



**T.C.
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı**

**CANLI KARACİĞER VERİCİLERİNDE BUPİVAKAİN İLE
YAPILAN TRANSVERSUS ABDOMİNİS PLAN BLOĞUN
ANTIİNFLAMATUAR ETKİSİ**

**Tıpta Uzmanlık Tezi
Dr. Mehmet Rıdvan Yalın**

**Tez Danışmanı
Prof. Dr. Mehmet Ali Erdoğan**

MALATYA- 2019



**T.C.
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı**

**CANLI KARACİĞER VERİCİLERİNDE BUPİVAKAİN İLE
YAPILAN TRANSVERSUS ABDOMİNİS PLAN BLOĞUN
ANTIİNFLAMATUAR ETKİSİ**

**Tıpta Uzmanlık Tezi
Dr. Mehmet Rıdvan Yalın**

**Tez Danışmanı
Prof. Dr. Mehmet Ali Erdoğan**

MALATYA- 2019

İÇİNDEKİLER

ÖZET	iii
ABSTRACT.....	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR	xi
ŞEKİLLER.....	xiv
TABLolar	xvi
1. GİRİŞ.....	1
2.GENEL BİLGİLER	4
2.1. Lokal Anestezikler	4
2.1.1. Tarihçe	4
2.1.2. Lokal Anesteziklerin Temel Farmakolojisi	5
2.1.3. Periferik Sinirin Anatomisi.....	8
2.1.4. Farmakokinetik.....	9
2.1.5. Lokal Anesteziklerin Klinik Farmakolojisi	11
2.2. İnflamasyon.....	16
2.2.1. Tarihçe	18
2.2.2. Akut İnflamasyon	18
2.2.3. İnflamasyonun Kimyasal Mediyatörleri	21
2.2.4. Antiinflamatuar Mekanizma	29
2.2.5. Kronik İnflamasyon.....	30

3. MATERYAL ve METOT.....	31
3.1. Kullanılan Cihaz ve Kimyasal Maddeler	33
3.2. Yöntemler.....	35
3.2.1. Çözeltilerin Hazırlanması	35
3.2.2. Analiz.....	37
3.3. İstatistiksel Analiz	40
4. BULGULAR.....	41
5. TARTIŞMA	50
6. SONUÇ.....	56
KAYNAKLAR.....	57

TEŞEKKÜRLER

Bu tez, İnönü Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon birimi tarafından 2018-911 proje numarası ile desteklenmiştir. Projemize verdikleri maddi destek için İnönü Üniversitesi Bilimsel Araştırma projeleri Koordinasyon Birimi'ne teşekkür ederiz.

İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı'nda Araştırma Görevlisi olarak çalıştığım süre içinde yardımlarını esirgemeyen Anabilim Dalı Başkanım Sayın **Prof. Dr. Mahmut DURMUŞ**'a, bu süreçte eğitimime destek olan bilgilerini ve becerilerini aktaran bölümümüzün değerli hocalarına, hayatım boyunca hep yanımda olan **AİLEME**, yükümü paylaşan değerli eşim **ZERİBAN**'a, çok sevdiğim oğlum **FURKAN**'a sonsuz **TEŞEKKÜRLERİMİ** sunarım.

ÖZET

CANLI KARACİĞER VERİCİLERİNDE BUPİVAKAİN İLE YAPILAN TRANSVERSUS ABDOMİNİS PLAN BLOĞUN ANTIİNFLAMATUAR ETKİSİ

Amaç: Son evre karaciğer (KC) yetmezliğinin tek tedavisi KC naklidir. Organ ihtiyacının kadavradan yeterli sayıda karşılanamaması canlı vericili organ nakillerine ilgiyi arttırmıştır. Canlı organ vericileri; sağlık problemi olmayan, anestezi ve cerrahi sonrasında hızlı iyileşme beklentileri olan, ameliyat sonrası ağrı için düşük toleranslı bireylerdir.

Bir periferik sinir bloğu olan, transversus abdominus plane bloğunun (karın duvarı bloğu, TAP blok); canlı karaciğer vericilerinde genel anestezi ile kombine edildiğinde, perioperatif ve postoperatif opioid tüketimini önemli ölçüde azalttığı, daha kısa derlenme zamanı sağladığı, hastanede kalış süresini kısalttığı gösterilmiştir.

Cerrahi ile oluşan doku hasarı, ağrı ve anesteziye bağlı olarak, immünolojik, metabolik ve endokrin reaksiyonlar oluşturur. Lokal anestezikler ve analjezik adjuvanları kullanan rejyonel blok tekniklerinin cerrahi hasarın yol açtığı hem lokal hem de sistemik inflamatuvar reaksiyonu modüle ettiği gösterilmiştir. Sitokinler, cerrahi sonrasında hiperaljeziyi de içeren lokal ve sistemik inflamatuvar cevabın önemli mediyatörleridir. Sitokinler yara iyileşmesinde ve homeostazın restorasyonunda vazgeçilmez olmakla birlikte, genellikle proinflamatuvar veya antiinflamatuvar sitokinlerin aşırı aktivitesi konağa zarar verir. Preemptif epidural analjezi, periferik sinir bloğu ve torasik epidural analjezi gibi uygulamalar ile postoperatif ağrının ve proinflamatuvar sitokinlerin azaltıldığı gösterilmiştir. Litaratür incelemesinde canlı karaciğer vericilerinde TAP bloğun antiinflamatuvar sitokinler üzerine olan etkisi gösterilmemiştir. Bu çalışmadaki amacımız canlı karaciğer vericilerinde bupivakine ile yapılan TAP bloğun antiinflamatuvar cevaba etkisini incelemektir.

Materyal ve Metot: Bu prospektif klinik çalışma, sağ hepatektomi cerrahisi planlanan 18-65 yaş, ASA skoru I-II, 72 karaciğer nakli vericisinde yapıldı. Premedikasyon verilmeyen olgulara operasyon odasına alındıktan sonra bispektral indeks (BİS) ve standart anestezi monitörizasyonu uygulandı. Periferik damar yolu açılarak preoperatif sitokin ve bupivakain ölçümleri için kan örnekleri alındı. Olgulara 2-3 mg/kg propofol ve 1 mg/kg fentanil ile anestezi indüksiyonu yapıldı. Kas gevşemesi 0,6 mg/kg rokuronyum ile sağlandı. Arteriyel kanül takılarak çalışma süresince kan örnekleri alındı ve invaziv arteriyel kan basıncı monitörizasyonu yapıldı. Standart genel anestezi uygulanan olgular Grup 1, standart genel anestezi uygulandıktan sonra TAP blok yapılan olgular ise Grup 2 olarak belirlendi. Tüm TAP bloklar indüksiyondan hemen sonra cerrahi insizyondan hemen önce aynı şekilde yapıldı. Blok 22 G 80 mm iğne ile in-plane olarak uygulandı ve 20 mL' lik 2 adet enjektöre hazırlanan 1,5 mg/kg %0,5'lik bupivakain+serum fizyolojikle lokal anestetik bilateral karın duvarına uygulandı.

Sitokin ölçümü için; her iki olgu grubundan operasyonda önce (preop), TAP blok yapıldıktan 30 dakika sonra (30.dk), operasyonun 2.saatinde (2. saat), operasyon başladıktan 6 saat sonra (6. saat) ve postoperatif 24. saatte (24. saat) kan örnekleri alındı.

Bu çalışmamın birincil amacı TAP bloğun inflamatuvar cevap üzerine etkisini sitokin düzeyi ile incelemektir. İkincil amacımız ise TAP blok uygulanan olguların plazma bupivakinin konsantrasyonlarını belirlemek ve plazma bupivakan düzeyi ile sitokin seviyesi arasında ilişkinin olup olmadığını araştırmaktır.

Olguların serum IL-1 β , IL-6 ve TNF- α düzeyleri enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) kullanılarak belirlendi. Plazmadaki Bupivakain derişimler, İÜ Eczacılık Fakültesi Analitik Kimya Anabilim Dalı araştırma laboratuvarında HPLC yöntemi kullanılarak ölçüldü.

Bulgular: Grupların demografik verileri benzerdi. Grup 1 sitokin düzeyleri Grup 2 sitokin düzeyleri ile karşılaştırıldığında aralarında fark gözlenmedi.

Grup 1'in sitokin düzeyleri grup içinde değerlendirildiğinde; IL-1 preop değeri ile 30.dk, 2.saat, 6.saat ve 24 saat arasında fark olduğu görüldü. IL-6 preoperatif sitokin düzeyi diğer ölçüm periyotlarının sitokin değerleri ile karşılaştırıldığında, 30. dk'daki sitokin değeri hariç anlamlı fark görüldü. Preoperatif TNF- α değeri diğer ölçüm periyotlarıyla karşılaştırıldığında aralarında fark olduğu görüldü.

Grup 2'nin sitokin düzeylerinin grup içi karşılaştırılmasında; preoperatif IL-1 düzeyleri ile diğer ölçüm periyotları arasında anlamlı fark vardı (2. saat ölçümü hariç). Preoperatif IL-6 değeri diğer tüm ölçüm periyotları ile karşılaştırıldığında fark gözlendi (30. dk IL-6 hariç). Preoperatif TNF- α düzeyi diğer ölçüm periyotlarıyla karşılaştırıldığında tüm periyotlarla arasında fark olduğu görüldü.

Plazma bupivakain ile eş zamanlı incelenen sitokin düzeylerinin korelasyonları şu şekilde idi. 30. dakikadaki bupivakain ile 30. dk sitokin düzeyleri arasında bir korelasyon görölmedi.

2. saatte ölçülen bupivakain düzeyi ile 2.saat IL-1 ve IL-6 düzeyleri arasında pozitif yönde orta derecede anlamlı bir korelasyon vardı. Ancak TNF- α arasında korelasyon görölmedi.

6. saatte ölçülen bupivakain ile 6. saate ölçülen IL-1, IL-6 ve TNF- α değerleri arasında pozitif yönde hafif düzeyde bir korelasyon gözlendi.

24. saatte ölçülen bupivakin ile 24. saatteki IL-1, IL-6 ve TNF- α düzeyleri arasında pozitif yönde orta derecede anlamlı bir korelasyon vardı.

Bupivakainin tüm ölçümlerindeki konsatrasyonlarının lokal anesteziğin toksik doz seviyesinin altında olduğu görüldü.

Sonuç: Sağ hepatektomi yapılan canlı karaciğer vericilerinde bupivakain ile uygulanan TAP bloğun inflamatuvar endokrin cevaba (sitokin düzeyine) etkisinin olmadığı görüldü. Ayrıca bu çalışma ile canlı karaciğer vericilerinde TAP blok sonrasında plazma bupivakain düzeyileri ilk defa ortaya konulmuş oldu.

Anahtar Kelimeler: Canlı karaciğer vericileri, Bupivakain, Transversus abdominis plan bloğu, İnflamasyon, IL-1 β , IL-6 ve TNF- α

ABSTRACT

ANTIINFLAMMATORY EFFECT OF BUPIVACAINE TRANSVERSUS ABDOMINIS PLAN BLOCK IN LIVE LIVER DONORS

Aim: The liver transplantation is the only treatment for end-stage liver failure. Lack of sufficient organs from the cadaver to meet the organ needs has increased the interest in a live organ donor transplantation. Live organ donors; who are without any health problems are low-tolerance individuals for postoperative pain, expecting rapid recovery after anesthesia and surgery.

A peripheral nerve block, transversus abdominus plane block (TAP block); When combined with general anesthesia in live liver donors, it has been shown to significantly reduce perioperative and postoperative opioid consumption, provide shorter recovery time and shorten hospital stay.

Immunological, metabolic and endocrine reactions occur due to tissue damage, pain and anesthesia caused by surgery. It has been shown that regional block techniques using local anesthetics and analgesic adjuvants modulate both local and systemic inflammatory reactions caused by surgical injury. Cytokines are important mediators of local and systemic inflammatory response including hyperalgesia after surgery. Cytokines are indispensable for wound healing and restoration of homeostasis, but usually the overactivity of either proinflammatory or anti-inflammatory cytokines damages the host. With Preemptive epidural analgesia, peripheral nerve block and thoracic epidural analgesia; postoperative pain and proinflammatory cytokines have been reduced. In literature, the effect of TAP block on anti-

inflammatory cytokines in live liver donors was not shown. The aim of this study was to investigate the effect of bupivacaine TAP block on anti-inflammatory response in live liver donors.

Materials and Methods: This prospective clinical study was performed in 72 liver transplant donors aged 18-65 years, ASA score I-II, scheduled for right hepatectomy surgery. For Patients without premedication, after being taken to operating room bispectral index (BIS) and standard anesthesia monitoring were performed. Peripheral vascular access was opened and blood samples were taken for preoperative cytokine and bupivacaine measurements. Anesthesia was induced with 2-3 mg / kg propofol and 1mg / kg fentanyl. Muscle relaxation was achieved with 0,6 mg / kg rocuronium. Arterial cannula was inserted and blood samples were taken during the study and invasive arterial blood pressure was performed. The patients who underwent standard general anesthesia were determined as Group 1, and those who underwent TAP block after standard general anesthesia were determined as Group 2. All TAP blocks were performed immediately after induction and just before the surgical incision. The block was applied in-plane with a 22 G 80 mm needle and 1,5 mg / kg 0,5% bupivacaine + saline was injected into the abdominal wall bilaterally with 2 mL of 20 mL injectors.

For cytokine measurement; preoperatively, 30 minutes after TAP block (30 minutes), 2nd hour (2nd hour), 6th hour (6th hour) and 24th hour postoperatively (24 hours) blood samples were taken.

The primary aim of this study was to investigate the effect of TAP block on the inflammatory response by cytokine level. The secondary aim of this study was to determine the plasma bupivacaine concentrations in patients undergoing TAP block and to investigate the relationship between plasma bupivacaine level and cytokine levels.

Serum IL-1 β , IL-6 and TNF- α levels were determined by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). Bupivacaine concentrations in plasma were measured using HPLC method in IU Faculty of Pharmacy Department of Analytical Chemistry.

Results: Demographic data of the groups were similar. There was no difference between Group 1 cytokine levels and Group 2 cytokine levels.

When the cytokine levels of Group 1 were evaluated within the group; There was a difference between IL-1 preop value, 30th minute, 2nd hour, 6th hour and 24 hours. When IL-6 preoperative cytokine level was compared with the cytokine values of other measurement periods, a significant difference was observed except the cytokine value at 30 min. Preoperative TNF- α values were found to be different when compared with other measurement periods.

In the comparison of cytokine levels of Group 2; There was a significant difference between preoperative IL-1 levels and other measurement periods (except the 2nd hour measurement). The preoperative IL-6 value was different compared to all other measurement periods (except 30 min IL-6). When preoperative TNF- α levels were compared with the other measurement periods, there was a difference between all periods.

The correlations of cytokine levels studied simultaneously with plasma bupivacaine were as follows. There was no correlation between bupivacaine at 30 minutes and cytokine levels at 30 minutes.

There was a moderate positive correlation between bupivacaine levels measured at 2 hours and IL-1 and IL-6 levels at 2 hours. However, there was no correlation between TNF- α .

There was a slight positive correlation between bupivacaine measured at 6 h and IL-1, IL-6 and TNF- α measured at 6 h.

There was a positive moderate correlation between bupivacaine measured at 24 h and IL-1, IL-6 and TNF- α levels at 24 h.

Concentrations of bupivacaine in all measures were found to be below the toxic dose level of local anesthesia.

Conclusion: It was observed that bupivacaine-administered TAP block had no effect on inflammatory endocrine response (cytokine level) in live liver donors undergoing right hepatectomy. In addition, plasma bupivacaine levels were demonstrated for the first time after TAP block in live liver donors.

Keywords: Live liver donors, Bupivacaine, Transversus abdominis plan block, Inflammation, IL-1, IL-6, TNF- α

SİMGELER VE KISALTMALAR

TAP blok	: Transversus Abdominis Plan blok
TNF-α	: Tümör nekrozis faktör-alfa
IL-1	: Interleukin-1
IL-6	: Interleukin 6
Stnfr	: Soluble tumor necrosis factor receptors
IL-1Ra	: Interleukin-1 receptor antagonist
sTNF-R1	: TNF çözünür reseptörü 1
PABA	: Benzokain p-aminobenzoik asite
PaCO₂	: Arteriyel karbondioksit parsiyel basınçların
ESM	: Ekstrasellüler matriksin
NK	: Natural killer hücreleri
TLR	: Toll-benzeri reseptörler
ROT	: Reaktif oksijen türevleri
TAF	: Trombosit Aktive Edici Faktör
GF	: Büyüme faktörleri
NO	: Nitrik oksit
COX	: Siklooksijenaz

CYP	: Sitokrom p-450
LOX	: Lipooksijenaz
PGG₂	: Prostaglandin G ₂
PGI₂	: Prostrasiklin
TXA₂	: Tromboksan A ₂
5-HPETE	: 5-hydroperoxyeicosatetraenoic acid
5-HETE	: 5-Hydroxyeicosatetraenoic acid
GM-CSF	: Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor
NOS	: Nitrik oksit sentaz
MAK	: Membran atak kompleksi
MBL	: Mannoza bağlayıcı lektin
MASP	: Mannan ilişkili serin proteazlar
AIDS	: Acquired Immune Deficiency Syndrome
ASA skoru	: American Society of Anesthesiologists skoru
BİS	: Bispektral indeks
MAC	: Minimum alveolar concentration
USG	: Ultrasonografi
EOK	: Eksternal oblik kas

İOK	: internal oblik kas
TAK	: Transversus abdominus kasının
ELISA	: Enzyme-linked immunosorbent assay
HPLC	: Yüksek Performanslı Sıvı Kromatografisi
UV-DAD	: Ultraviole-Fotodiyot Array Dedektörü
CRP	: C-reaktif protein
SOFA Skoru	: Sequential Organ Failure Assessment Score
LA	: Lokal anestezi
KC	: Karaciğer
ng/l	: Nanogram/litre
dk	: Dakika
µg/kg/dk	: Mikrogram/kilogram/dakika
mg/L	: Miligram/litre
µg/ml	: Mikrogram/mililitre
İV	: İntravenöz

ŞEKİLLER

- Şekil 3.1.** HPLC cihazı ve ekipmanları
- Şekil 3.2.** Bupivakain standart kalibrasyon grafiği mekanizması
- Şekil 3.3.** Bir bireye (28) ait ve farklı zamanlarda alınan plazma örneklerinde bupivakain kromatogramı
- Şekil 3.4.** Bir bireye (40) ait ve farklı zamanlarda alınan plazma örneklerinde bupivakain kromatogramı
- Şekil 3.5.** Bir bireye (57) ait ve farklı zamanlarda alınan plazma örneklerinde bupivakain kromatogramı
- Şeki 4.1.** Grup 2 plazma bupivakin düzeyleri
- Şeki 4.2.** Grup 2 bireysel plazma bupivakin düzeyleri
- Şekil 4.3.** Grup 1 ve Grup 2 arasındaki IL-1 düzeyi farkı
- Şekil 4.4.** Grup 1 ve Grup 2 arasındaki IL-6 düzeyi farkı
- Şekil 4.5.** Grup 1 ve Grup 2 arasındaki TNF- α düzeyi farkı
- Şekil 4.6.** Grup 1'in IL-1 düzeyleri
- Şekil 4.7.** Grup 1'in IL-6 düzeyleri
- Şekil 4.8.** Grup 1'in TNF- α düzeyleri
- Şekil 4.9.** Grup 2'in IL-1 düzeyleri

Şekil 4.10. Grup 2'in IL-6 düzeyleri

Şekil 4.11. Grup 2'in TNF- α düzeyleri



TABLÖLAR

Tablo 3.1. HPLC ile Bupivakain tayininde uygulanan gradient program

Tablo 4.1. Demografik veriler



1. GİRİŞ

Artan organ ihtiyacı ve bu organ ihtiyacının kadavradan yeterli organ bağışıyla sağlanamaması; canlı vericili organ nakillerini yüksek oranlara ulaştırmıştır. Canlı organ vericileri; herhangi bir sağlık problemi olmayan sadece başka bireylerin sağlığına kavuşması için organ bağışlayan, anestezi ve cerrahi sonrasında hızlı iyileşme beklentileri olan, ameliyat sonrası (postoperatif) ağrı için düşük toleranslı bireylerdir (1).

Periferik sinir bloklarından biri olan, Transversus Abdominis Plan (TAP) blok; postoperatif analjezide multimodel analjezinin bir parçası olarak kullanıldığında, birçok abdominal cerrahi tipinde güvenli olduğu, analjezi sağladığı, postoperatif opioid ihtiyacını, bulantı ve kusmayı azalttığı bildirilmiştir. Ayrıca daha önce yapığımız iki çalışmamızda da; canlı karaciğer vericileride subkostal TAP bloğun genel anestezi ile kombine edilmesiyle, perioperatif ve postoperatif opioid tüketimini önemli ölçüde azalttığı, daha kısa derlenme zamanı sağladığı, hastanede kalış süresini kısalttığı gösterildi (2,3).

Tüm perioperatif ve postoperatif dönemlerde; cerrahi ile oluşan doku hasarı, ağrı ve anesteziye bağılı olarak, immünolojik metabolik ve endokrin reaksiyonlar oluşur. Bu reaksiyonların ciddiyetine bağılı olarak; enfeksiyon, yara iyileşmesinde gecikme, sistemik inflamatuvar yanıt sendromu ve çoklu organ yetmezliğine kadar değışen etkilere görülebilir. Deneysel çalışmalar lokal anestezikler ve analjezik adjuvanları kullanan rejyonel blok tekniklerinin cerrahi hasarın yol açtığı hem lokal hem de sistemik inflamatuvar reaksiyonu modüle ettiğini göstermiştir. Lokal anesteziklerin anti-inflamatuvar etkileri nosiseptif iletimin kesilmesi ile birlikte (nörojenik inflamasyonu azaltma) sodyum kanalları blokajından bağımsız olarak intrinsek anti-inflamatuvar özelliklerine (immun hücreleri üzerinde direkt etki) bağılıdır (4).

Sitokinler, cerrahi sonrasında hiperaljeziyi de içeren lokal ve sistemik inflamatuvar cevabın önemli mediyatörleridir. Sitokinler yara iyileşmesinde ve homeostazın restorasyonunda vazgeçilmez olmakla birlikte, genellikle ya proinflamatuvar ya da antiinflamatuvar sitokinleri aşırı aktivitesi konağa zarar verir. Tümör nekrozis faktör-alfa (TNF- α) ve Interleukin-1 (IL-1), bağırsak dâhil hemen hemen tüm hücrelerden ve dokulardan üretilen Interleukin 6 (IL-6)'nın güçlü indükleyicileridir. Yaralanmadan sonra, dolaşımdaki IL-6 seviyeleri 60 dakikada tespit edilebilir, 4. ile 6. saat arasında zirve yapar ve 10 gün boyunca devam edebilir. Dolaşımdaki IL-6 seviyeleri, cerrahi işlemin süresinden daha çok, bir ameliyat sırasındaki doku zedelenmesi derecesi ile orantılıdır. Son kanıtlar IL-6'ın, hem proinflamatuvar hem de antiinflamatuvar bir role sahip olduğunu göstermiştir. IL-6, yaralanma ve iyileşme sırasındaki hepatik akut faz yanıtının önemli bir aracıdır. Ayrıca IL-6 soluble Tumor Necrosis Factor Receptors (sTNFR)'lerin ve Interleukin-1 receptor antagonist (IL-1Ra)'nın salınmasını teşvik ederken TNF- α ve IL-1 aktivitesini hafifleterek yaralanma sırasında anti-enflamatuvar özellikler özellik göstermektedir.

Son yıllarda yapılan araştırmalar, proinflamatuvar (TNF- α , IL-6, IL-1 β , IL-2) ve antiinflamatuvar (IL-1ra, IL-4, IL-10, IL-13, TGF- β , TNF çözünür reseptörü 1 [sTNF-R1]) sitokinlerin plazma konsantrasyonlarının ameliyat sonrasında ölçülmesi sistemik inflamatuvar yanıtı belirlemede yardımcı olduğu bildirmiştir. Özellikle, plazma IL-6 konsantrasyonu cerrahinin ciddiyeti ile korelasyon göstermektedir ve postoperatif iyileşmeyi öngörebilir. Preemptif epidural analjezi, periferik sinir bloğu ve torasik epidural analjezi gibi uygulamaları ile; postoperatif ağrının ve proinflamatuvar sitokinlerin azaltıldığı gösterilmiştir (5-7). Litaratür incelemesinde canlı karaciğer vericilerinde TAP bloğun antiinflamatuvar sitokinler üzerine olan etkisi gösterilmemiştir. Bu çalışmadaki

amacımız canlı karaciğer vericilerinde bupivakine ile yapılan TAP bloğun antinflamatuar cevaba etkisini incelemektir.



2.GENEL BİLGİLER

2.1. Lokal Anestezikler

Lokal anestezikler; sinirsel iletiyi bloke ederek vücudun belirli bir bölgesinde duyuusal, motor ve otonomik fonksiyonların geçici kaybına yol açan kimyasal ajanlardır. Lokal anestezik ilaçlar yeterli konsantrasyonda uygulandığında sinir ve kas membranlarında elektriksel uyarının iletimini engelleyerek bunu başarır. Duyu kaybı afferent nöral akışın, impuls üretimi veya ilerlemesinin inhibisyonu sonucu oluşur. Sistemik olarak uygulanan lokal anestezikler merkezi ve periferik sinir sisteminde ve kalbin özelleşmiş ileti sisteminde impulsların iletiminde değişikliklere neden oldukları gibi kardiyak, iskelet ve düz kasların fonksiyonlarında etkiler. Kas paralizi ve somatik veya viseral reflekslerin süpresyonu gibi bazı diğer fizyolojik değişikliklerin görülmesine neden olabilirler. Lokal anestezikler yaygın olarak anestezi ve analjezi alanında kullanılır. Ancak bu ajanların aritmi, travmaya refleks yanıtı önleme ve kronik ağrı tedavisinde de yerleri vardır. Lokal anestezikler topikal uygulama ile periferik sinir uçlarının ve büyük sinir gövdelerinin yakınına verilerek veya epidural, subaraknoid alanlara enjekte edilerek vücudun değişik birçok noktasında duyuyu ortadan kaldırabilir (8).

2.1.1. Tarihçe

Lokal anesteziklerin tarihçesi kokain ile başlar ve tarihsel gelişim sürecinde daha etkin ve güvenli yan etki profiline sahip ajan gereksinimi birçok yeni molekül geliştirilmesinde itekleyici faktör olmuştur. Kokain; erythroxylum coca bitkisinin yapraklarında elde edilir. Nöroanatomist olan Sigmound Freud bu maddenin ağız çevresinde ve dilde hissizlik etkisini fark ederek ameliyatlarda kullanılabileceğini düşünen ilk araştırmacı olmuştur (9). Fakat Karl Koller kokaini bir solüsyon haline getiren ve 1884 yılında bilimsel bir toplantıda gözde lokal anestezik olarak ilk kullanan kişidir.

Sonraki yıllarda kokainin sistemik yan etkileri ve bağımlılık yapma potansiyeli nedeniyle 1905'te prokain üretilmiştir. Takip eden yıllar içerisinde de yeni lokal anesteziikler sentezlenmiştir (10).

2.1.2. Lokal Anesteziiklerin Temel Farmakolojisi

Lokal anesteziiklerin büyük kısmı, aromatik halka gibi bir lipofilik grup, bir ara zincir ve tersiyer amin gibi iyonize olabilen bir gruptan oluşur. Bu ara zincir ester ve veya amid bağı ile iyonize olabilen gruba bağlıdır. Stereo kimyasal konfigürasyonlar ile stereo izomerlerin güçlerinde farklılıklar moleküllerin genel fiziksel özellikleriyle birlikte görülebilir. Amid bağları ester bağlarına göre hidrolize daha az eğilimli oldukları için genellikle amid grubunun etki süreleri daha uzundur.

Aromatik halka üzerinde ve tersiyer amin üzerinde veya yanında bulunan alkilin boyutuna bağlı olarak lokal anesteziiklerin lipofilik veya hidrofilik karakteri etkilenir. Bileşiğin lipofilitesi onun membran lipitleri ile etkileşimini ifade eder (11). Alkil boyutunun arttırılması ile hidrofobik yapısı daha fazla olan bileşikler elde edilir. Bu ajanlar daha potent ve daha uzun etki süresine sahiptirler (12). Stabilite ve çözünürlüğün arttırılması için genellikle tuzlar halinde kullanılan lokal anesteziikler zayıf baz yapısındadırlar. Solüsyon içerisindeki lokal anesteziikler yükü katyonik (BH⁺) formlar ile bazik (B) elektriksel olarak yüksüz kısımlar arasında kimyasal dengeye ulaşma eğilimindedir. Solüsyondaki lokal anesteziik baz konsantrasyonu her ilaç için ayrı spesifik hidrojen iyon konsantrasyonlarında, pozitif yüklü katyon konsantrasyonuna eşittir. Bu hidrojen iyon konsantrasyonu pKa olarak ifade edilir ve Henderson-Hasselach denkleminde vücut sıvılarının pH'ları ile beraber gösterilir.

$$pKa = pH - \log [baz] / [konjuge asit]$$

Bileşiklerin yüklü veya yüksüz şekilde kalma eğilimini belirlemede pKa çok önemlidir. Belirli bir pH'da değişmemiş şekillerin yüzdesi arttıkça pKa düşer. Yüklü katyonik şekil fizyolojik pH'da yüksek yüzdeyi oluşturacaktır, çünkü lokal anesteziğin çoğunun pKa'sı 7,5-9 arasındadır. Lokal anesteziğinden pKa değerleri fizyolojik pH'ya yakın olanlar sinir hücresi membranını kolayca geçebilen daha yüksek bir noniyonize baz fraksiyonuna ve genellikle daha hızlı etki başlangıcına sahiptirler. Lokal anesteziğin etkisini göstermek için bağlandığı reseptör bölgesi sodyum kanalının iç yüzeyindedir. Anesteziğin yüklü şeklinin biyolojik membranlardan geçişi zayıf olduğu için değişmemiş şekil hücre penetrasyonu açısından önemlidir. Lokal anesteziğin molekülü Na kanallarının sitoplazmik tarafına ulaşınca yüklü katyonlar Na kanallarına daha istekli (noniyonize bazdan daha çok) bağlanırlar, böylelikle klinik etki ortaya çıkar. İlaç aynı zamanda hidrofobik yolla ile reseptöre lateral yolla oluşabilir (8).

Lokal anesteziğin iyonize ve noniyonize formlarının, önemli klinik sonuçları vardır. Bu ilaçlar ticari olarak suda çözünabilir hidroklorid tuzlar (pH 6-7) olarak hazırlanır. Epinefrin alkali ortamda stabil değildir, bu nedenle ticari epinefrinli lokal anesteziğin solüsyonları, epinefrinsiz solüsyonlara göre daha da asidiktir (pH 4-5). Bunun bir sonuç olarak ticari olarak hazırlanmış epinefrin içeren preparatlarda serbest baz konsantrasyonu daha düşük olabilir ve kullanım sırasında klinisyen tarafından epinefrin eklendiğinde daha yavaş bir etki başlangıç süresine görülebilir, lokal anesteziğin asidik dokuya (örneğin enfeksiyon) uygulanırsa baz/katyon oranı küçülür ve etki başlama süresi aynı şekilde gecikir. Anesteziğin solüsyonlarının sodyum bikarbonat (örn. her 10 mL lokal anesteziğin için 1 mL %8.4 sodyum bikarbonat) ile alkalize edilmesi serbest baz formunu arttırarak etki başlama süresini kısaltır, bloğun kalitesini arttır ve süresini uzattır. Ayrıca, alkalinizasyon subkutan enjeksiyon sırasındaki ağrıyı da azaltabilir.

Etki süresi potens ve yağda çözünürlükle ilişkilidir ve yüksek yağda çözünürlüğü olan lokal anestetikler daha uzun etki süresine sahiptir. Lokal anesteziğin yağda çözünürlüğü plazma proteinlerine bağlanma ile ilişkilidir ve lokal anesteziğin daha çok alfa 1-asit glikoprotein olmak üzere daha az oranda da albümin tarafından bağlanır. Lokal anestezide arzu edilen motor fonksiyondan daha ziyade duyuşal diferansiyel bloktur. Ancak, duyuşal sinirler için sadece bupivakain ve ropivakain bir miktar seçicilik gösterir. Cerrahi anestezi için gereken konsantrasyonlarda çoğu zaman bir miktar motor blokaj da vardır (13).

Lokal Anesteziğin Sınıflandırılması

A) Esterler

- Kokain
- Prokain
- Klorprokain
- Tetrakain

B) Amidler

- Lidokain
- Prilokain
- Etidokain
- Mepivakain
- Ropivakain
- Artikain
- Bupivakain
- Levobupivakain

Bupivakain:

Kardiyotoksik etkisine bağlı endişeler nedeniyle bupivakain periferik anestezi ve postoperatif ağrı kontrolünde analjezi süresini uzatmak için düşük konsantrasyonlarda kullanılır (8). Cerrahi insizyondan sonra infiltrasyon anesteziğinde kullanımında yaygınlaşmaktadır. Doğum ağrısının epidural infüzyonları içinde tercih edilmektedir. Bupivakain uzun etkili bir lokal anesteziktir ve bu etkisi epinefrin eklenmesiyle daha da uzatılabilir. Ancak, günöbirlik veya poliklinik girişimleri için bupivakain kullanılması uygun değildir. Uzun etkisi nedeniyle ayılma ve eve dönüşü geciktirebilir (14).

2.1.3. Periferik Sinirin Anatomisi

Periferik bir sinirin en dışında sinirin tamamını saran epinöryum tabakası bulunmaktadır. Epinöryumun altında bulunan fasiküller de gruplar halinde motor ve duysal aksonlar bulunur. Endonöryum fasikölün içinde aksonların arasındaki bağ dokusuna verilen addır. Periferik nöronun içerisinde kanın taşınmasını sağlayan kapiller damar sistemi olarak vasa nervorum bulunur.

Periferik sinirlerler hücre gövdesi ve aksondan oluşmaktadır. Hızlı iletimi olan sinir liflerinde iletim fonksiyonunda miyelin görev alır. Bu miyelin kılıf schwann hücrelerinin akson çevresinde kıvrılması ile oluşmaktadır. Sinir hücrelerinin miyelin sargılarının arasında ranvier düğümü denilen aralık bulunmaktadır. Akson çapı arttıkça düğümler arası mesafe uzar ve miyelin tabakası kalınlaşır. İmpuls oluşmasına ve yayılmasına yardım eden sodyum kanalları, miyelinli fibrillerin ranvier düğümlerinde yüksek konsantrasyonda bulur, ancak miyelinsiz liflerin tüm aksonu boyunca dağılmış olarak bulur. Sitoplazma ve hücre membranı arasında büyük bir dinamik etkileşim vardır. Lokal anesteziklerin sodyum kanalını bloke eden özelliği üzerinde odaklanılsa da,

hücrenin sinyal iletim aktivitelerini ve metabolik aktivitelerini de içeren birçok diğer aktivitelerini inhibe eden özelliğinin bulunduğu bilinmelidir (15).

Hücrenin içi ile hücre dışı arasında potansiyel farkın oluşumuna sinir hücresinin yarı geçirgen membranı sebep olmaktadır. Aksonun membranı sodyum iyonlarına karşı geçirgen olmamaktadır. Sodyum iyon transferi membrandaki aktif Sodyum-Potasyum pompası yoluyla gerçekleşir. Bu pompa sayesinde, hücre içinde yüksek potasyum (K^+) iyonu ve diğer anyonlar yoğun olarak bulunurken, düşük yoğunlukta da sodyum (Na^+) ile klor (Cl^-) iyonu sağlanmış olur. Zarın denge durumundaki potansiyeli farkı 60 ve 90 mV arasındadır. Zar elektriksel bir uyarı ile uyarıldığında, depolarizasyon oluşur. Zardaki Na^+ kanallarının Na^+ geçirgenliği artar ve zar potansiyeli +30mV'a ulaşır, böylelikle aksiyon potansiyeli açığa çıkar. Aksiyon potansiyeli sinir kılıfı boyunca yayılım göstermektedir. Miyelinsiz sinirlerde aksiyon potansiyeli zar boyunca kesintisiz yayılım gösterirken, miyelinli sinir liflerinde depolarizasyon sadece ranvier düğümlerinde oluşmakta ve akım bir düğümden diğer düğüme sıçrayarak ilerletilmektedir. Miyelinli lifler bu sıçrayıcı iletim yoluyla uyarıyı çok daha çabuk iletilebilir (16).

2.1.4. Farmakokinetik

Lokal anesteziklerin anestezik etkinin süresinde, advers reaksiyonların oluşmasında, özellikle de kardiyak ve SSS toksisitesinde önemli rolleri vardır.

Absorbsiyon

Lokal anesteziğin uygulama yerinden istemik dolaşıma absorpsiyonu, doz, enjeksiyon bölgesi, ilacın dokuya bağlanması, bölgesel doku kan akımı, vasokonstriktör kullanılmış olması ve ilacın fizikokimyasal özelliği gibi pek çok faktör tarafından etkilenir. Yağda çözünürlüğü fazla olan ilaçlar genelde daha güçlüdür, etki süreleri daha

uzundur ve etkileri daha geç ortaya çıkar. Ayrıca, proteinlere yüksek oranda bağlanmada lokal anesteziklerin etki süresini uzatabilir. Lokal anestezikler fazla kanlanan trakeal mukoza veya interkostal aralığa uygulandığında daha az kanlanan bölgelere yapılan uygulamalara göre daha çabuk absorbe edilirler ve kan düzeyleri daha yüksek olur. Vazokonstriktör eklenen lokal anestezik solüsyonları kan akımını azaltarak sistemik absorpsiyon hızını ve serum pik düzeyini düşürür (8).

Dağılım

İki kompartman modeli lokal anesteziklerin sistemik dağılımını tanımlamada yeterli olabilir. Hızlı kaybolma fazı, dengeleyici dokular tarafından hızla alınımla ilişkilidir. Daha az perfüze olan dokulara dağılım fazında düşüş yavaşlar ve doğrusala yakın bir azalma görülür. Daha yüksek oranda perfüze olan organlarda daha yüksek konsantrasyonlara ulaşılır (17). Lokal anestezikler akciğer dokusunda elimine edildiği için kan konsantrasyonu pulmoner vasküler dokuya geçerken ciddi oranda düşer. Lokal anesteziklerin en yüksek doz yüzdesi dokunun kitlesi büyük rezervuar görevi gördüğü için iskelet kas dokusudur (18).

Metabolizma ve Atılım

Lokal anesteziklerin metabolizma paterni kimyasal sınıflarına göre amid veya ester tipi olmalarına göre değişir.

Esterler: Ester grubu lokal anestezikler plazmada psödokolinesteraz (plazma kolinesterazı veya butirilkolinesteraz) enzimi ile hidrolize edilirler. Ester hidrolizi çok hızlıdır ve suda çözünür metabolitler idrarla atılır. Prokain ve benzokain p-aminobenzoik asite (PABA) metabolize olur ve bu bileşik allerjik reaksiyonlara neden olabilir. Anormal psödokolinesterazı aktivitesi olan hastalarda, ilaç metabolizması yavaşlayacağından yüksek risk altında olabilirler. Serebrospinal sıvı esteraz

enzimlerinden fakirdir. Bu nedenle, intratekal uygulanan ester tipi lokal anesteziğin etkilerinin sonlanması, tüm diğer sinir bloklarda olduğu gibi ilacın kan akımına yeniden dağılımına bağlıdır. Farklı olarak, kokain karaciğerde kısmen metabolize olur (N-metilasyon ve ester hidrolizi) ve bir kısmı da değişmeden idrarla atılır.

Amidler: Karaciğerde mikrozomal P-450 enzimleri amid tipi lokal anesteziği metabolize (N-dealkilasyon ve hidroksilasyon) eder. Metabolizma hızı her ajan için farklıdır (prilokain > lidokain > mepivakain > ropivakain > bupivakain). Fakat amidlerin metabolizması ester lokal anesteziğin ester hidrolizinden daha yavaştır. Karaciğer fonksiyonlarında veya karaciğer kan akımındaki azalmalar metabolik hızı düşürebilir. Bu durum hastada daha yüksek kan konsantrasyonlarının görülmesine ve sistemik toksisite riskinin oluşmasına neden olabilecektir. Metabolize olamayan çok az miktarda lokal anesteziğin böbreklerden atılır. Suda çözünür metabolitlerin atılımı renal klerense bağlıdır (13).

2.1.5. Lokal Anesteziğin Klinik Farmakolojisi

Lokal anesteziğin topikal uygulama, periferik sinir uçlarının ve büyük sinir gövdelerinin etrafına yapılan enjeksiyon ve omuriliği saran subaraknoid ve epidural aralıklara yapılan enjeksiyonlar gibi vücudun tanımlanmış birçok bölgesinde analjezi için kullanılır.

Blokajın Klinik Özellikleri

Klinik uygulamada önce sempatik iletide blok görülür ve sonrasında sırasıyla sıcaklık, ağrı, hafif dokunma duyuları etkilenir ve en son motor blokaj oluşur. Spinal anestezinin başlangıcında modalitelerde konumsal bir uyumsuzluk oluşur ve en fazla dermatomal yayılım en hassas komponentlerde gerçekleşir. Periferik sinir gövdelerinde

ise anatomik özelliklerinden dolayı periferik blokların başlaması daha değişkendir. Proksimal motor güçsüzlük distaldeki duyu kaybından önce görülebilir. Başarılı bir cerrahi anestezi için diferansiyel blokla ilişkili olarak ağrının ortadan kalkması yetmez dokunma hissinin de olmaması gerekir.

Lokal anesteziklerin vazokonstriktörler ile kullanılması lokal doku konsantrasyonlarının daha uzun süre yüksek kalmasını sağlar. Böylece nöronal alım artar ve bloğun süresi uzayarak postoperatif ağrı kontrolünün daha uzun süre devam etmesi ve total anestezi ihtiyacın düşürülmesi sağlanmış olur. Ayrıca tepe kan lokal anestezi düzeyleri düşerek sistemik toksisite riskide azalmış olacaktır. Adrenal spinal anestezide vazokonstriktör etkisinden ayrı olarak omurilikteki postsinaptik alfa 2 adrenoreseptörler üzerinden de direkt analjezik etkiye neden olur. Ancak adrenalinin lokal anesteziklerin nörotoksik etkilerini arttırabileceği unutulmamalıdır. Dijital bölge gibi kollateral akımı yeterli olmayan alanlarda da vazokonstriktör kullanılmamalıdır (8).

Lokal anesteziklerin sistemik uygulamasıyla kronik ağrı tedavisi yapılmaktadır. Bu anormal ektojik deşarjların baskılanması normal sinirlerde aksiyon potansiyelinin bloke edilmesi için kullanılanlardan daha düşük konsantrasyonlarda lokal anestezi gerektirir.

Organ Sistemlerine Etkiler

Yüksek dolaşım konsantrasyonlarındaki lokal anestezikler, tüm vücuttaki nöronlarda aksiyon potansiyelini inhibe edebilmenin yanı sıra, kalpte impuls oluşması ve iletimi de etkileyebildiğinden toksisiteye neden olmaları mümkündür. Her ilacın farmakolojisi farklıdır ve toksisite çoğu kez lokal anesteziklerin gücü ile orantılıdır. Maksimum güvenli dozu hastaya, spesifik sinir bloğuna, enjeksiyon hızına ve başka faktörlere bağlıdır.

Santral Sinir Sistemi:

Santral sinir sisteminin başlangıç toksisite semptomları baş dönmesi, sersemlik, odaklanma güçlüğü ve tinnitus gibi görsel ve duyuşal problemlerdir. Diğer semptomlar dezoryantasyon, aralıklı uyku hali, yüz ve ekstremitelerin distal kısmında titreme, kas seğirmeleri, tremordur. Son olarak tonik-klonik jeneralize konvülziyonlar görülür. Serebral kortekste lokal anesteziklerle inhibitör yolların blokajıyla santral sinir sistemi eksitasyonu oluşur (19). Lokal anestezik intravenöz olarak çok yüksek dozda hızla verildiyse eksitasyonun başlangıç işaretlerinden hızla respiratuar depresyona ve sonuç olarak respiratuar arreste giden bir süreç oluşur.

Çeşitli ilaçların santral sinir sistemi toksisitesi ile anestezik potensi arasında korelasyon görülür. Lokal anesteziğin intravenöz bolusu nedeniyle görülen konvülziyonlarda midazolam gibi benzodiazepinler ve tiyopental uygulanabilir.

Nöromüsküler blokerlerin uygulanmasıyla nöbetlerin motor aktivitesi engellenebilir, ancak bununla santral sinir sistemi belirtileri engellenemez; bu nedenle nöbete neden olan sebeplerin tedavisi düzenlenmelidir.

Respiratur veya metabolik asidoz lokal anestezik nedenli santral sinir sistemi toksisitesi riskini artırır. Arteriyel karbondioksit parsiyel basınçların (PaCO_2)'daki artış kan akımını arttırarak anestezinin beyne daha hızlı gitmesine neden olur. Hiperkapni veya asidoz ile lokal anesteziklerin plazma proteinine bağlanması azaldığı için beyne difüze olabilecek ilaç konsantrasyonu artar (20). Hızlı asiste ventilasyon ve dolaşım desteği, hiperkapni ve asidozu düzeltmekle beraber santral sinir sistemi toksisitesini şiddetlendiren hipoksiden korunmak amacıyla da gereklidir.

Kardiyovasküler Sistem:

Lokal anesteziklerin kardiyak ileti ve fonksiyonu üzerine olan etkileri en korkulan komplikasyonlarıdır. Bu ajanların primer kardiyak elektrofizyolojik etkileri ventriküler kasta ve purkinje liflerinde depolarizasyon oranında azalmaz. Bunun kardiyak membranlarındaki hızlı sodyum kanallarının daha az kullanımına bağlı olduğu düşünülür. Lokal anesteziklerle aksiyon potansiyeli zamanı ve efektif refraktör periyod da azalır (9).

Miyokard kardiyovasküler sistemde lokal anesteziklerden birincil olarak etkilenen bölgedir. Miyokardiyal kontraksiyon, elektriksel uyarılabilirlik ve iletim hızı azalır. Lokal anestezikler genelde vazodilatasyonun eşlik ettiği arterioler vazodilatasyon yaparlar. Bu tipik etkiler santral sinir sistemi etkilerinin olduğu konsantrasyonlardan daha yüksek değerlerde görülürler. Major kardiyovasküler toksisite, genellikle kanda nöbet oluşturacak dozun üç katı konsantrasyon gerektirir (14).

Bupivakainin intravenöz olarak yanlılıkla uygulanması önce atriyoventriküler iletide yavaşlama, ekg’de QRS kompleksinde genişleme, hipotansiyon ve bradikardiye neden olur. Devam eden süreçte atriyoventriküler kalp bloğu, sol ventrikül depresyonu, ventriküler taşikardi ve fibrilasyon gibi hayatı tehdit eden ciddi kardiyotoksik reaksiyonlar görülebilir (21). Predispozan risk faktörleri gebelik, hipoksemi ve respiratuar asidozdur. Küçük çocuklar da yüksek riski altında sayılır. Bupivakainin R(+) optik izomeri daha istekli blokaj yapar. Bu optik izomer ayrıca kardiyak Na kanallarından S(-) optik izomere göre daha yavaş ayrışmaktadır. Resüsitasyon bupivakain nedenli kardiyak toksisite için genelde çok güçtür ve bu durum standart resüsitasyon ilaçlarına karşı dirençlidir. Bupivakain intoksikasyonunda 1,5 mL/kg’da lipid beslenme solüsyonlarının bolus uygulaması standart tedaviye yanıt vermeyen hastaları resüsite edebilir (13).

Hematolojik Sistem:

Yüksek dozda prilokain kullanımı sonrası methemoglobinemi görülebilir. Erişkinlerde anlamlı methemoglobinemi düzeyi için 600 mg doz gereklidir. Prilokain karaciğerde metabolizma olunca otoluidin oluşur. Otoluidin hemeoglobinin methemoglobine oksidasyonundan sorumludur (22). Bu durum metilen mavisi kullanılarak tedavi edilebilir.

Lidokain tromboziste azalma ve trombosit agregasyonunda azalmaya neden olarak normal kan koagülasyonunu hafifçe baskılar. Tromboelastografi ile ölçülen tam kanın fibrinolizisi artar. Bu etkiler epidural lokal anestezikler verilen hastalarda embolik olayların azalmış sıklığını ve epidural kan yamasının azalmış etkinliğini açıklar (13).

İmmünolojik Sistem:

Prokain gibi aminoester yapıdaki lokal anestezikler alerjik reaksiyon oluşturabilirler. Bu tür ilaçlar alerjen olarak bilinen PABA deriveleri içerirler. Aminoamid yapıda lokal anestezikler nispeten alerjiye sebep olmuyor gibi görünseler de koruyucu olarak yapısı PABA'ya benzeyen metilparaben içerirler (23).

İskelet Kas Sistemi

Lidokain, mepivakain, prilokain, bupivakain ve etidokain gibi lokal anesteziklerin intramusküler uygulanmasından sonra iskelet kası değişiklikleri görülmüştür. Bu durumda kas rejenerasyonu 2 hafta içinde gelişebildiğinden iskelet kasındaki etkiler geri dönüşümlüdür (9).

Bölgesel Toksisite

Nöral Zedelenme:

Hücre kültürlerinde, izole aksonlarda ve in vivo modellerde lokal anesteziklerin nörotoksisite oluşturma mekanizmaları incelenmiştir. Bu çalışmalarda şu etkiler gösterilmiştir: iletide yetmezlik, aksonal transportun bozulması, büyüme konilerinin kollapsı, membran zedelenmesi, enzim sızıntısı, sitoskeletal bozulma, hücre içi kalsiyum birikimi ve apoptozis. Bu faktörlerin klinik zedelenmedeki rolleri hala tam olarak netleşmemiştir. Klinikte olağan dozlarda kullanılan lokal anesteziklerin nörotoksik zedelenme oluşturmadıkları görüşünün geçerli olmadığı yapılan klinik çalışmalarda gösterilmektedir (8).

Geçici Nörolojik Semptomlar:

Spinal anestezide lidokain kullanımı ile nadir görülen fakat yıkıcı olabilen nöral komplikasyonlar ile beraber geçici ağrı ile disesteziinin görüldüğü bir sendrom ilişkilendirilmiştir. Bu sendromda ağrı oldukça şiddetli olabilir ve sıklıkla cerrahi girişimin neden olduğu belirtilerin önüne geçebilir. Geçici nörolojik semptomlar anestezinin düşük dozlarında bile gözlenebilir. Lidokain kullanan hastaların üçte birinde, özellikle litotomi pozisyonlarına eşlik eden risk artışı ve ambulatuvar anestezi ile birlikte görüldüğü bildirilmiştir. Diğer anesteziklerde risk indeksi oldukça farklılık gösterir (8).

2.2. İnflamasyon

İnflamasyon hücre zedelenmesine yol açan etkenleri, ortaya çıkan ölü hücre ve dokuları ortadan kaldırmak için bağ dokusunun kompleks reaksiyonudur. İnflamasyon

bu koruyucu görevini önce; mikroplar, toksinler gibi zararlı etkenleri seyrelterek, imha ederek veya diğer yollardan nötralize ederek yerine getirir. Daha sonra da, zedelenen yerleri iyileştirecek ve onaracak olayları harekete geçirir. İnflamasyon, enfeksiyonların ve diğer zararlı uyaranların temizlenmesine yardım edip onarım sürecini başlatmasına rağmen kendisi de inflamatuvar reaksiyon ve bunu izleyen onarım sürecinde, önemli hasara yol açarak normal dokulara zarar verebilir. Konak savunmasında rol oynayan hücreler ve moleküller normal olarak kan dolaşımında bulunmaktadır. İnflamatuvar reaksiyonlar bu yapıları enfeksiyon veya doku hasan olan bölgeye getirmektir. Öte yandan ekstrasellüler matriksin (ESM) hücre ve proteinleri ile damar duvarlarının yerleşik hücreleri de inflamasyonda ve onarımda rol oynamaktadır (24). Kimyasal mediyatörlerin aşırı üretimine neden olan inflamatuvar yanıtlar, lökosit ve endotel hücrelerinin aktivasyonu ve dolaşan sitokinlerdeki değişiklikler sistemik etkilere neden olabilir. Yaralanmada; aktif lökositlerden kaynaklanan sitokinler, konakçı direncinin oluşturulmasında fayda sağlamasının yanında, uzak organ fonksiyonlarını baskılayacak ve tüm immün sistem hücrelerinin katıldığı zararlı etkileride başlatabilir (25). İnflamasyon sürecinin ayrıntılarına girmeden önce, bu sürecin bazı temel özelliklerden söz edeceğiz. İnflamasyon akut veya kronik şekillerde görülebilmektedir. Akut inflamasyon çabuk başlar ve kısa süre devam edip biter. Akut inflamasyonun özellikleri sıvı ve plazma proteinlerinin eksudasyonu, nötrofil lökositlerin ön planda olduğu hücre infiltrasyonudur. Kronik inflamasyon daha uzun olabilir, günler yıllar boyunca devam edebilir. İnflamasyon odağındaki hücre infiltrasyonunda tipik olarak lenfositler ve makrofajlar bulunur. Buradaki hücre infiltrasyonuna damar proliferasyonu ve fibrozis (nedbeleşme) de eşlik eder. Ancak, inflamasyonun bu temel iki şekli, birbirlerine de eşlik edebilir ve bu durumun seyri ve histolojik görünümü, birçok değişkene nedeniyle farklı olabilir (24).

2.2.1. Tarihçe

Milattan önce 3000’li senelerdeki Mısır papirüs yazılarında inflamasyon Celsus tarafından kızarıklık, ödem, ısı artışı ve ağrı şeklinde tarif edilmiştir. Akut inflamasyonda bulgular daha belirgin şekilde görülmektedir. Rudolf Virchow beşinci bulgu olan fonksiyon kaybını 19 yüzyılda tanıma eklemiştir. 1793 yılında John Hunter inflamasyonun bir çeşit hastalık olamayacağını nonspesifik bir yanıt olabileceğini söylemiştir. Histamin salınımının enflamasyon sırasında vasküler değişikliklere öncülük ettiğini belirten Thomas Lewis, böylece inflamasyonda kimyasal mediatörlerin önemini vurgulayarak antiinflamatuvar ajanların kullanılmasına ön ayak olmuştur (24).

2.2.2. Akut İnflamasyon

Akut inflamatuvar reaksiyonlar, çeşitli uyaranlar ile başlayabilir. Bunlar enfeksiyonlar (bakteri, virüs, mantar, parazit), travma (künt ve delici), çeşitli fiziksel ve kimyasal etkenler (yanıklar, donma, radyasyon, çevredeki belirli kimyasalların toksik etkileri), doku nekrozu, yabancı cisimler ve aşırı duyarlılık reaksiyonları olabilir.

Akut inflamasyon, zedeleyici ajana karşı hasarlı bölgeye plazmayı ve lökositlerin hızla ve koordineli bir şekilde gönderilmesi için gelişen bir cevaptır. Bu süreç inflamasyonun başlangıç evresidir. Akut inflamasyon doğal bağışıklık sisteminin aktivasyonu ile ilişkilidir ve öteki taraftan adaptif bağışıklık sisteminin antikor ve T hücreleri gibi bileşenlerinden de yararlanabilmektedir (26). Akut inflamasyonun pozitif belirteçleri olan C-reaktif protein ve ferritin gibi bazı karaciğer proteinleri natural killer (NK) hücreleri ve T lenfositleri tarafından üretilen sitokinler yardımıyla salgılanarak bazı reaksiyonları başlatmaktadır. Akut inflamasyon süreci üretilen proinflamatuvar

sitokinlerin yerini antiinflamatuvar sitokinler alması sayesinde kendini sınırlayabilen bir süreçtir (27).

Akut İnflamasyonun Fizyolojik Mekanizması

Akut inflamasyonun; vasküler çap artışı ile kan akımında artma, mikrovasküler alanda bazı yapısal değişiklikler yoluyla plazma proteinleri ve lökositlerin dolaşımı terk etmeleri, mikrodolaşımı terk eden lökositlerin inflamasyon gelişen bölgede toplanarak ajanı yok etmek için aktif hale gelmeleri gibi üç önemli bileşeni vardır (24).

Fagositler, epitel hücreler, bağ dokusunda ve organlarda bulunan mikroplar yakalayıp bunlara verilecek yanıtı başlatan dentritik hücreler gibi birçok hücre enfeksiyona yol açan patojenlerden ve ölü hücrelerden salınan maddelerin varlığını reseptörler yardımı ile algılamaktadır. Bu reseptörlerin en önemli iki ailesi; Toll-benzeri reseptörler (toll-like receptors) (TLR) ve İnflamazom adındaki sitoplazmada bulunan çoklu protein kompleksi vardır (24).

Vasküler Değişiklikler:

Kısa süreli vazokonstriksiyon olur ve bunu yaralı alana kan akımı arttığında, vazodilatasyon ve hiperemi dönemi takip eder. Lokal kan akımı artışı, eritem (kızarıklık) ve ısı artışına neden olur. Aynı zamanda, damar duvarındaki değişiklikler (geçirgenlik artışı) ise plazma proteinlerinin kan dolaşımını terk etmesini sağlar ve dakikalar içinde ortaya çıkan hızlı ödemin eşlik ettiği yükselmiş ozmotik aktivite görülür. Böylece hemokonsantrasyon, kan viskozitesinde artma ve dolaşımda yavaşlama oluşur. Çok sayıda geniş küçük damarlar olarak görülen bu duruma staz denir (28).

Akut inflamatuvar reaksiyonlarda damar geçirgenliğinin artmasına çeşitli mekanizmalar katkıda bulunabilmektedir. En sık görülen neden postkapiller venüllerde,

endotel hücrelerinin retraksiyonu sonucu gelişen hücreler arası açıklıktır. Endotel hasarı (bu hücrelerde nekroza ve ayrılmalara yol açarak damar dışına sızma nedeni olabilir), proteinlerin hücre içi veziküllerin işe karıştığı artmış transsitozu ve yeni oluşan kan damarlarından sızıntı damar geçirgenliğinin artmasına neden olabilmektedir (29).

Hücrel Olaylar: Lökositlerin Toplanması ve Aktivasyonu

Lökositlerin mikrosirkülasyondan göçü ve bunların zedeleme odağında birikimine ekstrasvazasyon denir. Ekstrasvazasyon sırasında birbirini takip eden olaylar meydana gelmektedir. İlk olarak lökositlerin yuvarlanması ve marjinasyon görülür. Normalde eritrositler ve lökositler damarın ortasında ve endotele yakın konumda bulunurlar. İnflamasyon halinde kan akımı yavaşlayarak bu düzen bozulur ve lökositler yuvarlanarak endotel boyunca kümelenir (30).

Yuvarlanma ve marjinasyondan sonra ikinci olarak adezyon ve transmigrasyon gerçekleşir. Lökositler yuvarlanarak endotelial yüzeye sıkıca tutunurlar. Adezyon gerçekleştikten sonra lökositler bazal membranı geçerek ekstrasvasküler boşluğa geçer ve orada birikirler.

Bunları takip eden üçüncü durum, lökositlerin kemotaksisi ve aktivasyonudur. Kemotaksis yani hedefe yönelme olarak adlandırılan bu olayda ekstrasvazasyonda bulunan lökositler zedelenen bölgeye doğru göç ederler. Bakteriyel ürünler, arasıdonik asit metabolizması ürünleri olan prostaglandin ve lökotrienler, histamin veya serotonin gibi endojen veya ekzojen maddeler kinon gibi aracı moleküller, lökositler için kimyasal uyaran olabilirler (31).

Son olarak lökositler tarafından fagositoz ve degranülasyon oluşturulur. Lökositler, fagositoz yoluyla vücuda giren patojenleri ve onların ürünlerini reseptör-ligand yoluyla tanır. Lökositler membranları vasıtasıyla patojenleri ve onların ürünlerini

evreledikten sonra yalancı ayaklar (pseudopodlar) oluştururlar. Plazma membranı fagozom adında vakuol oluşturarak patojenleri bunun içinde iki farklı şekilde yok ederler. İlk olarak NADPH oksidaz enzim sistemi ile moleküler oksijen indirgenip toksik oksijen radikalleri yoluyla bu gerçekleşir. İkinci yol ise fagositlerin içinde bulunan enzimler yardımıyla gerçekleşmektedir (32).

2.2.3. İnflamasyonun Kimyasal Mediyatörleri

İnflamasyonun her aşamasında bulunan kimyasal mediyatörler plazma veya hücreden köken almaktadır. Hücrelerde üretilen mediyatörler granüller içinde saklanır ve hücre aktive olduğunda mast hücrelerindeki histamin gibi hızla salgılanır veya uyarana yanıt olarak lökositlerde ve diğer hücrelerde üretilen prostaglandinler ve sitokinler gibi baştan sentez edilir. Kompleman, kininler, pıhtılaşma faktörleri gibi plazma kökenli mediyatörler, prekürsörler şeklinde bulunurlar ve proteolitik enzimler tarafından aktive edilmeleri gerekir (33, 34).

Mediyatörlerin büyük bölümü etkilerini spesifik reseptörlere bağlanarak gösterir. Öte yandan lizozomal proteazlar ve reaktif oksijen türevleri gibi diğer medyatörler spesifik reseptörlere ihtiyaç duymadan doğrudan enzimatik veya toksik aktiviteye sahiptirler.

Mediyatörlerin etkileri genellikle sıkı denetim altında ve kısa sürelidir. Hücreden çıktıklarında araşidonik asit metabolitleri gibi hızla bozulur, antioksidanların toksik oksijen metabolitlerini temizlemesi gibi ortadan kaldırılır, kininaz enziminin bradikininini inaktive etmesi gibi enzimler tarafından inaktive edilir ya da kompleman aktivasyonunun kompleman düzenleyici proteinler tarafından blokajında olduğu gibi inhibe edilir (34).

Başlıca Kimyasal Mediyatörlerin Sınıflandırılması:

A) Vazoaktif aminler

- Serotonin, Histamin

B) Araşidonik asid metabolitleri

- Siklooksigenaz yolu: Prostaglandinler, Tromboksanlar, Endoperoksitler
- Lipoksigenaz yolu: Hidroperoksieikozatetraenoik asid, hidroksieikozatetraenoik asid, lökotrienler

C) Lökosit kaynaklı ürünleri

- Reaktif oksijen türevleri (ROT)
- Lizozomal proteazlar

D) Trombosit Aktive Edici Faktör (TAF)

E) Sitokinler (TNF, IL-1, IL-6)

F) Büyüme faktörleri (GF)

G) Nitrik oksit (NO)

H) Plazma proteazları:

- Kininler sistemi: Bradikinin, kallikrein
- Kompleman sistemi: (C1-9)
- Koagülasyon ve fibrinolitik sistem: Fibrinopeptid ve fibrinlerin yıkım ürünleri

A)Vazoaktif aminler

Damarlar üzerinde etkili iki amin olan ve mast hücreleri ve diğer hücrelerde, önceden depo edilmiş moleküller şeklinde bulunan histamin ile/serotonin vazoaktif aminlerdir. Akut inflamatuvar reaksiyonlar sırasında bu hücrelerden salınacak ilk mediyatörler arasında bunlar vardır.

Histamin yoğun olarak kan damarlarına bitişik bulunan konnektif dokudaki mast hücrelerinde, bazofil ve trombosit hücrelerinde bulunur. Travma, soğuk ve sıcak gibi fiziksel uyaranlar, mast hücrelerine antikorların bağlandığı otoimmün durumlar, anafilatoksin olarak isimlendirilen kompleman fragmanları ve nötrofiller tarafından üretilen katyonik lizozomal proteinler mast hücrelerinden histamin degranülasyonuna neden olur. Bu şekilde salınan histamin arteriolar dilatasyona ve venüllerin vasküler geçirgenliğinde artışa sebep olur. Histamin eozinofiller için kemotaktiktir ve hızlı bir şekilde histaminazla inaktive edilmektedir.

Serotonin trombositler ve mast hücrelerinde granüllerde depolanır. Kollajenle veya antijen-antikor kompleksleri ile temas ettikten sonra uyarılırlar. Serotonin pıhtılaşması sırasında vazokonstriksiyona sebep olur. Ayrıca bu vazoaktif amin nöron ve enterokromaffin hücrelerinde üretilerek bağırsak motilitesinin düzenlenmesinde rol alan bir nörotransmitterdir. (36).

B) Araşidonik asid metabolitleri

Araşidonik asid linoleik asit'den sentezlenmektedir. Araşidonik asit (5.8.11.14-cis-eikosatetraenoik asit) çoklu doymamış yağ asitlerindendir ve dört çift bağ içeren eikosanoik asittir. Hücre zarında bulunarak bir miktar fosfolipid sentezinden sorumludur. Ayrıca araşidonik asit birçok eikozanoidin biyosentezine öncülük eder (37).

Eikozanoidlerin sentezi araşidonik asitten siklooksijenaz (COX), sitokrom p-450 (CYP) ve lipooksijenaz (LOX) yolları ile gerçekleşebilmektedir (38).

Siklooksijenaz Yolu (Prostaglandin, Tromboksan, Endoperoksit)

Siklooksijenaz enzimiyle araşidonik asitten ilk önce prostaglandin G₂ (PGG₂) sentezlenir. PGG₂ sonra peroksidaz enzimiyle PGH₂'ye dönüştürülür. PGH₂ daha stabil olan prostasiklin (PGI₂), tromboksan A₂ (TXA₂), PGE₂, PGD₂ ve PGF_{2α}'ya spesifik enzimlerle döner. Her dokunun kendine özgün dönüştürücü enzimi çeşidi bulunmaktadır. Trombositlerde çoğunlukla tromboksan sentaz bulunur ve ürünü TXA₂'dir. TXA₂ kuvvetli bir vazokonstriktör ve trombosit agreganı olarak bilinir. Vasküler endotel de ise prostasiklin sentaz boldur. Bunun etkisi TXA₂'nin tersidir. PGD₂, PGE₂ ve PGF_{2α} ise vazodilatasyon ve ödemi arttıran bir etki göstermektedir.

Lipoksijenaz Yolu: Lökotrienler (LT), 5-hydroperoxyeicosatetraenoic acid (5-HPETE), 5-Hydroxyeicosatetraenoic acid (5-HETE)

Nötrofillerdeki 5-lipoksijenaz enzimi araşidonik asitten HPETE'yi oluşturur, daha sonra HPETE'den de kemotaktik ajan olan HETE ve vazoaktif ajan olan LT'leri sentezler. İlk önce LTA₄ oluşur. LTA₄ hidrolize uğrayarak LTB₄ (kuvvetli kemotaktik) ve LTC₄, LTD₄, LTE₄'e dönüştürülür. LTB₄ lökositlerin, endotele yapışmasını sağlar ve agregasyonunu tetikler. LTB₄'ün akut ve kronik inflamatuvar hastalıklarda önemli rolleri vardır (39).

C) Lökosit kaynaklı ürünleri

Reaktif Oksijen Türevleri

Reaktif oksijen türevleri (ROT), NADPH oksidaz ile sentezlenir. Mikroplar, immün kompleksler, sitokinler ve çeşitli inflamatuvar uyarılar nötrofilleri ve

makrofajları uyarak reaktif oksijen türevlerinin salınmasına sebep olurlar. ROT lizozomlarda üretilerek fagosite edilen mikrop ve nekrotik dokuları etkisiz hale getirir. Ayrıca düşük miktarda üretildiklerinde kemokin, sitokin ve adezyon moleküllerinin ekspresyonunu yükselterek inflamatuvar mediyatörler dizisini kuvvetlendirirler. Yüksek düzeyde salgılanan reaktif oksijen türevleri doku hasarına neden olur. Katalaz, süperoksit dismutaz ve glutatyon gibi antioksidan mekanizmalar oksijen metabolitlerinin toksisitesini en aza indirmektedir.

Lizozomal proteazlar

Nötrofil ve monosit granülleri fagosite edilen maddeleri yok eden ve doku hasarına yol açabilen birçok enzim içermektedir. Asit proteazlar pH'ı düşük olan fagolizozom içerisinde aktiflerdir. Ancak nötral proteazlardan olan elastaz, kollajenaz ve katepsin hücre dışında etkili olarak proteinleri yıkar. Plazma ve doku sıvılarında antiproteazlar lizozomal enzimlerin etkilerini sınırlarlar (24).

D) Trombosit aktive edici faktör (PAF)

Trombosit aktive edici faktör güçlü fizyolojik etkileri bulunan bir fosfolipittir. Trombosit, polimorfonükleer lökosit, monosit ve makrofajları aktive eder. Vasküler geçirgenliği artırır, hipotansiyona neden olur, kalp debisinde azaltır, karaciğerde glikojenolizin ve uterus kasılmalarının uyarılmasına neden olur. Plazmadaki trombosit aktive edici faktör kaynağı böbrektir. Nötrofil, makrofaj, lenfosit, bazofil ve eozinofil gibi alerjide veya inflamasyonda rolü bulunan hücreler uyarılınca PAF sentezler (40).

E) Sitokinler

Sitokinler immün sistem cevabında hücreler arası iletişime aracılık eder ve bu bölgelere hücrelerin göç etmesini sağlar. Bu moleküller doğal ve kazanılmış immün cevap hücrelerinin birçok aktivitesini düzenleyerek koordine ederek görevlerini yerine getirmektedir (41)

İnterlökin 1 (IL-1):

IL-1 proinflamatuvar bir sitokindir. Bu sitokin yabancı antijenlere karşı özelleşmemiş bağışıklık cevaplarının ve inflamasyonun esas aracısıdır (42). IL-1 antijenlerin tanınmasını artırır ve lenfositlerin fonksiyonunu aktive eder. Daha çok makrofajlar, fibroblastlar, keratinositler, endotel ve dentritik hücrelerde üretilmektedirler.

İnterlökin 6 (IL-6):

IL-6 aktif B hücrelerinden antikor üretimini artırır ve bazı reaksiyonları başlatarak akut inflamasyonun düzenlenmesinde rol almaktadır. Bu sitokin yardımıyla B hücreleri farklılaşır ve T hücrelerinin aktivasyonunda artış olur (43). Akut inflamasyonda monositler ve makrofajlar, kronik inflamasyonda ise T hücreleri IL-6'nın önemli bir miktarının üretiminden sorumludur. IL-6, akut inflamasyon sırasında pro-inflamatuvar sitokin gibi davranırsa inflamasyonun kaldırılması sırasında rejeneratif ve anti-inflamatuvar aktivite gösterir (44).

Tümör nekrozis faktör alfa (TNF- α):

Makrofajlar ile lenfositlerden salınan TNF- α inflamasyonda ciddi görevleri olan pro-inflamatuvar bir sitokindir. Bu sitokin tümör hücrelerindeki artışı baskılar. TNF- α 'nın hücrede farklılaşma, apoptozis, doğal ve kazanılmış bağışıklık sistemi üzerinde

önemli görevleri bulunur. Ayrıca, TNF- α birçok otoimmün hastalıkla ilişkilendirilmektedir (45).

F) Büyüme faktörleri (GF)

Hücreler proliferasyon, farklılaşma ve büyüme için büyüme faktörleri denilen protein yapısındaki kimyasal ileti moleküllerine ihtiyaç duymaktadırlar. Lipofilik büyüme faktörleri, hücre membranını geçerek sitoplazma veya çekirdekteki reseptöre bağlanırken, hidrofilik yapıdakilerse hücre zarındaki özelleşmiş reseptörüne bağlanır. Büyüme faktörleri endokrin, parakrin veya otokrin özellik gösterebilirler. İnflamasyon sırasında makrofajların uyarısı ile büyüme faktörleri yara bölgesine gelirler (46). İnflamasyonda önemli görevlerde bulunan büyüme faktörleri PDGF, FGF, TGF- β , EGF, IGF ve Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF)'dir (47).

G) Nitrik oksit (NO)

NO lipofilik yapıda olduğu için biyolojik membranları hızla geçebilmektedir. Yarı ömrü 3-30 saniye gibi çok kısadır. Damar düz kaslarında endotel aracılıklı vazodilatasyon, trombosit agregasyonunda inhibisyon, nörotransmisyon ve sitotoksite gibi çeşitli durumlara aracılık etmektedir. Nitrik oksit, nitrik oksit sentaz (NOS) tarafından L-arginin, moleküler oksijen ve NADPH kullanılarak sentezlenir. Bu enzimin üç izoformu bulunmaktadır. Tip I (nöronal NOS, nNOS), tip II (indüklenebilen NOS, nNOS), Tip III (endotelyal NOS, eNOS), (48).

H) Plazma proteazları

Kompleman sistemi:

Kompleman sistemi klasik, alternatif ve lektin yolları ile aktive edilmektedir. Tüm yolları kompleman sisteminin ana elemanı durumunda bulunan C3 yıkımına sebep olur.

Klasik yolak antijen-antikor oluşumu ile başlar C1 uyarılır, devamında membran atak kompleksi (MAK) oluşur. MAK hücre zarında porlar oluşturarak hücre lizisine sebep olur (49).

Alternatif yolda özel bir başlatıcı gerekmemektedir. Bu yolak yabancı yüzeilerde karbonhidrat, lipit ve proteinler ile karşılaşırsa aktive olmaktadır. Bakterilere karşı savunmada birinci sıradadır ve antikor oluşumunun olmadığı erken dönemde devreye girmektedir (50).

Mannoz başlayıcı lektin (MBL) karaciğerde sentezlenen bir akut faz proteindir. Lektin virus, bakteri gibi patojenlerin mannoz veya diğeri oligosakkaridlerine başlanır. Böylece mannan ilişkili serin proteazların (MASP) aktivasyonu sağlanmış olur. MASP-2 de C3b ve membran atak kompleksi oluşumuna sebep olmaktadır (51). Ayrıca nötrofil ve makrofajlardan salınan proteazlar da (kallikrein, plazmin ve faktör XIIa gibi) komplemanı aktive edebilmektedir (52).

Kinin Sistemleri:

Hageman faktörü (Faktör XII) karaciğerde sentezlenir ve aktive trombositlerle, kollajenle veya endotel hasarı bulunan bazal membranla karşılaşınca dolaşımda aktif hale gelir. Aktif hageman faktör dört sistemi uyarır ve bunlar vazoaktif inflamatuvar cevaba katkıda bulunur. Bu sistemler kinin sistemi, pıhtılaşma sistemi, fibrinolitik sistem ve kompleman sistemidir.

Kinin sistemi aktif olunca son ürün olarak bradikinin oluşmaktadır. Bradikinin damar geçirgenliğinde artışa, arteriyollerde vazodilatasyona ve bronş düz kaslarında kontraksiyona neden olur. Bradikininin etki süresi kısadır (24).

2.2.4. Antiinflamatuvar Mekanizma

Mediyatörlerin çoğu kısa ömürlü olduğu ve enzimler tarafından parçalandıkları için inflamatuvar reaksiyonlar bir süre sonra sonlanmaktadır. Öte yandan inflamatuvar mediyatörlerin etkisini yok eden, yanıtını sınırlandıran veya bitiren çeşitli mekanizmalar bulunmaktadır. Aktive makrofajlar ve diğer hücreler sitokin olan IL-10 salgılar. IL-10 sitokininin başlıca fonksiyonu aktive makrofajların yanıtlarını azaltarak negatif bir feedback oluşturmaktır. Başka bir anti-inflamatuvar sitokin olan TGF- β da, inflamasyon sonrası doku onarımında fibrozis mediyatörü olarak fonksiyon görür. Diğer antiinflamatuvar sitokinler olarak IL-4 ve IL-13 bulunur. Hücrelerde ayrıca tirozin fosfatazlar gibi çok sayıda hücre-içi protein bulunmaktadır. Bu proteinler mikropları ve sitokinleri tanıyan reseptörlerin tetiklediği, proinflamatuvar sinyalleri inhibe eder (24).

2.2.5. Kronik İnflamasyon

Kronik inflamasyon histolojik olarak lenfosit ve makrofajların birikiminin görüldüğü uzun bir süreçtir. Uzun süreli enfeksiyona, doku nekrozuna, kan damarlarında proliferasyona ve fibroze neden olabilir. Kronik inflamasyon akut inflamasyonun ardından gelişebileceği gibi başlangıçtan itibaren de kronik olabilir. Birçok kronik hastalığın (kanser, Acquired Immune Deficiency Syndrome [AIDS], astım, tip 2 diyabet, kronik böbrek hastalığı) gelişiminde ve ilerlemesinde makrofajlar, lenfositler ve plazma hücrelerinin yer aldığı kronik inflamasyon rol oynamaktadır (35).



3. MATERYAL ve METOT

Bu randomize prospektif klinik çalışma, İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Yerel Etik Kurul onayı ve hastaların yazılı onamı alındıktan sonra yapıldı. Çalışmaya sağ hepatektomi cerrahisi planlanan 18-65 yaş, American Society of Anesthesiologists (ASA) skoru I-II, 72 karaciğer nakli vericisi dâhil edildi. Çalışmanın dışlanma kriterleri; sistemik hastalığın olması (diyabet ve hipertansiyon gibi), son bir hafta içinde opioid veya non-steroid anti-inflamatuar ilaç (NSAİİ) kullanımı, koagülasyon patolojisi varlığı, çalışmada kullanılan ilaçlara karşı allerji öyküsü ve çalışmaya katılmayı kabul etmemektir.

Premedikasyon verilmeyen olgular operasyon odasına alındıktan sonra bispektral indeks (BİS) ve standart anestezi monitörizasyonu (elektrokardiyografi, periferik oksijen satürasyonu, noninvaziv kan basıncı, vücut sıcaklığı) uygulandı. Periferik venöz damar yolu açılarak preoperatif sitokin ve bupivakain ölçümleri için kan örnekleri alındıktan sonra %0,9 NaCl infüzyonu başlandı. Olgular web tabanlı randomizasyon dizisi yardımıyla iki gruba ayrıldı. Preoksijenasyon uygulanan olgulara 2-3 mg/kg propofol ve 1mg/kg fentanil ile anestezi indüksiyonu yapıldı. Kas gevşemesi 0,6 mg/kg rokuronyum ile sağlandı. Anestezinin idamesi desfloran, 0,25-0,5 µg/kg/dk remifentanil infüzyonu ve FiO₂ 0,4 olacak şekilde O₂/hava karışımı ile sürdürüldü. BİS değeri 40-60 arasında tutabilmek için desfloran dozu 0,6 ve 1 minimum alveolar concentration (MAC) arasında verildi. Tüm olguların radial arterine kanül takılarak (genellikle sol radyal arter) çalışma süresince kan örnekleri alındı ve invaziv arteriyal kan basıncı monitörizasyon yapıldı. Standart genel anestezi uygulanan olgular Grup 1, standart genel anesteziye uygulandıktan sonra TAP blok yapılan olgular ise Grup 2 olarak belirlendi. Tüm TAP bloklar indüksiyondan hemen sonra cerrahi insizyondan hemen önce aynı deneyimli anestezist tarafından yapıldı. TAP blok bir lineer 6-13 MHz probu ile ultrasonografi

(USG) (LOGIQ S8, GE Ultrasound, Korea) rehberliğinde eş zamanlı görüntü sağlanarak bilateral uygulandı.

Bloğun yapılacağı karın bölgesi antiseptik solüsyon ile temizlendi, 9L USG probu steril bir kamera kılıfı ile kaplandı ve subkostal bölgeye yerleştirilerek eksternal oblik kas (EOK) , internal oblik kas (İOK) ve transversus abdominus kasının (TAK) görüntüsü elde edildi. Blok 22 G 80 mm iğne (Stimuplex Ultra 360 B. Braun Aesculao Japan Co. Ltd. Japan) ile in-plane teknik kullanılarak yapıldı. İğne İOK ile TAK arasına görüldükten sonra aspirasyon yapıldı ve test doz verilerek iğnenin yeri doğrulandı. 20 mL' lik 2 adet enjektör halinde hazırlanan 1,5 mg/kg %0,5'lik bupivakain+serum fizyolojikle lokal anestezi bilateral karın duvarına uygulandı.

Sitokin ölçümü için; her iki olgu grubunda operasyonda önce (preop), TAP blok yapıldıktan 30 dakika sonra (30.dk), operasyonun 2.saatinde (2. saat), operasyon başladıktan sonraki 6. saat (6. saat) ve postoperatif 24. saatte (24. saat) kan örnekleri alındı.

Kan bupivakain düzeyinin incelenmesi için; Grup 2'den (TAP blok yapılan olgular) operasyondan önce (preop), TAP blok yapıldıktan sonra 30. dakikada, operasyonun başlamasından sonra 1. saat, 2. saat, 6. saat, 12 saatte ve en son olarak postoperatif 24. saatte kan örnekleri alındı.

Olguların postoperatif analjezisi yönetimi hasta kontrollü analjezi cihazıyla sağlandı. Hasta kontrollü analjezi morfin (90 mL SF ile 10 mL morfin sülfat [100 mg]) ile yapıldı, cihazın kilitleme süresi 15 dakika ve aralıklı bolus 2 mg ile ayarlandı.

Bu çalışmamın birincil amacı TAP bloğun inflamatuvar cevap üzerine etkisini sitokin düzeyine ile incelemektir. İkincil amacımız ise TAP blok uygulanan olguların

plazma bupivakinin konsantrasyonlarını belirlemek ve plazma bupivakan düzeyi ile sitokin seviyesi arasında ilişkinin olup olmadığını araştırmaktır.

Alınan tüm kan örnekleri 4000 devirde 7 dakika santrifüj edilerek serumları ayrıldı. Örnekler saklama tüplerine konarak -80°C derin dondurucuda muhafaza edildi. Hastaların serum IL-1 β , IL-6 ve TNF- α düzeyleri enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) yöntemiyle ticari kitler (YLBiont, Shanghai, China) kullanılarak belirlendi. Kit prosedürüne uygun olacak şekilde çalışma sonunda numuneler ELISA okuyucuda (BioTek Synergy H1, BioTek Instruments) okundu. Veri analiz programı kullanılarak (Gen5, BioTek Instruments) absorbansları okunan ve değerleri bilinen standartlar yardımıyla çizilen standart eğriden örneklerle ait konsantrasyon değerleri belirlendi.

Plazmadaki Bupivakain derişimler, İnönü Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Analitik Kimya Anabilim Dalı araştırma laboratuvarında yüksek performanslı sıvı kromatografisi (HPLC) yöntemi kullanılarak ölçüldü.

3.1. Kullanılan Cihaz ve Kimyasal Maddeler

1. Yüksek Basınçlı Sıvı Kromatografisi (HPLC) cihazı ve ekipmanları (**Şekil 3.1**)

- Dörtlü pompa (Shimadzu 20 ADXR)
- Degazır (Shimadzu DGU-20 A₅)
- Otomatik örnekleme sistemi (Shimadzu SIL-20AXR)
- Ultraviole-Fotodiyot Array Dedektörü (UV-DAD) dedektör (Shimadzu SPD-M)
- Kolon Fırını (Shimadzu CTO-10ASVP)



Şekil 3.1. HPLC cihazı ve ekipmanları

2. Kolonlar

Analitik kolon (C18 hidrokarbon zincirine bağlı silika içeren, partikül büyüklüğü 3 μm olan, 150 x 4.6 mm boyutlarında, 150 Å, ODS-2 ters faz kolon (teknikus-120).

3. NANO püre UV Saf Su Cihazı (Milli-Q, Millipore)

4. pH-metre (Mettler Toledo MP 220)

5. Hassas Terazî

6 Solvent Süzme Aparatı (Waters, Division of Millipore Milford, ABD)

7. Membran filtre 47 mm, 0,45 μ por çapında

8. Otomatik Pipetler (Brand)

9. Numune Süzme Filtresi (PTFE, por büyüklüğü: 0,2 μm , çapı: 13 mm (Sigma Aldrich)

10.Vorteks (NM 110, Türkiye)

11. Sodyum Asetat (Merck, Almanya)

12. Metanol HPLC Grade (Merck, Almanya)

13. Asetonitril HPLC Grade (Sigma-Aldrich, Almanya)

14. Asetik asit (BPH Limited Poole, İngiltere)

15. Bupivakain (Sigma-Aldrich, M5250-106, Çin)

16. Eppendorf tüpü (1000, 1500 µl hacimlerinde)

17. Cam (10 ml) ve poletilen tüpler (5 ml)

3.2. Yöntemler

3.2.1. Çözeltilerin Hazırlanması

Mobil Faz (0.03 M sodyum dihidrojen fosfat ve asetonitril)

0.03 M sodyum dihidrojen fosfat için (NaH_2PO_4) saf katısından tartılıp, 800 ml HPLC grade suda çözüldü ve pH metrede pH'sı 3-4 arasına ayarlandı. pH ayarlaması için; o-fosforik asit kullanıldı. Son hacim 1 litreye tamamlandı

Bupivakainin HPLC ile analizinde; Eluent A (0.03 M sodyum dihidrojen fosfat) ve eluent B (Asetonitril) olmak üzere iki farklı çözgen karışımı kullanılmıştır. Uygulanan gradient programda; 1 ml/dk akış hızıyla başlangıçtan 3. dk'ya kadar eluent A'dan %85 ve eluent B den ise %15 geçirilmiştir. 3. dk'dan 15. dk'ya kadar her 1dk arayla B eluentinin akış oranı %15 den %60'a artırılırken, eluent A %85'ten %40'a azaltılarak basamaklı bir gradient programı uygulanmıştır. 15-18. dk'larda yine 1 ml/dk akış hızıyla eluent A yeniden %85, eluent B ise % 15 oranında gönderilmiştir. Gradient programın bitimi olan 20. dakikaya kadar bu şekilde olacak şekilde gradient program uygulanmıştır. Uygulanan gradient programı ve akış programı **Tablo 3.1**'de verilmiştir.

Tablo 3.1. HPLC ile Bupivakain tayininde uygulanan gradient program

Analiz süresi (dk)	Çözgen (A) %	Çözgen (B) %	Sıcaklık (°C)	Akış Hızı (ml/dk)	Dalgaboyu (nm)
0.	85	15	30	1	207
3.	85	15			
15.	40	60			
18.	85	15			
20.	85	15			

Bupivakain Standartlarının Hazırlanması

Analit için 1 mg/ml stok standart çözeltisi %75:25 Asetonitril: su (v/v) karışımı ile hazırlandı ve kullanıma kadar -20°C muhafaza edildi. Her örnek grubundaki analitlerin analizinde, stok çözeltiden günlük olarak seyreltilerek hazırlandı.

Analitin kalibrasyon eğrisi, stok standart çözeltisinden %75:25 Asetonitril: su (v/v) ile seyreltilerek 0,1; 1,0; 10; 25; 50 ve 100 mg/L olacak şekilde altı noktali hazırlandı. Elde edilen pik alanları esas alınarak regresyon analizi yapıldı ve Bupivakain standart kalibrasyon grafiği çizildi (**Şekil 3.2**). Elde edilen kalibrasyon grafiği kullanılarak bilinmeyen örneklerle ait kromotogramlardan Bupivakain konsantrasyonları bulundu (**Şekil 3.3, Şekil 3.4, Şekil 3.5**).

Plazma Bupivakain Ölçümü İçin Örnek Hazırlanması

Bupivakain ölçümü için Purvis ve Faura ve arkadaşlarının uyguladığı metot modifiye edilerek yeni bir metot oluşturulmuştur. Bunun için 1 ml'lik eppendorf tüpü içerisine 100 µL plazma konuldu, üzerine 500 µL ACN eklendikten sonra 5-6 saniye vorteksenerek homojen bir karışım elde edildi. Santrifüj işlemi 5000 rpm'de 10 dk süresince uygulandı. Üsteki toplanan ekstrakt, por büyüklüğü: 0,22 µm, çapı: 13 mm olan

(Sigma-Aldrich) poliviniliden florür (PVDF) filtrelerden geçirilerek kollaidal partüküller de uzaklaştırıldı. Elde edilen bu ekstraktlardan 40 µL alınarak HPLC sistemine enjekte edildi.

3.2.2. Analiz

HPLC Sisteminin Özellikleri:

Analitik Kolon: Teknikus-120 marka C18 3 µm partikül büyüklüğünde, 150 x 4,6 mm boyutlarında, 150 Å, ODS-2 ters faz (RP) kolon kullanıldı.

Mobil Faz: 0.03 M sodyum dihidrojen fosfat ve asetonitril, gradient çalışma.

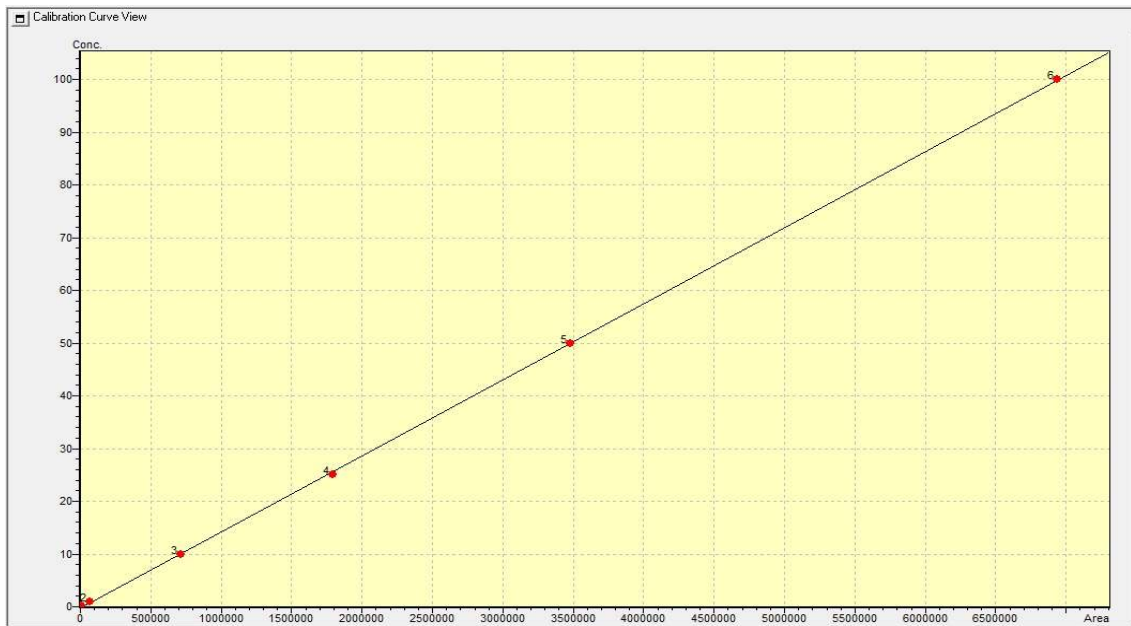
Akım hızı: 1 mL /dakika.

Enjeksiyon hacmi: 40 µL

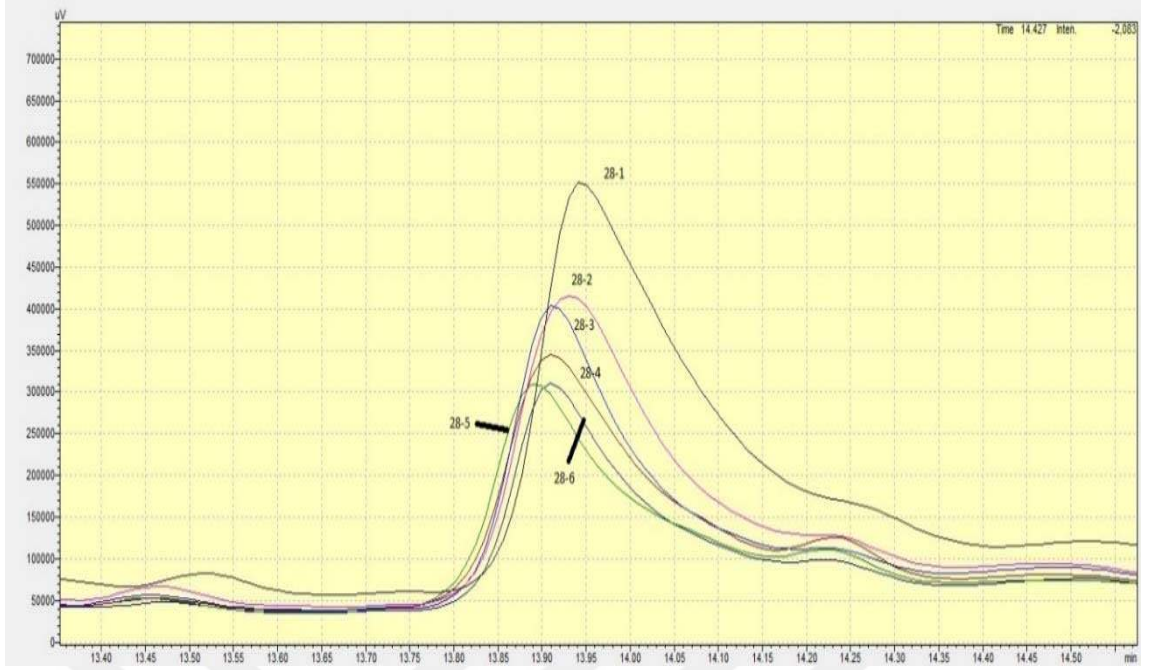
UV-DAD dedektör: 207 nm

Çalışma süresi: 15 dakika.

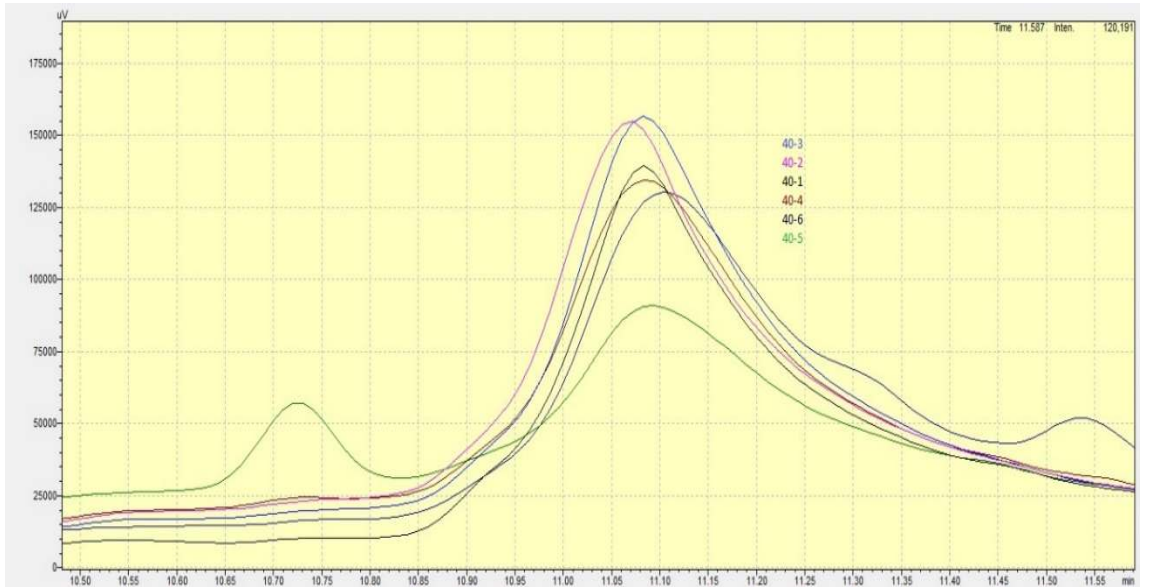
Kalibrasyon: Eksternal standart kullanıldı.



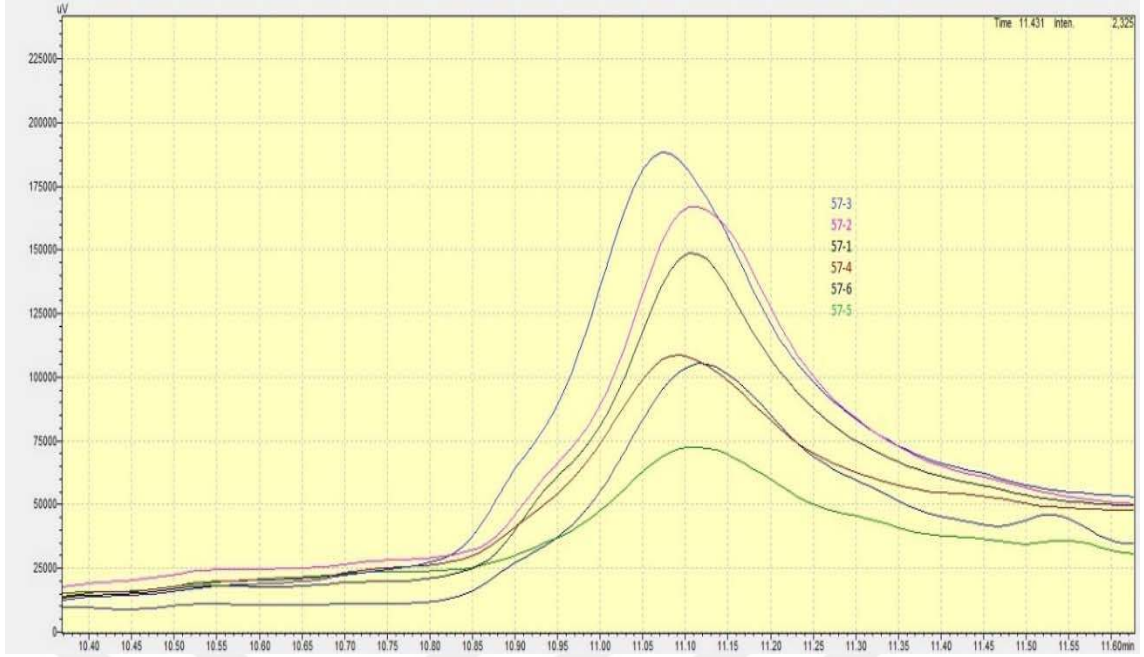
Şekil 3.2. Bupivakain standart kalibrasyon grafiği



Şekil 3.3. Bir bireye (28) ait ve farklı zamanlarda alınan plazma örneklerinde bupivakain kromatogramı. Pik çıkış zamanı: 13,92 dakika (Retention Time (RT))=13,92 min)



Şekil 3.4. Bir bireye (40) ait ve farklı zamanlarda alınan plazma örneklerinde bupivakain kromatogramı. Pik çıkış zamanı: 13,92 dakika (Retention Time (RT))=13,92min)



Şekil 3.5. Bir bireye (57) ait ve farklı zamanlarda alınan plazma örneklerinde bupivakain kromatogramı. Pik çıkış zamanı: 13,92 dakika (Retantion Time (RT) =13,92 min)

Bupivakain Ölçümü için Geri Kazanım (% Recovery)

Genel olarak kimyasal analizlerde, metot performansının değerlendirilmesi ve izlenmesine yönelik validasyon ve analitik kalite kontrol çalışmaları, geri kazanım çalışmaları üzerinden gerçekleştirilir. Analitik yöntemin doğruluğu, yöntem ile elde edilen deneme sonuçlarının gerçek değere yakınlığıdır. Doğruluk için gerçek değer farklı yoldan elde edilebilir. Bunlardan biri de % geri kazanım çalışması yapmaktır.

Geri kazanım çalışmasında bilinen miktarda (konsantrasyonda) analit, örneğe ilave edilerek (spike) analiz edilir ve tespit edilen analit miktarı (konsantrasyonu) ile ilave edilen miktar oranlanır. Yüzde geri kazanım formülü aşağıdaki şekildedir.

$$\% \text{ Geri Kazanım} = \text{Geri Kazanım Konsantrasyonu} / \text{Eklenen Konsantrasyon} \times 100$$

$$\% \text{ Geri Kazanım} = 23,4 / 25 \times 100 = \% 93,6$$

Buradan % Geri Kazanım hesaplandı ve % 93,6 olarak bulundu. Bu değer Bupivakain analizi için yapılmış olan tüm prosedürlerin ve işlem basamaklarının doğru olarak uygulanıp başarıldığını gösteren ve istatistiksel olarak kabul edilebilir bir değerdir (53-55)

3.3. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler IBM SPSS istatistik 22.0 programı kullanılarak yapıldı. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilk testi ile incelendi. Nicel veriler bağımsız örneklerde t testi veya Mann-Whitney U testi ile analiz edildi. Kategorik veriler duruma göre Ki-Kare veya Yates düzeltmeli Ki-Kare testi kullanılarak analiz edildi. Tekrarlı ölçümler arası farklılık Friedman testi ile incelendi. Değişkenler arası ilişkiler Spearman korelasyon katsayısı ile incelendi. Veriler medyan $\pm$ quartiles (çeyrekler arası aralık) veya ortalama ile standart sapma ve kategorik veriler sayı ve yüzde olarak sunulmuştur. Tüm analizler için α düzeyi $p < 0.05$ anlamlı olarak kabul edildi. Tip I hata (alfa) 0,05, güç (1-beta) 0,8, etki büyüklüğü 1,04 ve iki taraflı alternatif hipotez göz önünde tutulursa t anlamlılık farkını tespit etmek için gereken minimum örneklem büyüklüğü, her bir grupta en az 16, toplamda 32 dir.

4. BULGULAR

Çalışmaya karaciğer transplantasyon canlı vericisi 72 hasta dahil edildi. Grupların demografik verileri benzerdi (Tablo 4.1)

Tablo 4.1. Demografik veriler (Yaş, Boy, Kilo, Cerrahi Süre, Kanama miktarı)

	Grup	Ortalama	Standart Sapma	<i>p</i> değeri
Yaş (yıl)	1	29,16	7,104	0,647
	2	29,57	7,326	
Boy (cm)	1	172,05	8,592	0,740
	2	173,91	7,950	
Vücut ağırlığı (kg)	1	71,81	10,651	0,199
	2	72,71	12,140	
Cerrahi süre (dk)	1	384,16	68,545	0,993
	2	403,09	72,867	
Kanama (ml)	1	279,46	107,003	0,671
	2	294,57	114,567	

Yaş; kontrol grubunda (Grup 1); 29,16±7,104 yıl, TAP blok uygulanan grupta (Grup 2); 29,57±7,326 yıl olduğu görüldü ve yaş açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0.647$).

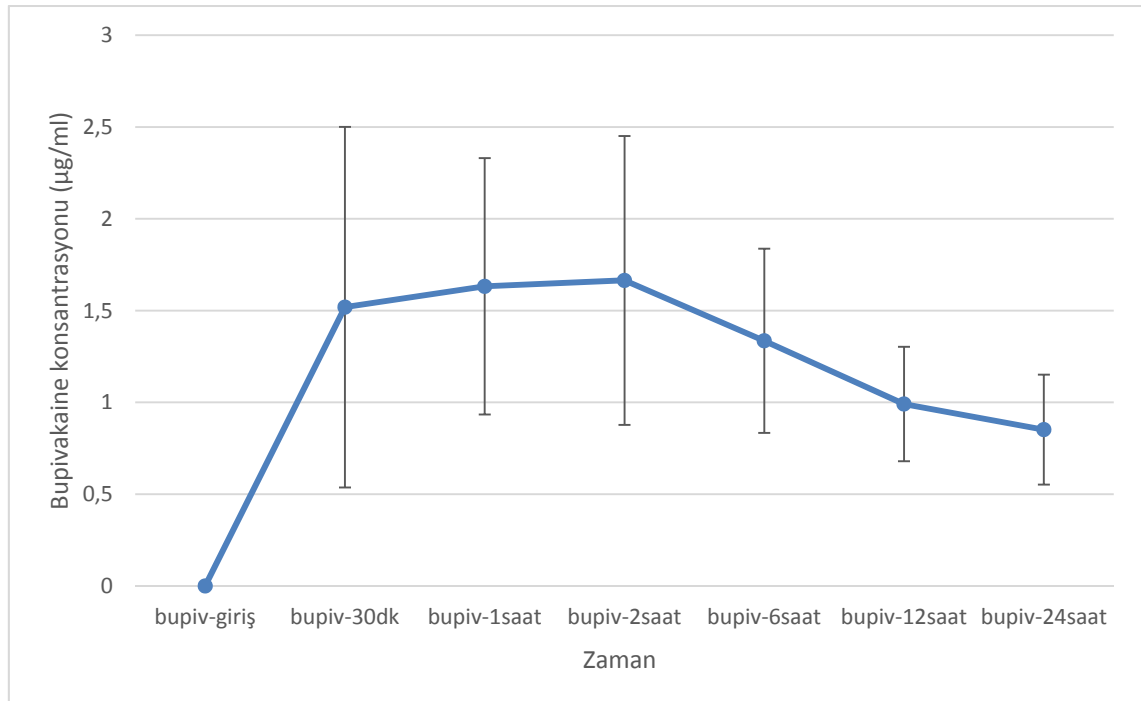
Boy; kontrol grubunda (Grup 1); 172,05±8,592 cm, TAP blok uygulanan grupta (Grup 2); 173,91±7,95 cm olduğu görüldü ve boy açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,740$).

Vücut ağırlığı; kontrol grubunda 71,81±10,651 kg, TAP blok uygulanan grupta (Grup 2); 72,71±12,140 kg olduğu görüldü ve vücut ağırlığı açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,199$).

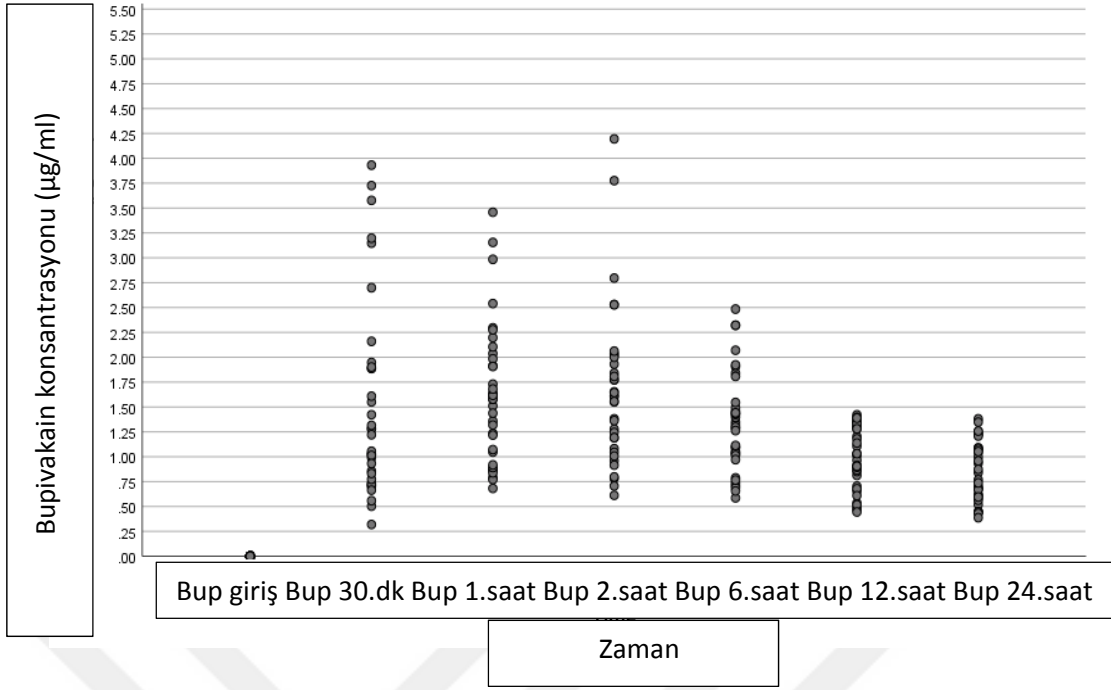
Cerrahi süre; kontrol grubunda (Grup 1); $384,16 \pm 68,545$ dakika, TAP blok uygulanan grupta (Grup 2); $403,09 \pm 72,867$ dakika olduğu görüldü ve cerrahi süre açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,993$).

Kanama miktarı; kontrol grubunda (Grup 1) $279,46 \pm 107,003$ ml, TAP blok uygulanan grupta (Grup 2); $294,57 \pm 114,567$ ml olduğu görüldü ve kanama miktarı açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,671$).

Grup 2'nin plazma bupivakin düzeyleri Şekil 4.1 ve Şekil 4.2'de verilmiştir.

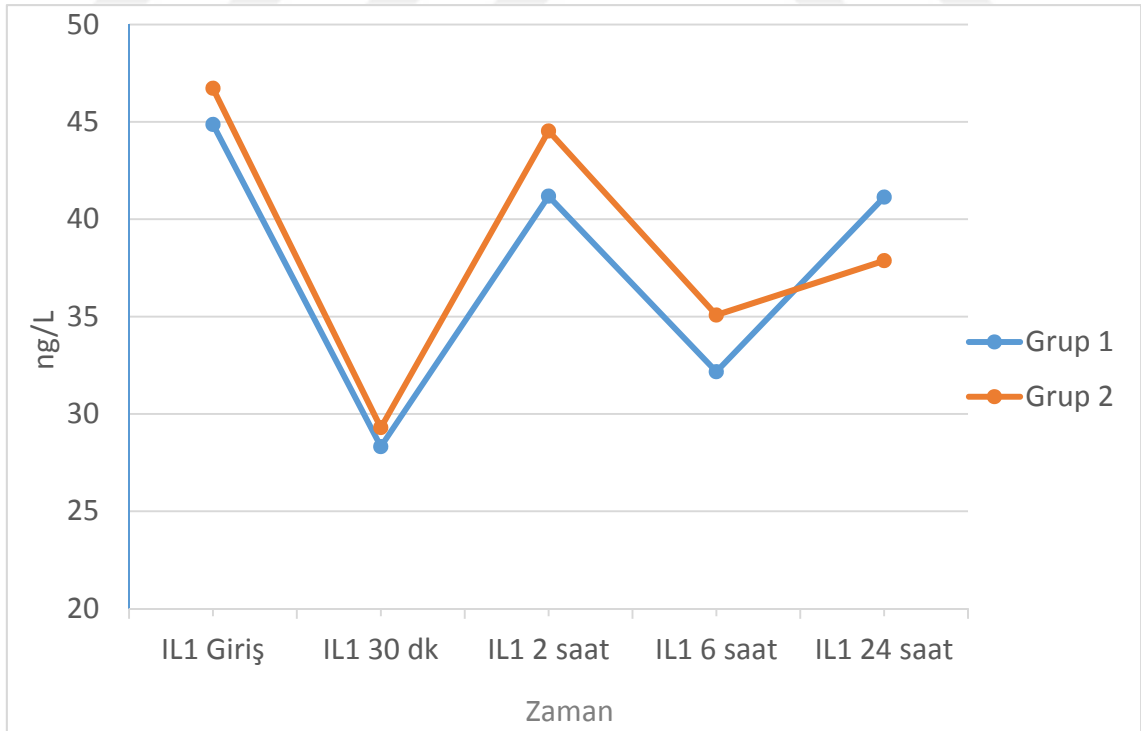


Şeki 4.1: Grup 2 plazma bupivakin düzeyleri. Bup: Bupivakain

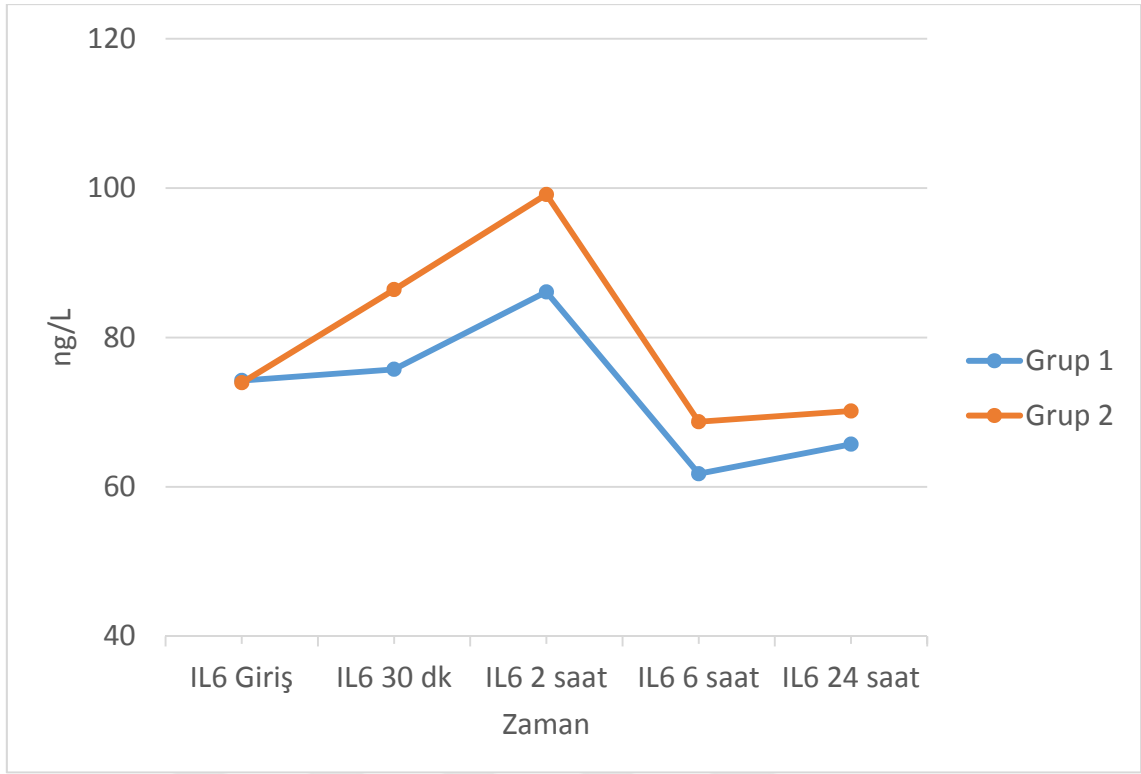


Şeki 4.2: Grup 2 bireysel plazma bupivakin düzeyleri. Bup: Bupivakain

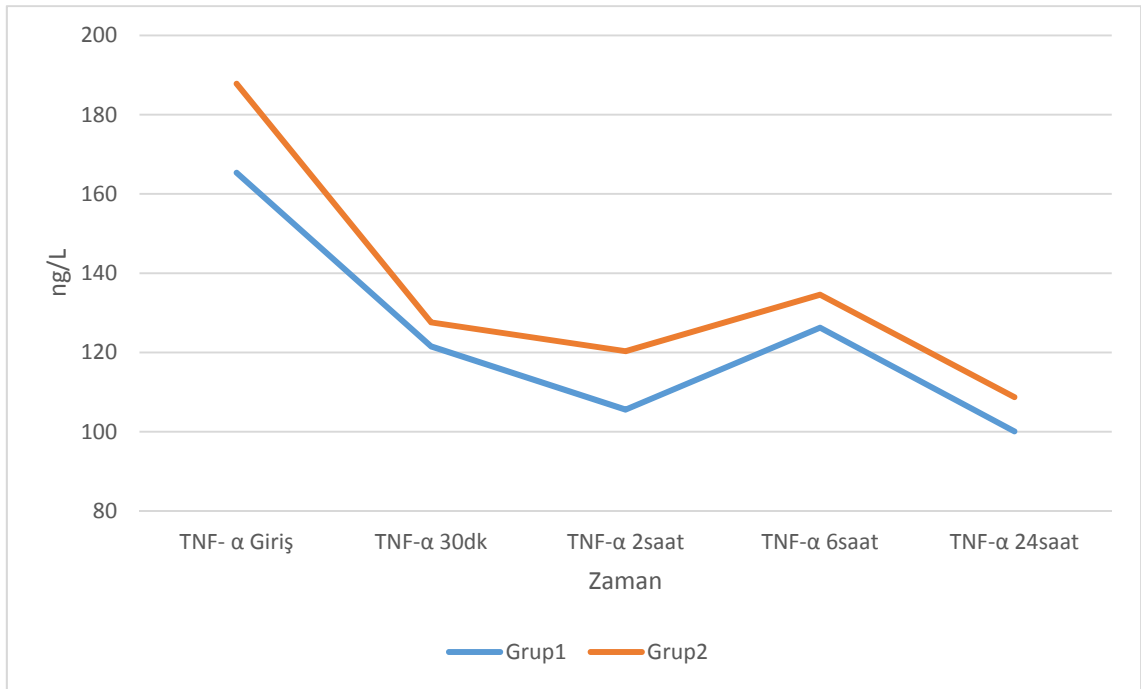
Grup 1 ve Grup 2 karşılaştırıldığında sitokin düzeyi arasında fark gözlenmedi (Şekil 4.3, Şekil 4.4, Şeki 4.5).



Şekil 4.3: Grup 1 ve Grup 2 arasındaki IL-1 düzeyi farkı



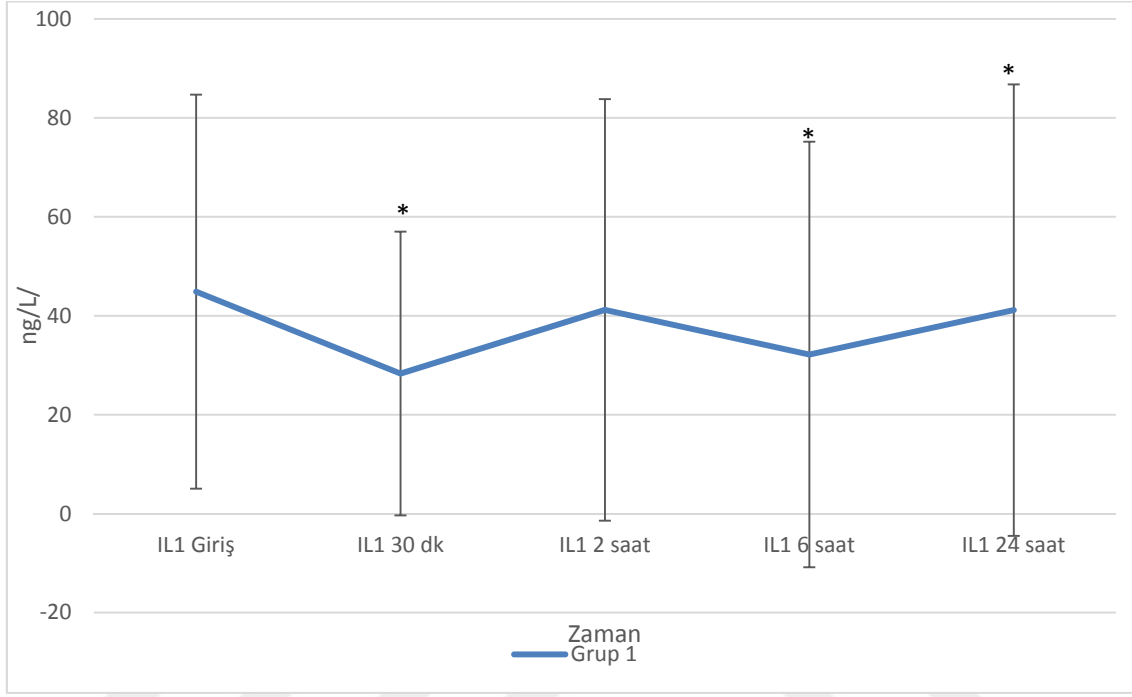
Şekil 4.4: Grup 1 ve Grup 2 arasındaki IL-6 düzeyi farkı



Şekil 4.5: Grup 1 ve Grup 2 arasındaki TNF-α düzeyi farkı

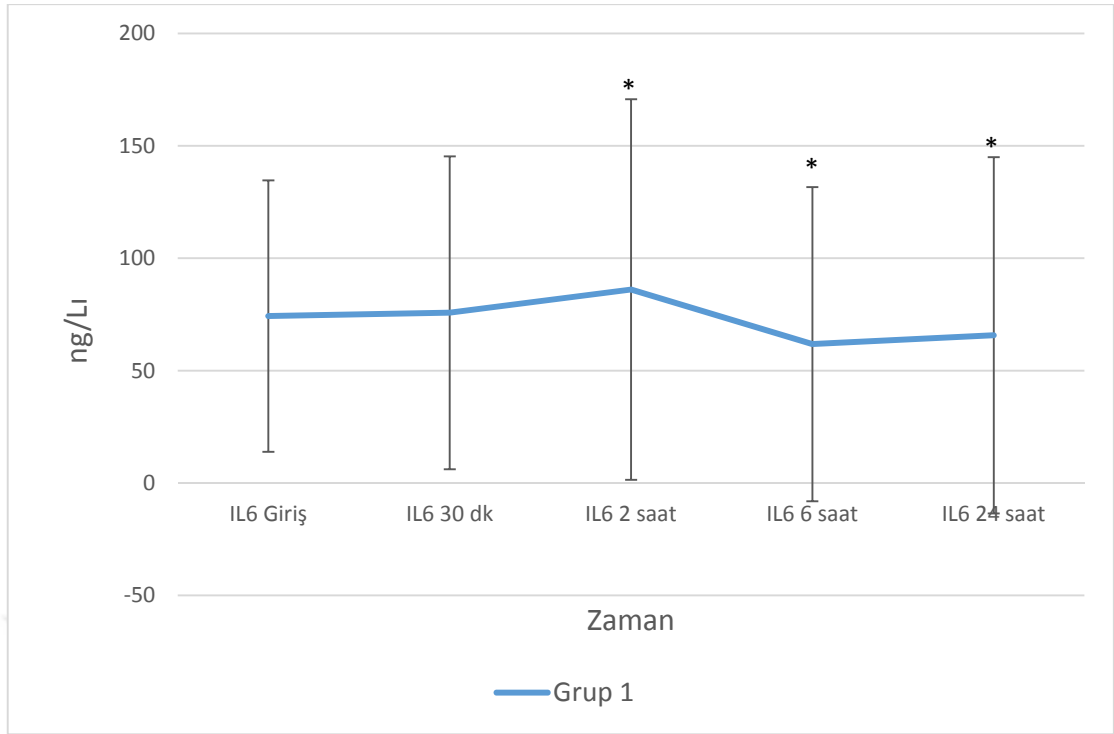
Grup 1'in sitokin düzeyleri grup içinde değerlendirildiğinde;

Preoperatif IL-1 değeri ile diğer ölçüm periyodları karşılaştırıldığında, 2. saat hariç anlamlı azalma vardı ($p<0.001$) (Şekil 4.6).



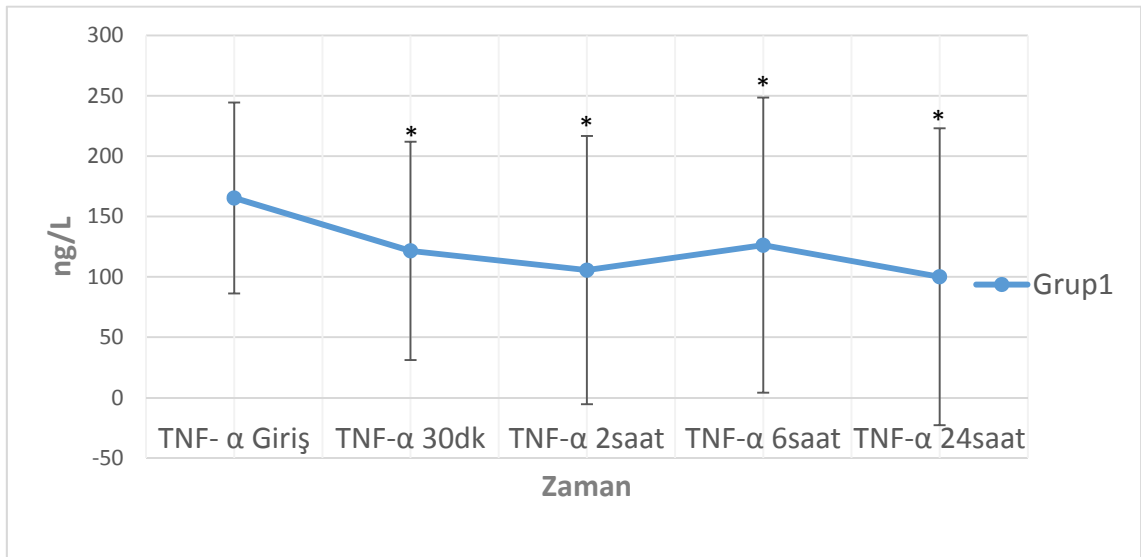
Şekil 4.6: Grup 1'in IL-1 düzeyleri. * $p<0.05$, preoperatif IL-1 düzeyi diğer periyodlar ile karşılaştırıldığında

Preoperatif IL-6 düzeyi ile 2. saat ($p=0.015$), 6.saat ($p<0.001$) ve 24. saat ($p=0.001$) arasında anlamlı fark olduğu görüldü (Şekil 4.7).



Şekil 4.7: Grup 1'in IL-6 düzeyleri. * $p<0.05$, preoperatif IL-6 düzeyi diğer periyodlar ile karşılaştırıldığında

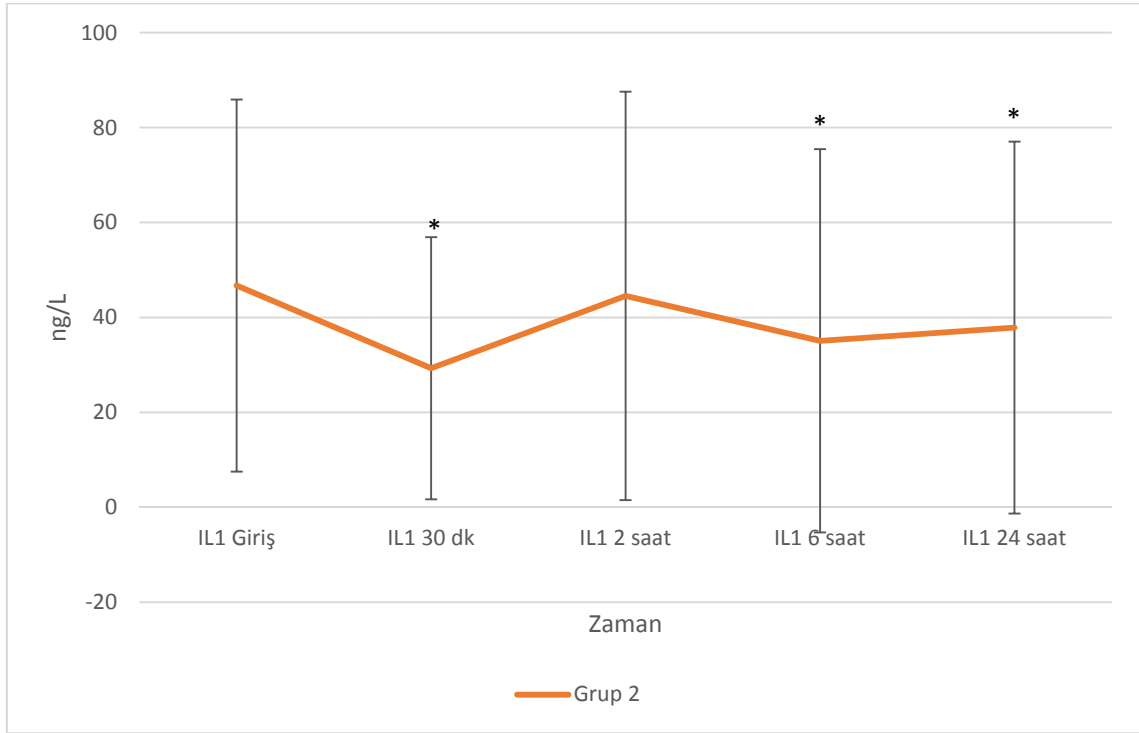
Preoperatif TNF değeri ile 30.dk ($p=0.004$), 2.saat ($p<0.001$), 6.saat ($p=0.027$) ve 24. saat ($p<0.001$) arasında anlamlı fark vardı (Şekil 4.8).



Şekil 4.8: Grup 1'in TNF-α düzeyleri. * $p<0.05$, preoperatif TNF-α düzeyi diğer periyodlar ile karşılaştırıldığında

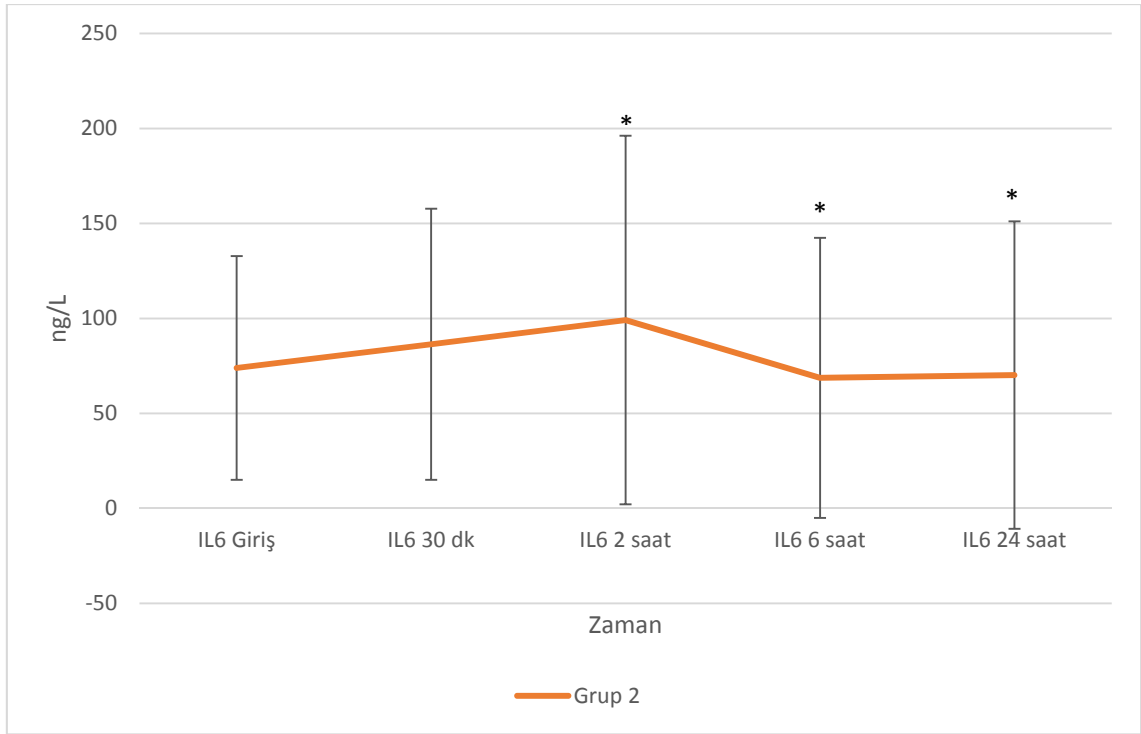
Grup 2'in sitokin g zeylerinin grup içi kar ıla tırılmasında;

Preoperatif IL-1 düzeyleri ile diğer ölçüm periyodları arasında 2. saat ölçümü ($p=0.243$) hariç anlamlı fark vardı ($p<0.001$). ( ekil 4.9).



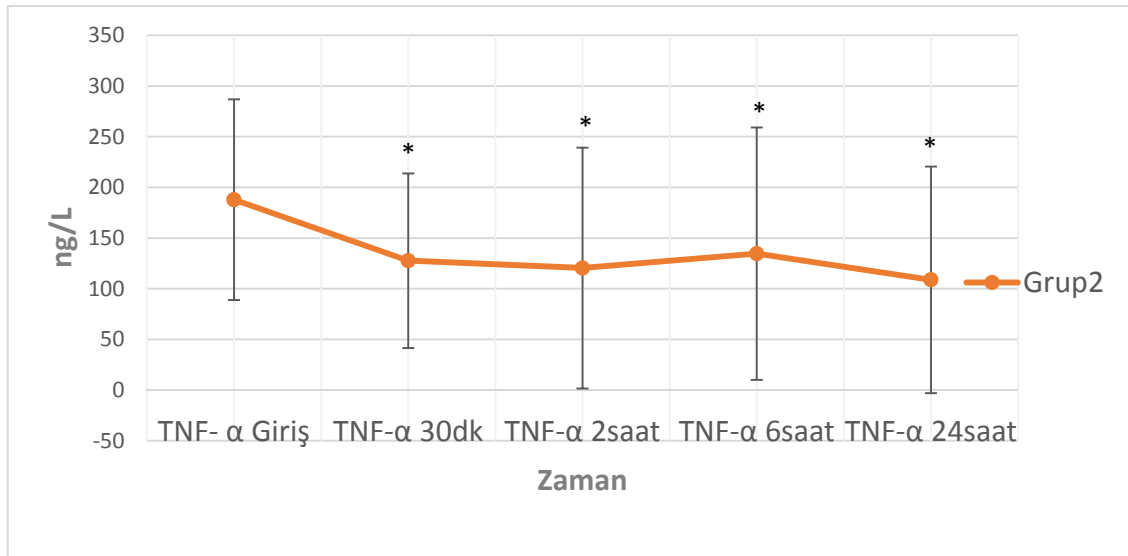
Şekil 4.9: Grup 2'in IL-1 düzeyleri. * $p<0.05$, preoperatif IL-1 düzeyi diğer periyodlar ile karşılaştırıldığında

Preoperatif IL-6 düzeyi ile 2. saat ($p=0.013$), 6.saat ($p=0.008$) ve 24. saat ($p=0.008$) arasında anlamlı fark olduğu görüldü ( ekil 4.10).



Şekil 4.10: Grup 2'in IL-6 düzeyleri. * $p < 0.05$, preoperatif IL-6 düzeyi diğer periyodlar ile karşılaştırıldığında

Preoperatif TNF değeri ile 30.dk ($p = 0.002$), 2.saat ($p < 0.001$), 6.saat ($p = 0.001$) ve 24. saat ($p < 0.001$) arasında anlamlı fark vardı (Şekil 4.11).



Şekil 4.11: Grup 2'in TNF-α düzeyleri. * $p < 0.05$, preoperatif TNF-α düzeyi diğer periyodlar ile karşılaştırıldığında

Kan bupivakain konsantrasyonları ile eş zamanlı sitokin düzeyleri arasındaki ilişki incelendiğinde; 30. Dakikada bir korelasyona rastlanmadı.

2. saatteki kan bupivakain konsantrasyonu ile IL-1 ve IL-6 düzeyleri arasında $r = 0.49$ pozitif yönde orta derecede anlamlı bir korelasyon vardı (Spearman's $\rho = 0.497$; $p = 0.002$).

6. saatte ölçülen kan bupivakain konsantrasyonu ile IL-1 düzeyleri arasında pozitif yönde hafif düzeyde bir korelasyon vardı (Spearman's $\rho = 0.398$; $p = 0.020$). IL-6 değerleri arasında ise hafif düzeyde ve pozitif yönde anlamlı bir ilişki görüldü (Spearman's $\rho = 0.421$; $p = 0.012$). TNF- α düzeyleriyle de hafif düzeyde pozitif yönde anlamlı bir ilişki tespit edildi (Spearman's $\rho = 0.360$; $p = 0.073$).

24. saatte ölçülen kan bupivakin konsantrasyonu ile IL-1, IL-6 ve TNF- α düzeyleri arasında pozitif yönde orta derecede anlamlı bir korelasyon vardı (sırasıyla Spearman's $\rho = 0.482$; $p = 0.004$, Spearman's $\rho = 0.448$; $p = 0.008$, Spearman's $\rho = 0.361$; $p = 0.036$ idi).

5. TARTIŞMA

Sağ hepatektomi yapılan canlı karaciğer vericilerine bupivakain ile uygulanan TAP bloğun inflamatuvar endokrin cevaba etkisinin olmadığı görüldü.

Cerrahi travma, proinflamatuvar ve antiinflamatuvar proteinlerin salınmasına neden olarak inflamatuvar bir cevap oluşturur. Proinflamatuvar sitokinler yaralanma bölgesinde lokalizasyonun yanında taşikardi, takipne, lökositoz ve ateş gibi istenmeyen sistemik cevaplara yol açar. Ayrıca doku hasarı, karaciğerde akut faz proteinlerinin sentezi ile birlikte esas olarak hipotalamik hipofiz eksen, adrenomedüller eksen ve parasempatik sinir sistemi içeren bir nöroendokrin stres yanıtını indükler. İnflamatuvar yanıtın zayıflaması, yaralanmanın yol açtığı immünoşüpresyonu azaltabilir ve fonksiyonel iyileşme ile bağlantılıdır (56). Kalça artroplastisi sonrasında artmış C-reaktif protein (CRP) ve IL-6 konsantrasyonlarının zayıf mobilizasyon ve rehabilitasyonla ilişkili olduğu gösterilmiştir (57).

İnflamatuvar yanıtlar sırasında salgılanan IL-6 ve IL-8 gibi sitokinler ayrıca uzun süreli bir hiperalejiye neden olabilir. Bu proinflamatuvar sitokinler, nitrik oksit, oksijensiz radikaller ve uyarıcı amino asitler gibi sitokin kaynaklı nöroaktif maddelerin salınımı yoluyla ağrı sinyali iletimini değiştirerek dolaylı olarak ağrıyı düzenleyebilir. Antiinflamatuvar sitokinler de inflamasyonda dengeyi korumak için inflamasyon sırasında artar. Bu nedenle, IL-1 reseptör antagonisti “fonksiyonel antagonist” olarak görev yapar ve yaralanma sonrası inflamasyonu azaltır (58). Küçük cerrahi, kolesistektomi, kalça protezi, kolorektal cerrahi ve majör vasküler cerrahi gibi 5 farklı cerrahi türünün incelendiği bir çalışmada plazma IL-6 insizyonun 2-4. saatinde tüm hastalarda yükseldiği ve cevabın büyüklüğünün çeşitli cerrahi gruplar arasında farklılık gösterdiği tespit edilmiştir. Ayrıca IL-6'nın yanıtının ameliyat süresi ile korele olduğu gösterilmiştir (59).

Farklı cerrahi işlemlerden sonra IL-6'nın cevabının incelendiği toplam 103 çalışmayı (n = 4,192) içeren bir derlemede; hem küçük hem de büyük cerrahi işlemlerde görülen hızlı tepkilerin 12. ve 24. saat arasında olduğu ve IL-6'nın cerrahi yaralanmaların büyüklüğü ve cerrahi prosedürün invazivliği ile ilişkili olduğu sonucuna varılmıştır (60). Major abdominal cerrahi uygulanan olgularda postoperatif 1. günde 432 pg / mL'den daha yüksek bir IL-6 seviyesinin artan komplikasyon riskiyle ve daha uzun bir hastanede kalış süresiyle ilişkili olduğu rapor edilmiştir. Aynı çalışmada tek bir test olarak, 1. günde 432 pg / mL IL-6 cut-off seviyesinin komplikasyonların tahmini için % 70'lik bir özgüllük ve % 64'lük bir duyarlılık verdiği vurgulanmıştır. Ayrıca IL-6 seviyelerinin, CRP seviyelerindeki değişikliklerden önce düşük ve yüksek komplikasyon riski taşıyan hastalar arasında ayırım yapmaya yardımcı olabileceği bildirilmiştir (61). Yaptığımız literatür taramasında canlı karaciğer vericilerinde sitokin değerlerini inceleyen bir çalışmaya rastlamadık. Bu çalışma ile IL-6 değeri 1.günde 432 pg / mL IL-6 cut-off seviyesinin altındaydı ve belirtildiği gibi komplikasyonla karşılaşılmadı.

İnflamasyon, damarsal (vaskülarize) dokunun her türlü yaralanma sırasındaki yanıtıdır. Dokuların zarar görmesi veya tahrip olması sonucu ortaya çıkan, hem zarar verici maddeyi hem de zararlı maddeyi tahrip etmeye, seyreltmeye veya parçalara ayırmaya yarayan lokalize bir koruyucu cevaptır. İnflamasyon işlemi doku savunması, onarımı ve restorasyonunu amaçlayan bir hücrel ve humoral faktörler dizisini başlatan nöronal uyarıcılar, yabancı maddeler ve doku hasarı ile tetiklenebilir. Ancak bazı durumlarda inflamatuvar cevap fazla reaktif ve zararlı olma eğilimindedir ayrıca doku yıkımına ve fonksiyonların azalmasına neden olur. Kızarıklık (eritem), sıcaklık artışı ve vazodilatasyon ile karakterize inflamatuvar bulgular; arteriyoller, kapiller ve venöz damarların uyarılmasının neden olduğu patofizyoloji ile korelasyon gösterir. Plazmanın kapiller ve venüllerden erken ekstrasvazasyonu bir süre sonrada ağrı, ödem ve fonksiyonel

bozukluğa yol açar. Bu değişikliklerin inflama dokularda proinflamatuvar maddelerin üretimi ve salınımı ile iyi bir korelasyonu vardır. Lökositlerin bu yaralama bölgesine göçü (kemotaksis) lökositlerin kemokin ve sitokin reseptörleri üzerindeki proinflamatuvar ajanların etkilerini aktive eder. İnflamatuvar uyarı birincil olarak lökositlerin fagositik fonksiyonlarını, lizozomal enzimlerin, serbest radikallerin ve çeşitli enflamatuvar mediatörlerin salgılanmasını uyarır ve bu yolla hem zarar verici ajanların hem de yaralanan dokuların tahrip edilmesine, seyreltilmesine, sindirilmesine, doku işlevinin ve yara iyileşmesinin arttırılmasına yönelik stimülasyonu başlatır. Birçok in vitro ve in vivo çalışma, LA'lerin, doz bağımlı olarak sentetik malzemelere ve kan damarı duvarlarına lökosit adezyonunu geri dönüşümlü bir şekilde inhibe ettiğini göstermiştir. Ayrıca LA'lerin lökositlerin göçünü (migration), hareketini (motility), fagositozunu ve akromiyoflament aktivesini inhibe ettiği bildirilmiştir (4). Aktive olmuş insan monositleri tarafından salınan IL-1'in, lidokain ve bupivakain tarafından doza bağılı olarak inhibe edildiği gösterilmiştir. Lokal anesteziklerin (lidokain, bupivakain, ametokain), spontan ve TNF- α kaynaklı IL-8 ve IL-1b'nin salgılanmasını baskıladığı, buna karşın lidokainin anti-enflamatuvar molekül IL-1 RA salgılanmasını uyarıcı olduğu kanıtlanmıştır (62).

LA'ler ile yapılan periferik sinir blokları, kontralateral uzuvda yapıldığında bile lokal doku inflamasyonunun neden olduğu el üstü ödemi ve hiperaljeziyi azaltmıştır. LA'ların sistemik olarak absorpsiyonu, kontralateral sinir bloğunun antiinflamatuvar etkisini kısmen açıklayabilir. Bu çalışmayla çelişen başka bir çalışmada ise; bupivakain bloğunun, inflamatuvar ağrı modelinde hiperaljezi ve lokal iltihabı hafiflettiği, ancak sistemik bupivakainin, hiperaljezi ve lokal inflamasyon veya COX ekspresyonunu değiştirmedeği görülmüştür (63). Çalışmamızda lokal anestezik periferik olarak uygulandı, sistemik dolaşıma geçen dozlarının sitokin düzeyleriyle yapılan

korelasyonunda sistemik dolaşımındaki miktarları ile sitokin düzeyi arasında fark gözlenmedi.

Tyagi ve ark. torasik epidural bloğun infeksiyonun indüklediği inflamasyona cevabını araştırdıkları çalışmalarında; solunum fonksiyonlarında, barsak motilitesinde postoperatif Sequential Organ Failure Assessment Score (SOFA) skorunda, yoğun bakımda kalış ihtiyacı ve mekanik ventilasyon ihtiyacı ile postoperatif hastanede kalış süresinde anlamlı düzelme gördüler. Ancak IL-1, IL-6 gibi mediatörler üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bir etki görmediler (5). Martin ve ark. periferik sinir bloğunun (femoral ve siyatik blok) antiinflamatuvar etkisini diz cerrahisinde inceledikleri çalışmada, cerrahi sonrası diz çevresinde ödem ve sıcaklık artışını blok yapılan hastalarda anlamlı olarak daha düşük ölçtüler. Ancak periferik sinir bloğunun, doku sitokin konsantrasyonu ve plazma sitokin seviyeleri üzerinde anlamlı bir etki yapmadığını tespit ettiler (64). Biz de çalışmamızda periferik sinir bloğu (TAP blok) ile birçok çalışmada rapor edildiğine benzer şekilde plazma sitokin konsantrasyonunun değişmediğini gördük (4,6,64).

Kao ve ark. lidokain ile torakal epidural analjezi ve İV lidokain infüzyonu uyguladıkları kolon cerrahisi olgularında, hem proinflamatuvar hem de antiinflamatuvar sitokin düzeyinin perioperatif dönemde arttığını ve bu artışın en az torakal epidural blok yapılan grupta olduğunu gösterdiler (7). Sinir bloğunun CRP ve IL-6'yı belirgin şekilde inhibe ettiği bu çalışmanın aksine bizim çalışmamızda sitokinlerin inhibe edilmediğini belirledik. Bu farklılık, çalışmamızda cerrahi bölgeye zarar veren bütün afferent ve efferent sinirlerin TAP blok ile bloke edilememesi ile açıklanabilir. Bu nedenle, doku düzeyinde serbest bırakılan nörojenik mediatörler gelişimine katkıda bulunmuş olabilir.

TAP blok, karın duvarına uygulanan yeni tanımlanmış bir periferik sinir bloğu tekniğidir. Bu teknik genellikle, büyük bir LA dozunun, tek bir yüksek hacimli bolus

şeklinde, nispeten vasküler bir düzleme enjekte edilmesini içerir. İnterkostal blok gibi potansiyel olarak toksik plazma LA konsantrasyonları olabileceği bildirilmiştir (6,65). Daha önceki bir çalışmada TAP blok enjeksiyonundan 15 dakika sonra potansiyel olarak toksik lidokain plazma konsantrasyonlarına ulaşıldığı rapor edilmiştir (66). TAP blok için daha yaygın olarak kullanılan plazma ropivakain ve bupivakain plazma konsantrasyonları da bildirilmemiştir. Ayrıca hepatektomi (karaciğerin % 60 ve daha fazla bir hacmi alınan) yapılan canlı karaciğer vericilerinde TAP blok sonrasında plazma bupivakain düzeyi ölçülmemiştir. Bu çalışma TAP sonrasında plazma LA konsantrasyonları belirledi.

LA'ın vücuttan atılması LA klirensine bağlıdır. Amid yapılı LA'ın biyotransformasyonları çoğunlukla karaciğerde meydana gelir ve klirensleri de hepatik klirensle eş anlamlıdır. LA'ın çoğunluğunun farmakokinetiği, zayıf işleyen bir karaciğerden, dolaşımda ve vücut sıvılarında değişikliklerle etkilenir. Son evre karaciğer yetmezliğinde (karaciğer nakli için değerlendirilmekte olan hastalar), ropivakain klirensinin sağlıklı gönüllülere göre yaklaşık % 60 daha düşük olduğu gösterilmiştir, ancak ilginç bir şekilde plazma konsantrasyonları benzer bulunmuştur (67). LA'ın kararlı durumdaki dağılım hacmi karaciğer fonksiyon bozukluğu ile artar. Tekrarlanan dozlar veya devamlı infüzyon uygulamalarında metabolitlerin birikimi oluşacağından LA dozu azaltılmalıdır. Ancak son evre karaciğer yetmezliğinde dahi sentezlenen α -1 asid glikoprotein LA toksisitesine karşı koruyucudur. Ciddi karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastaların, ilacın dozunu azaltmak için daha da önemli göstergeler olabilecek başka hastalıklara da (örneğin nefropati ve kalp hastalığı) sahip olabileceği akılda tutulmalıdır. Tersine, alkolizm ile ilgili hafif karaciğer fonksiyon bozukluğunda lidokain klirensinde neredeyse hiçbir değişiklik olmadığı gösterilmiştir. Bu çalışmada LA'ın tekrarlanan veya devamlı infüzyonunun kullanılmaması, olgularımızın cerrahi öncesi hiçbir sistemik fonksiyon bozukluğunun olmaması, TAP blok sonrasında plazma LA konsantrasyonunun 30-

60. dk'da pik değerine ulaşması ve canlı karaciğer vericilerinin intraopertif karaciğer fonksiyonlarının etkilenmesi yani karaciğer parankiminin insizyonu da 60. dk'dan sonra gerekleşebildiğinden LA dozu azaltılmadan kullanıldı. Ayrıca hepatik disfonksiyonu olan hastalarda, tek doz blokları genellikle LA normal dozlarıyla (toplam bupivakain dozu 1.05 - 1.69 mg / kg arasında değişmekte olup, önerilen maksimum doz 2 mg / kg'dır) güvenli bir şekilde yapılabileceği rapor edilmiştir (68). Biz de bu çalışma ile 1,5 mg/kg %0,5'lik bupivakain kullandık, pik plazma konsatrasyonlarına ilk 2 saat içinde ulaşıldığı görüldü. Hiçbir olgumuzda toksisite bulgusu gözlenmedi.

Bu klinik çalışmanın birkaç limitasyonu vardır. Bunlardan ilki TAP bloğun antiinflamatuvar özelliğinin incelenmesinde doku ödemi, renk değişikliği, bölgesel sıcaklık artışı ve cerrahi bölgedeki doku sitokin seviyelerinin incelenememesidir. Cerrahi sahanın preoperatif olarak örtülmesi bu incelemeleri engelledi. Diğer limitasyon olguların sitokin düzeyinin postopertif 1. haftaya kadar değerlendirilmemiş olmasıdır. Ancak bu çalışma perioperatif bupivakin düzeyi ile sitokin değişikliği üzerine tasarlanmıştır.

Bu çalışmanın üstün tarafları; tüm olguların aynı cerrahi tekniklerle opere olması ve çalışmaya dahil edilen olguların hiçbir sağlık problemi olmayan homojen bir grup olmasıdır.

6. SONUÇ

Sağ hepatektomi yapılan canlı karaciğer vericilerinde bupivakain ile uygulanan TAP bloğun, blok yapılmayan ve standart genel anestezi uygulanan olgularla karşılaştırıldığında inflamatuvar endokrin cevaba (sitokin düzeyine) etkisinin olmadığı görüldü. Ayrıca bu çalışma ile canlı karaciğer vericilerinde TAP blok sonrasında plazma bupivakainin 24 saat içindeki konsantrasyonları ilk defa ortaya konulmuş oldu.

KAYNAKLAR

1. Lee SH, Lim KC, Jeon MK, Kim IO, Jeong JS, Hong JJ, Ha HS. Postoperative pain and influencing factors among living liver donors. *Transplant Proc.* 2012, 44(2): 363-5.
2. Erdogan MA, Ozgul U, Uçar M, Yalin MR, Colak YZ, Çolak C, Toprak HI. Effect of transversus abdominis plane block in combination with general anesthesia on perioperative opioid consumption, hemodynamics, and recovery in living liver donors: The prospective, double-blinded, randomized study. *Clin Transplant.* 2017, 31(4).
3. Kıtlık A, Erdogan MA, Ozgul U, Aydogan MS, Ucar M, Toprak HI, Colak C, Durmus M. Ultrasound-guided transversus abdominis plane block for postoperative analgesia in living liver donors: A prospective, randomized, double-blinded clinical trial. *J Clin Anesth.* 2017, 37: 103-7.
4. Cassuto J, Sinclair R, Bonderovic M. Anti-inflammatory properties of local anesthetics and their present and potential clinical implications. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2006, 50(3): 265-82.
5. Combettes E, Benhamou D, Mazoit JX. Comparison of a bupivacaine peripheral nerve block and systemic ketoprofen on peripheral inflammation and hyperalgesia in rats. *Eur J Anaesthesiol* 2010, 27: 642-7.
6. Bagry H, de la Cuadra Fontaine JC, Asenjo JF, Bracco D, Carli F. Effect of a continuous peripheral nerve block on the inflammatory response in knee arthroplasty. *Reg Anesth Pain Med.* 2008, 33(1): 17-23.

7. Kuo CP, Jao SW, Chen KM, Wong CS, Yeh CC, Sheen MJ, Wu CT. Comparison of the effects of thoracic epidural analgesia and i.v. infusion with lidocaine on cytokine response, postoperative pain and bowel function in patients undergoing colonic surgery. *Br J Anaesth.* 2006, 97(5): 640-6
8. Deniz Topuz R, Ulugöl A. Lokal Anestezikler. İçinde: *Temel ve Klinik Farmakoloji*, Akkan AG, Büyükuysal RL, Erol K, Gidener S, İnan EA, Kalkan Ş, Karadağ CH, Şahin AS, Ulugöl A, Ulak G, Üresin AY, (Çeviri Editörleri). *Basic and Clinical Pharmacology*, Katzung BG, Masters SB, Trevor AJ. 12. Baskı, İstanbul, Nobel Tıp Kitapevleri, 2014: 449-64.
9. Yentür EA, Bayram E. Lokal Anestezikler. İçinde: *Miller Anestezi*, Aydın D, (Çeviri Editörü). *Miller's Anesthesia*, Miller RD, 6. Baskı, İstanbul, Güneş Kitapevi, 2010: 573-603.
10. Ruetsch YA, Boni T, Borgeat A. From cocaine to ropivacaine: the history of local anesthetic drugs. *Curr Top Med Chem.* 2001, 1: 175-82.
11. Sanchez V, Arthur GR, Strichartz GR. Fundamental properties of local anesthetics. I. The dependence of lidocaine's ionization and octanol: buffer partitioning on solvent and temperature. *Anesth Analg.* 1987, 66: 159-65.
12. Gissen AJ, Covino BG, Gregeus J. Differential sensitivities of mammalian nerve fibers to local anesthetic agents. *Anesthesiology* 1980, 53: 467-74.
13. Cuhruk FH. Lokal Anestezikler İçinde: Morgan ve Mikhail Klinik Anesteziyoloji, *Morgan and Mikhail's Clinical Anesthesiology*. Butterworth JF, Wasnick JD, Mackey DC. 5. Baskı, İstanbul, Güneş Tıp Kitapevi, 2015: 263-276.
14. Kurt E. Lokal Anestezikler İçinde: Periferik Sinir Blokları ve Ultrason Eşliğinde Rejyonal Anestezi için Anatomi, *Hadzic's Textbook of Regional Anesthesia and Acute*

- Pain Management*. Hadzic A. 2. Baskı, İstanbul, Güneş Tıp Kitapevi, 2013, 2: 29-40.
15. Ritchie JM, Rogart RB. Density of sodium channels in mammalian myelinated nerve fibers and nature of the axonal membrane under the myelin sheath. *Proc Natl Acad Sci USA* 1977, 74: 211-15.
 16. Skou J. Enzymatic basis for active transport of Na⁺ and K⁺ across cell membrane. *Physiol Rev* 1965, 45: 596-617.
 17. Lantz MS, Buchalter E, Giambanco V. St. John's wort and antidepressant drug interactions in the elderly. *J Geriatry Psychiatry Neurol* 1999, 12: 7.
 18. Piscitelli SC, Burstein AH, Chait D, Alfaro RM, Falloon J. Indinavir concentrations and St. John's wort. *Lancet* 2000, 355: 547.
 19. Wagman IH, De Jong RH, Prince DA. Effects of lidocaine on the central nervous system. *Anesthesiology* 1967, 28: 155-72.
 20. Burney RG, DiFazio CA, Foster JA. Effects of pH on protein binding of lidocaine. *Anesth Analg*. 1987, 57: 478-80.
 21. Kayhan Z. *Klinik Anestezi*, 3. Baskı. İstanbul: Logos Yayıncılık, 2007: 504-89.
 22. Hjelm M, Holmdahl M. Biochemical effect of aromatic amines. 2. Cyanosis, methaemoglobinemia and Heinz-body formation induced by a local anesthetic agent (prilocaine). *Acta Anaesthesiol Scand*. 1965, 2: 99-120.
 23. Sidhu SK, Shaw S, Wilkinson JD. A 19-year retrospective study on benzocaine allergy in the United Kingdom. *Am J Contact Dermat*. 1999, 10: 57-61.
 24. Mitchell RN. Inflammation and repair. In: Kumar V, Abbas AK, Aster JC (eds). *Robbins Basic Pathology*, 9th ed. Philadelphia, Saunders (Elsevier), 2013, 43: 1781-5.

25. Arturson G. Pathophysiology of the burn wound and pharmacological treatment. *Burns* 1996, 22: 255-74.
26. Rivera, MT, De Souza AP, Araujo-Jorge TC, De Castro SL, Vanderpas J. Trace elements, innate immune response and parasites. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine* 2003, 41(8): 1020-5.
27. Serhan CN. Novel Lipid Mediators and Resolution Mechanisms in Acute Inflammation To Resolve or Not? *The American Journal of Pathology* 2010, 177(4): 1576-91.
28. Cotran RS, Kumar V, Robbins SL. Inflammation and Repair. In: Robbins, *Pathologic Basis of Disease*. 8nded. Philadelphia, WB Saunders Co. 2000: 25-45.
29. Nişancı M. Yanık Fizyopatolojisi. İçinde: Selmanpakoğlu N (editör). *Yanıklar ve Tedavileri*, 1. Baskı. Ankara, GATA Basımevi, 1998: 23-61.
30. Kono H, Chen CJ, Ontiveros F, Rock KL. Uric acid promotes an acute inflammatory response to sterile cell death in mice. *The journal Clinical Investigation* 2010, 120(6): 1939-49.
31. Jonczyk-Matysiak E, Weber-Dabrowska B, Owczarek B, Miedzybrodzki R, Lusiak-Szelachowska M, Lodej N, Gorski A. Phage-Phagocyte Interactions and Their Implications for Phage Application as Therapeutics. *Viruses* 2017, 9(6).
32. Flannagan RS, Jaumouille V, Grinstein S. The cell biology of phagocytosis. *Annual Reviews* 2012, 7: 61-98.
33. Cotran RS, Briscoe DM. Endotelial cells in inflammation. In: Kelly W (eds). *Textbook of Rheumatology*, 5th ed. Philadelphia, WB Saunders Publishing Co. 1997: 183-98.
34. Lukacs NW, Ward PA. Inflammatory mediators, cytokines and adhesion molecules in pulmonary inflammation and injury. *Adv. Immunol* 1996, 62: 257–304.

35. Francesca F, Baldari CT. The immunological synapse as a pharmacological target. *Pharmacological Research* 2018, 6618 (18): 30167-1.
36. Bienvenu J. Exploration of cytokines in biological fluids. *CR Seances Soc Biol Fil* 1995, 189: 545-55.
37. Chilton FH, Murphy RC, Wilson BA, Sergeant S, Ainsworth H, Seeds MC, Mathias RA. DietGene Interactions and PUFA Metabolism: A Potential Contributor to Health Disparities and Human Diseases. *Nutrients* 2014, 6: 1993-2022.
38. Yuan, D, Zou, Q, Yu, Z, Song, C, Huang, S, Chen, S. Vd. Ancestral genetic complexity of arachidonic acid metabolism in Metazoa. *Biochimica et Biophysica Acta* 2014, 1841: 1272-84.
39. Haeggstrom JZ, Kull F, Rudberg PC, Tholander F, Thunnissen MM. Leukotriene A4 hydrolase. *Prostaglandins Other Lipid Mediat* 2002, 68: 495-510.
40. Prescott SM, Zimmemrnan GA, Mc Intyre TM. Platelet-activating Factor. *J. Biol.* 1990, 265: 17381-4.
41. Borovcanin MM, Jovanovic I, Radosavljevic G, MinicJanicijevic S, Arsenijevic N, Lukic ML. Interleukin-6 in Schizophrenia—is There a Therapeutic Relevance? *Frontiers in psychiatry* 2017, 8: 221.
42. Muñoz-Wolf N, Lavelle EC. A Guide to IL-1 family cytokines in adjuvanticity. *FEBS J.* 2018, 285(13): 2377-401.
43. Klimpel G. Soluble factor (s) from LPS-activated macrophages induce cytotoxic T cell differentiation from alloantigen-primed spleen cells. *The Journal of Immunology* 1980, 125(3): 1243-9.
44. Borovcanin MM, Jovanovic I, Radosavljevic G, MinicJanicijevic S, Arsenijevic N, Lukic ML. Interleukin-6 in Schizophrenia—is There a Therapeutic Relevance? *Frontiers in psychiatry* 2017, 8: 221.

45. Mancusi A, Piccinelli S, Velardi A, Pierini A. The Effect of TNF- α on Regulatory T Cell Function in Graft-versus-Host Disease. *Frontiers in immunology* 2018, 9: 356.
46. Uzun E. Diyabetik Ratlarda Topikal Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü (VEGF) Uygulamasının Yara Dokusundaki Oksidatif Olaylar Üzerine Etkisinin Araştırılması. Fen Bilimleri Enstitüsü. Yüksek Lisans Tezi, Ankara: Gazi Üniversitesi, 2013.
47. Kalay Z. Topikal EGF Uygulamasının Dorsolateral Eksizyonel Yaralarda Oksidan Olaylara Etkisi. Fen Bilimleri Enstitüsü. Yüksek Lisans Tezi, Ankara: Gazi Üniversitesi, 2011.
48. Bhagavan NV. Metabolism and Synthesis of Nitric Oxide. İn: Hayhurt J (eds). *Medical biochemistry*, 4nd ed. Florida, Harcourt Academic Press, 2001: 345.
49. Abul K. Abbas AHL, Shiv Pillai. Cellular and Molecular Immunology. İn: Schmitt W (eds). 6 ed. Philedelphia, Saunders, 2007: 572 .
50. Qu H, Ricklin D, Lambris JD. Recent developments in low molecular weight complement inhibitors. *Mol Immunol.* 2009, 47 (2-3): 185-95.
51. Endo Y, Takahashi M, Fujita T. Lectin complement system and pattern recognition. *Immunobiology* 2006, 211(4): 283-93.
52. Huber-Lang M, Sarma JV, Zetoune FS, Rittirsch D, Neff TA, McGuire SR, Lambris JD, Warner RL, Flierl MA, Hoesel LM, Gebhard F, Younger JG, Drouin SM, Wetsel RA, Ward PA. Generation of C5a in the absence of C3: a new complement activation pathway. *Nature Medicine.* 2006, 12(6): 682-7.
53. Faura A, Modamio P, Blanco D, Segarra I, Lastra CF, Izquierdo E, Casasín T, Mariño EL. Is the pharmacokinetics of bupivacaine equivalent after lumbar epidural administration through a needle or a catheter in male and female adults? *Biomedicine & Pharmacotherapy* 2015, 70: 119-122.

54. Purvis T. Simultaneous High Performance Liquid Chromatography Assay of Pentoxifylline, Bupivacaine HCl, Levocetirizine HCl, Tranilast, and Fluticasone Propionate in Humco™ Sanare Advanced Scar Base, *Separations* 2016, 3: 15.
55. Suresh S, De Oliveira GS Jr. Blood Bupivacaine Concentrations After Transversus Abdominis Plane Block in Neonates: A Prospective Observational Study, *Anesthesia & Analgesia* 2016, 122: 3.
56. Munford RS, Pugin J. Normal responses to injury prevent systemic inflammation and can be immuno-suppressive. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001, 163:316-21
57. Hall GM, Peerbhoy D, Shenkin A, Parker CJ, Salmon P. Relationship of the functional recovery after hip arthroplasty to the neuroendocrine and inflammatory responses. *Br J Anaesth.* 2001, 87: 537-42.
58. Watkins LR, Milligan ED, Maier SF. Glial proinflammatory cytokines mediate exaggerated pain states: implications for clinical pain. *Adv Exp Med Biol.* 2003, 521: 1-2.
59. Cruickshank AM, Fraser WD, Burns HJ, Van Damme J, Shenkin A. Response of serum interleukin-6 in patients undergoing elective surgery of varying severity. *Clin Sci (Lond).* 1990, 79: 161-5.
60. Watt DG, Horgan PG, McMillan DC. Routine clinical markers of the magnitude of the systemic inflammatory response after elective operation: a systematic review. *Surgery.* 2015, 157(2): 362-80.
61. Rettig TC, Verwijmeren L, Dijkstra IM, Boerma D, van de Garde EM, Noordzij PG. Postoperative Interleukin-6 Level and Early Detection of Complications After Elective Major Abdominal Surgery. *Ann Surg.* 2016, 263(6): 1207-12.
62. Lahav M, Levite M, Bassani L, Lang A, Fidler H, Tal R, Bar-Meir S, Mayer L, Chowers Y. Lidocaine inhibits secretion of IL-8 and IL-1beta and stimulates

- secretion of IL-1 receptor antagonist by epithelial cells. *Clin Exp Immunol* 2002, 127: 226-33.
63. Beloeil H, Gentili M, Benhamou D, Mazoit JX. The effect of a peripheral block on inflammation-induced prostaglandin E2 and cyclooxygenase expression in rats. *Anesth Analg*. 2009, 109: 943-50.
64. Martin F, Martinez V, Mazoit JX, Bouhassira D, Cherif K, Gentili ME, Piriou P, Chauvin M, Fletcher D. Antiinflammatory effect of peripheral nerve blocks after knee surgery: clinical and biologic evaluation. *Anesthesiology* 2008, 109(3): 484-90.
65. Behnke H, Worthmann F, Cornelissen J, Kahl M, Wulf H. Plasma concentration of ropivacaine after intercostal blocks for video-assisted thoracic surgery. *Br J Anaesth*. 2002, 89: 251-3.
66. Kato N, Fujiwara Y, Harato M, et al. Serum concentration of lidocaine after transversus abdominis plane block. *J Anesth*. 2009, 23: 298-300.
67. Jokinen M. Effects of drug interactions and liver disease on the pharmacokinetics of ropivacaine. Medical Faculty, Department of Anesthesiology and Intensive Care Medicine, Department of Clinical Pharmacology. PhD thesis, Helsinki: University of Helsinki, Finland, 2003.
68. Rosenberg PH, Veering BT, Urmei WF. Maximum recommended doses of local anesthetics: a multifactorial concept. *Reg Anesth Pain Med*. 2004, 29(6): 564-75.