

**T.C.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
MERAM TIP FAKÜLTESİ
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON
ANABİLİM DALI**

**Prof. Dr. Şeref OTELCİOĞLU
ANABİLİM DALI BAŞKANI**

**TAVŞAN DİZ EKLEMİNE ENJEKTE EDİLEN LEVOBUPİVAKAİNİN EKLEM
KIKIRDAK DOKUSUNDAKİ HİSTOPATOLOJİK VE KANDAKİ
BİYOKİMYASAL ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. Hasan ÖZKAYA**

**TEZ DANIŞMANI
Yrd. Doç. Dr. Tuba Berra SARITAŞ**

KONYA - 2012

İÇİNDEKİLER

	İÇİNDEKİLER.....	I
	KISALTMALAR,	II
1.	GİRİŞ VE AMAÇ	1
2.	GENEL BİLGİLER.....	2
	2.1. Ağrı.....	2
	2.2. Nosisepsiyon terimi.....	2
	2.3. Ağrı Sınıflaması.....	2
	2.4. Ağrı Yolları.....	3
	2.5. Postoperatif Ağrı.....	5
	2.6. Lokal anestezi.....	8
	2.7. Levobupivakain.....	10
	2.8. Tavşan eklem anatomisi.....	12
	2.9. Kıkırdak doku.....	13
3.	MATERYAL VE METOD.....	20
4.	BULGULAR.....	26
5.	TARTIŞMA.....	32
6.	SONUÇ.....	39
7.	ÖZET.....	40
8.	SUMMARY.....	41
9.	KAYNAKLAR.....	42
10.	TEŞEKKÜR.....	48

KISALTMALAR

IASP	: Uluslararası ağrı araştırmaları örgütü
PABA	: Para-amino benzoik asit
Na+	: Sodyum
K+	: Potasyum
CYP	: Sitokrom p450
GAG	: Glikozaminoglikan
PAS(+)	: Periodik asid schiff pozitif
L	: Levobupivakain
K	: Kontrol
HRP	: Horse radish peroksidaz
TMB	: Tetra metil benzidin
HA	: Hiyalürünikasit
SF	: Serum fizyolojik
kDa	: Kilo dalton
WDR	: Wide dinamik range
IL1	: İnterlökin 1
IL6	: İnterlökin 6
TNF-alfa	: Tümör nekrosis faktör- alfa
CRP	: C reaktif protein

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Eklem cerrahisinde artroskopi yönteminin bulunmasıyla önemli gelişmeler olmuştur. Kelime anlamı “eklemin içine bakmak” olan artroskopi, eklem içerisine küçük kanallar yerleştirilerek, bu kanallardan eklemlere bakıp gerekli tanı ve tedavi imkânı sağlayan cerrahi bir yöntemdir. Menüsküs yırtıklarının tedavisinde, kaza veya hastalık sonrası hareket kısıtlanmasının açılması, erken dönemdeki eklem kireçlenmelerinin temizlenmesinde, eklem iltihaplarının alınması, eklem içerisindeki serbest kemik ve kırıkta parçalarının çıkartılmasında, eklem içi iyi huylu tümör ve kistlerin cerrahi müdahalesinde, ön ve arka çapraz bağları yaralanmalarında, kırıkta nakilleri, Dizde enfeksiyon veya ödem durumlarında, tekrarlayan omuz çıkıkları, diz kapağı kemiğinin sorunlarında, eklem kırıkta hasarlarının tedavisinde, eklem içerisi kırıkların tedavisinde, el bileğinde sinir sıkışmalarının gevşetilmesi gibi durumlarda artroskopik girişimler yapılabilir.

Özellikle artroskopik operasyonların hızla gelişimi, bu cerrahiden sonra uygulanacak ağrı tedavisinde de önemli ilerlemelere yol açmıştır. Bu amaçla pek çok analjezik ve adjuvan ilaçlar intraartiküler olarak kullanılmaktadır. İntraartiküler olarak lokal anestezi (bupivakain, levobupivakain), steroid anti-inflamatuar ilaçlar (prednizolon), nonsteroidal anti-inflamatuar ilaçlar (ketoprofen, dexketoprofen), hipnotikler (ketamin), opioidler (morfin) ve kolinesteraz enzim inhibitörleri (neostigmin) kullanılabilir. Bunlar arasında lokal anestezi en çok tercih edilen gruptan birisidir.

Levobupivakain amid grubu bir lokal anestezi. Enantiomeri olan bupivakainin intraartiküler etkileriyle ilgili birçok çalışma yapılmıştır. Bupivakainin hayvan çalışmalarında, eklem kırıkta histopatolojik ve inflammatuar değişiklikler meydana getirdiği gösterilmiş olmasına rağmen levobupivakainle ilgili yeterli ve tatmin edici araştırma bulunmamaktadır.

Biz bu çalışmada, intraartiküler olarak verilen levobupivakainin tavşan eklem kırıkta histopatolojik, inflammatuar ve kanda yol açtığı biyokimyasal değişiklikleri belirlemek ve kontrol grubu ile kıyaslamayı amaçladık. Bilindiği üzere postoperatif analjezi amacı ile insanlarda intraartiküler lokal anestetikler kullanılmaktadır. Ancak insan kırıktağında örnek alınıp kırıktağdaki histopatolojik ve inflammatuar değişiklikleri incelemek bulunan çalışma sayısı yok denecek kadar azdır.

Araştırmamızın sonuçları ile intraartiküler verilen levobupivakainin tavşan eklem ve kırıktağında üzerine olumsuz etkisinin olup olmadığının araştırılacak ve insan kırıktağında üzerinde olan etkileri hakkında daha rahat yorum yapılabilir hale gelinecektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Ağrı

Uluslararası Ağrı Araştırmaları Örgütü (IASP) tarafından yapılan tanımlamaya göre, vücudun belirli bir bölgesinden kaynaklanan bir doku harabiyetine bağlı olan veya olmayan, insanın geçmişteki deneyimleriyle de ilgili hoş olmayan emosyonel ve sensoryal bir duyuya ağrı denir (1,2).

2.2. Nosisepsiyon terimi

Travmatik ve zararlı uyarılara nöral cevabı ifade etmek için kullanılır. Her nosisepsiyon ağrı oluşturur fakat her ağrının nedeni nosisepsiyon değildir. Pek çok kişi nosiseptif uyarı olmaksızın ağrı duyar (3).

Bir uyarının ağrı olarak algılanabilmesi için dört fizyolojik süreçten geçmesi gereklidir:

- a. Transdüksiyon; sinir sonlarında stimulusun elektriksel aktiviteye dönüştürüldüğü aşamadır.
- b. Transmisyon; oluşan elektrik aktivitesinin sinir sistemi boyunca yayılmasıdır.
- c. Modülasyon; nosiseptif iletimde değişiklikler yapılmasıdır.
- d. Persepsiyon; diğer aşamaların bireyin psikolojisi ile etkileşimi ve subjektif emosyonel deneyimleri sonucu gelişen aşamadır (3,4).

2.3. Ağrı Sınıflaması

2.3.1. Akut Ağrı

Ani olarak başlayan, nosiseptif nitelikte, neden olan lezyon ile arasında yer, zaman, şiddet açısından yakın ilişkinin olduğu doku hasarıyla başlayıp, yara iyileşme süresince giderek azalan ve kaybolan ağrı tablosudur (5).

Nedeni; hastalık, anormal kas veya organ fonksiyonu gibi zararlı uyarılardır.

Şiddetiyle orantılı bir nöroendokrin stres oluşturur. En sık izlenen şekli, posttravmatik, postoperatif ve obstetrik ağrıdır (6,7).

2.3.2. Yüzeysel Ağrı

Cilt ciltaltı ve mukozalardaki nosiseptif uyarılara bağlıdır. Lokalizasyonu tamdır. Keskin, batıcı, zonklayıcı, yanıcı bir ağrı şeklinde ifade edilir (7).

2.3.3. Derin Somatik Ağrı

Orjini; kas, tendon, eklem veya kemiklerdir. Genelde künt ve tam lokalize edilemeyen bir ağrıdır.

2.3.4. Visseral Ağrı

İç organların veya onların örten oluşumların (pariyetal plevra, perikard, periton) fonksiyonlarının bozulması sonucudur. Dört sub tipi tanımlanmıştır.

- a. Tam lokalize visseral ağrı,
- b. Lokalize pariyetal ağrı,
- c. Yansıyan visceral ağrı,
- d. Yansıyan pariyetal ağrı.

Gerçek visseral ağrı künt, yaygın, çok kere orta çizgi üzerindedir. Çok kere sempatik veya parasempatik aktivite (kusma, bulantı, terleme, kan basıncında ve kalp atım sayısında değişiklikler) ile birlikte dir.

Pariyetal ağrı; tipik olarak keskin ve çok kere batıcı bir ağrıdır. Hasta organın etrafında olabildiği gibi uzak bir bölgeye de yansıyabilir. Visseral veya pariyetal ağrının belirli cilt bölgelerinde duyulması fenomeni, embriyolojik gelişim ve doku migrasyonu nedeniyle visseral veya somatik algıların santral sinir sisteminden yansısıyla ilgilidir (3).

2.3.5. Kronik Ağrı

Akut hastalık ağrısından belli bir süre sonra da devam eden ağrının kronikleştiği kabul edilir. Bu süre 1-6 ay arası kabul edilir. Kronik ağrıda periferik nosisepsiyon santral sinir sisteminde fonksiyon bozukluğuna neden olmaktadır ve psikolojik ve çevresel faktörler de önemli rol oynar (3).

2.4. Ağrı Yolları

2.4.1. Periferden Beyin Korteksine Ağrı İmpulslarını Tasıyan Yollar

Ağrılı uyarıyı periferden alıp taşıyan liflerin hücre cismi (I. nöron) arka kök gangliyonunda yer alır ve buradan kalkan lifler spinal korda girer, substantiya jelatinozda arka boynuz hücreleri ile (II. nöron) sinaps yaparlar. İkinci nöronun aksonları orta hattı geçer, karşı tarafta spinotalamik yolu oluştururlar. Bu yolla yukarı çıkan lifler de kortekse giderek postsentral girusta sonlanırlar (3,4).

2.4.2. Birinci Sıra Nöronlar

Bu nöronların çoğu aksonlarının proksimal uçlarını, medulla spinalise dorsal (duyusal) kök içerisinden her segmente (servikal, torasik, sakral) gönderirler. Dorsal boynuz

girdikten sonra birinci sıra nöronların aksonları internöronlar, sempatik nöronlar ve ventral boynuz nöronlarıyla da sinaps yapabilir (1,3).

2.4.3. İkinci Sıra Nöronlar

Afferent lifler medulla spinalise girdikten sonra kalınlıklarına göre demetler oluşturur ve ağrı lifleri karşı taraf gri maddesindeki ikinci nöronlarla sinapslarını yapmadan önce bir segment aşağı inebilir veya yukarı çıkabilir. Medulla spinalisteki gri madde 10 laminaya ayrılır. İlk altı lamina dorsal boynuzu oluşturur bütün afferent nöral aktiviteyi algılar. Genel olarak assendan ve desendan nöral yolların ağrı modülasyonunu yaptığı yerdir. İkinci sıra nöronlar ya nosisepsiyona spesifiktir veya geniş dinamik spektrumludur (wide dinamik range = WDR) (1,3).

Nosiseptif spesifik nöronlar sadece noksiyöz uyarıları, WDR nöronları ise noksiyöz ve nonnoksiyöz afferent impulsları alırlar.

Birinci lamina primer olarak ciltten ve derin somatik dokulardan gelen nosiseptif uyarıları iletmekle görevlidir.

İkinci laminaya substantia gelatinosa da denir ve çok sayıda internöronları içerir ve cilt reseptörlerinden gelen uyarıların modülasyonunda rol alır. Üçüncü ve dördüncü laminalar primer olarak nosiseptif olmayan uyarıları kabul ederler. Sekiz ve dokuzuncu laminalar ön motor boynuzu oluştururlar (7).

2.4.4. Spinotalamik Yol

Spinotalamik yol, klasik olarak ağrıyı ileten en önemli yoldur ve medulla spinalisin beyaz cevherinin anterolateral bölümünü oluşturmaktadır. Lateral spinotalamik yol ise talamusun ventral posterolateral nukleusuna gider ve ağrının diskriminatif özelliklerini (lokalizasyon, yoğunluk, süre) iletir. Medial spinotalamik yol; medial talamusa gider ve ağrının otonomik ve tatsız emosyonel algılarından sorumludur (3).

2.4.5. Alternatif Ağrı Yolları

Spinoretiküler yolun ağrıya karşı otonom reaksiyonlardan sorumlu olduğu düşünülmektedir. Spinomezensefalik yol anti-nosiseptif desendan yolların aktivasyonunda önemli rol oynar. Spinohipotalamik ve spinotelensefalik yollar hipotalamusu aktive ederek duysal davranışları oluştururlar. Spinoservikal yol çapraz yapmadan lateral servikal nukleusa çıkar ve kontrolateral talamusa lifler gönderir. Somatik ve visseral afferentler medulla spinaliste, beyin sapında ve daha yüksek merkezlerde iskelet, motor ve sempatik

sistemlerle entegredir. Afferent dorsal boynuz hücreleri direkt ve indirekt olarak ön boynuz motor nöronlarıyla sinaps yaparlar. Bu sinapslar ağrı ile ilgili normal veya anormal kas aktivitesinden sorumludur. Afferent nosiseptif nöronlarla sempatik nöronların intermediolateral kolonda yer alan sinapslarında sempatikler tarafından sağlanan refleks vazokonstriksiyon, düz kas spazmı, lokal ve adrenal katekolamin desarjından sorumludur (1,3).

2.4.6. Üçüncü Sıra Nöronlar

Talamusta yer alır ve aksonlarını parietal korteksin posterolateral girus'unun I. ve II. somatosensöriyel alanlarına ve fissura silvi'nin üst duvarına gönderirler. Bu kortikal alanlar ağrının persepsiyonundan ve tam lokalizasyonundan sorumludurlar.

2.5. Postoperatif Ağrı

Postoperatif ağrı cerrahi travma ile başlayıp doku iyileşmesi ile sona eren akut bir ağrı şeklindedir. Ağrının neden olduğu istenmeyen ve iyileşmeyi geciktiren etkilerinden dolayı postoperatif ağrı kontrolü de giderek önem kazanmaktadır. Cerrahiye karşı oluşan stres yanıtta postoperatif ağrının önemli rolü olduğu bilinmektedir. Postoperatif ağrının tedavi edilmesi sonucunda kortizol, adreno kortikotropik hormon, glukagon, aldosteron ve katekolaminler gibi katabolik hormonların miktarında artış olurken; insülin, testosteron gibi anabolizan hormonların miktarında azalma görülür.

2.5.1. Post operatif ağrının sistemler üzerine olan etkileri: Bu durum solunum, dolaşım, gastrointestinal, renal ve otonom sinir sistemlerinde olumsuz etkiler meydana getirir. Bütün bu endokrin değişiklikler homeostazisi olumsuz etkiler (3,7).

2.5.1.1. Solunum Sistemi Üzerine Etkileri

Vücut oksijen tüketimi ve karbondioksit üretimi artar. Bu değişikliklere bağlı olarak solunum dakika hacmi ve solunum işi artar. Ağrılı uyarılarla birlikte özellikle göğüs ve karın bölgesindeki ameliyatlara sonucunda spinal reflekse cevap olarak kas spazmı gelişir. Göğüs duvarının hareketinin sınırlanması tidal volümü ve fonksiyonel rezidüel kapasiteyi azaltır, atelektazi oluşumuna, hipoksemiye bazen hipoventilasyona ve intrapulmoner şantın artmasına neden olur. Vital kapasitenin azalması öksürmeyi ve sekresyonların atılmasını zorlaştırır, atelektazi oluşumuna neden olur (6).

2.5.1.2. Kalp Damar Sistemi Üzerine Etkileri

Ağrının oluşturduğu sempatik aktivite artışıyla hipertansiyon, taşikardi ve sistemik vasküler dirençte artma görülür. Kardiyak debi normal kardiyak fonksiyonları olan hastada artarken, ventriküler fonksiyonları yetersiz olanlarda azalır. Ağrı miyokardın oksijen gereksinimini ve dolayısıyla var olan iskemisini de artırır (6).

2.5.1.3. Gastrointestinal ve Üriner Sistem Üzerine Etkileri

Artmış sempatik tonus ve sfinkter tonusunun yanı sıra bağırsak ve mesane motilitesinin de azalması sonucu, sırayla ileus ve idrar retansiyonu izlenebilir. Mide asidi sekresyonunun artması nedeniyle stres ülseri oluşabilir. Bulantı, kusma ve kabızlık sık izlenir. Abdomendeki gerginlik solunum fonksiyonlarını olumsuz etkiler (6).

2.5.1.4. Endokrin Sistem Üzerine Etkileri

Hormonal stres cevabı; kortizon ve glukagon gibi katabolik hormonların artması insülin ve testosteron gibi anabolik hormonların azalması şeklindedir. Hastalarda negatif azot dengesi oluşur, karbohidrat toleransı azalır, lipoliz artar. Kortizon ve aldosteron gibi hormonların artışı nedeniyle sodyum ve su tutulumu artar (3,7).

2.5.1.5. Hematolojik Etkileri

Hareketsizliğe bağlı venöz staz ve trombosit agregasyonunda artış sonucunda derin ven trombozu ve pulmoner emboli riski artar. Stres, lökositlerde artış ve lenfositlerde azalmaya yol açar. Retiküloendotelyal sistemde depresyon yapar. Bu da hastanın bağışıklık sistemini zayıflatır (3,7).

2.5.2. Postoperatif Ağrı Tedavi Yöntemleri:

Organ sistemleri üzerinde bu kadar olumsuz etkileri olan ağrının ortadan kaldırılması organizmanın homeostazisi için son derece gereklidir. Ayrıca postoperatif ağrı tedavisinin yalnızca sistemik hastalığı olan veya büyük cerrahi uygulanan hastalarda değil tüm cerrahi olgularında yapılması doğru olacaktır (8,9).

2.5.3. Post operatif ağrı tedavisinde uygun yöntem ve ajan seçimi:

a) Klinik faktörler: Cerrahi girişimin lokalizasyonu, operasyon süresi ve intraoperatif dönemde kullanılan ajanlar postoperatif ağrı üzerinde etkilidir.

b) Hastaya ait faktörler: Postoperatif analjezide en önemli faktörler hastaya ait faktörlerdir. Hastanın cerrahi kararı ve hastaneye yatışıyla ortaya çıkan anksiyete ve belirsizlik duyguları preoperatif dönemde yeterli açıklama yapılmadığında daha da artmaktadır. Preoperatif dönemde hastanın cerrahi ve anestezi ile ilgili bilgilendirilmesi, hazırlanması ameliyat sonrası dönemi olumlu olarak etkilemektedir. Bu nedenle preoperatif dönemde hastaya ameliyat süresi, tipi ve postoperatif gelişebilecek problemler, postoperatif ağrı kontrolünde kullanılması düşünülen yöntem ve ajanlar detaylı olarak anlatılmalıdır. Gerekirse uygun medikasyonla ameliyat öncesi anksiyeteye müdahale edilmelidir (9,10).

Ağrı duyusuna her hastanın yanıtı da farklı olmaktadır. Hastanın kişilik yapısı, sosyokültürel özellikleri ve ağrı konusundaki geçmişteki deneyimleri ağrıya olan yanıtı etkileyen faktörlerdir (9,10).

c) Ekibe ait faktörler: Akut ağrı ancak bir ekip çalışması ile kontrol altına alınabilir. Bu ekipte algolog veya anesteziyolog, çeşitli cerrahi dallardan hekimler, psikologlar, hemşireler ve diğer sağlık personeli yer almalıdır. Ağrı kontrolünün başarısında hemşire ve hekimlerin bilgi ve deneyimleri önemlidir. Cerrahi ekipte postoperatif analjezi bilincinin bulunması şarttır (9,10).

Postoperatif ağrı tedavisinde analjezik ajanlar sistemik veya rejyonel olarak uygulanabilir. Sistemik uygulama parenteral (intravenöz, intramüsküler) ve nonparenteral (oral, sublingual, bukkal, rektal, transdermal, inhaler) yollardan olabilir.

Postoperatif ağrı tedavisinde en sık tercih edilen yöntem parenteral uygulamalardır. Parenteral uygulamalardan da intramüsküler uygulama basit ve güvenilir bir yol olmakla birlikte intermittan intramüsküler uygulamalar kanda sürekli ve sabit bir analjezik düzeyi sağlayamadığı için etkin olmamaktadır. Ayrıca hipotermi, hipovolemi ve perfüzyon bozukluğu analjezik ajanın absorpsiyonunu azaltabilir (1,8,9).

İntravenöz uygulama erken postoperatif dönemde hızlı ağrı kontrolü için sıklıkla tercih edilmesine rağmen analjezik ajanların bolus uygulanması solunum depresyonuna neden olabileceğinden dikkatli olunmalıdır. Nonparenteral yöntemlerden oral, sublingual ve bukkal uygulamalar için hasta ile kooperasyon kurulması gerekmektedir. Erken postoperatif dönemde kooperasyon kurulması güç olabilir. Bu nedenle bu yollar postoperatif ilk 24 saatte tercih edilmezler. Rektal yol sıklıkla kronik ağrı tedavisinde kullanılmaktadır. Transdermal yollar kullanım kolaylığı ve yeterli analjezi sağlaması nedeniyle son yıllarda özellikle kronik ağrılı durumlarda tercih edilen bir yoldur (8-10).

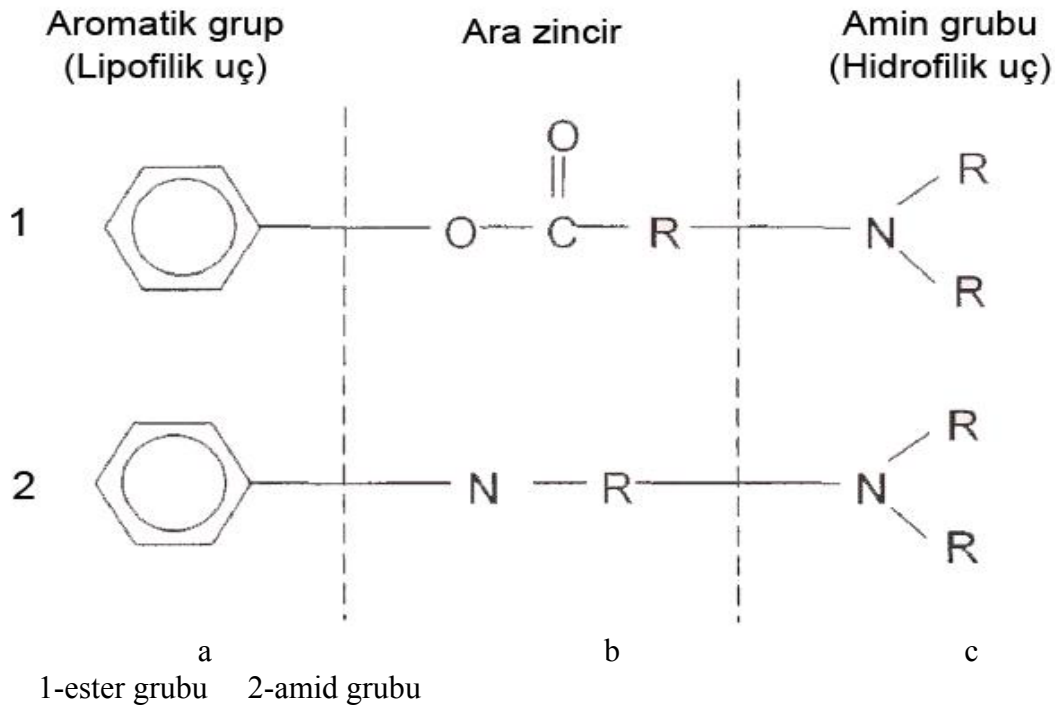
Rejyonel uygulama bilinç kaybına yol açmadan vücudun belirli bölgelerindeki sinir iletisinin ve ağrı duyusunun ortadan kaldırılmasını amaçlar. Postoperatif analjezi amacıyla cerrahi insizyona lokal anesteziyle infiltrasyon, periferik sinir ve pleksus blokları ve santral bloklar (spinal/epidural) kullanılabilir (1,9,10).

Artroskopik cerrahi geçiren hastaları erken taburcu edebilmek ve postoperatif dönemde etkin bir analjezi sağlayabilmek amacıyla operasyon sonrası intraartiküler olarak lokal anestezi madde uygulanması artış göstermektedir (11).

2.6. Lokal Anestezi

Uygun yoğunlukta sinir lifleriyle temas ettiklerinde, impuls iletimini sinir lifi veya hücrelerinde hiçbir hasar oluşturmadan geçici olarak bloke eden ilaçlardır (1).

Halen kullanılmakta olan lokal anestetiklerin hepsi, yağda eriyen alkaloidlerin, suda eriyen tuzları olup şu formülü taşımaktadırlar:



Şekil 1. Lokal anestetiklerin genel biyokimyasal formülü.

- Hidrofilik grup: (+) yüklü olup genellikle tersiyer veya sekonder aminden oluşan hidrofilik bir halkadan oluşur. Prilokain dışındakiler tersiyer yapıdadır.
- Ara zincir: Genellikle iki veya üç karbonlu bir alkol ya da karboksilik asit grubudur. Lokal anesteziğin ester veya amid grubu olarak adlandırılması bu yapıya dayanır.
- Lipofilik grup: (-) yüklü olup moleküle lipofilik özellik veren karbonil grubu içeren ansatüre bir aromatik halkadan oluşur (Şekil 1) (1).

Noniyonize formlarıyla diffüze olup, iyonize formlarıyla sinir kılıfı ve membranı geçerek iletimi bloke ettikleri kabul edilir (1).

2.6.1. Lokal Anesteziklerin Kimyasal Yapılarına Göre Sınıflandırılması

1. Ester grubu lokal anestezikler: Kokain, prokain, klorprokain, tetrakain, benzokain.
2. Amid grubu lokal anestezikler: Lidokain, bupivakain, etidokain, dibukain, prilokain, mepivakain, ropivakain, levobupivakain.

Kimyasal stablité, metabolizma ve allerjik potansillerindeki farklar, yukarıdaki iki gurup arasındaki temel farklılıklardır. Ester bağı esterazlarca hızlıca hidrolize edilirken, amid bağı karaciğerde mikrozomal enzimlerce yıkılmaktadır. Amid gurubu ilaçlar ester tipte olanlara göre çok daha stabildir. Ester tipi lokal anestetiklerin metabolizması sonucu ortaya çıkan para-aminobenzoik asit (PABA) az da olsa allerjik reaksiyonlara yol açabilmektedir.

3. Alkoller: Etil alkol, aromatik alkoller.
4. Diğerleri: Kompleks sentetik bileşikler, kinolon deriveleri (1).

2.6.2. Lokal Anestetiklerin Etki Mekanizmaları:

Membran stablizasyonu sağlayarak etki ederler. İstirahat potansiyeli devam ederken uyarılara karşı cevap oluşumunu inhibe ederler. Lokal anesteziklerin hücre membranındaki etkileri üç ayrı teoriyle açıklanmaktadır.

a) Spesifik reseptör teorisi: Sinirde membran potansiyelindeki değişiklikler sodyum (Na^+) ve potasyum (K^+) iyonlarının protein yapısındaki hücre membranı içinde bulunan özel kanalların içinden geçisine bağlıdır.

Lokal anestezikler muhtemelen Na^+ kanallarında bulunan spesifik reseptörlerine bağlanarak Na^+ geçisini inhibe ederler.

b) Yüzeysel yük teorisi: Bu teoriye göre lokal anestezik molekülü noniyonize lipofilik aromatik yüksüz ucu ile membrana bağlanır. Katyonik iyonize hidrofilik yüklü ucu ise ekstrasellüler sıvıda kalır. Bu durumda membranın dış yüzeyindeki negatif yükleri nötralize eder ve membran potansiyeli artar.

c) Membran ekspansiyonu teorisi: Bu teoriye göre, noniyonize (lipofilik) lokal anestezik molekülü, membrandaki lipid moleküllerin hareketlerini artırır ve membranda ekspansiyona neden olur (12).

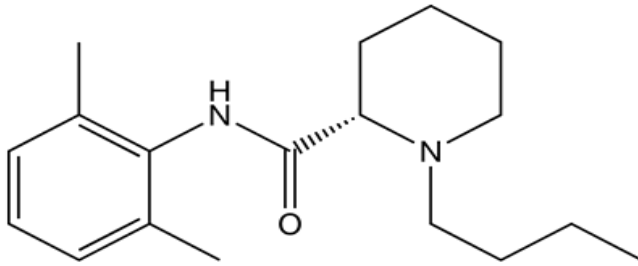
2.6.3. Metabolizma ve Atılımları

Ester grubu lokal anestetikler; plazmada psödokolinesteraz tarafından hızla hidroliz edilerek inaktif metabolitlere dönüşür. Atipik plazma kolinesterazı bulunan homozigot olgular ester grubu ajanların çok yavaş metabolize eder, kan seviyesi kolaylıkla yükselen bu olgularda sistemik toksik reaksiyon olasılığı artmıştır.

Amid grubu lokal anestetikler; karaciğer mikrozomal enzimleri tarafından hidrolize edilir. Karaciğer hastalığı olanlarda amid tipi lokal anestetiklerin metabolizması azalır ve kan seviyeleri rölatif olarak yükselir, bu nedenle karaciğer hastalarında sistemik toksik etki ihtimali artar. Prilokain metabolizması o-toluidine oluşumuna neden olur, bu da Hb' ni ferrik şekle (Hb+3) okside ederek methemoglobinemi oluşturabilir (1,3).

2. 7. Levobupivakain:

Levobupivakain, bupivakain'in saf S (-) enantiomeri olan uzun etkili amino amid yapıda bir lokal anestetikdir. Kimyasal adı (S)-1-butil-2-piperidylformo-2', 6'xylidide hidroklorid ve molekül formülü $C_{18}H_{28}N_2O \cdot HCl$ 'dir. Kimyasal yapısı Şekil 2'de görülmektedir (13,14).



Şekil 2. Levobupivakainin açık kimyasal formülü.

Bütün lokal anestetik ajanlarla olduğu gibi, levobupivakain nöron membranlarında voltaja duyarlı Na⁺ iyon kanallarının blokajıyla etki göstererek sinir impulslarının iletilmesine engel olmaktadır. Levobupivakain ile duyu ve motor blok ayırımı belirgindir ve epinefrin ile etkinin uzatılmasına ihtiyaç göstermez (14).

İnaktif durumdaki sodyum kanallarını daha az bloke ettiği için bupivakaine göre kardiyovasküler sistem üzerinde daha az toksik etkiler oluşturmaktadır. Her iki ilaç aynı dozda uygulandıkları zaman levobupivakainin, maksimal depolarizasyon oranını düşürme, elektrokardiyogramda QRS aralığını genişletme ve aritmojenik potansiyeli daha düşük olduğu için kardiyovasküler sisteme yan etkileri daha düşüktür (14).

Levobupivakain solüsyonunun pH'sı 4,0-6,5 olup moleküler ağırlığı 324,9 kDa ve pKa'sı 8,09'dur. Terapötik uygulamayı takiben levobupivakainin plazma konsantrasyonu doza ve uygulama yoluna bağlı olup uygulama yerindeki emilim dokunun vaskülaritesi ile ilişkilidir. Levobupivakain yüksek oranda (> % 97) proteine bağlanır ve intravenöz uygulamayı takiben volüm dağılımı 67 litredir. Eliminasyon yarı ömrü 3,3 saattir. Ana metaboliti olan 3-hidroksi levobupivakain, glukronik asidli ve sülfat esterli konjugatlara çevrilir ve idrarla atılır. Böbrek yetmezliğinde levobupivakain plazmada birikmediği halde idrarla atılan metabolitleri birikebilir. İlaç sitokrom P450 (CYP) sistemi, primer olarak da CYP1A2 ve CYP3A4 izoformları tarafından yaygın biçimde metabolize edilir ve sonra idrar (48 saat içinde % 71) ve feçes (% 24) ile atılır. Levobupivakain plasentayı geçer (15-18).

Epidural anestezi için %0.5-0.75'lik solüsyondan 10-20 ml, sezaryanda %0.75'lik solüsyondan 20-30 ml, periferik sinir bloğunda %0.25-0.5'lik solüsyondan 0.4 ml/kg (30 ml), oftalmik cerrahide %0.75'lik solüsyondan 5-15 ml, lokal infiltrasyon için %0.25'lik solüsyondan 60 ml ve postoperatif ağrı tedavisinde % 0.125-0.25'lik solüsyondan 4-10 ml/saat hızda epidural infüzyon (maksimum doz: 570 mg/24 saat) şeklinde kullanılır (16).

Levobupivakainin klinik çalışmalarda rapor edilen yan etkileri sırasıyla şöyledir; hipotansiyon (%31), bulantı (%21), postoperatif ağrı (%18), ateş (%17), kusma (%14), anemi (%12), kaşıntı (%9), ağrı (%8), baş ağrısı (%7), konstipasyon (%7), baş dönmesi (%6) ve fetal distres (%5) (16).

Santral sinir sisteminde iyon kanal blokajı inaktif durumdakilerde daha az olduğu için daha az deprese edici etki ve daha düşük konvülsojenik durum oluşturmaktadır. Gönüllülerde yapılan çalışmalarda santral sinir sistemi toksisite riskinin levobupivakainde bupivakaine göre daha az olduğu gösterilmiştir. Hayvan çalışmalarında konvülzyon ve apne oluşturma olasılığının daha düşük olduğu gösterilmiştir (19-21).

Levobupivakainin vazokonstrüktör etkisinin daha çok oluşu, ortaya çıkan duysal bloğun daha uzun sürmesini ve santral sinir sistemi toksisitesinin daha düşük olmasını açıklamaktadır (22).

Etki süresi doz bağımlıdır ve anestezik tekniklere göre farklılık gösterir. Epidural, periferik sinir bloğu (supraklavikuler, aksiller, brakial pleksus), lokal infiltrasyon ve peribulber yollardan verilen dozları içeren karşılaştırmalı çalışmalarda, levobupivakainin anestezik ve/veya analjezik etkilerinin aynı dozlardaki bupivakain ile büyük ölçüde benzerlikler gösterdiği belirtilmiştir. Ancak, mevcut prelinik güvenilirlik ve toksisite

verileri bupivakain karşısında levobupivakain için bir avantajın olduğunu göstermektedir (13,22-24).

2.8. Tavşan Eklem Anatomisi

Diğer canlılarda olduğu gibi tavşanlarda da kemikler birbirleriyle hareketli veya hareketsiz, kıkırdaklı veya kıkırdaksız eklemler vasıtasıyla bağlantı halindedir. Hareketsiz (sinartrosis) ve hareketli (diartrosis) olmak üzere tavşanda iki tip eklem bulunmaktadır. Bunlardan birincisinde hareket ya yoktur ya da en azından aşırı sınırlandırılmıştır. Sinartrosis tipi eklem tamamen ligamentlerden oluşan bir bağlantı olabilir ve sindesmosis olarak ayrı bir eklem sınıfını oluşturabilir. Sindesmosise karpal ve tarsal kemiklerin kendi aralarında oluşturdukları eklemler örnek verilebilir. Sindesmosisin de özel bir tipi olan stura, kafa kemikleri arasında bulunur ve eklem içinde çok az fibrotik bir dokudan başka bir şey bulunmayabilir. Eklem aralığında fibrokartilajdan yapılmaya ayrı bir doku ise 3 yerde bulunur; temporomandibuler eklem, simphysis pubis ve discus intervertebralis (25).

Hareketli bir eklem için iç yüzeyi eklem yastık görevi gören eklem kıkırdağı ile kaplıdır ve kıkırdağın içinde bulunan eklem kapsülünün içi sinoviya denilen vizköz ve kayganlığı sağlamaya yarayan eklem sıvısı ile doludur. Sinoviya eklem kapsülünün sinoviyal yaprağından salgılanır. Eklem gücü büyük oranda kapsüle bağlıdır ama çoğu eklem tipinde kapsül ligamentlerle desteklenmektedir. Daha kompleks eklemlerde (örneğin; diz gibi) eklem içinde de bağlar bulunabilmekte ve kemikleri birbirlerine bağlayabilmektedir. Çeşitli eklem ligamentleri kemiklerin serbest hareketine izin verir, ama fonksiyonel ihtiyaçlara göre eklem yapısına da bağlı olarak eklem tek düzlemde veya çok düzlemde hareketler gerçekleştirebilir (25).

2.8.1. Tavşan diz eklemi anatomisi

Tavşan diz eklemi, femorotibial eklem (kondillerle femoral ve tibial kemikler arasındaki), femoropatellar eklem (femoral kemiğin trokleası ile patellar kemik arasındaki) ve proksimal tibiofibular eklemlerin (tibianın kondilus lateralis ve kaput fibulae arasındaki) birlikte oluşturdukları ortak bir eklemdir. Femurun ve tibianın kondilleri arasındaki bu uyumsuz eklem uyumu menisküslerle sağlanmaktadır. Artiküler kapsülün içinde kemiklerin birbiri ile sürtünmesini azaltan sinoviyal sıvı bulunur (26).

Artiküler kapsül eklemi tamamen saran konnektif bir dokudan oluşmuştur. Artiküler kapsül yapı ve fonksiyon olarak birbirinden farklı fibröz membran ve sinoviyal membran adı verilen 2 yapaktan oluşmuştur. Fibröz membran hem menisküslerin konveks kenarına

hem de eklem kapsülünün başlangıç noktasına bağlanır ve periost olarak devam eder. Üstten patellar retinakula ile devamlı, alttan ise kaudal krusiate ligament ve lateral meniskusun meniskofemoral ligamenti ile bağlantılıdır (26).

Sinoviyal membran kondil başları arasındaki tüm alanı kapsar. Krusiate ligament eklem ortasından girerek ve sinoviyal membrandan geçer ve eklem kavitesini mediyal ve lateral olarak ikiye ayırır (26).

Eklem kapsülü: kapsül sinoviyal ve fibröz olmak üzere iki yapraklıdır. Sinoviyal membran eklem yüzeyini kaplayan kaygan ince bir tabakadır. Fibröz membran ise; kollajen fiber yapıdadır ve aynı zamanda eklemi infrapatellar yağ dokudan da ayırır. Eklem kapsülü femura, tibiaya ve patellaya yapışır ve periosteum olarak devam eder (26).

Eklem kavitesi, kraniyal femoropatellar kompartman, lateral femorotibial kompartman ve mediyal femorotibiyal kompartman olarak 3 kompartmana ayrılır ve bu kompartmanlar birbirleriyle bağlantılıdır (26).

Eklem kemiklerin birbiri ile temas halindeki yüzeyleri hiyalin özellik gösteren bir kıkırdak doku ile örtülüdür ve bu kıkırdak doku eklem katılan kemik yüzeylerin birbiri ile sürtünmesini azaltmakla görevlidir (26).

2.9. Kıkırdak doku

Yetişkinlerde kıkırdak dokusu kemiklerin eklem yüzeylerinde, trakea'da, bronşlarda, burun'da, kulaklarda, larinks'de ve intervertebral disklerde bulunur. Kıkırdak dokusu hücreli olmayan komponentten zengindir ve kan damarları ile sınırlardan yoksundur. (27,28).

Kıkırdak dokusunun 3 farklı tipi tanımlanmıştır;

1-Hiyalin kıkırdak

2-Elastik kıkırdak

3-Fibroz kıkırdak.

Hiyalin kıkırdak; organizmadaki kıkırdak yapısının büyük bölümünü oluşturur. Kemiklerin eklem yüzeylerinde, kaburga kemiklerinin iç yüzlerinde, larinks'te, trakea'da ve bronş ağacında bulunur. Hiyalin kıkırdak ayrıca; bebeklerde ve gelişme çağındaki çocukların epifiz bölgelerinde de bulunur. Mezenkimal doku kökenli olan eklem kıkırdağının yapısında hiyalin kıkırdak bulunmaktadır (29).

Elastik kıkırdak; dış kulak yolunda, dış meatus'un duvarlarında, östaki borusunda, epiglottis'te ve larinks'in bir bölümünde bulunur. Elastik kıkırdağın esas fonksiyonu, lümenleri çevirerek onlara esneklik sağlamaktır.

Fibroz kıkırdak ise intervertebral disklerin anülüs fibrözlerinde, simfizis pubis'te ve geniş tendonlar ile büyük eklemlerdeki eklem kıkırdakları arasındaki bağlantıda bulunur. (29).

2.9.1. Eklem Kıkırdağı

Eklem kıkırdağının görevi, diartrodial (keseli) eklemlerde ağrısız ve rahat hareket sağlamak amacıyla sürtünmesi az, aşınmaya dayanıklı bir yüzey sağlamaktır. Hücreden fakir, lenfatik ve vasküler yapılardan yoksun ancak kondrositler tarafından üretilmiş bol miktarda ekstrasellüler matriks içeren bir yapıya sahiptir (30). Kıkırdak pH'sı 7,4'tür (31).

Eklem kıkırdağı; hayatımız boyunca sürekli olarak mekanik streslere maruz kalır ki; bunlar, kıkırdak dokusunun sağlıklı kalması için gerekli uyarılardır (32). Yük taşımayan kıkırdak incelik ve yumuşak. Yük taşıyan eklem yüzey alanlarındaki kıkırdak dokusu, daha kalın ve mekanik olarak daha güçlüdür. Kıkırdak dokusu; farklı yüklenme şekillerine göre, metabolik değişikliklerle uygun cevabı verir (33).

2.9.2. Eklem Kıkırdağının Histolojisi

Eklem kıkırdağı; kondrositler, su ve hücre dışı matriks bileşenlerinden oluşmaktadır (Tablo 1) (31).

Tablo 1. Eklem kıkırdağının yapısal bileşenleri

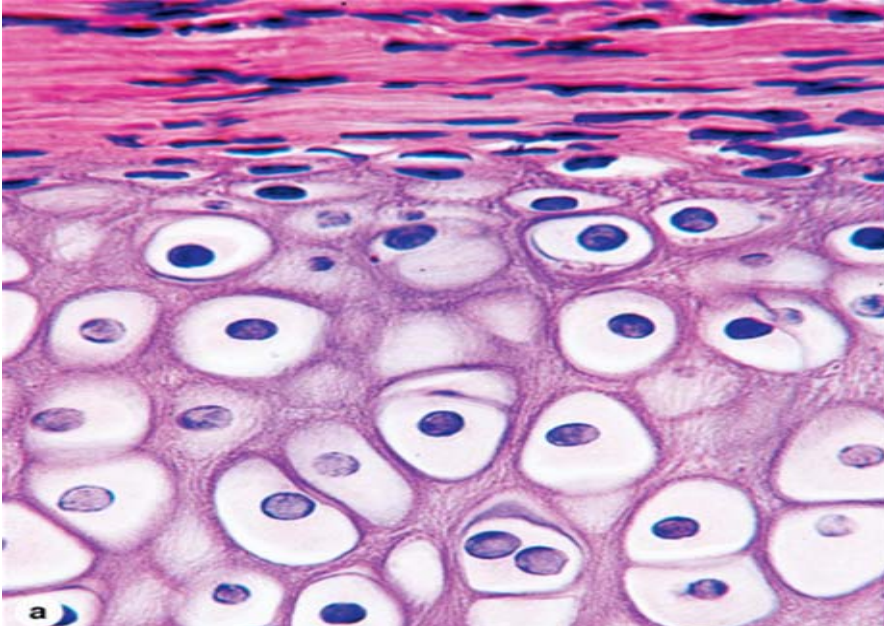
Hücre dışı matriks	
-Su	%65-80
-Kollojen	%10-20
-Proteoglikan	%10-15
-Diğer bileşenler (Adhesivler ve yağlar)	<5

2.9.3. Kondrosit Yapı ve Fonksiyonları

Kondrositler, kıkırdağın yapısal hücreleridir ve encondral kemikleşmede önemli bir rol oynadıkları düşünülmektedir (34). Kondrositler enerjisini sinovyal sıvıdan hücre dışı matrikse difüzyon yolu ile gelen glukozu kullanarak anaerobik glikoliz ile sağlarlar.

Kondrositler, bir matriksle çevrili laküna içine yerleşik hücrelerdir. Kıkırdağın yüzeyinde yassılaştırmış, daha derin bölgedekiler ise yuvarlak şekildedir. Yuvarlak şeklindeki hücreler tek olarak ya da kondronlar içinde birkaç tanesinin kümelenmesi şeklinde bulunurlar (Resim 1). Küme oluşturdukları zaman bunlara izogen gruplar denir.

Kondrositler belirgin nükleoluslu, iri bir nükleusa sahiptir. Genç kondrositler açık boyanan sitoplazmaya, bol mitokondriye, geniş bir granüllü endoplazmik retikuluma, iyi gelişmiş golgi kompleksine ve bol glikojene sahipken; yaşlı kondrositlerin, aktivitesi daha düşük olup, organellerinde belirgin azalma vardır. Ancak bu hücrelerde serbest ribozom boldur, kondroblastlara dönüşebilme durumunda aktif protein sentezi yaparlar. Yapısında bulunan endoplazmik retikuluma ve iyi gelişmiş Golgi kompleksi ile Tip2 kollajen, proteoglikanlar, hylüronik asit, kondronektin, kırıkta yıkım enzimleri (metalloproteinazlar) ile yıkım önleyici enzimlerin(metalloproteinaz doku inhibitörü) sentezlerler (35,36).



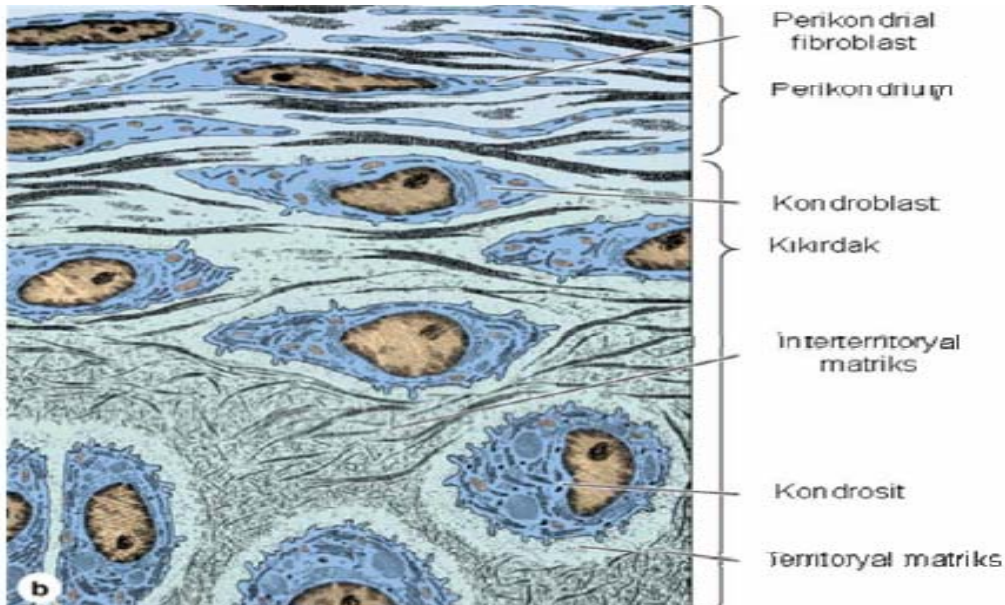
Resim 1. Kondrositlerin laküna içindeki yerleşimleri.

Perikondrium; kırıkta çöreyen bağ dokusudur. Tip 1 kollajenden zengindir. Perikondriumda bulunan hücreleri fibroblastlardan ayırt etmek zordur. Bunlar, kırıkta oluşumu sırasında yeni hücre kaynağı olarak iş görür. Matriksi, sentezleme kapasitesindeki hücresel bir iç tabaka ile fibriler bir dış tabakadan oluşur. Dıştaki fibrilli tabaka mekanik destek, koruma ve diğer yapılara tutunmayı sağlarken; içteki hücresel tabaka kırıkta büyümesi sırasında yeni kırıkta hücrelerini oluşturur. Bu yüzden kondrojenik tabaka olarak da bilinir. Perikondrium vasküler bir tabaka olmasının yanında sinir ve lenf damarında bulunur; kan damarlarının taşıdığı besinler kırıkta hücrelerini besler. Kırıkta perikondriyuma sahip olmadığı alanlarda (özellikle eklem yüzeyi) kırıkta hücreleri eklem yüzeyini yıkayan sinovial sıvıdan beslenir (35).

Kondrositleri çevreleyen ekstrasellüler matriks 3 bölgeye ayrılır (Resim 2).

1. Perisellüler matriks; her bir kondrositi çevreler,
2. Teritoryal matriks; bir tek hücre ya da kondronun perisellüler matriksini çevreler. 50µm genişliğindeki bir bant şeklindedir ve kondroidin sülfatça zengin olduğu için periodik asid schiff pozitif (PAS(+)) boyanır. Bu matriksin dışı ise Tip II kollajence zengin, proteoglikanlarca fakirdir.
3. İnterteritoryal matriks; kıkırdığın büyük kısmını oluşturur ve dokunun yapısal özelliklerini verir ve dokuyu korur.

Perisellüler ve teritoryal matriks kondrositlerin interteritoryal bölgeye yapışmasını, yük altında hücrelerin hasardan korunmasını ve mekanik sinyallerin hücrelere ulaşmasını sağlar (35,37,38).



Resim 2. Kondrositleri çevreleyen ekstrasellüler matriks

Kondrositler esas olarak iki işlev yapmaktadır. Kıkırdak dokusunun esas hücresel bölümünü oluştururlar ve endokondral kemikleşme sürecinde, kemik oluşumunda önemli bir rol oynamaktadırlar (39-41).

Kondrosit fonksiyonları hormon bağımlıdır. Glikozaminoglikan sentezi tiroksin, büyüme hormonu ve testosteron ile artarken; steroid, hidrokortizon ve östrodiol ile azalır. Kıkırdak büyümesi hipofizden salınan somatotropin ile olmaktadır. Bu hormon kıkırdak üzerine direkt etkisi yoktur. Etkisini karaciğerden salınan insülin benzeri büyüme faktörü (IGF-1) ile yapar (42).

2.9.4. Hücre Dışı Matriks

Su: Eklem kıkırdağının yaş ağırlığının %65-80'ini oluşturur. Bu durum kıkırdağın sıkıştırma ve zorlamalara karşı neden dirençli olduğunu ortaya koyar. Eklem kıkırdağındaki su dağılımı homojen değildir, derin bölgelerde %65 iken yüzeysel bölgelerde %80'dir (31,43).

Kollajen: Eklem kıkırdağının yaş ağırlığının %10-20'si iken, kuru ağırlığının %50'sini oluşturur. Eklem kıkırdağı 7 farklı tip kollajen içerir. Tip 2, 9, 11 temel yapıyı oluştururken küçük oranlarda da tip 3, 6, 12, 14 bulunur (42,44).

Proteoglikan: Eklem kıkırdağının yaş ağırlığının %10-15'idir. Proteoglikanlar glikozaminoglikan' lar (GAG) olarak bilinen alt ünitelerden oluşur ve kondrositler tarafından yapılarak ekstrasellüler matrikse salgılanırlar. Bir proteoglikan monomeri, bir merkez (kor) proteinden ve buna kovalent olarak bağlanmış bol miktardaki GAG (kondroidin- 4 sülfat, kondroidin-6 sülfat ve keratan sülfat) oluşur. (Şekil 4) Keratan sülfat miktarı yaşla birlikte artarken, Kondroitin -4-sülfat konsantrasyonu yaşla birlikte azalır ve Kondroitin-6-sülfat konsantrasyonu yaşla birlikte değişmez. Kompresif güç sağlarlar (43).

GAG; proteoglikan aggrekan molekül oluşturmak için, protein çekirdeğe bir şekerle birleşerek ağ yapmak zorundadır. Aggrekan molekülü; 205 kilodalton (kDa) molekül ağırlığında olup içeriğinin %87 kondroitin sülfat, % 6 keratan sülfattır. Kemiklerde bulunmaz. Hiyalüronan ile etkileşim içindedir ve yüksek osmotik basınçtan sorumludur. Bağlantı proteinleri (Link protein); glikoprotein yapıda olup 45 kDa molekül ağırlığındadır ve aggrekan molekülleri ile hyaluronik asiti bağlar. Hiyalüronan ise yüksek moleküler kütleli polisakkariddir. Glukoronik asit ve N-asetil glukozamin'in ko-polimer(yardımcı polimer)idir. Dokuların birçoğunda bulunur. Hücrelerin plazma membranlarında sentezlenir. Yüksek turn-over oranına sahiptir. Doku gelişmesi ve farklılaşması sürecinde önemli role sahiptir. Su ve plazma proteinleri dengesinde rol oynar (45).

2.9.5. Eklem Kıkırdağının Özellikleri

Eklem kıkırdağı; tabakalar halinde yerleşmiş bir yapıya sahiptir. Yetişkinlerde eklem kıkırdağı genellikle hücresiz olmakla birlikte, toplam kıkırdak dokunun yaklaşık %2'sini hücreler oluşturmaktadır. Küçük yaşlarda yoğun olan hücre yoğunluğu, yaşla birlikte azalma gösterir, kıkırdak daha baskın hale geçer. Bu azalma 20-30 yaşlar arasında pik yapar ve hücre yoğunluğunun en az olduğu dönem bu yaşlar arasındaki dönemdir. Eklem kıkırdağı için en önemli hücresel kaynak kondrositlerdir. Bütün kondrositler dar bir hücresel bölgeden salınır (46).

Her ne kadar hyalin kıkırdak yapısına sahip olsa da, eklem kıkırdağı diğer hyalin kıkırdaklardan (nazal ya da trakea kıkırdakları gibi) ayıran bazı özellikleri vardır. Diğer hyalin kıkırdak yapılarında bulunmayan kalsifiye kıkırdaktan başlayarak eklem yüzeyine doğru dikey ilerleyen ve yüzeyde bükülerek paralel seyreden Tip II kollajen lifleri organizasyonuna ve bu liflerin arasında kolonlar halinde yerleşmiş sferik hücreler ile yüzeyde yassılaştırmış kondrositler şeklindeki bir mimariye sahiptir. Bu mimari, eklem yükünün taşınabilmesi için özgün bir yapıdır (46).

Eklem kıkırdağı; hücrel morfoloji, biyomekanik bileşim ve yapısal özellikler bakımından birbirinden farklı olan dört tabakadan oluşmaktadır: Yüzeyel tabaka, orta tabaka, derin tabaka ve kalsifiye olmuş kıkırdak tabaka. Derin tabaka ile kalsifiye olmuş kıkırdak tabaka arasında “tidemark” adı verilen bir geçiş bariyeri bulunmaktadır (47,48).

Yüzeyel tabaka, sinoviyal sıvı ile temas halindedir. Yüzeyel tabaka ile orta tabaka arasında hücre yoğunluğu daha azdır. Orta tabakanın histomorfolojik yapısı incelendiğinde, daha tipik bir hyalin kıkırdak yapısı gözlenmektedir. Orta ile kalsifiye olmuş kıkırdak tabaka arasında derin tabaka yer almaktadır. Kalsifiye olmuş kıkırdak tabakasının damarlanması iyi değildir, bu sebeple re-modeling (yeniden yapılanma) süreci, damarlanması iyi olan alanlardaki kadar iyi gerçekleşmemektedir. Bu kıkırdak tabakası, hücre yoğunluğunun en az olduğu tabakadır. Aggrekan içeriği ve fibril çapı, derin tabakada maksimum seviyededir, kollajen içeriği ise yine derin tabakada en az orandadır. Kalsifiye zondaki kondrositler, genellikle hipertrofik fenotipe sahiptir. Böylece kırık iyileşmeleri sürecindeki farklılaşmalar daha kolay sağlanmaktadır. Hipertrofik hücrelerin bir diğer sonucu da, tip 5 kollajen sentezinin arttırılması ve ekstraselüler matriksin kalsifiye edilmesidir. Kalsifiye kıkırdak ile subkondral kemik arası, düz bir bölgedir. Subkondral trabeküler kemik, bu düz bölgenin hemen altında yerleşmiştir. Subkondral kemiğin yapı ve görünümü, eklem içine ve yoğunluğuna kritik önemde bağımlıdır. Re-modeling ile subkondral kemik yoğunluğu değişebilmektedir. Subkondral trabeküler kemik, doğal yapısında homojen ve izotropik değildir. Subkondral düzlük ve trabeküler kemik, benzer yapılarına rağmen farklı şekilde organize olmuşlardır. Bu sayede mekanik etkilerde farklı yollardan adaptasyon sağlamaktadırlar (47,48).

Yüzeyel tabaka yüksek konsantrasyonda kollajen fibrilleri içerir ve bunlar birbirlerine dik açıda yani eklem yüzeyine paralel düzenlenmiştir. Metabolik aktivitesi düşüktür. Makaslama kuvvetlerine karşı koyar. Orta tabakada kollajen fibrilleri oblik olarak düzenlenmiştir. Bu bölgenin metabolik aktivitesi yüksektir ve daha çok kompresif güçlere karşı koyar. Derin tabakada ise kollajen fibrilleri vertikal yani ekleme dik olarak

düzenlenmiştir. Bu bölge de kollajen boyutları artmıştır ve kompresif güçlere karşı koyar. Tidemark bölgesinde kollajen fibrilleri ilk bölgede olduğu gibi horizontaldır. Bu bölgenin 2 fonksiyonu vardır. Makaslama kuvvetlerine karşı korumak ve bariyer görevi görmek. Tidemark zonu çocuklardan ziyade erişkinlerde daha iyi görünür. Bu bölgeden kıkırdak kökenli eksostoz gelişmez. Kalsifiye bölgenin anahtar komponenti hidroksiapatit kristalleridir. Bu bölge çıpa görevi görmektedir. Yüzeysel bölgeden derin bölgeye inildikçe, kondrosit hacmi artarken, kollajen lifleri eklem yüzeyine dik hale gelir (31,49,50).

Eklem kıkırdağının yüzeysel tabakasında ki kollajen liflerinin yönü mekanik açıdan çok önemlidir. Kıkırdak yüzeyi sivri bir cisimle delindiğinde doku kollajen lifleri boyunca ikiye ayrılır. Bu da bize dokunun mekanik davranışının yöne bağlılığının bir göstergesidir (Tablo 2) (51).

Tablo 2. Eklem kıkırdağı tabakalarının özellikleri (51).

Tabaka	Kalınlık(µm)	Özellik	Kollajen Dizilimi	Fonksiyon
Yüzeysel	40	Metabolik aktivite düşük	Horizontal	Gerilmeye karşı
Orta(Geçiş)	500	Metabolik aktivite yüksek	Oblik	Kompresyona karşı
Derin	1000	Kollajen boyutu	Vertikal	Kompresyona karşı
Tidemark	5	Bariyer	Horizontal	Gerilmeye karşı
Kalsifiye	300	Hidroksiapatit kristalleri	-	Ankor

3. MATERYAL VE METOD

Çalışmaya, Afyon Kocatepe Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulunun 01.03.2011 tarih ve 14 sayılı onayı neticesinde başlandı ve deney Afyon Kocatepe Üniversitesi Veterinerlik Fakültesi, Deney Hayvanları Araştırma ve Uygulama Merkezinde yapıldı.

Çalışmaya sağlık kontrolünden geçirilmiş, 3-4 aylık ve 3-4 kg' yi geçmeyen 24 adet Yeni Zellanda tavşanı dahil edildi. Tavşanlar tıbbi araştırmalarda kullanılmak üzere tavşan yetiştiren özel bir laboratuvardan temin edildi. Tavşanlar rastgele olacak şekilde önce 9 adeti kontrol (K) grubu ve 15 adedi de levobupivakain (L) grubu olarak ikiye ayrıldı.

Çalışmaya başlar başlamaz tüm tavşanların diz eklemleri traş edilerek sterilize edildi, laboratuvar parametreleri için giriş venöz kan örneği alındı. Daha sonra kontrol grubunun sağ diz eklemleri içine 0,25 ml serum fizyolojik (SF), sol diz eklemleri içine ise 0,50 ml SF enjekte edildi. Levobupivakain (L) grubundaki tavşanların, steril koşullar altında, sağ diz eklemlerine 0.25 ml (1,25 mg) levobupivakain sol diz eklemlerine ise 0.50 ml (2,5 mg) levobupivakain enjekte edildi (Resim 3).



Resim 3. İnsulin enjektörü ile intraartiküler levobupivakain enjeksiyonu.

Enjeksiyonları izleyen 1. Günde (24. Saat) K grubu rastgele K1, K2 ve K3 olarak 3'erli 3 gruba ayrıldı. Yine aynı şekilde L grubu da rastgele L1, L2 ve L3 olarak 5'erli 3 gruba ayrıldı. 1. gün, K1 ve L1 gruplarında bulunan tavşanlara 3-5 mg/kg xylazine im yolla uygulanarak sedatize edildi. Ardından 45 mg/kg dozda im ketamin verilip, spontan

solunum korunarak genel anesteziye alındı. Genel anestezi altındaki tavşanların sağ ve sol diz eklemleri steril şartlarda açılarak eklem kıkırdağından histopatolojik inceleme için örnek alındı (Resim 4).



Resim 4. Kıkırdak ve doku örneklerinin alınışı.



Resim 5. Eklem tekniğine uygun bir şekilde sütürlü edilerek kapatılması.

2. gün (48. saat) K2 ve L2 gruplarındaki tavşanlara 3-5 mg/kg xylazine im yolla uygulanarak sedatize edildi. Ardından 45 mg/kg dozda im ketamin verilip, spontan solunum korunarak genel anesteziye alındı. Genel anestezi altındaki tavşanların sağ ve sol diz eklemleri steril şartlarda açılarak eklem kıkırdağından histopatolojik inceleme için örnek alındı (Resim 4).

Daha sonra eklemler tekniğine uygun bir şekilde suture edilerek kapatıldı (Resim 5).

Çalışmanın 10. gününde K3 ve L3 grubundaki tavşanlara 3-5 mg/kg xylazine im yolla uygulanarak sedatize edildi. Ardından 45 mg/kg dozda im. ketamin verilip, spontan solunum korunarak genel anesteziye alındı. Genel anestezi altındaki tavşanların sağ ve sol diz eklemleri steril şartlarda açılarak eklem kıkırdağından histopatolojik inceleme için örnek alındı (Resim 4).

Daha sonra eklemler tekniğine uygun bir şekilde suture edilerek kapatıldı (Resim 5).

İşlemleri sona eren her tavşan letal doz (150 mg/kg) thiopental verilerek kurban edildi.

Histopatolojik yöntem: Operasyon sırasında alınan kemik ve kıkırdak dokular takip kasetlerine konulup Nicoll boya yöntemine göre dekalsifiye solusyonuna alındı (52). İki güne bir tespit solusyonları değiştirilen dokular kontrol edilerek kıkırdak kıvamına geldiklerinde %10'luk nötr formol solusyonuna alınarak bir gün tutuldu. Daha sonra bir gün akarsuda yıkanan dokular bilinen rutin yöntemler ile doku takibi yapılarak parafin ile bloklandı. Bloklanan dokular 5µm kalınlığında kesitleri alınarak Hematoksileneosin ile boyandı (52). Boyanan preparatlar ışık mikroskopunda kemik doku, kıkırdak doku, osteosit, osteoblast, epifiz deki değişimler açısından semi kantitatif yöntemle dokuların hangi gruptan alındığını bilmeyen 2 ayrı patolog tarafından değerlendirildi.

Preparatların incelenmesinde kıkırdak dokudaki yıkımlanma semi kantitatif yöntemle sınıflandırıldı. Bu yönteme göre;

Tablo 3. Eklem yıkımlanmasının sınıflandırılması.

Yıkımlanma ve şiddeti	Grade
Yıkımlanma yok (-): Normal	1
Yıkımlanma hafif şiddette Y(+)	2
Yıkımlanma orta şiddette Y(++)	3
Yıkımlanma şiddetli Y (+++)	4

Diğer yandan enjeksiyon gününde tüm tavşanlardan, enjeksiyondan sonraki 1. gün (24. saat) K1 ve L1 gruplarından, ikinci gün (48. saat) K2 ve L2 gruplarından ve onuncu gün K3 ve L3 gruplarından kan örneği alınarak serumları çıkartıldı ve eksi 18 derecede saklandı. Daha sonra alınan kan örneklerinde tavşan-IL1, tavşan-TNF- α , tavşan-CRP ve tavşan-IL6 çalışıldı.

Tavşan-TNF- α Ölçümü:

Tavşan-TNF- α , ELİSA yöntemi ile çalışan CUSABIO marka kit kullanılarak (kat no: CSB-E06998Rb) ölçüldü. İlk olarak anti- tavşan-TNF- α antikolarıyla kaplanmış kuyucuklara 100 μ l Standart, Blank ve tavşan numuneleri kendilerine karşılık gelen kuyucuklara eklendi ve 2 saat 37 santigrad derecede inkübasyona bırakıldı. İnkübasyon sonrasında kuyucuklar boşaltılarak, 100 μ l Biotin ile işaretli anti- tavşan-TNF- α antikoru kuyucuklara eklenerek 1 saat 37 santigrad derecede inkübasyona bırakıldı. İnkübasyon ve yıkamanın ardından 100 μ l Horse Radish Peroksidaz (HRP)-avidin konjugatı kuyucuklara ilave edildi ve 1 saat 37 santigrad derecede inkübasyona bırakıldı. İkinci yıkamanın ardından, 90 μ l Tetra Metil Benzidin (TMB) substrat solüsyonu kuyucuklara eklenerek enzim-substrat reaksiyonu gerçekleşmesi sağlandı. 37 santigrad derecede 15-30 dk'lık bir inkübasyondan sonra reaksiyon 50 μ l Stop solüsyonu (asidik solüsyon) eklenerek durduruldu. Meydana gelen sarı rengin absorbansı 450 nm dalga boyunda spektrofotometrik olarak ölçüldü. Absorbanslar tavşan-TNF- α konsantrasyonuyla doğru orantılıydı. Standart tavşan-TNF- α konsantrasyonlarına karşılık gelen absorbans değerleri ile standart eğrisi çizildi. Bu standart eğri kullanılarak numunelerin tavşan-TNF- α konsantrasyonları pg/ml cinsinden hesaplandı.

Tavşan-IL-6 Ölçümü:

Tavşan-IL-6, ELİSA yöntemi ile çalışan CUSABIO marka kit kullanılarak (kat no:CSB-E06903Rb) ölçüldü. İlk olarak anti-tavşan-IL-6 antikolarıyla kaplanmış kuyucuklara 100 μ l Standart, Blank ve tavşan numuneleri kendilerine karşılık gelen kuyucuklara eklendi ve 2 saat 37 santigrad derecede inkübasyona bırakıldı. İnkübasyon sonrasında kuyucuklar boşaltılarak, 100 μ l Biotin ile işaretli tavşananti-IL-6 antikoru kuyucuklara eklenerek 1 saat inkübasyona bırakıldı. İnkübasyon ve yıkamanın ardından 100 μ l HRP-avidin konjugatı kuyucuklara ilave edildi ve 1 saat 37 santigrad derecede inkübasyona bırakıldı. İkinci yıkamanın ardından, 90 μ l TMB substrat solüsyonu kuyucuklara eklenerek enzim-substrat reaksiyonu gerçekleşmesi sağlandı. 37 santigrad derecede 15-30 dk'lık bir inkübasyondan sonra reaksiyon, 50 μ l Stop solüsyonu (asidik solüsyon) eklenerek durduruldu. Meydana gelen sarı rengin absorbansı 450 nm dalga boyunda spektrofotometrik olarak ölçüldü.

Absorbanslar tavşan-IL-6 konsantrasyonuyla doğru orantılıydı. Standart tavşan-IL-6 konsantrasyonlarına karşılık gelen absorbans değerleri ile standart eğrisi çizildi. Bu standart eğri kullanılarak numunelerin tavşan-IL-6 konsantrasyonları pg/ml cinsinden hesaplanır.

Tavşan-IL-1 Ölçümü:

Tavşan-IL-1, ELİSA yöntemi ile çalışan CUSABIO marka kit kullanılarak (kat no: CSB-E06896Rb) ölçüldü. İlk olarak anti- tavşan-IL-1 antikolarıyla kaplanmış kuyucuklara 100 µl Standart, Blank ve tavşan numuneleri kendilerine karşılık gelen kuyucuklara eklendi ve 2 saat 37 santigrad derecede inkübasyona bırakıldı. İnkübasyon sonrasında kuyucuklar boşaltılarak, 100 µl Biotin ile işaretli anti-tavşan-IL-1 antikorlu kuyucuklara eklenerek 1 saat 37 santigrad derecede inkübasyona bırakıldı. İnkübasyon ve yıkamanın ardından 100 µl HRP-avidin konjugatı kuyucuklara ilave edildi ve 1 saat 37 santigrad derecede inkübasyona bırakıldı. İkinci yıkamanın ardından, 90 µl TMB substrat solüsyonu kuyucuklara eklenerek enzim-substrat reaksiyonu gerçekleşmesi sağlandı. 37 santigrad derecede 15-30 dk'lık bir inkübasyondan sonra reaksiyon, 50 µl Stop solüsyonu (asidik solüsyon) eklenerek durduruldu. Meydana gelen sarı rengin absorbansı 450 nm dalga boyunda spektrofotometrik olarak ölçüldü. Absorbanslar tavşan-IL-1 konsantrasyonuyla doğru orantılıydı. Standart tavşan-IL-1 konsantrasyonlarına karşılık gelen absorbans değerleri ile standart eğrisi çizildi. Bu standart eğri kullanılarak numunelerin tavşan-IL-1 konsantrasyonları pg/ml cinsinden hesaplandı.

Tavşan-CRP Ölçümü

Tavşan-CRP, ELİSA yöntemi ile çalışan USCN marka kit kullanılarak (kat no: E90821Rb) ölçüldü. İlk olarak tavşan numuneleri 500 kat dilüe edildi. Sonrasında monoklonal anti- tavşan-CRP antikolarıyla kaplanmış kuyucuklara 50 µl Standart, Blank ve tavşan numuneleri kendilerine karşılık gelen kuyucuklara eklendi ve ardından 50 µl "Detection Reagent A" solüsyonu kuyucuklara eklenerek 1 saat 37 santigrad derecede inkübasyona bırakıldı. İnkübasyon ve yıkamanın ardından 90 µl TMB substrat solüsyonu kuyucuklara eklenerek enzim-substrat reaksiyonu gerçekleşmesi sağlandı. 37 santigrad derecede 15-25 dk'lık bir inkübasyondan sonra reaksiyon, 50 µl Stop solüsyonu (asidik solüsyon) eklenerek durduruldu. Meydana gelen sarı rengin absorbansı 450 nm dalga boyunda spektrofotometrik olarak ölçüldü. Absorbanslar tavşan-CRP konsantrasyonuyla ters orantılıydı. Standart tavşan-CRP konsantrasyonlarına karşılık gelen absorbans değerleri ile standart eğrisi çizildi. Bu standart eğri kullanılarak numunelerin tavşan-CRP konsantrasyonları pg/ml cinsinden hesaplandı.

İstatistiksel yöntem:

Grupların istatistiksel analizi Statistical Package for Social Sciences (SPSS) Windows 16 programı ile yapıldı. Veriler, ortalama \pm standart sapma ve sayı n (%) olarak sunuldu.

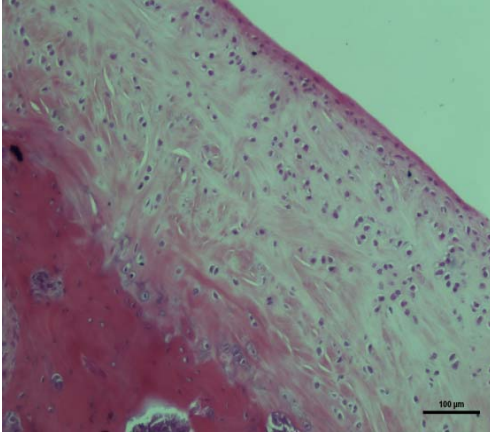
Aynı grupların sağ-sol eklem kıkırdak doku histopatolojik yıkımlanma sonuçlarının kıyaslanmasında; NPar Tests: Mann-Whitney U Testi kullanıldı. Farklı grupların (K ve L) eklem kıkırdak doku yıkılmamalarının ikili karşılaştırmalarında Mann-Whitney U Test kullanıldı.

Grupların biyokimyasal parametre sonuçlarının kıyaslanmasında Mean değerleri hesaplandı, T-Test, Independent Samples Test uygulandı. $P < 0.05$ anlamlılık düzeyi olarak kabul edildi.

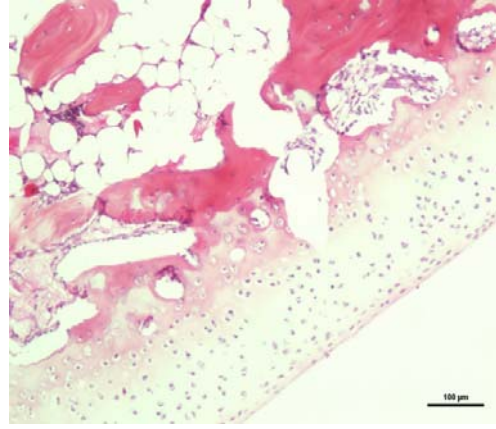
4. BULGULAR

Çalışmaya alınan hiçbir tavşan enfeksiyon veya bakım koşulları gibi bir nedenle ölmedi ve çalışma dışı bırakılan bir tavşan olmadı. Çalışmaya alınan tavşanlar standart yaşta ve kiloda oldukları için tavşanların yaş, kilo gibi özellikler açısından aralarında anlamlı fark bulunup bulunmadığına bakılmadı.

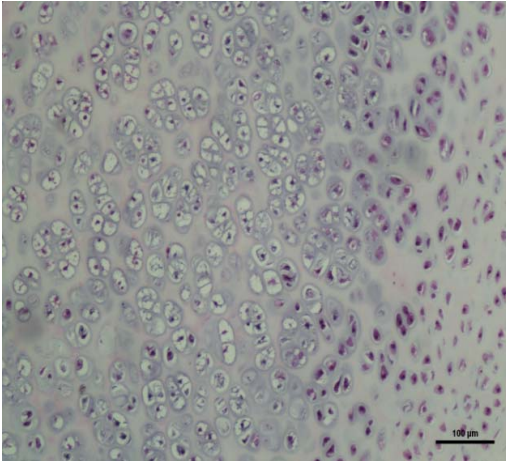
Çoğu eklem ve kıkırdak dokusunun histopatolojik olarak hiçbir değişikliğe uğramadığı ve normal yapıda olduğu rapor edilmiştir. Örnek preparatlar (Resim 6, 7, 8, 9):



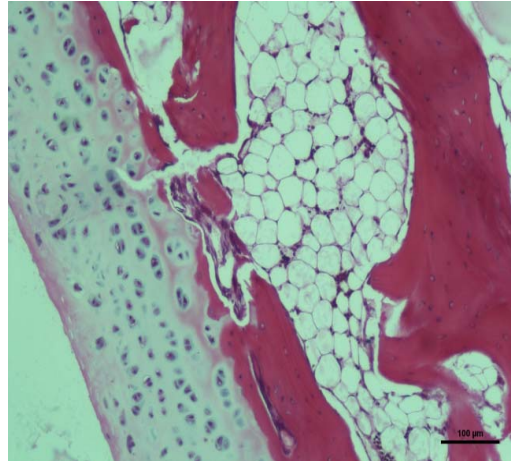
Resim 6. Grup L3 sağ eklem.



Resim 7. Grup L3 sağ eklem.

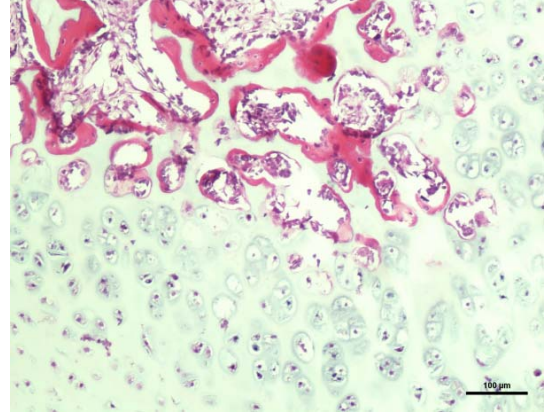
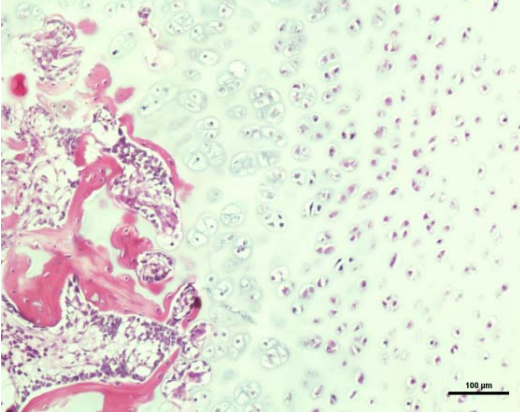


Resim 8. Grup K3 sol eklem.

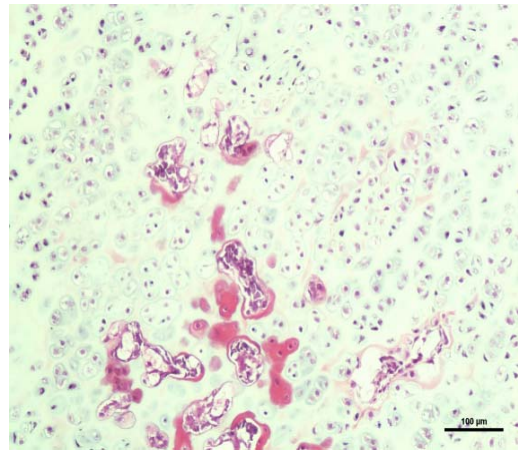
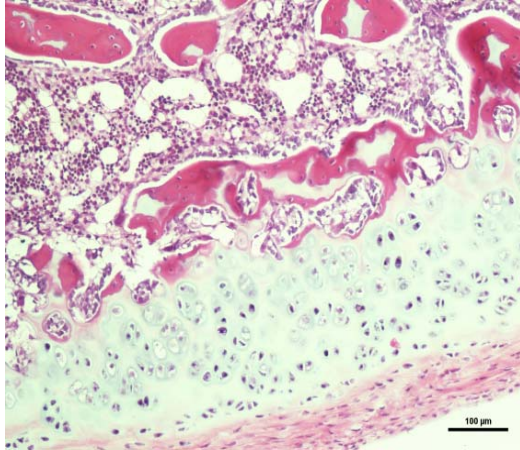


Resim 9. Grup K2 sol eklem.

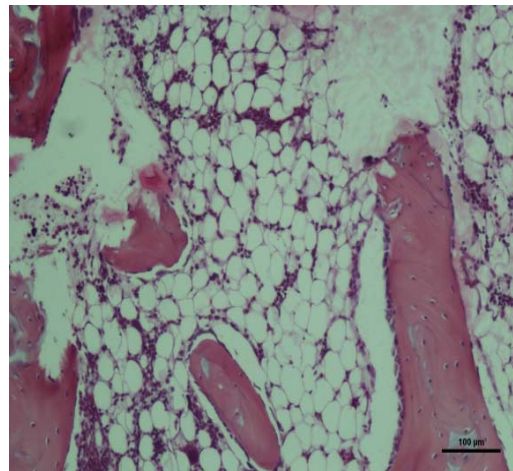
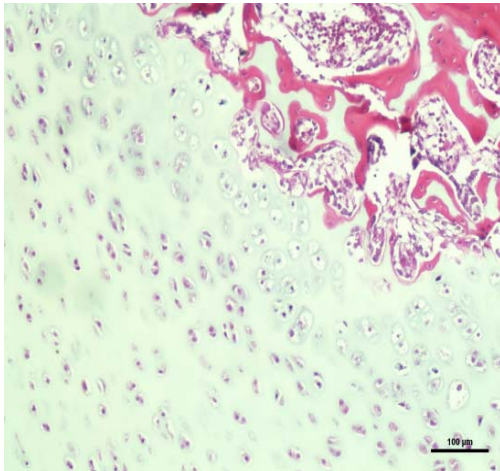
Gruplarda yıkımlanma gerçekleşmiş olan eklem kıkırdak dokularının histopatolojik görüntüleri (Resim 10, 11, 12, 13, 14, 15)



Resim 10. Grup L2 sağ kıkırdak hücre yıkımı. **Resim11.** Grup L2 sağ kıkırdak doku yıkımı.



Resim 12. Grup L2 sol kıkırdak hücre yıkımı. **Resim 13.** Grup L2 sağ kıkırdak hücre yıkımı.



Resim 14. Grup L2 sol kıkırdak yıkımı. **Resim 15.** Grup K1 sol sarı kemik iliği yağ doku artışı

Grupların eklem kırık doku histopatoloji sınıflaması (Tablo 4):

Tablo 4. Grupların eklem kırık doku histopatoloji grade sonuçları.

Grade 1-4	Kontrol Sağ Eklem				Kontrol Sol Eklem				Levobupivakain Sağ Eklem				Levobupivakain Sol Eklem			
	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4
1. GÜN	3	0	0	0	2	1	0	0	5	0	0	0	5	0	0	0
2. GÜN	3	0	0	0	3	0	0	0	2	0	2	1	3	0	1	1
10. GÜN	3	0	0	0	3	0	0	0	5	0	0	0	5	0	0	0

Kontrol 1, K 2 ve K 3. grupları ile L 1, L 2 ve L 3 gruplarının sağ eklem histopatoloji sonuçları ayrı ayrı karşılaştırıldığında kırık doku yıkımı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark görülmemiştir ($p > 0,05$).

Kontrol 1, K 2 ve K 3. grupları ile L 1, L 2 ve L 3 gruplarının sol eklem histopatoloji sonuçları ayrı ayrı karşılaştırıldığında kırık doku yıkımı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark görülmemiştir ($p > 0,05$) (Tablo 5).

Tablo 5. Kontrol ve Levobupivakain gruplarının gruplar arası eklem yıkımlanması açısından karşılaştırılması.

Gruplar	SAĞ	P	SOL	P
Grup Kontrol 1 (n=3)	4,50	1,00	5,33	0,19
Grup Levobupivakain 1 (n=5)	4,50		4,00	
Grup Kontrol 2 (n=3)	3,00	0,12	3,50	0,24
Grup Levobupivakain 2 (n=5)	5,40		5,10	
Grup Kontrol 3 (n=3)	4,50	1,00	4,50	1,00
Grup Levobupivakain 3 (n=5)	4,50		4,50	

Kontrol 1, K 2 ve K 3. gruplarının grup içi, sağ-sol eklem kırık doku yıkım sonuçlarının karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır ($p > 0,05$).

Levobupivakain 1, L 2 ve L 3. gruplarının grup içi, sağ-sol eklem kırık doku yıkım sonuçlarının karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır ($p > 0,05$).

Tablo 6. Grupların grup içi sağ-sol eklem kırık doku yıkımlanması sonuçlarının karşılaştırılması.

Gruplar	SAĞ	SOL	P
Grup Kontrol 1 (n=3)	3,00	4,00	0,31
Grup Levobupivakain 1 (n=5)	5,50	5,50	1,00
Grup Kontrol 2 (n=3)	3,50	3,50	1,00
Grup Levobupivakain 2 (n=5)	5,90	5,10	0,65
Grup Kontrol 3 (n=3)	3,50	3,50	1,00
Grup Levobupivakain 3 (n=5)	5,50	5,50	1,00

Biyokimyasal sonuçların karşılaştırılması:

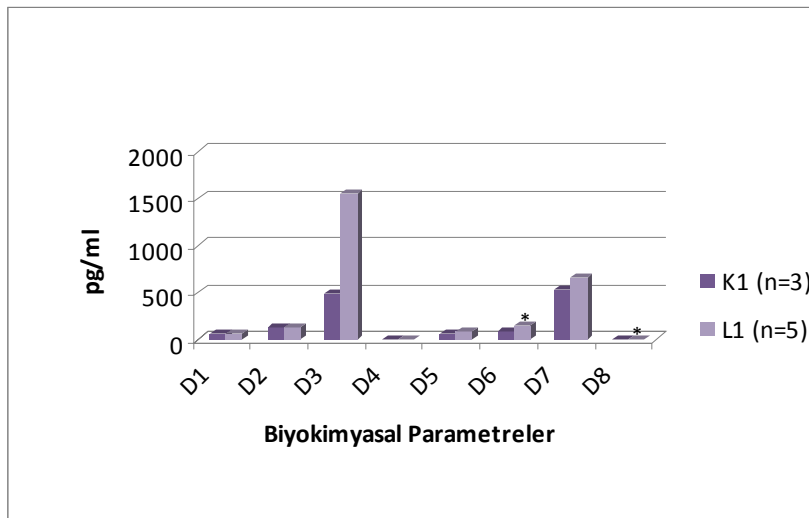
Grup K1 ve Grup L1'in giriş ve birinci gün biyokimyasal değerleri karşılaştırıldığında; Grup L1 Tavşan-IL1 seviyeleri ($155,14 \pm 42,20$), Grup K1 de 1. gün bakılan tavşan-IL1 ($90,66 \pm 0,79$) seviyelerinden yüksekti ve bu yükseklik istatistiksel açıdan anlamlıydı ($p=0,04$) ve grup K1 den 1. gün bakılan tavşan-CRP ($4,71 \pm 0,09$), Grup L1 den 1.gün bakılan tavşan-CRP ($3,95 \pm 0,47$) seviyelerinden yüksekti ve bu yükseklik istatistiksel açıdan anlamlıydı ($p=0,03$) ($p<0,05$) (Tablo 7) (Grafik 2).

Tablo 7. Grup Kontrol 1 ve Grup Levobupivakain 1 Giriş ve 1. gün biyokimya sonuçlarının karşılaştırılması (Ort±SD).

	Grup Kontrol 1 (n=3)	Grup Levobupivakain 1 (n=5)	p
Giriş Tavşan İnterlokın6	59,88±9,65	59,45±30,59	0,98
Giriş Tavşan İnterlokın1	136,34±2,02	128,14±21,79	0,55
Giriş Tavşan TNFalfa	483,68±146,61	1553,05±1944,33	0,39
Giriş Tavşan CRP	4,02±0,59	3,84±0,13	0,52
Tavşan İnterlokın6	65,38±9,60	79,15±39,62	0,58
Tavşan İnterlokın1	90,66±0,79	155,14±42,20	0,04*
Tavşan TNFalfa	524,89±19,03	666,93±294,43	0,45
Tavşan CRP	4,71±0,09	3,95±0,47	0,03*

* $p<0,05$ anlamlı.

Grafik 1. Grup Kontrol 1 ve Grup Levobupivakain 1 Giriş ve 1. gün biyokimya sonuçlarının karşılaştırılması (Ort±SD).



D1:Giriş Tavşan İnterlokın6, D2:Giriş Tavşan İnterlokın1, D3:Giriş Tavşan TNFalfa, D4:Giriş Tavşan CRP, D5:Tavşan İnterlokın6, D6:Tavşan İnterlokın1, D7:Tavşan TNFalfa, D8:Tavşan CRP.

* $p<0,05$ anlamlı.

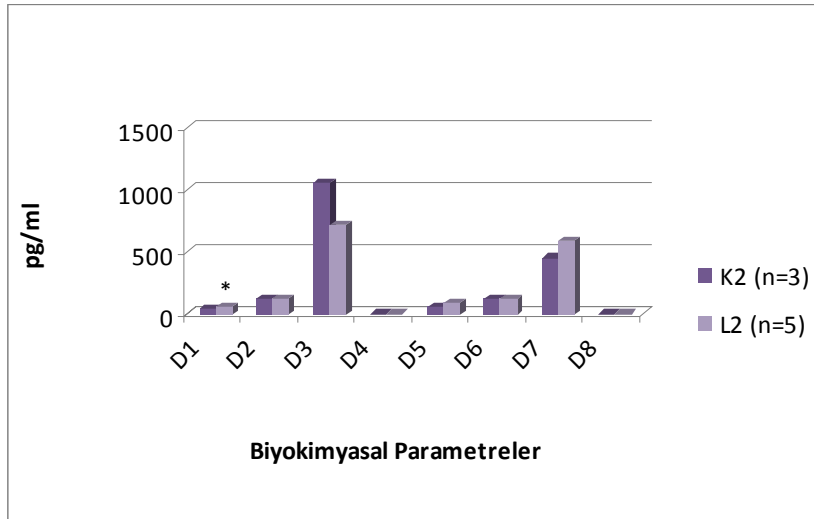
Grup K2 ve Grup L2'in giriş ve ikinci gün biyokimyasal değerleri karşılaştırıldığında; Grup L2 Giriş Tavşan-IL6 ($59,56 \pm 7,52$), Grup K2'nin Giriş Tavşan-IL6 ($43,80 \pm 6,40$) seviyelerinden yüksekti ve bu yükseklik istatistiksel açıdan anlamlıydı ($p=0,02$) ($p<0,05$) (Tablo 8) (Grafik 2).

Tablo 8. Grup Kontrol 2 ve Grup Levobupivakain 2 Giriş ve 2. gün biyokimya sonuçlarının karşılaştırılması (Ort \pm SD).

	Grup Kontrol 2 (n=3)	Grup Levobupivakain 2 (n=5)	p
Giriş Tavşan İnterlokın6	43,80 \pm 6,40	59,56 \pm 7,52	0,02*
Giriş Tavşan İnterlokın1	126,90 \pm 20,07	119,24 \pm 26,28	0,68
Giriş Tavşan TNFalfa	1059,19 \pm 1014,25	722,78 \pm 828,75	0,62
Giriş Tavşan CRP	3,28 \pm 1,65	3,96 \pm ,44	0,39
Tavşan İnterlokın6	65,36 \pm 8,42	98,57 \pm 59,00	0,38
Tavşan İnterlokın1	119,57 \pm 35,78	120,69 \pm 12,31	0,94
Tavşan TNFalfa	453,87 \pm 87,72	586,04 \pm 217,18	0,36
Tavşan CRP	4,48 \pm ,31	3,34 \pm ,78	0,05

* $p<0,05$ anlamlı.

Grafik 2. Grup K2 ve Grup L2 Giriş ve 2. gün biyokimya sonuçlarının karşılaştırılması (Ort \pm SD).



D1:Giriş Tavşan İnterlokın6, D2:Giriş Tavşan İnterlokın1, D3:Giriş Tavşan TNFalfa, D4:Giriş Tavşan CRP, D5:Tavşan İnterlokın6, D6:Tavşan İnterlokın1, D7:Tavşan TNFalfa, D8:Tavşan CRP.

* $p<0,05$ anlamlı.

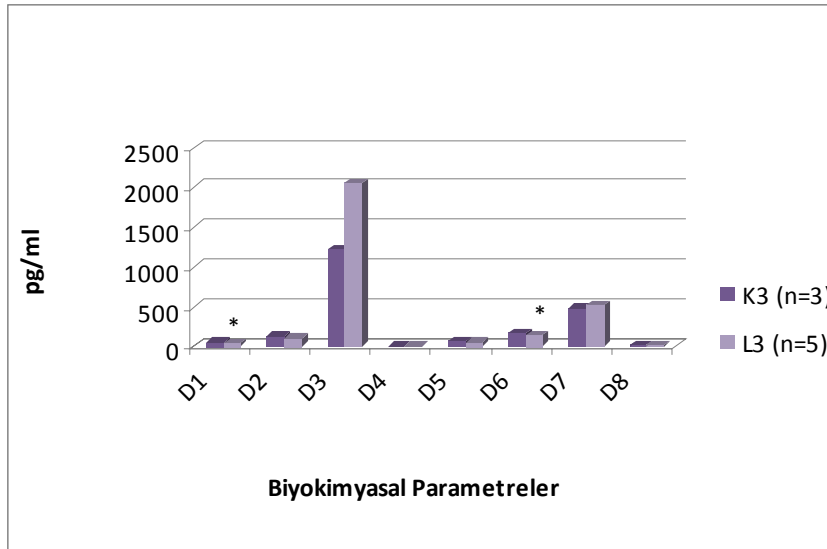
Grup K3 ve Grup L3'ün giriş ve 10. gün biyokimyasal değerleri karşılaştırıldığında; Grup K3'ün Giriş Tavşan-IL6 (49,21±2,45), Grup L3 Giriş Tavşan-IL6 (40,31±4,76) seviyelerinden yüksekti ve bu yükseklik istatistiksel açıdan anlamlıydı (p=0,02) ve Grup K3'ün 10. gün bakılan Tavşan-IL1 (164,00±1,53), Grup L3 Tavşan IL1 (144,32±13,49) seviyelerinden yüksekti ve bu yükseklik istatistiksel açıdan anlamlıydı (p=0,04) (p<0,05) (Tablo 9) (Grafik 3).

Tablo 9: Grup Kontrol 3 ve Grup Levobupivakain 3 Giriş ve 10. gün biyokimya sonuçlarının karşılaştırılması (Ort±SD).

	Grup Kontrol 3 (n=3)	Grup Levobupivakain 3 (n=5)	p
Giriş Tavşan İnterlokın6	49,21±2,45	40,31±4,76	0,02*
Giriş Tavşan İnterlokın1	128,87±22,59	99,20±25,62	0,15
Giriş Tavşan TNFalfa	1217,73±1538,80	2066,57±2158,93	0,57
Giriş Tavşan CRP	3,51±,46	3,40±0,32	0,70
Tavşan İnterlokın6	56,51±4,36	51,11±8,31	0,34
Tavşan İnterlokın1	164,00±1,53	144,32±13,49	0,04*
Tavşan TNFalfa	478,67±55,84	513,89±114,66	0,64
Tavşan CRP	4,52±0,29	4,21±0,43	0,32

* p<0,05 anlamlı.

Grafik 3. Grup Kontrol 3 ve Grup Levobupivakain 3 Giriş ve 10. gün biyokimya sonuçlarının karşılaştırılması (Ort±SD).



D1:Giriş Tavşan İnterlokın6, D2:Giriş Tavşan İnterlokın1, D3:Giriş Tavşan TNFalfa, D4:Giriş Tavşan CRP, D5:Tavşan İnterlokın6, D6:Tavşan İnterlokın1, D7:Tavşan TNFalfa, D8:Tavşan CRP.

* p<0,05 anlamlı.

5. TARTIŞMA

Postoperatif ağrı, cerrahi travma ile başlayıp doku iyileşmesi ile sona eren akut bir ağrı şeklindedir. Hastada sıkıntı, depresyon ve anksiyete oluşturan bu ağrı önemli fizyopatolojik değişikliklere neden olmaktadır. Organ sistemleri üzerine bu denli olumsuz etkileri olan ağrının ortadan kaldırılması, rahatsız edici bir duyunun yok edilmesi ile birlikte organizmanın homeostazisi için de son derece gereklidir.

Postoperatif ağrı, cerrahinin hastanın hastanede kalış süresini artıran, hasta memnuniyetini önemli derecede azaltan, dolaylı olarak hasta maliyetini artıran çok önemli ve ivedilikle tedavi edilmesi gereken bir komplikasyondur.

Son yıllarda artroskopik veya açık eklem operasyonlarında hızlı bir artış olmuştur. Operasyon sayısındaki bu artış postoperatif analjezinin önemini de aynı şekilde artırmıştır. Eklem cerrahisi sonrası parenteral, oral nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlar (53), yine parenteral ve oral opioidler, hasta kontrollü analjezi, kullanılabileceği gibi, yara yerine lokal anestezi infiltrasyonu, periferik ve santral bloklar da uygulanabilmektedir (54-56). Eklem içine kateter yerleştirilerek intraartiküler lokal anestezi infüzyonu da son yıllarda artmıştır (57). Bu ajanlardan yeni bir ilaç olan levobupivakain de son yıllarda kullanılmaya başlanmıştır.

Levobupivakain rasemik bupivakainin S (-) izomeri olan uzun etkili, amid grubu yeni bir lokal anesteziiktir. Klinik çalışmalar levobupivakainin anestezi ve/veya analjezik etkilerinin aynı dozda bupivakaine büyük ölçüde benzer olduğunu göstermiştir. Hayvan çalışmalarında levobupivakainin kardiyak ve santral sinir sistemi toksisitesinin bupivakainden daha az olduğu gösterilmiştir (24).

Literatürde, intraartiküler uygulanan lokal anesteziiklerin kıkırdak üzerinde yapmış olduğu değişikliklerle ilgili az da olsa yapılmış hayvan deneyi mevcut olmasına rağmen lokal anesteziiklerin inflamatuvar mediatörler üzerine yapmış olduğu etkilere değinen bir çalışmaya rastlamadık. Ayrıca intraartiküler verilen ilaçların insan eklem kıkırdak dokusu üzerinde yapmış olduğu etkileri araştıran bir çalışmaya da rastlamadık.

Bupivakainin, neostigminin (58) ve nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçların (59,60) deney hayvanlarının eklem kıkırdağı üzerine olan etkilerini araştıran çalışmalar literatürde mevcut olmasına rağmen, levobupivakainle bu konuda yapılmış bir çalışmaya rastlayamadık.

Bu çalışmada, gerek kontrol gruplarının birinde ve gerekse de levobupivakain gruplarında; çeşitli derecelerde kıkırdak yıkımlanmasına rastlanmış olsa da bunun istatistiksel analizi neticesinde aralarında anlamlı fark olmadığı sonucuna vardık.

Çalışılmış olan biyokimyasal parametrelerde ise genellikle anlamlı yüksekliklerin kontrol gruplarında olması bu yükselmelerin levobupivakaine bağlı olmadığını düşündürdü.

Lokal anesteziğin postoperatif analjezi amacıyla kullanımlarıyla ilgili bir çok çalışma bulunmaktadır; Baran'ın uzmanlık tezi (61) için yapmış olduğu çalışmada, artroskopik diz cerrahisinde eklem içine lokal infiltrasyon ile uygulanan levobupivakain ve sufentanilin postoperatif tramadol tüketimine etkisini araştırmış ve intraartiküler levobupivakain ve levobupivakaine sufentanil eklenmesinin tramadol tüketimini anlamlı şekilde azalttığını bulmuştur. Akut ilk saatlerde levobupivakaine sufentanil eklenmesinin tramadol tüketimini daha da düşürdüğü kanaatine varmıştır.

Güleç, uzmanlık tezinde (62), artroskopi olgularına uygulanan intraartiküler levobupivakainin yeterli analjezi sağladığı ve levobupivakaine ketamin eklenmesinin analjezi kalitesini daha da arttırdığı sonucuna ulaşmıştır.

Altay ve arkadaşları (63), intraartiküler levobupivakain, salin ile karşılaştırılmış ve artroskopik diz cerrahi sonrası eklem içi bupivakain uygulamasının ameliyat sonrası ağrı kontrolünde ilk 8 saatte erken dönemde etkili ve güvenilir bir yöntem olduğu ve hasta memnuniyetini artırdığı görüşüne varmışlar.

Eren ve arkadaşları (64) diz artroskopilerinden sonra intraartiküler olarak uygulanan lornoksikam, bupivakain ve serum fizyolojinin analjezik etkinliğini karşılaştırdıkları çalışmalarında, diz artroskopilerinde postoperatif analjezi amacı ile intraartiküler lornoksikam uygulanmasının bupivakain ve SF'ten daha iyi bir analjezi sağladığı sonucuna varmışlar ayrıca bupivakainin de lornoksikam kadar olmasa da etkili olduğu görülmüş.

Parker ve arkadaşlarının (65) ön çapraz bağ rekonstrüksiyonundan sonra postoperatif analjezi etkinliğini araştırdıkları çalışmalarında intraartiküler bupivakain infüzyonunu, salin infüzyonu yaptıkları kontrol grubu ile kıyasladıkları çalışmalarında, ilk 48-72 saatte kontrol grubundaki hastalarda narkotik analjezik tüketiminin daha fazla olduğu sonucuna varmışlar. Bugüne kadar yapılan yukarıda örneklerini verdiğimiz çalışmalarda postoperatif ağrıyı önlemede oldukça etkili görülen lokal anesteziğin eklem kıkırdağına herhangi bir hasar verip vermediklerinin çok fazla araştırılmaması, bizi bu çalışmayı yapmaya teşvik etmiştir.

Doğan ve arkadaşları (58) tavşan eklem kıkırdak ve sinoviyasına bupivakain ve neostigminin etkilerini araştırdıkları çalışmalarında, salin (0,25ml), bupivakain (%0,5 lik 0,25 ml) ve neostigminin (0,05 mg, 0,25 ml) her birini 15 ekleme enjekte etmişler. 24. saatte, 48. saatte ve 10. günde 5'er eklemden histopatolojik inceleme için örnek almışlar ve tarafsız bir patolog tarafından örnekler incelenmiş. Salin grubunda histopatolojik bir

değişikliğe rastlanmamış. Ancak bupivakain ve neostigmin grubunda kontrol grubuna göre daha fazla histopatolojik değişikliklere rastlanmıştır. Neostigmin grubunda ise bupivakain grubuna göre daha fazla histopatolojik değişikliğe rastlanmıştır. Neostigmin daha fazla olmak üzere, neostigmin ve bupivakainin tavşan eklem kıkırdak dokusunda histopatolojik değişiklik yaptığı sonucuna varmışlardır.

Bu çalışmada sol diz eklemine Doğan ve arkadaşlarından (58) daha yüksek dozda lokal anestezi verilmiş olmasına rağmen, bazı eklem kıkırdaklarında yıkımlanmaya rastlansa da, bu yıkımlanmayı istatistiksel olarak anlamlı bulmadık. Buna dayanarak levobupivakainin neostigmin ve izomeri olan bupivakainden daha güvenli olduğu sonucuna varılabilir. Yine de bu konuda daha kesin neticeler elde etmek için levobupivakainle ilgili daha çok çalışma yapılması gerekmektedir.

Yine Doğan ve arkadaşları (66) tavşan diz eklemine ketorolak ve morfinin eklem kıkırdak dokusuna ve sinoviyasına olan etkilerini araştırdıkları çalışmalarında 30 tavşan kullanılmış. Kontrol grubuna rastgele 15 tavşan seçilerek sağ arka diz eklemleri içine 0.25 ml salin insülin enjektörü ile verilmiş. Geriye kalan 15 tavşanın arka sağ diz eklemi içine yine insülin enjektörü ile morfin (0.1 mg, 0.25 ml) ve arka sol diz eklemine de yine insülin enjektörü ile ketorolak (1 mg, 0.25 ml) uygulanmıştır. Sonra sırayla hem kontrol grubundan hem de çalışma grubundan 5'er tavşandan olmak üzere 24. saatte, 48. saatte ve 10. günde histopatolojik inceleme için örnekler alınmış ve tarafsız bir patolog tarafından incelenmiştir. Kontrol grubunda herhangi bir histopatolojik değişikliğe rastlanmamıştır. Morfin ve ketorolak gruplarında çeşitli derecelerde sinoviyal membran inflamasyonu, hücre infiltrasyonu, sinoviyal membran hiperplazisine ve hipertrofisine rastlanmıştır. 24. saatte bakılan ketorolak grubu hariç tüm çalışma gruplarındaki histopatolojik değişiklik anlamlı bulunmuştur. Morfin ve ketorolak ilaçlarından her ikisinin de tavşan eklem kıkırdağında değişikliğe neden olduğu, morfinin daha çok değişikliğe neden olduğu sonucuna varılmasına rağmen bu ilaçların, intraartiküler olarak güvenle kullanılabilmesi belirtilmiştir.

Bu çalışmanın sonuçları, Doğan ve arkadaşlarının (66) sonuçları ile kıyaslandığında levobupivakainin morfin ve ketorolaktan daha güvenli olduğu sonucuna varılabilir. Fakat yapılan çalışmaların az olması nedeniyle daha net sonuçlar elde etmek için daha yeni çalışmalar yapılmalıdır.

Irwin ve arkadaşlarının (67), rat eklemine intraartiküler enjekte edilen ketorolakin eklem kıkırdak dokusuna ve sinoviyasına olan etkilerini araştırdıkları çalışmalarında, 30 adet rat kullanılmış. Ratların sağ eklemlerine standart hazırlanmış ketorolak preparatından 0,25 ml intraartiküler olarak verilmiştir. Kontrol olarak da ratların sol eklemine 0,25 ml SF

verilmiş. 10 rat enjeksiyondan 24 saat sonra, 10' u 48 saat sonra ve geriye kalan 10 tanesi de enjeksiyondan 5 gün sonra öldürülmüş. Ratlar sakrifiye edildikten hemen sonra eklemler histopatolojik inceleme için açılmış ve doku örnekleri alınmış. Ketorolak uygulanan eklemlerde tüm gruplarda (24. saat, 48. saat ve 5. gün) istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha fazla inflamasyona rastlanmış. 5.gün rastlanan inflamasyonun daha önceki günlerden daha fazla olduğu da ayrıca rapor edilmiş.

Gerek farklı hayvan ve gerekse de farklı ilaç kullanılması sebebiyle Irwin ve arkadaşlarının (67) sonuçlarının bu çalışmayı desteklememesi normaldir. Biz bu çalışmanın sonuçlarını değerlendirdiğimizde intraartiküler levobupivakainin kıkırdak dokuya zarar vermediği kanaatine vardık.

Sarıcaoğlu ve arkadaşları (59), rat eklem kıkırdağına ve sinoviyasına intraartiküler olarak uygulanan lornoksikam enjeksiyonun etkilerini araştırdıkları çalışmalarında, 25 adet rat kullanılmış, ratların sağ eklemlerine intraartiküler olarak, standart lornoxicam preparatından 0,25 ml uygulanmış ve kontrol olarak da sol eklemlere intraartiküler olarak 0,25 ml saline uygulanmış. Çalışmaya katılan ratlar, 1., 2., 7., 14. ve 21. günlerde 5'erli gruplar halinde letal dozda ketamin verilerek sakrifiye edilmiş. Sakrifikasyon günlerinde sağ ve sol eklemlerden histopatolojik inceleme için doku örneği alınmış ve tarafsız patolog tarafından incelenmiş. Sadece 24. saatte alınan lornoksikam grubundan bir eklem hariç herhangi bir histopatolojik değişikliğe rastlanmamış. Lornoksikamın eklem kıkırdağında ve sinoviyasında anlamlı değişiklik yapmadığı kanaatine varılmış.

Bu çalışmada kullandığımız ilaç amid grubu lokal anestezi bir ilaçtır, Sarıcaoğlu ve arkadaşlarının (59) deneylerinde kullandıkları ilaç ise bir nonsterooidal antiinflamatuvar analjezik olarak kullanılan bir ilaçtır, kıkırdak doku açısından hangisinin daha güvenilir olduğunun gösterilebilmesi için yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

Köseoğlu uzmanlık tezi (68) için yapmış olduğu çalışmasında, intra artikuler lornoksikamın lokal histopatolojik etkilerini bulmak ve intra-artikuler kullanımının rat eklem kıkırdak dokusuna ve sinoviumuna histopatolojik etkisinin olup olmadığını araştırdığı çalışmasında 51 adet Sprague-Dawley rat kullanmış. Rastgele 24 rat X grubu olarak, 24 rat P grubu olarak, 3 rat ise Sham grubu olarak opere edilmek üzere ayrılmış. X grubunun sağ diz eklemine 0.25mL (2.5mg/mL) lornoksikam, sol diz eklemine 0.25mL fizyolojik saline solüsyonu, P grubunun sağ diz eklemine 0.25mL (2.5mg/mL) prezervatif-free lornoksikam, sol diz eklemine 0.25mL fizyolojik saline solüsyonu verilmiş. 24. saat, 48. saat ve 7. gün X ve P grubundan rastgele seçilen 8'er ve sham grubundan opere edilen 1'er rat sakrifiye edilerek eklemlerde makroskopik hematoma muayeneleri yapılmış ve

histolojik örnekler alınarak histopatolojik olarak incelenmiş ve inflamasyon açısından değerlendirilmiş ve gradelenmiş. 1. ve 2. günler ve 1. hafta arasında ve SF, lornoksikam ve prezervatif-free lornoksikam arasında istatistiksel olarak bir fark bulunamamış. Lornoksikamın intraartiküler enjeksiyonunun eklem kartilajı ve sinoviyuma etkisinin SF ve prezervatif-free formu ile farksız olduğu, ancak uzun süreli etkilerinin araştırılması gerektiği sonucuna varılmış.

Köseoğlunun uzmanlık tezinde (68) bulmuş olduğu sonuçlar da her ne kadar aynı gruptan ilaçlar olmasa da bizim çalışmamızla uyumlu sonuçlar verdiği görülmektedir. Fakat intraartiküler olarak uygulana gelen ilaçlardan hangisinin daha güvenli olduğuna dair yapılmış çalışma sayısının çok az olması yeni çalışmalara ihtiyaç olduğunu göstermektedir.

Eren ve arkadaşları (69) tarafından yapılan ve osmikasitin tavşan eklem kıkırdağı üzerindeki etkilerini araştıran çalışmalarında her ne kadar amaç olarak bizim çalışmamıza benzemese de kıkırdak dokuya etkisi de araştırılmış ve septik artrit tedavisinde kimsiyal sinoviyektomi amacıyla kullanılan osmikasitin dolaylı olarak kıkırdakta koruyucu etkisinin olduğu sonucuna varılmış. Bahse konu çalışmada (69) osmik asit analjezik olarak kullanılmamış kimyasal sinoviyektominin eklem kıkırdak dokuyu olumlu etkileyeceği üzerinde durulmuş.

İnan ve arkadaşları (70) Gd-DTPA dimeglumine ve iopromid'in tavşan kıkırdak dokusu ve sinoviyal membranı üzerine olan etkilerini araştırdıkları çalışmalarında, 60 adet tavşan diz eklemi kullanılmış. Kontrastlı ajanların eklem üzerindeki etkilerini araştırmak amacı ile dizayn edilen çalışmada tavşanlar randomize olarak üç gruba ayrılmış, kontrol grubuna SF, diğer iki gruba ise iopromid ve Gd-DTPA dimeglumine intraartiküler olarak diz eklemlerine uygulanmış, her üç gruptan 1.gün, 1. hafta ve 2. hafta eklemlerinden doku örnekleri alınmış ve histopatolojik olarak incelenmiş. Sonuç olarak gruplar arasında histopatolojik olarak anlamlı olacak bir değişiklik tesbit edilememiş. Radyolojik görüntüleme amacı ile kullanılan bu radyoopak maddelerin tavşan kıkırdak dokusuna zarar vermediği kanaatine varılmış.

Şen ve arkadaşlarının (71), intraartiküler olarak uygulanan hiyalürünikasidin (HA) tavşan eklem kıkırdağında oluşturduğu etkileri gözlemlemek amacıyla yapmış oldukları çalışmada 10 adet tavşan kullanılmış. Önce tavşanlarda deneysel osteoartrit oluşturulmuş, daha sonra sağ dizlere haftada 1 kez olmak üzere toplam 3 kez 0,6 ml (15mg/ml) HA, sol dizlere ise kontrol amaçlı 0,6 ml SF uygulanmış. 3 tavşan öldüğü için değerlendirme dışı bırakılmış. Daha sonra histopatolojik olarak incelenen preparatların neticesinde HA'in eklem kıkırdağına koruyucu özellik gösterdiği sonucuna varılmış.

Dinghua Jiang ve arkadaşları (60) tarafından tavşan osteoartrit modelinde intraartiküler celekoksib enjeksiyonunun etkilerini araştırdıkları çalışmalarında, 30 adet yeni zellanda tavşanı Hult tekniği kullanılarak eklem cerrahisine alınmış. Cerrahiden 6 hafta sonra tavşanlar rastgele 3 gruba ayrılmış, sırasıyla her gruba 1 hafta arayla intraartiküler celekoksib (Celebrex®), HA ve salin verilmiş. 6. haftada sonuçlar dıştan görünüm, histolojik değerlendirme ve sinoviyal sıvıda IL-1 β , TNF alfa, MMP-3 expresyonu şeklinde belirlenmiş. Celekoksib ve HA verilen gruplarda tavşan eklem kıkırdağında salin grubundan çok daha fazla patolojik değişimlerin iyileştiği gözlenmiş. İstatistiksel olarak anlamlı IL-1 β , TNF- α ve MMP-3 süpresyonu celekoksib grubunda gözlenmiş. İki tedavi grubunda anlamlı fark gözlenmemiş. İntraartiküler celekoksib (Celebrex®) kullanımının osteoartrit tedavisinde alternatif bir yöntem olduğu belirtilmiş (60).

Tavşan eklem kıkırdak dokusuna verilen ilaçların etkilerinin araştırılması bakımından bizim çalışmamıza benzeyen Dinghua Jiang ve arkadaşları (60) tarafından yapılmış olan bu çalışmanın sonuçları da bizim çalışmamızla benzerdir. Bu çalışmada daha çok koruyuculuk ve osteoartrit tedavisi üzerinde durulmuştur.

Pettipher ve arkadaşları (72), tavşan eklemi içine uyguladıkları IL1 (Genzyme, Suffolk, U.K.)'in etkilerini araştırdıkları çalışmalarında, IL1 in kontrol grubuna göre doz bağımlı olarak (1-20 Ü) polimorfonükleer ve mononükleer lökositlerin sinoviyal aralıkta birikimini indülediği ve eklem kıkırdağından proteoglikan kaybına neden olduğu sonucuna varmışlar. Buradan hareketle IL1'in kronik eklem kıkırdağı hasarına aracılık ettiğini belirtmişler

Bu çalışmada L1 grubunda 1. gün bakmış olduğumuz tavşan-IL1 değerleri, K1 1.gün baktığımız tavşan-IL1 değerlerinden anlamlı yüksek olması ile Pettipter ve arkadaşlarının (72) yapmış olduğu çalışmayı desteklemiş gibi görünürken, 10. gün çalışmış olduğumuz tavşan-IL1 değerlerinde ise K3 grubunda çalışmış olduğumuz değerlerin L3 grubunda bakmış olduğumuz değerlerden anlamlı yüksek olarak bulduk. Tavşan-IL1 deki bu yükselmenin levobupivakain nedenli inflamasyona bağlı bir yükselme olmadığı görülmektedir. L1 grubunda hiç bir eklemdede doku yıkımı ve inflamasyona rastlanmamış olması da, IL1 yüksekliğinin levobupivakaine bağlı olmadığını bir ayrıca bir göstergesidir.

Henderson ve arkadaşlarının (73) rekombinant IL1 ve TNF-alfanın yapmış oldukları artritogenik etkileri ve sinerjistik etkilerini kanıtlamaya yönelik yapmış oldukları çalışmalarında, tavşan eklemine intraartiküler verilen rekombinant IL1'in, sinoviyal membranda ve sinoviya sıvısında lökosit birikimine, sinovite ve eklem kıkırdak dokusundan proteoglikan kaybına neden olduğu, TNF-alfa nın ise IL1 den daha az olmak

kaydıyla, lökosit infiltrasyonuna neden olmasına rağmen, kıkırdak dokudan anlamlı proteoglikan kaybına neden olmadığı sonucuna varmışlar. Her iki mediatörün submaksimal dozda beraber uygulanmalarının ise lökosit infiltrasyonuna sinerjistik etki gösterdikleri sonucuna varılmıştır.

Bu çalışma, inflamatuvar mediatörlerin direk lokal etkilerini değil, inflamasyon ve doku yıkımına bağlı değişikliklerini inceleyen bir çalışma olması sebebiyle intraartiküler verilen ajanımızın sistemik etkilerini araştırmak açısından Henderson ve arkadaşlarının (73) yapmış olduğu çalışmadan daha değerli bilgiler vermiştir.

Özmen ve arkadaşlarının (74), tavşanlarda intraabdominal basınç artışına bağlı hücre hasarının etkilerini araştırdıkları çalışmalarında, 40 adet Yeni Zellanda tavşanı kullanmışlar. Tavşanları rastgele 4 gruba ayırmışlar ve grup 1,2 ve 3 e sırasıyla CO2 insflatörüyle 10, 15 ve 20 mmHg lık basınçla pnömoperitonium oluşturulmuş. 4. gruba ise 10 cmlik ortahat insizyon ile laparotomi açılmış. İşlemin başında (0. dk) ve sonunda (60. dk) kan örnekleri alınmış ve örneklerden uygun zamanda IL1B, IL6, TNF-alfa ve CRP çalışılmış. İnflamatuvar mediatörlerin grup 1,2 ve 3 te anlamlı olarak yükseldiği görülmüş ama grup 4 te (laparotomi grubu) yükselmediği tesbit edilmiş. Ayrıca inflamatuvar mediatörlerin grup 3 te 1 ve 2 ye göre daha fazla yükseldiği tespit edilmiş. İntraabdominal basınç yükselmesine bağlı doku hasarı, iskemi ve inflamasyonun, inflamatuvar mediatörleri anlamlı olarak yükselttiği sonucuna varılmış.

Özmen ve arkadaşlarının (74) yapmış olduğu çalışma gösteriyor ki doku hasarı ve inflamasyon, inflamatuvar mediatörleri yükseltmektedir ama anlamlı yükselmelerin kontrol gruplarımızda olması bu çalışmada levobupivakainin doku hasarı ve inflamasyona neden olmadığına kanıttır.

Bu çalışmada anlamlı yüksekliklerin genellikle kontrol gruplarında olması levobupivakainin lokal antienflamatuvar etkinliğinin olabileceğini düşündürmüştür. Duman ve arkadaşlarının (75) yapmış olduğu çalışmanın sonuçları da bu düşüncemizi desteklemektedir.

6. SONUÇ:

1-Bu çalışmada, levobupivakain tavşan eklem kıkırdağına intraartiküler olarak uygulanan her iki dozda da histopatolojik değişiklikler meydana getirmiş olsa da bu değişikliklerin istatistiksel olarak anlamlı olmadığını gördük. Levobupivakainin tavşan eklem kıkırdağında histopatolojik değişiklik meydana getirmediği kanaatindeyiz ve intraartiküler levobupivakain'in uygun dozlarda veteriner hekimlikte ve insan eklem cerrahisinde intraartiküler olarak postoperatif analjezi amacı ile kullanılabileceğini düşünmekteyiz. Gerek yapılmış olan çalışmaların az sayıda olması ve gerekse de konunun önemine binaen intraartiküler uygulanan ilaçların eklem kıkırdağına etkilerinin aydınlatılabilmesi için yeni çalışmalar yapılması gerektiği kanaatindeyiz.

2-Çalıştığımız biyokimyasal parametrelerdeki anlamlı yükseklikler genellikle kontrol gruplarındadır, dolayısı ile bu yüksekliklerin levobupivakaine bağlı olmadığı kanaatindeyiz ve intraartiküler olarak uygulanan levobupivakainin kanda inflamatuvar parametreleri artırmadığı kanaatindeyiz. Bizim çalışmamız, intraartiküler uygulanmış levobupivakainin biyokimyasal etkilerinin araştırılmasında bizden sonra yapılacak olan çalışmalara referans olma özelliğindedir ve bu konuda yeni çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

7. ÖZET

Biz bu çalışmada, intraartiküler olarak tavşan eklemine enjekte edilen levobupivakainin tavşan eklem kıkırdağına olan etkilerini ve kanda yol açtığı biyokimyasal parametre değişiklikleri araştırmayı amaçladık.

Çalışmaya sağlık kontrolünden geçirilmiş, 3-4 aylık ve 3-4 kg' yi geçmeyen 24 adet Yeni Zellanda tavşanı dahil edildi. İlk gün, tüm tavşanlardan biyokimyasal parametreler için giriş kanı alındı ve sonra tavşanlar rastgele 9 adet K (kontrol grubu, n=9) ve 15 adet L (levobupivakain grubu, n=15) grupları olarak ikiye ayrıldı. K grubundaki tavşanların sağ diz eklemlerine insülin enjektörü ile 0,25 ml serum fizyolojik sol diz eklemlerine ise 0,50 ml serum fizyolojik enjekte edildi. L grubundaki tavşanların sağ dizlerine 0.25 ml (1,25 mg) levobupivakain, sol diz eklemlerine ise 0.50 ml (2,5 mg) levobupivakain insülin enjektörü ile enjekte edildi. Sonra K grubu rastgele K1, K2 ve K3 olarak rastgele 3'erli 3 gruba ve L grubu da L1, L2 ve L3 olarak rastgele 5'erli 3 gruba ayrıldı. 1. gün K1 ve L1 gruplarından, 2. Gün K2 ve L2 gruplarından, 10. gün de, K3 ve L3 gruplarından histopatolojik inceleme için doku örnekleri ve biyokimyasal parametreler için venöz kan örnekleri alındı. Doku örnekleri, 2 ayrı patolog tarafından incelendi ve dokulardaki histopatolojik değişiklikler semikantitatif yöntemle sınıflandırıldı. Tüm kan örnekleri eksi18 santgrad derecede saklandı ve daha sonra tüm kan örneklerinde, tavşan-IL1, tavşan-TNF-alfa tavşan-CRP ve tavşan-IL6 çalışıldı.

K ve L gruplarının tamamında hem aynı gruptaki tavşanların sağ ve sol eklem sonuçlarının karşılaştırılmasında hem de kontrol grupları ile levobupivakain gruplarının sonuçlarının karşılaştırılması sonucunda eklem doku yıkımlanması açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı ($p>0,05$). Biyokimyasal parametrelerde ise anlamlı yükseklikler genellikle kontrol gruplarındaydı.

Sonuç olarak çalışmamızda; levobupivakainin tavşan eklem kıkırdağında istatistiksel olarak anlamlı histopatolojik değişiklik yapmadığı sonucuna vardık. Biyokimyasal parametrelerdeki yükselmeler de genellikle kontrol gruplarındaydı. Yükselmelerin levobupivakaine bağlı olmadığını düşünmekteyiz. İntraartiküler levobupivakainin insanlarda, eklem cerrahilerinden sonra postoperatif analjezi için kullanılan zararsız bir alternatif olabileceğini düşünmekteyiz.

Anahtar kelimeler: tavşan, levobupivakain, intraartiküler

8. SUMMARY

In this study, we aimed to investigate the effects of levobupivacaine, which is intraarticularly injected to the rabbit knee joint, on the rabbit knee cartilage and biochemical parameters in the blood.

24 new zelland rabbits, made health control, 3-4 months old, 3-4 kg, were included in the study. First day blood samples have been taken from all rabbits and then the rabbits divided in to the two groups randomly, named K (Control group, n=9) and L (Levobupivacaine group, n=15). In group K, 0,25 ml saline to the right knee joints and 0,50 ml saline to the left knee joint was injected intraarticularly by the insuline injector. In group L, 0,25 ml (1,25 mg) levobupivacain to the right knee joint and 0,50 ml (2,5 mg) levobupivacain to the left knee joint was injected intraarticularly by the insuline injector. Later, group K divided into three groups of threes named K1, K2 and K3 and grup L divided into three groups of fives named L1, L2 and L3 randomly. The first day from K1 and L1, the second day from K2 and L2, the 10th day from K3 and L3, tissue samples were taken for histopathologic evaluation and venous blood samples were collected for biochemical parameters. Tissue samples were examined by two pathologists and histopathological changes in tissues were classified with semiquantitative method. All blood samples were kept in - 18 degrees celsius. Rabbit-IL1, rabbit-TNF-alpha, rabbit-IL6 and rabbit-CRP were studied from all blood samples.

There were no significant differences about cartilage degradation between right and left knee results in the same groups, also in the control and the levobupivacaine groups ($p>0.05$). Significant elevations in biochemical parameters usually were in the control groups.

As a result, in our study, we concluded that levobupivacaine dosen't make statistically significant histopathological changes in rabbit articular cartilage. The increases of biochemical parameters were generally in conrol groups. We concluded that the increases of biochemical parameters were not because of levobupivacaine. We think that intaarticular levobupivacaine may be an harmless alternative for postoperative analgesia after the joint operations.

Key words: rabbit, levobupivacaine, intraarticular

9. KAYNAKLAR:

1. Kayhan Z. Klinik Anestezi. Genişletilmiş 3. Baskı, Ankara: Logos Yayıncılık, 2004;503-23, 922-53.
2. Özcengiz D. Özbek H. Anestezi El Kitabı. 1. Baskı, Adana: Nobel Tıp Kitabevi Ltd.Sti, 1998; 441-59.
3. Morgan GE, Mikhail MS. Clinical Anesthesiology. 3th Ed. London: Appleton and Lange Publishing, 1998; 312-15
4. Kayhan Z. Klinik Anestezi. Santral bloklar, 2. Baskı, Ankara: Logos Yayıncılık, 1997; 477- 500.
5. Ferrante FM, Vadebonconer TR. Postoperative Pain Management. 2nd Ed., New York: Churchill Livingstone inc., 1993;485-518.
6. Lubenow TR, Ivankovich AD, Mc Carthy RJ. Management of acute postoperative pain. In: Barash PG, Culler BF, Stoelting RK, editors. Clinical Anesthesia. 3th Ed., Philadelphia: JB Lippincott Company, 1995; 1547-77.
7. Cousins M. Acute and postoperative pain. In: Wall P.D., Melzack R. Textbook of Pain. 3th Ed., New York: Livingstone inc., 1994; 357-85
8. Yücel A. Hasta Kontrollü Analjezi. 2. Baskı, İstanbul: Ufuk Reklamcılık & Matbaacılık, 1998;82.
9. Collier CE. Pain Management in the PACU. In: Jacobsen WK, editor. Manual of Post Anesthesia Care. Philadelphia: WB Saunders Company, 1992; 195-211.
10. Read BL. Acute Post Operative Pain. In: Miller D, editor. Anesthesia, 4th Ed., United States of America: Churchill Livingstone inc., 1994; 2327-344.
11. Malfair D. Therapeutic and Diagnostic Joint injections. Radiologic Clinics of North America, 2008; 46(3):439-53
12. Berde CB, Strichartz GR. Local Anesthetics. In: Miller RD, editor. Anesthesia. 5th Ed. Volume I, Philadelphia: Churchill Livingstone, 2000; 491-521.
13. Me Cellan KJ, Spencer CM. Levobupivacaine. Drugs, 1998;56:355-62.
14. Gristwood RW, Greaves JL. Levobupivacaine: a new safer long acting local anaesthetic Agent. Expert Opin Invest Drug 1999;8:861-76.
15. Smit RH, Sanders JC. Safe dose of levobupivacaine (Chirocaine®) in caudal analgesia in children. Brit J Anaesth, 2003; 90:400-1.
16. Bhatt SH. Levobupivacaine: A stereo-selective amide local anesthetic. Journal of the Pharmacy Society of Wisconsin; 2001. 28-34

17. Norwalk CT. Chirocaine (levobupivacaine) anesthetic extends use to post-op pain management. Doctor's Guide. 2000. <http://www.docguide.com/chirocaine-levobupivacaine-anesthetic-extends-use-post-op-pain-management?tsid=5>; (Son erişim tarihi 19.04.2012).
18. Kocamanoğlu İ.S, Sarihasan B. Lokal Anestezikler: Yeni Bir Lokal Anestezik; Levobupivakain, Samsun: O.M.Ü. Tıp Dergisi 2007;24:27-36.
19. McLeod GA, Burke D. Review Article: Levobupivacaine. *Anaesthesia* 2001;56:331-41.
20. Huang YF, Pryor ME, Mather LE, Verring BT. Cardiovascular and central nervous system effects of intravenous levobupivacaine and bupivacaine in sheep. *Anesth. Analg.* 1998; 86: 797-804.
21. Van F, Rolin PE, Brennan N. Differential effects of levobupivacaine and racemic bupivacaine on the EEG in volunteers (abstract). *Region Anesth Pain Med* 1998;23: 48.
22. Foster RH, Markham A. Levobupivacaine: A review of its pharmacology and use as a local anaesthetic. *Drugs* 2000;59:551-79.
23. Yaakov B, Nicole RG, Howard HB, Jeff Z, Sabera H, Carol A. et al. Local Anesthetics and Mode of Delivery: Bupivacaine Versus Ropivacaine Versus Levobupivacaine, *Anesth. Analg* 2007;105:756-63.
24. Ivani G, Borghi B, Van Oven H. Levobupivacaine. *Minerva Anesthesiol*, 2001;67:20-3.
25. Craigie EH, Bensley's Practical Anatomy of the Rabbit, 8th edition, The Blakiston Company, Philadelphia, 1948;48-50
26. Gültiken ME, Orhan İÖ, Hazıroğlu RM, The menisci and joint capsule of knee joint in New Zealand Rabbit, *Ankara Üniv Vet Fak Derg* 2008;55:1-5.
27. Meyer U, Wiesmann HP. Bone and Cartilage Engineering, Springer – Verlag Berlin Heidelberg 2006;25-7
28. Mankin HJ. The response of articular cartilage to mechanical injury. *J Bone Joint Surg Am* 1982;64:460-66.
29. Junqueira LC, Carneiro J, Kelley RO. Basic Histology Appleton and Lange Eighth Edition, 1995;124-31.
30. Tibesku CO, Szuwart T, Kleffner TO, Schlegel PM, Jahn UR, Van Aken H et al. Hyaline Cartilage Degenerates after Autologous Osteochondral Transplantation. *J Orthop Res* 2004;22:1210-214.
31. Miller MD. Rheumatologic Arthritis in: Review of Orthopaedics. 5th Edition. Saunders Elsevier, 2008;39-55.

32. Stockwell RA. Cartilage failure in osteoarthritis: Relevance of normal structure and function. A review. *Clinical Anatomy* 1991;4:161-191.
33. Hall AC, Horwitz ER, Wilkins RJ. The cellular physiology of articular cartilage. *Exp Physiol* 1996;81:535-545.
34. Hunziker EB. Mechanism of longitudinal bone growth and its regulation by growth plate chondrocytes. *Microsc Res Rech* 1994;28:505-19.
35. Steverd S. Chapter 7 Cartilage in Mescher LA. editor. *Junqueira's Basic Histology*, 12th Edition, 2010;380-392.
36. Ulrich-Vinther M, Maloney MD, Schwarz EM, Rosier R, O'Keefe RJ. Articular Cartilage Biology. *J Am Acad Orthop Surg* 2003;11:421-30.
37. Buckwalter JA, Rosenberg LC, Hunziker EB. Articular cartilage: composition, structure and responseto injury, and methods of facilitating repair. In: Ewing JW (ed) *Articular cartilage and knee joint function: basic science and arthroscopy*. Raven Press, New York, 1990;19–56.
38. Buckwalter JA, Mankin HJ. Articular cartilage: tissue design and chondrocyte-matriks interactions. *Instr Course Lect* 1998;47:477-86.
39. Schumacher BL, Hughes CE, Kuettner KE, Caterson B, Aydelotte MB. Immuno detection and partial cDNAsequence of the proteoglycan, superficial zone protein, synthesized by cells lining synovia l joints. *J Orthop Res* 1999;17:110-20.
40. Schumacher BL, Block JA, Schmid TM, Aydelotte MB, Kuettner KE. A novel proteoglycan synthesized and secreted by chondrocytes of the superficial zone of articular cartilage. *Arch Biochem Biophys* 1994;311:144–52.
41. Klein TJ, Schumacher BL, Schmidt TA, Li KW, Voegtline MS,K. Masuda KM, et al. Tissue engineering of stratified articular cartilage from chondrocyte subpopulations. *Osteoarthritis Cartilage* 2003;11:595–602.
42. Eyre DR. Collogen of articular cartilage, *Arthritis Res.*, 2002;4:30.
43. Mankin HJ, Mow VC, Buckwalter JA, Iannotti JP, Ratcliffe A. Articular cartilage structure, composition, and function. In: Buckwalter JA, Einhorn TA, Simon SR, editors. *Orthopedic basic science: biology and biomechanics of the musculoskeletal system*. Rosemont (IL)7 American Academy of Orthopaedic Surgeons; 1999;444-70.
44. Mendler M, Eich-Bender SG, Vaughan L, Winterhalter KH, Bruckner P. Cartilage contains mixed fibrils of collagen types II, IX, and XI. *J. Cell Biol* 1989;108:191-7.
45. Watanabe H, Yamada Y, Kimata K. Roles of aggrecan, a large chondroitin sulfate proteoglycan, in cartilage structure and function. *J Biochem (Tokyo)* 1998;124:687–93.
46. Breinan HA, Hsu HP, Spector M. Chondral Defects in Animal Models: Effects of Selected Repair Procedures in Canines. *Clin Orthop*. 2001;39:219-30 .

47. Hunziker, E.B. Articular cartilage repair: basic science and clinical progress. A review of the current status and prospects. *Osteoarthritis Cartilage* 2002;10:432-63.
48. Mow VC, Proctor CS, Kelly MA. Biomechanics of articular cartilage. In: Nordin M, Frankel VH, editors. *Basic biomechanics of the musculo skeletal system*. Philadelphia:Lea& Febiger;1989;31– 57
49. Eyre DR, Weis MA, Wu J. Articular cartilage collagen: An irreplaceable framework, *European Cells and Materials*, 2006;2:57-63.
50. Wong M, Wuethrich P, Eggli P, Hunziker E. Zone-specific cell biosynthetic activity in mature bovin articular cartilage: a new method using confocal microscopic stereology and quantitative autoradiography. *J Orthop Res* 1996;14(3):424– 32
51. Ateshian GA, Hung CT. The natural synovial joint properties, *Proceedings of Institute of Mechanical Engineers. Part J: Journal of Engineering Tribology*, 2006;220:657-70.
52. Lee G, Luna HT. *Manual of Histologic Staining Methods of the Armed Forces Institute of Pathology*, 3rd ed. New York: Mc Graw-Hill Book Company; 1968; 8, 153-54.
53. Takada M, Fukusaki M, Terao Y. Postoperative analgesic effect of preoperative intravenous flurbiprofen in arthroscopic rotator cuff repair. *J Anesth* 2009;23:500-3.
54. Akkaya T, Ersan E.Ö, Özkan D. Saphenous nerve block is an effective regional technique for post-menisectomy pain. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 2008;16:855-58.
55. Marshan A, Kırdemir P, Mamo D. Prilocaine or mepivacaine for combined sciatic-femoral nerve block in patients receiving elective knee arthroscopy. *Minerva Anestesiologica* 2004;70:763-9.
56. Andrks J, Bellver J, Barrera L. A Comparative Study of Analgesia After Knee Surgery with Intraarticular Bupivacaine, Intraarticular Morphine, and Lumbar Plexus Block. *Anesth Analg*, 1993;77:727-30.
57. Dobrydnjov I, Anderberg C, Olsson C, Shapurova O, Angel K and Bergman S. Intraarticular vs. extraarticular ropivacaine infusion following high-dose local infiltration analgesia after total knee arthroplasty. *Acta Orthopaedica* 2011; 82:692-98.
58. Doğan N, Erdem A.F, Erman Z. The Effects of Bupivacaine and Neostigmine on Articular Cartilage and Synovium in the Rabbit Knee Joint. *The Journal of International Medical Research* 2004;32:513-19.
59. Saricaoglu F, Dal D, Atilla P. Effect of intraarticular injection of lornoxicam on the articular cartilage & synovium in rat. *Indian J Med Res* 2008;127:362-65.
60. Jiang D, Zou J, Huang L, Shi Q, Zhu X, Wang G and Yang H. Efficacy of Intra-Articular Injection of Celecoxib in a Rabbit Model of Osteoarthritis. *Int. J. Mol. Sci.* 2010;11: 4106-113.

61. Baran B. Artroskopik Diz Cerrahisinde Eklem İçine Lokal İnfiltrasyon İle Uygulanan Levobupivakain Ve Sufentanilin Postoperatif Tramadol Tüketimine Etkisi (Uzmanlık Tezi) Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi, 2010.
62. Güleç E. Artroskopik Diz Cerrahisinde İntraartiküler Uygulanan Levobupivakain ve Levobupivakaine Eklenen Ketaminin Postoperatif Analjezik Etkinliklerinin Karşılaştırılması (Uzmanlık Tezi) Adana: Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, 2008.
63. Altay M.A, Ertürk C, Altay N, Atbinici H. The effect of intraarticular local anaesthesia on postoperative pain in arthroscopic knee surgery. *Klin Den Ar Derg* 2010;1: 86-90.
64. Eren M, Koltka K, Talu GK, Aşık M, Özyalçın S. Diz artroskopilerinden sonra intraartiküler olarak uygulanan lornoksikam, bupivakain ve serum fizyolojinin analjezik etkinliğinin karşılaştırılması. *AĞRI*, 2008;20:4.
65. Parker R.D, Strem K. Schmitz L, Martineau P.A. Group M. Efficacy of Continuous Intra-articular Bupivacaine Infusion for Postoperative Analgesia After Anterior Cruciate Ligament Reconstruction., *The American Journal of Sports Medicine*, 2007;35:531-6.
66. Doğan N. Erdem A.F. Gündoğdu C. The effects of ketorolac and morphine on articular cartilage and synovium in the rabbit knee joint. *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology* 2004;7:82.
67. Irwin M.G. Cheung K. M. C. Nicholls J. M. Intra-articular injection of ketorolac in the rat knee joint: effect on articular cartilage and synovium. *British journal of anaesthesia* 1998; 80: 837-839
68. Köseoğlu G. Ratlarda Diz Eklemine İntraartiküler Lornoksikam Enjeksiyonunun Eklem Kartilajı ve Sinoviuma Etkileri (Uzmanlık Tezi). İstanbul: S.B.İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 2009.
69. Eren A. Koyuncu D. Uysal O. Deneysel septik artrit tedavisinin erken döneminde intraartiküler osmik asit (OsO₄) kullanımının eklem kıkırdağı üzerine etkileri. *Journal of arthroplasty, arthroscopic surgery*. 2001;12:61-70.
70. İnan U. Köse N. Bayçu C. Gd-DTPA dimeglumine ve iopromid in tavşan kıkırdak ve sinoviyal membranı üzerindeki etkilerinin mikroskopik düzeyde değerlendirilmesi. *ADÜ Tıp Fakültesi Dergisi* 2004;5:17-21
71. Şen C, Güneş T, Saygı B, Erdem M, Koseoglu RD, Kilic N. The chondroprotective effect of intra-articular hyaluronic acid at early stages of osteoarthritis: An experimental study in rabbits. *Acta Orthop Traumatol Turc* 2004;38:348-52.
72. Pettipher E.R, Higgs GA and Henderson B. Interleukin 1 induces leukocyte infiltration and cartilage proteoglycan degradation in the synovial joint. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1986;83:8749-753.
73. Henderson B, Pettipher Er., Arthritogenic actions of recombinant IL-1 and tumour necrosis factor a in the rabbit: evidence for synergistic interactions between cytokines in vivo. *Clin. exp. Immunol.* 1989;75:306-10.

74. Ozmen MM, Zulfikaroğlu B, Col C, Cinel İ, Isman FK, Cinel L, et al. Effect of Increased Abdominal Pressure on Cytokines (IL1b, IL6, TNFa), C-reactive Protein (CRP), Free Radicals (NO, MDA), and Histology. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 2009;19:142-47.
75. Duman U, Yilmazlar A, Ozturk E, Aker S, Sarandol E, Yilmazlar T. Anti-inflammatory efficiency of levobupivacaine in an experimental colitis model. *World J Gastroenterol* 2010;16:2537-2541

10. TEŞEKKÜR

Necmeddin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı' ndaki eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım değerli hocalarım; Prof. Dr. Şeref OTELCİOĞLU'na, Prof. Dr. Selmin ÖKESLİ'ye, Prof. Dr. Sema TUNCER'e, Prof. Dr. Alper YOSUNKAYA'ya, Prof. Dr. Cemile ÖZTİN ÖGÜN'e, Prof. Dr. Ruhiye REİSLİ'ye, Doç. Dr. Aybars TAVLAN'a, Doç. Dr. Atilla EROL'a, Yrd. Doç. Dr. Ahmet TOPAL'a, Yrd. Doç. Dr. Gamze SARKILAR'a, Yrd. Doç. Dr. Hale BORAZAN'a, Yard Doç Dr. Alper KILIÇARSLAN'a ve Yard. Doç. Dr. Funda GÖK'e, bu dönemde desteğini hiç esirgemeyen tez danışmanım Yrd. Doç. Dr. Tuba Berra ERDEM SARITAŞ'a ve Eşi Doç. Dr. Kadir SARITAŞ'a, uzmanlık eğitimim süresince beraber çalıştığım asistan arkadaşlarıma, Ameliyathane, Reanimasyon Ünitesi ve Ağrı Bilim Dalı' nda görevli hemşire, teknisyen, personel arkadaşlarıma teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Hasan ÖZKAYA