

# Deneysel hayvan modelinde tiyopentalin intraarteriyel uygulanması sonucu damar duvarında oluşan zedelenmenin pentoksifilin ve papaverin ile tedavisinin histopatolojik olarak değerlendirilmesi

## *Experimental animal model of implementation of thiopental intraarterial papaverine pentoxifylline and treatment of damage incurred as a result of vessel wall histopathological evaluation*

Hüseyin Kılınç<sup>1</sup>, Osman Esen<sup>2</sup>, Hayrünisa Kahraman<sup>3</sup>, Ayşe Nur Boztepe<sup>4</sup>, Serhan Çolakoğlu<sup>4</sup>,  
Canan Balcı<sup>2</sup>, İbrahim Öztekin<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Bolu İzzet Baysal State Hospital, Department of Anesthesiology and Reanimation, Bolu

<sup>2</sup>Kocaeli Derince Training and Research Hospital, Department of Anesthesiology and Reanimation, Kocaeli

<sup>3</sup>Kocaeli Derince Training and Research Hospital, Department of Pediatric Surgery, Kocaeli

<sup>4</sup>Istanbul Dr. Lütü Kırda Kartal Training and Research Hospital, Department of Anesthesiology and Reanimation,

<sup>5</sup>Gata Haydarpaşa Education Hospital, Department of Pathology, Istanbul

### ÖZET

**Amaç:** Bu çalışmamızda; tiyopentalin intraarteriyel uygulanması sonucu damar duvarında oluşan zedelenmeyi tespit etmek ve bu zedelenmenin pentoksifilin ve papaverin ile tedavisinin sonuçlarını histopatolojik olarak değerlendirmeyi amaçladık.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışma grubu ağırlıkları 250-300 gram arasında olan Wistar Albino cinsi dişi erişkin 24 adet denek 4 eşit gruba bölünerek çalışmaya dahil edildi. Gruplar; Kontrol (Grup K), Tiyopental (Grup T), Pentoksifilin (Grup Tpen) ve Papaverin (Grup Tpap) olarak belirlendi. Anestezi uygulamasını takiben, sıçanların abdomen derisi ve abdominal kas tabakası insizyon ile açıldı. Abdominal aortanın arteria renalis'in dallanma yerinin altından tiyopental uygulandı. 5 dakika sonra serum fizyolojik /pentoksifilin/papaverin, aorta abdominalis içerisine uygulandı. Enjeksiyondan 30 dk. sonra aorta abdominalis ve iliak arterleri içerecek şekilde ekarte edilip rezeke edildi. Rezeke edilen segment histopatolojikolarak incelendi.

**Bulgular:** Grup K'da damar histolojisinde değişiklik gözlenmezken, Grup T'de damar yapısında fokal endotel kaybı, lenfosit infiltrasyonu, ödem ve fibrinoid dejenerasyon (nekroz) saptandı. Grup Tpap ile Tpen arasında aortada ve arteria iliakada damar yapısında fokal endotel kaybı, lenfosit infiltrasyonu, ödem ve fibrinoid dejenerasyon (nekroz) için anlamlı bir fark bulunamadı.

**Sonuç:** Çalışmamızda, tiyopentalin aorta ve/veya arteria iliakada tiyopentalin damar yapısında fokal endotel kaybı, lenfosit infiltrasyonu, ödem ve fibrinoid dejenerasyon (nekroz) şeklinde damar hasarı oluşturduğu, tedavi amacı ile papaverin ve pentoksifilin uyguladığımız çalışmamızda, her iki ilacın da yararlı olabileceğini, ancak pentoksifilin ve papaverin arasında histopatolojik etki olarak fark olmadığını düşünmekteyiz.

**Anahtar kelimeler:** İntraarteriyel enjeksiyon, tiyopental, papaverin, pentoksifilin

**Kısa Türkçe başlık:** İntraarteriyel tiyopental sonrası pentoksifilin- papaverin karşılaştırılması

### ABSTRACT

**Objective:** In this study, we wanted to evaluate intraarterial thiopental injection and the vessel wall damage with it. For treatment, we used pentoxifylline and papaverine and examined the results histopathologically.

**Materials and Methods:** In the study 24 female adult Wistar albino rats weighing 250-300 g were divided into 4 equal groups. These Groups were named as control (C), thiopental (Group T), Pentoxifylline (Group Tpen) and papaverine (Group Tpap), respectively. After induction of anesthesia, abdominal incision was made. Underneath the renal artery branching of the abdominal aorta, thiopental injection was made. Five minutes later, saline / pentoxifylline / papaverine injection into the abdominal aorta were performed. After 30 minutes from these injections, abdominal aorta and the iliac arteries were resected. This resected segments were examined histopathologically.

**Results:** While no histological change was seen in group C; in Group T, focal vascular endothelial loss, lymphocyte infiltration, edema, and fibrinoid degeneration (necrosis) were observed. In groups Tpen and Tpap, with drug administration, no significant difference was seen in the found data.

**Conclusion:** In our study, with thiopental injection in the aorta or the iliac artery, focal endothelial structure loss of the vasculature, lymphocyte infiltration, edema, and fibrinoid degeneration (necrosis) was seen. With papaverine and pentoxifylline treatment, it was concluded that both drugs might be useful. but no histopathological difference was found with administration of the two

**Key words:** intraarterial injection, thiopental, papaverine, pentoxifylline

**Kısa İngilizce başlık:** Comparison of papaverine and pentoxifylline after intra-arterial thiopental

### İletişim (Correspondence):

Uzm. Dr. Hüseyin KILINÇ/Bolu İzzet Baysal Devlet Hastanesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Bölümü, Bolu

E-Mail: kilinch@hotmail.com

Tel: 905055612592

## **Giriş**

Anestezi sırasında intravenöz ilaçların kazara intraarteriyel verilmesi istenmeyen ve ekstremitte kaybı ile sonuçlanabilen bir durumdur. İlaçların intravenöz formlarının intraarteriyel verilmesi sonrası arterde lokal iskemi ve takiben doku nekrozu gelişebilir. Anestezi uygulamalarında intravenöz ajanlar arasında en sık kullanılan ilaçlarda biri tiyopentaldir. Tiyopentalin intraarteriyel verilmesi sonrası şiddetli ağrı ile beraberinde ilk olarak enjeksiyonun distalinde şiddetli ağrı, karıncalanma, yanma, ısıya duyarlılık, parestezi gibi duyuşsal problemler karşımıza çıkar. Sonrasında motor fonksiyon bozukluğu gelişir. Kas kontraksiyonları ile birlikte kas kuvvetsizliği, deride kızarıklık, beneklenmeler, nabızsızlık, ağrı, siyanoz, parestezi, solulukluk, parali, kompartman sendromu, doku nekrozu, gangren, ekstremitede hareket ve şekil bozuklukları ile ekstremitte amputasyonuna neden olabilir. Geç dönemde ise kronik ağrı ve kompleks bölgesel ağrı sendromunun neden olduğu depresyonla karşılaşılabilir.

Kazara intraarteriyel ilaç enjeksiyonu sıklıkla venöz uygulama için kateterizasyon sırasında yanlışlıkla arterin kateterize edilmesi ile oluşur. Risk faktörleri sağlık çalışanlarına ve hastaya ait olmak üzere ikiye ayrılmaktadır. Sağlık çalışanlarına ait risk faktörüne bağlı oluşan kazalarda doktorların nöbet tutması, aşırı iş yükü ve sürekli dikkat sarf etmekten kaynaklanan stres ve yorgunluğun neden olduğu düşünülmektedir. Hastaya ait faktörleri arasında; morbid obezite, enjeksiyon sırasında hasta ile iletişim kurulamaması, torasik çıkım sendromunun varlığı (kolun abdüksiyon ve internal rotasyonu ile radyal nabızın kaybolması), deri renginin koyu olması ve anatomik damarsal anomaliler (aberrant radyal veya ulnar arter), hipotansiyon, şok, sepsis, kateterin bükülmesi, sıkı turnike nedeniyle arteriyel pulsasyonun kaybolması yer alır. Arteriyel monitörizasyon yapılan hastalarda servis hemşirelerine tarafından arteriyel yolu ven olarak değerlendirip, ilaç uygulamaları nedeni ile intraarteriyel yapılan ilaç enjeksiyonları da nadir değildir (1,2,3).

İnvaziv arteriyel monitörizasyon dışındaki arteriyel kanülasyonlar venöz girişimdeki zorluklar nedeni ile kazara kanüle edilebilir. Arter monitörizasyonunda ise, güvenlik uygulaması olarak da her zaman anatomik olarak arterden uzak bir venöz yol seçilmesi ilk kuraldır. Arteriyel girişimde güvenli invaziv arteriyel girişim için güvenlik önlemleri alınabilir. Bunlar arasında; damarın palpe edilerek girişimin yapılması, kateterden parlak kırmızı- pulsatil kan gelişiminin

kontrolü, kan akımının rahatlığının test edilmesi gibi güvenlik kuraları yer alır. Ayrıca pulsatil atımın palpe edilmesi, kanülden kanın geri akımının kontrolü, invaziv kan basıncı ölçümü, kan gazı ölçümü yapılması da önerilmiştir (2,3). Kazara kanüle edilen arterlerin başında brakial arter gelir. Bunun nedeni ise venöz kanülasyonda en sık kullanılan venin antekübital çukurda yer alan mediyan bazilik ven olmasıdır (2, 3). Mediyan bazilik ven, mediyan sinir ve brakial arterin üzerinde seyrettiğinden brakial arter yanlışlıkla kanüle edilebilir (2,3). Yapılan çalışmalarda en sık intravenöz uygulama bölgelerinin el ve kol venleri olduğu bildirilmiştir.

Anestezi uygulamalarında intravenöz yolun güvenli ve çalışır durumda olması gereklidir. Anestezi dışında da hastanelerde yoğun bakım ve servislerde de intravenöz yol verilecek tedavinin temel yolunu oluşturur. Kazara yapılan intraarteriyel ilaç verilmesi sonucunda arteriyel dokunun korunması için tedavi seçeneği olarak çok az ilaç vardır. Bu ilaçlardan en iyi bilinen ikisi vazodilatör etkileri iyi bilinen pentoksifilin ve papaverindir. Topikal vazodilatör ilaçların kan akımını arttırdığı ve vazospazmı önlediği mikrovasküler doku nakil modellerinde gösterilmiştir. Bu iki ilacın vazodilatör etkileri bilinmesine rağmen hayvan deneylerinde her iki ilacın da arteriyel doku üzerindeki istenmeyen etkisini histopatolojik olarak karşılaştıran çalışma yapılmamıştır. Bu nedenle biz çalışmamızda anestezi ve anestezi dışında yoğun bakım ve servislerde karşılaşılabilecek kazara yapılan intraarteriyel ilaç uygulamalarında tedavi amaçlı papaverin ve pentoksifilin erken dönemde etkisini araştırmayı amaçladık.

## **Gereç ve Yöntem**

Çalışmamız Marmara Üniversitesi Deney Hayvanları Etik Kurul onayı ile Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Laboratuvarında gerçekleştirildi. Çalışmamızda Deney hayvanları laboratuvarında üretilen ve aynı şartlarda hayvan bakımı uygulanan 24 adet 250-300 gram ağırlığında yetişkin dişi Wistar Albino cinsi sıçan kullanıldı. Sıçanlar rastgele 4 gruba ayrıldı. Gruplar şu şekilde oluşturuldu: Grup 1(n=6); kontrol grubu, Grup 2 (n=6); tiyopental grubu, grup 3(n=6); pentoksifilin grubu ve grup 4(n=6); papaverin grubu. Grup 1'e ilaç yapılmadı. Grup 2'ye 5 mg kg<sup>-1</sup> tiyopental ( % 2,5 tiyopental ve % 0,9 NaCl), Grup 3'e 5 mg kg<sup>-1</sup> %2,5 tiyopental ve 1,5 mg kg<sup>-1</sup> pentoksifilin, Grup 4 de ise 5 mg kg<sup>-1</sup> %2,5 tiyopental ve 1,5 mg kg<sup>-1</sup> papaverin yapıldı.

Sıçanlara 100 mg kg<sup>-1</sup> intraperitoneal Ketamin hidroklorid (Ketalar flakon, Parke- Davis, İstanbul, Türkiye) ve 10 mg kg<sup>-1</sup> intraperitoneal %2 Ksilazin

hidroklorid (Rompun flakon, Bayer, İstanbul, Türkiye) ile anestezi yapıldıktan sonra ekstremite çekme yanıtı ile anestezi derinliği değerlendirildi. Uygun saha temizliği sonrası sıçanların abdomen derisi ve abdominal kas tabakaları prosessus ksifoideus'tan doğrusal yapılan insizyon ve arkus costaruma paralel yapılan insizyon ile açıldı. Abdomene ulaşıldıktan sonra bağırsaklar ekarte edildi. Radiks mezenteri diseke edilip, aorta abdominalis'e ulaşıldı ve arteria renalis'in dallanma yerinin altından enjeksiyon işlemleri yapıldı. Enjeksiyon yapılan bölgenin distalindeki abdominal aorta ve iliyak arterler ekarte edilip rezeke edildi. Rezeke edilen segment histolojik inceleme için alkol solüsyonuna konulup patoloji laboratuvarına teslim edildi. Bu işlemde 4 ayrı grup olarak, histopatolojik hasar oluşturan tiyopental enjeksiyonunu takiben papaverin ve pentoksifilin farklı gruplardaki sıçanların abdominal aortu içine enjeksiyonları yapıp, her gruptan doku örnekleri alındıktan sonra sıçanlara anestezi altında, abdominal aortadaki klempin açılmasıyla kanatma yöntemi ile hayatlarına son verildi.

Grup T'de tiyopental enjeksiyonunu takiben enjeksiyondan 30 dakika sonra aorta abdominalis ve iliyak arterleri içeren örnek alındı. Grup Tpap'ta tiyopental uygulamasını takiben 5 dakika sonra 1,5 mg kg<sup>-1</sup> Papaverin, aorta abdominalis içerisine tedavi amaçlı uygulandı. Enjeksiyondan 30 dk. sonra aorta abdominalis ve iliyak arterleri içeren örnek alındı. Grup Tpen'de tiyopental uygulamasını takiben 5 dakika sonra 1,5 mg kg<sup>-1</sup> pentoksifilin, aorta abdominalis içerisine uygulandı. Enjeksiyondan 30 dk. sonra aorta abdominalis ve iliyak arterleri içeren örnek alındı. Aort ve çatallanma yerinden itibaren iliyak arterler kesilip birbirinden ayrılarak ayrı ayrı bloklandı. Parafin bloklara dik olarak döküldü. Mikrotomda 2-3 mikron kalınlığında halka şeklinde enine seri kesitler alındı. Bu kesitlerde abdominal aortun ve iliyak arterlerin başından sonuna tüm kısımları görüldü ve incelenmiş oldu.

Abdominal aort ve arteria iliyakada her gruptaki örnekler patolojik olarak damar duvarı katmanlarında fibrinoid dejenerasyon (nekroz), nötrofil-lenfosit infiltrasyonu (inflamasyon), interstisyel ödem, tunika intimada fokal endotel kaybı açısından değerlendirildi. Damar duvarında, bu bulgular gözlenmemiş ise etki yok olarak değerlendirilirken; bu bulgular hafif derecede gözlenmiş ise (1+), orta derecede gözlenmiş ise (2+), şiddetli derecede gözlenmiş ise (3+) olarak değerlendirildi.

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için NCSS (Number Cruncher Statistical System) 2007&PASS 2008 Statistical Software (Utah, USA) programı kullanıldı. Niceliksel veriler değerlendirilirken normal dağılım göstermeyen parametrelerin iki grup arası karşılaştırmalarında Mann Whitney U test kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Ki-Kare testi kullanıldı. Anlamlılık p<0.05 düzeyinde değerlendirildi.

İstatistiksel analizlerde her grup için histolojik olarak kullanılan parametreler fibrinoid dejenerasyon (nekroz), nötrofil-lenfosit infiltrasyonu (inflamasyon), interstisyel ödem, fokal endotel kaybı olarak kaydedildi. Bu bulgularda, hasar gözlenmeyenler (0), hafif derecede hasar gözlenenler (1+), orta derecede hasar gözlenenler (2+) ve şiddetli derecede hasar gözlenenler (3+) olarak skorlandı.

### Bulgular

Çalışma grubu ağırlıkları 250-300 gram arasında olan Wistar Albino cinsi dişi erişkin 24 adet denek 4 eşit gruba bölünerek çalışmaya dahil edildi. Gruplar; Kontrol (Grup K), Tiyopental (Grup T), Pentoksifilin (Grup Tpen) ve Papaverin (Grup Tpap) olarak belirlendi. Çalışma süresince hiç ölüm olmadı.

Grup K'da damar histolojisinde değişiklik gözlenmezken, Grup T'de damar yapısında fokal endotel kaybı, lenfosit infiltrasyonu, ödem ve fibrinoid dejenerasyon (nekroz) saptandı.

**Tablo 1:** Grup T'de aorta ve arteria iliyakada etki derecesinin sayısal dağılımı

Aorta ve Arteria İliyakada Etki Derecesi ve Sayısı	Aorta			Arteria İliaca		
	Hafif	Orta	Şiddetli	Hafif	Orta	Şiddetli
Fokal Endotel Kaybı	6	0	0	3	0	2
Nötrofil-Lenfosit İnfiltrasyonu	1	2	0	1	2	1
İntersitisyel Ödem	2	0	0	3	3	0
Fibrinoid Dejenerasyon (Nekroz)	3	1	1	1	1	2

Grup T'de aortada 6 denekte hafif derecede, arteria iliyakada ise 3 denekte hafif derecede, 2 denekte şiddetli derecede fokal endotel kaybı görüldü. Grup T'de aortada 1 denekte hafif derecede, 2 denekte orta derecede, arteria iliyakada ise 1 denekte hafif derecede, 2 denekte orta derecede, 1 denekte ise şiddetli derecede nötrofil-lenfosit infiltrasyonu görüldü. Grup T'de aortada 2 denekte hafif derecede,

arteria iliakada ise 3 denekte hafif derecede, 3 denekte orta derecede intersitisyel ödem görüldü. Grup T'de aortada 3 denekte hafif derecede, 1 denekte orta derecede, 1 denekte şiddetli derecede,

**Tablo 2:** Tedavi gruplarında aortada etki derecesinin sayısal dağılımı

Aortada Etki Derecesi ve Sayısı	Aortada					
	Grup Tpap			Grup Tpen		
	Hafif	Orta	Şiddetli	Hafif	Orta	Şiddetli
Fokal Endotel Kaybı	6	0	0	4	1	0
Lenfosit İnfiltrasyonu	1	0	0	1	0	0
Ödem	5	0	1	1	3	1
Fibrinoid Dejenerasyon (Nekroz)	0	0	2	0	0	1

arteria iliakada ise 1 denekte hafif derecede, 1 denekte orta derecede, 2 denekte ise şiddetli derecede fibrinoid dejenerasyon görüldü.

Aortada Grup Tpap'ta 6 denekte hafif derecede fokal endotel kaybı görülürken; Grup Tpen'de 4 denekte hafif derecede, 1 denekte orta derecede fokal endotel kaybı görüldü. Grup Tpap'ta 1 denekte hafif derecede lenfosit infiltrasyonu görülürken; Grup Tpen'de 1 denekte hafif derecede lenfosit infiltrasyonu görüldü. Grup Tpap'ta 5 denekte hafif derecede, 1 denekte şiddetli derecede intersitisyel ödem görülürken; Grup Tpen'de 1 denekte hafif derecede, 3 denekte orta derecede, 1 denekte şiddetli derecede intersitisyel ödem görüldü. Grup Tpap'ta 2 denekte şiddetli derecede fibrinoid dejenerasyon görülürken; Grup Tpen'de 1 denekte şiddetli derecede fibrinoid dejenerasyon görüldü.

**Tablo 3:** Tedavi gruplarında arteria iliakada etki derecesinin sayısal dağılımı

Arteria iliakada Etki Derecesi ve Sayısı	Arteria iliakada					
	Grup Tpap			Grup Tpen		
	Hafif	Orta	Şiddetli	Hafif	Orta	Şiddetli
Fokal Endotel Kaybı	3	0	0	2	1	1
Lenfosit İnfiltrasyonu	2	0	0	0	1	0
Ödem	4	1	1	2	3	1
Fibrinoid Dejenerasyon (Nekroz)	1	0	0	0	0	1

Arteria iliakada Grup Tpap'ta 3 denekte hafif derecede fokal endotel kaybı görülürken; Grup Tpen'de 2

denekte hafif derecede, 1 denekte orta derecede 1 denekte şiddetli derecede fokal endotel kaybı görüldü. Grup Tpap'ta 2 denekte hafif derecede lenfosit infiltrasyonu görülürken; Grup Tpen'de 1 denekte orta derecede lenfosit infiltrasyonu görüldü. Grup Tpap'ta 4 denekte hafif derecede, 1 denekte orta derecede, 1 denekte şiddetli derecede intersitisyel ödem görülürken; Grup Tpen'de 2 denekte hafif derecede, 3 denekte orta derecede, 1 denekte şiddetli derecede intersitisyel ödem görüldü. Grup Tpap'ta 1 denekte hafif derecede fibrinoid dejenerasyon görülürken; Grup Tpen'de 1 denekte şiddetli derecede fibrinoid dejenerasyon görüldü.

**Tablo 4:** Aortada Tpen ve Tpap tedavi gruplarının etki derecesinin karşılaştırılması

	Tpap	Tpen	p
	Ort±SS (Medyan)	Ort±SS (Medyan)	
Fokal Endotel Kaybı	1,0±0 (1)	1,0±0,63 (1)	1,000
Lenfosit İnfiltrasyonu	0,16±0,41 (0)	0,17±0,41 (0)	1,000
Ödem	1,33±0,81 (1)	1,67±1,03 (2)	0,485
Fibrinoid Dejenerasyon (Nekroz)	1,00±1,55 (0)	0,50±0,55 (0,5)	0,699

Mann Whitney U test kullanıldı.

Grup Tpap ile Tpen arasında aortada fokal endotel kaybı, lenfosit infiltrasyonu, ödem ve fibrinoid dejenerasyon(nekroz) için anlamlı bir fark bulunmadı(p:1, p:1, p:0,48, p:0,69) (tablo 4).

**Tablo 5:** Arteria iliaka'da Tpen ve Tpap tedavi gruplarının etki derecesinin karşılaştırılması

	Tpap	Tpen	p
	Ort±SS (Medyan)	Ort±SS (Medyan)	
Fokal Endotel Kaybı	0,50±0,54 (0,50)	1,17±1,17 (1,0)	0,394
Lenfosit İnfiltrasyonu	0,33±0,51 (0)	0,33±0,81 (0)	0,818
Ödem	1,50±0,84 (1)	1,83±0,75 (2)	0,485
Fibrinoid Dejenerasyon (Nekroz)	0,17±0,41 (0)	0,50±1,22	0,937

Mann Whitney U test kullanıldı.

Grup Tpap ile Tpen arasında arteria iliakada fokal endotel kaybı, lenfosit infiltrasyonu, ödem ve fibrinoid dejenerasyon(nekroz) için istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı(p:0,39, p:0,81, p:0,48, p:0,94) (tablo 5).

## **Tartışma**

Anestezi uygulamasında intravenöz ilaç kullanımı siktir. İlaçların yanlışlıkla intraarteriyel uygulanması istenmeyen sonuçlara neden olabilir. Anestezide sık uygulanan intravenöz anestetik ajanlardan biri olan tiyopentalin intraarteriyel enjeksiyonu ile arteriyel spazm, intimal hasar, ödem, tromboz ve gangren gelişir (4,5).

İntraarteriyel ilaç enjeksiyonu ile iskemi gelişmesindeki mekanizmalar arasında sıklıkla küçük arterlerde ilacın kristal formasyonu, intima hasarına sekonder hemoliz ve platelet agregasyonu yer alır. Tüm bunların dışında damarda oluşan staz, tromboz ve doğrudan sitotoksisite de vardır. Doku hasarını esas olarak ilacın kimyasal yapısı ve miktarı belirler. Tiyopental yüksek pH'ya sahip olup doku hasarı yapmaktadır (4,5).

Noradrenalin lokal salınımı akut arteriyel spazma neden olur. Arterde oluşan spazm sonucu endotelden salınan gevşetici faktör (EDRF) ve endotelin üretimi ve salınımı bozulur, iskemi oluşmasına neden olan olaylar başlar. Adenozin difosfat (ADP) platelet adezyon ve agregasyonu başlatır, tromboplastik faktörler salınır, tromboz başlar ve tıkanma oluşur (4,5).

Vangerven M ve ark (4), MacPherson RD ve ark (5), Mazumder JK ve ark (6), Burn JH (7), Angel MF ve ark (8), Lazarus HM ve ark (9), Macintosh RR ve ark (10) gibi pek çok araştırmacı ayrı ayrı yapmış oldukları çalışmalarında, tiyopentalin intraarteriyel enjeksiyonu ile kimyasal endarterit, vazokonstrüksiyon, tromboz, doku nekrozu, endotelial hücre hasarı (histolojik analizlerde) olduğu belirtilmiş, tedavide intraarteriyel prokain, stellat gangliyon bloku, antikoagulan (heparin), papaverin, fenoksibenzamin, intraarteriyel ürokinaz, intraarteriyel rezepin, tolazolin kullanılmıştır.

Vangerven M ve ark. (4) sundukları bir olguda; %2,5 tiyopental 400 mg anestezi indüksiyonunda yanlışlıkla intraarteriyel el bileği dorsalinden uygulanmış. Ameliyat sonrası ağrı, siyanoz ve ödem görülmüş. Tedavide intravenöz 3 gram ksantinol nikotinat 24 saatte verilmiş. İntraarteriyel 75000 IU ürokinaz uygulanmış, 10 ml % 0,5 bupivakain ile stellate ganglion blokajı yapılmış. 10 ml intraarteriyel %2 lignokain (ksilokain) yapılmış. Ödem ve siyanoz 2 hafta devam etmiş, olgu sorunsuz olarak iyileşmiştir.

Mazumder JK ve ark (6), tarafından rapor edilen bir vakada hastanın sol el bileği lateral yüzündeki radial arterin aberrant dalına 50 mg %2,5 tiyopental enjeksiyonu yapılmış. Sol başparmağında ısınma hissi oluşmuş ve hemen 1000 IU heparin ve %1 lidokain 2ml yapılmış. Takibinde komplikasyon gelişmemiştir.

Dohi S ve Naito H. (14) olgusunda, radial artere %2,5 tiyopental 5ml enjekte edilmiş. Elde siyanoz ve şişme oluşmuş. Başparmak, işaret parmağı, orta parmak ve avuç içinde gangren oluşmuş. Stellate ganglion ve aksiller blok, düşük doz heparin 15 gün uygulanmış. Gangren ve nekroz orta parmak ve işaret parmağı distal falanksında devam etmiştir.

Khan ZH'nin (17) bildirdiği bir olguda yanlışlıkla ayak sırtındaki arteriyel arkın bir dalına tiyopental uygulanması sonrası hasta şiddetli ağrıdan yakınınca kateter geri çekilip lidokain ve heparin tedavisine başlanmış ve bacak elevasyonu uygulanmış. Hastada herhangi bir sekel meydana gelmemiş. Hastalara yapılan enjeksiyonlarda her zaman hastanın verdiği reaksiyona odaklanmak ve ciddi bir şekilde değerlendirmenin, yanlışlıkla intraarteriyel enjeksiyonun erken tanı ve tedavisinde önemli olduğu vurgulanmıştır.

Angel MF ve ark. (8) yaptıkları 34 adet tavşan kulak arterinde yaptıkları çalışmada (n=34) çalışmada intraarteriyel %10 tiyopental 15 mg/kg uygulanmış. Siyanoz görülmüş. Tedavide intraarteriyel ürokinaz uygulanmış. Ürokinaz tedavisine rağmen 2 hafta sonra %46,5 nekroz görülmüştür.

Kinmonth JB ve ark. (12) tavşanlar üzerinde yaptıkları çalışmada, femoral artere intraarteriyel %2,5, %5 ve %10 tiyopental enjeksiyonlarında, konsantrasyon arttıkça gangren oluşma oranının ve gangren alanının arttığı tesbit edilmiş. İlaç volüm ve konsantrasyonuna bağlı olarak arteriyel hasarın derecesinin değiştiği belirtilmiştir. İntraarteriyel tiyopental enjeksiyonda, vazokonstrüksiyonun 30 dakika sürdüğünü belirtmektedir.

Mather JS ve ark. (15) tavşankulağı arterine %2,5 tiyopental enjeksiyonu sonrasında tavşan kulağında parsiyel nekroz oluştuğunu bildirmiştir. Zachary LS ve ark. (62) 35 adet tavşan kulak arterinde yaptıkları çalışmada (n=35) %10 tiyopental 15 mg/kg uygulanmış. Siyanoz görülmüş. Tedavide metimazol, aspirin, metilprednizolon uygulanmış. Metimazol tedavisi uygulanan grupta arteriyel nekroz görülmüştür.

Babacan A ve ark. (18) 13 tane tavşan kulak arterinde yaptıkları çalışmada (n=13) bir gruba %1 propofol ve diğer gruba %2,5 tiyopental 2ml uygulanmış. Her iki ilaç grubunda da siyanoz görülmemiş. Her iki ilaç grubuna da tedavi uygulanmamış. 3 gün sonra patolojik çalışmada direkt vasküler endotelial toksite görülmemiş, fakat tiyopental'de gangrensiz ödem görülmüştür.

Crawford CR ve ark. (19) 30 tane tavşan kulak arterinde yaptıkları çalışmada (n=30) . 15 mg/kg %2,5

tiyopental uygulanmış. Siyanoz görülmüş. Tedavide 30 dk sonra intraarteriyel rezepin, tolazolin verilmiş. Doku nekrozu görülmüş. İlaç grupları arasında anlamlı bir fark görülmemiştir.

MacPherson RD ve ark (5) 16 adet tavşan kulak arterinde yaptıkları çalışmada (n=16); %2,5-%5-%10 tiyopental intraarteriyel uygulanmış. Siyanoz görülmüş. Tedavi uygulanmamış. Tiyopental'ın tüm konsantrasyonlarının endotel hücre hasarı yaptığını, endotel hücre ve damar düz kas fonksiyonlarının bozulduğunu, sonuçta nekroz geliştiğini bildirmiştir.

Macintosh RR ve ark. (10) kazara tiyopental intraarteriyel enjeksiyonu için bir olgu sunumu bildirilmiştir. %2'nin üzerinde konsantrasyonda tiyopental intraarteriyel enjeksiyonunun ödem, siyanoz, endotel hücre hasarı, gangren, nekroz yaptığı belirtilmiştir. Ayrıca, intraarteriyel tiyopental enjeksiyonu yapılan iki olgudan birinde ekstremitte kaybı olduğu bildirilmiştir. Stone HH ve ark. (11) çalışmalarında, tiyopental'ın düşük volüm (4-5ml), düşük konsantrasyon (%2,5 veya altında) ve yavaş enjeksiyonunun hasara neden olmayabileceğini bildirmiştir.

Çalışmamızda ise yukardaki pek çok çalışmaya benzer şekilde kontrol grubunda damar histolojisinde değişiklik gözlenmez iken; intraarteriyel tiyopental uygulanan grupta aortta ve arteria iliakada damar duvarında fokal endotel kaybı, nötrofil lenfosit infiltrasyonu, intersitisyel ödem ve fibrinoid dejenerasyon (nekroz) saptandı.

Intraarteriyel ilaç enjeksiyonu tedavisinde ise öncelikli olarak vazodilatör ilaçlar (nikardipin, reserpin, tolazolin, papaverine, pentoksifilin) kullanılmaktadır. Aspirin, kortikosteroidler (metilprednizolon, deksametazon), spesifik tromboksan inhibitörleri (metimazol, iloprost, aloe vera), nonspesifik tromboksan inhibitörleri (aspirin, metilprednizolon), trombolitikler (streptokinaz), lokal anestezipler ile (%0,5 bupivakain, %1 lidokain) ekstremitte sempatolizis- sempatik sinir bloku (brakial pleksus bloku, satelitte gangliyon bloku, aksiler pleksus bloku) veya cerrahi sempatektomi, narkotik analjezikler (meperidin, morfin), yüksek molekül ağırlıklı dekstranlar (dekstran 40), antikoagülant ilaçlar (heparin, bishidroksikumarin), trombektomi, arteriotomi, arteriyektomi, ekstremitte elevasyonu, hidrasyon kullanılmaktadır.

Papaverin tedavide sıklıkla kullanılmaktadır. Bu çalışmalardan biri Yoshimura S. ve ark (21) ait olan bir çalışmadır. Yoshimura S. ve ark (21) çalışmalarında

sağlıklı 6 adet sıçan (n=6) üzerinde serebral vazospazm tedavisinde internal karotid arterden infüzyonda terapötik papaverin konsantrasyonunu araştırmışlardır.. Doku örneklerinin orta serebral arterden alındığı histopatolojik çalışmada; elektron mikroskopunda %4 papaverin ile 6 sıçanda endotel hücrelerde vakuol formasyonu içeren hasar ve 4 sıçanda mediyal düz kas hücrelerinde vakuol formasyonu içeren hasar görülmüş; %1,4 papaverin ile 4 sıçanda endotel hücrelerde vakuol formasyonu içeren hasar görülmüş; %0,8 papaverin ile histopatolojik değişiklik görülmemiştir. Ogata M ve ark (22) maymunlarda meydana getirdikleri vazospazmda intratekal olarak subaraknoid mesafeye papaverin uygulamışlardır. %0.3-0.03 arasındaki konsantrasyonlarda yan etki olmaksızın etkili vazodilatör etkiyi gösterdiği bildirilmiş olup, %3'lük gibi daha yüksek konsantrasyonlarda toksik etkiler görülmüştür. Sawada M ve ark. (23) yüksek konsantrasyonda papaverin'in geçici kötü etkilerinin daha fazla olduğu, %4 konsantrasyonun internal karotid arterden infüzyonu ile serebral vazospazm tedavisinde yeterli ve daha güvenli olduğu belirtilmiştir. %4'ten daha yüksek dozlarda ise endotel hücre hasarı ve mediada vakuol formasyonu meydana getirdiğini bildirmiştir. Kuwayama A ve ark. (24) 49 köpek ile yaptıkları çalışmada kronik serebral hemorajiye bağlı baziller arteriyel vazospazmda, intraarteriyel 15mg papaverin tedavisiyle, bütün köpeklerde vazodilatasyon oluşmuş. Vazodilatör etkinin 20-30 dakika sürdüğü belirtilmektedir. Ağır derecede hipotansiyon ve hiperprnenin eşlik ettiği de bildirilmiştir.

Meilahn JE ve ark. (25) Sıçanlar üzerinde yaptıkları çalışmada papaverin infüzyonunun akut etkilerini araştıran çalışmada, papaverin 0,4-400 µg/kg/dakika doz aralığında, süperior mezenterik arter ve kollateral kan akımı %185 arttığı; papaverin 30-40 µg/kg/dakika doz aralığında, kan akımı %20 arttığı bildirilmiştir.

Arquilla B ve ark. (26) brakial artere, klordiazepoksid intraarteriyel enjeksiyonu ile ağrı, el bileği fleksiyonunda zorlanma, deride siyanoz, nabız hissedilememesi, kapiller dolmada uzama oluşmuş. Heparin ve analjezikler verilmiş. Anjiyografide radyal ve ulnar arterde kan akımının olmaması üzerine intraarteriyel 30mg bolus ve 130mg/10 saat infüzyon papaverin yapılmış. 5 günde motor ve duysal fonksiyonlar tamamen düzelmiştir.

Sintenie JB ve ark. (27) fenitoin intraarteriyel enjeksiyonu ile siyanoz, dijital arter tıkanması, gangren ve ölüm görülmüş. Papaverin ve stellat ganglion bloğu uygulanmıştır. Enloe G ve ark. (28) Hidroksizin

intraarteriyel enjeksiyonu ile ağrı, kızarıklık, gangren gelişmiş olduğunu ve tedavide lokal anestezi, papaverin, sempatik blok uygulandığını bildirmiştir.

Bittner CH ve ark. (29) 31 yaşında madde bağımlısı bir vaka bildirmişlerdir. Hasta, brakial arterine kazara şüpheli bir ilaç enjekte etmiş ve takiben sağ elinde akut iskemi gelişmiştir. Hasta hemen intraarteriyel ürokinaz (250.000 IU bolusu takiben 250.000 IU 12 saat sürekli infüzyon), papaverin (40 mg i.v. 3 x 4saat), heparinizasyon ve aksiller pleksus bloku (%0.25 bupivakain, 10 ml/saat) ile başarılı bir şekilde tedavi edilmiştir. Bu olgu sunumunda özellikle erken tedavinin önemi vurgulanmıştır.

Kerschner JE ve ark. (30) yaptığı bir çalışmada, sıçan modelinde topikal vazodilatör ilaçların mikrovasküler damar çapı üzerindeki etkisine bakılmıştır. Sıçanlarda papaverin ve %1 lidokainin etkileri karşılaştırılmış, her ikisinin de salin grubuna göre üstün olduğu, etkinin 10 dakikanın üzerinde belirginleştiği, ancak papaverinin mikrovasküler anastomozlarda daha etkili olduğu bildirilmiştir.

Evans GR ve ark. (31) yaptığı bir çalışmada, tavşan karotis arterinde nikardipin, papaverin ve lidokain'in vazodilatör etkisi incelenmiş, vazospazmın mikrovasküler cerrahide önemli bir sorun olması nedeniyle, vazodilatör etkisi bilinen bu üç ilacın doppler kan akımı eşliğinde cevabı değerlendirilmiştir. Sonuç olarak nikardipin ve papaverinin artan dozlarda etkili olduğu ancak lidokainin ise parsiyel agonist olması sebebi ile değişken cevap verdiği bildirilmiştir.

Liu JK ve ark. (32) çalışmasında anjiyografik sonuçlar geniş damarlarda oluşan vazospazmın intraarteriyel papaverin ile belirgin olarak gerilediğini göstermiştir, fakat sonuçların klinik olarak iyi korelasyon göstermediği gözlenmiştir. Yapılan çalışmalarda papaverin tedavisi ile; 12 vaka çalışmasında %57'sinde anjiyografik düzelme görülürken, %25'inde nörolojik defisitte düzelme bildirilmiştir. 19 vaka çalışmasında %95'inde anjiyografik düzelme görülürken, %50'sinde klinik düzelme gözlemlenmiştir. 12 vaka çalışmasında %76'sında anjiyografik düzelme görülürken, %50'sinde ise 48 saat içinde klinik düzelme sağlanmıştır. 2 vaka çalışmasında her ikisinde de anjiyografik düzelme görülürken, sadece birinde nörolojik düzelme tariflenmiştir. Bir vaka çalışmasında hem anjiyografik düzelme ve hem de nörolojik düzelme elde edildiği bildirilmiştir.

Üstünsoy H ve ark. (20) yaptıkları çalışmalarında, inflamasyonda, başta PNL olmak üzere monosit ve makrofaj aktivasyonu sonucu TNF-a, IL-6, IL-8 seviyelerinde artış bildirmektedir. Aynı çalışmada pentoksifilin kullanımı ile TNF-a, IL-6, IL-8

seviyelerinde kontrol grubuna göre azalma tespit edilmiştir.

Intraarteriyel ilaç verilmesi sonucu tedavi protokolleri arasında pentoksifilin de yer almaktadır. Pentoksifilin metilksantin türevi non-spesifik bir fosfodiesteraz inhibitörü olup, eritrosit fleksibilitesini artırarak ve trombosit agregasyonunu inhibe ederek kan viskozitesini arttırır. Dolayısıyla kapiller kan akımı artışına ve doku oksijenasyonuna neden olur (33).

Hammerman ve ark. (33) rat bağırsağı ile yaptıkları bir çalışmada, iskemi-reperfüzyon hasarının önlenmesinde pentoksifilin kksantin oksidaz enzimini inhibe ederek antioksidan olarak etki ettiği gösterilmiştir.

Pentoksifilin, hücre içi fosfodiesteraz enzimini inhibe eder. Bu enzim normalde c-AMP'nin parçalanmasına neden olmaktadır. Enzim inhibisyonu ile hücre içi c-AMP düzeyi artmakta ve c-AMP, Adenozin trifosfat (ATP) kullanarak hücre içi protein kinaz sistemini aktive edip membran proteinlerinin fosforilasyonuna neden olmaktadır. Bu fosforilasyon ile hücre membran stabilizasyonu sağlanır. Diğer yandan Na-K ATPaz'ın aktivitesinin de artışı hücre membran stabilizasyonuna katkıda bulunmaktadır (34,35).

Pentoksifilin endotel yüzeyindeki negatif elektrik yükünü artırarak trombosit adezyon ve agregasyonunu önler. Pentoksifilin, fibrinolitik sistemi aktive ederek plazma fibrinojen konsantrasyonunu da azaltır. Pentoksifilin, endotoksemi ve iskemi sonrası ortaya çıkan enflamatuar reaksiyonda da etkilidir. Pentoksifilin nötrofil degranülasyonunu engeller. Degranülasyonun engellenmesi ile lizozomal proteolitik enzimlerin ve serbest oksijen radikallerinin oluşmasına katalizörlük eden enzimlerin salınması engellenmiş olur (36,37). Bundan başka inflamatuvar olaylarda önemli mediyatörler olan Tümör Nekrozis Faktör-alfa (TNF-alfa) ve interlökin-1 (IL-1) yapımını da azalttığı gösterilmiştir (37). Pentoksifilin primer kardiyak output artışına neden olur sonuçta da refleksi sistemik vazodilatasyon ve total sistemik vasküler rezistansta azalma yapar. Pentoksifilin güçlü bir periferik vazodilatatördür. Asıl terapötik etkinliği, hemoreolojik etkileriyle kan akımı ve dokuların oksijenasyonunu arttırmasına bağlıdır (38).

Tullio Di Perri ve ark.(39), R Schneider ve ark. (40) yaptıkları çalışmada, Pentoksifilin akut ve kronik kullanımı hemoreolojik (tam kan, plazma ve serum viskozitesi, eritrosit filtrabilitesi, hematokrit), hemostazyolojik (koagülasyon ve fibrinolitik: öglobulin lizis zamanı, fibrinojen, plazminojen, alpha-2-makroglobulin, alfa-1-antitripsin, antiplazmin;

platelet fonksiyonu:  $\beta$ -tromboglobulin), ve hemodinamik faktörler (ekstremiteler perfüzyon: sistemik kan basıncı, kalp atım hızı) üzerine olumlu etkileri gösterilmiştir.

Berkan ve ark.(41) yaptığı çalışmada pentoksifilin infrarenal aort oklüzyonuna bağlı olarak ortaya çıkan geçici iskemi ve reperfüzyonun akciğer dokusu üzerinde yaptığı hasarı önlemede etkili olduğu sonucuna ulaşmışlardır.

Gürdal ve ark.(42) ratlar üzerinde yaptığı çalışmada, testis torsiyonunda pentoksifilin detorsiyon sonrası testis dokusunda serbest oksijen radikalleri oluşumunu azalttığını ve reperfüzyon hasarından koruyucu etkiye sahip olabileceğini göstermişlerdir.

Üstünsoy ve ark.(43) yaptıkları çalışma sonucu periferik organ sistemlerinin ekstrakorporeal

dolaşım sırasında oluşabilecek hasarlardan korunmasında pentoksifilin önemli yeri olduğu sonucuna ulaşmışlardır.

Çalışmamızda Grup Tpap ile Tpen arasında aortada ve arteria iliakada fokal endotel kaybı, lenfosit infiltrasyonu, ödem ve fibrinoid dejenerasyon (nekroz) için anlamlı bir fark bulunmadı. Grup papaverin ve pentoksifilin arasında aortada fokal endotel kaybı, lenfosit infiltrasyonu ve fibrinoid dejenerasyon (nekroz) için istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı.

Sonuç olarak; yanlılıkla intraarteriyel tiyopental injeksiyonunda tedavide uygulanan pentoksifilin ve papaverinin her ikisinin de etkin olduğunu ancak birbirlerine üstünlüklerinin olmadığını düşünüyoruz.

### **Kaynaklar**

1. Sen S, Chini EN, Brown MJ. Complications After Unintentional Intra-arterial Injection of Drugs: Risks, Outcomes, and Management Strategies. *Mayo Clin Proc* 2005;80(6):783-95.
2. Ghouri AF, Mading W, Prabaker K. Accidental intraarterial drug injections via intravascular catheters placed on the dorsum of the hand. *Anesth Analg* 2002; 95:487-91.
3. Goldsmith D, Trieger N. Accidental Intra-Arterial Injeetion: A Medical Emergeney. *Anesth Prog Nov-Dec* 1975;180-3.
4. Vangerven M, Delrue G, Brugman E, et al. A New Therapeutic Approach To Accidental Intra-Arterial Injection Of Thiopentone. *Br J Anaesth* 1989; 62: 98-100.
5. MacPherson RD, McLeod LJ, Grove AJ. Intra-arterial thiopentone is directly toxic to vascular endothelium. *Br J Anaesth* 1991;67:546-52.
6. Mazumder JK, Metcalf IR, Holland AJC. Inadvertent Intra-Arterial Injection Of Thiopentone. *Canad Anaesth Soc J* 1980;27(4):395-8.
7. Burn JH. Why thiopentone injected into artery may cause gangrene. *Brit Med J* 1960;6(2):414-6.
8. Angel MF. Deleterious effect of urokinase used to treat experimental intra-arterial thiopental injection injuries. *Ann Plast Surg* 1992;28(3):281-3.
9. Lazarus H. Therapeutic prevention of ischemia following intraarterial barbiturate injection. *J Surg Res* 1977;22(1):46-53.
10. Macintosh RR. Intraarterial injection of pentothal. *Lancet* 1943;2:571.

11. Stone HH, Donnily CC. The accidental intra-arterial injection of thiopental. *Anaesth* 1961;22(6):995-1006.
12. Kinmonth JB. Accidental injection of thiopentone into arteries. *Studies of pathology and treatment. Brit Med J* 1959;7(2):914-8.
13. Lester CM. A lone case of gangrene following intraarterial thiopental 2,5 %. *Anesth* 1983; 59:153.
14. Dohi H, Naito H. Intraarterial injection of 2,5% thiopental does cause gangrene. *Anesth* 1983;59:154.
15. Mather JS. Intraarterial methohexitone and thiopentone. *Anaesth* 1966;21:81-5.
16. Zachary LS. The role of thromboxane in experimental inadvertent intraarterial drug injections. *Am J Hand Surg* 1987;12:240-5.
17. Khan ZH. An accidental intra-arterial injection of thiopental on the dorsum of the foot. *Acta Anaesth Taiwan* 2004;42(1):55-8.
18. Babacan A. The histopathological comparison of the results of the intra-arterial injections of propofol and thiopentone in rabbits. *Mater Med Pol* 1992;24(1):41-4.
19. Crawford CR. The role of intraarterial vasodilators in the treatment of inadvertent intraarterial injection injuries. *Ann Plast Surg* 1990;25(4):279-82.
20. Üstünsoy H, Sivrikoz C, Topal M. Ekstrakorporeal Dolaşım Esnasında Pentoksifilin'in Periferik Sistem Üzerindeki Koruyucu Rolü. *Türk Göğüs Kalp Damar Cerrahisi Dergisi. Temmuz* 2000;8(3):687-9.



21. Yoshimura S, Hashimoto N, Goto Y. Iihara. Intraarterial Infusion of High- Concentration Papaverine Damages Cerebral Arteries in Rats. *Am J Neuroradiol* 1996;17:1891-4.
22. Ogata M, Marshall BM, Lougheed WM: Observations on the effects of intrathecal papaverine in experimental vasospasm. *J Neurosurg* 1973;38(1):20-5.
23. Sawada M, Hashimoto N, Tsukahara T. Effectiveness of intra-arterially infused papaverine solutions of various concentrations for the treatment of cerebral vasospasm. *Acta Neurochirurg* 1997;139(8):706-11.
24. Kuwayama A, Zervas NT, Shintani A. Papaverine hydrochloride and experimental hemorrhagic cerebral arterial spasm. *Stroke* 1972;3(1):27-33.
25. Meilahn JE, Morris JB, Ceppa EP. Effect of Prolonged Selective Intramesenteric Arterial Vasodilator Therapy on Intestinal Viability After Acute Segmental Mesenteric Vascular Occlusion. *Ann Surg* 2001;234(1):107-15.
26. Arquilla B, Gupta R, Gernshiemer J, et al. Acute arterial spasm in an extremity caused by inadvertent intra-arterial injection successfully treated in the emergency department. *J Emerg Med* 2000;19(2):139-43.
27. Sintenie JB, Tuinebreijer WE, Kreis RW, et al. Digital gangrene after accidental intra-arterial injection of phenytoin (epanutin). *Eur J Surg* 1992;158:315-6.
28. Enloe G. Hazards of intra-arterial injection of hydroxyzine. *Can Anaesth Soc J* 1969;16:425-8.
29. Bittner CH, Zuber M, Eisner L. Acute ischemia of the hand in a drug addict after accidental intra-arterial injection. *Swiss Surg* 2002;8:281-4.
30. Kerschner JE, Futran ND. The effect of topical vasodilating agents on microvascular vessel diameter in the rat model. *Laryngoscope* 1996;106(11):1429-33.
31. Evans GR, Gherardini G, Gürlek A. Drug induced vasodilatation in an in vitro and in vivo study: the effects of nicardipine, papaverine, and lidocaine on the rabbit carotid artery. *Plast Reconstr Surg* 1997;100(6):1475-81.
32. Liu JK, Couldwell WT. Intra-arterial Papaverine Infusions for the Treatment of Cerebral Vasospasm Induced by Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *Neurocritical Care* 2005;2:124-32.
33. Hammerman C, Goldschmidt D, Caplan MS, et al: Amelioration of ischemia-reperfusion injury in rat pentoxifylline-mediated inhibition of xanthine oxidase. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.*1999;29: 69-74.
34. Ward A, Clissold SP: Pentoksifilin:a review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and its therapeutic efficacy.*Drugs.*1987;34:50-97.
35. Udassin R, Vromen A, Seror D, et al.Pentoksifilin attenuates ischemia/reperfusion injury to the small intestine in the rat.*Pediatr Surg Int.*1996;11:329-333.
36. Mah MP,Aeberhard EE, Gilliam MB, et al. :Effect of pentoxifylline in vivo leukocyte function and clearance of group B streptococci from preterm rabbit lungs.*Critical Care Medicene.*1993;21:712-720.
37. Steeb GD,Wilson MA,Garrison RN:Pentoksifilin preserves small intestine microvascular blood flow during bacteremia.*Surgery.*1992;112:756-764.
38. Ward A, Clissold S. Pentoxifylline: A review of its Pharmacodynamics and Pharmacokinetic Properties, and its Therapeutic efficacy. *Drugs* 1987;34: 50-97.
39. T D Perri, O Carandente, A Vittoria, et al. Studies of the Clinical Pharmacology and Therapeutic Efficacy of Pentoxifylline in Peripheral Obstructive Arterial Disease. *Angiology* 1984; 35(7):427-435.
40. R Schneider. Results of Hemorheologically Active Treatment with Pentoxifylline in Patients with Cerebrovascular Disease. *Angiology* 1989;40(11):987-993.
41. Berkan Ö, Yıldız E, Göneç F, et al. İskemi ve Reperfüzyona Bağlı Olarak Ortaya Çıkan Akciğer Hasarını Önlemede Pentoksifilin, Karnitin ve Askorbik Asidin Etkileri, *Türk Göğüs Kalp Damar Cer. Dergisi* 2002;10:92-95.
42. Gürdal M, Tekin A, Erol A, et al. Torsiyone Rat Testisinde Gelişen İskemi-Reperfüzyon Hasarında Pentoksifilinin Antioksidan Etkisi *Türk Üroloji Dergisi:* 2002; 28 (3): 260-263.
43. Üstünsoy H, Sivrikoz C, Nurözler F, et al. Ekstrakorporeal Dolaşım Esnasında Pentoksifilinin Periferik Sistem Üzerindeki Koruyucu Rolü, *Turkish J Thorac and Cardiovasc Surg* 2000;8:687-9.