

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

**SIÇANLARDA TRAMADOLÜN
İNTRAARTERİYEL
UYGULAMASININ DAMAR DUVARINA
ETKİLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

DR. ŞAFAK ŞALK

UZMANLIK TEZİ

İZMİR-2012

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

**SIÇANLARDA TRAMADOLÜN
İNTRAARTERİYEL
UYGULAMASININ DAMAR DUVARINA
ETKİLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

DR. ŞAFAK ŞALK

Tez Danışmanı:

YRD. DOÇ. DR. AYDIN TAŞDÖĞEN

TEŞEKKÜR	iii
TABLO LİSTESİ	iv
ŞEKİL LİSTESİ	v
RESİM LİSTESİ	vi
KISALTMALAR	ix
ÖZET	1
SUMMARY	3
1. GİRİŞ VE AMAÇ	5
2. GENEL BİLGİLER	7
2.1. DAMAR HİSTOLOJİSİ	7
2.2. ANATOMİK VARYASYONLAR	9
2.3. YANLIŞLIKLA İNTRAARTERİYEL İLAÇ UYGULAMALARI	12
2.3.1. Semptomlar ve Risk Faktörleri	12
2.3.2. Patofizyoloji	14
2.3.3. Yanlışlıkla İntraarteriyel İlaç Uygulamalarının Sonuçları	19
2. 4. TRAMADOL HİDROKLORİD	27
2.4.1. Farmakoloji	27
2.4.2. Farmakokinetik	29
2.4.3. Uygulama Formları ve Uygulama Yolları	30
3. GEREÇLER VE YÖNTEM	32
3.1. Araştırmada Kullanılan deney hayvanlarının sayısı ve türü	32
3.2. Araştırmada kullanılan deney hayvanlarının bakım yeri, süresi ve koşulları	32
3.3. Kullanılan Anestezi-Analjezi türü	32
3.4. Cerrahi Uygulama	32
3.5. Gruplar	36
3.6. Işık Mikroskopik Doku Takip Protokolü	36
3.7. Hematoksilen-Eozin boyaması	37
3.8. Elektron Mikroskopik Doku Takibi	39
3.9. Histolojik Skorlama	40

3.10. Alınan tedbirler ve deney hayvanının araştırmadan çıkarılma kriterleri	40
3.11. Hayvan yaşamını sonlandırma zamanı ve yöntemi	41
3.12. İstatistiksel Analiz	41
4. BULGULAR	42
4.1. Işık mikroskopisi bulguları	42
4.1.1. Kontrol grubu	43
4.1.2. Sham 5 grubu	43
4.1.3. Sham 30 grubu	43
4.1.4. Tramadol 5 grubu	43
4.1.5. Tramadol 30 grubu	44
4.2. Elektron mikroskopik bulgular	44
4.2.1. Kontrol grubu	44
4.2.2. Sham 5 grubu	44
4.2.3. Sham 30 grubu	45
4.2.4. Tramadol 5 grubu	45
4.2.5. Tramadol 30 grubu	45
5. TARTIşMA	61
6. KAYNAKLAR	65
7. EKLER	73
Ek-1: Etik kurul onayı	

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım, hekimliğin ve anesteziyolojinin ilkelerini öğrendiğim hocalarım Sayın Prof. Dr. Ali Günerli' ye, Sayın Prof.Dr. Zahide Elar' a, Sayın Prof. Dr. Atalay Arkan' a, Sayın Prof. Dr. Erol Gökel' e, Sayın Prof. Dr. Semih Küçükğüçlü 'ye, Sayın Prof. Dr. Necati Gökmen' e, Sayın Prof. Dr. Sermin Öztekin'e, Sayın Prof. Dr. Bahar Kuvaki Balkan' a, Sayın Prof. Dr. Deniz Özzeybek' e, Sayın Prof.Dr. Leyla İyilikçi' ye, Sayın Prof. Dr. Hasan Hepağuşlar' a, Sayın Doç. Dr. Ayşe Karcı'ya, Sayın Doç. Dr. Fikret Maltepe' ye, Sayın Doç. Dr. Çimen Olguner' e, Sayın Doç. Dr. Sevda Özkardeşler' e, Sayın Yard. Doç. Dr. Yüksel Erkin' e, Sayın Yard. Doç. Dr. Mert Akan' a, Sayın Yard. Doç. Dr. Ferim Günenç'e,

Gösterdiği yoğun çaba, verdiği büyük emek ve harcadığı değerli vaktiyle, tezimin her aşamasında bilgisini, güvenini, desteğini ve sabrını esirgemeyen danışman hocam Sayın Yard. Doç. Dr. Aydın Taşdöğen'e,

Tezimin her aşamasında yanımda olan çok değerli Sayın Uzm. Dr. Merih Eğlen ve eşine, Sayın Uzm. Dr. Seden Duru 'ya, canım arkadaşım Özlem Arslan'a ,

Histolojik çalışmamızda değerli katkılarından dolayı Sayın Doç. Dr. Güven Erbil ve Arş. Gör. Seda Özbal 'a,

Birlikte çalıştığım ve tezimin yapılmasında büyük rol oynayan başta anestezi teknikeri, ameliyathane, yoğun bakım ünitesi, derlenme ünitesi, ağrı ünitesi, gündüz hastanesi hemşire ve personelleri ile bölüm sekreterlerine ve tanıma fırsatı bulduğum tüm hastanemiz çalışanlarına,

Doğduğum günden, beni bugünlere getiren hep yanımda olan ve olacak olan canımdan çok sevdiğim BABAMA ve anneme,

Hayatımın her aşamasında desteğini hiç esirgemeyen, yoğun çalışma tempomuzda çocuğuma hem annelik hem babalık yapan, tezimin her sayfasında emeği geçen sevgili eşim Nuri Şalk'a,

Ve son olarak yaşam kaynağım, mutluluğum ve hayatımın anlamı olan sevgili oğlum Bilge Şalk' a,

Sevgi ve saygılarımla sonsuz teşekkür ederim...

Dr. Şafak Şalk

Tablo 1. İntraarteriyel yoldan enjekte edilen anesteziik ilaçların yan etkileri ve pH değerleri	16
Tablo 2. Rutin Doku Takibi	37
Tablo 3. Hematoksilen-Eozin Boyama Protokolü	38
Tablo 4. Hasar skorlarının gruplara göre dağılımı	42

Şekil 1. HE boyası ile boyanmış müsküler bir arterin (solda) ve Weigert boyası ile boyanmış elastik bir arterin (sağda) izimi	8
Şekil 2. İntraarteriyel uygulamaların zamana bağlı semptomları	13
Şekil 3. Hasar skorlarının gruplara göre dağılımı	42

Resim 1. El sırtında ven gibi görünen A. radiyalis kanülasyonu	10
Resim 2. Sol: yüksekte dallanan radyal arter, Sağ: antebrakiyal superfisialis dorsalis	11
Resim 3. İntraarteriyel diazepam enjeksiyonundan 3 gün sonra kolda gelişen gangren	19
Resim 4. İntraarteriyel diazepam sonrası tedavi öncesi elin durumu	20
Resim 5. Onbeş günlük tedavi sonrası elin durumu	20
Resim 6. İntraarteriyel diazepam uygulamasından 14 gün sonra tavşan kulağında görülen gangren	21
Resim 7. İntraarteriel midazolam ve meperidin sonrası kolda gelişen ürtiker benzeri lezyonlar	23
Resim 8. İntraarteriyel klindamisin uygulaması sonrası kolda gelişen lezyonlar (AH: arter hattı D: demarkasyon hattı)	24
Resim 9. İntraarteriyel prometazin uygulamasına bağlı doku nekrozu	25
Resim 10. Radyal artere zolpidem uygulaması sonrası gelişen gangren	26
Resim 11. Barsakların ekartasyonu	33
Resim 12. Abdominal Aortanın eksplorasyonu	34
Resim 13. Abdominal Aortanın disseksiyonu	34
Resim 14. Abdominal Aortaya ilaç enjeksiyonu	35
Resim 15. Abdominal Aortanın rezeksiyonu	35
Resim 16. Kontrol grubu normal arter dokusu	46
Resim 17. Kontrol grubu normal arter dokusu endotel hücreleri	46
Resim 18. Kontrol grubu normal arter dokusu , MEİ sağlam devamlı ve düzenli , T. Media ve Adventisya bileşkesi sağlıklı	47
Resim 19. Sham 5 grubu arter dokusu	47
Resim 20. Sham 5 grubu arter dokusu sağlam endotel hücreleri , MEİ sağlam devamlı ve düzenli	48
Resim 21. Sham 5 grubu arter dokusu subendotelial kalınlaşma, T. Mediada elastik liflerde minimal düzensizlik	48
Resim 22. Sham 30 grubuna ait arter dokusu	49
Resim 23. Sham 30 grubuna ait arter dokusu, subendotelial perisellüler	49

ayrılmalar

- Resim 24.** Sham 30 grubuna ait arter dokusu, MEİ'de kırılmalar, media ve adventisyada ayrılmalar, MEE'de bozulma 50
- Resim 25.** T-5 Grubuna ait arter dokusu, lümene dökülmüş endotel hücreleri ve mediada orta derecede stromal ödem 50
- Resim 26.** T-5 Grubuna ait arter dokusu, lümene dökülmüş endotel hücreleri ve mediada orta derecede stromal ödem 51
- Resim 27.** T-5 Grubuna ait arter dokusu, MEİ'de kırılmalar, subendotelial ayrılmalar, T. Mediada elastik lif düzensizliğinde artış, MEE'de yer yer bozulma ve adventisyada ayrılmalar 51
- Resim 28.** T-30 Grubuna ait arter dokusu, subendotelial ayrılmalar ve mediada stromal ödem 52
- Resim 29.** T-30 Grubuna ait arter dokusu, stromal ödem 52
- Resim 30.** T-30 Grubuna ait arter dokusu, endotel bütünlüğü bozulmuş subendotelial ayrılmalar, T. Mediada elastik lif düzensizliğinde artış, MEE'de yer yer bozulma ve adventisyada ayrılmalar 53
- Resim 31.** Kontrol grubuna ait normal yapıdaki arter dokusu, lümen, endotel hücresi, düz kas, membrana elastika interna 53
- Resim 32.** Kontrol grubuna ait normal yapıdaki arter dokusu, çekirdek ökromatini korunmuş, Bazal Membran (BM) ile ilişkisi ve hücre-hücre ilişkisi sağlıklı, lümen, endotel hücresi, membrana elastika interna 54
- Resim 33.** Sham 5 Grubuna ait arter dokusu, intrasellüler vakuol, çekirdek zarı ve kromatin yapısı olan, BM ile bağlantısı sağlıklı endotel hücresi 54
- Resim 34.** Sham 5 Grubuna ait arter dokusu, intrasellüler vakuol 55
- Resim 35.** Sham 5 Grubuna ait arter dokusu, BM-endotel-endotel ilişkisi olan MEİ düzenli, subendotelial düz kas çekirdeği sağlıklı, lümen, endotel hücresi, membrana elastika interna 55
- Resim 36.** Sham 5 Grubuna ait arter dokusu, lümen, endotel hücresi, membrana elastika interna 56
- Resim 37.** T-5 Grubuna ait arter dokusu, endotel içi intrasitoplazmik vakuoller, MEİ'de bozulma 57
- Resim 38.** T-5 Grubuna ait arter dokusu, MEİ'de bozulma 57
- Resim 39.** T-5 Grubuna ait arter dokusu, BM'dan ayrılma 58

Resim 40. T-5 Grubuna ait arter dokusu, heterokromatik çekirdek, BM ayrılması, plazmalemmada düzensizlik	58
Resim 41. T-30 Grubuna ait arter dokusu, endotel dökülmüş	59
Resim 42. T-30 Grubuna ait arter dokusu, kopmuş hücre çekirdeği, bütünlüğü bozulmuş endotel hücresi, MEİ'da kopma, subendoteliyal düz kas hücrelerinde elektron densitede bozulma	59
Resim 43. T-30 Grubuna ait arter dokusu, piknotik nükleus ile ayrılmış, endotel, MEİ'da kopma	60
Resim 44. T-30 Grubuna ait arter dokusu, blebleşmiş plazmalemma, bozulmuş çekirdek zarı nedeniyle ölüme giden endotel hücresi, endotel	60

KISALTMALAR

İA	: İntraarteriyel
İp	: İntraperitoneal
SPSS 15.0	: Statistical Package of Social Science 15
İV	: İntravenöz
A.	: Arteria
T.	: Tunika
MEİ	: Membrana Elastika İnterna
MEE	: Membrana Elastika Eksterna
BM	: Bazal Membran
NA	: Noradrenalin
G	: Gauge
AH	: Arter hattı
D	: Demarkasyon hattı
5-HT	: 5 Hidroksi Triptofan - Serotonin
İm	: İntramusküler
t ½	: Yarılanma ömrü
İa	: İntrartiküler
Grup K	: Kontrol Grubu
S-5	: Sham 5 Grubu
S-30	: Sham 30 Grubu
T-5	: Tramadol 5 Grubu
T-30	: Tramadol 30 Grubu

ÖZET

Sıçanlarda Tramadolün İntraarteriyel Uygulamasının Damar Duvarına Etkilerinin Değerlendirilmesi

Amaç: Yanlışlıkla intraarteriyel (İA) ilaç uygulaması anestezi ve yoğun bakım pratiğinde nadir karşılaşılan fakat ciddi morbidite ve mortalite ile sonuçlanabilen iyatrojenik bir komplikasyondur. İA ilaç uygulamalarının çoğu arteriyel kateterizasyonun venöz yol sanılarak yanlışlıkla sağlık ekibi veya ilaç bağımlıları tarafından yapılmaktadır. Birçok opioid ajanın İA etkileri bilinmekle birlikte İA uygulanan tramadolün arterler üzerine etkisi bilinmemektedir. Bu deneysel çalışma ile İA tramadol uygulamasının damar duvarına etkilerinin histolojik olarak ışık ve elektron mikroskopisi ile incelenmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve yöntem: Bu randomize, kontrollü, deneysel çalışma, "Etik Kurul" onayı sonrası 33 adet Wistar albino cinsi erişkin erkek sıçanla gerçekleştirildi. Tüm gruplarda anestezi intraperitoneal (ip) 50 mg/kg ketamin ve 10 mg/kg ksilazin hidroklorid ile sağlandı. Laparotomi sonrası radiks mezenteri disseke edilip aorta abdominalise ulaşılarak arteria renalisin dallanma yerinin altından enjeksiyon işlemleri yapıldı. Enjeksiyon yapılan bölgenin distalindeki abdominal aorta kısmı ekarte edilip rezeke edildi. Kontrol Grubu'nda (n=5) laparotomi sonrası ilaç enjeksiyonu yapılmaksızın abdominal aorta rezeke edildi. Diğer 4 grupta da laparotomi sonrası radiks mezenteri disseke edilip abdominal aortaya ulaşıldı, enjeksiyonlar 0.1 mL/sn hızında arteria renalisin dallanma yerinin altından yapıldı. Her enjeksiyon sonrası 0.1 mL salin uygulandı. 10 mg/kg tramadol dozuna denk gelen salin miktarı verilip, Sham 5 Grubu'nda (n=7) enjeksiyonun 5. dakikasında, Sham 30 Grubu'nda (n=7) enjeksiyonun 30. dakikasında abdominal aorta rezeke edildi. 10 mg/kg tramadol enjeksiyonu yapılarak Tramadol 5 Grubu'nda (n=7) enjeksiyonun 5. dakikasında, Tramadol 30 Grubu'nda (n=7) enjeksiyonun 30. dakikasında abdominal aorta rezeke edildi. Alınan örnekler histopatolojik olarak ışık mikroskopu ve elektron mikroskopu ile değerlendirildi. Değerlendirmede endotel bütünlüğü, hasarı ve çekirdek morfolojisi, subendotelyal doku durumu, tunika media ve tunika adventisya doku bütünlüğü değerlendirildi. Oluşan hasar düzeyi (0-4) skorlandı. Hasar skorları SPSS 15.0 bilgisayar programına yüklenip *Pearson Chi-Square*, *Kruskal Wallis*, *Mann Whitney U* testleri ile analiz edildi. $p < 0.05$ istatistiksel

olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular: Kontrol grubundaki arterlerde hasar görülmedi. Sham 30 Grubunda çok hafif endotel hasarı gözlemlendi. Tramadol 5 Grubundaki arterlerde orta-ciddi düzeyde hasar saptanırken ($p<0.05$) Tramadol 30 Grubundaki arterlerde adventisya tabakasını da içeren ciddi hasarlanma görüldü ($p<0.05$).

Sonuç: Yanlışlıkla artere uygulanacak olan tramadol sıçan arterinin tüm katmanları üzerinde ciddi hasara neden olmaktadır. Analjezi amacıyla tramadol kullanan klinisyenlerin yanlışlıkla İA tramadol uygulaması konusunda dikkatli olmaları ve önlem protokolleri oluşturmaları gerekmektedir. Tramadolün İA hasar mekanizmalarının ve tedavi protokollerinin oluşturulabilmesi için daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: enjeksiyon, intraarteriyel, tramadol, sıçan

SUMMARY

Evaluation the effects of intraarterial tramadol to the vessel wall in rats

Aim of the study:

Accidental intra-arterial (IA) drug application in the practice of anesthesia and intensive care is a rare iatrogenic complication but may result in serious morbidity and mortality. Most IA applications are performed by medical care givers or drug addicts by accidentally assuming the arterial catheterization as venous access. IA application of many opioid agents have known effects, whereas the impact of IA tramadol on arteries are still unidentified. . In this experimental study , examination of histological effects of IA tramadol application on arterial wall on normal and electrone microscopy is aimed

Methods:

This randomized, controlled, experimental study is carried out on 33 Wistar albino adult male rats after the approval of the ethic committee . In all groups anesthesia is provided with intraperitoneal (ip) 50 mg/kg ketamin and 10 mg/kg xylazine hydrochlorid. After laparotomy, dissecting the radix mezentery is dissected reaching aorta abdominalis and then injections are performed under arteria renalis furcation. The middle section of the abdominal aorta in the distal of the injected region is discarded and resected. In the conrol group (n=5), after the laparotomy, abdominal aorta is resected without injection. In other four groups, after laparotomy, radix mezentery is dissected, abdominal aorta is reached and injections are performed at 0.1 mL/sn under the furcation point of arteria renalis. After every injection, 0.1 mL saline is applied. Saline equivalent of 10 mg/kg tramadol is given, and in Sham 5 group (n=7) in the 5th minute, in Sham 30 group (n=7) in the 30th minute of the injection abdominal aorta is resected. With the injection of 10 mg/kg tramadol, In Tramadol 5 Group (n=7) in the 5th minute, in Tramadol 30 group, in the 30th minute abdominal aorta is resected. Samples are examined histopathologically on normal and electrone microscope. The integrity of the endothelial, the damage and cell morphology, subendothelial tissue condition, tunica media and tunica adventitia tissue integrity is evaluated. Damage level is scored on a range between 0 to 4.

Damage scores are uploaded to SPSS 15.0 programme and analysed via Pearson Chi-Square, Kruskal Wallis, Mann Whitney U tests. $p < 0.05$ is accepted as statistically valid .

Results:

There was no damage in the arteries of the Control group. In Sham 30 group a mild endothelial damage is observed. In Tramadol 5 Group, medium-serious damage is detected ($p < 0.05$) while in Tramadol 30 group, serious damage in arteries, including damage in the adventitia layer is observed ($p < 0.05$).

Conclusion:

Accidental application of tramadol in arteries, causes serious damage in all arterial layers. Clinicians, who use tramadol for analgesia, should pay attention to the accidental IA tramadol injection and operationalize precaution protocols. Further studies are needed to understand damage mechanisms of IA Tramadol and to form treatment protocols.

Key words: injection, intraarteriel, tramadol , rat

1. GİRİŞ VE AMAÇ

İlaçlar, hedef alınan amaca ve ilacın etkilemesi istenilen bölgenin durumuna göre lokal ve sistemik olmak üzere iki yoldan uygulanır. Sistemik uygulama; enteral, parenteral, transdermal, inhalasyon yollarından verilir. Parenteral uygulama yöntemlerinden intravenöz (İV) en sık kullanılan yoldur. Damar içi uygulamalardan intraarteriyel (İA) enjeksiyon sistemik ilaç uygulama yolu değildir. İlacın belirli bir organı etkilemesi veya bir organın görüntülenmesi istenilen haller dışında kullanılmamaktadır (1).

Intraarteriyel ilaç uygulamalarının çoğu, venöz yol sanılarak yanlışlıkla sağlık ekibi veya ilaç bağımlıları tarafından yapılmaktadır (2). 2002'den beri Almanya'da ilaç bağımlılarına bağlı 600 İA olgu sunumu rapor edilmiştir. Bu olgularla ilişkili morbidite oranları iyatrojenik İA enjeksiyonlarla benzerdir (2-12).

Yanlışlıkla İA enjeksiyonlar sıklıkla venöz uygulama için kateterizasyon sırasında gözlenmektedir (2,13-15). Sağlık personeline ait risk faktörleri arasında nöbet tutmak, aşırı iş yükü, sürekli dikkat sarf etmekten kaynaklanan stres ve yorgunluk yer almaktadır (16). Ayrıca servis hemşirelerinin özellikle arteriyel monitörizasyon yapılan hastalarda arteriyel yolu venöz yol olarak değerlendirmesi nedeniyle İA ilaç enjeksiyonu yapmaları da nadir değildir (17-19). Sağlık çalışanları tarafından sıklıkla gözden kaçırılan bir risk faktörü de önceden var olan vasküler anomalilerdir. Anormal arter bulunma prevalansı %1 ile %14 arasında değişen oranlardadır (17,20). Enjeksiyon sırasında hasta ile iletişim kurulamaması, morbid obezite, torasik çıkım sendromunun varlığı, deri renginin koyu olması yanlışlıkla İA ilaç enjeksiyonuna yol açan faktörlerdendir (3,13,21).

Tarihsel olarak bakıldığında istenilmeden İA uygulamalarından sonra görülen morbidite ve mortalite ile ilişkili en sık olarak anılan ilaçlar arasında barbitüratlar ve benzodiazepinler bulunmaktadır (17). İstenilmeden İA kanülasyon ve enjeksiyonlar 1/56.000 den 1/3440'e kadar değişen oranlarda bildirilmiştir (17,22,23).

İlaçların İA enjeksiyonunu takiben gelişen akut arteriyel iskeminin klinik belirtileri arasında ani ağrı, solukluk ve söz konusu ekstremitenin distalinden enjeksiyon bölgesine kadar olan alanı içeren parestezi bulunmaktadır (2,5,6,13). Daha

sonrasında ortaya çıkan ödem ve değişken derecelerde siyanoz gözlenmektedir. Parmaklardaki vasküler oklüzyon sonucunda doku iskemisi ve takiben nekroz-gangren oluşmaktadır. Treiman ve ark. (24), İA enjeksiyon sonrası ağır seyreden olguların çoğunda parmak ampütasyonları gerektiğini bildirmişlerdir. Doku kaybı ortaya çıkmasa bile, hastalar uzun dönemde fonksiyonel el defisitleri, sıcaklık hipersensitivitesi ve parestezi gibi sorunlar yaşamaktadırlar. Üretkenlik kaybı, uzamış rehabilitasyon, takip bakımları ve işsiz geçen uzamış periyotlar İA enjeksiyonların istenmeyen ikincil etkileridir (4,13,14,17-19,25,26).

Yanlışlıkla İA ilaç uygulamalarının içinde opioid ilaçlar da yer almaktadır. Özellikle opioidlerin kullanım alanlarının genişlemesi ile bu oran giderek artmaktadır. Son yıllarda postoperatif ağrı sağaltımı için kullanılan hasta kontrollü analjezi cihazlarının kullanıma girmesi ile opioid kullanımı hız kazanmıştır (27-29). Literatürde meperidin ve propoksifenin İA uygulaması sonucunda gangren geliştiği; eroin ve buprenorfinin İA verilmesine bağlı nekroz oluştuğu; levometadonun İA uygulanmasının şiddetli iskemi ile sonuçlandığı bildirilmiştir (4,13,17,26,30,31).

Yaptığımız literatür taramasında tramadolün yanlışlıkla İA verilmesiyle ilgili herhangi bir çalışma veya olgu sunumuna rastlanmamıştır.

AMAC:

Bu kontrollü, randomize deneysel çalışmamızda İA tramadol uygulamasının sıçanların damar duvarına etkilerini histolojik olarak ışık ve elektron mikroskopisi ile incelemeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

Anestezi indüksiyonu ve idamesinde, derlenme ünitesinde, postoperatif ağrı sağaltımında ve yoğun bakım süreçlerinde uygulanan ilaçlar genellikle İV yoldan kullanılmaktadır.

Özellikle anestezi riski >3, acil, politravmalı, ciddi kanaması olan ve/veya kanama olasılığı yüksek, hemodinamisi labil olan hastalar periferik ve santral olmak üzere birden fazla İV damar yolu açılarak, yakın takip açısından arteriyel monitörizasyon gibi ileri monitörizasyon yöntemleriyle izlenmektedir. Bu hastalarda, arteriyel yol ile venöz yolların karıştırılması sonucunda yanlışlıkla İA ilaç uygulamaları olabilmektedir (2,13-15).

Enjeksiyon sırasında hasta ile iletişim kurulamaması, morbid obesite, torasik çıkım sendromu, deri renginin koyu olması ve anatomik damarsal anomalilerin varlığında venöz yol olarak yanlışlıkla İA yol kullanılabilir (3,20,21,23).

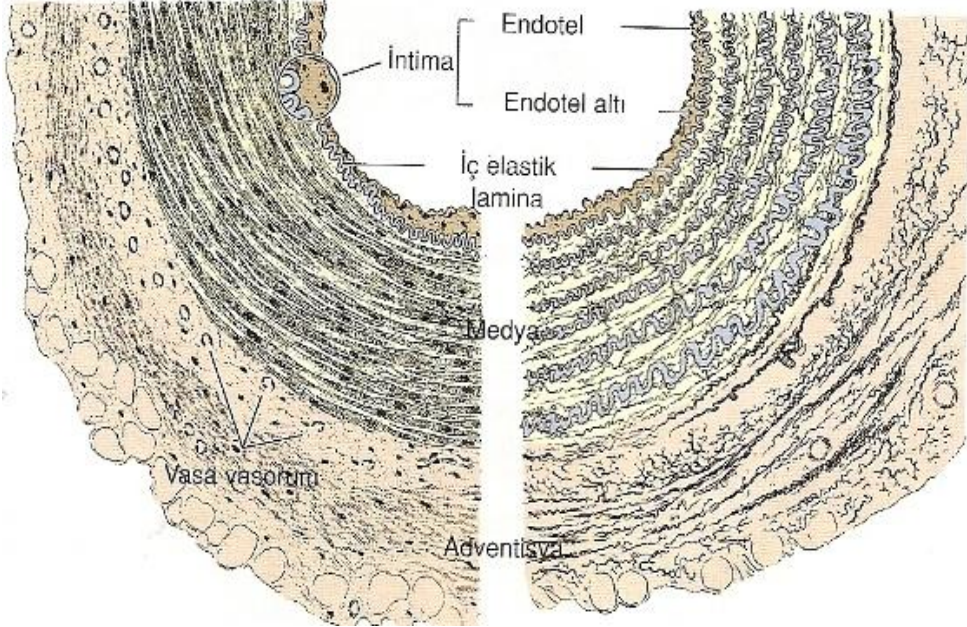
Anestezi sırasında intravenöz ilaçların yanlışlıkla İA verilmesi, lokal iskemi ile başlayıp doku nekrozuna kadar gidebilen, belirgin morbidite ve mortalite ile sonuçlanabilmektedir (4,5,9,17,18,31). Bu nedenle damar yapılarının, malformasyonların, riskli bölgelerin iyi bilinmesinin yanı sıra yanlışlıkla İA ilaç uygulamalarının sonuçlarının da iyi bilinmesi önemlidir.

2. 1. DAMAR HİSTOLOJİSİ

Dolaşım sistemi; tipik olarak, çapı 0,1 mm'den daha geniş olan büyük damar ağı (büyük arteriyoller, musküler ve elastik arterler, musküler venler) ve yalnız mikroskopla görülebilen damarlardan oluşan küçük damar ağı (arteriyoller, kapillerler ve postkapiller venüller) şeklinde iki bölüme ayrılmaktadır (32).

Kan damarları yapısal olarak fizyolojik gereksinimleri karşılamak üzere farklılaşmıştır; örneğin pulmoner arter (düşük basınç sistemi), diğer sistemik arterlerden (A. karotis interna ve A. renalis) daha ince duvara sahiptir. Çapı belli bir ölçünün üzerinde olan tüm kan damarları ortak özelliklere ve yapıya sahip olmakla

birlikte, aynı tip kan damarları arasında belirgin yapısal farklılaşmalar da görülebilmektedir. Kan damarları genel olarak 3 katmandan (tunika) oluşmaktadır (32) (Şekil 1).



Şekil 1. HE boyası ile boyanmış musküler bir arterin (solda) ve Weigert boyası ile boyanmış elastik bir arterin (sağda) çizimi. (Temel Histoloji Junquiera L.C., Carneiro J 2006).

a. Tunika İntima

İntima, damarın iç yüzeyini döşeyen endotel hücrelerinin oluşturduğu bir katmandır. Hücreler bazal lamina üzerinde bulunmaktadır. Endotelin altında seyrek düz kas hücreleri içerebilen gevşek bağ dokusunun oluşturduğu subendotelial tabaka yer almaktadır. Arterlerde intima iç elastik lamina ile mediadan ayrılmaktadır (32).

b. Tunika Media

Bu tabaka sarmal olarak düzenlenmiş düz kas hücrelerinden oluşmaktadır. Bu kas hücrelerinin arasına sokulmuş elastik lifler, kollajen lifler ve proteoglikanlar bulunmaktadır. Arterlerde tunika media tabakası, tunika intima tabakasından membrana elastika interna ile ayrılmaktadır. Bu lamina elastik bir lamelden oluşmakta ve maddelerin difüzyonunu sağlayan açıklıklar içermektedir (32).

c. Tunika Adventisya

Bu tabaka temel olarak, uzunlamasına uzanan kollajen ve elastik liflerden oluşmaktadır. Arterler boyutlarına göre; arterioller; musküler (orta boy) arterler; elastik arterler (büyük çaplı ya da geniş) olarak sınıflandırılmaktadır.

Genel olarak aynı çapa sahip arter ve venlerin duvarları karşılaştırıldığında, arterin duvarı daha kalındır. Arteriyollerin damar çapları 0,5 mm'den azdır ve lümeni endotel hücreleriyle örtülmüştür. Subendotelial ve adventisya tabakası çok incedir ve eksternal elastik lamina yoktur.

İnsan vücudundaki isimlendirilmiş arterlerin çoğu musküler arterlerdir. Subendotelial tabakanın biraz daha kalın ve bir miktar düz kas içermesi dışında intima tabakası arteriyollerdekine benzemektedir. İnternal elastik lamina önemli bir yer tutmaktadır. Mediada 40 tabakaya dek varabilen düz kas hücreleri bulunabilmektedir (32).

Büyük elastik arterler; aort ve büyük dallarını kapsamaktadır. Musküler ortama göre intima daha kalındır. Subendotelial tabakadaki bağ dokusu lifleri uzunlamasına yerleşim göstermektedir. Elektron mikroskopunda endotel hücrelerinin mikrovillus, pinositik vezikül, endoplazmik retikulum, mikrofilaman, intersellüler bağlantılar ve lizozom içerdiği gözlenmektedir (32).

2. 2. ANATOMİK VARYASYONLAR

Arteriyel varyasyonların nedenleri; fetusün uterus içindeki pozisyonu gibi lokal faktörler, ekstremitelerin erken hareketleri ve olağan dışı kas gelişimidir (33). Kan damarları bir vasküler ağ içindeki hemodinamik seleksiyon aracılığıyla geliştiği için, anomaliler belki de normalde ortadan kalkması gerekirken ortadan kalkmayan kanallardan veya normalde kalması gereken damarların kaybolmasından kaynaklanmaktadır (34). Aynı zamanda anjiogenezis dönemindeki genetik faktörler de muhtemel katkı sağlayıcı faktörlerdendir (35).

Bu karmaşık ve dinamik sürecin bir sonucu olarak vasküler anomalilerin sık görülmesi şaşırtıcı değildir. Brakiyal arter ve onun dallarının varyasyonlarıyla da sık

karşılaşılmaktadır (36,37). Sıklık sırasına göre; radyal arterin yüksek çatallanması, persistan median arter, superfisyal ulnar arter en sık görülen varyasyonlardır.

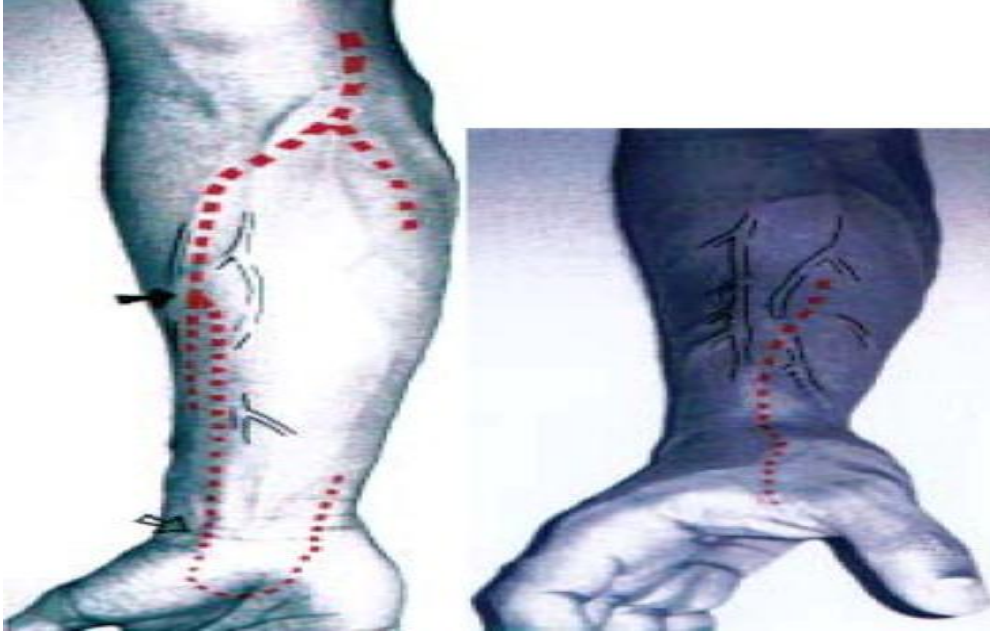
Brakiyal arterin olağandışı dallanması (% 0,83) ve kolda olağandışı seyri (% 0.40) rapor edilmiştir (20). Revol ve ark.'nınlarının (38), brakiyal arter bifurkasyon düzeyinin medial epikondilin %22 oranında daha proksimalinde olduğunu gözlemişlerdir.

İstenilmeden yapılan İA kanülizasyonların büyük bir çoğunluğu el ve önkol üzerinde yer alan radyal arter dallarını içermektedir (Resim 1)(3,5,6,13,14,18-20).



Resim 1. El sırtında ven gibi görünen A. radialis kanülasyonu (13)

Gonzales ve Compta (39), üst ekstremitede en sık görülen anomalinin yüksekten dallanan radyal arter olduğunu bildirmiştir (Resim 2, Sol). Bu özel vasküler anomalinin prevalansı yaklaşık %1 ile %14 arasındadır (14,17,39,40). Radyal arterin diğer bir sık görülen anomalisi de, antebrakiyal superfisialis dorsalis olarak adlandırılmaktadır (Resim 2, Sağ). Bu anomalinin prevalansı %1 dolayındadır (39). Radyal arterin bu söz konusu dalı da genellikle; İV kateterlerin sıklıkla yerleştirildiği (Genellikle *İntern* damarı olarak adlandırılır), radyal stiloid çıkıntının hemen üzerinde seyreden sefalik venin terminal dallarının altından çapraz geçmektedir.



Resim 2. Sol: yuksekten dallanan radiyal arter. Sağ: antebrakiyal superfisialis dorsalis

A.ulnaris'in ise A. aksillaris'ten ayrilabildiği gibi, daha sik olmak uzere dirsek proksimalinde A. brakialis'ten dallandiği bildirilmektedir. Hastaların %2,26 (41) ile %3,1'inde yuzeyel ulnar arterler bildirilirken, derin palmar arkın 7 farklı, yuzeyel arkın ise 12 farklı varyasyonu tanımlanmiştır (17,33,41,42).

Antekubital fossa ve kasiklar da potansiyel hata noktalarıdır. İki damarın birbirlerine olan yakınlığı sebebi ile median bazilik ven (26) yerine brakial arter kanüle edilebilmektedir. Buna benzer bir ilişki femoral arter ve ven arasında da bulunmaktadır. Femoral venden İV yol açılmaya çalışılırken femoral arterin kanüle edildiği olgular da bildirilmiştir (4,9,17,31,43).

Ayak sırtı da venöz girişim noktaları olarak kullanılabilir, ancak bu bölgede de istenilmeyen İA enjeksiyonlar tanımlanmiştır (6,13,14,44).

2. 3. YANLIŞLIKLA İNTRAARTERİYEL İLAÇ UYGULAMALARI

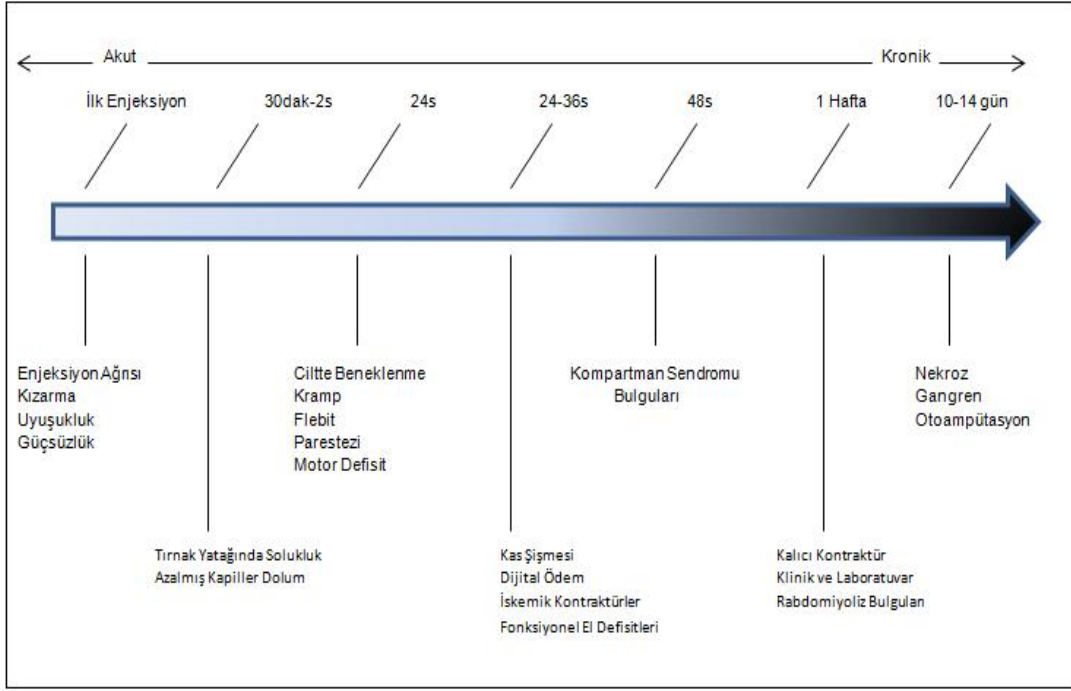
İlaçların yanlışıklıkla İA ilaç enjeksiyonu hakkındaki olgu raporları 1940'lardan itibaren yayınlanmaya başlanmıştır (45). Tarihsel olarak bakıldığında, istenilmeden İA ilaç uygulamaları sonrası görülen morbidite ve mortalite ile ilişkili en sık anılan ilaçlar arasında barbitüratlar ve benzodiazepinler bulunmaktadır (22,46).

Ortaya çıkan sonuçlar, anesteziist ve tıbbi uygulayıcıların sık kullanıldığı ajanları (Ör: sodyum tiyopental) daha düşük konsantrasyonlarda kullanmalarına veya tamamen bu ajanlardan kaçınmalarına yol açmıştır. Dilüe solüsyonların kullanımına rağmen, sonuçlar hala birçok hasta için yıkıcı olmaktadır (47).

2. 3. 1. Semptomlar ve Risk Faktörleri

İstenilmeden İA enjeksiyonlardan sonra hem akut hem de kronik sonuçlarla karşılaşılabilir. Birçok hasta lokal irritasyondan (4,13,18,25) enjeksiyon bölgesinin distalinde yoğun ağrıya kadar değişkenlik gösteren, saniyeler içinde gelişen ani bir rahatsızlık hissinden şikâyet etmişlerdir. Bundan hemen sonra yanma, parestezi ve karıncalanma gibi duyuşsal problemler bildirmişlerdir (4,13,14,17-19,25,26). Bozulmuş motor fonksiyonlar (istemsiz kas kontraktürleri ve kas güçsüzlüğü) ve kutanöz bulgular (kızarıklık ve beneklenme) ilk 24 saat içinde beklenen belirtilerdir (48).

Vasküler tutulumu ait kanıtlar 7–10 gün içinde belirgin hale gelebilir. Nabızsızlık, ağrı, siyanoz, parestezi, solukluk ve paralizisi kompartman sendromunun başlangıcını göstermektedir. Sonunda doku nekrozu, gangren ve kalıcı fonksiyonel defisit gelişmektedir (4,9,10,13,14,17,19,25,26)(Şekil 2).



Şekil 2. İntraarteriyel uygulamaların zamana bağlı semptomları (17)

Şekil bozukluğu ve fonksiyonel defisite ek olarak, etkilenen ekstremitede bölgesel ağrı sendromu ve kronik ağrı gelişebilmektedir.

Ağrı ilk görülen semptom olduğu için, rahatsızlığını bildiremeyen hastalar İA ilaç uygulaması açısından risk altındadır. Genel anestezi alanlar, mekanik ventilasyon uygulananlar, komada veya bozulmuş mental durumu olanlar, akıl sağlığı problemi olanlar, pediyatrik popülasyon ve travma hastaları yüksek riskli grubu oluşturmaktadır. Bunun dışında morbid obezite, koyu pigmentli deri, torasik çıkım sendromu (kolun içe rotasyonu ve abdüksiyonu ile kaybolan radyal nabız), ön kol arter anomalisi olanlar riskli grupta bulunmaktadır (13,17).

Klinisyenler tüm hastalarda arteriyel enjeksiyonla ilişkili fizik muayene bulgularını göz önünde bulundurmalı ve İA kanülasyona ait göstergelerin farkında olmalıdırlar.

Ghourri ve ark.'na (13) göre bu göstergeler şunlardır:

- 1-İntravenöz kateter içine doğru parlak kırmızı kanın geri akması,
- 2-İntravenöz set içine doğru kanın pulsatil hareketi,

3-Kateter takılan bölgeden daha yüksek yerde takılı sıvı torbasına rağmen IV set içine kan dolması

Intraarteriyel yerleşimden şüphelenildiğinde, kan gazı analizi ya da basınç transdüseri aracılığıyla doğrulamak güvenilir bir yöntemdir. Hipotansif veya kateterinde kırılma olan hastalarda tek başına basınç ölçümü güvenilir olmayabilmektedir. Bu durumda kan gazı analizi uygulanmalıdır. Yalnız arteriovenöz fistül gibi durumlarda kan gazı analizi yanıltıcı olabilmektedir (13).

Yoğun bakım hastalarının birçoğunda devamlı kan basıncı ölçümü için arteriyel bir kateter bulunmaktadır. Bu hastalar genellikle entübe, sedatize ve mekanik ventilatöre bağlıdır ve birçok kateterden çoklu infüzyonlar almaktadır. Böyle karışık bir durumda acil bir ilacın uygulanması gerekirse, ilacın arteriyel bir porttan enjekte edilebileceği de öngörülmelidir (17). Böyle bir olgunun tartışmasında Jones (49), İA enjeksiyon riskini minimuma indirmek için bir protokol özetlemiştir. Bu protokol; açık etiketli ve renk kodlu setler, enjeksiyon portları olmayan arteriyel basınç setleri ve kanüllerinin kullanılması, hatta enjeksiyon portu gerekliyse giriş bölgesinin kapatılması, ilaçların verilmesinden önce her bir hattın trase şeklinde kanüle kadar izlenmesi, ilaçları uygulayan sağlık çalışanlarının yanlışlıkla İA enjeksiyonların komplikasyonları, riskleri ve semptomları hakkında eğitilmeleri şeklindedir.

2. 3. 2. Patofizyoloji

Intraarteriyel enjeksiyonların kliniği iyi tanımlanmış olsa da, altta yatan mekanizma hala tam olarak açıklanamamıştır. Intraarteriyel enjeksiyon hasarının patofizyolojisinde sekiz teori ileri sürülmektedir.

a. Norepinefrin Aracılı Vazospasm Teorisi

Burn ve Hobbs (50), tavşan kulağına intraarteriyel tiyopental enjeksiyonundan sonra vazokonstriksiyon oluştuğunu bildirmişlerdir. Vazokonstriksiyonun norepinefrin aracılığıyla gerçekleştiğini düşünmüşlerdir. Otoriteler tavşanları tiyopental enjeksiyonundan önce kokain (katekolaminlerin etkilerini arttırabilmek için), tolazolin (alfa-adrenerjik blokaj için) ve rezepin (santral ve periferik katekolaminlerin tüketilmesi için) ile önceden tedavi etmişlerdir. Enjeksiyonun distalindeki

vazokonstriksiyon sırasıyla artmış, ortadan kalkmış veya geri dönmüş ve hafif/yok olarak bulunmuştur. Bununla birlikte gözlenen vazokonstriksiyonu sıklıkla normal arter akımının geri dönmesi, bazen de vazodilatasyon takip etmiştir (51). Bu yüzden noradrenalinin akut vazospazmdan sorumlu bir rol oynadığı sonucuna varılmışsa da, patolojik sürecin tamamından sorumlu olmadığı düşünülmüştür.

b. Tromboz Teorisi

Kinmonth ve Shepherd (51), tavşan modelinde gangren oluşumuna karşı heparinizasyonun faydalarını bildirmişlerdir. Özellikle İA tiyopental enjeksiyonundan sonra uzun dönemde görülen sekellerin patogenezinde arteriyel trombozun önemli bir rol oynadığını düşünmüşlerdir.

Brown ve ark.ları (52), tiyopental enjeksiyonundan sonra kırmızı kan hücrelerinde hemoliz görüldüğünü, takiben salınan adenzindifosfatın trombosit adezyonunu ve agregasyonunu tetiklediğini öngörmüşlerdir. Bu teoriyi test etmek amacıyla, trombosit zengin bir plazmanın içine tiyopental konulan invitro bir çalışma gerçekleştirmişlerdir. Bu çalışmada, tiyopental karıştırıldıktan sonra 0, 5. ve 10. dakikalarda hızla trombosit konsantrasyonunda bir azalma olduğu dikkatlerini çekmiş, bu da trombüs oluşumunu düşündürmüştür.

Arquilla ve ark.'nınları (48) ise, arteriyel trombozun oluşmasında verilen ilaca ek olarak arteriyel kateterin de rol oynayabileceğini bildirmişlerdir. Arteriyel enjeksiyon sonrası tromboz görülmesini arttıran kateter ile ilişkili faktörlerin; süre (48 saatten daha uzun süre yerinde bırakılan kateterler), büyüklük (daha büyük çaplı kateterler daha büyük trombüslerle ilişkilidir), şekil (konik kateterler daha fazla hasarla ilişkilidir) ve üretildiği materyal (teflon olmayan kateterler daha fazla hasara yol açar) olduğunu bildirmişlerdir.

c. Kristal Teorisi

1966 yılında Waters (53) bir ilaç solüsyon dışında çökelti oluşturduğu zaman distal perfüzyonun bloke olabileceğini belirtmiştir. Tavşan ayakları ve insan kadavra ekstremitelerinde yapılan çalışmalarda, Waters tiyopental kristallerinin arteriyel sistemin lümeninde sıkışıp kaldığında akımı tıkayabileceklerini bildirmiştir.

Tıkanıklıktan sonra kompensatuvar bir noradrenalin (NA) salınımının ortaya çıktığına inanılmıştır. Waters (53) İA enjeksiyon sonrası ortaya çıkan hem erken hem de uzun dönemde görülen sekellerin kristal teorisi ile açıklanabileceğini varsaymıştır.

Jones (49) birçok ilacın arteriyel kanın pH değerinden daha alkali değerlerde daha fazla çözülebildiğini ve bu maddelerin İA enjeksiyondan hemen sonra kristalize olduklarını iddia etmiştir. Bu teori, tam kana tiyopental ve methoheksital karıştırdıktan sonra benzer kristalleri gözleyen Brown ve ark.'nınları (52) tarafından da doğrulanmıştır. Bu kristaller sadece mekanik olarak distal akımı tıkamakla kalmazlar ayrıca kimyasal endarteritin tetikleyicisi de olabilmektedirler. Öncelikle alkali pH'ı olan solüsyonların ilk aşamada vazospazma sebep olan patogeneizde etkili oldukları düşünülmüşse de, Burn ve Hobbs (50), Kinmonth ve Shepherd (51) tam tersi görüş bildirmişlerdir. Tiyopental enjeksiyonu vazokonstrüksiyona sebep olmaktadır. Ancak, tiyopental ile aynı pH değerine sahip diğer izotonik kontrol solüsyonlarının eşit hacimlerdeki enjeksiyonlarıyla arteriyel vazospazma ait herhangi bir kanıta rastlanmamıştır.

Fickers ve ark.'nın (54) yaptıkları çalışmada anestezide kullanılan ilaçların intraarteriyel uygulanması sonrası yan etkileri ve bu ilaçların özellikleri özetlenmiştir (Tablo 1).

Tablo 1. İntraarteriyel yoldan enjekte edilen anestezik ilaçların yan etkileri ve pH değerleri (54)

İlaç	Yan etki	Çözücü ^a	pH
Propofol	Hiperemi, distalde solukluk	Soya yağı	4.5 – 7
Midazolam	Rapor edilmemiş	su ^b	3
Atropin	Rapor edilmemiş	su ^c	3-6
Atraküryum	İskemi	su ^{b,d}	3.3-3.7
Süksinilkolin	Rapor edilmemiş	su ^{b,c}	3.5
Ketamin	Nekroz	Su	3.5-5.5
Panküronyum	Rapor edilmemiş	su ^b	4
Fentanil	Rapor edilmemiş	Su	4-7.5
Tiyopental	İskemi, nekroz, ölüm	Su	10.5
Fenitoin	İskemi, nekroz, ölüm	Propilen glikol	11-12

^a Ülkeler ve ilaç şirketleri arasında farklılıklar olabilir. ^b Flakonlar benzil alkol içerebilir.

^c Flakonlar paraben içerebilir. ^d Benzenesulfonik asit içerir

d. Endotel İnflamasyon Teorisi

İlk olarak 1948 yılında Cohen (22) tarafından tanımlanan ve daha sonra sırasıyla Kinmonth ve Shepherd (51), Engler ve ark. (55), Maxwell ve ark. (56), Ryan ve ark. (57) tarafından da doğrulanan endotel inflamasyon teorisi; endotel, subendotel ve kas tabakalarında kimyasal endarterite bağlı gelişen inflamatuvar değişikliklere dayanmaktadır.

İntraarteriyel temazepam enjeksiyonlarının kullanıldığı 9 olguluk çalışmada Dodd ve ark. (31), endotel hücre hasarı ile ilişkili histolojik değişiklikleri göstermişlerdir. Ciddi interstisyel ödem, arteriyel ve venöz tromboz ve değişken derecelerde myosit nekrozuna dikkat çekmişlerdir. İnterstisyel ödem ile vasküler tromboz ciddi morbiditeye ve kompartman sendromuna yol açmıştır.

e. Direkt Sitotoksikite Teorisi

1991 yılında MacPherson ve ark. (58) tiyopentale bağlı direkt endotelial hasarı tanımlamışlardır. Patogenezi moleküler seviyede aydınlatmak için tavşan kulak arteri üzerinde in vitro çalışmalar yürütmüşlerdir. %2,5 luk tiyopentalin 2 dakika kadar çabuk bir sürede vasküler endotelin erozyona uğramasına sebep olduğunu belirlemişlerdir. Çalışmacılar, tiyopental gibi maddelerin İA enjeksiyonlarının direkt sitotoksik etki ile endotelin soyulmasına neden olduğunu varsaymışlardır. Bu da endotel kaynaklı gevşeme faktörü gibi dilatatörlerin önemli oranda azaldığı veya hiç olmadığı durumlarda ortaya çıkan spazma bağlı gelişen iskemiye yol açmıştır.

f. Venöz Konstriksiyon Teorisi

Ellertson ve ark. (59), tavşan kulak arterleri içine %10'luk tiyopentalin İA enjeksiyonundan sonra hem arteriyel hem de venöz düzensizliklere ait anjiyografik kanıtlar sunmuşlardır. 72 saat sonunda segmental alanlarda görülen venöz trombozun arteriyel sistemde görülenlerden daha belirgin olduğunu bildirmişlerdir.

Otoriteler venöz spazm ve trombozun obstrüksiyonuna ve bu durumun da sırasıyla transüstasyon, ödem, siyanoz ve nihai olarak iskemik nekroz ile sonuçlanan arteriyel staza yol açtığı sonucuna varmışlardır.

g. Yağda Çözünürlük Teorisi

Knill ve Evans (46), farklı ilaçların İA enjeksiyonu sonrası gangren ve iskemi gelişen olgulardaki benzerliklere dikkat çekmişlerdir. Uygulanan ilaçların çoğunluğu yüksek oranda yağda çözünmektedir. Bir tavşan kulağı modelinde, kontrol gruplarına normal salin enjekte edilen bir çalışmada, yüksek oranda yağda çözünen diazepam ile rölatif olarak hidrofilik olan ketamin karşılaştırılmıştır. Otoriteler ketamin enjekte edilen kulakta gangren görülmemesine rağmen diazepam enjekte edilen kulakta gangren geliştiğini bildirmişlerdir.

h. Yüksek Ozmolarite Teorisi

Evans ve ark. (46) kullanılan solüsyonun ozmolaritesinin İA enjeksiyon sonrası gelişen ciddi doku hasarından sorumlu olabileceğini bildirmişlerdir. İstemedi İA sodyum bikarbonat enjeksiyonu yapılan, ağrı, ödem ve eritem şikâyetleri görülen bir hastada, solüsyonun yüksek pH sına ilaveten yüksek tonisitesinin de (yaklaşık 2000mOsm/L) doku hasarında rol oynamış olabileceğini düşünmüşlerdir. Bu durumu Brown ve ark. da (52) çalışmalarıyla desteklemişlerdir.

İntraarteriyel enjeksiyonlardan kaynaklanan doku hasarının çok çeşitli açıklamalarının olması, olası temel mekanizmaların neler oldukları bilgisinin hala eksik olduğunu göstermektedir. Bununla birlikte, patogenezi açıklamaya ve bulmaya yönelik girişimlerde bulunan araştırmacıların gerçekleştirdiği çalışmalardan birkaç somut sonuca ulaşılmaktadır (17) :

- i. Tüm ilaçlar aynı mekanizma ile iskemiye yol açmazlar. Bazıları kristalizasyona yol açarken, bazıları endotele direkt toksik etki yapmaktadırlar.
- ii. Tüm İA ilaç uygulamaları patogenezinde olası tüm mekanizmalardan bağımsız olarak tromboz ortak bir son nokta olarak görülmektedir.
- iii. Patogenezin anlaşılması için geniş insan çalışmaları uygun değildir.

2. 3. 3. Yanlışlıkla İnteraarteriyel İlaç Uygulamalarının Sonuçları

Literatürde çeşitli nedenlerle yanlışlıkla İA ilaç uygulaması ve bunun sonuçlarıyla ilişkili birçok olgu ve çalışma bildirilmiştir.

Benzodiyazepinler kompartman sendromu ve rabdomiyolize neden olabildiğinden tedavide gecikme daha ciddi sonuçlar ortaya çıkartabilmektedir (18-20). Bildirilen bir olgu sunumunda (19); 26 yaşındaki kadın hastanın baş ağırsı ve anksiyete sebebi ile acil servise başvurduğu bildirilmiştir. Sağ antekubital fossadan açılan damar yolundan 10 mg diazepam yavaşça hemşire tarafından verilmiştir. Hasta enjeksiyon esnasında tüm sağ ön kolunda sızlayıcı bir ağırsı şikayeti hissetmiş ve 7 saat sonra sağ kolda ciddi ağırsı, şişkinlik, solukluk, radyal ve ulnar nabızların alınamaması nedeniyle hospitalize edilmiştir. Heparinize edilerek tedaviye başlanan hastada 72 saat sonra iskemiden dolayı dirsek seviyesinden dezartikülasyon işlemi uygulanmıştır (Resim 3).



Resim 3. İnteraarteriyel diazepam enjeksiyonundan 3 gün sonra kolda gelişen gangren (19)

Katrancıoğlu ve ark.'nın yayınladığı bir olgu (18) sunumunda da yanlışlıkla İA diazepam uygulanması sonrası sağ elde iske mi gelişen bir olgu bildirilmiştir. Prostatiklin analogu ve antikoagulan ile tedavi edilen olguda 15 günlük tedavi

sonunda iskemik lezyonlar sadece baş ve işaret parmaklarının pulpalarında devam etmiştir (Resim 4,5).



Resim 4. *Intraarteriyel diazepam sonrası tedavi öncesi elin durumu (18)*



Resim 5. *Onbeş günlük tedavi sonrası elin durumu (18)*

Knill ve ark.'nın (46) çalışmalarında, tavşan kulaklarına İA diazepam ve ketamin enjeksiyonu yapmışlardır. Diazepam ketaminden daha çok yağda çözünme özelliğine sahiptir. Diazepam enjekte edilen kulaklarda gangren görülürken, ketamin enjekte edilenlerde görülmemiştir (Resim 6). Diazepam enjekte edilen kulakta erken dönemde herhangi bir vasküler obstrüksiyon görülmemesine rağmen, ilerleyen saatlerde endotel hücre hasarı belirgin hale gelmiştir. Sonuçlar, gangrene neden olan temel mekanizmanın endotelial plazma membranlarındaki bozulma olduğunu düşündürmüştür.



Resim 6. *İnterarteriyel diazepam uygulamasından 14 gün sonra tavşan kulağında görülen gangren (46)*

Ketaminin İA enjeksiyonununun tek veya tekrar eden dozlarda deney hayvanlarında zararsız olduğu bildirilmişse de (46), Zveibil ve ark.'nın (44) bildirdikleri bir olgu sunumunda 24 yaşındaki bir kadın vücut yüzeyinin %40'nda 2. ve 3. derece yanıklarla hastaneye yatırılmış. Kollarında oluşan yanıklar sebebi ile sol dorsalis pedis arterine kanül yerleştirilmiş. Hasta 3 gün sonra deri greftlemeleri için tekrar operasyona alındığında ameliyathanede ki anesteziist kanül İA olduğunu fark etmeyerek %5 lik Ketamin solüsyonundan 2 mL kanülden enjekte etmiş. Yarım saat sonra kanülün proksimalinde ayağın ön ve yan bölgelerinde renk değişikliği fark edilmiş ve tedaviye başlanmış. Takip eden günlerde deri nekrotik hale gelmiş ve

arterde nabız alınamamış ve hastada düşük ayak gelişmiş. Hastanın genel durumu giderek bozulmuş ve uygulamadan 7 hafta sonra hasta böbrek yetmezliği ve ciddi sepsis nedeni ile ölmüştür.

Yapılan deneysel bir araştırmada Macpherson ve ark.'ı (60), tavşan kulak arterine belirli bir basınçla perfüze edilen propofolün damar duvarında oluşturduğu hasarı araştırmışlar ve propofolün damar duvarına toksik bir etkisinin olmadığını göstermişlerdir. Yapılan diğer çalışmalarda da benzer sonuçlar bildirilmiştir (6,9,15,61,62,63).

İV ilaç bağımlısı kadın hasta 0,5 gr kokain ve çözülmüş flunitrazepam tableti sağ ön koldan yanlılıkla İA olarak enjekte etmiştir. On iki saat sonra hastaneye başvurduğunda, sağ ön kolun kızarmış mavimsi renkte, uyuşuk ve soğuk olduğu gözlenmiş, radyal ve ulnar nabızlar alınamamıştır. İzleyen aşamalarda kompartman sendromu gelişen hastaya fasiyotomi uygulanmış, yara iyileşmesi uzamış ve hasta başparmak distalini nekroz sonucu kaybetmiştir (64).

Bir başka olgu sunumunda sağ el sırtından 20 Gauge (G) kanül ile 1,5 mg midazolam, 10 mg metoklopramid , 50 mg propofol ve 50 mg meperidin yanlılıkla intraarteriyel olarak uygulanmıştır. Meperidin uygulamasını takiben sağ el hızlıca şişerek ağrılı ve eritematöz hale gelmiştir. Uygulamadan 4 saat sonra sağ el şiş ve ödemli, kapiller dolum zamanı 3 saniye olarak gözlenmiştir. Hastaneye yatırılarak tedaviye başlandıktan 1 hafta sonra el normal fonksiyon ve görüntüsüne dönmüştür. Meperidin'in ekstremitelere iskemisine yol açtığı rapor edilen bir ilaç olmasına rağmen, bu olgu sunumunda iskemi gelişmemiştir (65).

Bildirilen bir olguda, kolonoskopiye alınacak 60 yaşında erkek hastaya sedasyon ve analjezi amacıyla sağ antekubital fossadan 5 mg midazolam ve 50 mg meperidin İV olarak enjekte edilmiştir. Hasta sıcaklık, yanma hissi ve sağ ön kolda devam eden ağrıdan şikayet etmiştir. Önkol derisi kızarmış, ürtiker benzeri lezyonlar ortaya çıkmıştır (Resim 7). Kanüle bir infüzyon sistemi bağlandığında kanın geri akımı görülmüş, kanülün kaza ile artere yerleştirildiğinin farkına varılmıştır. Etkilenen damar yıkanmış, vazodilatatör ve antikoagülan tedavi uygulandıktan 8 saat sonra semptomatik rahatlama görülmüş ve bulgular sekel bırakmadan iyileşmiştir (14).

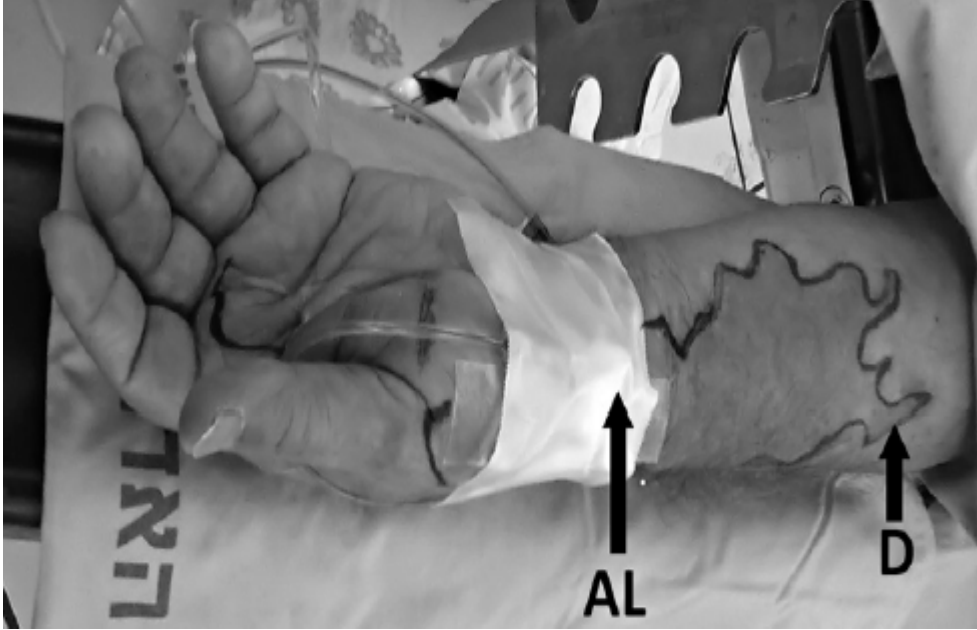


Resim 7. *Intraarteriel midazolam ve meperidin sonrası kolda gelişen ürtiker benzeri lezyonlar (14)*

Status epileptikus tanısıyla rektal diazem ve paraldehit ile antiepileptik tedavi uygulamasından sonuç alınamayan 83 yaşındaki bir olguda ise, sağ antekubital fossadan 19 G kanül ile damar yolu açılmıştır. Elli mL'lik enjektör ile 750 mg fenitoin içeren 50 mL'lik solüsyon 30 dakikada infüzyon şeklinde verilmiştir. İki saat sonra sağ elde ağrı, kolda solukluk ve omuzdan itibaren parestezi gelişen hasta tüm agresif tedaviye rağmen 4. günde kaybedilmiştir (12).

Larenjektomi operasyonu yapılacak 79 yaşında erkek hastaya anestezi indüksiyonu ve entübasyon sonrası 18 G kanül ile sol radyal arterden kan basıncı monitörizasyonu amacıyla arter kanülasyonu yapılmıştır. Birkaç dakika sonra yanlılıkla artere 4 mL içinde 600 mg klindamisin (pH: 6.2, osmolarite: 800 mosm/L) birkaç saniyede verilmiştir. Cerrahinin 5. saatinde başparmak ve kolun radyal tarafı grimsi renk almış, soğumuş ve başparmaktan pulse oksimetre sinyali alınamamıştır (Resim 8). Patolojik bulguların ortaya çıkışıyla İA papaverin, İV deksametazon ve İV heparin tedavisi başlanmıştır. Ayrıca rejyonel sempatik blok ve vazodilatasyon amacıyla aksiller blok uygulanmıştır. On gün sonra kolun distalinde ve başparmakta solukluk, soğukluk ve ağrı devam etmesi üzerine çekilen doppler ultrasonografide (USG) radyal arterin distalinde akım olmadığı görülmüştür. Operasyondan 1 ay

sonra hastanın, elin lateral bölgesinde ve parmakta kronik ağrıdan şikâyet ettiği bildirilmiştir (66).



Resim 8. İntraarteriyel klindamisin uygulaması sonrası kolda gelişen lezyonlar (AH: arter hattı , D: demarkasyon hattı) (66)

Yirmi yaşında, genç, sağlıklı, özelliği olmayan bir kolej öğrencisine appendektomi operasyonu sırasında yanlışlıkla sol ön kol radyal arterinden 25 mg prometazin enjekte edilmiştir. Enjeksiyon esnasında ilk 15-20 saniye içinde yoğun ön kol ağrısı ve el derisinde beneklenme gözlenmiştir. Dakikalar içinde diskolorasyon ve tırnak yatağında solukluk belirgin hale gelmiştir. Yaklaşık 3-4 saat sonrasında semptomlar parestezi ve anlamlı el güçsüzlüğüne ilerlemiştir. Nekroz bulgularının hızla gelişimiyle (8.gün) hastaya fasiyotomiler, çoklu debridmanlar ve kozmetik amaçlı 4 kez deri greftlemesi uygulanmıştır (Resim 9). Altı haftalık takip sonucunda semptomlarda (soğuk hassasiyeti, iyileşmeyen yaralar, el güçsüzlüğü ve jeneralize ekstremitte ağrısı) çok az düzelme görülmüştür (17).



Resim 9. *Intraarteriyel prometazin uygulamasına bağlı doku nekrozu (17)*

Başka bir olguda, hasta çözünmüş bir zolpidem tableti yanlışlıkla radyal arterine enjekte etmiş, bu da ciddi iskemi ve dijital gangrene yol açmıştır (Resim 10). Hastada heparinizasyona ve vazodilatatörlere yanıt alınamamış, zolpidemin yapısında bulunan mikrokristalin selüloz ile ilişkili mikrovasküler embolizasyonun geri dönüşsüz iskemik hasara katkıda bulunduğu düşünölmüştür (3).



Resim 10. *Radiyal artere zolpidem uygulaması sonrası gelişen gangren (3)*

Mikrokristalin selüloz ayrıca kodein, pentazosin, metadon, oksikodon ve fenobarbital tabletlerinde de kullanılmaktadır. Goldberg ve ark.ı (67) 37 yaşında erkek bir hastanın ezilmiş kodein tabletlerini yanlışlıkla İA enjeksiyonundan sonra gelişen üst ekstremitte gangreni olgusu bildirmişlerdir. Bu olgudan sonra mikrokristalin selülozu araştırmak amacıyla yaptıkları hayvan çalışmasında (67) , tableti oluşturan komponentlerinden her birini (kodein, laktöz, jelatin, karboksimetil selüloz, kalsiyum stearat, pudra ve mikrokristalin selüloz) ayrı çalışma gruplarında köpek femoral arterine enjekte etmişlerdir. Sonuçlar, saf kodein enjeksiyonu zararsız iken, gangreni oluşturan tek komponentin mikrokristalin selüloz olduğunu göstermiştir.

Konjenital musküler distrofi tanısı ile izlenen 30 aylık bebek, kalça redüksiyonu operasyonu için cerrahiye alınarak nitroz oksit, oksijen ve sevofluran ile indüksiyondan sonra damar yolu açılarak 0,5 mg/kg atrakuryum verilmiştir. Kolun soğuması ve alacalı hale gelmesi ile brakiyal artere girildiği anlaşılmıştır. Daha sonra eksternal juguler ven kanülasyonu yapılarak operasyona devam edilmiştir. Hastanın kolunda nabız alınmaya devam edildiği için konservatif tedavi ile izlem planlanmıştır. Operasyon toplam olarak 3 saat sürmüştür ve bu süre içerisinde atrakuryum enjekte

edilen kolda herhangi bir klinik bulgu gelişmemiştir. Çocuk 8 hafta sonra alçı değişimi için tekrar müracaat ettiğinde klinik herhangi bir sekel görülmemiştir. Bu rapora göre intraarteriyel atrakuryum enjeksiyonu sonrası sekel kalmadan iyileşme gözlenmiştir (68).

Yanlışlıkla yapılan intraarteriyel ilaç enjeksiyonları yanında literatürde bilerek yapılan intraarteriyel ilaç enjeksiyonları ile ilgili olgu sunumlarına da rastlanmaktadır. Bunlardan Joshi ve ark.'nın (69) sunumunda siyanotik kalp hastalığı nedeniyle operasyona alınmış olan, İV damar yolu açılmayan, 10 aylık ve 12 aylık iki infanta inhalasyon ajanıyla anestezi indüksiyonunun ardından femoral arterden 100 mL salinle birlikte atropin, fentanil ve veküronyum verilerek sorunsuz entübasyon uygulanmıştır. Hastaların izlemlerinde herhangi bir sekelle karşılaşılmadığı belirtilmiştir.

2. 4. TRAMADOL HİDROKLORİD

Tramadol hidroklorid ilk olarak 1973'te Almanya'da kayıtlanmış olup, 1977 yılında kullanıma girmiştir. Ampul formu 1977'de, oral formu ise 1980'de kullanılmaya başlanmıştır (70). Solunum ve kardiyovasküler sistem üzerine yan etkilerinin az olması nedeniyle, tüm dünyada ılımlı ve orta şiddetli ağrılı durumlarda yaygın olarak kullanılmaktadır (70,71). Tramadol sentetik, santral etkili bir analjezik olup, santral sinir sistemi (SSS)'nde opioid reseptörlerine zayıf bağlanarak etki etmesi nedeniyle atipik opioid olarak da adlandırılmaktadır. Yapısında sikloheksanol grubu içeren kodeinin 4-fenil piperidin analogudur. Açık kimyasal bileşimi (1RS,2RS)-2-(dimethylamine-methyl)-1-(3-methoxyphenyl)-cyclohexanol hydrochloride'dir. Ampul formu 100 mg tramadol hidroklorür içermektedir. Yardımcı madde olarak 8.3 mg sodyum asetat eklenmiştir.

2. 4. 1. Farmakoloji

Tramadol, iki enantiomerden oluşan bir rasemik karışımdır. Her bir enantiomer farmakolojik olarak aktiftir ve analjezik etkinlikte pay sahibidir. (+) tramadol ve metaboliti O-desmetiltramadol (M1), opioid agonist etki ve serotonin geri alım inhibisyonuna sebep olurken, (-) tramadol noradrenalinin geri alım inhibisyonuna

yol açmaktadır (72,73,74). Analjezik etkinlikte (+) tramadol, (-) tramadolden 10 kat daha aktiftir (75).

Etki Mekanizmaları

a. Antinosiseptif Etki

Tramadolün opioid ve nonopioid etki mekanizmalarının santral sinir sisteminde inen inhibitör yollar üzerine sinerjistik etkisi ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (26,27,76). Orta beyindeki periakvaduktal gri bölgeden kalkan en önemli inen inhibitör lifler, rafe magnusda ilk sinapslarını yapar ve medulla spinalise uzanırlar. Bu yolda serbestleşen nörotransmitter serotonindir. Diğer majör inen inhibitör yola, ponda yer alan locus coeruleusdan kalkar ve bu yola için nörotransmitter noradrenalindir. Bu nörotransmitter medulla spinaliste α -adrenerjik mekanizma ile analjezik etki göstermektedir. Periakvaduktal gri bölge, medulla rafe ve medulla spinalisin arka boynuzunda yoğun olarak monoaminerjik aminler ve opioid reseptörleri yer almaktadır(26,27,76).

b. Opioid Mekanizma

Tramadol opioid agonist etkisini μ opioid reseptörlerine zayıf, delta ve kappa opioid reseptörlerine daha da zayıf olarak göstermektedir (70,72,73). μ reseptör affinitesi kodeinden 10 kez, dekstrapropoksifenden 60 kez ve morfinden 6000 kez daha azdır (72). Opioid analjezik etkinlik esas olarak ana molekülün aktif metaboliti olan O-desmetil tramadol (M1) ile sağlanır. M1 metabolitinin μ -reseptör afinitesi ana molekülden 200 kat daha fazladır (26,27,73).

c. Monoaminerjik Mekanizma

Tramadol, serotoninin (5-HT) geri alınımını inhibe ederken aynı zamanda presinaptik direkt salınımını da artırır. Molekülün bu etkisi (+) enantiomerde belirgindir. Buna karşın (-) enantiomer noradrenalin geri alınımını daha fazla inhibe eder (70,72).

Bu monaminlerin geri alım mekanizmasını bloke edici etkisi ile tramadol, santral sinapslarda NA ve 5-HT seviyelerinin yükselmesine yol açar (77). Tramadolün

monoaminerjik sisteme etkisi opioid etkinliğin görüldüğü konsantrasyonda olmaktadır (0.5-50µM) (71,78). Bu etkinlik de aynı opioid sisteme olan etkisi gibi düşük derecededir. Antinosiseptif etkiden tüm mekanizmaların sorumlu olduğu hem hayvanda hem de insanda yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Naloksan ile tramadolün analjezik etkisi sadece %31 geri döndürülebilmiştir (70,72,73). Diğer taraftan α -2-adrenoreseptör antagonisti olan yohimbin ile ve 5-HT antagonisti olan ritanserinin ile de antinosiseptif etki kısmen giderilebilmiştir (72,79).

d. Antidepresan Tip Etki

Tramadolün monoaminerjik etkisi antidepresan ilaçlar ile benzerdir. Farelerde zorlu yüzme testi kullanılarak yapılan bir çalışmada (+/-) tramadol, (+) tramadol ve (-) tramadolün antidepresan etkisi sınanmış ve (+/-) tramadol ve (-) enantiomerinin doza bağlı olarak immobilitiyi anlamlı azalttığı (antidepresan tip etki), buna karşın (+) enantiomerin azaltmadığı saptanmıştır (80). Tramadolün antidepresan benzeri etkisinin serotoninerjik etkinlik ile değil, noradrenerjik sisteme etkisi ile olduğu ileri sürülmektedir. Tramadolün antidepresan benzeri özelliği imipraminden çok daha zayıftır (70) Kronik kullanımında olası antidepresan etkisinin klinik anlamlılığının sınanması için insan çalışmalarına gereksinim vardır.

e. Lokal Anestezik Etki

Son yıllarda tramadolün propofol enjeksiyon ağrısında belirgin azalmaya neden olduğu (81) ve ayrıca intradermal olarak verildiğinde de lokal anestezik etki gösterdiği ileri sürülmüştür (82). Bu bulgular tramadolün bilinen mevcut mekanizmalarına ek olarak farklı etkilerinin olduğunu düşündürmektedir (83). Ancak perinöral uygulamalarda lokal anestezik etkinin klinik olarak bir anlam taşımadığı, duyusal ve motor bloğu artırmadığı belirtilmektedir (84,85).

2. 4. 2. Farmakokinetik

a. Emilim

Rasemik tramadol oral uygulama sonrası ince bağırsaktan hızlı ve hemen hemen tamamen emilir (% 95-100). Biyoyararlanım tek doz uygulamada ortalama % 70'tir (26,27,86,87). Tekrarlanan oral dozlarda biyoyararlanım 36 saat sonra % 100'e

ulaşmaktadır. Rektal uygulamada % 78 olan biyoyararlanım, intramusküler (İM) uygulamada % 100'dür (26,27).

b. Dağılım

Dokulara (özellikle beyin, akciğer, karaciğer, böbrek gibi kanlanması yüksek organlara) kolay ve yüksek oranda geçen tramadolün oral ve intravenöz uygulama sonrası dağılım volümü 2.7 l/kg'dır. Plazmada % 20 oranında proteine bağlanır. Plasentadan % 1 oranında geçerken, anne sütüne geçiş % 0.1'dir (71,87).

c. Metabolizma

Tramadol karaciğerde sitokrom p450 enzim sistemi tarafından demetilasyon (faz I; N- ve O- demetilasyon) ve konjugasyon (faz II; glukorinidasyon veya sulfatasyon) ile metabolize edilir (26,70,73).

d. Eliminasyon

Tramadolün %30'u değişmeden, %60'ı metabolitlerine dönüşerek böbreklerden, % 1'den daha azı safra yoluyla, geri kalanı ise dışkı ile atılır. Tek doz İV veya oral tramadolün plazma yarılanma ömrü (t_{1/2}) 5.1±0.8 saat (71,72) iken, M1 metabolitinin t_{1/2}'si 9 saatten fazladır. Karaciğer sirozunda veya renal yetersizlikte ana bileşiğin ve M1 metabolitinin eliminasyonu azalacağından tramadolün dozunu yarıya indirmek ve doz aralığını iki katına çıkarmak gerekir (26,27,72,78).

2. 4. 3. Uygulama Formları ve Uygulama Yolları

Tramadol oral (damla 2.5 mg, kapsül 50 mg ve yavaş salınımlı tablet 100mg), rektal (suppozituar 100 mg), parenteral olarak İV-İM (ampul 100 mg), intraartiküler (ia) uygulanmaktadır. Önerilen dozu 200-400 mg/gün'dür. Tavan değeri (maksimum 400 mg/gün) olan bir ilaçtır (26,27,73).

a. Parenteral Uygulama

Antinosisseptif İV dozu 1-2 mg/kg'dır. Özellikle geçici hemodinamik problemleri azaltmak için, uygulama 2-3 dakika gibi bir sürede yavaş yapılmalıdır. Literatürde 50-

100 mg tramadolün 100 mL serum fizyolojik içinde 20-30 dakikada infüzyon olarak verilmesi önerilmektedir (26,27,73).

b. Postoperatif Ağrıda Kullanımı

Tramadol postoperatif ağrının kontrolünde uzun yıllardan beri kullanılmaktadır (26,27,28). Önceleri postoperatif dönemde 24 saatlik zaman diliminde devamlı İV infüzyon yöntemi ile uygulanmıştır (27,28). Tramadolün yan etki emniyeti sunması, bu yöntemle güçlü opioidlere göre monitörizasyon gerektirmemesi, koopere olmayan hastada dahi uygulanabilir olması, özel personel eğitimi gerektirmemesi klinikte yaygın kullanım nedeni olmuştur (28,88,89).

3. GEREÇLER VE YÖNTEM

3. 1. Araştırmada Kullanılan deney hayvanlarının sayısı ve türü

Çalışma, DEÜTF Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu onayı alındıktan sonra Multidisipliner Deney Hayvanları Laboratuvarı'nın olanakları kullanılarak yapıldı. Çalışmada ağırlıkları 250-300 g arasında değişen 33 adet *Wistar Albino* tipi erişkin erkek sıçan kullanıldı.

3. 2. Araştırmada kullanılan deney hayvanlarının bakım yeri, süresi ve koşulları

DEÜTF Deney Hayvanları Laboratuvarı'ndan sağlanan denekler standart sıçan yemi ve su ile beslendiler. Oda ısısında 12 saat aydınlık/karanlık siklusunda tel kafeslerde yaşatıldılar. Cerrahi işlemden 12 saat önce sadece su içmelerine izin verildi. Çalışma süresince deneklere DEÜTF Deney Hayvan Araştırmaları Laboratuvarı'nın önerdiği bakım ve uygulama rehberine uygun davranıldı.

3. 3. Kullanılan Anestezi-Analjezi türü

Anestezi intraperitoneal (ip) 50 mg/kg ketamin (Ketalar flk., *Pfizer Pharma GMBH, Germany*) ve 10 mg/kg ksilazin hidroklorid (Alfazyne % 2, *Alfasan International, Holland*) ile sağlandı, gerektiğinde sıçanların anestezi derinliğini sabit tutmak için ketamin (yarı dozda, 25 mg/kg) refleks yanıtlara bakılarak tekrarlandı.

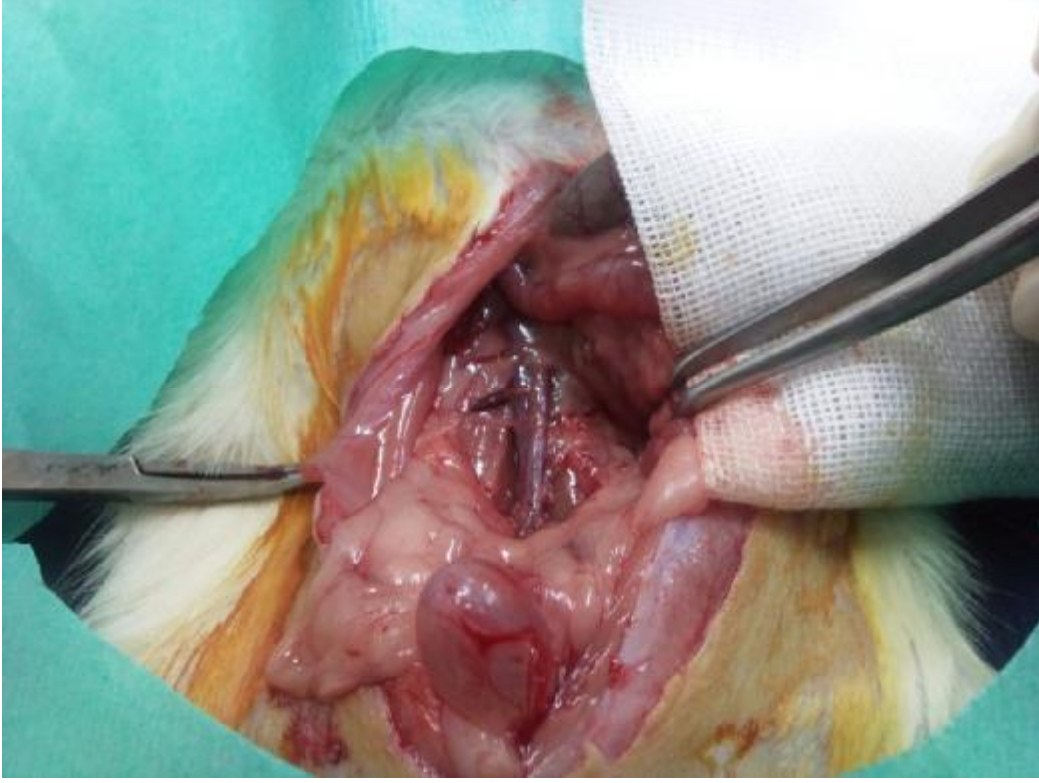
3. 4. Cerrahi Uygulama

Anestezi uygulamasından 5 dakika sonra kuyruk lateral veninden 24 G branül ile kanüle edilerek intravenöz yol sağlandı. Uygun cerrahi saha temizliği yapıldı. Sıçanların abdomen derisi ve abdominal kas tabakaları processus xyphoideus'tan doğrusal yapılan insizyon ve arcus costarum'a paralel yapılan insizyon ile açıldı. Abdomene ulaşıldıktan sonra barsaklar ekarte edildi (Resim 11). Radiks mezenteri disseke edilip abdominal aortaya ulaşılarak (Resim 12), arteria renalisin dallanma yerinin altından disseke edilerek (Resim 13) enjeksiyon işlemleri yapıldı (Resim 14).

Enjeksiyon yapılan bölgenin distalindeki abdominal aorta kısmı ekarte edilip rezeke edildi (Resim 15). Rezeke edilen segment histolojik inceleme için %2'lik glutaraldehit solüsyonuna konuldu.



Resim 11. *Barsakların ekartasyonu*



Resim 12. *Abdominal Aortanın ekplorasyonu*



Resim 13. *Abdominal Aortanın disseksiyonu*



Resim 14. *Abdominal Aortaya ilaç enjeksiyonu*



Resim 15. *Abdominal Aortanın rezeksiyonu*

3. 5. Gruplar

1. Kontrol grubu (Grup K) (n=5): Laparotomi sonrası radikals mezenteri disseke edilip aorta abdominalise ulaşıldı, arteria renalisin dallanma yerinin altından abdominal aorta bulunarak ekarte edilip rezeke edildi.

2. Sham 5 grubu (Grup S-5) (n=7): Laparotomi sonrası radikals mezenteri disseke edilip aorta abdominalise ulaşıldı, arteria renalisin dallanma yerinin altından 10 mg/kg tramadol dozuna denk gelen salin miktarı (0.1 mL/sn) verilip, arkasından 0.1mL salin uygulanarak enjeksiyonun 5. dakikasında enjeksiyon yapılan bölgenin distalindeki abdominal aorta kısmı ekarte edilip rezeke edildi.

3. Sham 30 grubu (Grup S-30) (n=7): Laparotomi sonrası radikals mezenteri disseke edilip aorta abdominalise ulaşıldı. Arteria renalisin dallanma yerinin altından 10 mg/kg tramadol dozuna denk gelen salin miktarı (0.1 mL/sn) verilip, arkasından 0.1 mL salin uygulandı. Enjeksiyonun 30. dakikasında enjeksiyon yapılan bölgenin distalindeki abdominal aorta kısmı ekarte edilip rezeke edildi.

4. Tramadol 5 grubu (Grup T-5) (n=7) : Laparotomi sonrası radikals mezenteri disseke edilip aorta abdominalise ulaşıldı. Arteria renalisin dallanma yerinin altından 10 mg/kg tramadol (Contramal 100 mg/amp Abdi İbrahim) enjeksiyonu yapılarak (0.1 mL/sn) 0.1 mL saline uygulandı. Enjeksiyonun 5. dakikasında enjeksiyon yapılan bölgenin distalindeki abdominal aorta kısmı ekarte edilip rezeke edildi.

5. Tramadol 30 grubu (Grup T-30) (n=7): Laparotomi sonrası radikals mezenteri disseke edilip aorta abdominalise ulaşıldı. Arteria renalisin dallanma yerinin altından 10 mg/kg tramadol (Contramal 100 mg/amp Abdi İbrahim) enjeksiyonu yapıldıktan (0.1 mL/sn) sonra 0.1 mL saline uygulanarak enjeksiyonun 30. dakikasında enjeksiyon yapılan bölgenin distalindeki abdominal aorta kısmı ekarte edilip rezeke edildi.

3. 6. Işık Mikroskopik Doku Takip Protokolü

Dokular %10'luk tamponlanmış nötral formalin içerisinde 3 gün süreyle tespit edilerek rutin doku takip işlemi başlatıldı. Tespit maddesinin uzaklaştırılması için 1 gece akarsu altında yıkandıktan sonra, 60°C de etüvde 20'şer dakika sırasıyla %70, %80,

%96 artan etil alkol serilerinden geçirildi. Daha sonra 60°C de etüvde 20'şer dakika dört değişim asetonda dehidrate edildi. Şeffaflandırma amacıyla 60°C de etüvde 30'ar dakika iki kez ksilolde bekletildi. 60°C' lik etüvde iki değişim halinde 1'er saat parafin ile immersiyouu sağlanarak parafin bloklar içerisine gömüldü (Tablo 2). Rotary mikrotom (RM 2255, Leica, Germany) aracılığı ile 5 µm'lik kesitler alındı. Her deneğe ait kesitler dokunun genel histolojik özelliklerini değerlendirmek için Hematoksilen-Eozin ile boyandı.

Tablo 2. Rutin Doku Takibi

İşlem	Madde	Süre
Fiksasyon	%10'luk Formaldehit	3 gün
Fiksatiften Uzaklaştırma	Akarsu	1 Gece
Dehidratasyon	%70'lik Alkol	20 Dakika
Dehidratasyon	%80'lik Alkol	20 Dakika
Dehidratasyon	%96'lık Alkol	20 Dakika
Post Fiksasyon	Aseton 1	20 Dakika
Post Fiksasyon	Aseton 2	20 Dakika
Post Fiksasyon	Aseton 3	20 Dakika
Post Fiksasyon	Aseton 4	20 Dakika
Şeffaflandırma	Xylol 1	30 Dakika
Şeffaflandırma	Xylol 2	30 Dakika
	Parafin 1	60 Dakika
	Parafin 2	60 Dakika
Bloklama	Parafin	

3. 7. Hematoksilen-Eozin boyaması

Alınan kesitler deparafinizasyon işlemi için 2 saat 60°C'lik etüvde bırakıldı. Ardından ilki 20 dakika (etüvde) diğer ikisi 10'ar dakikalık üç farklı ksilene tabi tutuldu. Daha sonra rehidratasyon işlemi için 2 değişim absolü alkol ve %96'dan %70'e azalan alkol serilerinden geçirildi. Kesitler distile su ile çalkalandıktan sonra 10 dakika Hematoksilen (01562E, Surgipath, Bretton, Peter Borough, Cambridgeshire) ile

boyandı. Boyamanın ardından, boyanın fazlasının dokudan uzaklaştırılması için 10 dakika akarsuda yıkanan kesitler, 2 dakika Eozin (01602E, Surgipath, Bretton, Peter Borough, Cambridgeshire) boyası ile boyandı. Boyamadan sonra sırasıyla %70, %80, %96 ve 2 seri absolü alkol serilerinden geçirilen kesitler şeffaflaştırma amacıyla 20'şer dakika üç değişim ksilende tutulduktan sonra entellan (UN 1866, Merck, Darmstadt, Germany) ile kapatıldı (Tablo 3).

Tablo 3. Hematoksilin-Eozin Boyama Protokolü

İşlem	Madde	Süre
Deparafinizasyon	60°C Etüvde	30 Dakika
Deparafinizasyon	Ksilen 1 (Etüvde)	20 Dakika
Deparafinizasyon	Ksilen 2 (Oda Isısında)	10 Dakika
Deparafinizasyon	Ksilen 3	10 Dakika
Rehidratasyon	Absolü Alkol	Çalkalama
Rehidratasyon	Absolü Alkol	Çalkalama
Rehidratasyon	% 96 Alkol	Çalkalama
Rehidratasyon	% 80 Alkol	Çalkalama
Rehidratasyon	% 70 Alkol	Çalkalama
Yıkama	Distile Su	Çalkalama
Boyama	Hematoksilin	10 Dakika
Yıkama	Akarsu	10 Dakika
Boyama	Eosin	2 Dakika
Yıkama	% 70 Alkol	Çalkalama
Dehidratasyon	% 80 Alkol	Çalkalama
Dehidratasyon	% 96 Alkol	Çalkalama
Dehidratasyon	Absolü Alkol	Çalkalama
Dehidratasyon	Absolü Alkol	Çalkalama
Şeffaflaştırma	Ksilen 1	20 Dakika
Şeffaflaştırma	Ksilen 2	20 Dakika
Şeffaflaştırma	Ksilen 3	20 Dakika
Kapama	Entellan	

3. 8. Elektron Mikroskopik Doku Takibi

Dokular Karnovski solüsyonunda (pH 7,4) + 4°C'de 48 saat bekletilerek fikse edildi. Rutin takip aşamaları için 0,1 M sodyumfosfat tamponu ve 0,1 M sükröz karışımında 3 kez 15 dk bekletildi. %2 sodyumfosfat tampon osmium tetroksid (pH=7,4) solüsyonu ile 90 dk post fiksasyon için muamele edildi. 0,1M sodyumfosfat tampon (pH=7,4) ile yıkandıktan sonra %50 aseton ile dehidratasyonu yapıldı. Dokular %70 aseton, %0,5 uranilasetat ve %1 fosfotungistik asit karışımında kontrastlama amacıyla + 4°C' de 1 gece bekletildi. Daha sonra sırasıyla %80, 90 ve 96'lık aseton ile 2 kez 15 dk muamele edilen dokular %100'lük asetonda 2 kez 20 dk tutuldu. Propilen oksitte 2 kez 15 dk bekletilen dokular sırasıyla 30 dk 2:1, 1:1 ve 1:2 oranında hazırlanan propilen oksit: epon karışımlarında bekletildi. Epon solüsyonunda + 4°C'de 1 gece bekletildi. 3. gün dokular yeni epon solüsyonuna alındı. 48 saat 65°C' lik etüvde polimerizasyon için bekletildi.

Daha sonra 1 µ kalınlığında yarı ince kesitler alınarak Toluidin blue ile boyandı. Gridlere alınan ince kesitler ise uranil asetat ve kurşun sitratla kontrastlandıktan sonra transmisyon elektron mikroskopunda (Carl Zeiss Libra 120) değerlendirildi.

Histolojik bulguların değerlendirilmesinde iki Histoloji ve Embriyoloji uzmanı çalıştı. Değerlendirmeleri ayrı ayrı yaparak bulgularını karşılaştırdı. Çoğunluk uyumu dışında kalan örnekler tekrar birlikte değerlendirildi ve uzlaşma sonrası ortak olarak rapor edildi.

Değerlendirmeler Işık Mikroskopik ve Elektron Mikroskopik olarak iki temel yöntemle gerçekleştirildi. Dokudaki genel görünüm (Panaromik) küçük ve büyük büyütmelelerde ayrıntılı olarak gözlemlendi. Işık Mikroskopik olarak iki temel boya yöntemi uygulanan her denkten alınan on kesit atlayarak alınan (50µ aralıkla) her denkten elde edilen 5µ kalınlıkta beş kesit ile değerlendirme yapıldı.

Değerlendirmede;

1. Endotel bütünlüğü /hasarı ve çekirdek mikromorfolojisi.
2. Subendotel doku durumu, Membrana Elastika İnterna (MEİ) ve Membrana Elastika Eksterna (MEE) yapısı/devamlılığı

3. Tunika media bütünlüğü, elastik lif devamlılığı/düzenliliği, düz kas hücre mikromorfolojisi.

4. Tunika Adventisya doku bütünlüğü ve doku eklerinin morfolojisi gözlemlenerek rapor edildi.

Her denekten aralıklarla alınan 5 kesitin nedeni aynı denekte farklı seviyelerde aynı görüntünün devam edip etmediğini kontrol etmektir. Bu çalışmada deneklerin tüm kesitleri birbirleri ile aynı görünümde olup sonuçlar kendi içlerinde tutarlıdır.

Elektron mikroskopik olarak kesitler her denekten alınan iki/üç ultra ince kesitin bir gride alınmasıyla elde edildi. Her denekten de iki grid hazırlanarak *Leica 120 TEM* de gözlemlendi ve uygun alanlardan fotoğraflar çekildi.

Değerlendirme kriteri olarak küçük büyütmelelerde;

1. Endotel yapısı/bazal membran ilişkisi
2. Endotel çekirdek yapısı
3. Membrana Elastika İnterna yapısı devamlılığı, subendotel detayı
4. Tunika Media, elastik lif yapısal özellikleri düz kas ince yapısı
5. Tunika Adventisya ince yapısı ve bileşenlerinin mikromorfolojisi gözlemlendi

Büyük büyütmelelerde özellikle ilk hasar beklenen endotelin ince yapısı çekirdek/çekirdek zarı ile içeriğinin detayı ile endotel membranı ile organel düzeyinde ince yapı incelendi.

3. 9. Histolojik Skorlama

Her gruptaki örnekler incelenerek hasar düzeyi 0:normal, 1: çok hafif hasar, 2: hafif hasar, 3: orta düzeyde hasar, 4-ciddi hasar olarak skorlandı.

3. 10. Alınan tedbirler ve deney hayvanının araştırmadan çıkarılma kriterleri

Çalışma süresince ratlara 2 mL/saat %0.9 NaCl infüze edildi. Çalışma boyunca ratların normotermik olması için çalışma ortamının ısı korundu ve eksternal ısıtıcı lamba kullanılarak sıçanların vücut ısıları normal değerler içinde tutuldu. Genel durum

bozukluğu gelişmesi halinde sıçanların deneyden çıkarılması planlanmıştır. Çalışmamızda ki hiçbir sıçan çalışma dışı kalmamıştır.

3. 11. Hayvan yaşamını sonlandırma zamanı ve yöntemi

Her 3 deney grubunda da doku örnekleri alındıktan sonra sıçanlar 100 mg/kg Tiyopental (Pental 1 gr Flakon - I.E ULAGAY) intravenöz verilerek sakrifiye edildi. Çalışma sonunda ortaya çıkan atıklar bu birimin kurallarına göre yok edildi.

3. 12. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel değerlendirme için Statistical Package of Social Sciencea 15 (SPSS 15.0, Chicago, IL, USA) programı kullanıldı. Verilen analizinde Pearson Chi-Square testi ve Kruskal-Wallis varyans analizi uygulandı. Grupların ikili karşılaştırmaları için Mann-Whitney U testi kullanıldı. İstatistiksel olarak $p < 0.05$ değeri anlamlı kabul edildi.

4.BULGULAR

Çalışmada; Kontrol Grubunda 5, S-5, S-30, T-5 ve T-30 Gruplarında 7'şer olmak üzere toplam 33 sıçan kullanıldı.

4.1 IŞIK MİKROSKOPİSİ BULGULARI

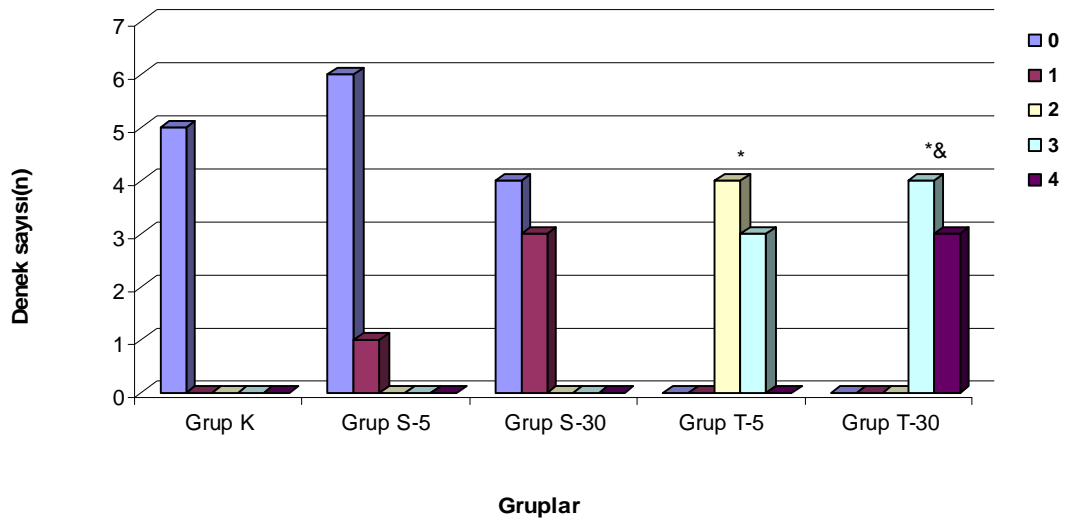
Beş Gruptaki sıçanların arterlerinden elde edilen ışık mikroskopisi bulguları değerlendirildiğinde; Grup K daki arterlerde hasar görülmedi. Grup T-5 de ciddi hasar saptanırken en fazla hasarın Grup T-30 da olduğu görüldü (Tablo 4 ve Şekil 3).

Tablo 4. Hasar skorlarının gruplara göre dağılımı

Hasar Skorları	0	1	2	3	4
Grup K (n:5)	5	0	0	0	0
Grup S-5 (n:7)	6	1	0	0	0
Grup S-30 (n:7)	4	3	0	0	0
Grup T-5 (n:7)	0	0	4*	3	0
Grup T-30 (n:7)	0	0	0	4*	3 ^{&}

*Kontrol grubuna göre $p=0.002$; [&]Grup T-5'e göre $p=0,01$

Şekil 3. Hasar skorlarının gruplara göre dağılımı



*Kontrol grubuna göre $p=0.002$ [&]Grup T-5'e göre $p=0,01$

a-Kontrol Grubu

Kontrol grubundan alınan tüm örneklerde Hematoksilen+Eozin ve Toluidine Blue ile boyanmış aorta abdominalis'in tüm tabakaları sağlıklı olduğu görüldü. Lümenin yoğun eritrosit kümeleri ile dolu olduğu endotel, subendotel ve tunika media'nın olağan olduğu saptandı. Birkaç deneğin tunika adventisyasında cerrahi yönetime bağlı olduğu düşünülen perivasküler hemoraji tespit edildi (Resim 16-18).

b-Sham 5 Grubu

Lümeni çevreleyen endotel devamlı ve sağlıklı görünümdeydi. Hücrelerin yapısı olağan gözlenirse de Toluidin kesitlerinde bir denekte endotelde hasar ve Membrana Elastika İnternada yer yer kesinti gözlemlendi. Tunika mediada ve adventisyada hasar gözlenmedi (Resim 19-21). Kontrol grubu ile Sham 5 grubu arasındaki hasar skorları arasında istatistiksel olarak fark saptanmadı ($p=0,398$).

c-Sham 30 Grubu

Hematoksilen boyamada endotelde yer yer ayrılma ve subendotelial ödem saptandı. Bir denekteki bazı kesitlerde tunika mediada da ödem ve elastik lif düzenleniminde bozulmalar izlendi. Adventisyada hasar gözlenmedi. Toluidine boyası yapılan kesitlerde Membrana Elastika İnterna'da yer yer kesintiler subendotelial ödem ve media tabakasında hafif ödem ile Sham 5 grubuna göre daha fazla alanda ve şiddette yer yer elastik liflerin düzenleniminde bozulma gözlenmesine rağmen aralarındaki hasar skoru farkı istatistiksel olarak anlamsız bulundu ($p=0,254$). Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında aralarındaki fark anlamsızdı ($p=0,106$). Adventisya da hasar ya da ayrılma izlenmedi (Resim 22-24).

d-Tramadol 5 Grubu

Hematoksilen+Eozin kesitlerinde 7 deneğin 2 sinde endotelde ayrılma ve ağır hasar kalan 5 inde endotelde ağır/orta hasar gözlemlendi. Deneklerin 4 ünde subendotel ve media tabakalarında hafif/orta derecede ödem, hemen tüm deneklerde Tunika

Media'da elastik liflerde yer yer düzensizlik ve Tunika Adventisya da yer yer ayrılmalar gözlemlendi. Aynı grubun Toluidin boyalı preparatlarında endotel ve elastik lif hasarı ile subendotelial kalınlaşma bulguları saptandı (Resim 25-27). Tramadol 5 grubundaki hasar skorlarının Grup K'ya ($p=0,002$), Grup S-5'e ($p=0.001$) ve Grup S-30'a ($p=0.001$) göre anlamlı düzeyde yüksek olduğu tespit edildi.

e-Tramadol 30 Grubu

Hematoksilen+Eozin ile yapılan incelemelerde; Tüm deneklerde endotelde ayrılma ve hücrelerde dökülmenin T-5 grubuna göre ($p=0.01$) artarak devam ettiği subendotelial genişleme ve media tabakasındaki ödem ve elastik lif düzensizliklerinin yer yer ileri düzeyde olduğu, adventisya tabakasında da iki denekte yaygın hemoraji diğerlerinde de yer yer ayrılmaların olduğu, doku bütünlüğünün bozulduğu gözlemlendi. Aynı grup deneklerinin diğer boyama ile elde edilen kesitleri incelendiğinde aynı bulguların devam ettiği izlendi (Resim 28-30).

4.2 ELEKTRON MİKROSKOBİK BULGULAR

a-Kontrol Grubu

Bu grupta incelenen doku örneklerinde endotel hücresi son derece sağlıklı ve bazal membranla ilişkisi düzenli, çekirdek ökromatin ve çekirdek zarı sağlam olarak incelendi. Ayrıca Tunika Media ve Tunika Adventisyada yapılan incelemelerde herhangi bir hücresel/dokusal hasara rastlanmadı (Resim 31,32).

b-Sham 5 Grubu

İncelenen kesitlerde genel olarak endotel yapısının korunduğu bazı yerlerde Membrana Elastika Interna altında ayrılma ve elektron dens debritleler olduğu görüldü. Birkaç alanda subendotelial ödeme bağlı densite yitimi ve genişleme gözlemlendi. Genel olarak elastik liflerin yapısının korunduğu ve alana hakim olan düz kas hücrelerinin olağan yapısal özellikleri gösterdiği izlendi. Adventisya tabakasında bir hasar gözlenmedi (Resim 33,34).

c-Sham 30 Grubu

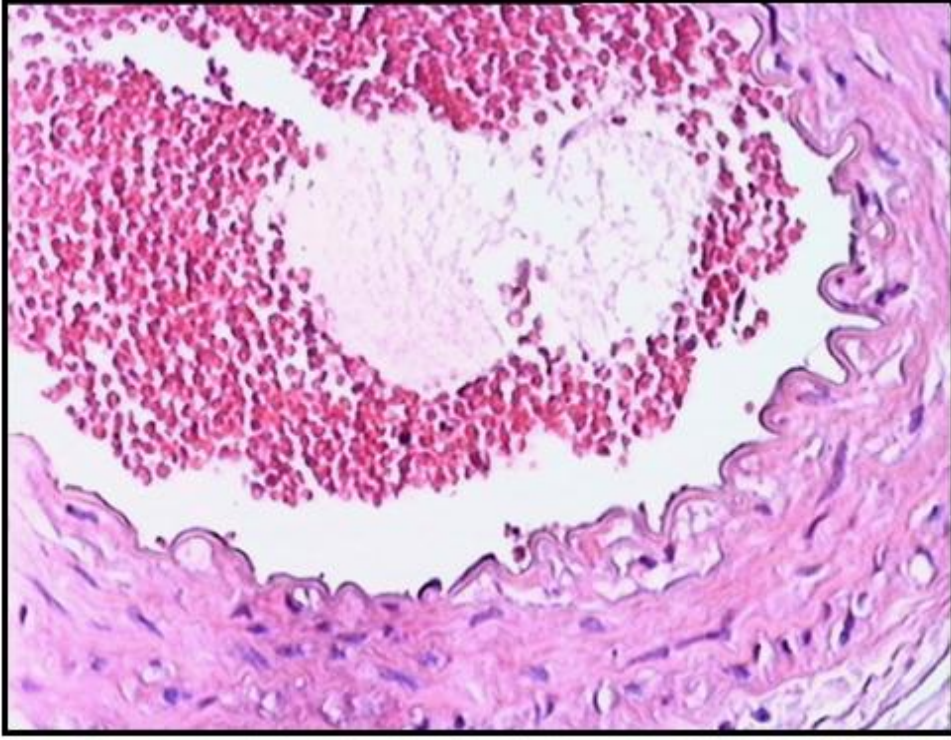
İnceleme yapılan kesitlerde genelde yapının korunduğu ve endotel hasarının minimum olduğu görüldü. Endotel hücrelerinin birkaç alanda bazal membranda ayrılmaya başladığı ama çekirdek ve zarında hasar olmadığı gözlemlendi. Bir alanda intrasitoplazmik bir büyük vakuol ile hasarlı endotel yanında da piknotik nükleusu ile ağır hasarlı bir endotel hücresi gözlemlendi. Bununla beraber diğer tabakalarda belirgin bir hasar ve yapısal sorun gösteren hücresel eleman gözlenmedi (Resim 35,36).

d-Tramadol 5 Grubu

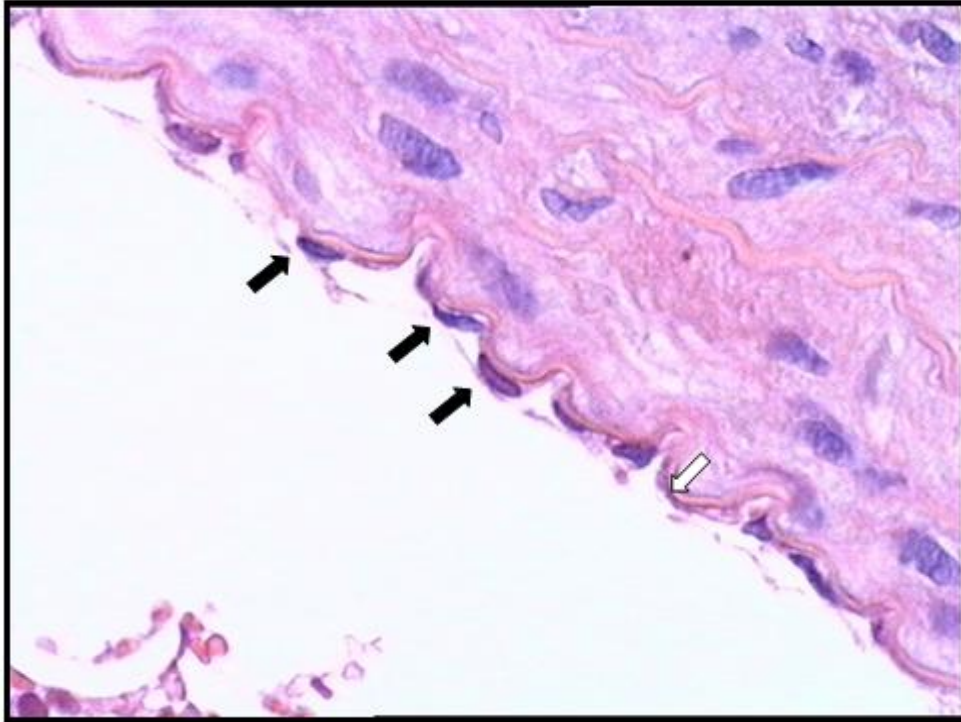
Endotel hücrelerinin orta derecede hasarlı olduğu görüldü. Endotelin bazal membranla ilişkisi kesilen alanlar izlendi. Endotel hücre içi vakuoller ile karakterize metabolizma bozukluğu saptandı. Endotel çekirdeğinin çoğunda fragmente kromatin tespit edildi. Membrana Elastika Interna'da yer yer devamlılığın yitirildiği ve kırılmaların olduğu izlendi. Tunika mediada elastik liflerin ve dağılımının yer yer düzensizlik gösterdiği tespit edildi. Düz kas hücrelerinin olağan görünümde olduğu görüldü (Resim 37-40).

e-Tramadol 30 Grubu

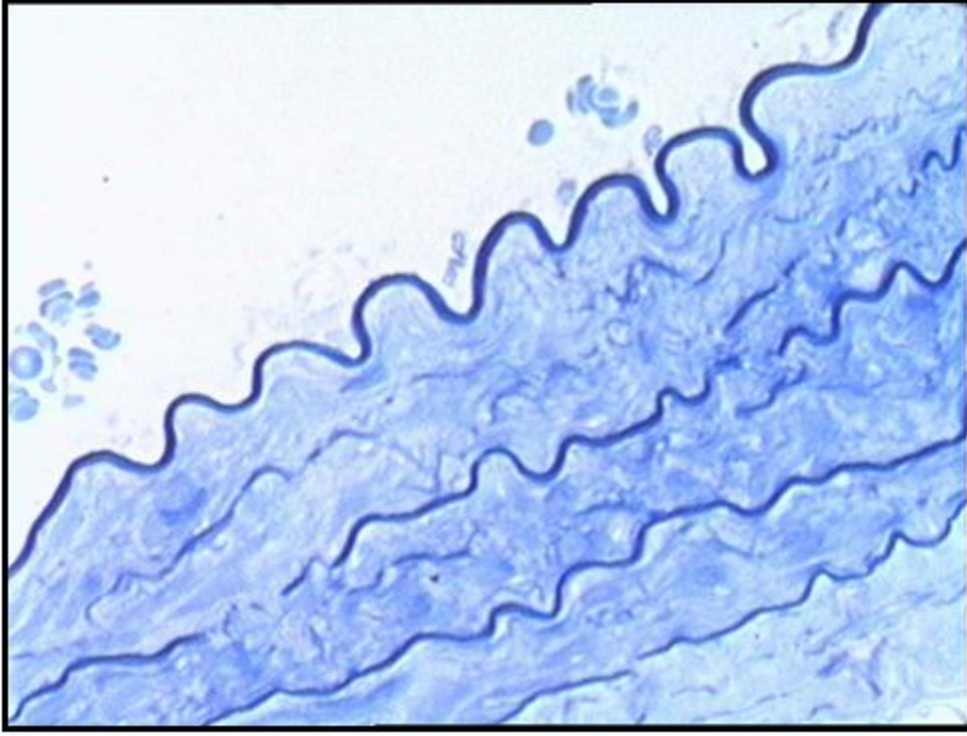
Endotel hücrelerinin ağır derecede hasarlı olduğu görüldü. Belirteçler olarak; plazmalemmada blebleşme, nükleer kondenzasyon ve fragmentasyon, intrastoplazmik vakuoller gözlemlendi. Yer yer tamamen silinmiş nükleer yapı ve hücre artıkları izlendi. Grup T-5'e göre endotelin dökülen alanlarının daha fazla olduğu saptandı. Membrana Elastika Interna'da yer yer devamlılığını yitirmiş kırılmalar görüldü. Tunica Mediada düz kas hücreleri ve elastik liflerde Grup T-5'e göre daha fazla hasar izlendi. (Resim 41-44).



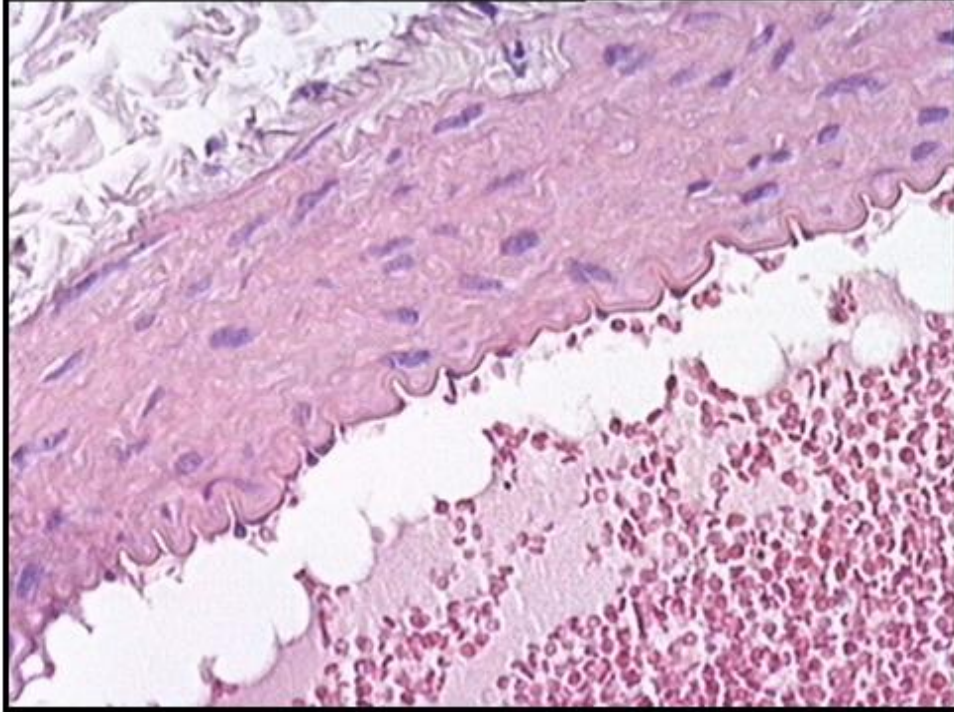
Resim 16. Kontrol Grubuna ait normal yapıdaki arter dokusu H-E x66



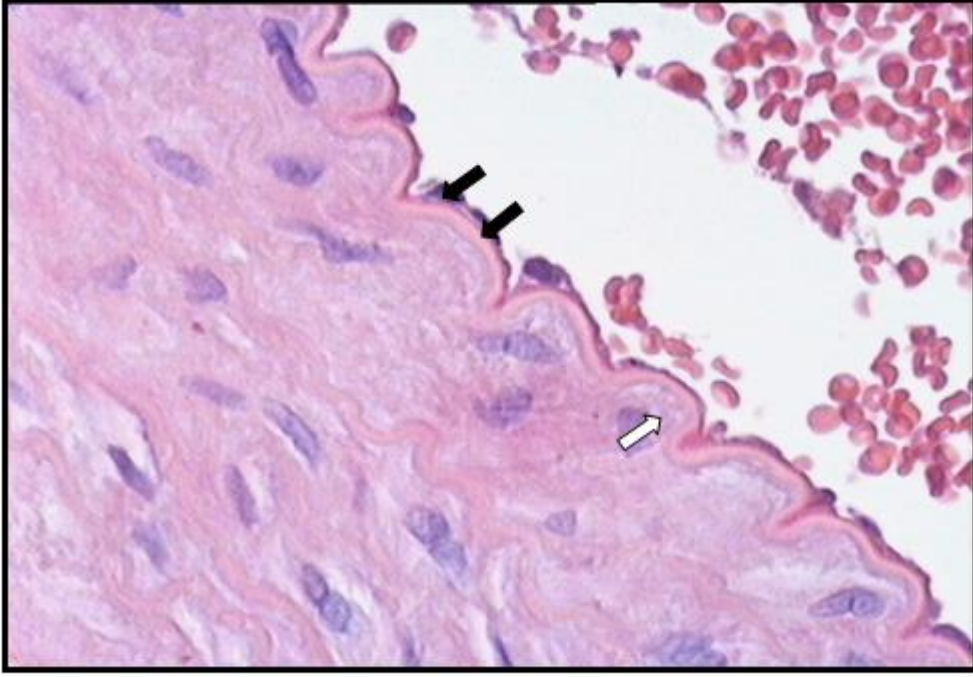
Resim 17. Kontrol Grubuna ait normal yapıdaki arter dokusu, sağlıklı endotel hücreleri (➡), MEİ sağlam, devamlı ve düzenli (⇨), H-E x132



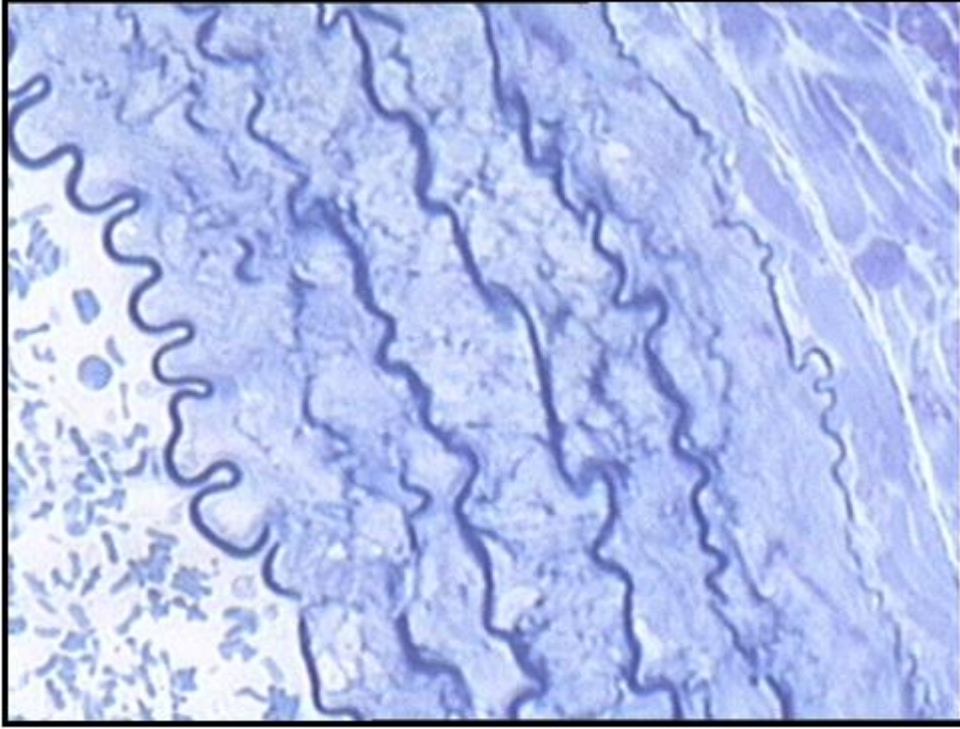
Resim 18. Kontrol Grubuna ait normal yapıdaki arter dokusu, MEİ sağlam, devamlı ve düzenli, t. media ve adventisya bileşkesi sağlıklı, T-B x132



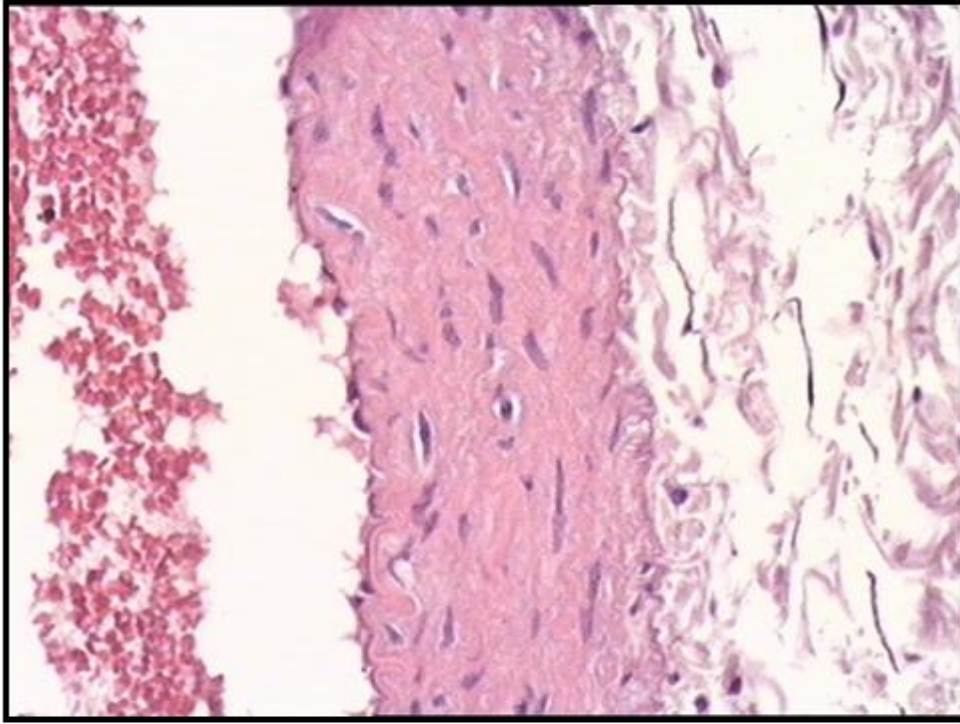
Resim 19. Sham 5 Grubuna ait arter dokusu H-E x66



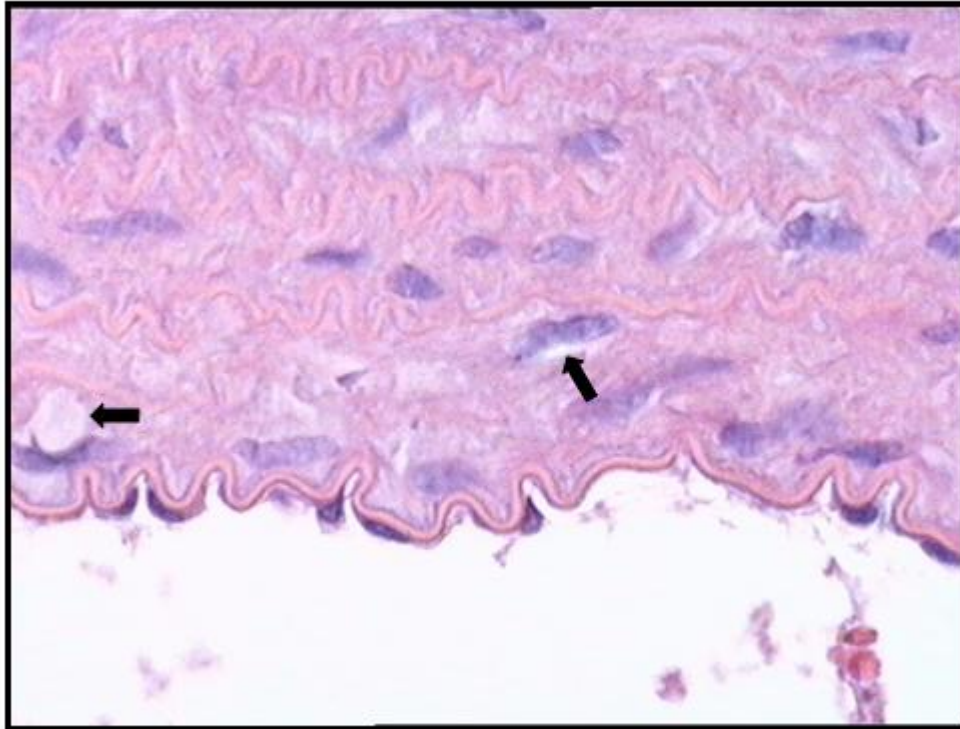
Resim 20. Sham 5 Grubuna ait arter dokusu, sağlıklı endotel hücreleri (■), MEİ sağlam, devamlı ve düzenli (⇨), H-E x132



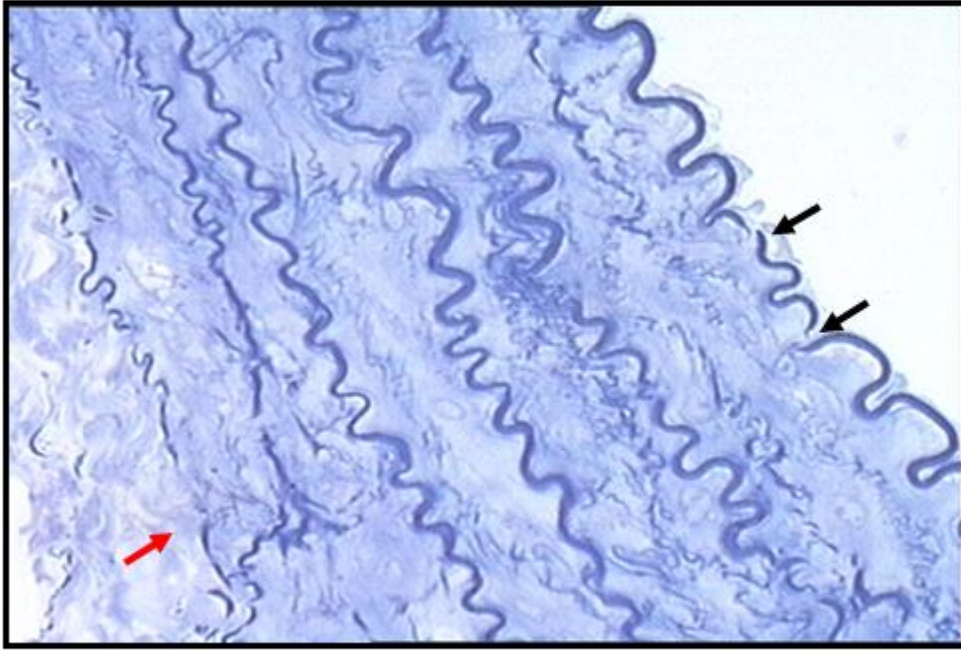
Resim 21. Sham 5 Grubuna ait arter dokusu, subendotelial kalınlaşma, t. mediada elastik liflerde minimal düzensizlik, T-B x132



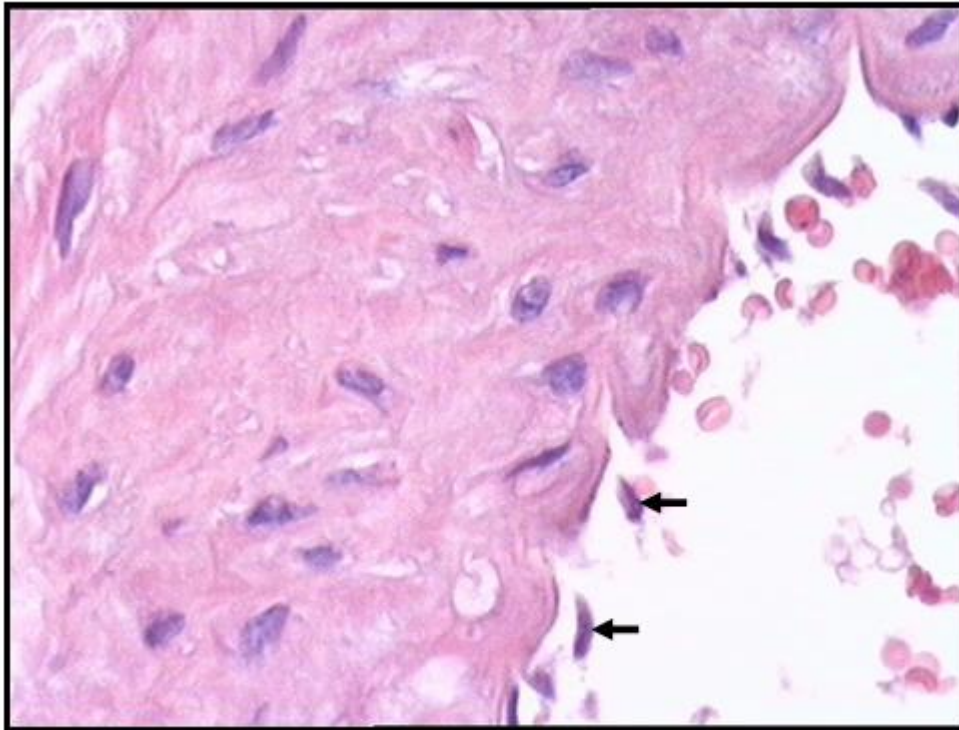
Resim 22. Sham 30 Grubuna ait arter dokusu H-E x66



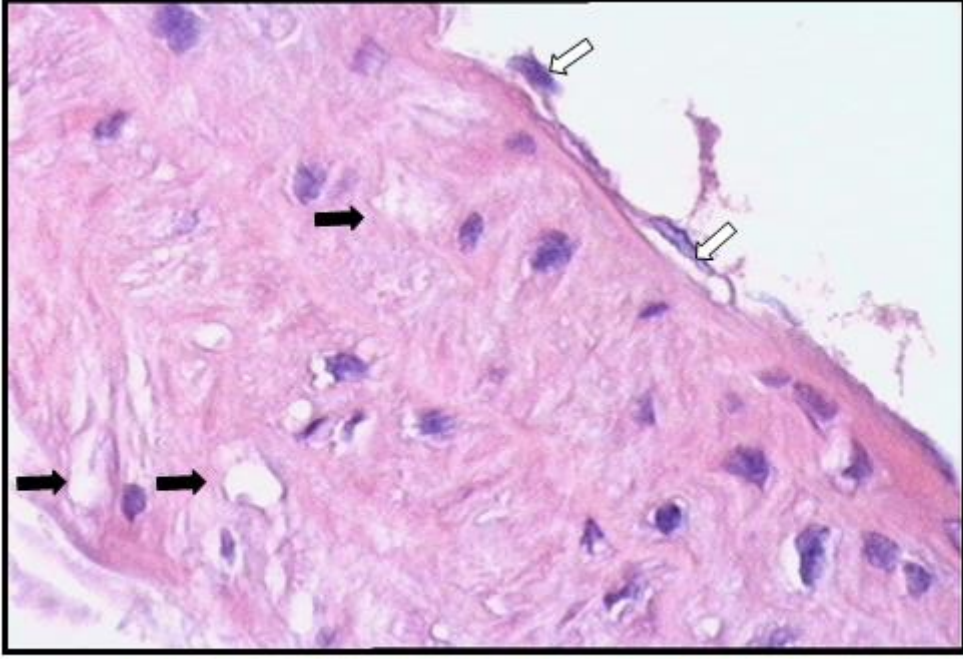
Resim 23. Sham 30 Grubuna ait arter dokusu, subendotelial perisellüler ayrılmalar (➡) H-E x132



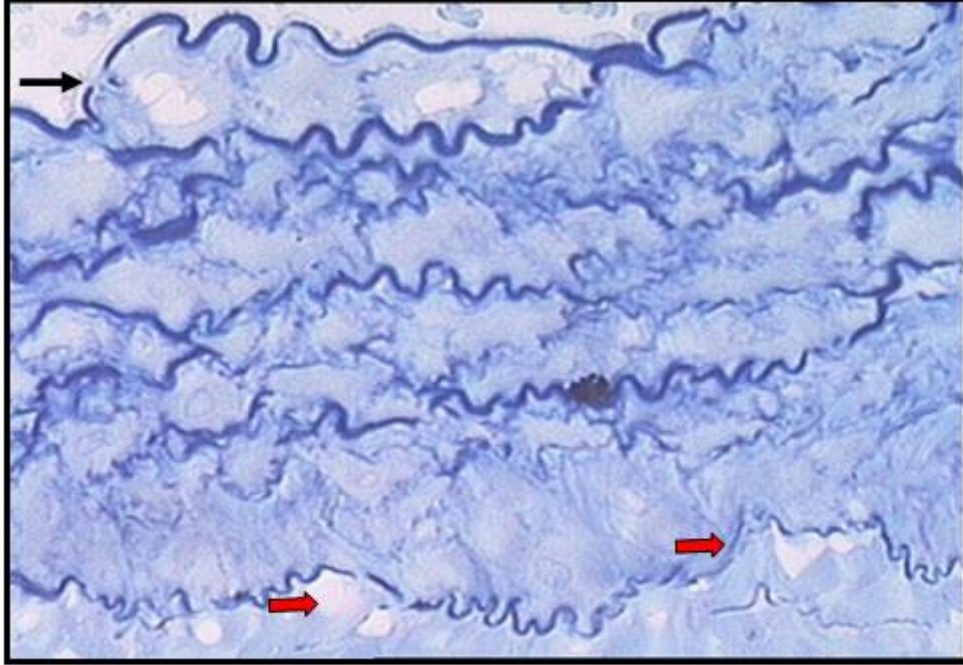
Resim 24. Sham 30 Grubuna ait arter dokusu, MEİ'da kırılmalar (→), media ve adventisyada ayrılmalar, MEE bozulma (→), T-B x132



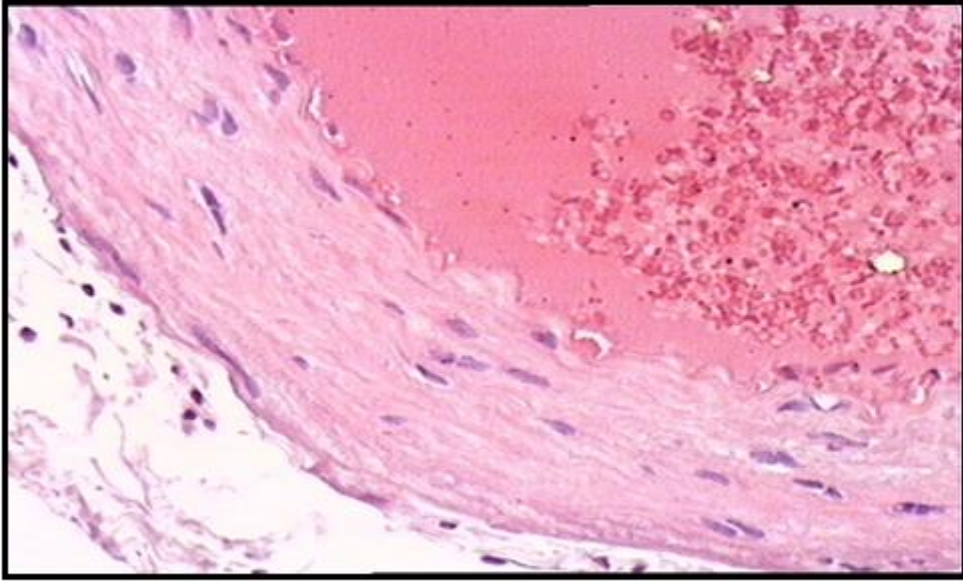
Resim 25. T-5 Grubuna ait arter dokusu, lümeneye dökülmüş endotel hücreleri (→) ve mediada orta derece stromal ödem, H-E x132



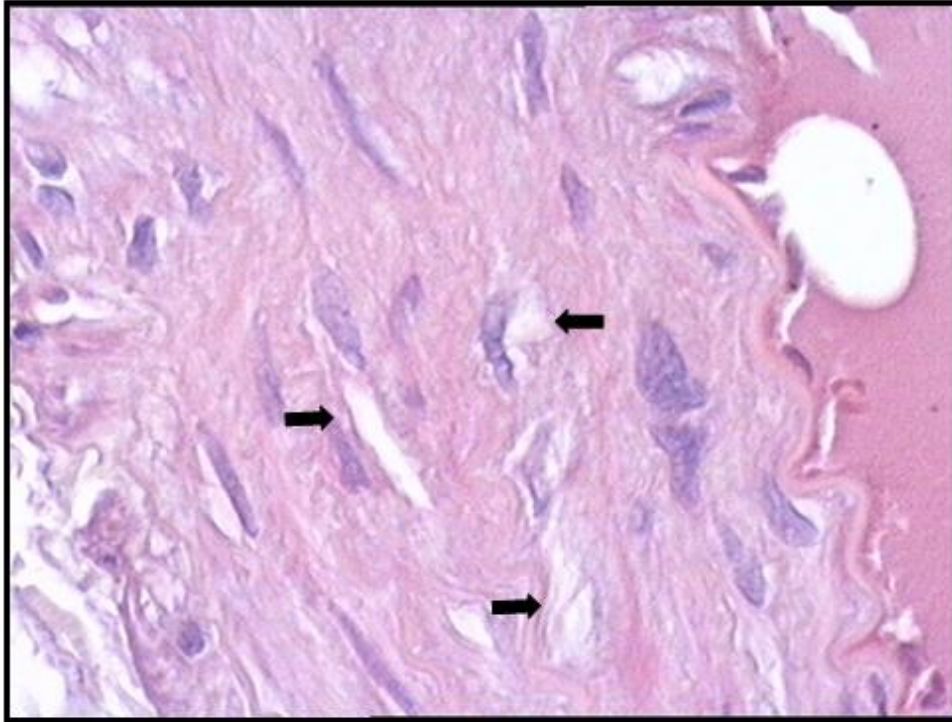
Resim 26. T-5 Grubuna ait arter dokusu, lümene dökülmüş endotel hücreleri (⇨) ve mediada orta derece stromal ödem (➡), H-E x132



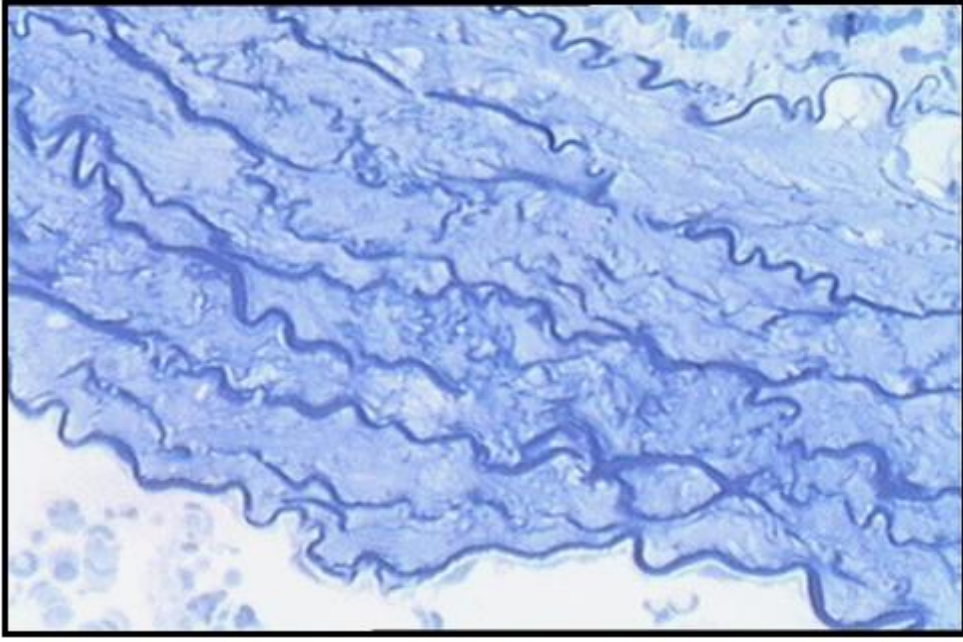
Resim 27. T-5 Grubuna ait arter dokusu, MEİ'da kırılmalar (➡), subendotelial ayrılmalar, t. mediada elastik lif düzensizliğinde artış, MEE'da yer yer bozulma ve adventisyada ayrılmalar (➡), T-B x132



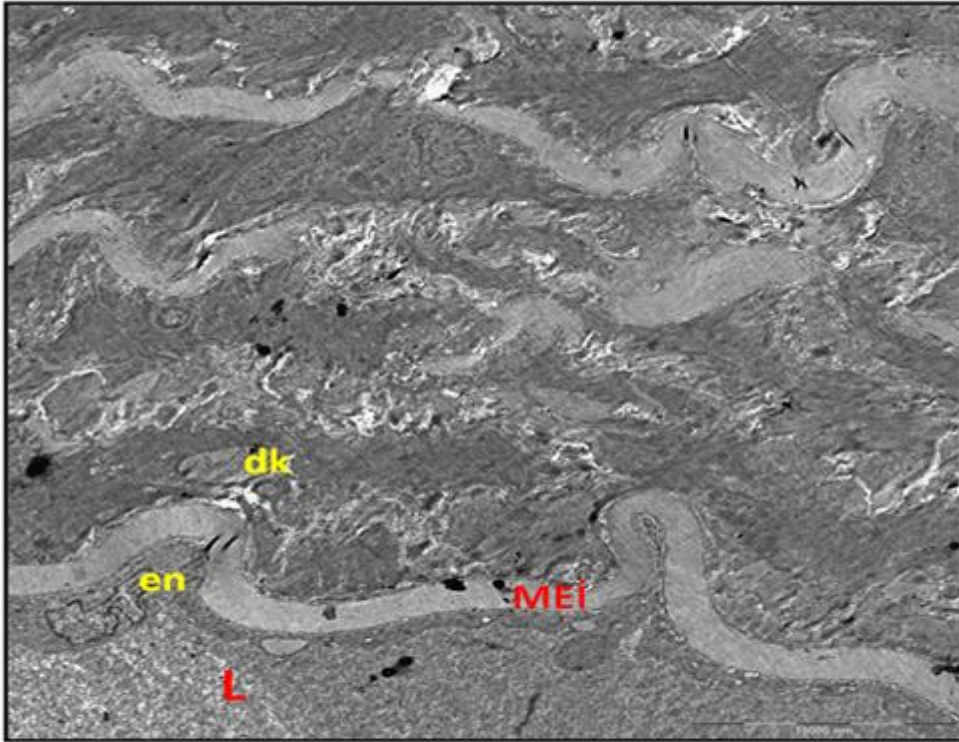
Resim 28. T 30 Grubuna ait arter dokusu, subendotelial ayrılmalar ve mediada stromal ödem H-E x66



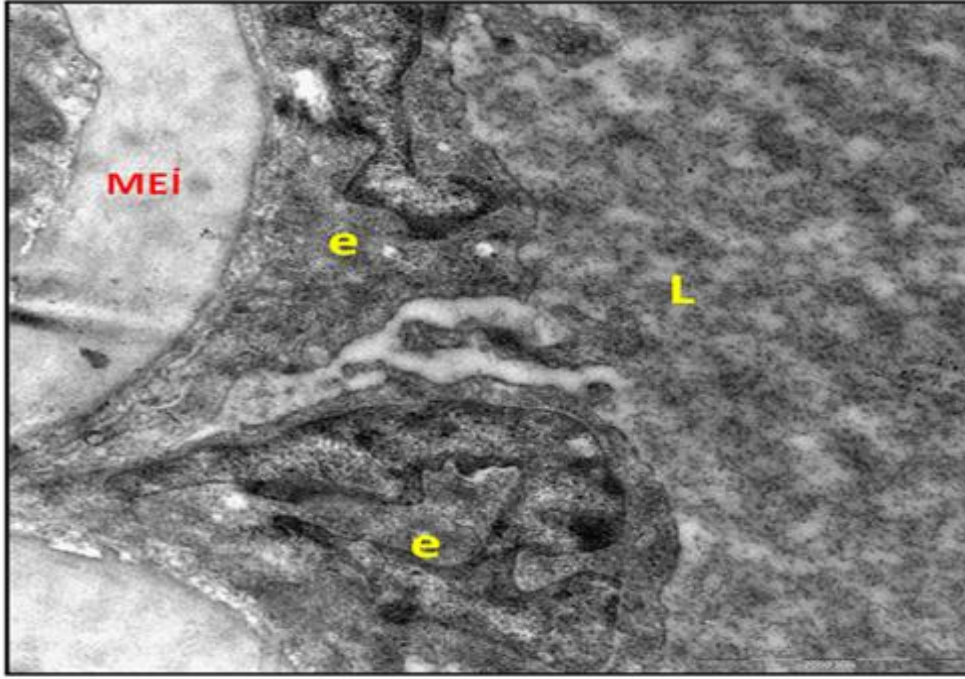
Resim 29. T-30 Grubuna ait arter dokusu, stromal ödem (➡) H-E



Resim 30: T-30 Grubuna ait arter dokusu, endotel bütünlüğü bozulmuş, subendotelial ayrılmalar, t. mediada elastik lif düzensizliğinde artış, MEE'da yer yer bozulma ve adventisyada ayrılmalar, T-B x132



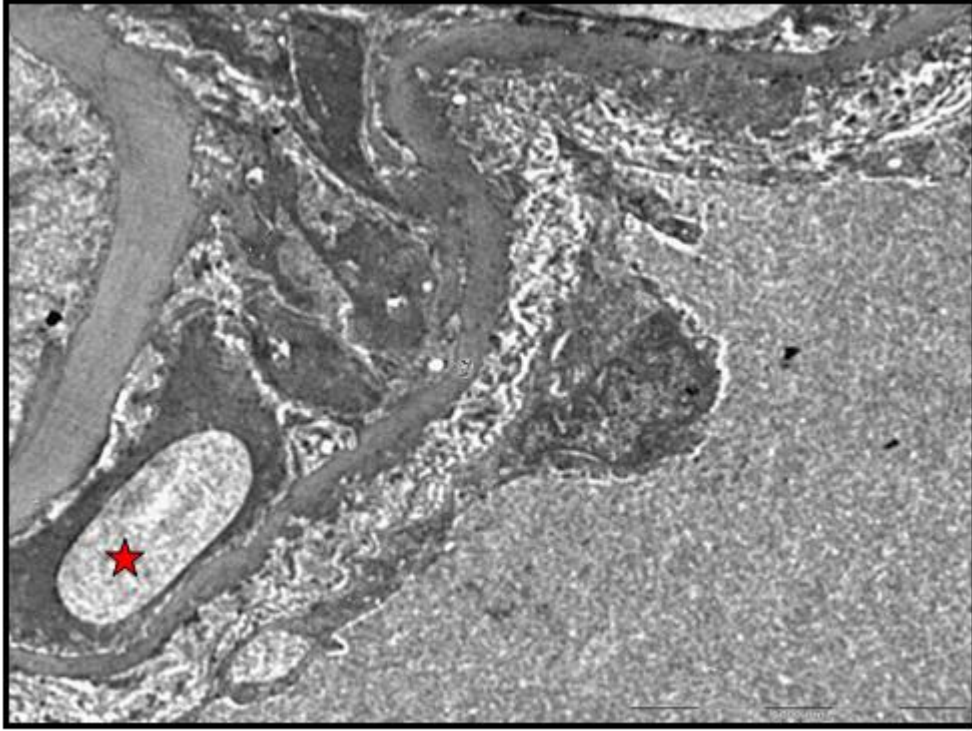
Resim 31. Kontrol grubuna ait normal yapıdaki arter dokusu, lümen (L), endotel hücresi (en), düz kas (dk) membrana elastika interna (MEİ), TEM x 800



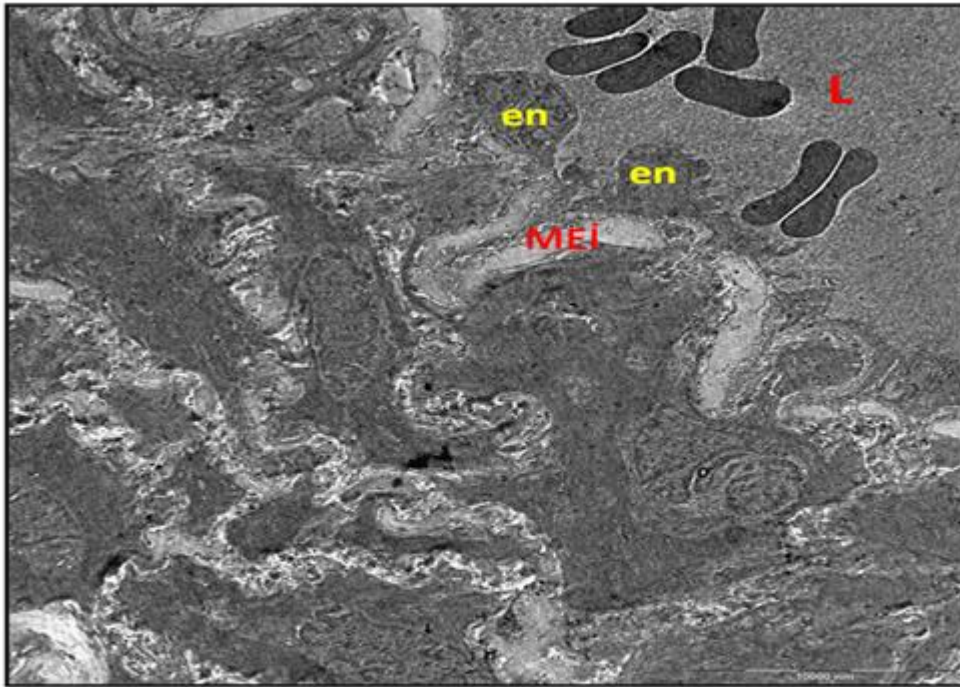
Resim 32. Kontrol grubuna ait normal yapıdaki arter dokusu, çekirdek ökromatini korunmuş, BM ile ilişkisi ve hücre-hücre ilişkisi sağlıklı, lümen (L), endotel hücresi (e), membrana elastika interna (MEI), TEM x 4000



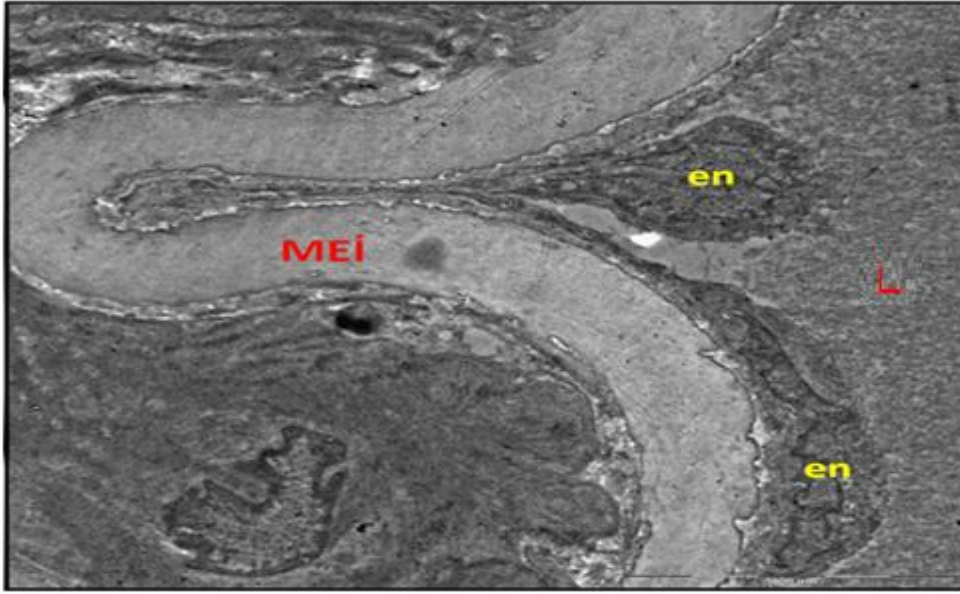
Resim 33. Sham 5 Grubuna ait arter dokusu, intrasellüler vakuol (→), çekirdek zarı ve kromatin yapısı olağan, BM ile bağlantısı sağlıklı endotel hücresi (→), TEM x800



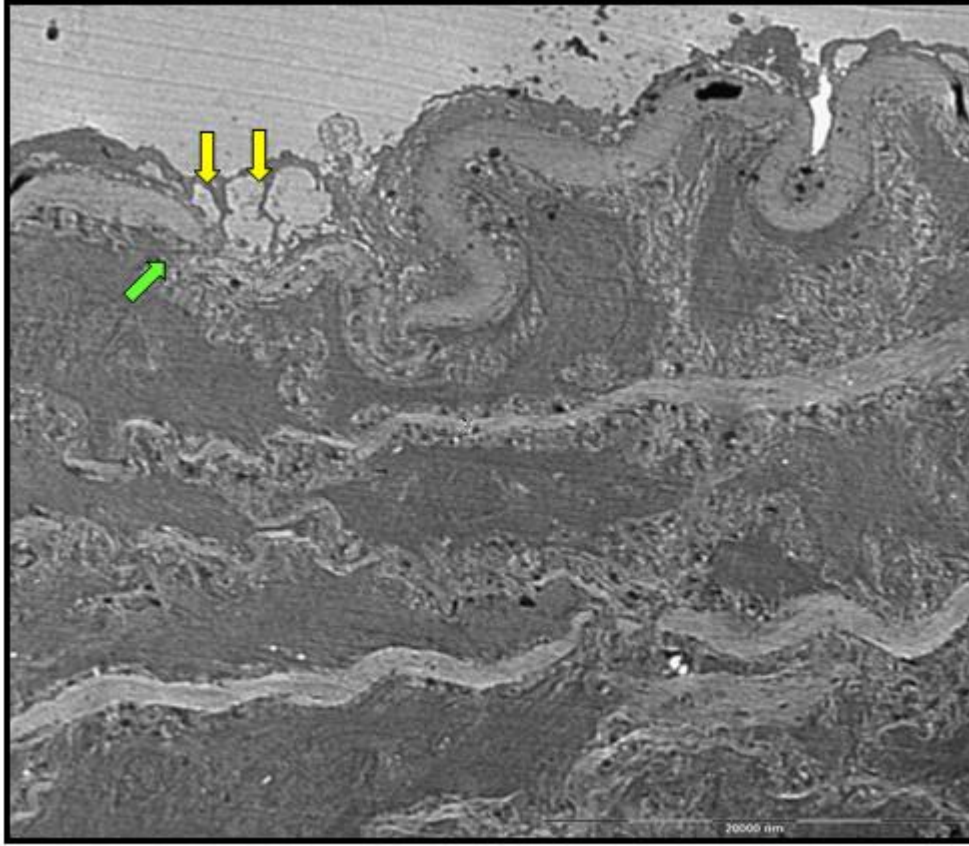
Resim 34. Sham 5 Grubuna ait arter dokusu, intrasellüler vakuol (★), TEM x2000



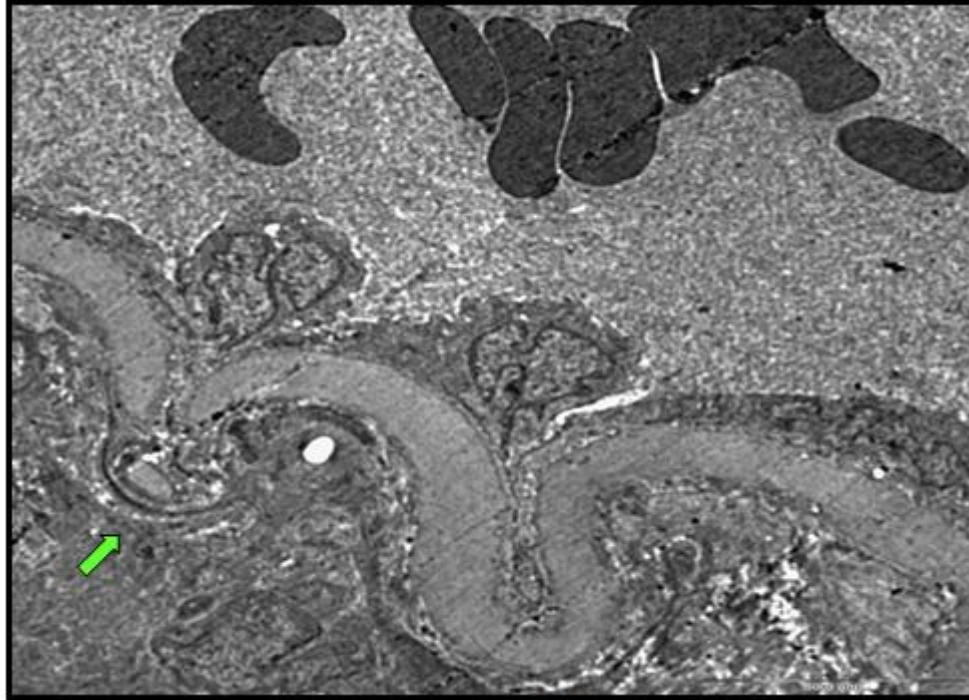
Resim 35. Sham 30 Grubuna ait arter dokusu, BM-endotel-endotel ilişkisi olağan, MEİ düzenli, subendotelial düz kas çekirdeği sağlıklı, lümen (L), endotel hücresi (en), membrana elastika interna (MEİ), TEM x800



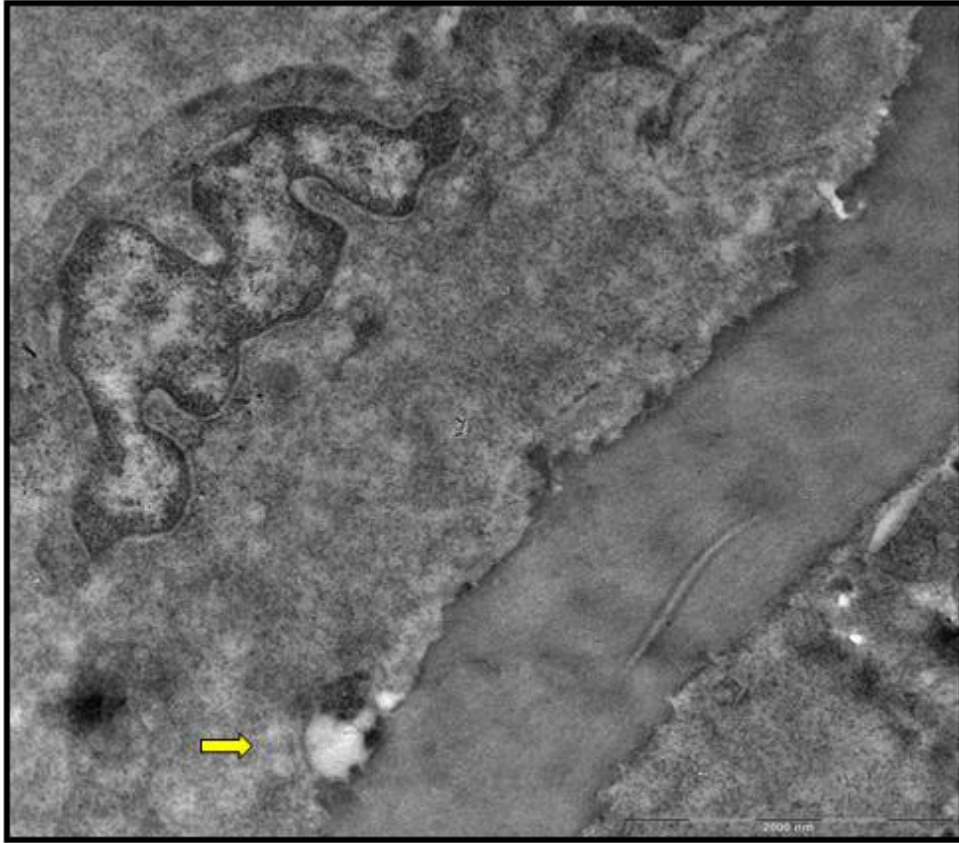
Resim 36. Sham 30 Grubuna ait arter dokusu, , lümen (L) , endotel hücresi (en) , membrana elastika interna (MEİ) , TEM x2000



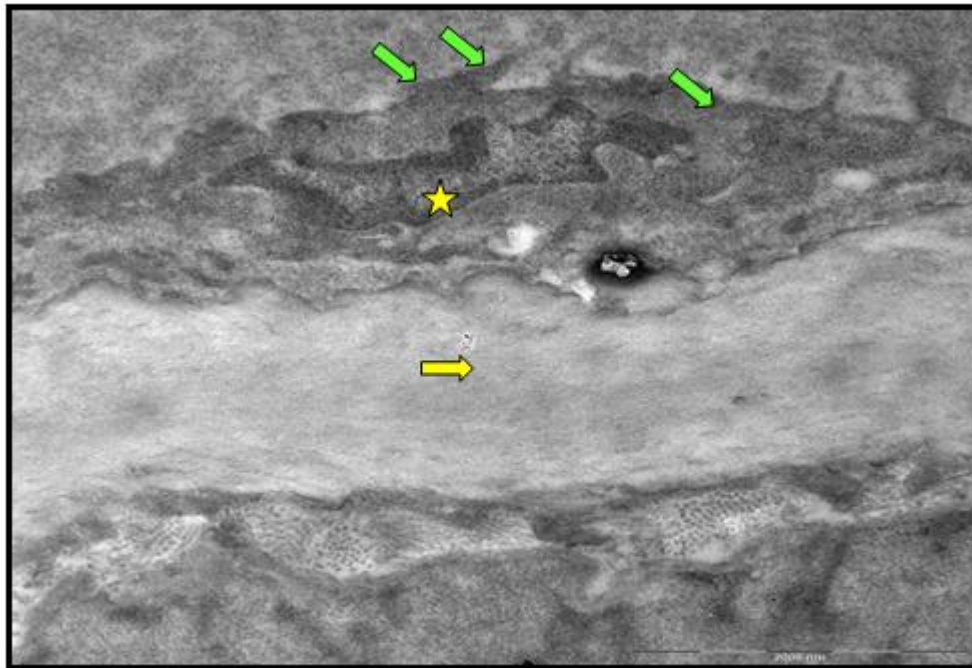
Resim 37: T-5 grubuna ait arter dokusu, endotel içi intrasitoplazmik vakuoller (→), MEİ'da bozulma (→), TEM x630



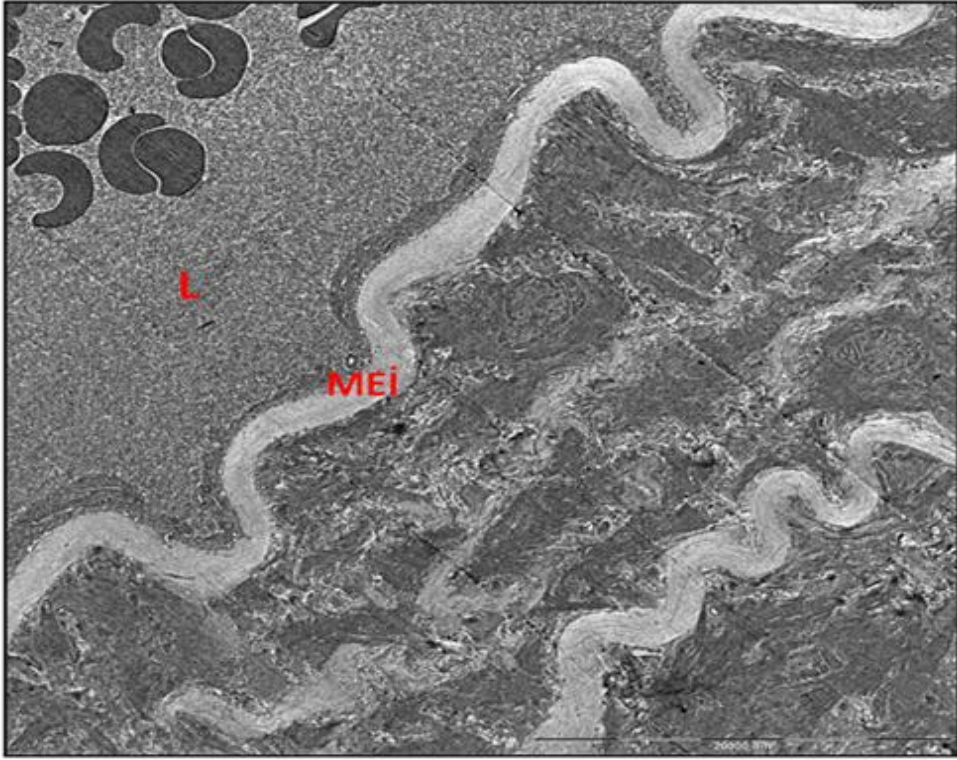
Resim 38. T-5 Grubuna ait arter dokusu, MEİ'da bozulma (→), TEM x1600



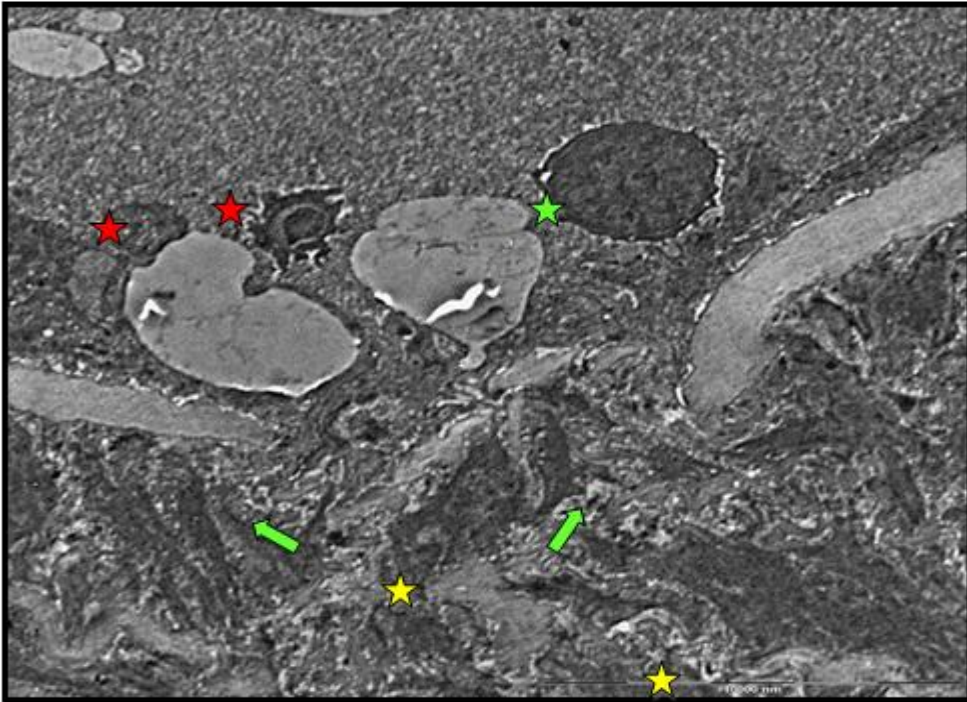
Resim 39. T-5 Grubuna ait arter dokusu, BM'dan ayrılma (→), TEM x5000



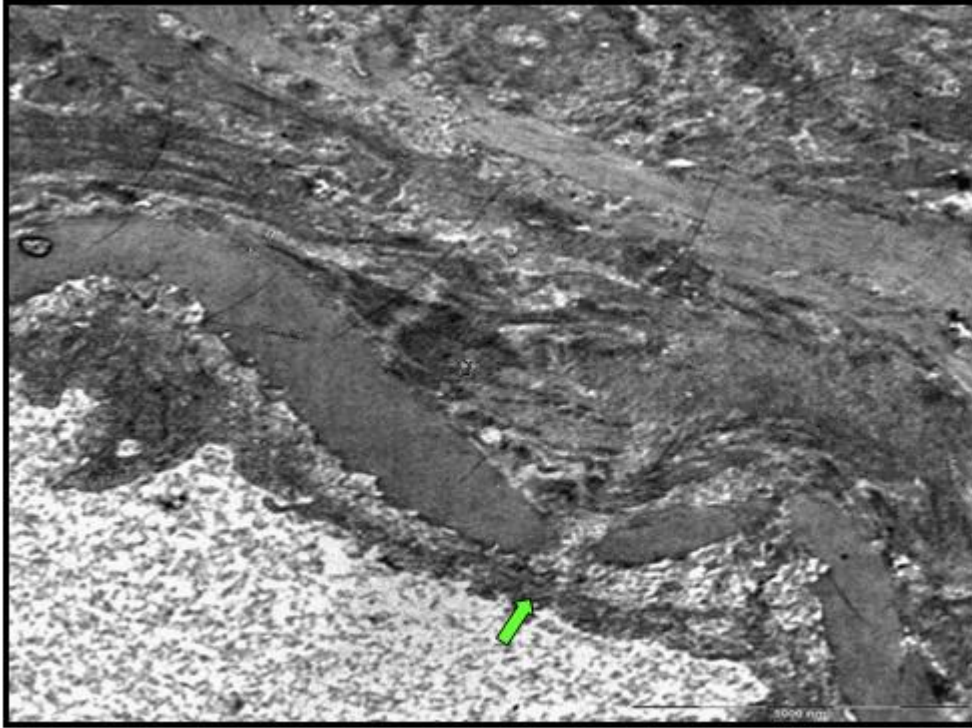
Resim 40. T-5 Grubuna ait arter dokusu heterokromatik çekirdek (★), BM ayrılması (→), plazmalemmada düzensizlik (→), TEM x5000



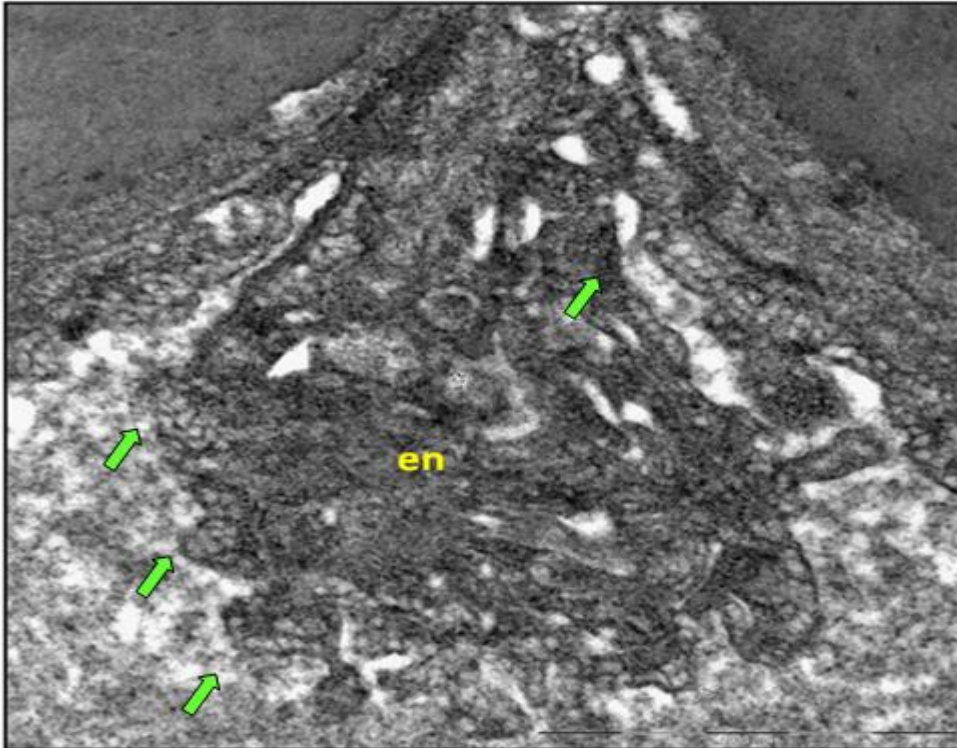
Resim 41. T-30 Grubuna ait arter dokusu, endotel dökülmüş, TEMx630



Resim 42. T-30 Grubuna ait arter dokusu, kopmuş hücre çekirdeği (★), bütünlüğü bozulmuş endotel hücresi (★), MEI'da kopma (→), subendotelial düz kas hücrelerinde elektron dansitede bozulma (★), TEM x1250



Resim 43. T-30 grubuna ait arter dokusu, piknotik nükleus ile ayrılmış endotel, MEİ'da kopma (→), TEM x2000



Resim 44. T-30 grubuna ait arter dokusu, blebleşmiş plazmalemma (→), bozulmuş çekirdek zarı nedeniyle ölüme giden endotel hücresi, endotel (en), TEM x2000

5.TARTIŞMA

Literatürde ilk yanlışıklıkla İA enjeksiyon bildirimini; 1943 yılında, Macintosh ve Heyworth'un (45) tiyopental uygulanan bir olgu sunumudur. Macintosh'un makalesinden günümüze kadar tiyopental en çok incelenen ilaç olmuştur (22,90-92). Yanlışıklıkla İA ilaç uygulamaları, venöz yol sanılarak İA enjeksiyon ve arter kanülüünden İA enjeksiyon olmak üzere iki ana başlıkta toplanmaktadır. Literatürde yanlışıklıkla İA ilaç enjeksiyonları oranının 1/56.000 ile 1/3440 arasında değiştiiği bildirilmiştir (17,22,90). Lundy (91) tiyopental için yanlışıklıkla İA enjeksiyon oranını 1/8000 Dundee (90) tiyopental ve diğer barbitüratlar için bu oranı 1/3500 olarak vermiştir. İA ilaç uygulamalarının çoğu ağır morbidite ile sonuçlanmıştır. Bu nedenle risk faktörlerinin, belirti ve semptomların, geçerli tedavi modellerinin farkında olmak, İV tedavi uygulayan tüm sağlık çalışanları açısından önemlidir. Bu farkındalık, iyatrojenik İA enjeksiyon komplikasyonlarını azaltacaktır (13,17).

Yanlışıklıkla İA ilaç uygulamasının sonuçlarını gözlemlmek için insanlar üzerinde araştırma yapmak etik değildir. Bu nedenle; İA ilaç uygulamalarında hasar mekanizmalarının, sonuçlarının ve tedavi protokollerinin araştırılması hayvanlarda yapılmıştır. İA ilaç uygulamalarının klinik sonuçlarını araştırmak amacıyla en çok kullanılan deney hayvanı tavşanlardır (46,50,51,55-60). Çalışmalarda, insan periferik arter yapısına en yakın damar olması, kolay ulaşılması ve girişimin rahat olması nedeniyle tavşan kulağının arteri seçilmiştir. Biz de literatür bilgileri doğrultusunda çalışmamızı periferik bir arter üzerinde yapmayı amaçladık. Ancak, laboratuvarlarımızda en kolay ulaşılabilen hayvanın sıçan olması ve maliyetinin daha düşük olması nedeniyle ratların femoral arterine girişim yapmayı denedik. Ön çalışmalarımızda; ratların femoral arterlerinin ince olması ve kolay hasarlanması nedeniyle başarılı olamadık. Bu nedenle abdominal aorta üzerinde çalıştık.

Tramadol, tüm dünyada ılımlı ve orta şiddetli ağrılı durumlarda yaygın olarak kullanılmaktadır (26,27). Tramadol, solunum ve kardiyovasküler sistem üzerine yan etkilerinin az olması, güçlü opioidlere göre monitörizasyon gerektirmemesi, koopere olmayan hastada dahi uygulanabilir olması, özel personel eğitimi gerektirmemesi, klinikte yaygın kullanımının nedeni olmuştur (26-28,73,87-89). Tramadol özellikle ilk 24 saatte postoperatif ağrının kontrolünde İM yoldan ve aralıklı bolus, sürekli

infüzyon yöntemleriyle İV yoldan uygulanabilmektedir (87-89).

Günümüze kadar kokain, eroin, levometadon, meperidin, propoksifen gibi opioidlerin İA uygulaması ve sonuçları ile ilgili olgu sunumları yayınlanmıştır (17). Son yıllarda postoperatif ağrı sağaltımı için kullanılan hasta kontrollü analjezi cihazlarının kullanıma girmesi ile opioid kullanımı hız kazanmıştır (27-29). Literatürde meperidin ve propoksifenin İA uygulaması sonucunda gangren geliştiği; eroin ve buprenorfinin İA verilmesine bağlı nekroz oluştuğu; levometadonun İA uygulanmasının şiddetli iskemide sonuçlandığı bildirilmiştir (4,13,17,26,30,31). Yaptığımız literatür taramalarında tramadolün İA uygulanmasıyla ilgili herhangi bir olgu sunumuna ve deneysel çalışmaya rastlamadık. Bu nedenle tramadolün İA uygulanmasının klinik sonuçlarını gözlemek, bu konuya dikkat çekmek ve gerekli özenin gösterilmesini sağlamak amacıyla sıçan arteri üzerindeki etkilerini araştırmayı amaçladık.

Sıçanlarda yapılan araştırmalarda 1-5 mg/kg'lık tramadol dozlarının antinosiseptif doz aralığı olduğu ve 10 mg/kg'lık tramadol dozlarının ise güçlü analjezik doz olarak kullanıldığı bildirilmiştir (76,93-96). Bu yüzden rutin klinik çalışmalarımızda kullandığımız analjezik dozların yanlılıkla İA uygulanması sırasındaki oluşabilecek etkilerini test edebilmek için tramadol dozunu 10 mg/kg olarak kullandık.

İntraarteriyel ilaç enjeksiyonları ile ilgili yayınlanmış olan olgu bildirimlerinde hastanın şikayetlerinin enjeksiyon anında başladığı ve 30. dakikadan sonra klinik bulguların belirginleştiği bildirilmektedir (13,14,17-19,24,25). Ayaz ve ark.'nın (23) yaptıkları tez çalışmasında; sıçanların abdominal aortasına midazolam uygulamasını takiben alınan damar örneklerinde 1. dakika ile 5. dakika hasar düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadığı ancak, 30. dakika örneklerinde meydana gelen histolojik değişikliklerin istatistiksel olarak anlamlı olduğu bildirilmiştir. Biz de çalışmamızda, olgu sunumları ve deneysel araştırmalardaki verileri göz önüne alarak çalışma örneklerimizin alınma zamanlarını efektif olduğu bildirilen 5.dakika ve 30. dakika olarak belirledik.

Çalışmamızdan elde ettiğimiz ışık ve elektron mikroskopisi verilerine göre; Kontrol Grubuna göre her iki Sham Grubunda istatistiksel olarak anlamlı bir hasar saptanmadı. Ancak tramadol, 5. dakikada damar endotelinde belirgin bir hasara, diğer

tabakalarda daha hafif bir hasara neden olurken; 30. dakikada adventisyaya kadar ulaşan ağır bir hasara yol açmıştır. Tüm deneklerde endotelde ayrılma ve hücrelerde dökülme, subendotelial genişleme, media tabakasında ileri düzeyde ödem ve elastik lif düzensizlikleri, adventisyaya tabakasında yaygın hemoraji ve yer yer ayrılmaların olduğu doku bütünlüğünde bozulmalar gözlemlendi. Bu bulgular bize yanlılıkla İA tramadol uygulamasının zamana bağlı olarak artan düzeyde arter hasarlanmasına yol açtığını göstermektedir. 30. dakika sonuçlarının anlamlı düzeyde arter hasarına neden olması etkilenen doku ve uzuv hasarına yol açabilen ciddi morbidite ile sonuçlanabileceğini düşündürmektedir.

Literatürde İA enjeksiyonlardan kaynaklanan doku hasarının birçok mekanizması bildirilmiştir (17,44-47,50-53,55-60). Patogenezi açıklamaya yönelik araştırmalara göre tüm ilaçlar aynı mekanizma ile iskemiye yol açmamaktadır. Bazıları kristalizasyona yol açarken, bazıları endotele direk toksik etki yapmaktadır. Ancak, İA ilaç uygulaması patogenezi için olası tüm mekanizmalardan bağımsız olarak tromboz ortak bir son nokta olarak görünmektedir (17).

2003 yılında rasemik tramadol karışımının nitrik oksit oluşumu ve damar düz kasına direkt etki ile tavşan aortunda vasküler relaksasyona neden olduğu tanımlanmıştır(97). 2005 yılında Raimundo ve ark.'nın (98) gerçekleştirdiği tramadolün ratlarda in vitro hangi enantiomerinin stereoselektif olarak aort kökünde dilatasyon yaptığının ve arteriel kan basıncı üzerine etkilerinin araştırıldığı bir çalışmada; tramadol tarafından oluşturulan vazodilatasyonun, (+)-tramadolün stereoselektif etkisine bağlı olduğu ve bu etkinin μ reseptörleri ve parsiyel olarak da endotele bağımlı olarak ortaya çıktığını bildirmişlerdir. Bu çalışmada (+)-tramadolün aksine , (-)-tramadol sistolik, diyastolik ve ortalama arteriel basınçlarda artışa yol açmış ve bu etkinlik de noradrenalin alımının inhibe edilmesi ve noradrenalin etkinliğinin artmasına bağlı olarak adrenerjik sinir stimülasyonu ile açıklanmıştır. Diğer çalışmalarda Raimundo'yu destekler niteliktedir (99-101). Bu bilgiler bizi tramadolün İA hasar teorilerinden “norepinefrin aracılı vasospazm” ve “venöz konstriksiyon” teorilerinden uzaklaştırmıştır. Bununla birlikte, bizim literatür bilgilerimiz tramadolün İA uygulamasının oluşturduğu arter hasarının olası mekanizmasını açıklayabilme konusunda yetersizdir. Yaptığımız literatür taramalarında tramadolün

pH değeri ve kristalleşme özellikleri gibi farmakolojik bilgilerine ulaşamadık. Hastanemizde Biyokimya AD laboratuvarında bulunan pH ölçüm cihazı (Selecta pH 2005) ile tramadol'ün pH'ının 6.64 olduğunu saptadık. Elimizdeki imkanlarla tramadolün kristalleşmesi, yağda çözünürlüğü vb. diğer özelliklerini saptayamadık. Bu nedenle elde ettiğimiz veriler tramadolün hasar mekanizmasını açıklamaktan uzaktır. Tramadol ile oluşan bu arter hasarının mekanizması, sonuçları ve tedavi seçeneklerinin ayrı çalışmaların hedefi olması gerektiği kanaatindeyiz.

Sonuç: Yanlışlıkla artere uygulanan tramadol sıçanların arterleri üzerinde ciddi hasara neden olmaktadır. Analjezi amacıyla tramadol kullanan klinisyenlerin yanlışlıkla İA tramadol uygulaması konusunda dikkatli olmaları ve önlem protokolleri oluşturmaları gerekmektedir. Tramadolün İA hasar mekanizmalarının anlaşılabilmesi ve tedavi protokollerinin oluşturulabilmesi için daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

6. KAYNAKLAR

1. Nobel Tıp Kitapevleri, Oktay Ş. Lippincott's Illustrated Reviews: Farmakoloji , ikinci baskı, 1998:Bölüm1:1-5.
2. Fogel RI, Prystowsky EN. American Heart Association "Advance Cardiac Life Support" 1999;13:1-31.
3. Ming-Yang Chang and Ja-Liang Lin. Irreversible ischemic hand following intraarterial injection of zolpidem powder. Journal of Toxicology Clinical Toxicology 2003;41:1025-1028.
4. Coughlin PA and Mavor AID. Arterial consequences of recreationaldu. Eur J Vasc Endovasc Surg 2006;32:389-396
5. Funk L, Grover D, De Silva H. Compartment syndrome of the hand following Intraarterial injection of heroin. Journal of Hand Surgery 1999;24:366-367.
6. Ipaktchi K, Ipaktchi R, Niederbichler AD, Vogt PM at al. Unrecognized hand ischemia after intraarterial drug injection. Patient Safety in Surgery 2008;2:32.
7. Bhabra MS, Meshikhes AN, Thomson GJL, Craig P.at al. Intraarterial temazepam: an important cause of limb ischemia in intravenous drug abusers. Eur J Vasc Surg 1994;8:240-242.
8. Giudice PD, Vandebos F, Boissy C, Cua E at al. Cutaneous complications of direct intra-arterial injections in drug addicts. Acta Derm Venereol 2005;85:451-452.
9. Mullan MJ, Magowan H, Weir CD. Femoral artery necrosis due to parenteral intravascular drug misuse. Ulster Med J 2008;77:203-204.
10. DiLuna ML, Bydon M, Gunel M. Complications from cervical intra-arterial heroin injection. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2007 ;78:1198-1200.
11. McNaughton WG, Swann IJ. Inadvertent subclavian artery puncture in an intravenous drug abuser . J Accid EmergMed 1996;13:359-361.
12. McLean CR, Cheng KS, Clifton MA. Fatal case of accidental intra-arterial phenytoin injection. Eur J Vasc Endovasc Surg 2002;23:378-379.
13. Ghouri AF, Mading W, Prabaker K. Accidental intraarteriel drug injections via intravascular catheters placed on the dorsum of the hand. Anesth Analg 2002; 95: 487-491.

14. Saad S, Horn J. Accidental intra-arterial injection of midazolam and pethidine during endoscopy. *Endoscopy* 2007;39:198-199.
15. Sasaki K, Nozaki M, Aiba H, Isono N. A rare variant of the radial artery: clinical considerations in raising a radial forearm flap. *Br J Plast Surg* 2000;53:445–447.
16. Topazian RG. Accidental intra-arterial injection a hazard of intravenous medication. *J Am Dent Assoc* 1970;81:410-414.
17. Sen S, Chini EN and Brown MJ. Complications after unintentional intra-arterial injection of drugs; risks, outcomes and management strategies. *Mayo Clin Proc* 2005;80:783-795.
18. Katrancioğlu N, Manduz Ş, Sanrı US, Karahan O, Berkan Ö. Accidental intra-arterial diazepam injection. *Cumhuriyet Med J* 2010;32:368-370.
19. Mirzatolooei F, Afshar MA. Intravenous injection of diazepam to cubital vein can be complicated by accidental intra-arterial penetration and gangrene. *Archives of Iranian Medicine*. 2008;11: 469-471.
20. Gürbüz JM, Gürnlüoğlu R, Özdoğmuş Ö and Yalın A. Unique case of trifurcation of the brachial artery . *Clinical Anatomy* 2002;15:224–227.
21. Khan ZH. An accidental intra-arterial injection of thiopental on the dorsum of the foot. *Acta Anesthesiol Taiwan* 2004;42:55-58.
22. Cohen SM. Accidental intra-arterial injection of drugs. *Lancet*.1948;255:409-417.
23. Ayaz A. ,Sıçanlarda midazolam'ın intraarteryel uygulaması sonucunda damar duvarında oluşan zedelenmenin lidokain ve papaverin ile tedavisinin histopatolojik olarak değerlendirilmesi. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Uzmanlık Tezi, Ankara;2008.
24. Treiman GS, Yellin AE, Barlow WE, Treiman RL at al. An effective treatment propofol for intraarterial drug injection. *J Vasc Surg* 1990;12:456-465.
25. Mitani S, Ishiyama T and Matsukawa T. Inadvertent intraarterial injection of propofol in a patient under general anesthesia. *J Anesth* 2009;23:307.
26. Rautio R, Keski-Nisula L. Inadvertent intra-arterial drug injections: The Role of Angiographic and Clinical Findings. *Acta Radiologica* 2006;47:554-558.
27. Lee C.R, McTavish D., Sorkin E.M. Focus on tramadol , *Drugs* 1993;2:313-340.

- 28.** Scott J.L., Perry C.M. Tramadol: A review of its use in perioperative pain. *Drugs* 2000;1:139-176.
- 29.** Atim A, Deniz S, Orhan ME, Sızlan A. Postoperatif hasta kontrollü analjezide bir kliniğin deneyimleri. *Ağrı* 2009; 21:155-160.
- 30.** Gouny P, Gaitz JP, Vayssairat M. Acute hand ischemia secondary to intraarterial buprenorphine injection: Treatment with Iloprost and Dextran-40. *Angiology* 1999;50:605.
- 31.** Dodd T J, Scott R N, Woodbum K R, Going J J; Limb ischaemia after intra-arterial injection of temazepam gel. *J Clin Pathol* 1994;47:512-514.
- 32.** Junqueira LC. Carneiro J. Kellley RO. Basic Histology, 'The Circulatory Systems', Chapter 11, Appleton & Lange/Prentice Hall Publishing Division, seventh edition. Connecticut, 1992, s.216-231.
- 33.** Keen JA. 1961. A study of the arterial variations in the limbs, with special reference to symmetry of vascular patterns. *Am J Anat* 108:245-261.
- 34.** Hamilton WJ, Mossman HW. 1972. Hamilton, Boyd and Mossman's human embryology. Prenatal development of form and function. 4th Ed. Baltimore: Williams & Wilkins. P 267-271.
- 35.** Fadel RA, Amonoo-Kuofi HS. The superficial ulnar artery: development and surgical significance. *Clin Anat* 1996; 9:128-132.
- 36.** Srivastava SK, Pande BS. Anomalous pattern of median artery in the forearm of Indians. *Acta Anat* 1990;138:193-194.
- 37.** Anagnostopoulou S, Venieratos D. An unusual branching pattern of the superficial brachial artery accompanied by an ulnar nerve with two roots. *J Anat* 1999;195:471-476.
- 38.** Revol MP, Lantieri L, Loy S, Guerin-Surville H. Vascular anatomy of the forearm muscles: a study of 50 dissections. *Plast Reconstr Surg* 1991;88:1026-1033.
- 39.** Gonzalez-Compta X. Origin of the radial artery from the axillary artery and associated hand vascular anomalies. *J Hand Surg* 1991;16:293-296.
- 40.** Wood SJ, Abrahams PH, Sanudo JR, Ferreira BJ. Bilateral superficial radial artery at the wrist associated with a radial origin of a unilateral median artery [letter]. *J Anat.* 1996;189:691-693.

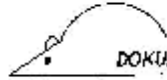
41. Hager DL, Wilson JN. Gangrene of the hand following intra-arterial injection. *Arch Surg.* 1967;94:86-89.
42. Kaplan EB, Spinner M. Kaplan's Functional and Surgical Anatomy of the Hand. 3rd ed. Philadelphia, Pa: Lippincott; 1984.
43. Kessell G, Barker I. Leg ischaemia in an infant following accidental intra-arterial administration of atracurium treated with caudal anaesthesia. *Anaesthesia.* 1996;51:1154-1156.
44. Zveibil FR, Monies-Chass I, Accidental intra-arterial injection of ketamine. *Anaesthesia,* 1976;31:1084-85.
45. Macintosh RR, Heyworth PA. Intra-arterial injection of pentothal. *Lancet.*1943;2:571.
46. Knilland RL, Evans D; Pathogenesis of gangrene following intra-arterial injection of drugs. *Canad Anaesth Soc J* 1975; 22:637-646
47. Waters J. Intra-arterial thiopental: a physico-chemical phenomenon.*Anaesthesia.* 1966;21:347-356.
48. Arquilla B, Gupta R, Gernshiemer J, Fischer M. Acute arterial spasm in an extremity caused by inadvertent intra-arterial injection successfully treated in the emergency department. *J Emerg Med.* 2000;19:139-143.
49. Jones NC. Inadvertent intra-arterial injection of drugs: why does it stil occur? *Br J Intensive Care.* 1995;5:166-168.
50. Burn JH, Hobbs R. Mechanism of arterial spasm following intra-arterial injection of thiopentone. *Lancet.* 1959;1:1112-1115.
51. Kinmonth JB, Shepherd RC. Accidental injection of thiopentone into arteries: studies of pathology and treatment. *BMJ.* 1959;2:914-918.
52. Brown SS, Lyons SM, Dundee JW. Intra-arterial barbiturates: a study of some factors leading to intravascular thrombosis. *Br J Anaesth.* 1968;40:13-19.
53. Waters DJ: Intra-arterial thiopentone. *Anesthesiology* 1960;;21:346-348
54. BG Fikkers, EW Wuis, MH Wijnen. Intraarterial Injection of Anesthetic Drugs *Anesth Analg* 2006;103:792-794
55. Engler HS, Freeman RA, Kanavage CB, Ogden LL, Production of gangrenous extremities by intra-arterial injections. *Am Surg.*1964;30:602-607.

- 56.** Maxwell TM, Olcott C IV, Blaisdell FW. Vascular complications of drug abuse. *Arch Surg.* 1972;105:875-882.
- 57.** Ryan JJ, Hoopes JE, Jabaley ME. Drug injection injuries of the hands and forearms in addicts. *Plast Reconstr Surg.* 1974;53:445-451.
- 58.** MacPherson RD, McLeod LJ, Grove AJ. Intra-arterial thiopentone is directly toxic to vascular endothelium. *Br J Anaesth.* 1991;67:546-552.
- 59.** Ellertson DG, Lazarus HM, Auerbach R. Patterns of acute vascular injury after intra-arterial barbiturate injection. *Am J Surg.* 1973;126:813-817.
- 60.** MacPherson RD, Rasiah RL, McLeod LJ. Intraarterial propofol is not directly toxic to vascular endothelium. *Anesthesiology* 1992;76:967-71.
- 61.** Duggan M, Braude BM. Accidental intra-arterial injection through an intravenous cannula on the dorsum of the hand . *Blackwell Publishing Ltd Pediatric Anesthesia* 2004;14: 610–61.
- 62.** Kumar MR. Multiple arterial variations in the upper limb of a south indian female cadaver. *Clinical Anatomy* 2004;17.233–235.
- 63.** BLS Ang. Prolonged Cutaneous Sequelae After Intra-arterial Injection of propofol. *Singapore Med J.* 1998;39:124-126.
- 64.** Simon RW, Pfammatter T, Amann-Vesti BR. Accidental intraarterial cocaine injection. *Journal of Vascular and Interventional Radiology* 2008;19:1124-1125.
- 65.** Murphy EJ. ; Intra-arterial injection of metoclopramide, midazolam, propofol and pethidine . *Anaesth Intensive Care.* 2002;30:367-369.
- 66.** Lehavi A, Sandler A, Netzer A, Katz Y. Vascular injury following accidental intra-arterial injection of clindamycin. *Minerva Anestesiol* 2011;77:468-469.
- 67.** Goldenberg I, Bahar A, Yosipovitch Z. Gangrene of the upper extremity following intra-arterial injection of drugs. A case report and review of the literature. *Clin Orthop* 1984;188:223-229
- 68.** Gorman A, Dearlove OR. Intraarterial atracurium followed by difficult intubation in a child with congenital muscular dystrophy. *Pediatric Anesthesia* 1999;9:277-280.
- 69.** Joshi G, Tobias JD. Intentional use of intra-arterial medications when venous access is not available . *Pediatric Anesthesia* 2007;17:1198-1202.

- 70.** Raffa RB, Friderichs E. Profile of tramadol and tramadol analog. In: C. Bountra, R. Munglani, K. Schmidt, Editors. Pain-Current Understanding, Emerging Therapies, and Novel Approaches to Drug Discovery. New York: Marcel Dekker, 2003:731-742.
- 71.** Bamigbade TA, Langford RM: The clinical use of tramadol hydrochloride. Pain Reviews 1998;5:155-182.
- 72.** Raffa RB, Friderichs E, Reimann W, et al. Opioid and nonopioid components independently contribute to the mechanism of action of tramadol, an 'atypical' opioid analgesic. J Pharmacol Exp Ther 1992;260:275-285.
- 73.** Keskinbora K, Aydın I. Atipik opioid analjezik: Tramadol. Ağrı 2006 :18: 5-19
- 74.** Raffa RB, Friderichs E, Reimann W: Complementary and synergistic antinociceptive interaction between the enantiomers of tramadol. J Pharmacol Exp Ther 1993; 267: 331-340.
- 75.** Goeringer KE, Logan BK, Christian GD. Identification of tramadol and its metabolites in blood from drug-related deaths and drug-impaired drivers. J Anal Toxicol 1997;21:529-537.
- 76.** Kara HC. Ratlarda antinosisitif dozlarda tramadolün kan glikoz düzeyi üzerine etkisi. 9 Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Umanlık Tezi, İzmir;2003.
- 77.** Dayer P, Desmeules J, Collart L. Pharmacology of tramadol. Drugs 1997; 53: 18-24.
- 78.** Robert B. Raffa, Ph.D. Tramadol Pharmacology Relevant to Drug Abuse Assessment June 21, 2007 <http://www.canadianpainsociety.ca> Erişim:01.07.2012.
- 79.** Debbie Myers, Tramadol, Seminars in Avian and Exotic Pet Medicine Volume 14, Issue 4 , Pages 284-287, October 2005.
- 80.** Rojas-Corrales MO, Gibert-Rahola J, Mico JA: Tramadol induces antidepressant-type effects in mice. Life Sci 1998; 63: 175-180.
- 81.** Pang WW, Mok MS, Chang DP, Huang MH: The peripheral analgesic effect of tramadol in reducing propofol injection pain: a comparison with lidocaine. Reg Anesth Pain Med 1999; 24: 246-249.
- 82.** Pang WW, Mok MS, Chang DP, Huang MH: Local anesthetic effect of tramadol, metocopramide, and lidocaine following intradermal injection. Reg Anesth Pain Med 1998; 23: 580-583.

- 83.** Tsai YC, Won SJ: Effects of tramadol on T lymphocyte proliferation and natural killer cell activity in rats with sciatic constriction injury. *Pain* 2001; 92: 63-69.
- 84.** Mannion S, Callaghan O, Murphy DB, Shorten GD: Tramadol as adjunct to psoas compartment block with levobupivacaine 0.5%: a randomised double-blinded study. *Br J Anaesth* 2005; 94: 352-356.
- 85.** Robaux S, Blunt C, Viel E, Cuvillon P: Tramadol added to 1.5% mepivacaine for axillary brachial plexus improves postoperative analgesia dose dependently. *Anaesth Analg* 2004; 98: 1172-1177.
- 86.** Lintz W, Barth H, Osterloh G, Schmidt-Böthelt E: Bioavailability of enteral tramadol formulations. *Arzneimittel- Forschung/Drug Research* 1986;36:1278-1283.
- 87.** D.J.R. Duthie, Remifentanyl and tramadol. *British Journal of Anaesthesia* 1998;81:51-57
- 88.** Dauber A, Ure BM, Neugebauer E, Schmitz S, Troidl H: Zur inzidenz postoperativer schmerzen auf chirurgischen normalstationen. *Anaesthesist* 1992; 81: 737-741.
- 89.** Spacek A: Kombinations-Infusionsanalgesie: Eine alternative zur PCA?. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 1999; 34:363-366.
- 90.** Dundee JW. Thiopental and other barbiturates. *Int Anesthesiol Clin.*1956:197-243
- 91.** Lundy JS. *Clinical Anaesthesia*. Philadelphia, Pa: WB Saunders Co;1942:542.
- 92.** Mazumder JK, Metcalf IR, Holland AJ. Inadvertant intra-arterial injection of thiopentone. *Can Anaesth Soc J.* 1980;27:395-398.
- 93.** Myers D. Tramadol. *Seminars in Avian and Exotic Pet Medicine.* 2005;14:284-287.
- 94.** Nuggehally R, Rinivas S . A Case Study of intravenous Tramadol. *J. Pharm. Sci. & Res.* Vol.3; 2011:1368-1372.
- 95.** Kumar R, Pehrson R, Christoph T, Friderichs E. Actions of tramadol on micturition in awake, freely moving rats. *British Journal of Pharmacology* 2003; 139: 741–748.
- 96.** Horst Beier,¹ María J. Garrido T.C, Dirk K. The Interaction Between Tramadol and its Active Metabolite on H-Opioid Agonism and Monoamine Reuptake Inhibition, in the Rat . *Pharmaceutical Research* 2008; 25:1789-1797.

- 97.** Kaya, T., Gursoy, S., Karadas, B., Sarac, B., Kafali, H..High-concentration tramadol-induced vasodilation in rabbit aorta is mediated by both endothelium-dependent and -independent mechanisms. *Acta Pharmacol. Sin* 2003; 5: 385–389.
- 98.** Montani R.J, Sudo R.T, Pontes L.B, Antunes F. In vitro and in vivo vasodilator activity of racemic tramadol and its enantiomers in Wistar rats. *European Journal of Pharmacology*,2006;530:117–123.
- 99.** Montani R.J, Pontes L.B, Antunes F, Sudo R.T. Comparative effects of tramadol on vascular reactivity in normotensive and spontaneously hypertensive rats. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology* 2008; 35: 1197–1203.
- 100.** Hyoung-Chan Cho MD, Ju-Tae Sohn MD, Kyeong-Eon Park MD, Il-Woo Shin. Inhibitory effect of tramadol on vasorelaxation mediated by ATP-sensitive K⁺ channels in rat aorta *Can J Anesth* 2007;54: 453–460.
- 101.** Medei E, Montani R.J, José Hamilton M. Inhibition of L-type Calcium Current by tramadol and Enantiomers in Cardiac Myocytes from Rats *Arq Bras Cardiol* 2011;97:324-330.

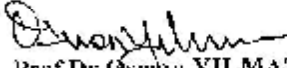


Toplantı No : 10/04/2012
Toplantı Tarihi : 02 Mart 2012

Sayın, Yard.Doç.Dr.Aydın TAŞDÖĞEN
Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı

14/2012 Protokol No'lu; Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Yard.Doç.Dr.Aydın TAŞDÖĞEN'in yürütücüsü olduğu "Sıçanlarda tramadolün intraarteriyel uygulamasına damar duvarına etkilerinin değerlendirilmesi" isimli projede; gönderilen belgeler incelenerek uygun bulunmuştur.

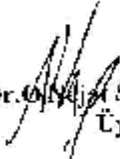
Bilgilerinizi ve gereğini rica ederiz.

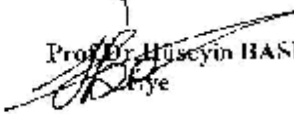

Prof.Dr. Osman YILMAZ
Hayvan Deneyleri Yerel Etik
Kurul Başkanı


Prof.Dr.A.Necati GÖKMEN
Başkan Yardımcısı

Prof.Dr. Alper SOYLU
Üye (Topl.katılmadı)

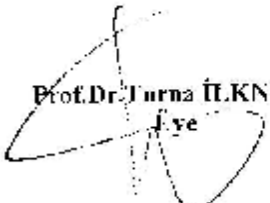

Prof.Dr. Ayşe GELAL
Üye


Prof.Dr. Ömer SARTOSMANOĞLU
Üye


Prof.Dr. Hüseyin BASKIN
Üye

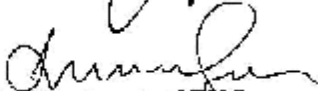
Prof.Dr. Abdullah KUMRAL
Üye (Topl.katılmadı)

Prof.Dr. Cülgün OKTAY
Üye(Topl.katılmadı)

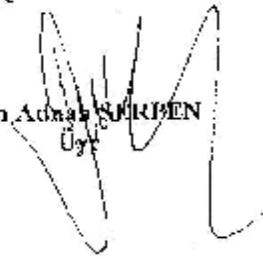

Prof.Dr. Fırna İ.KNUR
Üye

Doç.Dr. Halper SAHRİYANIK
Üye

Doç.Dr. Tonay İNCEBOZ
Üye


Prof.Dr. Şermin GENÇ
Üye

Ayşe Nur HALİN
Üye


Vtr. Hekim Adnan SURPEN
Üye