

**LOKAL ANESTETİKLERİN  
MAST HÜGRELERİNDEN HİSTAMİN AÇIĞA  
ÇIKARTMA ETKİLERİNİN HİSTOLOJİK VE  
BİYOKİMYASAL OLARAK İNCELENMESİ**

**Cerrahi (Diş) Programı  
Doktora Tezi**

**Dt. Ferdi Tüzün**

**ANKARA, 1978**

T.C

HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ FAKÜLTESİ

LOKAL ANESTETİKLERİN  
MAST HÜCRELERİNDEN HİSTAMİN AÇIĞA  
ÇIKARTMA ETKİLERİNİN HİSTOLOJİK VE  
BİYOKİMYASAL OLARAK İNCELENMESİ

Cerrahi (DİŞ) Programı

Doktora Tezi

Dt. Ferdi Tüzün

Rehber Öğretim Üyesi : Prof. Dr. Naci Bor

ANKARA, 1978

## İ Ç İ N D E K İ L E R

G İ R İ Ş	-----	1 - 3
G E N E L B İ L G İ L E R	-----	4 - 18
Lokal anestetikler	-----	4 - 11
Mast Hücreleri	-----	12 - 14
Histamin	-----	14 - 18
M A T E R Y E L ve M E T O T	-----	19 - 28
B U L G U L A R	-----	29 - 40
T A R T I Ş M A	-----	41 - 45
S O N U Ç	-----	46 - 47
Ö Z E T	-----	48 - 49
K A Y N A K L A R	-----	50 - 55

## G İ R İ Ő

Diş Hekimliğinde geniş kullanılma alanı olan ve farmakolojik etkileri oldukça iyi bilinen lokal anestetiklerin metabolik etkilerini tanımak büyük önem taşımaktadır.

Lokal anestetikler, lokal olarak uygulandıkları yerde sinir iletimini bloke eden ajanlardır. Bunun yanında son yıllarda uyarım aritmilerinin giderilmesinde de önem kazanmışlardır. Bu yüzden şimik yapıları, etki mekanizmaları ve sistemik etkileri üzerindeki araştırmalar gün geçtikçe artmaktadır.

Kullanılmaları sırasında geniş güvenilirlik sınırları olmasına karşın, istenmeyen yan tesirlerinin ortaya çıkma oranlarının gözden kaçmayacak değerlerde olduğu bilinmektedir. Lokal anestetiklerin istenmeyen yan tesirlerinin başında alerjik reaksiyonlar gelir ve lokal anestetigi birden fazla uygulamakla veya özel duyarlılık neticesi ortaya çıkar.<sup>27</sup>

Allerjik reaksiyonlar, deride ürtikerden başlayıp sistemik olarak bronkospazm ve anafilaksiye kadar varabilen değişik görünümlerdir.<sup>36</sup>

Histamin, bu tip allerjik reaksiyonlarda birinci derecede etkili ajan olduğuna göre, klinik çalışmalarda lokal anestetiklerin etkisiyle histamin salınımı olacağı akıldan çıkarılmamalıdır.

Histaminin kandaki düzeylerinin az veya çok yükselmesi her hastada belirgin ve kuşkulara yol açacak bir etki yapacağı söylenemez. Bunun yanında çeşitli anaflaktik olayların gelişebileceği, lokal anesteziyi takiben veya cerrahi işlem sırasında oldukça tehlikeli görünümlerin hastayı ve doktoru endişelendireceği bir gerçektir. Diş tedavileri veya diş çekimleri için lokal anestezi uygulama sırasında, özellikle allerjik bünyeli olduğu bilinen veya öyle olmasına karşın gözden kaçan hastalarda sıklıkla olmasa bile böyle durumlara rastlanmaktadır.

Yapılan literatür taramalarında, bir takım hastalarda lokal anestetiklere karşı allerjik reaksiyonların ortaya çıktığını belirten birçok vak'a raporu olmasına karşın,<sup>1,27,38,44</sup> lokal anestetiklerin histamin liberasyonuna etkisini araştıran iki yayına rastlanmıştır.<sup>18,19</sup> Bu konuda yapılan araştırmaların yetersiz kalması nedeniyle, kliniğimizde kullandığımız lokal anestetiklerin az veya çok histamin açığa çıkartma etkilerinin olup olmadığını saptamak amacıyla bu deneysel çalışmayı planladık.

30

Famukçu'nun 1975 yılında kas gevşetici olan Favulon'un mast hücrelerinden histamin açığa çıkartma etkisini diğer kas gevşeticilerle karşılaştırmalı olarak araştırması, çalışmamızın başlangıç noktasını teşkil ediyordu. Araştıracınının hem histolojik hem de biyokimyasal yönde inceleme yapması dikkatimizi çekmiş ve bizi aynı yönde araştırma yapmaya yöneltmiştir.

## GENEL BİLGİLER

### Lokal Anestetikler:

Lokal anestetik ajanlar, lokal olarak uygulandıkları yerde sinir iletimini bloke eden ajanlardır. Lokal anestetiklerin tesiri, bloke edilen sinir ve kullanılan lokal anestetik ilacın konsantrasyonuna göre değişir. Uygun şekilde kullanıldıklarında analgezi, gevşeme ve hiporefleksi meydana getirirler.<sup>12</sup>

Genel anlamda lokal anestezi olarak kullanılan ilk ajan "Kokain" dir. 1860 da Nieman<sup>8</sup> ilk olarak kokaini izole etmiş ve dil üzerindeki etkisini incelemiş, 1878 de ise Von Anrep<sup>46</sup> kokainin farmakolojik etkilerini araştırmış, subkutan verildiğinde ağrılı uyarılara karşı duyarlılığın kalktığını gözlemiştir. 1884 de Köller<sup>13</sup> bu ilacı oftalmolojide kullanarak tıp alanına sokmuştur.

Lokal anestetiklerin gelişmesinde ikinci önemli devre 1904 yılında Einhorn<sup>14</sup> tarafından prokainin sentezi ve tıpta uygulanmasıdır.

Bugün en fazla kullanılan Lidokain 1948 de İsveç'de sentez edilmiştir. Prilokain ise Löfgren ve Tegner<sup>25</sup> tarafından 1960 yılında bulunmuştur.

Lokal anestetiklerin metabolik sonuçlarıyla ilgili bilgiler henüz yeterli değildir. Bilinen bulguların en iyileri Prokainle ilgilidir. Prokainin yalnız %2 si değişmeden idrar ile atılır. Lidokainin ise en çok %10-20 si değişmeden idrarla atılır, geri kalan kısmı karaciğerde metabolize olur.

Bir lokal anestetikte aranan özellikler:<sup>42</sup>

- 1- Uygulandığı dokuda irritasyon yapmamalı
- 2- Sinir dokusunda irreversibl dejeneratif değişiklik yapmamalı
- 3- Etkisi fazla olmalı
- 4- Etkin konsantrasyonu düşük olmalı
- 5- Kısa sürede etkisini göstermeli
- 6- Güven sınırı geniş olmalı
- 7- Blok uzun sürmeli
- 8- Sistemik toksisitesi düşük olmalı
- 9- Diffüzyon yeteneği fazla olmalı
- 10- Suda eriyebilmeli
- 11- Sterilizasyonu kolay olmalı
- 12- Stabil olmalı



Lokal anestetik ilaç molekülünde üç kısım ayırt edilir:

1- Hidrofilik grup: Genellikle tersiyer ve bazen sekonder amino grubudur ve süstitüe edilmiştir.

2- Ara zincir: Genellikle iki veya üç karbonlu bir alkol grubudur.

3- Lipofilik grup: Molekülün öbür ucunu oluşturan aromatik gruptur ve hücre zarındaki porları tıkayarak lokal anestetikğin etkisinden sorumlu olan kısımdır.<sup>17</sup>

Lokal anestetiklere genellikle vazokonstrüktör ilaçlar katılır, böylelikle ilacın absorpsiyonu yavaşlatılır, diğer yandan sistemik toksisitesi azaltılır ayrıca etki süresi uzatılmış olur.

Lokal anestetikler Adriani<sup>21</sup> tarafından üç grup halinde sınıflandırılır.

1- Benzoik asit esterleri: Prokain, tetrakain, kokain, benzokain, butakain.

2- Alkoller: Etil alkol, benzil alkol

3- Çeşitli bileşikler: Lidokain, prilokain, karbokain.

Bu sınıflandırmaya daha çok lokal anestetik katılabilir. Bu kısımda araştırmamızda kullandığımız lokal anestetiklerin özelliklerinden bahsedeceğiz.

XYLOCAIN (Lidocain) :

Aset anilid türevidir. En önemli avantajı çabuk tesir etmesi ve lokal irritasyon yapmamasıdır.<sup>8</sup> Löfgren<sup>9</sup> tarafından 1948 de tanıtıldığından beri geniş kullanılma alanı olmuştur. Verildiği dokuya göre %5-2 lik konsantrasyonlarda kullanılır ve eşdeğer prokain solüsyonundan daha kuvvetlidir.

Topikal aktivitesi kuvvetli olmakla beraber kokain kadar değildir.

Diğer bir özelliği ise yüksek oranda kullanıldığında sedasyon yapmasıdır.

Amid yapısında olduğu için plazmada yavaş detoksifiye olur. Ilacın bir kısmı karaciğerde metabolize olur, diğer kısmı değişmeden böbrekten atılır. Bu sebepten prokaine oranla iki kat daha toksik kabul edilir.<sup>5,17,36</sup>

CİTANEST (Prilocain) :

Lidokainin yavaş metabolize olma dezavantajını elimine etmek amacıyla bir amid olan prilokain sentez edilmiştir. Prilokain belirli oranlarda en az lidokain kadar etkilidir. Anestezi, infiltrasyon ve blok birlikte yapılırsa daha da uzun sürer,<sup>5</sup> buna büyük olasılıkla artan doku bağlanması nedeniyle. Toksik etkileri daha kısa sürelidir. Lidokaine oranla toksisitesinin deney hayvanlarında %40, insanlarda %60 düşük olduğu saptanmıştır.<sup>2,45</sup> En önemli komplikasyonu 700 mg üzerinde ortaya çıkan methemoglobinemidir.<sup>17,24,36</sup>

Lokal anestetiklerin etki mekanizmaları ve komplikasyonları:

Lokal anestetikler, sinir lifleri ile uygun konsantrasyonlarda karşılaştıklarında bu liflerdeki impuls iletimini reversibl olarak bloke ederler. Bu etki sinir liflerinin herbirinde görülür. Örneğin, motor sinir liflerine, sinir trunkusuna etki gösterirler.

Klinik olarak lokal anestetiklerin etkisiyle duyuların kaybolma sırası şöyledir.<sup>12</sup>

1- Ağrı 2- Isı 3- Dokunma 4- Proprioseptif duyu  
5- İskelet kası tonüsü.

Bu da bize gösteriyorki lokal anestetikler öncelikle çapı küçük olan myelinsiz lifleri daha sonra büyük çaplı myelinli lifleri etkilerler. İnce liflerde tesirin başlaması için geçen zaman daha kısa ve depresyon için gereken ilaç konsantrasyonu daha düşüktür.

Lokal anestetiklerin sinirdeki etki yeri sinirin hücre zarıdır. Lokal anestetikler hücre zarının özel geçirgenliği üzerine etki ederler.  $Na^+$  ve  $K^+$  iyonlarının karşılıklı değişimini yavaşlatırlar.

Dinlenme halindeki sinir hücresi içinde  $K^+$ , dışında ise  $Na^+$  iyonu fazladır.  $Na^+$  iyonu Na-K pompası yardımıyla sürekli olarak dışarı atılır.  $Na^+$  iyonunun dışarı atılmasıyla hücre içinde kalan  $Cl^-$  ile hücre içi (-) olmaktadır. Yani dinlenme halindeki hücrenin içi (-) dışı ise (+) dir.

Bir stimulus geldiğinde sinir hücre zarı özel seçici geçirgenliğini yitirir ve  $\text{Na}^+$  iyonları hücre içine girer. Bu sırada geçirgenliğin bozulmasıyla  $\text{K}^+$  ve  $\text{Cl}^-$  iyonları da hücre dışına çıkmaya başlar ve hücre içinde (-) yük azalır; böylece kutup değişimi sonunda depolarizasyon oluşur. Stimulus geçince ortam yine eski durumunu alır buna "Repolarizasyon" denir. Lokal anestetiklerin etki mekanizması işte bu depolarizasyonu önlemesidir. Bu da zar üzerindeki iyon alış verişini sağlayan porların, lokal anestetiklerin aromatik kısmıyla tıkamalarıyla olur.<sup>12</sup>

Lokal anestetiklerin etkisi ortamın Ph sı ile ilgilidir. Ph düşüşü lokal anestetiklerin etkisini azaltır. Lokal anestetiklerin sinir hücrelerine varışı tuz halinde organ sıvılarında erimesiyle olur. Tuz halinde kaldığı sürece de hücre zarına organik infiltrasyonu gerçekleşir. Porları tıkayabilmesi için mutlaka iyonize olmalıdır. Tuz halindeki bileşiklerin asit ortamda iyonize olması olanaksızdır. Bu nedenle Ph sı asit olan iltihaplı dokularda lokal anestetikler iyonize olamayacağından etki gösteremezler.<sup>17</sup>

Lokal anestetiklerle ilgili komplikasyonlar:

Lokal anestetiklerin komplikasyonlarını allerjik reaksiyonlar ve yüksek kan düzeyine bağlı toksik reaksiyonlar olarak iki ana bölümde inceleyeceğiz.<sup>27</sup>

1- Allerjik reaksiyonlar:

Lokal anestetigin birden fazla uygulanmasıyla görülebileceği gibi, özel duyarlılık neticesi de ortaya çıkabilir. Allerjik reaksiyonlar üç grupta incelenir.

a- Deri reaksiyonlar: Ürtiker, döküntüler, anjiyonörotik ödem

b- Solunum sistemi reaksiyonları: Solunum güçlüğü, bronkospazm, astma

c- Kardiyovasküler reaksiyonlar: Sirkülatuar depresyon, anafilaksi

2- Yüksek kan düzeyine bağlı toksik reaksiyonlar:

Bu toksik reaksiyonların nedeni merkezi sinir sistemi, solunum sistemi ve kardiyovasküler sistem üzerindeki etkisindedir. Lokal anestetikler bu sistemleri önce stimüle, yüksek dozlarda ise merkezi sinir sistemini deprese ederler. Genellikle ölüm solunum depresyonu ile olur.<sup>20</sup>

A- Merkezi sinir sistemi üzerine olan toksik etkisi:

korteksin uyarılmasıyla ile huzursuzluk, anlamsız konuşma, baş ağrısı, baş dönmesi, bulanık görme, kulakta uğultu, kusma, bulantı ve tremordur.

B- Solunum sistemi üzerine etkisi:

Önceleri hastanın solunum hızı ve derinliği artar, reaksiyon ilerledikçe düzensiz solunum ve dispne görülür. Neticede

medulladaki solunum merkezinin deprese olmasıyla "Solunum arrest" i ortaya çıkar. Bazen akciğerlerde hipersekresyon, raller, bronkospazm ve astmatik bir durum gözlenir.<sup>20,36</sup>

C- Kardiyovasküler sistem üzerindeki etkileri:

Solunum depresyonuyla kardiyovasküler semptomlarda rastlanır. Kan basıncı yükselir, taşikardi görülür. Reaksiyonun ilerlemesiyle hipoksi artar. Nedeni lokal anestetigin vazo-motor merkeze veya kardiyovasküler sisteme olan depresif etkisidir. Daha sonra kan basıncı düşer, bradikardi görülür. Hipotansiyon düzelmezse siyanoz artar, ileri safhalarda "kardiyo-Pulmoner arrest" görülür. belirtileri ise nabız ve tansiyonun alınamaması, pupil dilatasyonu, soğuk terleme, solunumun kaybolması, kalb seslerinin alınamamasıdır. Tedavi ise, hava yolunun açılması, oksijen verilmesi, kardiyak masaj, intravenöz gerekli infüzyon ve vazopressörlerin uygulanmasıdır.<sup>20,36</sup>

Biz çalışma konumuzun esasını teşkil etmesi nedeniyle lokal anestetiklerin sadece allerjik reaksiyonlarıyla ilgile-  
neceğiz. Bu reaksiyonların ortaya çıkış nedeni lokal aneste-  
tiklerin histamin ve diğer biyolojik aminleri depolayan mast  
hücrelerini degranüle etmeleridir.

## M a s t H ü c r e l e r i :

Mast hücreleri birçok vertebralının değişik doku ve organlarının bağ dokusunda, özellikle damarlar etrafında gruplar halinde bulunurlar.<sup>37</sup>

Büyüklikleri, şekilleri ve granül dağılımları canlıların türüne ve buldukları dokulara göre değişir. Genellikle oval ve büyük hücrelerdir. Büyüklikleri 20-30 mikrona erişenlerine rastlanabilir.<sup>22</sup> Granülleri suda hazırlanmış tespit solüsyonlarında eridiğinden genellikle alkol, alkol-formalin ile tespitinden sonra Metilen mavisi, toluidin mavisi bazik boyalarla metakromatik olarak boyanırlar.<sup>6,15,22,32</sup>

Mast hücreleri ilk defa 1877 de Ehrlich<sup>35,37</sup> tarafından tarif edildi. Bir araştırması sırasında plazma hücreleri arasında sitoplazmalarında metakromatik boyanmış granülleri olan hücreler gördü ve bu hücrelere doymuş hücre anlamına gelen "Mastzellen" adını verdi. Daha sonra 1894 yılında Unna'nın<sup>37</sup> Ürtiker pigmentozadaki deri lezyonlarında mast hücrelerini gözlemesi ikinci önemli buluş oldu.

Yine bu yıllarda Konthock ve Hardy<sup>37</sup> bu hücrelerin memelilerde patlayıcı hücre rolü oynadıkları ve iritanlarla karşılaştıklarında granüllerini boşalttıklarını belirttiler. Sonraki yıllarda mast hücreleri değişik araştırmacılar tarafından çeşitli yönleriyle incelenmiş, görülmüş ki mast hücreleri vücudun her tarafına dağılmış olmalarına karşın, özellikle bağ doku-

sunda, küçük kan damarları, sinirlerin ve bezlerin etrafında yoğunlaşmışlardır.<sup>35,37</sup>

Memelilerde mast hücrelerinin deride yoğun olduğu yerler saç follükülleri, ter bezleri ve orta boy damarların etrafıdır. Baş bölgesinde genellikle dudaklar ve oral mukoza, dişeti, dil, palatinal mukoza, tonsiller, dış kulak yolu, burun mukozası, göz kapakları, kornea ve irisdir.<sup>37,40</sup> Yapılan araştırmalar dişlerin pulpalarında mast hücrelerinin olmadığını göstermiştir.<sup>37</sup>

Solunum sisteminde en fazla trakea, geniş bronşlarda bulunur. Sindirim sistemi epitelinde ve özellikle peritonda bol sayıda bulunurlar.

Mast hücrelerinin incelenmesinde ilgiyi çeken bir konuda hücre içindeki maddelerdir. Yapılan araştırmalar ve bulgulara göre mast hücrelerinin histamin, heparin, alkalen ve asit fosfataz, hyalüronik asit, 5-hidroksitriptamin(Serotonin), mitokondriyal enzimler, proteolitik enzimler ve dopamin depoladıkları saptanmıştır.<sup>32</sup>

Mast hücresinin doku histamin kaynağı olduğu ilk defa 1942 yılında Cajal<sup>40,41</sup> tarafından ileri sürülmüştür. Buna karşın 1953 yılına kadar böyle bir plasılığı destekleyen gerçek bir kanıtlama yapılmamıştır. Riley ve West<sup>4,11,33</sup>(1953) domuz, koyun, kedi, köpek ve sıçanlarda farklı dokulardaki histamin oranının o dokudaki mast hücresi oranıyla sıkı bir ilişkisi



olduğunu ortaya çıkartmışlardır. Yine aynı araştırmacılar ayrıca fütal ve çok genç hayvanlarda mast hücresi ve histamin düzeylerinin düşük olduğunu, buna karşın ergin hayvanlarda bu iki değerinde yüksek olduğunu gözlemişlerdir.<sup>34</sup> Daha sonra Fawcett<sup>11</sup> ve diğer araştırmacıların, histamin açığa çıkarıcı "48/80" maddesini intraperitoneal vermeleriyle peritoneal sıvıya histamin salınması olayını göstermeleri, mast hücrelerinin doku histamininin en belli başlı kaynağı olduğunu vurgulayan gerçek kanıttır.<sup>7,23</sup>

Cronberk<sup>9</sup> (1961) sıçanlarda intraperitoneal olarak histamin verilmesi sonucu periton sıvısında mast hücresinin bütünüyle kaybolduğunu görmüştür.

#### HİSTAMİN :

Endojen bir amin olup 1907 yılında sentez edilmiştir.<sup>32</sup> 1910 yılında ergot ekstralarının aktif komponenti olduğu ve bakteriler tarafından histidinin dekarboksile edilerek eksojen histamin oluşturduğu ortaya atılmıştır.<sup>32</sup> Bu buluştan 20 yıl sonra memelilerin ekstravasküler düz kaslarda, vasküler sistemde ve mide salgısındaki etkileri oldukça iyi tanımlandı. Aynı zamanda kantitatif histamin tayin metotları genişletildi. Son 20 yılda ise histamin ve histamin benzeri maddelerin lokal doku zedelenmesinden ve anafilaktik reaksiyonlar sonucunda açığa

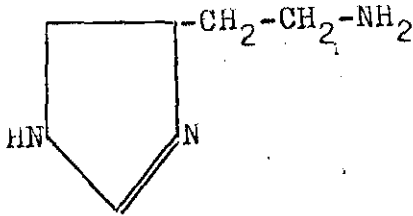
çıktıkları gözlenmiştir.<sup>3,26,32</sup>

Organizmadaki histamin dağılımı, fiziksel ve kimyasal ajanlarla kolayca açığa çıkan depolarda bulunduğu gibi bu ajanlarla etkilenmeyen başka depolarda da bulunur. Örneğin, sindirim sistemindeki histamin depoları ikinci tip depolardır.<sup>32</sup>

Memeli organizmaların dokularındaki histamin depoları mast hücreleri, kandaki histamin depoları ise bazofil hücrelerdir.<sup>32</sup> Sindirim sistemi dışındaki dokularda histamin dağılımı mast hücrelerinin dağılımıyla paralellik gösterir,<sup>37</sup> buda memelilerde histamin kaynağının mast hücreleri olduğunun belirtisidir.

Organizmada histamin yoğunluğu bazı yapılarda daha fazladır. Cilt, gastro intestinal kanal ve akciğerler dokunun gramı başına 10 mikrogram histamin bulundururlar.<sup>12</sup> Pruzonsky ve Patterson<sup>31</sup> insan kanındaki total histaminin %85 inin bazofillerle ilgili olduğunu bildirmişlerdir. Plazmadaki histamin düzeyi litrede 2 mikrogram gibi çok düşük seviyelerdedir.<sup>12</sup>

Kimyasal formülü :



Formül-1: Histaminin açık formülü.

### Farmakolojik Etkileri :

Bronş düz kası, mide salgısı ve kan damarları üzerinde çok kuvvetli farmakolojik etkiye sahiptir. Bu etki parenteral verilince gözlenir. Ağızdan alındığında, barsak bakterileri, gastro-intestinal kanal çevresi ve karaciğer tarafından değişikliğe uğratıldığı için etkisizdir.

Buna karşın 0,1 mg histamin fosfat intravenöz yoldan verilirse kan basıncında ani düşme, kalp hızının artması, beyin-omurilik sıvı basıncının yükselmesi, yüz kızarması ve baş ağrısına sebep olur.<sup>12</sup> Ola B. Reite<sup>32</sup> kan basıncındaki ani düşüşü, kalbin belirli inhibisyonu neticesi ortaya çıkan reaksiyon olarak belirtmişlerdir. Histaminin yaptığı kan basıncındaki düşmeden sonra hafif bir vazokonstriksiyon olabilir, buda böbrek üstü bezi medullasından adrenalın salgılanmasına bağlanabilir.<sup>12</sup>

Bazı vazoaktif peptitler (bradikinin, eledosin ve substant P gibi) çizgisiz kası etkileyerek hipotansiyon oluştururlar.<sup>16</sup> Bu histaminin etkisiyle arttırılabilir.

Histaminin dolaşım üzerindeki en önemli etkisi arteriyollerin dilatasyonu ve kapiller geçirgenliğin artmasıdır. Bu etkiyle, dolaşımda plazma kaybına sebep olur. Ayrıca histaminin direkt etkisiyle kapillerleri genişlettiği söylenebilir, fakat kapiller üzerindeki bu tesirinin küçük venüllerin büzülmesi sonucu olduğu görüşü yaygındır.<sup>12</sup> Mayno<sup>28</sup> ve arkadaşları, sıçanların skrotumuna histamin enjekte ederek öldürdükleri hayvanla-

rın damarlarının elektron mikroskopda incelenmesinde, damar endotel hücrelerinde kontraksiyon ve bunun sonucu geçirgenliğin arttığını göstermişlerdir.

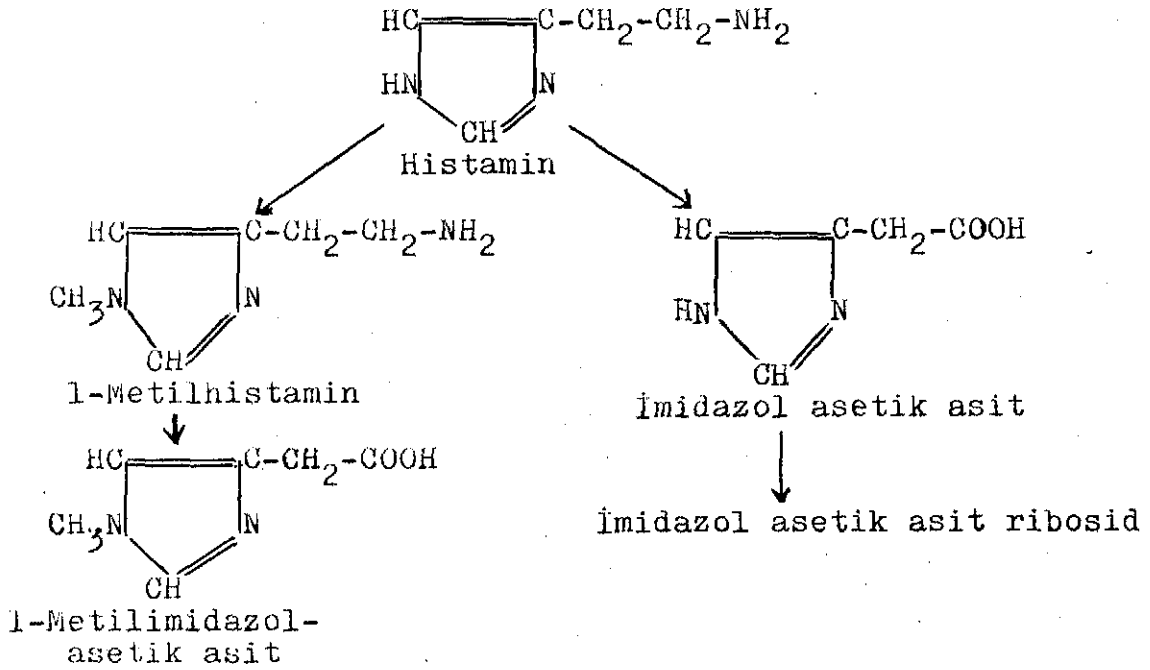
Histaminin kapillerler üzerindeki tesirinin en göze çarpan etkisi cilt içine 10 mikrogram gibi küçük oranda verildiğinde görülür. Enjekte edildiği yerde sırayla lokalize kızarıklık, lokalize ödem veya papül sonra yaygın kızarıklık ve ödem oluşur. Bu olaya "Lewis'in üçlü cevabı" denir.<sup>12</sup> Lokalize kızarıklık ve papül damar geçirgenliğinin artmasıyla, yaygın kızarıklık ve ödem ise sinir aksonu refleksiyle ilgilidir.

İnsan ve kobayda histamin bronş düz kasına çok etkilidir. Bronşlarda kasılmalara sebep olur. Evvelce geçirilmiş astma öyküsü olan kişiler özellikle hassasdır ve normal kimsede yalnızca ufak bir vital kapasite azalmasına sebep olabilecek dozdaki histamine akut astma nöbetiyle yanıt verebilirler.

Histamin mast hücrelerinden veya vücudun diğer yerlerinde bağlı olduğu şekilden aktif, serbest şekle kolaylıkla dönüşebilir. Bu da çeşitli kimyasal maddeler, ilaçlar, antijen antikor reaksiyonları hatta travma gibi etkenlerle olur. Çeşitli yüzeysel aktif ajanlar, safra tuzları, lisolesitin, bazı zehirler ve toksinler, bazik polipeptitler ve doku ekstraktları, dekstran, polivinilpirolidon gibi yüksek moleküllü bileşiklerle, ovomükoin, compound "48/80", stilbamidin, d-tubocurarin, morfin mast hücrelerinden histamin açığa çıkmasına sebep olurlar.<sup>11,26,41</sup>

Histaminin İnaktivasyonu :

Histaminin vücuttaki yıkılımı iki ana yolla olur. Birinci yol histaminin metillenme yoluyla monoamin oksidaz enzimi tarafından yıkımı, ikinci yol ise diamin oksidaz tarafından oksidasyonu iledir.<sup>32</sup>



Formül-2 : Histamin inaktivasyonu

Buraya kadar anlatılanlar özetlenecek olursa denilebilir ki, mast hücreleri allerjik reaksiyonlardan sorumlu biyolojik aminleri depo eden ve çeşitli ilaçlara ve uyarılara çok hassas olan hücrelerdir. Lokal anestetiklerin önemli yan etkilerinden olan allerjik reaksiyonların ortaya çıkışı, bu maddelerin mast hücrelerini degranüle etmeleri ve histamin açığa çıkartmalarıyla ilgili olabilir. Bu konuda yapılmış iki çalışma olması ve konunun yeterince incelenmemiş olması nedeniyle aşağıdaki çalışma planlanmıştır.

M A T E R Y A L ve M E T O T

Deneysel Materyal :

Hacettepe Üniversitesi Tıbbî ve Cerrahi Araştırma Merkezinde yapılan çalışmamızda, ağırlıkları 170-190 gr arasında değişen 108 adet Swiss Albino cinsi erkek sıçan kullanıldı. (Tablo-1).

Grup No	Deney Hayvanı Grubu	Süre Dakika	Uygulanan İlaç Dozu	Deney Hayvanı Sayısı
1	KONTROL	3	1cc	6
		6	1cc	6
		9	1cc	6
		3	0,5cc	6
		6	0,5cc	6
		9	0,5cc	6
2	CITANEST	3	1cc	6
		6	1cc	6
		9	1cc	6
		3	0,5cc	6
		6	0,5cc	6
		9	0,5cc	6
3	XYLOCAİN	3	1cc	6
		6	1cc	6
		9	1cc	6
		3	0,5cc	6
		6	0,5cc	6
		9	0,5cc	6
Toplam				108

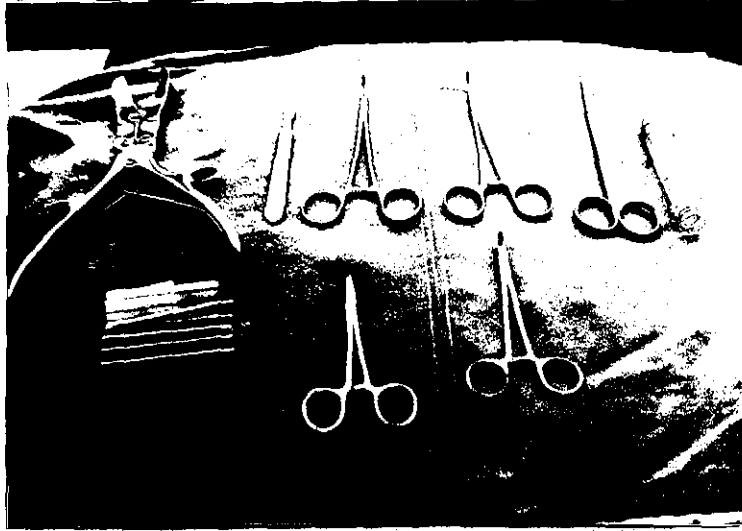
TABLO-1: Deney hayvan grupları, uygulanan ilaçlar ve süreleri gösterir tablo.

Deneysel çalışmamızda lokal anestetik olarak Citanest ve Xylocain kullanıldı.

Deneysel Metot :

Deney hayvanları, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Yetiştirme ve Araştırma Laboratuvarlarında "harem sistemi" kullanılarak yetiştirilen ve hep aynı bireyler kullanıldığı için %96 homozigot olan sıçanlardan seçildi. Bütün sıçanlar deneyden 8 saat önce aç, 2-3 saat öncede susuz bırakıldı.

Deney sırasında kullanılan cerrahi aletler(Resim-1) de gösterilmiştir.



Resim-1: Deneyde kullanılan cerrahi aletler

Deney için laboratuvara alınan sıçanlara (Tablo-1) de görüldüğü gibi lokal anestetikler ve serum fizyolojik iki ayrı dozda intraperitoneal olarak verildi (Resim-2).



Resim-2 : Intraperitoneal enjeksiyonun yapılışı.

İki ayrı doz kullanmamızda amaç lokal anestetiklere organizmanın vereceği yanıtın doz-cevap ilişkisini ortaya çıkartmaktır. Bunun yanı sıra lokal anestetigin verildikten sonra üç ayrı bekleme süresi seçmemizdeki amacımız ise, zamana bağlı değişiklikleri saptamaktır.

Intraperitoneal enjeksiyon yapılan deney hayvanı, istenen sürenin dolmasına bir dakika kala eterle uyutuldu ve deserebre edilerek kardiyak ponksiyon ile 3,5cc kan alındı(Resim-3).



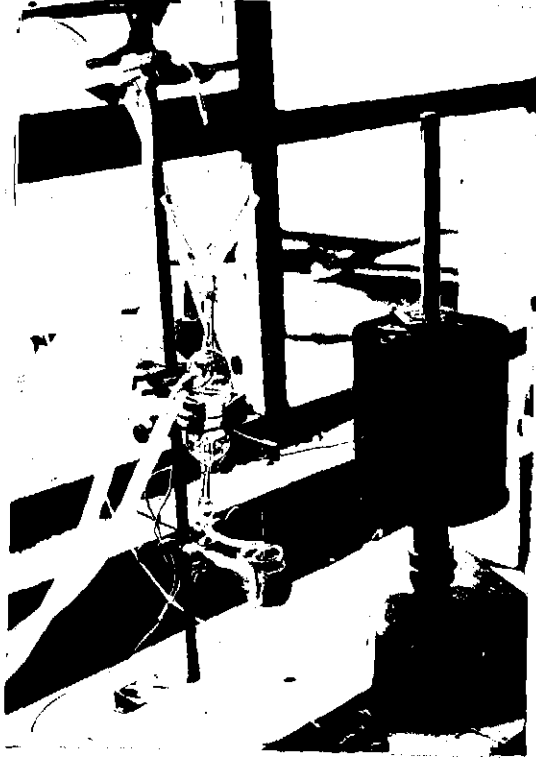


Resim-3 : Sıçan kalbinden kan alınması.

Alınan kanlar  $+4^{\circ}\text{C}$  de 20 dakika 7000 devir/dak da santrifüje edilmek üzere yüksek devirli Sorval marka özel santrifüje koyuldu. Elde edilen serum ölçülerek deproteinize edilmek ve histamin ekstraksiyonu için, 0,1 N HCl koyulup 10 dakika  $+40^{\circ}\text{C}$  de bekletildi ve tekrar 7000 rpm de 15 dakika santrifüje edildi ve  $-20^{\circ}\text{C}$  de saklandı.<sup>39</sup>

Bütün deney gruplarında işlemler bittikten sonra toplanan ve  $-20^{\circ}\text{C}$  de saklanan serumlar, 0,1 N NaOH ile nötralize edildi. Ph nın  $7,0 \pm 1$  olmasına özellikle dikkat edildi. Histamin düzeyleri Kwiatkowski<sup>10</sup>(1941) nin tarif ettiği, atropinize kobay ileumunda bioassay yöntemiyle saptandı.

Bu teknikte kullanılan aparey (Resim-4) de görülmektedir.

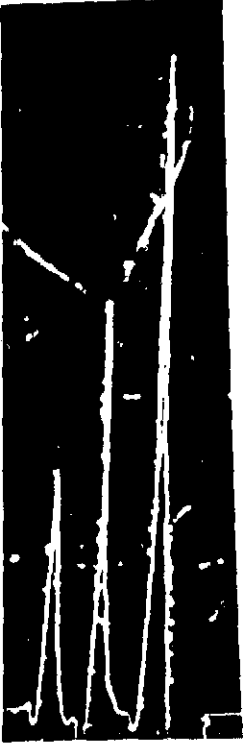


Resim-4 : Bioassay tekniğinde kullanılan  
aparey.

Deney sırasında ileum, sürekli olarak organizmanın vücut sıvısına eşdeğer ve besleyici olan Krebs ile dakikada 5ml olacak şekilde damlatılarak yıkanmaktadır. Resim-4 de görüldüğü gibi 3-4 cm lik ileum parçası, bir ucu hareketli ve yazıcı kola, diğer ucu sabit olmak üzere dikey olarak bağlanmıştır. İleumu yıkayan besleyici sıvıya peristaltik hareketleri önlemek için atropin ilave edilmiştir.

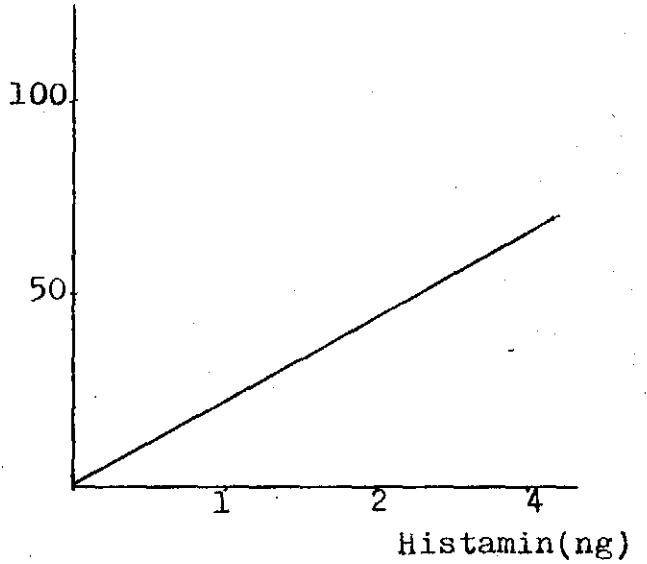
Önceden nötralize edilmiş serum örnekleri damlama metoduyla ileumla temas ettirilir. Test solüsyonları her iki daki-

kada bir damlatılarak ileumun kasılması sağlanır ve ıslı kağıt üzerinde, yazıcı kol kasılmanın şiddetine bağılı eğriler çizer. Bütün test solüsyonlarına cevap alındıktan sonra daha evvelden saf histamine verilen doz-cevap eğrisine (Resim-5), (Şekil-1) göre test solüsyonuna verilen cevaplar değerlendirilir.



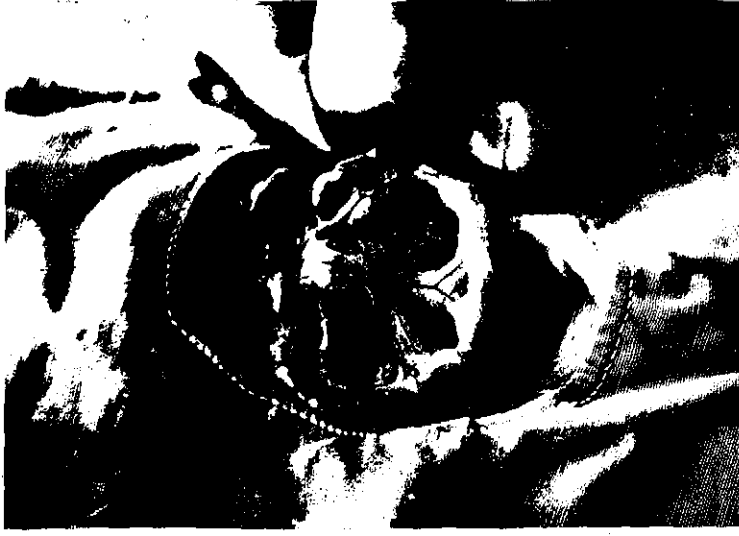
Resim-5 : Kobay ileumunun saf histamine verdiği cevap eğrileri,

İzotonik  
kasılma (mm)



Şekil-1: Atropinize kobay ileumunun histamine karşı verdiği doz-cevap eğrisi.

Deney hayvanlarından kan alım işlemi bittikten sonra karın kısımları açıldı, iki cerrahi dişsiz pensle mezentere dokunmamak kaydıyla üç santimlik iki ayrı bölüm barsak mezenteriyile alınarak yine travma yapmadan lam üzerine gergin olarak yayıldı (Resim-6).



Resim-6 : Mezenterin lam üzerine yayılması.

Bu preparatlar %10 formalin ile fikse edildi ve mast hücrelerini metakromatik olarak boyayan toluidin mavisi ile boyandı. Histolojik inceleme için hazırlanan preparatlar "Leitz" ışık mikroskobuyla değerlendirildi.

Mikroskobda x100 büyütme ile ,(Tablo-1) de görülen grupların herbir süresi için ayrılan sekizer preparattan onar ayrı alan seçildi ve her alandaki mast hücre sayısı bulundu, ortalama degerleri saptandı.

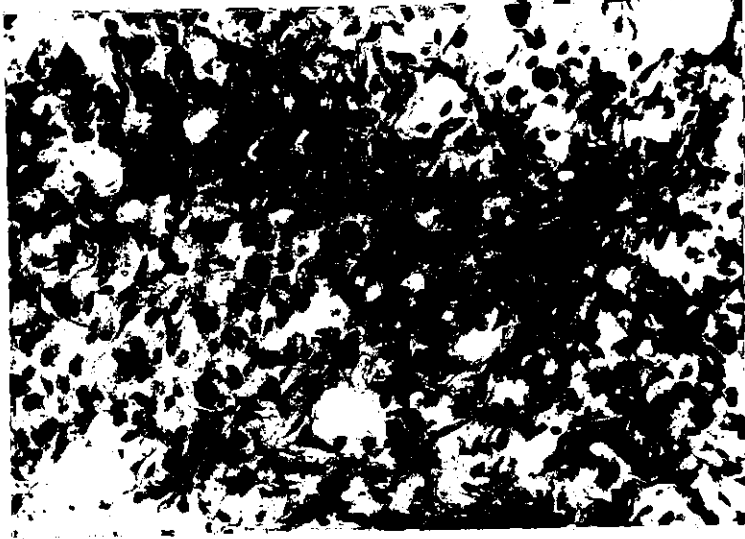
Daha sonra seçilen bu on alandan x150 büyütme ile rastgele seçilen 100 mast hücreesindeki degranülasyon oranları araştırılarak, herbir hücreye degranülasyon oranına göre 0-4 arası numara verildi.

Bu numaralama sistemi ;

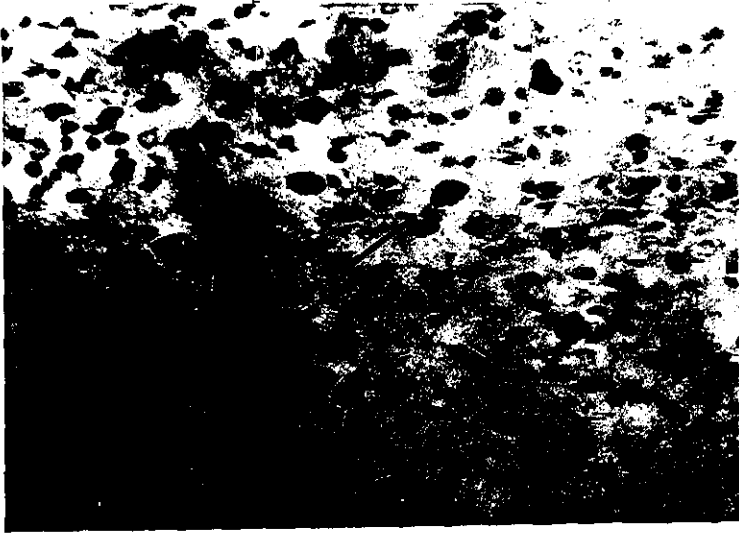
Hiç degranüle olmayan mast hücresi					0
%10-25 degranüle olan	"	"	"	"	1
%25-50	"	"	"	"	2
%50-75	"	"	"	"	3
%75-100	"	"	"	"	4

şeklindedir.

Bu şekilde 100 hücre içinde degranülasyon oranlarına göre, bu değerlere giren mast hücre sayısı bulundu. Bu işlem 100 hücrede yapıldığı için bize aynı zamanda degranülasyon yüzdelerini veriyordu.

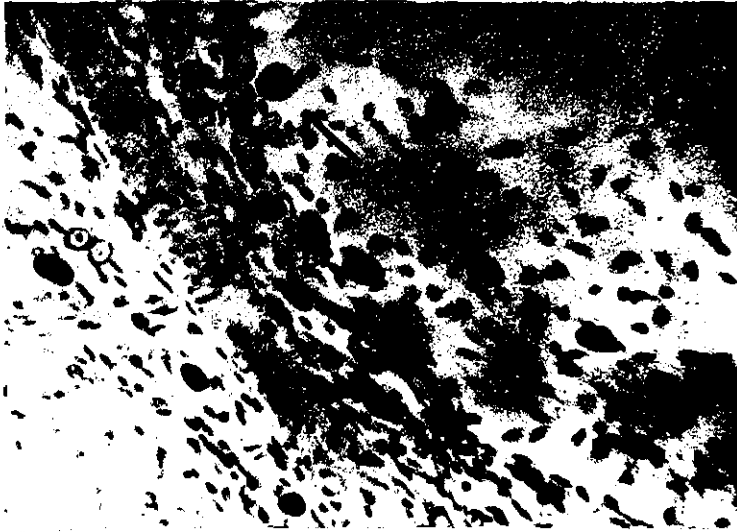


Resim-7 : Hiç degranüle olmamış mast hücreleri.  
Toluidin mavisi. X150.



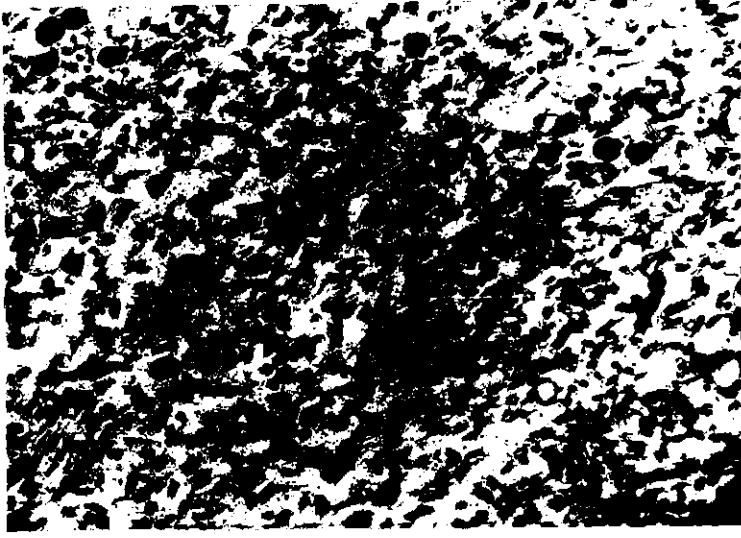
Resim-8 : 1. derecede degranüle olan mast hücresi.

Toluidin mavisi. X150.



Resim-9 : 2. derecede degranüle olan mast hücresi.

Toluidin mavisi. X150



Resim-10 : 3. derecede degranüle olan mast hücresi. Toluidin mavisi. X150.



Resim-11 : 4. derecede degranüle olan mast hücresi. Toluidin mavisi. X150

## B U L G U L A R

Araştırmamızda kullandığımız lokal anestetikler Citanest ve Xylocain'in, doza ve zamana bağılı olarak serum histamin düzeyleri üzerine etkisi incelendiğinde farklı sonuçlar elde edilmiştir.

Intraperitoneal olarak 0,5cc serum fizyolojik enjekte edilen kontrol grubundaki sıçanlarda, enjeksiyondan üç dakika sonra serum histamin düzeyi  $68.6 \pm 7.6$  ng/ml, altıncı dakikada  $54.6 \pm 2.1$  ng/ml ve enjeksiyondan dokuz dakika sonra ise  $60.7 \pm 4.6$  ng/ml olarak bulundu. Bu değerler arasındaki farkın istatistikî yönden anlamlı olmayışı, deneyimizde kullanılan enjeksiyon işleminin serum histamin düzeylerindeki değişikliklerden sorumlu olmadığını kanıtlamaktadır (Tablo-11).



Deney Hayvanı Grubu	Doz	Serumda Histamin Miktarı Ortalaması ve Standart Hataları ng/ml		
		S Ü R E		
		3'	6'	9'
KONTROL	0,5cc	68.6 ± 7.6	54.6 ± 2.1	60.7 ± 4.6
CITANEST	0,5cc	122.4 ± 19.3	88.1 ± 3.8	120.4 ± 13.4
XYLOCAİN	0,5cc	117.5 ± 11.4	55.6 ± 5.4	68.8 ± 6.09
KONTROL	1cc	65.8 ± 8.4	74.5 ± 9.6	46.9 ± 5.1
CITANEST	1cc	70.3 ± 4.4	108.7 ± 13.7	73.4 ± 6.8
XYLOCAİN	1cc	89.2 ± 7.6	86.8 ± 15.7	64.5 ± 4.5

TABLO-11 : Sıçan kalbinden alınan kan örneğinde saptanan histamin düzeyi ortalamaları ve standart hataları, ayrı süre ve dozlarda ng/ml cinsinden verilmiştir.

Citanest'in 0.5cc lik dozda intraperitoneal olarak enjekte edilen grupta, enjeksiyondan üç dakika sonra serum histamini  $122.4 \pm 19.3$  ng/ml ye yükseldi, bu yükseliş anlamlıdır ( $p < 0.05$ ). Altıncı dakikada ise serum histamin düzeyi  $88.1 \pm 3.8$  ng/ml olarak tespit edildi. Üçüncü dakikaya kıyasla altıncı dakikadaki bu düşüş yine kontrol grubuyla karşılaştırıldığında fark çok önemliydi ( $p < 0.001$ ). Citanest'in 0.5cc dozda verilmesinden dokuz dakika sonra serum histamini  $120.4 \pm 13.4$  ng/ml idi ve kontrol grubuyla karşılaştırılınca bu yükseliş önemliydi ( $p < 0.01$ ) (Tablo-111).

Xylocain'in 0.5cc lik dozunun verilmesinden üç dakika sonra serum histamini, kontrol değerlerinden oldukça yüksek bulundu ( $117.5 \pm 11.4$  ng/ml). Bu artış istatistiki yönden önem taşıyordu ( $p < 0.01$ ). Altıncı dakikada serum histamini  $55.6 \pm 5.4$  ng/ml, dokuzuncu dakikada ise  $68.8 \pm 6.09$  ng/ml oldu ve her iki değerinde kontrol grubu değerlerine çok yakındı. Ancak aynı doz Citanest alan sıçanlarda karşılaştırıldığında, altıncı dakikada farkın çok önemli ( $p < 0.001$ ) ve dokuzuncu dakikada önemli ( $p < 0.01$ ) olduğu saptanmıştır.

Intraperitoneal olarak 1cc serum fizyolojik verilen kontrol grubundaki sıçanlarda, enjeksiyondan üç dakika sonra serum histamin düzeyi  $65.8 \pm 8.4$  ng/ml, altıncı dakikada ise  $74.5 \pm 9.6$  ng/ml ve enjeksiyondan dokuz dakika sonra ise  $46.9 \pm 5.1$  ng/ml idi. Bu değerler arasındaki farkların istatistiki yönden bir önemi yoktur.

Gruplar	Doz	Süre	t-değeri	Önemlilik
Kontrol-Citanest	0.5cc	3'	2.593	$p < 0.050$
Kontrol-Citanest	0.5cc	6'	7.715	$p < 0.001$
Kontrol-Citanest	0.5cc	9'	4.215	$p < 0.010$
Kontrol-Xylocain	0.5cc	3'	3.569	$p < 0.010$
Kontrol-Xylocain	0.5cc	6'	0.172	$p > 0.800$
Kontrol-Xylocain	0.5cc	9'	1.061	$p > 0.200$
Kontrol-Citanest	1cc	3'	0.473	$p > 0.500$
Kontrol-Citanest	1cc	6'	2.044	$p < 0.050$
Kontrol-Citanest	1cc	9'	3.117	$p < 0.020$
Kontrol-Xylocain	1cc	3'	2.065	$p > 0.050$
Kontrol-Xylocain	1cc	6'	0.668	$p > 0.500$
Kontrol-Xylocain	1cc	9'	2.587	$p < 0.050$
Citanest-Xylocain	0.5cc	3'	0.218	$p > 0.800$
Citanest-Xylocain	0.5cc	6'	4.922	$p < 0.001$
Citanest-Xylocain	0.5cc	9'	3.505	$p < 0.010$
Citanest-Xylocain	1cc	3'	2.146	$p > 0.050$
Citanest-Xylocain	1cc	6'	1.051	$p > 0.200$
Citanest-Xylocain	1cc	9'	1.091	$p > 0.200$

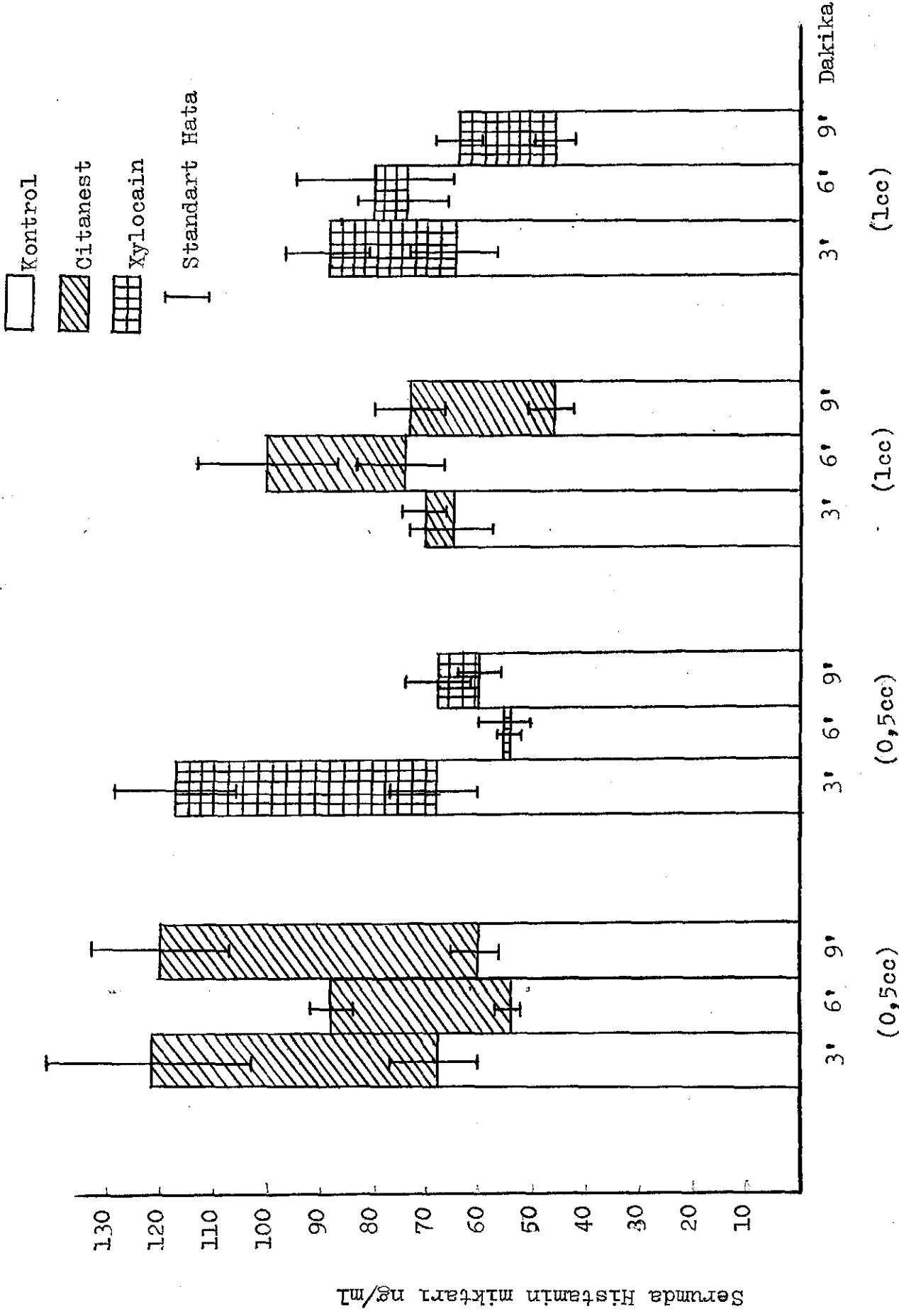
TABLO-111 : Doz ve süreye bağlı gruplar arasındaki t-değeri ve "önemlilik"i gösterir çizelge.

Citanest'in 1cc lik dozda intraperitoneal olarak enjekte edildiği grupta, enjeksiyondan üç dakika sonra serum histamini  $70.3 \pm 4.4$  ng/ml de idi, altıncı dakikada ise serum histamin düzeyi  $108.7 \pm 13.7$  ng/ml ye yükselmiştir. Üç ile altıncı dakikadaki değerler karşılaştırıldığında aradaki fark "önemli" bulundu ( $p < 0.050$ ). 1cc dozda Citanest verilmesinden dokuz dakika sonra serum histamini  $73.4 \pm 6.8$  ng/ml seviyesindeydi ve bu değerde kontrol grubuyla karşılaştırılınca fark "önemli" idi ( $p < 0.020$ ).

Xylocain'in 1cc lik dozda verilmesinden üç dakika sonra serum histamini  $89.2 \pm 7.6$  ng/ml idi, altıncı dakikada ise serum histamini  $86.8 \pm 15.7$  ng/ml seviyesine düştü, dokuzuncu dakikada ise daha da düşerek  $64.5 \pm 4.5$  ng/ml ye indi. Altıncı dakikayla üçüncü dakikadaki değerler karşılaştırılınca aradaki fark "önemli" idi ( $p < 0.050$ )(ŞEKİL-11).

Sıçan mezenterlerindeki mast hücrelerinin, degranülasyon derecelerinin mikroskopda incelenmesiyle elde edilen bulgular kullanılan lokal anestetige, zamana ve doza bağlı olarak değişiklik göstermiştir (Tablo-1V,V,VI,VII,VIII,IX).

Sonuçların değerlendirilmesi sırasında, mast hücrelerinin degranülasyon oranları göz önünde tutulduğu için, 3 ile 4. cü derecede degranüle olan mast hücrelerinin yüzde değerlerinin ortalamaları alınmıştır.



ŞEKİL II : Zaman ve doza bağlı, serum histamin düzeyi ortalamalarını gösterir histogram.

Dakika	Ortalama Mast Hücre Sayısı	Degranülasyon Değerleri Ortalamaları					3-4 Değerleri Ortalamaları
		0	1	2	3	4	
3'	33	0	1	2	3	4	%11
		%28	%26	%24	%13	%9	
6'	31	0	1	2	3	4	%14
		%30	%23	%19	%15	%13	
9'	35	0	1	2	3	4	%9
		%32	%30	%19	%12	%7	

TABLO-IV: Serum fizyolojik (1cc'lik dozda) degranülasyon değerleri ortalamalarını gösterir çizelge.

Dakika	Ortalama Mast Hücre Sayısı	Degranülasyon Değerleri Ortalamaları					3-4 Değerleri Ortalamaları
		0	1	2	3	4	
3'	38	0	1	2	3	4	%13
		%31	%25	%18	%15	%11	
6'	36	0	1	2	3	4	%10
		%33	%26	%20	%13	%8	
9'	39	0	1	2	3	4	%11
		%28	%26	%24	%12	%9	

TABLO-V: Serum fizyolojik (0.5cc'lik dozda) degranülasyon değerleri ortalamalarını gösterir çizelge.

Dakika	Ortalama Mast Hücre Sayısı	Degranülasyon Değerleri Ortalamaları					3-4 Değerleri Ortalamaları
		0	1	2	3	4	
3'	40	0	1	2	3	4	%15
		%24	%28	%18	%17	%13	
6'	36	0	1	2	3	4	%18
		%20	%24	%20	%17	%19	
9'	40	0	1	2	3	4	%14
		%28	%30	%14	%13	%15	

TABLO-VI: Citanest (1cc'lik dozda) degranülasyon değerleri ortalamalarını gösterir çizelge.

Dakika	Ortalama Mast Hücre Sayısı	Degranülasyon Değerleri Ortalamaları					3-4 Değerleri Ortalamaları
		0	1	2	3	4	
3'	35	0	1	2	3	4	%21
		%23	%18	%17	%13	%29	
6'	40	0	1	2	3	4	%15
		%29	%24	%17	%16	%14	
9'	37	0	1	2	3	4	%19
		%18	%27	%15	%7	%27	

TABLO-VII: Citanest (0.5cc'lik dozda) degranülasyon değerleri ortalamalarını gösterir çizelge.

Dakika	Ortalama Mast Hücre Sayısı	Degranülasyon Değerleri Ortalamaları					3-4 Değerleri Ortalamaları
		0	1	2	3	4	
3'	42	%23	%24	%21	%15	%17	%16
6'	40	%25	%22	%23	%16	%14	%15
9'	44	%28	%26	%25	%11	%9	%10

TABLO-VIII: Xylocain (1cc'lik dozda) degranülasyon değerleri ortalamalarını gösterir çizelge.

Dakika	Ortalama Mast Hücre Sayısı	Degranülasyon Değerleri Ortalamaları					3-4 Değerleri Ortalamaları
		0	1	2	3	4	
3'	37	%28	%19	%15	%15	%23	%19
6'	40	%23	%34	%23	%11	%9	%10
9'	35	%29	%28	%17	%18	%12	%15

TABLO-IX: Xylocain (0.5cc'lik dozda) degranülasyon değerleri ortalamalarını gösterir çizelge.



Elde edilen bulgulara göre(Şekil-111), kontrol grubunda 0,5cc lik dozda, 100 mast hücresi içinde 3-4 derecelerde degranüle olan hücrelerin yüzde olarak ortalaması üçüncü dakikada %13 dür, altıncı dakikada %10, dokuzuncu dakikada ise %11 dir. Değerler arasındaki farkın istatistiki yönden bir anlamı yoktur. Yani intraperitoneal olarak verilen serum fizyolojik, kontrol grubunda %10-13 arasında degranülasyona sebep olmuştur.

Citanest'in 0,5cc lik dozunda degranüle olan mast hücresi yüzde değerleri, üçüncü dakikada %21, altıncı dakikada %15, dokuzuncu dakikada ise %19 olarak bulunmuştur. Bu artış kontrol grubundaki değerlerle karşılaştırılınca anlamlı bulunmuştur ( $p < 0,050$ ).

Xylocain'in 0,5cc lik dozundaki degranüle olan mast hücresi yüzdeleri, üçüncü dakikada %19, altıncı dakikada %10, dokuzuncu dakikada ise %15 dir. Üçüncü ile altıncı dakikadaki değerler arasındaki farkda istatistiki yönden önemli bulundu ( $p < 0.025$ ).

Kontrol grubunun 1cc lik dozdaki mast hücresi degranülasyon yüzdeleri, üçüncü dakikada %11, altıncı dakikada %14, dokuzuncu dakikada ise %9 dur. İstatistiki yönden değerler arasındaki fark önemsizdir.

Citanest'in 1cc lik dozdaki degranülasyon yüzde değerleri üçüncü dakikada %15, altıncı dakikada %18, dokuzuncu dakikada ise %14 dür.

Xylocain'in 1cc lik dozdaki degranülasyon yüzdeleri üçüncü

gruaplarda kullandığımız lokal anestetiklerin dozunda ve eşit şartlarda, aynı teknikle serum fizyolojik verdik. Böylece travmaya bağlı histamin liberasyonunun sonuçlarımıza olan etkisini karşılaştırmalı olarak saptadık.

Kontrol grubumuzda serum fizyolojik enjeksiyonundan sonra, histamin düzeyi ortalamaları 46 ng/ml ile 74 ng/ml arasında değişmektedir(Şekil-11). Rose ve Browne<sup>10</sup> (1941) yaptıkları araştırmaların neticesinde normal sıçan kanında histamin düzeyini 0.03-0.05 mikrogram/ml bulmuşlardır. Araştırmamızın sonunda elde ettiğimiz kontrol grubu serum histamini ortalamalarının bu değerlere yaklaşık çıkması araştırmamızda uygulanan yöntemlerin ölçtüğümüz parametrelere etki etmediğini göstermektedir.

Citanest ve xylocain'in lcc lik dozuyla 0,5cc lik dozunda, serumdaki histamin düzeyi ortalamaları oldukça farklılık göstermektedir (Şekil-11). Citanest'in 0,5cc lik dozunda histaminin serumdaki düzeyi, lcc lik doza nazaran daha fazladır. Buda bize, Citanest'in artan dozlarının histamin liberasyonunda değişik rol oynadığını gösterir. Ufak dozlarda histamin liberasyonu belirgin olduğu halde doz artınca liberasyon azalmaktadır. Aynı sonuç xylocain içinde geçerlidir.

Kazımerczak<sup>18</sup> ve arkadaşları (1975) de farelerin peritoneal mast hücrelerini izole ederek hazırladıkları mast hücresi inkübasyon ortamına, özel histamin liberatörü olan "48/80" maddesiyle Xylocain'i çeşitli konsantrasyonlarda koyup histamin

liberasyonunu inceledikleri çalışmada, Xylocain'in 5 mM konsantrasyondan sonra histamin salınımında inhibisyon yaptığı, bu konsantrasyondan düşük oranlarda ise liberasyon yaptığını bildirmişlerdir.

Yine aynı araştırmacı,<sup>19</sup> bir başka deneyde (1975) fare peritoneal mast hücrelerinden aynı teknikle elde ettiği, histamin bulunan serumları atropinize edilmiş kobay ileumu üzerindeki etkilerini incelemiş ve aynı sonuca varmıştır. Araştırmamızın farklı şartlarda (İnvivo) yapılmış olmasına karşın, bu araştırmacının elde ettiği sonuçlar bizim bulgularımızı desteklemektedir.

Serumda histamin düzeyi ortalamaları incelenirse ;

Citanest'in 0,5cc lik dozda kullanılmasıyla histamin düzeyi üçüncü dakikada 122.4 ng/ml, dokuzuncu dakikada 120.4 ng/ml ile en yüksek seviyeye ulaşmakta, Xylocain ise 0,5cc lik dozda en fazla histamin salınımını 117.5 ng/ml ile üçüncü dakikada yapmaktadır. 1cc dozda verilmeleriyle, Citanest'te en yüksek histamin düzeyi 108.7 ng/ml ile altıncı dakikada, Xylocain de ise en yüksek serum histamin düzeyi 89.2 ng/ml ile üçüncü dakikada olmaktadır.

Bu değerlerdende görülmektedir ki iki lokal anestetik ajan, histamin salınımı üzerindeki etkilerini farklı zamanlarda yapmaktadır. Xylocain her iki dozda da ilk üç dakikada etkili olduğu halde, Citanest 0,5cc lik dozda üç ile dokuzuncu dakikalarda, 1cc lik dozda ise altıncı dakikada etkilidir.

Bu iki lokal anestetigin histamin saliniminda birbirleri üzerinde belirgin üstünlükleri olduğu söylenemez. Çünkü en yüksek seviyeye ulaşan serum histamin düzeyleri ortalamaları karşılaştırıldığında aralarındaki fark önemli değildir.

Intraperitoneal olarak 0,5cc dozunda Citanest verildikten sonraki altıncı dakikadaki histamin seviyesinin ani düşmesi, üçüncü dakikada degranülasyon sonucu açığa çıkan histaminin mast hücreleri tarafından reapteke'i ile açıklanabilir.<sup>43</sup> Nitekim degranülasyon yönünden incelenen mast hücrelerinin morfolojik görünümü de bu görüşü desteklemektedir. Yani bu sırada ileri derecede degranüle olan hücre sayısında azalma dikkati çekmiştir. Bu da mast hücrelerinin kandaki histamini tekrar geri almasıyla olur. Alan başına düşen mast hücre sayısının üçüncü ve dokuzuncu dakikada daha az, altıncı dakikada daha fazla oluşu da reapteke'in bir başka kanıtı olabilir.

Ayrıca kanda bulunan ve histamin yıkımıyla görevli histaminaz enziminin etkisiyle de histaminin bu sürede yıkılmasında bu düşüşün bir başka nedeni sayılabilir. Dokuzuncu dakikada ki yeniden yükseliş ise, mast hücrelerinin fonksiyonel ve morfolojik özellikleriyle açıklanabilir. Organizmada mast hücreleri yaşlı ve genç hücreler olarak bulunurlar. Yaşlı hücreler etkenlere karşı daha duyarlı olduklarından daha çabuk degranüle olurlar, genç hücreler ise daha geç etkilenirler.<sup>22</sup> Citanest'in 0,5cc lik dozda verilmesiyle üçüncü dakikada yaşlı hücreler birden

## S O N U Ç

Araştırmamızda lokal anestetiklerden Citanest ve Xylocain' in mast hücrelerinden histamin salınımına olan etkileri araştırılmıştır.

Lokal anestetik verilen sıçanlardan alınan kan örneklerinde histamin düzeyinin saptanması, yeterli kanıt olmayacağını düşünerek histamin depoları oldukları bilinen mast hücrelerinin histolojik olarak inceledik ve serum histamin düzeyini gösteren sonuçlarla, mast hücrelerindeki degranülasyon yüzdelerini veren sonuçların birbirlerini desteklediğini gördük.

Sonuç olarak denilebilir ki ;

Araştırmamızda kullandığımız iki lokal anestetik de ufak dozlarda verildiklerinde histamin salınımında azda olsa etkilidirler, doz arttırılınca bu etkileri azalmaktadır.

Histamin salınımında ki etkileri zamanla da ilişkilidir. Xylocain her iki dozda da ilk üç dakikada en fazla etkiyi göstermekte, Citanest ise değişik dozlarda, farklı sürelerde etkisi ortaya çıkmaktadır.

Serum histamin düzeyleri incelenirse, histamin salınımında etki yönünden birbirlerine üstünlük sağlamadıkları görülmür. Böylece araştırmamızın sonunda bu iki lokal anestetigin herhangi birinin histamin salınımında daha etkili olduğu söylenemez. Ancak unutulmaması gereken nokta, ikisinin de histamin salınımına etkili olabileceği fakat ortaya çıkacak reaksiyonların kişilere göre değişiklik göstereceğidir.

Ö Z E T

1- Deneysel çalışmamızda, üçerli gruplar halinde ve her grupta 36 erkek sıçan bulunan 108 denek üzerinde, lokal anestetiklerle histamin salınımı arasında bir bağlantı olup olmadığı araştırıldı.

2- Lokal anestetikler ve etki mekanizmaları ile ilgili bilgi verildikten sonra, mast hücreleri ve histamin hakkında da açıklamalarda bulunuldu.

3- Deney hayvanlarından deney sonunda toplanan kanlardaki histamin oranları bio-assay metoduna göre saptandı ve istatistiki değerleri bulundu.

4- Histolojik olarak incelenen sıçan mezenterlerinde ki mast hücrelerinin degranülasyon oranları da istatistiki yönden değerlendirildi.

5- Lokal anestetiklerin mast hücrelerinden histamin açığa çıkartma etkileri ile ilgili diğer araştırmacıların bulgularıyla kendi bulgularımız karşılaştırılarak değerlendirildi.

6- Sonuç olarak, çalışmamızda kullanılan lokal anestetiklerin az oranlarda histamin açığa çıkarttıkları ve birbirlerine histamin salınımında üstünlük sağlamadıkları görüldü.

7- Olanaklarımızın eiverdiği oranlarda konuyla ilgili yabancı ve yerli kaynaklar taranmış ve elde edilen bilgiler bulgularımızla karşılıklı ve ayrıntılı olarak değerlendirilmiştir.



K A Y N A K L A R

- 1- ALDRETE, A. J. and JOHNSON, D. A. : Allergy to local anesthetics.  
JAMA. 207 ; 2, 1969.
- 2- ASTROM, A. : Factors affecting the action of citanest in vivo.  
Acta anaest. Scandinav. 16 ; 23, 1965.
- 3- BACQ, Z. H., GOTH, A. ve arkadaşları. : Histamine and Antihistamines.  
International Encyclopedia of Pharmacology and Therapeutics.  
Pergamon press Ltd. Oxford - New York. 1973.
- 4- BENDITT, E. D., WONG, R. L., ARASE, M. and ROEPER, E. : 5-hydroxytryptamine in mast cells.  
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 90 ; 303-304, 1955.
- 5- BENNETT, C. R. : Local anesthesia and pain control in dental practice. 5.th.ed. p. 143-147. Saint Louis 1974.
- 6- BURTON, A. L. : Histochemical studies on developing mast cells.  
Anatomical record. 150 ; 265, 1964.
- 7- CRONBERG, S. : The effect of the combined administration of the histamin liberator 48/80 and Hydrocortisone on the mast cells of the rat.  
Acta. Rheum. Scand., 7 ; 174-182, 1961.
- 8- DRIPPS, R., ECKENHOFF, J. VONDAM. : Introduction to Anaesthesia  
Fourth. Ed. part C., p.213, 1972.

- 9- Kaynak 7 den alınmıştır. p. 219-220.
- 10- EICHLER, O., FARAH, A. : Handbook of experimental pharmacology  
Vol. XVIII. part.1, p.98, New York, 1966.
- 11- FAWCETT, D. W. : Cytological and pharmacological observation of  
the release of Histamine by Mast cells.  
The Journal of Experimental Medicine 100 ; 217, 1954.
- 12- GOTH, A. (Çeviri) KAYMAKÇALAN, S., KAYAALP, O., KIRAN, B. :  
Tıbbi Farmakoloji. Prensipler ve kavramlar.  
A.Ü. Tıp Fakültesi Yayınları. Vol.27, p. 410, 1971.
- 13- Kaynak 12 den alınmıştır. Vol. 27, p. 409.
- 14- Kaynak 12 den alınmıştır. Vol. 27, p. 409.
- 15- HALL, W. B. : Staining Mast cells in Human gingiva.  
Archs. Oral Biol., 11 ; 1325-1336, 1966.
- 16- JOHNSON, A. R. and ERDÖS, E. G. : Release of Histamine from  
Mast cells by vasoactive peptites.  
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 142 ; 1252, 1973.
- 17- KAYAALP, O. : Tıbbi Farmakoloji. Rasyonel tedavi yönünden.  
Garanti Basımevi. Cilt. 1, p. 800-801, 1978. Ankara.
- 18- KAZIMIERCZAK, W., PERCT, M. and MASLINSKI, C. : The action of  
local anaesthetics on Histamine release.  
Biochemical Pharmacology. Vol. 25(15), 1747-1750, 1976.

- 19- KAZIMIERCZAK, W. and MASLINSKI, C. : Effect of Lidocain compound 48/80 Induced Histamine release.  
Agents Actions 5(5) : 457, 1975.
- 20- KEATING, V. : Anaesthetics Accidents.  
The year book publishers. chap. VII, 176-190, 1961.
- 21- KONUKMAN, S. : Diş Hekimliğinde Anestezi.  
Ahmet Sait Matbaası. p. 52-53, 1975, İstanbul.
- 22- KÖKSAL, M. : Doku Mast hücreleri hakkında.  
Acta Medica Turcica. 5 ; 86, 1953.
- 23- LAGUNOFF, D., CALHOM, R. and BENDITT, E. D. : Direct measurement of radioactive sulfate uptake by rat Mast cells.  
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 104 ; 575-579, 1960.
- 24- LEAN, M. G. and CLIMIE, S. : Methemoglobinemia in mother and foetus following continuous epidural analgesia with Prilocaine.  
British Journal of Anaesthesia. 39 ; 155, 1967.
- 25- LEE, J. ALFRED. and ATKINSON, R. S. : A. Synopsis of anaesthesia.  
7. th. ed., John Wright and Sons Ltd. Bristol, p.340-345, 1973.
- 26- LOUIS, G. S. and ALFRET, G. : The pharmacological basis of therapeutics.  
Fourth ed. The Mc. Millan Com. New York, p. 621, 1970.
- 27- LYNAS, R. F. : A. Suspected allergic reaction to Lidocaine.  
Anaesthesiology. 31(4) ; 380-381, 1969.

28- MAJNO, G. : Endothelial contraction induced by Histamine type mediators on electron microscopic study.

Journal of cell Biology. 42, 647, 1969.

29- POHTO, P. A. : Histamine straining cells intraoral tissues.

Acta Odontological Scan. 27 ; 519, 1969.

30- PAMUKÇU, Z. : Pancuronium Bromide (Pavulon)'un Mast hücrelerinden Histamin açığa çıkartma etkisinin biyokimyasal ve histolojik olarak saptanması.

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi. Ankara, 1975.

31- PRUZANSKY, J. J. and PATTERSON, R. : Stability of human leukocyte granules which contain histamine.

The Journal of Immunology, Vol. 100, No.6, 1165, 1968.

32- REITE, O. B. : Comparative physiology of histamine.

Physiological Reviews, Vol. 52, No. 3, 778, 1972.

33- RILEY, J. F. : The Mast cells.

Uvingstone Ltd. Edinburg and London. 1959.

34- RILEY, J. F. and WEST, G. B. : Skin Histamine. Its location in the tissue Mast cells.

A.M.A. Archives of Dermatology. 74, 477, 1956.

35- SCHUBERT, M., HAMERMAND, D. : A primer on connective tissue.

Biochemistry, chap. 6, p. 193-198, 1948.

- 36- ROBERT, D. H. and SOWRAY, J. H. : Local analgesia in dentistry.  
John Wright and Sons Ltd. Chap.XVI, 1970.
- 37- SELYE, H. : The Mast cells.  
Butterworth inc. Washington. 1965.
- 38- SHIELDS, P. W. : Local anaesthetic sensivity. Case report.  
Australian Dental Journal, Feb, p.51-53, 1972.
- 39- SHORE, P. A., BURKHALTER, A. : A method for the fluorometric  
assay of histamine in tissue.  
Journal Pharmacol. Exp. 127 ; 182, 1959.
- 40- SMITH, D. E. : The tissue Mast cells.  
International Review of cytology. 14 ; 338, 1963.
- 41- ŞEFTALIOĞLU, A. : 48/80 ile stimüle edilmiş sıçan lenf düğümü  
hücrelerinin histokimyasal ve morfolojik değişiklikleri.  
Deniz tıp bülteni. Ayrı baskı. Cilt. XI, sayı 3-4, 1966.
- 42- TAŞAR, F. : Bupivacaine'in Methemoglobinemi oluşturma etkisi-  
nin spektrofotometrik incelenmesi sonuçları.  
Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi.  
Ankara, 1975.
- 43- THON, I. L. and UVNÄS, B. : Mode of stroge of histamine in  
Mast cells.  
Acta Physiol. Scand. 67 ; 455-479, 1966.

- 44- WELLINS, L. S. : Hypersensitivity to Lidocaine hydrochloride.  
Oral Surgery, Oral Med. and Oral Pathology. 28 ;5, 761-763,  
1969.
- 45- WIEDLING, S. : Studies on a-n proplamino-2-methyl pripion  
anilide a new local anaesthetic.  
Acta Pharmacol. et toxicol, 17, 233, 1960.
- 46- WYLIE, W. D. and DAVIDSON, H. C. C. : A Practice of Anaesthesia.  
3 d. ed. Lloyd-Luke Ltd. London, p. 1170, 1972.