

T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
ŞİŞLİ ETEFAL EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
I. ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON KLİNİĞİ
ŞEF:UZM.DR.SİBEL OBA

SIÇANLARDA İNFİLTRASYON ANESTEZİSİNDE
KULLANILAN ROPIVAKAİNİN FARKLI
KONSANTRASYONLARDA YARA
İYİLEŞMESİ ÜZERİNE ETKİSİNİN
HİSTOPATOLOJİK VE SİNTİGRAFİK OLARAK
DEĞERLENDİRİLMESİ

(Uzmanlık Tezi)

Dr. ÖMER AKTAŞ
İSTANBUL
2006

ÖNSÖZ

İhtisasım süresince beni destekleyen ve teşvik eden değerli hocalarım Dr. Sibel Oba'ya ve Dr. Ayşe Hancı'ya, çalışmamın her aşamasında çalışmama katkıda buldukları için teşekkür ederim.

Algoloji eğitimime emeği geçen Bezm-İ Alem Valide Sultan Vakıf Gureba Eğitim ve Araştırma Hastanesi 2.Anesteziyoloji ve Reanimasyon Klinik Şefi Dr. Tayfun Aldemir'e

Dahiliye rotasyonumu yaptığım III. Dahiliye Kliniği Şefi Dr. Fatih Borlu ve Ekibine,

Çalışmamda sintigrafik çekimlerde, istatistik değerlendirmede, yazım aşamasında yardımlarını esirgemeyen ve çalışmamın Erzurum ayağını oluşmasında emeği geçen Dr. Bedri Seven ve şahsında Erzurum Nükleer Tıp Anabilim Dalına,

Patolojik verilerin değerlendirilmesinde katkıda bulunan Dr. Cemal Gündoğdu ve şahsında Erzurum Patoloji Anabilim Dalına,

Bilgi ve becerilerinden yararlandığım şef muavini, başasistan ve uzmanlarıma,

Eğitim süresince birlikte çalışmaktan ve beraber olmaktan mutluluk duyduğum, asistan arkadaşlarıma,

Birlikte çalışmaktan zevk aldığım teknisyen arkadaşlarım, yoğun bakım hemşire ve personellerine,

Kardeşlerim Tuba ve Cennet'e ve bugünlere gelmemde en büyük katkısı olan sevgili Annem ve Babama ,

Teşekkürler....

İÇİNDEKİLER

GİRİŞ VE AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER	2
MATERYAL VE METOD	17
BULGULAR	21
TARTIŞMA VE SONUÇ.....	27
ÖZET	30
KAYNAKLAR	31

GİRİŞ VE AMAÇ

Postoperatif analjezi yöntemlerinden uygulaması en kolay, basit ve yan etkisi en az olanı yara yerinin lokal anestezi ajanları ile infiltrasyonudur.(1,2,3,4) İnfiltrasyon anesteziğinde lokal anestezi ajanının preemptif 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 anestezi ajanları lidokain ve bupivakain olmasına karşın etki süresinin uzun olması nedeniyle bupivakain tercih edilmektedir.(6)

Bupivakainin kardiyotoksik etkisinin, istemsiz intravasküler enjeksiyonda aritmilerden kardiyovasküler arreste varan olumsuz yan etkiler oluşturması yeni ve uzun etkili bir lokal anestezi ajanı olan ropivakainin klinik kullanıma girmesine neden olmuştur.(7,8) Bupivakain ve lidokainin cerrahi yaradan elde edilen sıçan fibroblast doku kültüründe hücre membran stabilitesini, sodyum iletimini ve intraselüler kalsiyum girişini engelleyerek veya hidrosilaz enzimini inhibe ederek kollajen sentezini azalttığı bir çalışmada gösterilmiştir.(5) Yeni kullanıma girmiş birçok lokal anestezi gibi ropivakainin de bu konuda etkinliğine dair yeterli sayıda çalışma bulunmamaktadır.

Etkin postoperatif analjezinin yanı sıra cerrahi sonrasında yara iyileşmesinin hızlı ve komplikasyonsuz olması da postoperatif morbiditeyi etkileyen önemli etkenlerdendir. Bu nedenle yara yeri infiltrasyonunda kullanılan lokal anestezi ajanlarının yara iyileşmesi üzerine etkilerinin ayrıntılı olarak incelenmesi kazanmaktadır.

Çalışmamızın amacı; sıçanlarda, yara yerinin infiltrasyon anestezi amacı ile subkütan dokuya enjekte edilen ropivakainin farklı konsantrasyonlarda yara iyileşmesi üzerine etkisinin histopatolojik ve sintigrafik olarak karşılaştırılmasıdır.

GENEL BİLGİLER

POSTOPERATİF AĞRI TEDAVİSİ

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

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) Uzmanlar arasındaki genel kanaata göre hastaların büyük çoğunluğu ameliyat sonrasında yetersiz ağrı tedavisi görmektedir.

Fransa'da 23 hastanede 473 hastaya yapılan bir ankette hastaların %77'sinin operasyon sonrasında ağrı çekmeyi kaçınılmaz olarak görmelerine şaşmamak gerekir. Hastaların sadece beşte birine operasyondan sonra hissedecekleri ağrı konusunda bilgi verilmekte ve hastaların %46'sı, ameliyattan 24 saat sonrasına kadar şiddetli ağrı çekmektedir. ABD ve İsveç'te yapılan çalışmalarda ve 17 ulusun katıldığı Avrupa Anketi'nde de benzer sonuçlara varılmıştır.(1)

Yetersiz ağrı tedavisi hastanın iyileşmesini etkileyen bir etkidir. Ağrı çeken hastada, hastanede daha uzun süre kalmasını gerektirecek komplikasyonlar ortaya çıkacaktır. (1,2) Analjezi arttıkça, hastanede yatma maliyetinin düşmesi ile birlikte daha düşük morbidite ve mortalite olmasını doğurur.

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. Azalan solunum hareketleri, ksrememe; atelettazi ve postoperatif pulmoner komplikasyonların tetikleyebilir.

Erken ayağa kalkmayı engelleyen Şiddetli ağrı sebebiyle hareketliliğin azalması, tromboembolik komplikasyon riskini arttırır.

Şiddetli ağrı, artmıŐ katekolamin yanıtına neden olur ve plazma yoğunlukları normalin üzerine çıkar. Buna bağlı olarak sistemik vasküler direncin, kalp yükünün, miyokardın oksijen tkretiminin artması özellikle koroner arter hastalığı olan kiŐiler 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, artmıŐ sempatik aktivite alt ekstremitelere kan akımının azalmasına, derin ven trombozu riskinin artmasına neden olur. Gastrointestinal motilite ve splanknik dolaŐımdaki azalma da ağrının neden olduğu katekolamin yanıtının diğer zararlı sonuçlarıdır.(1)

Postoperatif dönemde, ağrı nedeniyle öksürme ve derin solunumun engellenmekte, bunun sonucunda küçük hava yollarının kapanmakta, intrapulmoner Őantlar oluŐmakta ve hipoksi geliŐmektedir. Pulmoner iŐlevlerin postoperatif olarak gerilemesi, cerrahi kesi yerinin diafragma yakınlığı ile doğru orantılıdır. st batın ameliyatı veya toraks ameliyatı geçiren hastalarda pulmoner işlevler, alt batın ameliyatı ve ekstremitte ameliyatı geçiren hastalara göre daha fazla bozulur. Solunumsal iŐlevlerdeki azalma, alt batın ameliyatlarından sonra çok az, ekstremitte ameliyatlarından sonra ise önemsenecek düzeydedir. Bu pulmoner değişiklikler, ameliyattan sonraki ilk günlerde çok barizdir. Daha sonra, yavaş yavaş düzelerek bir hafta içinde ameliyattan önceki düzeyine döner. Azalan pulmoner iŐlevlerin en önemli nedenlerinden biri cerrahi sonrası duyulan ağrı olduğundan, iŐlevleri geri kazandırmak için etkin bir analjezi büyük önem arz eder.

Anestezi ve postoperatif ağrı tedavisi teknikleri, özellikle aşırı obez hastalarda veya kalça cerrahisi geçiren hastalarda, postoperatif tromboembolik komplikasyon riskini değiştirmektedir. Lokal anestezi 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)

Postoperatif ağrının psikolojik etkileri de küçümsenmeyecek düzeydedir..Tüm büyük ameliyatlar 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.

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 ameliyatlar sonrasında bile ağrıdan şikayet etmezler.(1)

Nosisepsiyon ve ağrı yakınması arasında doğrudan bir bağlantı yoktur. Hasta tarafından belirtilen ağrı şiddeti, altta yatan nosisepsiyonu tam olarak yansıtmayabilir. Hastaların ağrı algılamasında ve özel bir cerrahi girişimin sonrasındaki analjezik gereksinimlerinde farklılıklar olması sık görülen durumlardır. Büyük cerrahi girişim geçiren hastaların %30'u postoperatif dönemde analjeziklere gerek duymamaktadır. Hastanın konforu günden güne daha büyük önem taşıdığından postoperatif analjezi sistemleri hastanın sorumluluğuna bırakılmıştır.(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 gözükmektedir.. 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.

Tablo 1: Postoperatif analjezi yöntemleri

I. Opioid uygulanması

İntramusküler injeksiyon
Subkütan (intermitan bolus injeksiyon, sürekli infüzyon)
Oral (tablet, karışım)
Hasta kontrollü analjezi (PCA)
Rektal
İntravenöz (intermitan bolus, sürekli infüzyon)
Epidural (intermitan bolus, sürekli infüzyon)
Sublingual
Oral transmukozal
Transdermal (normal "patch", iyontofrez "patch")
İntranazal

II. Nonopioid analjezik uygulanması

Parasetamol (oral, rektal)
Nonsteroid antiinflatuar ilaçlar (oral, rektal, i.m., i.v., intraartiküler)
Metamizol (oral, rektal, i.m., i.v.)

III. Bölgesel yöntemler

Epidural (lokal anestezi ve/veya opioidler, ve/veya klonidin)
Spinal (lokal anestezi ve/veya opioidler, ve/veya klonidin)
Paravertebral
Periferik sinir bloğu
Yara infiltrasyonu
İntraplevral
İntraartiküler (lokal anestezi ve/veya opioid)

IV. Nonfarmakolojik yöntemler

Transkütan elektriksel sinir stimülasyonu (TENS)
Kriyoanaljezi
Akupunktur

V. Psikolojik yöntemler

Yara infiltrasyonu, yara yeri analjezi için uygulanan belki de en basit yöntemlerinden biridir. Ancak, hemen her zaman ihmal edilir. Lokal anesteziğin bir sabit kateter ile rektus kası altına verilerek laparotomi sonrası ağrıyı giderdiği yaklaşık 40 yıldır bilinmektedir.(1)

Uzun etkili lokal anesteziğin cerrahi yara çevresine infiltrasyonu ve bunu takiben yaraya bir polietilen kateter yerleştirilmesi ile etkin analjezi sağlandığı gösterilmiştir.(3) Lokal anesteziğin 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 anesteziğin de etkili analjezi sağlandığı görülmüştür.(1)

İnfiltrasyon amaçlı en çok tercih edilen anesteziğin % 0.25 bupivakaindir. Epinefrin içeren lokal anesteziğin, 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 anesteziğin enjekte ederek önemli ölçüde analjezi sağlayabilir.(1)

Son yıllarda bazı hastaların evlerinde kendilerine lokal anesteziğin 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 çıkıntısından 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)

SİNİR LİFLERİNDE UYARI OLUŞUMU

Hücrelerin içinde ve çevresinde bulunan ortam elektrolit içeren sıvılardır. Hücre zarının iç yüzünde negatif iyonlar (anyonlar) ve hücre zarının dış yüzünde pozitif iyonlar (katyonlar) bulunmaktadır. Bu iyonlar nedeniyle hücre zarının iki

yüzü arasında potansiyel fark mevcuttur ve buna istirahat membran potansiyeli denir.(9)

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 diffuzyona uğramasıdır. Sinir lifi membranı hiçbir uyarı etkisi altında olmadığı zaman istirahat membran potansiyeli -90 mV civarındadır.(9,10)

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.(9,10)

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.

Na^+-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.(9)

LOKAL ANESTEZİK AJANLAR

Lokal anestezi ajanının molekölü bir lipofilik grup ve bir hidrofilik gruptan oluşmuştur. Lipofilik grup bir benzen halkası, hidrofilik grup ise bir tersiyer amindir. Aralarındaki bağ ester veya amid yapısındadır. Lokal anestezi ajanları fizyolojik pH'da pozitif yük taşıyan zayıf bazlardır. Ara zincirin karakterine göre ester veya amid grubu olarak sınıflandırılırlar. Fiziksel ve kimyasal özellikleri aromatik halkadaki değişiklikler, ara zincir ve amin nitrojenine bağlanan alkil grupları tarafından saptanır.(11,12,13)

Güçleri yağda çözünürlükleri, dolayısıyla hidrofobik ortama penetrasyonları ile orantılıdır. 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.(14,15) pKa'sı fizyolojik pH değerine daha yakın olan lokal anestezi ajanları 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.(11,15)

Etki süresi, plazma proteinlerine (α 1 asit glikoprotein) bağlanma ile de değişir. Bunun nedeni. lokal anestezi ajanlarının reseptörünün de protein yapıda olmasıdır.(16)

Lokal anestezi ajanları, elektriksel olarak uyarılabilen dokularda sodyum kanallarını bloke ederek aksiyon potansiyelinin oluşumunu geçici olarak önleyen moleküllerdir. Akson membranına ulaşan lokal anestezi ajanları 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 oluşmaz.(15,16)

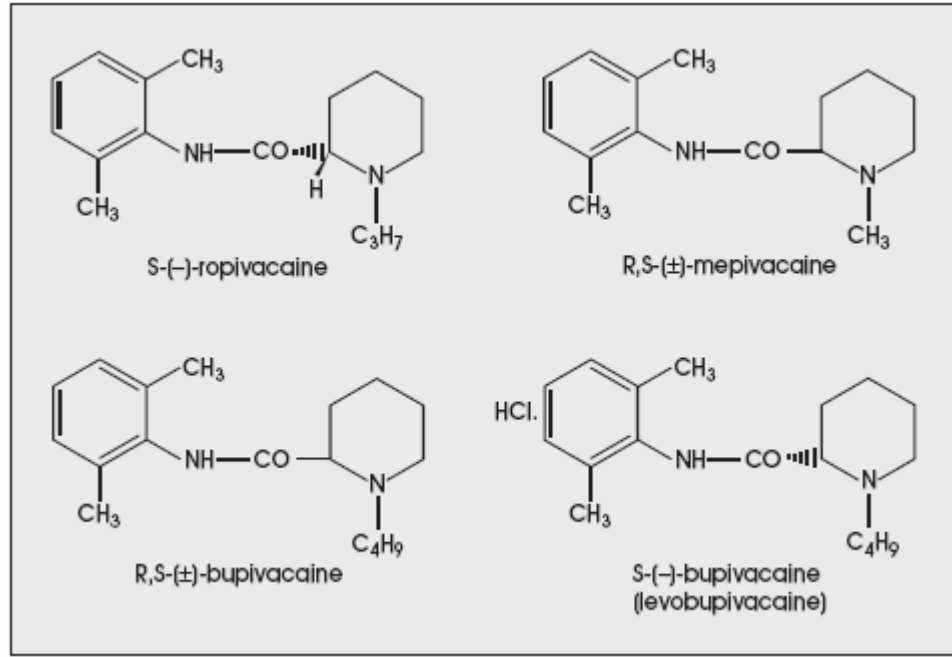
Lokal anesteziğin etkinin oluşabilmesi için ajanın akson membranını geçerek intraselüler taraftan sodyum iyon kanalı proteinine bağlanması gerekmektedir. Lokal anesteziğin negatif yüklü kanala bağlanabilmesi ancak katyon formunda olmaları ile mümkündür.(17) Oysa lokal anesteziğin baz formunda, non iyonize ve yağda iyi eriyebilen maddelerdir.(18) Bu özellikler, lokal anesteziğin % 90'ı lipid moleküllerinden oluşan akson membranını kolayca geçmesini sağlar. Aksoplazmada lokal anesteziğin intraselüler pH'ya bağlı olarak iyonize olur. Katyon formunun oluşması ile lokal anesteziğin sodyum kanalının anyon kısmına bağlanır ve etkili olur.(16)

ROPIVAKAİN

Ropivakain, en son geliştirilen amid tipi lokal anesteziğin ajandır. Klinik kullanıma 1996 yılında girmiştir. Pipakol Xilidid (PPX) ailesinin bir üyesidir ve kimyasal olarak bupivakain ve mepivakain benzer. Mepivakainin merkezi sinir sistemi üzerindeki toksik etkisi, bupivakainin ise direkt kardiyotoksik etkisinin bulunması, bu olumsuz etkilere sahip olmayan bir lokal anesteziğin geliştirilmesini doğurmuştur.(19, 20)

Kimyasal Yapısı

Kimyasal adı 1 - izopropil - 2 - piperidin - 2 , 6 dimetilanilid hidrokloriddir. Ropivakain 5,5 - 5,6 pH ve 8,1 pKa değerlerinde % 0.25 - 1 konsantrasyonda solüsyonlar halinde hidroklorid formunda hazırlanmıştır.(20)



Şekil 1. Pipekol Xilidid ailesi lokal anestezipler. Mepivakain, Bupivakain, Ropivakain ve Levobupivakain

İletim Bloğunun Özellikleri

Ropivakainin etki başlama süresi 20 - 30 dk, sensoriyel blok süresi 8-12 saat, motor blok süresi 4 - 6 saat dolaylarındadır. Diğer aminoamidlerden farklı olarak ropivakain vazokonstriktör özelliğe sahiptir.(21) % 0.5 ropivakain ile gerçekleştirilen epidural anestezide, epidural kan akımı % 30 azalırken, % 0.5 bupivakain ile % 15 - 20 artar. Teorik olarak uterin kan akımını azaltma riski olmasına rağmen bupivakain ile karşılaştırıldığında ropivakain koyunlarda yada insanlarda uterin kan akımını azaltmadığı tesbit edilmiştir.(22) Epidural aralığa uygulandığında motor bloğun derecesi ropivakainin konsantrasyonunun düşürülmesiyle azalır ve analjezi minimal motor blok ile devam eder. Ropivakain konsantrasyonunun artırılması (% 0.5 'den % 1'e) sensoriyel bloğun da süresini artırır. Bupivakain ile karşılaştırıldığında ropivakainin motor blok başlangıç süresi daha uzun, etki süresi ise daha kısadır.(23,24,25)

Yağda çözünürlüğünün bupivakainden daha düşük olması ropivakainin C lifleri (sensoriyel) üzerindeki etkinliğinin bupivakain ile benzer, ancak A alfa liflerindeki (motor) etkinliğinin zayıf olmasına neden olur. Çünkü A alfa lifleri yağ dokusu içeren sinirler içinde bulunur.(21,26)

Epinefrinin ropivakainin etki süresi üzerine etkisi çok azdır. Epinefrin maksimum plazma seviyesine ulaşmayı geciktirmemekte yada plazma seviyesini azaltmamaktadır. Motor blok derecesi epinefrin eklenmesi ile değişmez.(7,20)

Metabolizma

Ropivakain karaciğerde metabolize olur. Biyotransformasyon karaciğer oksidazları tarafından piperidil halkasının PPX'e dealkillenmesi ile başlar. Bunu takiben PPX, mepivakain ve bupivakain metabolizması sırasındaki eliminasyon yolunu takip eder.(27) Sonuçta esas metaboliti 3-hidroksi-ropivakain ortaya çıkar. Bu metabolitin bir kısmı konjüge edilerek safra yoluyla, bir kısmı ise idrarla atılır. Ropivakain, bupivakain gibi infüzyon hızının biyotransformasyon ve eliminasyon hızını aştığı durumlarda birikici etki gösterir.(20)

Toksisite

Bupivakain ile karşılaştırıldığında, koyunlarda epilepsi gelişmesine neden olan doz miktarı ropivakainde daha yüksektir, toksik etkisi daha azdır.(7,20)

Ropivakain, kalp hızını ve arteriyel kan basıncını artırır, atım hacmini ve ejeksiyon fraksiyonunu azaltır ve kardiyak outputu değiştirmez. Düşük dozlarda ve plazma konsantrasyonlarında kardiyovasküler depresan etkisi vardır.(7,20,28)

Bupivakain ile karşılaştırıldığında, yüksek plazma seviyelerinde ropivakainin ventriküler taşikardi ve ventriküler fibrilasyon gibi tehlikeli aritmilere yol açma riski düşüktür.(29,30) Yüksek doz ropivakaine bağlı gelişen kardiyak arrest sonrasında bupivakaininkine oranla resüsitasyona daha iyi yanıt alınır.(7,15, 31)

İnfiltrasyon

İnfiltrasyon anestezisinde ropivakain kullanımına ait sınırlı sayıda çalışma vardır. Ropivakain yavaş başlangıçlı ve uzun süreli sensoriyel blok oluşturma özelliği ile bupivakaine benzer. İnfiltrasyon bölgesinde vazokonstriksiyon oluşturur. Kopacz ve arkadaşları(32) hayvan deneylerinde

ropivakainin subkütan enjeksiyonu sonrası gelişen vazokonstrüksiyonu göstermişlerdir. Cederholm ve arkadaşları(33), oluşan vazokonstrüksiyondan dolayı ropivakainin kutanöz anestezi süresinin bupivakainden 2 - 3 kez daha uzun olduğunu göstermişlerdir. Efedrinin vazokonstrüktör özelliği ropivakaininkinden yüksektir. Ropivakain infiltrasyon için efedrinle karıştırıldığında aditif vazokonstrüktör etkilerinin olup olmadığı bilinmemektedir.(20)

Johansson ve arkadaşları(34) tarafından açık kolesistektomi öncesinde abdominal duvara % 0,125 veya % 0,25 ropivakain infiltrasyonu uygulanması ile posoperatif 6 saat süresince ağrının azaldığı gösterilmiştir. Kehlet(35) kolesistektomi ve inguinal herni onarımı öncesi infiltrasyon için bupivakain ve ropivakain kullanmış, sonuçta ropivakainin daha iyi postoperatif analjezi sağladığını, tespit etmiştir. Johansson ve arkadaşları (34) inguinal herni onarımı sonrası 40 ml % 0,5 ropivakain ile yara infiltrasyonu yapmış ve postoperatif 6 saat süresince mükemmel bir ağrı kontrolü sağlamıştır. Herni onarımı sonrası ağrı kontrolü için yüksek dozlarda (375 mg'ın üzerinde) ropivakain infiltre edildiğinde analjezi süresinin uzadığı ancak plazma seviyesinin toksik düzeye ulaşmadığı Pettersson ve arkadaşları (36) tarafından gösterilmiştir.

YARA İYİLEŞMESİ

İnflamasyon; organizmanın doku travması veya patojenler varlığında göstermiş olduğu reaksiyondur.(37)

Cerrahi insizyon; sınırlı sayıda epitel ve bağ dokusu hücrelerinin ölümüne, epitel bazal membranın devamlılığının bozulmasına yol açar. Bu insizyonun cerrahi sütürlerle kapatılması ile primer yara iyileşmesi süreci başlar. İnsizyon aralığı fibrin ve kan hücreleri içeren kan tıkaçı ile dolar.(38) Trombosit ve mast hücrelerinden salınan vazoaktif mediatörler (histamin, lökotrien, bradikinin) vazodilatasyona ve vasküler permeabilite artışına neden olur ki bu da klasik inflamasyon belirtileri olan kızarıklık (rubor), sıcaklık (calor), şişlik (rumor) ve ağrının (dolor) ortaya çıkmasını sağlar. 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 nekroz faktörü) inflamatuvar cevabın oluşumunda önemlidir. Bu bölgeye nötrofil kemotaksisini sağlarlar.(37)

Yara iyileşmesi başladıktan 24 saat sonra insizyon kenarında, tıkaca doğru hareket eden nötrofiller görülür. Epidermis bazal tabakası mitozla çoğalarak kalınlaşmaya başlar. 24-48 saat sonra epitel hücreleri insizyon kenarları boyunca büyüyerek bazal membran yapılarında depolanırlar. Yüzeydeki kabuk altında orta hatta kaynaşarak sürekli ancak ince bir epitel tabaka oluştururlar.(38)

Hemostaz, kemotaksis ve epitelyal migrasyonu içeren bu döneme inflamatuvar faz denir.(39) Bu dönemde nekrotik doku, yabancı cisim ve bakteriler nötrofiller tarafından fagosite edilerek ortamdan uzaklaştırılır.

İkinci faz proliferasyon fazıdır. Anjiyogenezis, fibroplazi ve epitelizasyonu kapsar.(39) Bu faz sırasında;

Üçüncü günde; nötrofillerin yerini makrofajlar alır. İnsizyon kenarlarında granülasyon dokusu oluşmaya başlar ve kollajen lifler görülür. Epitel hücre çoğalması devam eder ve epidermis örtücü tabakası kalınlaşır.(38)

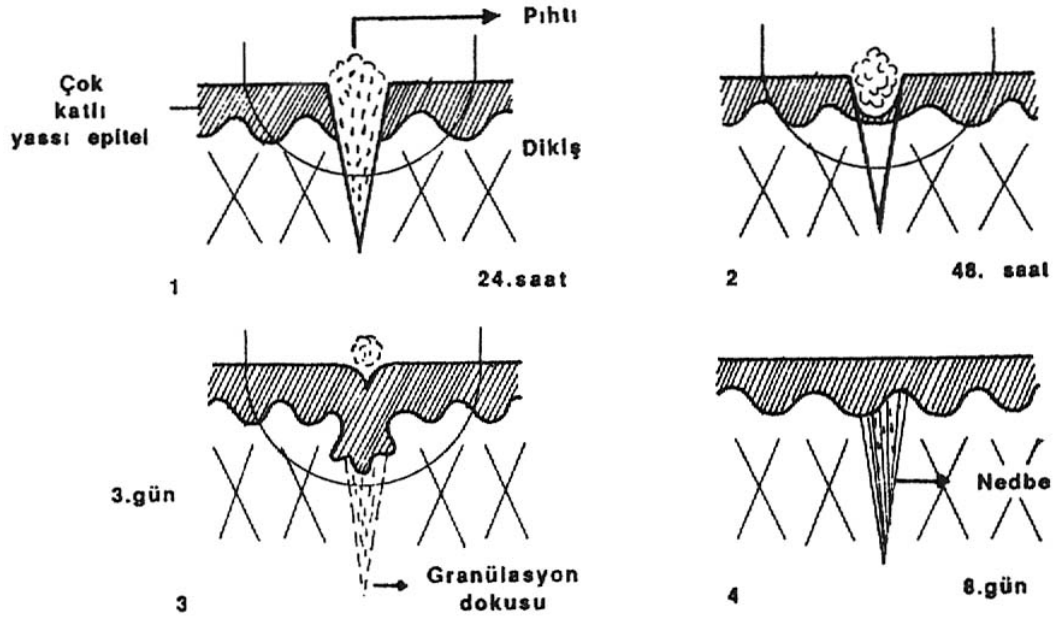
Beşinci günde; insizyon mesafesi granülasyon dokusu ile dolar ve neovaskülarizasyon üst sınıra çıkar. Kollajen lifler daha da artar. Epidermis normal kalınlığına ulaşır ve yüzeydeki hücreler keratinizasyonla olgun epidermis yapısını kazanırlar.(38)

İkinci haftada; kollajen ve fibroblast çoğalması devam eder. 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.(38)

Üçüncü faz matürasyon fazıdır. Matürasyon, kontraksiyon ve skar oluşumunu içerir.(39) Bu fazda;

Birinci ayın sonunda oluşan skar dokusu, epidermisle örtülü iltihapsiz hücresel bağ dokusudur. Deri ekleri insizyon çizgisi boyunca sürekli

olarak kaybedilmiştir. Daha sonra yaranın direnci artar, en üst güç düzeyine ulaşması aylar sürer.(38) **Şekil 2.**



Şekil 2. Primer (cerrahi insizyon) yara iyileşmesinin aşamaları

LOKAL ANESTEZİKLERİN İNFLAMASYON ÜZERİNE ETKİSİ

Lokal anestetiklerin antiinflamatuvar etkileri olduğu gösterilmiştir. Sıçan barsakları bağlanarak obstrüktif ileus oluşturulan vakalarda lidokain (2 mg/kg) IV olarak yada serozalar üzerine püskürtülmüş ve inflamatuvar reaksiyonun azaldığı, lidokainin nötrofillerin akümülyasyonunu azalttığı tespit edilmiştir.(37) Bu uygulamadan 18 saat sonra bile inflamatuvar olayın baskılandığının gözlenmesi lidokainin inflamasyonun birçok basamağını etkilediğini düşündürmektedir.(40)

Lidokain ve bupivakain mikrovasküler permeabiliteyi azaltır.(37) Lidokain düşük konsantrasyonda vazokonstrüksiyon, yüksek konsantrasyonda ise vazodilatasyon yapar.(40) Ropivakain nötrofillerin hareketini ve adezyonunu baskılar.(37)

Amid lokal anestezipler;

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.(37)

Lokal anestezipler antimikrobiyal etkinlik gösterebilir. Bu etkinlik bakteriyostatik olmaktan çok bakterisitiktir.(41) 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.(37) Prezervatif içermeyen bupivakain cilt florasındaki mikroorganizmalara karşı konsantrasyona bağımlı bakterisidal aktivite gösterir.(42,43)

Lokal anestezipler, lökotrien-B4, prostaglandinE (PGE), interlökin-1a'nın salınımını inhibe ederek fagositoz, kemotaksis, degranülasyon, vazodilatasyon, kapiller geçirgenliğinin artışı ve ödem oluşumunu önlerler.(37)

Sonuçta lokal anestezipler makrofaj ve PMNL'ler üzerine doğrudan etkileri ile inflamatuvar mediatörlerin salınımını inhibe ederler. Lokal anesteziplerin PMNL akümüülasyonunu azaltıcı etkisi vardır. Lidokain PMNL'lerin ve makrofajların migrasyonunu inhibe eder.(44)

ENFLAMASYONUN SİNTİGRAFİK OLARAK TAYİNİ

Enflamasyon bölgesinde toplandığı bilinen maddeler radyoaktif serbest madde ile işaretlenirse enflamasyon sahasında toplanacaktır. Uygun bir gama kamera yardımıyla enflamasyon bölgesinin filmleri çekilebilmekte ve yardımcı bilgisayar programları ile lezyon bölgesinin radyoaktif tutulumu hesaplanabilmektedir. Sebebi bilinmeyen ateş tanısında lezyonun yerinin tesbitinde olduğu gibi kan kültürleri pozitif Chron hastalığında yine lezyon tesbitinde sintigrafik yöntemler başarı ile kullanılmaktadır. Enflamasyon

haricinde nonenfektif granülom, vaskülit bazı karsinom türlerinde Galyum 67-sitrat kullanılmaktadır. Enflamasyon için daha spesifik ajanlar ise Indium-111, Tc-99m ile işaretli lökositler, insan immunglobulin G ve bundan daha küçük molekül olan Dextran tercih edilmektedir. Enfeksiyon için daha spesifik olarak ise Tc-99m ile işaretli tek tip bakteriye bağlanan siproflaksozin spesifik bir tanı yöntemi olarak kullanılmaktadır.(45)

Kemik protezlerinin gevşeme tesbitinde, osteomyelit tayininde kullanımı mevcuttur.

Tablo II: Enfeksiyon ve Enflamasyonda kullanılan çeşitli ajanları(45)

Nonspesifik ajanlar	Enflamasyona özgül	Hastalığa özgül
Bone scans	In-111 WBC	Tc-99m Infecton
Ga-67	Tc-99m WBC	Tc-99m Interleukin 2
F-18 DG	Tc-99m MoAb WBC	I-123 Interleukin 1
	Tc-99m peptide WBC	I-123 Interleukin 8
	In-111 HIG	Tc-99m anti-CD3
	Tc-99m HIG	Tc-99m anti-CD4
	Avidin In-111 biotin	Tc-99m anti-E-selectin
	Tc-99m nanocolloids	Tc-99m anti-VAP1
	Tc-99m liposomes	I-123 serum amyloid
	Tc-99m J001X	Tc-99m aprotinin
	Tc-99m dextran	

Tc99m-IgG enflamasyon bölgesindeki kapiller geçirgenlik artışına bağlı olarak lezyon bölgesinde birikmesi çekimin ana prensibini oluşturmaktadır.(46,47,48,49)

MATERYAL VE METOD

Çalışma, Atatürk Üniversitesi Tıbbi Deneysel Uygulama ve Araştırma Merkezi (ATADEM)'den etik kurul onayı alındıktan sonra Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Deneysel Araştırma ve Hayvan Laboratuvarında gerçekleştirildi. Çalışmaya ağırlıkları 250 - 300 gr arasında değişen 60 dişi sıçan dahil edildi ve sıçanlar rastgele 4 gruba ayrıldı(n=15). 75 mg/kg ketamin ile intraperitoneal anestezi uygulandı. Kornea refleksi ve ekstremitte çekme yanıtı kaybolduktan sonra sırt bölgesi tüyleri elektrikli traş makinesi ile traş edilerek temizlendi. İnsizyon yapılacak saha povidon iyot ile silinip 2 dk beklendikten sonra steril gazlı bez ile kurulandı. İnsizyon yapılacak bölgeye prezinsizyonel olarak 3 er ml

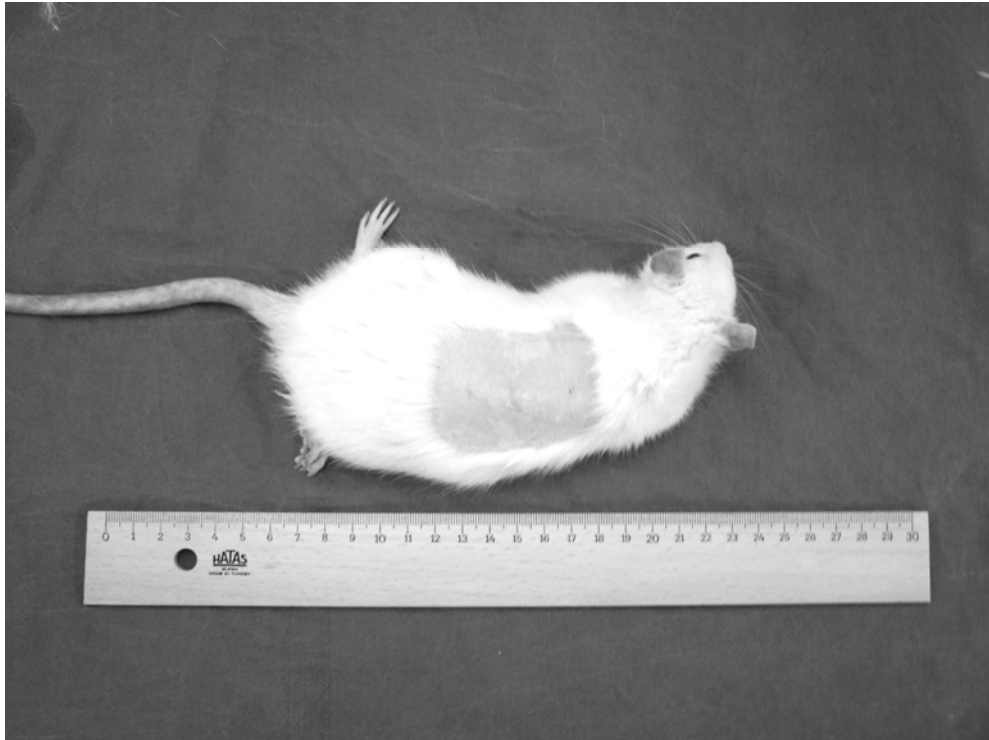
- K (kontrol) Grubuna serum fizyolojik (n=15)
- R25 Grubuna % 0.25 ropivakain (n=15),
- R50 Grubuna % 0,5 ropivakain (n=15),
- R100 Grubuna % 1 ropivakain (n=15),

infiltrasyon olarak verildi. Ropivakain, Naropin (AstraZeneca, Möİndal, Sweden) ticari olarak temin edildi.

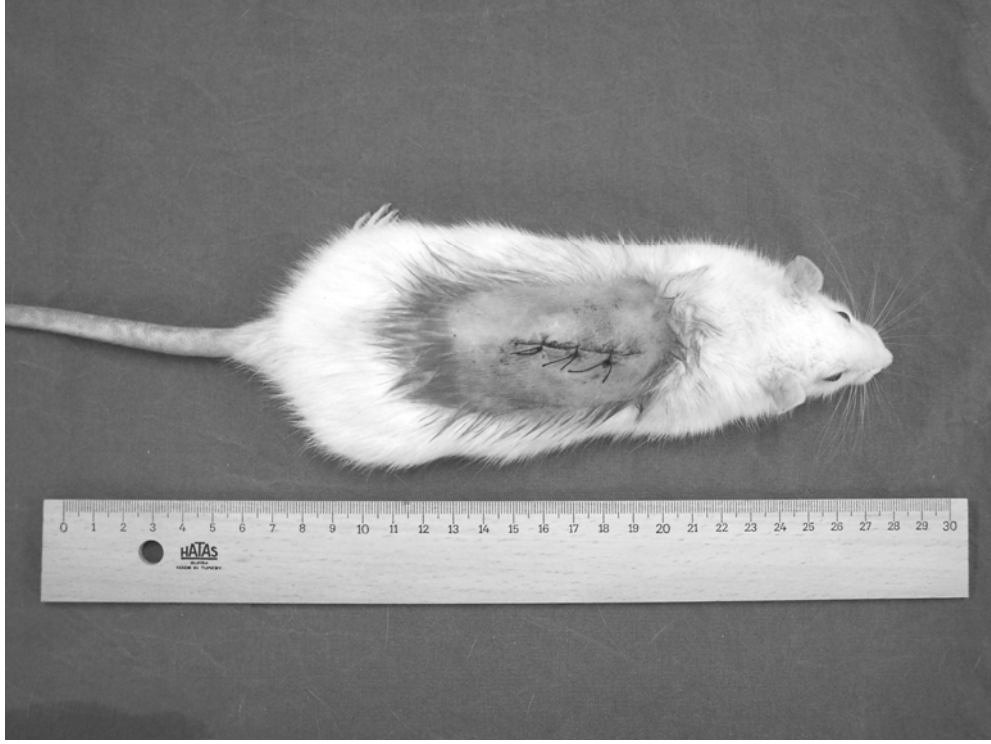
Steril şartlar altında delikli kompres konularak sırt bölgesinde orta hatta bistüri ile 4 cm'lik cilt ve ciltaltı bağdokusunu içeren longitudinal cerrahi kesi yapıldı. 3/0 ipek iplik ile cilt ve cilt altı dokular karşılıklı birleştirildi.(Şekil 3,4) İşlemin herhangi bir aşamasında ve işlem sonrasında antibiyotik verilmedi.

Sıçanlar optimum yaşam şartlarında aynı ortamda aynı tür yiyecek ve su ihtiyaçları karşılanarak ısı kontrollü barınaklarda 7 gün süre ile tutuldu. Günlük bir kez yara bakımları yapıldı. İşlem sonrası 8. günde Tc-99m ile işaretli IgG kuyruk veni yoluyla uygulandı. 4 saat inkübasyon periyodundan sonra intraperitoneal ketamin ile anestezi altında Gama Kamera yardımıyla yara bölgesinin sintigrafisi çekildi. Sonrasında hayvanlar sakrifiye edildi. Sıçanların insizyon hattından 6 x 2 cm şerit şeklinde biyopsi alındı. Alınan örnekler % 10 formaldehit içinde muhafaza edilerek histopatolojik inceleme için hemotoksilen eozin ile boyandı. Histolojik incelemede ödem, PMNL infiltrasyonu, makrofaj ve fibroblast miktarına bakılarak yara iyileşmesi skorlandı.

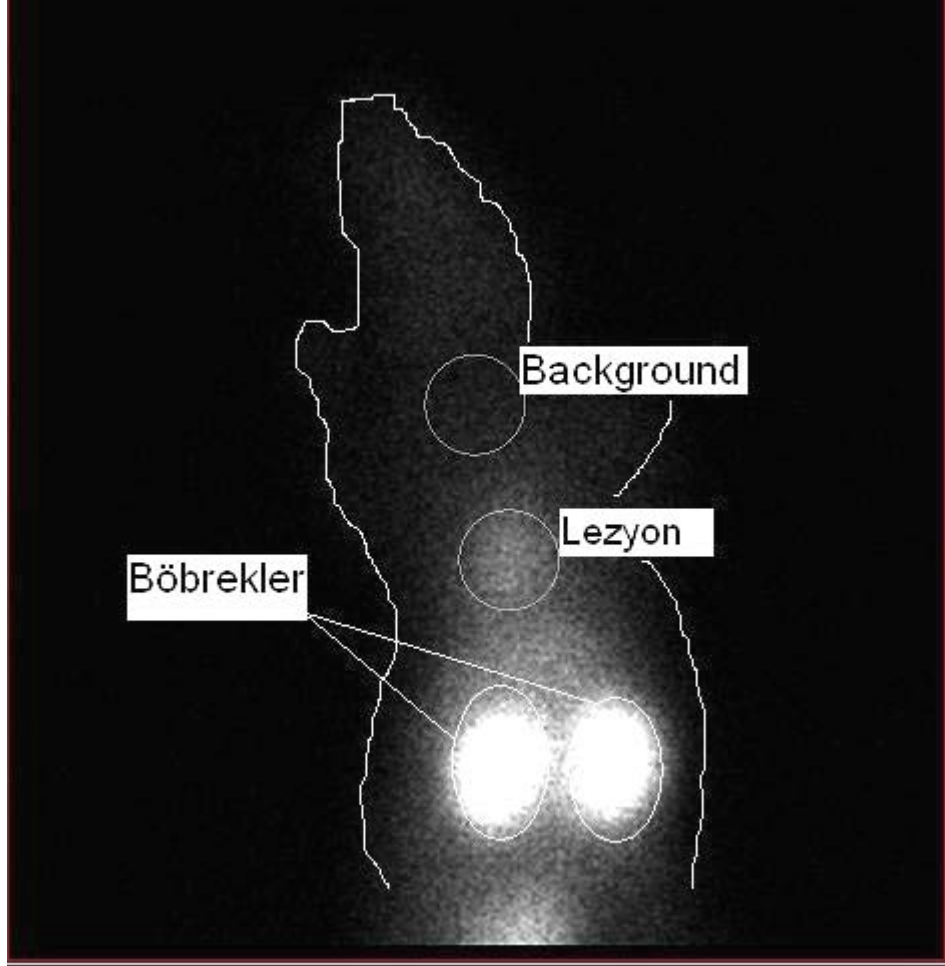
Sintigrafik olarak ölçümler için; toplam 3 mCi (111 MBq) Tc-99m ile işaretli IgG çekimden 4 saat öncesinde yeterli akümülyasyon sağlaması için kuyruk veninden verildi. Sintigrafik çekim sırasında sıçanlara hareket etmemesi için ketamin hidroklorür ile anestezi verildi. Tc-99m IgG enjeksiyonundan 4 saat sonra anterior tüm vücut görüntüleri yara bölgesini de içerecek şekilde düşük enerjili çok amaçlı paralel delikli kolimatör kullanılarak tek dedektörlü gama kamera ile elde edildi. Enerji penceresi 140 keV ve %20 genişlikte ayarlandı. Alınan görüntülerde yara bölgesi radyoaktif madde tutulum miktarı (lezyon), bu bölgeden ilişkisiz serbest bölge (background) radyoaktif madde tutulum miktarına oranlandı (Lezyon/Background: L/B)(50). Çalışmada elde edilen veriler değerlendirilirken, istatistiksel analizler için "Statistical Package for Social Sciences for Windows 13.0" (SPSS) programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (Ortalama, Standart sapma) ve niceliksel verilerin karşılaştırılmasında Kikare Karşılaştırmalı Varyans Analizi, Mann Whitney U testi (n=15) kullanıldı. Sonuçlar % 95'lik güven aralığında, anlamlılık $p \leq 0,05$ düzeyinde değerlendirildi..



Şekil 3: Deneysel insizyon yeri elektrikli traş makinesi ile temizlenmiş durumda



Şekil 4: Deneysel cerrahi insizyon sonrasında 3/0 atravmatik ipekle dikilmiş durumda



Şekil 5: Deneysel cerrahi insizyonun 8. günü Tc-99m IgG verilmiş sıçanın gama kamera altında çekilmiş sintigrafik filmi.

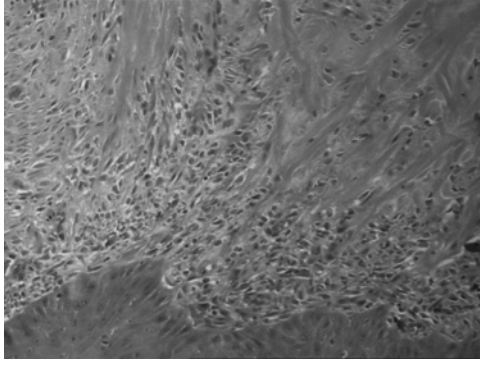
BULGULAR

Gruplar arasında sıçanların vücut ağırlığı açısından istatistiksel bir fark yoktu ($p>0.05$) (Tablo III)

Tablo III: Sıçanların vücut ağırlıkları

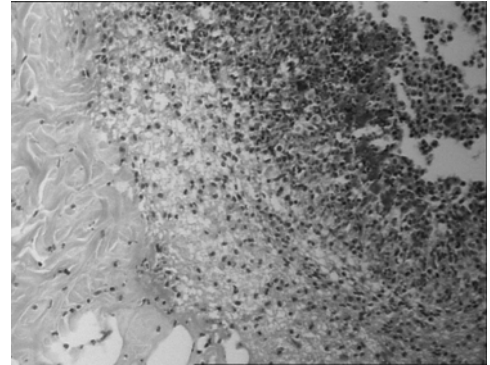
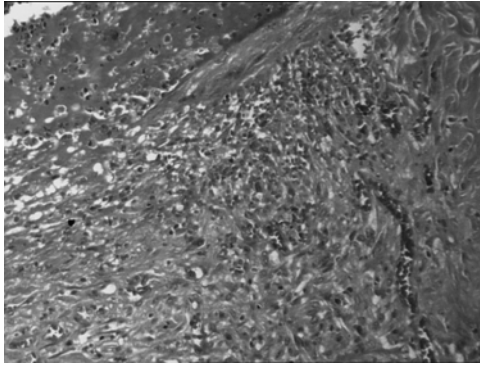
Gruplar	Sayı	Minimum	Maksimum	Ortalama	Standart sapma
Kontrol	15	230,00	300,00	260,0000	24,80695
R25	15	224,00	290,00	251,0000	21,26029
R50	15	235,00	315,00	269,2857	26,51974
R100	15	234,00	318,00	267,4286	27,12284

Sıçanlar sakrifiye edilmeden önce yara yerleri değerlendirildi. Enfeksiyon bulgusuna rastlanmadı.



Kontrol H-E 40X büyütme

Ropivakain 25 H-E 40X büyütme



Ropivakain 50 H-E 40X büyütme

Ropivakain 100 H-E 40X büyütme

Şekil 6: Gruplara göre yara dokularının histopatolojik görüntüleri

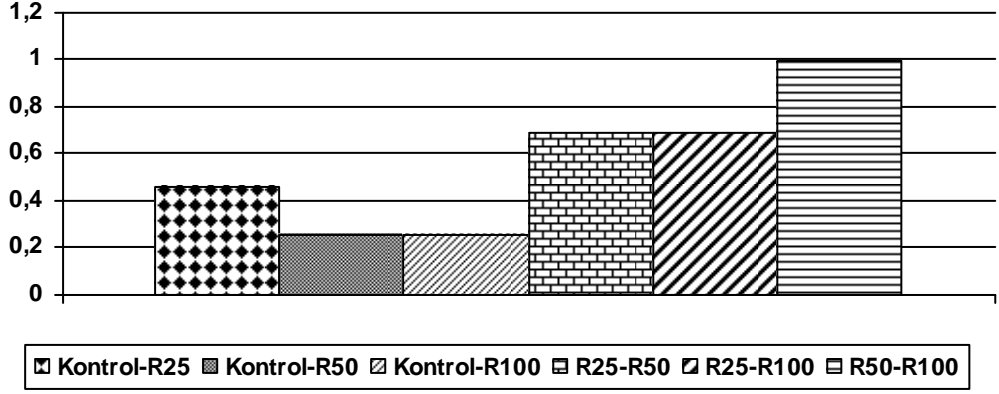
Histopatolojik bulgular ve sintigrafik verilerin dağılımı ve derecesi Tablo IV'de özetlenmiştir.

Tablo IV: Histopatolojik bulgular ve sintigrafik verilerin dağılımı ve derecesi

Grup	Ödem	PMNL	Konjesyon	Makrofaj	Fibroblast	L/B(ortalama-SD)
Kontrol 1	0	0	1	1	2	
Kontrol 2	1	0	1	1	1	
Kontrol 3	0	1	1	1	2	
Kontrol 4	1	0	0	1	2	
Kontrol 5	1	1	1	1	1	
Kontrol 6	0	0	1	0	1	
Kontrol 7	1	1	1	1	1	
Kontrol 8	0	0	1	1	1	
Kontrol 9	1	0	1	0	2	3,16± 0,33
Kontrol 10	0	2	1	1	2	
Kontrol 11	1	0	1	1	1	
Kontrol 12	1	2	1	1	1	
Kontrol 13	1	0	0	1	1	
Kontrol 14	0	1	1	1	2	
Kontrol 15	0	0	1	1	2	
R 25 1	1	1	1	1	1	
R 25 2	0	1	1	1	1	
R 25 3	1	2	1	1	2	
R 25 4	0	1	1	1	2	
R 25 5	1	1	1	1	1	
R 25 6	1	1	0	1	1	
R 25 7	1	2	1	1	1	
R 25 8	0	1	1	1	1	3,04± 0,44
R 25 9	1	2	1	1	2	
R 25 10	1	1	0	1	2	
R 25 11	1	1	1	1	1	
R 25 12	0	1	1	1	1	
R 25 13	0	1	1	1	1	
R 25 14	1	1	1	1	2	
R 25 15	0	1	1	1	1	
R 50 1	0	1	1	1	1	
R 50 2	1	1	1	1	2	
R 50 3	1	1	0	1	1	
R 50 4	0	0	1	1	1	
R 50 5	0	1	1	1	2	
R 50 6	1	2	1	1	1	
R 50 7	1	1	0	1	2	
R 50 8	1	1	1	1	1	
R 50 9	1	1	1	1	2	3,58± 0,75
R 50 10	1	2	1	1	1	
R 50 11	0	0	1	1	1	
R 50 12	1	2	1	1	1	
R 50 13	1	1	1	1	1	
R 50 14	1	2	1	1	1	
R 50 15	1	1	1	1	2	
R 100 1	1	2	2	1	1	
R 100 2	1	2	1	1	2	
R 100 3	1	2	1	1	1	
R 100 4	0	2	2	1	1	
R 100 5	1	2	2	1	1	
R 100 6	1	1	2	1	1	
R 100 7	1	2	1	1	1	
R 100 8	1	1	2	1	2	3,78± 0,30
R 100 9	1	2	2	1	1	
R 100 10	1	2	1	1	2	
R 100 11	1	1	1	1	1	
R 100 12	0	2	1	1	2	
R 100 13	1	2	2	1	1	
R 100 14	0	2	1	1	1	
R 100 15	0	1	1	1	1	

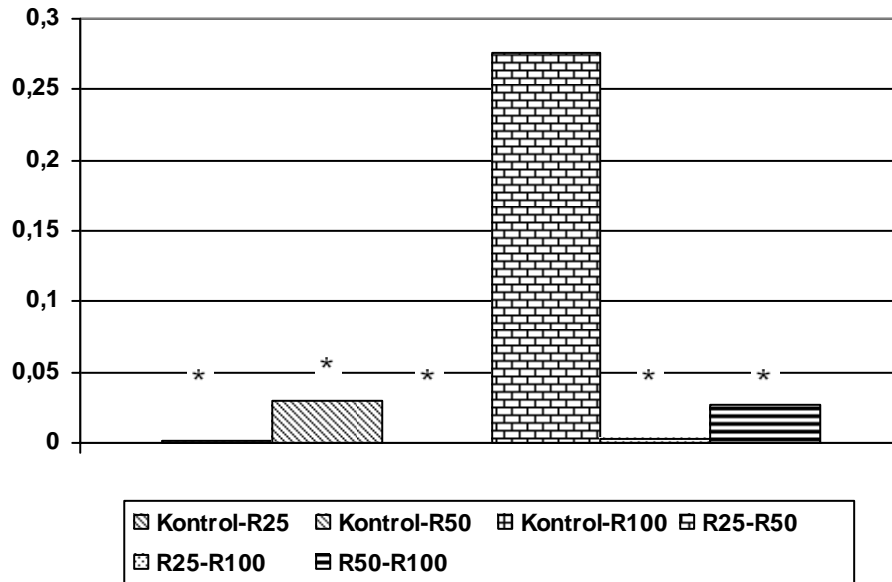
Histopatolojik Skorum : 0 = Yok 1 = Orta 2 = Şiddetli
L/B =Lezyon/Background

Ödem bakımından gruplar karşılaştırıldığında gruplar arasında fark gözlenmedi. ($p>0,05$)



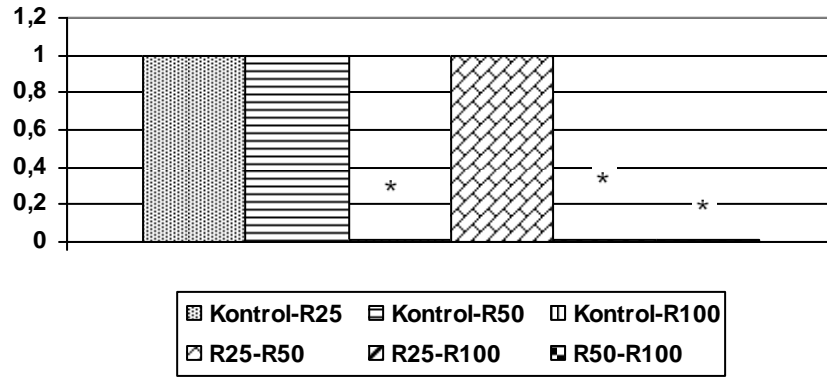
Şekil 7: Gruplar arası ödem karşılaştırması

Polimorf nüveli lökosit bakımından gruplar karşılaştırıldığında kontrol ile R25, R50, R100 arasında anlamlı fark mevcut, R25 ile R100 ve R50 ile R100 arasında anlamlı fark mevcuttu. ($p<0,05$)



Şekil 8: Gruplar arası PNL karşılaştırması

Gruplar arasında Kontrol ile R100 arasında, R25 ile R100 arasında, R50 ile R100 arasında anlamlı fark tesbit edildi. ($p < 0,05$) *



Şekil 9: Gruplar arası konjesyon karşılaştırması

Makrofaj ve Fibroblastların tedavi gruplarındaki skor düzeyleri istatistiksel olarak benzer dağılım göstermektedir ($p > 0,05$)

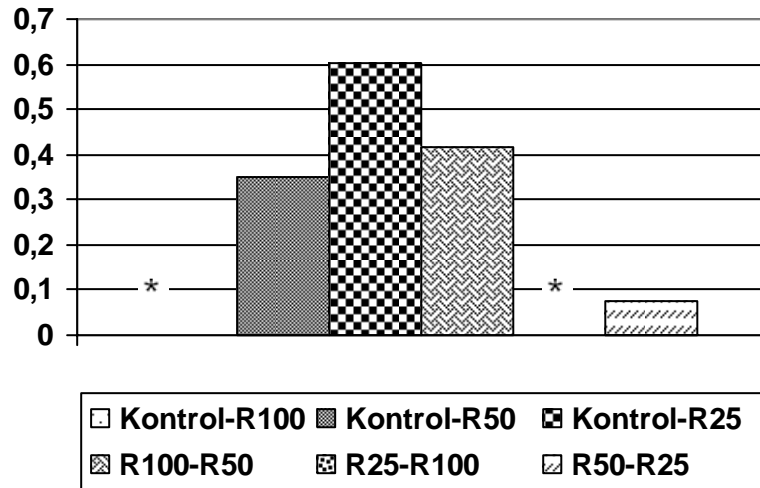
Tablo V: Gruplar arası histopatolojik verilerin karşılaştırılması

	Gruplar arası	P
Ödem	Kontrol-R25	0,456
	Kontrol-R50	0,256
	Kontrol-R100	0,256
	R25-R50	0,690
	R25-R100	0,690
	R50-R100	1,000
	Kontrol-R25	0,001
PNL	Kontrol-R50	0,030
	Kontrol-R100	0,000
	R25-R50	0,276
	R25-R100	0,003
	R50-R100	0,027
	Kontrol-R25	1,000
Konjesyon	Kontrol-R50	1,000
	Kontrol-R100	0,006
	R25-R50	1,000
	R25-R100	0,006
	R50-R100	0,006
	Makrofaj	0,052
Fibroblastik proliferasyon	0,274	

Sintigrafik bulgular karşılaştırıldığında kontrol grubu ile R100 arasında, R25 ile R100 arasında anlamlı fark tespit edildi. ($p<0,05$)

Tablo VI: Gruplar arası sintigrafik verilerin karşılaştırılması

	Gruplar arası karşılaştırma	P değeri
Sintigrafik L/B oranı	Kontrol-R100	0,000
	Kontrol-R50	0,349
	Kontrol-R25	0,602
	R100-R50	0,417
	R25-R100	0,000
	R50-R25	0,076



Şekil 10: Sintigrafik bulguların karşılaştırılması

TARTIŞMA

İnfiltrasyon anesteziinde kullanılan lokal anestetiklerin yara iyileşmesi üzerine etkilerinin bilinmesi, bu amaçla uygun ajanın seçimini kolaylaştıracak ve postoperatif dönemde yara iyileşmesinin gecikmesi engellenecektir.(5)

Günümüzde birçok merkez, postoperatif ağrıyı azaltmak ve analjezinin süresini uzatmak amacıyla infiltrasyon anestezi uygulmaktadır ancak cerrahi insizyon ağrısını azaltan bu basit ve güvenli teknik klinik kullanımda hak ettiği yeri bulamamıştır.(5,44) Belki de bu yüzden lokal anestetiklerin yara iyileşmesi üzerine etkilerini araştıran çalışmalar sınırlı sayıdadır.

İnsizyon hattına enjekte edilen lidokainin kollajen sentezini inhibe ettiği, bir miktar doku nekrozu oluşturduğu bilinmektedir.(51) Kollajen liflerinin ve kapiller damarların sayısının etkilendiğini ifade eden bu bulguların yanısıra, yara kenarlarında oluşan değişik derecelerdeki inflamasyon ve ödem de teorik olarak normal yara iyileşmesini geciktirir.(5,52,53) Sıçan fibroblast doku kültürlerinde yapılan çalışmalarda lidokain ve bupivakainin kollajen sentezini inhibe ettiğini göstermiştir.(5) Gregor ve arkadaşları (37) lidokain ve bupivakainin yara iyileşmesi üzerine olumsuz etkilerinin olduğunu ve bu etkilerini fibroblast ve düz kasların proliferasyonunu sağlayan lizofosfatidatın inhibisyonu ile gerçekleştirdiklerini ortaya koymuşlardır.(54) Lidokain ile yapılan bir başka çalışma ise, bu lokal anesteziğin yara kenarlarında oluşturduğu inflamasyon ve ödemin orta derecede olduğunu, ancak kontrol grubu ile karşılaştırıldığında kanlanma miktarında ve kollajen liflerinin sayısında belirgin azalma olduğunu ortaya koymuştur.(5) Bu histopatolojik bulguların yanısıra yara gerilim kuvvetinde herhangi bir istatistiksel farkın saptanmaması yazarları lidokainin klinik olarak yara iyileşmesine olumsuz etkisinin olmayacağı düşüncesine yönlendirmiştir.

Çalışmamızda, klinik kullanıma yeni giren ropivakainin farklı konsantrasyonlarının iyileşmesi üzerine etkilerinin histopatolojik ve sintigrafik olarak karşılaştırılması amaçlanmıştır. Lokal anestetiklerin yüksek

konsantrasyonlarda (%2) kullanımlarının yara iyileşmesini geciktirdiği ve yara gerilim kuvvetini azalttığına dair çalışmalar bildirilmiştir.(5,55,56) Çalışmamızda ropivakainin de benzer etkileri mevcut olup olmadığını araştırdık.

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.(38) Çalışmamızda, histopatolojik inceleme, bu kriterlerin etkilerinin gerilemeye başladığı zaman olan 8. günde yapılmıştır. Bu zamanda yapılan incelemede gruplar arasında ödem, makrofaj ve fibroblast proliferasyonu açısından fark saptanamazken, normal bir yara iyileşmesi sürecinde azalması öngörülen polimorf lökositlerin sayısı kontrol grubuna göre ropivakain % 0,25, % 0,50 ve % 1 konsantrasyonda daha fazla olduğunu saptadık. Üstelik % 1 konsantrasyonda % 0,50 ve % 0,25 konsantrasyona göre de anlamlı fark tespit ettik. Bu bulgular önceki yapılan konsantrasyon çalışmalarını destekler niteliktedir.(5,55,56) Fibroblast oluşumunda farkın olmaması fibroblastlar üzerine olumsuz etkinin konsantrasyonla ilişkili yada ilişkisiz olmadığını düşündürmektedir.

Yara kenarına infiltre edilen lokal anesteziğin antibakteriyel özelliğe sahip olması da önemlidir, çünkü bu özellik cerrahi insizyon boyunca mevcut olan mikroorganizmaların sayısını azaltarak olası bir yara enfeksiyonu riskini en aza indirebilir. Çalışmamızda oluşturulan yaralarda herhangi bir antibiyotik kullanılmamasına rağmen makroskobik bir enfeksiyon bulgusunun olmaması olumlu bir sonuç olarak algılandı. Ropivakain ile karşılaştırıldığında bupivakainin, yüksek konsantrasyonlarda (3,75 mg/ml) E.coli, P.aeruginosa, S. epidermidis'in, daha düşük konsantrasyonlarda ise P.aeruginosa, S.epidermidis ve S.pyogenes'in büyümesini engellediği bildirilmiştir.(43) Bilindiği gibi S.epidermidis cilt mikroorganizmalarındandır ve bupivakainin antibakteriyel etkisi, yara enfeksiyonlarının engellenmesi açısından önemli olabilir.(43) Lidokainin de bakteriyostatik etkisinin olduğu saptanmıştır.(57,37)

Bupivakainin perinöral infiltrasyon olarak kullanıldığında schwann hücrelerinde zamana ve doza bağlı olarak apoptozisi indüklediği Park ve arkadaşları tarafından tesbit edilmiştir. Bu etki lidokain, mepivakain, ve ropivakainde olmamaktadır. Bu bakımdan ropivakain infiltrasyon anesteziğinde, uygulama sonrasında kalıcı duyu hasar oluşmaması için iyi bir tercih olacaktır.(58)

Morris ve arkadaşları prokainin deneysel yara iyileşmesinde kötü etki oluşturduğunu beraberinde adrenal eklenirse bu etkinin daha da arttığını gözlemlemişler. Adrenalinsiz fakat yüksek konsantrasyonda uygulanan prokainin düşük konsantrasyona göre iyileşmeyi olumsuz etkilediğini görmüşlerdir.(55) Bu bulgular çalışmamızla uyumludur.

Bisla ve arkadaşları ise tavşan korneal epitel hücrelerinde 100mcg/ml altında kullanılan lidokainin yara iyileşmesini etkilemediğini, 250 mcg/ml ve daha yüksek konsantrasyonlarda ise doza bağımlı olarak epitel iyileşmesini bozduğunu tesbit etmişlerdir. Ek olarak bu etki korneal sinir hasarı ile birlikte olduğu elektrofizyolojik olarak kanıtlanmıştır.(56) Yine çalışmamızın bu bulguları desteklediğini ve uyumlu olduğunu gördük.

Gümüştekin ve arkadaşları, enflamasyon tesbitinde sintigrafik bir tetkik olan radyoaktif olarak işaretli IgG'nin enflamasyon bölgesinde toplanma miktarını tesbit ederek yara iyileşmesini incelemişlerdir.(50) Çalışmamızda benzer sintigrafik ölçüm metodunu kullandık kontrole ve ropivakain %0,25 konsantrasyona göre % 1 konsantrasyon grubunda anlamlı fark vardı. Bu bulgular, histopatolojik bulgular ile uyumlu olarak görüldü. En düşük konsantrasyon % 0,25 in bile yara iyileşmesinde enflamasyonu geciktirdiği ve konsantrasyon arttıkça enflamasyondaki gecikmenin daha da arttığını tesbit ettik.

Sonuç olarak; ropivakainin infiltrasyon anesteziğinde, farklı konsantrasyonlarının yara iyileşmesi üzerine konsantrasyon arttıkça olumsuz etki gösterdiğini tespit ettik. Bu ajanın postoperatif analjezi yöntemi olarak infiltrasyonu düşünülüyorsa mümkün olan en düşük konsantrasyonda kullanmanın yararlı olacağı fikrine vardık.

ÖZET

Çalışmamız, infiltrasyon anesteziinde kullanılan ropivakainin farklı konsantrasyonda yara iyileşmesi üzerine etkisinin histopatolojik ve sintigrafik olarak araştırılması amacıyla 250 -300 gr ağırlığında 60 dişi sıçan üzerinde gerçekleştirildi. Ketamin ile anestezileri sağlanan sıçanlara 4 cm'lik cilt ve cilt altı kesisi yapıldı. K grubuna (n=15) 3 cc serum fizyolojik, R25 grubuna (n=15) 3 cc % 0,25 Ropivakain, R50 grubuna (n=15) 3 cc % 0.50 Ropivakain, R100 grubuna (n=15) 3 cc % 0,25 Ropivakain preinsizyonel olarak subkütan dokuya enjekte edildi. Cilt yara dudakları karşılıklı gelecek şekilde dikişlerle kapatıldı.

İşlem sonrası 8.günde sakrifiye edilmeden 4 saat öncesinde Tc-99m ile işaretli IgG kuyruk veni yoluyla verildikten sonra 4 saat inkübasyon periyodundan sonra sintigrafik filmleri çekilen hayvanlar anestezi altında sakrifiye edilip yaralarından patolojik inceleme için insizyon hattından 6X2 cm şerit şeklinde biyopsi alındı. Bu alınan örneklerde histopatolojik olarak ödem, PMNL infiltrasyonu, konjesyon, makrofaj, ve fibroblast miktarına bakıldı. Ödem makrofaj ve fibroblast proliferasyonu açısından istatistiksel fark tespit edilmedi. PMNL infiltrasyonu ve konjesyonun konsantrasyon arttıkça geciktiği gözlemlendi ($p \leq 0.05$).

Sonuç olarak; ropivakainin infiltrasyon anesteziinde, farklı konsantrasyonlarının yara iyileşmesi üzerine konsantrasyon arttıkça olumsuz etki gösterdiğini tespit ettik. Bu ajanın postoperatif analjezi yöntemi olarak infiltrasyonu düşünülüyorsa mümkün olan en düşük konsantrasyonda kullanmanın yararlı olacağı fikrine vardık.

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-Leisure S, Difazio C. Ropivacaine: The new local anesthetic. *Seminars in Anesthesia* 1996; 15: 1-9.
- 8-Tetzlaff JE. Ropivacaine. In: Tetzlaff JE. Clinical pharmacology of local anesthetics. Woburn: Butterworth-Heinemann, 2000: 125-132.
- 9-Guyton AJ. Membrane potentials and action potentials. In: Guyton A J. Textbook of medical physiology. 8th ed. Philadelphia: WB Saunders, 1991: 51-66.
- 10-Tetzlaff JE. Physiology of excitable cells. In: Tetzlaff JE. Clinical pharmacology of local anesthetics. Woburn: Butterworth-Heinemann, 2000: 3-8.
- 11-Morgan GE, Mikhail MS. Local anesthetics. In: Morgan GE, Mikhail MS. Clinical anesthesiology. 2 nd ed. Stamford: Appleton & Lange, 1996: 193-200.
- 12-Wildsmith AW. Local anaesthetic agents. In: Aitkenhead AR, Smith G. Textbook of anaesthesia. 3 rd ed. London: Churchill Livingstone, 1998: 227-238.

- 13**-Collins VJ. Local anesthetics. In: Collins VJ. Principles of Anesthesiology. Philadelphia: Lea & Febiger, 1993: 1232-1281.
- 14**-Lofstrom B. Aspects of the pharmacology of local anaesthetic agents. Br J Anaesth 1970;42:194-206.
- 15**-Eappen S, Datta S. Pharmacology of local anesthetics. Seminars in Anesthesia 1998; 17: 10-17.
- 16**-Tetzlaff JE. Organic chemistry of a local anesthetic molecule. In: Tetzlaff JE. Clinical pharmacology of local anesthetics. Woburn: Butterworth-Heinemann, 2000: 9-15.
- 17**-Butterworth JF, Strichartz GR. Molecular mechanisms of local anesthesia: a review. Anesthesiology 1990; 72:711-734.
- 18**-Adriani J, Dalili H. Penetration of local anesthetics through epithelial barriers. Anesth Analg 1971; 50:834-841.
- 19**-Ved SA, Pinosky M, Nicodemus H. Ventricular tachycardia and brief cardiovascular collapse in two infants after caudal anesthesia using a bupivacaine - epinephrine solution. Anesthesiology 1993; 79: 1121-1123.
- 20**-Tetzlaff JE. Ropivacaine. In: Tetzlaff JE. Clinical pharmacology of local anesthetics. Woburn: Butterworth-Heinemann, 2000: 125-131.
- 21**-Reynolds F. Ropivacaine. Anaesthesia 1991; 46: 339-340.
- 22**-Alahuhta S, Rasanen J, Jouppila P. The effects of epidural ropivacaine and bupivacaine for cesarean section on uteroplacental and fetal circulation. Anesthesiology 1995; 83: 23-32.
- 23**-Brown DL, Carpenter RL, Thompson GE. Comparison of 0.5 % ropivacaine and 0.5 % bupivacaine for extradural anesthesia in patients undergoing lower extremity surgery. Anesthesiology 1990; 72: 633-636.
- 24**-Datta S, Camann W, Bader A, Vanderburgh L. Clinical effects and maternal and fetal plasma concentrations of epidural ropivacaine versus bupivacaine for cesarean section. Anesthesiology 1995; 82: 1346-1352.
- 25**-Emanuelsson BMK, Persson J, Aim C. Systemic absorption and block after epidural injection of ropivacaine in healthy volunteers. Anesthesiology 1997;87:1309-1317.
- 26**-Bader AM, Datta S, Flanagan H, Covino BG. Comparison of bupivacaine and ropivacaine-induced conduction blockade in the isolated rabbit vagus nerve. Anesth Analg 1989; 68: 724-727.

- 27-**Oda Y, Fruichi K, Tanaka K. Metabolism of a new anesthetic, ropivacaine, by human hepatic cytochrome P-450. *Anesthesiology* 1995; 82: 214-220.
- 28-**Emanuelsson BMK, Zaric D, Nydahl PA, Axelsson KH. Pharmacokinetics of ropivacaine and bupivacaine during 21 hours of continuous epidural infusion in healthy male volunteers. *Anesth Analg* 1995; 81: 1163-1168.
- 29-**Rutten AJ, Nancarrow C, Mather LE. Hemodynamic and central nervous system effects of intravenous bolus doses of lidocaine, bupivacaine and ropivacaine in sheep. *Anesth Analg* 1989; 69: 291-299.
- 30-**Feldman HS, Covino BG. Comparative systemic toxicity of convulsant and supraconvulsant doses of intravenous ropivacaine, bupivacaine and lidocaine in the conscious dog. *Anesth Analg* 1989; 69: 794-801.
- 31-**Davis NL, de Jong RH. Successful resuscitation following massive bupivacaine overdose. *Anesth Analg* 1982; 61:62-64.
- 32-**Kopacz DJ, Carpenter RL, Mackey DC. Effect of ropivacaine on capillary blood flow in pigs. *Anesthesiology* 1989; 71: 69-1 A.
- 33-**Cederholm I, Akermann B, Evers H. Local analgesic and vascular effects of intradermal ropivacaine and bupivacaine in various concentrations with and without the addition of adrenaline in man. *Acta Anaesthesiol Scand* 1994; 38: 322-327.
- 34-**Johansson B, Glise H, Hallerback B. Preoperative local infiltration with ropivacaine for postoperative pain relief after cholecystectomy. *Anesth Analg* 1994;78:210-214.
- 35-**Kehlet H. Ropivacaine for postoperative pain relief and incisional anesthesia/analgesia. *Am J Anesthesiol* 1997; 24: 26-30.
- 36-**Pettersson N, Emanuelsson BM, Reventlid H, Hahn RG. High-dose ropivacaine wound infiltration for pain relief after inguinal hernia repair. *Reg Anesth Pain Med* 1998; 23: 189-196.
- 37-**Hollmann M, Durieux M. Local anesthetics and the inflammatory response. *Anesthesiology* 2000; 93: 858-875.
- 38-**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.
- 39-**Phillips LG. Wound healing. In: Alberts B. *Surgical basic principles*. United States of America: Garland Inc., 1998: 131-143.

- 40**-Rimback G, Cassuto J, Wallin G, Westlander G. Inhibition of peritonitis by amide local anesthetics. *Anesthesiology* 1988; 69: 881-886.
- 41**-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.
- 42**-Rosenberg PH, Renkonen OV. Antimicrobial activity of bupivacaine and morphine. *Anesthesiology* 1985; 62: 178-179.
- 43**-Pere P, Lindgren L, Vaara M. Poor antibacterial effect of ropivacaine. *Anesthesiology* 1999; 91: 884-886.
- 44**-Navil F. Local anesthetics. In: Ferrante FM. *Postoperative Pain Management*. United States of America: Churchill Livingstone Inc., 1993: 512-550.
- 45**-Nuclear Medicine Resources Manual International Atomic Energy Agency Vienna,20063:77-393.
- 46**-Breedveld FC, van Kroonenburgh MJ, Camps JA, Feitsma HI, Markusse HM, Pauwels EK. Imaging of inflammatory arthritis with technetium-99m-labeled IgG. *J Nucl Med*. 1989 ;30(12):2017-21.
- 47**-Fischman AJ, Solomon HF, Babich JW, Abrams MJ, Callahan RJ, Strauss HW, Rubin RH. Imaging of focal sites of inflammation in rhesus monkeys with 99mTc-labeled human polyclonal IgG. *Nucl Med Biol*. 1994 ;21(1):111-6.
- 48**-Jimenez-Heffernan A, Villanueva JL, Moral A, Rebollo A, Gonzalez FM, Urena M, Lopez-Ruiz JM, Llamas-Elvira JM, Mateo A. Detection of inflammation/infection with human polyclonal immunoglobulin G labelled with 99Tcm. *Br J Radiol*. 1994 ;67(800):770-4
- 49**-Cindas A, Gokce-Kustal Y, Kirth PO, Caner B. Celal Bayar University School of Medicine, Department of Physical Medicine and Rehabilitation, Manisa, Turkey.*Rheumatol Int*. 2001 ;20(2):71-7
- 50**-Gumustekin K, Seven B, Karabulut N, Aktas O, Gursan N, Aslan S, Keles M, Varoglu E, Dane S. Effects of sleep deprivation, nicotine, and selenium on wound healing in rats. *Int J Neurosci*. 2004 ;114(11):1433-42.
- 51**-Vasseur PB, Paul HA, Dybdal N, Crumley L. Effects of local anesthetics on healing of abdominal wounds in rabbits. *Am J Vet Res* 1984; 45:2385-2386.

- 52-**Field CK, Kerstein M. Overview of wound healing in a moist environment. *Am J Surg* 1994; 2S: 167-170.
- 53-**Luostarinen V, Evers H, Lytikainen MT. Antithrombotic effects of lidocaine and related compounds on laser induced microvascular injury. *Acta Anaesth Scand* 1981; 9: 25-28.
- 54-**Nietgen G, Chan C, Durieux M. Inhibition of lysophosphatidate signaling by lidocaine and bupivacaine. *Anesthesiology* 1997; 86: 1112-1119.
- 55-**Morris T, Appleby R. Retardation of wound healing by procaine. *Br J Surg* 1980;67:391-395.
- 56-**Morris T, Tracey J. Lignocaine: Its effects on wound healing. *Br J Surg* 1977;64:902-905.
- 57-**Sakuragi T, Ishino H, Dan K. Bactericidal activity of 0.5 % bupivacaine with preservatives on microorganisms in the human skin flora. *Reg Anesth PainMed*1997;22: 178-184.
- 58-**C.J. Park¹, S.A. Park¹, T.G. Yoon²,S.J. Lee³, K.W. Yum¹, and H.J. Kim. Bupivacaine Induces Apoptosis via ROS in the Schwann Cell Line *J Dent Res* 2005 84(9):852-857
- 59-** Bisla K, Tanelian DL Concentration-dependent effects of lidocaine on corneal epithelial wound healing. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1992 ;33(11):3029-33.