



**T.C
DÜZCE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI**

**RAT SİYATİK SİNİRİNDE LEVOBUPİVAKAİNE,
TRAMADOL VE MORFİN EKLENMESİNİN AKSİYON
POTANSİYALİNE ETKİLERİ**

**Dr. MEHMET HAKAN ERGİN
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

DÜZCE - 2010



**T.C
DÜZCE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI**

**RAT SİYATİK SİNİRİNDE LEVOBUPİVAKAİNE,
TRAMADOL VE MORFİN EKLENMESİNİN AKSİYON
POTANSİYALİNE ETKİLERİ**

**Dr. MEHMET HAKAN ERGİN
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

Tez Danışmanı: Yrd. Doç. Dr. GÜLBİN YALÇIN SEZEN

DÜZCE - 2010

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim süresince, bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım, bizlere her türlü desteği sağlayan Anabilim Dalı Başkanımız hocam Doç. Dr. Yavuz DEMİRARAN'a, tezimin hazırlanmasında bana yol gösteren ve yardımlarını esirgemeyen tez hocam Yrd. Doç. Dr. Gülbin YALÇIN SEZEN'e ve eğitimime katkıda bulunan değerli hocalarım, Prof . Dr. Y. Okan BALCIOĞLU'na, Doç. Dr. Buket KOCAMAN AKBAY'a, Yrd. Doç. Dr. Abdulkadir İSKENDER'e,

Tezimin her aşamasında birlikte çalıştığım, her türlü desteği esirgemeyen Doç. Dr. Şerif DEMİR, Yrd. Doç. Dr. Seyit ANKARALI'ya, veri toplama ve istatistik analizlerinde yardımcı olan Doç. Dr. Handan ANKARALI'ya,

Eğitimim boyunca, her türlü güçlük ve güzelliği birlikte yaşadığım anesteziadaki asistan arkadaşlarıma, birlikte çalıştığım anestezi teknisyen ve teknikeri, hemşire, personel arkadaşlarıma,

Beni yetiştirip büyüten, her zaman kalbimde yaşayan rahmetli anneme , maddi ve manevi olarak beni her zaman destekleyen babama,

Sonsuz Teşekkürlerimle...

Dr. Mehmet Hakan ERGİN

Kasım – 2010

ÖZET

Giriş: Periferik sinir bloklarında uygulanan lokal anestezipler ve bunlara eklenen çeşitli ilaçlar bulunmakla birlikte bu ilaçların blok sürelerine etkisinin karşılaştırılması sadece klinik çalışmalarda bulunmaktadır.

Amaç: Çalışmamızda amacımız rat deney modeli üzerinde levobupivakaine eklenen morfin ve tramadolün sinir iletim hızına ve birleşik aksiyon potansiyeline (BAP) etkisi karşılaştırılarak periferik sinir bloklarında lokal anesteziğe eklenen morfin ve tramadolün blok kalitesine etkisini incelemektir.

Gereç ve yöntem: Bu çalışmada, 28 adet Wistar albino cinsi, 4 aylık, 200-300 gr ağırlığındaki dişi ratlar kullanıldı. Randonimize olarak ratlar 4 gruba ayrıldı: Grup K: Kontrol, Grup L: Levobupivakain, Grup LT: Levobupivakain ve tramadol, Grup LM: Levobupivakain ve morfin. Ratların ksilazin 3 mg/kg ve ketamin 90 mg/kg i.m. ile anestezipleri sağlandıktan sonra siyatik sinirleri longitudinal kesi yapılarak açıldı. Açılan sinir segmentine, iki kayıt elektrodu yerleştirilerek, 10 miliamper (mA) şiddetinde 10 adet akım 5 dakikalık aralıklarla verilerek, birleşik aksiyon potansiyeleri ve sinir ileti hızları Powerlab İzole Bioamplifikatör cihazıyla ölçülerek elektronik ortamda kaydedildi. Sinir eksplore edildikten sonra kontrol kaydı alındı, ardından 0,2 ml volümünde ilaç emdirilmiş pamuğun sinir etrafına 30 dakika boyunca uygulanması ve sonrasında serum fizyolojikle (SF) yıkanmasının ardından yine 30 dakika boyunca 5 dakikalık aralıklarla kayıtlar alınmıştır.

Bulgular: Tüm gruplarda kontrol grubuna göre sinir ileti hızında ve BAP genliğinde anlamlı azalma gözlenmiştir. Ancak levobupivakainin sinir ileti hızını anlamlı derecede azaltıcı etkisi 20. dakikada başlamasına karşın, tramadol ve morfin eklenen gruplarda etki başlangıcı 1.dakikada gözlenmiştir.

Sonuç : Levobupivakaine, morfin ve tramadol eklenmesinin daha kısa sürede blok başlangıcı yapabileceği kanaati uyandırmıştır.

Anahtar kelimeler: Siyatik sinir, levobupivakain, morfin, tramadol.

ABSTRACT

Introduction: Local anesthetic and various drugs are administered by peripheral nerve blocks although there are only some clinical researchs about the comparison of the effects of these to the block time.

Purpose: In our study, we compared the effects of morphine and tramadol added to levobupivacaine on the nerve conduction velocity and compound action potential (CAP) on an experimental rat model for examine effects of quality of blocks with morphine and tramadol added to local anesthetics in peripheral nerve blocks.

Material and method: In this study, 28 Wistar albino rats, age of 4 months, weight of 200-300 g have been used. The rats were randomised into 4 groups: Group K: Control group, Group L: Levobupivacaine, Group LT: Levobupivacaine and tramadol, Group LM: Levobupivacaine and morphine. After the anesthesia was given with xylazine 3 mg/kg and ketamine 90 mg/kg i.m, the sciatic nerves of the rats were dissected with longitudinal incision. Two recording electrodes were placed to the nerve segment and then flow of 10 intervals of 5 minutes with current intensity of 10 milliamper (mA) were given to the segment. The compound action potential and the nerve conduction velocities were measured and recorded by Powerlab bioamplifikator device. Control recordings were taken after the exploration of the nerve and then 0,2 ml of the drug impregnated to a cotton bud is administered around the nerve for 30 minutes. After that the nerve was washed with physiological saline for 5 minutes and then intervals of 5 minutes recorded for 30 minutes.

Results: All groups showed a significant decrease in nerve conduction velocity and amplitude of CAP in comparison of the control group. However, the significantly reducing effect of levobupivacaine on nerve conduction velocity began about 20 minutes, although the onset of the effect of added morphine and tramadol groups were observed in the first minute.

Conclusion: We concluded that morphine or tramadol added to levobupivacaine could have shorten the onset time of the block.

Key words: Sciatic nerve, levobupivacaine, morphine, tramadol.

İÇİNDEKİLER

| | |
|-------------------------------------|-----|
| Önsöz..... | i |
| Özet..... | ii |
| İngilizce Özet (Abstract)..... | iii |
| Simgeler ve Kısaltmalar Dizini..... | iv |
| 1. Giriş ve Amaç..... | 1 |
| 2. Genel Bilgiler..... | 3 |
| 2.1 Rejyonel Anestezi..... | 3 |
| 2.2 Periferik Sinirler..... | 4 |
| 2.3 Lokal Anestezikler..... | 5 |
| 3. Gereç ve Yöntem..... | 17 |
| 4. Bulgular..... | 19 |
| 5. Tartışma..... | 33 |
| 6. Sonuçlar..... | 36 |
| 7. Kaynaklar..... | 37 |

SİMGE VE KISALTMALAR

BAP : Birleşik aksiyon potensiyeli

mA : mili Amper

SF : Serum fizyolojik

LA : Lokal anestezi

RİVA : Rejyonel intravenöz anestezi

SSEP : Somato sensorial evoked potential

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Periferik sinir blokları genellikle üst ve alt ekstremitayı innerve eden sinirlere, gerek anestezi gerekse akut ve kronik ağrı tedavisi amacıyla uygulanan önemli rejyonel anestezi tekniklerindedir. Hem genel anesteziye hem de diğer rejyonel anestezi yöntemlerine karşı en önemli avantajı, blok etkisinin pleksusun veya sinirin innerve ettiği alanla sınırlı olmasıdır. Bu nedenle son yıllarda hem genel anesteziye hem de santral bloklara alternatif bir yöntem haline gelmiştir (1). Periferik sinir blokları postoperatif bulantı kusması olan veya genel anestezi uygulama riski yüksek olan hastalarda kullanılabilirdiği için genel anesteziye iyi bir alternatif oluşturur. Bunun yanında lokal anesteziklerin olası sistemik toksiteleri, tekniğe bağlı olarak ortaya çıkabilen sinir hasarı, kronik parestezi ve fonksiyon kayıpları bu yöntemin dezavantajlarını oluşturur.

Bu yöntemde uygulanan lokal anestezikler ve bunlara eklenen çeşitli ilaçlar bulunmakla birlikte bu ilaçların blok sürelerine etkisinin karşılaştırılması sadece klinik çalışmalarda bulunmaktadır (2).

Levobupivakain amid sınıfı ve uzun etkili bir lokal anesteziktir. Kardiyovasküler ve santral sinir sistemi toksisitesinin bupivakaine göre hayvan çalışmalarında daha az olduğu gösterilmiştir. Levobupivakain lokal infiltrasyonda, epidural ve spinal anesteziye, periferik bloklarda sıklıkla kullanılmaktadır. Levobupivakainin sinir impulslarını bloke etmesi, elektriksel eksitasyon eşiğini yükselterek, sinir impulslarını yavaşlatarak ve aksiyon potansiyelinin yükselme hızını düşürerek yapmaktadır (3).

Tramadol santral ve periferik etkisini mü opioid ve monoaminerjik reseptörlerle gösteren, analjezik bir ilaçtır. Tramadol, lokal anestezik özelliklerini de göstermektedir (4). Tramadolün kesin etki mekanizması bilinmemekle birlikte periferik sinirler üzerine de lokal anestezik benzer etkilerini ortaya koyan birçok deneysel ve klinik çalışmalar bulunmaktadır.

Morfin santral sinir sisteminde ve diğer dokularda etkilerini özellikle mü reseptörlerine bağlanarak gösterir. Ancak delta ve kapa reseptörlerine de önemli affiniteleri vardır (5-7). Lokal anesteziklere ilaveten perinöral opioidlerin

postoperatif analjeziyi uzattıkları gösterilmiştir ve periferik opioid reseptörler bu tip analjeziye aracılık etmektedirler (8-12).

Çalışmamızda amacımız rat deney modeli üzerinde levobupivakaine eklenen morfin ve tramadolün sinir iletim hızına ve birleşik aksiyon potansiyeline etkilerini karşılaştırılarak periferik sinir bloklarında lokal anesteziğe eklenen morfin ve tramadolün blok kalitesine etkisini incelemektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Rejyonal Anestezi

Rejyonal anestezi bilinç kaybına yol açmadan vücudun belirli bölgelerindeki sinir iletilisinin ve ağrı duyusunun ortadan kaldırılması olarak tanımlanabilir. Ülkemizde rejyonal anestezi ile ilgili olarak 1905 yılında yapılan ilk yayınlarda “hissi mevzii iptal” terimi kullanılmıştır. Rejyonal anestezi bir ilacın ya da ilaç kombinasyonunun sinirlere uygulanması ile gerçekleşir. Bu arada sinirin çapına ve özelliklerine bağlı olarak motor kayıp meydana gelebilir. Lokal anestezi terimi, genellikle yalnızca insizyon kenarına yapılan lokal infiltrasyonlar anlamındadır. Rejyonal anestezi daha geniş kapsamda, tüm sinir bloklarını içeren bir terimdir.

Anesteziyolojinin 150 yıllık süreci içerisinde genel anesteziye göre gelişimini çok daha önce tamamlamasına rağmen, rejyonal anestezi gözardı edilmiştir. Rejyonal anestezinin 1890-1920 yılları arası dönemi altın çağı olarak kabul edilmektedir. Daha sonraki dönemde genel anestezinin hızla gelişmesine rağmen rejyonal anestezi 1970'lere kadar yok denecek kadar az uygulanmıştır (13).

2.1.1. Rejyonal anestezi yöntemlerinin sınıflandırılması (13)

- Topikal anestezi
- İnfiltrasyon anestezisi
- Minör sinir blokları
- Majör sinir blokları, pleksus blokları
- Santral rejyonal anestezi:
 - Spinal anestezi
 - Epidural anestezi
 - Kombine spinalepidural anestezi
 - Kaudal anestezi

2.1.2. Rejyonal anestezinin avantajları (14)

1) Havayolu zorluğu bilinen veya gastrik aspirasyon riski yüksek olan hastaların girişim esnasında uyanık olmaları gerekir. Yine ameliyat sırasında uyanık olmak isteyen hastalarda (daha çok sezaryen sırasında görülür) rejyonal anestezi genellikle

tercih edilir. Hastanın bilincinin korunması ve solunumun etkilenmemesi, trakeal entübasyon ve yapay solunum gereğini ortadan kaldırır. Hasta bunların getireceği gastrik içerik aspirasyonu gibi risklere maruz kalmaz.

2) Hastanın uyanma odasında uzun süre kalması gerekmez. Lokal anestezi etkisi genellikle cerrahi süresinden daha uzun sürdüğünden erken postoperatif dönemde hastanın ağrısı olmaz.

3) Endikasyonu olduğunda kateter yerleştirilerek sinir blokajını, saatler hatta günler boyunca uzatmak mümkün olur ve sistemik analjezik gereksinimi azalır.

4) Ameliyat bölgesinden ağırlı afferent uyarılar gelmeyeceğinden, cerrahi girişim sonrası görülen metabolik ve endokrin değişiklikler büyük oranda giderilmiş olur.

5) Prostatektomi, kalça ve pelvis cerrahisi girişimleri gibi bazı ameliyatlarda kan kaybı, genel anesteziye göre önemli derecede azalır.

6) Özellikle alt ekstremitelerde kan akımını arttıran, koagülasyon ve trombosit agregasyonunu azaltan ve bozulmuş vasküler endotelde lenfosit infiltrasyonunu önleyen devamlı epidural blok gibi bazı tekniklerle, postoperatif tromboembolizm riski azalır.

7) Gününbirlik cerrahi girişimlerde hastanın daha erken taburcu olması sağlanır.

2.2. Periferik Sinirler

Periferik sinirler, periferden merkezi sinir sistemine ve merkezi sinir sisteminden perifere uyarıları ileten yapılardır. Periferik sinirler; sinir liflerinin oluşturduğu fasikül ya da funikül adı verilen demetlerden meydana gelir. Perinöriyum adı verilen bir bağ dokusu içinde yer alır. Perinöriyumun iç yüzü genişlemiş mezotelyal hücrelerden oluşan bir zardan ibarettir. Bu zara perilemma adı verilir. Çok küçük sinirler ana sinirden çıkan tek fasikulardan ibaret olabilir. Her fasikulustaki sinir lifleri mikroskopik olup, bunları çevreleyen, destekleyen ve birbirinden ayıran endonöriyum adlı intertisyel bağ dokusu ile kaplıdır. Endonöriyum, perinöriyumun en içteki tabakalarından içe doğru geçen septalarla şekillenmiştir (15).

Küçük sinirlerde her fasikülde 500 ila 1000 arası lif bulunur. Büyük sinirlerde bu sayı daha fazla olup 1 mm² kesitte 5000 kadar lif bulunabilir. Küçük bir periferik sinir, örneğin radyal sinirin distal dalı 5 ila 20 arası fasikül içerir. Daha büyük

sinirlerde ise 20'den fazla fasikül bulunur. Perifere doğru gidip dallar verdikçe sinirlerin çapı da küçülür. Bir sinirin merkeze yakın kısmındaki fasiküller distaldeki vücut bölgelerini, periferdekiler ise proksimal bölgeleri innerve eder. Bir sinirin periferindeki fasiküller ortasındakilerden daha önce bloke olur. Böylece proksimal bölgelerde distalden daha önce anestezi sağlanır. Bir fasikül 15 tabaka perinöriumla çevrelenmiştir. Bu tabakaların sayısı fasikülün çapıyla orantılıdır (15).

Perinörium bazı sinirlerde daha kalındır. Lokal anestezi solüsyonunun geçişinde perinörium en dirençli engeldir. Perinörium, beyin ve omuriliği kaplayan pıanın periferik sinirdeki karşılığıdır. Perinörium ile epinörium arasındaki potansiyel boşluk da subaraknoid aralığa tekabül eder. İlaçlar bu aralıktan spinal kanala dağılıbilir.

Her fasikül gevşek bir ağ oluşturmuş gözeli bağ dokusu, epinörium içine gömülüdür. Perinörium ile epinörium arası mesafe çok yakındır. Epinörium besleyici damarlar, lenfatikler ve değişik oranda yağ dokusu içerir. Bir sinirin kesitinin % 25-75' ini oluşturur. En dıştaki bölümü kalınlaşıp bir kılıf oluşturur. Bu kılıfa epinöral kılıf denir. Epinörium perinöriyuma oranla daha zayıf bir engeldir (15).

2.3. Lokal anestezi (LA)

Sinir uçlarında uyarıların doğmasına ve sinir boyunca ilerlemesine geçici olarak engel olan kimyasal maddelere lokal anestezi adı verilir (16). Klinikte lokal anestezi olarak kullanılan ajanlar ya aminoesterler ya da aminoamidlerdir. Lokal anestezi blok yapan diğer ajanlardan temel farkı blokajın geri dönüşümlü olması ve sinir lifi veya hücrelerinde hiç bir hasar oluşturmamasıdır. Bu ilaçların esas etkisi periferik sinirde eksitasyon iletim mekanizmasını inhibe etmektir. Lokal anestezi sistemik olarak verirse santral sinir sisteminde uyarıların iletimi (kardiyovasküler fonksiyon, iskelet ve düz adaleler) ve kalbin özel iletim sistemi etkilenebilir (17,18).

2.3.1. Lokal anestezi etki mekanizması

Lokal anestezi etki mekanizması tam olarak hala açıklığa kavuşmamıştır. Etkilerinin sonucu bilinmemekte fakat nasıl olduğu tam

açıklanamamaktadır. Son veriler lokal anesteziğin etkilerini akson membranlarının bazı reseptör bölgelerinde, membrandaki aralıklardan sodyum iyonu geçişini kontrol eden kalsiyum ile gösterdiklerini desteklemektedir (18-20).

Son bilgilerin ışığında lokal anesteziğin yol açtığı blok şu şekilde gelişmektedir: Eksitasyonda etkileşim, kalsiyum iyonlarını bağlandıkları membran reseptörlerinden ayırarak membran geçirgenliği artışını önleme şeklinde olmaktadır. Böylece sodyum iyonlarının içeri girmesi engellenmektedir. Membran potansiyeli yavaşça düşmekte, tam depolarizasyon için gerekli eşik potansiyele ulaşamamakta ve aksiyon potansiyeli belli bir düzeye gelememektedir (18-20). Sonuçta da iletimde bir blok oluşmaktadır.

Bir ilaç sinir lifine ilk uygulandığında geçici bir blok meydana gelir (Wedensky bloğu). Bu dönemde zayıf uyarılar impuls uyandıramazken, güçlü olanlar blok alanından geçebilir. Aynı zamanda tek bir uyarı iletilemezken çoğul uyarılar birleşerek geçebilirler. İlacın konsantrasyonu sinir lifinde tam blok yapacak düzeye eriştiğinde frekans ve güce bağlı olmaksızın hiç bir uyarı geçmemektedir. Bu durum; total blok öncesi hafif uyarıların geçemeyip güçlü olanların iletildiği hipoaljezik safhayı açıklamaktadır (20).

2.3.2. Lokal anesteziğin fizikokimyasal özellikleri

Lipofilik – hidrofilik denge: Yağda eriyebilirlik, lokal anesteziğin gücünü (potens) belirleyen en önemli faktördür. Lipid/su partiyon katsayısının büyük olması ajanın güçlü ve uzun etkili olmasını sağlamaktadır. Tersiyer amin veya aromatik halkaya eklenen alkil grupları lipofilik özelliği arttırmaktadır.

Hidrojen iyon konsantrasyonu: Lokal anesteziğin ajanlar genellikle suda çözünmediklerinden solübl klorür tuzları şeklinde hazırlanmaktadır. Bunlar enjekte edildiğinde (+) yüklü lokal anesteziğin (LA) katyonlarına ve Cl anyonuna ayrılmaktadır.

Nitrojen içeren amino grubuna sahip olan lokal anesteziğin ajanlar zayıf baz özelliğindedir. Bu nedenle solüsyon içinde (+) yüklü amin şekli (katyon formu) ile yüksüz tersiyer amin şekli (baz formu) dinamik bir denge oluşturmaktadır. Bir lokal anesteziğin tuzunun enjeksiyonu sonrası hızla katyon ile baz formu bir denge haline gelmektedir. Bu iyonik ve noniyonik formların oranları çeşitli faktörlere göre

oluşmaktadır. En önemlisi ajanın pKa'sıdır. PKa, baz ile katyonik formun eşit olduğu hidrojen iyon konsantrasyonu (pH) olup her ajan için değişmektedir. Genellikle lokal anestetik ajanların pKa değerleri 7.5 ile 9 arasında değiştiğinden dokuda (pH:7.4) lokal anestetikler daha çok katyon formunda bulunmaktadır. Burada pKa değeri yüksek ajanların daha çok katyon formunda bulunacağı sonucuna varılmaktadır. Katyon formun artması ajanın etkili olacağı aksollemaya ulaşımını geciktirirken, katyonik formun eksikliği membrandaki kanallar ile etkileşimi bozmaktadır (3,18,20,21).

Ajanın pKa değeri dışında solüsyon pH'sı ile doku pH'sı da etkili olmaktadır. Solüsyonu alkalize etmek, aynı ortam pH'sini pKa'ya yaklaştırmak, iyonize formu azaltarak diffüze olabilen bazik formu arttırmaktadır. Böylece hedefe ulaşabilen lokal anestetik miktarı artmaktadır. Solüsyonun asitleştirilmesi ile pH ile pKa arası fark artırılarak iyonize form çoğalmakta ve diffüzyon azalmaktadır (18,20,21).

Ajanın enjekte edildiği bölgenin pH'sı da bu dengeyi etkilemektedir. İnfekte bir bölgede pH'nın azaldığı düşünülürse pKa ile aradaki fark artacağından daha fazla ajan iyonize olacak ve diffüze olabilen miktar azalacaktır (21).

Proteinlere bağlanma: Daha güçlü ve uzun etkili tetrakain, etidokain ve bupivakain gibi ajanlar lipofilik olmanın yanı sıra proteinlere de daha fazla bağlanmaktadır.

2.3.3. Lokal anestetiklerin farmakolojik özellikleri

Güç (potens) : Etki süresi ve güç genellikle bir ilişki içindedir. Etki süresi konsantrasyon artışı ile orantılı olarak artmamaktadır. Bir ilacın gücü çeşitli anatomik noktalarda çeşitli sinir yapıları ve örtüleri ile değişebilmektedir.

Etkinlik: Moleküler yapıda küçük bir değişiklik farmakolojik cevapta da değişime yol açar.

Etki süresi: Moleküler yapıyla doğrudan ilişkilidir. Ayrıca ilacın fizikokimyasal, biyokimyasal ve fiziksel aktiviteleri de moleküler yapıyla değişebilmektedir. Etki süresi; sinirin anatomik yapısı, sinirin yerleşim ve enjeksiyon yerinin damarlanması ile de değişmektedir.

Toksisite: Lokal anestetiklerin sistemik dolaşıma yüksek oranda karışması veya doz aşımı, merkezi sinir sistemi ve kardiyovasküler sistem semptomları ile sonuçlanır.

Lokal anesteziye karşı gelişen reaksiyonların çoğu (%99) sistemik toksisite şeklindedir.

Lokal anesteziye güvenlik sınırı dar, yani etkinlik/toksisite oranı küçük olan ilaçlardır. Her ilacın klinik ve deneysel olarak santral sinir sisteminde toksik reaksiyona neden olan eşik dozları vardır.

İlacın yanlışlıkla i.v enjeksiyonu veya damardan zengin bölgelerde (baş, boyun, epidural aralık, trakea, interkostal, paraservikal bölgeler v.b) yapılan bloklar ilacın kan düzeyini hızla yükseltebilir. İnflamasyonlu yüzeylere uygulama, detoksifikasyon mekanizmasının bozuk olduğu (karaciğer yetmezliği, şiddetli anemi, beslenme yetersizliği, hipoproteinemi, tirotoksikoz v.b) durumlar lokal anesteziye kan konsantrasyonunu artırır.

Asidbaz bozuklukları, özellikle asidoz, hiperkapni, hipoksi lokal anesteziye toksisitesini artırır (3).

2.3.4. Lokal anesteziye etkileyen faktörler

Lif kalınlığı: Lif kalınlığı ile ileti hızı artmaktadır. Lokal anesteziye etkisi ise lifler incelidikçe artmaktadır. Yani lif ne kadar kalınsa gerekli konsantrasyonu o denli yüksek olmalıdır. Burada bir ayrıcalık, pregangliyonik otonom B liflerinin ilk önce bloke olmasıdır. Bu nedenle spinal veya epidural anesteziye sempatik blokaj dermatomal düzeyden daha yüksektir (18,20,21).

Kalın liflerin daha yüksek konsantrasyonda blokajı differansiyel sinir blokajını sağlamaktadır. Bir periferik sinir bloğunda ağrı tamamen yok olurken (A delta ve C lifleri blokajı) motor fonksiyonlar ile dokunma ve bası duyuuları daha az etkilenmektedir.

Kalsiyum: Çeşitli ajanların lokal anesteziye potensiyel doku ortamının kalsiyum konsantrasyonu ile ters orantılıdır.

Sinir uyarı hızı: Yüksek uyarı hızlarında lokal anesteziye ajanların potensiyelinde artış olur.

Sinir lifinin lokalizasyonu: Periferik sinirin dış yüzeyine enjekte edilen lokal anesteziye ajanlar merkezdeki liflere erişmek için daha fazla yol katetmek zorundadır. Bu yüzden önce çevredeki lifler, sonra merkezi lifler bloke olmaktadır. Çevresel lifler proksimal bölgeleri uyardığından anestezi öncelikle ekstremitenin

proksimalinden başlamakta ve distale doğru ilerlemektedir. Benzer şekilde ekstrasellüler sıvıya daha yakın olan çevresel liflerden lokal anestezi ajanı daha önce kaybolacağından anestezi öncelikle proksimalden başlayarak ortadan kalkacaktır (18).

Birçok araştırmacı tarafından elde edilen sonuçların farklılığı, kullanılan solüsyonların pH'larının farklı olabileceğini düşündürmüştür. pH :8,0 olan dekstran solüsyonları, farelerde bupivakain ile oluşturulan koksigeal sinir bloklarının süresini belirgin şekilde uzatmıştır. Buna karşılık pH: 4,5-5,5 olan dekstran ilave edilen bupivakain solüsyonları ile elde edilen bloğun süresinde değişme olmamıştır. Bu sonuçlar dekstranın kendisinden ziyade, anestezi solüsyonun alkalizasyonunun iletim bloğunun uzamasından sorumlu olduğunu göstermiştir (16).

Lokal anesteziğin pKa'sı baz ile katyonun eşit olduğu hidrojen iyon konsantrasyonu (pH) olup, her ajan için değişmektedir. Lokal anesteziklerin pKa değeri genellikle 7,5 ila 9 arasında olduğundan, dokuda daha çok katyonik yapıda bulunurlar. Solüsyonu alkalize etmek, iyonize formu azaltarak diffüze olabilen bazik formu arttırmaktadır.

2.3.5. Lokal anesteziklerin farmakokinetiği

Emilim: Genellikle lokal anestezikler müköz membranlara (örn:oküler konjunktiva) uygulanır ya da çeşitli doku ve kompartmana enjekte edilir. Birçok müköz membran lokal anesteziklerin penetrasyonuna zayıf bir bariyer oluşturur ve bu sebeple etki başlama süresi kısadır. Bunun yanında sağlam deriden geçebilmeleri için yüksek su çözünürlüğü ve analjezi oluşturabilmeleri için ise yüksek lipit çözünür lokal anestezi bazlarının varlığı gereklidir.

Lokal anesteziklerin sistemik emilimi aşağıdaki faktörlerden etkilenen kan akımına bağlıdır.

1-Enjeksiyon yeri : Sistemik emilimin hızı enjeksiyonun yapıldığı bölgenin damarlanması ile orantılıdır: damar içi > trakeal > interkostal > kaudal > paraservikal > epidural > brakial pleksus > siyatik > subkutanöz.

2-Vazokonstriktör kullanımı : Epinefrin ya da daha ender olarak fenilefrin veya norepinefrin eklenmesi uygulama alanında vazokonstriksiyona neden olmaktadır. Emilimin bu şekilde azalması nöronal alımı, analjezinin kalitesini, etki süresini

arttırır ve yan etkileri azaltır. Vazokonstriktör etkisi, kısa etkili lokal anesteziiklerde daha belirgindir. Örnek olarak lidokaine epinefrin eklenmesi anestezi süresini %50 oranında arttırırken, genellikle uzun süreli etkisi yüksek proteine bağlanma oranından kaynaklanan bupivakaine epinefrin eklenmesi etki süresini uzatmaz.

3-Lokal anesteziik ajan : Dokuya yüksek oranda bağlanan lokal anesteziikler daha yavaş emilirler. Lokal anesteziikler intrensek vazodilatatör etkinlikleri ile de birbirinden ayrılırlar.

Dağılım: Lokal anesteziiklerin dağılımı aşağıdaki faktörlerin belirlediği organlar tarafından alınımına bağlıdır.

1-Doku perfüzyonu : Kanlanması fazla olan organlar (beyin, akciğer, böbrek, kalp) ilk dönemdeki hızlı alımdan (alfa fazı) sorumludur, bunu daha az kanlanan dokulara (kaslar ve barsak) daha yavaş dağılım (beta fazı) izler. Özellikle akciğer önemli miktarda lokal anesteziik çeker.

2-Doku / kan partiyon katsayısı : Plazma proteinlerine kuvvetli bağlanma anesteziğin kanda kalmasına eğilim yaratır, oysa yağda erirliğin yüksek olması dokuya geçişi kolaylaştırır.

3-Doku kitlesi : Kitlesinin büyük olmasından dolayı kas dokusu lokal anesteziikler için önemli bir depo oluşturur.

Metabolizma ve Atılım: Lokal anesteziiklerin metabolizma ve atılımları yapılarına bağlı olarak değişir.

Esterler: Ester lokal anesteziikler önemli derecede psödokolinesteraz ile metabolize edilirler. Ester hidrolizi son derece hızlıdır ve suda çözünür metabolitler idrar ile atılırlar. Genetik olarak anormal psödokolinesterazı olan hastalar, metabolizma daha yavaş olduğundan toksik yan etkiler bakımından risk altındadırlar. Serebrospinal sıvıda esterazlar olmadığından intratekal olarak enjekte edilen ester lokal anesteziiklerin etkilerinin kaybolması, bunların kana emilimine bağlıdır. Diğer ester tipi lokal anesteziiklerden farklı olarak kokainin bir kısmı karaciğerde metabolize olurken bir kısmı da değişmeden idrarla atılır.

Amidler: Amid tipi lokal anesteziikler karaciğer mikrozomal enzimleri tarafından metabolize edilirler. Metabolizma hızı her ajan için farklı olmakla beraber (prilokain lidokainden hızlı, lidokain bupivakainden hızlı), ester hidrolizine oranla daha yavaştır. Karaciğer fonksiyonlarının (siroz) ya da karaciğer kan akımının

azalması (konjestif kalp yetmezliği) metabolik hızı yavaşlatarak hastanın sistemik toksisite riskini arttırmaktadır. Metabolitler renal klirensine bağlı olsa da, çok az lokal anestezi b6brenklerden değişmeden atılır.

2.3.6. Lokal anestezi klerin ilaç etkileşimleri

Nondepolarizan kas geveşeticilerinin bloğu lokal anestezi klerle potansiyalize olur. S6ksinilkolin ve ester tipi lokal anestezi kler metabolizma için ps6dokolineraz enzimine ihtiyaç duyarlar. Eş zamanlı uygulama her iki ilacın etkisini potansiyalize edebilir.

Amid grubu bir lokal anestezi k olan dibukain ps6dokolinerazı inhibe eder. Ps6dokolineraz inhibit6rleri ester tipi lokal anestezi klerin metabolizmasının azalmasına yol açarlar.

Simetidin ve propranolol hepatik kan akımını ve lidokain klirensini azaltır. Opioidler ve alfa2 adrenerjik agonistler lokal anestezi klerin analjezik etkisini potansiyalize ederler.

2.3.7. Levobupivakain HCL

Levobupivakain hidroklor6r amid sınıfı lokal anestezi klerin bir 6yesidir. Bupivakainin S(-) enantiomeridir.

Molek6l form6l6. $C_{18}H_{28}N_2O$. HCl' dir.

A-Farmakoloji: Levobupivakain amid sınıfı lokal anestezi klerin bir 6yesidir. Lokal anestezi kler sinirlerde elektriksel eksitasyon eşiğini y6kselterek, sinir impulslarını yavaşlatarak ve aksiyon potansiyelinin y6kselme hızını d6ř6rerek sinir impulslarının 6retimini ve iletimini bloke ederler (3).

Levobupivakain bupivakaine benzer farmakolojik ve klinik 6zelliklere sahiptir (9).

Polipropilen ampuller içinde 25 mg (2,5 mg/ml), 50 mg (5 mg/ml) ve 75 mg (7,5 mg/ml) levobupivakain bulunmaktadır.

Molek6ler ağırlığı 324,9, pKa'sı 8,09'dur. PH'ı 4,06-5 arasında değişmektedir.

Levobupivakainin diğer lokal anestezi klerin farmakodinamik 6zelliklerini taşıması beklenebilir. Terap6tik dozlarla erişilen kan konsantrasyonlarında kalpte

ileti, uyarılabilirlik, kasılma gücü ve periferik damar direncinde değişimler olduğu bildirilmiştir.

Bulgulara göre, sık olmamakla beraber kardiyotoksisite rasemik bupivakainde görülmektedir. Levobupivakain uzun etkili lokal anestezi olarak geliştirilmiştir. Levobupivakain ve bupivakain birbirine benzer potense sahiptir. Bununla beraber levobupivakainin kardiyovasküler ve santral sinir sistemi toksisitesinin bupivakaine göre hayvan çalışmalarında daha az olduğu gösterilmiştir. Gönüllü insan çalışmalarında iv 75 mg'ın üzerinde dozda levobupivakainin daha az negatif inotrop etkisi olduğu ve QTc'yi daha az uzattığı saptanmıştır (22).

Randomize çift kör çalışmalar göstermiştir ki, aynı dozda levobupivakain ve bupivakainin analjezik ve anestezi etkileri benzerdir. Epidural uygulamada levobupivakainin, sensoryel bloğa göre daha az motor blok uzaması yaptığı gösterilmiştir. Bu fark periferik bloklarda yoktur (22).

Terapötik uygulamayı takiben, levobupivakainin plazma konsantrasyonu, doz ve uygulama yoluna bağlıdır. Çünkü uygulama yerindeki emilim, doku damarlanmasından etkilenir. Kandaki zirve düzeylerine epidural uygulamadan sonra ortalama 30 dakikada ulaşılır.

Levobupivakainin plazma proteinlerine bağlanması, in vitro olarak değerlendirilmiş ve %97 olduğu tespit edilmiştir. Karaciğerde glukuronid ve sülfat ile konjuge edilerek metabolize edilir.

B-Endikasyonları: Levobupivakain lokal infiltrasyonda, oral cerrahide, oftalmik cerrahide peribulber blokta, epidural ve spinal anestezide, periferik bloklarda sıklıkla kullanılır.

C-Kontrendikasyonları: Levobupivakaine veya amid tipindeki diğer lokal anesteziyelere karşı aşırı duyarlılığı olan kişilerde ve RİVA'da kontrendikedir.

D-Kullanım şekli ve dozu : Ameliyat sırasında epidural dozu bölünmüş miktarlar halinde 375 mg'a kadar uygulanabilir. İntraoperatif blok ve postoperatif ağrı tedavisi için 24 saatte uygulanan maksimum doz 695 mg' dır. Postoperatif epidural infüzyon için 24 saatte uygulanan maksimum doz 570 mg' dır. Brakiyal pleksus bloğu için hastalara tek bir bölünmüş enjeksiyon olarak uygulanan maksimum doz 300 mg' dır.

Büyük hacimli lokal anestezi çözeltisinin hızlı enjeksiyonundan kaçınılmalı ve bölünmüş dozlar kullanılmalıdır. İstenen sonucu almak için gereken en küçük doz

ve konsantrasyon kullanılmalıdır. Bir lokal anestezi maddenin dozu anestezi prosedürüne, anestezi uygulama alanına, dokuların damarlanmasına, bloke edilecek nöronal segmentlerin sayısına, bloğun şiddetine, istenen kas gevşemesinin derecesine ve istenen anestezi süresine, bireysel toleransa ve hastanın fiziksel durumuna göre değişiklik gösterir. Yaşlılık veya kardiyovasküler fonksiyon bozukluğu, ilerlemiş karaciğer hastalığı yada şiddetli renal disfonksiyon gibi kötüleştirici faktörler nedeni ile durumu kötü olan hastalarda özel bir dikkat gerekir.

E-Yan etkiler : Levobupivakain ile yan etkiler diğer amid tipi anesteziyelerinkine benzerdir. Bu ilaç grubunda yan etkilerin başlıca nedenlerinden biri, aşırı plazma düzeyleri veya yüksek dermatom düzeyleri ile bağlantılıdır. Bu durumlar aşırı doz, yanlışlıkla damar içi enjeksiyon veya yavaş metabolik yıkılması ile ilgili olabilir.

Faz II/III çalışmalarda % 5'ten fazla görülen yan etkileri; hipotansiyon, bulantı, kusma, kabızlık, ateş, anemi, kaşıntı, ağrı, baş ağrısı, baş dönmesi olmuştur.

Levobupivakain uygulamasında en sık yan etki (%31) hipotansiyondur (22). Bunun dışında diğer yan etkiler; hipokinezi, istemsiz kas kontraksiyonu, spazm, tremor, senkop, konfüzyon, aritmiler (ekstrasistoller, atriyal fibrilasyon), kardiyak arrest, ileus, bilirubin yüksekliği, apne, dispne, bronkospazm, pulmoner ödem ve terleme artışı olarak sayılabilir.

2.3.8. Tramadol HCL

Tramadol HCL, yapıcı kodeine benzeyen, fenilsikloheksanol türevi, sentetik bir analjeziktir (23).

Farmakodinamiği: Analjezik etkisi morfinden yaklaşık 10 kez daha düşük olup μ reseptörlerine afinitesi kodeine göre 10 kat, metadona göre 100 kez ve morfine göre 6000 kez daha azdır (24). Metaboliti olan 0-desmetilin ise tramadole göre analjezik etkisi 2-4 kat daha fazla olup μ reseptörüne afinitesi de ise yine tramadole göre 4-200 kat daha fazladır (25,26). Tramadol diğer opioid analjeziklerden farklı olarak 2 noktada etki ederek ağrıyı engeller:

- 1- μ (mü) reseptörlerine bağlanarak agonist etki gösterir ve P maddesi salınımını engeller.
- 2- Supraspinal sinapslarda serotonin ve noradrenalin geri alımını baskılayarak ağrı duyusu iletimini yavaşlatır.

Tramadol mü, kappa, delta opioid reseptörlerine eşit oranda bağlansa da en fazla etkinliğini mü reseptörleri üzerinden göstermektedir (25,27). Çift yönlü etki mekanizmasının yarattığı sinerji ile güçlü bir analjezi sağlanırken, opioidlerde görülen yan etkilere kıyasla önemli avantajlar sağlanmıştır (23). Naloksan ile tramadolün analjezik ve sedatif etkisi kısmen nötralize edilebiliyor olsa da, terapötik dozları opioidlerin tipik yan etkilerini göstermez. Bu nedenle bağımlılık gelişmesi de çok nadirdir. Bu özellik, tramadolün, morfin yoksunluk semptomlarını baskılayamaması ile desteklenmektedir. Tramadol antitussif etkiye sahiptir. Morfin gibi solunum sistemini deprese etmez. Gastrointestinal motiliteyi etkilemez ve kardiyovasküler sistem üzerindeki etkileri daha azdır (23).

Farmakokinetiği: Tramadolün oral biyoyararlanımı yüksektir (%80). İki saat içinde kandaki en yüksek düzeyine ulaşır. Tramadol ve metaboliti metabolize olduktan sonra % 90'ı idrarla, % 10'u safra ile atılır. Tramadolün yarı ömrü ortalama 6.3 ± 1.4 saattir (Parenteral uygulama ile 5.16 ± 0.81 saat). Karaciğerde metabolize edilir. Oral, rektal, iv, im, yol ile günde 3-4 kez kullanılabilir. Renal veya hepatik yetmezliği olan hastalarda veya tekrarlayan doz uygulamalarında eliminasyon yarı ömrü uzamaktadır (23,25,28).

Terapötik Etkinlik: Yapılan çalışmalarda tramadol orta dereceli postoperatif ağrıda meperidine eşdeğer, nalbufine göre ise 1/5 oranında analjezik etki göstermiştir. Ayrıca orta dereceli postoperatif ağrıda iv 50-100 mg tramadol 5-15 mg morfine eş değer düzeyde etkin bulunmuştur (28). Postoperatif ağrı tedavisinde oral, iv, hasta kontrollü analjezi cihazı ile veya epidural kateterden infüzyon şeklinde kullanılabilir. Ayrıca diğer akut ağrı çeşitleri olan doğum sancılarında im, üreteral taş veya diş ağrısında, travmalarda ve hatta miyokard infarktüsü ve anstabil anjina ağrısı tedavisinde dahi başarı ile kullanılmıştır (26).

Tolerabilite ve Yan Etkileri: Tramadolün oral ya da parenteral kullanımında en sık görülen yan etki, bulantı, baş dönmesi, sersemlik, halsizlik, terleme, kusma ve ağız kuruluğudur. Yan etkiler hastaların % 15'inde ortaya çıkmıştır ve bu yan etkilerin en çok hızlı enjeksiyon sonrası görüldüğü bildirilmiştir (25,26). Tramadol yüksek doz kullanımında morfine göre yine daha az oranda solunum depresyonu yapmaktadır. Bu etkiler önerilen doz aralığında görülmemektedir. Endtidal karbondioksit basıncını veya tidal volümü etkilemez (29). Tramadol ile bağımlılık

veya suistimal riski düşüktür. Fiziksel bağımlılık ve çekilme semptomları yüksek doz tramadol kullanan hastalarda bildirilmiştir. Dozaşımı ile ilgili en yaygın semptomlar letarji, bulantı, taşikardi, ajitasyon, nöbetler, koma, hipertansiyon ve solunum depresyonudur. Tramadol doz aşımı ile kardiyotoksisite gözlenmemiş olup naloksan ile tedavisinde hastaların % 50'sinde sedasyon ve apne düzelmiştir (23,25).

Dozu ve Kullanım Şekli: Tramadolün, iv, im, oral, yavaş salınımlı tablet, damla ve rektal formları mevcuttur. Günde 4 defa 50-100 mg alınması yeterli olup yaşlılarda günlük maksimum doz 300 mg'dır. Yan etkileri açısından iv uygulamada yavaş enjeksiyonu önerilmektedir. Çocuklarda 1-2 mg/kg dozunda kullanılabilir (23,25,28).

2.3.9. Morfin

Morfin, yeni üretilen analjeziklerin özelliklerinin karşılaştırıldığı standart bir analjeziktir. Sentezi zor olduğundan, opiumdan elde edilmektedir. Prototipik mü agonistidir (5-7).

Morfin ve benzeri mü agonistleri santral sinir sisteminde ve diğer dokularda etkilerini özellikle mü reseptörlerine bağlanarak gösterirler. Ancak, delta ve kapa reseptörlerine de önemli affiniteleri vardır. Ağrıyı modüle eden sistemlere etkileri ile analjezi, uykuya meyil, solunum depresyonu, ruh hali değişiklikleri, gastrointestinal sistem motilitesinde azalma, bulantı, kusmaya ve endokrin ve otonom sinir sisteminde değişikliklere yol açabilir. Opioid analjezisinin önemli özelliği bilinç kaybı olmaksızın analjezi oluşmasıdır.

Analjezi:

Selektifdir, propriosepsiyon ya da dokunma gibi diğer duyuşal fonksiyonlar etkilenmez. Ağrı vardır ancak ağrı olarak algılanmaz. Keskin, aralıklı ağrıdan çok, sürekli ve künt ağrıda daha etkin ise de yeterli dozlarda kolik tipi ağrıda da kullanılabilir. Nosiseptif reseptörlerin uyarılması ve nöral yollar ile iletimi sonucu oluşan nosiseptif ağrı morfine yanıt verirken, nöral yapılara hasar veren ve nöral aşırı duyarlılığı içeren nöropatik ağrı opioid analjeziklere zayıf yanıt verir.

Opioide bağı analjezi, santral sinir sisteminde opioidlerin çeşitli bölgelerdeki etkilerine bağıdır. Hem spinal hem de çeşitli supraspinal bölgeler belirlenmiştir. Morfin ve benzeri mü agonistleri selektif olarak çeşitli nosiseptif refleksleri

engelleyerek intratekal ya da dorsal boynuza doğrudan uygulandıklarında derin analjezi oluştururlar. Diğer duyular (dokunma ve propriosepsiyon) etkilenmez. Morfinin mü reseptörüne bağlanması ile adenilat siklaz aktivitesi engellenir, nöron hiperpolarize olarak nosiseptif uyarının algılanma eşiği yükselir. Bunun sonucu olarak spontan deşarj ve nosiseptif uyarana karşı oluşan yanıtlar baskılanır. Ağrı vardır ancak algılanması modüle edilmiştir. Ayrıca, kalsiyum iyonlarının transportu ile ilişkisi vardır. Presinaptik olarak asetil kolin, dopamin, norepinefrin ve P maddesi gibi nörotransmitterlerin salınımını engeller. Morfin ayrıca eksojen uygulanan P maddesi etkilerini de engellemektedir. Bunu spinotalamik yolun nöronlarındaki ve internöronlardaki postsinaptik inhibitör etkileri ile yapar. Delta ve kappa agonistleri de aynı şekilde etkilidirler. Ancak kappa agonistleri termal uyarıları az baskılarla ve visseral ağrı üzerindeki etkileri zayıftır (5-7). Analjezi, özellikle ağrılı uyarın verilmeden önce morfin uygulandığında belirgindir (30).

Emilim:

Genellikle gastrointestinal sistemden emilir. Rektal mukoza, nazal ya da bukkal mukozadan da emilimi vardır. Subkutan, intramuskular, epidural ya da intratekal yolla da uygulanabilir (5).

Dağılım:

Terapötik konsantrasyonlarda morfinin 1/3'ü proteine bağlıdır. Dokulardan uzun süre kalmaz, 24 saat sonra doku konsantrasyonu ileri derecede azalır. Ana etki yeri santral sinir sistemi olmasına karşın, çok az bir kısmı kan beyin bariyerini geçer (5,7).

Metabolizma:

Glukronik asit ile konjugasyon sonucu inaktif ve aktif morfin -3- glukronid ve morfin-6-glukronide dönüşür (5,7).

Atılım:

Glomeruler filtrasyonla, daha çok morfin-3- glukronid olarak idrarla atılır. Enterohepatik dolaşımı da vardır ve feçesle de atılır (5-7).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Etik Kurulu tarafından 18.02.2010 tarih, 592 no ile onaylanan bu çalışma Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi DETAM (Deneysel Tıp Araştırma Merkezi) laboratuvarında gerçekleştirildi. Prospektif deneysel olarak planlanan bu çalışmaya, Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Üretme ve Araştırma Laboratuvarından elde edilen 28 adet Wistar albino cinsi, 4 aylık, 200-300 gr ağırlığındaki dişi ratlar dahil edildi. Randomize olarak 4 gruba ayrılan ratlar: Grup K: Kontrol, Grup L: Levobupivakain, Grup LT: Levobupivakain ve tramadol, Grup LM: Levobupivakain ve morfin olarak belirlendi.

Grup K: 0.2 ml %0.9 NaCl,

Grup L: 0.2 ml % 0,25 levobupivakain,

Grup LT: 0.1 ml %0.5 levobupivakain ve 0.1 ml 2 mg tramadol,

Grup LM: 0.1 ml %0.5 levobupivakain ve 0.1ml 0.1 mg morfin.

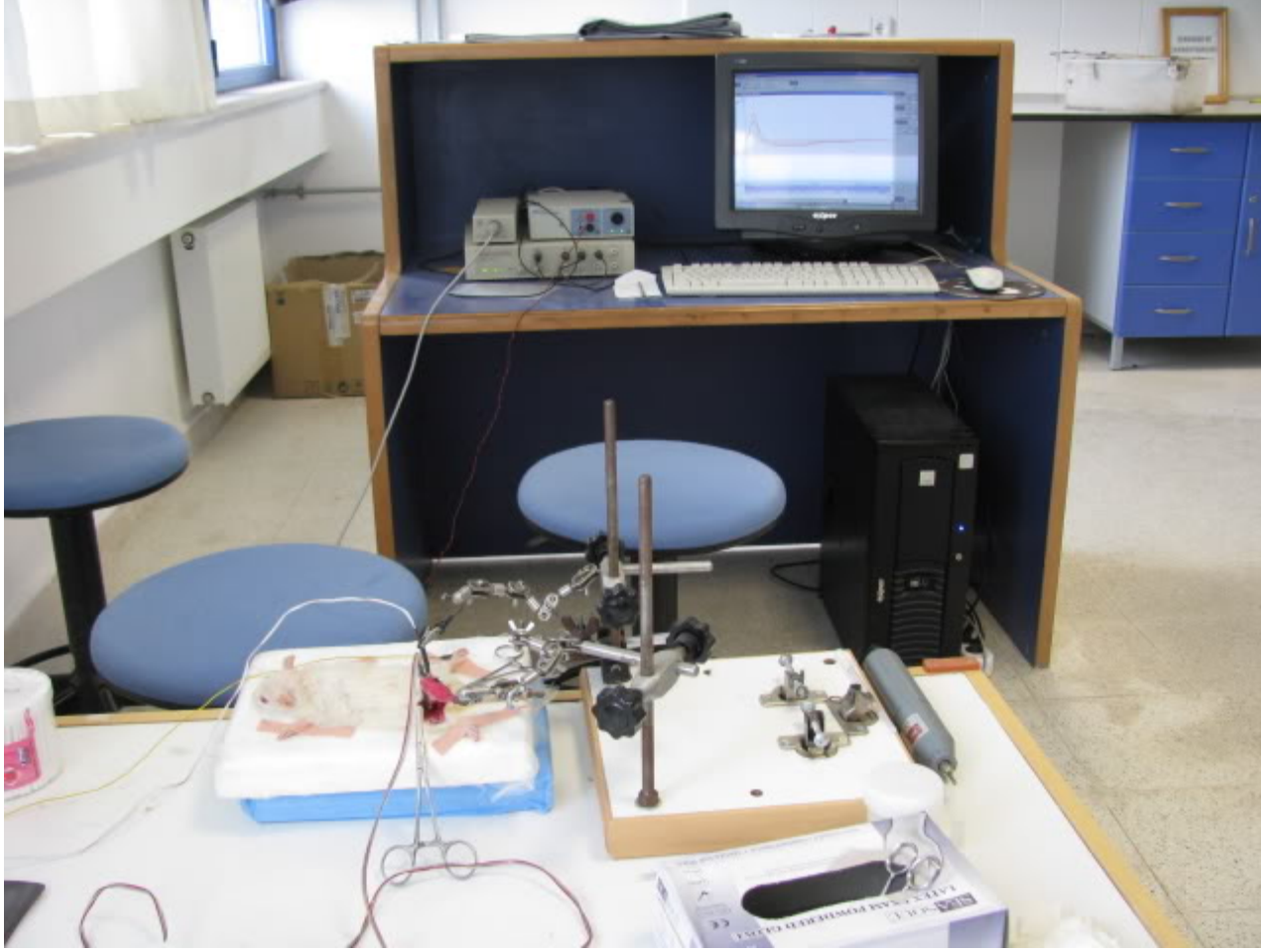
Ratların ksilazin 3 mg/kg ve ketamin 90 mg/kg i.m ile anesteziyi sağlandıktan sonra siyatik sinirleri longitudinal kesi yapılarak, epinörium sağlam kalacak şekilde açıldı. Açılan sinir segmentine, 1 cm aralıkla iki kayıt elektrodu yerleştirilerek, 10 mA şiddetinde 10 adet akım 5 dakikalık aralıklarla verilerek, birleşik aksiyon potansiyeleri ve sinir ileti hızları Poverlab İzole Bioamplifikatör cihazıyla ölçülerek elektronik ortamda kaydedildi. Sinir explore edildikten sonra kontrol kaydı alındı, ardından 0,2 ml volümünde madde emdirilmiş pamuğun sinir etrafına 30 dakika boyunca uygulanması ve sonrasında SF'le yıkanmasının ardından yine 30 dakika boyunca 5 dakikalık aralıklarla kayıtlar alınmıştır.

Ölçüm sonrası 2 saat boyunca hayvanlar sağlık değişimleri yönünden gözlemlendi ve sonrasında intrakardiyak 120 mg/kg pentotal ile ötenazi uygulandı.

3.1 İstatistiksel analiz

Kontrol grubundaki sinir ileti hızı ve birleşik aksiyon potansiyeli genliklerine ait periyodik ölçümlerin birbiri ile karşılaştırılmasında tekrarlayan ölçümlü varyans analizi, Grup L, Grup LT, Grup LM'ye ait periyodik ölçümlerin kendi içinde madde uygulama öncesine göre farklılıklarının incelenmesinde ise paired t test

kullanılmıştır. İlaç uygulama öncesi ölçümleri açısından gruplar arasında fark olup olmadığını incelemek amacıyla basit varyans analizi kullanılmıştır. Ayrıca her bir ölçüm periyodu için gruplar arası karşılaştırma yapmak amacıyla basit varyans analizi ve farklı grupların tespitinde post-hoc Tukey testi kullanılmıştır. Analizlerde PASW 18 versiyonu kullanılmış, $p \leq 0,05$ anlamlı olarak kabul edilmiştir.



Resim-1: Siyatik sinire elektrod yerleştirilerek, Poverlab izole biyoamplifikatörülle kayıt alınması.

4.BULGULAR

Tüm gruplarda madde uygulama öncesi sinir ileti hızlarının karşılaştırılması

Sinir ileti hızı için madde öncesi başlangıç ölçümleri bakımından anlamlı fark olup olmadığı incelenmiş ve Tablo 1’ de 4 grubun madde uygulaması öncesi tanımlayıcı değerleri verilmiştir. Değerlendirmeler sonucunda başlangıç sinir ileti hızları bakımından gruplar arasında anlamlı fark bulunmadığı tespit edilmiştir ($p>0,05$) (Tablo 1).

Tablo 1. Tüm Gruplar için Madde Öncesi Başlangıç Sinir ileti Hızı Değerleri (Ortalama \pm Standart Sapma).

| Grup | Sinir ileti hızı (m/sn) |
|----------|-------------------------|
| K (n=7) | 50,57 \pm 8,1 |
| L (n=7) | 48,48 \pm 10,8 |
| LT (n=7) | 51,04 \pm 9,1 |
| LM (n=7) | 51,01 \pm 5,4 |

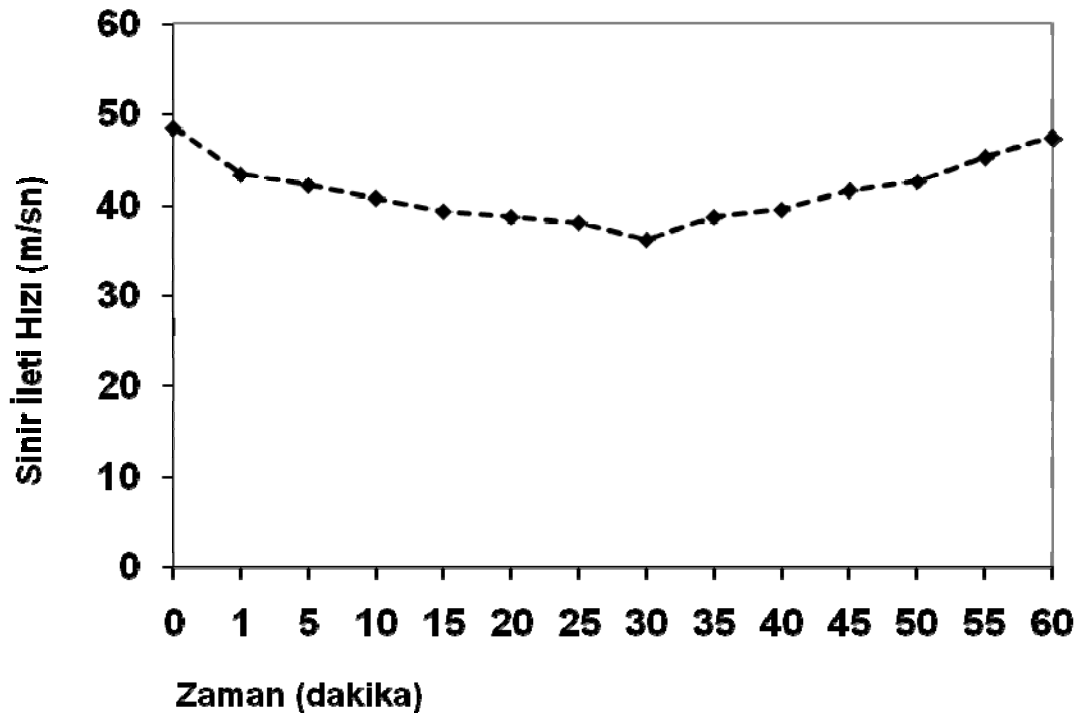
Kontrol grubunda sinir ileti hızının seyri

Ayrıca kontrol grubunun kendi içinde periyodik ölçümler arasındaki farklılıklar incelendiğinde yine anlamlı bir değişimin olmadığı görülmüştür ($p>0,05$). Bu sonuç SF uygulamasının hız ölçümleri üzerine anlamlı etkisinin olmadığını gösterir. Ayrıca başlangıç ölçümlerinde de diğer gruplardan anlamlı farklılık göstermediği için kontrol grubu bundan sonraki analizlerde değerlendirme dışı bırakılmıştır.

Levobupivakainin sinir ileti hızına etkisi

Bir sonraki aşamada her bir maddenin sinir ileti hızına etkisi grubun kendi içinde periyodik ölçümlerinin başlangıç değerlerine göre değişimleri hesaplanarak incelenmiştir. Bu incelemeler sonucunda;

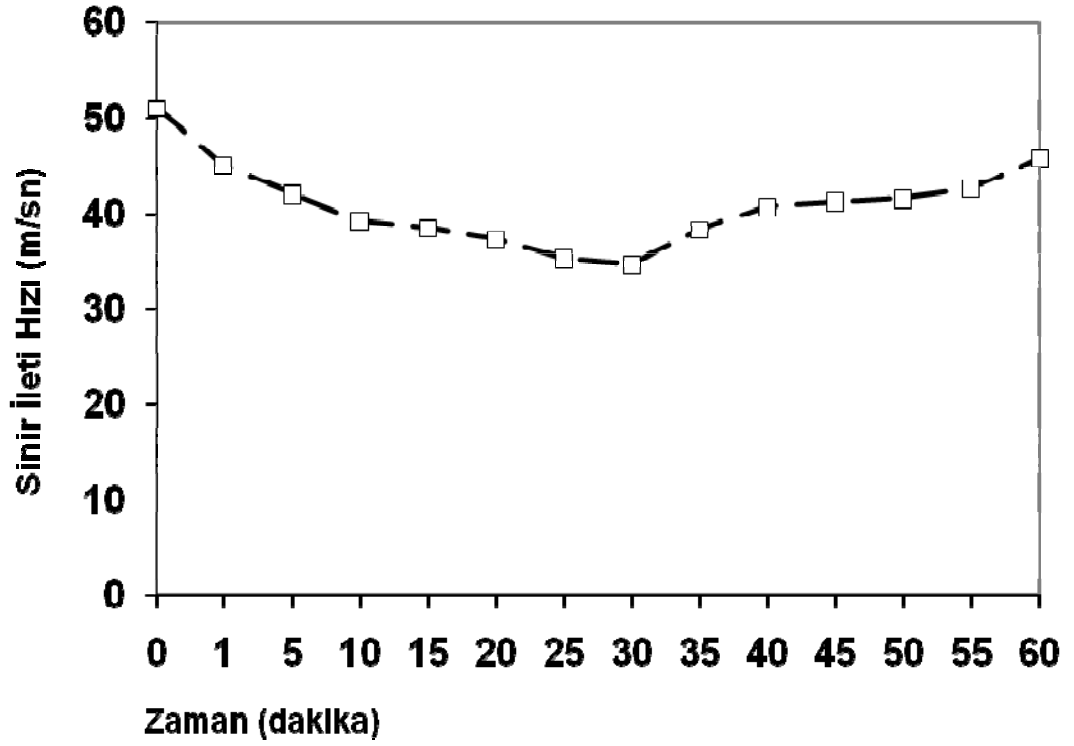
GrupL’de madde etkisinin 20. dakikada başlayıp 45. dakikada bittiği ve 30. dakika hariç bu sinir ileti hızlarının anlamlı derecede düştüğü gözlenmiştir ($p<0.05$). Grup L’deki periyodik ölçümlere ait değerler grafikte yer almaktadır (Grafik 1).



Grafik 1. Grup L'ye ait sinir ileti hızı grafiği

Levobupivakain ve tramadolün sinir ileti hızına etkisi

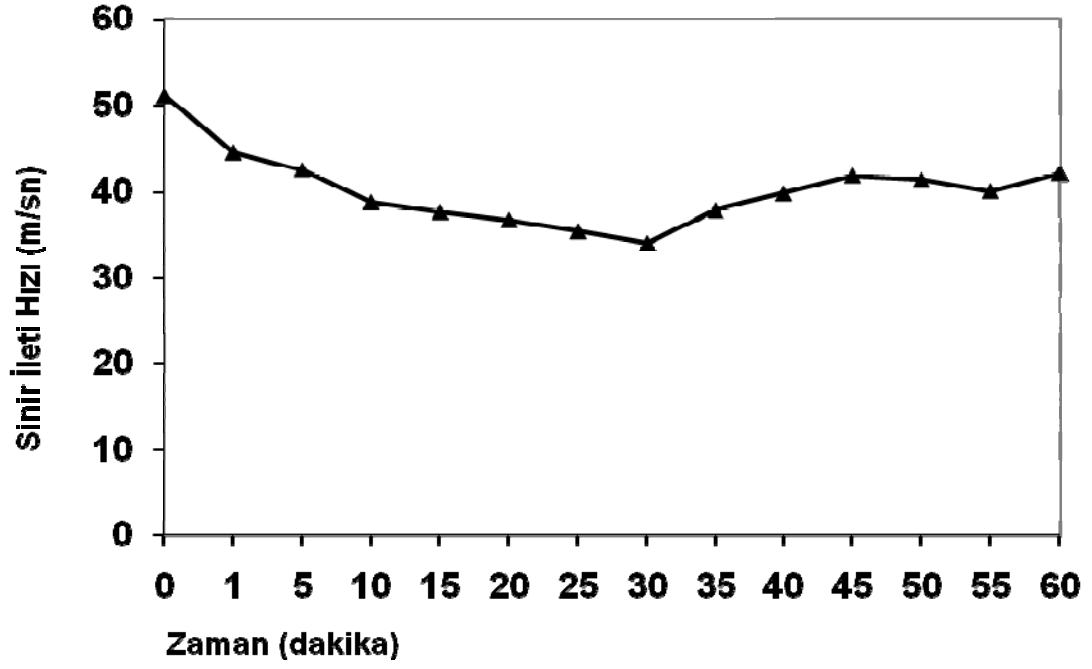
Grup LT’de maddenin azaltıcı etkisinin 1. dakikada başlayıp 60. dakikaya kadar devam ettiği ve 10. dakika hariç bu etkinin istatistiksel olarak anlamlı olduğu belirlenmiştir ($p<0.05$). Grup LT’de yapılan periyodik ölçümlere ait değerler grafikte yer almaktadır (Grafik 2).



Grafik 2: Grup LT’ye ait sinir ileti hızı grafiği

Levobupivakain ve morfinin sinir ileti hızına etkisi

Grup LM'de maddenin azaltıcı etkisinin 1. dakikada başlayıp 60. dakikaya kadar devam ettiği ve bütün periyotlarda bu etkinin anlamlı olduğu belirlenmiştir ($p<0.05$). Grup LM'de yapılan periyodik ölçümlere ait değerler grafikte yer almaktadır (Grafik 3).



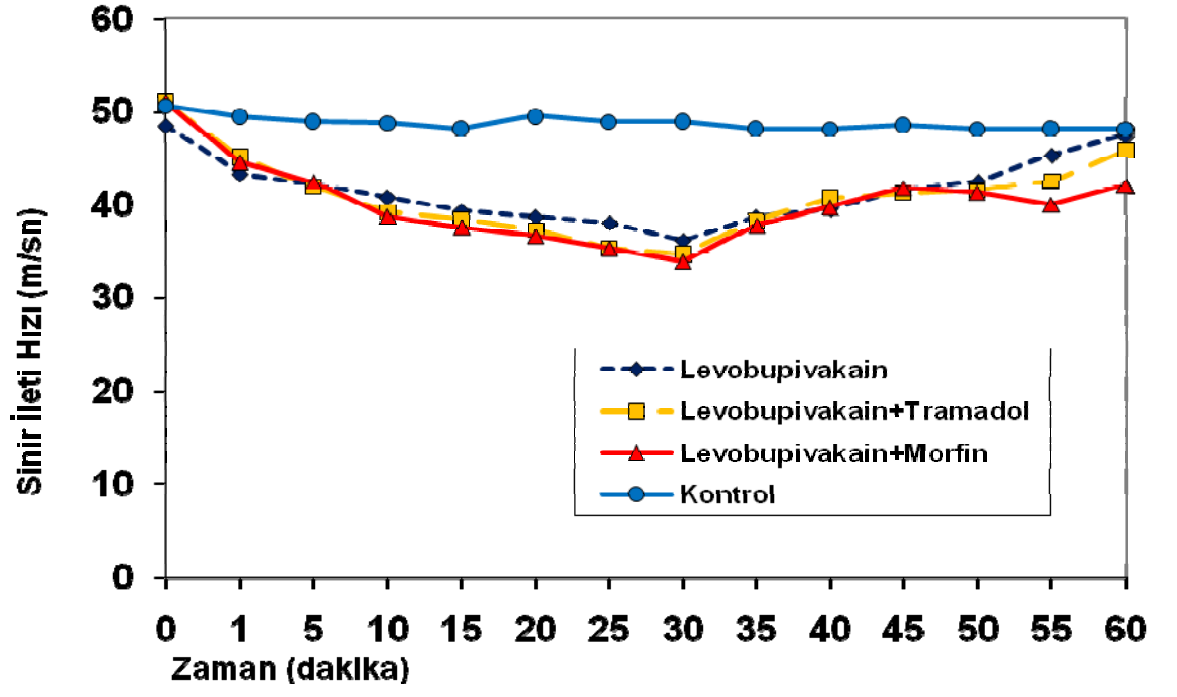
Grafik 3. Grup LM'ye ait sinir ileti grafiği

Sinir ileti hızına etki açısından levobupivakain, levobupivakain ve morfin, levobupivakain ve tramadolün karşılaştırılması:

Ayrıca ilacın etkisi açısından 3 grubun karşılaştırılmasında iki farklı yol izlenmiştir. Birincisi başlangıç ölçümleri bakımından anlamlı fark olmadığı için başlangıç değerlerinin etkisini gidermeden her bir ölçüm periyodunda ayrı gruplar karşılaştırılmış ve madde etkilerinin bütün periyotlarda birbirine benzer olduğu gözlenmiştir. P değerleri Tablo 2' de verilmiştir. Ayrıca ikinci bir yol olarak başlangıç değerleri arasında anlamlı fark bulunmasa da başlangıç ölçümlerine göre meydana gelen değişim bakımından gruplar karşılaştırıldığında da anlamlı farkın olmadığı gözlenmiştir. Sonuçları aynı çıktığı için bu çalışmada birinci yaklaşımın sonuçları verilmiştir. Tüm gruplara ait karşılaştırılmalı değerler grafikte gösterilmiştir (Grafik 4).

Tablo 2. Tüm grupların sinir ileti hızlarının karşılaştırılması

| Ölçüm Zamanı | Sinir İleti hızı (m/sn) | | | | P Değeri |
|-----------------|-------------------------|---------------|--------------|--------------|-------------|
| | Gruplar | | | | |
| | K (n=7) | L (n=7) | LT (n=7) | LM (n=7) | |
| 0. dakika | 50,57 ± 8,18 | 48,48 ± 10,8 | 51,04 ± 9,1 | 51,01 ± 5,4 | - |
| 1. dakika | 49,49 ± 3,7 | 43,42 ± 9,0 | 45,12 ± 9,1 | 44,59 ± 3,5 | 0,91 |
| 5. dakika | 48,97 ± 4,07 | 42,21 ± 12,6 | 42,02 ± 11,1 | 42,52 ± 4,03 | 0,99 |
| 10. dakika | 48,77 ± 5,15 | 40,81 ± 2,15 | 39,24 ± 11,2 | 38,73 ± 2,16 | 0,83 |
| 15. dakika | 48,16 ± 5,24 | 39,36 ± 1,67 | 38,44 ± 7,51 | 37,58 ± 3,23 | 0,79 |
| 20. dakika | 49,52 ± 6,5 | 38,73 ± 2,16 | 37,26 ± 4,95 | 36,62 ± 4,83 | 0,63 |
| 25. dakika | 48,92 ± 4,01 | 38,09 ± 2,37 | 35,3 ± 3,58 | 35,3 ± 3,58 | 0,2 |
| 30. dakika | 48,97 ± 4,07 | 36,17 ± 7,77 | 34,68 ± 8,06 | 33,9 ± 4,18 | 0,82 |
| 35. dakika | 48,16 ± 5,24 | 38,73 ± 2,16 | 38,29 ± 6,42 | 37,77 ± 4,48 | 0,92 |
| 40. dakika | 48,16 ± 5,24 | 39,54 ± 3,43 | 40,7 ± 8,14 | 39,72 ± 4,54 | 0,92 |
| 45. dakika | 48,59 ± 7,81 | 41,65 ± 10,33 | 41,27 ± 5,56 | 41,81 ± 3,96 | 0,98 |
| 50. dakika | 48,16 ± 5,24 | 42,62 ± 4,11 | 41,57 ± 6,54 | 41,3 ± 4,99 | 0,88 |
| 55. dakika | 48,21 ± 3,59 | 45,33 ± 12,55 | 42,62 ± 4,11 | 40 ± 6,28 | 0,51 |
| 60. dakika | 48,16 ± 5,24 | 47,41 ± 9,98 | 45,87 ± 8,48 | 42,06 ± 5,76 | 0,47 |



Grafik 4. Tüm gruplara ait sinir ileti hızı grafiği

Genlik Sonuçları

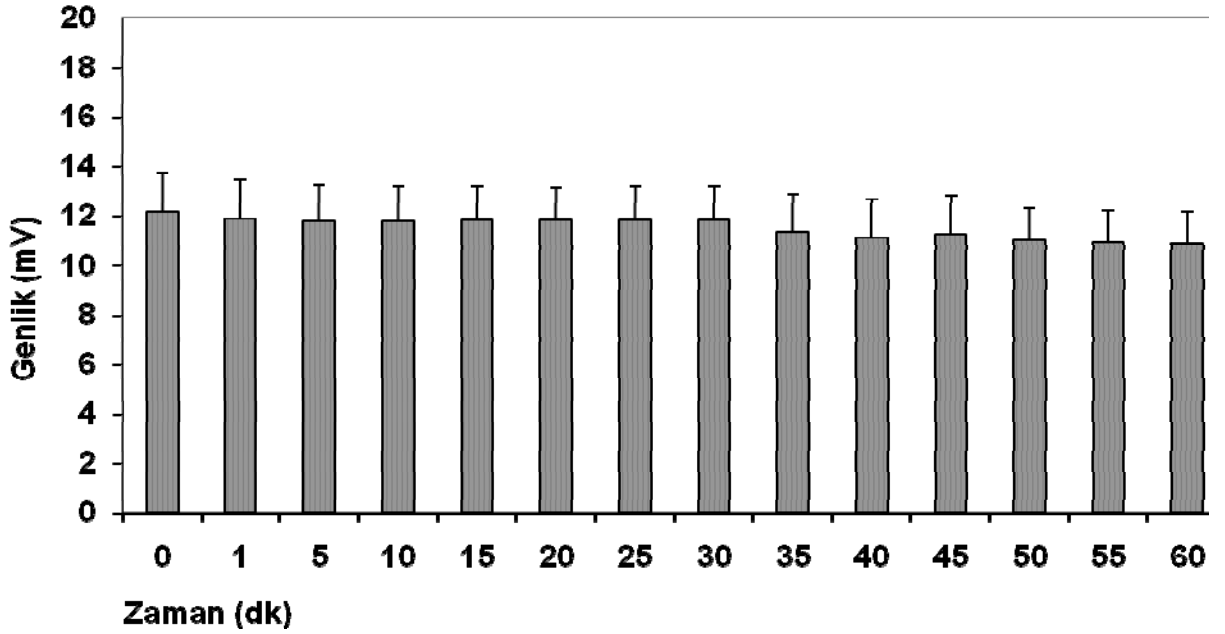
Öncelikle başlangıç genlik değerleri ölçümleri açısından gruplar arasında anlamlı fark olup olmadığı incelenmiş ve Tablo 3’ da 4 grubun madde öncesi tanımlayıcı değerleri verilmiştir. Hesaplamalar sonucunda başlangıç ölçümleri bakımından anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0.05$).

Tablo 3: Tüm gruplar için madde uygulama öncesi başlangıç birleşik aksiyon potansiyeli (BAP) genlik değerleri (Ortalama \pm Standart Sapma).

| Grup | BAP Genlik Değeri (mV) |
|-----------------|-----------------------------------|
| K (n=7) | 12,15 \pm 1,5 |
| L (n=7) | 11,66 \pm 1,5 |
| LT (n=7) | 12,8 \pm 2,2 |
| LM (n=7) | 12,8 \pm 1,09 |

Grup K'da BAP genlik değerlerinin seyri

Grup K'da kendi içinde yapılan periyodik ölçümleri arasındaki farklılıklar incelendiğinde bazı periyotlar arasında anlamlı farkın olduğu görülmüştür ($p \leq 0,05$). Bu sonuca göre SF in BAP genlik ölçümlerinde zamana bağlı bir değişim meydana getirdiği söylenebilir. Bu sonuca göre periyodik madde etkilerinin karşılaştırması yapılırken kontrol grubunun da bu karşılaştırmalarda bulunması gerektiğine karar verilmiştir. Kontrol grubuna ait tanımlayıcı değerler aşağıdaki grafikte verilmiştir(Grafik5).

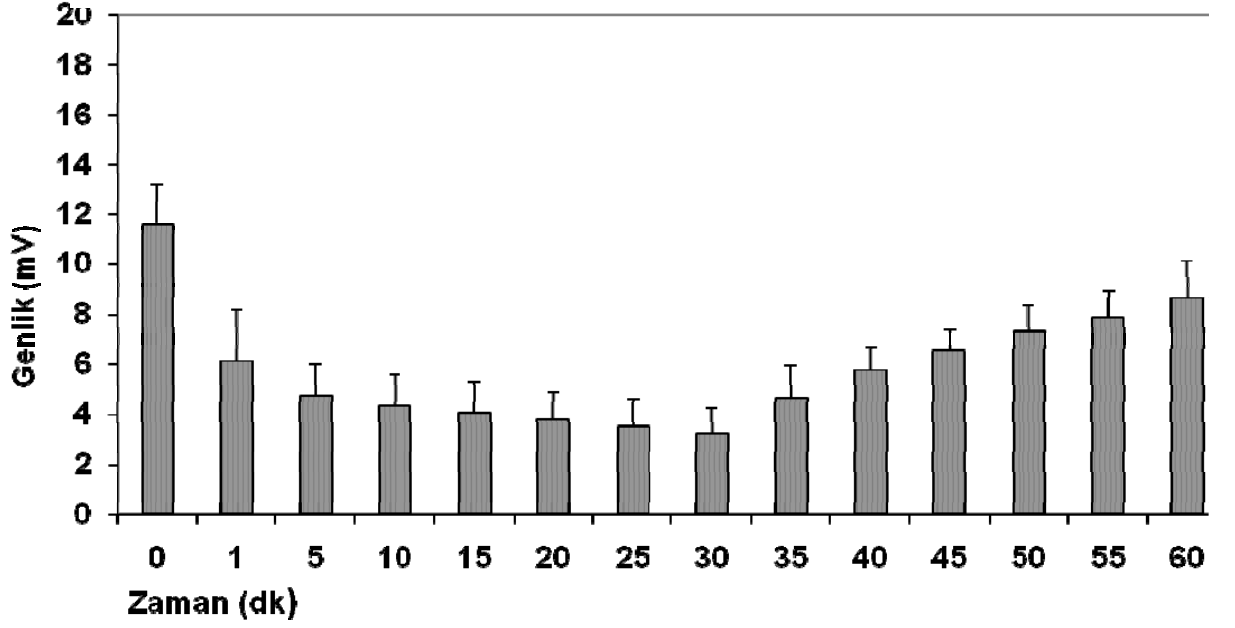


Grafik 5. Grup K'ya ait genlik grafiği

Bir sonraki aşamada her bir madde etkisi kendi içinde başlangıç değerlerine göre değişimleri hesaplanarak incelenmiştir. Bu incelemeler sonucunda;

Levobupivakainin BAP genlik değerlerine etkisi

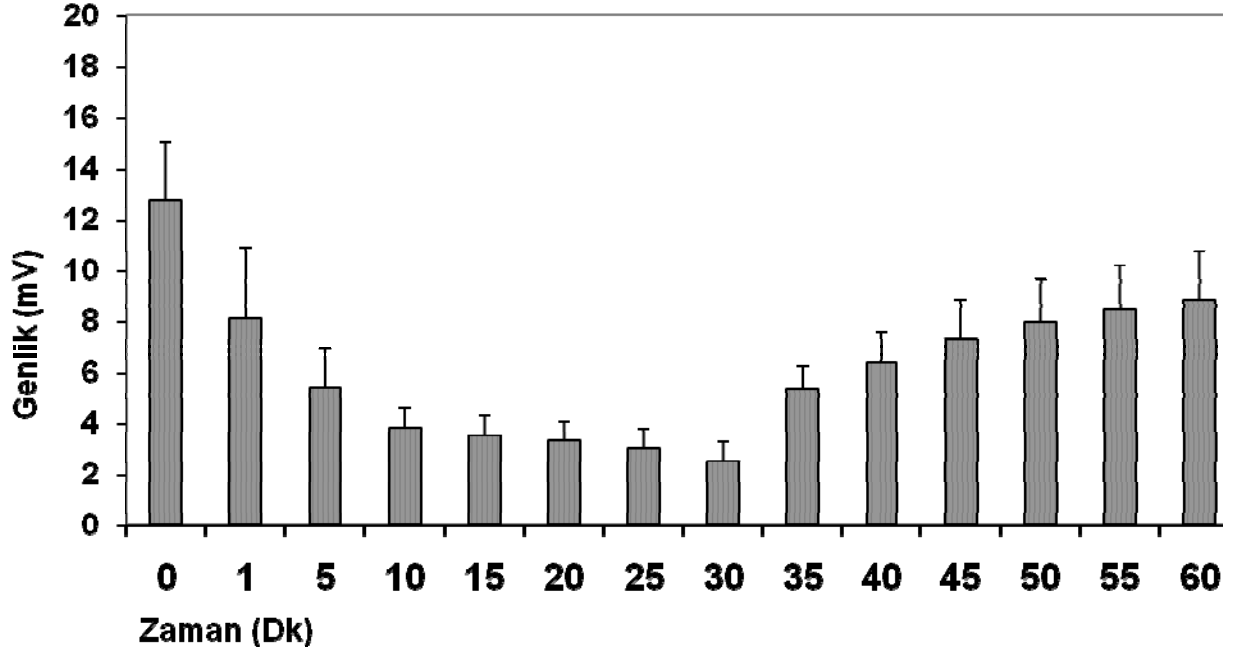
Grup L'de madde etkisinin 1. dakikadan başlayıp son ölçüm periyoduna kadar anlamlı bir şekilde devam ettiği görülmüştür ($p<0.05$). L grubunda yapılan periyodik ölçümlere ait tanımlayıcı değerler grafikte yer almaktadır (Grafik 6).



Grafik 6. Grup L'ye ait genlik grafiği

Levobupivakain ve tramadolün BAP genlik değerlerine etkisi

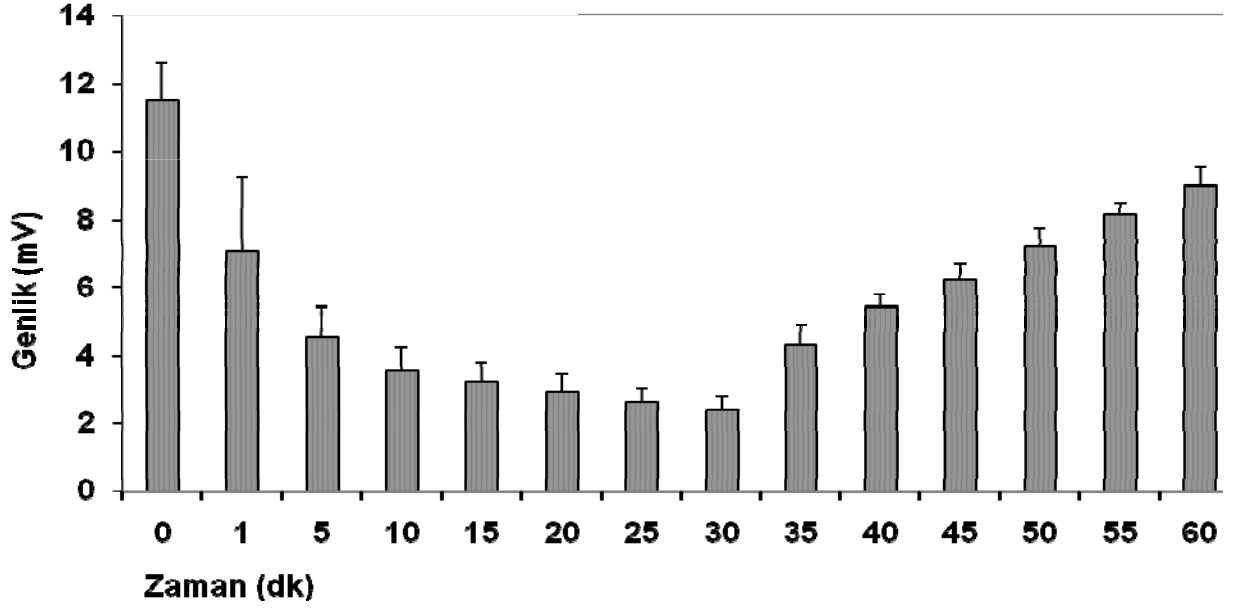
Grup LT’de madde etkisinin 1. dakikadan itibaren 60. Dakikaya kadar anlamlı olduğu belirlenmiştir ($p<0.05$). Grup LT’de yapılan periyodik ölçümlere ait tanımlayıcı değerler grafikte yer almaktadır (Grafik 7).



Grafik 7. Grup LT’ye ait genlik grafiği

Levobupivakain ve morfinin BAP genlik değerlerine etkisi

Grup LM'de madde etkisinin 1. dakikadan itibaren 60. Dakikaya kadar anlamlı olduğu belirlenmiştir ($p < 0.05$). Grup LM'de yapılan periyodik ölçümlere ait tanımlayıcı değerler grafikte yer almaktadır (Grafik 8).

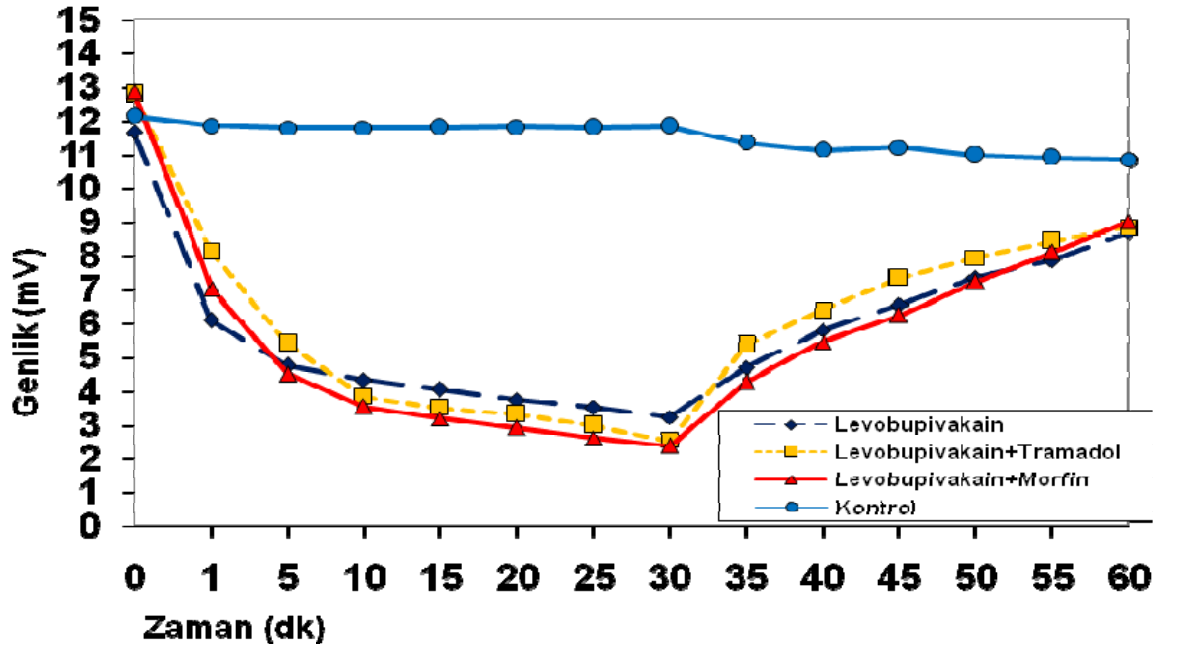


Grafik 8. Grup LM'ye ait genlik grafiği

Her bir periyottaki ölçümler için 4 grup ayrı ayrı karşılaştırılarak madde etkilerinin benzer olup olmadığı incelenmiştir (Tablo 4). Tüm gruplara ait karşılaştırmalı grafik verilmiştir (Grafik 9).

Tablo4. Tüm gruplara ait genlik değerlerinin karşılaştırılması

| Ölçüm Zamanı | Birleşik Aksiyon Potansiyeli Genliği (mV) | | | |
|-----------------|---|--------------|-------------|--------------|
| | Gruplar | | | |
| | K (n=7) | L (n=7) | LT (n=7) | LM (n=7) |
| 0. dakika | 12,15 ± 1,58 | 11,66 ± 1,53 | 12,8 ± 2,21 | 12,88 ± 1,09 |
| 1. dakika | 11,87 ± 1,56 | 6,09 ± 2,05 | 8,09 ± 2,83 | 7,02 ± 2,21 |
| 5. dakika | 11,79 ± 1,46 | 4,75 ± 1,21 | 5,41 ± 1,59 | 4,51 ± 0,93 |
| 10. dakika | 11,8 ± 1,39 | 4,34 ± 1,26 | 3,83 ± 0,77 | 3,54 ± 0,66 |
| 15. dakika | 11,82 ± 1,35 | 4,06 ± 1,2 | 3,51 ± 0,8 | 3,2 ± 0,59 |
| 20. dakika | 11,84 ± 1,32 | 3,75 ± 1,14 | 3,32 ± 0,74 | 2,92 ± 0,5 |
| 25. dakika | 11,82 ± 1,34 | 3,53 ± 1,1 | 3,01 ± 0,73 | 2,62 ± 0,39 |
| 30. dakika | 11,85 ± 1,33 | 3,24 ± 1 | 2,53 ± 0,76 | 2,38 ± 0,41 |
| 35. dakika | 11,35 ± 1,53 | 4,7 ± 1,2 | 5,37 ± 0,88 | 4,28 ± 0,57 |
| 40. dakika | 11,11 ± 1,57 | 5,79 ± 0,88 | 6,4 ± 1,17 | 5,45 ± 0,33 |
| 45. dakika | 11,22 ± 1,63 | 6,56 ± 0,83 | 7,33 ± 1,49 | 6,23 ± 0,44 |
| 50. dakika | 10,99 ± 1,32 | 7,36 ± 0,96 | 7,94 ± 1,71 | 7,22 ± 0,51 |
| 55. dakika | 10,9 ± 1,33 | 7,87 ± 1,07 | 8,43 ± 1,77 | 8,11 ± 0,4 |
| 60. dakika | 10,84 ± 1,34 | 8,68 ± 1,42 | 8,85 ± 1,95 | 9,01 ± 0,54 |



Grafik 9. Tüm gruplara ait genlik grafiği

Her bir ölçüm periyodundaki sonuçlar incelendiğinde bütün periyotlarda da L, LT ve LM maddelerinin etkileri sadece kontrol grubundan anlamlı farklılık göstermiş ve etkileri birbirine benzer bulunmuştur.

5. TARTIŞMA

Çalışmamızda rat siyatik sinirine uygulanan levobupivakain, tramadol eklenen levobupivakain ve morfin eklenen levobupivakainin sinir ileti hızına etkilerinin bütün periyotlarda birbirine benzer olduğu görülmüştür. Siyatik sinirin BAP genliğinde levobupivakain, tramadol eklenen levobupivakain ve morfin eklenen levobupivakainin etkileri birbirine benzer bulunmuştur (tüm gruplarda kontrol grubuna göre ileti hızında ve BAP genliğinde anlamlı azalma gözlenmiştir) sadece kontrol grubuna göre anlamlı farklılık gözlenmiştir. Ancak levobupivakainin sinir ileti hızını anlamlı derecede azaltıcı etkisi 20. dakikada başlamasına karşın, tramadol ve morfin eklenen gruplarda etki başlangıcı 1.dakikada gözlenmiştir.

Levobupivakain, amid sınıfı, bupivakainin S(-) enantiomeri olan bir lokal anesteziktir. Lokal anestezikler, sinirlerde elektriksel eksitasyon eşliğini yükselterek, sinir impulslarını yavaşlatarak ve aksiyon potansiyelinin yükselme hızını düşürerek sinir impulslarının üretimini ve iletimini bloke ederler (3). Sinir iletiminin bloğu, eksitasyon sırasında Ca^{++} iyonlarını bağlandıkları membran reseptörlerinden ayırarak membran geçirgenliğinin artışı önleme şeklinde olmakta, böylece Na^{++} iyonlarının içeri girmesi engellenmektedir. Sonuç olarak, membran potansiyeli yavaşça düşmekte, tam depolarizasyon için gerekli eşik potansiyele ulaşılamamakta ve iletimde bir blok oluşmaktadır (18,20). Bupivakain ve ropivakain, alt ve üst ekstremitelerde sinir bloklarında yaygın olarak araştırılmasına karşın, yeni izomer levobupivakainin klinik kullanımı az bilinmektedir (30,36). Casati ve ark (37) % 0.5 levobupivakainin, siyatik sinir bloğunun başlama zamanı, süresi ve şiddeti bakımından, aynı volüm ve konsantrasyondaki ropivakainle benzer etkisi olduğunu göstermişlerdir. Bu çalışmada cerrahi blok oluşma süresi, levobupivakainli grupta ortalama 30 dakika, ropivakainli grupta ortalama 15 dakikada olmuştur. Sinnott ve ark (38) rat siyatik sinir bloğunda yüksek konsantrasyondaki (0.25 %) levobupivakaini, ropivakainden daha uzun süreli tam blok oluşturması bakımından daha etkili bulmuşlardır. Bizim çalışmamızda levobupivakainin sinir ileti hızını anlamlı derecede azaltıcı etkisi 20. dakikada olmuştur. Levobupivakaine, tramadol ve morfin eklenen gruplarda ise bu etki 1.dakikada başlamıştır.

Tramadol yapıca kodeine benzeyen fenilsikloheksanol türevi, sentetik bir analjeziktir (23). Opioid reseptörleri üzerinden etki etmekle birlikte, diğer opioid analjeziklerden farklı olarak 2 noktada etki ederek ağrıyı engeller: 1. Mü reseptörlerine bağlanarak agonist etki gösterir ve P maddesi salınımı engellenir, 2. Supraspinal sinapslarda monoaminerjik etkiyi artırır ve ağrı duyusu iletimi yavaşlar (25,27). Tramadolün kesin olarak etki mekanizması bilinmemekle birlikte, periferik sinirler üzerine de lokal anestezi benzeri etkisini ortaya koyan klinik çalışma da bulunmaktadır (39). Tsai ve ark. (40) çalışmasında tramadolün siyatik sinirde SSEP (somatosensoryel uyarılmış potansiyel) de hem genlik hem ileti hızını azalttığını göstermişlerdir. Mert ve ark. (41) çalışmalarında tramadolün lokal anestezi benzer şekilde sinir iletimini bloke ettiğini ancak bu bloğun lidaokaine göre daha zayıf olduğunu göstermişlerdir. Lokal anestezi benzeri eklenen tramadolün motor ve duysal bloğu arttırıcı etkisi olduğunu gösteren klinik çalışmalar olmakla birlikte (40), analjezik süresinin uzamasına rağmen blok kalitesi üzerine etkisinin olmadığını gösteren klinik çalışmalar da mevcuttur (42,43). Kaabachi ve ark.(44) lokal anesteziye tramadol eklenmesinin, analjezi süresini uzatmasının yanısıra, sinir bloğunun başlama zamanını da uzattığını göstermişlerdir. Bizim çalışmamızda ise tramadol eklenmiş grubun eklenmemiş grupla karşılaştırılmasında sinir ileti hızında ve birleşik aksiyon potansiyelin genlik değerinde benzer sonuçlar elde edildiği ancak etki başlangıcının sadece levobupivakain kullanılan gruba göre oldukça kısa olduğu gözlenmiştir, BAP genlik değerinde anlamlı bir fark bulunmamıştır.

Önceki çalışmalarda, lokal anestezi benzeri ilaveten perinöral opioidlerin postoperatif analjeziyi uzattıkları gösterilmiştir ve periferik opioid reseptörler bu tip analjeziye aracılık etmektedirler (8-12). Arka kök ganglionunda, periferik opioid reseptörlerin sentez edildiği bilinmektedir ve periferik duysal sinir sonlanmalarına intraaksonal taşınmaktadır (45-47). Bazin ve ark. (9) brakial pleksus bloğunda, lokal anesteziye morfin eklenmesiyle, analjezi süresinin uzadığını göstermişlerdir. Keskin ve ark. (48) alt ekstremitenin kronik iskemik ağrısında, perinöral olarak verilen bupivakain ve morfin kombinasyonunun, sadece bupivakain verilen uygulamaya göre, daha iyi ve uzun analjezi sağladığını göstermişlerdir. Bazin ve ark. (9) brakial pleksus bloğunda, lokal anesteziye morfin eklenmesinin postoperatif analjezi süresini iki katına kadar uzattığını, etkinliğinde ise hastalara göre farklılık olduğunu

göstermişlerdir. Bizim çalışmamızda, levobupivakaine morfin eklenen grupta, sadece levobupivakainli gruba göre sinir ileti hızındaki azalma daha hızlı olmuştur, ancak BAP genlik değerinde anlamlı bir fark bulunmamıştır.

Sonuç olarak, çalışmamızda rat siyatik sinirine uygulanan pür levobupivakain, tramadollü ve morfinli levobupivakainin sinir ileti hızı ve BAP genliğine etkilerinin birbirine benzer olduğu gözlenmiştir. Ancak saf levobupivakainin sinir ileti hızını azaltıcı etkisi 20. dakika başlamış, tramadol ve morfin eklenen gruplarda ise etki başlangıcı 1.dakikada gözlenmiştir. Bu durum göz önüne alındığında, siyatik sinir bloğuna morfin ve tramadol eklenmesi saf levobupivakaine göre daha kısa sürede blok başlangıcı sağlayabileceği görülmektedir.

6. SONUÇ

Rat siyatik sinirinde invivo olarak yaptığımız çalışmamızda, levobupivakaine, tramadol ve morfin eklenmesiyle daha kısa sürede blok başlangıcı meydana getirebileceğini tespit ettik.

Sonuç olarak yeni invivo ve klinik çalışmalarla desteklenmesi kaydıyla, periferik sinir bloklarında, levobupivakaine, tramadol ve morfin eklenmesiyle daha kısa sürede blok oluşturularak daha iyi bir seçenek olacağı kanaatindeyiz.

7. KAYNAKLAR

1. K. Kaya, C. Elmas. Periferik sinir ve pleksus blokları, F. Tüzüner Anestezi Yoğun Bakım ve Ağrı. 561-2 Medikal & Nobel Tıp Kitap Sarayı 2010.
2. Tetzlaff JE, Periferik sinir blokları. Morgan GE, Maged SM Klinik anesteziyoloji, 283-308 3. Baskı, Ankara, Güneş kitapevleri, 2004.
3. Kayhan Z, Lokal anestezipler, Klinik anestezi, 503-23. 3.Baskı, İstanbul, Logos yayıncılık, 2004.
4. Mannion S, O'Callaghan S, Murphy DB, Shorten GD. Tramadol as adjunct to psoas compartment block with levobupivacaine 0.5%: a randomized double-blinded study Br J Anaesth. 2005 Mar;94(3):352-6. Epub 2004 Dec 17.
5. Goodman and Gilman Jaffe JH, Martin WR In Opioid analgesics and antagonists. The Pharmacological Basis of Therapeutics, 489-504 8th ed. NewYork, MacMillan 1990.
6. Ferrante FM In, Opioids, Postoperative Pain Management, 168-170 New York, Churchill Livingstone 1993.
7. Stoelting RK In Opioid agonists and antagonists. Pharmacology and Physiology in Anesthetic Practice 70-101 2nd ed, Philadelphia, JB Lippincott, 1991.
8. Stein C, Millan MJ, Shippenberg TS, Peter K, Herz A. Peripheral opioid receptors mediating antinociception in inflammation. Evidence for involvement of mu, delta and kappa receptors. J Pharmacol Exp Ther. 1989;248:1269-75.
9. Bazin JE, Massoni C, Bruelle P, Fenies V, Groslier D, Schoeffl er P. The addition of opioids to local anaesthetics in brachial plexus block: the comparative effects of morphine, buprenorphine and sufentanil. Anaesthesia. 1997;52:858-62.
10. Likar R, Schäfer M, Paulak F, Sittl R, Pipam W, Schalk H, Geissler D, Bernatzky G. Intraarticular morphine analgesia in chronic pain patients with osteoarthritis. Anesth Analg. 1997;84: 1313-7.
11. Candido KD, Franco CD, Khan MA, Winnie AP, Raja DS. Buprenorphine added to the local anesthetic for brachial plexus block to provide postoperative analgesia in outpatients. Reg Anesth Pain Med. 2001;26:352-6.

12. Kaczmarzyk T, Stypulkowska J. Assessment of the effectiveness of peripheral administration of morphine with local articaine anaesthesia for surgery in inflamed oral and maxillofacial tissues. *Pain*. 2005;115:348–354.
13. Edirne S, Rejyonel anesteziye giriş, Rejyonel anestezi 7, Nobel tıp kitabevleri, 2005.
14. Şahin Ş, Rejyonel anestezinin avantajları, dezavantajları ve uyulması gereken prensipler, Santral ve periferik sinir blokları el kitabı 14, Logos yayıncılık, 2004.
15. Yücel A, Erdine S, Periferik sinir fiziolojisi ve lokal anestezikler, Rejyonel anestezi 23-43, Nobel tıp kitabevleri, 2005.
16. Erengül A, Ağrı yolları ve sinirlerde iletim mekanizması, Lokal anestezi, 715 İstanbul, Nobel tıp kitabevleri, 1992.
17. Morgan GE, Maged SM, Michael JM, Lokal anestezikler, Klinik anesteziyoloji 233-241, 3. Baskı, Ankara, Güneş kitabevleri, 2004.
18. Kayaalp O, Lokal anestezikler, Rasyonel tedavi yönünden tıbbi farmakoloji 789-802, Ankara, Hacettepe taş kitapçılık, 2000.
19. Strichartz GR, Bedre CB, Local anesthetic in, Miller RD Anesthesia 573-599 6. edition, New York, Churchill Livingstone, 2005.
20. Yücel A, Erdine S, Periferik sinir fiziolojisi ve lokal anestezikler, Erdine S Rejyonel anestezi 23-43, Nobel tıp kitabevleri, 2005.
21. Reinhard M, Rejyonel anestezi yöntemleri, Reinhard M, Schafer R Anesteziyoloji klinik kılavuzu, 292-299 İstanbul, Yüce reklam /yayım /dağıtım, 2002
22. Foster RH, Markham A. Levobupivacaine: a review of its pharmacology and use as a local anaesthetic. *Drugs* 2000; 59(3): 55179.
23. Kayaalp O, Lokal anestezikler, Rasyonel tedavi yönünden tıbbi farmakoloji 997, Ankara, Hacettepe taş kitapçılık, 2000.
24. Dayer P, Collard L, Desmeules J. The pharmacology of tramadol. *Drugs* 1994; 47 (Suppl 1): 3-7.
25. Scott LJ, Perr CM; Tramadol. *Drugs* 2000 Jul 60 (1): 139-176.
26. Levis KS, Han NH. Tramadol: A new centrally acting analgesic. *Am J Health-Syst Pharm* 1997; 54: 643-657.

- 27.** Pedronetto S, Garini F, Mandelli V, Fucella LM: Double-blind trial of the new analgesic and antiinflammatory drug. Indroprofen in post-episiotomic pain. *Journal of International medical Research.* 1975; 3: 16-20.
- 28.** Lee CR, Mc Tavish D, Sorkin EM. Tramadol: a preliminary review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic potential in acute and chronic pain states. *Drugs* 1993; 46: 315-340.
- 29-** M.D. Vickers and D. Paravicini. Comparison of tramadol with morphine for post-operative pain following abdominal surgery. *Eur J Anaesthesiology.* 1995; 12: 265-271.
- 30.** Woolf C J, Wall P D Morphine sensitive and morphine insensitive actions of c-fibers input on the rat spinal cord. *Neurosci Lett* 1986;64:221-5.
- 31.** Chelly JE, Greger J, Casati A, et al. Continuous lateral sciatic blocks for acute postoperative pain management after major ankle and foot surgery. *Foot Ankle Int* 2002;23:749–52.
- 32.** Ilfeld BM, Morey TE, Wang RD, Enneking FK. Continuous popliteal sciatic nerve block for postoperative pain control at home: a randomized, double-blinded, placebo controlled study. *Anesthesiology* 2002;97:959–65.
- 33.** White PF, Issioui T, Skrivanek GD, et al. The use of a continuous popliteal sciatic nerve block after surgery involving the foot and ankle: does it improve the quality of recovery? *Anesth Analg* 2003;97:1303–9.
- 34.** Di Benedetto P, Casati A, Bertini L, et al. Postoperative analgesia with continuous sciatic nerve block after foot surgery: a prospective, randomized comparison between the popliteal and subgluteal approaches. *Anesth Analg* 2002;94:996–1000.
- 35.** Tuominen M, Haasio J, Hekali R, Rosenberg PH. Continuous interscalene brachial plexus block: clinical efficacy, technique problems and bupivacaine plasma concentrations. *Acta Anaesthesiol Scand* 1989;33:84–8.
- 36.** Borgeat A, Kalberer F, Jacob H, et al. Patient-controlled interscalene analgesia with ropivacaine 0.2% versus bupivacaine 0.15% after major open shoulder surgery: the effects on hand motor function. *Anesth Analg* 2001;92:218–23.

37. Casati A, Borghi B, Fanelli G, et al. A double-blinded, randomized comparison of either 0.5% levobupivacaine or 0.5% ropivacaine for sciatic nerve block. *Anesth Analg* 2002;94:987-90.
38. Sinnott CJ, Strichartz GR. Levobupivacaine versus ropivacaine for sciatic nerve block in the rat. *Reg Anesth Pain Med*. 2003 Jul-Aug;28(4):294-303.
39. Kapral S, Gollmann G, Walzl B, et al. Tramadol added to mepivacaine prolongs the duration of an axillary brachial plexus blockade. *Anesth Analg* 1999;88:853-6
40. Tsai YC, Chang PJ, Jou IM. Direct tramadol application on sciatic nerve inhibits spinal somatosensory evoked potentials in rats. *Anesth Analg* 2001;92:1547-51.
41. Mert T, Gunes Y, Guven M, Gunay I, Ozcengiz D. Comparison of nerve conduction blocks by an opioid and a local anesthetic. *Eur J Pharmacol*. 2002 Mar 29;439(1-3):77-81.
42. Robaux S, Blunt C, Viel E, et al. Tramadol added to 1.5% mepivacaine for axillary brachial plexus block improves postoperative analgesia dose-dependently. *Anesth Analg* 2004 Apr;98(4):1172-7.
43. Mannion S, O'Callaghan S, Murphy DB, Shorten GD. Tramadol as adjunct to psoas compartment block with levobupivacaine 0.5%: a randomized double-blinded study. *Br J Anaesth* 2005 Mar;94(3):352-6. Epub 2004 Dec 17.
44. Kaabachi O, Ouezini R, Koubaa W, Ghrab B, Zargouni A, Ben Abdelaziz A. Tramadol as an adjuvant to lidocaine for axillary brachial plexus block. *Anesth Analg*. 2009 Jan;108(1):367-70.
45. Fields HL, Emson PC, Leigh BK, Gilbert RF, Iversen LL. Multiple opiate receptor sites on primary afferent fibres. *Nature*. 1980;284:351-3.
46. Stein C. Peripheral mechanisms of opioid analgesia. *Anesth Analg*. 1993;76:182-91.
47. Machelka H. Targeting of opioid-producing leukocytes for pain control. *Neuropeptides*. 2007;41:355-63.
48. Keskinbora K, Aydinli I. Perineural morphine in patients with chronic ischemic lower extremity pain: efficacy and long-term results. *J Anesth*. 2009;23(1):11-8. Epub 2009 Feb 22.