

**T. C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI**

**KRANİYOTOMİLERDE
%0,25 ve %0,5' LİK LEVOBUPİVAKAİN İLE YAPILAN
SKALP BLOĞUNUN, ÇİVİLİ BAŞLIĞA BAĞLI YANIT VE
SERUM İNTERLÖKİN-6 DÜZEYLERİNE ETKİLERİ**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. ZEYNEP ALTIKULAÇ**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. ZERRİN ÖZKÖSE**

**ANKARA
ARALIK 2010**

**T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ**

**Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı Uzmanlık Programı çerçevesinde
yürütülmüş olan bu çalışma aşağıdaki jüri üyeleri tarafından Uzmanlık tezi olarak
kabul edilmiştir.**

Tez Savunma Tarihi: ... / ... / 2010

**BAŞKAN
Prof. Dr. Mehmet AKÇABAY
Anesteziyoloji ve Reanimasyon
Anabilim Dalı Başkanı**

**ÜYE
Prof. Dr. Füsün BOZKIRLI
Anesteziyoloji ve Reanimasyon
Anabilim Dalı Öğretim Üyesi**

**ÜYE
Prof. Dr. Ömer KURTİPEK
Anesteziyoloji ve Reanimasyon
Anabilim Dalı Öğretim Üyesi**

**ÜYE
Prof. Dr. H. Zerrin ÖZKÖSE
Anesteziyoloji ve Reanimasyon
Anabilim Dalı Öğretim Üyesi**

**ÜYE
Doç. Dr. C.Bekir DEMİREL
Anesteziyoloji ve Reanimasyon
Anabilim Dalı Öğretim Üyesi**

KISALTMALAR

Ark:	Arkadaşları
ASA:	Amerikan Anesteziştler Derneği
BİS:	Bispektral indeks
BOS:	Beyin omurilik sıvısı
cm:	Santimetre
Cm:	Minimum konsantrasyon
cmH₂O:	Santimetre su
Dk:	Dakika
DKB:	Diastolik kan basınç
EKG:	Elektrokardiyogram
G:	Gauge
hc:	Hücre
İL-6:	İnterlökin-6
İV:	İntravenöz
KAH:	Kalp atım hızı
kDA:	Kilo dalton
mg:	Miligram
µg:	mikrogram
mL:	Mililitre
mmHg:	Milimetre civa
ng:	Nanogram
OAB:	Ortalama arteriyel basınç

SKB:	Sistolik kan basınç
SF:	Serum fizyolojik
SpO₂:	Periferik O₂ satürasyonu
SSS:	Santral sinir sistemi
SVR:	Sistemik vasküler direnç

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

Kabul ve Onay	i
Kısaltmalar	ii
İçindekiler	iii
Tablolar, Şekiller ve Resimler Listesi	vii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Skalp Blok	3
2.1.1. Skalp Blok Tanım ve Tarihçesi	3
2.1.2. Skalp Blok Uygulaması	5
2.1.2.1. Supraorbital Sinir Bloğu	5
2.1.2.2. Supratroklear Sinir Bloğu	7
2.1.2.3. Aurikulotemporal Sinir Bloğu	8
2.1.2.4. Lesser Oksipital Sinir Bloğu	9
2.1.2.5. Greater Oksipital Sinir Bloğu	10
2.1.3. Endikasyonları, kontrendikasyonları, komplikasyonları	11
2.2. Lokal Anestezikler	12
2.2.1. Tanımı ve Tarihçesi	12
2.2.2. Etki Mekanizması	14
2.2.3. Kimyasal Yapısı ve Özellikleri	16
2.2.4. Farmakokinetik Özellikleri	19

2.2.5. Farmakodinamik Özellikleri	21
2.2.6. Yan Etkileri	22
2.3. Araştırmamızda Kullandığımız Lokal Anestezikler	24
2.3.1. Levobupivakain	24
2.3.1.1. Farmakokinetik Özellikler	25
2.3.1.2. Farmakodinamik Özellikler	26
2.3.1.3. Dozaj ve Uygulama	27
2.3.1.4. Terapötik Kullanım	28
2.3.1.5. Yan Etkiler	28
2.4. Sitokinler	30
2.4.1. Tanımı ve Tarihçesi	30
2.4.2. Genel Özellikleri	31
2.4.3. Sınıflandırılması	32
2.4.4. İnterlökin-6	34
2.4.4.1. Genel Özellikleri	34
2.4.4.2. Biyolojik ve Klinik Etkileri	36
3. GEREÇ VE YÖNTEM	38
3.1. İstatistiksel Analiz	42
4. BULGULAR	43
5. TARTIŞMA	54
6. SONUÇ	64
7. KAYNAKLAR	65
8. ÖZET	76

9. SUMMARY	78
10. EKLER	80
11. ÖZGEÇMİŞ	82

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 1. Lokal anesteziyelerin tarihsel gelişimi	13
Tablo 2. Sinir liflerinin sınıflandırılması	15

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. Skalp blok uygulanan sinirlerin lokalizasyonu	3
Şekil 2. Baş bölgesi dermatomları	4
Şekil 3. Supraorbital sinir ve çentiğın anatomik lokalizasyonu	6
Şekil 4. Supraorbital sinir blok uygulaması	6
Şekli 5. Supratroklear sinir blok uygulaması	7
Şekil 6. Aurikulotemporal sinir blok uygulaması	8
Şekil 7. Lesser ve greater oksipital sinir	9
Şekil 8. Greater oksipital sinir blokta parmak noktaları	10
Şekil 9. Lokal anestetiklerin kimyasal yapısı	16
Şekil 10. Levobupivakain kimyasal yapısı	25
Şekil 11. İL-6'nın etki mekanizması	35

1. GİRİŞ

İntrakraniyal cerrahide uygulanacak olan anestezi, operasyon özelliklerinden dolayı ayrıcalık gerektiren bir anestezidir.

Kafa içi patolojisi ya da lezyonu olanlarda beyin kan dolaşımının otoregülasyonu bozulmakta ve kan basıncı artışına paralel olarak beyin kan akımı da artmakta, otoregülasyon akımdan çok basınç bağımlı hale gelmektedir (1, 2).

İntrakraniyal girişimler ağrı verici stimulusların yoğunluğuna paralel olarak hemodinamik parametrelerde değişimlere yol açarlar. Laringoskopi, başa pozisyon verilmesi, kafanın hareketsizliğini sağlamak için çivili başlık [Mayfield pin holder (MF)] uygulanması ve cilt insizyonu gibi dönemlerde, hasta genel anestezi altında olmasına karşın kalp hızı ve kan basıncındaki yükselmelere sekonder olarak kafa içi basıncı daha da artabilir (3, 4). Anestezist bu dönemlerdeki hemodinamik yanıtı baskılayacak önlemleri almalıdır.

İntrakraniyal cerrahi işlemler için kafanın sabitlenmesi üç keskin konik çividen oluşan başlık (MF) aracılığı ile sağlanır. Bu çivili başlığın hastanın başına yerleştirildiğinde periosttan kaynaklanan efferent ağrı duyusu ile aktive olan sempatik sisteme bağlı olarak akut ciddi hipertansif yanıt ve kafa içi basınç artışına neden olur. Bu durum vazojenik beyin ödemi, hiperemi, şift gibi istenmeyen sonuçlar doğurabilir (3–5). Bir yandan da sempatoadrenerjik sistemin aktivasyonu ile, hemodinamik değişikliklere ek olarak serumda stres hormonlar ve sitokinlerin, özellikle de interlökin-6 (İL-6) salınımında artış görülmektedir. İnterlökin-6 cerrahi travmada endokrinolojik ve metabolik yanıtta önemli bir mediatördür (6, 7).

İntrakraniyal cerrahide çivili başlığa hemodinamik yanıtı önlemek için farklı anestezi ve farmakolojik teknikler uygulanmaktadır. Bunlar, çivili başlık yerleştirilmesinden önce inhalasyon anestezi ile anestezi derinliğinin sağlanması, sistemik opioid ve antihipertansif ajanların (α , β blokerler) intravenöz kullanılması, lokal anestezi ile çivili başlık cilde giriş noktalarına tekli enjeksiyon veya skalp bloğu uygulanması olarak sayılabilir (8–11).

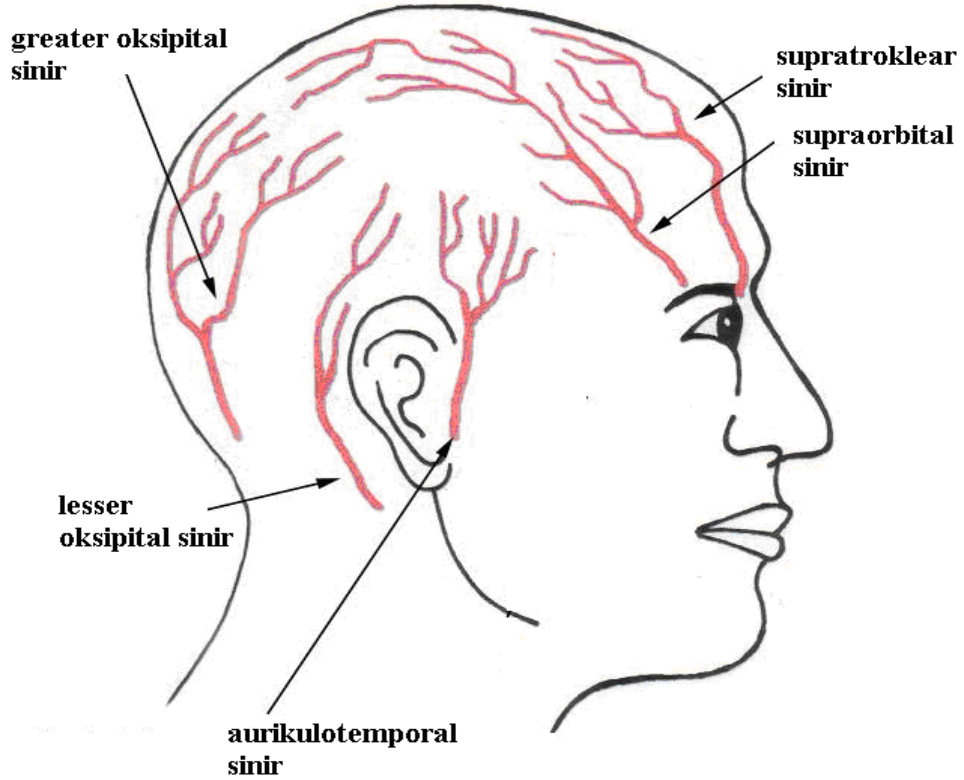
Yaptığımız literatür taramasında skalp blokta sıklıkla bupivakain, farklı doz ve konsantrasyonlarda kullanılmış olup, levobupivakain ile yapılan çalışmaların da son derece az oluşu dikkati çekmektedir (12–14). Buradan yola çıkarak randomize, çift kör çalışmamızda % 0,25 ve % 0,5'lik levobupivakain ile uyguladığımız skalp bloğunun çivili başlık yerleştirilmesi sırasında ortaya çıkan hemodinamik yanıt ve serum İL-6 düzeylerine olan etkilerini araştırmayı hedefledik.

2. GENEL BİLGİLER

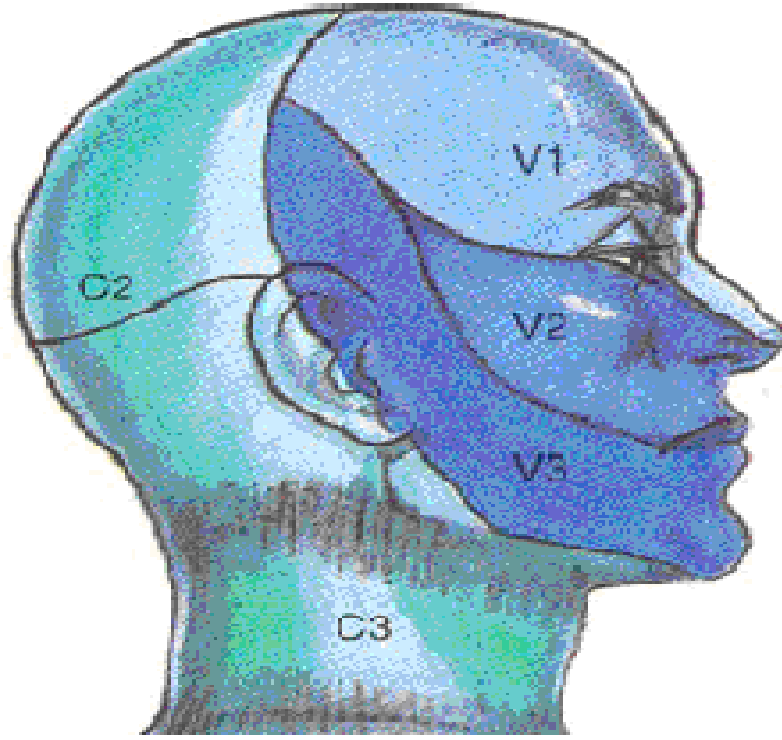
2.1. Skalp Blok

2.1.1 Tanım ve Tarihçe

Skalp blok; kafatasını innerve eden sinirlerin kafatasından çıkış noktalarında dallarına ayrılmadan önce lokal anestezi ajanlarla bloke edilmesidir. Başlıca 5 sinir bloke edilir. Bunlar; *supratroklear*, *supraorbital*, *aurikulotemporal*, *oksipital (lesser ve greater dalları)* sinirlerdir (Şekil 1) (15 - 18). Baş bölgesi dermatomları ise Şekil 2’de belirtilmiştir.



Şekil 1. Skalp blok uygulanan sinirlerin lokalizasyonu



Şekil 2. Baş bölgesi dermatomları

William Halsted'in 1884'de ilk mandibular blokajı uygulamasının ardından 19. yüzyılın başlarında lokal anestezipler cilt insizyonunda kullanılmaya başlanmıştır (19). Lokal anesteziplerin kraniyotomi insizyonunda kullanımı ise ilk kez Braun tarafından ve 1910 yılında olmuştur (19).

Thierry de Martel nörocerrahide lokal anesteziplerin farklı kullanımı olabileceğini savunmuştur. Harvey Cushing, 1918'de kraniyotomi vakalarında trigeminal sinire blok uygulamıştır. Walter Dandy 1931'de kraniyotomi vakalarında lokal anesteziplere ek olarak sedasyon anesteziyi uygulamıştır (19). Wilder Penfield, fokal epilepsi kraniyotomisinde rejyonel blokajla iyi sonuçlar elde edilebileceğini savunmuştur. Wilder ve anesteziist arkadaşı Andre Pasquet 1953'de uyanık (*awake*) kraniyotomide skalp blok tekniğini tanımlamışlardır.

Geevarghese de 1977’de *awake* kraniyotomilerde iv anesteziye ek olarak skalp ring blokajını uygulamıştır (19).

2.1.2 Skalp Blok Uygulaması

2.1.2.1. Supraorbital Sinir Bloğu

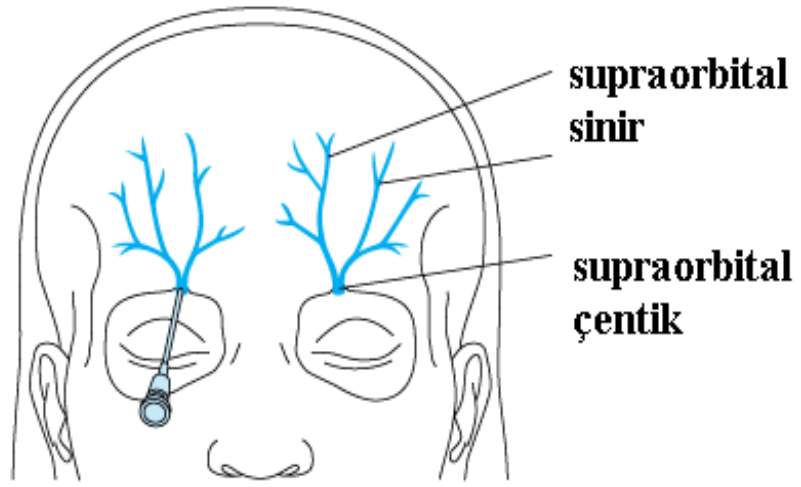
Anatomi

Trigeminal sinirin dalı olan oftalmik sinirden (VI) köken alan frontal sinirin dalıdır. Frontal sinir orbitaya superior orbital fissüradan girer ve orbital kavite içinde periostun önünde seyreterek supraorbital sinir ve supratrochlear sinir olmak üzere iki dal verir (15–17).

Supraorbital sinir seyri esnasında supraorbital foramen içinden geçer ve %58 oranında kendisine arter eşlik eder. Üst göz kapak, konjunktiva, alın ve vertexe kadar, hatta bazen lambdaya kadar skalpin duysal inervasyonunu sağlar (15–17).

Teknik

Hasta supin nötral pozisyonda yatarken gözün pupili ile aynı hatta olan supraorbital çentik (*notch*) üst göz kapağının ortasında rahatlıkla palpe edilir (Şekil 3). Cilde dik olarak 24 G iğne ile bu çentiğin üzerinden girilerek, 1,5–2 mL lokal anestezi enjekte edilir (Şekil 4). Eğer kemiğe temas edilirse iğnenin yönü hafifçe değiştirilebilir. Damar içi enjeksiyondan kaçınmak için öncelikle aspire edilmeli, sinir hasarından kaçınmak için de lokal anestezi direkt foramene verilmemelidir (8, 15-18).



Şekil 3. Supraorbital sinir ve çentiğın anatomik lokalizasyonu



Şekil 4. Supraorbital sinir blok uygulaması

2.1.2.2. Supratroklear Sinir Bloğu

Anatomi

Frontal sinirin dalı olan bu sinir, üst göz kapağı, burun derisinin üstü, alnın medial kısmı ile skalpın ön kısımlarının duyuşal inervasyonunu sağlar (15 - 17).

Teknik

Hasta supin pozisyonda iken burun köprüsü ile supraorbital çizginin keşiştiği noktadan 24 G iğne ile girilip, aspire ettikten sonra 1 mL lokal anestezi enjekte edilir (Şekil 5) (8, 15 - 18).



Şekli 5. Supratroklear sinir blok uygulaması

2.1.2.3. Aurikulotemporal Sinir Bloğu

Anatomi

Trigeminal sinirin mandibular dalından köken alır. Temporomandibular eklem, meatus akustikus eksternus ve parotis bezin içinden seyreder. Yüzeyel temporal arter komşuluğunda zigomatik arkta yukarı çıkar. Yüzün temporal kısmı ile skalpin lateral kısmının duyuşal inervasyonunu sağlar (15 –17).

Teknik

Tragusun 1,5 cm önünden fasya içine aspire edilerek 3–5 mL lokal anestezi enjekte edilir. Tragus ile göz dış kenar arasına bir hat çizilip, lokal anestezi bu hattın üzerinden uygulanırsa fasiyal sinirin güzergahından uzaklaşmış, temporomandibular eklem içine lokal anestezi enjeksiyondan kaçınılmış olunur (Şekil 6) (8, 15–18).



Şekil 6. Aurikulotemporal sinir blok uygulaması

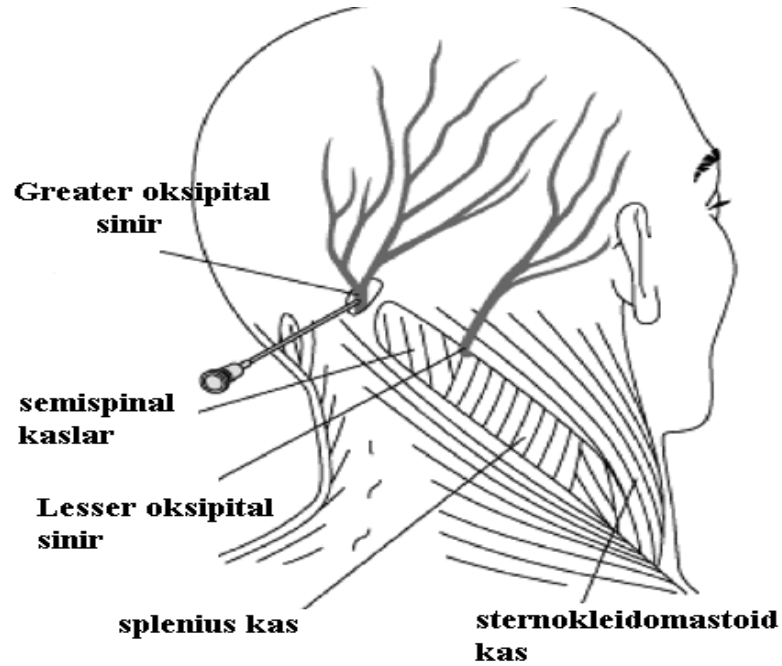
2.1.2.4. Lesser Oksipital Sinir Bloğu

Anatomi

Servikal pleksusun C2–C3 ön dallarından köken alır. Skalpin laterodorsal kısmı ve boynun üst cilt kısmının duyusal inervasyonunu sağlar (15 - 17).

Teknik

Protuberentia oksipitalis eksterna ile prosessus mastoideusu birleştiren bir hat çizilip üç eşit parçaya bölünür. Bu çizginin lateralde kalan parçasının orta noktasının üzerinden yaklaşık 3 mL lokal anestezi aspiri edilerek verilir (Şekil 7) (8, 15- 18).



Şekil 7. Lesser ve greater oksipital sinir

2.1.2.5. Greater Oksipital Sinir Bloğu

Anatomi

Servikal pleksus C2 arka dalından köken alır. Skalpin dorsalinden lambdaya olan kısmının duyuşal inervasyonunu sağlar (15- 17).

Teknik

Literatürde enjeksiyon yeri için birçok farklı nokta tanımlanmış olup, daha yaygın kullanılan yöntemde protuburensiya oksipitalis eksternus ile prosessus mastoideusu birleştiren çizginin orta noktasının üzerinden aspirasyon sonrası yaklaşık 4 mL lokal anestezi enjekte edilir (Şekil 7) (8, 15 -18, 20).

Pratik olarak başparmak ve yüzük parmağı çıkıntı noktalarına konulduğunda, orta parmak çizginin ortasına denk gelir (Şekil 8) (15, 16).



Şekil 8. Greater oksipital sinir blokta parmak noktaları

2.1.3. Skalp Bloğun Endikasyonları

Kraniyotomi ve uyanık (*Awake*) kraniyotomide anestezi ve analjezi, stereotaksik biyopside anestezi ve analjezi, postoperatif kraniyotomi sonrası analjezi, çivili başlık yerleştirilmesinde analjezi amaçlı ve parkinson hastalığında derin stimülasyon sağlamak için skalp blok uygulanabilir.

2.1.4. Kontrendikasyonları

Kanama paterni bozuk olan, lokal anesteziye alerjisi olan, operasyon sırasında fasiyal sinir monitorizasyon uygulanacak olan ve skalp blok uygulanmasını istemeyen hastalar kontrendikasyon grubundadır.

2.1.5. Komplikasyonları

Skalp blok sonrası oluşan komplikasyonlar genelde lokal anesteziye ajanların yan etkilerine bağlı olarak ortaya çıkmaktadır (8, 15, 16). Lokal anesteziye ajanların intravazal, intraventriküler enjeksiyonu kusmadan solunum arrestine kadar, birçok komplikasyona neden olmaktadır (8, 15, 16).

Enjeksiyon sırasında oluşabilecek diğer komplikasyonlar nöral hasar ve hematomdur. Aurikulotemporal sinirin anatomik olarak fasiyal sinir ile komşu olması nedeniyle fasiyal sinir paralizi görülebilir (8, 15, 16).

2.2. Lokal Anestezikler

2.2.1. Tanımı ve Tarihçesi

Vücuttaki tüm sinir liflerinde, nöronlarda ve diğer uyarılabilir dokularda depolarizasyon dalgasının oluşumunu ve yayılımını engelleyerek bu yapılarda geçici duyu, motor ve otonomik fonksiyon kaybına yol açan ilaçlara lokal anestezikler denir (21, 22).

Pizzaro' nun Peru' yu fethinden üç yüzyıl sonra Avusturyalı Scherzer' in Avrupa' ya “*erythroxylon coca*” adlı bitki yapraklarını beraberinde götürmesi, 1850 yılında bu yaprakların özünden kokainin elde edilmesiyle sonuçlanmıştır (19, 21). Yine Avusturyalı olan araştırmacı Koller tarafından kokain ilk olarak göz cerrahisinde topikal olarak kullanılmaya başlanmıştır. Modern organik kimyanın gelişimiyle de 1891'de saf kokain elde edilmiştir. İlerleyen yıllarda kokainden daha az toksik olan birçok lokal anestezik sentezlenmiş ve kullanılmaya başlanmıştır (19, 21). Lokal anesteziklerin tarihsel gelişimi ve sınıflandırılması Tablo 1'de gösterilmiştir (21).

Tablo 1. Lokal anesteziklerin tarihsel gelişimi

Kokain (Benzoil metil ekgonin) 1860 Niemann, ilk pürifikasyon 1884 Koller, klinikte kullanım (topikal) Halsted, sinir blokajda kullanımı	Mepivakain 1956 Ekenstam ve Egner, sentez 1957 klinikte kullanım
Prokain (Novakain) 1904 Einhorn, sentez 1905 Braun, klinikte kullanım	Prilokain 1959 Löfgren ve Tegner, sentez 1960 Wielsing, klinikte kullanım
Stovain¹ 1904 Fourneau, sentez ¹ Çok toksik olduğundan terk edildi.	Bupivakain 1957 Ekenstam, sentez 1963 Widman ve Elivuo, klinikte kullanım
Cinchokain (Nuperkain, Dibukain) 1925 Meischer, sentez 1930 Uhlmann, klinikte kullanım	Etidokain 1971 Takman, sentez 1972 Lund, klinikte kullanım
Ametokain (Pontokain, Tetrakain) 1928 Eisleb, sentez 1932 klinikte kullanım	Ropivakain 1957 Ekenstam, sentez 1997 klinikte kullanım
Lignokain (Lidokain) 1943 Löfgren ve Lundqvist, sentez 1947 klinik kullanım	Levobupivakain 1990 Mather ve Tucher, ilk ticari preparatı hazırladı 1995-1998 klinikte kullanım

2.2.2 Etki Mekanizması

Lokal anestezipler, membran stabilizasyonu sağlayarak etki ederler. Özellikle periferik sinirler başta olmak üzere bütn uyarılabilir dokularda depolarizasyon blokağı yaparak membran stabilizasyonu sağlarlar. Bu blokağı da, en çok kabul gören görüşe göre çoğu lokal anestezipler, sodyum kanallarının iç yüzeyindeki reseptörlerine bağlanarak kanalların aktivasyonu ve membran depolarizasyonuna bağlı sodyum geçişini önleyerek gerçekleştirirler. Buna bağlı olarak sinir lifleri ve diğer uyarılabilir hücrelerde; depolarizasyon hızını yavaşlatırlar, aksiyon potansiyelinin amplitdn azaltır veya ortadan kaldırırlar, eksitasyon eşiğini yükseltirler, refrakter periyodu uzatırlar, impuls iletim hızını düşrrlar ve yeterli konsantrasyonda uygulandıklarında iletimi tam bloke ederler. Ancak lokal anestezipler sinir hresi veya lifinin dinlenim ve eşik potansiyelini etkilemezler (22-25).

Lokal anestezipler ayrıca kalsiyum kanalları, potasyum kanalları ve birçok reseptörleri (N–Metil–D–Aspartat (NMDA), β –adrenerjik ve nikotinik asetilkolin reseptörleri) de değişik derecelerde bloke edebilirler (22).

Periferik sinir lifleri ve aksonal çap, kılıf (myelinli veya myelinsiz) ve iletim hızına dayanılarak A, B ve C şeklinde sınıflandırılır. Duyusal lifler aynı zamanda I–IV şeklinde de sınıflandırılır. Tip C (duyusal tip IV) myelinsiz, tip A δ hafıf myelinli liflerdir (22, 24–26). Sinir liflerinin sınıflandırılması Tablo 2’de gösterilmiştir.

Tablo 2. Sinir liflerinin sınıflandırılması

Lif Tipi	Alt Sınıf	Myelin	Çap (µm)	İletim (msn)	Lokalizasyon	Fonksiyon	LA Duyarlılığı
A	α	+	6-22	30-120	Kas efferent	Motor	++
	β	+	6-22	30-120	Deri ve eklem afferent	Taktil propriosepsiyon	++
	γ	+	3-6	15-35	Kas içciği efferent	Kas tonusu	++++
	δ	+	1-4	5-25	Duysal sinir afferent	Ağrı, soğuk, dokunma	+++
B		+	<3	3-15	Preganglionik sempatik	Otonomik fonksiyon	++
C	Sc	-	0,3-1,3	0,7-1,3	Postganglionik sempatik	Otonomik fonksiyon	++
	Dc	-	0,4-1,2	0,1-2	Duysal sinir afferent	Otonomik fonksiyon, ağrı, dokunma	+

Tüm sinir lifleri lokal anesteziklerden eşit olarak etkilenmez. Blokaja hassasiyet; akson çapı, myelinizasyonun derecesi ve çeşitli anatomik ve fizyolojik faktörlere bağlıdır. Belirli bir lif kalınlığında ve belirli bir zamanda sinir uyarı iletimini bloke edecek en düşük lokal anestezik konsantrasyonuna minimum konsantrasyon (Cm) denir ve inhalasyon anesteziklerinde kullanılan minimum alveoler konsantrasyonun (MAC) analogudur. Minimum anestezik konsantrasyonu etkileyen faktörler şunlardır (25):

1. *Lif kalınlığı*: Sinir lifleri A, B ve C olmak üzere üç gruba ayrılırlar. A grubu lifler myelinli somatik, B grubu lifler myelinli preganglionik, C grubu lifler ise myelinsiz sempatik postganglionik ve ağrıyı ileten liflerdir. Lokal anesteziklerden etkilenme ince liflerde kalınlardan, myelinsiz liflerde

myelinlilerden daha çabuk ve daha düşük konsantrasyonlarda görülür. Myelin lokal anesteziğin sinir lifine ulaşmasını güçleştirir. Özetle küçük çap ve myelinin olmaması lokal anesteziğe hassasiyeti artırır. Bu yüzden, spinal sinirdeki lokal anesteziğin hassasiyeti otonomik > duyu > motor şeklindedir (22, 25, 26).

2. *pH*: Solüsyonun pH' ı arttıkça Cm azalmaktadır (25).

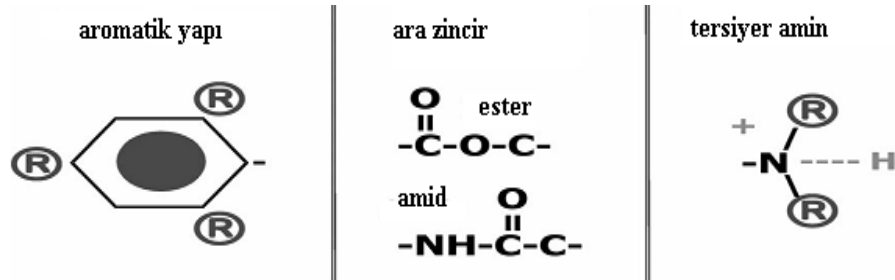
3. *Kalsiyum*: Lokal anesteziğin potansi, doku ortamının kalsiyum konsantrasyonu ile ters orantılıdır (25).

4. *Sinir uyarı hızı*: Yüksek uyarı hızlarında lokal anesteziğin ajanların potensinde artış olur (25).

5. *Sinir lifinin lokalizasyonu*: Periferik sinirin dış yüzeyine enjekte edilen lokal anesteziğin ajanlar merkezdeki liflere erişmek için daha fazla mesafe katetmek zorundadır (26).

2.2.3. Kimyasal Yapısı

Tipik bir lokal anesteziğin, lipofilik özellik veren aromatik yapı, hidrofilik özellik veren tersiyer amin yapı ve bu ikisini birleştiren ester ya da amid bağdan oluşur (Şekil 9) (21–28).



Şekil 9. Lokal anestetiklerin kimyasal yapısı

Lokal anestezipler içerdikleri ara zincirin yapısına göre ester veya amid grubu olarak sınıflandırılırlar. Lokal anesteziplerin fizikokimyasal özellikleri; ara zincirdeki bağın tipine ve amin nitrojene bağlı alkil gruplarına göre belirlenir (21-26).

Lokal anesteziplerin kimyasal yapısını değiştirmek farmakolojik etkilerini değiştirir. Ester ve amidlerin metabolize olma yolları, solüsyondaki kimyasal stabiliteleri ve allerjik reaksiyon oluşturma potansiyelleri açısından birbirlerinden farklılık gösterirler (21–26, 28).

Ester bağı genellikle stabil olmadığından ester grubu lokal anestezipler solüsyon içinde hidroliz ile, cutta ise plazma kolinesteraz ile yıkılırlar. Ester hidrolizi çok hızlıdır ve suda çözünen metabolitleri idrarla atılır (21-28). Metabolitlerden biri olan para–aminobenzoik asit (PABA) allerjik reaksiyona neden olabilmektedir (21–25, 27, 28). Genetik olarak anormal psdokolinesterazı olan hastalarda metabolizma yavaşlayacağı için toksik yan etki riski yükselir. Esteraz enzimi BOS’ ta olmadığından intratekal verilen ester tipi lokal anesteziğin etkisinin sonlanması kana absorpsiyonu ile gerçekleşir. Ester bağı kısa etki süresi ve toksisitenin az olması gibi özelliklere sahiptir (21- 26).

Amid bağı daha stabil olup sterilizasyon ve pH değişikliklerinden etkilenmemektedir. Amid grubundaki lokal anestezipler karaciğerde mikrozomal enzimlerce metabolize edilirler. Hepatik fonksiyonda veya hepatik kan akımındaki azalma, lokal anesteziğin metabolik hızını düşürür ve sistemik toksisite olasılığını artırır (21- 26).

Lokal anestezipler hem bazik hem de asidik yk taşıdıkları için amfoterik

özellik gösterirler ve bu nedenle değişik pH değerlerinde çözünme özelliklerine sahiptirler (21- 26).

Lokal anestezik molekülleri hidrofilik uçlarındaki amin grubu nedeniyle zayıf baz özelliği gösterirler. Bu ilaçlar sıklıkla suda çözünen hidroklorür tuzları şeklinde kullanılırlar. Lokal anestezikler uygulandıkları ortamdan proton alarak kısmen iyonize (katyonik form) hale geçerler. Non-iyonize (anyonik form) bazın katyona oranı lokal anesteziğin pKa' sına bağlıdır ve *Henderson-Hasselbach* denklemi ile bulunur (21 – 25).

Henderson-Hasselbach denklemi

$$pH = pK_a + \log \frac{[A^-]}{[HA]}$$

Lokal anestezik ajanların etki başlama hızı, potensi ve etki süresini; *pKa*, *lipidde çözünürlük*, *proteine bağlanma* ve *intrinsek vazodilatatör aktivite* gibi fiziksel özellikleri belirler (29, 30).

1. *pKa*: Kimyasal bir bileşiğin pKa' sını iyonize $[A^-]$ ve non iyonize $[HA]$ formlarının eşit miktarda bulunduğu pH değeridir. Lokal anesteziklerin pKa değeri, plazma ve ekstrasellüler sıvının pH' sını olan 7,4'e yakındır ve 7,6–9 arasında değişmektedir. Sinir kılıfı ve sinir membranı etrafındaki diffüzyon non iyonize ilacın derecesi ile bağlantılı olduğundan, düşük pKa'lı lokal anesteziklerin etki başlangıcı hızlı, yüksek pKa'lı lokal anesteziklerin etki başlangıcı yavaştır (22, 28–30).

2. *Lipid Çözünürlüğü*: Lipid çözünürlüğü lokal anesteziğin potansini belirler. *Potens*; etki oluşturmak için gerekli olan minimum ilaç miktarıdır (22, 30). Lokal anestezikler etki yerlerine ulaşmak için lipid çözünür membranlardan geçmek durumunda olduğundan etki başlangıcına katkıda bulunabilir (22, 28, 29). Lipit çözünürlüğü primer belirleyici olmamasına rağmen bloğun başlama hızıyla ve sonlanmasıyla da ilişkilidir.

3. *Proteine Bağlanma*: Proteine bağlanma, sinir membranının protein bileşenlerine bağlanmayı yansıttığından lokal anesteziğin etki süresini etkiler. Plazmada amid lokal anestezikler baskın olarak yüksek afiniteli ve sınırlı kapasiteli bir protein olan $\alpha 1$ -asit glikoproteine ve düşük afiniteli, geniş kapasiteli bir protein olan albumine bağlanırlar (28, 29). Yüksek oranda plazma proteinine bağlananların etki süreleri de uzun olur (28, 31).

4. *Vazoaktivite*: Lokal anesteziklerin kokain, ropivakain ve levobupivakain dışında kalanların hepsi vazodilatatör etkilidir. İntrensek vazodilatatör aktivite lokal anesteziklerin toksisitesini, potensini ve etki süresini etkiler. Vazodilatasyon derecesi yükseldikçe ilacın sistemik absorpsiyonu artar (22, 28,30).

2.2.4. Farmakokinetik Özellikleri

2.2.4.1. Absorpsiyon

Enjeksiyon yeri, dozu, ek vazokonstrüktör ilaç eklenmesi ve ilacın farmakolojik özellikleri lokal anesteziklerin enjeksiyon yerinden sistemik

dolaşıma emilimini etkiler. Enjekte edilen lokal anesteziklerin sistemik emilimi aşağıdaki şu faktörlere bağlıdır (29):

1. *Enjeksiyon yeri*: Sistemik emilimin hızı enjeksiyon yapıldığı bölgenin damarlanması ile orantılıdır. Emilim en hızlıdan en yavaşa doğru şöyle sıralanır: İntravenöz > trakeal > interkostal > kaudal > paraservikal > epidural > brakial plexus > siyatik > subkutan (22).

2. *Vazokonstriktör kullanımı*: Epinefrin veya daha ender olarak fenilefrin eklenmesi uygulama alanında vazokonstrüksiyona neden olur. Bunun sonucunda emilimin azalması nöronal alımı, analjezinin kalitesini artırır, etki süresini uzatır ve toksik yan etkileri sınırlar (22, 28).

3. *Lokal anestezik ajan tipi*: Dokuya yüksek oranda bağlanan lokal anestezikler daha yavaş emilirler (22).

4. *Lokal anestezik dozu*: Enjekte edilen lokal anestezik dozu ile kandaki pik değeri arasında lineer bir ilişki vardır (32).

2.2.4.2. Dağılım

Dağılım, doku perfüzyonu, doku/kan partiyon katsayısı ve doku kitlesinin belirlediği organ alımına bağlıdır.

Doku perfüzyonu: Kanlanması fazla olan organlar (beyin, akciğer, böbrek ve kalp) başlangıçtaki hızlı alımdan sorumludur. Bunu daha az kanlanan dokulara (kaslar ve barsak) daha yavaş dağılım izler (22).

Doku/kan partiyon katsayısı: Plazma proteinlerine kuvvetli bağlanma anesteziğin kanda kalmasına eğilim yaratırken, yağda eririliğin yüksek olması

dokuya geçişi kolaylaştırır (22).

Doku kitlesi: Kitlesinin büyük olmasından dolayı kas dokusu lokal anestezipler için önemli bir rezervuar oluşturur (22, 31).

2.2.4.3. Metabolizma ve Atılım

Ester ve amid lokal anestezipler metabolizma ve atılım yönünden farklılıklar gösterirler. Ester tipi olanlar plazma ve eritrosit içindeki kolinesterazlarca hızla hidrolize uğrarken, amid tipi olanlar karaciğerde aromatik hidroksilasyon, dealkilasyon ve amid hidrolizi yolu ile yıkılır; yıkım ürünleri böbreklerle atılır (21–24, 26, 27, 31).

Diğer ester anesteziplerden farklı olarak kokain, kısmi olarak karaciğerde metabolize olur ve kısmen de değişmeden atılır (22, 24, 26).

2.2.5. Farmakodinamik Özellikleri

Anestezi Etkinlik: Sinir membranı lipoprotein yapısında olduğundan lokal anestezi ilacın etkinliğinde en önemli özellik yağda eririliğidir (21–24, 26). Anestezi moleköl sinir membranını geçmek ve sodyum kanalları üzerindeki parsiyel hidrofobik yere bağlanmak durumunda olduğundan hidrofobisite, intrinsek anestezi etkinliğin primer belirleyicisidir (21–24).

Etki Süresi: Lokal anestezipler sinir membranında sodyum kanalları içindeki protein reseptörlerine bağlandığından, ajanın membran proteinlerine afinitesi ve bağlanma yeteneği etkinin uzun sürmesinde en önemli etkidir (21, 22, 24, 26).

Etki Başlangıç Hızı: Bir ilacın pKa' sı ne kadar düşük ve baz formu ne kadar yüksek oranda ise nöral membranı o kadar çabuk geçer ve etki başlama hızı o kadar kısa olur (21, 23, 24).

Diferansiyel blok: Bir lokal anestezi ilacın sensoriyal ve motor lifleri farklı derecelerde etkilemesi sonucu ortaya çıkar. Bu özellikle bupivakainde belirgin bir özellik olup motor blok yapmaksızın veya minimal motor blok yaparak analjezi sağlama olanağı verir. Diferansiyel sinir bloğunun klinik önemi lokal anesteziklerin düşük yoğunlukları kullanıldığında ortaya çıkmaktadır. Bu durumda C lifleri ile ince ve orta kalınlıktaki A lifleri bloke olduğundan ağrı ve ısı duyusu kaybolmakta, dokunma, proprioseptif ve motor fonksiyon etkilenmemektedir. Böylece hasta dokunulduğunu hisseder ancak ağrı duymaz (22, 28).

2.2.6. Yan Etkileri

Lokal anestezi ilaçlar doğru anatomik pozisyon ve uygun dozajda uygulandıklarında güvenli ilaçlardır.

Santral sinir sistemi: Lokal anestezi toksisitesinde en erken semptom ağız çevresi ve dilde uyuşma, ağızda metalik tat ve baş dönmesidir. Düşük dozlarda bütün lokal anestezikler uykuya meyil, sersemlik semptomlarına neden olmaktadır. Daha yüksek konsantrasyonlarda ise nistagmus ve yüz ile ekstremitenin distal kaslarında tremor veya kontraksiyon gibi bulgular izlenmektedir. Lokal anesteziklerin kan ve beyin düzeyleri daha da yükseldiğinde önce eksitator SSS bulgusu olan ajitasyon, huzursuzluk, tonik klonik

konvülsiyonlar, takiben SSS depresyonu ve ölüm izlenmektedir. Bu eksitator bulgular inhibitör yolların blokajı sonucunda oluşmaktadır (21–24, 27, 28, 33).

Nörotoksisite: Bütün lokal anestetiklerin yüksek dozda verildiklerinde direkt olarak nörotoksik etkileri mevcuttur. Klorprokain ve lidokainin spinal anesteziye, diğer lokal anesteziklere oranla daha nörotoksik olduğu bilinmektedir. Kauda equina etrafında biriken ilacın radikular irritasyonu sonucu *transient nöropatik semptomlara* (yanıcı tarzda ağrı, dizestezi, alt ekstremiteler ve kalça hareketlerinde ağrı) yol açarlar. Semptomlar bir hafta içinde kendiliğinden düzelir (22, 24).

Kardiyovasküler sistem: Kardiyak toksisite lokal anestetiklerin direkt ve indirekt etkileriyle ortaya çıkmaktadır. Direkt etkileri kardiyak sodyum ve kalsiyum kanallarının üzerinden, indirekt etkileri ise otonomik sinir sistemi üzerinden gerçekleşmektedir. Kardiyak sodyum kanallarının blokajıyla anormal kardiyak aktiviteler ve eksitabiliteye neden olurlar. Depolarizasyon hızını maksimum düzeyde azaltırlar, atriyoventriküler iletimi ve QRS interval süresini uzatırlar (21–24, 28).

Kardiyak toksisite tüm lokal anesteziklere bağlı olarak gelişebilmekle birlikte özellikle etidokain veya bupivakain gibi lipofilitesi daha yüksek olanlarda daha sık görülmektedir. Bupivakainin intravazal enjeksiyonu ile hipotansiyondan atriyoventriküler bloklara, aritmiye (taşikardi, fibrilasyon) ve kardiyak kollapşa kadar giden semptomlar oluşur. Bupivakain sonucu ortaya çıkan bu semptomlar tedaviye dirençlidir. Bunlarda oksijenasyon ve ventilasyon hızlıca sağlanmalı,

kardiyopulmoner resüsitasyon ve elektriksel konversiyon gerekirse yapılmalıdır (21–24).

Son yıllarda lokal anesteziklerin kardiyak toksisitesinde konvansiyonel yöntemler başarısız kaldığında % 20 lipid emülsiyon infüzyonunun faydalı olabileceği bildirilmiştir. Bunun için 1,5 mL/kg bolus dozu takiben 0,25 mL/kg/dk hızında infüzyona geçilir ve hemodinamik stabiliteyi takiben 10 dakika süreyle devam edilir (22, 24).

Hematolojik sistem: Prilokainin metaboliti *o-toluidin* hemoglobini methemoglobine dönüştüren oksitleyici bir ajandır. Rejyonel anestezide prilokain toksik doz aralığında (>10 mg/kg) verilirse methemoglobinemi görülebilir (34). Siyanoze seyreden hastaya tedavi amaçlı metilen mavisi ya da askorbik asit verilir.

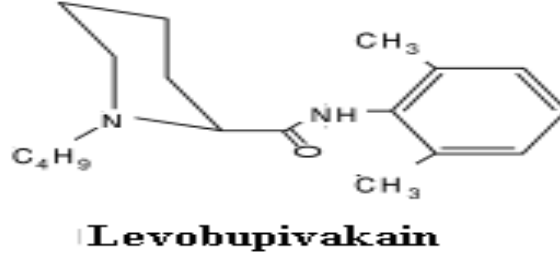
Allerjik etkiler: Ester tip lokal anestezikler *p-aminobenzoik asit* derivelerine metabolize olur. Bu metabolitler alerjik reaksiyonlara neden olabilmektedir. Lokal anesteziklerin bulundukları solüsyon içindeki katkı maddelerine (solüsyon içine konulan metilparaben) karşı da alerjik reaksiyonlar geçilebilir (22, 24, 27, 34)

2.3. Araştırmada Kullanılan Lokal Anestezik

2.3.1 Levobupivakain (Chirocaine®)

Levobupivakain, bupivakain hidrokloridin saf S (–) enantiomeri olan uzun etkili amid yapıda bir lokal anestezik ajandır. Rasemik bupivakainin üstün blok özelliklerine sahipken kardiyotoksik etki potansiyeli daha azdır. Kimyasal adı

(*S*)-1-butil-2-piperidilformo-2',6'-xylididehidroklorid ve moleküler formülü $C_{18}H_{28}N_2O$ tır (35, 36). Kimyasal yapısı Şekil 10'da görülmektedir (36).



Şekil 10. Levobupivakain kimyasal yapısı

Chirocaine®; levobupivakain HCl' e eşdeğer (2,5 mg/mL, 5 mg/mL ve 7,5 mg/mL), izotonik sodyum klorür ve su içeren steril, apirojen bir solüsyondur. Hidroklorik asit veya sodyum hidroksit pH düzenleyici olarak eklenmiş olabilir.

2.3.2. Farmakokinetik özellikler

Levobupivakain solüsyonunun pH' sı 4,0–6,5 olup pKa' sı 8,09'dur. Moleküler ağırlığı 324,9 daltondur (35, 36). Terapötik uygulamayı takiben, levobupivakainin plazma konsantrasyonu, doza ve uygulama yoluna bağlıdır. Uygulama yerindeki emilim, dokunun vaskülaritesi ile ilgilidir. Levobupivakainin 75 mg ve 150 mg epidural enjeksiyonu sonrası en yüksek plazma konsantrasyonları sırasıyla 0,58 ve 1,02 mg/L olup, bu konsantrasyonlara yaklaşık 20 ila 40 dakikada ulaşıldığı tespit edilmiştir (35, 36). Gönüllülerde yapılan başka bir çalışmada intravenöz verilen 40 mg levobupivakain sonrası levobupivakainin yarı ömrünün 1,3 saat ve dağılım hacminin 67 L olduğu tespit edilmiştir (35). Levobupivakain insan plazmasında yüksek oranda (% 97'den fazla) proteine bağlanmaktadır (35, 36).

Levobupivakainin büyük kısmı sitokrom P450 (CYP) sistemi ile ve başlıca CYP1A2 ve CYP3A4 izoformları ile metabolize edilir (35, 36). Hepatik disfonksiyonlu hastalarda bu eliminasyon süresi uzar (35). Majör metaboliti olan *3-hidroksi-levobupivakain*, glukuronik asit ve sülfat ester konjugatlarına dönüştürülür ve % 71 oranında idrar ile, % 24 oranında ise feçes ile atılır. Renal yetmezlikli hastalarda levobupivakain birikmediği halde idrarla atılan metabolitleri birikebilmektedir (35).

Levobupivakainin bir miktar plasental geçişi vardır. Ancak fetus üzerine belirgin yan etkileri gösterilememiştir (35).

2.3.3. Farmakodinamik Özellikler

Levobupivakain de bütün diğer lokal anestezikler gibi sinir membranlarında voltaja duyarlı iyon kanallarını bloke ederek, sinirden impulsların geçmesini engellemektedir (35–37)

Genel olarak in vitro, in vivo ve gönüllüler üzerinde yapılmış birçok çalışma ile levobupivakainin bupivakain kadar potent olduğu, benzer duyusal ve motor blok sağladığı gösterilmiştir (35). Bazı çalışmalarda levobupivakainin duyusal blok süresi daha uzun bulunmuştur, bu da düşük dozlarda dekstrobupivakaine göre levobupivakainin vazokonstriktif aktivitesinin daha fazla olmasına bağlanmıştır (35).

İn-vitro çalışmalarda levobupivakainin bupivakaine göre daha düşük kardiyotoksisite riski taşıdığı gösterilmiş ve sodyum kanallarının inaktif durumda blokajı, kardiyak potasyum kanallarının blokajı, depolarizasyonun maksimum

hızında azalma, atrioventriküler iletimde gecikme ve QRS intervalinde uzama gibi olaylarda daha az etkili olduğu belirlenmiştir (35, 36).

2.3.4. Dozaj ve Uygulama

Levobupivakain cerrahi anestezinin birçok tipinde ve postoperatif ağrı tedavisinde kullanılmaktadır. Levobupivakainin endikasyonları arasında epidural anestezi, subaraknoid anestezi, periferik sinir blokları, peribulber uygulama, lokal infiltrasyon anestezisi sayılabilir (33).

Levobupivakainin % 0,75 konsantrasyonda obstetrik hastalarda kullanımı kontrendikedir. Sezaryen operasyonlarında kullanılan konsantrasyon % 0,5'i geçmemelidir (35, 36). Obstetrik paraservikal blokta kullanımı, amid tipi diğer lokal anesteziyelere bilinen hipersensitivite öyküsü ve ciddi hipotansiyon diğer kontrendikasyonları arasındadır (35, 36).

Epidural yolla erişkin hastalarda cerrahi anestezi için gerekli maksimum tek doz genel olarak 150 mg'dır (35, 36). Levobupivakainin 24 saat içinde kullanılan maksimum dozu 400 mg'dır (35, 36).

Subaraknoid uygulamada tavsiye edilen maksimum tek doz ise 15 mg'dır. Doğum analjezisinde kullanılması tavsiye edilen maksimum epidural doz % 0,125 konsantrasyonda 12,5 mg/saat infüzyon, % 0,25 konsantrasyonda en az 15 dk'lık aralıklarla en fazla 25 mg'dır. Postoperatif ağrı tedavisinde erişkinde dozu 18,75 mg saat⁻¹'i geçmemelidir (35, 36).

İlioinguinal/iliohipogastrik blok yapılan çocuklarda maksimum önerilen doz her bir taraf için 1,25 mg kg⁻¹'dir (35, 36).

2.3.5. Terapötik Kullanımı

Levobupivakain epidural yoldan uygulandığında etki başlangıcı 15 dk'dan kısa süren uzun etkili bir lokal anestezi ajanıdır. Etki süresi anestezi tekniğine göre değişir ve doz bağımlıdır. Epidural uygulamada %0,75 levobupivakain (112,5 mg) ile duyuşal blok süresi yaklaşık 8-9 saat, %0,5 levobupivakain (75 mg) ile 6 saattir (35, 36). Motor blok süresi 3-6 saat arasında değişir. Birçok olguda bupivakainle karşılaştırıldığında levobupivakainin duyuşal bloğu daha uzun sürmektedir. Epidural uygulamada levobupivakain motor bloğu, duyuşal bloktan daha az uzatmıştır (35, 36). Bu durum periferik sinir bloklarında gözlenmemiştir. Periferik sinir bloğunda %0,5 levobupivakain 2 mg kg⁻¹ dozunda uygulandığında duyuşal blok süresi 17 saat bulunmuştur (35, 36). Subaraknoid yoldan % 0,5 15 mg levobupivakainden sonra blok başlama süresi çok kısa, duyuşal blok süresi 6 saat ve motor blok süresi yaklaşık 4,4 saat bulunmuştur (35, 36).

2.3.6. Yan etkileri

Levobupivakainin geliştirilmesindeki temel amaç; bupivakainle eşit etkinlikte ancak ondan daha düşük toksisite riski olan bir ajan elde edilmesidir. Levobupivakainin in vivo olarak potansiyel toksisitesi bupivakaine göre daha düşüktür (35–37).

İlacın üreticilerinin faz 2–3 denemeleri sırasında 1141 olgu ile yaptıkları klinik çalışmalarda olguların % 78'inde en az bir yan etki tariflenmiştir. En sık görülen yan etkiler hipotansiyon (% 31), bulantı (% 21), postoperatif ağrı (% 18),

ateş (% 17), kusma (% 14), anemi (% 12), kaşıntı (% 9), ağrı (% 8), başağrısı (% 7), konstipasyon (% 7), başdönmesi (% 6) ve fetal distrestir (% 5) (35 -37). Bunlar levobupivakaine özgü olmayıp, amid tipi lokal anesteziklerin tipik yan etkileridir.

Deneysel in vitro hayvan çalışmalarında levobupivakainin dextrobupivakaine oranla kalsiyum kanallarına affinitesi ve inhibitör etkisinin daha az olduğu gösterilmiştir (37). Klinik çalışmalarda levobupivakainin kalpteki sodyum ve potasyum kanallarına blokajının daha az potent olduğu gösterilmiştir (37). Levobupivakainin ciddi bir kardiyovasküler etkisinin gösterilmemesine karşın teorik olarak diğer amid tipi lokal anesteziklere benzer şekilde myokardiyal depresyon oluşturabileceği unutulmamalıdır (35).

Levobupivakainin üreticileri tarafından kardiyak outputta azalma, hipotansiyon, kalp bloğuna bağlı elektrokardiyogram (EKG) değişiklikleri, bradikardi ve kardiyak arreste yol açabilen ventriküler taşiaritmi gibi potansiyel kardiyotoksik etkileri tanımlanmaktadır (35–37).

Koyunlarda intravenöz uygulanan 277 mg levobupivakainin aritmilere yol açtığı gözlenmiştir. Bu doz bupivakainin koyunlardaki fatal dozundan (156 mg) çok fazladır (37). Gönüllü insanlarda bupivakainle karşılaştırıldığında levobupivakainin daha az negatif inotropik ve daha az aritmojenik olduğu görülmektedir (37).

Çalışmaların hiçbirinde levobupivakainle ilgili ciddi santral sinir sistemi (SSS) yan etkilerine rastlanmamıştır. Hayvan ve gönüllerde yapılan çalışmalarda levobupivakainin bupivakainden daha az nörotoksik olduğu sonucuna varılmıştır. (33). Levobupivakain ile elektroensefalografi üzerinde SSS depresyonunun işareti

olan değişiklikler ile santral ve periferik sinir sistemi bozukluklarının insidansı daha düşüktür (35–37).

İntravenöz enjeksiyondan kaçınmak için enjeksiyon öncesinde ve sırasında dikkatli aspirasyon yapılmalıdır.

Levobupivakainin letal dozu bupivakaine göre 1,3–1,6 kat daha yüksek olup, bu da bupivakaine oranla levobupivakaine güvenlik açısından avantaj sağlamaktadır (35–37).

2.4 Sitokinler

2.4.1. Tanım ve Tarihçe

Organizmadaki homeostazı bozan her etken bir travma, vücuttaki her değişim de bir hasardır. Travma kategorisinde olan cerrahi işlem için vücut, aynen travmaya verdiği yanıtı (endokrin, immün ve metabolik hasar) verir (38, 39).

20. yüzyılın başlarında yapılan in vitro araştırmalar sonucunda monosit ve nonimmun hücrelerin hücreler arasında sinyal iletiminde rol oynayan proteinleri oluşturduğu anlaşılmış ve bu faktörler *sitokinler* olarak adlandırılmıştır (40).

Sitokinlerin aktiviteleri ilk kez 1926'da Zinsser ve Tamiya tarafından tanımlanmış ve bunların lökositlerden salgılanan solubl ürünler oldukları, damar duvarı fonksiyonlarını etkiledikleri bildirilmiştir (41). İn vitro çalışmalarda sitokinlerin sadece tek bir hücreden değil, birden fazla hücreden (makrofaj, monosit, lenfosit, fibroblast, kondroblast, endotelial hücre, tümoral hücre klonları) salgılandıkları gösterilmiştir (42, 43).

2.4.2. Genel Özellikleri

Genel bir isim olan sitokin adı altında lenfokin (lenfositler tarafından üretilen), monokin (monositler tarafından üretilen), kemokin (kemotaktik aktivasyonu olanlar) ve interlökin (bir lökosit tarafından üretilen ve bir başka lenfosit etkileyenler) olarak isimlendirilen mediatörler bulunmaktadır (40, 43).

Sitokinler gen transkripsiyonunu düzenleyen intrasellüler sinyal yollarının aktivasyonuna yol açan spesifik hücresel reseptörlere bağlanırlar. Bu mekanizma ile sitokinler immün hücre aktivitesi, farklılaşma, çoğalma ve hücrenin yaşam süresini etkilerler. Esasen sitokinler enfeksiyon ve hasar alanına inflamatuvar yanıtı yönlendiren ve yara iyileşmesini indükleyen mediatörlerdir. Travmaya maruz kalan hastalarda, hemodinamik, metabolik ve immün yanıt değişikliklerine yol açarlar (39, 43). Ancak, ağır bir travma veya sepsis sonrası devamlı, aşırı proinflamatuvar sitokin yanıtı, organ hasarına katkıda bulunarak multipl organ yetmezliğine ve ölüme yol açabilirler (40).

Çalışmaların sonucunda ortaya çıkan sitokinlerin genel özellikleri şöyle sıralanmaktadır (44, 45):

1. Sitokinler doğal ve hücresel immunitenin efektör fazında üretilip, bağışıklık ve inflamatuvar yanıt oluşması ve düzenlenmesinde rol oynarlar.
2. Molekül ağırlıkları <80 kDA olan polipeptidlerdir.
3. Sitokini salgılayan hücrenin kendisi olabileceği gibi (*otokrin etki*), komşu hücresi (*parakrin etki*) veya hormonlar gibi dolaşıma salınan diğer sitokinler tarafından uyarılan uzaktaki bir hücre de olabilir (*endokrin etki*).
4. Sitokinlerin salınımı, kendini sınırlayan kısa bir olaydır. Genel olarak

sitokinler hormonlardan farklı olarak depolanmazlar ve sentezleri için yeni bir gen transkripsiyonu gereklidir. Bu transkripsiyonel aktivasyon genellikle geçici olup, sitokinleri kodlayan mRNA' lar stabil değildir. Bu nedenle sitokin salınımı geçici ve bir kez sentezlenir. Sentez sonrası ortama hızla salınırlar.

5. Sitokinler, hedef hücrenin yüzeyindeki özel membran reseptörlerine bağlanarak etkilerini başlatırlar. Bu reseptörler transmembran protein yapıdadır. Ayrıca bu reseptörler büyüme faktörlerini de tanıyıp bağlarlar.

6. Sitokinler birçok farklı hücre tipine etki ederler. Bu özelliğe *pleiotropizm* denir.

7. Sitokinler hedef hücrelerin bölünmesinde regülatör olarak rol oynarlar.

8. Sitokinlerin bir başka sitokinin salgılanması ve fonksiyonları üzerine antagonist veya additif etkileri vardır.

9. Sitokinlerin aynı hedef hücrede birçok etkileri vardır.

2.4.3. Sınıflandırılması

Sitokinler, temel etkilerine göre 4 grupta sınıflandırılırlar (45).

1. Doğal immüniteye aracılık eden sitokinler

- Tip 1 interferonlar (İFN)
- Tümör nekrotizan faktör (TNF)
- İnterlökin-1 (İL-1)
- İnterlökin-6 (İL-6)
- Kemokinler

2. Lenfosit aktivasyonu, büyüme, diferansiasyon regülatörleri olarak T lenfositlerin özel antijenleri tanımalarına yanıtı temin eden sitokinler

- İnterlökin-2 (İL-2) (T-hücre büyüme faktörü)
- İnterlökin-4 (İL-4) (İgE sentez regülatörü)
- Transforming büyüme faktörü- β (TGF- β)

3. Bağışıklık aracılığıyla inflamasyonu düzenleyen sitokinler

Bu grup sitokinler antijenle uyarılmış CD4+ ve CD8+ T lenfositler tarafından uyarılırlar ve inflamatuvar lökositleri aktive ederler. Bu hücrelerin T hücresi regülasyonuna girmesini sağlarlar.

- İnterferon G (İFN-G) (Mononükleer fagositlerin birincil aktivatörü)
- Lenfotoksin (LT) (Nötrofil aktivatörü)
- İnterlökin-10 (İL-10) (Mononükleer fagositlerin negatif regülatörü)
- İnterlökin-5 (İL-5) (Eozinofil aktivatörü)
- İnterlökin-12 (İL-12) (Naturel Killer (NK) ve T hücre stimülatörü)

4. İmmatür lökosit büyüme ve farklılaşmasına aracılık eden mediatörler

- c-kit-ligand
- İnterlökin-3 (İL-3, Koloni stimüle eden faktör)
- Granülosit-makrofaj koloni simulatör faktör (GM-CSF)
- Monosit-makrofaj koloni uyaran faktör (M-CSF)
- Granülosit koloni stimülatör faktör (G-CSF)
- İnterlökin-7 (İL-7)
- İnterlökin-9 (İL-9)
- İnterlökin-11 (İL-11)

2.4.4. İnterlökin-6 (İL-6)

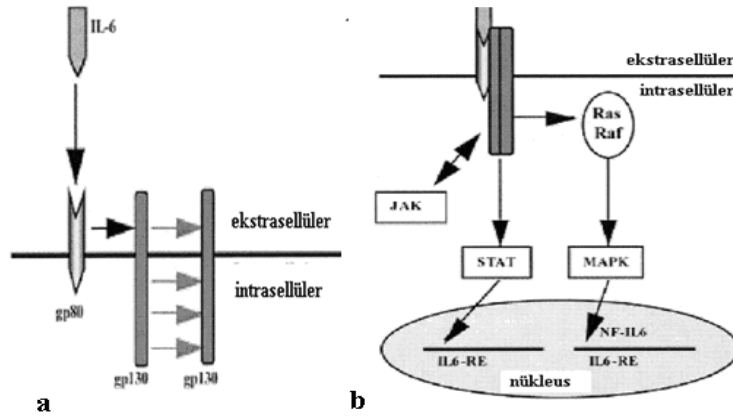
İnsan İL-6' sı ilk kez, fitohemaglutinin veya antijen ile uyarılmış periferik mononükleer hücrelerin kültür süpernatantlarında B hücre farklılaşma faktörü olarak bulunmuştur (42, 46). İnsan İL-6' sı 1986 yılında saflaştırılmış ve DNA' sının aminoasit dizisi ortaya konulmuştur (42, 46). Moleküler çalışmalarda elde edilen, yaptıkları işlevlere göre adlandırılan birçok sitokinin zamanla aslında İL-6 olduğu anlaşılmıştır. Bu tanımlar arasında interferon- β (İFN- β), B hücre stimülatör faktör-2 (BSF-2), sitotoksik T hücre farklılaştırma faktör (CDF), hepatosit uyarıcı faktör (HSF) bulunmaktadır (42, 46).

2.4.4.1. Genel Özellikleri

Molekül ağırlığı 21-28 kDA arasında değişir (42, 46, 47). İnsan İL-6 geni 7p21 kromozomda lokalizedir ve 211 aminoasit, 2 adet N glikolizasyon ile 4 adet sistein residüeli içermektedir. Bu sistein yapısı İL-6' nın aktivitesinde önemli bir role sahiptir (42, 46-48).

Mononükleer fagositik hücreler İL-6' nın en önemli kaynağı olmakla beraber İL-6, endotel hücreleri, fibroblastlar, keratinositler, mezenşimal hücreler, glial hücreler, kondrositler, osteoblastlar, düz kas hücreleri, mast hücreleri ve tümör hücrelerinden de sentezlenebilir (40, 42, 44, 46). İL-6' nın bu şekilde çeşitli hücrelerde yapımı, farklı sinyaller tarafından pozitif ya da negatif olarak regüle edilmesine neden olur. Çeşitli viral enfeksiyonlar (Ebstein Barr virüs), lipopolisakkaritler ve bazı sitokinler (İL-1, İL-3, TNF- α , İNF- γ , PDGF) İL-6' nın sentezi için uyarıcı faktörlerden bazılarıdır (40, 49).

İnterlökin-6 aktivitesi için 80 kDA molekül ağırlığındaki gp80 (İL6R) ve 130 kDA molekül ağırlığındaki transmembranel sinyal transdüser gp130 reseptör kompleksine gerek duyar (40, 48, 50). Normalde gp80' e düşük affinite ile bağlanırken, gp130 varlığında bu reseptöre yüksek affinite ile bağlanır. Böylece sinyal transdüksiyonu için gerekli tetik çekilmiş olur (Şekil 11). Ancak gp80 yokluğunda direkt olarak gp130 reseptörüne bağlanmayıp solubl İL-6 reseptörüne bağlanarak sinyal transdüksiyonu gerçekleşir (40, 50). İnterlökin-6 sinyalizasyon için 2 adet major intrasellüler kaskad sistemi vardır: JAK (Janus kinaz) ve STAT (transkripsiyon aktivatörleri) (40, 48, 50). Diğer alternatif yolak ise Ras bağımlı MAPK (mitojen-aktive protein kinaz) kaskadıdır (48).



Şekil 11. İL-6'nın etki mekanizması

a: İL-6'nın reseptöre bağlanması ve transdüksiyon

b: İnternal kaskadların aktivasyonu

2.4.4.2. Biyolojik ve Klinik Etkileri

Akut faz reaksiyonu üzerine etkileri: Akut faz reaksiyonu infeksiyon, travma, stress, cerrahi işlem, malign tümörlere karşı oluşan sistemik bir yanıttır (41). Ateş, lökositoz, negatif nitrojen dengesi, artmış vasküler permeabilite, steroid konsantrasyonda değişiklik ve hepatik akut faz protein sentez artışı ile karakterize bir durumdur (41, 42, 47, 51, 52).

Akut faz reaksiyonu başlatan asıl sitokinin İL-6 olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (42, 47, 52). Bunu CRP, kompleman bileşenleri, orosomukoid, haptoglobin, fibrinojen, proteaz inhibitörleri gibi akut faz proteinleri sentez etmek için hepatositleri aktive ederek sağlar (49, 52). İnterlökin-1 ve TNF α ile ortak olarak; İL-6 ateşi oluşturan endojen pirojen olarak da önemli rol oynar (40, 42, 47, 48).

İnterlökin-6 doku hasarının sensitif, erken bir belirteçidir (52, 53). Elektif cerrahi sonrası serumda tespit edilen İL-6' nın akut faz reaksiyonun mediatörü olduğu tespit edilmiştir (40, 42, 53). Doku hasarının derecesine göre serumdaki miktarının değiştiği anlaşılmıştır (51-54). Gram negatif bakteriyel infeksiyonlar ve inflamatuvar reaksiyonlardan sonra sirkülasyondaki seviyeleri artmış bulunmuştur (52, 54).

İnterlökin-6 kanda kolaylıkla ölçülebilen sitokinlerden biridir. Ratlarda yapılan çalışmada maksimum 1 ng insan İL-6 enjeksiyonundan 2 ila 3 saat sonra İL-6, plato düzeyine ulaşmakta, bu plato en az 6 saat devam etmekte ve 24 saat içerisinde preenjeksiyon düzeyine gelmektedir (48).

Ağrı üzerindeki etkileri: Asıl olarak inflamatuvar sitokin olan İL-6

nosisepsiyon fizyolojisi ve ağrının patofizyolojisinde de önemli bir role sahiptir (48, 56). Ağrı ile ilgili yapılan çalışmalarda oluşturulan ağrıyla beraber periferik sinirler, dorsal kök ganglion ve spinal kordda mevcut olan gp80 ve gp130' nin upregülasyonu gözlenmiştir. İnterlökin-6' nin ekstrasellüler ve intrasellüler mediatörlerin eşliğinde mevcut ağrı boyunca aktif olduğu bilinmektedir (48, 56). Yapılan hayvan çalışmalarında İL-6' nin ekzojen verilmesi doz bağımlı inflamatuvar hiperaljeziye neden olduğu gösterilmiştir (56).

İmmün sistem ve hematopoez üzerine etkileri: İmmün sistem üzerine bilinen asıl etkisi matür B hc proliferasyonu ve immünglobin üretilmesidir (42, 43-47). Sadece B hc üzerine değil, T hc proliferasyonunda da etkilidir. B hc' nin aktif formuna etkili iken, T hc' nin hem aktif, hem istirahat fazındaki formuna etkilidir. Kısaca İnterlökin-6' nin T hc aktivasyon ve proliferasyonunda gerekli bir kofaktör olduğunu söyleyebiliriz (42).

Hematopoez üzerine etkisi ilk olarak İkebuchi ve ark.' ları tarafından tanımlanmıştır (47). Rat dalak hc kültürlerinde hematopoetik stem hücrelerin gelişimde İL-3 ile sinerjist çalıştığı ve mitoz G₀ fazından G₁ fazına geçişi aktive ettiği anlaşılmıştır (47).

İnterlökin-6, başka sitokinlerin (İL-10) sentezlenmesinde rol oynar (42, 47). Lenfositlerin yapışmasını arttırmak için endotelial hücreler üzerine etki göstermektedir. Ayrıca kemotaksis inhibitör etkiye sahip olduğu gösterilmiştir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Sağlık Bakanlığı İlaç Eczacılık Genel Müdürlüğü 22.03.2010 tarih ve 1 kayıt sayılı Klinik Araştırma Başvuru Formu ile alınan etik kurul onayı ile, Gazi Üniversitesi Hastanesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı bünyesinde beyin cerrahi ameliyathanelerinde yapıldı.

ASA I-II risk grubundan kraniyotomi geçirecek ve çivili başlık uygulanacak olan, yaşları 18-68 arasındaki 40 olgu çalışmaya alındı. Ciddi hepatik, renal, kardiyovasküler hastalığı olanlar, kontrolsüz diabetes mellitus veya periferik nöropatisi olanlar, kontrolsüz hipertansiyonu olanlar, nörolojik ve nöromusküler hastalığı olanlar, anevrizma veya serebrovasküler hastalığı olanlar, antikoagülan, beta bloker, kronik opioid ve kronik analjezik ilaç kullananlar, lokal anesteziyelere karşı bilinen allerjisi olanlar, hamile ve emziren bayan hastalar, 18 yaş altı ve 65 yaş üstü, ASA III ve üzeri risk grubu, işlem sahasında cilt enfeksiyonu olanlar ile araştırma kapsamında olmayı reddeden hastalar dahil edilmedi.

En az 8 saat oral alımları engellenen hastalar premedikasyon uygulanmadan operasyon odasına alındılar. Anestezi protokolü tüm hastalar için standardize edildi. Olguların kalp atım hızları (KAH), sistolik kan basınçları (SKB), diastolik kan basınçları (DKB), ortalama kan basınçları (SKB) ve periferik oksijen saturasyonları (SpO₂) monitörize (Odam Physiogard SM 7861995, France) edildi. Hipnoz derinliğini ölçmek için ilk iki noktası prefrontal alana, üçüncü noktası preauriküler noktaya ve dördüncü noktası prefrontal alan ile preauriküler alan arasına gelecek şekilde yerleştirilen özel elektrot ile BIS

monitörizasyonu yapıldı (Aspect Medical Systems A-2000 Bispectral index, Netherlands). Bispektral indeks monitörizasyonunun monitörü açıldığında, algılayıcının elektrodlarının uygunluğu cihaz tarafından empedans testi ile kontrol edildi. El sırtından 18–20 G intravenöz kanül ile venöz yol açıklığı sağlandı ve indüksiyon öncesi İL-6 ölçümü için 5 mL venöz kan alındı. Takiben % 0,9 NaCl (SF) infüzyonuna başlandı. Maske ile 2–3 dk süreyle 5 L/dk % 100 oksijenasyonu takiben, entübasyona hemodinamik yanıtı baskılamak amacıyla 0,5 mg/kg % 1'lik Lidokain (Aritmal® % 2,2 mL ampul, Biosel, İstanbul) iv uygulandı. Remifentanil (Ultiva® 2 mg flakon, Glaxo SmithKline, Belçika) infüzyonuna 0,2 µg/kg/dk dozunda başlandı (IVAC 780, San Diego, CA), sodyum tiyopental (Ekipental® 1g iv flakon, Tüm Ekip, İstanbul) (5-7 mg/kg) BIS değeri 60 altına düşünceye kadar yavaş yavaş titre edilerek verildikten sonra nöromusküler blokaj amacıyla rokuronyum bromür (Esmeron® 50mg/5mL ampul, Organon, Hollanda) 0,6 mg/kg verildi. Yeterli beklemeyi takiben endotrakeal entübasyon gerçekleştirildi. Hastaların ventilasyonu 6 L/kg tidal volüm, %40 O₂ hava içerisinde total 4 L/dk olacak ve frekans EtCO₂' yi 28–32 mHg' de tutacak şekilde ayarlandı (Julian Plus, Dräger German). İnvaziv arteriyel kan basıncı izlemi ve kan gazları analizi için arteriyel kanülasyon yapıldı. Anestezi idamesi her iki grupta da sevofluran (1 MAK) ve remifentanil infüzyonu (0,2 µg/kg/dk) ile sürdürüldü. İlave kas gevşekliği gerektiğinde 10 mg rokuronyum iv ek dozları verildi. Remifentanil infüzyon hızı ve sevofluran konsantrasyonu, sürekli izlenen hemodinamik değişkenler ve BIS değerlerine göre ayarlandı. Ortalama arter basıncı 60 mmHg' nin altına indiğinde veya kontrol değere göre % 20 düştüğünde

önce remifentanil, ardından sevofluran konsantrasyonu azaltıldı. İstenilen OAB değerine ulaşılamaması durumunda 5–10 mg efedrin ve kalp atım hızı 50 atım/dk'nın altına düşmesi durumunda 0,5 mg atropinin iv olarak yapılması planlandı.

Çalışmaya dahil edilen olguların randomizasyonu kapalı zarf usulüne göre ve anestezi teknisyeni tarafından yapıldı. Aynı anestezi teknisyeni 20 mL'lik enjektörlere Levobupivakain (Chirocaine® 50 mg/10 mL ampul, Abbott/Türkiye, Nycomed Pharma/Norveç) solüsyonlarını hazırladı. Levobupivakain % 0, 25 konsantrasyon elde etmek için 5 mL % 0,5 konsantrasyonda levobupivakain içine 5 mL SF (Steril serum fizyolojik % 0,9, 10 mL, Galen) ilave edildi. Araştırmacı gruplardan ve enjekte edeceği lokal anestetik konsantrasyonundan habersizdi.

Birinci gruptaki 20 olguya (Grup 0,25) levobupivakain % 0,25 ile, ikinci gruptaki 20 olguya (Grup 0,5) levobupivakain % 0,5 konsantrasyonda kullanıldı.

Skalp bloğu araştırmacı tarafından, Pinosky ve ark. (8)'lerinin tanımladığı şekilde uygulandı. Bunun için 24 G iğne ile: supraorbital ve supratrokleer sinirlerin blokajı için, bilateral kaşın üst medial kenarına cilde 45°'lik açıyla girilerek cilt altına 3 mL; aurikulotemporal sinirin blokajı için, bilateral tragusun 1,5 cm önüne ışınsal tarzda 5 mL; lesser oksipital sinir blokajı için, bilateral tragus hizasında kulağın 1,5 cm arkasına, deri ile kemik arasına 5 mL; greater oksipital sinir blokajı için, bilateral süperior nukal hat boyunca, oksipital protubrens ve mastoid proçesin ortasından geçen çizgiye 7 mL, toplam 20 mL Levobupivakain (Gruplara göre farklı konsantrasyonlarda) enjekte edildi.

Minimum 5 dk bekleme süresinin ardından cerrahi ekip tarafından çivili başlığın yerleştirilmesine izin verildi. Herhangi bir nedenle çivili başlığın yerinin

değiştirilmesi gereken olgular sonuçlarımızda değişikliğe yol açmaması için çalışma dışı bırakıldı.

İndüksiyon öncesinde kontrol KAH, SKB, DKB, OAB, ve BIS değerleri kaydedildikten sonra bu parametreler, daha sonra indüksiyonun 1. dk, entübasyonun 1. dk, skalp bloğun 1. ve 5. dk, çivili başlığın takılmasının 1. ve 5. dk, insizyonun 1, 5, 10, 20, 30, 45, 60, 90, 120, 150, 180, 240. dkları kaydedildi. Cilt insizyonunu takip eden 2. saatte İL-6 ölçümü için arteriyel damar yolundan 5 mL kan örneği alındı.

Cilt kapatılmaya başlandığında son sütürle beraber remifentanil infüzyonu durduruldu ve toplam verilen remifentanil miktarı kaydedildi. Akciğerler manuel olarak % 100 O₂ ile spontan solunum geri dönene kadar ventile edildi ve spontan solunumun başlaması ile 0,02 mg/kg atropin ve 0,04 mg/kg neostigmin iv ile deküarizasyon yapıldı; BIS değeri ≥ 80 'e ulaştığında da ekstübasyon gerçekleştirildi. Tüm hastaların ekstübasyon sonrası 1. ve 5. dk takip parametreleri kaydedildikten sonra hastalar beyin cerrahi yoğun bakım ünitesine gönderildi.

İnterlökin-6 ölçümü

Kan örnekleri alındıktan sonra 3000 devirde 5 dk santrifüj edilerek serum numuneleri hazırlandı ve analiz dönemine kadar Gazi Üniversitesi Hastanesi Merkez Biyokimya Laboratuvarı' ndaki dolapta -80°C' de saklandı. Serum İL-6, Gazi Üniversitesi Hastanesi Merkez Biyokimya Laboratuvarı'nda ELISA (eBioscience Human IL-6 Platinum ELISA kit, Vienna, Austria) yöntemi ile ölçüldü.

3.1. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel değerlendirme SPSS (Statistical Package for the Social Sciences, Chicago, IL) 12.0 bilgisayar programında aşağıda sıralanan testler kullanılarak gerçekleştirildi ve $p < 0.05$ anlamlı kabul edildi. İstatistiksel analiz veriler [ortalama $\pm$ standart sapma, (En az- En çok), n (%)] olarak sunuldu.

Ölçülebilen parametrelere (yaş, ağırlık, remifantanil miktarı, anestezi süresi, operasyon süresi) *Kolmogorov-Smirnov testi* uygulanarak dağılımın normal ya da anormal olup olmadığı belirlendi. Normal dağılım gösterenler için gruplar arasında fark olup olmadığını kıyaslamada bağımsız gruplarda *Student t testi* kullanıldı. Cinsiyet, ASA gibi verilerin değerlendirilmesi *Ki-kare (Chi-square) testi* ile yapıldı.

Kalp atım hızı, SKB, DKB, OAB, BİS verileri tekrarlı ölçümler varyans analizi ile değerlendirildi. Farklılık olması durumunda gruplar arası *Posthoc-Scheffe testi* ile karşılaştırılma yapıldı.

Tekrarlı ölçümler varyans analizinde zaman faktörünün önemli olduğu belirlenen; KAH, SKB, DKB, OAB, BİS verilerinin grup içi kontrol değerleri *Posthoc Bonferroni testi* ile karşılaştırıldı.

İnterlöklin-6'nın iki ölçüm zamanına göre karşılaştırılması verileri grup içi *Paired t testi* ile karşılaştırıldı.

4. BULGULAR

Çalışmamızda gruplar arasında yaş, ağırlık, boy açısından ve hem operasyon hem de anestezi süreleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmemiştir (Tablo 3).

Tablo 3. Gruplara göre demografik özelliklerin karşılaştırılması operasyon ve anestezi süresi
[Ort ± SS][min-maks]

	Grup 0,25 (n=20)	Grup 0,5 (n=20)	p
Yaş (yıl)	42.90 ± 13.73 (20-65)	43.15 ± 14.17 (18-68)	0.955
Ağırlık (kg)	69.50 ± 10.74 (50-86)	71.30 ± 13.88 (45-95)	0.649
Cinsiyet (Kadın/Erkek)	10/10	9/11	0.752
ASA (I / II)	8/12	10/10	0.525
Operasyon Süresi (saat)	3.33 ± 1.25 (2-7)	3.15 ± 0.94 (1.30-5)	0.600
Anestezi Süresi (saat)	3.85 ± 1.17 (2.30-7.15)	3.80 ± 1.02 (2.15-6.45)	0.875

Kullanılan remifentanil miktarının her iki grupta da benzer olduğu saptandı (Tablo 4).

Tablo 4. Gruplarda kullanılan remifentanil miktarının karşılaştırılması [Ort ± SS][min-maks]

	Grup 0,25 (n=20)	Grup 0,5 (n=20)	p
Remifentanil (µgr)	963.55 ± 612.45 (100-2600)	769.09 ± 379.15 (200-1440)	0.235

İnterlökın-6 (İL-6) düzeylerinin ölçüm zamanlarına göre ortalama değerleri Tablo 5’de görölmektedir. İnterlökın-6 düzeyleri karşılaştırıldığında gruplar arası ve grup içi veriler benzer olarak bulundu.

Tablo 5. Grupların İL 6 düzeylerinin karşılaştırılması [Ort ± SS][min-maks]

	Grup 0,25 (n=20)	Grup 0,5 (n=20)	p
Kontrol	6.29 ± 4.17 (3.32-17.98)	6.13 ± 4.85 (3.38-22.60)	0.917
İkinci saat	6.87 ±2.01 (3.98-9.90)	6.63 ± 3.89 (3.42-22.22)	0.806

Kalp atım hızı (KAH) verilerinin ölçüm zamanlarına göre ortalama değerleri Tablo 6’da görölmektedir. Kalp atım hızı ortalamaları açısından kontrol ölçümünde gruplar arasında fark yokken, entübasyondan sonra KAH değeri Grup 0,50’de grup 0,25’e göre istatistiksel olarak daha düşük olarak saptandı (p=0,022). Kontrol değere göre zaman içerisindeki grup içi KAH değerleri karşılaştırıldığında, her iki grupta da KAH ortalama değerlerinin, kontrol KAH ortalamalarından istatistiksel olarak farklı olmadığı görüldü .

Tablo 6. Grupların KAH değerlerinin (vuru.dk⁻¹) zamana göre dağılımı [Ort ± SS][min-maks]

KAH (vuru.dk ⁻¹)	Grup 0,25 (n=20)	Grup 0,5 (n=20)	p
Kontrol	80.05 ± 18.88 (52 - 117)	79.00 ± 11.47 (60 - 102)	0.833
İndüksiyondan sonra 1. dk	86.75 ± 17.81 (54 - 116)	81.50 ± 13.50 (62 - 107)	0.300
Entübasyondan sonra 1. dk	93.35 ± 11.49 (72 - 110)	84.15 ± 12.80* (60 - 109)	0.022
Skalp blok 1. dk	80.50 ± 14.23 (56 - 109)	79.00 ± 10.91 (62 - 95)	0.710
Skalp blok 5. dk	79.25 ± 14.68 (60 - 117)	75.45 ± 10.78 (58 - 90)	0.357
Çivili başlık 1. dk	77.95 ± 12.00 (61 - 104)	77.10 ± 14.32 (58 - 102)	0.840
Çivili başlık 5. dk	73.55 ± 11.95 (58 - 106)	70.50 ± 11.94 (56 - 88)	0.424
İnsizyondan sonra 1. dk	75.90 ± 14.60 (58 - 105)	80.70 ± 16.04 (61 - 110)	0.329
İnsizyondan sonra 5. dk	75.20 ± 13.64 (55 - 104)	75.90 ± 14.04 (59 - 107)	0.874
İnsizyondan sonra 10. dk	73.85 ± 11.70 (57 - 103)	74.60 ± 13.06 (58 - 99)	0.849
İnsizyondan sonra 20. dk	74.85 ± 12.18 (55 - 107)	75.05 ± 12.68 (56 - 102)	0.960
İnsizyondan sonra 30. dk	75.75 ± 10.85 (55 - 96)	74.55 ± 11.80 (57 - 96)	0.740
İnsizyondan sonra 45. dk	77.05 ± 9.96 (64 - 104)	75.10 ± 10.94 (54 - 92)	0.559
İnsizyondan sonra 60. dk	77.20 ± 9.05 (65 - 102)	74.35 ± 10.10 (52 - 90)	0.353
İnsizyondan sonra 90. dk	75.85 ± 9.38 (64 - 104)	78.30 ± 13.28 (53 - 110)	0.504
İnsizyondan sonra 120. dk	77.05 ± 10.47 (62 - 104)	81.05 ± 14.01 (56 - 114)	0.313
İnsizyondan sonra 150. dk	75.33 ± 11.82 (61 - 105)	74.39 ± 13.01 (50 - 99)	0.821
Ekstübasyondan sonra 1. dk	88.45 ± 13.47 (60 - 112)	82.45 ± 9.97 (63 - 97)	0.117
Ekstübasyondan sonra 5. dk	83.70 ± 13.26 (57 - 111)	78.00 ± 7.85 (63 - 88)	0.106

*p<0,05: Grup 0,25 ile karşılaştırıldığında

Sistolik kan basıncı (SKB) verilerinin ölçüm zamanlarına göre ortalama değerleri Tablo 7’de görülmektedir. Sistolik arter basıncı ortalamaları açısından kontrol ölçümünde gruplar arasında fark yokken, skalp blok sonrası 1., 5., dk ve insizyondan sonra 30., 45., dk SKB değerleri Grup 0,5’de Grup 0,25’e göre anlamlı olarak daha düşük saptandı ($p<0,05$). Grup içi farklılıklar araştırıldığında ise Grup 0,25’de skalp blok sonrası 5. dk, çivili başlık yerleştirilmesinin 1., ve 5. dk ile insizyondan sonra 45., ve 120., dk ölçümlerinin kontrol değere göre istatistiksel olarak anlamlı düşük olduğu görüldü ($p<0,05$). Grup 0,5’de ise skalp blok sonrası 1. ve 5. dk ile insizyondan sonra 20. - 150. dk arası ölçümlerin kontrol değere göre istatistiksel olarak anlamlı farklı olduğu görüldü ($p<0,05$).

Tablo 7. Grupların SKB (mmHg) değerlerinin zamana göre dağılımı [Ort ± SS][min-maks]

Sistolik Kan Basıncı (mmHg)	Grup 0,25 (n=20)	Grup 0,50 (n=20)	P
Kontrol	139.95 ± 24.14 (101 - 190)	143.50 ± 27.53 (107 - 207)	0.667
İndüksiyondan sonra 1. dk	121.25 ± 24.27 (83 - 179)	126.00 ± 19.32 (103 - 166)	0.498
Entübasyondan sonra 1. dk	132.25 ± 28.97 (75 - 183)	135.70 ± 18.65 (87 - 170)	0.657
Skalp blok 1. dk	115.15 ± 20.73 (84 - 166)	103.70 ± 13.27*+ (83 - 127)	0.044
Skalp blok 5. dk	106.40 ± 15.12+ (84 - 135)	97.25 ± 12.54 *+ (72 - 120)	0.044
Çivili başlık 1. dk	107.55 ± 15.67 + (76 - 135)	107.20 ± 16.63 (76 - 158)	0.946
Çivili başlık 5. dk	102.65 ± 17.04+ (80 - 135)	100.10 ± 14.70 (73 - 128)	0.615
İnsizyondan sonra 1. dk	119.95 ± 15.34 (91 - 149)	119.55 ± 18.79 (85 - 145)	0.942
İnsizyondan sonra 5. dk	116.45 ± 16.17 (92 - 170)	116.45 ± 16.31 (87 - 148)	1.000
İnsizyondan sonra 10. dk	106.90 ± 12.98 (86 - 133)	109.60 ± 20.83 (73 - 144)	0.626
İnsizyondan sonra 20. dk	109.65 ± 27.43 (77 - 209)	105.05 ± 12.98+ (78 - 130)	0.502
İnsizyondan sonra 30. dk	107.20 ± 10.87 (83 - 122)	98.05 ± 8.60 *+ (80 - 110)	0.005
İnsizyondan sonra 45. dk	105.15 ± 12.12 + (83 - 127)	94.60 ± 12.91*+ (52 - 110)	0.011
İnsizyondan sonra 60. dk	105.25 ± 17.08 (79 - 148)	96.50 ± 11.30 + (80 - 119)	0.064
İnsizyondan sonra 90. dk	105.00 ± 13.49 (81 - 129)	101.85 ± 7.18 + (88 - 113)	0.363
İnsizyondan sonra 120. dk	104.00 ± 12.21 + (81 - 121)	105.50 ± 17.16 + (67 - 144)	0.752
İnsizyondan sonra 150. dk	105.17 ± 15.82 (70 - 126)	101.22 ± 9.39 + (82 - 115)	0.369
Ekstübasyondan sonra 1. dk	128.30 ± 11.71 (104 - 152)	129.90 ± 9.64 (116 - 152)	0.640
Ekstübasyondan sonra 5. dk	133.55 ± 12.58 (97 - 153)	128.20 ± 7.92 (114 - 149)	0.116

*p<0,05: Grup 0,25 ile karşılaştırıldığında, +p<0,05: Kontrol ölçüm değeri ile karşılaştırıldığında

Diyastolik kan basıncı (DKB) verilerinin ölçüm zamanlarına göre ortalama değerleri Tablo 8’de görülmektedir. Diyastolik kan basıncı ortalamaları açısından kontrol ölçümünde gruplar arasında fark yokken, insizyondan sonra 45. dk DKB değeri Grup 0,5’de grup 0,25’e göre istatistiksel olarak daha düşük olarak saptandı ($p=0,045$). Grup içi farklılıklar araştırıldığında ise, Grup 0,25’de kontrol değere göre farklılık gözlenmezken, Grup 0,5’de DKB ortalama değerlerinin, skalp blok sonrası 1. ve 5. dk., çivili başlık 5. dk, insizyondan sonra 30.,- 150. dk arası ölçülen DKB değerlerinin kontrol değere göre istatistiksel olarak anlamlı farklı olduğu görüldü ($p<0.05$).

Tablo 8. Grupların DKB (mmHg) değerlerinin zamana göre dağılımı [Ort $\pm$ SS][min-maks]

Diyastolik Kan Basıncı (mmHg)	Grup 0,25 (n=20)	Grup 0,50 (n=20)	P
Kontrol	86.05 $\pm$ 22.40 (63 - 159)	90.00 $\pm$ 22.32 (61 - 151)	0.580
İndüksiyondan sonra 1. dk	81.10 $\pm$ 19.17 (51 - 127)	83.10 $\pm$ 11.58 (60 - 105)	0.692
Entübasyondan sonra 1. dk	89.8 5 $\pm$ 20.88 (56 - 130)	85.65 $\pm$ 19.26 (46 - 112)	0.513
Skalp blok 1. dk	68.05 $\pm$ 16.48 (40 - 102)	61.85 $\pm$ 10.52 + (42 - 79)	0.164
Skalp blok 5. dk	63.35 $\pm$ 12.54 (46 - 95)	58.55 $\pm$ 9.92 + (38 - 76)	0.187
Çivili başlık 1. dk	63.85 $\pm$ 12.88 (44 - 85)	65.10 $\pm$ 13.61 (46 - 102)	0.767
Çivili başlık 5. dk	61.00 $\pm$ 12.07 (47 - 84)	61.40 $\pm$ 11.26 + (43 - 83)	0.914
İnsizyondan sonra 1. dk	74.35 $\pm$ 12.59 (50 - 94)	74.00 $\pm$ 12.94 (53 - 100)	0.931
İnsizyondan sonra 5. dk	70.00 $\pm$ 13.41 (47 - 97)	73.10 $\pm$ 10.54 (56 - 97)	0.421
İnsizyondan sonra 10. dk	66.65 $\pm$ 10.74 (48 - 86)	67.55 $\pm$ 12.97 (43 - 92)	0.812
İnsizyondan sonra 20. dk	66.05 $\pm$ 12.00 (42 - 90)	65.50 $\pm$ 9.82 (48 - 86)	0.875
İnsizyondan sonra 30. dk	66.10 $\pm$ 12.06 (41 - 82)	61.50 $\pm$ 6.51 + (46 - 70)	0.142
İnsizyondan sonra 45. dk	64.65 $\pm$ 10.45 (45 - 86)	58.10 $\pm$ 9.47 *+ (30 - 76)	0.045
İnsizyondan sonra 60. dk	65.70 $\pm$ 9.89 (44 - 88)	60.60 $\pm$ 9.83 + (47 - 82)	0.110
İnsizyondan sonra 90. dk	64.35 $\pm$ 7.39 (46 - 72)	63.05 $\pm$ 7.27 + (52 - 83)	0.578
İnsizyondan sonra 120. dk	62.75 $\pm$ 9.23 (46 - 78)	66.65 $\pm$ 13.72 (54 - 117)	0.298
İnsizyondan sonra 150. dk	63.56 $\pm$ 12.22 (40 - 78)	61.61 $\pm$ 8.33 + (48 - 86)	0.581
Ekstübasyondan sonra 1. dk	81.85 $\pm$ 11.05 (65 - 100)	83.35 $\pm$ 13.65 (61 - 115)	0.705
Ekstübasyondan sonra 5. dk	82.75 $\pm$ 12.46 (64 - 105)	81.75 $\pm$ 15.09 (63 - 114)	0.820

*p<0,05: Grup 0,25 ile karşılaştırıldığında, +p<0,05: Kontrol ölçüm değeri ile karşılaştırıldığında

Ortalama arter basıncı (OAB) verilerinin ölçüm zamanlarına göre ortalama değerleri Tablo 9’da görülmektedir. Ortalama kan basıncı ortalamaları açısından kontrol ölçümünde gruplar arasında fark yokken, insizyondan sonra 30., ve 45., dk OAB değerleri Grup 0,5’de Grup 0,25’e göre, istatistiksel olarak daha düşük saptandı ($p<0,05$). Grup içi farklılıklar araştırıldığında ise, Grup 0,25’de çivili bvaşlık 5. dk ve insizyondan sonra 90. dk OAB değerleri kontrol değere göre istatistiksel olarak anlamlı düşük bulundu ($p<0.05$). Grup 0,5’de, skalp blok sonrası 1. ve 5. dk., çivili başlık 5. dk, insizyondan sonra 30.,- 150. dk arası ölçülen OAB değerlerinin kontrol değere göre istatistiksel olarak anlamlı düşük olduğu görüldü ($p<0.05$).

Tablo 9. Grupların OAB değerlerinin (mmHg) zamana göre dağılımı [Ort ± SS][min-maks]

Ortalama Arter Basıncı (mmHg)	Grup 0,25 (n=20)	Grup 0,50 (n=20)	P
Kontrol	107.00 ± 21.45 (79 - 169)	108.05 ± 23.75 (72 - 165)	0.884
İndüksiyondan sonra 1. dk	95.80±21.71 (59 -149)	97.60 ± 12.54 (70 - 118)	0.750
Entübasyondan sonra 1. dk	105.80 ± 22.66 (69 - 151)	100.55 ± 18.62 (60 - 123)	0.428
Skalp blok 1. dk	85.25 ± 17.67 (55 -129)	77.05 ± 11.34 + (58 - 93)	0.089
Skalp blok 5. dk	78.55 ± 13.26 (62 - 112)	72.95 ± 10.39 + (51 - 89)	0.145
Çivili başlık 1. dk	79.65 ± 14.89 (56 -107)	80.00 ± 15.78 (57 - 125)	0.943
Çivili başlık 5. dk	75.40 ± 13.37 + (58 -104)	73.80 ± 11.68+ (55 -101)	0.689
İnsizyondan sonra 1. dk	91.35 ± 13.45 (63 -114)	90.10 ± 16.43 (62 - 118)	0.794
İnsizyondan sonra 5. dk	88.00 ± 16.01 (68 -134)	88.15 ± 12.55 (70 - 112)	0.974
İnsizyondan sonra 10. dk	81.60 ± 11.74 (64 - 100)	82.05 ± 15.94 (50 - 109)	0.920
İnsizyondan sonra 20. dk	81.15 ± 12.27 (55 - 104)	80.90 ± 11.32 (60 - 102)	0.947
İnsizyondan sonra 30. dk	81.65 ± 11.33 (60 -98)	74.45 ± 6.93 *+ (60 - 82)	0.020
İnsizyondan sonra 45. dk	79.20 ± 10.68 (60 - 100)	71.65 ± 10.61*+ (37 - 88)	0.031
İnsizyondan sonra 60. dk	79.05 ± 13.91 (49 -115)	73.55 ± 10.53 + (58 - 94)	0.167
İnsizyondan sonra 90. dk	79.25 ± 8.85 + (59 - 96)	77.20 ± 7.33 + (62 - 97)	0.430
İnsizyondan sonra 120. dk	77.25 ± 10.64 (59 - 94)	77.20 ± 7.33 + (62 - 97)	0.316
İnsizyondan sonra 150. dk	79.11 ± 14.88 (50 -101)	74.89 ± 10.34 + (55 - 98)	0.330
Ekstübasyondan sonra 1. dk	99.05 ± 12.70 (72 -117)	100.55 ± 10.72 (82 - 127)	0.689
Ekstübasyondan sonra 5. dk	101.05 ± 14.68 (76 -134)	96.55 ± 10.30 (84 - 121)	0.269

*p<0,05: Grup 0,25 ile karşılaştırıldığında, +p<0,05: Kontrol ölçüm değeri ile karşılaştırıldığında

Bispektral indeks (BİS) verilerinin ölçüm zamanlarına göre ortalama değerleri Tablo 10'da görülmektedir. Bispektral indeks ortalamaları açısından gruplar arasında fark yokken, kontrol değere göre zaman içerisindeki grup içi farklılıklar araştırıldığında ise, her iki grupta da, ekstübasyondan sonra 1., ve 5., dk ölçüm değerleri dışında tüm ölçümlerin kontrol (uyanık) değerden istatistiksel anlamlı düşük olduğu gözlemlendi ($p<0.05$).

Hastalarda tedavi gerektiren bir yan etkiye peroperatif dönemde rastlanmadı.

Tablo 10. Grupların BIS değerlerinin zamana göre dağılımı [Ort $\pm$ SS][min-maks]

Bispektral İndeks	Grup 0,25 (n=20)	Grup 0,50 (n=20)	p
Kontrol	97.21 $\pm$ 1.87 (95- 99)	97.54 $\pm$ 2.10 (95-99)	0.620
İndüksiyondan sonra 1. dk	41.84 $\pm$ 6.08+ (30 -55)	42.55 $\pm$ 4.81+ (32 – 53)	0.450
Entübasyondan sonra 1. dk	44.82 $\pm$ 5.22 + (35-54)	46.25 $\pm$ 3.61+ (34 – 58)	0.789
Skalp blok 1. dk	46.75 $\pm$ 9.24+ (35 -52)	48.93 $\pm$ 4.74 + (33 – 57)	0.587
Skalp blok 5. dk	43.82 $\pm$ 7.08+ (28 - 55)	42.45 $\pm$ 4.61+ (34 – 53)	0.483
Çivili başlık 1. dk	40.65 $\pm$ 5.24+ (33 -48)	40.90 $\pm$ 6.76 + (32 – 58)	0.897
Çivili başlık 5. dk	38.55 $\pm$ 4.87+ (33 - 52)	40.79 $\pm$ 6.44+ (32 – 60)	0.227
İnsizyondan sonra 1. dk	43.06 $\pm$ 9.21+ (32 -63)	44.65 $\pm$ 8.24 + (33 – 62)	0.577
İnsizyondan sonra 5. dk	42.82 $\pm$ 5.34+ (35 - 56)	43.55 $\pm$ 7.44 + (29 -59)	0.739
İnsizyondan sonra 10. dk	40.37 $\pm$ 4.19+ (32 -49)	40.47 $\pm$ 7.60+ (30 – 56)	0.958
İnsizyondan sonra 20. dk	40.26 $\pm$ 5.18+ (30 -51)	41.70 $\pm$ 7.60 + (29 -58)	0.497
İnsizyondan sonra 30. dk	43.15 $\pm$ 8.00+ (29 -62)	39.05 $\pm$ 5.88+ (28 – 49)	0.078
İnsizyondan sonra 45. dk	42.67 $\pm$ 7.09 + (31 -63)	40.16 $\pm$ 5.00+ (32 – 47)	0.220
İnsizyondan sonra 60. dk	40.25 $\pm$ 5.42+ (33 - 54)	39.25 $\pm$ 6.17+ (30 – 51)	0.589
İnsizyondan sonra 90. dk	41.55 $\pm$ 7.91+ (27 -59)	40.30 $\pm$ 5.31+ (30 – 54)	0.561
İnsizyondan sonra 120. dk	42.90 $\pm$ 9.41+ (30 - 64)	41.55 $\pm$ 6.07+ (32 – 57)	0.593
İnsizyondan sonra 150. dk	44.63 $\pm$ 7.91+ (32 -58)	43.18 $\pm$ 7.06+ (32 – 55)	0.582
Ekstübasyondan sonra 1. dk	88.77 $\pm$ 2.01 (86 -94)	88.30 $\pm$ 3.25 (82 – 93)	0.612
Ekstübasyondan sonra 5. dk	93.08 $\pm$ 2.87 (89 - 98)	94.90 $\pm$ 2.71 (88 – 98)	0.083

+p<0,05: Skalp blok sonrası 5. dk ölçüm değeri ile karşılaştırıldığında

5. TARTIŞMA

Araştırmamızın sonucunda, kraniyotomi geçirecek hastalara uyguladığımız skalp bloğunda levobupivakainin % 0,25 ve % 0,5 konsantrasyonlarda kullanılmasının hemodinamik parametreler ile kan İL-6 düzeyi üzerinde farklı etkilerinin olmadığı sonucuna varıldı.

Nöroanesteziideki en önemli konulardan biri, kraniyotomi operasyonlarında anestezi ve cerrahiden kaynaklanabilen ağırlı uyaranlarla arter basıncının, dolayısıyla da kafa içi basıncının yükselmesini önlemektir (56). İntrakraniyal cerrahide indüksiyon, laringoskopi ve entübasyon, çivili başlık yerleştirilmesi, cilt insizyonu, kraniyotomi, periost disseksiyonu ve dura-kemik-cilt kapatılması farklı seviyede ağrıya yol açan uyaranlardır (57, 58). Dolayısıyla bu ağırlı uyaranların olduğu dönemlerde, oluşabilecek stres yanıtı baskılamak için pek çok yöntem ve ilacın kullanıldığı oldukça fazla araştırmalar yapılmıştır. Bizim amacımız çivili başlığın yol açtığı hiperdinamik yanıtı engellemek olduğundan, öncelikle bu konuda yapılmış çalışmaları araştırdık. Çalışmalarda bu amaçla çoğunlukla lokal anesteziklerle çivilerin giriş yerine infiltrasyon veya öncelikle opioidler, alfa 2 reseptör agonistleri, lidokain olmak üzere intravenöz (iv) yoldan uygulanan ilaçlar kullanılmış; ya da lokal anesteziklerle skalp blok uygulanmış ve yararlı bulunmuştur.

Rubial ve ark. (59) çalışmalarında üç gruba ayırdıkları kraniyotomi olgularında, çivili başlık yerlerine % 2 mepivakain ile lokal anestezik infiltrasyonu, iv fentanil (3–5 µg/kg) ile frontal ve oksipital sinirleri bloke etmişler ve sonuçta sinir blokajının daha efektif olduğunu göstermişlerdir. Benzer

bir başka çalışmada Özköse ve ark (60) çivili başlığa yanıtı önlemede tek başına iv fentanilin yeterli olmadığını, beraberinde çivilerin periosta girdiği noktalara % 2 lidokain enjeksiyonu yapılmasının hemodinamik yanıtı baskıladığını belirtmişlerdir. Turan ve ark (61) kraniyotomide çivili başlığa hemodinamik yanıtın önlenmesinde iv bolus olarak uygulanan remifentanil ve esmololun her ikisinin de etkili olduğunu gözlemişlerdir. Alagöl ve ark (62) çivili başlığa bağlı hemodinamik yanıtın önlenmesinde intravenöz 10 µg sufentanilin ve 10 mg % 0.5 bupivakain infiltrasyonunun etkili olduğunu, ancak sufentanilin kan basıncını ve kalp hızını çalışma periyodu süresince düşürdüğünü ileri sürmüşlerdir.

Lokal anesteziklerle yapılan lokal skalp infiltrasyonu ve/veya skalp bloklarda lokal anestezikler tek başlarına veya adrenalin ilavesiyle kullanılmışlardır. Adrenalinli lokal anestezik kullanılan çalışmalarda, cilt kesisi sonucu olan kanama miktarının daha az olduğu saptanmıştır (8, 10–12, 63–65). Yang ve ark (63), kraniyotomi uygulanacak hastalara cilt kesisi öncesi kesi yerine farklı dozlarda epinefrin ilaveli lidokain veya epinefrin içermeyen lidokain ile infiltrasyon anestezisi uygulamış ve hemodinamik parametreleri takip etmiştir. Epinefrin ilaveli gruplarda infiltrasyondan 1,5 dk sonra OAB’de düşüş, KH’da ise artış ve kesi yeri kanamasında azalma saptanmıştır. Epinefrin katılmayan gruplarda bu değişimler gözlenmemiştir. Sonuç olarak klinikte kullanılan dozlar olan 2,5–10 µg/ml dozlarda epinefrinin β_2 reseptörlerine etkiyle vazodilatasyona neden olarak hipotansiyona yol açtığı sonucuna varılmıştır.

Murthy ve Rao (65) çalışmalarında skalp infiltrasyonu için lidokain ile birlikte farklı konsantrasyonlarda epinefrin kullanarak, hemodinamik yanıtı

değerlendirmişlerdir. Hemodinamik açıdan en stabil grubun sadece epinefrinsiz lidokain kullanılan grup olduğu bulunmuştur. Epinefrin kullanılan gruplarda konsantrasyon artışı ile doğru orantılı olarak kalp hızında ve kan basıncında artış saptanmıştır.

Skalp çok kanlanan bir bölge olduğundan eklenen vazopressörün sistemik absorpsiyonu sonucu kalp hızı ve sistemik kan basıncında artış gibi hemodinamik değişiklikler gözlenebilmektedir. Hemodinamik yanıtı değerlendirdiğimiz çalışmamızda adrenalinin etkisini ekarte edebilmek için kullandığımız lokal anestezi olan levobupivakaine adrenalin eklememeyi tercih ettik.

Hillman ve ark (66), kraniyotomi operasyonlarında yaptıkları çalışmada %0,5 bupivakain ile skalp infiltrasyonunun insizyon, kraniyotomi sırasında kalp hızı ve kan basıncında belirgin düşüşe neden olduğunu göstermişlerdir. Bunu takiben Harley ve ark (67), pediatrik beyin cerrahisinde daha düşük konsantrasyonlarda bupivakain kullanarak bu etkiyi ortadan kaldıracaklarını düşünerek; % 0,125 ve % 0,25 bupivakain+1/400000 epinefrin içeren lokal anestezi karışımını skalp infiltrasyonunda karşılaştırmışlar ve her iki konsantrasyonun cilt insizyonundan dura kapatılmasına kadar hemodinamik yanıtı baskıladığını belirtmişlerdir.

Pinosky ve ark (8), skalp blok çalışmalarına temel olan çalışmalarında kraniyotomi vakalarında % 0,5 bupivakain ile uygulanan skalp bloğun kalp hızı ve ortalama arter basıncında artışa neden olmadığını saptamışlardır.

Tuchinda ve ark (57), supratentoriyel kitlelerde % 0,25 ve % 0,5 bupivakain+1/200.000 epinefrin ile skalp blok yaptıkları çalışmalarında, çivili

başlık ve insizyonda her iki bupivakain konsantrasyonunun da çivilerin takılması ve insizyon sırasında kan basıncındaki artışı önlediğini, ancak kalp hızındaki artışı baskılamada yetersiz kaldığını belirtmişlerdir. Ayrıca normotansif hastalara oranla hipertansiflerde skalp bloğun etkisinin daha belirgin olduğu belirtilmiştir. Biz çalışmamızda normotansif ve hipertansif hastaları ayrı kategorize etmediğimiz için, skalp bloğun hipertansif olgularda daha etkin olabileceği konusunda yorum yapamadık. Ancak tüm olgularımızda kan basıncında gerek çivili başlık yerleştirilmesi sonrası gerekse insizyon sonrasında artış gözlemlenemedi. Ayrıca kalp hızında da benzer dönemlerde baskılanma olduğuna tanık olduk.

Skalp infiltrasyonunun hemodinamik yanıtı baskılama dışında postoperatif dönemdeki analjezik etkinliğini de araştıran çalışmalar yapılmıştır. Bunlardan Biswas ve Bithal (68) çalışmalarında kraniyotomi öncesi % 0,25 bupivakain ile yaptıkları skalp infiltrasyonunun, insizyonda kalp hızı ve kan basıncını baskılamasının yanı sıra postop ilk analjezik gereksiniminin de daha geç olduğunu belirtmişlerdir. Law-Koune ve ark (11), benzer bir çalışmada % 0,375 bupivakain ve % 0,75 ropivakain ile yaptıkları skalp infiltrasyonunu postoperatif analjezik etkinlik ve morfin tüketimi ile değerlendirmişler; sonuçta postoperatif ilk 2 saat için kullanılan ilaçlar arasında fark olmaksızın skalp infiltrasyonunun analjezik etkinliği olduğunu saptamışlardır. Ayoub ve ark (69) kraniyotomi olgularında dura kapandıktan sonra % 0,5 bupivakainle skalp blok yaptıkları ve iv morfin uyguladıkları olgularında postoperatif analjezik etkinlik açısından fark bulamamışlardır. Bizim çalışmamızda değerlendirme kriterlerimiz arasında postoperatif analjezik etkinlik ve analjezik tüketimi kaydı olmadığı için

levobupivakainin iki farklı konsantrasyonda kullanımının analjezik etkinliği hakkında yorum yapamamaktayız.

Kraniyotomilerde skalp blok ile yapılan çalışmalarda levobupivakain kullanımının çok az olduğunu görerek planladığımız bu çalışmada, iki farklı lokal anesteziğin etkinliğinden ayni lokal anesteziği iki farklı konsantrasyonda kullanmanın daha anlamlı ve yararlı bir sonuca götüreceğini düşündük. Skalp blokta kullanımı çok yaygın olmasa da birçok cerrahi işlem için levobupivakainin bupivakain, ropivakain kadar başarılı blokaj oluşturduğunu ve güvenlik profilinin birçok değişik blok uygulaması için uygun olduğunu gösteren pek çok çalışmalar yapılmıştır (70 - 75).

Bardsley ve ark (76) levobupivakainin toksik etkilerini araştırdıkları çalışmalarında, gönüllülere nörolojik semptomlar gelişinceye ve maksimum 150 mg olana dek levobupivakain ve rasemik bupivakaini iv infüzyonla vermişlerdir. Sonuçta eşdeğer plazma konsantrasyonlarında, bupivakain uygulananlara göre levobupivakain ile kardiyovasküler parametrelerin daha iyi korunduğu gözlenmiştir. Levobupivakain için önerilen maksimum tek doz 150 mg, maksimum günlük doz 400 mg'dır. Fakat Crews ve ark (77) yaptıkları çalışmada aksiller blok için bir defada 300 mg kullanmalarına rağmen SSS ve KVS yan etkisi ile karşılaşmadıklarını bildirmişlerdir. Levobupivakainin letal dozunun bupivakainden daha yüksek olması da daha güvenilir olduğunu düşündüren bir veridir (35–37). Bu çalışmaların verilerinin yöneltisiyle, skalp gibi kanlanması yoğun olan bir bölgeye yapılacak infiltrasyonlarda, damar içi enjeksiyon yapılsa

dahi KVS'e ait yan etkilerin daha az görülme olasılığı nedeniyle levobupivakainin daha iyi bir seçim olacağını düşünmekteyiz.

Az sayıdaki levobupivakainle yapılan skalp blok çalışmalarından birisi Costello ve ark (12) nın olup, araştırmacılar uyanık (awake) kraniotomilerde 5 µg/mL adrenalin içeren % 0,5 levobupivakaini ortalama 177 mg (35 mL) kullanmışlar ve levobupivakainin etkin ve güvenli bir ajan olduğunu vurgulamışlardır. Araştırmamızda levobupivakaini % 0,5 konsantrasyonda 100 mg, % 0,25 konsantrasyonda 50 mg kullandık ve bu dozlar Costello ve ark (12) kullandıkları dozun çok çok altında olmasına karşın etkinlik açısından fark bulamadık. Bir diğer çalışma Pardey Bracho ve ark (13) ait bir kongre bildirisi olup, araştırmacılar adrenalinli %0,5 levobupivakain ile skalp blok uyguladıkları hastalarda anestezi ve analjezi kullanımının, blok yapılmayan gruba göre sırasıyla % 15 ve % 17 oranında daha az olduğunu göstermişlerdir. Ayrıca levobupivakain ile yapılan skalp bloğun çivili başlık yerleştirilmesi ve insizyon aşamalarında hemodinamik yanıtı baskıladığını ve operasyon boyunca hemodinamik stabiliteyi sağlamada yeterli olduğunu belirtmişlerdir. Bizim çalışmamızda Grup I ve Grup II'de tüketilen remifentanil miktarı sırasıyla ortalama 963,55 µg; 769,09 µg'tur. Bu miktarlar arasında istatistiksel olarak anlamlı olmasa da matematiksel olarak anlamlı bir fark görülmektedir. Buradan hareketle % 0,5 konsantrasyonda Levobupivakain ile remifentanil kullanımında azalma saptandığını söyleyebilmemize karşın, skalp blok yapmadığımız bir grup olmadığı için bloğun remifentanil kullanımını ne oranda azalttığına dair bir yorum yapamadık. Ancak bu konuda daha ileri çalışmalar planladık.

Bupivakainin değişik konsantrasyonunun karşılaştırılması ile ilgili mevcut pek çok skalp blok çalışması mevcuttur. Çalışmalarda kontrol grubu olarak serum fizyolojik ile skalp yapılmış olduğunu gözlemlememize karşın, lokal anestezik kullanılmadan skalp blok yapılmasını etik bulmadığımız için levobupivakainin iki konsantrasyonunu karşılaştırmaya karar verdik. Ayrıca literatür taramamızda diğer bloklarda dahi levobupivakainin farklı konsantrasyonlarını karşılaştıran çalışmaların azlığı dikkat çekiciydi. Bunlardan Cox ve ark (70), el cerrahisi geçirecek hastalara uyguladıkları supraklavikular brakiyal pleksus blokta % 0,25 ve % 0,5 levobupivakain ile % 0,5 dextro–bupivakaini blok başlangıç süresi, total duyuşal ve motor blok süreleri açısından karşılaştırmışlar ve her üç grupta da benzer sonuçlar almışlardır. Disma ve ark (78), pediyatrik hastalarda genel anesteziye ilaveten ilioinguinal/iliohipogastrik sinir blokajında % 0,125, % 0,25 ve % 0,375 levobupivakain dozlarının postoperatif analjezik etkisine bakmışlar ve istatistiksel olarak anlamlı çıkmasa da % 0,125' lik grupta postoperatif analjezik tüketiminin daha yüksek olduğunu göstermişlerdir. Diğer çalışmada Apan ve ark (79), tek taraflı total diz protez cerrahi sonrası postoperatif analjezi amaçlı, % 0,25 ve % 0,375 levobupivakainle yapılan tek doz '3–in–1' femoral sinir blok sonrası her iki grupta VAS ve morfin tüketim miktarının birbirine eşdeğer olduğunu bulmuşlardır.

Bizim çalışmamızda levobupivakainin her iki konsantrasyonunun karşılaştırılmasında operasyonun çivili başlık yerleştirilmesi, insizyon aşamalarında hemodinamik yanıtı baskılamada ve cerrahi boyunca hemodinamik stabiliteyi sağlamada anlamlı farklılık tespit edilmedi. Bunun sinir stimülatör

kullanmadan, sinirlerin tahmini olarak belirlenmiş lokalizasyonlarına lokal anestezi ajanı uygulamamızdan kaynaklanmış olabileceğini, sinir stimülatörü kullanılırsa belki daha spesifik nokta enjeksiyonları yapılmasından ötürü daha hassas sonuçlar alınabileceğini düşünmekteyiz.

Levobupivakainin doz ve konsantrasyon bağımlı sinir hasarı ya da myonekroz potansiyeli olduğu bilinmektedir (80). Bundan dolayı etkinlik kısıtlansa bile potansiyel komplikasyonları önlemek için konsantrasyon artışı pek önerilmemektedir. Çalışmamızın sonucunda bir farklılık tespit edilmemesinden yola çıkarak % 0,25 levobupivakain ile yapılan skalp bloğun yeterli olabileceği sonucuna varabiliriz.

Bazı çalışmalarda skalp bloğunun peroperatif hemodinamik stabilite ve postoperatif analjezik etkinliğinin yanı sıra strese endokrin yanıt üzerindeki etkileri de çalışılmıştır. Geze ve ark (9) kraniyotomilerde % 0,5 bupivakain ile infiltrasyon, % 0,5 bupivakain ile skalp bloğu ve iv remifentanil uyguladıkları olgularda, bu üç yöntemin hemodinamik parametreler ve stres hormonlar (kortizol ve ACTH) üzerindeki etkilerini karşılaştırmışlardır. Çalışmanın sonucunda kalp hızı ve kan basıncını en iyi kontrol altına alan yöntemin skalp blok uygulaması olduğu, kortizol ve ACTH'nın da bu grupta düştüğü gösterilmiştir. Skalp blok ve infiltrasyon grubu arasında karşılaştırmada ise 60.dk kortizol düzeyi skalp blok grubunda belirgin düşük bulunmuştur.

Bağıışıklık sistemi ve santral sinir sistemi arasında hormonlar, peptidler ve nörotransmitterler aracılığı ile doğrudan bir etkileşim vardır. Cerrahi travma ile ilk salıverilen sitokinlerden olan İL-6, doku hasarı derecesinin önemli bir belirteci

olup cilt insizyonunu takiben artmaya başlar. Bu artış cerrahinin şiddeti ile orantılı olup 60 ila 90 dakika sonra serumda tespit edilebilir düzeye gelir; cerrahiden 48 saat sonra azalmaya başlar (40, 81). Weiss ve ark (82) stres modeli oluşturdukları farelerde lenfositlerden in-vitro İL-2 ve İL-6 yapımının stres altında olmayanlara kıyasla oldukça fazla olduğunu bulmuşlardır. Cruickshank ve ark (52) operasyonların şiddeti ve süresine göre İL-6 düzeyinin değişkenlik gösterdiğini, ayrıca İL-6' nın doku hasarının hassas bir belirteci olduğunu belirtmişlerdir. Heesen ve ark (6) da İL-6 düzeyinin kraniyotomi boyunca belirgin arttığını sonucuna varmışlardır. Özdimaç ve ark (83) batin cerrahisinde genel anestezi ve genel anesteziyle beraber epidural anestezi uyguladıkları olguları cerrahiye stres yanıt açısından karşılaştırmışlar ve her iki grupta da bazal değerlere oranla İL-6 düzeyinde artış olduğu, ancak insizyonun ikinci saatinden itibaren epidural uygulanan grupta İL-6 artışının daha az olduğunu göstermişlerdir. Bu farklılığı epidural yoldan uygulanan %0,25 bupivakainin İL-6 artışını baskılamasına bağlamışlardır. Bu çalışmadan farklı olarak Klimek ve ark (84) ise awake kraniyotomi ve genel anestezi altında alınan kraniyotomi operasyonlarında İL-6 artışında fark gözlememişlerdir. Fakat awake kraniyotomi grubunda genel anestezi grubuna oranla tüketilen remifentanil ve propofol miktarının daha az olduğuna dikkati çekmişlerdir.

Biz de bu çalışmaları baz alarak araştırmamızı planlarken, İL-6 düzeyi için operasyon başlamadan bir kontrol değeri belirleyip, ikinci örneklemenin insizyonun ikinci saati olmasını kararlaştırdık. Her iki grubumuzda İL-6 düzeyindeki artışın minimal olduğunu saptadık. Levobupivakainin % 0,25 ve

%0,5 konsantrasyonlarının İL-6 düzeylerine etkisinin benzer olduğunu ve İL-6 düzeyindeki artışın minimal olduğunu saptadık.

6. SONUÇLAR

1. Levobupivakainin iki farklı konsantrasyonlarıyla yapılan skalp bloğun çivili başlık sonrası hemodinamik parametrelerdeki artışı baskılamada anlamlı fark saptanmadı.

2. Levobupivakainin iki farklı konsantrasyonlarıyla yapılan skalp bloğun İL-6 düzeylerine etkisinde anlamlı fark saptanmadı.

3. Her iki grupta da insizyonun 2. saatindeki İL-6 değeri, preoperatif İL-6 değere yakın çıktı.

4. Levobupivakain konsantrasyon artışıyla beraber kullanılan remifentanil miktarında düşme saptandı.

5. Kraniotomilerde çivili başlığa ve insizyona bağlı hemodinamik parametrelerdeki ve serum İL-6 artışı kontrol altına almada % 0,25 levobupivakain ile skalp bloğun yeterli olduğunu düşündürdü.

7. KAYNAKLAR

1. Cottrell JE, Kass IS. Pathophysiology of brain injury. In: Cottrell JE, Smith DS, editors. *Anesthesia and Neurosurgery*. 4th ed. Philadelphia: Mosby, 2001;69–82.
2. Czosnyka M, Smielewski P, Piechnik S, Steiner LA, Pickard JD. Cerebral autoregulation following head injury. *J Neurosurg*. 2001;95:756–763.
3. Warner DS, Hindman BJ, Todd MM, Sawin PD, Kirchner J, Roland CL, Jamerson BD. Intracranial pressure and hemodynamic effects of remifentanyl versus alfentanil in patients undergoing supratentorial craniotomy. *Anesth Analg* 1996;83:348–53.
4. Gesztesi Z, Mootz BL, White PF. The use of a remifentanyl infusion for hemodynamic control during intracranial surgery. *Anesth Analg* 1999;89:1282–1287.
5. Bedford RF, Persing JA, Pobereskin L, Butler A. Lidocaine or thiopental for rapid control of intracranial hypertension? *Anesth Analg* 1980;59:435–437.
6. Heesen M, Deinsberger W, Dietrich GV, Detsch, Boldt J, Hempelmann G. Increase of interleukin–6 plasma levels after elective craniotomy: influence of interleukin–10 and catecholamines. *Acta Neuochir (wien)* 1996;138:77–80.
7. Desborough JP. The stress response to trauma and surgery. *Br J Anaesth*. 2000;85:109–17.
8. Pinosky ML, Fishman RL, Reeves ST, Harvey SC, Patel S, Palesch Y, Dorman BH. The effect of bupivacaine skull block on the hemodynamic response to craniotomy. *Anesth Analg* 1996;83:1256–61.

9. Geze S, Yilmaz AA, Tüzüner F. *The effect of scalp block and local infiltration on the haemodynamic and stress response to skull-pin placement for craniotomy. Eur J Anaesthesiol* 2009;26:298–303.
10. Bloomfield EL, Schubert A, Secic M, Barnett G, Shutway F, Ebrahim ZY. *The influence of scalp infiltration with bupivacaine on hemodynamics and postoperative pain in adult patients undergoing craniotomy. Anesth Analg* 1998;87:579–82.
11. Law-Koune JD, Szekely B, Fermanian C, Peuch C, Liu N, Fischler M. *Scalp infiltration with bupivacaine plus epinephrine or plain ropivacaine reduces postoperative pain after supratentorial craniotomy. J Neurosurg Anesthesiol* 2005;17:139–143.
12. Costello TG, Cormack JR, Mather LE, LaFerlita B, Murphy MA, Harris K. *Plasma levobupivacaine concentrations following scalp block in patients undergoing awake craniotomy. Br J Anaesth* 2005;94:848–51.
13. Bracho GFP, Alne R, Barcelos G, Sindou M, Naous H. *Levobupivacaine scalp nerve block: haemodynamics and anaesthesia requirements in supratentorial craniotomy. Eur J Anaesthesiol* 25 (Suppl. 43) 2008;33–34.
14. Pardey G, Grousseau S, De Souza EP, Mottolese C, Dailler F, Duflo F. *Levobupivacaine scalp nerve block in children. Pediatric Anesthesia* 2008;18:271–276.
15. Osborn I, Sebeo J. *Scalp block during craniotomy: A Classic Technique Revisited. J Neurosurg Anesthesiol* 2010;22:187–194.

16. Kerscher C, Zimmermann M, Hansen E. *Kraniale Leitungsanästhesien. Der Anaesthesist* 2009;9:949–960.
17. Suresh S, Voronov P. Review Article: *Head and neck blocks in children: an anatomical and procedural review. Pediatric Anesthesia* 2006(16):910–918.
18. Levin M. *Nerve blocks in the treatment of headache. Neurotherapeutics* 2010; 7:197-203.
19. Bulsara KR, Johnson J, Villavicencio AT. *Improvements in brain tumor surgery: the modern history of awake craniotomies. Neurosurg Focus* 2005;18:E5:1–3.
20. Kayaalp SO. *Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji*. 9. baskı. Ankara: Feryal Matbaacılık, 2000;789–803.
21. Becser N, Bovim G, Sjaastad O. *Extracranial nerves in the posterior part of the head. Anatomic variations and their possible clinical significance. Spine* 1998; 23:1435–1441.
22. Cousins MJ, Bridenbaugh PO, Horlocker TT, Carr DB, editors. *Neural blockade in clinical anesthesia and management of pain. 4th ed. Lippincott Williams–Wilkins*, 2009;35–96.
23. Barash PG, Cullen BF, Stoelting RK, editors. *Clinical Anesthesia (Barash)*. Philadelphia: Lippincott Williams–Wilkins, 2009;531–548.
24. Bedre C, Strichartz GR. *Local Anesthetics. In: Miller RD, Eriksson LI, Fleisher LA, Wiener-Kronish JP, Young WL, editors. Miller’s Anesthesia. 7th ed. USA: Elsevier*, 2010;913–940.

25. Morgan GE, Mikhail MS, Murray MJ. Local anesthetics. In: Morgan GE, Mikhail MS, Murray MJ, Larson CP, editors. *Clinical Anesthesiology*. 4th ed. USA: McGraw-Hill, 2006; 263–75.
26. Erdine S, Yücel A. Periferik sinir fizyolojisi ve lokal anestezi ajanlar. In: Erdine S. Editör. *Rejyonal Anestezi*. İstanbul: Nobel Kitabevleri, 2005; 23–44.
27. Becker DE, Reed KL. *Essentials of Local Anesthetic Pharmacology*. *Anesth Prog* 2006;53:98–109.
28. Mcleod G. Lokal Anestezi Ajanlar. In: Davies NJH, Cashman JN, editors. *Lee's Synopsis of Anaesthesia*. Çeviri editörü: Turan İÖ. 13.baskı, Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri; 2008;369–99.
29. Chong CA, Denny NM. Local anaesthetic and additive drugs. *Anaesth Intensive Care* 2004;5(5):158–61.
30. Kocamanoglu İS, Sarihasan B. Lokal anestezipler: Yeni bir lokal anestezi; Levobupivakain. *O.M.Ü. Tıp Dergisi* 2007;24:27–36.
31. Collins VJ. *Principles of Anesthesiology: General and regional anesthesia*. Vol. 2, 3rd ed. Philadelphia: Lea & Febiger;1993.
32. White PF, Katzung BG. Local Anesthetics. In: Katzung BG, editors. *Basic & Clinical Pharmacology*. 10th ed. USA: McGraw-Hill Companies;2007.
33. Foster RH, Markham A. Levobupivacaine; a review of its pharmacology and use as a local anaesthetic. *Drugs* 2000;59:551–79.
34. McLeod GA, Burke D. Review article: Levobupivacaine. *Anaesthesia* 2001;56:331–341.

35. Heavner J. *Pharmacology of Local Anesthetics*. In: Brown DL, Newman MF, Zapol WM, editors. *Anesthesiology* 2008;954-973.
36. Leone S, Di Cianni S, Casati A, Fanelli G. *Pharmacology, toxicology, and clinical use of new long acting local anesthetics, ropivacaine and levobupivacaine*. *Acta Biomed* 2008;79:92–105.
37. Burlacu CL, Buggy DJ. *Update on local anesthetics: focus on levobupivacaine*. *Therapeutics and Clinical Risk Management* 2008;4:381– 392.
38. Wallash B. *Trauma. Textbook of critical care, 4nd edition*. London: WB Saunders company; 1998, 1230–1321.
39. Weissman C. *The metabolic response to stres: an overview and update*. *Anesthesiology* 1990;73:308–327.
40. Sheeran P, Hall GM. *Review article: Cytokines in anaesthesia*. *Br J Anaesth* 1997;78:201–219.
41. Uzun O, Unal S. *Güncel bilgiler ışığında enfeksiyon hastalıkları*. *Bilimsel Tıp, Ankara* 2002;821–834.
42. Van Snick J. *Interleukin–6: an overview*. *Annu Rev Immunol* 1990;8:253–278.
43. Molly RG, Mannick JA, Rodrick ML. *Cytokines, sepsis and immunomodulation*. *Br J Surg* 1993;80:289–297.
44. Abbas AK, Lichtman AH, Pober JS. *Cytokines in cellular and molecular immunology*. Philadelphia: Saunders, 1994:240–260.
45. Güner İ, Özmen D, Bayındır O. *Sitokinler*. *T Klin J Med Sci* 1997;17: 65–74.
46. Kishimoto T. *The biology of interleukin-6*. *Blood* 1986;74:1–10.

47. De Jongh RF, Vissers KC, Meert TF, Booij LH, De Deyne CS, Heylen RJ . *The role of interleukin-6 in nociception and pain. Anesth Analg* 2003;96:1096–103.
48. Zhang JM, An J. *Cytokines, Inflammation and Pain. Int Anesthesiol Clin.* 2007;45(2): 27–37.
49. Kamimura D, Ishihara K, Hirano T. *IL-6 signal transduction and its physiological roles: the signal orchestration model. Rev Physiol Biochem Pharmacol* 2003;149:1–38.
50. Di Padova F, Pozzi C, Tondre MJ, Tritapepe R. *Selective and early increase of IL-1 inhibitors, IL-6 and cortisol after selective surgery. Clin. Exp. Immunol.*1991;85:137–142.
51. Ni Choileain N, Redmond HP. *Cell response to surgery. Arch Surg.* 2006;141:1132–1140.
52. Cruickshank AM, Fraser WD, Burns HJG. Van Damme J, Shenkin A. *Response of serum interleukin-6 in patients undergoing elective surgery of varying severity. Clinical Science* 1990;79:161–165.
53. Taylor NM, Lacoumenta S, Hall GM. *Fentanyl and the interleukin-6 response to surgery. Anesthesia* 1997;52:112–115.
54. Biffly WL, Moore EE, Moore FA, Peterson VM. *Interleukin-6 in the injured patient. Marker of injury or mediator of inflammation? Ann Surg.* 1996;224:647–664.

55. Garcia JBS, Issy AM, Salomão R, Sakata RK. Preemptive analgesia with epidural bupivacaine plus fentanyl in gynaecological surgery effects on serum interleukin-6 concentrations. *Acute Pain* 2002;4:23–26.
56. De Gray LC, Matta BF. Acute and chronic pain following craniotomy: a review. *Anaesthesia* 2005;60:693–704.
57. Tuchinda L, Somboonviboon W, Supbornsug K, Worathongchai S, Limutaitip S. Bupivacaine scalp nerve block: hemodynamic response during craniotomy, intraoperative and post-operative analgesia. *Asian Biomedicine* 2010; 4: 243–251.
58. Basali A, Mascha EJ, Kalfas I, Schubert A. Relation between perioperative hypertension and intracranial hemorrhage after craniotomy. *Anesthesiology* 2000;93:48–54.
59. Rubial M, Castells MV, Gargallo MC, Madrid JL. Regional blockage for arterial blood pressure control during placement of head holder in neurosurgery. *Rev Esp Anesthesiol Reanim* 1992;39:282–284
60. Ozkose Z, Yardim S, Yurtlu S, Doğulu F, Kaymaz M, Paşaoğlu A. The effects of intravenous fentanyl and lidocaine infiltration on the hemodynamic response to skull pin placement. *Neurosurg Rev.* 2001;24:35–37.
61. Turan G, Dinçer E, Ünlü N, Özdemir N, Akgün N. İntrakraniyal operasyonlarda çivili başlık uygulamasında esmolol ve remifentanilin hemodinamik açıdan karşılaştırılması. *Türk Anest Rean Der Dergisi* 2007;35:174-178.

62. Alagöl A, Çolak A, Pamukçu Z, Turan FN. *Kraniyotomilerde çivili başlığa hemodinamik yanıtın önlenmesinde intravenöz sufentanil ile bupivakain infiltrasyonunun karşılaştırılması Türk Anest Rean Der Dergisi* 2005; 33: 241-245
63. Yang JJ, Cheng HL, Shang RJ, Shen JC, Shi JX, Wang HD et al., *Hemodynamic changes due to infiltration of the scalp with epinephrine-containing lidocaine solution: a hypotensive episode before craniotomy. J Neurosurg Anesthesiol* 2007;19:31–37
64. Kopacz DJ, Helman JD, Nussbaum CE, Hsiang JN, Nora PC, Allen HW. *A comparison of epidural levobupivacaine %0,5 with or without epinephrine for lumbar spine surgery. Anesth Analg* 2001; 93: 755–60.
65. Murthy HS, Rao GSU. *Cardiovascular responses to scalp infiltration with different concentrations of epinephrine with or without lidocaine during craniotomy. Anesth Analg.* 2001;92:1516–1519
66. Hillman DR, Rung GW, Thompson WR, Davis NJ. *The effect of bupivacaine for scalp infiltration on the hemodynamic response to craniotomy under general anesthesia. Anesthesiology.* 1987;67:1001–3.
67. Hartley EJ, Bissonnette B, St-Louis P, Rybczynski J, McLeod E. *Scalp infiltration with bupivacaine in pediatric brain surgery. Anesth Analg* 1991; 73:29–32.
68. Biswas BK and Bithal PK. *Preincision 0.25% bupivacaine scalp infiltration and postcraniotomy pain: a randomized double-blind, placebo-controlled study. J Neurosurg Anesthesiol* 2003;15:234–239.

69. Ayoub C, Girard F, Boudreault D, Chouinard P, Ruel M, Moumdjian R. *A comparison between scalp nerve block and morphine for transitional analgesia after remifentanyl-based anesthesia in neurosurgery. Anesth Analg.* 2006;103:1237–40.
70. Cox CR, Checketts MR, Mackenzie N, Scott NB, Bannister J. *Comparison of S(–)-bupivacaine with racemic (RS)-bupivacaine in supraclavicular brachial plexus block. Br J Anaesth.* 1998; 80(5):594-598.
71. Urbanek B, Duma A, Kimberger O, Huber G, Marhofer P, Zimpfer M, et al. *Onset time, quality of blockade, and duration of three-in-one blocks with levobupivacaine and bupivacaine. Anesth Analg* 2003;97:888–892.
72. Casati A, Borghi B, Fanelli G, Cerchierini E, Santorsola R, Sassoli V, et al. *A double-blinded, randomized cComparison of eEither 0.5% lLevobupivacaine or 0.5% ropivacaine for sciatic nerve block. Anesth Analg* 2002;94:987–90.
73. Kakagia DD, Fotiadis S, Tripsiannis G, Tsoutsos D. *Postoperative analgesic effect of locally infiltrated levobupivacaine in fleur-de-Lys abdominoplasty. Aesth Plast Surg* 2007;31:128–132
74. Cline E, Franz D, Polley RD, Maye J, Burkard J, Pellegrini J. *Analgesia and effectiveness of levobupivacaine compared with ropivacaine in patients undergoing an axillary brachial plexus block. AANA Journal* 2004;72:339–345.
75. Casati A, Baciarello M. *Enantiomeric local anesthetics: can ropivacaine and levobupivacaine improve our practice? Current Drug Therapy* 2006;1: 85–89.

76. Bardsley H, Gristwood R, Baker H, Watson N, Nimmo W. *A comparison of the cardiovascular effects of levobupivacaine and rac-bupivacaine following intravenous administration to healthy volunteers. Br J Clin Pharmacol* 1998; 46: 245–9.
77. Crews JC, Weller RS, Moss J, James RL. *Levobupivacaine for axillary brachial plexus block: A pharmacokinetic and clinical comparisons in patients with normal renal function or renal disease. Anesth Analg.* 2002;95:219–23.
78. Disma N, Tuo P, Pellegrino S, Astuto M. *Three concentrations of levobupivacaine for ilioinguinal/iliohypogastric nerve block in ambulatory pediatric surgery. Jf Clinl Anesth* 2009;21:389–393.
79. Apan A, Sarı F, Ekmekçi AP. *Single shot “3-in-1” femoral nerve blockade with 0.25% or 0.375% levobupivacaine provides similar postoperative analgesia for total knee replacement. Turk J Med Sci* 2010;40:77–82.
80. Zink W, Graf BM. *The toxicity of local anesthetics: the place of ropivacaine and levobupivacaine. Curr Opin Anaesthesiol* 2008;21:645–650.
81. Gebhard F, Pfetsch H, Steinbach G, Strecker W, Kinzl L, Brückner UB. *Is interleukin-6 an early marker of injury severity following major trauma in humans? Arch Surg* 2000;135:291–295.
82. Weiss JM, Sundar SK, Becker KJ, Cierpial MA. *Behavioral and neural influences on cellular immune responses: effects of stress and interleukin-1. J Clin Psychiatry* 1989;50:43–53
83. Özdilmaç İ, Altıntaş F, Salihoğlu Z, Demiroglu Ş, Aydın S, Uzun H. *Alt batın*

cerrahisinde genel anestezi ile epidural+genel anestezi uygulamasının stres yanıtı etkileri. Anestezi Dergisi 2003;11(3):195– 200

84. Klimek M, Hol JW, Wens S, Heijmans-Antonissen C, Niehof S, Vincent AJ, et. al. *Inflammatory profile of awake function-controlled craniotomy and craniotomy under general anesthesia. Mediators Inflamm.;2009: Epub 2009 Jun 8 (doi:10.1155/2009/670480)*

8. ÖZET

KRANİYOTOMİLERDE % 0,25 VE % 0,5'LİK LEVOBUPİVAKAİN İLE YAPILAN SKALP BLOĞUN, ÇİVİLİ BAŞLIĞA BAĞLI HEMODİNAMİK YANIT VE SERUM İNTERLÖKİN-6 DÜZEYLERİNE ETKİLERİ

Çalışmamızda, kraniyotomi geçirecek hastalara uyguladığımız skalp bloğunda levobupivakainin % 0,25 ve % 0,5 konsantrasyonlarda kullanılmasının hemodinamik parametreler ile kan İL-6 düzeyi üzerinde etkilerini araştırmayı amaçladık.

Risk grubu ASA I-II olan elektif kraniyotomi operasyonu geçirecek 40 olgu çalışmaya dahil edildi. Olgulardan induksiyon öncesi İL-6 ölçümü için kan örnekleri alındı. İndüksiyonda sodyum tiyopentatol (BİS değeri 60'a düşene dek) ve remifentanil infüzyonu (0,2 µg/kg/dk) başlandı, rokuronyum (0,6 mg/kg) sonrasında endotrakeal entübasyon gerçekleştirilerek idamede remifentanil+ sevofluran olacak şekilde anestezi standardize edildi. Levobupivakainin %0,25 (20 mL) (Grup I, n=20) ve %0,5 (20 mL) (Grup II, n=20) konsantrasyonlarıyla skalp blok uygulanarak iki gruba ayrıldı. Yeterli bekleme süresi bitiminde çivili başlık uygulamasına izin verildi.

İndüksiyon öncesinde kontrol KAH, SKB, DKB, OAB, ve BİS değerleri kaydedildikten sonra bu parametreler, daha sonra induksiyonun 1. dk, entübasyonun 1. dk, skalp bloğun 1. ve 5. dk, çivili başlığın takılmasının 1. ve 5. dk, insizyonun 1, 5, 10, 20, 30, 45, 60, 90, 120, 150, 180, 240. dkları kaydedildi. Cilt insizyonunu takip eden 2. saatte İL-6 ölçümü için kan örneği alındı.

Ekstübasyonu takiben kullanılan remifentanil miktarı kaydedildi.

Operasyon öncesi ve çivili başlık sonrası hemodinamik parametreler ile operasyon öncesi ve insizyon sonrası 2. saatteki İL-6 düzeylerinin ortalamalarının zaman içerisindeki değişimleri, gruplar arası ve grup içi istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı.

Sonuç olarak, kraniyotomilerde çivili başlığa bağlı oluşan hemodinamik parametreler ve serum İL-6 düzeyindeki artışı baskılamada levobupivakainin iki farklı konsantrasyonuyla (% 0,25 ile % 0,5) yapılan skalp blok arasında fark olmadığı saptandı. Konsantrasyon ile artan yan etki riskini göz önüne alınırsa kraniyotomilerde analjezi ve anestezi amaçlı levobupivakain % 0,25 ile yapılan skalp bloğun yeterli olduğu sonucuna varıldı.

Anahtar kelimeler: Kraniyotomi, skalp blok, levobupivakain, İL-6.

9. SUMMARY

THE EFFECT OF SCALP BLOCK WITH 0.25 % AND 0.5 % LEVOBUPIVACAINE ON THE HEMODINAMIC RESPONSE TO HEAD CLAMPS AND PLASMA INTERLEUKIN-6 LEVELS IN CRANIOTOMIES

In our study, we aimed to determine the the effect of scalp block with 0.25 % and 0.5% levobupivacaine on the hemodynamic response to head clamps and plasma interleukin-6 levels in patients that were going to undergo craniotomies.

Forty patients with risk groups ASA I and II undergoing elective craniotomies were selected for the study. Blood samples were obtained to determine IL-6 levels before induction. The anesthesia protocol was standardized with sodium thiopental (until the BIS score went down to 60) and remiphentanyl (0.2 µg/kg/min) was used for induction, followed endotracheal intubation after rocuronium (0.6 mg/kg) and remiphentanyl+sevoflurane were used during the continuation phase. Scalp block was administered with either a 0.25 % (20 mL) (Group I, n=20) or 0.5 % (20 mL) (Group II, n=20) concentration of levobupivacaine. After a sufficient waiting period, the administration of the head clamp was allowed.

Prior to induction, control HR, SBP, DBP, MAP and BIS values were noted, and they were recorded again in the 1st minute of induction, 1 minute after intubation, 1 and 5 minutes after the scalp block, 1 and 5 minutes after the application of the head clamp and 1, 5, 10, 20, 30, 45, 60, 90, 120, 150, 180, 240

minutes after the incision. Two hours following the incision, blood sample was obtained for IL-6 levels. The amount of remiphentanyl used after intubation was recorded.

There was no statistically significant difference within or between the two groups considering the hemodynamic parameters before surgery and after the application of the head clamp, or between the IL-6 levels before surgery and in the second hour after the incision.

As a result, it was determined that there was no difference in the effect of scalp block with 0.25 % and 0.5 % levobupivacaine on the hemodynamic response to head clamps or on suppressing the plasma IL-6 levels. When the increase of side effects with increased dosage is taken into consideration, for analgesia and anesthesia in craniotomies, scalp blocks with levobupivacaine 0.25 % concentration has proven to be sufficient.

Key words: craniotomy, scalp block, levobupivacaine, IL-6

10. EKLER



SAGLIK BAKANLIGI
İlaç ve Eczacılık Genel Müdürlüğü

Sayı : B-10-0-İEG-0-15-00-01
Konu: Klinik Araştırma [1544]

024671

31 Mart 2010

GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
DEKANLIĞINA
ANKARA

Aşağıda bilgileri verilen Bakanlık evrak giriş tarih 18.03.2010 ve 147512 sayılı yazı ekindeki klinik araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak 23.12.2008 tarih 27089 sayılı Resmi Gazetede yayınlanan Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik (Değişik. 11.03.2010 tarih ve 27518 sayılı Resmi Gazete) esaslarına göre incelenmiş olup araştırmaya ait aşağıdaki belgeler uygun bulunarak araştırmanın başlaması İlaç Klinik Araştırmaları Etik Danışma Kurulu 22.03.2010 tarih ve 1 sayılı kararı dikkate alınarak uygun bulunmuştur.

Araştırmanın adı :	Kraniotomilerde %0,25 ve %0,5 lik levobupikain ile yapılan skalp bloğun, çivili başlığa bağlı hemodinamik yanıt ve serum interlökin-6 düzeylerine etkileri
Merkez:	Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi- Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı
Sorumlu araştırmacı:	Prof. Dr. Zerrin ÖZKÖSE

Gönüllülerden alınacak numuneler ülke dışına çıkarılacaksa, biyolojik materyal transfer formunda belirtilenlerin yerine getirilmesi,

Araştırmada kullanılacak tüm ürünlerin ve tetkiklerin destekleyici, destekleyici voksa araştırmacı tarafından karşılanması,

Araştırma ürünü ithal edilecek ise Bakanlığımıza müracaat edilmesi, gümrük giriş-çıkış beyannamelerinin tarafımıza gönderilmesi,

İleride yapılması gerekebilecek analizler için şahit numune olarak araştırma ürününden uygun miktar ve koşullarda saklanması,

Araştırma sonunda artan araştırma ürününün imha işlemlerinin ilgili mevzuata göre yapılması ve imha ile ilgili tutanakların tarafımıza gönderilmesi,

Araştırmanın başlamaması, iptali veya sonlandırılması halinde ilgili mevzuatta belirtilen süre içinde tarafımıza bilgi verilmesi,

Araştırmanın Helsinki Bildirgesi'nin son metni ve İyi Klinik Uygulamalar Kılavuzuna uygun olarak yürütülmesi,

Araştırma süresince ortaya çıkan advers olayların/etkilerin, ilgili mevzuatta belirtilen süre içinde tarafımıza bildirilmesi,

Çankırı Caddesi No:57 06060 Dışkapı/ANKARA Tel: (0 312) 309 31 80 – (0 312) 309 70 94 Fax : (0 312) 309 71 18
Not : Cevaplarda yazımın dosya özel numaraları ile tarihinin belirtilmesi



T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
İlaç ve Eczacılık Genel Müdürlüğü

Sayı : B-10-0-İEG-0-15-00-01
Konu: Klinik Araştırma [1544]

Destekleyicinin yasal temsilcisi olarak yazımın bir örneğinin koordinatör merkez ve ilgili diğer merkezlere iletilmesi hususunda bilginizi ve gereğini rica ederim.


Dr. Hanefi ÖZBEK
Bakan a.
Genel Müdür Yardımcısı

Ek: İlaç Klinik Araştırmaları Etik Danışma Kurulu Kararı

11. ÖZGEÇMİŞ

Adı : Zeynep

Soyadı : Altıkulaç

Doğum Yeri Ve Tarihi : Kırşehir/ 11.12.1977

Eğitimi : Araştırma Görevlisi Doktor
Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Anestezi
Ve Reanimasyon AD. 2006- Halen
Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, 2003
Ankara Yıldırım Beyazıt Anadolu Lisesi,
1996

Yabancı Dil : İngilizce

Üye Olduğu Bilimsel Kuruluşlar : Yok

Bilimsel Etkinlikler : Kraniyotomilerde % 0,25 ve % 0,5'lik
Levobupivakain İle Yapılan Skalp Bloğun,
Çivili Başlığa Bağlı Hemodinamik Yanıt
Ve Serum İnterlökin-6 Düzeylerine
Etkileri. Tez Çalışması.