

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

SIÇANLARDA İNFİLTRASYON ANESTEZİSİNDE KULLANILAN  
PRİLOKAIN VE LEVOBUPİVAKAINİN YARA İYİLEŞMESİ ÜZERİNE  
OLAN ETKİLERİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. İlknur ACAR

TOKAT  
2011

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

SIÇANLARDA İNFİLTRASYON ANESTEZİSİNDE KULLANILAN  
PRİLOKAIN VE LEVOBUPİVAKİNİN YARA İYİLEŞMESİ ÜZERİNE  
OLAN ETKİLERİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. İlknur ACAR

TEZ DANIŞMANI  
Yrd. Doç. Dr. Serkan KARAMAN

TOKAT  
2011

## TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim süresince yakın çalışma olanağı bulduğum, bilgi ve tecrübelerini benden esirgemeyen başta Gaziosmanpaşa Üniversitesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı Başkanı Sayın Yrd. Doç. Dr. Ziya KAYA olmak üzere, tez hocam Sayın Yrd. Doç. Dr. Serkan KARAMAN ve anabilim dalımızın diğer hocaları Sayın Yrd. Doç. Dr. Mustafa SÜREN ve Sayın Yrd. Doç. Dr. Semih ARICI'ya, Genel Cerrahi Anabilim Dalı hocalarından Sayın Doç. Dr. Namık ÖZKAN'a, Histoloji Anabilim Dalı hocalarından Sayın Doç. Dr. Hüseyin ASLAN'a, Uzman Dr. Zafer İsmail KARACA'ya, Biyokimya Anabilim Dalı hocalarından Sayın Yrd. Doç. Dr. Erkan SÖĞÜT'e, şu an görevlerine başka yerlerde devam eden ve asistanlık hayatımın başlangıcında çalışma imkanı bulduğum değerleri hocalarım Yrd. Doç. Dr. Fatih ÖZKAN ve Yrd. Doç. Dr. Yeşim ŞENAYLI'ya, kıdemlim Sayın Uzm. Dr. Salih YILDIRIM'a ve uzmanlık eğitimim süresince beraber çalıştığım tüm arkadaşlarıma, meslek hayatım boyunca bana destek olan aileme, sevgili eşime ve biricik kızıma sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. İlknur ACAR

## ÖZET

İnfiltrasyon anesteziinde lokal anestetik ajanın insizyon öncesinde veya cerrahi sonrası insizyon hattı boyunca uygulanması operasyon sırasında ve/veya operasyon sonrası dönemde analjezik gereksinimini azaltmaktadır. Etkin postoperatif analjezinin yanı sıra cerrahi sonrasında yara iyileşmesinin hızlı ve komplikasyonsuz olması da postoperatif morbiditeyi etkileyen önemli etkenlerdendir. Postoperatif analjezi yöntemlerinden uygulaması en kolay, basit ve yan etkisi en az olanı yara yerinin lokal anestetik ajanlar ile infiltrasyonudur. Bu nedenle yara yeri infiltrasyonlarında kullanılan lokal anestetik ajanların yara iyileşmesi üzerine etkilerinin ayrıntılı olarak incelenmesi önem kazanmaktadır. Bu amaçla sık kullanılan lokal anestetik ajanlar lidokain, bupivakain ve prilokaindir. Yeni lokal anestetiklerden levobupivakainin de kullanımı her geçen gün artmaktadır.

İnfiltrasyon anesteziinde kullanılan çeşitli lokal anestetiklerin yara iyileşmesi üzerine etkileri hakkında yapılan çalışmalarda çelişkili sonuçlar ortaya çıkmıştır. Bazı lokal anestetik ilaçların diğer lokal anestetik ilaçlara göre, yüksek dozlarında düşük dozlarına göre yara iyileşmesini olumsuz etkilediği düşünülmektedir.

Biz bu çalışmamızda infiltrasyon anesteziinde sık kullanılan bir lokal anestetik olan prilokain ile yeni kullanılmaya başlanan levobupivakainin, yara iyileşmesi üzerine etkilerini araştırmayı planladık. Çalışmamızda; 3 gruba ayırdığımız sıçanların sırt bölgesine preinsizyonel, subkutan % 1 prilokain (grup 1 n:10), %0.25 levobupivakain (grup 2 n:10) ve % 0.9 NaCL (grup 3 n:10) uyguladık. Yara yerinden aldığımız örnek dokularda histolojik, biyokimyasal ve morfolojik olarak yara iyileşmesini değerlendirdiğimizde kontrol grubuna göre levobupivakain ve prilokain grubunda yara iyileşmesinin geciktiğini tespit ettik.

Sonuç olarak; infiltrasyon anesteziinde kullanılan ilaçların farklı dozları ve denek sayısının daha fazla olduğu çalışmalar ile bulgularımızın desteklenebileceği kanaatindeyiz.

**Anahtar kelimeler:** İnfiltrasyon anestezi, yara iyileşmesi, prilokain, levobupivakain.

**Destekleyen kurumlar:** GOÜ-BAP 2011/65

## ABSTRACT

### The Effects of Levobupivacaine and Bupivacaine Infiltration on Wound Healing

In addition to quick and uncomplicated wound healing after surgery; effective postoperative analgesia is an important factor that effects postoperative morbidity. The easy and simple method of postoperative analgesia with minimum side effects is infiltration of wound with local anesthetic agents. For infiltration anesthesia, application of local anesthetic agent during the incision line before incision and after surgical operation reduces the need of analgesic post-operative period. It is well known that for this purpose; lidocaine, bupivacaine and prilocaine are commonly used local anesthetic agents. Recently, it is understood that levobupivacaine has becoming a popular agent for infiltration anesthesia.

There are contradictory results among the researches about the side effects of the local anesthetics used for infiltration anesthesia on wound healing. It has been reported that there is a relationship between the drug doses and wound healing. In this study, the effects of levobupivacaine and prilocaine on wound healing were evaluated. A total of 30 male Wistar albino rats, 5.5–6 months old, were used in the study. Rats were divided in to three grups are as follow; Group; 1 (n=10) received %1 prilocaine (3 ml), Group 2 (n=10) received %0.25 levobupivacaine (3 ml), and Group 3 (n=10) received %0.9 NaCL (3 ml). In preincisional period local anesthetics was administered subcutaneously to the back of the rats. Incision areas of all rats were harvested for histologic and biochemical examinations. Histological, biochemical and morphological evaluations revealed that wound healing was significantly impaired in group 1 and group 2 compared to group 3.

However, further experimental and clinical studies are needed to gain more insight into the role of local analgesic agents on wound healing.

**Keywords:** Infiltration anesthesia, wound healing, prilocaine, levobupivacaine.

**Supporting Institutions:** GOU – BAP 2011/65

# İÇİNDEKİLER

## SAYFA

İÇ KAPAK	ii
TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER	vi
KISALTMALAR	vii
TABLolar	viii
ŞEKİLLER	ix
RESİMLER	x
GİRİŞ	1
GENEL BİLGİLER	2
GEREÇ VE YÖNTEM	19
BULGULAR	20
TARTIŞMA	35
SONUÇ VE ÖNERİLER	36
KAYNAKLAR	37

## KISALTMALAR

RIVA	Rejyonel İntravenöz Anestezi
Na	Sodyum
K	Potasyum
Ca	Kalsiyum
Hb	Hemoglobin
Cmaks	Maksimum Plazma Konsantrasyonu
Mv	Milivolt
Msn	Milisanıye
TGF	Transforming Büyüme Faktörü
IGF 1	İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü-1)
PDGF	Platelet orijinli büyüme faktörü
TNF- $\alpha$	Tümör Nekroz Faktörü
IL	İnterlökin
C3	Kompleman 3
PMNL	Polimorf nüveli lökositler

## TABLolar

		SAYFA
Tablo 1	Lokal anestetiklerin fizikokimyasal Özellikleri	3
Tablo 2	Postoperatif analjezi yöntemleri	12
Tablo 3	Bağ dokusu hacimleri histolojik dağılımı	21
Tablo 4	Fibroblast değerlerinin histolojik dağılımı	23
Tablo 5	Lökosit değerlerinin histolojik dağılımı	25
Tablo 6	Yara gerilme-kopma kuvveti değerlerinin histolojik dağılımı	27
Tablo 7	Hidroksiprolin değerlerinin histolojik ortalamaları	29



## ŞEKİLLER

		SAYFA
Şekil 1	Prilokainin kimyasal formülü	4
Şekil 2	Levobupivakainin kimyasal formülü	7
Şekil 3	Bağ dokusu hacim değerlerinin kutu grafikleri	21
Şekil 4	Bağ dokusu hacimleri gruplara göre ortalama grafiği	21
Şekil 5	Fibroblast değerlerinin kutu grafikleri	22
Şekil 6	Fibroblast değerlerinin gruplara göre ortalama grafiği	23
Şekil 7	Lökosit değerlerinin kutu grafikleri	24
Şekil 8	Lökosit değerlerinin gruplara göre ortalama grafiği	24
Şekil 9	Yara gerilme kuvveti kutu grafikleri	26
Şekil10	Yara gerilme kuvveti değerlerinin gruplara göre ortalama grafiği	27
Şekil11	Hidroksiprolin değerlerinin kutu grafikleri	28
Şekil 12	Hidroksiprolin değerlerinin gruplara göre ortalama grafiği	29

## RESİMLER

	SAYFA
Resim 1 Gruplara göre yara dokularının histolojik görüntüleri	20
Resim 2 Cerrahi insizyon sonrasında 3/0 atravmatik ipekle dikilmiş durumda	25
Resim 3 Gerilim oluşturmak için kullanılan tensilometre	26

## GİRİŞ

Günümüzde ağrı yalnızca hastanın hekime başvurmasını sağlayan bir uyarı değil, başlı başına bir hastalık olarak karşımıza çıkmaktadır. Modern cerrahi teknikleri ve gelişmiş anestezi yöntemlerine rağmen, cerrahi girişim sonrası optimal hasta bakımı için postoperatif ağrının giderilmesi esastır. Etkin postoperatif ağrının yanı sıra cerrahi sonrasında yara iyileşmesinin hızlı ve komplikasyonsuz olması da postoperatif morbiditeyi etkileyen önemli olaylardır.

Postoperatif analjezi yöntemlerinden uygulaması kolay, basit ve yan etkisi en az olanı yara yerinin lokal anestetik ajanlar ile infiltrasyonudur (1,2,3,4.). İnfiltrasyon anesteziğinde lokal anestetik ajanın preemtif olarak insizyon öncesinde veya cerrahi bitiminde insizyon hattı boyunca subkütan uygulanması operasyon sırasında ve/veya operasyon sonrası dönemde analjezik gereksinimini azaltmaktadır (5). Bu amaçla sıklıkla kullanılan lokal anestetik ajanlar; lidokain, bupivakain ve prilokaindir (6). Yeni lokal anestetiklerden levobupivakainin de kullanımı her geçen gün artmaktadır.

Levobupivakain uzun etkili bir lokal anestetiktir. Birçok anestezi yönteminde güvenle kullanılmaktadır. Etki başlangıcı epidural yoldan verildiğinde 15 dakikadan kısadır. Etki süresi doza bağımlıdır, anestetik tekniklere göre farklılık gösterir. Levobupivakain, sık kullanılan bupivakaine göre daha az kardiyotoksik etkiye sahiptir ve QRS genişlemesi ve aritmi görülme sıklığı daha düşüktür. Karaciğerde glukuronid konjugasyonla metabolize olurlar ve metabolitleri idrarla atılır.

Levobupivakain erişkin hastalarda epidural, intratekal, periferik sinir bloğu, peribulber ve cerrahi anestezi için lokal infiltrasyon, yara yeri analjezisinde infüzyon şeklinde verilir.

Prilokain amid grubu lokal anestetik ajan olup, orta etkili, ısı, asit ve alkalilerden etkilenmeyen stabil bir ilaçtır. İnfiltrasyon anesteziğinde, yara yeri analjezisinde infüzyon olarak, ekstremitte bloklarında kaudal, epidural, spinal bloklarda topikal ve RİVA'da tercih edilen bir ajandır.

Biz çalışmamızda sık kullanılan bir lokal anestetik olan prilokain ile yeni kullanılmaya başlanan levobupivakainin infiltrasyon anesteziğinde kullanıldığında yara iyileşmesi üzerine etkilerini araştırmayı amaçladık.

## GENEL BİLGİLER

### Lokal Anestetik İlaçlar

Lokal anestetiklerin hepsi yağda eriyen alkolooidlerin suda eriyen tuzları olup şu 3 bölümden oluşur.

1-Aromatik-lipofilik grup

2-Ara zincir-ester veya amid

3-Hidrofilik grup-sekonder veya tersiyer amin

Aromatik lipofilik grup; negatif yüklü olup, paraaminobenzoik asit, benzoik asit veya anilin olabilir. Hidrofilik grup; pozitif yüklü olup sekonder veya tersiyer amin yapısındadır.

Ara zincir; genellikle 2 veya 3 karbonlu bir alkol veya karboksilik asit yapısındadır. Ara zincirin uzaması etkinliği artırır. Aromatik grupla ara zincir arasındaki bağ ester veya amid tipte olabilir. Buna göre de lokal anestetikler ester (amino-ester) veya (amino-amid) tipte olmak üzere ikiye ayrılır. Bu iki grup lokal anestetik arasındaki temel farklılıklar kimyasal stabilite, metabolizma ve alerjik potansiyellerdeki farklılıktır. Ester bağı esterazlarca hızla hidrolize uğrarken, amid bağı karaciğerde mikrozomal enzimlerce yıkılmaktadır. Amid grubu ilaçlar, ester grubuna göre çok daha stabildir. Ester tipi ilaçların metabolizması sonucu ortaya çıkan paraaminobenzoik asid (PABA) az sayıda da olsa alerjik reaksiyona neden olabilirken amid tipi ilaçlara alerjik reaksiyon nadirdir. Bütün lokal anestetikler asitle birleştiğinde suda eriyen tuz oluşturan zayıf bazlardır. Solüsyon halindeyken (+) yüklü katyon ve serbest baz şeklinde dissosiyasyon olurlar. Serbest baz, solüsyonun penetrasyonunu sağlar, katyon ise farmakolojik olarak aktif kısımdır. Bunların miktarı bileşiğin dissosiyasyon katsayısı (pKa) ve solüsyon pH'ına bağlıdır (7,8).

Genel olarak gücü ve hidrofobik özelliği moleküldeki total karbon atomlarının sayısı ile doğru orantılı olarak artar. Etki başlangıcı da non-iyonize yağda eriyen ve iyonize suda eriyen fraksiyonlarının göreceli konsantrasyonlarına bağlıdır. İyonize olan ve olmayan fraksiyonlarının eşit olduğu pH değerine pKa denir. Membranları geçerek sinir gövdesine ulaşabilen sadece yağda eriyen şeklidir (9,10). pKa'sı fizyolojik pH değerine daha yakın olan lokal anestetiklerin iyonize olmayan ve sinir membranlarını geçebilen baz moleküllerinin konsantrasyonu daha

fazla olur ve etkileri daha çabuk başlar. Hücre içine girdikten sonra iyonize ve non-iyonize moleküllerinin sayıları eşitlenir. Sadece iyonize formu reseptördeki sodyum kanalına bağlanabilir (9).

Etki süresi, plazma proteinlerine (  $\alpha$  1 asit glikoprotein) bağlanma ile de değişir. Bunun nedeni lokal anestetik reseptörünün de protein yapıda olmasıdır (10).

Lokal anestetikler, elektriksel olarak uyarılabilen dokularda Na kanallarını bloke ederek aksiyon potansiyelinin oluşumunu geçici olarak önleyen moleküllerdir. Akson membranına ulaşan lokal anestetikler önce lipid membranı diffüzyonla geçer, aksoplazmaya girer ve membrandaki sodyum iyon kanalına intraselüler olarak bağlanırlar. Böylece ekstraselüler sodyum iyonu kanaldan geçip aksoplazmaya giremez ve aksiyon potansiyeli oluşamaz (10,11).

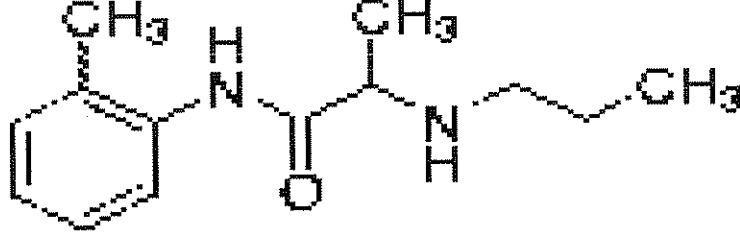
Lokal anestetik etkinin oluşabilmesi için ajanın akson membranını geçerek intraselüler taraftan sodyum iyon kanalı proteinine bağlanması gerekmektedir. Lokal anestetiklerin negatif yüklü kanala bağlanabilmesi ancak katyon formunda olmaları ile mümkündür(12). Oysa lokal anestetikler baz formunda, non-iyonize ve yağda iyi eriyebilen maddelerdir(13). Bu özellikler, lokal anestetiklerin % 90'ı lipid moleküllerinden oluşan akson membranını kolayca geçmesini sağlar. Aksoplazmada lokal anestetikler intraselüler pH'ya bağlı olarak iyonize olur. Katyon formunun oluşması ile lokal anestetik sodyum kanalının anyon kısmına bağlanır (11).

**Tablo I:** Lokal anestetiklerin fizikokimyasal özellikleri

Ajan	pKa	Molekül Ağırlığı	Proteine bağlanma	Eliminasyon yarı ömrü
Prokain	9.0	236	%5.8	0.1
Tetrakain	8.5	264	%85	-
Mepivakain	7.6	246	%78	1.0
Prilokain	7.7	225	%55	1.6
Udokain	7.7	234	%64	1.6
Artikain	7.8	284	%94	0.2-0.3
Etidokain	7.7	276	%94	2.6
Bupivakain	8.1	288	%95	3.5
Ropivakain	8.1	274	%94	1.9
Levobupivakain	8.1	288	%94	3.5

## Prilokain

Kimyasal adı; N-(2metilfenil)-2- propilamino-proponomide'dir



Şekil 1:Prilokainin kimyasal formülü

Stabil ve suda eriyen hidroklorür tuzu olarak piyasada bulunmaktadır. Molekül ağırlığı, 220,311 g/mol'dür Amid yapısında, propiyonik asid ve amonyum içeren bir bileşik olan ksilenin reaksiyonu sonucu oluşan bir anilindir. Plazmada, özellikle alfa1-asid-glikoprotein olmak üzere, % 40 - % 55 oranında proteinlere bağlanır. pKa'sı 7,9'dur. Lipit partiyon katsayısı 0,9'dur. Plazma yarı ömrü 1,6 saattir. Prilokain, kandan hızla dağılır ve dağılım hacmi 190-260 litre arasındadır (14).

Prilokain infiltrasyon anesteziğinde, ekstremitelerde blokajlarında kaudal, epidural, spinal bloklarda topikal ve RIVA'da tercih edilen bir ajandır (14). Amid grubu bir lokal anestetik ajan olup, orta etkili, ısı, asit ve alkalilerden etkilenmeyen stabil bir ilaçtır.

Farmakokinetiği: Prilokain çoğunlukla biyotransformasyon yoluyla olur. Karaciğerde, amid hidrolizler tarafından o-toluidine ve N-propilamine metabolize olur. O-toluidin, sonradan 2-amino-3-hidroksitoluen ve 2-amino-5-hidroksitoluene hidroksillenir. Bu metabolitlerin, methemoglobinemiden sorumlu oldukları düşünülmektedir (15).

Prilokainin sadece küçük bir kısmı (< % 5) idrarla değişmeden atılır. İn vitro ve hayvan çalışmalarında, prilokainin akciğer ve böbrek dokularında metabolize olduğu çalışmalarda görülmüştür (15).

Prilokain uygulanmasından sonra en yüksek plazma konsantrasyonuna ulaşma süresi, doza, uygulama yoluna, uygulama bölgesinin damarsal açıdan zenginliğine ve vazokonstriktör madde eklenip eklenmemesine bağlı olarak değişir. 200- 600 mg dozları arasında uygulanan prilokain miktarı ile en yüksek plazma

konsantrasyonları interkostal sinir bloklarında görülür. Uygulama bölgesine göre interkostal > lomber, epidural > brakial pleksus > subkütanöz enjeksiyonu ile plazma konsantrasyonu gözlenir.

### **Organ Sistemlerine Etkisi:**

#### **A- Solunum Sistemi**

Apne, frenik ve interkostal sinirlerin paralizisi ya da direkt maruz kalmayı takiben medüller solunum merkezinin depresyonu sonucu gelişebilir (Postretrobulber apne sendromu).

#### **B-Kardiyovasküler Sistem**

Miyokardiyal otomatisiteyi baskılar ve refraktör periyodun süresini azaltır. Miyokardiyal kontraktilite ve iletim hızı yüksek konsantrasyonda baskılanır. Bu etkiler, direkt kalp kası membranı degisikliklerinden ve otonomik sinir sistemi inhibisyonundan kaynaklanmaktadır. Düz kas gevsemesi ve arteriyel dilatasyona neden olmaktadır. Bradikardi, kalp bloğu ve hipotansiyonun sonucu olarak kardiyak arrest gelişebilir.

#### **C- Santral Sinir Sistemi**

Santral sinir sistemi lokal anestetiklerin toksisitesine özellikle duyarlıdır ve uyanık hastada doz aşımının ilk belirtilerinin görüldüğü bölgedir.

**D- Kas iskelet Sistemi:** İskelet kasının içine doğrudan olarak enjekte edildiğinde miyotoksiktir (14).

#### **Toksisitesi**

Lokal anestetiklerin toksisiteleri santral sinir sistemi, kardiyovasküler sistem, lokalize reaksiyonlar olmak üzere bölümlere ayrılır (16).

#### **Kardiyovasküler sistem**

Lokal anestetiklerin hem kalp kasına hem vasküler düz kaslara doğrudan etkisi vardır. Lokal anestetikler miyozin membranındaki Na kanallarını inhibe ettiklerinden dolayı hem ventriküler düz kas depolarizasyon hızını, hem de aksiyon potansiyelini azaltır. Kardiyovasküler semptomlar progresif hipertansiyon ve taşikardi ile başlayıp, miyokardial depresyon ve belirgin hipotansiyon ile devam eder. Bunu periferik vazodilatasyon, derin hipotansiyon ve sinüs bradikardisi takip eder. Bu gelişimin son safhası olarak da ventriküler disritmi ve kardiyak kollaps ile sonuçlanan ileti defektleri gelişir (16).

### **Santral sinir sistemi**

Lokal anestetiklerin plazma konsantrasyonları ile toksisitelerinin belirti ve semptomları arasında belirgin bir ilişki vardır. Lokal anestetiklere bağlı merkezi sinir sistemi toksisitesi başlangıç semptomları hafif baş ağrısı, baş dönmesi ve ağız içinde uyuşmayı takiben gözde odaklanma güçlüğüne bağlı bulanık görme ve kulak çınlamasıdır. Eğer lokal anesteziğin konsantrasyonu artarsa kas seğirmeleri, bilinç bulanıklığı, konvülziyon ve respiratuar arrest, devamında kardiyak arrest görülür. Konvülziyonlar korteksteki inhibitör yolların blokajı sonucu fasiküler nöronların zıt etkisi ile oluşur. Plazma seviyesi arttıkça fasiküler nöronlar da bloke olarak komaya doğru ilerler (16).

**Methemoglobinemi:** Prilokain verilmesinden sonra methemoglobine bağlı siyanoz meydana gelebilir. Prilokainin o-toluidin, 4- ve 6-hidroksitoluidine dönüşümüyle ortaya çıkan metabolitleri hemoglobinin methemoglobine dönüşümüne neden olur. Yüksek doz (> 10 mg/kg, total > 900 mg) prilokain verilmesiyle methemoglobin seviyesi yükselir. Siyanoz methemoglobin konsantrasyonunun kanda 10 ile 20 g/L olduğunda ortaya çıkar. Metabolitleri okside edici bir ajandır ve methemoglobin redüktaz enzimini inhibe ederek hemoglobini (Hb+2) methemoglobine (Hb+3) dönüştürür. Methemoglobinemi seviyesi sağlıklı hastalarda önemli değildir, ancak; kardiyak veya pulmoner hastalığı olan hastalarda oksijen taşınmasında hafif bir bozukluğun olması halinde, infantlarda hemen tedavi edilmelidir (İnfanların eritrositlerinde methemoglobin redüktaz enzimi eksiktir). Tedavide redükte edici ajanlar metilen mavisi (1 – 5 mg/kg), askorbik asit (2 mg/kg) intravenöz (i.v.) olarak kullanılarak methemoglobinin hemoglobine hızlı dönüşümü sağlanır (14).

**Alerjik reaksiyonlar:** Karakteristik olarak kutanöz lezyonlar, ürtiker, ödem veya anafilaktik şok görülebilir. Alerjik reaksiyonlar nadirdir ve diğer lokal anestetik ajanlara duyarlılığı olan hastalarda ortaya çıkabilir.

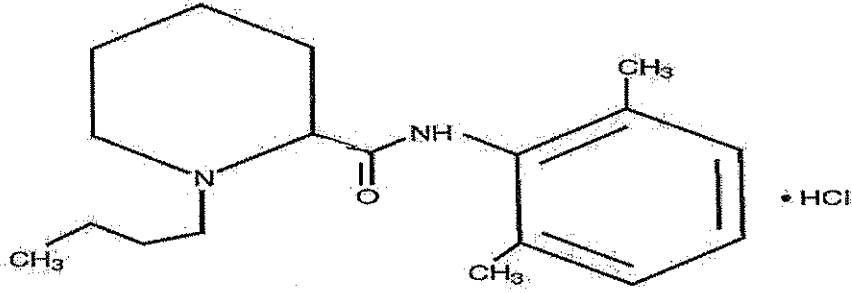
**İlaç Etkileşimleri:** Sülfonamidler, sıtma ilaçları ve bazı nitrik bileşikleri gibi methemoglobinemiye yol açabilecek ilaçlar, prilokainin bu yan etkisini güçlendirir.

### **Levobupivakain**

Levobupivakain kimyasal olarak (S)-1-butil-2-piperidilformo-2, 6-ksilidin



Hidroklorid olarak adlandırılır. Moleküler formülü  $C_{18}H_{28}N_2O$ 'dur. Moleküler formülü  $C_{18}H_{28}N_2O$ 'dur. Moleküler ağırlığı 324,9 kdalton'dur. Suda çözünürlüğü yirmi cc'de her ml'de 100mg'dan fazladır. Partisyon katsayısı (oleil alkol/su) 1624 ve pKa değeri 8,09 dur.



**Şekil 2:** Levobupivakainin kimyasal formülü

Levobupivakain uzun etkili bir lokal anestetiktir. Birçok anestezi yönteminde güvenle kullanılmaktadır. Etki başlangıcı epidural yoldan verildiğinde 15 dakikadan kısadır. Etki süresi doz bağımlıdır ve anestetik tekniklere göre farklılık gösterir. Levobupivakain sık kullanılan bupivakaine göre daha az kardiyotoksik etkiye sahiptir, QRS genişlemesi ve aritmi görülme sıklığı daha düşüktür. Karaciğerde glukronid konjugasyonla metabolize olurlar. Metabolitleri idrarla atılır.

Levobupivakain erişkin hastalarda epidural, intratekal, periferik sinir bloğu, peribulber ve cerrahi anestezi için lokal infiltrasyon, yara yeri analjezisinde infüzyon şeklinde verilir.

#### **Farmokinetik ve metabolizma**

##### **Absorbsiyon**

Terapötik uygulamayı takiben plazma konsantrasyonu doza ve uygulama yoluna bağlıdır. Mesela inguinal herni onarımında cilt infiltrasyonu için 150 mg doza kadar kullanılabilir. Cmaks ortalaması 0,38 IJg/ mL'ye ulaşır. Elektif sezeryanda epidural alana 150 mg'a kadar uygulaması durumunda ortalama Cmaks değeri 1,2 IJg/ mL'ye ulaşır (17).

### **Kardiyotoksisite**

Domuz kalbinde yapılan çalışmalar levobupivakainin bupivakainden daha az poteste kardiyak sodyum kanal blokajı yaptığını göstermiştir (18). İnsan çalışmalarından elde edilen veriler de hayvan çalışması verilerini desteklemektedir. Klonlanmış insan kalp sodyum kanallarında bupivakain enantiomerlerinin etkisi çalışılmış, inaktive sodyum kanallarının stereoselektivitesi gösterilmiştir. Aynı derecede blok oluşturmak için deksbupivakainden %50 daha fazla dozda levobupivakain gerekmiştir. Bloğun geri dönmesi için deksbupivakainle daha uzun süre gerekmektedir (19).

### **Kardiyak Potasyum Kanallarına Etkileri**

Klonlanmış maymun fibroblast hücresinden eksprese edilen insan kardiyak potasyum kanallarında levobupivakain ve deksbupivakainin etkileri araştırılmış, aynı düzey blokaj levobupivakaine eş doz deksbupivakainle daha fazla bulunmuştur. Miyokard potasyum kanal blokajı kardiyak aksiyon potansiyelini uzatarak torsade de pointes gibi ciddi aritmilere yol açmıştır (20).

### **Kardiyak kalsiyum kanallarına etkileri**

Bupivakainin kardiyak kalsiyum kanallarını bloke ettiğine dair bulgular vardır (21,22). Kardiyak kalsiyum kanal blokajı kalbin kontraktıl fonksiyonunun azalması ve atriyoventriküler (AV) iletinin gecikmesine yol açar. Sıçanlardan izole edilmiş ventriküler miyosit L tip  $Ca^{+2}$  kanallarında blokaj açısından bupivakain enantiyomerleri arasında fark bulunamamıştır (21). Levobupivakain ve bupivakainin kontraktıl fonksiyon üzerine etkileri 3 farklı in vitro kardiyak kas (domuz sol ventrikül miyositleri, sağ ventrikül papiller kas ve insan sağ atriyum pektinat kas) üzerinde çalışılmıştır. Domuzdan elde edilmiş sol ventrikül miyositlerinde bupivakainin belirgin negatif inotropik etkisi için gereken eşik konsantrasyonun beş mmol/l olduğu ancak bu konsantrasyonda levobupivakainin hiçbir etkisinin olmadığı görülmüştür. Kontraktıl gücün % 50 azalması için her iki lokal anestetik için on mmol/l doz gerekmiştir. Kontraktıl gücün geri dönmesinin levobupivakain ile daha kolay olduğu gösterilmiştir. İnsan atriyal miyokardiyumunda negatif inotropik etki açısından domuz miyositinden elde edilen sonuçlara benzer sonuçlar elde edilmiştir (23).

### **Diğer Kardiyak Etkiler**

İnsan miyokardyal beta adrenerjik reseptörleri üzerinde bupivakain

enantiyomerlerinin benzer inhibitör etki gösterdiği saptanmıştır (24). Ayrıca sıçan kalbinde mitokondriyal biyoenerji üzerine bupivakain enantiyomerlerinin stereospesifik etkilerinin olmadığı gösterilmiştir (25).

Tavşan kalbinde levobupivakainin QRS süresindeki uzamaya neden olan etkisi hem deksbupivakain hem de bupivakaine göre daha azdır. Bu bulgu levobupivakainin myokardiyal sodyum kanalları üzerinde daha az inhibisyon yaptığının bir göstergesidir (26). Değişik hayvan çalışmalarında levobupivakainin iv uygulanması ile ulaşılan letal plazma konsantrasyonu bupivakain ve deksbupivakainden daha yüksek bulunmuştur. Bu yanlışlıkla bupivakainle eş dozda i.v. levobupivakain uygulanmasının bupivakaine göre daha güvenli olduğunu göstermektedir (27).

### **Dağılım**

IV uygulama sonrası levobupivakainin dağılım kinetiği bupivakaine benzemektedir. 0.1-1 IJg/mL konsantrasyonu arasında plazma protein bağlanması % 97 üzerindedir.

### **SSS Etkiler**

Levobupivakain ve bupivakaininin elektroensefalogram üzerine etkisi çift kör çapraz olarak 12 sağlıklı kişide karşılaştırılmıştır. İntravenöz levobupivakainin SSS depresan etkileri aynı doz bupivakaine göre daha az saptanmıştır. Her iki lokal anestetik de tüm elektrot pozisyonlarında EEG' nin yüksek alfa dalgasını azaltmıştır; ancak bu etkinin büyüklüğü levobupivakain ile daha az bulunmuştur. Ayrıca levobupivakain bupivakainden farklı olarak pariyetal, temporal ve beynin santral bölgelerinde teta dalgasında artmaya neden olmamıştır (28).

### **Postoperatif Ağrı Tedavisi**

Postoperatif ağrı, cerrahi travma ile başlayan, giderek azalan, yara iyileşmesiyle sona eren ve farklı şiddette olabilen akut patolojik bir ağrıdır. 1950'li yıllardan beri yapılan çalışmalar, ameliyat sonrasında hastaların % 30-40'ının yetersiz ağrı tedavisi gördüğünü, orta derecede veya şiddetli ağrıdan yakındığını göstermektedir. Hatta bazı çalışmalarda bu oran % 50-75'e kadar çıkmaktadır. Bu çalışmalar büyük ölçüde ağrı tedavisine özel ilgi duyan merkezlerde yapılmış olduğundan bu sorunun genel cerrahi ünitelerinde daha da büyük olduğu düşünülebilir (1).

Ağrının patofizyolojisi konusundaki bilgilerimizin gün geçtikçe artmasına, yeni ilaçların ve karmaşık ilaç uygulama sistemlerinin gelişmesine rağmen, birçok

cerrahi hastası ameliyat sonrası ağrıları için hala yetersiz tedavi görmeye devam etmektedir. Tarih boyunca hem cerrahlar hem de anestezi uzmanları tarafından postoperatif ağrıya çok fazla öncelik verilmemiştir. Bu nedenle de hastalar ağrının ameliyat sonrası deneyimlerde önemli bir yer tutmasını kabullenmişlerdir.

Yetersiz ağrı tedavisi hastanın iyileşmesini etkileyen bir etkidir. Ağrı çeken hastada, hastanede kalış süresini uzatacak komplikasyonlar ortaya çıkacaktır (1,2). Analjezi arttıkça, hastanede yatma maliyeti düşecek, morbidite ve mortalite daha çok düşecektir.

### **Yetersiz Postoperatif Ağrı Tedavisi Sonuçları**

1. Cerrahi iyileşme sürecinin uzaması
2. Postoperatif morbiditede artış
3. Pulmoner fonksiyonun geri kazanılmasında yavaşlama
4. Tromboembolik komplikasyonlarda artış
5. Bulantı ve kusma
6. Sistemik vasküler direnç, kardiyak iş ve miyokard oksijen tüketiminde

artış

Azalan solunum hareketleri, öksürememe; atelektazi ve postoperatif pulmoner komplikasyonlarını tetikleyebilir

Postoperatif dönemde, ağrı nedeniyle öksürme ve derin solunumun engellenmekte, bunun sonucunda küçük hava yollarının kapanmakta; intrapulmoner şantlar oluşmakta ve hipoksi gelişmektedir. Pulmoner işlevlerin postoperatif olarak gerilemesi, cerrahi kesi yerinin diafragma yakınlığı ile doğru orantılıdır. Üst batin ameliyatı veya toraks ameliyatı geçiren hastalarda pulmoner işlevler, alt batin ameliyatı ve ekstremiteler ameliyatı geçiren hastalara göre daha fazla bozulur. Solunumsal işlevlerdeki azalma, alt batin ameliyatlarından sonra çok az, ekstremiteler ameliyatlarından sonra ise önemsenmeyecek düzeydedir. Bu pulmoner değişiklikler, ameliyattan sonraki ilk günlerde çok barizdir. Daha sonra, yavaş yavaş düzelerek bir hafta içinde ameliyattan önceki düzeyine döner. Azalan pulmoner işlevlerin en önemli nedenlerinden biri cerrahi sonrası duyulan ağrı olduğundan, işlevleri geri kazandırmak için etkin bir analjezi büyük önem arz eder.

Erken ayağa kalkmayı engelleyen şiddetli ağrı sebebiyle hareketliliğin azalması, tromboembolik komplikasyon riskini artırır. Anestezi ve postoperatif ağrı

tedavisi teknikleri, özellikle aşırı obez hastalarda veya kalça cerrahisi geçiren hastalarda, postoperatif tromboembolik komplikasyon riskini değiştirmektedir. Lokal anestetikler ile yapılan torasik epidural anestezi, miyokard infarktüsüne bağlı şiddetli iskemik ağrıyı etkin şekilde kontrol etmektedir. Bu teknik, alışılmış yöntemlere yanıt vermeyen anjina pektoris hastalarında da analjezi sağlamak için kullanılır (1).

Akut ağrının patofizyolojik sürecinde nöroendokrin işlevler, solunumsal ve renal fonksiyonlar, gastrointestinal aktivite, dolaşım ve otonom sinir sistemi aktivitesi değişiklikleri ile birlikte birçok sistemin rolü vardır. Tedavi edilmeyen ciddi postoperatif ağrı, çeşitli olumsuz sonuçlar doğurur. Bu; özellikle, majör torasik ve abdominal ameliyatlara geçiren hastalar için daha da önem arz eder. Şiddetli ağrı, artmış katekolamin yanıtına neden olur ve plazma yoğunlukları normalin üzerine çıkar. Buna bağlı olarak sistemik vasküler direncin, kalp yükünün, miyokardın oksijen tüketiminin artması özellikle koroner arter hastalığı olan kişiler için tehlikelidir.

Ağrı kontrolünün yetersiz olması kardiyak aritmilere, hipertansiyona ve miyokard iskemisine yol açar. Miyokard infarktüsü riskinin erken postoperatif dönemde, geç döneme oranla daha fazla olduğu bilinen bir durumdur. Dahası, artmış sempatik aktivite alt ekstremitelerde kan akımının azalmasına, derin ven trombozu riskinin artmasına neden olur. Gastrointestinal motilite ve splanknik dolaşımdaki azalma da ağrının neden olduğu katekolamin yanıtının diğer zararlı sonuçlarıdır (1).

Postoperatif ağrının psikolojik etkileri de küçümsenmeyecek düzeydedir. Tüm büyük ameliyatlarda hastada ölüm korkusuna sebep olur. Daha sonra bu korku, yerini genel bir endişe haline ve postoperatif ağrı korkusuna bırakır. Birçok çalışmada postoperatif ağrı ile anksiyete arasında doğru ilişki olduğu gösterilmiştir. Artan anksiyete ve korku, ağrı şiddetinin artmasına ve ameliyat sonrasında daha fazla opioid gereksinimine sebep olur. Bu hastalar içinde buldukları anksiyete ve gerginliği bu şekilde yenmeye çalışırlar (1).

Akut ağrı aslında basit nosiseptif algılamanın ötesinde karmaşık bir duyumdur. Santral süreçler, korku, endişe, depresyon ve daha önceki ağrı duyumları gibi duygusal veriler ile daha abartılı hal alır. Hastanın psikolojik durumu ile akut ağrının psikolojik etkileri birlikte değerlendirilmelidir. Postoperatif ağrının artması veya azalmasında korku, endişe, kontrol kaybı duygusu, izolasyon, normal sosyal

destek korkusu, ağrıya verilen ailevi ve kültürel yanıtlar, ağrı ve acıya karşı daha önceki kişisel deneyimler gibi faktörlerin önemli rolü vardır. Ağrıyı ifade ediş şekilleri çok değişkendir. Bazı hastalar yüksek ağrı toleransı nedeniyle veya ağrı ile başa çıkma yöntemleri dışavurumcu tipte olmadığından, büyük ameliyatlardan sonrasında bile ağrıdan şikâyet etmezler (1).

Postoperatif analjezide hastanın rahatlığı karmaşık bir olgudur. Rahatlama oranları tıbbi bakım tekniklerinden ziyade, iletişim gibi psikososyal konularla ilgili görünmektedir. Hastanın rahatlama, tıbbi bakım sağlayan kişilerin analjezi ile ilgilendiklerine inanmasıyla arttığı görülmektedir. Ağrı tedavisinde hasta rahatlama ölçen çalışmalar, hastaların çok yüksek düzeyde ağrı hissettikleri durumlarda bile rahatlamanın sağlanabileceğini göstermektedir. O halde, hasta rahatlama ağrının şiddeti ile doğru orantılı olmadığı görülmektedir. Hastaların zaman zaman ağrıları olsa bile doktor veya hemşireye bunu söylemediği tesbit edilmektedir. Yeterli ağrı tedavisi sağlandığını söyleyen hastalara yapılan sorgulamalarda, ağrının uyumayı ve konuşmayı engelleyebildiği açığa çıkmıştır (1).

#### **Tablo II: Postoperatif analjezi yöntemleri**

##### **1. Narkotik Analjezikler**

- İntramusküler uygulama
- İntravenöz uygulama
- Hasta kontrollü analjezi
- Non-parenteral yol
  - a. Oral
  - b. Sublingual
  - c. Bukkal
  - d. Rektal
  - e. Transdermal

- Epidural ve intratekal yol

##### **2. Lokal Anestetikler**

- Epidural uygulama
- İntermittan veya sürekli periferik blokaj
- Yara yeri lokal anestetik infiltrasyonu
- İntraplevral enjeksiyon

### 3. Preemptif Analjezi

### 4. Diğer İlaç ve Yöntemler

- Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar
- Kriyoanaljezi
- Transkütan elektrik stimülasyonu (TENS)
- Akupunktur
- Psikolojik yöntemler (hipnoz, biofeedback)

### İnfiltrasyon Anestezisi

Yara analjezisinin sağlanmasında yara infiltrasyonu en basit yöntem olmasına rağmen genellikle ihmal edilir. Rektum kası kılıfına yerleştirilen kateter aracılığı ile sürekli lokal anestetik perfüzyonuyla laparotomi ağrısının tedavisi kırk yıl önce uygulanmıştır. Kolesistektomi sonrası ağrı tedavisi için yapılan yara perfüzyonunun vital kapasiteyi arttırdığı ve kullanılan opioid miktarını azalttığı gösterilmiştir (1).

Ameliyat sonunda ameliyat yarasının her iki ucuna enjekte edilen ve daha sonra yara içine yerleştirilen kateterden perfüzyona devam edilen uzun etkili lokal anestetiklerin (ör. Bupivakain) etkin analjezi sağladığı gösterilmiştir. Buna karşın yapılan bir çalışmada yara yerine bupivakain enjekte edilen gütübirlik hastalarda yirmidört saat sonra ağrı algılamasının arttığı belirtilmiştir. Yara yerine enjekte edilen lokal anestetik doku onarımını geciktirebilmektedir (3). Lokal anestetiklerin yara yerine enjekte edilmesi ile normal doku onarımı sürecinin etkilenmesinden her zaman korkulmuştur. Bu konu ile ilgili çalışmalar olmasına rağmen halen en kullanışlı ve uygulaması en basit yöntemdir.

Tonsillektomi sonrasında yara yerine uygulanan topikal anestetikler de etkili analjezi sağlandığı görülmüştür.(1)

İnfiltrasyon amaçlı en çok tercih edilen anestetik % 0.25 bupivakaindir. Epinefrin içeren lokal anestetikler, yara iyileşmesini geciktirecekleri yönündeki teorik bilgiler nedeniyle tercih edilmezler. Bu teknik en çok minör ortopedik veya plastik cerrahi girişimler uygulanmış hastalarda denenmiş olmasına rağmen, büyük cerrahi girişimler sonrasında gereken opioid miktarını azaltıcı etkisi de olabilir. Teknik son derece basit ve etkili olduğundan cerrah, operasyonun sonunda yara kenarlarına lokal anestetik enjekte ederek önemli ölçüde analjezi sağlayabilir (1).

Son yıllarda bazı hastaların evlerinde kendilerine lokal anestetik uygulamalarına olanak sağlayan bir teknik de geliştirilmiştir. Cerrahi müdahalenin şekline bağlı olarak yara yerine, el cerrahisinde aksiller pleksusun kılıfına, omuz cerrahisinde subakromiyal olarak veya ilyak çıkıntından kemik grefti alınırken periton yakınına bir kateter yerleştirildikten sonra ucu tek kullanımlık, elastometrik bir pompaya bağlanabilir. Hasta bir klempini açıp kapatarak gerektiğinde önerilen miktarda lokal anesteziği kendisine verebilir. Bu teknik kontrollü çalışmalar ile incelenmektedir (1,4).

### **Sinir Liflerinde Uyarı Oluşumu**

Hücre zarının iç ve dış yüzünde negatif iyonlar (anyonlar) ve pozitif iyonlar (katyonlar) bulunması nedeniyle hücre zarının iki yüzü arasında potansiyel fark mevcuttur ve buna istirahat membran potansiyeli denir (29).

Sinir lifi membranını hiçbir uyarı etkisi altında olmadığı zaman istirahat membran potansiyeli -90 Mv civarındadır (29). İstirahatte membran potansiyelinin oluşmasını sağlayan iki mekanizmadan biri iyonların aktif transportla membran diğer tarafına taşınması ile iyon dengesinin bozulması, diğeri de konsantrasyon farkına bağlı olarak membrandan diffüzyona uğramasıdır.

Sinir hücresine uygulanan elektriksel, kimyasal ve mekanik uyanlar nedeniyle oluşan uyarı sinir aksonu boyunca iletilir. İletim sinir membranında depolarizasyonla birlikte gerçekleşir. Depolarizasyon eşik düzeyini aşarsa (-55 mV) membrandaki sodyum kanalı aktive olur ve aksiyon potansiyelini oluşturur.

Aksiyon potansiyelinin oluşumu sırasında (1 msn'den daha kısa bir süre içinde) hücre içi potansiyeli istirahat halindeki - 90 mV değerinden + 30 mV değerine kadar yükselir ve 1-2 msn içinde tekrar başlangıçtaki düzeyine döner (29).

Aksiyon potansiyelinin oluşması sinir membranının istirahat halinde sodyuma karşı düşük olan geçirgenliğinin aniden artmasına bağlıdır. Permeabilite artışı ile sodyum, hücre dışından hücre içine konsantrasyon farkı ile pasif olarak geçer. Depolarizasyonun başlamasından sonra hücre membranının potasyuma permeabilitesi de artar. Sonuçta potasyum konsantrasyon farkına göre hücre dışına çıkar. Membran potansiyeli tekrar istirahatteki değerine döner. Bazal konsantrasyon farkları  $Na^+ - K^+$  ATPaz pompası tarafından tekrar sağlanır.



$\text{Na}^+ - \text{K}^+$  ATPaz pompası pozitif yüklü bazı iyonların aksoplazma membranından hücre dışına çıkmasına neden olur. Sinir hücresi içerisinde pozitif yüklü sodyum iyonlarına göre daha yüksek konsantrasyonda negatif yüklü iyonlar bulunur. Buna karşın membran dışında negatif yüklü iyonlara göre pozitif yüklü sodyum iyon konsantrasyonu yüksektir. Membran potansiyelinin oluşumunu sağlayan bu pompaya elektrojenik pompa adı verilir. Sodyum hücre dışına pompalanırken aynı zamanda potasyum iyonları da hücre içine aktif olarak pompalanır. İçe pompalanan potasyuma göre dışa pompalanan sodyum 2 -5 kat daha fazladır (29).

### **Yara İyileşmesi**

Vücut yapılarının bütünlüğünün bozulmasıyla ortaya çıkan doku kayıplarına “yara” denir. Yara iyileşmesi; hücresel, fizyolojik ve biyokimyasal bir dizi olayın bütünlüşmesi sonucu meydana gelir (30). Cerrahi insizyon sınırlı sayıda epitelyum ve bağ dokusu hücrelerinin ölümüne, epitelyum bazal membranın devamlılığının bozulmasına yol açar. Bu insizyonun cerrahi sütürlerle kapatılması ile primer yara iyileşmesi süreci başlar. insizyon aralığı fibrin ve kan hücreleri içeren kan tıkaçı ile dolar(31). Trombosit ve mast hücrelerinden salınan vazoaktif mediyatörler (histamin, lökotrien, bradikinin) vazodilatasyona ve vasküler permeabilite artışına neden olur ki bu da klasik inflamasyon belirtileri olan kızarıklık (rubor), sıcaklık (calor), şişlik (tumor) ve ağrının (dolor) ortaya çıkmasına neden olur. Aşırı lokal inflamasyon, sistemik cevaba ve C-reaktif protein, C3, fibrinojen ve serum albümini gibi akut faz proteinlerinin salınımına neden olur. Sitokinler (interlökin-1, interlökin-8, tümör nekrozis faktör) inflamatuvar cevabın oluşumunda önemlidir. Bu bölgeye nötrofil kemotaksisini sağlarlar (32).

Yara iyileşmesi birbiriyle örtüşmeler gösteren 3 ana fazdan oluşmaktadır:

1. Eksudatif veya inflamatuvar faz
2. Proliferatif faz
3. Rejeneratif fazdır

Eksudatif faz yaklaşık üç gün, proliferatif faz yaklaşık 10 gün ve rejeneratif faz yaklaşık 2 yıl devam eder (33).

#### **1. İnflamatuvar faz**

Yara iyileşmesi başladıktan 24 saat sonra insizyon kenarında, tıkaçta doğru

hareket eden n6trofiller g6r6l6r. Epidermis bazal tabakası mitozla 7oğalarak kalınlaşmaya başlar. 24-48 saat sonra epitelyum h6creleri insizyon kenarları boyunca b6y6yerek bazal membran yapılarında depolanırlar. Y6zeydeki kabuk altında orta hatta kaynaşarak s6rekli ancak ince bir epitelyal tabaka oluştururlar (31). Hemostaz, kemotaksis ve epitelyal migrasyonu i7eren bu d6neme inflamatuvar faz denir (32). Bu d6nemde nekrotik doku, yabancı cisim ve bakteriler n6trofiller tarafından fagosite edilerek ortamdan uzaklaştırılır

## **2. Proliferatif faz**

Proliferatif faz d6rt b6l6me ayrılır:

1. Gran6lasyon dokusu oluşumu
2. Reepitelizasyon
3. Fibroblazi
4. Anjiyogenez

Bu faz sırasında 66nc6 g6nde n6trofillerin yerini makrofajlar alır. İnsizyon kenarlarında gran6lasyon dokusu oluşmaya başlar ve kollajen lifler g6r6l6r. Epitel h6cre 7oğalması devam eder ve epidermis 6rt6c6 tabakası kalınlaşır (31). Yara b6lgesinin etrafındaki keratinositlerde de farklılaşmalar meydana gelir ve reepitelizasyon başlar. Beşinci g6nde insizyon mesafesi gran6lasyon dokusu ile dolar ve neovask6larizasyon 6st sınıra 7ıkar. Kollajen lifler daha da artar. Epidermis normal kalınlığına ulaşır ve y6zeydeki h6creler keratinizasyonla olgun epidermis yapısını kazanırlar (31).

İkinci haftada kollajen ve fibroblast 7oğalması devam eder. Yara b6lgesinin altındaki derin dermis ve yağ dokusu septalarından k6ken alan fibroblastlar; TGF, IGF-1, PDGF, konnektif doku b6y6me fakt6r6 (CTGF) gibi 7eşitli b6y6me fakt6rleri ile ind6klenerek ge7ici matriks i7ine ilerlerler ve proliferer olurlar. Erken d6nemde fibroblastlarda fibronektin resept6r miktarı artarken, kollajen resept6r miktarı azalır. Fibronektin, fibroblastların ekstrasel6ler matrikse yapışmalarını sağlar, fibroblast migrasyonunu artırır ve yara kontraksiyonunu y6nlendirir (31). Endotelial h6creler, plazminojen aktivat6r ve kollajenaz gibi bir takım proteolitik enzimler salgılayarak damar bazal membranını par7alar ve perivask6ler alana 7ıkarlar. Daha sonra bu b6lgede proliferer olarak yeni kan damarlarını oluştururlar.

Yara iyileşmesi ilerledikçe vaskülarizasyonu indükleyen büyüme faktörlerinin azalması ve proapoptotik faktörlerin artışıyla birlikte kan damarı sayısı da azalır (32). Lökosit infiltrasyonu, ödem ve neovaskülarizasyon büyük ölçüde kaybolur. Bu sırada uzun bir süreç olan beyazlaşma başlar. Bu insizyon skarlarında kollajen artışı ve damarsal yapıların azalması ile gerçekleşir (33).

### **3. Rejeneratif faz**

Bu faza matürasyon fazıda denir. Matürasyon, kontraksiyon ve skar oluşumunu içerir (34). Geçici matriksde büyük yer tutan fibronektin ileri dönemlerde hızla elimine olurken, yerini önce tip III daha sonra da tip I kollajen demetleri alır. Birinci ayın sonunda oluşan skar dokusu epidermisle örtülü, iltihapsiz hücrese bağ dokusudur. Daha sonra yaranın direnci artar, en üst güç düzeyine ulaşması aylar sürer (34).

#### **İnflamatuar Cevap Komponentleri**

##### **Vazodilatasyon**

Akut doku hasarlanmasında en erken ortaya çıkan cevaplardan biridir. Arterioller ilk olarak devreye girer, bunu kapiller yatak takip eder. Sonuç olarak net kan akımı artar. Bu da karakteristik ısı artışına ve kızarıklığa neden olur.

##### **Ateş**

Akut inflammatuar cevapta mekanizması en az anlaşılandır. Spesifik (bakteriyel endotoksin gibi) stimülasyona cevap olarak lökositlerden pirojenler salınır. IL-1, TNF-a, prostaglandinler bu süreçte rol alırlar.

##### **Vasküler permeabilite artışı**

Normal şartlarda vasküler endotelial hücreler semipermeabl bir membran olarak fonksiyon görür. Böylece plazma proteinleri intravasküler yatakta tutulur. inflammatuar uyarıya cevap olarak venüllerdeki endotelial hücrelerin kontraksiyonu ile intersellüler bileşke genişler ve plazma proteinleri ekstrasasküler alana kaçar (tumor). Daha ciddi bir zedelenme endotelial nekroz ile plazma proteinleri ve kan hücrelerinin ekstrasellüler alana kaçışında artmaya neden olur.

##### **Lokal Anestetiklerin İnflamasyon Üzerine Etkisi**

Lokal anestetiklerin antiinflammatuar etkileri olduğu gösterilmiştir. Sıçan barsakları bağlanarak obstrüktif ileus oluşturulan vakalarda lidokain (2 mg/kg) IV olarak yada serozalar üzerine püskürtülmüş ve inflammatuar reaksiyonun azaldığı,

lidokainin nötrofillerin akümülyasyonunu azalttığı tespit edilmiştir (32). Bu uygulamadan 18 saat sonra bile inflamatuvar olayın baskılandığının gözlenmesi lidokainin inflamasyonun birçok basamağını etkilediğini düşündürmektedir (35). Lidokain ve bupivakain mikrovasküler permeabilityyi azaltır (32). Lidokain düşük konsantrasyonda vazokonstriksiyon, yüksek konsantrasyonda ise vazodilatasyon yapar (35). Ropivakain nötrofillerin hareketini ve adezyonunu baskılar (32).

#### **Amid lokal anestetikler;**

1. Polimorf nüveli lökositlerin (PMNL) inflamasyon sahasına iletimini inhibe eder.
2. PMNL'in endotel adezyonunu inhibe eder.
3. Toksik metabolitlerini azaltır.
4. Prostaglandin ve lökotrien salınımını azaltır, prostasiklin üretimini artırır.
5. PMNL'lerin hasarlı endotele yapışmasını önler (32).

Lokal anestetikler antimikrobiyal etkinlik gösterebilir. Bu etkinlik bakteriyostatik olmaktan çok bakterisitiktir (35). Lidokain (37 mM) E. coli ve Streptococcus pneumonia'nın üremesini durdurur fakat S. aureus veya P. aeruginosa'ya etkisi yoktur. % 2'lik lidokain (74 mM) bütün bu bakterileri inhibe eder.(32) Prezervatif içermeyen bupivakain cilt florasındaki mikroorganizmalara karşı konsantrasyona bağımlı bakterisidal aktivite gösterir (36,37).

Lokal anestetikler, lökotrien-B<sub>4</sub>, prostaglandinE (PGE), interlökin-1a'nın salınımını inhibe ederek fagositoz, kemotaksis, degranülasyon, vazodilatasyon, kapiller geçirgenliğinin artışı ve ödem oluşumunu önlerler (32). Sonuçta lokal anestetikler makrofaj ve PMNL'ler üzerine doğrudan etkileri ile inflamatuvar mediatörlerin salınımını inhibe ederler. Lokal anestetiklerin PMNL akümülyasyonunu azaltıcı etkisi vardır. Lidokain PMNL'lerin ve makrofajların migrasyonunu inhibe eder (38).

## GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma; Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Hayvansal Deney ve Araştırma Bölümünde, 30 sıçan üzerinde yapılması planlandı. Bu amaçla, Winstar-Albino cinsi 200 – 350 gr ağırlığında erkek sıçanlar kullanıldı ve rasgele onarlı üç gruba ayrıldı. Çalışmaya alınan sıçanlar intraperitoneal ketamin hidroklorid (50 mg/kg) ve xylazin (10 mg/kg) ile anestezize edilip kornea refleksi ve extremité çekme yanıtı kaybolduktan sonra sırt bölgesi tüyleri elektrikli traş makinesi ile traş edilerek gerekli saha temizliği yapıldı. İnsizyon yapılacak bölgeye preinsizyonel:

1. Grup (P grubu) 3 ml % 1 prilokain (n=10)
2. Grup (L grubu) 3ml % 0.25 levobupivakain (n=10)
3. Grup (kontrol, K grubu) 3 ml % 0,9 luk salin solusyonu (n=10) subkutan olarak infiltre edildi.

Steril şartlar altında delikli kompres konularak sırt bölgesinde orta hatta bistüri ile dört cm'lik cilt ve ciltaltı bağ dokusunu içeren longitudinal cerrahi kesi yapıldı. Kesi sonrasında 3/0 ipek iplikle cilt ve cilt altı dokular karşılıklı birleştirildi (resim 2 ). İşlem sonrasında ağrı kesici olarak içme suyu yoluyla 30mg/kg 1-2ml dozunda asetaminofen verildi. İşlemin herhangi aşamasında ve işlem sonrasında antibiyotik verilmedi. Ratlar optimum yaşam şartlarında aynı ortamda, aynı tür yiyecekler ve su ihtiyaçları karşılanarak 8 gün süreyle takip edildi. Sekizinci günün sonunda ratlar sakrifiye edilip sırt kısmında insizyon yapılan sahadan steril şartlarda 6x4 cm cilt cilt altı dokusu şerit şeklinde çıkarıldı. İki cm'lik kısım histolojik inceleme için ayrıldı. Histolojik incelemede lökosit, fibroblast miktarına, bağ dokusu hacmine bakılarak yara iyileşmesi skorlandı. Önce sıçanların deri dokularınının 1/3 kısmı alınarak %10 formalin solüsyonu içerisine atıldı. Rutin histolojik işlemlerden geçirilerek parafine gömüldü. Parafine gömülen dokulardan Rotary mikrotom ile 5 ve 25 mikronluk en az 10 kesit elde kalacak şekilde kesitler alındı. Alınan kesitler sistemik rasgele örnekleme yöntemi ile örneklendi. Histolojik incelenen preparatlar Modifiye Masson Trikrom boyası ile boyandı. Her kesitten seçilen 4 alanda optik disektör sondajı yapıldı. Bu alanda fibroblast ve lökosit hücreleri sayıldı. Yara bölgesinde oluşan bağ dokusu hacmi hesaplandı.

Bir cm'lik kısım hidroksiprolin düzeyinin ölçülmesi için -40 derecede derin dondurucuda saklandı. Doku hidroksiprolin düzeyi ölçümünde önce doku örnekleri fizyolojik salinle yıkandı, etüvde 100°C 72 saat kurutuldu. Hidroksiprolin düzeyleri spektrofotometri ile Woessner metodu yöntemiyle belirlendi. Doku örnekleri tartıldıktan sonra hidroklorik asitle 3 saat 130°C hidrolize edildi. Her örnek 1 ml 'lik final volüme ulaştığında 3000g gücünde supernatant içinde santrifüj edildi. İkinci santrifüj 2500g gücünde eşit volümde supernatanta isopropranol eklenerek yapıldı. Standart olarak seri şekilde dilüe edilmiş ticari saf hidroksiprolin kullanıldı. Dokuların hidroksiprolin konsantrasyonları Absorbans-Konsantrasyon eğrisi kullanılarak hesaplandı.

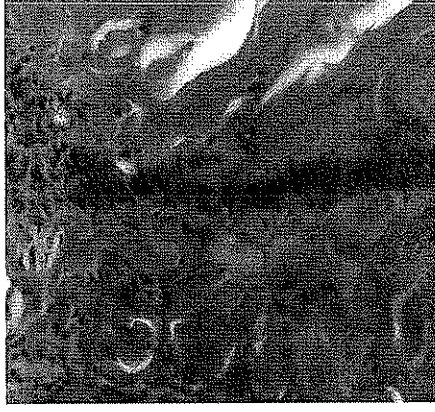
Geri kalan materyalle tensilometri (Ussc suture marka) cihazı ile yara yerinin gerilim kuvveti hesaplandı. Yara gerilim kuvvetinin hesaplanması için eksize edilen yara yeri genişliği bir cetvel yardımıyla ölçüldü. Materyalin kenarları tansiyometre cihazına tutturularak cihaz tarafından tedricen artan kuvvet uygulandı ve materyalin gerilmesi sağlandı . Artan kuvvet uygulaması yara yerinde yırtılma olduğu ana kadar devam ettirildi. Yırtılma olduğu anda cihaz üzerindeki ekranda beliren değer birim alana düşen gerilim kuvveti olarak kaydedildi.

Çalışmada elde edilen verilerin analizi yapılırken üç grup veya daha fazla grubu olan değişkenlerin yara gerilme-kopma kuvveti, hacim, fibroblast, lökosit, Hidroksiprolin (mg/g kuru doku) sürekli değişkenlerinden kendi birimi cinsinden aldığı değerler karşılaştırılırken tek yönlü varyans analizi kullanılmıştır. Tek yönlü varyans analizi sonucunda anlamlı bulunan değişkenlerin karşılaştırılmasında çoklu karşılaştırmalardan bonferroni testi kullanılmıştır. Yukarıda bahsedilen tüm parametrik testler normallik önşartı, varyansların homojenliği gibi ön şartları sağladıkları yapılan analizler sonucunda test edildikten sonra analizler uygulanmıştır. Veriler SPSS 19 paket programında değerlendirilmiştir.

## BULGULAR

Sıçanlar sakrifiye edilmeden önce yara yerleri değerlendirildi. Tüm ratların insizyon bölgesinde enfeksiyon bulgusuna rastlanmadı.

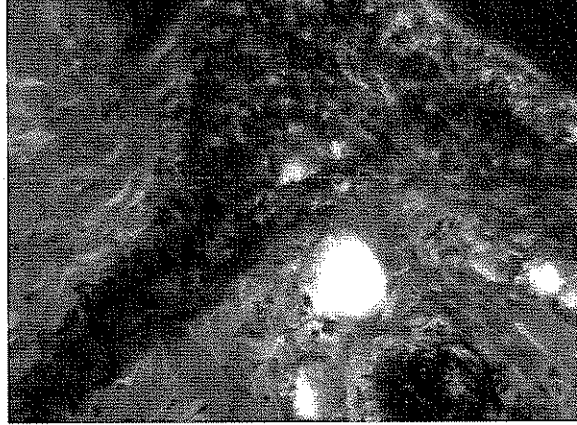
### Histolojik inceleme



Kontrol grubu 40X

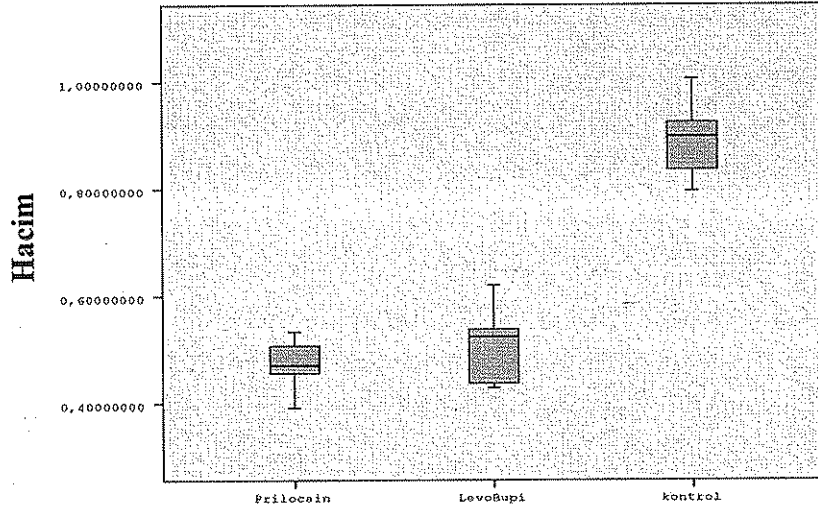


Prilokain grubu 40X

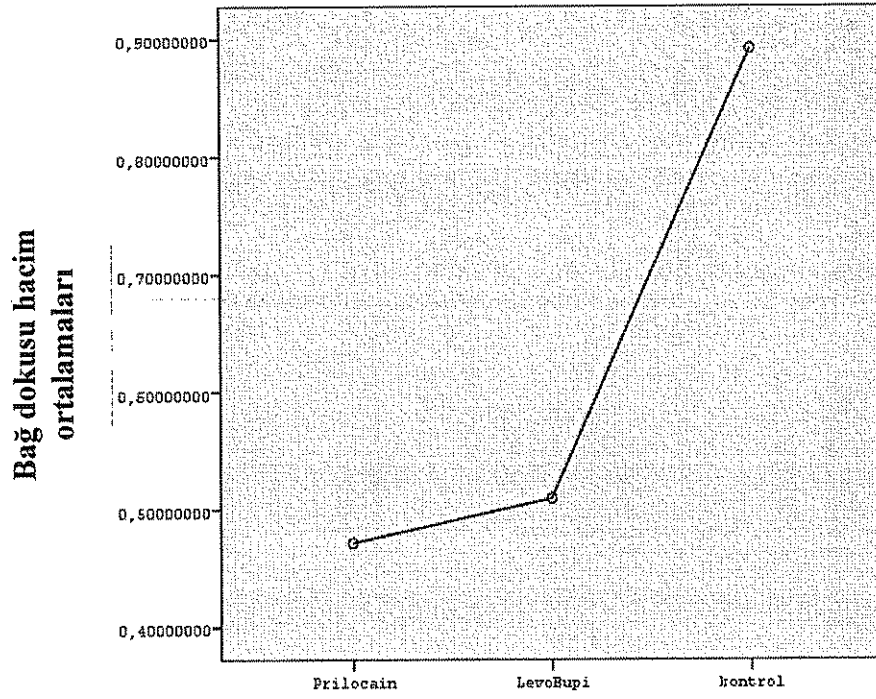


Levobupivakain grubu 40X

**Resim 1:** Gruplara göre yara dokularının histolojik görüntüleri



Şekil 4 : Bağ dokusu hacim değerlerinin kutu grafikleri



Şekil 5 : Bağ dokusu hacimleri gruplara göre ortalama grafiği

Tablo III: Bağ dokusu hacimleri histolojik dağılımı

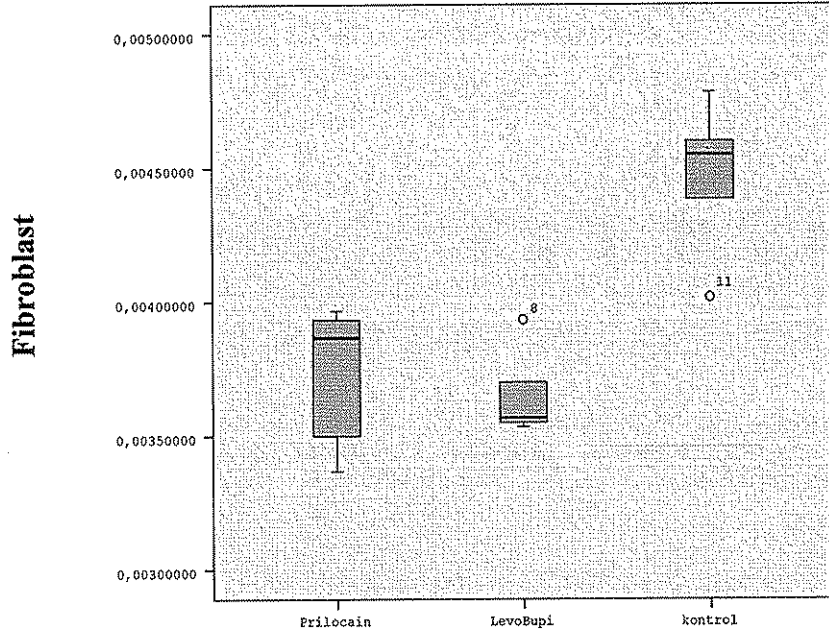
		N	Ortalama	Standart sapma	Sig.(p)
Hacim(mm <sup>3</sup> )	Prilocain	10	0,4716	0,0541	0,000*
	Levobupi	10	0,5092	0,0791	
	Kontrol	10	0,8919	0,0813	
	Toplam	30	0,6243	0,2077	

\*p<0,05

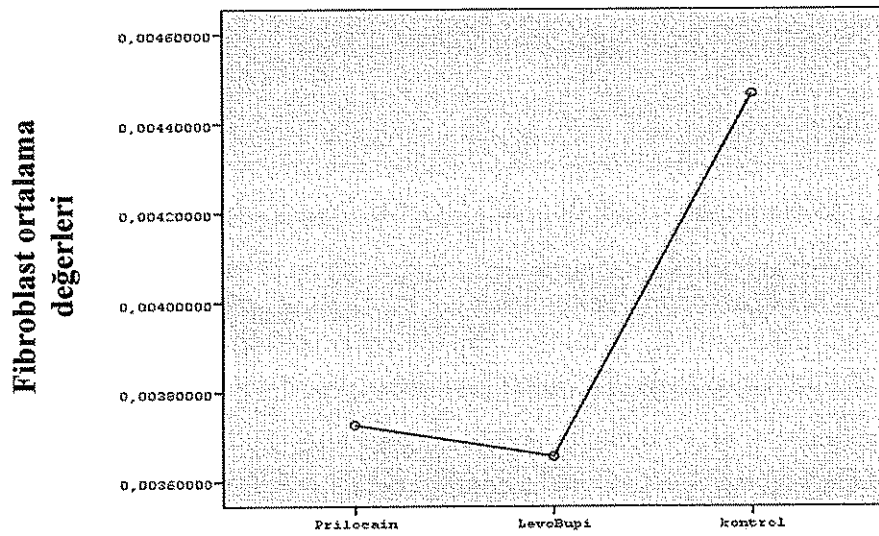


ANOVA tablosu sonuçlarına göre hacim değerleri için ( $F=51,282$ ,  $p=0,000$ )  $p<0,05$  olarak bulunmuştur ( $H_0$  red). Buna göre, gruplara göre hacim ortalamaları bakımından en az bir grubun diğerlerinden farklı olduğu söylenir.

Kontrol-levobupivakain, kontrol- prilokain, levobupivakain-prilokain grupları arasında fark olduğu gözlemlenmektedir ( $p < 0,05$ ). Kontrol grubunda prilokain ve levobupivakain grubuna göre bağ dokusu hacimleri daha yüksek bulundu. Levobupivakain grubunda prilokain grubuna göre bağ dokusu hacimleri daha yüksekti.



Şekil 6: Fibroblast değerlerinin kutu grafikleri



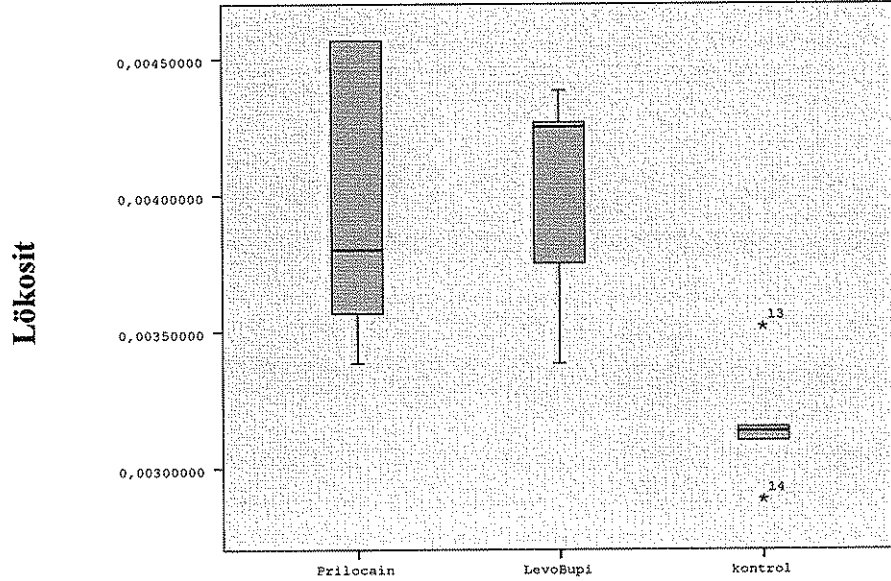
Şekil 7 : Fibroblast değerlerinin gruplara göre ortalama grafiği

**Tablo IV:** Fibroblast değerlerinin histolojik dağılımı

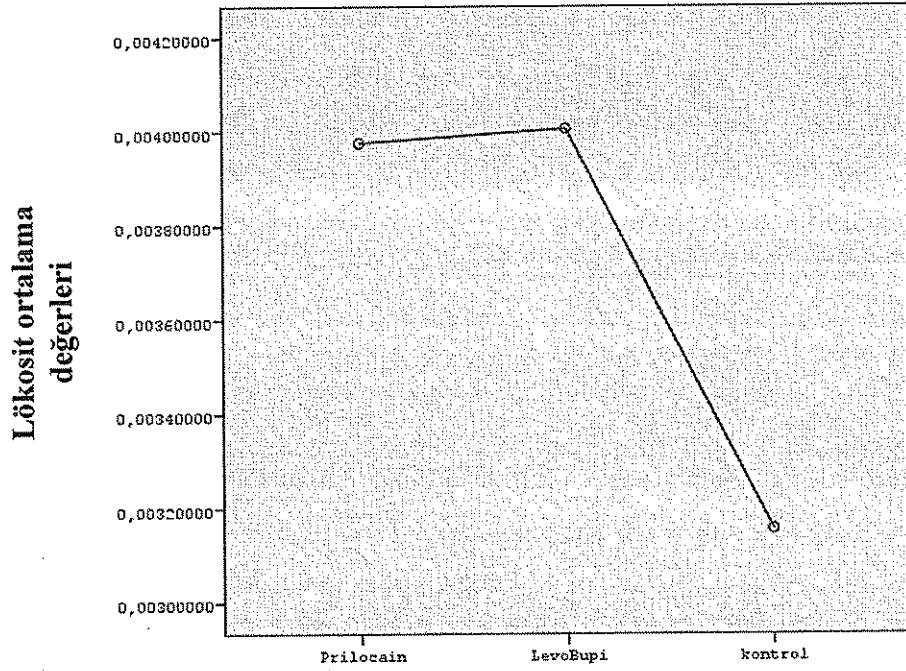
		N	Ortalama	Standart sapma	Sig.(p)
fibroblast	Prilocain	10	,0037	0,0002	0,000*
	Levobupi	10	,0036	0,0001	
	Kontrol	10	,0044	0,0002	
	Toplam	30	,0039	0,0004	

ANOVA tablosu sonuçlarına göre fibroblast değerleri için ( $F=16,141$ ,  $p=0,00$ )  $p<0,05$  olarak bulunmuştur ( $H_0$  red). Buna göre, gruplara göre fibroblast ortalamaları bakımından en az bir grubun diğerlerinden farklı olduğu söylenir.

Kontrol-levobupivakain, kontrol-prilokain grupları arasında fark olduğu gözlemlenmektedir ( $p<0,05$ ). Kontrol grubunda prilokain ve levobupivakain grubuna fibroblast değerleri daha yüksek olarak bulundu. Prilokain ve levobupivakain grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi.



**Şekil 8 :**Lökosit değerlerinin kutu grafikleri



**Şekil 9 :** Lökosit değerlerinin gruplara göre ortalama grafiği

**Tablo V :** Lökosit değerlerinin histolojik dağılımı

		N	Ortalama	Standart sapma	Sig.(p)
Lökosit	Prilokain	10	0,0039	0,0005	0,013
	Levobupi	10	0,0040	0,0004	
	Kontrol	10	0,0031	0,0002	
	Toplam	30	0,0037	0,0005	

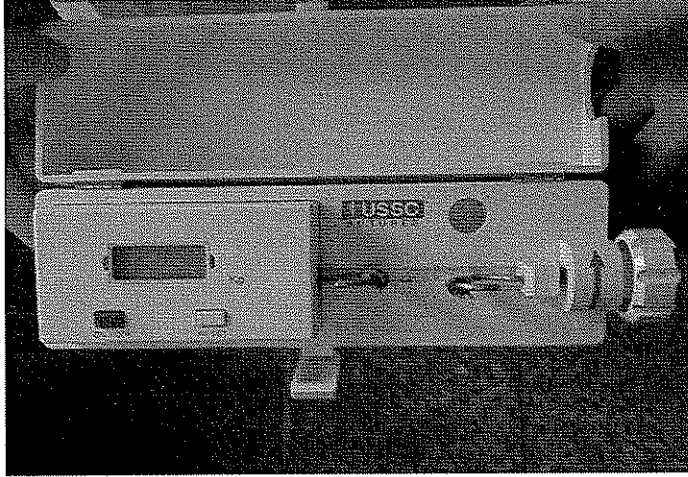
ANOVA tablosu sonuçlarına göre lökosit değerleri için ( $F=6,406$ ,  $p=0,013$ )  $p<0,05$  olarak bulunmuştur ( $H_0$  red). Buna göre, gruplara göre lökosit ortalamaları bakımından en az bir grubun diğerlerinden farklı olduğu söylenir.

Kontrol-levobupivakain, kontrol-prilokain grupları arasında fark olduğu gözlemlenmektedir ( $p < 0,05$ ). Prilokain ve levobupivakain gruplarında, kontrol grubuna göre lökosit değerleri daha yüksek bulundu. Prilokain ve levobupivakain arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilemedi.

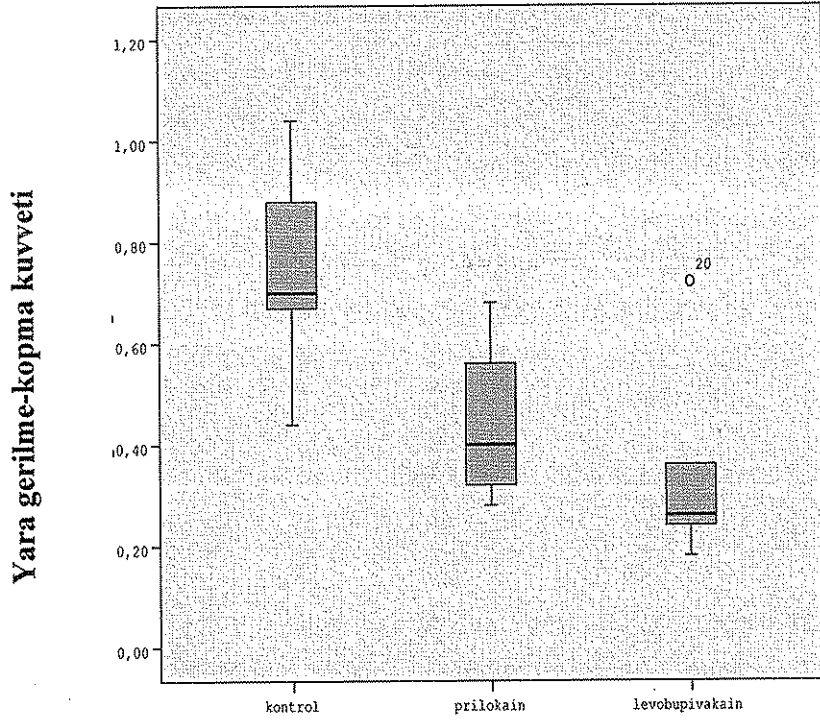
## Yara Gerilim Kuvvetinin Hesaplanması



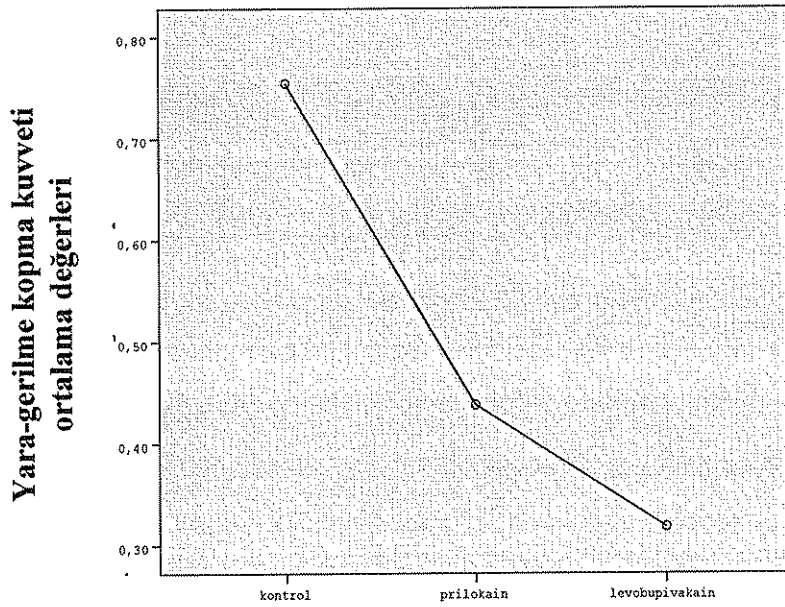
**Resim 2 :** Deneysel cerrahi insizyon sonrasında 3/0 atravmatik ipekle dikilmiş durumda



**Resim 3:** Gerilim oluşturmak için kullanılan tensilometre



Şekil 10 : Yara gerilme-kopma kuvveti kutu grafikleri



Şekil 11 : Yara gerilme-kopma kuvveti değerinin gruplara göre ortalama grafiği

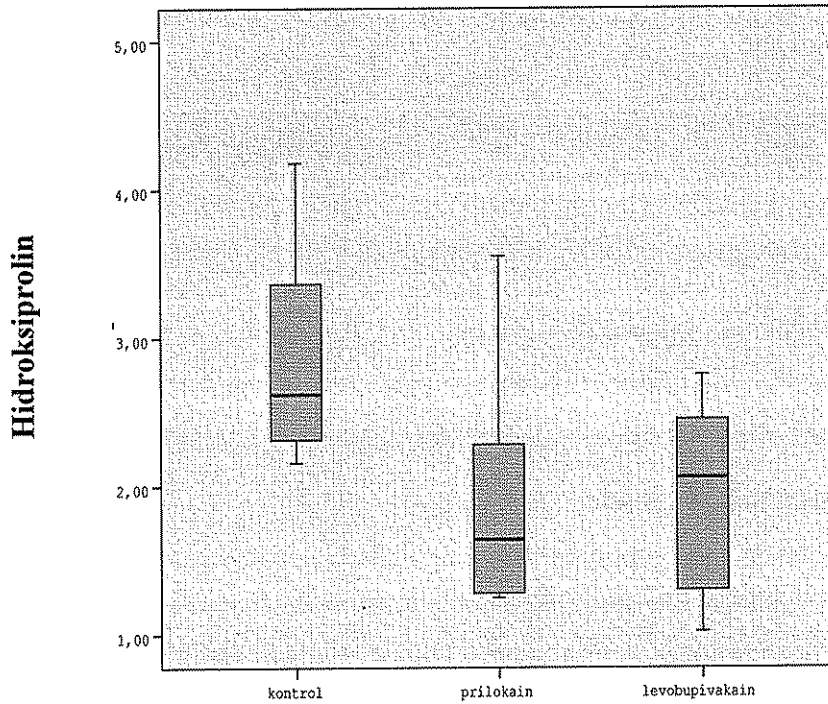
**Tablo VI:** Yara gerilme-kopma kuvveti değerlerinin histolojik dağılımı

		N	Ortalama	Standart sapma	Sig.(p)
Yara gerilme-kopma kuvveti	Kontrol	10	0,7543	0,1968	0,000
	Prilokain	10	0,4380	0,1477	
	Levobupivakain	10	0,3180	0,1527	
	Toplam	30	0,4756	0,2357	

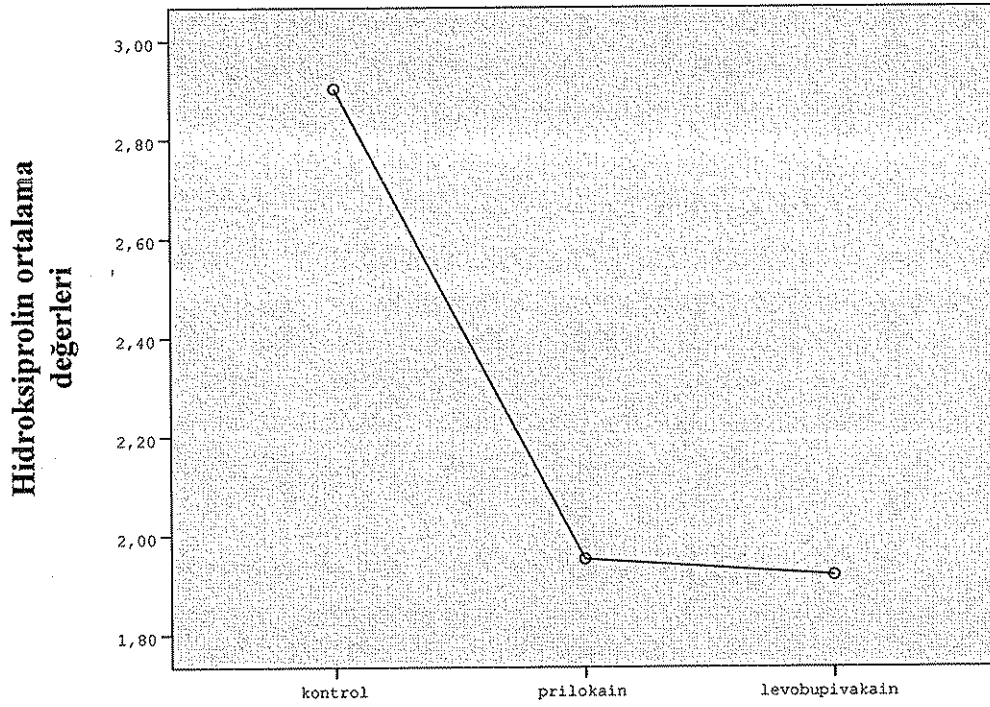
ANOVA tablosu sonuçlarına göre yara gerilme-kopma kuvveti değerleri için ( $F=15,142$ ,  $p=0,000$ )  $p<0,05$  olarak bulunmuştur ( $H_0$  red). Buna göre, gruplara göre yara gerilme-kopma kuvveti ortalamaları bakımından en az bir grubun diğerlerinden farklı olduğu söylenir.

Yara gerilme-kopma kuvveti göre çoklu karşılaştırmalar incelendiğinde; kontrol- levobupivakain, kontrol- prilokain grupları arasında fark olduğu gözlemlenmektedir ( $p <0,05$ ). Kontrol grubunda, prilokain ve levobupivakain grubuna göre yara gerilme-kopma kuvveti değerleri yüksek tespit edildi. Prilokain ve levobupivakain grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi.

### Biyokimyasal İnceleme



**Şekil 12 :** Hidroksiprolin değerlerinin kutu grafikleri



**Şekil 13** : Hidroksiprolin değerinin gruplara göre ortalama grafiği.

**Tablo VII:** Hidroksiprolin değerlerinin histolojik ortalamaları

		N	Ortalama	Standart sapma	Sig.(p)
Hidroksiprolin	Kontrol	10	2,9029	0,7833	0,022
	Prilokain	10	1,9520	0,7944	
	Levobupivakain	10	1,9190	0,6271	
	Toplam	30	2,1863	0,8264	

ANOVA tablosu sonuçlarına göre Hidroksiprolin değerleri için ( $F=4,518$ ,  $p=0,022$ )  $p<0,05$  olarak bulunmuştur ( $H_0$  red). Buna göre, gruplara göre Hidroksiprolin ortalamaları bakımından en az bir grubun diğerlerinden farklı olduğu söylenir.

Hidroksiprolin değerlerine göre çoklu karşılaştırmalar incelendiğinde; kontrol-levobupivakain, kontrol-prilokain grupları arasında fark olduğu gözlemlenmektedir ( $p < 0,05$ ). Kontrol grubunda, prilokain ve levobupivakain gruplarına göre hidroksiprolin değerleri yüksek tespit edildi. Prilokain ve levobupivakain grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi.

## TARTIŞMA

Yara iyileşmesi, çok sayıda hücre tipinin rol aldığı; sitokinlerin ve mediyatörlerin işe karıştığı; ekstrasellüler matriks ile ilişkili kompleks bir olaydır (39).

Yaralanma bir travma sonucu meydana gelebileceği gibi, tedavi amaçlı yapılan cerrahi işlem sonrası da gerçekleşebilir. Herhangi bir cerrahi işlemin başarısı, arkasında bırakacağı yaranın iyileşme durumuna da bağlıdır. Ne kadar hızlı ve kaliteli yara iyileşmesi gerçekleşecek olursa o ölçüde başarılı tedavilere ulaşılmış olacaktır .

Lokal anestetik ilaçların keşfiyle birlikte tıpta, özellikle anestezi ve diğer cerrahi branşlarda devrim olmuştur. Periferik sinir impulslarının geçici olarak bloke edilmesi, birçok cerrahi girişim için genel anestezi uygulanması zorunluluğunu ortadan kaldırmıştır. Lokal anestetiklerin sodyum kanal blokajı yapmaları, diğer birçok hücre fonksiyonları ile etkileşimlerini de beraberinde getirmektedir. Bu hücrelerden bir kısmı da immün fonksiyon regülasyonu yapan ve inflamasyonda görevli hücrelerdir. Lokal anestetikler sinir iletim blokajı yapmalarının yanı sıra, antinflamatuar etkilere de sahiptir. Lokal anestetikler lenfosit ve makrofajlar üzerine etki gösterir, nötrofilin inflamasyon yerinde toplanmasını bloke eder, serbest radikalleri ve mediatör salınımını inhibe ederler (40). Yara iyileşmesi ekstrasellüler protein sentezi, kontraksiyon, ölü hücre ve debrisin uzaklaştırılması, patojenlerin öldürülmesi, inflamatuvar cevabın modülasyonu gibi multifaktöriyel bir süreç içinde multipl hücre tipinin işe katılması ile gerçekleşmektedir. Bu süreçte lokal anestetik ilaçların etki mekanizmasının rol aldığı, eldeki verilerle tam olarak söylenememektedir. Lokal anestetiklerin nörotoksik etki mekanizmasının sitoplazmik kalsiyum homeostazisi üzerinden olduğu düşünülmektedir (41). Fibroblastlar gibi uyarılmayan hücrelerin toksisitesinden, lokal anestetikğin Na<sup>+</sup> kanal blokaj yapıcı etkisi sorumluymuş gibi gözükmektedir (41).

İnfiltrasyon anestesizinde sıkça kullanılan prilokain ve daha az kardiyovasküler yan etkileri olan levobupivakainin yara iyileşmesine olan etkilerini araştırmayı amaçladığımız araştırmamızda deney hayvanı olarak ratları kullandık. Ratları seçme sebebimiz literatürlerde sıkça karşılaşılmaması yanında kolay ulaşılabilirliği, maliyetinin az olması ve çalışma kolaylığı sağlamasıdır.



Çalışmamızda kullandığımız ratları erkek seçme nedenimiz dişi ratların menstural sikluslarına bağlı hormonal değişimlerinin yara iyileşmesini etkileyecek olmasıdır . Bu konuya genel olarak yapılan çalışmalarda dikkat edildiğini tespit ettik (42).

Kontrol grubu olarak tasarladığımız K grubunu oluşturmaktaki amacımız, hiç bir müdahalede bulunulmamış (lokal anestezi yapılmaması gibi) bir insizyon yarasının ratta iyileşme periyodunu izlemek ve diğer gruplarla karşılaştırmaktır.

P grubu ve L grubu olarak tasarladığımız grupları oluşturmaktaki amacımız, lokal anestetik yapılmış bir insizyon yarasının ratta iyileşme periyodunu izlemek ve kontrol grubu ile karşılaştırmaktır.

İnsizyon yarasını, kopma gerilme kuvvetini değerlendirmek açısından en uygun ölçme metodu olarak düşündüğümüz için seçtik.

Kopma gerilme kuvveti ölçme testinde, bir insizyon yarasının gerilime vereceği direnci tensilometri cihazı ile ölçtük. İnsizyon yarasının gerilime vereceği direnç, onun ne kadar iyileştiği yani yara kenarlarının kapandığı, kontraksiyonunun gerçekleştiği ve kollajen birikiminin oluştuğunu gösterir (43). Bizim çalışmamızda bütün çalışma gruplarında kopma gerilme kuvveti ölçümlerine göre yapılan değerlendirmede kontrol ile prilokain ve kontrol ile levobupivakain grubu arasında anlamlı bir fark gözlemledik. Kopma gerilme kuvvetini kontrol grubuna göre levobupivakain ve prilokain grubunda daha düşük olarak tespit ettik. Prilokain ve levobupivakain arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $K>P>L$ ), (Tablo VI).

Yara iyileşmesi üzerinde yapılan araştırmalarda oluşan hasarın ardından 5.günde insizyon aralığında granülasyon dokusu oluşmaya başladığı, bu esnada vaskülaritedeki artışın da en üst seviyede olduğu görülmüştür. 7 ile 14 gün arasında kollajen ve fibroblast çoğalması devam ederken polimorf lökositlerin sayısı, ödem ve vaskülarite azalmaya başlamaktadır (43). Çalışmamızda, histopatolojik inceleme, bu kriterlerin etkilerinin gerilemeye başladığı zaman olan 8. günde yapılmıştır (43). Bu zamanda yapılan inceleme; ile grupları bağ dokusu hacimleri, lökosit ve fibroblast proliferasyonu açısından karşılaştırdık. Bağ dokusu hacimlerinde; kontrol ile levobupivakain grubu, kontrol ile prilokain grubu ve prilokain ile levobupivakain grupları arasında anlamlı fark saptadık (Tablo III). Levobupivakain ve prilokain

gruplarında kontrol grubuna göre bağ dokusu hacimleri düşüktü. Normal bir yara iyileşmesi sürecinde azalması öngörülen (43) lökositlerin sayısında da kontrol ile levobupivakain grubu ve kontrol ile prilokain grubu arasında anlamlı fark tespit ettik (TabloV). Kontrol grubuna göre prilokain ve levobupivakain gruplarında lökosit sayıları yüksekti. Fibroblast sayısını incelediğimizde ise kontrol ile levobupivakain ve kontrol ile prilokain grubu arasında yine anlamlı fark tespit ettik. Kontrol grubuna göre levobupivakain ve prilokain gruplarında fibroblast sayıları belirgin düşüktü (Tablo IV).

Waitel ve ark (44) post-menopozal fareler model alınarak bilateral overektomize farelerde yara iyileşmesinde azalmış östrojenle birlikte lidokain ve bupivakainin rolünü araştırmışlar. İki hafta önce bilateral overektomize edilen sıçanların sırt bölgesinde yapılan insizyondan önce intradermal 50 mikrolitre 0.5, 1% lidokain ve 50 mikrolitre 0.25, 0.5% bupivakainin uygulamışlar. Uyguladıktan 3 gün sonra alınan dokularda yapılan histolojik incelemelerde nötrofil sayısına ve kollajen yapımında görev alan matrix metalloproteinaz 2 (MMP-2) enzimi bakmışlar. Bizim çalışmamızın aksine lidokain ve bupivakainin azalmış östrojen hormonu ile birlikte nötrofil sayısında azalma, doku MMP-2 enziminde artma olduğunu saptamışlar ve yara iyileşmesinin zayıflamadığı sonucuna varmışlardır. Bizim çalışmamızda kontrol grubunda yukardaki literatüre uygun olarak nötrofil sayısında beklenen düşme görüldü. Ancak Prilokain ve levobupivakain gruplarında nötrofil sayısının anlamlı düzeyde yüksek olduğu tespit edildi (Tablo V). Biz Waitel ve ark.'nın çalışması ile bizim çalışmamız arasındaki farkı onların doku örneklerindeki incelemenin 3 gün kadar kısa bir sürede yapılmasına ve verilen hacmin çok düşük olmasına bağlıyoruz.

Dere ve ark (45) yaptıkları çalışmalarında farklı konsantrasyonlarda levobupivakainin yara iyileşmesi üzerine olumlu etkisi olduğunu tespit etmişlerdir. İnsizyon sahasına 3ml kontrol grubunda serum fizyolojik, diğer gruplara ise sırasıyla 1.25 mg, 2.5 mg, 3.75 mg levobupivakain infiltrasyonu yaptıktan 7 gün sonra 8. Günde yara kopma-gerilme kuvveti, biyokimyasal ve histopatolojik inceleme yapmışlar. Levobupivakain verilen gruplarda konsantrasyon arttıkça yara gerilme kopma kuvvetlerinde artış bulmuşlardır (L3.75>L2.5>L1.25>K). Biyokimyasal testlerden doku hidroksiprolin, histopatolojik olarak doku fibrotik indeks bakılmış. Levobupivakain verilen gruplarda konsantrasyon arttıkça hidroksiprolin ve fibrotik

indeks yüksek bulmuşlar (L3.75>L2.5>L1.25>K). Sonuçta klinik dozlarda levobupivakainin yara iyileşme hızında belirgin pozitif bir etkisi olduğu, konsantrasyonun artırılmasının bu etkiyi artırdığı ve yakın gelecekte postoperatif analjezide levobupivakainin daha geniş olarak kullanılacağı fikrine varmışlardır.

Çalışmalar incelendiğinde lokal anestezi yapılmasının yara iyileşmesi üzerine olumlu etkisi olduğunu bulanlar yanında tersi sonuçları savunanlar da vardır (5, 46, 47).

Sözüer ve ark (46) yaygın olarak kullanılan lokal anestetiklerin yara iyileşmesini nasıl etkilediğini göstermek amacıyla yaptıkları çalışmada herbiri on rattan oluşan 4 grup olarak toplam kırk sıçandan; ilk üç gruba sırasıyla serum fizyolojik, lidokain, prilokain vermiş son gruba lidokain + adrenalin vermişler. Yedi gün sonra alınan doku örneğinde yapılan histopatolojik çalışmalarda yara yerinde granülasyon dokusu ve bağ dokusunu incelemişler. Lidokain ve lidokain+adrenalin verilen gruplarda bağ dokusu oluşumunun, neovaskülarizasyonun ve granülasyon dokusunun düzensiz olduğu hatta adrenalin verilen grupta azalması gereken fibrin ve polimorfonükleer lökositlerin yoğun olduğunu tespit etmişlerdir. Biyokimyasal çalışmalarda doku hidroksiprolin düzeyini ölçmüşler, kontrol, prilokain ve lidokain verilen gruplarda anlamlı bir farklılık yokken adrenalin verilen grupta hidroksiprolin düzeylerinin belirgin olarak düşük bulmuşlardır. Sonuç olarak lokal anestetiklerin yara iyileşmesini kısmen olumsuz etkilediği vazokonstrüktör ajan ilavesiyle yara iyileşmesinin iyice bozulduğunu tespit etmişlerdir (46). Bizde çalışmamızda yara yerinde histolojik olarak Sözüer ve ark.'ı ile aynı sonucu bulduk (Tablo III, IV, V).

Drucker ve ark (5) 40 kobay domuzda yaptıkları çalışmada domuzları 2 gruba ayırmışlar. İnsizyondan sonra 20 hayvandan oluşan ilk gruba 2,5 ml serum fizyolojik, 2. gruba 2,5 ml %1 lidokain vermişler. İki grupta 8. Gün sonunda sakrifiye edilip alınan örneklerde histopatolojik inceleme ve yara gerilme-kopma kuvvetine bakmışlar. Histopatolojide kollajen oluşumu, damarlanma, ödem, inflamatuvar hücre sayımına bakıp lidokainin yara iyileşmesi üzerine etkisinin olmadığını bulmuşlar. Ödem ve vaskülarite açısından gruplar arasında fark yokken kollajen lif sayısında aynı grup içindeki bazı doku örneklerinde heterojen sonuçlar elde edilmiş. Bazı mikroskopik sahalarda kollajen lifleri yüksekken diğerlerinde düşük olduğu görüldüğünden sonuç anlamlı kabul edilmemiş, yara gerilme kopma

kuvvetine bakıldığında bizim çalışmamızın tersine iki grup arasında belirgin bir fark bulunmamıştır (Tablo VI).

Morris ve ark (47) çalışmalarında lokal anestetik ilaçların kimyasal etkileşimi üzerinden yola çıkarak ve etki mekanizmasını açıklamışlardır. Etki mekanizmasını lokal anestetiklerin mukopolisakkaridlerin sentezini deprese ederek kollajen oluşumunu azalttığı şeklinde açıklamışlardır. Çalışmalarında fareleri 9 gruba ayırmışlar. Distile su ve lokal anesteziği insizyondan önce vermişler. İşlemden sonra 3, 5, 7, günlerde yara gerilme kopma kuvveti bakmışlar. Adrenalin ilavesi yara gerilme kuvvetinde çok fazla bir fark oluşturmamış. Lokal anestetik verilen gruplarda yara sağlamlığı daha düşük olmakla birlikte konsantrasyon arttıkça sağlamlık ve yara gerilme kopma kuvveti daha düşük olarak bulunmuştur. Morris ve arkadaşlarının yaptığı bu çalışmada da bizim çalışmamızla aynı sonuç elde edilmiştir (Tablo VI).

Doğan ve ark (43) da benzer çalışmalarında sırasıyla enjeksiyon yapılmayan kontrol grubu, distile su enjekte edilen grup, % 2 konsantrasyonda 1:100.000 epinefrin içeren lidokain kullanılan ve % 4 konsantrasyonda 1:100.000 epinefrin içeren artikain kullanılan gruplar şekilde çalışmalarını gerçekleştirmişlerdir. Doğan ve ark (43), Morris ve ark (47) ile aynı sonucu bularak distile su enjeksiyonunun bile kontrol grubuna göre yara iyileşmesinde gecikmeye sebep olduğunu ifade etmişlerdir. Sebep olarak da sıvı depolanmasına bağlı lokal doku nekrozlarını öne sürmüşlerdir.

Aktaş ve ark (48) sıçanlarda, yara yerinin infiltrasyon anestezi amacı ile subkutan dokuya enjekte edilen ropivakainin farklı konsantrasyonlarda yara iyileşmesi üzerine etkisinin histopatolojik ve sintigrafik olarak karşılaştırdıkları çalışmalarında konsantrasyonun artmasının olumsuz etki yaptığını tespit etmişlerdir. 4 gruba ayırdıkları 60 dişi sıçan üzerinde yaptıkları çalışmalarında preinsizyonel olarak sırasıyla 3 cc serum fizyolojik, 3 cc % 0.25, % 50, % 1 ropivakain verilmiştir. Alınan örneklerde histopatolojik olarak ödem, PMNL infiltrasyonu, konjesyon, makrofaj ve fibroblast miktarına bakılmış. Ödem, makrofaj ve fibroblast proliferasyonu açısından istatistiksel olarak anlamlı sonuç bulunamazken, PMNL infiltrasyonu ve konjesyonun konsantrasyon arttıkça geciktiği gözlenmiş. Ropivakainin postoperatif analjezi yöntemi olarak infiltrasyonu düşünülmüyorsa

mümkün olan en düşük konsantrasyonda kullanmanın yararlı olacağı fikrine varmışlar. Lokal anestetiklerden prilokain ve levobupivakain kullandığımız çalışmamızda bizde benzer sonuca ulaştık (Tablo III, IV, V).

Atalay ve ark (49) infiltrasyon anesteziinde kullanılan levobupivakain ve bupivakainin yara iyileşmesi üzerine etkilerini araştırdığı çalışmada, diğer lokal anestetik ajanlar gibi levobupivakainin de yara iyileşmesi üzerine olumsuz etkisi olduğunu bulmuşlar. İşlem sonrasında 14. Günde sakrifiye edilen sıçanların insizyon hattından alınan örneklerin 2 cm'lik kısmında histopatolojik olarak epidermal-dermal rejenerasyon, granülasyon doku kalınlığı, anjiogeneze bakılmış. Geri kalan kısmında gerilim kuvveti belirlenmiştir. Epidermal-dermal rejenerasyon kontrol ve bupivakain grupları arasında farklı değilken levobupivakain grubunda, bupivakain ve kontrol grubuna göre belirgin olarak az bulunmuş. Granülasyon doku kalınlıkları da levobupivakain grubunda daha az saptanmış. Bizim çalışmamızda baktığımız parametrelerimiz farklı olmasına rağmen histolojik olarak sonuçlarımız korelasyon göstermektedir. Ancak Atalay ve ark yara gerilim kuvveti ölçümlerinde fark saptamamış. Bizim çalışmamızda kontrol grubu ile prilokain ve levobupivakain grubu arasında belirgin olumsuz yönde fark saptadık. Yara gerilim kuvveti açısından bizim çalışmamız ile Atalay ve arkadaşlarının çalışması arasındaki bu farklılığı onların artık iyileşme safhasında olduğunu düşündüğümüz sıçanları 14. günde sakrifiye etmelerine bağlıyoruz.

Lokal anestetiklerle ilgili önemli bir konuda cerrahi insizyondaki enfeksiyon ajanlarını azaltan antimikrobiyal etkileridir. Bupivakainin yüksek konsantrasyonlarda *E. coli*, *P. aeruginosa*, ve *S. Epidermidis*'in üremesini düşük konsantrasyonlarda ise *P. aeruginosa*, *S. epidermis*, ve *S. Pyogenes* 'in üremesini inhibe edici etkisi olduğu daha önce yapılan çalışmalarda bildirilmiştir (50,51). Hodson ve ark yaptıkları çalışmada bupivakainin antibakteriyel etkisinin levobupivakainden daha fazla olduğunu bildirmişlerdir (50). Diğer bir çalışmada Guillier ve ark (51) reyonel anestezi de levobupivakain ve sufentanilin combine olarak oda sıcaklığında bakteriyel üreme olmaksızın güvenle kullanılabileceğini rapor etmişlerdir. Bizde insizyonlarda herhangi bir makroskobik enfeksiyon bulgusuna rastlamadık.

## SONUÇ

Yapılan çalışmalarda lokal anestetiklerin yara iyileşmesi üzerine etkileri netlik kazanmamış olup farklı sonuçlar elde edilmiştir. Çalışmamızda diğer lokal anestetik ajanlar gibi prilokain ve levobupivakainin de yara iyileşmesi üzerine olumsuz etkisi olduğu sonucu ortaya çıkmıştır.

Biz, gelecekte lokal anestetiklerle ilgili yapılacak yeni çalışmaların lokal anestetiklerin yara iyileşmesi üzerine etkilerine ışık tutacağına inanıyoruz.

## KAYNAKLAR

- 1-Erdine S. Postoperatif Ağrı Tedavisi. Ağrı, Genişletilmiş 2.Baskı Nobel Tıp Kitapevleri 2002:118-135.
- 2-Covino BG. Local anesthetics. In: Ferrante FM. Postoperative Pain Management. United States of America: Churchill Livingstone Inc. 1993: 211-253.
- 3-Hannibal K, Galatius H, Hansen A. Preoperative wound infiltration with bupivacaine reduces early and late opioid requirements after hysterectomy. *Anesth Analg* 1996; 83: 376-381.
- 4-Berde CB, Strichartz GR. Local anesthetics. In: Miller RD. *Anesthesia*. 5 th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2000: 491-522.
- 5-Drucker M, Cardenas E, Arizti P, Valenzuela A, Gamboa A. Experimental studies on the effect of lidocaine on wound healing. *World J Surgery* 1998; 22: 394-398.
- 6-Anatol TI, Pitt-Miller P, Holder Y. Trial of three methods of intraoperative bupivacaine analgesia for pain after paediatric groin surgery. *Can J Anaesth* 1997; 44: 1053-1059.
- 7-Miller RD, Hondeghem LM: (çev: Z. Özüner). *Lokal Anestetikler. Temel ve Klinik Farmakoloji*. Katzung BG (Ed) istanbul: Baris kitabevi, Apopleton Lange, 1995:530-540
- 8-Collins VJ :*Principles of Anesthesiology*. Philadelphia : Lea Febiger,1993-1232-1281
- 9-Lofstrom B. Aspects of the pharmacology of local anaesthetic agents. *Br J Anaesth* 1970;42:194-206.
- 10-Eappen S, Datta S. Pharmacology of local anesthetics. *Seminars in Anesthesia* 1998; 17: 10-17.
- 11-Tetzlaff JE. Organic chemistry of a local anesthetic molecule. In: Tetzlaff JE. *Clinical pharmacology of local anesthetics*. Woburn: Butterworth-Heinemann, 2000: 9-15.
- 12-Butterworth JF, Strichartz GR. Molecular mechanisms of local anesthesia: a review. *Anesthesiology* 1990; 72:711-734.
- 13-Adriani J, Dalili H. Penetration of local anesthetics through epithelial

- barriers. *Anesth Analg* 1971; 50:834-841.
- 14-Collins VJ. *Principles of Anesthesiology: General and Regional Anesthesia*. Pennsylvania: Lea & Febiger; 1993, 1199-281.
- 15-Astra-Zeneca(2001)Citanest® (prilocaine). The web site: <http://www.rxmed.com> 12.02.2006
- 16-Eappen S, Datta S. Pharmacology of local anesthetics. *Seminars in Anesthesia, Perioperative Medicine and Pain* 1998; 17: 10-7
- 17-Gristwood R, Greeves J.T ,Levobupivacaine : a new safer long acting local anaesthetic agent. *Exp Opin invest drugs* 1999, 8: 861-876.
- 18-Valenzuela C, Snyders O, Bennett P, et al. Stereoselective block of cardiac sodium channels by bupivacaine in guinea-pig ventricular myocytes. *Circulation* 1995; 92: 3014-24
- 19-Nau C, Wang SY, Strichartz G. et al. Block of human heart hH1 sodium channels by the enantiomers of bupivacaine. *Anesthesiology* 2000; 93:
- 20-Sanchez-Chapula J. Effects of bupivacaine on membrane currents of guinea-pig myocytes. *Eur J Pharmacol* 1988; 156: 303-308.
- 21-Lapala-Suda G, Trachez MM, Suda RT, et al. is comparaliye cardiotoxicity of S j and R (+) bupivacaine related lo enantiomeraselective inhibition ol l- type Ca" channels? *Anesth Analgesia* 2001; 92, 496-501.
- 22-Valenuela C, Delpon E, Tamkun M, et al. Stereoselective block of human cardiac potasyum channel by bupivacaine enantiomers. *Biophys J* 1995; 69: 418-427.
- 23-Harding DP, Gollier PA, Huckle RM, et al, Comparison of the cardiotoxic effects of bupivacaine, levobupivacaine and ropivacaine: an in vitro study in guinea-pig and human cardiac muscle, *Br J Pharmacol* 1998; 125 Suppl: 127p
- 24-Butlerworth J, James RL, Grimes J. Structure-affinity relationships and stereospecificity of several homologous series of local anesthetics for the beta adrenergic receptor. *Anesth Analg* 1997; 85: 336-342.
- 25-Silark F, Nouelte-Gaulain K. Malgal M, et al. Absence of stereospecific effects of bupivacaine isomers on heart mitochondrial bioenergejjcs *Anesthesiology* 2000; 93: 456-462.
- 26-Mazoil JX, Boico O, Sami K. Myocardial uptake of bupivacaine II.



- Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of bupivacaine enantiomers in the isolated perfused rabbit heart, *Anesth Analg* 1993; 77: 477-482.
- 27-Gristwood R.W. *Drug Safety* 2002; 25: 153-163.
- 28-Van F, Roan PE, Brennan N, et al. Differential effects of levo and racemic bupivacaine on the EEG in volunteers [abstract] *Reg Anesth Pain Med* 1998; 23: 48.
- 29-Guyton AJ. Membrane potentials and action potentials. In: Guyton A J. *Textbook of medical physiology*. 8th ed. Philadelphia: WB Saunders, 1991: 51-66.
- 30-Ekmekçi, P., Bostancı, S.: Yara İyileşmesi. *T Klin Dermatoloji*, 2002, 12; 114-120.
- 31-Robbins SL, Kumar B, Cotran R. Tissue repair: Cellular growth, fibrosis and wound healing. In: Robbins SL. *Pathologic basic of disease*. Philadelphia: WB Saunders, 1994: 89-111.
- 32-Hollmann M, Durieux M. Local anesthetics and the inflammatory response. *Anesthesiology* 2000; 93: 858-875.
- 33-Clark, R.A.F.: Cutaneous Tissue Repair. Basic Biologic Considerations. *J Am Acad Dermatol* 1985,13: 701-25.
- 34-Phillips LG. Wound healing. In: Alberts B. *Surgical basic principles*. United States of America: Garland Inc., 1998: 131-143.
- 35-Rimback G, Cassuto J, Wallin G, Westlander G. Inhibition of peritonitis by amide local anesthetics. *Anesthesiology* 1988; 69: 881-886
- 36-Rosenberg PH, Renkonen OV. Antimicrobial activity of bupivacaine and morphine. *Anesthesiology* 1985; 62: 178-179.
- 37-Pere P, Lindgren L, Vaara M. Poor antibacterial effect of ropivacaine. *Anesthesiology* 1999; 91: 884-886
- 38-Hattori M, Dohi S, Nozaki M. The inhibitory effects of local anesthetics on superoxide generation of neutrophils correlate with partition coefficients. *Anesth Analg* 1997; 84: 405-412
39. Lyons, R.F., Abergel, R.P., White, R.A.: Biostimulation of Wound Healing invivo by a HeNe Laser. *Ann Plast Surg* 1987,18: 47-50.
- 40.Kiefer R, Ploppa A, Krueger W, Local anesthetics impair human granulocyte

- phagocytosis activity, oxidative burst and CD11b expression in response to *Staphylococcus aureus*. *Anesthesiology* 2003;98:842-8
- 41-Robbins SL, Kumar B, Cotran R. Tissue repair: Cellular growth, fibrosis and wound healing. In: Robbins SL. *Pathologic basic of disease*. Philadelphia: WB Saunders, 1994: 89-111.
- 42- Kerstein, M.D.: Invited Commentary. *World J Surg* 1998, 22: 398–99.
- 43-Doğan, N., Üçok, C., Korkmaz, C., Üçok, Ö., Karasu, H.A.: The Effect of Articaine Hydrochloride on Wound Healing: An Experimental Study. *J Oral Maxillofac Surg*, 2003, 61; 1467–70.
- 44-A. Waitel, S. C. Gilliver<sup>1</sup>, G. R. Masterson<sup>2\*</sup>, M. J. Hardman<sup>1</sup> and G. S. Ashcroft<sup>1</sup>- Clinically relevant doses of lidocaine and bupivacaine do not impair cutaneous wound healing in mice
- 45-Dere K, Sen H, Teksoz E, Ozkan S ve ark. *Gulhane Military J Invest Surg*. 2009 Mar-Apr;22 :112-6. The comparison of the effects of different doses of levobupivacaine infiltration on wound healing, 2009 Mar-Apr;22:112-6.
- 46-Sözüer E, Banlı O, Yeşilkaya Y, Yılmaz Z. aDept. of General Surgery, Medical School of Erciyes University, Kayseri, Türkiye. The Effect of Local Anesthetics on Wound Healing in Rats *Anesth Analg* 2007,74-197
- 47-Morris, T., Tracey, J: Lignocaine: Its Effects on Wound Healing *Br. J.Surg*, 1977 64:902–3.
- 48-Aktaş Ö, Şahin L, Seven B, et al. The effects of different concentrations of Ropivacaine infiltration on wound healing. *Anesth Analg* 2009, 83-821
- 49-Atalay Y. O, Umuroğlu T, Göğüş F Y, Bozkurt S, et al. The effects of Levobupivacaine and Bupivacaine infiltration on wound healing. *Anesth Analg* 2009, 64-145
- 50-Hodson M, Gajraj R, Scott NB. A comparison of the antibacterial activity of levobupivacaine vs. bupivacaine: an in vitro study with bacteria implicated in epidural infection. *Anesthesia* 1999; 54: 683–702.
- 51-Guillier M, Boselli E, Bouvet L, et al. Levobupivacaine hydrochloride and sufentanil have no antimicrobial effect at 25 degrees C in vitro. *Eur J Anesthesiol*. 2007;24: 634–639