

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

**TAVŞANLARDA EPİDURAL KATETER YOLU
İLE VERİLEN MAGNEZYUM SÜLFAT'IN
SPİNAL BEYİN OMURİLİK SIVISINA
GEÇİŞİNİN ARAŞTIRILMASI**

Dr. HALİL CAN CANATAN

UZMANLIK TEZİ

İZMİR-2006

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

**TAVŞANLARDA EPİDURAL KATETER YOLU
İLE VERİLEN MAGNEZYUM SÜLFAT'IN
SPİNAL BEYİN OMURİLİK SIVISINA
GEÇİŞİNİN ARAŞTIRILMASI**

Dr. HALİL CAN CANATAN

UZMANLIK TEZİ

Danışman Öğretim Üyesi: Doç. Dr. Ali Necati Gökmen

İZMİR-2006

İÇİNDEKİLER

| | |
|--------------------------------------|-----|
| TEŞEKKÜR | i |
| TABLO LİSTESİ | ii |
| ŞEKİL LİSTESİ | iii |
| RESİM LİSTESİ | iv |
| GRAFİK LİSTESİ | v |
| KISALTMALAR..... | vi |
| ÖZET | vii |
| SUMMARY | ix |
| GİRİŞ | 1 |
| AMAÇ..... | 2 |
| GENEL BİLGİLER..... | 3 |
| Magnezyum..... | 3 |
| Hipomagnezemi | 6 |
| Hipermağnezemi | 8 |
| Epidural anestezi | 9 |
| Tavşanların epidural anatomisi | 16 |
| GEREÇ VE YÖNTEM..... | 19 |
| BULGULAR | 25 |
| TARTIŞMA | 33 |
| SONUÇ VE ÖNERİLER..... | 38 |
| KAYNAKLAR..... | 39 |
| Ek 1: ETİK KURUL İZİN BELGESİ..... | 44 |

TESEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, hekimlik sanatının ve anesteziyolojinin temel ilkelerini öğrendiğim hocalarım; Sayın Prof. Dr. Zahide Elar'a, Sayın Prof. Dr. Emel Sağıroğlu'na, Sayın Prof. Dr. Ali Günerli'ye, Sayın Prof. Dr. Atalay Arkan'a, Sayın Prof. Dr. Erol Gökel'e tüm hocalarıma,

Tez araştırmamı destekleyen, yapımı ve yazımı sırasında katkı ve yardımlarını esirgemeyen danışman hocam Doç. Dr. Ali Necati Gökmen'e,

Tez araştırmamı yapmaya başladığım ilk günden bitimine kadar tüm çalışmalarında yardımlarını esirgemeyen Doç. Dr.Semih Küçükğüçlü, Doç.Dr. Serhat Erbayraktar, Prof.Dr.Osman Yılmaz, Prof.Dr. Ayře Gelal, Dr.Burak Küçükebe'ye,

Asistanlığım süresince birlikte çalıştığım, eğitime katkıda bulunan bölümümüz tüm öğretim üyeleri ve uzmanlarıma,

Asistanlık döneminin heyecanını, stresini ve güzelliklerini birlikte yaşadığımız başta Hacı, Selen, Ulaş Pınar, Mehmet, Alper olmak üzere tüm asistan arkadaşlarıma,

Anestezi teknikeri arkadaşlarıma, ameliyathane, yoğun bakım, derlenme ünitesi, ağrı ünitesi, gündüz hastanesi hemşire ve personeli ile bölüm sekreterlerine ve tanıma fırsatı bulduğum tüm hastane çalışanlarıma,

Hayatım boyunca benden desteğini, sevgisini ve sabrını esirgemeyen anneme, merhum babama, kardeşime, babanneme, amcalarıma, dayıma ve 4 yılı aşan asistanlık sürecimde bana her türlü desteğini esirgemeyen eşim Selma'ya

Sonsuz sevgi ve saygılarımı sunar, teşekkür ederim.

Dr.Halil Can Canatan

TABLO LİSTESİ

Tablo.1 Magnezyum atılımını düzenleyen faktörler

Tablo 2. Magnezyum eksikliği nedenleri

Tablo 3. Magnezyum eksikliği semptomları

Tablo 4. Hipermağnezemi kan düzeyleri ve bulguları

Tablo 5. Tavşanların serum biyokimya değerleri ve fizyolojik parametreleri

Tablo 6. Deneklerin vücut ağırlık ortalamaları

Tablo 7. Deneklerin spinal beyin omurilik sıvısı iyonize magnezyum ortalama değerleri (mmol/L).

Tablo 8. Deneklerin arteriyel kan iyonize magnezyum ortalama değerleri (mmol/L).

Tablo 9. Deneklerde oluşan motor bloklarının ortalama değerleri

Tablo 10. İyonize magnezyum farmakokinetik parametreleri

SEKİL LİSTESİ

Şekil 1. İnsan lomber vertebrasının sagittal görüntüsü

Şekil 2. Orta hattan yaklaşımla lomber epidural anestezi

Şekil 3. İnsanda sakrumun dorsal yüzeyi

Şekil 4. Tavşanda lumbosakral bölge anatomisi

Şekil 5. Tavşanda iskelet sistemi

RESİM LİSTESİ

Resim 1. Deneklere epidural kateter takılması

Resim 2. Tavşanda beyin omurilik sıvısı alınımı

GRAFİK LİSTESİ

Grafik 1. Deneklerin spinal beyin omurilik sıvısı iyonize magnezyum ortalama değerleri (mmol/L)

Grafik 2. Deneklerin arteriyel kan iyonize magnezyum ortalama değerleri (mmol/l).

Grafik 3. İyonize magnezyum eğri altında kalan alan korelasyonu

Grafik 4. İyonize maksimum magnezyum konsantrasyonu

KISALTMALAR

| | |
|--------------------|---------------------------------------|
| Mg ⁺² | : Magnezyum |
| BOS | : Beyin omurilik sıvısı |
| NMDA | : N-Metil-D-Aspartat |
| MgSO ₄ | : Magnezyum sülfat |
| KBB | : Kan beyin bariyeri |
| İV | : İntravenöz |
| C1 | : Servikal 1 |
| cmH ₂ O | : Santimetre su |
| KOAH | : Kronik obstrüktif akciğer hastalığı |
| HCO ₃ | : Bikarbonat |
| i.m. | : İntramusküler |

ÖZET

TAVŞANLARDA EPİDURAL KATETER YOLU İLE VERİLEN MAGNEZYUM SÜLFAT'IN BEYİN OMURİLİK SIVISINA GEÇİŞİNİN ARAŞTIRILMASI

Dr.Halil Can Canatan, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, İzmir/Türkiye.

Amaç: Bu çalışmada tavşanlarda epidural kateter yolu ile farklı dozlarda verilen $MgSO_4$ 'ın beyin omurilik sıvısına geçebilme özelliği ve motor blok etkisinin araştırılması amaçlandı.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya, ağırlıkları 2000-3000 g arasında değişen 18 adet tavşan alındı. Ketamin anestezisi altında deneklere kaudal epidural kateter takılarak cilt altı tünel ile sırttan çıkarılıp tespitlendi. Denekler randomize olarak 6'şarlı 3 gruba ayrıldı.

Grup 150 (n=6): Deneklere epidural kateterden 150mg/mL $MgSO_4$ verildi ve ardından 0.20 mL serum fizyolojik ile kateter yıkandı.

Grup 300 (n=6): Deneklere epidural kateterden 300mg/mL $MgSO_4$ verildi ve ardından 0.20 mL serum fizyolojik ile kateter yıkandı.

Grup 450 (n=6): Deneklere epidural kateterden 450mg/mL $MgSO_4$ verildi ve ardından 0.20 mL serum fizyolojik ile kateter yıkandı.

Arteriyel kan örneği almak için deneklerin kulak arterine kanül takıldı. Beyin omurilik sıvısı örneği almak için atlantookspital ligament içinden sisterna magnaya insülin enjektörü ile girilerek 0.10 mL BOS alındı. Drummond Moore skalası ile motor blok değerlendirildi. Epidural kateterden ilaç verildikten sonra motor blok değerlendirmesi yapıp, beyin omurilik sıvısı ve arteriyel kan örnekleri 0., 240., 360. ve 480. dakikalarda alındı. Mg^{+2} düzeyi Stat Profil M cihazı ile ölçüldü. Farmakokinetik parametreler hesaplandı. İstatistiksel olarak değerlendirildi.

Bulgular: Çalışmamızda spinal BOS iyonize magnezyum değerleri bazal iyonize magnezyum değerlerine göre sırasıyla; 150 mg % 25, 300 mg % 60, 450 mg ise % 127 ve arteriyel kan iyonize magnezyum değerleri bazal iyonize magnezyum değerlerine göre

sırasıyla; 150 mg % 13, 300 mg % 87, 450 mg ise % 200 arttığı saptandı. Epidural verilen 450 mg magnezyum sülfatın motor blok oluşturduğu saptandı.

Sonuç: Epidural uygulanan magnezyum sülfatın spinal BOS iyonize magnezyum konsantrasyonunu arttırdığı, sistemik kan dolaşımına geçtiği ve epidural 450 mg magnezyum sülfat verilmesinin motor blok oluşturduğu saptandı.

Anahtar kelimeler: Epidural, magnezyum sülfat, beyin omurilik sıvısı, kan beyin bariyeri

SUMMARY:

INVESTIGATION OF CEREBROSPINAL FLUID TRANSITION OF MAGNESIUM SULPHATE ADMINISTERED THROUGH EPIDURAL CATHETER IN RABBITS

**Dr. Halil Can Canatan, Anesthesiology and Reanimation Department, Medical
Faculty of Dokuz Eylul University, İzmir / Turkey**

Objective: This study was designed to investigate the ability of MgSO₄, administered in various doses by epidural catheter, to pass cerebrospinal fluid and evaluate motor block effect of MgSO₄ in rabbits.

Methods: 18 rabbits weighing 2000 to 3000 g were chosen for the study. The subjects were anesthetized using ketamin for placement of caudal epidural catheter by subcutaneous tunnel technique. The catheter was fixed to the subjects' back. The subjects were randomized to 3 groups each consisting of 6 rabbits.

Group 150 (n= 6): 150 mg/mL MgSO₄ was administered to all subjects in the group by using epidural catheter and then the catheter was flushed using 0.20 mL of saline. **Group 300 (n= 6):** 300 mg/mL MgSO₄ was administered to all subjects by epidural catheter and then the catheter was flushed with 0.20 mL of saline. **Group 450 (n=6):** 450 mg/mL MgSO₄ was administered to all subjects by epidural catheter and then the catheter was flushed with 0.20 mL of saline. Rabbits' ear arteries were cannulated for arterial blood samples. 0.1 mL cerebrospinal fluid sample was taken from cisterna magna using insuline injector passing through atlantooccipital ligament. The motor block was scored using Drummond Moore scale. After administration of drug through epidural catheter motor block evaluated and CSF and arterial blood samples were taken at 0., 240., 360. and 480. minutes. Mg²⁺ level was measured with Stat Profile M device. Pharmacokinetic parameters were also calculated and statistically evaluated.

Results: In our study, spinal CSF ionized magnesium levels were increased compared to basal Mg^{2+} levels in each group respectively as follows; 25% for 150 mg, 60% for 300 mg, and 127% for 450 mg. Moreover the arterial ionized Mg^{2+} levels were shown to increase by 13% for 150 mg, 87% for 300 mg, 200% for 450 mg compared to basal Mg^{2+} levels in each group, respectively. 450 mg Mg^{2+} sulphate administered epidurally generated motor block.

Conclusion: This study has established that epidural administration of $MgSO_4$ increases the spinal cerebrospinal fluid ionized Mg^{2+} concentration, epidural $MgSO_4$ passes through systemic blood circulation and epidural administration of 450 mg $MgSO_4$ generates motor block.

Key words: Epidural, magnesium sulphate, cerebrospinal fluid, blood-brain barrier.

GİRİŞ

Magnezyum (Mg^{+2}) ekstrasellüler sıvıda dördüncü ve intrasellüler sıvıda ikinci sıklıkta bulunan bir katyondur (1-3). Potasyum gibi, magnezyum birincil olarak intrasellüler iyonudur, vücudun elektrolit ve metabolit içeriğinde önemlidir (2,3). Enerji metabolizmasında, fosfat transferinde, kas kontraksiyonunda, nörokimyasal iletimde rolü vardır ve özellikle birçok enzim reaksiyonunda kofaktör olarak yer alır (2-4) .

Magnezyumun nöronal fonksiyonundaki rolü tam olarak anlaşılmasına rağmen beyin veya BOS Mg^{+2} seviyesindeki azalma epileptik aktiviteyi ve nöbet gelişmesini tetikleyebilir (2,5). Santral sinir sisteminde eksitator sinaptik ileti için primer nöron transmitterleri olan glutamat ve/veya aspartat N-metil-D-aspartat (NMDA) reseptörlerini aktive ederler. Fizyolojik konsantrasyonlardaki plazma Mg^{+2} ,unun da endojen yarışmasız NMDA reseptörlerini bloke ettiği gösterilmiştir (2,5-10).Magnezyum sülfat ($MgSO_4$) serebral vasodilatatördür. Vazodilatasyon, magnezyumun spinal kord iskemisine karşı koruyucu etkisinde rol oynayabileceği bildirilmektedir (10).

Beyin omurilik sıvısında Mg^{+2} konsantrasyonları plazmadan yüksektir. Bu farkın, Mg^{+2} ,un kan beyin bariyerinden (KBB) aktif transport ile geçmesine bağlı olduğu bildirilmiştir (2,5).

Intratekal % 6,3 ve daha yüksek konsantrasyonlar da $MgSO_4$ verilmesi ile Mg^{+2} ,un anestezik ve analjezik etkilerinin araştırıldığı çalışmalarda $MgSO_4$ 'ın motor ve duyuşal blok oluşturduğu, genel sedasyon sağladığı ve nörotoksisite açısından histopatolojik etki ve nörolojik bozukluk oluşturmadığı bildirilmiştir (2,5).

Meltzer 1916 yılında yaptığı çalışmada cerrahi uygulanacak 12 hastaya ilk kez intratekal $MgSO_4$ uygulamıştır. Bu hastalarda uzun süreli kas relaksasyonu ve kardiyovasküler stabilite kloroform ihtiyacı oluşmadan sağlanmıştır (11).

Magnezyumun BOS'a geçişinin araştırıldığı deneysel çalışmalarda; yeni doğan domuzlarda intravenöz verilen $MgSO_4$ 'ün KBB'ni geçtiği ve bu sonucun KBB'nin ilk postnatal ayda hala olgunlaşmakta olduğunu desteklediği bildirilmiştir (12). Hipomagnezemik ineklerde yapılan bir çalışmada Mg^{+2} i.v infüzyonu sonrasında lomber BOS Mg^{+2} seviyesinde değişiklik olmadığı saptanmasına rağmen, ventriküler BOS Mg^{+2} seviyesi arttığı gösterilmiştir (13). Maymunlarda yapılan çalışmada ise $MgSO_4$ i.v infüzyonu uygulanması sonucu alınan plazma ve BOS örneklerinde Mg^{+2} seviyesinin önemli derecede arttığı saptanmıştır (14).

Normal insanlarda Mg^{+2} 'un kandan BOS'a KBB'i aracılığıyla transportu sınırlıdır (15). Kafa içi basınç artışı olan hastalarda $MgSO_4$ i.v infüzyonu uygulanması sonucu plazmadaki iyonize Mg^{+2} konsantrasyonu % 50'nin üzerinde arttırırken 4 saatlik çalışma boyunca BOS iyonize Mg^{+2} seviyesi değişmemiştir (16).

Abdominal histerektomi uygulanan hastalara perioperatif $MgSO_4$ i.v. infüzyonu uygulanması sonucu, serum Mg^{+2} seviyesinin yükseldiği ancak BOS Mg^{+2} seviyesinin değişmediği, ayrıca perioperatif $MgSO_4$ i.v. infüzyonunun postoperatif analjezik ihtiyacını azaltmadığı bildirilmiştir (15).

Beyin cerrahisi hastalarında $MgSO_4$ i.v. infüzyonundan sonra plazma ve BOS Mg^{+2} konsantrasyonu 30-90-240 dakika sonra ölçülmüş ve en az 90 dakika sonra BOS Mg^{+2} konsantrasyonunda önemli bir artış olduğu gösterilmiştir. Ayrıca plazma ve BOS Mg^{+2} konsantrasyonunda ki artış paralel değildir. Bu sebeple plazma Mg^{+2} konsantrasyonu BOS Mg^{+2} konsantrasyonundaki değişiklikleri değerlendirmek için kullanılamayacağı saptanmıştır (17).

Gebelerde intratekal magnezyum verilmesinin (50 mg) analjezi süresini uzattığı bildirilmiştir. Ancak bu çalışmada epidural yol ile $MgSO_4$ uygulaması çalışmanın bir parçası olarak düşünülmemiştir (18). Epidural yol ile Mg^{+2} uygulaması ise genellikle yanlılıkla verilmesi sonucunda gelişmektedir. Dror ve ark. (19) 3 g $MgSO_4$ epidural yol ile yanlılıkla verildiğini hastanın periumblikal alanda yanma tarzında ağrıdan yakındığını bildirmişlerdir. Ayrıca Goodman ve ark. (20) ise 2 gebede yanlılıkla epidural $MgSO_4$ verildiğini (1 saatlik sürede 8,7 g ve 6.5 saatte 9,6 g) ve yüksek doz verilen (9,6 g) gebede doğumun 1.evresinde kaldığı bunun üzerine acil sezaryen operasyonu yapıldığı bildirilmiştir. Ancak her iki olgu sunumunda da epidural yol ile verilen magnezyum sülfatın farmakokinetiği çalışılmamıştır.

AMAC

Bu çalışmada tavşanlarda epidural kateter yolu ile farklı dozlarda verilen $MgSO_4$ 'ın spinal beyin omurilik sıvısına geçebilme özelliği ve motor blok etkisinin araştırılması amaçlandı.

GENEL BİLGİLER:

MAGNEZYUM

Magnezyum (Mg^{+2}) ekstrasellüler sıvıda dördüncü ve intrasellüler sıvıda ikinci sıklıkta bulunan bir katyondur (1-3). Potasyum gibi, magnezyum birincil olarak intrasellüler iyondur ve vücudun elektrolit ve metabolit içeriğinde önemli bir katyondur (2,3). 70 kg bir insan yaklaşık 1750 mEq veya 25 mEq/kg ya da 20-28 g Mg^{+2} içerir. Bunun %1'inden biraz fazlası ekstrasellüler kompartmanda yer alırken, geri kalanı hücrelerde (%31) veya kemikte (%67) yer alır. Normal erişkinlerde serum magnezyumu 1.7 ± 0.3 mEq/L (ortalama \pm 2) ve 24 saatlik idrar magnezyumu 10 ± 6 mEq'dır (1).

Günlük Mg^{+2} ihtiyacı 18-33 mEq'dır. Kırmızı et, yeşil sebzeler, tahıllar ve deniz ürünleri magnezyumdan zengin besinlerdir. Günlük karma bir beslenme ile bu miktar alınabildiğinden normal koşullarda eksikliği görülmez (1).

İnsanlarda Mg^{+2} emilimi primer olarak jejunum ve ileumdan olmaktadır. Normal diyetle alınan magnezyumun %30-40'ı emilir ama eksiklik durumlarında bu oran %70'e kadar çıkabilir. Sindirilen Mg^{+2} 'un büyük bölümü (%60-70) emilemez ve feçes yoluyla atılır. Magnezyum emilimi kalsiyum emilimi gibi vitamin D'ye bağlı değildir. Ancak besinlerde bulunan kalsiyum, fosfat, protein, laktoz ve alkol magnezyumun emilimini etkileyebilir (1,4).

İntestinal Mg^{+2} emilimi total Mg^{+2} alımıyla ters orantılıdır. Bu intestinal emilim mekanizmasına ek olarak magnezyumun böbrekler yoluyla atılımı da Mg^{+2} homeostazını sağlar. Plazma ve üriner Mg^{+2} düzeyleri arasındaki renal regülasyon mekanizması tam olarak açıklanamamıştır (1,4).

Mg^{+2} 'un renal klirensi ve plazma düzeyleri kalsiyum, fosfat, sodyum ve potasyum ile ilişkilidir. Mg^{+2} 'un plazmadaki major kısmı (~ % 65-70) serbest iyon olarak veya diffüze olabilen çeşitli kompleksler halinde bulunurken, geri kalanı proteine (büyük oranda albumine) bağlıdır (4).

Mg^{+2} 'un renal atılımı glomerüler filtrasyon ve tubuler reabsorpsiyon yoluyla olur. Henle kulpu Mg^{+2} geri emiliminin esas olduğu kısım olup, bir kısmı da proksimal ve distal tübülden olur. Yüksek doz Mg^{+2} verilmiş deneklerde tübüler sekresyon yoluyla atılımı olmaktadır. Ancak normal şartlarda altında bu eliminasyon yolu kullanılmamaktadır. İnsanlarda ve deney hayvanlarında magnezyum atılımı için görülen renal eşik değerleri serum değerlerine çok yakın değerlerdedir (yaklaşık 1.3-1.7 mEq/L). Normal serum

değerlerinde oluşabilecek küçük değişikliklerde idrarla Mg^{+2} atılımı hızlı bir şekilde değişmektedir. Bu ilişki Mg^{+2} eksikliği durumlarında önemli rol oynar (1).

TABLO.1 Magnezyum Atılımını Düzenleyen Faktörler (1)

| Artmış atılım | Azalmış atılım |
|----------------------------|-----------------------|
| Sodyum yüklenmesi | Volüm azalması |
| Diüretikler | |
| Kalsiyum yüklenmesi | |
| Paratiroid hormon | |

Serum Mg^{+2} 'unun yaklaşık %20'si proteinlere bağlanmaktadır. Hücredeki enzimler ve diğer yapılar (örneğin: proteinler, nükleik asitler, fosfolipidler) fonksiyonlarını kazanabilmeleri için Mg^{+2} ile zayıf şelat yapılar meydana getirirler. Magnezyum bu nedenle biyolojik etkileri önemli bir elementtir (1,3).

Çoğu dokunun hücrel Mg^{+2} içeriği 6 ila 9 mM/kg değerleri arasında bulunur ve bunun büyük kısmı membran yapılarında (örneğin, mikrozomlar, mitokondri ve plazma membranları) lokalizedir. Hücredeki serbest Mg^{+2} ile membrana bağlı Mg^{+2} değiştirilebilir bir denge halindedir. Bu tampon sistemi Mg^{+2} fazlalığı ya da azlığı hallerinde intrasellüler serbest Mg^{+2} konsantrasyonunun 1 mM civarlarında tutulmasını sağlar. Ayrıca bu konsantrasyon birçok hücre içi enzim sistemleri için en uygun Mg^{+2} konsantrasyonudur (1).

Hücre içi serbest Mg^{+2} hücrel fizyolojide kritik role sahiptir ve enerji transferi, depolanması ve kullanımı ile ilişkili enzimatik işlemleri katalize eder. Magnezyum yaklaşık 300 enzim sistemini aktive eder (1,3). Organik fosfor gruplarını hidrolize ve transfer eden fosfatazlar ve ATP'nin katıldığı reaksiyonların aktivasyonu için Mg^{+2} gereklidir. Magnezyum ATP, karbonhidratlar, yağlar, nükleik asitler ve proteinlerin metabolizmasına katılması ve birçok enerji-bağımlı hücrel mekanizmada aktif rolü olması nedeniyle Mg^{+2} eksikliği birçok kritik hücrel fonksiyonun bozulmasına neden olabilir (1,3).

Kalsiyumun hücre içindeki aktivasyonu ve hücre içine girişinin düzenlenmesinde Mg^{+2} etkisi vardır. Magnezyum bu etkisini, transmembran kalsiyum kanallarına bağlanarak, membran pompaların aktivasyonu ile sitozolden kalsiyumun atılımını sağlayarak oluşturur. Magnezyum, kalsiyumun doğal fizyolojik antagonisti olarak tanımlanır (2,3,6).

Magnezyum vasküler ve nöromusküler tonusu düzenler. Plazma konsantrasyonunun artması vazodilatasyona, azalması ise vazokonstriksiyona neden olur. Magnezyum eksikliğinde prostoglandinler ve lökotrienler, serebral kan damarlarında vazokonstriksiyon oluşturarak serebral kan akımında azalmaya neden olurlar (3,21,22).

Magnezyum santral sinir sistemini deprese eder ve 1900'lü yıllarda genel anestezi olarak kullanılmıştır. Fakat daha sonra yan etkileri nedeniyle kullanımı bırakılmıştır (3). Magnezyum kan beyin bariyerini (KBB) geçer ve beyin omurilik sıvısındaki seviyesi aktif transport mekanizmasıyla kontrol edilir. Bu nedenle Mg^{+2} 'un etkili antikonvulzan özelliği yoktur. Ancak magnezyumun antikonvulzan etkisi onun güçlü serebral vazodilatatör etkisi ile ilişkilidir (3).

Beyin omurilik sıvısındaki Mg^{+2} konsantrasyonları plazmadan yüksektir. Bu gradient KBB'de Mg^{+2} 'un aktif transportu ile sağlanır. Epileptik nöbet geçiren hastaların beyin omurilik sıvılarında Mg^{+2} konsantrasyonlarının azalmış olduğu saptanmıştır (2).

Santral sinir sisteminde sinaptik ileti için primer nöron transmitterleri olan glutamat ile aspartat, NMDA reseptörlerini aktive eder. Hayvanlarda fizyolojik konsantrasyonlarda plazma Mg^{+2} 'unun endojen yarışmasız NMDA reseptörlerini ve ona bağlı iyon kanallarını bloke ettiği gösterilmiştir (23).

Magnezyum periferik nosiseptif stimulusa bağlı santral duyarlılığın başlamasını önleyebilir ve daha önceden uyarılmış aşırı duyarlı C-liflerini engelleyebilir. Ayrıca spinal nöronlarda erken uyarılmış A-liflerinin yanıtlarını az da olsa etkileyebilir (9,23).

Periferik sinir sisteminde Mg^{+2} tüm sinaptik aralıklarda nörotransmitter maddelerin salınımını engeller ve lokal anesteziğin etkisini artırır. Nöromusküler aralıkta Mg^{+2} konsantrasyonunun 5 mmol/L olması presinaptik nöromusküler bloğa sebep olur ve non depolarizan kas gevşeticilerin etkisini artırır. Lambert-Eaton sendromu veya Myastenia Graves hastalarında şiddetli kas zayıflığına sebep olabilir. İndüksiyon öncesi verilen Mg^{+2} depolarizan kas gevşeticilerinin (süksinil kolin) etkisini uzatır. Süksinilkolinden önce Mg^{+2} uygulanması kas gevşetici tarafından provake edilen potasyumun salınımını önler (3).

Solunum sisteminde Mg^{+2} 'un santral etkisi yoktur. Solunumu deprese edici etkisi ise yaptığı nöromusküler blokla ilgilidir. Magnezyum etkili bir bronkodilatatördür ve şiddetli astımda başarılı olarak kullanılmıştır. Magnezyum katekolaminle indüklenen aritmileri inhibe ettiği gibi, Mg^{+2} 'un astım tedavisinde β agonistlerin etkisini artırabildiği çeşitli klinik çalışmalarda gösterilmiştir (3).

Ayrıca preeklampatik kadınlarda nöbetlerin önlenmesi amacıyla $MgSO_4$ verilmektedir (24).

Özet olarak Mg^{+2} çok önemli farmakolojik etkileşimlere giren bir elementtir. En önemli major toksik etkisi nöromuskuler paraliziye neden olmasıdır. Şu an için minimal kardiyak depresan olduğu bilinmekte, antiaritmik, antiadrenerjik ve kalsiyum antagonisti etkisiyle kardiyovasküler bir ilaç olarak kabul edilmektedir.(3)

HİPOMAGNEZEMİ

Magnezyumun diyetteki eksikliği, böbreklerden atılımını önemli derecede azaltabilir. Ancak hipomagnezemi daha çok hastanede yatan hastalarda (özellikle yoğun bakım hastalarında) gözlenir ve hipokalsemiyle benzer bulgulara sebep olur. Hafif hipomagnezemi atletlerde, gebelik gibi hipermetabolik durumlarda ve soğuk iklimlerde gözlenir. Magnezyum eksikliği tek başına veya diüretikle indüklenen hipokalemi ve dijitalle indüklenen aritmi ile olursa Mg^{+2} tedavisine yanıt verebilir.(3)

Magnezyum eksikliği olan hastalarda perioperatif dönemde aritmi riski artmıştır (3). Deneysel hayvanlarında, myokard hücrelerine digoksin alınımının Mg^{+2} eksikliği olan deneklerde arttığı gösterilmiştir (1). Hipomagnezeminin kardiyak aritmilere predispozisyon mekanizması belirsizdir. Ancak hipomagnezemi Q-T aralığı uzamasına neden olarak ventrikül aritmilerine predispozisyon yaratır. Muhtemelen bundan daha önemlisi Mg^{+2} deplesyonuyla potasyum deplesyonunun beraberliğidir. Kardiyak aritmilerin tedavisinde Mg^{+2} tedavisi tartışmalıdır (1).

Solunum kaslarının gücü hipomagnezemi ile azalmaktadır. Bunun da anestezi ve yoğun bakım için önemli klinik sonuçları olabilir. Ayrıca Mg^{+2} eksikliği santral sinir sistemi iritabilitesi hiperrefleksi, konvülsiyon ve iskelet kası spazmına yol açar (3).

Hipomagnezemi, klinik ve laboratuvar olarak hipokalsemi ve hipokalemi oluşmadan genelde ortaya çıkmaz. Semptomlar serum Mg^{+2} düzeyleri 1 mEq/L den düşük olunca ortaya çıkar (1).

TABLO 2. Magnezyum eksikliği nedenleri (3)

| Nedenler | Hastalıklar |
|---------------------------------------|---|
| Primer Nutrisyonel Bozukluklar | Yetersiz alım Total parenteral nutrisyon Refeeding sendromu |
| Gasrointestinal Bozukluklar | Spesifik absorpsiyon defektleri Malabsorpsiyon sendromları Uzamış diare Uzamış nazogastrik boşaltım Pankreatitler |
| Endokrin Bozukluklar | Hiperparatiroidizm Hipoparatiroidizm Hipertiroidi Primer hiperaldosteronizm Bartter sendromu Diabetik veya alkolik ketoasidozis Epinefrin verilimi Uygunsuz ADH salınımı Paratiroidektomi sonrası “Hungry Bone Sendromu” |
| Kronik Alkolizm | Etanol alımı |
| Alkolik Yoksunluk Sendromu | İdiopatik |
| Artmış Renal atılım | Renal transplantasyon sonrası Akut tübüler nekrozun iyileşme dönemi Koloni-stimülan faktör tedavisi İlaçlar; Sisplatin, Aminoglikozid, Amfoterisin B Teofilin, Diüretikler, Pentamidin |

MgSO₄ tedavisi (1 g i.v) elektrolit seviyeleri değerlendirilerek dikkatli bir şekilde yapılmalıdır. Akut aritmiler için Mg⁺² 8-12 mmol/mL (200-300 mg) dozunda i.v olarak 1-5 dakika içinde kalp atım hızı ve kan basıncı takip edilerek verilebilir. Tedavi sırasında kan basıncı, kalp atım hızı, derin tendon refleksleri monitörize edilmeli ve serum Mg⁺² konsantrasyonu izlenmelidir (3).

TABLO 3. Magnezyum eksikliği semptomları (1)

| İşaretler | Semptomlar |
|------------------------------------|-------------------|
| Trousseau işareti | Apati |
| Chvostek işareti | Güçsüzlük |
| Kas fasikülasyonları | Anoreksi |
| Tremorlar | Bulantı |
| Muskuler spastisite | Kusma |
| Hiporefleksi | |
| Grand mal nöbetler | |
| Kardiyak ileti bozuklukları | |
| Ani ölüm | |

HİPERMAGNEZEMİ

Magnezyumun diğer katyonlarla birlikte rutin olarak ölçülmemesi nedeniyle, ciddi hipermagnezemi saptanamayabilir. Bu nedenle, hipermagnezemi tanısı için, klinisyen dikkatli olmalıdır (1). Hipermagnezemi (>2.5 mEq/L) genelde iyatrojenik sebeplerle, laksatif ve antiasitlerin aşırı kullanımı sonucunda oluşur. Magnezyum absorpsiyonu zayıf ve atılımı hızlı olduğu için böbrek yetmezliği olan hastalarda hipermagnezemi riski artar. Bulgular ve semptomlar direk olarak kan düzeyine kardiyovasküler, solunumsal, genitoüriner ve sinir sistemindeki değişikliklere göre değişir (3).

Magnezyum fazlalığı, sıklıkla tedavi için verilen aşırı Mg^{+2} dozları veya böbrek yetmezliğinde normal dozlarla oluşabilir. Yetersiz renal fonksiyonu olan hastalarda, Mg^{+2} içeren antasidlerin aşırı kullanımı fazla ve semptomatik serum Mg^{+2} düzeylerine yol açar (1). Kronik aşırı total vücut magnezyumunun birikmesine neden olan tek hastalık kronik böbrek yetmezliğidir. Bu aşırı biriken Mg^{+2} 'un üremi komplikasyonlarının herhangi birinden sorumlu olup olmadığı bilinmemektedir. Ancak Alfrey ve ark. (1), Mg^{+2} 'un üremik hastalarda yumuşak doku kalsifikasyonlarıyla ilişkili olduğunu göstermişlerdir.

Hipermagnezeminin tedavisi ilk olarak Mg^{+2} kaynağının kaldırılması ve sonra yaşamı tehdit eden sınırlardaki serum Mg^{+2} düzeylerinin düşürülmesinin sağlanması ile olur. Magnezyum eliminasyonu için sıvı yüklemesi yapılmasını takiben diürez sağlanmalıdır. Magnezyumun etkilerinin geriye döndürülebilmesi için kalsiyum i.v uygulanabilir. Eğer yaşamı tehdit eden serum düzeyleri (sıklıkla 7 mEq/L'den fazla) var ise akut kalsiyum verilmesi hızlı ama kısa süreli serum Mg^{+2} düşüşünü ve hastanın klinik

durumunun düzelmesini sağlar. Yüksek serum düzeyleri böbrek yetmezliği varlığında peritoneal diyaliz veya hemodiyaliz yapılmalıdır (1,25).

TABLO 4. Hipermağnezemi kan düzeyleri ve bulguları (3)

| Kan Düzeyleri | Semptomlar |
|----------------------|--|
| 5-10 mg/dL | Kardiyak ileti depresyonu Genişlemiş QRS kompleksi Uzamış P-Q intervali Bulantı |
| 10-24 mg/dL | Sedasyon Hipoventilasyon Azalmış derin tendon refleksi Kas güçsüzlüğü |
| 24-48 mg/dL | Hipotansiyon Bradikardi Diffüz vazodilatasyon |
| 48-72 mg/dL | Arefleksi Koma Solunum paralizisi |

EPİDURAL ANESTEZİ

Epidural anestezi spinal sinirlerin duradan çıkıp, intervertebral foramenlere uzanırken epidural aralıkta lokal anestetik enjeksiyonu sonucu anestezize edilmesi ile meydana gelen bir tür bölgesel anestezi yöntemidir. Başlıca duysal ve semptomimetik lifler bloke olurken, motor sinirlerde kısmen veya tamamen bloke olabilirler. Anestetik solüsyonun verilme yerine göre, torakal, lumbal veya kaudal epidural bloklardan söz edilir. Epidural anestezide spinal anesteziden farklı olarak her yoğunlukta ve düzeyde blok sağlanabilir. Bu farklı blok düzeyleri, uygun ilaç, dozaj ve konsantrasyon seçimine bağlıdır (26).

Epidural anestezi cerrahi girişimde anestezi amaçlı kullanımının yanında obstetride (ağrısız doğum, sezaryen için anestezi sağlanması, preeklampsi ve eklampside ağrıyı azaltma ve hipertansiyonun oluşumunu önlemek için), akut ve kronik ağrıların tedavisinde (özellikle kanser hastalarında), spastik damar hastalıklarında sempatik sinir liflerinin blokajı, periferde doku perfüzyonunu düzelterek yara iyileşmesini hızlandırması gibi bir

çok amaç için kullanılmaktadır. Özellikle epidural aralığa uygulanan kateter yöntemiyle bu işlemler uzun süreli uygulanmaktadır (26,27).

Epidural anestezinin tarihi;

İlk epidural anestezi uygulaması tahminen 1885 yılında Corning tarafından yapılmıştır. Bu uygulamanın spinal anestezi mi yoksa epidural anestezi mi olduğu çok net olarak bilinmemektedir (26). Sicard ve Cathelin sakral girişimle epidural blok yapılabileceğini 1901’de ilk olarak bildirilmiştir. Pages ise 1921’de lumbal epidural blok tekniğini ilk yapan araştırmacı olmuştur. Dogliotti 1931’de “loss of resistance” tekniğini geliştirerek epidural aralığı daha kolay bulmayı sağlamış ve epidural anesteziyi ayrıntılı olarak anlatmış ve yöntemin yaygınlaşmasını sağlamıştır. Tuohy ise 1945’de kendi adı ile anılan ponksiyon iğnesinden kateter terleştirmiştir. 1950’li yıllarda lidokainin,1960’lı yıllarda da bupivakainin bulunması ile epidural anestezinin kullanımı artmıştır (26,27).

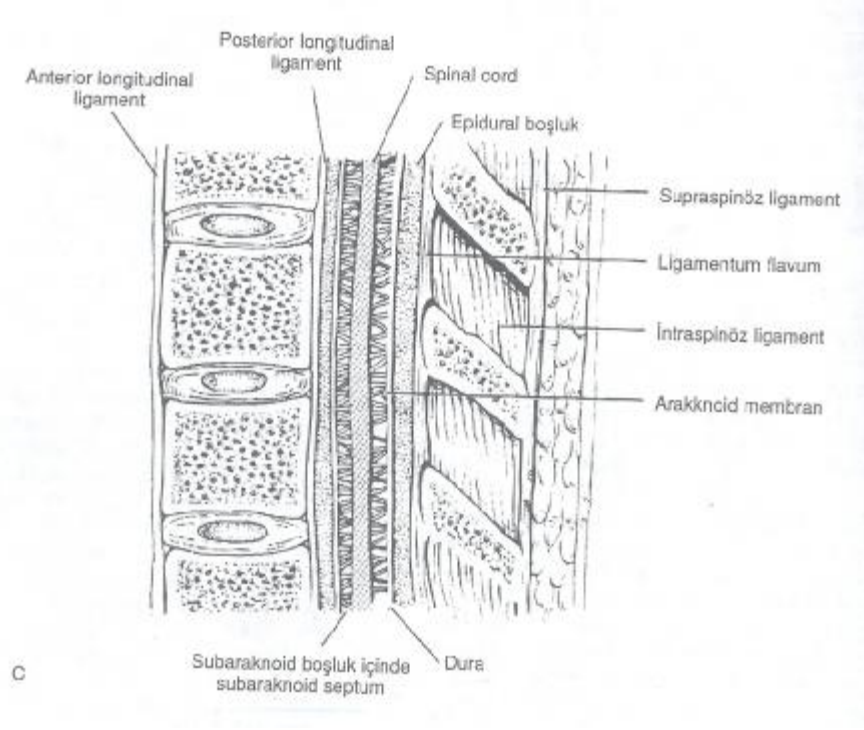
Epidural aralığın insanlarda anatomisi;

Epidural aralık, dural kılıf ve uzantılarını çevreleyen potansiyel bir aralık olup, dura ve vertebral kanalı döşeyen periost ve bunun ligamentlere verdiği fibröz uzantılar arasında yer alır. Epidural aralık ventralde dura, dorsalde ligamentum flavum, kraniyalde foramen magnum, kaudalde hiyatus sakralis ile sınırlıdır. Yukarıda intrakraniyal boşlukla devamlılığı yoktur. Bu nedenle epidural aralığa verilen solüsyon C1 segmentinden daha yukarı çıkamaz. Epidural aralık, yanlarda intervertebral foramenler yolu ile paravertebral alanla ilişkili olup, bu durum lokal anestezinin bir alandan diğerine geçişi bakımından önemlidir (26,27).

Epidural aralık içinde epidural venleri (Baston venöz pleksusu) ve spinal sinir köklerini çevreleyen gevşek bağ dokusu, areolar doku ve lenfatikler vardır. Bağ dokusu büyük hacimde sıvının epidural aralığa enjeksiyonuna karşı direnç oluşturur. Yaşlılarda bu direnç daha fazladır. Epidural alan anatomisi yaşa bağlı değişkenlik gösterir. Yaşla epidural alandaki adipoz doku azalır, intervertebral foramina boyutlarında azalma olur (26-28).

Epidural ven pleksusu ventral ve lateralde daha sık, orta hat üzerinde daha seyrek olarak bulunur. Venler yukarıda intrakraniyal venöz sinüslere, aşağıda sakral pleksusa, ventralde torasik ve abdominal vena kava ve azygos sistemine açılır. Vena kava sistemindeki tıkanma, azygos ve epidural venlere de yansıyan staza ve kollateral dolaşıma

neden olur. Epidural aralıkta arter yoktur, fakat arteria spinalis anteriorun kollateralleri, epidural aralığın lateralinde duraya yakın seyreder. Epidural aralığın toplam volümü yaklaşık 118 mL kadardır. Normal kişilerde cilt-epidural aralık mesafesi 4-5 cm'dir. Epidural aralığın genişliği bölgelere göre değişir. Servikal bölgede 1-1.5 mm, üst torasik bölgede 2.5-3 mm, alt torasik bölgede 4-5 mm ve en geniş olmak üzere lumbal bölgede 5-6 mm genişliğindedir (26,28).



Şekil 1. İnsan lomber vertebrasının sagittal görüntüsü (28)

Epidural Aralığın insanlarda fizyolojisi;

İnsanlarda epidural aralıkta, intervertebral foraminalar aracılığıyla intratorasik negatif basıncın yansıdığı subatmosferik (negatif) bir basınç vardır. İntratorasik bölgeye göre daha az olan bu basınç sakrokoksigeal bölgeye yaklaştıkça daha da azalır. Epidural basınç, lumbal bölgede -0.5 ile -1 cmH₂O arasında, torakal bölgede -2 ile -3 cmH₂O arasında iken sakral bölgede ise 0 cmH₂O'dur. Epidural venlerde distansiyona yol açan etkenler negatif basıncı azaltır ve hatta pozitifleştirir. KOAH'lı ve v.kava obstruksiyonu olan hastalarda, gebeliğin geç dönemlerinde, öksürme, ıkınma ve valsalva manevrası sırasında intraplevral basınç dolayısıyla epidural aralıkta negatif basınç azalmaktadır (26).

Lokal anesteziğin epidural aralıkta dağılımı, etki yeri ve mekanizması

Epidural aralığa verilen lokal anestezi solüsyonu, volüme bağımlı olarak, yukarı ve aşağı doğru yayılır. Lokal anesteziğin bir kısmı vasküler emilim sonucu sistemik dolaşıma katılır ve sistemik etkilere yol açabilir. Kandaki lokal anestezi miktarı enjeksiyonu izleyen 20-30 dakika içinde en üst düzeye ulaşır. Bu dönemde hastanın sistemik etkiler yönünden yakından izlenmesi gerekir. İlacın toplam miktarı dikkate alındığında sistemik yan etki olasılığı spinal anesteziden çok daha yüksektir. Lokal anesteziğin, asıl önemli ve anestezi etkidenden sorumlu olan kısmı, hedefi olan sinir dokusuna ulaşmak için doku engellerini aşmak durumundadır. Bunun sonunda etkinin 3 yerde gerçekleştiği kabul edilmektedir.

1-İntervertebral foramen bölgesi: En önemli etki yerinin, spinal sinirlerin koruyucu dural kılıflarını yitirdikleri intervertebral foramen bölgesinde olduğu kabul edilmektedir. Burada lokal anestezi solüsyonunun sinir içine diffüzyonu daha kolay olmaktadır. Bir kısım lokal anestezi de buradan dural difüzyonla, subaraknoid aralığa geçerek, sinirleri BOS içinde, spinal anestezideki gibi etkilemektedir.

2-Duradan diffüzyon: Aynı şekilde, epidural alanın diğer kısımlarından da dural diffüzyonla lokal anestezi BOS içine girmektedir. Hangi yolla olursa olsun, BOS içine giren lokal anestezi, az da olsa spinal korda diffüze olmaktadır. Bu miktar, torakal bölgedeki enjeksiyonlarda daha fazla olabilir.

3-Paravertebral alan: Bu etki intervertebral foramenlerin açık olduğu gençlerde daha önemli olup, lokal anestezi solüsyon, paravertebral foraminalardan çıkıp, spinal sinirleri paravertebral alanda etkilemektedir. Bu şekilde anterior kökler, posterior kökler ve ganglionları, mikst spinal sinirler, ak ve gri komunikan dallar, visseral afferent lifler ve bazı çıkan yollar etkilenmektedir (26).

Lokal anesteziklerin etki hızı ve süresi;

Epidural anestezide etkinin başlaması 5 dakika içinde, enjeksiyon yerinin hemen çevresindeki dermatomlarda saptanabilir. Etkinin zirveye ulaşması için geçen süre, kısa etkili ilaçlarla 15-20 dakika, uzun etkili ilaçlarla 20-25 dakikadır. Etki süresinin sona ermesi ise, kısa etkili ilaçlarla 2-3 saat, uzun etkili ilaçlarla ise 6-7 saate kadar çıkmaktadır.

Epidural anestezinin oluşturduğu bloğun süresini etkileyen faktörler ise; kullanılan ilacın özellikleri, ilaç dozu, ilaca eklenen adrenerjik agonistler ve hasta yaşıdır (26).

Epidural analjezi düzeyini ve etki hızını belirleyen faktörler;(26)

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

Epidural aralığın tanınması;

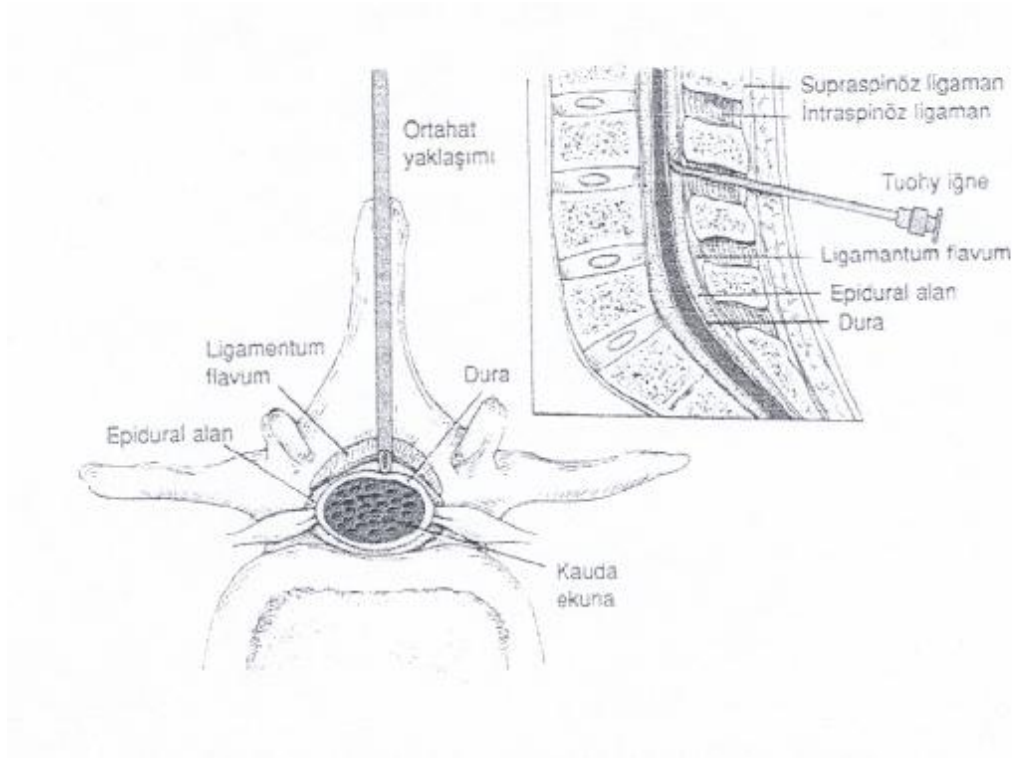
Bu amaca yönelik birçok yöntem tanımlanmış olup, hepsi de epidural aralıktaki negatif basınç veya ligamentum flavum'un geçilmesinden sonra duyulan direnç kaybına dayanmaktadır (26).

Kullanılan negatif basınç yöntemleri:

- 1.Asılı damla yöntemi
- 2.Kapiller tüp (Odom) yöntemi
- 3.Manometrik (Dogliotti) yöntem

Kullanılan direnç kaybı yöntemleri:

- 1.Enjektör yöntemi
- 2.Balon (Macintosh) yöntemi



Şekil 2. Orta hattan yaklaşımla lomber epidural anestezi (28)

Epidural anestezi tekniği;

Epidural aralığa tek doz enjeksiyon yapılabildiği gibi, bir kateter aracılığı ile enjeksiyonlar tekrarlanarak veya infüzyon şeklinde verilerek sürekli epidural blok da yapılabilir (26).

Kaudal (Sakral Epidural) Anestezi;

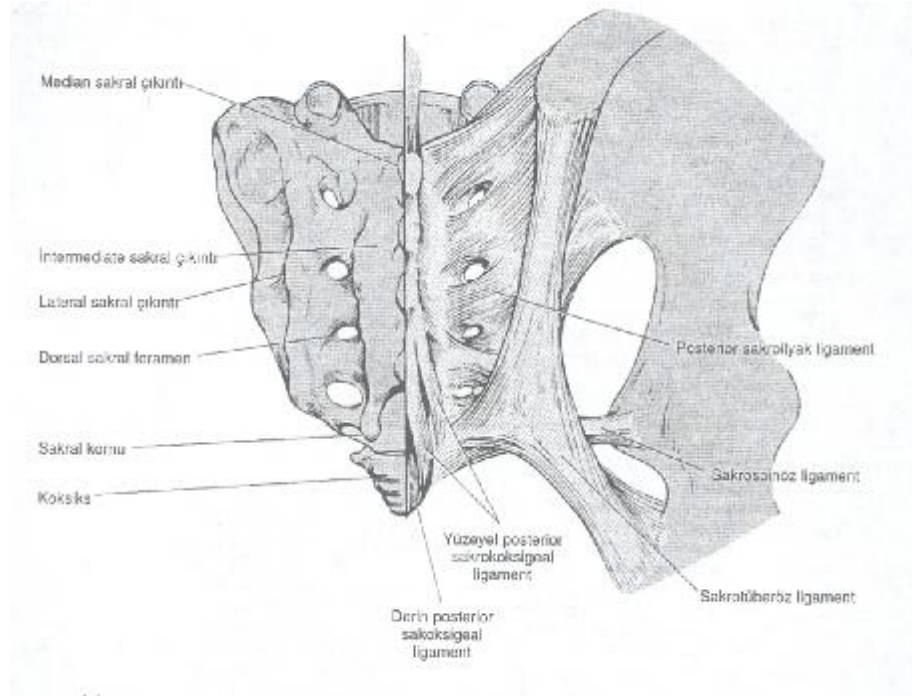
Kaudal aralık epidural aralığın sakral bölümüdür. Kaudal anestezi, epidural anestezi formlarından biridir. Sakral ve alt lomber sinirlerin bloğu için çok uygundur. Verilen ilacın miktarına göre seviye yükseltilebilir. Daha yüksek blok için, bu yolla büyük miktarda ilaç vermek gerektiğinden lumbal epidural enjeksiyon tercih edilmelidir. Kaudal blok ilk olarak 1901 yılında Cathelin ve Sichard tarafından uygulanmıştır. Kaudal anestezi bugün daha çok pediatrik hastalarda postoperatif analjezi amaçlı uygulanmaktadır (26,27).

Kaudal Anatomi;

Epidural aralığın sakral bölümüne kaudal aralık denir. Sakrumun en kaudal ucunda orta hat doğrultusunda kemik yapı yoktur. Buradaki açıklığa sakral hiyatus denir. Sakral

hiyatus sakrokoksigeal ligament tarafından örtülmüştür. Sakrokoksigeal ligament, omurganın lomber, torasik ve servikal bölümlerindeki interspinöz ligamentlerin analogudur ve ligamentum flavuma sıkıca yapışmış şekilde bulunur (28).

Sakrum 5 sakral vertebranın kaynaşması ile meydana gelmiş, tabanı yukarıda, üçgen şeklinde bir kemiktir. Bu kaynaşmanın derece ve şekli önemli kişisel farklılıklar gösterir, bu da yöntemin başarısını olumsuz yönde etkiler. Sakrum kranial yönde 5. lomber vertebra, kaudal yönde koksiks ile eklem yapar. Sakrumun ventral ve dorsal yüzlerinde beşer adet sakral foramenler vardır. Ventraldekilerden sakral sinirler çıkar. Dorsaldekiler daha küçüktürler ve kaslarla örtülüdür. Prosesus spinosusların ilk dördü sakrumun arka yüzeyinde küçük çıkıntılar halindedir. 5'ncisinin yerinde sakral hiyatus vardır. Sakrumun anestezişi kişiden kişiye önemli farklılıklar gösterir. İnsanların %5-10'unda sakral hiyatus yoktur. Sakral kanalın içindeki dura kanalı, erişkinlerde 2. sakral segment düzeyine kadar gelir. Nadiren daha aşağıda uzanabilir. Sakral sinirlerin dorsal ve ventral kökleri ile dorsal kök ganglionları dura ile örtülmüştür. Sakral kanalın kapasitesi 32-34 mL, uzunluğu 10-15 cm olup içinde dura kesesi, koksigeal ve sakral sinirler, venöz pleksus, kemik iliği, yağ ve bağ dokusu bulunur (26,27).



Şekil 3. İnsanda sakrumun dorsal yüzeyi (28)

TAVŞANLARIN EPİDURAL ANATOMİSİ

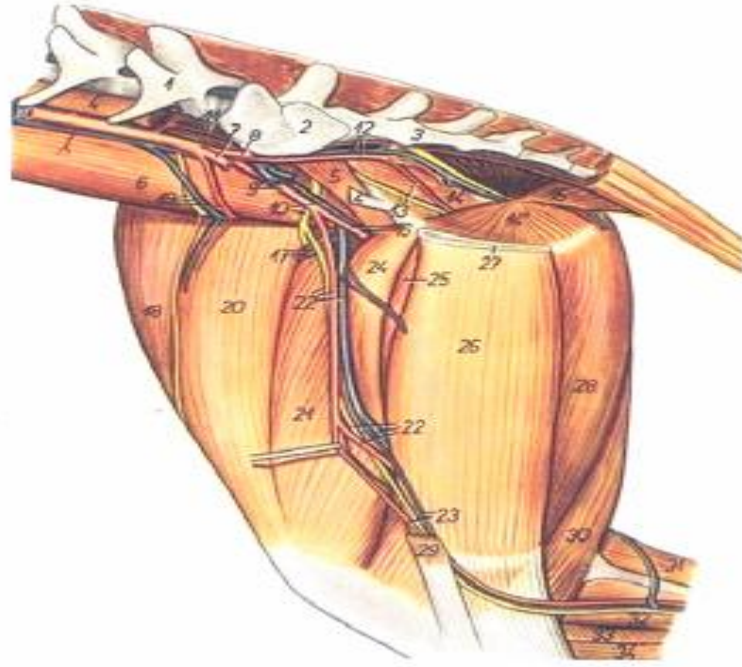
Tavşanların kolumna vertebralisleri insanlardan farklıdır. Zira kolumna vertebralisleri 7 servikal, 12 torakal, 7 lomber, 4 sakral ve 15-16 kaudal vertebradan oluşmuştur

Vertebralar; yassı kemik silindir, vertebra korpusu ve diğer parçalar şeklinde tanımlanan 3 bölümde değerlendirilir. Spinal kanal ve spinal kordu çevreleyen nöral ark yassı kemiklerden oluşmuştur. Korpusun dorsolateralinde transvers, spinal arkusun arkasında orta hatta ise spinöz çıkıntılar bulunur. Vertebra korpusları arasında vertebral disk yer alır. Lomber bölgede bulunan transvers ve spinöz çıkıntılar kraniyale doğru açıktır. Bunun için tavşanlarda lomber spinal anestezi uygulamaları için iğnenin doğrultusu kaudale doğru yönlendirilmelidir. Torakal bölgedeki spinöz çıkıntılar ise kaudale doğru açıktır. Spinöz çıkıntılardaki açılma tavşanlarda spinal ve epidural anestezi uygulamalarını kolaylaştırması açısından önemlidir. Arkusu oluşturan laminalardan çıkan diğer kemik çıkıntılar pre-zygapophyses, post-zygapophyses, metapophyses şeklinde adlandırılırlar (29,30).

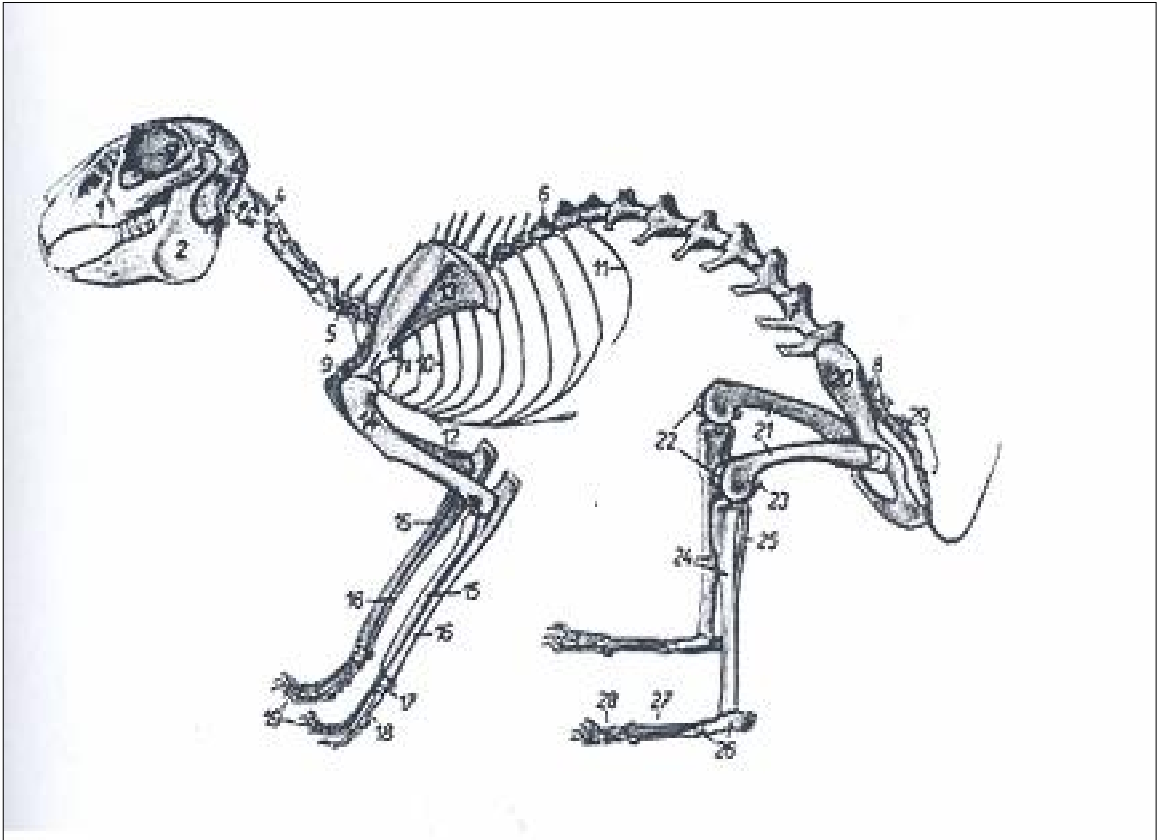
Tavşanların medulla spinalis kılıfları insandakine benzer şekilde piamater, araknoid ve duramaterden oluşur. Duramater spinalis intrakraniyal duranın iç meningeal yaprağı olarak devam eder. Foramen magnumdan başlayıp, spinal kordun etrafını sarıp, sakral ikinci vertebra hizasında sonlanır. İçindeki spinal kord ise L₇ vertebra hizasında conus medullarisini yapar.

Tavşanlarda spinal kord servikal ve lomber bölgelerde geniştir. Spinal kordan 8 servikal, 12 torasik, 7 lomber, 4 sakral, 6 kaudal spinal sinir çıkar. Sakrumun ortalarından itibaren kauda equina oluşur ve filum terminale olarak kuyruğa kadar devam eder. Posterior spinal sinirler de vertebral kolondaki foramenlerden çıkar (29,30).

Tavşanlarda dural sak ve içindekileri çepeçevre çevreleyen epidural aralık ise foramen magnumdaki kemik periostundan başlayıp, koksigeal kemikler arasında sonlanır. Epidural aralığın ön duvarını vertebraların posterior longitudinal ligamanı ve intervertebral diskler, arka duvarını ligamentum flavum, yanlarını ise vertebra arkuslarının periostu oluşturur. Epidural aralık içinde insandakine benzer şekilde yağ dokusu, damarlar ve spinal sinirler bulunur (29,30).



Şekil 4. Tavşanda lumbosakral bölge anatomisi (38)



Şekil 5. Tavşanda iskelet sistemi (38)

Tablo 5. Tavşanların serum biyokimya değerleri ve fizyolojik parametreleri (31)

| | |
|------------------------------|-------------------------|
| Kalp atım hızı | 306-333 atım/dk. |
| Sistolik kan basıncı | 90-130 mmHg |
| Diastolik kan basıncı | 60-91 mmHg |
| Solunum sayısı | 32/60/dk |
| Tidal volüm | 19.3-24.6 ml |
| Dakika volümü | 0.37-1.14 L/dk |
| Vücut sıcaklığı | 38.6-40.1 °C |
| İdrar | 20-350 mL/gün |
| Total kan volümü | 55.6-57.3 mL/kg |
| Eritrosit volümü | 16.8-17.5 mL/kg |
| Hemoglobin | 9.8-15.8 g/dL |
| Hemotokrit | % 31-48.6 |
| Kan pH | 7.21-7.57 |
| HCO₃ | 16.2-31.6 mEq/L |
| Kan üre nitrojen | 13.1-29.5 mg/dL |
| Glukoz | 78-155 mg/dL |
| Sodyum | 138-155 mEq/L |
| Potasyum | 3.7-6.8 mEq/L |
| Kalsiyum | 5.6-12.1 mg/dL |
| Magnezyum | 2-5.4 mg/dL |
| Fosfor | 2.3-6.9 mg/dL |

GEREC ve YÖNTEM

Çalışma Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Deneysel Hayvanı Araştırmaları Etik Kurulu'ndan onay alındıktan sonra, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Multidisipliner Deneysel Hayvanları Laboratuvarı'nda gerçekleştirildi.

Çalışmada kullanılan deneklerin özellikleri:

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Deneysel Araştırma Laboratuvarı'nda ağırlıkları 2000-3000 g arasında değişen normal aktiviteye sahip 18 adet erkek Albino tipi Yeni Zelanda tavşanı araştırmaya alındı. Denekler ortama alışmaları için çalışmaya başlamadan önce bir hafta süreyle standart laboratuvar koşullarında (12 saat gündüz- 12 saat gece olacak şekilde ışıklandırma, 20-22 derece oda ısısı, % 50-60 nem) tutuldu, yiyecekleri kadar su ve yiyecek verildi.

Anestezi:

Spontan solunumda 50 mg/kg i.m. ketamin (Ketalar, Pfizer İlaçları Ltd.Şti, İstanbul, Türkiye) anestezisi altındaki deneklere kulak veninden 22 G i.v. kanül (Mediflon® i.v. kanül, Eastern Medikit Ltd. India) yerleştirildi. Ringer laktat (Laktatlı Ringer, Eczacıbaşı-Baxter H.Ü. San. ve Tic. A.Ş, İstanbul, Türkiye) solusyonundan 4ml/kg/saat i.v. verildi.

Profilaksi amacıyla 10 mg/kg Cefazoline (Cefamezin, Eczacıbaşı Sağlık Ürünleri San. ve Tic. A.Ş, İstanbul, Türkiye) i.m. 2 gün 2x1 uygulandı.

Epidural kateter yerleştirilmesi:

Ketamin anestezisi altındaki denekler prone pozisyonuna getirilerek kuyruk ve bel bölgesindeki kılları tıraşlandı ve o bölgeler %10 povidone iodine ile temizlendi. Steril örtüler örtüldükten sonra tavşanın kuyruğunda, anüsün 1 cm distalinden insizyon hattı belirlendi. Bu bölgeye %1'lik lidokain (Jetmonal, Adeka İlaç ve Kimyasal Ürünleri San. ve Tic. A.Ş, Samsun, Türkiye) 0.5 mL infiltrasyon anestezisi amaçlı uygulandı. Daha sonra diseksiyon makasıyla bu insizyon hattı açıldı ve bu bölgede lokal hemostaz sağlandıktan sonra 18 G epidural kateter sakral kanal içinde kranialine doğru 4 cm ilerletildi. Epidural kateterin sakral kanal içinde rahatça ilerletildiği hissedildikten sonra kateter aspire edildi. Daha sonra subkutan (cilt altı) tünel iğnesi kullanılarak kateter sırttan servikal bölgeye kadar ilerletilerek serbest ucu dışarıya açılacak biçimde cilt altı tünel tamamlandı. Kateterin ucu konektör dışarıda kalacak şekilde tespit edildi (32) (Resim 1).



Resim 1. Deneklere epidural kateter takılması

Epidural kateterin yerinin doğrulanması:

Katetere bağı herhangi bir nörolojik hasar olup olmadığını kontrol etmek için denekler 1 saat sonra Drummond ve Moore skalası ile değerlendirildi. Bu skala ile değerlendirilen hayvanlardan hiçbir kısıtlama olmaksızın arka bacaklarını serbestçe hareket ettirebilenler çalışmaya alındı. Bu deneklere daha sonra epidural kateterden 1 mL % 1'lik lidokain ve daha sonra kateteri yıkamak amacıyla 0.2 mL serum fizyolojik verildi (32).

İlaç uygulamasından 5 dakika sonra motor ve duysal blok oluştuğunun gözlenmesi ile kateterin epidural aralıkta olduğu doğrulandı. Bu işlemden sonra denekler derlenmeye bırakılıp, 2 saat sonra da beslenmelerine başlandı.

Epidural kateter yerleştirildikten 24 saat sonra kateter bağlantı ve tespit yerleri kontrol edildi. Herhangi bir nedenle epidural kateteri yerinden çıkan, enfeksiyon gelişen, nörolojik bozukluk ya da genel durumunda herhangi bir patoloji gelişen denekler çalışmadan çıkarıldı.

Magnezyum sülfat solusyonunun hazırlanması:

% 99.5 saflıktaki MgSO₄ (Sigma-Aldrich Corporation, Steinheim, Almanya) 150, 300, 450 mg/mL konsantrasyonda olacak şekilde tartıldıktan sonra distile suda, ısıtılarak ve vorteks ile karıştırılarak (Reax top, Heidolph Instruments GmbH & Co. KG, Schwabach, Almanya) çözünmesi sağlandı. Daha sonra alüminyum folyo ile sarılarak çözelti ışıktan korundu. Hazırlanan magnezyum sülfat solüsyonlarının pH'ları 26.5 C'da pHmetre cihazına (InoLab® 720, WTW Wissenschaftlich-Technische Werkstätten GmbH, Münih, Almanya) ile ölçüldü.

Çalışma grupları:

Denekler randomize 3 gruba ayrıldı.

Grup 150 (n=6): Deneklere epidural kateterden 150 mg/mL MgSO₄ (~ 0.6 mmol elemental magnezyum) (pH: 6.20) olarak hazırlanan solusyondan 1 mL verildi ve ardından 0.20 mL serum fizyolojik ile kateter yıkandı.

Grup 300 (n=6): Deneklere epidural kateterden 300 mg/mL (~ 1.2 mmol elemental magnezyum) MgSO₄ (pH: 6.16) olarak hazırlanan solusyondan 1 mL verildi ve ardından 0.20 mL serum fizyolojik ile kateter yıkandı.

Grup 450 (n=6): Deneklere epidural kateterden 450 mg/mL (~ 1.8 mmol elemental magnezyum)) MgSO₄ (pH: 6.10) olarak hazırlanan solusyondan 1 mL verildi ve ardından 0.20 mL serum fizyolojik ile kateter yıkandı.

Nörolojik değerlendirme:

Epidural kateterden ilaç verildikten sonra 0., 240., 360., ve 480. dakikalarda tavşanın nörolojik değerlendirmesi Drummond Moore skalası ile motor blok değerlendirildi.

Drummond Moore skalası

4 puanlı skala ile değerlendirildi (33).

0:Hiçbir kısıtlama olmaksızın arka bacaklarını serbestçe hareket ettirebiliyor olması

1:Spontan vücut desteği veya yürüyüş esnasında asimetric bacak hareketlerinin olması

2:Arka bacaklarını veya gövdenin arkasını spontan olarak tutamaması

3:Total alt ekstremitte paralizisi

Spinal beyin omurilik sıvısı ve arteriyel kan alınması:

Epidural kateter takıldıktan 1 gün sonra nörolojik değerlendirmeleri yapılan deneklere spontan solunumda maske ile O₂ insüflasyonu yapıldı ve halothane vaporezatorüyle verilen halothane indüksiyonda %2-3 ve idamede % 0,5-1 konsantrasyonda uygulandı. Gaz karışımının monitorizasyonu anestezi gaz monitörü (Anesthesia Gas Monitoring 1304, Bruel&Kjaer, Kopenhag, Danimarka) ile izlenerek sabit tutuldu. Arteriyel kan örneği almak için deneklerin kulak arterine 22 G i.v. kanül takıldı.

Anestezi altındaki denekler yüzüstü pozisyona çevrildi ve boynun arkasındaki kas yapıları orta hattan ayrılıp 22 G iğne ile atlantookspital ligament içinden sisterna magna'ya insülin enjektörü ile girilerek 0.10 mL spinal BOS alındı (34-37) (Resim 2).



Resim 2. Tavşanda beyin omurilik sıvısı alınımı

Eş zamanlı olarak her bir denekten heparin ile yıkanmış insülin enjektörü ile 0.25 mL arteriyel kan örneği alındı.

Spinal beyin omurilik sıvısı ve arteriyel kan örnekleri 0., 240., 360. ve 480. dakikalarda alındı. Alınan tüm spinal BOS ve arteriyel kan örnekleri ölçümleri yapılmaya kadar buz içine konularak saklandı.

Deneklerin spinal beyin omurilik sıvısı ve arteriyel kan örneklerindeki iyonize Mg^{+2} düzeyi Stat Profil M cihazı (Nova Biyomedikal Corp., Waltham, USA) ile ölçüldü. Cihazın Magnezyum elektrodu ölçüm aralığı plazmada 0.3-30 mmol/L, kanda 0.3-2.7 mmol/L ve plazmada 0.0995, kanda 0.996 konsantrasyondaki iyonize Mg^{+2} ölçümlerini yapabilmektedir.

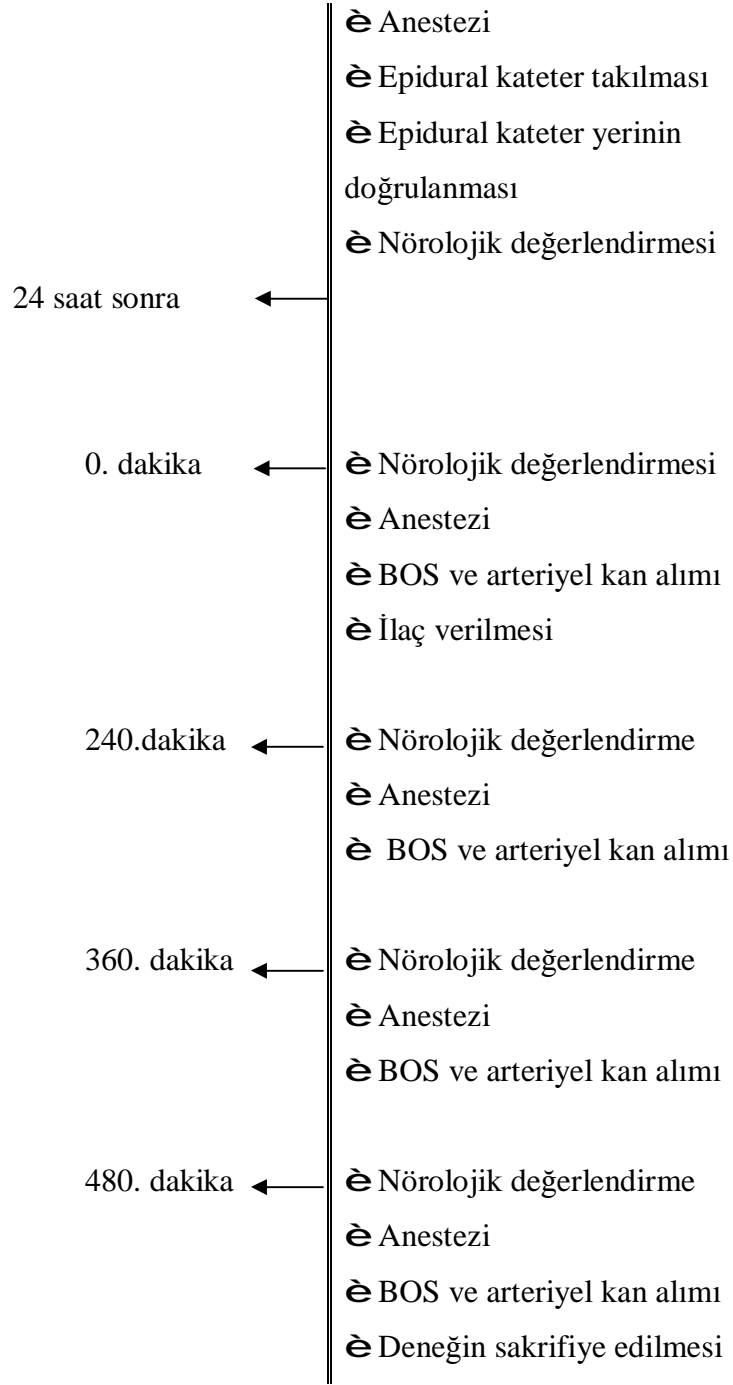
Farmakokinetik parametrelerin hesaplanması:

Arteriyel kan ve spinal BOS iyonize Mg^{+2} düzeyi-zaman grafiği her bir denek için çizilerek grafiklerden iyonize magnezyum maksimum konsantrasyon (C_{maks}) ve iyonize magnezyumun maksimum konsantrasyona ulaşma zamanı (t_{maks}) saptandı. Eğri altında kalan alan (EAA_{0-480}) Trapezoidal kurala göre hesaplandı

İstatistiksel değerlendirme:

İstatistik analiz SPSS for Windows istatistik programının 11.0 versiyonu kullanılarak yapıldı. Sonuçlar ortalama \pm standart sapma biçiminde verildi. Grup içi karşılaştırmalarda Friedman bunu izleyen Wilcoxon testi kullanıldı. Gruplar arası karşılaştırmalarda Kruskal-Wallis, bunu izleyen Mann-Whitney U testi kullanıldı. Spearman's korrelasyon testi ile iyonize magnezyumun $C_{bosmaks}$ ile $C_{kanmaks}$ ve $EAA_{bos0-480}$ ile $EAA_{kan0-480}$ korelasyon katsayısı (Spearman's r) hesaplandı. $P < 0.05$ ise istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Aşağıda deney protokolümüzün şematik çizimi görülmektedir.



BULGULAR

Vücut Ağırlığı:

Gruplar arasında vücut ağırlığı ortalama değerleri yönünden anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo 6).

Tablo 6. Deneklerin vücut ağırlık ortalamaları

| Gruplar | Vücut ağırlıkları (gram) |
|-----------------------|-------------------------------------|
| Grup 150 (n=6) | 2408 ±262 |
| Grup 300 (n=6) | 2450±327 |
| Grup 450 (n=6) | 2516±248 |

Spinal beyin Omurilik Sıvısı İyonize Magnezyum Değerleri:

Gruplar arasında, spinal BOS iyonize magnezyum ortalamaları karşılaştırıldığında, 0.dk ortalama değerleri arasında anlamlı farklılık bulunmadı.

Grup 300 ile Grup 450, 240. dk spinal BOS iyonize magnezyum ortalamaları karşılaştırıldığında; Grup 450 spinal BOS iyonize magnezyum ortalaması anlamlı yüksek saptandı (# p=0.002).

Gruplar arasında 360. ve 480. dk spinal BOS iyonize magnezyum ortalama değerleri karşılaştırıldığında; Grup 450 spinal BOS iyonize magnezyum ortalama değerleri diğer gruplara göre anlamlı yüksek bulundu (* p<0.05) (Tablo 7).

Grup içi karşılaştırılmasında ise; Grup 150'de 360. dk spinal BOS iyonize magnezyum ortalama değeri 480. dk spinal BOS iyonize magnezyum ortalama değerine göre anlamlı yüksekti (‡ p=0.02).

Grup 300'de 360. dk spinal BOS iyonize magnezyum ortalaması 0. ve 240. dk spinal BOS iyonize magnezyum ortalamalarına göre anlamlı yüksek saptandı (ψ p<0.05).

Grup 450'de ise; 0. dk spinal BOS iyonize magnezyum ortalaması diğer spinal BOS iyonize magnezyum ortalamalarına göre anlamlı düşük bulundu (§ p=0.02). 240. dk spinal BOS iyonize magnezyum ortalaması 360. ve 480. dk spinal BOS iyonize magnezyum ortalamalarına göre anlamlı düşük saptandı (§ p<0.05)

Tablo 7. Deneklerin spinal beyin omurilik sıvısı iyonize magnezyum ortalama değerleri (mmol/L). Sonuçlar ortalama \pm SD olarak gösterilmiştir.

| Ölçüm zamanları (dk) | 0. | 240. | 360. | 480. |
|----------------------|------------------|-------------------|------------------------|------------------|
| Grup 150 (n=6) | 0.39 \pm 0.10 | 0.41 \pm 0.17 | 0.49 \pm 0.08‡ | 0.43 \pm 0.08 |
| Grup 300 (n=6) | 0.30 \pm 0.11 | 0.36 \pm 0.03 | 0.48 \pm 0.06 ψ | 0.42 \pm 0.10 |
| Grup 450 (n=6) | 0.36 \pm 0.09§ | 0.57 \pm 0.08#§ | 0.82 \pm 0.10* | 0.66 \pm 0.05* |

* p<0.05 Gruplar arası karşılaştırıldığında anlamlı yüksek

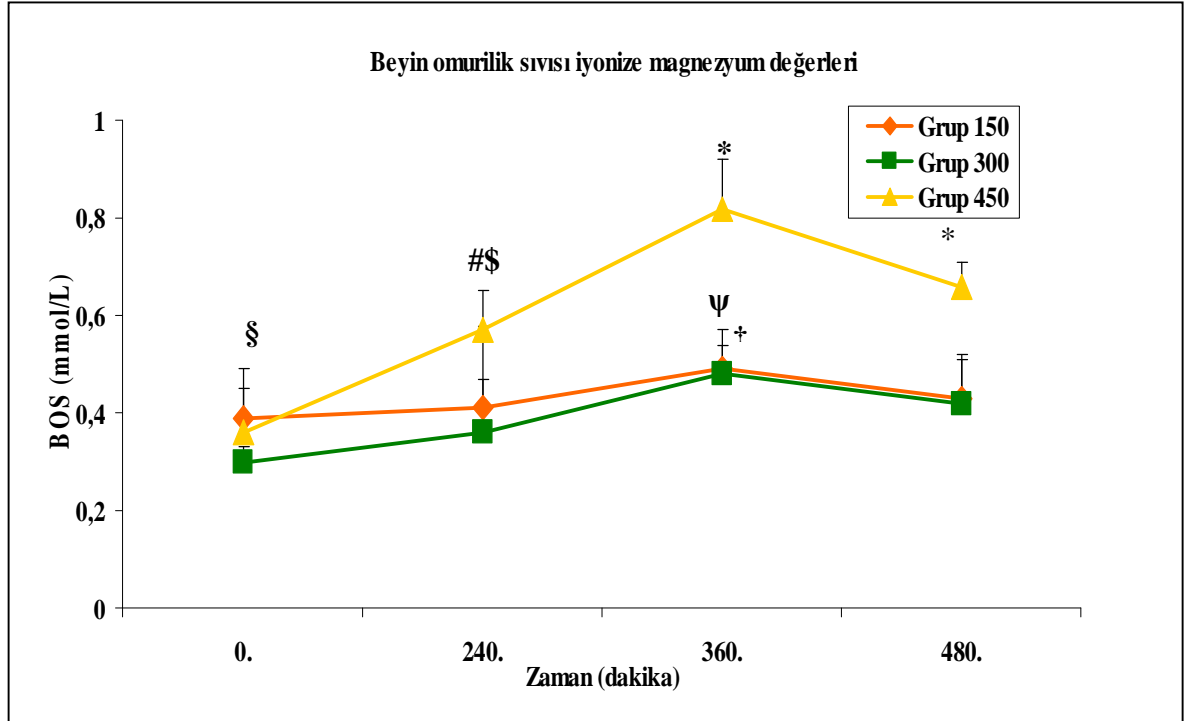
p< 0.05 Grup 300 ile Grup 450 240.dk ortalaması karşılaştırıldığında anlamlı yüksek

§ p< 0.05 Grup içi karşılaştırmada 0.dk ortalaması diğer ortalamalara göre anlamlı düşük

§ p< 0.05 Grup içi karşılaştırmada 240.dk ortalaması 360.ve 480. dk ortalamalarına göre anlamlı düşük

ψ p< 0.05 Grup içi karşılaştırmada 360.dk ortalaması 0. ve 240.dk ortalamalarına göre anlamlı yüksek

‡ p< 0.05 Grup içi karşılaştırmada 360. dk ortalaması, 480. dk ortalamasına göre anlamlı yüksek



* p<0.05 Gruplar arası karşılaştırıldığında anlamlı yüksek

p< 0.05 Grup 300 ile Grup 450 240.dk ortalaması karşılaştırıldığında anlamlı yüksek

§ p< 0.05 Grup içi karşılaştırmada 0.dk ortalaması diğer ortalamalara göre anlamlı düşük

§ p< 0.05 Grup içi karşılaştırmada 240.dk ortalaması 360.ve 480. dk ortalamalarına göre anlamlı düşük

ψ p< 0.05 Grup içi karşılaştırmada 360.dk ortalaması 0. ve 240.dk ortalamalarına göre anlamlı yüksek

‡ p< 0.05 Grup içi karşılaştırmada 360. dk ortalaması, 480. dk ortalamasına göre anlamlı yüksek

Grafik 1. Deneklerin spinal beyin omurilik sıvısı iyonize magnezyum ortalama değerleri (mmol/L) . Sonuçlar ortalama \pm SD olarak gösterilmiştir.

Arteriyel Kan İyonize Magnezyum Ortalama Değerleri:

Gruplar arasında, arteriyel kan iyonize magnezyum ortalamaları karşılaştırıldığında, 0.dk ortalama değerleri arasında anlamlı farklılık bulunmadı.

Grup 450 arteriyel kan iyonize magnezyum ortalama değerleri diğer gruplara göre anlamlı yüksek bulundu (* p<0.05).

Grup 150 ile Grup 300'ün 240., 360. ve 480 dk arteriyel kan iyonize magnezyum ortalamaları karşılaştırıldığında; Grup 300'de arteriyel kan iyonize magnezyum ortalamaları anlamlı yüksek saptandı (¶ p<0.05) (Tablo 8).

Grup içi karşılaştırılmasında ise; Grup 150'de 360. dk arteriyel kan iyonize magnezyum ortalama değeri 480. dk arteriyel kan iyonize magnezyum ortalama değerine göre anlamlı yüksekti (‡ p=0.02).

Grup 300'de 0. dk arteriyel kan iyonize magnezyum ortalaması diğer arteriyel kan iyonize magnezyum ortalamalarına göre anlamlı düşük bulundu († p<0.05). 240. dk arteriyel kan iyonize magnezyum ortalaması 360. ve 480. dk arteriyel kan iyonize magnezyum ortalamalarına göre anlamlı yüksek saptandı (Φ p<0.05).

Grup 450'de ise; 0. dk arteriyel kan iyonize magnezyum ortalaması diğer arteriyel kan iyonize magnezyum ortalamalarına göre anlamlı düşük bulundu (§ p=0.02). 240. dk arteriyel kan iyonize magnezyum ortalaması 360. ve 480. dk arteriyel kan iyonize magnezyum ortalamalarına göre anlamlı yüksek saptandı (Φp<0.05). 360. dk arteriyel kan iyonize magnezyum ortalama değeri 480. dk arteriyel kan iyonize magnezyum ortalama değerine göre anlamlı yüksekti (‡p=0.02) (Tablo 8).

Tablo 8. Deneklerin arteriyel kan iyonize magnezyum ortalama değerleri (mmol/L). Sonuçlar ortalama ±SD olarak gösterilmiştir.

| Ölçüm zamanları (dk) | 0. | 240. | 360. | 480. |
|----------------------|------------|--------------|-------------|------------|
| Grup 150 (n=6) | 0.29±0.07 | 0.29±0.05 | 0.33±0.08‡ | 0.27±0.07 |
| Grup 300 (n=6) | 0.31±0.06† | 0.58±0.04¶ Φ | 0.45±0.04¶ | 0.43±0.10¶ |
| Grup 450 (n=6) | 0.29±0.06§ | 0.87±0.12*Φ | 0.62±0.02*‡ | 0.48±0.08* |

* Gruplar arası karşılaştırıldığında anlamlı yüksek

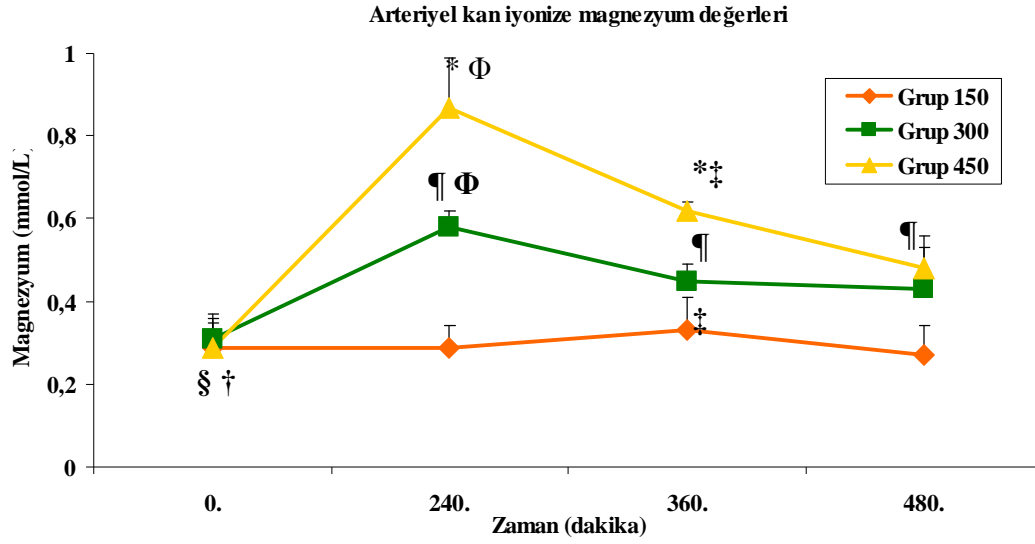
¶ p< 0.05 Grup 150 ile Grup 300 240., 360. ve 480. dk ortalamaları karşılaştırıldığında anlamlı yüksek

§ p< 0.05 Grup içi karşılaştırmada 0.dk ortalaması diğer ortalamalara göre anlamlı düşük

‡ p< 0.05 Grup içi karşılaştırmada 360. dk ortalaması, 480. dk ortalamasına göre anlamlı yüksek

† p< 0.05 Grup içi karşılaştırmada 0.dk ortalaması, 240.ve 360. dk ortalamalarına göre anlamlı düşük

Φ p< 0.05 Grup içi karşılaştırmada 240.dk ortalaması, 360.ve 480. dk ortalamalarına göre anlamlı yüksek



* Gruplar arası karşılaştırıldığında anlamlı yüksek

¶ p< 0.05 Grup 150 ile Grup 300 240., 360. ve 480. dk ortalamaları karşılaştırıldığında anlamlı yüksek

§ p< 0.05 Grup içi karşılaştırmada 0.dk ortalaması diğer ortalamalara göre anlamlı düşük

‡ p< 0.05 Grup içi karşılaştırmada 360. dk ortalaması, 480. dk ortalamasına göre anlamlı yüksek

† p< 0.05 Grup içi karşılaştırmada 0.dk ortalaması, 240. ve 360. dk ortalamalarına göre anlamlı düşük

Φ p< 0.05 Grup içi karşılaştırmada 240.dk ortalaması, 360.ve 480. dk ortalamalarına göre anlamlı yüksek

Grafik 2. Deneklerin arteriyel kan iyonize magnezyum ortalama değerleri (mmol/L). Sonuçlar ortalama ±SD olarak gösterilmiştir.

Nörolojik Değerlendirme;

Gruplar arasında, motor blok ortalamaları karşılaştırıldığında, 0.dk ortalama değerleri arasında anlamlı farklılık bulunmadı.

Grup 450 motor blok ortalama değerleri diğer gruplara göre anlamlı yüksek bulundu (* p<0.05) (Tablo 9).

Grup içi karşılaştırılmasında ise; Grup 150 ve Grup 300'de motor blok değerleri arasında anlamlı farklılık bulunmadı.

Grup 450'de ise; 0. dk motor blok ortalaması diğer motor blok ortalamalarına göre anlamlı düşük bulundu (§ p=0.02). 240. dk motor blok ortalaması 360. ve 480. dk motor blok ortalamalarına göre anlamlı yüksek saptandı (Φ p<0.05) (Tablo 9).

Tablo 9. Deneklerde oluşan motor bloklarının ortalama değerleri

| Ölçüm zamanları (dk) | 0. | 240. | 360. | 480. |
|-----------------------------|-------------------|--------------------|-------------------|-------------------|
| Grup 150 (n=6) | 0.00±0.00 | 0.00±0.00 | 0.00±0.00 | 0.00±0.00 |
| Grup 300 (n=6) | 0.00±0.00 | 0.00±0.00 | 0.00±0.00 | 0.00±0.00 |
| Grup 450 (n=6) | 0.00±0.00§ | 2.83±0.40*Φ | 1.50±0.83* | 1.33±0.81* |

* p< 0.05 Gruplar arası karşılaştırıldığında anlamlı yüksek

§ p< 0.05 Grup içi karşılaştırmada 0.dk ortalaması diğer ortalamalara göre anlamlı düşük

Φ p< 0.05 Grup içi karşılaştırmada 240.dk ortalaması, 360.ve 480. dk ortalamalarına göre anlamlı yüksek

Farmakokinetik Parametreler;

Spinal Beyin Omurilik Sıvısı İyonize Magnezyum Eğri Altında Kalan Alan;

Spinal beyin omurilik sıvısı iyonize magnezyum eğri altında kalan alan ($EAA_{BOS0-480}$) ortalama değerleri; Grup 150; $3.45±0.62$, Grup 300; $3.05±0.44$ ve Grup 450; $4.76±0.47$ mmol. dk. L^{-1} olarak hesaplandı.

Gruplar arası iyonize magnezyum $EAA_{bos0-480}$ ortalama değerleri karşılaştırıldığında; Grup 450'de iyonize magnezyum $EAA_{BOS0-480}$ ortalama değeri anlamlı olarak yüksek bulundu ($p<0.05$) (Tablo 10).

Arteriyel Kan İyonize Magnezyum Eğri Altında Kalan Alan;

Arteriyel kan iyonize magnezyum eğri altında kalan alan ($EAA_{KAN0-480}$) ortalama değerleri; Grup 150; $2.36±0.37$, Grup 300; $3.71±0.26$ ve Grup 450; $4.93±0.54$ mmol.dk. L^{-1} olarak hesaplandı.

Gruplar arası iyonize magnezyum $EAA_{KAN0-480}$ ortalama değerleri karşılaştırıldığında; Grup 450'de iyonize magnezyum $EAA_{KAN0-480}$ ortalama değeri anlamlı olarak yüksek bulundu (* $p<0.05$).

Grup 150 ile Grup 300 karşılaştırıldığında; iyonize magnezyum $EAA_{KAN0-480}$ ortalama değeri Grup 300'de anlamlı olarak yüksek bulundu (# $p=0.02$) (Tablo 10).

Spinal Beyin Omurilik Sıvısı İyonize Magnezyum Maksimum Konsantrasyonu;

Spinal beyin omurilik sıvısı iyonize magnezyum maksimum konsantrasyon ($C_{BOSmaks}$) ortalamaları; Grup 150; $0.50±0.81$, Grup 300; $0.50±0.68$ ve Grup 450; $0.82±0.10$ mmol/L olarak bulundu. Gruplar arası iyonize magnezyum $C_{BOSmaks}$ ortalama

değerleri karşılaştırıldığında; Grup 450'de iyonize magnezyum $C_{BOSmaks}$ ortalama değeri anlamlı olarak yüksek bulundu ($p<0.05$) (Tablo 10).

Arteriyel Kan İyonize Magnezyum Maksimum Konsantrasyonu:

Arteriyel kan iyonize magnezyum maksimum konsantrasyon ($C_{KANmaks}$) ortalamaları; Grup 150; 0.36 ± 0.82 , Grup 300; 0.58 ± 0.44 ve Grup 450; 0.87 ± 0.12 mmol/L olarak bulundu. Gruplar arası iyonize magnezyum $C_{KANmaks}$ ortalama değerleri karşılaştırıldığında; Grup 450'de iyonize magnezyum $C_{KANmaks}$ ortalama değeri anlamlı olarak yüksek bulundu ($p<0.05$) (Tablo 10).

Spinal Beyin Omurilik Sıvısı İyonize Magnezyumun Maksimum Konsantrasyona Ulaşma Zamanı :

Spinal beyin omurilik sıvısı iyonize magnezyumun maksimum konsantrasyona ulaşma zamanı ($t_{BOSmaks}$) ortalama değerleri; Grup 150; 4.00 ± 3.34 , Grup 300; 5.33 ± 2.73 ve Grup 450; 6.00 ± 0.00 mmol/L olarak bulundu. Gruplar arası iyonize magnezyum $t_{BOSmaks}$ ortalama değerleri karşılaştırıldığında; anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo 10).

Arteriyel Kan İyonize Magnezyumun Maksimum Konsantrasyona Ulaşma Zamanı :

Arteriyel kan iyonize magnezyumun maksimum konsantrasyona ulaşma zamanı ($t_{KANmaks}$) ortalama değerleri; Grup 150; 3.66 ± 2.94 , Grup 300; 4.66 ± 1.63 ve Grup 450; 4.00 ± 0.00 saat olarak bulundu. Gruplar arası iyonize magnezyum $t_{KANmaks}$ ortalama değerleri karşılaştırıldığında anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo 10).

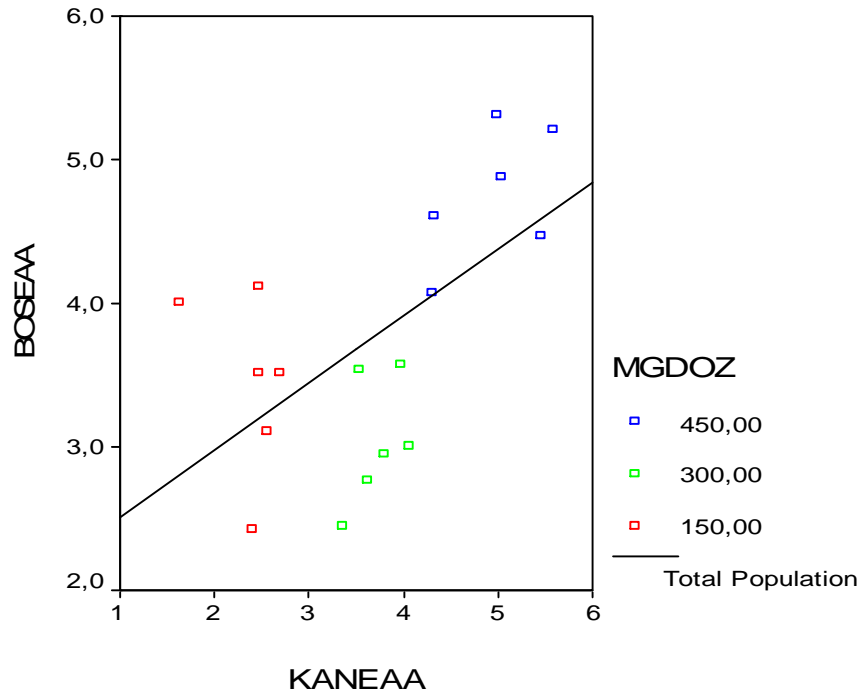
Tablo 10. İyonize Magnezyum farmakokinetik parametreleri

| | Grup 150 (n=6) | Grup 300 (n=6) | Grup 450 (n=6) |
|--|----------------|----------------|----------------|
| EAA _{BOS(0-480)} (mmol.dk.L ⁻¹) | 3.45±0.62 | 3.05±0.44 | 4.76±0.47* |
| EAA _{KAN(0-480)} (mmol.dk.L ⁻¹) | 2.36±0.37 | 3.71±0.26# | 4.93±0.54* |
| C _{BOSmaks} (mmol/L) | 0.50±0.81 | 0.50±0.68 | 0.82±0.10* |
| C _{KANmaks} (mmol/L) | 0.36±0.82 | 0.58±0.44 | 0.87±0.12* |
| t _{BOSmaks} (saat) | 4.00±3.34 | 5.33±2.73 | 6.00±0.00 |
| t _{KANmaks} (saat) | 3.66±2.94 | 4.66±1.63 | 4.00±0.00 |

*p<0.05 Gruplar arasında karşılaştırmada

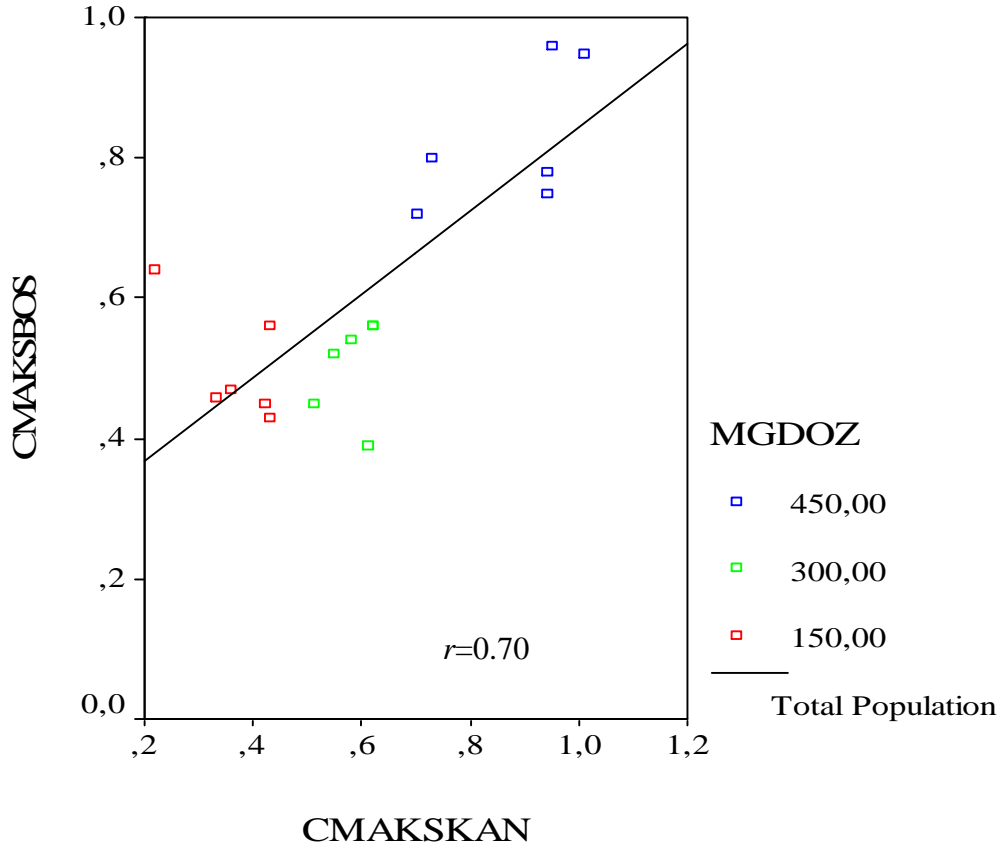
p<0.05 Grup150 ile Grup 300 karşılaştırıldığında

Arteriyel kan iyonize magnezyum eğri altında kalan alan (EAA_{KAN0-480}) ortalama değerleri ile spinal beyin omurilik sıvısı iyonize magnezyum eğri altında kalan alan (EAA_{BOS0-480}) ortalama değerleri arasında korelasyon ($r=0.60$) ve istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı ($p=0.008$) (Grafik 3).



Grafik 3. İyonize Magnezyum Eğri altında kalan alan korelasyonu ($r=0,60$, $p=0.008$)

Spinal beyin omurilik sıvısı iyonize magnezyum maksimum konsantrasyon ($C_{BOSmaks}$) ortalamaları ile arteriyel kan iyonize magnezyum maksimum konsantrasyon ($C_{KANmaks}$) ortalamaları arasında korelasyon ($r=0.70$) ve istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı ($p=0.001$) (Grafik 4).



Grafik 4. İyonize maksimum magnezyum konsantrasyonu ($r=0.70$, $p=0.001$)

TARTISMA

Çalışmamızda epidural yolla uygulanan magnezyum sülfatın spinal BOS iyonize magnezyum konsantrasyonunu artırdığı, sistemik kan dolaşımına geçtiği ve epidural 450 mg magnezyum sülfat verilmesinin motor blok oluşturduğu saptandı.

Deneysel cerrahide epidural kateter uygulaması için rat, tavşan, köpek ve kedi tercih edilen deneklerdir (26). Bu deneklerde perkutan epidural kateter takılması klinik uygulamada zor olduğu için genellikle cerrahi olarak yapılmaktadır (26). Çalışmamızda denek olarak tavşanı seçmemizin temel nedeni; tavşanlarda hiyatus sakralisten küçük bir cerrahi kesi ile perkutan epidural kateter takılması tekniğinin geliştirilmiş olmasıdır (32). Ayrıca tavşanın büyük ve bulunmasının kolay olması, daha önceki deneysel cerrahi uygulamalarımız (39), kan ve spinal BOS örneği alınmasının kolay olması da diğer tercih nedenlerimizdir.

Çalışmamızda ilk magnezyum düzeyinin ölçülme zamanı 240. dk'dır. Magnezyumun intravenöz veya intramüsküler verilmesinden 30 dk sonra serum iyonize magnezyum düzeyinin dengeye ulaştığı bildirilmiştir (40). Fuchs-Buder ve ark.(41) intravenöz magnezyum (60 mg/kg MgSO₄) verdikleri beyin cerrahisi hastalarında BOS magnezyum düzeyinin kan ve BOS arasında dengeye ulaşması için gereken zamanın yaklaşık 240 dk olduğunu bildirmişlerdir.

Çalışmamızda spinal BOS ve arteriyel kanda iyonize magnezyum düzeyi ölçüldü. Bunun nedeni iyonize magnezyumun fizyolojik olarak aktif olan ve spinal BOS'a geçen formu olmasıdır (42,43).

Magnezyum kanda % 27–34 proteine bağlı, % 8–12 anyon olarak ve geriye kalanı iyonize olmak üzere 3 formda bulunur (42). Fizyolojik koşullar altında iyonize magnezyumun koroid pleksusdan adenozin trifosfat bağımlı mekanizma ile aktif transport ile santral sinir sistemine geçişi olmaktadır. Bu transport mekanizması ile BOS magnezyum düzeyinin (1.00–1.35 mM veya 2.4–3.2 mg/dL) total serum magnezyum (0.7–1.1 mM veya 1.7–2.5 mg/dL) düzeyinden yüksek tutulduğu bildirilmiştir (42,43). Aktif transport mekanizması ile yüksek doz parenteral magnezyum kullanılmasına rağmen BOS magnezyum düzeyindeki artış, kan magnezyum düzeyi artışına göre oldukça düşük

olmaktadır. Thurnau ve ark. (44) preeklamsi tedavisinde 72 saat süreyle i.v. infüzyon yoluyla kullandıkları magnezyum sülfatın BOS ve kan magnezyum konsantrasyonunu araştırdıkları çalışmalarında BOS magnezyum konsantrasyonu %15 artmasına karşın kan magnezyum konsantrasyonunun %384 arttığını bildirmişlerdir. Deneysel çalışmalarda da benzer sonuçlar elde edildiği bildirilmiştir. (45,46).

Tavşanlarda spinal BOS ve arteriyel kan iyonize magnezyum değerleri sırayla (0.30-0.39 mmol/L ve 0.29-0.31 mmol/L) olarak bulundu. Köpeklerde bazal BOS total magnezyum değeri 2.1-2.4 mEq/L=1.05-1.2 mmol/L) olarak bulunmuştur (42). Ratlarda ise BOS ve serum magnezyum değerleri sırayla (18.84-19.70 mikrogram/mL=0.74-0.77 mmol/L, 15.72-16.86 mikrogram/mL= 0.61-0.66 mmol/L) olarak bildirilmiştir (47). Tavşanlarda ise BOS magnezyum değeri 0.90 ± 0.20 mmol/L, plazma değeri ise 0.72 ± 0.13 mmol/L olarak bulunmuştur (48). Her üç çalışmadaki magnezyum değeri, total magnezyum değeri olarak verildiği için bizim ölçtüğümüz iyonize magnezyum değerlerinden yaklaşık olarak 2 veya 3 katıdır.

Çalışmamızda spinal BOS iyonize magnezyum değerleri bazal iyonize magnezyum değerlerine göre sırasıyla; 150 mg % 25, 300 mg % 60, 450 mg ise % 127 ve arteriyel kan iyonize magnezyum değerleri bazal iyonize magnezyum değerlerine göre sırasıyla; 150 mg % 13, 300 mg % 87, 450 mg ise % 200 arttığı saptandı. Bu bulgularımız iyonize magnezyumun doza bağımlı olarak arteriyel kan ve spinal BOS'da arttığını göstermiştir. Benzer şekilde Oppelt ve ark. (42) köpeklerde i.v MgCl₂ kullanarak yaptıkları çalışmada, BOS Mg⁺² konsantrasyonunun maksimum % 21 oranında ve plazma maksimum konsantrasyonun % 300- 400 arttığını göstermişlerdir. Ayrıca Hallak ve ark. ise (49) ratlarda i.v 432 mg/kg MgSO₄ verdikleri çalışmalarında, hipokampus Mg⁺² konsantrasyonunun 2 saatlik sürenin sonunda % 41 oranında arttığını saptamışlardır. Diğer bir çalışmada Tsuda ve ark (50) ratlarda global serebral iskemi modelinde magnezyum klorürün nöron koruyucu etkilerini araştırdıkları çalışmalarında reperfüzyondan 24 saat sonra hipokampus Mg⁺² konsantrasyonunun %28 oranında arttığını saptamışlardır. Fera ve ark. (51) ise ratlarda subkutan 600 mg/kg MgSO₄ uyguladıkları çalışmalarında spinal BOS Mg⁺² konsantrasyonunun %32 arttığını saptamışlardır. McKee ve ark. (52) akut beyin travmalı hastalarda i.v verilen MgSO₄'ın nöron koruyucu etkisini araştırdıkları çalışmalarında BOS'da total ve iyonize magnezyum düzeyini ölçmüşler ve total Mg⁺² düzeyinde % 15, iyonize Mg⁺² düzeyinde ise % 11 artış saptadıklarını bildirmişlerdir. McCarthy ve ark. (7)

ratlarda intratekal 60 mikrogram/saat $MgSO_4$ infüzyon yaptıkları çalışmalarında spinal BOS magnezyum konsantrasyon % 144 artırmalarına rağmen serum magnezyum konsantrasyonunda artış olmadığını saptamışlardır. Tüm bu sonuçların aksine Ko ve ark. (15) i.v $MgSO_4$ uyguladıkları çalışmalarında BOS Mg^{+2} konsantrasyonunun artmadığını bildirmişlerdir. Ancak çalışmada BOS Mg^{+2} konsantrasyonuna bizim çalışmamızdan farklı olarak yaklaşık 120 dakika sonunda bakılmıştır. Diğer bir çalışmada Kim ve ark. (47) 5 gün $MgSO_4$ infüzyonu yaptıkları ve hipermagnezemi oluşturdukları ratlarda plazma Mg^{+2} konsantrasyonunun başlangıca göre 3 kat artmasına rağmen beyin parankiminde Mg^{+2} konsantrasyonunun artmadığını bildirmişlerdir. Araştırmacılar bu sonuçlarını denek sayısının azlığına ve teknik hataya bağlamışlardır. Brewer ve ark. (16) ise intrakraniyal hipertansiyonu olan hastalarda 30 dk içinde 5 g (20 mmol) $MgSO_4$ infüzyon yaptıkları ve BOS iyonize Mg^{+2} konsantrasyonunda artış olmadığını saptamışlardır. Çalışmalar arasında farklılık yaratan diğer bir neden ise kullanılan magnezyum tuzları arasındaki farktan kaynaklandığını düşünüyoruz. $MgCl_2$ 'ün 1 g (=118 mg Mg = 9 mEq = 4.5 mmol) iken $MgSO_4$ 1g (= 98 mg Mg = 8.12 mEq = 4.06 mmol)'dür (53).

Eğri altında kalan alan (EAA), ilacın verilmişinden sonra belirli zamanlarda biyolojik örnek (kan, idrar,...) alınarak, bu zaman noktalarındaki konsantrasyon değerleri konsantrasyon-zaman grafiği üzerinde işaretlenir ve birbirini izleyen konsantrasyon değerleri doğru çizgilerle birleştirilerek eğri çizilir. Ardışık iki zaman noktasındaki iki konsantrasyonu birleştiren çizgi altındaki yamukların (trapezoid) alanlarının toplamı EAA'ı verir. Verilen doz artırılarak herbir doz ile ilgili EAA değerleri ölçüldüğünde EAA değerleri genellikle doz ile lineer ilişki gösterir. Çalışmamızda epidural aralığa verilen farklı dozlardaki magnezyuma ait çizilen arteriyel kan ve spinal BOS Mg^{+2} konsantrasyonu-zaman grafiklerinden hesaplanan EAA'larının ve maksimum konsantrasyonlarının korelasyon göstermesi epidural aralıktan arteriyel kan ve spinal BOS'a geçiş olduğunu ve spinal BOS'a geçen miktarın kan konsantrasyonu ile ve/veya epidural aralıktaki ilaç konsantrasyonu ile ilişkili olduğunu göstermektedir. Ayrıca Oppelt ve ark. (42) köpeklerde i.v $MgCl_2$ kullanarak yaptıkları çalışmada, plazma konsantrasyonu hızla yükselirken BOS Mg^{+2} düzeyi çok daha yavaş yükselmiş (5.saatte maksimum konsantrasyona çıkmış) ve ancak kontrol değerine göre %21 arttığı bildirilmiştir. Çalışmamızda $t_{BOSmaks}$ ve $t_{KANmaks}$ süreleri karşılaştırıldığında anlamlı farklılık olmaması epidural uygulama ile BOS'a Mg^{+2} geçişinin daha hızlı ve daha yüksek oranda olduğunu

gösterilmesi, bu sonucumuzun duramaterden Mg^{+2} geçişinin olabileceğini düşündürmektedir.

Bu çalışmada magnezyumun yüksek konsantrasyonda motor blok oluşturduğunu ve motor bloğun BOS iyonize magnezyum konsantrasyonu ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Akutagawa ve ark. (54) magnezyum iyonlarının myelinli ve myelinsiz sinir liflerinde ateşleme eşiği (*firing threshold*) yükselttiği ve bu etkiyi iki değerlikli katyonların sinir membranlarının dış yüzeyindeki negatif yüzey yükünü azaltarak, transmembran potansiyeli (örn. hiperpolarizasyona yol açarak) arttırdığını ve bulgular sonucunda magnezyumun motor blok süresini uzattığını saptamışlardır. Benzer şekilde Gündüz ve ark. (55) lokal anesteziklerin yapmış olduğu motor blok süresini i.v. verilen magnezyum sülfatın (150mg) uzatmadığını ve lokal anestezik solusyonuna eklenen magnezyumun; yüksek dozda (150 mg) motor blok süresini uzattığını bildirmişlerdir. Ayrıca Thurnau ve ark. (44) i.v. infüzyon yoluyla kullandıkları magnezyum sülfatın BOS magnezyum konsantrasyonu %15 arttırmasına karşın kan magnezyum konsantrasyonunun %384 arttığını bildirdikleri çalışmalarında motor blok görülmemesi magnezyumun kan düzeyindeki artışın motor blok oluşturmadığını göstermektedir.

Çalışmamızda (Grup 150, Grup 300) 14.7-29.4 mg magnezyum verdiğimiz deneklerde motor blok saptamadık. Ancak daha önce kliniğimizde yapılmış olan diğer bir çalışmada epidural kateterden verilen aynı dozda magnezyumun 1 denekte 30 dk süren arka ekstremitelerde vücut desteğini sağlamak ve yürümek için asimetri yaptığı saptanılmıştır (39). Lejuste (56) yanlılıkla intratekal verilen 1000 mg $MgSO_4$ (4.06 mmol) 90 dk süren bir motor blok oluşturduğu ve sekelsiz derlenme gösterdiği bildirilmiştir. Dror ve ark. (19) 3 g $MgSO_4$ (12.18 mmol) epidural yol ile yanlılıkla verildiğini hastanın periumblikal alanda yanma tarzında ağrıdan yakındığını ve motor blok oluşmadığını bildirmişlerdir. Ayrıca Goodman ve ark. (20) ise 2 gebede yanlılıkla epidural magnezyum sülfat verildiğini [1 saatlik sürede 8,7 g (35.32 mmol, 145 mg/dk) ve 6.5 saate 9,6 g (38.97 mmol, 24.61 mg/dk)] ve yüksek doz verilen (9,6 g) gebede doğumun 1.evresinde kaldığı bunun üzerine acil sezaryen operasyonu yapıldığı bildirilmiştir. Her iki hastada motor blok saptanmamıştır. Her üç hastada motor blok görülmemesinin nedeni infüzyon yoluyla bir dakikada verilen epidural magnezyum dozunun az olması olduğunu düşünüyoruz.

Magnezyum oluşturduğu motor blok lokal anesteziklerin oluşturduğu blokdan farklıdır. Bu fark magnezyum ile lokal anesteziklerin etki mekanizmaları arasındaki farklılıktan kaynaklanmaktadır. Karasawa ve ark. (20) ratlarda intratekal magnezyum sülfat (%12.3 [4.1 mg/kg] veya %24.6 [8.2 mg/kg]) ve lidokain (%4 veya %8) uyguladıkları çalışmalarında magnezyumun oluşturduğu motor paralizinin spastik tipte, lidokainin oluşturduğu motor paralizinin paralitik tipte olduğunu bildirmişlerdir. Bu sonucu histopatolojik hasarı araştırmadıkları halde motor nöronlara etki eden inhibitör internöronların Mg^{+2} 'un yüksek konsantrasyonu tarafından inhibe edildiğini ileri sürerek açıklamışlardır (20). Bahar ve ark.(2) intratekal bolus $MgSO_4$ (total 1260 mikrogram) uyguladıkları ratlarda davranış ve magnezyum toksisitesini araştırdıkları çalışmalarında, $MgSO_4$ spinal analjezi ve sedasyon oluşturmasına rağmen bu etkilerin birkaç saat sürdüğünü bildirmişlerdir. Chanimov ve ark. (5) ise 30 gün boyunca tekrarlayan intratekal bolus $MgSO_4$ uygulamasının nörolojik bir hasar oluşturmadığı gibi, spinal kordda belirgin bir histopatolojik değişiklik oluşturmadığını saptamışlardır. Benzer şekilde Simpson ve ark. (21) köpeklerde intratekal 45-60 mg $MgSO_4$ verilmesinin spinal kordda histopatolojik hasar oluşturulmadığı gösterilmiştir. Ayrıca yanlılıkla intratekal verilen 1000 mg $MgSO_4$ 5 saat süren bir motor blok oluşturduğu ve sekelsiz derlenme gösterdiği bildirilmiştir (54). Tüm bu sonuçların aksine Saeki ve ark. (57) spinal iskemi oluşturdukları tavşanlarda intratekal uygulanan magnezyumun (0.3, 1, 2 veya 3 mg/kg) 1, 2, 3 mg/kg dozunun spinal gri cevherdeki Lamina V-VII intermediate alanında hasar oluşturduğunu ve bunda motor disfonksiyona yol açtığını göstermişlerdir. Taira ve ark. (58) ise ratlarda oluşturulan geçici spinal iskemi modelinde Lamina III-VII tabakadaki internöron hasarının motor nöron hasarı oluşturmadan paraparezi oluşturduğunu saptamışlardır.

Çalışmamızın limitasyonları yüksek dozlarda epidural uyguladığımız $MgSO_4$ spinal kord hasarı oluşturup oluşturmadığını histopatolojik olarak gösterilememesi ve tavşan beyin omurilik sıvısının 4 kezden fazla alınamaması nedeniyle epidural uygulanan magnezyumun eliminasyon yarılanma ömrünün hesaplanamaması ve çizilmiş olan konsantrasyon-zaman grafiklerinden elde edilen C_{maks} değerinin de hassasiyetinin düşük olması sayılabilir.

Sonuç olarak epidural uygulanan magnezyum sülfatın spinal BOS iyonize magnezyum konsantrasyonunu arttırdığı, sistemik kan dolaşımına geçtiği ve epidural 450 mg magnezyum sülfat verilmesinin motor blok oluşturduğu saptandı.

SONUC ve ÖNERİLER

Tavşanlarda yaptığımız bu çalışma, epidural uygulanan 300 ve 450 mg dozunda magnezyum sülfatın spinal BOS ve kan iyonize magnezyum konsantrasyonu arttırdığını ve epidural 450 mg magnezyum sülfat verilmesinin motor blok oluşturduğu saptandı.

Yanlışlıkla yüksek dozda epidural uygulanan magnezyumun, kan ve BOS magnezyum değerlerini hızla arttırabileceği ve bunun sonucunda kardiyak ileti depresyonu, sedasyon, kasgüçsüzlüğü derin tendon reflekslerinde azalma, hipotansiyon, bradikardi, solunum kasları paralizisi hatta ölüm görülebileceği için klinikde hastaların dikkatlice izlenmesi önerilir.

Deneysel modelimizde epidural yüksek dozda magnezyum sülfat uygulamasının spinal kord hasarı oluşturup oluşturmadığı ve analjezik etkisinin olup olmadığının araştırılması için daha fazla çalışmaya gereksinim vardır.

KAYNAKLAR:

1. Cronin RE; Magnesium Disorders: IN: Kokko JP, Tanen RL, (ed) Fluids and Electrolytes. 1th Ed, USA, W.B. Saunders Company 1986, 502-12
2. Bahar M, Chanimov M, Grinspun, I. Koifman E, Cohen ML: Spinal anesthesia induced by intrathecal magnesium sulphate. *Anaesthesia* 1996;51:627-633
3. Kaye AD. Grogono AW: Fluid and electrolyte Physiology: IN: Miller RD. (ed) *Anaesthesia*. 5th Ed. USA. Churchill Livingstone Inc 2000. 1586-1612
4. Jacob RA, Trace Elements: IN: Tietz NW, (ed). *Textbook of Clinical Chemistry*, 1th Ed, USA, W.B. Saunders Company 1986, 965-996
5. Chanimov M, Cohen M.L., Grinspun Y., Herbert M., Reif, R Kaufman I., Bahar M. Neurotoxicity after spinal anesthesia induced by serial intrathecal injections of magnesium sulphate. *Anaesthesia* 1997; 52:223-8
6. Zarauza R, Saez-Fernandez AN, Iribarren MJ, Carrascosa F, Adame M, Fidalgo I, Monedero P. A comparative study with oral Nifedipine, intravenous Nimodipine, and magnesium sulfate in postoperative analgesia. *Anesth Analg* 2000;91:938-43
7. McCarthy R, Kroin JS, Tuman KJ, Penn RD, Ivankovich AD. Antinociceptive potentiation and attenuation of tolerance by intrathecal co-infusion of magnesium sulphate and morphine in rats. *Anesth Analg* 1998;86:830-6
8. Kroin JS, McCarthy RJ, Von Roenn N, Schwab B, Tuman TJ, Ivankovich AD: Magnesium sulphate potentiates morphine antinociception at the spinal level. *Anesth Analg* 2000;90:913-7
9. Ishizaki K, Sasaki M, Karasawa S, Obata H, Nara T, Goto F. The effect of intrathecal magnesium sulphate on nociception in rat acute pain models. *Anaesthesia* 1999;54:241-6
10. Takano Y, Sato E, Kaneko T, Sato I. Antihyperalgesic effects of intrathecally administered magnesium sulphate in rats. *Pain* 2000;84:175-9
11. Diba A, Doberenz D. Magnesium sulphate spinal anesthesia. *Anaesthesia*. 1997; 52: 187-8
12. Rivera LI, Gootman PM, Lin RH, Gootman N. Effects of elevated plasma magnesium concentration on cerebrospinal fluid levels of magnesium in neonatal swine. *Proc Soc Exp Biol Med*. 1991;197:98-101 (Abstract)
13. Allsops TF, Pauli JV. Magnesium concentrations in the ventricular and lumbar cerebrospinal fluid of hypomagnesaemic cows. *Res Vet Sci*. 1985;38:61-4. (Abstract)

14. Macdonald RL, Curry DJ, Aihara Y, Zhang ZD, Jahromi BS, Yassari R. Magnesium and experimental vasospasm. *J Neurosurg* 2004;100:106-10
15. Ko SH, Lim HR, Kim DC, Han YJ, Vhoe H, Song HS. Magnesium sulfate does not reduce postoperative analgesic requirements. *Anesthesiology*.2001;95:640-6
16. Brewer RP, Para A, Borel CO, Hopkins MB, Reynolds JD. Intravenous magnesium sulfate does not increase ventricular CSF ionized magnesium concentration of patients with intracranial hypertension. *Clin Neuropharmacol*. 2001;24:341-5
17. Fuchs-Buder T, Tramer MR, Tassonyi E. Cerebrospinal fluid passage of intravenous magnesium sulfate in neurosurgical patients. *J Neurosurg Anesthesiol*.1997;9:324-8
18. Buvanendran A, McCarthy RJ, Kroin JS, Leong W, Perry P, Tuman JS. Intrathecal magnesium prolongs fentanyl analgesia: A prospective, randomized, controlled trial. *Anesth Analg* 2002;95:661-6
19. Dror A, Henriksen E. Accidental epidural magnesium sulfate injection. *Anesth Analg* 1987; 66: 1020-1
20. Goodman EJ, Haas AJ, Kantor GS. Inadvertent administration of magnesium sulfate through the epidural catheter: report and analysis of a drug error. *Int J Obstet Anesth*. 2006; 15: 63-7
21. Simpson JI, Eide TR, Schiff GA, Clagnaz JF, Hossain I, Tverskoy A, Koski A. Intrathecal Magnesium Sulfate Protects the Spinal Cord from Ischemic Injury during Thoracic Aortic Cross-clamping. *Anesthesiology* 1994; 81:1493-1499
22. Pivalizza EG. Magnesium Sulfate and Epidural Anesthesia in Pheochromocytoma and Severe Coronary Artery Disease. *Anesth Analg* 1995;81:414-6
23. Karasawa S, Ishiazaki K, Goto F. The effect of intrathecal administration of magnesium sulphate in rats. *Anaesthesia*, 1998; 53:879-6
24. Vincent RD, Chestnut DH, Sipes SL, Weiner CP, DeBruyn CS, Bleuer SA. Magnesium sulfate decreases maternal blood pressure but not uterine blood flow during epidural anesthesia in gravid ewes. *Anesthesiology* 1991;74:77-82
25. Sukonpan K, Phupong V. Serum calcium and serum magnesium in normal and preeclamptic pregnancy. *Arch Gynecol Obstet*. 2005;273:12-6
26. Kayhan Zeynep: *Klinik Anestezi* 3. baskı Logos yayıncılık 2004, 552-589
27. Brown DL; *Spinal, Epidural and Caudal Anesthesia*: IN:Miller RD (ed), *Anesthesia*.5 th Ed, USA, Churchill Livinstone Inc 2005, Chapter 43, 1653-83

28. Tetzlaff JE, Wayne Kleinman, MD. Spinal, Epidural and Caudal Blocks: IN: Morgan GE, Mikhail MS (ed) Clinical Anesthesiology 3rd Ed. USA, Simon and Schuster Company, 1996, 253-82
29. Whitehouse R.H., Grave A.J. The Dissection of the rabbit with an appendix on the rat. London. Universty Tutarial Pres Ltd. 1976; 32-42
30. Barone R, Pavaux C, Blin PC, Cuq P: Atlas D'Anatomie du Lapin (Atlas of Rabbit Anatomy), Mason and Editeurs 1973, 156-170
31. Kraus AL, Weisbroth SH, Flatt RE, Brewer N: Biology and Diseases of Rabbits: IN: Fox C, Cohen BJ, Loew FM (ed), Laboratory Animal Medicine. 1th Ed, USA, Academic Pres Inc 1984, 207-237
32. Arkan A, Küçükgüçlü S, Küpelioglu A, Maltepe F, Gökel E. New technique for catheterization of the sacral canal in rabbits. Contemp Top Lab Anim Sci. 1996; 35: 96-98
33. Drummond JC, Moore SS. The influence of dextrose administration on neurologic outcome after temporary spinal cord ischemia in the rabbit. Anesthesiology 1989; 70: 64-70
34. Fadel MM, Foley PL, Kassell NF, Lee KS: Histidine attenuates cerebral vasospasm in a rabbit model of subarachnoid hemorrhage. Surg Neurol 43: 52-58, 1995
35. Nelson RJ, Perry S, Hames TK, Pickard JD: Transcranial doppler ultrasound studies of cerebral autoregulation and subarachnoid hemorrhage in the rabbit. J Neurosurg 73: 601-610, 1990
36. Vollmer DG, Hongo K, Ogawa H, Tsukahara T, Kassell NF: A study of the effectiveness of the iron- chelating agent deferoxamine as vasospasm prophylaxis in a rabbit model of subarachnoid hemorrhage. Neurosurgery 28: 27-31, 1994
37. Vollmer DG, Takayasu M, Dacey RG: An in vitro comparative study of conducting vessels and penetrating arterioles after experimental subarachnoid hemorrhage in the rabbit. J Neurosurg 77: 113-119, 1992
38. Popesko P. In: Atlas of Topographical Anatomy of the Domestic Animals. 1970; 205
39. Konakçı S. Tavşanlarda epidural kateter yolu ile verilen MgSO₄'ın motor ve duyu blok yapıcı etkisi var mıdır? Uzmanlık Tezi, İzmir 2002
40. Taber EB, Tan L, Chao CR, Beall MH, Ross MG. Pharmacokinetics of ionized versus total magnesium in subjects with preterm labor and preeclampsia. Am J Obstet Gynecol. 2002; 186: 1017-21
41. Fuchs-Buder T, Tramer MR, Tassonyi E. Cerebrospinal fluid passage of intravenous magnesium sulfate in neurosurgical patients. J Neurosurg Anesthesiol 1997; 9: 324-8)

- 42.Oppelt WW, MacIntyre I, Rall DP: Magnesium exchange between blood and cerebrospinal fluid. *Am J Physiol* 1963; 205:959–962
- 43.Morris M: Brain and CSF magnesium concentrations during magnesium deficit in animals and humans: neurologic symptoms. *Magnes Res* 1992; 5: 303–313)
- 44.Thurnau GR, Kemp DB, Jarvis A: Cerebrospinal fluid levels of magnesium in patients with preeclampsia after treatment with intravenous magnesium sulfate: A preliminary report. *Am J Obstet Gynecol* 1987; 157:1435–1438
- 45.Hilmy MI, Somjen GG. Distribution and tissue uptake of magnesium related to its pharmacological effects. *Am J Physiol.*1968; 214: 406-413
- 46.Standley CA, Cotton DB: Brain ionized magnesium and calcium levels during magnesium supplementation and deficiency in female Long-Evans rats. *Obstet Gynecol* 1996; 88: 184–188
- 47.Kim YJ, McFarlane C, Warner DS, Baker MT, Choi WW, Dexter F. The effects of plasma and brain magnesium concentrations on lidocaine-induced seizures in the rat. *Anesth Analg.* 1996; 83: 1223-8
- 48.Frosini M, Gorelli B, Matteini M, Palmi M, Valoti M, Sgaragli GP. HPLC determination of inorganic cation levels in CSF and plasma of conscious rabbits. *J Pharmacol Toxicol Methods.* 1993;29: 99-104 (Abstract)
- 49.Hallak M, Berman RF, Irtenkauf SM, Evans MI & Cotton DB. Peripheral magnesium sulfate enters the brain and increases the threshold for hippocampal seizures in rats. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 1992;167: 1605-1610
- 50.Tsuda T, Kogure K, Nishioka K,Watanabe T. Mg²⁺ administered up to twenty-four hours following reperfusion prevents ischemic damage of the CA1 neurons in the rat hippocampus. *Neuroscience,* 1991; 44: 335-341
- 51.Feria M, Abad F, Sanchez A, Abreu P. Magnesium sulphate injected subcutaneously suppresses autotomy in peripherally deafferented rats. *Pain.* 1993;53:287-93
- 52.McKee JA, Brewer RP, Macy GE, Phillips-Bute B, Campbell KA, Borel CO, Reynolds JD,Warner DS. Analysis of the brain bioavailability of peripherally administered magnesium sulfate: A study in humans with acute brain injury undergoing prolonged induced hypermagnesemia. *Crit Care Med.* 2005;33: 661-6
- 53.Dacey MJ. Hypomagnesemic disorders. *Crit Care Clin* 2001; 17: 155–73

54. Akutagawa T, Kitahata LM, Saito H, Collins JG, Katz JD. Magnesium enhances local anesthetic nerve block of frog sciatic nerve. *Anesth Analg.* 1984 ;63:111-6.
55. Gunduz A, Bilir A, Gulec S. Magnesium added to prilocaine prolongs the duration of axillary plexus block. *Reg Anesth Pain Med.* 2006;31:233-6.
56. Ko SH, Lim HR, Kim DC, Han YJ, Vhoe H, Song HS. Magnesium sulfate does not reduce postoperative analgesic requirements. *Anesthesiology.* 2001;95:640-6. den Lejuste MJ. Inadvertant intrathecal administration of magnesium sulfate. *S Afr Med J.* 1985 14; 68: 367-8. alınmıştır
57. Saeki H, Matsumoto M, Kaneko S, Tsuruta S, Cui YJ, Ohtake K, Ishida K, Sakabe T. Is intrathecal magnesium sulfate safe and protective against ischemic spinal cord injury in rabbits? *Anesth Analg.* 2004; 99: 1805-12
58. Taira Y, Marsala M. Effect of proximal arterial perfusion pressure on function, spinal cord blood flow, and histopathologic changes after increasing intervals of aortic occlusion in the rat. *Stroke* 1996; 27:1850–8

DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ DENEY HAYVANI ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU

35340, Incirli, İzmir-232 2777777-2254
http://tip.dcu.edu.tr/etik/Adeneyeshi/

Sayı : 08
Tarih : 27/01/2006
Toplantı No : 27/02/03
Toplantı Tarihi : 27/01/2006

DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA,

03 Protokol No'lu; Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı Doktorlarımızdan Dr.Fi.CAN CANATAN'ın sorumlu olduğu "Tavşanlarda epidural kateter yolu ile verilen MgSO₄' in beyin omurilik sıvısına geçişinin araştırılması" isimli projede, kullanılacak tavşanların cinsiyetinin belirlenmesi, gruplar arası karşılaştırma için Kruskal-Wallis testine kullanılması gerekirse post-hoc test olarak Mann Whitney U testinin kullanılması, bu çalışmada MgSO₄ ün duyuşsal etkisinin araştırılması amacıyla tail flick testinin de uygulanmasının araştırmanın değerini artıracığı düşünülmüştür. Projenin uygulanmasında etik açıdan sakınca yoktur.

Bilgilerinizi arz ederim.

Doç. Dr. Mustafa OLGUNER
Deney Hayvanı Araştırmaları
Etik Kurulu Başkanı

