yansıtabileceği gibi, somatostatinin interomedial hücre kolonundaki sempatik nöronlara direkt etkisi ile de alakalı olabilir²².

Desborough ve arkadaşlarının⁽¹⁴⁾ çalışmasında insanlarda (kolesistektomi hastalarına) epidural somatostatin uygulamasına bağlı (6 saat sonra bile), kan basıncı ve kalp hızında anlamlı değişiklik olmamıştır. Epidural morfinin aksine solunum depresyonu da izlenmemiştir. Çalışmalarında somatostatinin operasyona hemodinamik yanıtları baskıladığını göstermişlerdir.

Carli ve arkadaşlarının⁽⁵⁾ çalışmasında ASA I ve II 25 hasta 3 gruba ayrılmış; 1.Gruba 1 mg somatostatin + 2 ml serum fizyolojik, 2.Gruba 1 mg somatostatin + 10 ml serum fizyolojik, 3.Gruba 250 mikrogram bolus ve takiben 125 mikrogram / saat infüzyon

olacak şekilde somatostatin epidural yolla uygulanmıştır. Tüm gruplarda yaklaşık 15. dakikada başlayan ve 1. ve 2. Grupta 70 dakika, 3.Grupta ise infüzyon nedeniyle sürekli analjezi olduğu gösterilmiştir. Yine tüm gruplarda somatostatin verilmeden önce ve somatostatin verildikten 30 ve 90 dakika sonra yapılan end tidal CO₂, solunum frekansı, dakika ventilasyonu ve dakika ventilasyonu/ end tidal CO₂ oranı ölçümlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik olmadığı bu araştırmacılar tarafından gösterilmiştir.

Gaumann ve Yaksh'in⁽²¹⁾ çalışmasında 8 ratta 100 mikrogram intratekal yolla somatostatin uygulamasını takiben kalp hızı ve kan basıncı incelenmiştir. 4 rat hızlı kardiovasküler kollapsa bağlı ölmüştür. Ölüm öncesi 3-10 dakika içinde orta arteriyel basınçta anlamlı bir yükselme izlenmiştir. Daha sonra solunum arresti gelişmiştir. Diğer ratlarda ise enjeksiyon sonrası 3 dakika içinde kan basıncında yükselme izlenmiştir. İntratekal diğer analjezik ajanların aynı volümde uygulanması hiçbir hemodinamik değişikliğe yol açmamıştır. Bu erken dönemdeki stimülasyonun sebebi somatostatinin lomber spinal uygulaması ile uyarılan nosiseptif stimülasyonun algılanması olabilir. Bu da somatostatinin ağrı yollarında bir transmitter olduğunu düşündürmektedir. İnsanlarda ise eksitasyon bulguları görülmemiştir. Bunun nedeni düşük dozlarda tek enjeksiyonun (250 mikrogram) uygulanmış olmasına bağlı olabilir.

Long'un⁽²⁸⁾ çalışmasında somatostatin ratlarda lomber spinal korda subaraknoid uygulandığında doza bağlı nörolojik defisitler oluşturmuştur. Düşük farmakolojik dozlarda (1.6 - 3.1 nmol İntratekal) somatostatin sadece geçici defisitler yaparken, yüksek dozlarda (6.2 - 25 nmol intratekal) kalıcı defisite yol açmıştır. Bu da arka bacaklarda ve kuyrukta motor ve duysal zedelenme, arka bacak ödemi, priapizm, mesane atonisi ve üriner inkontinans ile belli olmuştur. Önceden somatostatin reseptör antagonisti 0.3 nmol verilirse 3.1 - 6.2 nmol'lük somatostatin dozlarının arka bacak paralitik etkileri bloke olmuş ve 12.5 nmol'lük dozdaki nörolojik iyileşme anlamlı oranda artmıştır. Ancak yüksek doz antagonist kullanımı kendi de arka bacak paralizisine yol açmıştır. Nöroanatomik incelemeler 25 nmol somatostatin ile paralize edilen ratların lumbosakral spinal kordunda yaygın hücre hasarı ve nekroz göstermiştir. Bu bulgular somatostatinin bir reseptör üzerinden etkileşim ile çeşitli spinal kord fonksiyonları ile ilgili nöronları tahrip ettiğini düşündürmektedir.

Somatostatinin nörotoksik olmadığına dair insan verileri ve ratlardaki intratekal yolla 10 mikrogram, epidural yolla 250 mikrogram dozlarla ilgili veriler, bu araştırmada analjezik olduğu ancak nörotoksik olmadığı saptanan 400 mikrogram epidural somatostatin dozuyla uyumludur. Değişik çalışmalarda nörotoksik etki ve analjezik etkideki farklılıklar cins farklılıklarına da bağlı olabilir. Ancak bu araştırmada 400 mikrogram epidural somatostatin dozu aşılmadı. Belki daha yüksek dozlarda kullanılmış olsaydı, nörotoksikite ile ilgili daha kesin sonuçlar verilebilirdi. Bu araştırmanın bulgularına bakılarak 400 mikrogram somatostatin dozunun epidural yolla uygulandığında yeterli analjeziyi, histopatolojik olarak nörotoksik değişikliklere neden olmadan sağlayabildiği söylenebilir. Ancak hayvanlardaki toksik etkiyle ilgili çalışmaların insanlara ne derece uyarlanabileceği tartışmalıdır. Değişik memeli hayvanlarda her ne mekanizma ile olursa olsun böyle bir toksisitenin gösterilmesi, insanlarda kullanımında dikkatli davranmak gerektiğini düşündürmektedir.

Bu araştırmada epidural yolla somatostatin uygulaması sonrası yapılan kan gazları analizlerinin değerlendirilmesinde kan pH değerlerinin somatostatin uygulanan gruplarda normal sınırlarda seyretmesine rağmen, kontrol grubunda asidozda seyrettiği saptandı. Kontrol grubuna göre diğer gruplardaki değişim istatistiksel olarak anlamlı gözükmesine rağmen, bazal değerler dikkate alındığında 30 dakikalık izleme periyodunda gruplardaki değişim istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermedi.

Kan gazları PCO_2 ve PO_2 'deki değişikliklerde aynı şekilde yorumlanabilir. Kan gazları O_2 SAT % değerleri incelendiğinde kontrol grubuna göre 1., 2. ve 3. gruptaki kan gazları O_2 SAT % değeri değişiklikleri istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Yine bazal değerlere göre değerlendirildiğinde 30 dakikalık izlem süresinde olan değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmamasına rağmen, kontrol grubunda kan gazları O_2 SAT % değeri ortalamalarının 92'den 87 'ye düşmesi klinik olarak da anlamlı bulundu. Ancak kan gazları O_2 SAT % değerleri ortalamalarındaki düşme ve kan pH değerinin asidozda seyretmesini literatürde geçen⁽²¹⁾ somatostatine bağlı solunum depresyonu ile açıklamak güçtür. Çünkü somatostatin uygulanan gruplardaki değerler klinik olarak gerek kan gazları analizleri, gerekse kan basıncı değerleri açısından normal sınırlardaydı. Bu bulgular insan çalışmaları ile uyumlu idi. Ancak hayvan çalışmalarında izlenen solunum depresyonu ve kardiyak

stimülasyon bu araştırmadaki gruplarda izlenmedi. Serum fizyolojik uygulanan grupta izlenen değişiklik diğer gruplara göre anlamlı görünmesine rağmen ,bazal değerler dikkate alındığında 30 dakikalık izlem süresindeki değişiklikler istatistik olarak anlamlı değildi. Bu da literatürle uyumlu idi.

Bu araştırmada epidural somatostatin uygulanan tüm gruplarda ve kontrol grubunda hiçbir yan etkiye rastlanmadı. Epidural yolla 400 mikrogram somatostatin uygulanan deneklerde gözlemlenen sedasyon hali literatürle uyumlu olmamasına karşın, analjezinin bir komponenti olarak da yorumlanabilir.



Sonuç

Epidural yolla ağrı tedavisinde gelecekte alternatif bir ilaç olma yolunda umutlar vaadeden somatostatin, bu araştırmada 400 mikrogram dozda epidural yolla uygulandığında analjezik olarak etkili bulundu. Bu analjezik etki, tüm gruplardaki denek hayvanlarının lomber, torakal ve servikal medulla spinalis kesitlerinin ışık mikroskobu düzeyinde yapılan histopatolojik incelemesinde, nörotoksik etkiden bağımsız olarak gerçekteşti.

Ayrıca epidural yolla uygulanan somatostatinin kan basıncı (SAB, DAB, OAB), kan pH, PO₂, PCO₂ ve O₂ SAT % üzerine klinik olarak anlamlı bir etkisi olmadığı gösterildi.

Literatür bilgilerine ve bu araştırmanın sonuçlarına göre somatostatin epidural yolla ağrı tedavisinde morfin, lokal analjezikler ve klonidine alternatif bir ilaç olabilir. Ancak bu ilacın insanlarda kullanımı için daha fazla deneysel çalışmalar gerekmektedir.

Özet

Günümüzde pek çok ilaç analjezi amacıyla epidural ve intratekal yolla denenmektedir. Bu ilaçlardan biri olan somatostatin opioidler, lokal anestezipler ve klonidine alternatif olma yolundadır. Son yıllarda yapılan çalışmalarda somatostatinin epidural ve intratekal olarak uygulamalarının insan ve hayvanlarda analjezik etkileri olduğu gösterilmiştir. Ancak literatürde somatostatinin spinal korda nörotoksik etkileri olduğunu gösteren çalışmalar da mevcuttur. Bu çalışmada bir tetradekapeptid olan somatostatinin analogu octreotide'in epidural yolla uygulanmasının tavşanlarda analjezik etkinliği, olası sistemik hemodinamik etkileri ve nörotoksik potansiyelinin incelenmesi amaçlandı.

Araştırma planına alınan yirmi Yeni Zelanda tavşanı beşerli dört gruba ayrıldı. Her denek hayvanına sakral yoldan epidural kateter yerleştirildi. 1. Gruba 100 , 2. Gruba 200, 3. Gruba 400 mikrogram somatostatin , 4. Gruba serum fizyolojik epidural yolla uygulandı. Total volüm tüm denekler için 4 cc olacak şekilde serum fizyolojikle tamamlandı. Kateter yerleştirilmesini takiben ; 1. gün epidural somatostatinin analjezik etkinliği formalin testi ile kontrol edildi. 2. gün kan basıncı ve kan PH, PO₂, PCO₂ ve O₂ SAT % değerleri epidural enjeksiyon öncesi ve sonrasındaki 30 dakika süresince izlendi. 3. gün tüm deneklere yüksek doz pentothal uygulanıp, ardından laminektomi ile servikal, torakal ve lomber spinal kord kesitleri alındı. Bir hafta % 10 formalinle tesbit edilip, 5 - 8 mikron kesitler alındı. Luxol Fast Blue ile boyandı ve deneyden habersiz patolog tarafından ışık mikroskobu altında histopatolojik değişiklikler değerlendirildi.

Araştırmanın sonucunda tavşanlarda epidural yolla uygulanan 400 mikrogram somatostatin dozunun analjezik etkili olduğu formalin testi ile saptandı ve spinal kord üzerine nörotoksik etkili olmadığı gösterildi. Tüm denek hayvanlarındaki kan basıncı (SAB, DAB, OAB), kan gazları PH, PO₂, PCO₂ ve O₂ SAT % değerleri ortalamalarındaki değişiklikler klinik olarak anlamlı bulunmadı.

Summary

Today many drugs are being tried by epidural and intrathecal routes to provide analgesia. Recent studies have shown that somatostatin applied by epidural and intrathecal routes has analgesic effects in humans and animals. But there are also studies showing that somatostatin has neurotoxic potential. In this study somatostatin analogue octereotide was applied by epidural route in rabbits; the purpose was to seek its analgesic effects in the spinal cord, its systemic hemodynamic effects and its neurotoxic potential.

Twenty New Zealand rabbits were randomly assigned to four groups consisting of five in each. Groups 1, 2 and 3 received epidural somatostatin in doses of 100, 200 and 400 micrograms respectively. Group 4 received saline by the same way. The total volume was established as 4 cc for all using saline. After placement of the catheter, the analgesic effect of epidural somatostatin was tested using the formaline test on the first day. On the second day, blood tension and blood PH, PO₂, PCO₂ and O₂ SAT % values were noted before the injections and during 30 minutes after the injections. On the third day, all animals received high doses of pentothal and than laminectomies were established in cervical, thorocal and lomber areas. For one week, specimens were fixed in % 10 formaline ; and than section of 5 - 8 microns were obtained. These were stained with Luxol Fast Blue and examined by a pathologist unaware of the experiment, using light microscobe, to search for histopathologic changes.

As a result of the experiment, it was found that 400 micrograms of epidural somatostatin in rabbits had analgesic effects(using the formaline test), and that it did not have neurotoxic effects on the spinal cord. The mean changes in blood pressure (SAP, DAP, MAP) and blood PH, pO₂, pCO₂ and O₂ SAT % values were not found clinically significant in all the animals tested.

Kaynaklar

1. Anonymous : Octreotide-a synthetic somatostatin. *Medical Letter on Drugs & Therapeutics* 31(796): 66-68,1989.
2. Arkan A, Küçükgüçlü S, Maltepe F, Sağiroğlu E : A new technique for chronic catheterization of the sacral hiatus in the rabbits. *Abstracts*, 10th WCA World Congress of Anaesthesiologist The Hague, Netherland 12 - 19 June, 1992.
3. Antony L.Vaccarino and Ronald Melzack.: Temporal processes of formalin pain: differential role of the cingulum bundle, fornix pathway and medial bulboreticular formation.*Pain* 49: 257-271,1992.
4. Barry Stimmel.;Pain, Analgesia, and Addiction. In: *The Pharmacologic Treatment of Pain*.New York:Raven Press.34, 1983.
5. Carli P, Ecoffey C, Chrubasik J, Benlabeled M, Gross J.B, Samii K. Spread of analgesia and ventilatory response to carbon dioxide following epidural somatostatin. *European Journal of Anaesthesiology*.6(4): 257-263 , 1989.
6. Carlos Kozma, William Maclin, Laurence M.Cummins, and Russel Mauer. *Anatomy, Physiology, and Biochemistry of The Rabbit*. In: Weisbroth, Steven H. The Biology of the laboratory rabbit. New York : Academic Press 1974: 50-72.
7. Carol A. Warfield. *Principles and Practice of Pain Management*.New York : Mc Graw-Hill. 17, 1993.
8. Chrubasik J.,Bonath K., Cramer H., Rissler K. and Wünsch E. Permiability of epidural somatostatin and morphine into the intrathecal space of dogs. *Regulatory Peptides*. (13): 119 - 124 , 1986.
9. Chrubasik, J.,Meynadier, J., Scherpereel,P. and Wünsch, E. The effect of epidural somatostatin on postoperative pain. *Anesth. Analg.* 64:1085-1088,1985.
- 10.Chrubasik J., Meynadier J., Blond S., Scherpereel P.,Ackerman E., Weinstock M., Bonath K., Cramer H. and Wünsch E. Somatostatin, a potent analgesic. *Lancet*. ii : 1208-1209 , 1984.
- 11.Coombs D.W, Fratkin J.D.: Neurotoxicology of spinal agents. *Anesthesiology*. 66: 724 - 726, 1987.

12. Cousins M.J. and Mather L.E. Intrathecal and epidural administration of opioids. *Anesthesiology*. 61: 276 - 310 , 1984.
13. David C. Klonoff, John H. Karam. Hypothalamic & Pituitary Hormones. In : Bertram G. Katzung, eds. *Basic & Clinical Pharmacology*. 5th Ed. Connecticut: Appleton & Lange, 513-517, 1992.
14. Desborough J.P., Edlin S.A., Burrin J.M., Bloom S.R., Morgan M. and Hall G.M. Hormonal and metabolic responses to cholecystectomy: comparison of extradural somatostatin and diamorphine. *British Journal of Anaesthesia*. 63 (5): 508 - 515, 1989.
15. Dubner R. Research on pain mechanisms in animals. *Journal of American Veterinary Medical Association*. 191(10): 1273-1276 , 1987.
16. Eisenach J.C, Grice S.C.: Epidural clonidine does not decrease blood pressure or spinal cord blood flow in awake sheep. *Anesthesiology*. 68:335 - 340 ,1988.
17. Esener Z. Lokal/Bölgesel Anestezi. In: Esener Z. *Klinik Anestezi*. Samsun: Çiftay Matbaası, 363 - 428 ,1991.
18. Esener Z. Ağrı. In: Esener Z. *Klinik Anestezi*. Samsun: Çiftay Matbaası, 647 - 670, 1991.
19. Freedman J., Post C., Kahrström J., Öhlen A., Mollenholt P., Owman C., Alari L. and Hökfelt T. Vasoconstrictor effects in spinal cord of the substance p antagonist (Arg 1. D-Trp7,9, Leu11) - substance P (spantide) and somatostatin and interaction with thyropin releasing hormone (TRH) . *Neuroscience*. 27 :267 - 278 , 1988.
20. Feldman S. and Covino B.J. A Chronic model for investigation of experimental spinal anesthesia in the dog. *Anesthesiology*. 54 : 148 - 152, 1981.
21. Gaumann D.M. and Yaksh T.L. Intrathecal somatostatin in rats: Antinociception only in the presence of toxic effects. *Anesthesiology*. 68: 733 - 742 , 1988.
22. Gaumann D.M., Yaksh T.L., Post C., Wilcox G.L. and Rodriguez M. Intrathecal somatostatin in cat and mouse studies on pain, motor behavior and histopathology. *Anesth. Analg.* . 68: 623 - 632 , 1989.
23. Gaumann D.M., Grabow T.S., Yaksh T.L., Casey S.J., Rodriguez M. Intrathecal somatostatin, somatostatin analogs, substance P analog and dynorphin A cause comparable neurotoxicity in rats. *Neuroscience*. 39(3):761-774, 1990.

- 24.Helen Wheeler-Aceto, Franc Porreca and Alan Cowan. The rat paw formalin test: comparison of noxious agents. *Pain* , 40 : 229-238, 1990.
- 25.John E. McKenna and Ronald Melzack. Analgesia produced by lidocain microinjection into the dentate gyrus. *Pain*,49 : 105-112, 1992.
- 26.Küçükgüçlü S.: Tavşanlarda, sürekli kaudal epidural kateter yoluyla kronik clonidin uygulamasının, medulla spinalis üzerine toksik etkilerinin araştırılması (*Uzmanlık Tezi*) İzmir,Sayfa,1 - 36, 1992.
- 27.Küçükgüçlü S, Arkan A, Küpeliöğlü A, Maltepe F, Gökel E, Sağıroğlu E:Tavşanda epidural klonidin uygulamasının nörotoksik etkisi. *Türk Anest Rean Cem Mecmuası* 21: 269 - 273, 1993.
- 28.Long J.B. Spinal subaracnoid injektion of somatostatin causes neurological defisits and neuronal injury in rats. *Europen Journal of Pharmacology*. 149 : 287-296 , 1988.
- 29.Madsen J.B, Jensen F.M, Faber T, Bille-Hansen V. Chronic catheterization of the epidural space in rabbits: a model for behavioural and histopathological studies. examination of meptazinol neurotoxicity. *Acta Anaesthesiol Scand* 37: 307 - 313 1993.
- 30.Mallenholt P., Post C., Rawal N., Freedman J., Tomas H. and Paulsson I. Antinociceptive and neurotoxic actions of somatostatin in rat spinal cord after intrathecal administration. *Pain*. 32 : 95 - 105 , 1988.
- 31.Mallenholt,P.,Post,C.,Paulsson,I.and Rawal,N. Intrathecal and epidural somatostatin in rats: can antinociception, motor effects and neurotoxicity be separated ?. *Pain*. 43:363-370, 1990.
- 32.Malinovsky, J.M., Cozian, A., Lepage, J.Y., Mussini, J.M. , Pinaudt, M., Souron, R. Ketamine and midazolam neurotoxicity in the rabbit. *Anesthesiology*. 75:91-97, 1991.
- 33.Malinovsky, J.M., Lepage, J.Y., Cozian, A., Mussini, J.M., Pinaudt, M., Souron, M. Is ketamine or its preservative for neurotoxicity in the rabbit? *Anesthesiology*. 78: 109-115, 1993.
- 34.Narinder Rawal. Spinal Opioidler .In: Raj P. Prithvi, editors. *Practical Management of Pain*. St.Louis : Mosby Year Book, 829-850, 1992.

35. Peter R. Wilson and Tim J. Lamer. Pain Mechanisms: Anatomy and Physiology. In: Raj P. Prithvi, editors. *Practical Management of Pain*. St Louis: Mosby Year Book, 65-80, 1992.
36. Pless J: From Somatostatin to Sandostatin: history and chemistry. *Metabolizm: Clinical & Experimental* 41(9 Suppl 2): 5-6, 1992.
37. Rezek M., Havlicek V., Leybin L., Labella F.S. and Friessen H. Opiate-like naloxone-reversible actions of somatostatin given intracerebrally. *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 56: 227 - 231 , 1978.
38. Richard J. Flanagan, Merck Frosst. *Radiolabeled Atrial Natriuretic Peptide and Somatostatin for in vivo Imaging of Receptors*. In: H. Donald Burns, Raymond E. Gibson, Robert F. Dannals, Peter K.S. Siegl, editors. *Nuclear Imaging in Drug Discovery, Development, and Approval*. Boston: Birkhauser; 245-264, 1993.
39. R.H. Whitehouse, A.J. Grove . *The Dissection of The Rabbit with an appendiks on the rat* . London . University Tutorial Press Ltd; 32-42, 1967.
40. Richard D. Penn, Judith A. Paice and Jeffrey S. Kroin: Octreotide: a potent new non-opiate analgesic for intrathecal infusion. *Pain*, 49: 13-19 , 1992.
41. Seybold V.S., Hylden J.L.K. and Wilcox G.L.. Intrathecal Substance P and somatostatin in rats: behaviors indicative of sensation. *Peptides*. 3: 49 - 54 , 1982.
42. Snow J.C. Lumber Epidural ve Kaudal anestezi. In: Elar Z. *Anestezi Elkitabı*. İzmir: Ofis Ticaret Matbaacılık, 181 - 193, 1986:
43. Sreinar Hunskaar, Ole Bernt Fasmer and Kjell Hole. Formalin test in mice, a useful technique for evaluating mild analgesics. *Journal of Neuroscience Methods*, (14): 69-76, 1985.
44. Tansu Mertol, Arif Özün, Metin Güner. Tenoksikamın analjezik etkisinin formalin testi ile değerlendirilmesi. *Nörolojik Bilimler Dergisi*. (7) :8 - 9 , 1990.
45. Türkoğlu M. Ağrının tanımlanması ve ölçümü. In: Yegül İ. *Ağrı ve Tedavisi*. İzmir: Yapım Matbaacılık, 19 - 27, 1993.
46. Türkoğlu M. Kanser Ağrısı. In: Yegül İ. *Ağrı ve Tedavisi*. İzmir: Yapım Matbaacılık, 75 - 82, 1993.
47. Wesley G. Clark, D. Craig Brater, Alice R. Johnson. *Goth's Medical Pharmacogy*. 13th ed. St Louis: Mosby Year Book , 522-525, 1992.

48. Winston C.V.Parris. Recent Trends and Future in Pain Management. In: Raj P. Prithvi. editors. *Practical Management of Pain*. St. Louis: Mosby Year Book, 1005-1016, 1992.
49. Writer D. Epidural Analgesia for labor. In: *Anesthesiology Clinics of North America*. 10(1):59-85, 1992.
50. Yaksh T. L. and Rudy T. A. Chronic catheterisation of the spinal subarachnoid space. *Physiol. Behav.* 17(6):1031 - 1036, 1976.
51. Yaksh T.L. and Collins J.G. Studies in animal should precede human use of spinally administered drugs. *Anesthesiology* 70:729 -736 ,1987.
52. Yaksh T.L. Extradural Somatostatin. *British Journal of Anaesthesia*. 65(1): 152 , 1990.

