



T.C.  
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ

BİLİMSEL ARAŞTIRMA PROJELERİ KOORDİNASYON BİRİMİ

**Proje Başlığı**

Perinöral Uygulanan Deksmetomidin İle Alkalinize Edilen Deksmetomidinin Sevofluran Anestezisi Sonrası Tavşanlarda Siyatik Bloğa Klinik Ve Histopatolojik Etkisi

The Clinical and Histopathological Effects of Perineural Dexmedetomidine and in Combination with Sodium Bicarbonate in Sciatic Nerve Block in Rabbits after Sevoflurane Anesthesia: A Placebo Controlled, Randomized Experimental Study

**Proje No**

TSA-2018-987

**Proje Türü**

Normal Araştırma Projesi

**SONUÇ RAPORU**

**Proje Yürütücüsü**

Sedat Akbaş

Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon AD

**Araştırmacılar**

Ahmet Selim Özkan, Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon AD

Reşit Sevimli, Tıp Fakültesi, Ortopedi ve Travmatoloji AD

Saadet Alan, Tıp Fakültesi, Patoloji AD

Kasım 2018

MALATYA

## İNDEK

	Sayfa no
TEŞEKKÜR	3
ÖZET	4
ABSTRACT	5
GİRİŞ	6
MATERYAL VE METOD	7
BULGULAR	11
TARTIŞMA	13
SONUÇLAR	16
KAYNAKLAR	17
TABLÖLAR	21
RESİMLER	26

## TEŞEKKÜR

İnönü Üniversitesi Rektörü Sayın Prof. Dr. Ahmet Kızılay'a; İnönü Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi Koordinatörü Sayın Prof Dr. İbrahim Türkmen'e; İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanı ve Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Mahmut DURMUŐ'a ve bu çalışmanın yapılmasında görev alan değerli Dr. Öğr. Üyesi Ahmet Selim Özkan'a Tıp Fakültesi, Ortopedi ve Travmatoloji AD'dan Dr. Öğr. Üyesi Reşit Sevimli'ye; Tıp Fakültesi, Patoloji AD'dan Dr. Öğr. Üyesi Saadet Alan'a ve İnönü Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi değerli personellerine çok TEŞEKKÜR ederim.

## Özet

### Amaç:

Periferik sinir bloğu günlük klinik uygulamada cerrahi işlemlerde yaygın olarak kullanılan rejyonal anestezi tekniğidir. Bu deneysel çalışmanın amacı, perineural deksmedetomidine eklenmiş sodyum bikarbonat ile tek başına uygulanan perinöral deksmedetomidinin analjezi, duyu ve motor blokaj ve histopatolojik değerlendirme açısından karşılaştırmaktır.

### Materyal ve Metod:

Yirmi dört tavşan rastgele 3 gruba ayrıldı; Grup S: sham, Grup D: perinöral deksmedetomidin (20 mcg / kg) ve Grup D + SB: perinöral deksmedetomidin (20 mcg / kg) artı sodyum bikarbonat. (% 8.4, 0.125 mL). Analjezi ölçümü hotplate testi ile değerlendirildi, pençe çekme yanıtı duyu ve motor blokajlar için yapıldı, ayrıca başlangıçta ve ilaç uygulamasından 30, 60, 90 ve 120 dakika sonra kaydedildi. Disseke edilen sinir dokusu da histopatolojik değerlendirmede incelendi.

### Bulgular:

Grup D veya Grup D + SB'nin gecikme süreleri, Grup S ile karşılaştırıldığında 30, 60, 90 ve 120 dk'da anlamlı derecede uzandı. Tüm zaman noktaları için Grup D ve Grup D + SB arasında anlamlı fark yoktu. Duyu ve motor blokaj skorları tüm gruplarda benzerdi. Grup D veya Grup D + SB ödem, nötrofil lökositlerde iltihaplanma ve miyelin liflerinin dejenerasyonuna neden olmuş, vakuolizasyon, granülasyon dokusu ve fibrozis artmıştır.

### Sonuç:

Perinöral deksmedetomidin tek başına veya sodyum bikarbonat ile kombinasyon halinde analjezi süresini uzattı, ancak plasebo ile karşılaştırıldığında duyu ve motor blokajı artırmadı. Sodyum bikarbonat ile kombine perinöral deksmedetomidin blokajı artırmadı. Deksmetomidin, miyelin liflerinde ödem, iltihaplanma ve dejenerasyona neden olmuş, granülasyon dokusu ve fibrozis artmıştır.

### Anahtar Kelimeler:

Pençe çekme; perinöral deksmedetomidin; alkalizasyon; siyatik sinir blokajı; analjezi ölçer

## ABSTRACT

### **Aim:**

Peripheral nerve blockade is a common regional anesthetic technique in surgical procedures in daily clinical practice. The aim of this experimental study was to compare perineural dexmedetomidine alone with perineural sodium bicarbonate added to dexmedetomidine for measurement of analgesia, sensorial and motor blockade and histopathologic evaluation.

### **Materials and Methods:**

Twenty-four rabbits were randomly allocated to 3 groups; Group S: sham, Group D: perineural dexmedetomidine (20 mcg/kg) and Group D+SB: perineural dexmedetomidine (20 mcg/kg) plus sodium bicarbonate. (%8.4, 0.125 mL). Analgesia measurement was evaluated by hotplate test, the paw withdrawal response was performed for sensorial and motor blockades, also were recorded at baseline, 30, 60, 90 and 120 min after drug administration. Dissected nerve tissue was also examined for histopathologic evaluation.

### **Results:**

Latency times of Group D or Group D+SB were significantly longer when compared with Group S at 30, 60, 90 and 120 min. There was no significant difference between Group D and Group D+SB for the all scheduled times. Sensorial and motor blockade scores were similar in all groups. Group D or Group D+SB caused edema, inflammation with neutrophil leukocytes, and degeneration of myelin fibers, increased in vacuolization, granulation tissue and fibrosis.

### **Conclusion:**

Perineural dexmedetomidine alone or in combination with sodium bicarbonate prolonged the duration of analgesia, but did not enhance the sensorial and motor blockade, when compared with placebo. Perineural dexmedetomidine combined with sodium bicarbonate didn't enhance the blockage. Dexmedetomidine caused edema, inflammation and degeneration of myelin fibers, increased in granulation tissue and fibrosis.

### **Keywords:**

paw withdrawal; perineural dexmedetomidine; alkalinization; sciatic nerve blockage; analgesia meter

## GİRİŞ

Periferik sinir blokajı yaygın bir bölgesel anestezi tekniğidir ve günlük klinik uygulamalarda geniş bir cerrahi işlem yelpazesine sahiptir. Periferik sinir blokajı teknikleriyle ilişkili en sık karşılaşılan problemler; sınırlı başlangıç ve blokaj süresidir. Lokal anestezi ile periferik sinir blokajları; opioidler, ketamin, deksametazon ve deksmedetomidin gibi adjuvan ilaçlarla kombinasyon halinde cerrahi işlemler ve postoperatif ağrı yönetimi için kullanımı arttırmıştır (1).

Deksmedetomidin, ilk olarak 2004 yılında intravenöz bölgesel anestezi için adjuvan ilaç olarak kullanıldı, oldukça seçici bir alfa-2 adrenerejik reseptör agonistidir (2). Brummett ve ark. ilk olarak deneysel bir çalışmada perinöral deksmedetomidinin bupivakain ile kombinasyonunun etkinliğini tanımlandı. Birçok deksmedetomidin konsantrasyonunun kademeli olarak blokaj sürelerini arttırdığını göstermiştir (3). Öte yandan, birçok randomize kontrollü çalışma, adjuvan ilaç olarak deksmedetomidinin kullanılmasının, analjezi süresini uzatarak potansiyel olarak lokal anestezi periferik sinir blokajını arttırdığını göstermiştir (4). Periferik sinir blokajlarında ve nöroaksiyel anestezide deksmedetomidin kullanımına kapalı olmasına rağmen, birçoğu klinik pratikte etkin ve güvenli olduğunu göstermiştir (5).

Deksmedetomidin ve birçok lokal anestezinin karşılaştırılmasıyla ilgili birçok farklı çalışma bulunmaktadır. Bununla birlikte bugüne kadar, genellikle analjezi süresini uzatmak için tercih edilen perinöral deksmedetomidinin sodyum bikarbonat ile kombinasyonunu karşılaştıran detaylı bir randomize çalışma olmamıştır. Bu çalışma sevofluran anestezisinden sonra tavşanlarda siyatik sinir blokajındaki perinöral deksmedetomidini tek başına ve perinöral deksmedetomidin ile kombine sodyum bikarbonatı karşılaştırmak için deneysel bir çalışma yaparak bu boşluğu ele almaya çalışmıştır. Bu plasebo kontrollü deneysel çalışma, deksmedetomidine eklenen perineural sodyum bikarbonatın, yalnızca perineural deksmedetomidine kıyasla, analjezi ölçümünü ve duyu ve motor blokaj süresini değerlendirdiği hipotezini analiz etmiştir.

## **MATERYAL VE METOD**

### **1. Protokol**

Bu deneysel çalışma İnönü Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'nun 2017/A-56 nolu onayı ile yapıldı. Hayvanlar Araştırma Merkezi'nden 2-4 kg ağırlığında 24 Yeni Zelanda tipi erkek tavşan üzerinde çalışma yapıldı. Hayvanlar kontrollü çevre koşullarında bekletildi (21-22°C oda sıcaklığında,% 45-55 nem ve saatte 15 taze hava değişikliği). Fotoperiyodu 12 saatlik gündüz / 12 saatlik gece süresinden oluşuyordu. Ulusal Sağlık Araştırma Enstitüsü tarafından bildirilen hayvan deney normlarına uygun şekilde çalışma gerçekleştirilmiştir.

### **2. İlaç Hazırlama**

Normal salin ve deksmedetomidin (Precedex vial 200 mcg mL<sup>-1</sup>, Abbott Pharmaceutical Ind. and Trade Inc., North Chicago, USA) veya sodyum bikarbonat çözeltisi (% 8.4 NaHCO<sub>3</sub>), perinöral alana uygulama için nihai konsantrasyon elde etmek üzere birbirleriyle karıştırıldı. Deksmetomidin dozları, her bir tavşanın ağırlığına göre belirlendi. Siyatik sinir enjeksiyonları ilaç uygulamasına kör bir araştırmacı tarafından uygulandı, bir başka araştırmacı analjezi (hotplate test), duyuusal ve motor blokaj ölçümlerini yapmıştır. Laboratuvar asistanları da ilaçları hazırladı.

### **3. Deneysel Tasarım**

Tavşanlar rastgele 3 gruba ayrıldı; Grup S: sham (perinöral salin, 0.625 mL, n = 8); Deri, tek taraflı siyatik sinire 0.625 mL salin enjeksiyonundan sonra kapatıldı, Grup D: perinöral deksmedetomidin (0.5 mL, 20 mcg / kg) artı salin (0.125 mL, n = 8) ve Grup D + SB: perinöral deksmedetomidin (0.5 mL, 20 mcg / kg) artı sodyum bikarbonat (% 8.4, 0.125 mL, n = 8); ve tüm çalışma ilaçları perinöral bölgeye enjekte edildi.

### **4. Siyatik Sinir Enjeksiyonu**

Her tavşan, yüz maskesi ile üç dakika boyunca % 100 oksijen ile önceden solutuldu, daha sonra yüz maskesi ile %8 sevofluran ile indüksiyon yapıldı. Tavşan, spontan solunum bastırıldığında yüz maskesi ile manuel olarak solutuldu. Aseptik teknikler kullanılarak yapılan steril materyallerle siyatik sinir blok işlemi uygulandı. Bir cilt insizyonu yapıldıktan sonra tek taraflı siyatik sinirin perinöral bölgeye enjeksiyon yapıldı ve ortopedist tarafından kasları ve yağ dokularını cerrahi tekniklerle

dikkatli bir şekilde disseke edildi. Diseksiyonun orta noktasında, sinirin çıkarılması için bir belirteç olarak emilemeyen bir kas fasya süturu yapıldı. Enjeksiyondan sonra, her 30 dakikada bir kontroller yapıldı. Tüm gruplarda cildi kapattıktan sonra, test hayvanının duyuşal bloğu geri dönene kadar her 30 dakikada bir pençe geri çekme tepkisi gözlendi ve kaydedildi. Analjeziyi değerlendirmek için hotplate testi kullanıldı. Enjeksiyon bölgesinin histopatolojik değerlendirmesi için dokular incelendi.

## **5. Analjezi Ölçümü**

Termal analjezi değerlendirmede kullanılan hotplate testi, akut termal ağrıyı ölçmek için yapıldı. Dijital bir termometre kullanılarak kontrol edilebilecek olan hotplate testi (Electromag Instruments, İstanbul, Türkiye) yüzeyi 50 °C sabit sıcaklığa ulaşmak için ısıtıldı. Çalkalama, pençe yalama ve plakadan zıplama arasındaki süre, tavşanlar sıcak plaka yüzeyine yerleştirildiğinde gecikme süresi olarak kabul edildi. Doku hasarını önlemek için, kesme süresi (cut-off) 60 saniyeye ayarlandı (8). Başlangıç, ilaç enjeksiyonundan 0 ve 30 dakika önce sağlanan ortalama tepki süreleri olarak yansıtıldı ve sıçanların ısı etkisine normal tepkisi olarak kabul edildi. Hotplate testindeki gecikme süresi, ilaç uygulamasından 0, 30, 60, 90 ve 120 dakika sonra kaydedilmiştir.

## **6. Duyusal ve motor blokajları**

Parmakların pençe çekme tepkisi duyuşal fonksiyonları değerlendirmek için kabul edilirken, parmakların kuvveti forseplere lateral olarak uygulanmıştır. Forseps kavrama pençe dokusuna doğrudan zarar vermeyecek şekilde 1 saniye ile sınırlandı. Tavşanlar ağrıya tepki olarak test edilen pençeyi çekmeyi başardılar. Duyusal reaksiyonlar, çekilmeye göre tanımlanmış ve tanımlandığı şekilde değerlendirilmiştir; sıkıştırmadan sonra zorlu pençe geri çekilme tepkisi (normal duyuşal işlev): 0, orta geri çekilme: 1, en düşük geri çekilme: 2 ve tepkisiz (tam duyuşal blok): 3. Ek olarak, motor işlevleri 0- ölçeği kullanılarak şu şekilde değerlendirildi. 3; düzenli motor aktivasyonu 0, düzenli dorsifleksiyon hareketi ve eğri ayak parmakları ile hareket etme: 1, orta dereceli dorsifleksiyon hareketi ve eğri ayak parmakları ile hareket etme: 2, dorsifleksiyon hareketi yok ve eğri ayak parmaklarıyla hareket etme: 3. Duyusal ve motor değerlendirmeler, kör bir başka araştırmacı tarafından 30 dakikalık aralıklarla ölçülmüştür.



## 7. Histopatolojik Değerlendirme

Her gruba ait 4 tavşan için siyatik sinir eksizyonu, ortopedist tarafından serum fizyolojik veya ilaç uygulamasından sonraki 1. gün sonunda yapıldı. Her gruba ait kalan tavşanlar da salin veya ilaç uygulamasından sonraki 14. günün sonunda gerçekleştirildi. Siyatik sinirlerin eksizyonundan sonra, her bir tavşana ötanazi için öldürücü ketamin dozu (600 mg, IV) verildi.

Tedavi gruplarına kör olan bir patolog histopatolojik değerlendirmeyi yaptı. Yaklaşık 1-1.5 cm uzunluğunda siyatik sinir segmentleri ekstrakte edildi. 24-48 saat boyunca %10 nötral formaldehit çözeltisi ile sabitlendiler, yatay ve dikey eksen kesileri olarak örneklendiler. Fiksasyon sonrası dokular, dehidrasyon ve temizlemeden sonra parafin bloklarına gömüldü. 4-5 mm kalınlığındaki parafin blokları döner bir mikrotomda hazırlandı ve 60 °C'de deparafinize edildi. Deparafinizasyondan sonra rutin Hematoksilin ve Eosin (H&E) boyama yöntemi uygulandı. Hazırlanan H&E örnekleri Olympus BX-51 ışık mikroskobu altında değerlendirildi ve Olympus DP-70'de fotoğraflandı.

Tüm gruplar 1. ve 14. günlerde ışık mikroskobunda H&E boyama ile değerlendirildi. Ödem varlığı, çevre doku ve epinörium iltihaplanması, siyatik sinirde miyelin liflerinin dejenerasyonu ve fibrozis varlığı semi-kantitatif bir ölçekte şöyle değerlendirildi; 0 = ödem yok, iltihaplanma ve fibroz, 1 = hafif ödem, iltihaplı infiltrat ve küçük alanlarda fibroz, 2 = ödem, orta derecede iltihaplı infiltrat ve lokal bölgelerde fibroz, 3 = önemli ödem, şiddetli inflamatuvar infiltrat ve fibroz (3). Siyatik sinir hasarı belirtilen ölçekte şöyle değerlendirildi; 0 = lezyon yok, 1 =% 1-2 oranında akson ve miyelin elyafı hasarı, 2 =% 2-5 akson ve miyelin elyafı hasarı ve 3 =% 5'ten fazla akson ve miyelin hasarı (6).

## 8. İstatistiksel Analiz

Çalışmamızda istatistiksel güç analizi ile örneklem büyüklüğü 0,80'lik bir güç değeri ile tespit edilmiştir. Kayıtlar, Windows için yazılım programı kullanılarak incelendi (IBM SPSS istatistik sürümü 23, IBM Corp, New York). Kayıtlar minimum ve maksimum (ortanca) olarak sunuldu. Standart dağılım tahmini, Kolmogorov Smirnov testi ile desteklendi. Bonferroni'nin düzeltilmesiyle Mann-Whitney U testi çoklu karşılaştırmalar gerektiğinde yapıldı. Histolojik analiz için; İstatistiksel anlamlılık  $p < 0.01$  olarak tespit edildi ve benzer şekilde, çoklu karşılaştırmalar gerektiğinde Mann-

Whitney U testi tercih edildi. Tüm veriler ortanca (minimum - maksimum) olarak verildi ve  $p < 0.05$  olduğunda anlamlı olarak kabul edildi.

## BULGULAR

Bu deneysel araştırmaya katılan tüm tavşanlar çalışmayı tamamladı. Tavşanlar sırasıyla hotplate ve pençe geri çekme yanıtları ile termal analjezi ve nöro-davranışsal inceleme için değerlendirildi.

### *Hotplate testinin sonuçları*

Başlangıç gecikme süreleri Grup S için 11 (8 - 16) saniye, Grup D için 14 (8 - 27) saniye ve Grup D + SB için 10 (8 - 20) saniye idi. Hotplate testinde başlangıç gecikme süreleri açısından gruplar arasında anlamlı fark bulunmadı ( $p = 0,207$ , Kruskal Wallis testi). Ayrıca, tüm grupların başlangıç gecikme süreleri hotplate testinde benzerdi ( $p = 0.130$ , tek yönlü ANOVA analizi). Tek yönlü ANOVA analizlerinde gruplar arasında 30., 60., 90. ve 120. kez anlamlı fark vardı (sırasıyla  $p = 0.003$ ,  $p < 0.001$ ,  $p < 0.001$  ve  $p < 0.001$ ). Grup D veya Grup D + SB'nin gecikme süreleri, Grup S ile karşılaştırıldığında 30., 60., 90. ve 120. kez açısından anlamlı derecede uzundu. Çoklu karşılaştırma için Post-Hoc test, tüm programlanan zamanlar için Grup D ve Grup D + SB arasında anlamlı bir fark olmadığını göstermiştir. Hotplate testi ve gecikme süreleri **Tablo 1**'de sunulmuştur.

### *Duyusal ve motor blokaşları*

Gruplar arasında duyuusal blokaş skorları açısından zaman anlamlı fark yoktu. Duyusal blokaş skorları **Tablo 2**'de verilmiştir. Gruplar arasında bazal, 30, 60 ve 120'nci yıllarda motor blokaş skorları açısından anlamlı fark yoktu. Ancak, 60. sıradaki motor blokaş skorları açısından gruplar arasında anlamlı bir fark vardı ( $p = 0.006$ ). Motor blokaş skorları **Tablo 3**'te verilmiştir.

### *Histopatolojik değerlendirme sonuçları*

Her grup; ödem, epinöriyum ve evre dokularda inflamasyon, akson-miyelin fiber dejenerasyonu ve fibrozis varlığı açısından histopatolojik değerlendirme için ayrı ayrı değerlendirildi.

1. gün; Grup D ve Grup D + SB'de anlamlı bir şekilde ödem, nötrofil lökositleri ile inflamasyon, miyelin liflerinin dejenerasyonu, granülasyon dokusunda vakuolizasyon ve fibroziste artış, Grup S'de ise belirgin bir özellik yoktu. Grup D, Grup D + SB ile karşılaştırıldığında anlamlı derecede yüksek ödem ve perinöral inflamasyona sahipti. Tüm gruplar arasında akson ve miyelin lifi hasarı açısından anlamlı fark yoktu. Grup D ve Grup D + SB'de epinöriyum etrafında fibrozis vardı, ancak Grup S'de fibrozis yoktu, Grup D'de Grup S ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir artış fibrozis

vardı. Fibrozis açısından Grup D ve Grup D + SB arasında anlamlı fark vardı. Ayrıca, Grup S ve Grup D + SB arasında fibrozis açısından anlamlı fark vardı. **Şekil 1**'de siyatik sinir dokusunda histopatolojik değişiklikler ve toluidin mavisi boyanın görünümü 1. gününde sunulmaktadır.

14. gün; Grup S'de ödem, epinöriyumda ve çevresindeki dokularda iltihaplanma, akson-miyelin lif dejenerasyonu ve fibrozis yoktu. Miyelin liflerinde ödem, perinöral inflamasyon, dejenerasyon ve fibrozis açısından Grup D ve Grup D + SB arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardı. Grup D, Grup S ile karşılaştırıldığında önemli ödem ve perinöral lenfositik inflamasyona sahipti. Grup D'de diğer gruplarla karşılaştırıldığında, miyelin liflerinde anlamlı vakuolizasyon ve dejenerasyon vardı. Grup S ve Grup D + SB arasında ödem ve perinöral inflamasyon açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Miyelin liflerinde Grup S ve Grup D + SB arasında dejenerasyon ve fibrozis açısından istatistiksel olarak anlamlı fark vardı. 14. günde siyatik sinir dokusunda histopatolojik değişiklikler ve toluidin mavisi boyasının görünümü **Şekil 2**'de sunulmaktadır.

Histopatolojik skorlar; ödem, inflamasyon, miyelin lif dejenerasyonu ve fibrozis ve histopatolojik skorlar için p değerleri **Tablo 4** ve **5**'te sunulmaktadır.

## TARTIŞMA

Bu plasebo kontrollü deneysel çalışma, tek başına veya sodyum bikarbonat ile birlikte perinöral deksmedetomidinin, hotplate testinde gecikme sürelerini uzattığını, ancak plasebo ile karşılaştırıldığında duyuşal ve motor blokaj skorlarını artırmadığını gösterdi. Hipotezimizin aksine, perinöral deksmedetomidin ile perinöral deksmedetomidin + sodyum bikarbonat arasında anlamlı bir fark yoktu. Histopatolojik değerlendirmede, tek başına veya sodyum bikarbonat ile kombinasyon halinde perinöral deksmedetomidin ödem, nötrofil lökositleri ile iltihaplanma ve miyelin liflerinin dejenerasyonuna neden olmuş, vakUolizasyon, granülasyon dokusu ve fibrozis artmıştır.

Genel olarak deneysel çalışmalarda uzun analjezi süresine sahip olan ketamin ve ksilazin (enjeksiyondan yaklaşık 60 dakika sonra) yapılmaktadır. Bu ilaçların analjezik etkisi ve daha uzun süren analjezi süresi ölçümlerinin yanlış olmasına neden olmaktadır. Bu nedenle, deneysel çalışmamız, genel anesteziyi, cerrahi müdahaleye başlamak için daha kısa bir süre ve anesteziden daha hızlı bir iyileşme sağlayan sevofluran ile sürdürmek üzere özel olarak tasarlanmıştır. Bu nedenle, hotplate testi, duyuşal ve motor blokaj skorları anesteziden çıktıktan hemen sonra daha hızlı bir şekilde değerlendirebiliriz. Bu nedenle, genel anesteziyi idame için deneysel uygulamada nadiren kullanılan bir sevofluran anestezi uygulamasının faydalı ve pratik verilere katkıda bulunacağını düşündük.

Daha önce yapılan birkaç klinik ve deneysel çalışma, perinöral deksmedetomidine ilave lokâl anesteziklerle karşılaştırılmış ve hepsinin daha hızlı ve daha uzun analjezi süresiyle etkinliği arttırdığı gösterilmiştir (7-13). Örneğin, Hu ve arkadaşlarının klinik çalışmasında, lidokain ve ropivakain ile birlikte perineural deksmedetomidinin siyatik sinir blokajı için etkinliği daha hızlı ve daha uzun bir başlangıç süresiyle arttırdığını bildirmişlerdir (7). Gurajala ve arkadaşları, ropivakaine deksmedetomidin ilavesinin, başlangıç zamanını, kalitesini ve süresini artırdığını, ancak genel anestezi sırasında anestezik madde ihtiyacını azaltmadığını bildirmişlerdir (8). Benzer şekilde, Dolu ve arkadaşları, deneysel bir çalışmada, perinöral bupivakain artı deksmedetomidinin sıçanlarda siyatik sinir bloğunda duyuşal ve motor blok zamanlarının uzadığını bildirmişlerdir (14). Çalışmamızda, perinöral deksmedetomidinin tek başına analjezi süresini uzattığını gözlemledik.

Alkalinizasyonun lokâl anesteziğin potansiyeli üzerindeki etkilerini belirlemek için birçok klinik ve deneysel çalışma yapılmıştır. Analjezi başlangıcını kısaltmak ve analjezinin süresini ve kalitesini artırmak için lokâl anesteziğin alkalileştirilmesi önerilmiştir (15). Ririe ve arkadaşları, median sinir bloğu için lidokain ile birlikte sodyum bikarbonatın motor blok oranını anlamlı şekilde arttırdığını bildirmişlerdir (16). Çalışmamızda perinöral deksmedetomidinin sodyum bikarbonat ile kombinasyon halinde analjezi veya duyuşal ve motor blokaj süresini arttırabileceğini varsaydık. Hipotezimizin aksine, tek başına perinöral deksmedetomidin ile sodyum bikarbonat ile kombinasyon halinde perinöral deksmedetomidin arasında anlamlı bir fark yoktu. Deksmetomidin lokâl anesteziğ olmasa da, daha öncesinde tecrübe edildiği üzere deksmedetomidinin analjezi süresini uzattığını ve duyuşal ve motor blokaj açısından bir değişiklik olmadığını gördük.

Perinöral lokâl anesteziğler veya adjuvanlarla birleştirilen enjeksiyonlar, sinir hasarının şiddetini arttırmıştır. Perinöral uygulamanın birçok yararına rağmen, intranöral enjeksiyonlar ne yazık ki klinik uygulamada ortaya çıkar, periferik sinir hasarına neden olur ve önemli bir klinik problem olarak kalır. Diğer yandan, önceki çalışmalar, deksmedetomidinin, lokâl anesteziğ ilaçların neden olduğu inflamatuvar yanıtları azalttığını göstermiştir (17). Kim ve arkadaşları intranöral deksmedetomidinin duyuşal ve motor blokajın etkilerini arttırdığını, antiinflamatuvar özelliklere sahip olduğunu ve adjuvan olarak nöral yaralanmaya ve deksmedetomidine karşı koruyucu etkilerinin olduğunu, lokal anesteziğ ilaçlar intranöral olarak enjekte edildiğinde sıçanlarda yararlı etkilere sahip olduğunu bildirmiştir (18). Memari ve arkadaşları, deksmedetomidinin bupivakain ile birleştirilmesinin, enjeksiyondan sonraki 14. günde yüksek düzeyde perinöral iltihap ve sinir hasarı olduğunu bildirmiştir. Bupivakain, perinöral olarak yapıldığında miyelin dejenerasyonu dâhil olmak üzere anlamlı histopatolojik değişikliklerle birlikte düşünöldü (19). Çalışmamızda, histopatolojik değerlendirmede, perinöral deksmedetomidinin, plasebo ile karşılaştırıldığında anlamlı bir şekilde ödem, perinöral inflamasyon ve artan fibrozis olduğunu ve tüm gruplarda akson ve miyelin lif hasarı açısından bir değişiklik olmadığını tespit ettik. Perinöral deksmedetomidin ve / veya sodyum bikarbonat ile kombinasyon halinde, 14. günde miyelin liflerinde önemli ödem, perinöral lenfositik iltihap, vakuolizasyon ve dejenerasyon vardı. Tecrübelerimize göre intranöral

enjeksiyon yapıldı. Bir adjuvan olarak deksmedetomidinin faydalı etkileri olmasına rağmen, perinöral olarak yapıldığında nöral hasara neden olmuştur.

### **Limitasyonlar**

Bu çalışmanın bazı sınırlılıkları var. İlk olarak, deksmedetomidinin etkileri perinöral uygulama yerine sistemik absorpsiyonla açıklanabilir. İkincisi, duyuşal ve motor blokajların değeriendirilmesi, daha önce açıklanan ölçümlere dayanarak, subjektifti.(11). Üçüncüsü, yan etki olmadan optimum dozu belirlemek için gerekli perinöral uygulama dozunun gerekli olmasına rağmen, 20 mcg / kg'lık bir dozda perinöral olarak deksmedetomidin kullandık. Ek olarak, bu çalışma, başlangıcı test etmek için değil, duyuşal ve motor blokajların süresini analiz etmek için tasarlanmıştır.

## **SONUÇ**

Bu plasebo kontrollü deneysel çalışma, tek başına veya sodyum bikarbonat ile kombinasyon halinde perinöral deksmedetomidinin analjezi süresini uzattığı ve plasebo ile karşılaştırıldığında duyuşal ve motor blokajı artırmadığı sonucuna varmıştır. Hipotezimizin aksine, tek başına perinöral deksmedetomidin ve sodyum bikarbonat ile kombinasyon arasında anlamlı bir fark yoktu. Histopatolojik değerlendirmede deksmedetomidin, miyelin liflerinde ödem, iltihaplanma ve dejenerasyona neden olmuş, vakuolizasyon, granülasyon dokusu ve fibrozis artmıştır.

### **Çıkar çatışması:**

Yazarlar çıkar çatışması olmadığını beyan etmektedir.

### **Etik Standartlara Uygunluk:**

Bu deneysel çalışma İnönü Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu (Protokol no: 2017 / A-56) onayı ile yapıldı ve İnönü Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından desteklendi. (Proje Kodu: TSA-2018-987).



## KAYNAKLAR

1. Keplinger M, Marhofer P, Kettner SC, Marhofer D, Kimberger O, Zeitlinger M. A pharmacodynamic evaluation of dexmedetomidine as an additive drug to ropivacaine for peripheral nerve blockade: A randomised, triple-blind, controlled study in volunteers. *Eur J Anaesthesiol.* 2015; 32(11): 790-6. PMID: 25695189
2. Memiş D, Turan A, Karamanlioğlu B, Pamukçu Z, Kurt I. Adding dexmedetomidine to lidocaine for intravenous regional anesthesia. *Anesth Analg.* 2004 Mar;98(3):835-40. PMID: 14980948
3. Brummett CM, Norat MA, Palmisano JM, Lydic R. Perineural administration of dexmedetomidine in combination with bupivacaine enhances sensory and motor blockade in sciatic nerve block without inducing neurotoxicity in rat. *Anesthesiology.* 2008;109(3):502-11. PMID: 18719449
4. Kirksey MA, Haskins SC, Cheng J, Liu SS. Local Anesthetic Peripheral Nerve Block Adjuvants for Prolongation of Analgesia: A Systematic Qualitative Review. *PLoS One.* 2015 10;10(9):e0137312. PMID: 26355598
5. Marhofer P, Brummett CM. Safety and efficiency of dexmedetomidine as adjuvant to local anesthetics. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2016;29(5):632-7. PMID: 27258154
6. Yektaş A, Çabalar M, Sar M, Alagöl A, Çelik DS, Yayla V, Tolga D. Perineural dexmedetomidine effects on sciatic nerve in rat. *Braz J Anesthesiol.* 2017; 67(1):57-66. PMID: 28017171
7. Hu X1, Li J, Zhou R, Wang Q, Xia F, Halaszynski T, Xu X. Dexmedetomidine Added to Local Anesthetic Mixture of Lidocaine and Ropivacaine Enhances Onset and Prolongs Duration of a Popliteal Approach to Sciatic Nerve Blockade. *Clin Ther.* 2017;39(1):89-97. PMID: 27955918
8. Gurajala I, Thipparampall AK, Durga P, Gopinath R. Effect of perineural dexmedetomidine on the quality of supraclavicular brachial plexus block with 0.5% ropivacaine and its interaction with general anaesthesia. *Indian J Anaesth.* 2015;59(2):89-95. PMID: 25788741

9. Trein TA, Floriano BP, Wagatsuma JT, Ferreira JZ, da Silva GL, Dos Santos PS, Perri SH, Oliva VN. Effects of dexmedetomidine combined with ropivacaine on sciatic and femoral nerve blockade in dogs. *Vet Anaesth Analg.* 2017. pii: S1467-2987(16)31396-4. PMID: 28237684
10. Helal SM, Eskandr AM, Gaballah KM, Gaarour IS. Effects of perineural administration of dexmedetomidine in combination with bupivacaine in a femoral-sciatic nerve block. *Saudi J Anaesth.* 2016;10(1):18-24. PMID: 26955305
11. Ali Erdogan M, Polat A, Yucel A, Aydogan MS, Parlakpınar H, Tekin S, Durmus M, Ozcan Ersoy M. Effects of perineural administration of dexmedetomidine in combination with levobupivacaine in a rat sciatic nerve block. *Curr Ther Res Clin Exp.* 2013;74:74-8. PMID: 24385106
12. Zhang Y, Wang CS, Shi JH, Sun B, Liu SJ, Li P, Li EY. Perineural administration of dexmedetomidine in combination with ropivacaine prolongs axillary brachial plexus block. *Int J Clin Exp Med.* 2014 15;7(3):680-5. PMID: 24753763
13. Marhofer D, Kettner SC, Marhofer P, Pils S, Weber M, Zeitlinger M. Dexmedetomidine as an adjuvant to ropivacaine prolongs peripheral nerve block: a volunteer study. *Br J Anaesth.* 2013;110(3):438-42. PMID: 23161360
14. Dolu N, Şahin L, Kaplan DS, Demir T, Şimşek H, Şahin M, Cengiz B. The effects of bupivacaine combined with different adjuvants on block onset and duration and on ion channel expressions (SCN9A, TRPM) in sciatic nerve block in rats. *Turk J Med Sci.* 2016 19;46(3):926-35. PMID: 27513275
15. Capogna G, Celleno D, Laudano D, Giunta F. Alkalinization of local anesthetics. Which block, which local anesthetic? *Reg Anesth.* 1995;20(5):369-77. PMID: 8519712
16. Ririe DG, Walker FO, James RL, Butterworth J. Effect of alkalinization of lidocaine on median nerve block. *Br J Anaesth.* 2000;84(2):163-8. PMID: 10743447

17. Huang Y, Lu Y, Zhang L, Yan J, Jiang J, Jiang H. Perineural dexmedetomidine attenuates inflammation in rat sciatic nerve via the NF- $\kappa$ B pathway. *Int JMol Sci.* 2014;15: 4049–59. PMID: 24663080
18. Kim BS, Choi JH, Baek SH, Lee DH. Effects of Intraneural Injection of Dexmedetomidine in Combination With Ropivacaine in Rat Sciatic Nerve Block. *Reg Anesth Pain Med.* 2018;43(4):378-384. PMID: 29505435
19. Memari E, Hosseinian MA, Mirkheshti A, Arhami-Dolatabadi A, Mirabotalebi M, Khandaghy M, Daneshbod Y, Alizadeh L, Shirian S. Comparison of histopathological effects of perineural administration of bupivacaine and bupivacaine-dexmedetomidine in rat sciatic nerve. *Exp Toxicol Pathol.* 2016;68(10):559-64. PMID: 27650364

### **Tablo Başlıkları:**

**Tablo 1.** Hotplate testi ve gecikme süreleri, gruplara göre

**Tablo 2.** Gruplara göre duyuşal blokaj skorları

**Tablo 3.** Motor blokaj skorları gruplara göre

**Tablo 4.** Histopatolojik skorlar; ödem, inflamasyon, miyelin lif dejenerasyonu ve fibrozis

**Tablo 5.** Histopatolojik skorlar için p değeri

### **Şekil Başlıkları:**

**Şekil 1.** İlk gün siyatik sinir dokusunda histopatolojik değışiklikler ve toluidin mavi boyası görünümü

**Şekil 2.** 14. günde siyatik sinir dokusunda toluidin mavi boyasının histopatolojik değışiklikleri ve görünümü

### **Şekil çizimler:**

**Şekil 1.** Siyatik sinir dokusunda histopatolojik değışiklikler (A-1, B-1 ve C-1) ve toluidin mavi boyasının (A-2, B-2 ve C-2) görünümü. \* Epi; epinöriyum, e; ödem, v; vakuolizasyon, i; inflamasyon, ok başı; dejenere edilmiş aksonlar, s; şişmiş Schwann hücreleri, kalın ok; miyelin dejenerasyonu, hematoksilen-eozin boyama.

**Şekil 2.** Siyatik sinir dokusunda histopatolojik değışiklikler (D-1, E-1 ve F-1) ve toluidin mavi boyasının (D-2, E-2 ve F-2) görünümü. \* Epi; epinöriyum, e; ödem, v; vakuolizasyon, i; inflamasyon, ok başı; dejenere edilmiş aksonlar, s; şişmiş Schwann hücreleri, kalın ok; miyelin dejenerasyonu, hematoksilen-eozin boyama.

**Tablo 1. Hotplate testi ve gecikme süreleri, gruplara göre<sup>1</sup>**

Zaman (dk)	Grup S (n: 8)	Grup D (n: 8)	Grup D+SB (n: 8)	p değeri
	Ortalama ± SS (min - maks)	Ortalama ± SS (min - maks)	Ortalama ± SS (min - maks)	
Onset <sup>2</sup>	11.38 ± 2.92 (8 - 16)	15.63 ± 6.36 (8 - 27)	11.25 ± 3.73 (8 - 20)	0.207*
Baseline <sup>2</sup>	22.25 ± 8.95 (9 - 38)	32.00 ± 6.48 (20 - 38)	30.88 ± 13.46 (20 - 60)	0.130**
30	14.00 ± 11.82 (7 - 43)	34.00 ± 14.19 (22 - 60)	35.25 ± 9.88 (25 - 55)	<b>0.003**</b>
60	11.22 ± 4.58 (3.3 - 17)	45.62 ± 14.00 (30 - 60)	35.50 ± 10.58 (20 - 54)	<b>&lt;0.001**</b>
90	13.13 ± 8.59 (5 - 30)	46.63 ± 13.56 (25 - 60)	34.25 ± 12.33 (18 - 50)	<b>&lt;0.001**</b>
120	8.00 ± 4.62 (4 - 17)	29.75 ± 9.66 (20 - 50)	31.63 ± 11.07 (20 - 50)	<b>&lt;0.001**</b>

1. Grup S: sham (perineural salin, 0.625 mL, n = 8), Grup D: perinöral deksmedetomidin, perinöral deksmedetomidin (0.5 mL, 20 mcg / kg) artı salin (0.125 mL, n = 8), Grup D + SB: perinöral deksmedetomidin (0.5 mL, 20 mcg / kg) artı sodyum bikarbonat (% 8.4, 0.125 mL, n = 8)

2. Onset, salin veya ilaçların verilmesinden önce hotplate testi yapılan değeri gösterir. Baseline, salin veya ilaçların verilmesinden hemen sonra hotplate testi uygulanan gecikme süresinin olduğunu göstermektedir.

\* gruplar arasında Kruskal Wallis testinin p değeri, \*\* gruplar arasında tek yönlü ANOVA testinin p değeri

**Tablo 2. Gruplara göre duyuşal blokaj skorları<sup>1</sup>**

Zaman (dk)	Grup S (n: 8)	Grup D (n: 8)	Grup D+SB (n: 8)	p değeri
	Ortalama ± SS (min - maks)	Ortalama ± SS (min - maks)	Ortalama ± SS (min - maks)	
Baseline <sup>2</sup>	0 (0 - 1)	0 (0)	0 (0 - 1)	1.000
30	0 (0 - 1)	0 (0 - 2)	0 (0 - 1)	0.714
60	0 (0 - 1)	1 (0 - 2)	0 (0 - 1)	0.253
90	0 (0 - 1)	1 (0 - 1)	0 (0 - 1)	0.057
120	0 (0 - 1)	0 (0)	0 (0)	1.000

Grup S: sham (perinöral salin, 0.625 mL, n = 8), Grup D: perinöral deksmedetomidin, perinöral deksmedetomidin (0.5 mL, 20 mcg / kg) artı salin (0.125 mL, n = 8), Grup D + SB: perinöral deksmedetomidin (0.5 mL, 20 mcg / kg) artı sodyum bikarbonat (% 8.4, 0.125 mL, n = 8)

<sup>1</sup> Duyusal blokaj skorları; sıkıştırılmadan sonra zorlu pençe geri çekme tepkisi (normal duyuşal işlev): 0, orta düzeyde geri çekme: 1, en düşük geri çekme: 2 ve yanıt yok (tam duyuşal blok): 3. <sup>2</sup> Baseline, hotplate testi uygulanan gecikme süresinin sadece Salin veya ilaçların verilmişinden sonra.

**Tablo 3. Motor blokaj skorları, gruplara göre<sup>1</sup>**

Zaman (dk)	Grup S (n: 8) Ortalama ± SS (min - maks)	Grup D (n: 8) Ortalama ± SS (min - maks)	Grup D+SB (n: 8) Ortalama ± SS (min - maks)	p değeri
Baseline <sup>2</sup>	0 (0)	0 (0)	0 (0 - 1)	1.000
30	0 (0)	0 (0 - 1)	0 (0 - 1)	0.745
60	0 (0)	1 (0 - 2)	0 (0 - 1)	0.052
90	0 (0)	1 (0 - 1)	0 (0 - 1)	<b>0.006*</b>
120	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1.000

Grup S: sham (perinöral salin, 0.625 mL, n = 8), Grup D: perinöral deksmedetomidin, perinöral deksmedetomidin (0.5 mL, 20 mcg / kg) artı salin (0.125 mL, n = 8), Grup D + SB: perinöral deksmedetomidin (0.5 mL, 20 mcg / kg) artı sodyum bikarbonat (% 8.4, 0.125 mL, n = 8)

<sup>1</sup> Motor blokaj skoru; düzenli motor aktivasyonu 0, düzenli dorsifleksiyon hareketi ve eğri ayak parmaklarıyla hareket etme: 1, orta dereceli dorsifleksiyon hareketi ve kıvrık ayak parmaklarıyla hareket etme:

<sup>2</sup>, dorsifleksiyon hareketi yok ve kıvrımlı ayak parmaklarıyla hareket etme: 3. sadece salin veya ilaçların verilisinden sonra.

**Tablo 4. Histopatolojik skorlar; ödem, inflamasyon, miyelin lif dejenerasyonu ve fibrozis**

		Ödem	İnflamasyon	Miyelin lif dejenerasyonu	Fibrozis
<b>1. gün</b>	Grup S	0	0	0	0
	Grup D	1.75 ± 0.43	2.25 ± 0.43	1 ± 0	1.25 ± 0.43
	Grup D+SB	1 ± 0	1.25 ± 0.5	1 ± 0	0.25 ± 0.5
<b>14. gün</b>	Grup S	0	0	0	0
	Grup D	1.5 ± 0.57	1.5 ± 1	1.5 ± 1	1.75 ± 1.25
	Grup D+SB	1 ± 0	1 ± 0	0.5 ± 0.5	1.25 ± 0.43

Grup S: sham (perinöral salin, 0.625 mL, n = 8), Grup D: perinöral deksmedetomidin, perinöral deksmedetomidin (0.5 mL, 20 mcg / kg) artı salin (0.125 mL, n = 8), Grup D + SB: perinöral deksmedetomidin (0.5 mL, 20 mcg / kg) artı sodyum bikarbonat (% 8.4, 0.125 mL, n = 8)

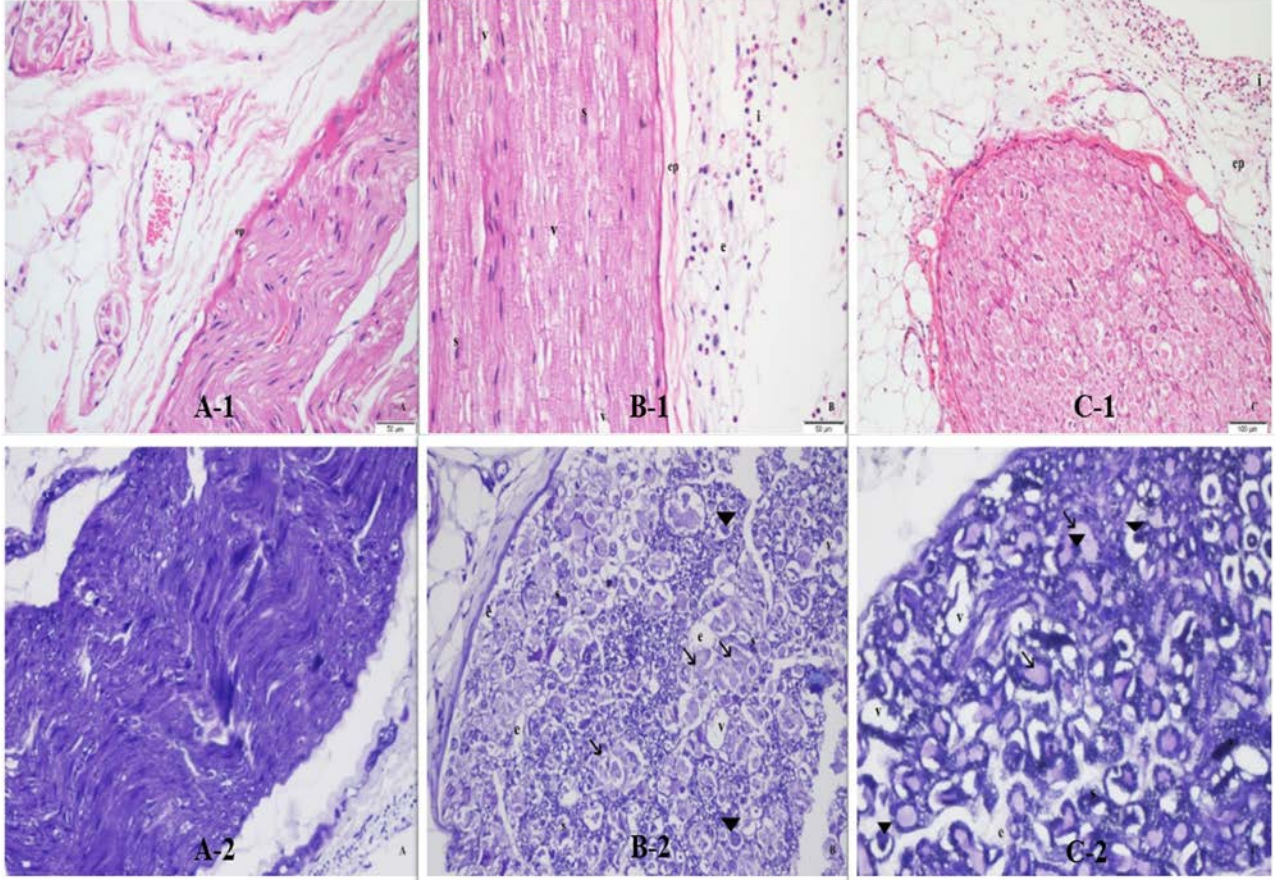


**Tablo 5. Histopatolojik skorlar için p değerleri**

		Ödem	İnflamasyon	Miyelin lif dejenerasyonu	Fibrozis
<b>1. gün</b>	Grup S & Grup D	<0,001	<0,01	>0,1	<0,01
	Grup S & Grup D+SB	>0,1	<0,01	>0,1	>0,1
	Grup D & Grup D+SB	<0,01	<0,05	>0,1	<0,05
<b>14. gün</b>	Grup S & Grup D	<0,1	<0,05	<0,05	<0,05
	Grup S & Grup D+SB	>0,1	>0,1	<0,1	<0,01
	Grup D & Grup D+SB	<0,1	<0,1	<0,1	>0,1

Grup S: sham (perinöral salin, 0.625 mL, n = 8), Grup D: perinöral deksmedetomidin, perinöral deksmedetomidin (0.5 mL, 20 mcg / kg) artı salin (0.125 mL, n = 8), Grup D + SB: perinöral deksmedetomidin (0.5 mL, 20 mcg / kg) artı sodyum bikarbonat (% 8.4, 0.125 mL, n = 8)

**Şekil 1.** İlk gün siyatik sinir dokusunda histopatolojik değişiklikler ve toluidin mavi boyası görünümü



**Şekil 2.** 14. günde siyatik sinir dokusunda toluidin mavi boyasının histopatolojik değişiklikleri ve görünümü

