



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

REJYONEL İNTRAVENÖZ ANESTEZİ YAPILAN
HASTALARDA UYGULANAN FARKLI TEKNİKLERİN
ELEKTROKARDİYOGRAM ÜZERİNDEKİ ETKİLERİNİN
KARŞILAŞTIRILMASI

DR. GÖKÇE AKMAN KÖSE

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DÜZCE-2014



T.C.

DÜZCE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI

**REJYONEL İNTRAVENÖZ ANESTEZİ YAPILAN
HASTALARDA UYGULANAN FARKLI TEKNİKLERİN
ELEKTROKARDİYOGRAM ÜZERİNDEKİ ETKİLERİNİN
KARŞILAŞTIRILMASI**

DR. GÖKÇE AKMAN KÖSE
TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
YARD. DOÇ. DR. İLKNUR SÜİDİYE ŞEKER

DÜZCE-2014

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerini esirgemeyen ve tezimin her aşamasında destek olan tez danışmanım Yard. Doç. Dr. İlknur Suidiye Şeker başta olmak üzere; Prof. Dr. Onur Özlü'ye, Doç. Dr. Yavuz Demiraran'a, Doç. Dr. Abdulkadir İskender'e, Yrd. Doç. Dr. Gülbin Yalçın Sezen'e ve Uzm. Dr. İbrahim Karagöz'e;

Düzce Üniversitesinde her zaman karşılıklı saygı, sevgi, samimiyet ve hoşgörüyü dayalı ilişkilerle çalıştığım asistan arkadaşlarıma, anestezi teknisyenlerine ve tüm yoğun bakım ekibine;

Tez çalışmalarımın yapılması sırasında desteklerini esirgemeyen Ortopedi ve Travmatoloji Bölümü ve Plastik ve Rekonstrüktif Cerrahi Bölümü ekiplerine;

Hayatımın her safhasında yardım ve desteğini esirgemeyen fedakâr anneme ve babama, her durumda hep yanımda olan eşim Halil İbrahim Köse'ye;

Asistanlığımın 2. Yılında aramıza katılan, kendisine ayırmam gereken zamanda çalışmak zorunda olduğum, en önemli neşe ve huzur kaynağım biricik kızım Ravzanur'uma çok teşekkür ederim.

Dr. Gökçe AKMAN KÖSE

ÖZET

Rejyonel İntravenöz Anestezi (RİVA) ön kol ve eldeki cerrahi operasyonlarda sıklıkla kullanılan bir tekniktir. Lidokain RİVA'da kullanılan bir lokal anestetik ajandır. RİVA'da aynı zamanda lokal anestetik ajanlarla birlikte adjuvan ilaçlardan da yararlanılabilir. Adjuvan ilaçların en büyük rolü anestezi süresinin uzatılması, etkinliğin artırılması ve postoperatif analjezinin sağlanmasıdır. Kullanılabilen adjuvan ajanlar opioidler, klonidin, neostigmin, baklofen, ketamin, kas gevşeticiler, parasetamol, magnezyum ve ketorolağı içermektedir.

Geçen on yıl boyunca rejyonel anestetik işlemlerin yer aldığı riskler ve yararlar eleştirel olarak değerlendirilmiştir. Bazı makalelerde bu prosedürün uygulanması esnasındaki potansiyel ani elektrokardiyografik değişiklikler, bradikardi ve kardiyak arrest bile gelişebileceği vurgulanmıştır.

Bizim çalışmamızda rejyonel intravenöz anestezi uygulamalarında lidokain ve lidokain + ketamin'in kardiyovasküler sistem üzerine olan etkilerini değerlendirmeyi planladık.

Anahtar Kelimeler: RİVA, Ketamin, Lidokain, EKG

ABSTRACT

Regional intravenous anesthesia is a technique which frequently used for surgical procedure which performe on forearm and hand. Lidocaine is a local anesthetic agent which is used for RIVA. RIVA is also performed utilizing a local anesthetic combined with an adjunctive agent. A major role of adjunctive agents are to improve the efficacy, prolonged the duration of anesthesia and postoperative analgesia. Possible adjunctive agents include opioids, clonidine, neostigmine, baclofen, ketamine, muscle relaxants, paracetamol, magnesium and ketorolac.

During the past decade a very critical appraisal of risk and benefits of regional anesthetic procedures has token place. There are some articles rice the noticed that potential abrupt electrocardiographic change's, bradycardi and even cardiac arrest may devoloped during this administration procedures.

In our study, we planned that to evaluate the effect of lidocaine and lidocaine + ketamine on cardiovascular system at regional intravenous anesthesia procedures.

Keywords: RIVA, Ketamine, Lidocaine, ECG

İÇİNDEKİLER

Sayfalar

ÖNSÖZ.....	I
ÖZET	II
İNGİLİZCE ÖZET (ABSTRACT).....	III
İÇİNDEKİLER.....	IV
SİMGE VE KISALTMALAR	V
ŞEKİLLER LİSTESİ	VI
TABLolar LISTESİ.....	VII
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. REJYONEL İNTRAVENÖZ ANESTEZİ “RİVA”	4
2.1.1. Tarihçe	4
2.1.2. Endikasyonları	5
2.1.3. Kontrendikasyonları.....	6
2.1.4. Avantajları.....	6
2.1.5. Dezavantajları	7
2.1.6. Komplikasyonları	8
2.1.7. Etki Mekanizması	9
2.1.8. RİVA Tekniği	10
2.2. LOKAL ANESTEZİKLER	21
2.2.1. Sinir Liflerinin Yapısı.....	22
2.2.2. Uyarı İletimi.....	25
2.2.3. Lokal Anesteziklerin Etki Mekanizması	25
2.2.4. Kimyasal Yapı	27
2.2.5. Stereokimyasal Yapı	27
2.2.6. İyonizasyon.....	27
2.2.7. Yağda çözünürlük	28
2.2.8. Proteine Bağlanma	28
2.2.9. Absorbsiyon ve Dağılım	29

2.2.10. Metabolizma ve Atılım	29
2.2.11. Ester lokal anestezikler	30
2.2.12. Amid Lokal Anestezikler	31
2.2.13. Lokal Anestezi Toksisitesi	37
2.2.14. RİVA'da Lokal Anestezik Seçimi	39
2.3. RİVA'DA KULLANILAN ADJUVAN MADDELER	41
2.3.1. Ketamin	42
2.3.2. Ketamin'in Sistemler Üzerine Etkileri	46
2.4. EKG	50
2.4.1. EKG Dalgaları ve Özellikleri	53
3. BİREYLER VE YÖNTEM	59
4. BULGULAR	61
5. TARTIŞMA	74
6. KAYNAKLAR	82

SİMGELER VE KISALTMALAR

RİVA:	Rejyonel İntravenöz Anestezi
ASA:	American society of anesthesiologists
EKG:	Elektrokardiyogram
EEG:	Elektroensefalografi
SVB:	Santral Venöz Basınç
SSS:	Santral Sinir Sistemi
KVS:	Kardiyovasküler Sistem
BMI:	Body Mass Index
NSAID:	Non Steroid Antienflamatuar İlaç
SAB:	Sistolik Arter Basıncı
DAB:	Diastolik Arter Basıncı
KTA:	Kalp Tepe Atım Hızı
OAB:	Ortalama Arter Basıncı
SPO2:	Periferik Oksijen Satürasyonu
TUR10:	Turnike Sonrası Onuncu Dakika
AV Düğüm:	Atriyoventriküler Düğüm
mmHg:	Milimetre civa
Opsüre:	Operasyon Süresi
mg:	Miligram
mL:	Mililitre
cm:	Santimetre
dk:	Dakika
Ca :	Kalsiyum
Na:	Sodyum
K:	Potasyum

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil No	Sayfa No
Şekil 2.1. Damar yolu açıklığının sağlanması	11
Şekil 2.2. Turnikenin bağlanması.....	12
Şekil 2.3. Venöz sistemin boşaltılması	13
Şekil 2.4. Esmarch bandajının uygulanması.....	13
Şekil 2.5. Turnikenin şişirilmesi.....	14
Şekil 2.6. Lokal anestezi enjeksiyonu	16
Şekil 2.7. Myelinli Sinir Lifi.....	23
Şekil 2.8. Sinir lifinin yapısı	24
Şekil 2.9. Lidokainin moleküler yapısı	31
Şekil 2.10. Prilokain'in Kimyasal Yapısı	35
Şekil 2.11. Lokal anesteziğin kimyasal yapısı	36
Şekil 2.12. Lokal anestezi toksisitesinin ilerleyişi	37
Şekil 2.13. Ventrikül kasında aksiyon potansiyeli eğrisi.....	50
Şekil 2.14. EKG Dalgaları.....	52
Şekil 2.15. QT aralığında kısalma ve uzama EKG örnekleri.....	58

TABLolar LİSTESİ

Tablo No	Sayfa No
Tablo 2.1. Lokal Anestezik Ajanların Farmakokimyasal Özellikleri	21
Tablo 2.2. Lokal Ester ve Amid Grubu Lokal Anestezikler Arasındaki Farklar	22
Tablo 2.3. Sinir liflerinin sınıflandırılması.....	24
Tablo 2.4. RİVA'da kullanılan lokal anestezikler ve dozları.....	40
Tablo 2.5. Standart 12 derivasyonlu bir çekimde elektrod yerleşim yerleri.....	51
Tablo 2.6. EKG yardımıyla bilgi edinilebilen durumlar.....	53
Tablo 2.7. Elektrokardiyogramdaki dalgalar ve aralıkların normal değerleri	53
Tablo 2.8. QRS Kompleksi	55
Tablo 2.9. QT Aralığını Uzatan ve Kısaltan Durumlardan Bazıları	58
Tablo 4.1. Demografik Veriler Bakımından Lidokain + Ketamin ve Lidokain'in Gruplararası Karşılaştırılması	61
Tablo 4.2. Operasyon ve Turnike Süresi Bakımından Lidokain + Ketamin ve Lidokain'in Gruplararası Karşılaştırılması.....	61
Tablo 4.3. Kan Basıncı, Kalp Tepe Atımı ve SPO2 Bakımından Lidokain + Ketamin ve Lidokain'in Gruplararası Karşılaştırılması.....	62
Tablo 4.4. EKG Ölçümleri Bakımından Lidokain + Ketamin ve Lidokain'in Gruplararası Karşılaştırılması	63
Tablo 4.5. SPO2 Bakımından Lidokain + Ketamin ve Lidokain'in Gruplararası Karşılaştırılması.....	64
Tablo 4.6. Turnike Esnasındaki Yan Etkilerin Gruplara Dağılımı	64
Tablo 4.7. Turnike Sonrası Yan Etkilerin Gruplara Dağılımı	65
Tablo 4.8. Lidokain + Ketamin ve Lidokain Gruplarında SAB Değerlerinin Grup içi Karşılaştırılması.....	66
Tablo 4.9. Lidokain + Ketamin ve Lidokain Gruplarında DAB Değerlerinin Grup içi Karşılaştırılması.....	67
Tablo 4.10. Lidokain + Ketamin ve Lidokain Gruplarında OAB Değerlerinin Grup içi Karşılaştırılması.....	68

Tablo 4.11. Lidokain + Ketamin ve Lidokain Gruplarında KTA Değerlerinin Grupiçi Karşılaştırılması.....	69
Tablo 4.12. Lidokain + Ketamin ve Lidokain Gruplarında SPO2 Değerlerinin Grupiçi Karşılaştırılması.....	70
Tablo 4.13. Lidokain + Ketamin ve Lidokain Gruplarında PR İntervali Değerlerinin Grupiçi Karşılaştırılması.....	70
Tablo 4.14. Lidokain + Ketamin ve Lidokain Gruplarında QT İntervali Değerlerinin Grupiçi Karşılaştırılması.....	71
Tablo 4.15. Lidokain + Ketamin ve Lidokain Gruplarında QTc İntervali Değerlerinin Grupiçi Karşılaştırılması.....	72
Tablo 4.16.: Lidokain + Ketamin ve Lidokain Gruplarında RR İntervali Değerlerinin Grupiçi Karşılaştırılması.....	73

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Rejyonel İntravenöz Anestezi (RİVA) bir saat veya daha kısa süren alt ve üst ekstremitte operasyonlarında kullanılan etkili ve kolay uygulanabilen bir yöntemdir. RİVA, 1908 yılında prokain kullanılarak August Bier tarafından uygulanmıştır. 1963 yılında ise Holmes tarafından RİVA'da lidokainin kullanılmasıyla tekrar yaygınlaşmıştır (5, 8).

RİVA uygulama kolaylığı ve yüksek başarı oranıyla oldukça popüler bir rejyonel anestezi yöntemidir. Özellikle ön kol ve el cerrahisinde sıklıkla uygulanmaktadır. Turnike söndürülmesiyle birlikte gelişebilen lokal anestezi toksisitesi; RİVA'nın en önemli risklerindedir. RİVA'da çeşitli lokal anestezikler ve adjuvan ajanlar kullanılabilir. Bunların etkin dozu ve yan etki profilleri birbirinden farklıdır (1, 2) ve özellikle otonomik kardiyak fonksiyonlar üzerine etkileri uygulama esnasında göz önünde bulundurulmalıdır. Guay (3) bir derlemesinde; RİVA'da %1'lik lidokain kullanılması esnasında EKG değişiklikleri oluştuğunu, ventriküler taşikardi ve hatta kardiyak arrestin görülebildiğini ifade etmiştir. Bu çalışmamızda RİVA'da kullanılan anestezi ajanlarından Lidokain ve Lidokain+Ketamin'in kardiyak sistem üzerine etkilerini, EKG'de QT ve QTc intervalinde yol açtıkları değişiklikleri göz önüne alarak değerlendirmeyi planladık.

2. GENEL BİLGİLER

Başlangıcını 1846 yılı olarak bildiğimiz modern anesteziyoloji bilimi ülkemizde özellikle 1930 yılından itibaren ilerleme sürecine girmiştir. Günümüze kadar geçen zamanda özellikle de son çeyrek yılda gerek genel anestezi gerekse de rejyonel anestezi hızla gelişmiştir. Bu tarihçe içinde genel anestezi tekniklerindeki hızlı ilerlemenin olduğu dönemlerde genel anestezi tercihi ağırlık kazanmıştır. Daha sonraki yıllarda genel anestezinin yan etki ve komplikasyonları daha geniş olarak araştırılıp kanıtlanınca, rejyonel anestezi teknikleri 1970'li yıllarla birlikte tekrar güncelleşmiş ve Anesteziyoloji içinde hak ettiği yeri almıştır. Rejyonel anestezi ve genel anestezinin birbirinin alternatifi değil, bütünün ayrılmaz parçaları olduğu sonucuna varılmıştır (6).

Rejyonel anestezi vücudun anatomik bir bölgesinin sinir dokusunda iletimi bloke edebilecek özellikte bir ilaç ile sinir iletiminin ve ağrı duyusunun ortadan kaldırılması olarak tarif edilebilir (32).

REJYONEL ANESTEZİNİN SINIFLAMASI

Rejyonel Anestezi aşağıdaki gibi sınıflandırılabilir:

- a- Topikal anestezi: Etki etmesi beklenen ajanın cilt veya müköz membran yüzeyine uygulanmasıdır .
- b- İnfiltrasyon bloğu: Anestezik ajanın kesi yapılacak doku içine enjekte edilerek uygulanmasıdır .
- c- Alan bloğu: Cerrahın opere edeceği sahanın çevresindeki doku içine lokal anesteziklerin enjekte edilmesi tekniğidir .
- d- İletim (Conduction) Anestezisi: Sıklıkla rejyonel anestezi şeklinde kullanılır. Anestezik solüsyonun sinir boyunca veya belli sinirlerle innerve edilen vücut bölgesi içine motor ve duysal innervasyonu kesecek tarz ve miktarda uygulanmasıdır.

Bunlar içinde:

- 1- Sinir Blokları (minör, majör sinir blokları ve pleksus blokları)
- 2- Santral Nöroaksiyel Blokları (spinal anestezi, epidural anestezi, kombine spinal ve epidural anestezi, kaudal anestezi)
- 3- İnvasküler lokal anesteziklerle rejyonel blok (rejyonel intravenöz ve rejyonel intraarteriyel anestezi) (6, 32).

2.1. REJYONEL İNTRAVENÖZ ANESTEZİ (RİVA)

Havalı turnike yardımıyla kan dolaşımının engellendiği kol veya bacakta intravenöz lokal anestezi verilmesiyle oluşturulan blok RİVA olarak adlandırılır (5). RİVA'nın etki mekanizması; dolaşımın durdurulması sonucu gelişen iskemi ve anoksiye bağlı olarak damarlarda permeabilite artışı ve lokal anestezi solüsyonunun damar dışına sızarak sinir liflerini bloke etmesidir. Kullanılan ajan dokuda kalıcı hasar oluşturmadan, geçici fonksiyonel bozulma yapar. Yöntem basit ve hızlı etkilidir. Teknik başarısızlık oranı düşüktür ve yüksek güvenilirlik derecesine sahiptir. Bundan dolayı da özellikle kısa süreli üst ve alt ekstremitte cerrahi girişimlerinde sıklıkla tercih edilir (32).

2.1.1. Tarihçe

Yöntem ilk olarak 1908'de Berlin Üniversitesi Tıp Fakültesi cerrahi Profesörü olan Karl August Bier (1851-1949) tarafından el ve önkol cerrahilerinde uygulanmıştır. Fakat tekniğin uygulamasının zor olması nedeniyle çok ilgi görmemiştir. Bier tekniğinde elastik bandajla venlerini boşalttıktan sonra üst ekstremitenin proksimalinden ve cerrahi bölgenin distalinden lastik bir turnike sarılmış ve sonrasında iki turnike arasındaki bölgeden infiltrasyon anestezisi ile superfisiyal bir ven açığa çıkartılarak ve buraya yönü periferik doğru olacak şekilde kanül yerleştirilmiştir (31). Daha sonra %0.25 veya %0.5'lik prokainden üst ekstremitte için 100 ml, alt ekstremitte için 150 ml enjekte edilmiş ve bazı olgularda turnikenin açılması sonrasında toksik sonuçlar izlenmiştir. Bu raporunda Bier, iki turnike arasındaki bölgede cerrahiye hemen başlatılacak kadar hızla gelişen ve turnikenin distalindeki bölgede ise 15 dk. sonra oluşan anestezi etki tanımlamıştır. Turnikelerin açılmasına kadar bu anestezinin sürdüğünü turnike indirildikten sonra duyu hissinin geri döndüğünü görmüştür. Aynı yıl Ransohoff'un bu metodu intraarteriyel ajan kullanılarak uygulanmıştır (17).

Perkutan brakial pleksus bloğunun 1911 yılında gelişmesi ve Bier'in tekniğinden daha kolay ve emniyetli olması bu tekniğe gölge düşürmüştür (31).

Morrison 1931 yılında, Bier bloğunu modifiye ederek tekrar gündeme getirmiştir. Bu metotta tek bir turnike ve vene takılmış bir perkutan kanüle ihtiyaç duyulmuş; RİVA'nın etkisinin lokal anesteziğin majör sinir gövdeleri ve sinir filamentlerinin uç kısımlarına direkt etkisi ile oluştuğunu bildirmiştir (31).

Leriche 1935 yılında, intravenöz lokal anesteziği çeşitli vasküler bozuklukların tedavisinde, ilerleyen arteritlerde, Reynaud Sendromuna bağlı ağrıların giderilmesinde kullanmıştır (32).

Bu teknik 1963 yılında Holmes'in %0.5 lidokain kullanımına kadar sessiz kalmıştır. Holmes yayınladığı çeşitli makalelerle bu tekniği tekrar güncel hale getirmiştir. Holmes modifikasyonunda kan basıncı değişiklikleri, kolun kaldırılarak veya "Esmarch" bandajla kanının dikkatlice nasıl boşaltılacağı ve pnömotik turnikenin kullanımı hakkında bilgi vermiştir. Ayrıca subkutan bant tarzında lokal anestezi enjeksiyonu ile veya çiftli pnömotik turnike ağrısının önlenileceğini yayınlamıştır (5, 8, 31).

2.1.2. Endikasyonları

1. Genellikle üst ekstremité önkol ve el cerrahisi
2. Alt ekstremité diz altı ve ayak cerrahisi (9). Alt ekstremité cerrahilerinde spinal ve epidural anestezi gibi santral bloklar daha çok tercih edilmektedir (5, 6).

RİVA üst ekstremitéde dirsek altı ve el bileği, alt ekstremitéde diz altı bölgede 60 dakikayı geçmeyecek uygulamalar için uygundur (33). Özellikle turnike uygulanması gereken üst ekstremitédeki el ve önkol cerrahisinde tercih edilmektedir. El ve önkolda % 95'den fazla olguda yeterli bir analjezi ve kas gevşemesi oluşturmaktadır. Özellikle dirseğin distalindeki açık ve kapalı işlemler için uygundur (34). Tendon operasyonları, el apseleri, yabancı cisimler, cilt yaralanmaları, Colles kırığı, ayak amputasyonu gibi vakalarda kullanılabilir. Yaşlı hastalar, uyumlu çocuklar, ASA değerlendirmesi I-III olan hastalarda güvenle kullanılabilir (32).

2.1.3. Kontrendikasyonları

1. Hastanın reddetmesi (10).
2. Turnikenin güvenle uygulanamayacağı geniş laserasyon, kırıklar ve enfeksiyon varlığı (5, 6).
3. Lokal sinir hasarı (10).
4. Raynaud hastalığı, skleroderma, orak hücreli anemi gibi iskemi ile tetiklenebilecek hastalıklarda turnike uygulaması sakıncalıdır (5).
5. Crush injurisi varsa hipoksiye bağlı sekonder doku hasarı artar (9).
6. İleri dekompanse hipovolemi, şok (9).
7. Kardiyovasküler hastalıklar (10).
8. Hipertoni, bradikardi, ikinci derece AV blok ve senkop anamnezi (10).
9. ASA değerlendirmesi IV olan hastalar (32, 33).
10. Şuuru kapalı veya kooperasyon kurulamayan hastalar (32, 33).
11. Malnütrisyonlu ve debil hastalar (32, 33).
12. Karaciğer yetmezliği olan hastalar (32, 33).
13. Nöromusküler hastalıklar (Miyastenia Gravis) (32, 33).
14. Lokal anesteziyelere karşı alerjisi olanlar (5, 6).

2.1.4. Avantajları

1. Özel anatomik bilgi gerektirmeyen kolay uygulanabilen bir yöntemdir (5, 6).
2. Geniş emniyet marjı ve yüksek başarı oranı vardır (%98'den fazla) (10).
3. Yeterli anestezi sağlanabilmektedir (5, 6).
4. Yeterli kas gevşekliği sağlanabilmektedir (5, 6).

5. Etkinin başlanması hızlı olup, 5-10 dakika içinde başlar (10).
6. Bloğun süresi kontrol edilebilir. Turnike indirilene kadar blok devam eder (5, 6).
7. Duysal his hızlı geri döner (10).
8. Derlenme ve mobilizasyon kısa sürede gerçekleştiği için günübürlük cerrahilerde idealdir (5, 6).
9. Sedasyon ihtiyacı azdır (9).
10. Anestezi maliyeti genel anesteziye göre daha düşüktür (9).
11. Kansız bir cerrahi saha oluşturur (5, 6).
12. Enfeksiyon riski yoktur (10).

2.1.5. Dezavantajları

1. Turnike kullanılması zorunludur.
2. Turnikeye bağlı ağrı ortaya çıkar (5, 6).
3. Turnike kafına bağlı sinir hasarı oluşabilir (10).
4. Operasyon süresi sınırlıdır (< 1 saat) (10).
5. Üst kolda girişim mümkün değildir (10).
6. Hızlı derlenme nedeni ile yetersiz postoperatif analjezi gelişebilir (10).
7. Ekstremiteler venlerini boşaltabilmek için esmarch bandajı sarılmaktadır. Uygulanacak bölgede laserasyon veya kırık olması ağrıya neden olabilir (5, 6).
8. İntraosseöz kan dolaşımına bağlı olarak turnikenin distalinde vasküler hasar meydana gelebilir (5, 6).
9. Turnikenin yeterli basınçta olmaması veya erken açılması, lokal anestezi dozunun yüksek olması ile toksik reaksiyon görülebilir (5, 13, 14).

10. Prilokaine bağlı methemoglobinemi görülebilir (5, 14, 15).

11. Çocuk yaş grubu kolay tolere edemez (9).

2.1.6. Komplikasyonlar

A-Turnikeye bağlı

1. Cilt travması (9).

2. Doku hipoksisi ve laktik asidoz, methemoglobinemi (9).

3. Turnike ağrısı (9).

4. Turnikenin uzun sürmesine bağlı hipertansiyon, taşikardi (9).

5. Kaf basıncına bağlı parestezi veya paralizi (9).

B-.Lokal anesteziyelere bağlı

1. Lokal anestezi toksisitesi: RİVA emniyetli bir tekniktir. Kafın indirilmesi erken olursa veya kaf yetersiz kalırsa büyük volümde lokal anestezi dolaşıma karışabilir ve toksisite görülebilir. Konuşma güçlüğü, bulantı, kusma, kulak çınlaması, perioral uyuşma, kas seyirmesi, bilinç kaybı ve konvülziyon ortaya çıkar (9). Profilaksi: Turnikenin aralıklı açılması, hasta ile sözlü iletişimin sürdürülmesi, ağır premedikasyondan kaçınmak (10).

2. Kardiyovasküler toksik etkiler yalnız çok yüksek doz lokal anesteziye sonra görülebilir. Kan basıncında düşme, bradikardi, dolaşım kollapsı ve kardiyak arrest gelişebilir. Bu tip bir komplikasyon RİVA'da çok ender olur (10).

3. Ayrıca literatürde bupivakainin RİVA'da kullanılmasına bağlı ölümler bildirilmiştir (44). Bupivakain ve lidokaine bağlı konvülziyonlar bildirilmiştir (5, 7).

4. Prilokain kullanımına bağlı olarak methemoglobinemi görülebilmektedir (5, 14, 15).

2.1.7. Etki Mekanizması

RİVA tekniğini ilk kullanan anestezi uzmanı olan Bier, 1908 yılında uyguladığı bu tekniğin mekanizmasını; ilk olarak enjeksiyonun yapıldığı bölgedeki sinir uçlarında direkt blok oluştuğu daha sonra da sinir gövdelerinde derin blok geliştiği şeklinde açıklamıştır (1, 33). Daha sonraki çalışmalar tamamen bu teoriyi ispatlamak üzerine yapılmıştır ve RİVA sonucu anestezinin çok çeşitli ve tamamlayıcı mekanizmalar ile oluştuğu sonucuna varılmıştır (17). Şöyle ki;

1. Periferik küçük sinirlerin ve sinir uçlarının blokajı (ilk etki)
2. Proksimal bölgede sinir gövdelerinin blokajı (esas anestezi uzmanı bileşeni)
3. İskemi (sinir iletimi ve motor son plak fonksiyonunun blokajı)
4. Sinir gövdeleri üzerine kompresyon (yavaş bileşeni)

Yapılan çalışmalarda üst ekstremitelere uygulanan 20 dakikalık turnike sonrasında ciltte pinprick testi ile komple analjezi ve anestezi oluştuğu da gösterilmiştir. Bu nedenle RİVA'nın iskemik bileşeni sinir blokajında esas belirleyici mekanizma olarak kabul edilebilir. Turnikeye bağlı metabolik değişikliklerle birlikte sinir üzerine olan direkt kompresyon, RİVA'nın sinir blokajındaki major bileşenleri olmasa da, muhtemelen turnike ağrısının esas bileşenidir (17). Enjekte edilen lokal anestezinin dağılımı ve RİVA'nın sinir blokajı ile olan ilişkisini anlamak için ekstremitelerdeki yüzeysel venöz anatomiyi, bu venlerin derin venler ve sinir gövdeleri içindeki venlerle olan bağlantısını iyi bilmek gerekir (17). Her ne kadar geniş yüzeysel venlerin valvleri bulunsun da, bu venler rölatif olarak yavaş periferik lokal anestezi uzmanı enjeksiyonu ile retrograd olarak doldurulabilir. El sırtındaki bir venden 20 ml/dakika'lık enjeksiyon yapılırken geniş antekubital venlerdeki intraluminal basınç 90 mmHg seviyelerine kadar yükselir. Küçük venlerde valv yoktur ve sinir gövdelerinin venülleri ile bağlantılı olarak geniş bir ağ oluşturup sinirin periferinden çok merkezine ulaşırlar (17). Periferik sinirlerde afferent ve efferent lifler karışık olarak bulunurlar. Her bir sinir lifi endonöriumla çevrilidir ve intranöral uzanan vasa nervorum denen kapiller pleksusu sarar. Kapillerler doğrudan küçük venlere drene olur. Birkaç yüz adet lifin oluşturduğu demet ise perinöriumla kaplıdır. Bunlar da kendi aralarında kümeleşerek epinöriumla sarılı olarak yer alırlar.

Ekstremitedeki sinir gövdesi pek çok sinir fasikülünün epinörium olarak adlandırılan bağ dokusu tarafından bir araya getirilmesi ile oluşur. Sinirleri besleyen kan damarları epinörium içindedir. Fasikülün ortasındaki sinir lifleri lipoproteinden zengin, epinöriumdan uzaktır ve damarlar ile sinir aksonu arasındaki difüzyon bariyer tarafından engellenmezler. Lokal anesteziğin sinir merkezinden periferik doğru olan bu difüzyonu RİVA'da anestezinin sentripedal ilerlemesini açıklar (17).

Özetlersek ilk olarak lokal anesteziğin esas dağılım alanında anestezi oluşurken, ilacın majör sinir gövdelerine difüzyonu ile tüm innervasyon alanında anestezi oluşur. İskemi ve sinir kompresyonu da sinir iletiminin ve motor fonksiyonun kaybını belli bir dereceye kadar güçlendirir (1,17).

2.1.8. RİVA Tekniği

Bu blok ancak eksiksiz anestezi olanaklarının olduğu bir ortamda uygulanabilir. Önceden hastayı tam olarak bilgilendirmek zorunludur (10).

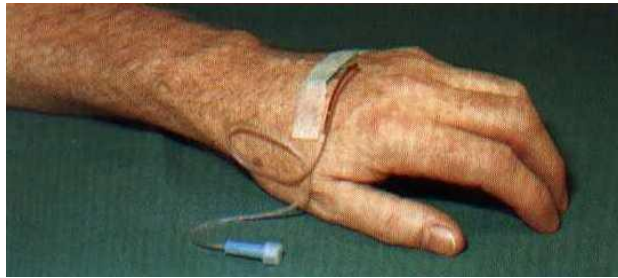
Hazırlıklar: Uygun acil ekipmanın mevcut olduğu ve düzgün çalıştığı kontrol edilir. Steril önlemler. İki damar yolu (biri sağlam, diğeri ameliyat edilecek tarafta), kan basıncı, EKG, pulsoksimetre, anestezi cihazı (9). Hastanın hazırlanması genel anestezi alacakmış gibi preoperatif değerlendirilmeli, yandaş hastalıkları, kullandığı ilaçlar, önceki operasyonları, anksiyetesi sorgulanmalıdır. Girişim yapılacak ekstremitenin dolaşımı kontrol edilmeli fizik muayene yapılmalı, anksiyetesi olan hastalara premedikasyon önerilmelidir (10).

Ekipmanlar: 20 ml ve 50 ml şırıngalar, serum fizyolojik, pamuklu-yünlü destek, pnömatik turnike (çift lümenli), esmarch bandajı, lokal anestetik ajan, pnömatik turnike aleti, IV katater (18 veya 20 g), 500 ml veya 1.000 ml IV solüsyon (kristaloid)

Hastanın hazırlanması: Rejyonel anestezi yöntemiyle ilgili herhangi bir kontrendikasyon yoksa hastaya teknik ile ilgili bilgi verilip onamı alınır. Hasta supin pozisyonda operasyon masasında yatar ve elektrokardiyogram (EKG), pulse

oksimetre ve noninvaziv kan basıncı ölçümü (NİKB) ile monitörize edilir. Olgunun izlemi ve gerekli tedavilerinin verilebilmesi için damar yolu açıklığı sağlanır (5, 6). Düşük doz benzodiyazepinler anksiyeteyi gidermek için veya küçük doz opiyatlar turnike rahatsızlığı durumlarında ya da gerekiyorsa her iki ilaç birlikte verilebilir. Yeterli bir premedikasyon turnikeye toleransı artırabilir ve benzodiyazepinler lokal anestezi seviyesinin yükseltilmesi gereken durumlarda orta derecede bir lokal anestezi toksisitesinin olası santral sinir sistemi bulgularını engelleyebilir. Sağlam bir turnike sistemi başarı ve emniyet için son derece önemlidir. Bu nedenle herhangi bir RİVA işlemine başlamadan önce pnömatik kafın hava kaçırıp kaçırmadığı kontrol edilmelidir (11).

Ven seçimi: Operasyonun yapılacağı kolda el sırtındaki bir venden lokal anestezi ilacı uygulayacağımız bir damar yolu açılır. El sırtında distalde bulunan venlerin seçimi uygundur (Şekil 2.1). Eğer bulunamazsa ön kol veya dirsek içi bölgeden de ven seçilebilir. Alt ekstremitedeki cerrahi girişimlerde ayak, ayak bileği veya bacağın alt kısmındaki bir ven kullanılır. Ancak ven kanülasyon yeri cerrahi alandan uzaklaştıkça anestezinin başarısız olduğu yönünde bazı çalışmalar bulunmaktadır (6,32). Çünkü proksimalde bulunan venlerin seçimi anestezinin yeterli olmamasına ve lokal anestezi ajanının sistemik dolaşıma sızmasına bağlı olarak toksik reaksiyon gelişmesine neden olabilir. Aynı zamanda herhangi bir intravenöz ilaç uygulamasına ihtiyaç duyulması halinde kullanılmak üzere farklı bir ekstremiteden bir başka venöz kanülasyon gerçekleştirilerek sabitlenir.



Şekil 2.1.: Damar yolu açıklığının sağlanması (5)

Venöz sistemin boşaltılması ve turnike basıncı: Havalı çift lümenli turnike operasyon yapılacak olan bölgenin daha proksimaline sarılır. Bunun için tek kemikli

bölgeler yani kolda humerus, bacakta femur seçilir (Şekil 2.2). Çift kemikli bölgede yerleştirilen turnike interosseöz alana yeterli basıncı uygulayamayacağı için lokal anestezi ajanının sistemik dolaşıma karışmasına engel olamayacaktır (5, 6). Ekstremitenin kanının boşaltılması ile daha etkin blok sağlanabileceğinden tamamen kansız bir ekstremitte sağlanmalıdır. Kol veya bacak askıya alınıp göğüsle 90 derecelik bir açı yapacak şekilde vücut seviyesinin üzerine kaldırılır, 2-3 dakika bu pozisyonda bekletilir. Venöz kanın tam anlamıyla boşaltılabilmesi için ekstremitenin proksimalinden başlanarak Esmarch bandajı sarılır.



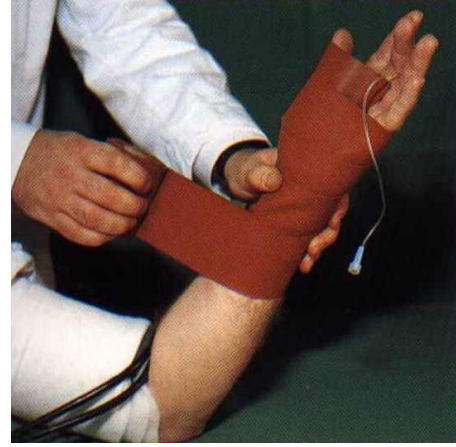
Şekil 2.2 : Turnikenin bağlanması (5)

Kanın boşaltılmasının yetersiz olması halinde:

- a. Yetersiz anestezi,
- b. Ameliyat alanında kan,
- c. Enjeksiyon yerinde hematoma oluşumu,
- d. Sistemik toksik reaksiyonların insidansında artma,
- e. Ciltte lekeli bir görünüm (cutis marmorata) oluşur. Ciltteki bu görünümün önemi yoktur, kanın basınç etkisiyle derin venlerden subkutiküler kapillerlere geçmesi nedeniyle ortaya çıkar (1).

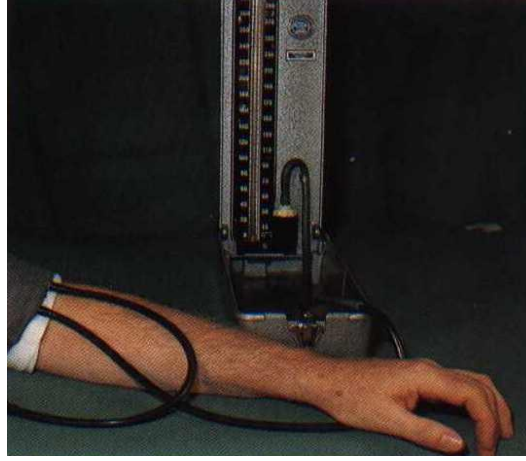
Hasta, bandaj ve bundan sonra şişirilecek olan turnikenin oluşturacağı rahatsızlığa karşı uyarılır. Bu ağrı; anestezi yerleşip, alttaki turnike şişirilene ve üstteki turnike indirilene kadar (15 - 20 dakika) geçer. Bu uygulamaya karşın bazı hastalarda ilave bir sedasyon veya yüzeysel bir anestezi gereksinimi olabilir. Ekstremitenin venöz damarlarının esmarch bandajı distalden yani parmak uçlarından

proksimale doğru sarılarak boşaltılmasından sonra turnikenin proksimal lümeni şişirilir ve esmarch bandajı açılır (Şekil 2.3-2.4). Venöz sistem yeterince boşaltılmamış olursa ilacın sistemik dolaşıma kaçma olasılığı vardır ve operasyon yerinde kansız bir ortam oluşturulamaz.



Şekil 2.3. Venöz sistemin boşaltılması (5) **Şekil 2.4.** Esmarch bandajının uygulanması (5)

Esmarch bandajının uygulanmasını zorlaştıran bir durum varsa kolun elevasyonu ile venöz damarların boşalması sağlanabilir. Ardından brakial artere basılarak veya şişen spilintler uygulanarak havalı turnike şişirilebilir (5, 6). Çift manşonlu turnikenin proksimal kısmı şişirilir (Şekil 2.5). Duyusal ve motor blok geliştiğinde önce distal manşon şişirilir ardından proksimal manşon indirilir. Böylece distal manşon anestezi altında kalan bölgede uygulanmış olur. Hastanın turnikeden kaynaklanan rahatsızlığı azaltılmış olur (5-7).



Şekil 2.5. Turnikenin şişirilmesi (5)

Turnike basıncı kan akımını engellemek için sistolik arteriyel kan basıncının üzerinde olmalıdır (5, 6). Üstteki turnike sistolik arter basıncının üzerinde bir basınca kadar şişirilir (1,10). Bu basınca oklüzyon basıncı denir. Oklüzyon basıncı; kan akımının durması, arteriyel nabızın palpe edilememesi, pulse oksimetre veya Doppler kullanımı ile teyit edilebilir (36-38). Geleneksel olarak üst ekstremitede en az 250 mmHg veya sistolik arter basıncının 100 mmHg üzeri, alt ekstremitede 300 mmHg veya sistolik arter basıncının iki katı olacak şekilde şişirilmektedir (6). Gerekli minimum basınç miktarı nabız kontrolüyle yapılır (35).

Hemostazisi sağlayacak minimum turnike basıncı çeşitli faktörlere dayanır;

1. Ekstremitte boyutu: Uyluk üzerinde koldakinden daha yüksek basınçlara ihtiyaç duyulur (6, 32).
2. Kaf tipi ve kaf genişliği: Kafın genişliği arttıkça kanın akımını engellemek için gerekli olan kaf basıncı azalır. Geniş kaf ile doku kompresyonunun iletilmesi daha iyi sağlanır. Özellikle alt ekstremitte için 7 cm'lik kaflar tercih edilmelidir (6, 37).
3. Periferik vasküler durum: Yüksek kaf basınçları, özellikle hipertansif ve elastikiyeti bozulmuş kalsifiye damarları olan hastalarda gerekli olabilir (36).

4. İntraoperatif sistolik kan basınç aralığı: Üst ekstremitte için bazal sistolik basıncının üzerine 50-75 mmHg eklenmesi, alt ekstremitte için ise 75-100 mmHg'lık turnike basıncının artırılması yeterli olabilmektedir (36- 39).

Bir ekstremitteye RİVA uygulanabilmesi için gerekli olan turnikenin minimum ve maksimum kullanım sürelerinden söz edilmektedir (36).

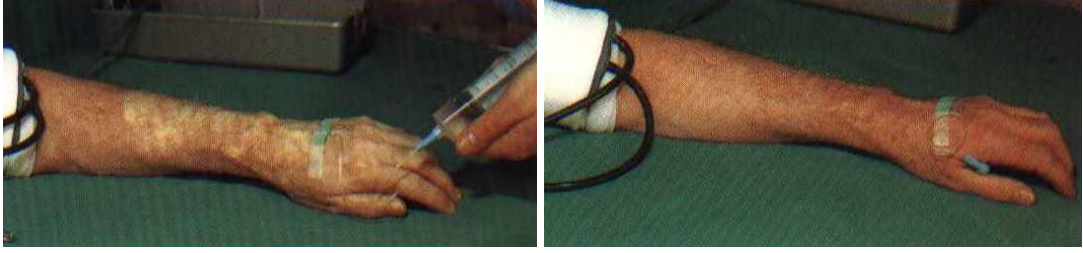
Minimum süre: RİVA'da turnike kullanımında minimum 15-25 dakikalık süre önerilmektedir (40). Burada amaç sistemik toksisiteyi engellemektir. İskemik kolda %0.5'lik lidokainden 2.5-3 mg/kg kullanımını takiben 5. dakikada turnike açıldıktan sonra 4-6 µgr/ml venöz lidokain düzeyleri elde edilmişken, 3 mg/kg dozda lidokain uygulamasını takiben 45 dakika sonra turnike açıldığında pik plazma lidokain düzeyleri 1.5 µg/ml bulunmuştur (32, 35).

Maksimum süre: Literatürde uygulanan maksimum güvenli turnike süresi 1-3 saat arasında olmakla beraber, genelde üst ekstremitte 1.5-2 saat arasında uygulanır (37). İskemik bölgede histolojik değişiklikler 1 saatin üzerinde turnike uygulanması sonrasında oluşmakta, ancak kas dejenerasyonu ve hücre nekrozu 2-3 saatten sonra başlamaktadır (17, 36, 38). Yine hayvan çalışmalarına göre iskemik kas hasarını önlemek için turnike süresi 90 dakika ile sınırlandırılmalıdır (38).

Turnike kullanımında en güvenli zaman, uygulamanın en kısa tutulduğu zamandır.

Lokal anestezi ajanının enjeksiyonu: Lokal anestezi ajanı el üzerinde açtığımız damar yolundan yavaşça enjekte edilir (20 ml/dk) (Şekil 2.6). Enjekte edilecek ilaç miktarı hastanın kilosu ve turnike altında kalacak dokunun kitlesi ile doğru orantılı olarak seçilir. Kol için 40-50 ml, bacak için 80-100 ml volüm gerekir. Solüsyon herhangi bir vazokonstriktör içermemelidir (5, 6). Boşaltılmış venöz sistem içine lokal anestezi ajanı enjekte edildikten sonra kanül çıkarılır ve bu noktaya 2-3 dakika süreyle basınç uygulanır. Venden küçük bir miktar lokal anestetik gelebilir ancak, iyi bir bandaj uygulanmış ve turnike de etkin ise hiç kan gelmez. Lokal anestezinin özelliğine göre 5-15 dakika içinde ekstremitte tatmin edici

bir analjezi ve anestezi oluştuktan sonra alttaki turnike daha önce belirtilen basınca kadar şişirilir ve üstteki turnike indirilir. Bu uygulama ile distal turnike analjezi sağlanan alan içinde kalmış olur ve ilk turnikenin neden olduğu ağrı ortadan kalkar (1). Ekstremiteler hazırlanır, pozisyon verilerek cerrahiye izin verilir. Cerrahinin bitimini takiben turnikenin açılıp dolaşımın tekrar sağlanması aşamasına gelir.



Şekil 2.6. Lokal anestezi enjeksiyonu (5)

Turnike zamanı ve indirilmesi: Turnikenin süresi 90 dakikayı geçmemelidir. Turnike lokal anestezi solüsyonunun enjeksiyonundan itibaren 15 dakikaya kadar kesinlikle açılmamalıdır. Bu süre içinde açılan turnike ile lokal anestezi ajanı hızla sistemik dolaşıma karışır ve toksisiteye neden olabilir. Turnike operasyon sonunda kademeli olarak 15-20 dakika içinde indirilmelidir.

Turnikenin planlı “siklik” aralıklı teknikte indirilmesi önerilmektedir (35). Bu tekniğe göre;

- Turnike basıncı sıfıra kadar indirilir ve hemen tekrar şişirilir,
- 1 dakika sonra turnike basıncı tekrar sıfıra indirilir ve 10 saniye sonra tekrar şişirilir,
- 2 dakika sonra turnike basıncı tekrar sıfıra kadar indirilir ve 30 saniye sonra tekrar şişirilir,
- 3 dakika sonra turnike basıncı tamamen sıfıra indirilir.

Deflasyon fazlarında araştırmacı baş dönmesi, fenalık hissi, ağızda metalik tat, kulak çınlaması, çift görme gibi şikayetleri sorgulamalıdır. Bu

semptomların varlığı lokal anesteziğin ciddi kan düzeyinin oluştuğunu gösterir.

Ameliyat sonunda turnikenin kademeli indirilmesi 30 dakikadan daha kısa süren cerrahi girişimler için şarttır. Cerrahi girişimin 30 dakikadan daha uzun sürmesi halinde doku içine sızmış olan lokal anestetik solüsyon bu süre sonunda toksik reaksiyon oluşturacak seviyede bir hızla tekrar damar içine dönmez, bu nedenle sistemik toksik reaksiyon oluşmaz ve turnikenin tekrar tekrar indirilip şişirilmesi ameliyat alanında kanamayı artırabilir (17, 30, 35). Rejyonel intravenöz anestezi ile üstteki turnikenin alt kenarından periferik doğru hem duyuşal hem de motor blok oluşur. Duyusal blok genellikle motor bloktan daha derindir. Turnikenin çıkarılmasını izleyen 5-10 dakika içinde duyuşal ve motor fonksiyon geri döner (35). Turnike indirildikten sonra hastaların erken dönemde EKG, SPO2 ve NİKB ile lokal anesteziğin yan etkilerinin gelişimi açısından yakın izlemi yapılır (5, 6). Lokal anesteziğin sistemik dolaşıma karışmasına bağlı olarak gelişebilecek yan etkilerinin gözlenmesinin ardından işlem tamamlanmış olur (6, 30).

Turnike uygulamasının kontrendike olduğu durumlar:

- Periferik vasküler hastalıklar (Raynaud hastalığı)
- Ciddi yaralanmış/ travmatize ekstremiteler
- Periferik nöropati veya santral sinir sistemi bozukluğu
- İlgili ekstremitelerde ciddi enfeksiyon, derin ven trombozu enfeksiyon, artroz/ aktif artrit bulunması, cilt problemleri
- A-V fistül
- Yeterli ekipmanın bulunmaması
- Orak hücreli anemi (32, 36)

Turnike kullanımıyla oluşabilen problemler ve komplikasyonlar

1. Volüm yüklenmesi: Ekstremitedeki kanın boşaltılması sırasında periferik dolaşımdan santral dolaşıma kanın ototransfüzyonu ile gerçekleşir (36). Bradford'un (39) çalışmasında tek bir bacağın kanının boşaltılmasını takiben turnike uygulandığında; santral venöz basınç'ta (SVB) 9.7 cmH₂O'luk bir artış görülürken, iki bacağına turnike uygulandığında SVB'daki ortalama artışın 14.5 cmH₂O'ya ulaşmakta olduğu; yine aynı çalışmada her iki bacakta kanın boşaltılmasını takiben santral sirkülasyonda 700-800 ml artış olduğu saptanmıştır.
 2. Pulmoner emboli: Özellikle immobilize hastalarda gelişebilir. Postoperatif dönemde yeni oluşan kalp blokları ve kardiyovasküler kollaps ile pulmoner emboli tanısı akla gelir. Transözofajiyel ekokardiyografi ile tanı konulabilir (41).
 3. Cilt travması: Turnikenin düzgün yerleştirilmemesine veya turnike altındaki desteğin yeterli olmamasına bağlı ciltte basınç travması ile abrazyon, ekimoz ve ödem gelişebilir (36).
 4. Turnike başarısızlığı: Yetersiz turnike basıncı, kalsifiye sıkıştırılmayan arterler, kanın yetersiz boşaltılması ve turnikenin sızdırması nedeniyle turnike yeterli hemostaz yapamaz (36).
 5. Metabolik - kan gazı değişiklikleri: İskemik turnike altındaki bölgede hipoksi, hiperkapni, asidoz, hiperkalemi ve laktik asidemi izlenmektedir. Bu değişiklikler hafiftir ve tolere edilebilir (36, 38).
 6. Turnike ağrısı: Turnike kullanılmasının sık karşılaşılan bir komplikasyonudur ve turnike sarıldıktan 30-60 dakika sonra hastaların % 66'sında görülür (36, 37, 42). Şiddetli, künt, sızı tarzında, turnike bölgesinde veya kafın hemen distalinde, ekstremitede yeterli anestezi düzeyine rağmen gelişebilen ağrıdır. Mekanizması tam bilinmemekle birlikte ağrının oluşmasında; sinir gövdesine olan doğrudan iskemik etki veya anaerobik metabolizmanın lokal ürünlerine bağlı major duysal innervasyonunun etkilenmesi sorumlu tutulmuştur (43).
- Turnike ağrısının; turnike genişliği, şişme basıncı, turnikenin sağ veya sol ekstremitede olması veya turnike süresi ile bağlantısı gösterilememiştir (44).

Turnikenin indirilmesinden sonra ekstremitenin reperfüzyonu ile bağlantılı olarak farklı bir ağrı da görülür. Bu duyu hastalar tarafından yoğun, vibratuar karakterde, karıncalanma şeklinde tarif edilmekte ve kimi zaman turnike indirilmeden hemen önceki ağrıdan daha yoğun olabilmektedir (44).

7. Turnike hipertansiyonu: Genelde olguların %11-66'sında görülür. Turnike ağrısı ile eş zamanlı olarak aşağı yukarı 30-60 dk.da görülür. Etyolojisi bilinmemektedir (36, 39).

8. Kas hasarlanması: Kaslar, iskemik hasara sinirlerden daha yatkındır. Turnike süresi arttıkça sellüler hipoksi, asidoz ve ekstremitede soğukluk oluşur. Kastaki histopatolojik hadise 30-60 dakikalık turnike sürelerinde açıkça izlenir. Sellüler nekroz ve endotelial kapiller kaçış 2-3 saatlik iskemi sonrasında oluşur. Bu değişiklikler turnikenin indirilmesinden sonraki 24 saatte gelişir ve pik yapar (37, 38).

9. Doku hasarı: Turnike süresi ve basıncından bağımsız olarak turnike indirilmesini takiben ortaya çıkar. Ekstremitede ödem en sık görülen hasarlanmadır. Bu etkinin yarısı boşaltılmış kanın geri dönmesine, kalan yarısı ise post-iskemik reaktif hiperemiye sekonderdir. Kompartman sendromu nadirdir (36, 38).

10. Post-turnike sendromu: Turnike açılmasını takiben, şişmiş, katı, soluk ekstremitede aynı zamanda güçsüzlük olması ancak paralizi görülmemesi ile karakterizedir. Turnike sonrasında oluşan ödemin etyolojide rolü esastır, 1-6 haftada normale döner (36).

11. Hematom, kanama: Turnike indirilmesine bağlı hemodinamik değişiklikler akut kan kaybını potansiyalize edebilir (36).

12. Nörolojik hasar: Paresteziden tam paraliziye kadar geniş bir spektrumda görülebilir. Üst ekstremitede radyal sinir en çok hasar gören sinirdir. Anatomik pozisyonun kemiğe yakın oluşu, aradaki yastık dokunun zayıf olmasına bağlı olarak sıklıkla etkilenir. Turnike süresinin 3 saatten az olduğu durumlarda iskemiden ziyade sinir kompresyonu suçlanmaktadır. Kompresyona bağlı

hasarlarda, kaf basıncının 500 mmHg altında olduğu ve sinir iletiminin 30 dakika süre ile kesildiği durumlarda sinir hasarı histolojik olarak gösterilebilir (36, 44).

13. Lokal anesteziğin toksisitesi: Yeterli volümde lokal anesteziğin intravasküler yatağı doldurduğunda ilaç önce kapillerlere, sonra süratle ekstraselüler mesafeye ve sonuçta dokuya ulaşır. Lokal anesteziğin kritik düzeylerde genel dolaşıma ulaşırse toksik reaksiyonlar oluşabilir. Çoğunlukla turnike açıldıktan hemen sonra görülür ve ilacın plazma düzeyi ile bağlantılıdır. Kullanılan ilaca ve doza bağlı olmak üzere sistemik yan etkiler esas olarak nörolojiktir ve % 2.1 ile % 67.3 insidansa sahiptir. Hipotansiyon ve bradikardi gibi kardiyovasküler etkiler nadirdir. Prilokain kullanımı ile methemoglobinemi görülebilir ancak 600 mg'ın altındaki dozlarda genellikle görülmez (6, 36, 45). Toksik reaksiyonların diğer nedenleri turnikenin yetersiz basınçta şişirilmesi, turnikenin çok erken veya kazara açılmasıdır. Vasküler oklüzyon süresi ve anesteziğin solüsyonun rejyonel vasküler alanda kalış süresi, lokal anesteziğin ajanın turnike açılışı sonrası genel dolaşıma katılım konsantrasyonunu belirgin olarak etkilemektedir. Çift turnike sisteminde proksimal turnikenin distal turnike tam şişirilmeden açılması da ajanın sistemik dolaşıma katılmasını sağlayacağı için toksik düzeylere neden olabilir (6, 36).

2.2. LOKAL ANESTEZİKLER

Lokal anestezipler uygun konsantrasyonlarda sinire veya sinirsel dokuları içeren yapılara uygulandıklarında, motor ve duyuşal sinirsel iletimi geri dönüşümlü olarak bloke eden ilaçlardır (7, 12, 16, 17, 19). Lokal anesteziplerin çoğu sinir membranında bulunan voltaj bağımlı sodyum kanallarını bloke ederek ardışık kanal aktivasyonunu önler ve geçici sodyum akışını ve onunla ilişkili membran depolarizasyonunu engeller. Uyarı iletimi yavaşlar, aksiyon potansiyelinin artış hızı ve büyüklüğü azalır, eksitasyon için eşik değeri artık bir aksiyon potansiyeli oluşturulamayana ve iletim yayılması durana kadar progresif olarak artar (7). Lokal anestezi ajanları lokal ve rejyonel anestezi, intraoperatif ve postoperatif analjezi sağlama da kullanılır. Ayrıca kardiyak aritmilerin tedavisinde (lidokain), üst solunum yollarında vazokonstriktör olarak (kokain) ve trakeal entübasyona gelişebilecek yanıtı engellemek için (lidokain) kullanılmaktadır (14, 18). Bununla beraber lokal anestezi etkisi olan kokainin bağımlılık yapıcı etkisi de bulunmaktadır. Aşağıdaki Tablo 2.1.'de sık kullanılan lokal anesteziplerin farmakokimyasal özellikleri ve kullanım alanları gösterilmiştir.

Tablo 2.1.: Lokal Anestezi Ajanlarının Farmakokimyasal Özellikleri (48)

Ester Grubu	Başlangıç	Potens	Süre (Saat)	Klinik Kullanım
Tetrakain	Yavaş	16	2.4	Spinal, infiltrasyon
Prokain	Hızlı	1	1/ 2.1	Spinal, infiltrasyon, periferik blok
Amid Grubu				
Lidokain	Hızlı	1	1.3	Epidural, spinal, infiltrasyon, periferik blok
Prilokain	Hızlı	1	1.5-3	Epidural, infiltrasyon, periferik blok
Bupivakain	Yavaş	4	4.12	Epidural, spinal, infiltrasyon, periferik blok
Ropivakain	Yavaş	4	2.4	Epidural, spinal, infiltrasyon, periferik blok
Levobupivakain	Yavaş	4	4.12	Epidural, spinal, infiltrasyon, periferik blok

İdeal bir lokal anesteziğin özellikleri:

- İritan olmamalı, kalıcı hasar yapmamalı
- Sistemik toksisitesi düşük olmalı
- Enjeksiyon ile ve topikal olarak etkili olmalı
- Etki çabuk başlamalı ve yeteri kadar sürmelidir (7, 19).

Lokal anestezikler genellikle sekonder veya tersiyer amin bileşikleriyani bazık bileşikler olup suda çözünmezler (45-47). Lokal anesteziğ ilaç molekülünde hidrofilik, ara zincir, lipofilik grup olmak üzere üç kısım ayırt edilir. Lipofilik grupla ara zincir arasındaki bağın ester veya amid olmasına göre iki sınıfa ayrılırlar (31, 45). Ester ve Amid grubu lokal anesteziğ ilaçların Tablo 2.2.'de metabolizma, sistemik toksisite, alerjik reaksiyonlar, stabilite, etki başlangıç ve pKa değerleri arasındaki farklar gösterilmiştir.

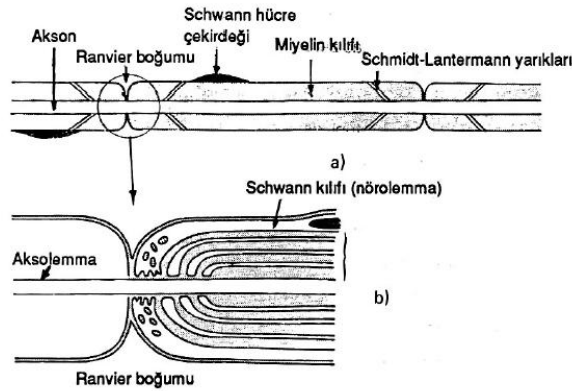
Tablo 2.2.: Lokal Ester ve Amid Grubu Lokal Anestezikler Arasındaki Farklar (48)

	ESTER GRUBU	AMİD GRUBU
METABOLİZMA	Plazma kolinesterazı tarafından, hızlıdır.	Karaciğerde, yavaştır.
SİSTEMİK TOKSİK ETKİ	Daha azdır.	Daha fazladır.
ALLERJİK REAKSİYON	Daha fazladır.	Nadirdir.
STABİLİTE	Stabil değildirler. Işık, ısı vb. etkilenirler.	Çok stabil ajanlardır.
ETKİ BAŞLANGIÇI	Yavaştır.	Hızlıdır.
pKa	pH'dan (7.4) yüksektir.	pH'dan (7.4) düşüktür.

2.2.1. Sinir Liflerinin Yapısı

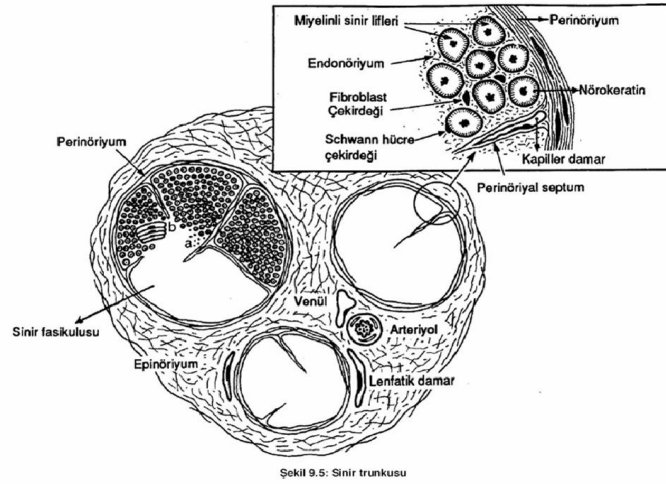
Lokal anestezikler uygun konsantrasyonlarda sinir liflerindeki impuls iletimini bloke ederek etki gösterirler. Sinir liflerinin yapısını inceleyecek olursak; Periferik sinir sisteminde sinir hücrelerinin ve uzantılarından oluşan sinir fibrillerinin arasını bağ dokusu doldurur. Sinir fibrillerini bağ doku kılıfları ile periferik sinirleri oluşturur. Myelinli sinirlerde (motor ve duyu lifleri) akson myelin kılıf ve Schwann hücre kılıfıyla çevrilidir. Myelin üzerindeki kesintilerden oluşan Ranvier düğümleri iletimin hızını artırır. Myelinsiz sinirlerde (otonom postganglionik lifler) ise akson

schwann hücre kılıfından oluşan gevşek bağ dokusuyla çevrenir (Şekil 2.7). Aksonal membranın yapısı iki polar ucu olan lipid matris ve içinde değişik tiplerde protein yapılarından oluşmuştur. Lipidlerin polar uçları ekstrasellüler sıvı ve hücre sitoplazması ile temas halindedir. Protein molekülleri membrandan sodyum (Na) ve potasyumun (K) geçmesi için gerekli olan kanalların yapısında yer alırlar. Lokal anestezi ilaçlarının bağlanacağı reseptörler de bu kanallarda yer almaktadır. Schwann hücresi bazal membranını çevreleyen ilk bağ doku kılıfı endonöryum (Key-Retzius yada Henle kılıfı) adını alır. Herbiri endonöryumla çevrili birçok akson bir araya gelerek sinir fasikülüslerini oluşturur. Fasikülüsler da perinöryum denen bir kılıfla sarılıdır. Birçok fasikülüs ise yine yağ hücreleri kan ve lenf damarları da içeren epinöryum adlı kılıfla bir araya gelerek sinir trunkuslarını yaparlar. Efektör yapıya yaklaşınca fasikülüslerin ayrılmasıyla periferik sinirler dallanır ve bu fasiküllerin tekrar bir araya gelmesiyle de sinir pleksusları meydana gelmektedir. Miks sinirler periferik sinirde (sinir trunkusunda) hem myelinli hem myelinsiz sinir fibrillerin bir arada bulunmasından meydana gelir (7, 12).



Şekil 2.7. Myelinli Sinir Lifi (19)

Görüldüğü gibi lokal anestetik ilaçların etki yeri olan sinir aksonuna ulaşması için 4 veya 5 konnektif doku tabakası veya lipid membran bariyerini geçmesi gerekir. RİVA'da damar içine verilen lokal anestetik solüsyon dokulara difüze olur ve orada serbest sinir uçlarını ve gövdelerini etkiler (Şekil 2.8).



Şekil 2.8. Sinir lifinin yapısı (19)

Periferik sinirler endonöryumda bulunan damarlar ve perinöryumu geçen epinöral mesafeye ait damar pleksuslar ile kanlanırlar. Periferik sinirler lifin kalınlığı ve fizyolojik özelliklerine göre sınıflandırılırlar (12) (Tablo 2.3).

Tablo 2.3. Sinir liflerinin sınıflandırılması (7)

Lif Tipi	Duyusal Sınıflama	Görevi	Çap (mm)	İletim (m/sn)	Lokal Anestezik Duyarlılığı	Miyelin
A α		Motor	12-20	70-120	+	Evet
A α	Tip Ia	Propriosepsiyon	12-20	70-120	++	Evet
A α	Tip Ib	Propriosepsiyon	12-30	70-120	++	Evet
A β	Tip II	Dokunma, Basınç, Propriosepsiyon	5-12	30-70	++	Evet
A γ		Motor (Kas içiciği)	3-6	15-30	++	Evet
A δ	Tip III	Ağrı, Soğuk Isı Dokunma	2-5	12-30	+++	Evet
B		Preganglionik otonom lifler	<3	3-14	++++	Biraz
C Dorsal kök	Tip IV	Ağrı, sıcaklık ve soğuk, ısı dokunma	0.4-1.2	0.5-2	++++	Hayır
C Sempatik		Postganglionik sempatik lifler	0.3-1.3	0.7-2.3	++++	Hayır

2.2.2. Uyarı İletimi

Sinir hücrelerinde istirahat membran potansiyelleri iyonların aktif transportu ve pasif diffüzyonu ile sağlanır. Hücre içinde negatif iyonların çokluğu nedeniyle (-70 mV polarizasyon) negatif istirahat potansiyeli oluşur. Membran potansiyeli oluşumuna pasif, aktif iyon kanalları ve voltaj bağımlı kanallar yardımcı olmaktadır (6, 7).

Kimyasal, mekanik ve elektriksel uyarılar sonucu oluşan impuls sinir aksonu boyunca depolarizasyonla iletilir. Aksiyon potansiyelinin oluşması, sinir membranının sodyuma olan geçirgenliğinin aniden çok artması ile meydana gelir. Depolarizasyon eşik düzeyi (-55 mV) aşarsa sodyum kanalları aktive olur ve Na hücre içine girer. Hücre içi pozitif yüklü iyonların artmasıyla +35 mV değerine ulaşır. Bu da sodyum kanallarının inaktive olmasına neden olur. Hücre içinden K iyonları konsantrasyon gradientine uyarak hücre dışına çıkar. Uyarı yan hücreye geçtikten sonra Na-K ATPaz kanalları hücre içindeki fazla Na'u pompalayarak hücre içine K iyonlarını alır (repolarizasyon). Böylece tekrar istirahat membran potansiyeline ulaşılmış olur (6, 7, 18).

Lokal anesteziklerin çoğu voltaj bağımlı Na kanallarını inaktif durumda bağlarlar. Na kanallarının içindeki özel reseptörler olasılıkla lokal anesteziklerin etki yeridir. Böylece kanal aktivasyonu önlenerek Na'un hücre içine girişi ve depolarizasyon oluşumu engellenir. Eşik düzeye ulaşılamadığı için aksiyon potansiyeli de yayılmaz (6, 7).

2.2.3. Lokal Anesteziklerin Etki Mekanizması

Lokal anestezikler sinir membranında bulunan voltaj bağımlı sodyum kanallarının α subünitesinin D 4-S 6 kısmına geri dönüşümlü olarak bağlanırlar. Bu da hücre içinde gerçekleştiği için lokal anestezinin lipofilik lipoprotein membranı geçmesi gerekmektedir. Lokal anestezikler büyük bir kısmının iyonize çözünür halde olduğu asidik solüsyonlar şeklinde uygulanmaktadır. Uygulama sonrası hücre içine girebilmesi için nötral noniyonize formuna dönüştürülmesi gerekmektedir. İyonize

olan ve olmayan formlarının eşit olduğu pH değerine pKa denir. PKa'sı fizyolojik pH'ya yakın olan lokal anestetiklerin iyonize olmayan ve sinir membranını geçebilen baz moleküllerinin konsantrasyonu daha fazla olur ve etkileri daha hızlı başlar (7, 14, 19, 20).

İyonize formların hücre içinde Na kanallarını bloke ettiği gibi non iyonize lokal anestetikler de kanalların membran içi kısmını bozmaktadır. Birçok proteinlerin de lokal anestetiklerden etkilendiği düşünülmektedir. Bunlar adenilat siklaz, guanilat siklaz, kalmudin-sensitif protein, Na-K ATPaz, fosfolipaz A2'dir. Ayrıca K ve kalsiyum (Ca⁺⁺) kanalları üzerine de etkilidirler. Nöronal blok derecesi sinir lifinin çapından da etkilenmektedir. Geniş çaplı olan sinir lifleri (dokunma, basınç, motor) daha yüksek konsantrasyonlarda ilaçla ince myelinli sinir lifi (afferent ağrı) blok derecesine ulaşabilmektedir (6, 7, 20).

Lokal anestetiklerin açık olan (aktif, inaktif) Na kanallarına daha çok affiniteleri vardır. Ayrıca sinir impuls frekansı arttıkça lokal anestezi için gereken ilaç miktarı da artmaktadır .

Lokal anestetiklerin major sinir bloklarında analjezik etkisi proksimalden distale doğrudur. İlk olarak küçük duyu lifleri (C, A) ve otonom lifler (B) bloke olur. A- α , β gibi geniş motor ve propriyoseptif aksonlar daha sonra bloke olur. Bunun nedeni bulunan doku bariyerleri ve liflerin lokalizasyonudur (7, 20).

Klinikte duyu kaybı aşağıdaki sırayı izler:

- Ağrı
- Sıcak-soğuk hissi
- Dokunma
- Proprioepsiyon
- Adale tonusunun kaybı ile karakterizedir (6, 7)

2.2.4. Kimyasal Yapı

Lokal anesteziğin molekülü 3 yapıdan oluşmaktadır:

I. Lipofilik grup

II. Ara zincir: Ester veya amid bağından oluşur. Lokal anesteziğin bu ara zincire göre ester veya amid bileşikler olarak adlandırılırlar.

III. Hidrofilik Grup: Tersiyer veya sekonder aminden oluşan zayıf bir bazdır. Amin grubu hidrofilik zayıf bir bazdır, fizyolojik pH'da proton alarak yüklenir ve iyonize hale geçer. Hidrofilik grubun herhangi bir asitle birleşmesinden oluşan tuz hem su hem de serumda tamamen iyonize olan kuvvetli bir asit solüsyonu oluşturur. Prilokain hariç diğer lokal anesteziğin tersiyer amin içerirler. Prilokain ise sekonder amin yapısındadır (5, 7, 19, 20).

2.2.5. Stereokimyasal Yapı

Organik moleküllerin ayna görüntülerine göre farklı izomerleri olabilmektedir. Polarize ışığı sağa ve sola saptırmalarına göre R- ve S- izomerleri adını almaktadırlar. Bu moleküllerin fizikokimyasal yapıları benzer olmasına karşın biyolojik reseptörler üzerindeki etkileri farklı olabilmektedir. Lokal anesteziğin içinde stereoizomerizm bulunanlar bupivakain, prilokain, ropivakain, etidokain ve mepivakaindir. Bunların çoğu rasemik karışımlar şeklinde piyasada bulunmaktadır. 1972'de hayvan modellerinde yapılan çalışmalarda S-bupivakainin R-bupivakaine göre daha az kardiyotoksitesi bulunduğu gösterilmiştir (14, 20).

2.2.6. İyonizasyon

Lokal anesteziğin zayıf bazlardır. (PKa 7.6-8.9) Suda çok az çözünürler bu nedenle asidik solüsyonlar (pH 3-6) içerisinde yüklü katyonik ve nötral baz molekülleri şeklinde bulunmaktadır. İyonize ve nötral baz molekülleri oranı Henderson-Hasselbach eşitliğine bağlı olarak değişmektedir.

$$pH = pKa + \log [baz] / [asit]$$

Baz için bu eşitliği;

$$pH = pKa + \log [noniyonize] / [iyonize]$$

şeklinde yazabiliriz. pKa değeri iyonize olan ve olmayan fraksiyonların eşit olduğu pH değerine denir ve her lokal anesteziğin için ayrıdır. pKa'sı fizyolojik pH'ya yakın olan lokal anesteziğin iyonize olmayan ve sinir membranlarını geçen baz moleküllerinin sayısı fazla olur ve etki başlangıcı da hızlı olur. Hücre içine girdikten sonra iyonize ve non iyonize moleküllerin sayıları eşit olur. Enfekte dokular gibi asit ortamlarda lokal anesteziğin baz / katyon oranı küçülür ve etkisi gecikir. Tekrarlanan dozlarda taşıflaksi gelişmesi de asit lokal anesteziğin solüsyonu tarafından dokudaki tampon etkinin tüketilmesi ile açıklanır. Lokal anesteziğin solüsyonun alkalizasyonu ile iyonize şeklin intrasellüler dağılımı daha iyi olmaktadır. Baz fraksiyonu artırarak etki başlangıcını kısaltır, blok kalitesinin daha iyi olmasını sağlar (7, 19, 20, 21).

2.2.7. Yağda çözünürlük

Lokal anesteziğin solüsyonların lipitten zengin sinir lifi membranlarını geçebilmesi ve reseptörlere bağlanabilmesi için yağda çözünürlüğü önemlidir. Yağda çözünürlüğün artmasıyla lokal anesteziğin solüsyonun potansi de artmaktadır. Hidrofobiklik toksisiteyi ve potansi artırır (22, 23).

2.2.8. Proteine Bağlanma

Lokal anesteziğin plazma (albumin, α 1-asit glukoprotein) ve doku proteinlerine bağlanırlar. Lokal anesteziğin etki süresi, plazma proteinlerine bağlanmasıyla değişmektedir. Bunun yanında lokal anesteziğin potansi, uygulama dozları, beraberinde vazokonstriktör uygulanması, dokunun vaskülaritesi ve metabolik hız da etki süresini etkilemektedir. Proteine bağlanma; travma, büyük cerrahi operasyonlar, kronik inflamasyonlar, kanser ve üremeye bağlı olarak artmaktadır. Gebelikte, yenidoğanda ve oral kontraseptif kullananlarda ise proteine

bağlanma azalmaktadır. Lokal anestezipler sistemik olarak absorbe edilince plazma düzeyleri de artmaya başlar. Proteinlerin saturasyonu ile plazma düzeylerinde ani yükselişler meydana gelebilir. Bu da kardiyovasküler ve santral sinir sistemi toksisitesine neden olabilir. Plazma pH'sının düşmesi de aynı tabloya neden olabilir (7, 20).

2.2.9. Absorbsiyon ve Dağılım

Lokal anesteziplerin sistemik absorpsiyonunu etkileyen faktörler;

- Sistemik absorpsiyon hızı enjeksiyonun yapıldığı bölgenin damarlanması ile orantılıdır; İntravenöz > Trakeal > İnterkostal > Kaudal > Paraservikal > Epidural > Brakial pleksus > Siyatik > Subkutan

- Lokal anestezi ajan

- Vazokonstriksiyon; lokal anesteziye eklenen vazokonstriktörler ile absorpsiyon yavaşlar. Nöron geçişi artar ve etki süresi uzar. Toksik etkiler ise azalır (6, 7). Dağılımı etkileyen faktörler ise doku perfüzyonu ile yakından ilgilidir.

- Beyin, böbrek, akciğer, karaciğer ve kalp gibi organlar başlangıçtaki hızlı dağılımdan sorumludurlar. Bunu yavaş dağılımın olduğu deri, kas ve yağ dokusu gibi az kanlanan dokular izler.

- Kan / doku dağılım katsayısı

- Doku kitlesi (7, 20)

2.2.10. Metabolizma ve Atılım

Esterler: Büyük ölçüde psödokolinesteraz ile metabolize edilirler. Kokain ise kısmen karaciğerde metabolize olur bir kısmı da değişmeden idrarla atılır. Metabolitlerinden paraaminobenzoik asit alerjik reaksiyonlara neden olabilmektedir.

İntratekal uygulamalarda BOS'da esteraz olmadığı için kana geçerek metabolize olurlar. Esterlerin metabolizasyonu ve metabolitlerin idrarla atılımı hızlıdır (6, 7, 20).

Amidler: Özellikle karaciğerde mikrozomal enzimler tarafından metabolize edilmektedirler. Çok az bir kısmı da değişmeden idrarla atılır. Karaciğerin dolaşımı ve fonksiyonlarının bozulması ile amid yapılı lokal anesteziğin metabolizasyonu yavaşlar ve toksik yan etkilerin artmasına sebep olabilir. Metabolizma hızları Prilokain > Etidokain > Lidokain > Mepivakain > Bupivakain şeklinde sıralanabilir (6, 7, 20).

Yüksek dozlarda (8-10 mg/kg) kullanılan prilokain metabolitlerinden o-toluidin deriveleri ile methemoglobinemiye neden olabilmektedir. Tedavisi için 1-2 mg/kg %1'lik metilen mavisi intravenöz uygulanmaktadır (14).

2.2.11. Ester Lokal Anestezikler

2.2.11.1. Kokain (2-β-Karbometoksi-3-β-Benzo-xytroman)

Doğada bulunan Erythroxyton-oca ve Erythro-xyton truxillense bitkisinin yapraklarından elde edilir. Benzoik asidin bir ester türevidir. Lokal anesteziğin etkisinin yanında sempatik nöronlarda norepinefrin geri alımını da inhibe ederek katekolaminlerin vazokonstriksiyon etkisini artırır. Yarı ömrü 50 dakikadır. Yüksek dozlarda hipertansiyon, taşiaritmiler, takipne, kusma ve santral sinir sistemi etkileri ortaya çıkmaktadır. SSS stimülasyonu, eksitasyon, uyanıklık, dikkatte artma, kendine güven hissinde artma, öfori, tonik klonik konvülsiyonlar, bulantı-kusma ve medüller merkezlerin depresyonu ile solunum depresyonu görülebilir. Kokainin bağımlılık yapma potansiyeli yüksektir (6, 14). Bununla birlikte, toksisitesi ve kötüye kullanım potansiyeli modern uygulamada kokainin yaygın klinik kullanımını sınırlandırmıştır. Öforik özelliklerinin birincil sebebi, katekolaminlerin özellikle dopaminin, MSS sinapslarında geri alınımını inhibe etmesidir. Günümüzde kokain, LA özellikleri ile anesteziyi ve vazokonstriktör etkisi ile mukozanın büzülmesini birarada sağlaması nedeniyle üst solunum yollarının topikal anestezi için öncelikli olarak kullanılır (11).

2.2.11.2. Prokain (2-dietil-4-aminoetil-p-aminobenzoat)

1905 yılında Alfred Einhorn tarafından sentezlenmiştir. Kokainin yan etkileri nedeniyle ilk sentezlenen lokal anesteziiktir. Kokaine göre daha az toksiktir ama etkisi 7 dakikada başlar ve 20-40 dakika sürer. Hidroliz ile metabolize edilip dietil aminoetanol ve p-aminobenzoik aside çevrilir (6, 14). Prokain düşük potensi, yavaş etki başlangıcı ve kısa etki süresi ile karakterizedir (11).

2.2.11.3. Kloroprokain (2-dietilaminoetil-4-amino-2-klorobenzoat)

Prokainin düşük potensi nedeniyle geliştirilmiştir. Yağda çözünürlüğünün daha iyi olması ve daha potent olması nedeniyle daha düşük konsantrasyonlar gerekmektedir (6, 14).

2.2.11.4. Tetrakain

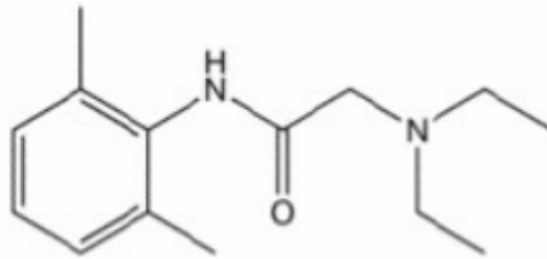
1928 yılında Eisleb tarafından sentezlenmiştir. Prokainden daha toksiktir. Günümüzde, oftalmik prosedürlerde ve bazı ağrılı orofarengial durumlarda topikal anesteziik ajan olarak kullanımı sınırlandırılmıştır (6, 14, 20).

2.2.11.5. Benzokain (Etil P-Aminobenzoat)

Suda çok az çözünür bu nedenle topikal olarak kullanılır (6, 14, 20).

2.2.12. Amid Lokal Anestezikler

2.2.12.1. Lidokain



Şekil 2.9.: Lidokainin moleküler yapısı

Moleküler yapısı şekil 2.9.'da gösterilen lidokainin kimyasal ismi N-dietilaminoasetil - 2,6 - ksilidin hidroklorürdür . Lidokain, 1948 yılında Lofgren tarafından tanıtılmış olan, klinik olarak ilk kullanılan lokal anestetiktir. Motor ve duyu sinirlerini hızlı şekilde bloke eder. Etki 3-5 dakikada başlar. 60-120 dakika kadar sürer. Yüksek konsantrasyonlarda spinal anestezide kullanılmıştır. Fakat geçiçi radiküler irritasyon ve nörotoksisite bildirilmesi nedeniyle vazgeçilmiştir. Proteinlere çok az bağlandığı için orta düzeyde etki süresi vardır. Ek dozlarda taşiflaksi geliştirebilmektedir. Ayrıca intravenöz olarak Klas I-B antiaritmik ajan olarak ve RİVA'da kullanılmaktadır. RİVA'da prilokaine göre daha fazla baş dönmesi, çınlama, kas kasılması gibi yan etkiler görülmüştür (6, 14, 20, 25).

Orta etkili, ısı, asit ve alkalilerden etkilenmeyen stabil bir ilaçtır. İnfiltrasyon anestezisinde, ekstremitte bloklarında, kaudal, epidural, spinal bloklarda, topikal anestezide ve RİVA'da tercih edilen bir ajandır (5). Lidokain esas olarak %0.5, %1, %1.5, %2'lik konsantrasyonlarda kullanılır(10).

- **Tek defada verilebilecek doz:** Erişkinlerde (70 kg vücut ağırlığı) epinefrinsiz 200 mg. Maksimum dozun enjeksiyonundan sonraki enjeksiyonlar 90 dakika içinde yapılmaz. İkinci doz birinci maksimum dozun yarısından fazla olamaz (10).
- **Etki süresi:** Uygulanan alana ve kullanılan konsantrasyona bağlı olarak 1-2 saattir (10). Epinefrin ilavesi ile beraber etki süresi uzamaktadır. Ayrıca epinefrin lidokainin absorpsiyonunu yavaşlatarak kan seviyesini azaltır ve sistemik toksik reaksiyon meydana gelme potansiyelini minimize eder.
- **Farmakodinamik**

Lidokain lokal anestetik etkisini sinir hücresi membranının sodyum ve potasyum iyon geçirgenliğini değiştirerek gösterir. İlacın anestetik etkisi 2 -5 dakika içinde ortaya çıkar ve en az 15 dakika sürer (26).

- **Farmakokinetik**

Absorpsiyon hızı ve derecesi ilacın dozuna, uygulanan bölgeye ve uygulama süresine göre değişiklik gösterir. Lidokainin plazma proteinlerine

bağlanması ilacın ve α 1-asit-glikoprotein konsantrasyonuna bağlıdır. Deri ve mukozadan absorbe olan lidokain belli başlı olarak karaciğerde metabolize olur. İlacın yaklaşık % 90'ı metabolitleri şeklinde, %10'u değişmeden idrarla atılır. (26).

- **Klinik kullanımı:**

- 1) Kornea anestezisinde (% 4)
- 2) İnfiltrasyon anestezisinde (% 0.25 - % 0.5)
- 3) Epidural anestezi ve sinir bloklarında (% 1.5 - % 2)
- 4) Spinal anestezide (% 5)
- 5) Antikonvulsif etkisiyle status epileptikusta
- 6) Antiaritmik etkisiyle ventriküler kaynaklı aritmilerde bolus, infüzyon şeklinde
- 7) Barbituratlar ve genel anesteziklerle beraber dengeli analjezi ve anestezi sağlamak amacıyla

- **Kesin Kontrendikasyonları:**

- 1) Bilinen alerji öyküsü olanlar
- 2) Malign hipertermi hikayesi olanlar
- 3) Şiddetli sinoatriyal, atriyoventriküler ve intraventriküler bloklar (26)

- **Relatif Kontrendikasyonları:**

Lidokain HCl ağır kalp yetersizliği, hipovolemi, şok ve karaciğer ile böbrek yetersizliği olanlarda dikkatle kullanılmalıdır. Bu hastalarda doz yarıya indirilmelidir.

- **Yan Etki:**

Başlangıçta uyuşukluk, pareteziler, ataksi, dizatri, nistagmus, dezoryantasyon gibi nispeten hafif SSS belirtilerine neden olur. Bunlar ortaya çıktığında doz azaltılmazsa konvülsiyonlar, solunum depresyonu ve koma

gelişebilir. Özellikle karaciğer hastalığı ve kalp debisinin düşük olduğu durumlarda doz azaltılmalıdır (26, 27).

2.2.12.2. Mepivakain (1-metil-2-(2,6-xylylcarbamoil)-piperidin)

1956 yılında Ekemstan ve Egner tarafından sentezlenmiştir. Klinik olarak hızlı etki başlangıç, uzun etki zamanı vardır. Sistemik toksisite riski düşüktür fakat neonatallarda klirensi düşük olduğundan obstetride kullanımı sınırlandırılmıştır. Topikal olarak kullanılmamaktadır (6, 14).

2.2.12.3. Bupivakain (1-butil-2-(2,6-xylylcarbomoil)-piperidin)

1963 yılında sentezlenmiştir. Yavaş etki başlangıcı olmasına rağmen uzun etki süresi olması tercih edilme nedenidir. İntravenöz kullanımı ile gelişen kardiyorespiratuar depresyon, konvülsiyon ve kardiyak arrest nedeniyle RİVA'da kullanılması önerilmez (6, 14, 20, 23).

2.2.12.4. Levobupivakain

Standart bupivakain iki izomerin rasemik karışımı şeklindedir. Her iki izomer benzer lokal anesteziye sahiptir. Fakat S- izomeri yan etki bakımından daha güvenilirdir. Hayvanlarda ve gönüllülerde yapılan çalışmalarda levobupivakainin santral sinir sistemi ve kardiyovasküler toksisite riskinin daha az olduğu gösterilmiştir (6, 14, 20, 22).

2.2.12.5. Ropivakain (N-n-propil-2,6-pipecoloxylidit)

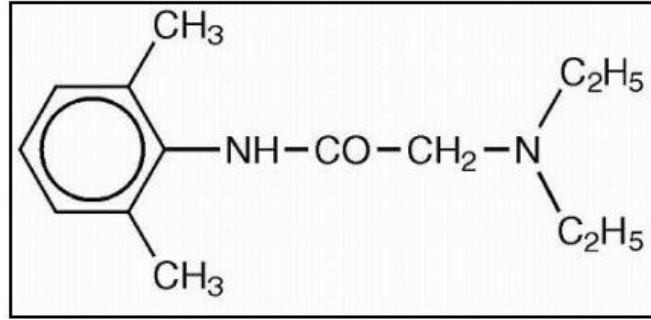
1950'lerde sentezlenmesine rağmen klinik olarak 1996 yılında kullanılmıştır. Etki başlangıcı ve süresi olarak bupivakaine benzer. Düşük konsantrasyonlarda ropivakain farklı duyu ve motor blok yapmaktadır. Yüksek konsantrasyonlarda ise kuvvetli motor blok sağlanmaktadır. Ropivakainin yağda çözünürlüğünün az olması kalın Aβ sinir liflerine bağlanmasını önler böylece bu ikili etki görülür. Piyasada S- izomerleri şeklinde bulunmasına rağmen yapısal olarak ropivakain tek asimetric karbona sahip olması nedeniyle rasemik karışım şeklindedir. Toksikite riski olarak bupivakain ve lidokain arasında bulunmaktadır (6, 14, 20, 28, 29).

2.2.12.6. Etidokain (2-(Metilpropilamino)-butiro2,6-xylidin)

1972 yılında Adams tarafından tanımlanmıştır. Lidokaine benzer yapısı vardır. Etki süresi daha uzundur. Yağda çok iyi çözünebildiği için güçlü motor blok yapar. Kardiyak toksisitesi bupivakaine benzerdir (6, 14, 20).

2.2.12.7. Prilokain

Prilokain Löfren ve Tegner tarafından 1959 yılında hazırlanmış, 1960 yılında, Wiedling tarafından klinik olarak kullanılmıştır. Kimyasal adı; N-(2metilfenil)-2-propilamino-proponomide'dir. Prilokain'in kimyasal yapısı aşağıda Şekil 2.10.'da gösterilmiştir.



Şekil 2.10.: Prilokain'in Kimyasal Yapısı

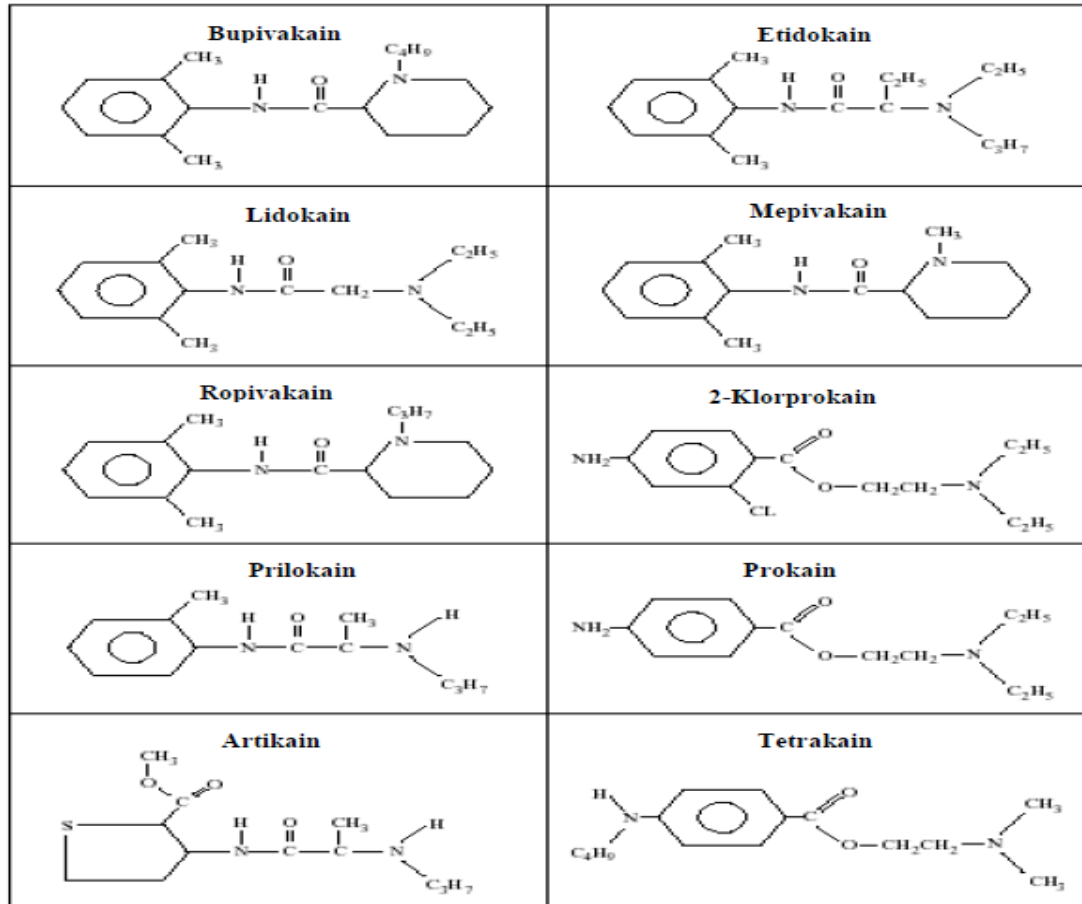
Lidokaine benzer etki başlangıç süresi vardır fakat etki süresi uzundur. Dokular tarafından emilimi ve metabolizması hızlı olduğundan plazma düzeyleri çok hızlı düşer bu da prilokainin RİVA'da kullanımını artırmıştır. RİVA için önerilen doz 3-4 mg/kg'dır. Hesaplanan doz serum fizyolojik ile 40 mililitreye tamamlanmaktadır. Prilokain %0.15'ten %2'ye kadar değişen konsantrasyonlarda uygulanır. Yüksek konsantrasyonlarda uygulandığı zaman analjezinin turnike indirildikten sonra da devam ettiği gösterilmiştir (6, 14, 20).

8-10 mg/kg dozlardan daha yüksek dozlarda prilokain uygulaması metaboliti olan O-toluidin birikmesine neden olur. Bu metabolit methemoglobin redüktaz enzimini inhibe ederek hemoglobini (Hb+2) methemoglobine (Hb+3) dönüştürür. Methemoglobin konsantrasyonu arttığında (3-5 gr / 100ml kanda) hastada siyanoz görülür. Kardiyak veya pulmoner hastalığı olan olgularda ve infantlarda hemen

tedavi edilmelidir. Tedavide metilen mavisi 1-2 mg/kg intravenöz uygulanır. Askorbik asit 2 mg/kg dozunda intravenöz olarak kullanılır. Neonatallarda methemoglobin redüktaz enzimin eksikliği olduğundan prilokain kullanılması önerilmez (6, 14, 20).

2.2.12.8. Artikain (4-metil-3-[2-(propilamino)propionamido]-2-tiyothienecarboksilat)

1969 yılında Rus C. Hink tarafından sentezlenmiştir. 1970'li yıllara kadar da kullanılmıştır. Düşük PKa değeri vardır. Klinik çalışmalar hızlı etki başlangıç süresi olduğunu göstermiştir. Protein bağları güçlüdür ve uzamış etki süresi beklenebilir. Nonspesifik kolinesterazlar karaciğer tarafından metabolize edilir. Artikainin oftalmik bloklarda etkisinin hızlı olarak dengelendiği bilinmektedir. Böylece operasyon sonunda göz hareketlerinin geri dönüşü hızlanır. Ayrıca plazma düzeylerinin hızlı düşmesi de toksisite riskini de azaltmaktadır. Artikainin de RİVA'da etkin ve güvenilir bir lokal anestezi olduğu ileri sürülmektedir (6, 14, 20).



Şekil 2.11.: Lokal anesteziklerin kimyasal yapısı (7)

2.2.13. Lokal Anestezi Toksisitesi

Lokal anestezikler santral sinir sistemini stimülasyon veya depresyon, kardiyovasküler sistemini depresyon şeklinde etkilerler.

Santral sinir sistemi: Lokal anestezi ajanının plazma seviyesi yükselirken öncelikle santral sinir sistemi bulguları ortaya çıkar. Genellikle semptomlar Gamma Aminobütirik Asit (GABA) reseptörlerinin inhibisyonuna bağlı olarak eksitasyon şeklinde ortaya çıkar. Geçici sersemlik hali, baş dönmesi, baş ağrısı, diplopi, nistagmus, konuşmanın bozulması, peroral ve dilde uyuşma, yutkunmada zorluk, ağızda metalik tat, fasikülasyonlar, istemsiz kas kasılması, kulakta çınlama ve konvülsiyon şeklinde ortaya çıkabilir. Daha yüksek dozlarda çok sayıda Na kanalının inhibe olmasına bağlı olarak koma gelişebilir. Santral sinir sistemi toksisitesi hipoksi, hiperkapni ve asidozla potansiyalize olabilir (6, 7, 14, 23). Santral sinir sisteminde lokal anestezi toksisitesinin ilerleyişi aşağıda Şekil 2.12.'de gösterilmektedir.



Şekil 2.12.: Lokal anestezi toksisitesinin ilerleyişi (11)

Kardiyovasküler sistem: Santral sinir sistemi semptomlarını kardiyovasküler semptomları takip eder. Lokal anesteziklerin hem kalp kasına hem vasküler düz kaslara doğrudan etkisi vardır. Lokal anestezikler miyozin membranındaki Na kanallarını inhibe ettiklerinden dolayı hem ventriküler düz kas depolarizasyon hızını, hem de aksiyon potansiyelini azaltır. Kardiyovasküler semptomlar progresif hipertansiyon ve taşikardi ile başlayıp, miyokardial depresyon ve belirgin hipotansiyon ile devam eder. Bunu periferik vazodilatasyon, derin hipotansiyon ve sinüs bradikardisi takip eder. Bu gelişimin son safhası olarak da ventriküler disritmi ve kardiyak kollaps ile sonuçlanan ileti defektleri gelişir (49).

Kardiyovasküler olarak uzamış PR intervali ve geniş QRS kompleksi ile beraber bradikardi gelişmesi lokal anestezik toksisitesinin ilk bulgusu olabilir. Yükselen plazma düzeyleri ile çeşitli iletim blokları, multifokal ektojik atımlar, reentry aritmiler, taşikardi ve ventriküler fibrilasyon gelişebilir. Aritmilerin gelişme mekanizması lokal anesteziklerin kalpte oluşan aksiyon potansiyelinin hızlı depolarizasyon fazını deprese etmesine bağlıdır. Bupivakain ve etidokainle bağlı olarak tedavisi güç sirkülatuar arrest gelişebilir (6, 7, 14, 23). Aşırı doz bupivakainle oluşan ölümler, ventriküler iletimin tedricen uzaması ve QRS kompleksinin genişlemesiyle ilişkilendirilmiştir. Bu durumu ventriküler fibrilasyon gibi ani başlayan aritmileri takip eder.

Tedavi: Semptomların ciddiyetine göre değişir. Minor semptomlar kendiliğinden gerileyebilir. Santral sinir sistemi semptomlarının tedavisinde öncelikle hava yolu açıklığının korunması ve oksijenizasyonun sağlanması, iv hidrasyon, vasopressörler ve inotropoların kullanımı vardır. Antikonvülzan olarak tiyopental, midazolam veya propofol kullanılabilir. Toksikite kardiyak arreste yol açarsa ileri yaşam desteği uygulanmalıdır. Amiodoron, epinefrin, iv lipid veya kardiyopulmoner by-pass da tedavi olarak düşünülebilir (6, 7, 14, 23).

Premedikasyonda benzodiyazepin kullanılması nöbet eşiğini yükseltmek için genellikle tavsiye edilmektedir. Bununla birlikte dikkatli kullanılmalıdır. Çünkü aşırı sedasyonla birlikte solunum depresyonu asidoz oluşturabilir, bu da serumdaki serbest ilaç konsantrasyonunu artırır.

Lokal anestezi toksisitesi tedavisi aşağıdaki protokole göre uygulanabilir (117). Lokal anesteziklerin sistemik toksisitesinin (LAST) farmakolojik tedavisi diğer kardiyak arrest senaryolarından farklıdır.

- Yardım çağır.
- Başlangıca odaklan.
- Havayolu kontrolü: %100 oksijenle ventile et.
- Nöbet kontrolü: Benzodiazepinler tercih edilir; propofolden uzaklaş.

Kardiyovasküler instabilite bulgusu olan hastalar

- En yakın kardiyopulmoner bypass yapabilen merkezi uyar.
- Kardiyak aritmileri tedavi et.
- Uzamış efor ve temel ve ileri kardiyak yaşam desteği gerekebileceğinden ilgili ayarlamaları yap.
- Kaçın! Vazopressin, kalsiyum kanal blokerleri, beta blokerleri, lokal anestezi ajanlarından.
- Epinefrin dozunu <1 mcg/kg altına düşür.
- Lipid emülsiyonları (%20).
- Bolus 1 mL/kg (yağsız vc ağırlığı) 1 dakika üzerinde intravenöz yoldan (~100 mL)
- Sürekli infüzyon 0.25 mL/kg/dk (~18 mL/dk)

İnatçı kardiyovasküler kolaps durumunda dozu 1-2 kez tekrarla

- Eğer kan basıncı hala düşük seyrediyorsa infüzyon hızını 2 katına yükselt (0.5 mL/kg/dk)
- Dolaşımsal stabilite sağlandıktan 10 dk sonrasına kadar infüzyonu sürdür.
- Tavsiye edilen üst limit: Yaklaşık olarak 10 mL/kg yağ emülsiyonu ilk 30 dk da

2.2.14. RİVA'da Lokal Anestezi Seçimi

RİVA'da güvenilir ve etkili olması sebebiyle lokal anestezi olarak prilokain (3-4 mg/kg) ve lidokain (1.5-3 mg/kg) yaygın olarak kullanılır.

2-kloroprokain ile yapılan çalışmalarda tromboflebit insidansının yüksek olması ve bupivakainin intravenöz uygulanması ile sistemik reaksiyonların (kardiyorespiratuar depresyon, konvülziyon, kardiyak arrest) gelişmesi nedeniyle bu iki ajan RİVA için nerilmezler (6, 14).

Tablo 2.4. RİVA’da kullanılan lokal anestezikler ve dozları

Lokal anestezik	Dozu (mg.kg ⁻¹)
Prilokain	3-4
Lidokain	1.5-3

2.3. RİVA'DA KULLANILAN ADJUVAN MADDELER

RİVA'da anestezi başlangıcını hızlandırmak, lokal anestezi dozunu azaltmak, turnike ağrısını hafifletmek ve postoperatif analjezi süresini uzatmak için çeşitli ajanlar ve yöntemler kullanılmıştır. Opioidler, ketorolak ve tenoksikam gibi nonsteroid antiinflatuar ilaçlar, klonidin ve deksmedetomidin gibi alfamimetik ajanlar, kas gevşeticiler, ketamin gibi intravenöz anestezikler, neostigmin gibi antikolinesterazlar adjuvan maddeler olarak kullanılmaktadır (50-53). Çalışmamızda adjuvan maddelerden ketamin kullanılmıştır.

2.3.1. Ketamin

Ketamin 1962 yılında Stevens ve McCarthy tarafından sentezi yapılmış, 1965 yılında Domino ve Corsen tarafından klinikte kullanılmış, ideal bir IV anestezi olarak nitelendirilmiştir. 1970 yılında klinik kullanım için serbest bırakılmıştır. Daha sonra 1997 yılında S-(+) Ketamin klinik uygulamaya sokulmuştur.

Ketamin IM, IV, PO, rektal ve nazal yoldan kullanılabilir. Güçlü analjezik ve amnestik etkiye sahip olan tek IV anestezi bir maddedir. Analjezik etkisi daha ziyade somatik ağrılar üzerine dominant olup, kardiyovasküler ve respiratuvar sistem üzerine diğer IV anesteziklerin aksine depresan etkisi yoktur. Bilakis stimulan etkiye sahiptir. Ketamin alan hasta normal uyku hali olmaksızın çevre ile ilişkisi kesilmiş tipik bir kataleptik durumdadır, ayrıca arzu edilmeyen kötü rüya görme gibi psikomimetik yan etkilere neden olur.

Ketaminin S(+) ve R(-) olmak üzere 2 rasemik formu vardır. S(+) izomerin terapötik indeksi R(-) izomerden 2.5 kat daha geniştir. Ayrıca NMDA reseptörlerine nonkompetitif blokajı daha stereoselektivite gösterir. (+)S-Ketaminin genel özellikleri Ketamine benzer. Ancak bazı üstün özellikleriyle ketaminden farklılık göstermektedir. Anestezi ve analjezik potansiyeli 2-4 kat daha geniştir (54).

Ketamin anestezisinde Thalamokortikal ve Limbik sistem birbirinden ayrılmıştır ve oluşan anestezide Dissosiyatif Anestezi denir. Bu anestezide; hasta

yutkunabilir, gözlerini açabilir, ancak duyuşal uyarıları algılamaz. Ortaya çıkan psikomimetik özellikler (halusinasyonlar) benzodiazepin kullanımıyla engellenebilmektedir.

Çok yüksek dozlarda kullanılmadığı sürece kas gevşemesi ve solunum depresyonu yapmaz. Solunum depresyonu yapmaması nedeniyle özellikle ameliyathane dışı anestezi uygulamalarında sık tercih edilen bir ajandır (55).

Ajanın uygun dozlarda kullanıldığında analjezik özelliğı bulunması, diğler IV anestetiklerden üstün bir özellik olarak karşımıza çıkmaktadır. Opioid reseptörlerle etkileşimi olduğı ve ayrıca özel ketamin reseptörlerinin varlığı ile analjezi meydana geldiğı kabul edilmiştir (55).

2.3.1.1. Etki Mekanizması:

Ketaminin santral sinir sisteminde, spinal korddaki polisınaptik refleksleri bloke etmek ve beynin seçilmiş bölgelerinde eksitatör nörotransmitterlerin etkilerini inhibe etmeyi içeren pek çok etkisi vardır. Ketamin fonksiyonel olarak talamusu (duyuşal impulşları retiküler aktive edici sistemden serebral kortekse iletir) limbik korteksten (duyuların farkında olunması ile ilişkilidir) "disosiyer" eder (ayırır). Beynin bazı nöronları inhibe olsa da, diğlerleri tonik olarak eksite olur. Klinik olarak, bu disosiyatif anestezi durumu hastaların şuurulu gibi görünmesine (örn. Göz açma, yutkunma, kas kasılması) ancak duyuşal inputu değerlendirememesine ve buna yanıt verememesine yol açar. Ketaminin bir N-metil-D-aspartat reseptör agonisti olduğı gösterilmiştir (66).

2.3.1.2. Fizikokimyasal Özellikleri

Molekül ağırlığı 274, pKa değeri 7.5 olan suda eriyen beyaz kristaller halinde bulunur. Solüsyonların pH'sı 3.5-5.5 civarındadır. Solüsyonları koruyucu madde olarak Benzethonium chlorid içlerir. Her 1 ml'si 10 mg (%1), 50 mg (%5), Ketamin ayrıca her 1 ml'sinde de 5 mg, 25 mg, 125 mg S-(+) Ketamin içeren preparatları bulunur.

Lipitte eriyebilirliği Thiopental'e göre 5-100 kez daha fazla olup proteinlere bağlanabilirliği düşüktür (%12).

2.3.1.3. Farmakokinetik:

Ketamin a1 asit glukoproteine bağlanıp IV enjeksiyon sonrası kısa sürede kan beyin kariyerini aşıp beyinde yoğunlaşır.

İntravenöz 2 mg/kg dozda etkisi 30-60 saniye içinde başlar (şuur kaybı). Uyanma süresi 10-15 dk kadardır. Plazma ketamin konsantrasyonu 10-15 dk sonra 640-1000 ngr/litredir. Etkisinin kısa sürmesinin nedeni beyin dokusundan hızlı bir şekilde kanlanması bol olan diğer dokulara dağılmasıdır.

Ortalama toplam vücut klirensi yaklaşığ karaciğer kan akımına eşıttir (1.4 lt./dk). Hepatik kan akımını azaltan halotan gibi ilaçlar ketaminin klirensini azaltırlar.

Ketaminin yağ dokuda erirliği fazladır. Proteine düşük oranda bağlanır. Kalp debisini ve beyin kan akımını artırır. Dağılım yarı süresi kısadır. Uyanma redistribsyona bağlıdır. Biyotransformasyonu ile karaciğerde oluşan metabolitlerin bir kısmı aktiftir. Tekrarlayan doz kullanımında enzim indüksiyonuna bağlı tolerans gelişir. Ketamin; kan basıncı, kalp debisini ve kalp hızını artırır. İndirekt kardiyovasküler etkileri sempatik stimülasyona bağlıdır. Akut hipovolemik şokta ajanın bu özelliğinden faydalanılır.

Diğer intravenöz anestetiklerden farklı olarak solunum depresyonu yapmaz. Ketamin güçlü bir bronkodilatrdr. Astımlı hastalarda bu özelliğinden yararlanılır. Ketamin verilen hastalarda üst solunum yolu refleksleri aktif kalır. Serebral kan akımı ve intrakraniyal basınç artar. İstenmeyen psikomimetik özellikleri çocuklarda ve benzodiyazepin verilenlerde daha azdır (55).

2.3.1.4. Kullanım Alanları:

- Genel anestezi indüksiyonu ve idamesi için hipnotikler ile kombine olarak
- Rejyonel anestezi için

- Acil tıpta anestezi ve analjezi için
- Status astmatikus entübasyonu için kas gevşeticiler ile kombine olarak (Eğer diğer tedbirler başarılı değil ise)
- Yapay solunumlarda analjezik olarak intravenöz, rektal, spinal, epidural, kaudal, periferik sinir bloklarında kullanılmaktadır. Ketaminin koruyucusu olan klorobutanolun nörotoksik etkisi olduğundan subaraknoidal uygulama kontrendikedir. Bu nedenle epidural uygulamada kontrendikedir. (+)S- ketamin koruyucu faktör içermez.
- Şokta olan veya tansiyonu düşük olan hastaların anesteziinde özellikle tercih edilen bir ajandır. Solunumu deprese etmemesi nedeniyle entübasyon düşünülmeden hastalarda güvenle kullanılabilir (4,56-59).

2.3.1.5. Ketamin Kontrendikasyonları:

Artmış intrakraniyal basıncı olan hastalarda ketamin intrakraniyal basıncı daha da artırarak apne oluşumuna neden olabilir.(+)S- enantiyomer serebral kan akımını da artırdığından bu gibi durumlarda kontrendikedir.Ketamin intraoküler basıncı artırdığından açık göz hasarı veya oftalmolojik hastalarda zararlı olabilir. Psikiyatrik hastalıklar, şizofreni, daha önce yan etki öyküsünün bulunması da kontrendikasyonlar arasındadır. Diğer nedenlerden kaynaklanan postoperatif deliryum (deliryum tremens, kafa travması ihtimali) durumlarında kullanımına çok dikkat edilmelidir. Çünkü ketaminin indüklediği psikomimetik etkiler farklı tanılara neden olabilir. Ketaminin koruyucusu olan klorobutanolun nörotoksik etkisi olduğundan subaraknoidal uygulama kontrendikedir. Bu nedenle epidural uygulamada kontrendikedir. (+)S- ketamin koruyucu faktör içermez (67).

Yetersiz tedavi edilmiş veya tedavi edilmemiş arteriel hipertansiyonda (180 / 100 mm Hg ve üzeri), anjina pectoris varlığında kullanılmamalıdır. Gebelik sırasında oluşmuş hipertansiyon ve idrarda protein kaybı olan hastalarda, uterus rüptür tehdidi, kordon sarkmalarında (preeklampsi ve eklampsi), yetersiz tedavi edilmiş veya tedavi edilmemiş hipertroidide kullanılmaması önerilir.

Ketamin ile narkozdan sonra hastalar en az 12 saat trafiğe çıkmamalı, herhangi bir makine kullanmamalı veya güvenli olmayan iş yapmamalıdır. Hastalar refakatli olarak eve gönderilmeli ve alkol almamalıdır (60, 61).

2.3.1.6. Doz:

Anestezi indüksiyonu ve idamesi: Ketaminin 1-2 mg/kg iv ve 4-6 mg/kg im uygulanmasıyla anestezi indüksiyonu sağlanabilir. Anestezi idamesinde sık olarak kullanılsa da, kısa içeriğe-duyarlı yarı ömrü ketamini bu amaç için de uygun hale getirir. Örneğin; 15-45 mcg/kg/dk dozunda ketamin infüzyonu ile beraber %50-%70 oranında nitroz oksitin kullanılması ya da tek başına 30-90 mcg/kg/dk.lık ketamin infüzyonu ile genel anestezi sağlanabilir (68, 118).

Sekresyonları azaltmak için atropin veya glikopirolat iv ya da im uygulanmalıdır. İntravenöz enjeksiyonlar saniyede 10 mg hızla yapılmalıdır. Yaşlı hastalarda başlangıç dozun yarısıyla başlanmalıdır.

Uzun süre yatalak hastalarda kullanılacaksa katekolamin depoları tükenmiş olabileceğinden kardiyak depresyon gelişebilir, dikkatli olunmalıdır.

Analjezi: Rejyonel anestezi sırasında ek analjeziye ihtiyaç duyulduğunda (nöroaksiyel anestezi altında yapılan sezeryan ameliyatında yetersiz rejyonel blok) küçük bolus dozlarda ketamin (0.2-0.8 mg/kg iv) yararlıdır. Ketamin havayolunda tehdit oluşturmadan etkili analjezi sağlar. Subanaljezik dozlarda ketaminin infüze edilmesi genel anestezi ve erken postoperatif dönem boyunca analjezi sağlanması veya opioid toleransı ve opioidin indüklediği hiperaljezinin azaltılmasında yararlı olabilir (68, 118).

(+)S-Ketamin Dozu: Genel anestezi için 0.5-1 mg/kg (+)S-Ketamin IV, veya 2-4 mg/kg IM verilir. İdame dozu kişiye göre hesap edilen yarı doz her 10-15 dakikada bir verilebilir. Alternatif enjeksiyon olarak etkin madde olan (+)S-Ketamin 0.5-3 mg/kg/saat daimi infüzyon şeklinde verilebilir. Analjezi için 0.25-0.5 mg/kg (+)S-Ketamin IM veya 0.125-0.25 mg/kg yavaş intravenöz verilir. Yapay solunumda analjezi için devamlı infüzyon şeklinde kullanımı 4-6 haftanın üzerine çıkmamalıdır (61,62).

Regional anestezi için ihtiyaca göre 0.125-1mg/kg (+)S-Ketamin verilebilir. Epidural anestezide uygulama 0.25 mg/kg, kaudal anestezide 0.5-1 mg/kg'dir (4,63,64).

2.3.1.7. İlaç Etkileşimleri:

Hipnotikler ile özellikle benzodiazepinler veya nöroleptikler ile (+)S Ketamin'in kullanımı yan etkilerinde azalma fakat etki süresinde uzama olur. (+)S Ketamin, barbiturat ve opiatlar ile kombine kullanıldığında uyanma fazını uzatabilir. (+)S- Ketamin ile halotanın aynı zamanda kullanımı ile beraber ilaveten epinefrin de verilirse kalp ritm bozukluğu riskini artırabilir. Belirli iskelet kas tonusunun engellenmesinde etkisi uzayabilir. Aminofilin ile kombine kullanılırsa krampların ortaya çıkması azalabilir.

2.3.2. Ketamin'in Sistemler Üzerine Etkileri

2.3.2.1. Kardiyovasküler Sisteme Etkileri:

Ketamin kardiyovasküler sistem üzerine stimulan etkisi olan tek iv. anesteziktir. Arteriyel kan basıncı (AKB) ve kalp atım hızı (KAH) %30 artar bu artış 20-30 dk içinde normale döner.

Pulmoner arter basıncı, sağ ventrikül atım işi ve pulmoner damar direnci artar. Muhtemelen ketaminin santral sempatik stimülasyonundan noradrenalin salınımindaki artış sorumludur. Noradrenalinin kan düzeyi saptanabilir. Bu etki kısmen barbitüratlar, benzodiazepinler ve nöroleptikler ile azaltılabilir. Ketamin, kokaine benzer bir etki ile katekolaminlerin intra ve ekstra nöral uptake'ini baskılar.

Miyokardın O₂ tüketimi, koroner kan akımı (%70'lere kadar) artar. Sağlıklı kişilerde kalbin O₂ tüketimini kardiyak out put artışı ve koroner vasküler rezistansın azalması ile karşılayabilir. Bu değişiklikler ketamin dozuna bağlı değildir.

Bu değişiklikler koroner kalp hastalarında sınırlı sağ ventrikül rezervi olan hastalarda risk teşkil eder. Diğer yanda septik şoktaki hastalarda AKB artışı

organların perfüzyonunu iyileştirir. Koroner arter hastalığı yüzünden ketamin miyokardın adrenaline karşı hassasiyetini halotanda olduğu gibi artırır.

2.3.2.2. Respiratuvar sisteme Etkşleri

Solunum merkezine etkisi minimaldir. 2 mg/kg iv bolus doz sonrası 1-3 dk solunum sayısında bir azalma gözlenir, nadiren doza, enjeksiyon hızına, premedikasyonda kullanılan ajanların etkisi ile apne gelişebilir.

Anestezi veya analjezi amacıyla tek başına kullanılan ketamin arteriyel kan gazlarına etki etmez. Prensip olarak CO₂ değişikliklerine respiratuvar cevap korunur.

Üst solunum yolu düz kaslarında (bronşiyal) histaminin spazmojenik etkisi üzerine antagonize edici etkiye sahiptir. Ayrıca ketamin adrenalinin antispazmojenik etkisini potansiyalize ettiği bilinmektedir. Ketamin bronkospazmda halotan kadar etkili olmaktadır. İzole bronşiyal düz kas çalışmalarında ketaminin karbakol ve histaminin spazmojenik etkilerini antagonize ettiği gösterilmiştir.

Reaktif hava yolu hastalığı ve bronkospazmı olan hastalarda pulmoner kompliyans düzelir. Bu etkisi nedeniyle konvansiyonel tedaviye yanıt vermeyen status asthmaticus tedavisinde başarı ile kullanılmaktadır.

Yutma, öksürük, hapşırma, hıçkırma gibi refleksler ketamin altında intakt olmasına rağmen anestezi altında aspirasyon mümkündür. Entübasyon yapılmayacaksa midesi dolu olan hastalarda ketamin kullanılmamalıdır. Çocuklarda ketamin sonu potansiyel tehlike trakeobronşiyal ve tükürük sekresyonundaki artıştır. Bu üst solunum yollarında obstrüksiyona neden olur. Sonuçta laringospazm gelişebilir. Mutlaka atropin veya glikopirulat gibi vagolitik ajanlarla beraber kullanılmalıdır.

2.3.2.3. Santral Sinir Sistemine Etkileri

Ketamin, talamokortikal ve limbik sistemin fonksiyonel ve elektrofizyolojik olarak ayrılmasına neden olur. Hasta normal uyku hali olmaksızın çevre ile ilişkisini

kesmiş tipik kataleptik durumdadır. Ketamin sonrası hızlı bir şekilde derin analjezi ve amnezi gelişir. Analjezi daha ziyade somatik ağrılar üzerine etkilidir. Analjezi subanestezi dozlarında da meydana gelir.

2 mg/kg iv doz sonrası hasta yüzünde hissizlik tablosu oluşur. Yüksek yağda erirliği nedeniyle hızlı bir şekilde kan beyin bariyerini aşar ve 30-60 sn içinde etkisi gözlenmeye başlar. Göz bebekleri makul ölçüde büyür ve horizontal vertikal nistagmus gözlenir. Kirpik, kornea ve laryngeal refleksler yerindedir ancak koruyucu olduğu söylenemez.

Genellikle üst solunum yolları ve tükürük sekresyonunda artış meydana gelir. Çizgili kas tonusunda artış gözlenir.

Anestezi süresi 10-15 dk kadardır ve kişiye, zamana, çevreye oryantasyon 20-30 dk içinde geri döner. Anestezinin süresi doza bağlıdır ve ketamin kan düzeyi ile SSS'ne etkisi arasında iyi bir korelasyon vardır.

Ketamin anestezisi altında sıklıkla rahatsız edici rüyalar, optik halüsinasyonlar gelişir. Hastalar postoperatif dönemde çift görmeden, vücutlarının değiştiğinden boşlukta dolaştıklarından şikayet ederler. Bunlar ketamin enjeksiyonu öncesi iv. veya premedikasyonda benzodiazepinlerin kullanılması ile azaltılabilir. Postoperatif 30-60 dk içinde kaybolurlar. Görsel ve duyuşal merkezlerin ketamin ile baskılanması sonucu yanlış algılama ve stimülasyonları yanlış yorumlanması nedeniyle gelişir. Görülme sıklığı %3-5 oranında olup etkileyen faktörler olarak doz, yaş, cinsiyet ve psikolojik hassasiyet sayılabilir. Yüksek doz ve hızlı enjeksiyon önemli nedenlerdendir. Hastalar postoperatif sakin bir yerde uyarılmadan bekletilmelidir. Yaşlılarda, küçük çocuklarda ve ketamin sonrası uzun süreli genel anestezi alanlarda daha seyrek görülür.

Ketamin beyin damarlarını dilate ederek beyin kan akımını (CBF) %60'a kadar artırarak kafa içi basıncı (ICP) artırır. Beyin damar direnci 1.9'dan 1.38 mmHg/ml/100 gr'a geriler. Bu nedenle intrakranial yer kaplayan kitlesi olan hastalarda kullanılmamalıdır. Ancak beyin kan akımının otoregülasyonu değişmemektedir.

EEG'de delta dalgaları ve nadiren delta aktivitesi gözlenir. Uyarılmış potansiyeller ketamin ile değişir.

Serebrovasküler CO₂ cevabı ketamin anestezisi altında korunur ve azalmış PaCO₂ ketamin sonrası ICP artışını baskılar.

Ketamin etkisi, aynı anda diğer benzodiazepinler, inhalasyon anestezipler, nöroleptikler gibi ajanların kullanıldığı durumlarda uzar.

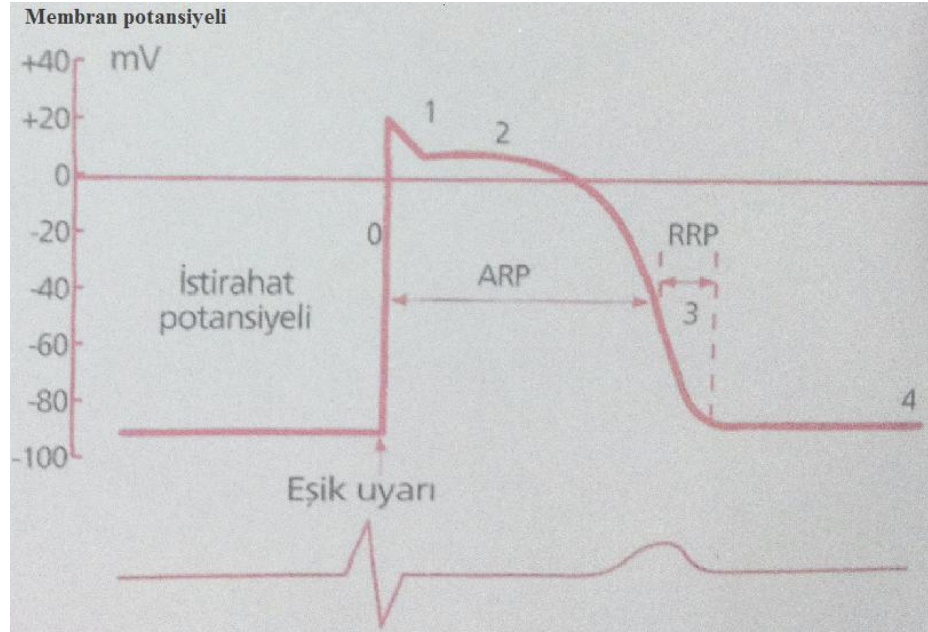
2.4. EKG (ELEKTROKARDİYOGRAM)

Kalpte meydana gelen elektriksel aktivitenin kaydedilmesi elektrokardiografi, elde edilen traseye de elektrokardiogram (EKG) denir.

Elektrokardiogram (EKG) uzun yıllardır kardiyoloji ve genel tıpta yaygın kullanım alanı bulmuş, kullanışlı, kolay ulaşılabilir olması nedeniyle de güncelliğini hiç yitirmemiş bir laboratuvar yöntemidir (70).

Normalde uyarılar sinus düğümünden doğmakta, atriumlara yayılmakta ve atriyoventriküler (A-V) düğümüne ulaşmaktadır. Belirli bir gecikme ile A-V düğümünden geçen uyarı His Purkinje Sistemi ile ventriküllere yayılarak kas liflerini aktive etmektedir (77).

Kalp kası hücrelerindeki aksiyon potansiyeli, hücre zarının çeşitli iyonlara olan geçirgenliğinin değişmesi ile oluşur. Aksiyon potansiyeli karakteristik bir eğri çizer (Şekil 2.13.). Bu eğrinin çeşitli basamakları faz 0,1,2,3,4 adları ile anılmaktadır.



Şekil 2.13.: Ventrikül kasında aksiyon potansiyeli eğrisi (76)

0: Depolarizasyon

1: Hızlı Repolarizasyon

2: Plato Fazı

3: Geç Repolarizasyon

4: İstirahat Membran Potansiyeline Dönüş

ARP: Absolut refrakter dönem

RRP: Relatif refrakter dönem

FAZ 0: Depolarizasyon fazıdır ve birkaç milisaniye sürer. Bu fazda hücre içine hızlı sodyum girişi ve kısmen de kalsiyum girişi olur. Faz 0 atriyum hücrelerinde P dalgasını, ventrikül hücrelerinde de QRS komplekslerini oluşturur.

FAZ 1: Hızlı ve erken repolarizasyon fazıdır. Aksiyon potansiyeli +20 mV 'tan 0 mV'a düşer. Bu durum sodyum kanallarının kapanmasına bağlıdır.

FAZ 2: Yavaş kalsiyum girişi ile gerçekleşen plato fazıdır. Atriyum hücrelerinde P-R aralığını, ventrikül hücrelerinde ST segmentini oluşturur.

FAZ 3: Geç repolarizasyon fazıdır. Hücre dışına potasyum çıkışı ile gerçekleşir. Atriyum hücrelerinde atriyal repolarizasyonu yansıtan Ta dalgasını ventrikül hücrelerinde de T dalgasını oluşturur.

FAZ 4: Repolarizasyonun sonudur ve bu fazda membran potansiyeli istirahat düzeyine iner. Repolarizasyon zamanı, kalp hızı artınca kısalır ancak hızlı repolarizasyon fazının süresi Sabit kalır.

Meydana gelen elektriksel olay kalpte hücreden hücreye yayılmakla kalmaz, vücut yüzeyine de iletilir. Bundan dolayı vücuda yerleştirilen elektrotlarla bu elektriksel olay tespit edilebilmektedir (78). Elektrotlar hastanın göğsüne, kollarına ve bacaklarına yerleştirilmektedir. Tablo 2.5.'de standart 12 derivasyonlu bir çekimde elektrod yerleşim yerleri gösterilmektedir.

Tablo 2.5.: Standart 12 derivasyonlu bir çekimde elektrod yerleşim yerleri (70,71)

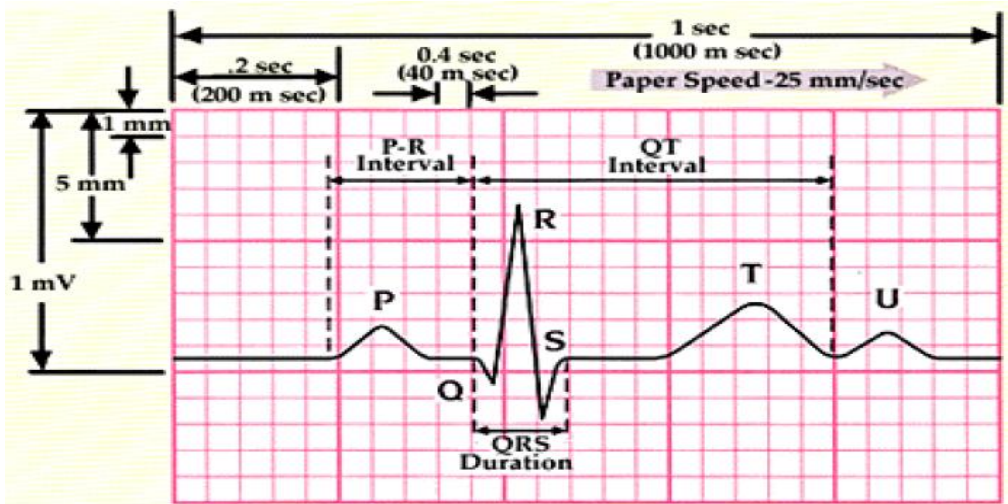
DI	Sağ kol – Sol Kol
DII	Sağ kol – Sol bacak
DIII	Sol kol – Sol bacak
aVR	Sağ kol
aVL	Sol kol
aVF	Sol bacak
V1	4. İnterkostal aralık sternum sağ
V2	4. İnterkostal aralık sternum solu
V3	V2 ile V4 arasını birleştiren çizginin orta noktası
V4	5. İnterkostal aralık orta klaviküler hat bileşkesi
V5	5. İnterkostal aralık ön koltuk hattı bileşkesi
V6	5. İnterkostal aralık orta koltuk hattı bileşkesi
Toprak	Sağ bacak

Bedenin stratejik noktalarına yerleştirilen elektrodlar aracılığıyla kaydedilen kalbin elektriksel aktivitesinin grafik olarak gösterimi, EKG'yi oluşturur. Aşağıda Şekil 2.14.'te EKG dalgaları görülmektedir. Basit olarak EKG'de görülenleri şu şekilde özetleyebiliriz: (74)

-Üç major dalga: Pdalgası, QRS kompleksi ve bir T dalgası

-Klinik önemi olan iki zaman aralığı: PR intervali ve QRS süresi

-Çok önemli bir EKG bileşeni olan ST segmenti. ST segmentindeki anormalliklerin incelenmesi akut miyokard infarktüsü (AMI) ve miyokard iskemisinin erken tanısını sağlar.



Şekil 2.14. EKG Dalgaları

EKG, kalbin metabolik ve toksik bozukluklarını hızlı bir şekilde değerlendirmede önemli bir cihazdır. ST-T dalgalarındaki karakteristik değişiklikler potasyum ve kalsiyum dengesizliğini gösterir. Toksik düzeylerde prokainamid ve trisiklik antidepresan gibi ilaçların QT ve QRS aralıkları üzerinde karakteristik etkileri vardır. Acil durumlarda, kardiyak arrest veya komadaki hastalarda, EKG üzerindeki bu tarz değişimleri saptamak hayat kurtarıcı olabilir (72). Tablo 2.6.'da EKG yardımıyla bilgi edinilebilen durumlar görülmektedir.

Tablo 2.6.: EKG yardımıyla bilgi edinilebilen durumlar (70)

Ritm ve iletim bozuklukları
Myokardın kanlanması
Kalp adelesinin hipertrofisi
Perikard hastalıkları
Elektrolit bozuklukları

2.4.1. EKG Dalgaları ve Özellikleri

Tablo 2.7.: Elektrokardiyogramdaki dalgalar ve aralıkların normal değerleri (70)

P Dalgası	<0.12 sn, <2.5 mm
Q Dalgası	<0.04 sn, <1/4 R
QRS Kompleksi	0.06 – 0.10 sn/boyu değişken
T Dalgası	Değişken
PR Aralığı	0.12 – 0.20 sn
QT(c) Aralığı	Maksimum 0.44 sn (bayan), 0.39 sn (erkek)

2.4.1.1. P dalgası

EKG'de atriyumların depolarizasyonunu gösteren P dalgalarının büyüklüğü en ve boy olarak 2,5 küçük kareyi aşmaz. Normal koşullarda uyarı sinüs düğümünden çıkar, önce sağ ve daha sonra sol atriyum depolarize olur. Bu nedenle P dalgasının ilk bölümünü sağ atriyumun depolarizasyonu, ikinci bölümünü ise sol atriyumun depolarizasyonu oluşturur. Çoğu derivasyonda her iki atriyum depolarizasyonunun yönü arasında belirgin bir fark olmadığı için P dalgasının bu iki

bölümü seçilemez. Normal olarak P dalgası I, II, aVF ve V3-V6 derivasyonlarında pozitif (her iki atriyumun depolarizasyon yönü bu derivasyonlara doğru olduğu için) iken aVR derivasyonunda negatiftir (her iki atriyumun depolarizasyon yönü bu derivasyondan uzaklaştığı için). V1-V2 derivasyonlarında ise sağ atriyum depolarizasyonunun pozitif elektroda doğru yönelmesi nedeniyle P dalgasının ilk bölümü pozitif iken sol atriyum depolarizasyonunun pozitif elektroddan uzaklaşması nedeniyle ikinci bölümü negatiftir (bifazik P dalgası) III ve daha seyrek olarak aVL derivasyonunda negatif ya da bifazik P dalgaları görülebilir. Normal olarak, hangi derivasyon söz konusu olursa olsun P dalgasının genişliği 0.11 saniyeden, genliği 2.5 mm'den küçüktür (69).

2.4.1.2. PR aralığı

Atrium depolarizasyonunun sonundan ventriküllerin depolarizasyonuna kadar geçen süredir. P dalgasının başlangıcı ile QRS kompleksinin başlangıcı (Q dalgasının görülmediği durumlarda R dalgasının başlangıcı alınır) arasındaki sürenin ölçülmesiyle elde edilir. PR aralığı atriyumların depolarizasyonu, uyarının atrioventriküler (AV) düğümüne, His demetine, dallara ve Purkinje liflerine geçmesi için gereken toplam süreye işaret eder. Erişkinlerde, PR aralığı için normal değer 0.12-0.20 saniyedir (69). PR aralığının uzaması veya bazı P dalgalarına QRS yanıtının olmaması atrioventriküler blok nedeniyle ortaya çıkar (70).

2.4.1.3. Q dalgası

İnterventriküler septumun aktivasyonunu gösterir (115). P dalgasından sonra kaydedilen ilk negatif yönlü dalgadır. Normalde septal uyarılma sonucunda oluşan küçük Q dalgaları D1, aVF, V1 ve V5 derivasyonlarında görülebilir. Bu dalgalar genellikle 0.04 sn'den daha kısa devam süreli ve 1-2 mm derinlikte dalgalardır. Patolojik Q dalgası deyimi, 0.04 sn'den (bir küçük kare) daha büyük devam süresi veya aynı derivasyondaki R dalgasının boyunun $\frac{1}{4}$ 'ünden daha derin olan Q dalgaları için kullanılır. Patolojik Q dalgaları miyokardiyal nekrozun belirtisi olarak kabul edilirler (70).

2.4.1.4. R dalgası

Sol ventrikül depolarizasyonunu gösterir (115). R dalgası boyu genellikle ventriküler hipertrofilere artar (70).

2.4.1.5. S dalgası

Sağ ventrikül depolarizasyonunu gösterir (115).

2.4.1.6. QRS

Ventriküllerin depolarizasyonunu ifade eder (115). Normalde QRS kompleksi 0.09-0.11 sn kadar devam eder. QRS genişliğinde artma ventrikül içi iletimin uzaması sonucunda oluşur. QRS kompleksini genişleten en önemli patolojiler, iletim kusurlarıdır. Sağ ve sol dalın iletim yapamaması dal bloğu olarak bilinir. Bu durumda QRS genişliği 0.12 sn'nin üzerinde bir değerde ölçülür (70).

Tablo 2.8.: QRS Kompleksi (116)

Süre < 0.12 sn'dir.
Anormal derecede geniş QRS durumunda sağ veya sol dal bloğu, hiperkalemi düşünülebilir.
Göğüs derivasyonlarında 0.04 sn den kısa olmalı.
Ekstremitte derivasyonlarında; DI, DII, AVL ve AVF deki Q dalga süresi < 0.04 sn olmalı.
DII ve AVR deki Q dalga özellikleri dikkate alınmaz.

2.4.1.7. ST segmenti

Ventriküllerin depolarizasyonu ile repolarizasyonu arasındaki elektriksel olarak sessiz dönemi gösterir. ST segmenti, QRS kompleksinin sonlandığı J (junction-kavşak) noktası ile T dalgasının başlangıcını birleştiren aralıktır (Şekil 9). Süresi kalp hızıyla ters orantılı olarak değişkenlik gösterir (0-0.15 sn arasında). ST segmenti normal durumda izoelektrik çizgidedir (TP aralığı ile aynı düzeyde) ve T dalgasının başlangıcına doğru hafif yükselme gösterir. ST segmentinin ekstremitte derivasyonlarında 1 mm yukarıya ya da 0.5 mm aşağıya kayması normal bir

bulgudur. Bazen, erken repolarizasyona bağlı olarak göğüs ya da ekstremitte derivasyonlarında 3 mm'ye varan yukarıya kayma gözlenebilir (69).

2.4.1.8. J noktası

ST segmentinin başlangıç noktasını gösterir (115).

2.4.1.9. T dalgası

Ventriküllerin repolarizasyonunu yansıtır. Erişkinlerde normal T dalgasının süresi 0.10-0.25 sn'dir. Genliği ise göğüs derivasyonlarında 10 mm'nin, ekstremitte derivasyonlarında 6 mm'nin altındadır. T dalgası sivri ya da yassı görünümde ve farklı derivasyonlarda pozitif, negatif ya da bifazik olabilir. Normal olarak I, II, V3-V6'da pozitif (ventrikül repolarizasyonunun yönü bu derivasyonlara doğru olduğundan), aVR'de negatif (ventrikül repolarizasyonunun yönü bu derivasyondan uzaklaştığı için) T dalgaları görülür. Diğer derivasyonlarda ise T dalgasının görünümü değişkenlik gösterir: III, V1-V2'de pozitif ya da negatif, aVL ve aVF'de pozitif, negatif ya da bifazik olabilir (69).

2.4.1.10. U dalgası

T dalgasını izleyen, her zaman görülmeyen ve oluşum nedeni kesin olarak bilinmeyen (ventrikül içi ileti sisteminin yavaş repolarizasyonunu yansıttığı düşünölmektedir) bir dalgadır. Genellikle en iyi V3 derivasyonunda görülür ve T dalgasıyla aynı yöndedir. Genliği T dalgası genliğinin dörtte birini geçmez (69).

2.4.1.11. QT aralığı

Ventriküllerin depolarizasyonu ve repolarizasyonu için geçen toplam süreyi yansıtır. QRS kompleksinin başlangıcından T dalgasının bitimine kadar olan sürenin ölçümüyle belirlenir (Şekil 2.10) (69). QT aralığı EKG'de çok değişkenlikler gösteren bir aralıktır. Normal QT aralığı değerleri yaş, cinsiyet, kalp hızı, kan iyonlarının düzeyleri ve katekolaminlere bağlı değişkenlik gösterir (70).

Kalp hızına göre düzeltilmiş QT aralığı, QT uzaklığı (sn)'nin RR aralığı (sn)'nin kareköküne bölünmesiyle hesaplanır (Bazett formülü: Düzeltilmiş QT, QTc= QT Interval / $\sqrt{\text{RR interval}}$). Düzeltilmiş QT aralığının (QTc) üst sınırı 0.44'tür. QT aralığını değerlendirmek için daha basit bir yöntem, QT aralığının üst sınırını 70/dakikalık kalp hızı için 0.40 sn olarak kabul edip kalp hızında her 10/dakikalık artış için bu rakamdan 0.02 sn eksiltmek ve her 10/dakikalık azalma için 0.02 sn artırmaktır. Buna göre, örneğin 90/dakikalık kalp hızında QT'nin üst sınırı 0.36 sn, 60/dakikalık kalp hızında ise 0.42 sn'dir (69).

2.4.1.12. QT aralığı değişimleri

QT aralığının uzaması önemli klinik sonuçlar doğurabilecek bir durum olarak yorumlanmalıdır. Bu durum ciddi ventriküler aritmiler ve ani ölüm için önemli bir risk yaratmaktadır. QTc aralığı erkeklerde 0.39 sn, kadınlarda da 0.44 sn'yi aşmamalıdır. QT'yi uzatan sebepler kazanılmış veya konjenital olabilir. Kazanılmış sebepler arasında iyon dengesizlikleri, bazı ilaçlar ve iskemi sayılabilir. Konjenital uzun QT sendromları ise birden fazla tipte olup farklı kromozomlardaki defektler nedeniyle oluşmaktadır (70).

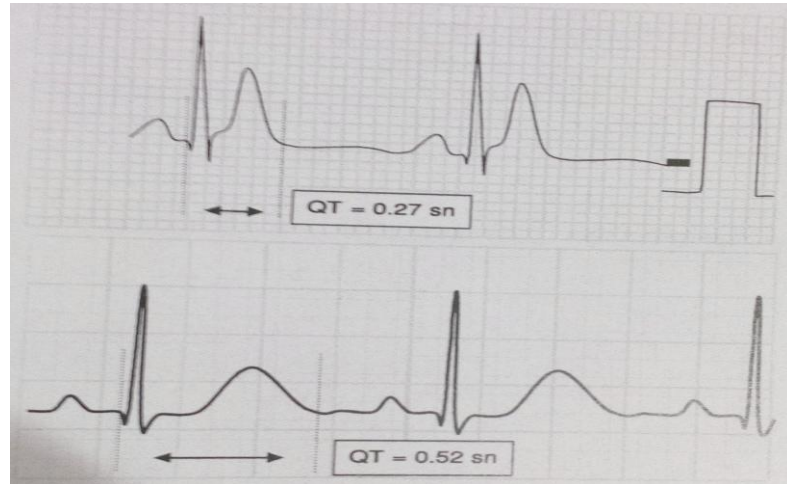
QT aralığının kısalması ise hiperkalemi, bazı ilaçlar ve asidozda ortaya çıkabilir. Son yıllarda malign ventriküler aritmiler ve atriyal fibrilasyonla seyreden, konjenital kısa QT sendromları da tanımlanmıştır. Bu sendromda QTc aralığı karakteristik olarak 0.32 sn'den daha kısadır (70).

QT intervali ; sol ventrikül hipertrofisi, interventriküler iletim bozuklukları, myokard iskemisi, konjestif kalp yetmezliği, myokarditler, kardiomyopati (79-81), ciddi kronik obstrüktif akciğer hastalığı (82), serebrovasküler olaylar, romatoid artrit (83), hipokalsemi (84), hipomagnezemi (85), diabetes mellitus (86), karbon monoksit zehirlenmesi (87), gibi durumlarda uzamaktadır. Fenotiyazinler, kinidin ve prokainamid, süksinilkolin, tiyopental gibi ilaçlar (88,89); halotan,enfluran, izofluran, sevofluran, desfluran gibi anestezi gazları (90-92) ve lidokain, bupivakain, levobupivakain, ropivakain (93,94) gibi lokal anesteziği QT intervalini uzatmaktadır. Digital ve hiperkalsemi (84,95) ise QT intervalini kısaltan etkenlerdir.

QT aralığını etkileyen durumlar Tablo 2.9.'da özetlenmiştir. QT uzaması ve kısa QT EKG örnekleri Şekil 2.15.'te görülmektedir.(70)

Tablo 2.9.: QT Aralığını Uzatan ve Kısaltan Durumlardan Bazıları (70)

Uzatan Durumlar	Kısaltan Durumlar
Elektrolit Değişiklikleri	Elektrolitler
Hipopotasemi	Hiperkalsemi
Hipokalsemi	
Hipomagnezemi	
İlaçlar	İlaçlar
Kinidin Prokainamid	Digital İntoksikasyonu
Amiodaron Sotalol	
Santral Sinir Sistemi Hasarları	Konjenital
Subaraknoid Kanama, İnme	
Konjenital Uzun QT' ler	
İskemik Kalp Hastalıkları	



Şekil 2.15: QT aralığında kısalma ve uzama EKG örnekleri

3. BİREYLER VE YÖNTEM

Çalışmamız için Üniversite Etik Kurulu'ndan 11/10/2013 tarihli 2013/447 karar no.lu onay alındı. Çalışmamıza 18-60 yaş arası, fiziksel statusu ASA 1-2 olan, önkol ve eldeki 1 saati geçmeyen operasyonlar için rejyonel intravenöz anestezi (RİVA) uygulanan 60 hasta dahil edildi. Çalışmada kullanılan ilaçlara allerjisi olan veya ciddi kardiyak, respiratuar hastalığı, böbrek yetmezliği, ilaç bağımlılığı, mevcut gebelik öyküsü, karaciğer yetmezliği, hipertansiyon, kas iskelet sistemi ile ilgili genetik hastalığı olan, antiepileptik ilaç kullanım öyküsü veren ve tiroid hormonları normal sınırlar içinde olmayan hastalar ve operasyon süresi 1 saati aşan vakalar çalışma dışı bırakıldı.

Uygulama hakkında ayrıntılı bilgi verilen ve bilgilendirmeyi anlayabilecek kooperasyon düzeyinde olup, çalışmaya katılmayı kabul eden hastalardan yazılı onam alındı. Hastanın demografik verileri (yaş, cinsiyet, eşlik eden hastalıklar, sigara, alkol,vs.) kaydedildi.

Premedikasyon odasında tüm hastalara 20 gauge anjioketle biri opere olacak ekstremitede diğeri karşı ekstremitede, mümkün olduğunca distal bölgede olmak üzere 2 damar yolu açılıp, Midazolam 0,05 mg/kg IV ile premedikasyon uygulandıktan 10 dakika sonra bazal Elektrokardiyogram (EKG) kaydı yapıldı.

Operasyon odasında EKG, non-invaziv kan basıncı, puls oksimetre ile hastalar monitorize edildi. Noninvaziv sistolik, diyastolik, ortalama arteryel basınçlar, nabız sayısı, SPO2 değerleri, yan etkiler operasyon boyunca ve anestezi uygulaması sırasında kayıt edildi. Opere edilecek ekstremiteye, sinir hasarını önlemek için yumuşak desteğin üzerine çift lümenli turnike yerleştirildi. Ekstremitede birkaç dakika için kaldırılıp masajla kanı boşaltılıp Esmarch bandajı ile sıkıca sarıldı. Proksimal kaf hastanın sistolik basıncının 80-100 mmHg üzerinde olacak kadar şişirilerek, en uygun basıncı belirlemek için puls oksimetrede izlenen pulsın kaybolduğu basınç değeri kullanıldı. Sonrasında bandaj çıkarılıp ekstremitede horizontal pozisyona getirildi. Hastalar rastgele 2 gruba ayrıldı.

Grup 1 = % 0.5 Lidocaine + Ketamin (0.8 mg/kg)(Ketalar flk.Pfizer) 40 ml toplamda (30 olgu)

Grup 2= % 0.5 Lidocaine 40 ml (Jetmonal amp ,Adeka) (30 olgu)

Lokal anestezi 20mL/dakika hızdan uygulandıktan sonra bu ekstremitedeki damar yolu çıkarıldı. İlaç uygulamasından 20 dakika sonra distal kaf şişirilerek, proksimal kaf her 5 dakikada bir 50 mmHg olacak şekilde indirilmeye başlandı. Kaf indirilmeye başlandıktan sonra 0, 5, 10, 15, 30, 45. ve 60. dakikalarda da EKG kayıtları alındı. EKG kaydı PR, QT, QTc, RR aralığı, son EKG örneği kaf basıncı sıfırlandıktan 10 dakika sonra kaydedildi. Elde edilen EKG kayıtları değerlendirilerek ve 2 grup karşılaştırıldı.

Power Analiz

Preörgüç %90, yanılma olasılığı %5 alındığında ve karşılaştırılması düşünülen 2 grup arasında $0,2 \text{ msn} \pm 0,2 \text{ msn}$ etki büyüklüğü Kabul edildiğinde her bir grupta en az 30 kişinin bulunması gerektiği hesaplanmıştır.

İstatistik Analiz

Lidokain ve lidokain+ketamin gruplarının normal dağılım gösteren sayısal değişkenler bakımından karşılaştırılmasında Student t testi, normal dağılım göstermeyen sayısal değişkenler bakımından karşılaştırılmasında ise, Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Kategorik değişkenlere ait sonuçlar Ki-kare testi ile elde edilmiştir. Ayrıca çoklu grupların tekrarlayan ölçümlerinin karşılaştırılmasında, tekrarlayan ölçümlerde varyans analizi testi ve bu test ile elde edilen farklılıkların değerlendirilmesinde ise, çoklu karşılaştırma testlerinden Bonferroni testi kullanılmıştır. Verilerin değerlendirilmesinde SPSS (PASW ver.18) istatistiksel analiz paket programı kullanılmış ve anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ olarak kabul edilmiştir.

4. BULGULAR:

GRUP KARŞILAŞTIRMALARI

Aşağıdaki tablolarda (Tablo 4.1., Tablo 4.2., Tablo 4.3., Tablo 4.4.) BMI, yaş, kilo, opsüre ve turnike süresi değişkenleri ile ölçülen diğer değişkenlerin lidokain ve lidokain+ketamin gruplarındaki tanımlayıcı istatistikleri verilmiştir.

Hastalar yaş, BMI, ağırlık, cinsiyet, operasyon süresi ve turnike süresi açısından karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmemektedir.

Tablo incelendiğinde; SAB, DAB, OAB ölçümlerinin tümü, KTAtur10, SPO2b, QT0, QT5, QT10, QT15, QT30, QT45, QT60, QTcb, QTc0, QTc5, QTc10, QTc15, QTc45, QTc60, QTctur10 ve RRtur10. dakika ölçümleri bakımından grup ortalamaları arasında anlamlı bir fark bulunmuştur (p değerleri < 0.05).

Tablo 4.1.: Demografik Veriler Bakımından Lidokain + Ketamin ve Lidokain'in Gruplararası Karşılaştırılması

	lidokain+ketamin (n=30)	lidokain (n=30)	P değeri
	Ort. ± S.S.	Ort. ± S.S.	
BMI	27.03 ± 4.03	27.62 ± 6.40	0.672
Yaş	38.10 ± 12.48	39.03 ± 13.80	0.784
Kilo	77.17 ± 10.42	75.63 ± 16.83	0.673

Tablo 4.2.: Operasyon ve Turnike Süresi Bakımından Lidokain + Ketamin ve Lidokain'in Gruplararası Karşılaştırılması

	lidokain+ketamin (n=30)	lidokain (n=30)	P değeri
	Ort. ± S.S.	Ort. ± S.S.	
Opsüre	47.07 ± 11.99	43.53 ± 15.74	0.332
Turnike Süresi	59.40 ± 11.42	58.50 ± 16.00	0.803

Tablo 4.3.: Kan Basıncı, Kalp Tepe Atımı ve SPO2 Bakımından Lidokain + Ketamin ve Lidokain'in Gruplararası Karşılaştırılması

	lidokain+ketamin (n=30)	lidokain (n=30)	P değeri
	Ort. ± S.S.	Ort. ± S.S.	
SABb	116.43 ± 13.85	129.20 ± 16.06	0.002
SAB0	123.33 ± 9.70	135.73 ± 13.22	<0.0001
SAB5	124.00 ± 10.45	140.90 ± 15.75	<0.0001
SAB10	123.83 ± 11.80	141.17 ± 16.48	<0.0001
SAB15	124.37 ± 12.95	119.37 ± 17.62	<0.0001
SAB30	124.27 ± 13.20	138.27 ± 16.50	0.001
SAB45	125.57 ± 13.23	140.03 ± 14.71	<0.0001
SAB60	124.87 ± 14.67	140.87 ± 13.95	<0.0001
SABtur10	145.30 ± 14.90	134.97 ± 13.78	0.007
DABb	67.77 ± 10.93	75.13 ± 11.79	0.015
DAB0	73.03 ± 8.40	77.80 ± 8.61	0.034
DAB5	72.30 ± 8.95	81.97 ± 9.73	<0.0001
DAB10	72.63 ± 9.75	80.87 ± 10.91	0.003
DAB15	73.47 ± 10.49	81.27 ± 12.12	0.009
DAB30	71.27 ± 8.27	79.13 ± 11.35	0.003
DAB45	73.13 ± 9.34	80.73 ± 12.25	0.009
DAB60	73.23 ± 9.49	80.83 ± 11.74	0.008
DABtur10	88.53 ± 9.05	79.37 ± 7.89	<0.0001
OABb	86.23 ± 12.57	95.27 ± 13.18	0.009
OAB0	92.77 ± 7.72	99.17 ± 10.57	0.010
OAB5	91.83 ± 8.58	104.03 ± 10.24	<0.0001
OAB10	92.33 ± 9.35	104.10 ± 11.50	<0.0001
OAB15	92.70 ± 9.77	103.07 ± 11.99	0.001
OAB30	91.63 ± 9.53	102.10 ± 10.82	<0.0001
OAB45	93.50 ± 9.55	102.53 ± 10.93	0.001
OAB60	93.33 ± 10.88	104.07 ± 10.64	<0.0001
OABtur10	110.83 ± 9.89	100.73 ± 8.56	<0.0001
KTA b	95.73 ± 13.13	71.13 ± 11.66	0.311
KTA0	71.70 ± 11.72	71.50 ± 9.64	0.943
KTA5	69.57 ± 13.89	72.13 ± 9.63	0.409
KTA10	68.87 ± 12.80	69.43 ± 8.71	0.842
KTA15	68.93 ± 12.88	67.93 ± 9.23	0.731
KTA30	67.27 ± 13.38	67.13 ± 8.60	0.964
KTA45	66.83 ± 12.50	66.77 ± 9.70	0.982
KTA60	67.17 ± 12.35	67.60 ± 9.99	0.882
KTA tur10	81.57 ± 12.14	66.87 ± 10.07	<0.0001
SPO2b	96.33 ± 1.65	97.07 ± 1.23	0.050
SPO20	98.10 ± 1.42	98.03 ± 1.30	0.850
SPO215	98.67 ± 0.99	98.87 ± 1.17	0.478
SPO245	98.70 ± 1.12	98.67 ± 1.09	0.907

Tablo 4.4.: EKG Ölçümleri Bakımından Lidokain + Ketamin ve Lidokain'in Gruplararası Karşılaştırılması

	lidokain+ketamin (n=30)	lidokain (n=30)	P değeri
	Ort. ± S.S.	Ort. ± S.S.	
PRB	165.73 ± 21.26	166.40 ± 22.27	0.906
PR0	165.33 ± 23.09	166.93 ± 22.30	0.786
PR5	163.60 ± 21.66	166.13 ± 23.85	0.668
PR10	165.07 ± 22.48	167.33 ± 25.33	0.718
PR15	168.00 ± 18.04	166.00 ± 23.72	0.715
PR30	166.13 ± 21.70	162.13 ± 23.51	0.496
PR45	165.07 ± 20.93	164.13 ± 21.56	0.866
PR60	163.60 ± 20.57	163.87 ± 21.54	0.961
PRtur10	164.53 ± 15.89	162.00 ± 19.84	0.587
QTb	386.40 ± 36.12	374.53 ± 28.02	0.160
QT0	400.53 ± 42.95	376.13 ± 30.85	0.014
QT5	403.07 ± 48.57	374.93 ± 30.80	0.010
QT10	406.00 ± 47.37	376.53 ± 26.09	0.004
QT15	403.33 ± 47.36	380.67 ± 30.50	0.032
QT30	407.07 ± 48.73	382.80 ± 25.23	0.019
QT45	405.73 ± 51.50	383.47 ± 32.56	0.050
QT60	408.80 ± 44.85	381.87 ± 27.47	0.007
QTtur10	387.07 ± 49.06	381.07 ± 26.55	0.558
QTcb	426.97 ± 31.87	403.77 ± 24.10	0.002
QTc0	432.90 ± 36.71	402.73 ± 22.71	<0.0001
QTc5	433.33 ± 44.87	408.67 ± 27.84	0.014
QTc10	429.60 ± 45.63	408.50 ± 24.65	0.031
QTc15	430.27 ± 46.48	402.57 ± 31.41	0.009
QTc30	422.87 ± 44.90	405.77 ± 23.81	0.072
QTc45	428.47 ± 47.85	400.20 ± 31.55	0.009
QTc60	430.17 ± 46.68	403.00 ± 27.65	0.008
QTctur10	453.50 ± 45.03	403.00 ± 28.90	<0.0001
RRb	825.33 ± 121.00	870.00 ± 139.95	0.191
RR0	864.00 ± 144.22	878.40 ± 130.43	0.687
RR5	877.20 ± 165.15	849.20 ± 130.83	0.470
RR10	905.33 ± 163.86	854.80 ± 107.65	0.164
RR15	892.33 ± 175.07	904.27 ± 140.16	0.783
RR30	942.27 ± 188.50	895.87 ± 116.73	0.257
RR45	908.27 ± 167.39	926.66 ± 133.46	0.640
RR60	914.13 ± 148.43	905.87 ± 127.87	0.818
RRtur10	732.40 ± 109.33	902.40 ± 120.37	<0.0001

Periferik Oksijen Saturasyonu (SPO2)

Aşağıdaki tabloda (Tablo 4.5) SPO25, SPO210, SPO230, SPO260 ve SPO2tur10 ölçümlerinin lidokain ve lidokain+ketamin gruplarındaki tanımlayıcı istatistikleri verilmiştir. Tablo incelendiğinde; yalnızca SPO2tur10 ölçümü bakımından grup ortalamaları arasında anlamlı bir fark bulunmuştur (p=0.034).

Tablo 4.5.: SPO2 Bakımından Lidokain + Ketamin ve Lidokain'in Gruplararası Karşılaştırılması

	lidokain+ketamin (n=30)				Lidokain (n=30)				P değeri
	Ort. ± S.S.	Medyan	Yüzdeler		Ort. ± S.S.	Medyan	Yüzdeler		
			25	75			25	75	
SPO25	98.63 ± 1.03	99	98	99	98.77 ± 1.07	99	98	99.25	0.507
SPO210	98.57 ± 1.22	99	98	99.25	98.73 ± 1.28	99	98	100	0.490
SPO230	98.80 ± 1.42	99	98	100	98.80 ± 1.00	99	98	99.25	0.692
SPO260	98.63 ± 1.27	99	98	100	98.67 ± 0.92	99	98	99	0.784
SPO2tur10	99.17 ± 0.87	99	98	100	99.67 ± 0.92	99	98	99	0.034

Yan Etki

Aşağıdaki tabloda turnike esnasındaki yan etkilerin gruplara dağılımı verilmiştir. Tablo incelendiğinde, gruplar arasında yan etkiler bakımından anlamlı farka rastlanmamıştır (p=0.568).

Tablo 4.6.: Turnike Esnasında Yan Etkilerin Gruplara Dağılımı

		Yan etki turnike esnasında						P değeri
		Yan etki yok		Ciltte renk değişikliği		Turnike ağrısı		
		sayı	%	sayı	%	sayı	%	
Grup	Lidokain+ketamin (n=30)	24	80	5	16.7	1	3.3	0.568
	Lidokain (n=30)	23	76.7	4	13.3	3	10	

Aşağıdaki tabloda turnike açıldıktan sonra yan etkilerin gruplara dağılımı verilmiştir. Tablo incelendiğinde, gruplar arasında yan etkiler bakımından anlamlı bir ilişki bulunmuştur (p<0.0001). Turnike sonrası hallüsinasyon ve oryantasyon

bozukluğu ve Turnike sonrası baş dönmesi, titreme yan etkileri lidokain+ketamin grubunda, Operasyon yerinde ağrı (ilk 10 dk) yan etkisi ise lidokain grubunda anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur.

Tablo 4.7.: Turnike Sonrası Yan Etkilerin Gruplara Dağılımı

		Yan etki turnike sonrası						P değeri
		Turnike sonrası hallüsinasyon ve oryantasyon bozukluğu		Turnike sonrası baş dönmesi, titreme, hallüsinasyon ve oryantasyon bozukluğu		Operasyon yerinde ağrı (ilk 10 dk)		
		sayı	%	sayı	%	sayı	%	
Grup	Lidokain+ketamin (n=30)	29	96.7	1	3.3	0	0	
	Lidokain (n=30)	0	0	0	0	30	100	

Tekrarlı Ölçümler:

Sistolik Arter Basıncı (SAB)

Aşağıdaki tabloda (Tablo 4.8.) lidokain+ketamin grubunda, SAB değişkenine ait ölçümlerin tanımlayıcı istatistikleri verilmiştir. Tablo incelendiğinde, bu ölçüm periyotları arasında anlamlı bir fark bulunmuştur ($p < 0.0001$). Bu farklar değerlendirildiğinde, SAB bazal ölçümünün 0, 5, 15 ve 45. dk ölçümlerinden anlamlı düzeyde düşük olduğu (p değerleri sırasıyla 0.048, 0.038, 0.047 ve 0.015); SAB tur10 ölçümünün ise diğer tüm ölçümlerden anlamlı düzeyde yüksek olduğu (bütün p değerleri < 0.0001) gözlenmiştir.

Lidokain grubunda da, bu ölçüm periyotları arasında anlamlı bir fark bulunmuştur ($p < 0.0001$). Bu farklar değerlendirildiğinde, SAB bazal ölçümünün 5, 10, 15, 30, 45 ve 60. dk ölçümlerinden anlamlı düzeyde düşük olduğu (p değerleri sırasıyla 0.004, 0.005, 0.043, 0.050, 0.009 ve 0.012); SAB tur10 ölçümünün ise 45 ve 60. dk ölçümlerinden anlamlı düzeyde düşük olduğu (p değerleri sırasıyla 0.026, 0.010) gözlenmiştir.

Tablo 4.8.: Lidokain + Ketamin ve Lidokain Gruplarında SAB Değerlerinin Grupîçi Karşılaştırılması

	lidokain+ketamin (n=30)	P değeri	lidokain (n=30)	P değeri
	Ort. ± S.S.		Ort. ± S.S.	
SABb	116.43 ± 13.85	<0.0001	129.20 ± 16.06	<0.0001
SAB0	123.33 ± 9.70		135.73 ± 13.22	
SAB5	124.00 ± 10.45		140.90 ± 15.76	
SAB10	123.83 ± 11.80		141.17 ± 16.47	
SAB15	124.37 ± 12.94		139.37 ± 17.62	
SAB30	124.27 ± 13.20		138.27 ± 16.50	
SAB45	125.57 ± 13.24		140.03 ± 14.71	
SAB60	124.87 ± 14.66		140.87 ± 13.96	
SABtur10	145.30 ± 14.90		134.97 ± 13.77	

Diyastolik Arter Basıncı (DAB)

Aşağıdaki tabloda (Tablo 4.9.) lidokain+ketamin grubunda, DAB değişkenine ait ölçümlerin tanımlayıcı istatistikleri verilmiştir. Tablo incelendiğinde, bu ölçüm periyotları arasında anlamlı bir fark bulunmuştur ($p<0.0001$). Bu farklar değerlendirildiğinde, DAB bazal ölçümünün 0, 10, 15 ve 45. dk ölçümlerinden anlamlı düzeyde düşük olduğu (p değerleri sırasıyla 0.026, 0.050, 0.040 ve 0.044); DAB tur10 ölçümünün ise diğer tüm ölçümlerden anlamlı düzeyde yüksek olduğu (bütün p değerleri <0.0001) gözlenmiştir.

Lidokain grubunda da, bu ölçüm periyotları arasında anlamlı bir fark bulunmuştur ($p<0.0001$). Bu farklar değerlendirildiğinde, DAB bazal ölçümünün 5 ve 15. dk ölçümlerinden anlamlı düzeyde düşük olduğu (p değerleri sırasıyla 0.018, 0.044) gözlenmiştir.

Tablo 4.9.: Lidokain + Ketamin ve Lidokain Gruplarında DAB Değerlerinin Grupiçi Karşılaştırılması

	lidokain+ketamin (n=30)	P değeri	lidokain (n=30)	P değeri
	Ort. ± S.S.		Ort. ± S.S.	
DABb	67.77 ± 10.94	<0.0001	75.13 ± 11.78	<0.0001
DAB0	73.03 ± 8.41		77.80 ± 8.61	
DAB5	72.30 ± 8.95		81.97 ± 9.73	
DAB10	72.63 ± 9.75		80.87 ± 10.91	
DAB15	73.47 ± 10.29		81.27 ± 12.12	
DAB30	71.27 ± 8.28		79.13 ± 11.35	
DAB45	73.13 ± 9.34		80.73 ± 12.25	
DAB60	73.23 ± 9.49		80.83 ± 11.74	
DABtur10	88.53 ± 9.05		79.37 ± 7.90	

Ortalama Arter Basıncı (OAB)

Aşağıdaki tabloda (Tablo 4.10.) lidokain+ketamin grubunda, OAB değişkenine ait ölçümlerin tanımlayıcı istatistikleri verilmiştir. Tablo incelendiğinde, bu ölçüm periyotları arasında anlamlı bir fark bulunmuştur ($p < 0.0001$). Bu farklar değerlendirildiğinde, OAB bazal ölçümünün diğer tüm ölçümlerden anlamlı düzeyde düşük olduğu (p değerleri sırasıyla < 0.0001 , 0.007, 0.003, 0.001, 0.010, < 0.0001 , 0.003 ve < 0.0001); OAB5. dk ölçümünün 45. dk ölçümünden anlamlı düzeyde düşük olduğu ($p = 0.049$); OAB30 ölçümünün 45 ve 60. dk ölçümlerinden anlamlı düzeyde düşük olduğu (p değerleri sırasıyla 0.013 ve 0.0444) ve OAB tur10 ölçümünün ise diğer tüm ölçümlerden anlamlı düzeyde yüksek olduğu (bütün p değerleri < 0.0001) gözlenmiştir.

Lidokain grubunda da, bu ölçüm periyotları arasında anlamlı bir fark bulunmuştur ($p < 0.0001$). Bu farklar değerlendirildiğinde, OAB bazal ölçümünün diğer tüm ölçümlerden anlamlı düzeyde düşük olduğu (p değerleri sırasıyla 0.035, < 0.0001 , < 0.0001 , < 0.0001 , 0.003, 0.003, 0.001, 0.004); OAB0 ölçümünün 5, 10, 15 ve 60. dk ölçümlerinden anlamlı düzeyde düşük olduğu (p değerleri sırasıyla 0.010, 0.011, 0.035 ve 0.035); OAB5. dk ölçümünün OAB tur10 ölçümünden anlamlı düzeyde yüksek olduğu ($p = 0.017$); OAB10. dk ölçümünün 30. dk ve OAB tur10

ölçümlerinden anlamlı düzeyde yüksek olduğu (p değerleri sırasıyla 0.046, 0.032) ve OAB60. dk ölçümünün ise OAB tur10 ölçümünden anlamlı düzeyde yüksek olduğu (p=0.018) gözlenmiştir.

Tablo 4.10.: Lidokain + Ketamin ve Lidokain Gruplarında OAB Değerlerinin Grupçi Karşılaştırılması

	lidokain+ketamin (n=30)	P değeri	lidokain (n=30)	P değeri
	Ort. ± S.S.		Ort. ± S.S.	
OABb	86.23 ± 12.57	<0.0001	95.27 ± 13.19	<0.0001
OAB0	92.77 ± 7.72		99.17 ± 10.57	
OAB5	91.83 ± 8.58		105.03 ± 10.24	
OAB10	92.33 ± 9.35		104.10 ± 11.51	
OAB15	92.70 ± 9.77		103.07 ± 11.99	
OAB30	91.63 ± 9.54		102.10 ± 10.82	
OAB45	93.50 ± 9.55		102.53 ± 10.93	
OAB60	93.33 ± 10.88		104.07 ± 10.64	
OABtur10	110.83 ± 9.89		100.73 ± 8.57	

Kalp Tepe Atımı (KTA)

Aşağıdaki tabloda (Tablo 4.11.)lidokain+ketamin grubunda, KTA değişkenine ait ölçümlerin tanımlayıcı istatistikleri verilmiştir. Tablo incelendiğinde, bu ölçüm periyotları arasında anlamlı bir farka rastlanmamıştır (p=0.177).

Lidokain grubunda ise, bu ölçüm periyotları arasında anlamlı bir fark bulunmuştur (p<0.0001). Bu farklar değerlendirildiğinde, KTA0 ölçümünün 15, 30, 45 ve KTA tur10 ölçümlerinden anlamlı düzeyde yüksek olduğu (p değerleri sırasıyla 0.021, 0.004, 0.006 ve 0.024); KTA5. dk ölçümünün 10, 15, 30, 45. dk ve KTA tur10 ölçümlerinden anlamlı düzeyde yüksek olduğu (p değerleri sırasıyla 0.036, 0.034, 0.001, 0.008 ve 0.007) ve KTA10. dk ölçümünün 30. dk ölçümünden anlamlı düzeyde yüksek olduğu (p=0.016) gözlenmiştir.

Tablo 4.11.: Lidokain + Ketamin ve Lidokain Gruplarında KTA Değerlerinin Grupçi Karşılaştırılması

	lidokain+ketamin (n=30)	P değeri	lidokain (n=30)	P değeri
	Ort. ± S.S.		Ort. ± S.S.	
KTA _b	95.73 ± 13.13	0.177	71.13 ± 11.66	<0.0001
KTA ₀	71.70 ± 11.72		71.50 ± 9.64	
KTA ₅	69.57 ± 13.90		72.13 ± 9.63	
KTA ₁₀	68.87 ± 12.80		69.43 ± 8.71	
KTA ₁₅	68.93 ± 12.88		67.93 ± 9.22	
KTA ₃₀	67.27 ± 13.38		67.13 ± 8.60	
KTA ₄₅	66.83 ± 12.50		66.77 ± 9.70	
KTA ₆₀	67.17 ± 12.35		67.60 ± 9.99	
KTA _{tur10}	81.57 ± 12.14		66.87 ± 10.07	

Periferik Oksijen Saturasyonu (SPO₂)

Aşağıdaki tabloda (Tablo 4.12.) lidokain+ketamin grubunda, SPO₂ değişkenine ait ölçümlerin tanımlayıcı istatistikleri verilmiştir. Tablo incelendiğinde, bu ölçüm periyotları arasında anlamlı bir fark bulunmuştur (p<0.0001). Bu farklar değerlendirildiğinde, SPO₂ bazal ölçümünün diğer tüm ölçümlerden anlamlı düzeyde düşük olduğu (bütün p değerleri <0.0001); SPO₂₀ ölçümünün 15, 30 ve 45. dk ölçümlerinden anlamlı düzeyde düşük olduğu (p değerleri sırasıyla 0.023, 0.020 ve 0.019) ve SPO₂ tur10 ölçümünün ise 0, 5, 10, 15, 45 ve 60. dk ölçümlerinden anlamlı düzeyde yüksek olduğu (p değerleri sırasıyla 0.001, 0.004, 0.007, 0.010, 0.007 ve 0.013) gözlenmiştir.

Lidokain grubunda da, bu ölçüm periyotları arasında anlamlı bir fark bulunmuştur (p<0.0001). Bu farklar değerlendirildiğinde, SPO₂ bazal ölçümünün diğer tüm ölçümlerden anlamlı düzeyde düşük olduğu (bütün p değerleri <0.0001) ve SPO₂ 0. dk ölçümünün ise 5, 10, 15, 30, 45, 60. dk ve SPO₂ tur10 ölçümlerinden anlamlı düzeyde düşük olduğu (p değerleri sırasıyla 0.002, 0.007, 0.001, 0.004, 0.009, 0.010 ve 0.011) gözlenmiştir.

Tablo 4.12.: Lidokain + Ketamin ve Lidokain Gruplarında SPO2 Değerlerinin Grupiçi Karşılaştırılması

	lidokain+ketamin (n=30)				P değeri	Lidokain (n=30)				P değeri
	Ort. ± S.S.	Medyan	Yüzdeler			Ort. ± S.S.	Medyan	Yüzdeler		
			25	75				25	75	
SPO2b	96,33 ± 1.65	96	95	97	<0.0001	97.06 ± 1.22	96	96	98	<0.0001
SPO20	98.10 ± 1.42	98	97	99		98.03 ± 1.30	98	97	99	
SPO25	98.63 ± 1.03	99	98	99		98.77 ± 1.07	99	98	99.25	
SPO210	98.57 ± 1.22	99	98	99.25		98.73 ± 1.28	99	98	100	
SPO215	98.67 ± 0.99	99	98	99		98.87 ± 1.17	99	98	100	
SPO230	98.80 ± 1.42	99	98	100		98.80 ± 1.00	99	98	99.25	
SPO245	98.70 ± 1.12	99	98	99.25		98.67 ± 1.09	99	98	99.25	
SPO260	98.63 ± 1.27	99	98	100		98.67 ± 0.92	99	98	99	
SPO2tur10	99.17 ± 0.87	99	98.75	100		99.67 ± 0.92	99	98	99	

PR İntervali (PR)

Aşağıdaki tabloda lidokain+ketamin grubunda, PR değişkenine ait ölçümlerin tanımlayıcı istatistikleri verilmiştir. Tablo incelendiğinde, bu ölçüm periyotları arasında anlamlı bir farka rastlanmamıştır (p=0.796).

Lidokain grubunda da, bu ölçüm periyotları arasında anlamlı bir farka rastlanmamıştır (p=0.273).

Tablo 4.13.: Lidokain + Ketamin ve Lidokain Gruplarında PR İntervali Değerlerinin Grupiçi Karşılaştırılması

	lidokain+ketamin (n=30)	P değeri	lidokain (n=30)	P değeri
	Ort. ± S.S.		Ort. ± S.S.	
PRB	165.73 ± 21.26	0.796	166.40 ± 22.27	0.273
PR0	165.33 ± 23.09		166.93 ± 22.31	
PR5	163.60 ± 21.66		166.13 ± 23.86	
PR10	165.07 ± 22.48		167.33 ± 25.73	
PR15	168.00 ± 18.04		166.00 ± 23.72	
PR30	166.13 ± 21.70		162.13 ± 23.51	
PR45	165.07 ± 20.93		164.13 ± 21.57	
PR60	163.60 ± 20.57		163.87 ± 21.54	
PRtur10	164.53 ± 15.89		162.00 ± 19.84	

QT İntervali (QT)

Aşağıdaki tabloda (Tablo 4.14.) lidokain+ketamin grubunda, QT değişkenine ait ölçümlerin tanımlayıcı istatistikleri verilmiştir. Tablo incelendiğinde, bu ölçüm periyotları arasında anlamlı bir fark bulunmuştur ($p<0.0001$). Bu farklar değerlendirildiğinde, QT bazal ölçümünün 10, 30 ve 60. dk ölçümlerinden anlamlı düzeyde düşük olduğu (p değerleri sırasıyla 0.014, 0.022, 0.003) ve QT tur10 ölçümünün ise 10, 15, 30, 45 ve 60. dk ölçümlerinden anlamlı düzeyde düşük olduğu (p değerleri sırasıyla 0.004, 0.015, 0.031, 0.015 ve 0.004) gözlenmiştir.

Lidokain grubunda ise, bu ölçüm periyotları arasında anlamlı bir farka rastlanmamıştır ($p=0.399$).

Tablo 4.14.: Lidokain + Ketamin ve Lidokain Gruplarında QT İntervali Değerlerinin Grup İçi Karşılaştırılması

	lidokain+ketamin (n=30)	P değeri	lidokain (n=30)	P değeri
	Ort. ± S.S.		Ort. ± S.S.	
QTb	386.40 ± 36.12	<0.0001	374.53 ± 28.02	0.399
QT0	400.53 ± 42.95		376.13 ± 30.85	
QT5	403.07 ± 48.57		374.93 ± 30.80	
QT10	406.00 ± 47.37		376.53 ± 26.09	
QT15	403.33 ± 47.36		380.67 ± 30.50	
QT30	407.07 ± 48.73		382.80 ± 25.24	
QT45	405.73 ± 51.50		383.47 ± 32.56	
QT60	408.80 ± 44.86		381.87 ± 27.47	
QTtur10	387.07 ± 49.07		381.07 ± 26.51	

QTc İntervali

Aşağıdaki tabloda (Tablo 4.15.) lidokain+ketamin grubunda, QTc değişkenine ait ölçümlerin tanımlayıcı istatistikleri verilmiştir. Tablo incelendiğinde, bu ölçüm periyotları arasında anlamlı bir fark bulunmuştur ($p<0.0001$). Bu farklar değerlendirildiğinde, QTc tur10 ölçümünün bazal, 10, 15, 30, 45 ve 60. dk

ölçümlerinden anlamlı düzeyde yüksek olduğu (p değerleri sırasıyla 0.037, 0.021, 0.050, <0.0001, 0.003 ve 0.025) gözlenmiştir.

Lidokain grubunda ise, bu ölçüm periyotları arasında anlamlı bir farka rastlanmamıştır (p=0.369).

Tablo 4.15.: Lidokain + Ketamin ve Lidokain Gruplarında QTc İntervali Değerlerinin Grupçi Karşılaştırılması

	lidokain+ketamin (n=30)	P değeri	lidokain (n=30)	P değeri
	Ort. ± S.S.		Ort. ± S.S.	
QTcb	426.97 ± 31.87	<0.0001	403.77 ± 24.11	0.369
QTc0	432.90 ± 36.71		402.73 ± 22.71	
QTc5	433.33 ± 44.87		408.67 ± 27.84	
QTc10	429.60 ± 45.63		408.50 ± 24.65	
QTc15	430.26 ± 46.48		402.57 ± 31.40	
QTc30	422.87 ± 44.90		405.77 ± 23.81	
QTc45	428.47 ± 47.85		400.20 ± 31.55	
QTc60	430.17 ± 46.68		403.00 ± 27.65	
QTctur10	453.50 ± 45.03		403.00 ± 28.89	

RR İntervali (RR)

Aşağıdaki tabloda (Tablo 4.16.) lidokain+ketamin grubunda, RR değişkenine ait ölçümlerin tanımlayıcı istatistikleri verilmiştir. Tablo incelendiğinde, bu ölçüm periyotları arasında anlamlı bir fark bulunmuştur (p<0.0001). Bu farklar değerlendirildiğinde, RR bazal ölçümünün 10, 30, 45 ve 60. dk ölçümlerinden anlamlı düzeyde düşük olduğu (p değerleri sırasıyla 0.003, <0.001, 0.001 ve <0.0001); RR 0. dk ölçümünün 30 ve 60. dk ölçümlerinden anlamlı düzeyde düşük olduğu (p değerleri sırasıyla 0.004, 0.033); RR 5. dk ölçümünün 30. dk ölçümünden anlamlı düzeyde düşük olduğu (p=0.005); RR 30. dk ölçümünün 45. dk ölçümünden anlamlı düzeyde yüksek olduğu (p=0.006) ve RR tur10 ölçümünün ise diğer tüm ölçülmeden anlamlı düzeyde düşük olduğu (p değerleri sırasıyla 0.001 ve <0.0001) gözlenmiştir.

Lidokain grubunda da, bu ölçüm periyotları arasında anlamlı bir fark bulunmuştur ($p < 0.0001$). Bu farklar değerlendirildiğinde, RR 45. dk ölçümünün 5 ve 10. dk ölçümlerinden anlamlı düzeyde yüksek olduğu (p değerleri sırasıyla 0.032 ve 0.014) gözlenmiştir.

Tablo 4.16.: Lidokain + Ketamin ve Lidokain Gruplarında RR İntervali Değerlerinin Grupîçi Karşılaştırılması

	lidokain+ketamin (n=30)	P değeri	lidokain (n=30)	P değeri
	Ort. \pm S.S.		Ort. \pm S.S.	
RRb	825.33 \pm 121.00	<0.0001	870.00 \pm 139.95	<0.0001
RR0	864.00 \pm 144.22		878.40 \pm 130.43	
RR5	877.20 \pm 165.15		849.20 \pm 130.83	
RR10	905.33 \pm 163.85		854.80 \pm 107.65	
RR15	892.93 \pm 175.07		904.27 \pm 140.16	
RR30	942.27 \pm 167.39		895.87 \pm 116.73	
RR45	908.27 \pm 167.39		926.67 \pm 133.46	
RR60	914.13 \pm 148.43		905.87 \pm 127.87	
RRtur10	732.40 \pm 109.33		902.40 \pm 120.37	

5. TARTIŞMA:

Rejyonel İntravenöz Anestezi (RİVA) uygulama kolaylığı ve yüksek başarı oranıyla oldukça popüler bir rejyonel anestezi yöntemidir. Özellikle ön kol ve el cerrahisinde sıklıkla uygulanmaktadır. Turnike söndürülmesiyle birlikte gelişebilen lokal anestezi toksisitesi; RİVA'nın en önemli risklerindedir.

RİVA'nın tercih edilmesinde, genel anesteziye göre daha ucuz olması, doğru şekilde uygulandığında emniyetli olması, acil operasyonlarda genel anesteziye avantajlı olması, periferik sinir bloklarıyla karşılaştırıldığında başarı şansının yüksekliği ve uygulamanın daha kolay olması etkin rol oynamaktadır (1,25,32,33,103-105).

RİVA'da; dolaşıma lokal anestezi karışması sonucunda istenmeyen yan etkiler görülebilmekte ve bu komplikasyonlar nadiren ölümcül olabilmektedir. Bununla birlikte postoperatif ağrının kısa sürede geri dönüşü, postoperatif analjezi sağlamaması gibi dezavantajları da vardır (1,25,103).

RİVA'nın etki mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Periferik sinir sonlarının blokajı, proksimal kısımdaki sinir gövdelerinin blokajı, iskemi ve sinir gövdelerine kompresyon oluşması etki mekanizmaları olarak belirlenmiştir. Saitto ve Cristina büyük sinir gövdelerinin primer etki yeri olmadığını; RİVA'da düşük konsantrasyonda duyuşal sinir sonları ve küçük sinirlerin, yüksek konsantrasyonda ise hem sinir gövdelerinin hem de sinir sonlarının etkilendiğini belirtmişlerdir (16). Rosenberg büyük yüzeşel ve daha küçük venlerin periferik lokal anestezi enjeksiyonu ile doldurulabildiğini ve etkinin, bunların sinir gövdelerinin venülleri ile zengin bir ağ sayesinde gerçekleşen iletişim sonucunda oluştuğunu bildirmiştir (17). Turnikenin indirilmesinden sonra ilaç kan yoluyla dokulardan uzaklaştırılır.

RİVA'da çeşitli lokal anestezi ve adjuvan ajanlar kullanılabilir. Bunların etkin dozu ve yan etki profilleri birbirinden farklıdır (1,2) ve özellikle otonomik kardiyak fonksiyonlar üzerine etkileri uygulama esnasında göz önünde bulundurulmalıdır.

Bupivakain gibi uzun etkili ajanlar başlangıçta popülarite kazanmış olmakla birlikte daha sonra ciddi yan etkileri tespit edilmesinden dolayı tercih edilmemektedir. Bupivakain kalpteki Na⁺ reseptörlerine yüksek afinite göstererek sıkıca bağlanan, hızla emilip yavaş atılan lokal anestezi ajanıdır. Bu nedenle yüksek plazma konsantrasyonları nadir de olsa irreversible uzamış kardiyak arreste neden olabileceği çeşitli kaynaklarda bildirilmiştir (107,108).

Klorprokainin tromboflebit, prokainin methemoglobinemi, mepivakainin asidoz ve hiperkalemiye neden olduğu çalışmalarda bildirilmiştir (48).

RİVA'da en çok tercih edilen lokal anestezi ajanları prilokain ve lidokaindir (25,32,103,105,109,110). Lidokainin % 0.25 ile % 0.5'lik solüsyonları 3 mg/kg dozunda tercih edilmektedir (1,49). Bizim çalışmamızda da lokal anestezi ilaç olarak hem sistemik yan etkisinin en az olması hem de etki başlangıç süresinin kısa olmasından dolayı % 0.5'lik lidokain, 40 ml dozunda ve adjuvan ajan olarak 0,8 mg ketamin kullanıldı.

RİVA'da anestezi başlangıcını hızlandırmak, lokal anestezi dozunu azaltmak, turnike ağrısını hafifletmek ve postoperatif analjezi süresini uzatmak için çeşitli ajanlar ve yöntemler kullanılmıştır. Opioidler, parasetamol, ketorolak ve tenoksikam gibi nonsteroid antiinflamatuar ilaçlar, klonidin ve deksmedetomidin gibi alfa₂ agonist ajanlar, baklofen gibi kas gevşeticiler, ketamin gibi intravenöz anestezi ajanları, neostigmin gibi antikolinesterazlar ve magnezyum adjuvan maddeler olarak kullanılmaktadır (50-53). Ayrıca literatürde adjuvan madde kullanımı ile ilgili yan etki profilinde ve sıklığında artma tariflenmiştir (114).

Ketamin genel anestezi kullanımının yanında farklı rejyonel anestezi uygulamalarında da kullanılmaktadır (4,54,59,63,64,106). RİVA'da etkinliği artırmak için adjuvan madde olarak kullanılmaktadır (102,111,112).

Himmelseher ve ark. artroskopik diz cerrahisi yapılacak 37 hastaya epidural anestezi amacıyla bir gruba ropivakain + SF, diğer gruba ropivakain + Ketamin uygulamışlar. Ketamin eklenmesinin hastalarda daha iyi anestezi sağladığını düşünmüşlerdir (63). Passariello ve ark. 1-5 yaş çocuklarda kaudal analjezide Ketamin ve klonidin kullanılmasının uygunluğunu araştırdıkları çalışmada kaudal

analjezide uyguladıkları dozlarda ketamin ve klonidinin güvenle kullanılabilceği sonucuna varmışlar (4). Almenrader ve ark. Kaudal analjezide ketamin ve Ketamin + neostigmin kullanımının analjezik potansiyelini kıyaslamışlardır. Gruplar arası postoperatif analjezik etkinlik arasında fark bulamazken, Neostigmin+Ketamin eklenen grupta bulantı ve kusmanın arttığını tespit etmişlerdir (64). Tugal ve ark. yaşlı hastalarda düşük doz bupivakaine ketamin ekleyerek spinal anestezi uygulamasının motor ve duyu bloğu oluşturma süresini araştırmışlardır. Ketamin eklenen grubun duyu ve motor blok sürelerini daha kısa olarak bulmuşlardır (59). Clerc ve ark. femoral blokta bupivakaine ek olarak ketorolak ve Ketamin kullanmışlar, postoperatif ağrıya etkilerini inceledikleri çalışmada ketorolak ve Ketamin eklenmesiyle daha az postoperatif ağrı olduğu sonucuna varmışlardır (56).

Ketamin'in literatürde; intravenöz kullanımında 0.5-1 mg/kg, epidural anestezide 0.25 mg/kg, kaudal anestezide 0.5-1mg/kg dozunda kullanılması önerilmektedir (4,63,64).

RİVA'da lokal anestezi ajan etkinliğini artırmak amacıyla adjuvan olarak ketamini 0.1-0.8 mg/kg doz aralığında kullanan çalışmalar vardır (102,106,111,112, 114). Bu çalışmalarda turnike açıldıktan sonra analjezi süresinin daha uzun olduğu görülmüştür. Biz ketamini 0.8 mg/kg dozunda kullandık. Çalışmamızda ilaç reaksiyonu olmamasını iki ajanı da uygun dozlarda kullanmamıza bağladık. Ancak turnike sonrası hallüsinasyon ve oryantasyon bozukluğu yan etkileri lidokain+ketamin grubunda, Operasyon yerinde ağrı (ilk 10 dk) yan etkisi ise lidokain grubunda anlamlı düzeyde yüksek bulundu ($p<0.0001$). Turnike ağrısı bakımından gruplar arasında anlamlı farka rastlanmadı ($p=0.568$). Ama lidokain grubunda 3 hastada turnike ağrısı görülürken, lidokain+ketamin grubunda ise 1 hastada turnike ağrısı görüldü. Analjezi kalitesi ketamin grubunda üstün, ama ketamin grubundaki tüm hastalar oryantasyon bozukluğu ve halüsinasyonlar yaşadı. Bu yan etkiler nedeniyle ketamin RİVA için bir tek ajan olarak uygun bir ilaç değildir.

RİVA'nın başarılı olmasında lokal anestezi ajanının, uygulanacak dozun ve adjuvan ajanın seçimi yanında kullanılan turnikenin de önemi büyüktür. Rosenberg ve ark.(17) yeterli basınçta tutulamayan turnikenin lokal anestezi ajanının sistemik dolaşıma geçmesine ve toksik reaksiyonların gelişmesine neden olabileceği yorumunu yapmışlardır. Genellikle turnike kaçağının önlenmesi için turnike basıncının sistolik arter basıncından 100-150 mmHg yüksek ya da 250-300 mmHg basınçta olması, ekstremitelerde distalde bir venin seçilmesi ve turnike sırasında lokal anestezi solüsyonunun ortalama 90 saniye içinde yavaş enjeksiyonu önerilmektedir (36,37,113).

Biz de çalışmamızda turnike kaçağını önlemek için distal bir ven seçip turnike basıncını sistolik arter basıncından 100 mmHg fazla ya da 250 mmHg olacak şekilde şişirirken, enjeksiyonu yavaş bir şekilde 20 ml/dk hızında (120 saniye) tamamladık.

RİVA'da literatürde karşımıza çıkan yan etkiler daha çok kardiyovasküler sistem ve santral sinir sistemi üzerine olan etkilerdir (2,23,57). Bizim de çalışmamızdaki amacımız bu olası kardiyak etkileri adjuvan ajanların da eklenmesi ile potansiyalize olup olmadığı açısından değerlendirmektir.

Bu uygulamalar esnasında EKG değişiklikleri oluştuğunu, hatta kardiyak arrestin görülebildiğini ifade eden çalışmalar mevcuttur.

Guay (3) derlemesinde; RİVA'da %1 lik lidokain kullanılması esnasında EKG değişiklikleri oluştuğunu, ventriküler taşikardi ve hatta kardiyak arrestin görülebildiğini ifade etmiştir.

Patrick ve arkadaşlarının anestezi uygulanmış koyunlarda yapılan çalışmada (98) bupivakain, ropivakain, levobupivakain ve lidokain'in intravenöz infüzyonunun elektrokardiyografik ve hemodinamik etkileri karşılaştırıldı. Bu çalışmada yüksek doz bupivakain'in iv infüzyonunun RR, PR, QRS, QT, QTc intervallerinde daha belirgin değişikliklere yol açtığı görülmüştür. Ropivakain, levobupivakain'den daha az EKG değişikliğine neden olmuştur. Lidokain çok düşük değişikliklerle ilişkili bulunmuştur.

Lefrant ve arkadaşlarının anestezi uygulanmış ve ventile edilen domuz yavruları üzerinde yaptığı bir çalışmada (97) yüksek doz ropivakain ve bupivakain'in elektrofizyolojik ve hemodinamik etkileri karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada hem ropivakain hem bupivakain grubunda hemodinamik değişkenler açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır. Bupivakain, yüksek doz ropivakaine göre PR aralığında daha fazla uzamaya yol açmıştır.

Huang ve arkadaşlarının levobupivakain ve bupivakainin koyunlardaki toksik etkilerini karşılaştırdığı bir çalışmada (23) her 2 ilacın yüksek dozlarıyla kardiyak output ve miyokardiyal kan akımının azaldığı görülmüştür. Her 2 ilaç QRS genişliğini ve ventriküler aritmiyi indüklemiştir fakat özellikle daha az zararlı aritmiler levobupivakain tarafından meydana gelmiştir. Bu çalışmada levobupivakainin bupivakainden klinik olarak daha güvenilir olduğu düşünülmüştür.

Biz çalışmamızda RİVA'da kullanılan anestezi ajanlarından lidokain ve adjuvan ajan olarak lidokaine ketamin eklenmesinin kardiyak sistem üzerine etkilerini, EKG'de yol açtıkları değişiklikleri göz önüne alarak değerlendirdik.

Çalışmamıza 18-60 yaş arası, fiziksel statüsü ASA 1-2 olan, önkol ve eldeki 1 saati geçmeyen operasyonlar için rejyonel intravenöz anestezi (RİVA) uygulanan hastaları dahil ettik. Çalışmada kullanılan ilaçlara alerjisi olan veya ciddi kardiyak, respiratuar hastalığı, böbrek yetmezliği, ilaç bağımlılığı, mevcut gebelik öyküsü, karaciğer yetmezliği, hipertansiyon, kas iskelet sistemi ile ilgili genetik hastalığı olan, antiepileptik ilaç kullanım öyküsü veren ve tiroid hormonları normal sınırlar içinde olmayan hastalar çalışmaya kabul edilmedi. Operasyon süresi 1 saati aşan vakalar çalışma dışı bırakıldı. Hastalarda noninvaziv sistolik, diyastolik, ortalama arteriyel basınçlar, nabız sayısı, sPO2 değerleri, yan etkiler ve EKG kaydı operasyon boyunca ve anestezi uygulama sırasında kayıt edildi.

EKG kaydında PR, QT, QTc, ,RR aralığını değerlendirdik.

Çalışmamıza alınan hastalar yaş, BMI, ağırlık, cinsiyet, operasyon süresi ve turnike süresi açısından karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmemesi bize grupların benzer demografik özellikleri taşıdığını gösterdi.

Grup karşılaştırmasında SAB, DAB, OAB ölçümlerinin tümü, KTATUR10, SPO2b, QT0, QT5, QT10, QT15, QT30, QT45, QT60, QTcb, QTc0, QTc5, QTc10, QTc15, QTc45, QTc60, QTcTUR10 ve RRTUR10 ölçümleri bakımından grup ortalamaları arasında anlamlı bir fark bulundu (p değerleri < 0.05).

Lidokain+ketamin grubunda SAB TUR10, DAB TUR10 ve OAB TUR10 ölçümünün diğer tüm ölçümlerden anlamlı düzeyde yüksek olduğu gözlemlendi (bütün p değerleri < 0.0001). Lidokain grubunda ise SAB TUR10 ölçümünün 45 ve 60 ölçümlerinden anlamlı düzeyde düşük olduğu, OAB TUR10 ölçümünün OAB 60 ölçümünden anlamlı düzeyde düşük olduğu (p=0.018) gözlemlendi.

Lidokain+ketamin grubunda SAB bazal ölçümünün 0, 5, 15 ve 45 ölçümlerinden anlamlı düzeyde düşük olduğu, DAB bazal ölçümünün 0, 10, 15 ve 45 ölçümlerinden anlamlı düzeyde düşük olduğu, OAB bazal ölçümünün diğer tüm ölçümlerden anlamlı düzeyde düşük olduğu gözlemlendi. Lidokain grubunda ise SAB bazal ölçümünün 5, 10, 15, 30, 45 ve 60 ölçümlerinden anlamlı düzeyde düşük olduğu, DAB bazal ölçümünün 5 ve 15 ölçümlerinden anlamlı düzeyde düşük olduğu, OAB bazal ölçümünün diğer tüm ölçümlerden anlamlı düzeyde düşük olduğu gözlemlendi.

Lidokain+ketamin grubunda SPO2 bazal ölçümünün diğer tüm ölçümlerden anlamlı düzeyde düşük olduğu, SPO2 TUR10 ölçümünün ise diğer ölçümlerinden anlamlı düzeyde yüksek olduğu gözlemlendi. Lidokain grubunda ise SPO2 bazal ölçümünün diğer tüm ölçümlerden anlamlı düzeyde düşük olduğu gözlemlendi.

Hem lidokain+ketamin grubunda, hem de lidokain grubunda PR değişkenine ait ölçüm periyotları arasında anlamlı bir farka rastlanmadı.

Lidokain+ketamin grubunda QT 0,5,10,15,30,45,60. Dk'da ve TUR10. dk'da anlamlı fark saptandı. QT TUR10 ölçümünün diğer ölçümlerinden anlamlı düzeyde düşük olduğu gözlemlendi. QTc 0,5,10,15,45,60 ve TUR10. dk'da anlamlı fark saptandı. QTc TUR10 ölçümünün diğer ölçümlerinden anlamlı düzeyde yüksek olduğu gözlemlendi. Lidokain grubunda ise QT ve QTc değişkenine ait ölçüm periyotları arasında anlamlı bir farka rastlanmadı.

Kalp hızına göre düzeltilmiş QT aralığı olan QTc, QT uzaklığı (sn)'nin RR aralığı (sn)'nin kareköküne bölünmesiyle hesaplandı (Bazett formülü: Düzeltilmiş QT, $QTc = QT \text{ Interval} / \sqrt{RR \text{ interval}}$).

QT intervali ; sol ventrikül hipertrofisi, interventriküler iletim bozuklukları, myokard iskemisi, konjestif kalp yetmezliği, myokarditler, kardiomyopati (79-81), ciddi kronik obstrüktif akciğer hastalığı (82), serebrovasküler olaylar, romatoid artrit (83), hipokalsemi (84), hipomagnezemi (85), diabetes mellitus (86), karbon monoksit zehirlenmesi (87), gibi durumlarda uzamaktadır. Fenotiyazinler, kinidin ve prokainamid, süksinilkolin, tiyopental gibi ilaçlar (88,89); halotan, enfluran, izofluran, sevofluran, desfluran gibi anestezi gazları (90,91,92) ve lidokain, bupivakain, levobupivakain, ropivakain (93,94) gibi lokal anesteziği QT intervalini uzatmaktadır. Digital ve hiperkalsemi (84,95) ise QT intervalini kısaltan etkenlerdir.

Lidokain+ketamin grubunda RR TUR10 aralığında anlamlı fark saptandı. RR TUR10 ölçümünün ise diğer tüm ölçümlerden anlamlı düzeyde düşük olduğu gözlemlendi. Lidokain grubunda ise RR 45 ölçümünün 5 ve 10 ölçümlerinden anlamlı düzeyde yüksek olduğu gözlemlendi.

Ketamin alan grupta turnike açıldıktan sonra hemodinamik parametreler; SAB, DAB, OAB değerlerinde intraoperatif değerlere göre artma gözlemlendi. Ayrıca QT TUR10 diğer tüm ölçümlerden düşük olmasına rağmen, ketamine bağlı gelişen taşikardi nedeni ile bazett formülüne göre hesaplanan QTc TUR10 diğer tüm ölçümlerden istatistiksel açıdan anlamlı derecede yüksek bulundu. Bu bize ketamin grubunda aritmi riskinde artış olabileceğini düşündürdü. Çoklu ilaç kombinasyonları sırasında karmaşık bir yapının ortaya çıkma riskinin bulunması olası yan etki insidansını artırmaktadır. Dolayısıyla ajan kombinasyonları özellikle riskli hasta gruplarında dikkatle kullanılmalıdır.

Her 2 grupta da turnike esnasındaki SAB, DAB, OAB ölçümleri bazal değerlerinden yüksektir. Esmarch bandajından sonra esmarch bandajı sarılan koldaki kan dolaşımına katıldığı için ve iv yoldan dengeli elektrolit solüsyonları uyguladığımız için turnike esnasındaki SAB, DAB, OAB ölçümlerinin bazal değerlerinden yüksek olması mantık dahilindedir.

Turnike açıldıktan sonra ketamin tansiyon arteriyel yüksekliği ve taşikardiye sebep olduğundan doku perfüzyonu artmakta ve periferik oksijen saturasyonu ketaminli grupta bazale göre yüksek görülmektedir.

Turnike ağrısı ve turnike ağrısına tolerasyonun ketaminli grupta daha iyi sağlandığı tespit edilmiştir.

Sonuç olarak RİVA'da lokal anesteziğe ek olarak kullanılan adjuvan ajanların beraberinde istenmeyen etkilere neden olduğu gösterilmiştir. QTc ve QT değerlerine baktığımızda ketamin grubunda QTc ve QT değerlerinde uzama kardiyak etkilerin ilaç kombinasyonlarında potansiyalize olabileceğini göstermiştir. Ketaminin sempatik sistem stimülasyonu nedeni ile tansiyon arteriyel değerlerinde belirgin değişikliklerle yapılandığı görülmüştür.

Riskli hasta gruplarında yapılan adjuvan maddelerin etkilerinin iyi değerlendirilip madde seçiminde kardiyovasküler sistem üzerindeki etkilerini artırdığından dolayı bu tarz hastaların anestetik müdahaleler sırasında daha büyük risklerle opere edildiğini düşünmekteyiz.

RİVA'da lokal anesteziğe ajana ketamin eklenecek hastaların özellikle seçilmesi, kan kaybı - hipotansiyon olan hastalarda özellikle tercih edilmesi; hipertansiyonu ve kalp hastalığı olan olgularda kullanılmaması gerektiğini düşünüyoruz.

Sonuç olarak RİVA'da adjuvan olarak kullanılan ilaçlardan biri olan ketaminin lokal anesteziğin kardiyovasküler sistem üzerine olan etkilerini artırdığını ve bu ilaçların kar zarar oranına göre klinisyen tarafından hastanın yandaş hastalıkları da göz önünde bulundurularak seçilmesinin gerektiğini düşünmekteyiz.

6. KAYNAKLAR

- 1:** Barry LA, Balliana SA, Galeppi AC. Intravenous Regional Anesthesia (Bier Block): Techniques in Regional Anesthesia and Pain Management. 2006; 10: 123-131.
- 2:** Atanassoff PG, Aouad R, Hartmannsgruber MWB, Halaszynski T. Levobupivacaine 0.125% and Lidocaine 0.5% for Intravenous Regional Anesthesia in Volunteers. *Anesthesiology* 2002; 97: 325.
- 3:** Guay J. Adverse events associated with intravenous regional anesthesia (Bier block) a systematic review: *Journal of Clinical Anesthesia*. 2009; 21: 585-594.
- 4:** Passariello M, Almenrader N, Canneti A, Rubeo L, Haiberger R, Pietropaoli P. Caudal analgesia in children: S(+)-ketamine vs S(+)-ketamine plus clonidine. *Pediatric Anesthesia*. 2004 Oct; 14: 851-855.
- 5:** Scott BD. Intravenous regional anaesthesia . In: Scott BD ed, *Techniques of Regional Anaesthesia*. Appelton and Lange, 1989: 50-52 .
- 6:** Erdine S. Rejyonel intravenöz anestezi-RİVA. Erdine S ed, *Sinir Blokları*, Emre Matbaacılık, İstanbul, 1993: 125-129.
- 7:** Morgan GE, Mikhail MS. Peripheral Nerve Blocks. In: Tetzlaff JE, ed. *Clinical Anesthesiology*, Appelton and Lange, 2nd edition Stamford, 1996: 62, 193-200, 245.
- 8:** Cousins MJ, Bridenbaugh PO eds. Holmes CMCK Intravenous regional neural blockade. *Neural Blockade in Clinical Anesthesia and Management of Pain*, Lippincott-Raven, 3rd ed Philadelphia, 1998: 395–410
- 9:** Keçik Y. *Temel Anestezi*, Güneş Kitabevi, İstanbul, 2012: 823-825.
- 10:** Jankovic D. *Rejyonel Sinir Blokları ve İnfiltrasyon Tedavisi*, Logos Yayıncılık, 3. Baskı, İstanbul, 2006: 159-162.

- 11:** Hadzic. Preferik Sinir Blokları ve Ultrason Eşliğinde Rejyonel Anestezi İçin Anatomi, Güneş Kitabevi İstanbul, 2013: 313-317.
- 12:** Junqueira LC, Carneiro J, Kelley RO. Peripheral nerve tissue. In: Basic Histology (Junqueira LC, Carneiro J, Kelley RO eds) Appleton and Lange, seventh edition Stamford, 1992: 163-180
- 13:** Bonica JJ, Buchley FP. Regional analgesia with local anaesthetics. The management of pain In: Bonica JJ, ed, Lea and Febiger, 2nd edition Philadelphia 1990: 1883-1966
- 14:** McLure HA, Rubin AP. Review of local anaesthetic agents. *Anesthesia* 2005; 71: 59-74
- 15:** Hoffmann V, Vercauteren M, Van Steenberge A, Adriaensen H. Intravenous regional anesthesia evaluation of 4 different additives to prilocaine. *Acta Anaesthesiol, Belgica*, 1997; 48 (6): 71.
- 16:** Saitto C, Cristina GR. The major nerve trunkus are not the primary action site of intravenous regional anesthesia. *Minerva Anesthesiol* 1993; 59: 39-40
- 17:** Rosenberg PH. 1992 ASRA lecture. Intravenous regional anesthesia: nerve block by multiple mechanisms. *Reg Anesth* 1993; 18: 1-5.
- 18:** Ecoffey C. Local anaesthetics in pediatric anesthesia: an update. *Minerva Anesthesiol* 2005; 71 (60): 357.
- 19:** William MJ. Local anesthetics. In: Pain Medicine (Raj PP, Gay SM, Brown SC eds) Mosby, St Louis, 1996: 162-176.
- 20:** Tetzlaff JE. The pharmacology of local anesthetics agents. *Anesthesiol Clin North America*, 2000; 18 (33): 217.
- 21:** Gajraj NM, Pennant JH, Watcha MF. Eutectic mixture of local anesthetics (EMLA) cream. *Anesth Analg* 1994; 78 (83): 574.

- 22:** McLeod G, Burke D. Levobupivacaine. *Drugs* 1998; 56 (3): 55-62.
- 23:** Huang YF, Pryor ME, Mather LE, Veering BT. Cardiovascular and central nervous system effects of intravenous levobupivacaine and bupivacaine in sheep. *Anesth Analg* 1998; 86: 797-804.
- 24:** Armstrong PJ, Morton CPJ, Nimmo AF. Pethidine has a local anaesthetic action on peripheral nerves *invivo*. Addition to prilocaine 0.25% for intravenous regional anaesthesia in volunteers. *Anaesthesia* 1993;48 (6):382
- 25:** Henderson CL, Warriner CB, McEwen JA, Merrick PM. A North American survey of intravenous regional anaesthesia. *Anaesth Analg* 1997; 85 (63): 858.
- 26:** Gentili M, Bernard J-M, Bonnet F. Adding clonidine to prilocaine for intravenous regional anaesthesia prevents tourniquet pain. *Anesth Analg* 1999; 88 (30): 1327.
- 27:** Reuben SS, Steinberg RB, Klatt JL, Klatt ML. Intravenous regional anaesthesia using lidocaine and clonidine. *Anesthesiology* 1999; 91 (8): 654.
- 28:** Markam A, Faulds D. Ropivacaine. A review of its pharmacology and therapeutic use in regional anaesthesia. *Drugs* 1996; 52 (49): 429.
- 29:** Breslin DS, Martin G, McLeod DB, Dercole F, Grant SA. Central nervous system toxicity following administration of levobupivacaine for lumbar plexus block: A report of 2 cases *Reg Anesth Pain Med* 2003; 28 (7): 144.
- 30:** Satsumae T, Yamaguchi H, Sakaguchi M, Yasunaga T, Yamashita S, Yamamoto S, Kida H. Preoperative small-dose ketamine prevented tourniquet-induced arterial pressure increase in orthopedic patients under general anaesthesia. *Anesth Analg*. 2001 May; 92 (5): 1286.
- 31:** Sean JE, Vonda B, Cephas PS. Intravenous regional anaesthesia: a review. *Seminars in Anaesthesia, Perioperative Medicine and Pain*, 1998; 1: 2-9.

- 32:** Collins VJ. Principles of Anesthesiology: General and Regional Anesthesia. Lea & Febiger, Pennsylvania, 1993: 281-1199.
- 33:** Casey WF. Intravenous regional anesthesia: Bier's block. Issue, 1992; 2: 1-3.
- 34:** Nimmo WS, Rowbotham DJ, Smith G. Anesthesia. 2nd Ed. Massachusetts: Blackwell Scientific Publications; 1994: 1445.
- 35:** Sukhani R, Garcia CJ. Lidocaine disposition following intravenous regional anesthesia with different deflation techniques. Anesth Analg 1989; 68 (7): 633.
- 36:** Duffy PJ. The Arterial Tourniquet. The global textbook of anesthesiology 4th edition, Ontario, 2000: 1-19.
- 37:** Tetzlaff JE; Yoon HJ, Walsh M. Regional Anaesthetic technique and the incidence of tourniquet pain. Can J Anaesthesia 1993; 40 (5): 591.
- 38:** Sapega AA, Heppenstall RB, Chance B, et al. Optimizing tourniquet application and release times in extremity surgery: a biochemical and ultrastructural study. J Bone Joint Surg Am 1985; 67 (14): 303.
- 39:** Bradford EM. Haemodynamic changes associated with the application of lower limb tourniquets. Anesthesia 1969; 24 (7): 190.
- 40:** Kayaalp SO. Opioid Analjezikler: Ağrının fizyopatolojisi. Tıbbi Farmakoloji 10. baskı, Hacettepe-Taş, Ankara, 2002: 981.
- 41:** McGarth BJ, Hsia J, Epstein B. Massive pulmonary embolism following tourniquet deflation. Anesthesiology 1991; 74 (20): 618.
- 42:** Bell HM, Slater EM, Haris WH: Regional anaesthesia with intravenous lidocaine. Jama 1963; 186: 544-549.
- 43:** Crews JC, Hilgenhurst G, Leavitt B, et al. Tourniquet pain: the response to the maintenance of tourniquet inflation on the upper extremity of volunteers. Regional Anesthesia 1991; 16 (17): 314.

- 44:** Douglas TH, Michael A. Upper extremity tourniquet tolerance. The Journal of Hand Surgery 1993; 18 (9): 206.
- 45:** Kayaalp SO. Lokal Anestezikler: Tıbbi Farmakoloji 8.baskı, Ankara,Hacettepe-Taş, 1998: 797-806.
- 46:** Eappen S, Datta S. Pharmacology of local anesthetics. Seminars in Anesthesia, Perioperative Medicine and Pain 1998; 17: 10-7.
- 47:** Süer AH, Dağlı G, Coşar A. Morfin eklenmesi, RİVA' da lokal anestezik gereksinimini azaltır mı? Ağrı Dergisi, 1997; 9: 38-42.
- 48:** Çukurova Üniversitesi Web Sitesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon ders notları. <http://lokman.cu.edu.tr/anestezi/my%20webs/rejlokal.htm>,15/08/2005
- 49:** Davidson AJ, Eyres RL, Cole WG. A comparison of prilocaine and lidocaine for intravenous regional anaesthesia for forearm fracture reduction in children. Paediatr Anaesth. 2002 Feb; 12(2): 146.
- 50:** Acalovschi I, Cristea T. Intravenous regional anesthesia with meperidine. Anesth & Analg 1995; 81 (43): 539.
- 51:** Bigat Z, BoztuğN. RİVA'da lidokain ve lidokain'e eklenen tenoksikam ve deksametazonun karşılaştırılması.Türk Anest Rean Der Dergisi 2004; 32 (06): 200.
- 52:** Kleinschmidt S, Stockl W, Wilhelm W, Larsen R. The addition of clonidine to prilocaine for intravenous regional anaesthesia. Eur J Anaesthesiol 1997; 14 (6): 40.
- 53:** Turan A, Memis D, Karamanlıoğlu B, Güler T, Pamukçu Z. Intravenous regional anesthesia using lidocaine and magnesium. Anesth Analg, 2005; 100 (92): 1189.
- 54:** Duque M JC, Valadao CA, Farias A, De Almeida RM, Oleskovicz N . Pre-emptive epidural ketamine or S(+) - ketamine in post - incisional pain in dogs: a comparative study. Vet Surg. 2004 Jul- Aug; 33(4): 361.

- 55:** G. Edward Morgan, M.S. Mikhail. Klinik Anesteziyoloji. Nobel Tıp Kitabevi, 2002: 141- 143.
- 56:** Clerc S, Vuilleumier H , Frascarolo P , Spahn DR, Gardaz JP. Is the effect of inguinal field block with 0.5% bupivacaine on postoperative pain after hernia repair enhanced by addition of ketorolac or S(+) ketamine? Clin J Pain. 2005 Jan - Feb; 21(1): 101.
- 57:** Copeland SE, Ladd LA, Gu XQ, Mather LE. The effects of general anesthesia on the central nervous and cardiovascular system toxicity of local anesthetics. Anesth Analg. 2008 May; 106 (5): 1429.
- 58:** M. Heinrich, V. Wetzstein, O.J. Muensterer, et al. Conscious sedation: Off- label use of rectal S(+) - ketamine and midazolam for wound dressing changes in pediatric heat injuries: Eur J Pediatr Surg, 2004 August; 14: 235- 239.
- 59:** Tugal T , Demirbilek S , Koroglu A , Yapici E , Ersoy O . Effects of S(+) ketamine added to bupivacaine for spinal anaesthesia for prostate surgery in elderly patients. Eur J Anaesthesiol. 2004 Mar; 21(3): 193.
- 60:** Zickmann B, Boldt J, Knothe Ch, Osmer Ch. Stertmann and G. Hempelmann Haemodynamic effects of racemic ketamine and s(+)-ketamine Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia, 1994 October; 8: 26.
- 61:** Ihmsen H, Geisslinger G, Schüttler J. Stereoselective pharmacokinetics of ketamine: R(-)- ketamine inhibits the elimination of S(+)- ketamine. Clinical Pharmacology & Therapeutics, 2001 November; 70: 431- 438
- 62:** Argiriadou H, Himmelseher S, Papagiannopoulou P, Georgiou M, Kanakoudis F, Giala M, Kochs E. Improvement of pain treatment after major abdominal surgery by intravenous S+- ketamine. Anesth Analg. 2004 May; 98 (5):1413.

63: Himmelseher S, Ziegler- Pithamitsis D, Argiriadou H, MartinJ, Jelen Esselborn S , Kochs E. Small - dose S(+) - ketamine reduces postoperative pain when applied with ropivacaine in epidural anesthesia for total knee arthroplasty. *Anesth Analg.* 2001 May; 92 (5): 1290.

64: Almenrader N, Passariello M, D'Amico G, Haiberger R, Pietropaoli P. Caudal additives for postoperative pain management in children: S(+)-ketamine and neostigmine. *Paediatr Anaesth.* 2005 Feb; 15 (2):143.

65: Şentürk Y. Osman Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji Anabilim Dalı, http://lokman.cu.edu.tr/anestezi/iv_cag/disosiatif.htm

66: G. Edward Morgan, M.S. Mikhail, M.J. Murray. *Klinik Anesteziyoloji.* Güneş Tıp Kitabevi, 2008: 197.

67: Tüzüner, *Anestezi, Yoğun Bakım, Ağrı.* 1. Baskı, MN Medikal & Nobel Kitabevi, 2010: 195,196.

68: Stoelting R, Miller R. *Temel Anestezi, Beşinci Baskı,* Güneş Tıp Kitabevi, 2010: 106-108.

69: İlerigelen B, Mutlu H. *EKG Kursu Kitapçığı, İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi,* http://www.ctf.istanbul.edu.tr/stek/EKG_Kurs_Kitap.pdf

70: Enar R, *Temel Kardiyoloji, Semiyoloji ve Kardiyovasküler Hastalıklar,* Nobel Tıp Kitapevleri, 2007: 367-385.

71: Libby P, Bonow RO, Mann D, Zipes D. *Braunwald's Heart Disease, A Textbook of Cardiovascular Medicine, International Edition, Eight Edition,* Saunders Elsevier, 2008: 149-160.

72: Crawford M. Lange, "Current Diagnosis and Treatment" Serisi, *Kardiyoloji Tanı ve Tedavi, Üçüncü Baskı,* Güneş Tıp Kitapevi, 2010: 7,8.

73: O'Rourke, Walsh R, Fuster V, Hurst *The Heart, Kardiyoloji El Kitabı, Onikinci Baskı,* Nobel Tıp Kitapevleri, 2012: 16-26.

74: Khan M. İlerigelen B Eds. Hızlı EKG Yorumu, Üçüncü Baskı, Güneş Tıp Kitabevleri, 2009: 1-11.

75: Erol Ç. Klinik Kardiyoloji, Nobel Tıp Kitabevleri, 2004: 31,32.

76: Özdemir Y. Epidural anestezide kullanılan %0.5 bupivakain ve %0.5 levobupivakain'in hemodinami ve QT dispersiyonu üzerine etkilerinin karşılaştırılması, Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anestezi ve Reanimasyon Uzmanlık Tezi, Düzce 2008.

77: Wagner G.S. Normal Elektrokardiyografinin Yorumlanması. Marriot'un Pratik Elektrokardiyografisi. İstanbul, 2003: 42-70.

78: Acartürk E, Coşkun V. Pratik Elektrokardiyografi. Kare Yayınları, İstanbul, 2005: 3-7.

79: Castellanos A, Kessler K.M, and Myerburg R.J. The Rest Electrocardiogram, In Hurst's The Heart, New York. 2004: 299-320.

80: Higham PD, Furniss SS. Campbell RW QT dispersion and components of the QT interval in ischaemia and infarction. Br Heart J. 1995; 73(1): 32.

81: De Bruyne MC, Hoes AW, Kors JA, Hofman A, van Bommel JH, Grobbee DE. QTc dispersion predicts cardiac mortality in the elderly: the Rotterdam Study. Circulation. 1998; 97(5): 467.

82: Barr CS, Naas A, Freeman M, Lang CC, Struthers AD. QT dispersion and sudden unexpected death in chronic heart failure. Lancet. 1994 5; 343(8893):327.

83: Mayet J, Shahi M, McGrath K, Poulter NR, Sever PS, Foale RA, Thom SA Left ventricular hypertrophy and QT dispersion in hypertension. Hypertension. 1996; 28(5): 791.

84: Aguilera IM, Vaughan RS. Calcium and the anaesthetist. Anaesthesia. 2000; 55(8): 779.

- 85:** Akazawa S, Shimizu R, Nakaigawa Y, Ishii R, Ikeno S, Yamato R. Effects of magnesium sulphate on atrioventricular conduction times and surface electrocardiogram in dogs anaesthetized with sevoflurane. *Br J Anaesth.* 1997; 78(1): 75-80.
- 86:** Sawicki PT, Kiwitt S, Bender R, Berger M. The value of QT interval dispersion for identification of total mortality risk in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Intern Med.* 1998; 243(1): 49-56.
- 87:** Gürkan Y, Canatay H, Toprak A, Ural E, Toker K. Carbon monoxide poisoning - a cause of increased QT dispersion. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2002; 46(2): 180-3.
- 88:** Tanskanen PE, Kytä JV, Randell TT. QT interval and QT dispersion during the induction of anaesthesia in patients with subarachnoid haemorrhage: a comparison of thiopental and propofol. *Eur J Anaesthesiol.* 2002 Oct; 19(10): 749.
- 89:** Gorgels AP, van den Dool A, Hofs A, Mulleneers R, Smeets JL, Vos MA, Wellens HJ. Comparison of procainamide and lidocaine in terminating sustained monomorphic ventricular tachycardia. *Am J Cardiol.* 1996;78(1): 43.
- 90:** Kleinsasser A, Kuenszberg E, Loekinger A, Keller C, Hoermann C, Lindner KH, Puehringer F. Sevoflurane, but not propofol, significantly prolongs the Q-T interval. *Anesth Analg.* 2000; 90(1): 25.
- 91:** Takahara A, Sugiyama A, Hashimoto K. Characterization of the halothane-anesthetized guinea-pig heart as a model to detect the K channel blocker-induced QT-interval prolongation. *Biol Pharm Bull.* 2006; 29(4): 827.
- 92:** Aypar E, Karagoz AH, Ozer S, Celiker A, Ocal T. The effects of sevoflurane and desflurane anesthesia on QTc interval and cardiac rhythm in children. *Paediatr Anaesth.* 2007; 17(6): 563.
- 93:** Canbay Ö, Celebioğlu B, Çeliker V, Başgül E, Atay A, Kelekçi S, Kahyaoğlu G, Aytemir K, Olcay E. Comparative arrhythmogenic effects of lidocaine and bupivacaine. *Jor. of Ankara Med. School,* 2003; 25(1): 27-34

- 94:** Morrison SG, Dominguez JJ, Frascarolo P, Reiz S. A comparison of the electrocardiographic cardiotoxic effects of racemic bupivacaine, levobupivacaine, and ropivacaine in anesthetized swine. *Anesth Analg.* 2000; 90(6): 1308.
- 95:** Saner HE, Lange HW, Pierach CA, Aeppli DM. Relation between serum digoxin concentration and the electrocardiogram. *Clin Cardiol.* 1988; 11(11): 752.
- 96:** Ugur B, Yüksel H, Odabası AR, Ogurlu M, Onbasili A, Aydın ON. Effects of intravenous lidocaine on QTd and HRV changes due to tracheal intubation during sevoflurane induction. *Int Heart J.* 2006; 47(4): 597-606.
- 97:** Lefrant JY, de La Coussaye JE, Ripart J, Muller L, Lalourcey L, Peray PA, Mazoit X, Sassine A, Eledjam JJ. The comparative electrophysiologic and hemodynamic effects of a large dose of ropivacaine and bupivacaine in anesthetized and ventilated piglets. *Anesth Analg.* 2001; 93(6): 1598.
- 98:** Guinet P, Estebe JP, Ratajczak-Enselme M, Bansard JY, Chevanne F, Bec D, Lecorre P, Wodey E, Ecoffey C. Electrocardiographic and hemodynamic effects of intravenous infusion of bupivacaine, ropivacaine, levobupivacaine, and lidocaine in anesthetized ewes. *Reg Anesth Pain Med.* 2009; 34(1): 17-23.
- 99:** Bartholomew K, Sloan JP. Prilocaine for Bier's block: how safe is safe? *Arch Emerg Med.* 1990; 7(3): 189.
- 100:** Luo WJ, Chai YF, Liu J, Yang JW, Kang XH, Gao M, Yang J, Gan J. A model of intravenous regional anesthesia in rats. *Anesth Analg.* 2010;110(4): 1227.
- 101:** Turan A, Karamanlyoglu B, Memis D, Kaya G, Pamukçu Z. Intravenous regional anesthesia using prilocaine and neostigmine. *Anesth Analg.* 2002; 95(5): 1419.
- 102:** Arslan M, Cantürk M, Ornek D, Gamli M, Pala Y, Dikmen B, Basaran M. Regional intravenous anesthesia in knee arthroscopy. *Clinics (Sao Paulo).* 2010; 65(9): 831.

- 103:** Brown EM, McGriff JT, Malinowski RW. Intravenous Regional Anaesthesia (Bier block): review of 20 years experience. *Can J Anaesth*. 1989; 36(3): 307-310.
- 104:** Colbern EC. The Bier Block for Intravenous regional anesthesia: Technique and literature review. *Anesth Analg*. 1970; 49: 935-940.
- 105:** Goodwin A, Rubenstein N, Otremski I. Intravenous anaesthesia in the upper limb: a review of 225 cases. *Int Orthop*. 1984; 8(1): 51.
- 106:** Elmetwaly KF, Hegazy NA, Aboelseoud AA, Alshaer AA. Does the use of ketamine or nitroglycerin as an adjuvant to lidocaine improve the quality of intravenous regional anesthesia? *Saudi J Anaesth*. 2010; 4(2): 55-62.
- 107:** Hartmannsgruber MW, Silverman DG, Halaszynski TM, Bobart V, Brull SJ, Wilkerson C, Loepke AW, Atanassoff PG. Comparison of ropivacaine 0.2% and lidocaine 0.5% for intravenous regional anesthesia in volunteers. *Anesth Analg*. 1999; 89(3): 727.
- 108:** Rosenberg PH, Kalso EA, Tuominen MK, Linden HB. Acute bupivacaine toxicity as a result of venous leakage under the tourniquet cuff during a Bier block. *Anesthesiology*. 1983; 58(1): 95.
- 109:** Abdulla WY, Fadhil NM. A new approach to intravenous regional anesthesia. *Anesth Analg*. 1992; 75(4): 597-601.
- 110:** Choyce A, Peng P. A systematic review of adjuncts for intravenous regional anesthesia for surgical procedures. *Can J Anaesth*. 2002; 49(1): 32-45.
- 111:** Kumar A, MD DNB (Anaes), Sharma DK, B. Addition of ketamine or dexmedetomidine to lignocaine in intravenous regional anesthesia: A randomized controlled study. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol*. 2012; 28(4): 501–504.
- 112:** Viscomi CM, Friend A, Parker C, Murphy T, Yarnell M. Ketamine as an adjuvant in lidocaine intravenous regional anesthesia: a randomized, double-blind, systemic control trial. *Reg Anesth Pain Med*. 2009; 34(2): 130.

113: Rawal N, Hallén J, Amilon A, Hellstrand P. Improvement in i.v. regional anaesthesia by re-exsanguination before surgery. Br J Anaesth. 1993; 70(3): 280.

114: Erdoğan N, Özmen S, Altınışik U, Kırdemir P. Önkol Cerrahisinde % 0.375 Ropivakain ve % 0.375 Ropivakain + (+)S-Ketamin ile Oluşturulan Rejyonel İntravenöz Anestezinin Klinik Etkilerinin Karşılaştırılması. Akşehir Devlet Hastanesi Konya, Süleyman Demirel Üniversitesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı Isparta. Türk Anest Rean Der Dergisi. 2008; 36(2): 90-97.

115: Çağlar MK, Elektrokardiyografi, Abant İzzet Baysal Üniversitesi Web Sitesi, <http://www.ibtf.ibu.edu.tr/eskisite/bolumler/pediatri/d4/8.doc>

116: Emre C. Elektrokardiyografi, Anestezi Seminerleri ve Bilgi Paylaşım Sitesi, <http://anesteziseminerleri.com/ecg.html>

117: Neal MJ, Bernards CM, Butterworth JF, Gregorio G, Drasner K, Hejtmanek MR, Mulroy MF, Rosenquist RW, Weinberg GL. Asra Practice Advisory on Local Anesthetic Systemic Toxicity. Rec Anesth Pain Med, 2010; 35: 152-161.

118: Himmelseher S, Durieux ME. Ketamine for perioperative pain management. Anesthesiology. 2005; 102(1): 211.