



T.C.

SAĞLIK BAKANLIĞI

TÜRKİYE KAMU HASTANELERİ KURUMU

ANKARA İLİ KAMU HASTANELERİ BİRLİĞİ

1. BÖLGE GENEL SEKRETERLİĞİ

ANKARA NUMUNE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

PLASTİK, REKONSTRÜKTİF VE ESTETİK CERRAHİ KLİNİĞİ

Doç. Dr. Ramazan Erkin ÜNLÜ

**SIÇAN EPİGASTRİK FLEP MODELİNDE LOKAL ANESTEZİK İLAÇLARIN GECİKMİŞ KANAMA  
OLUŞUMUNA ETKİSİNİN İNCELENMESİ**

**Dr. Mehmet TAPAN**

**UZMANLIK TEZİ**

**ANKARA-2017**





T.C.

SAĞLIK BAKANLIĞI

TÜRKİYE KAMU HASTANELERİ KURUMU

ANKARA İLİ KAMU HASTANELERİ BİRLİĞİ

1. BÖLGE GENEL SEKRETERLİĞİ

ANKARA NUMUNE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

PLASTİK, REKONSTRÜKTİF VE ESTETİK CERRAHİ KLİNİĞİ

Doç. Dr. Ramazan Erkin ÜNLÜ

SIÇAN EPİGASTRİK FLEP MODELİNDE LOKAL ANESTEZİK İLAÇLARIN GECİKMİŞ KANAMA  
OLUŞUMUNA ETKİSİNİN İNCELENMESİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Mehmet TAPAN

DANIŞMAN: Doç. Dr. Ramazan Erkin ÜNLÜ

ANKARA

2017

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince Plastik Cerrahi'ye bakış açısını ve tecrübelerini bizimle paylaşarak cerrahi pratiğimizin gelişiminde büyük rol oynayan, yeniliklere hep açık olması ile ufkumuzu açan, bizleri koruyan ve kollayan değerli hocam sayın Doç.Dr. Ramazan Erkin Ünlü 'ye,

Asistanlık dönemim boyunca bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım, bir ağabey olarak desteğini gördüğüm Dr. Murat İğde'ye ve kısa bir süre beraber çalıştığımız bilimsel destekleri ile yardımda bulunan Dr. Mehmet Hakan Bulam'a ,

Eğitimim boyunca cerrahi deneyim ve disiplinime katkısı olan kıdemlilerim Dr. İlhan Pekdemir'e, Dr. Çiğdem Demiroğlu Yakut'a; Dr. Dürdane Keskin'e; Dr. Sedat Yılanca'ya, Dr. Yağmur Yaprak Bali'ye; Dr. Necip Cihan Haşçiçek'e, Dr. Asude Köksal'a, Dr. Sinem Sıngın'a ve Dr. Mehmet Onur Öztürk'e,

Tüm asistanlık hayatımı beraber geçirdiğim, iyi ve kötü günde yanımda bulunan dostum, Plastik Cerrahi'de hep beraber en iyiyi ve yenilikleri kovaladığımız eş kıdemlim Dr. Ali Rıza Yıldırım'a,

Birlikte bir aile ortamı yaratan, acısı ve tatlısı ile tanımış olmaktan mutluluk duyduğum meslektaşlarım ve adeta kardeşlerim olan Dr. Alper Burak Uslu' ya; Dr. Hasan Murat Ergani'ye; Dr. Burak Yaşar'a, Dr. Ahmet Kaplan'a; Dr. Ömercan Yağız Öksüz'e ve Dr. Atakan Baş'a

Birlikte çalışmaktan ve tanımış olmaktan mutlu olduğum ameliyathanede, serviste ve poliklinikteki çok sevgili çalışma arkadaşlarımdan Sıdika Abla, Gülşen Toprak, Bilge Matar Gündüz, Funda Halihoş, Neslihan Aydoğmuş, Yasemin Abla, Seher Güngör, Satı Abla, Fatih Olmuş, Bilal Kırış, Hüseyin Altun, Songül Yıldırım ve daha nice hemşire ve personelimize, Yanık Ünitesi'ne, bu deneyde yardımını esirgemeyen tüm arkadaşlara,

Canım ağabeyime ve canım kız kardeşime,

Beni bugünlere getiren, hayatımın her adımında sevgisini ve desteğini gördüğüm biricik annem ve babama,

Bir ömrü paylaşmaya hazırlandığım benim bitanem Yasemin Urcan'a teşekkürlerimi sunarım.

Dr.Mehmet TAPAN

## İÇİNDEKİLER DİZİNİ

KISALTMALAR ve SİMGELER .....	iii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	v
RESİMLER DİZİNİ.....	vi
TABLolar DİZİNİ .....	vii
GRAFİKLER DİZİNİ .....	viii
1.GİRİŞ VE AMAÇ .....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Flep Tanımı.....	2
2.2. Rat Epigastrik Flep Anatomisi .....	2
2.3. Lokal Anestezikler.....	3
2.3.1. Lidokain ve Plastik Cerrahide Kullanımı .....	8
2.3.2. Lidokain-Epinefrin ve Plastik Cerrahide Kullanımı .....	8
2.3.3. Bupivakain ve Plastik Cerrahide Kullanımı.....	9
2.4. Koagülasyon Mekanizmaları.....	9
2.5. Hematom İlişkili Doku Hasarı.....	14
3.GEREÇ VE YÖNTEM .....	15
3.1. Kullanılan Hayvanlar ve Hayvanların Bakım ve Barınma Koşulları .....	15
3.2. Deney Grupları .....	15
3.3. Anestezi .....	17
3.4. Kullanılan Cerrahi Alet, Ekipman ve Sarf Malzemeleri .....	17
3.5. İlaçların Verilmesi, Fleplerin Kaldırılması ve Kanama Kontrolü .....	18
3.6 Değerlendirmeler .....	21
3.7.İstatistiksel Değerlendirme .....	23
4.BULGULAR .....	24
4.1. Makroskobik Bulgular .....	24
4.2. İstatistiksel Bulgular .....	25
5. TARTIŞMA .....	27
6.SONUÇLAR .....	31
7.ÖZET.....	32
8.ABSTRACT (İNGİLİZCE ÖZET) .....	33
9.KAYNAKLAR.....	34
10.EKLER.....	40

## KISALTMALAR ve SİMGELER

ABD	:Amerika Birleşik Devletleri
ADP	:Adenozin Disfosfat
ATP	:Adenozin Trifosfat
Ca	:Kalsiyum
cc	:cubic centimeter (santimetre küp, mililitreye eşdeğerdir)
cm	:santimetre
cm <sup>2</sup>	:santimetrekare
FX	:Faktör X(10)
FXa	:aktive Faktör X(10)
GABA	:Gama Aminobütirik Asit
GpIb	:Glikoprotein Ib
GpIIb/IIIa	:Glikoprotein IIb/IIIa
HMW	:High Molecular Weigh (Yüksek Molekül Ağırlıklı)
kg	:kilogram
KVS	:Kardiyovasküler Sistem
mg	:miligram
mL	:mililitre
MÖ	:Milattan Önce
PDGF	:Platelet Derived Growth Factor (Trombosit Kökenli Büyüme Faktörü)
SSS	:Santral Sinir Sistemi
TF	:Tissue Factor (Doku Faktörü)

TGF- $\alpha$  :Transforming Growth Factor alfa(Dönüştürme Büyüme Faktörü alfa)

tPA :Tissue Plasminogen Activator (Doku Plazminojen Aktivatörü)

TXA2 :Tromboksan A2

uPA :Urinary Plasminogen Activator(Üriner Plazminojen Aktivatörü, diğer adı Ürokinaz)

vWF :von Willebrand Faktörü

$\alpha$  :Alfa

$\delta$  :Delta



## ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Lokal anesteziğin kimyasal yapısı. Ortaki bağın amid ya da ester olmasına göre lokal anesteziğin sınıflandırılması.....	4
Şekil 2. Lokal anesteziğin etki mekanizması.....	4
Şekil 3. Lidokainin kimyasal yapısı.....	8
Şekil 4. Bupivakainin kimyasal yapısı.....	9
Şekil 5. Mevcut kabul edilen Koagülasyon ve Fibrinoliz Modeli. 1 ve 2: Başlangıç Fazı, 3:Büyüme Fazı, 4:Stabilizasyon Fazı.....	13



## RESİMLER DİZİNİ

Resim 1. Ratlarda epigastrik ada flebinin pedikülünün şematik ve canlı üzerindeki gösterimi.....	3
Resim 2. Deneyde kullanılan ve gramın yüzbinde birini(0,00001) ölçebilen hassas terazi.....	18
Resim 3. Solda, 5x4 cm olarak planlanan ve kalıp kullanılarak çizilen flebin tasarımı gösterilmektedir. Sağda, 5x4 cm olarak planlanmış ve 20 eşit kareye bölünmüş olan flebin çizimi gösterilmektedir. Herbir kare 1 cm <sup>2</sup> 'dir.....	19
Resim 4. Her bir kare 1 cm <sup>2</sup> olup, her kareye 0,1 mL ilaç düşecek şekilde enjeksiyon yapıldı.....	19
Resim 5. Epigastrik flep, her iki pedikül üzerinden, kaudal tarafa insizyon yapılmayarak kaldırıldı.....	20
Resim 6. Donör sahada, özellikle cilt perforatörlerinden olan kanamalar gazlı bez yardımıyla durduruldu.....	20
Resim 7. Fleplerin yerine adapte edilmesi.....	21
Resim 8. “Kırmızı ok” ile koagulum toplanmadan önce ölçülmekte olan kulak temizleme çubuğu, “mavi ok” ile gram cinsinden ölçülen ağırlık görülmektedir.....	22
Resim 9. Soldaki resimde, flep altında biriken koagulumların toplanması, sağdaki resimde, toplanmış olan koagulum gösterilmektedir.....	22
Resim 10. Fleplerde ayrılma ya da nekroz gözlenmedi.....	24
Resim 11. Lidokain grubunda gözle görülür daha az miktarda koagulum gözlendi.....	24

## TABLULAR DİZİNİ

Tablo 1. Lokal anesteziğin sınıflandırması.....	5
Tablo 2. Lokal anesteziğin başlama zamanı ve etki süreleri.....	5
Tablo 3. Lokal anesteziğin güvenli dozu ve beklenen süresi için genel bir kılavuz.....	6
Tablo 4. Pıhtılaşma faktörleri ve işlevleri.....	11
Tablo 5. Her bir grup için yapılan ölçümler.....	25
Tablo 6. Verilerin istatistiksel analizi.....	26

## GRAFİKLER DİZİNİ

Grafik 1. Lidokainin serum konsantrasyonu ve sistemik etkileri.....	7
Grafik 2. Her bir deney grubunun ölçülen koagulumlarının en yüksek, en düşük ve ortalama değerleri ile gram cinsinden grafiğe dökümü.....	25



## 1.GİRİŞ VE AMAÇ

Hematom, damar dışında lokalize kan birikimi ile karakterize bir durumdur. Cerrahi pratikte hematoma, sıkça karşılaşılan bir komplikasyondur. Sık sebeplerinden biri genellikle cerrahi işlem sırasında yetersiz yapılan hemostazdır. Yetersiz yapılan hemostazın önemli sebeplerinden biri de gözden kaçan bir damar ya da hastanın düşük sistolik basıncı ile hemostazın yapılması neticesinde gelişen gecikmiş kanamadır. Hematom drenajı, hasta için ikincil bir girişim gerektirebildiği gibi, doku hasarına da sebep olabilmektedir.(1, 2) Boşaltılması gecikmiş hematoma işlem yapılan alanda cilt fleplerin dolaşımını bozarak epidermoliz ve hatta doku nekrozuna sebep olabilmektedir.

Plastik cerrahi pratiğinde lokal anestezipler oldukça sık kullanılmaktadır. Genel anestezinin korkulan komplikasyonlarına karşı, hastaya alternatif sunan bir işlem olabildiği gibi genel anestezi sırasında da kullanılabilir. Rekonstrüktif ve estetik işlemlerde geniş bir kullanım alanı vardır, hatta bazen hidrodiseksiyon amacıyla dahi kullanılabilir. Piyasada birçok lokal anestezi ilaç mevcuttur. Lidokain, prilokain ve bupivakain bunlardan bazıları olup sempatik blokaja sekonder olarak çeşitli derecelerde vazodilatasyon yapmaktadırlar. Bu etkileri sebebiyle lokal kanamalarda artışa sebep olmaktadır.(3) Epinefrin, vazokonstriktör bir ajan olarak, lokal anesteziplerin dolaşıma absorpsiyonunu azaltarak, sistemik etkilerini azaltmakta, etki sürelerini arttırmakta ve cerrahi kan kaybını azaltmaktadır.(4) Epinefrinin vazokonstriktör etkisinin yanı sıra refleks bir vazodilatasyonun suture edilmiş yarada postoperatif kanamaya sebep olabileceği literatürde belirtilmektedir.(5, 6)

Bu çalışmada Plastik Cerrahi pratiğinde sıkça kullanılan lokal anestezi ilaçlardan kısa etki süreli lidokain, uzun etki süreli bupivakain ve vazokonstriktör etken madde içeren lidokain ile epinefrinin, sıçan epigastrik arter flebine uygulanacak, postoperatif birinci günde flep altında biriken koagulumlar toplanarak bu ilaçların vazodilatasyon etkilerine bağlı olarak gecikmiş kanama etkileri makroskobik ve istatistiksel bulgular ile incelenecektir.

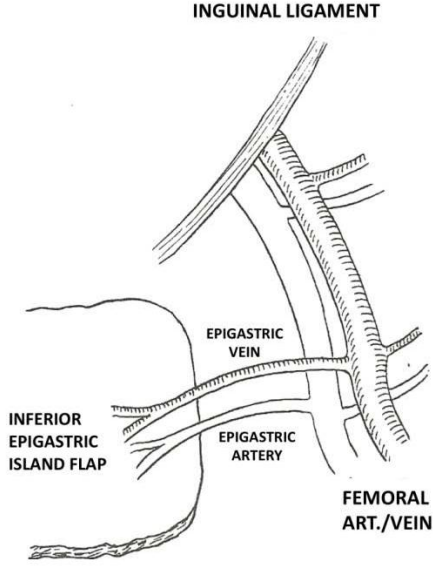
## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Flep Tanımı

Flep terimi, 16.yüzyılda “geniş ve gevşek asılıp tek tarafından tutturulmuş” anlamına gelen ”flappe” kelimesine dayanmaktadır. Bilinen ilk örneği, Hindistan’da M.Ö. 600 yılında, Sushruta Samita adlı kitapta tarif edilen ve burun rekonstrüksiyonunda kullanılan alın flebidir. Flep, doku eksiklerinin onarımı için intakt dolaşımı ile transfer edilen doku demektir. Hazırlandığı bölgeye verici (donör) alan, taşındığı bölgeye (defekt) de alıcı alan adı verilir. Flebin verici alana bağlı kalan deri kısmına tabanı ya da pedikülü denilmektedir. Flebin damarsal kaynağı deri, derialtı, derin fasya ve kas içerebilen bu pedikül içerisinde geçer.

### 2.2. Rat Epigastrik Flep Anatomisi

Ratlarda epigastrik flep, kaudal tarafta kasıktan başlayıp kranial tarafta ksifoide kadar, medialde orta hattan başlayıp lateralde ise abdominal derinin bittiği ve sırt derisinin başladığı sınıra kadar planlanabilir. Epigastrik flebin pedikülü süperfisyel epigastrik arter ve ven’dir. Süperfisyel epigastrik damarların vasküler paterni sabittir ve çok fazla değişkenlik göstermez. Ana süperfisyel epigastrik trunkus kasıkta femoral arter ve venden dallanarak karın duvarı derisine girer. Ana trunkusun küçük bir dalı medial karın derisine uzanarak kranial yönde vertikal olarak çıkar ve internal mammarial damarlar ile anastomoz yapar. Süperfisyel epigastrik trunkusun büyük bir kısmı ise geniş bir damar olarak yukarı doğru midlateral hatta uzanarak lateral torasik arterin dalları ile anastomoz yapar.(Resim 1) Süperfisyel epigastrik damarların vasküler paterni sabitken, süperfisyel epigastrik trunkusun lateral dallanması değişkenlik gösterir. Aynı şekilde lateral torasik arterden kollateral ile beslenmesi de değişkenlik gösterir. Ratlarda epigastrik flep planlanacağı zaman, distal uç proksimal uca göre daha iskemik kalabileceğinden süperfisyel epigastrik trunkusun lateral dalı mümkün olduğunca flebin uç kısmına kadar flebe dahil edilir. Dolayısıyla flep kaldırılırken, medialden laterale doğru kaldırılmalı ve damarlar flebin altında görüldüğünde bu damarlar flebe dahil edilerek lateral insizyon yapılmalıdır.(7)



**Resim 1. Ratlarda epigastrik ada flebinin pedikülünün şematik ve canlı üzerindeki gösterimi(8)**

### **2.3. Lokal Anestezikler**

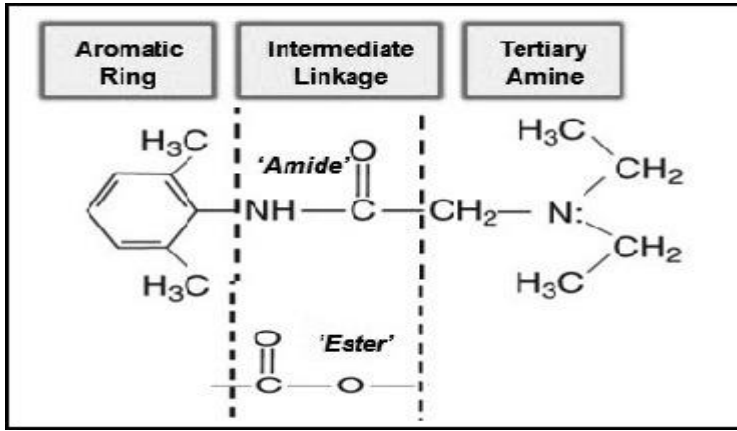
Lokal anestezi, vücudun sadece belirli bölgesinin uyuşturularak yapıldığı anestezi çeşidi olup lokal anestezik ilaçlar bu anestezi şeklinde kullanılan ilaçlardır. Lokal anestezikler, sodyum iyonlarının kanallar ya da iyonoforlar yoluyla nöron membranından hücre içine taşınmasını durdurarak nöral iletimi durdururlar. Normalde, bu kanallar istirahat halindedir ve sodyum iyonlarının girişi olmaz. Nöron hücreleri uyarıldığında kanallar aktive olarak ya da açılarak sodyum iyonlarının hücre içine diffüze olması sağlanır ve sinir hücresi depolarizasyon durumuna geçer. Bu durum da membran voltajında ani bir değişiklik yaratır ve sodyum kanalları inaktive olarak, sodyumun hücre içine taşınması durdurulur. Bu sefer, aktif transport mekanizması sodyum iyonunu hücre dışına taşır. Bu durum repolarizasyon durumudur. Repolarizasyon durumu sonrası, sodyum kanalları tekrar dinleme durumuna geçerler.(9)

Lokal anesteziklerin moleküler yapısı 3 bileşenden oluşur: (Şekil 1)

a-Lipofilik aromatik halka

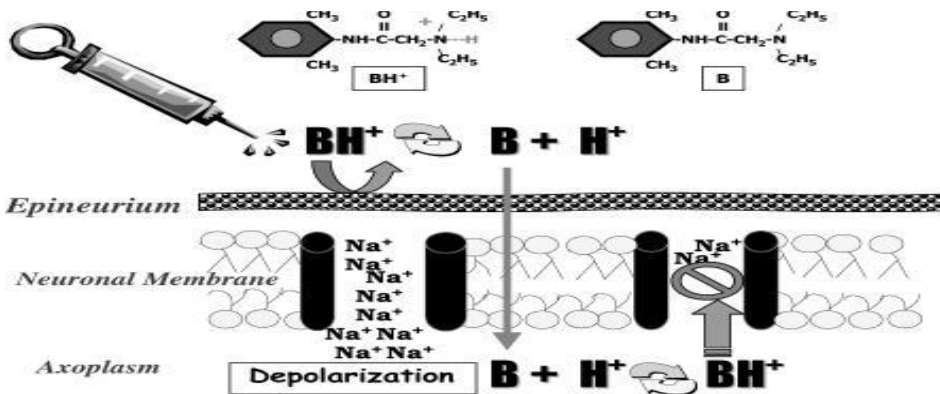
b-Orta ester ya da amid bağ

c-Tersiyer amin



Şekil 1. Lokal anesteziklerin kimyasal yapısı.(9) Ortaki bağın amid ya da ester olmasına göre lokal anestezikler sınıflandırılır.

Lokal anesteziklerin yağ çözünürlüklerine göre sinir kılıf ve sinir membranında difüzyonları değişmektedir. Bu durum anestezik ilacın etkisi(anestezik potens) ile ilgilidir. Anestezik ilaçların bu özelliği aromatik halka ve onunla birlikte eklenen tersiyer amin ile ilgilidir. Bir lokal anesteziğin yağda çözünürlüğü aynı zamanda etkisinin başlama zamanını da etkiler. Yüksek yağ çözünürlüğü adipoz dokular arasında ve myelin kılıf içerisinde sekestrasyonu büyütür. Lokal anestezik, enjekte edilmeden önce solüsyon içerisinde stabil vaziyette durmalıdır ve bu durum suda çözülebilir kuvarterner durumudur. Ancak nörona penetre olabilmesi için fizyolojik pH'da (7.4) yağda çözünebilir hali olan üçlü bağ (Şekil 2) haline gelmesi gerekir. Her anestezik ilaç için farklı olan asitlik sabiti (pKa) ile bu durumdaki dağılım öngörülebilir.



Şekil 2. Lokal anesteziklerin etki mekanizması.(10)

Lokal anestezipler, kimyasal yapılarında yer alan bağlarına göre amid ve ester olarak iki gruba ayrılırlar.(Şekil 1 ve Tablo 1) Bu durum eliminasyonlarını değiştirmektedir. Amid yapılı lokal anestezipler, karaciğerde biyotransformasyona uğrarken, ester yapılılar kan dolaşımında plazma esterazlar tarafından hidrolize edilirler.(9)

**Tablo 1.Lokal anesteziplerin sınıflandırması**

<b>Amid Yapılılar</b>	<b>Ester Yapılılar</b>
Artikain	Benzokain
Bupivakain	Klorprokain
Dibukain	Kokain
Lidokain	Proparakain
Mepivakain	Tetrakain
Prilokain	
Ropivakain	

Lokal anesteziplerin etki süreleri proteinlere bağlanma affinitelerine göre değişir. (Tablo 2) Yüksek yağ çözünlüğüne sahip olan anestezipler için etki süresini uzatan bir faktör olsa da damarsal yapılarda meydana gelen vazokonstriksiyon daha önemlidir. Bu amaçla da vazokonstriktör ajanlar etki sürelerini uzatmak amacıyla kullanılmaktadır. Bu durum lokal anesteziplerin vazodilatör etkileri olması sebebiyle önemlidir.

**Tablo 2. Lokal anesteziplerin başlama zamanı ve etki süreleri.(11)**

<b>Lokal Anestezi</b>	<b>Yağ Çözünlüğü</b>	<b>Protein Bağlanması (%)</b>	<b>Potensi</b>	<b>Başlama Zamanı</b>	<b>Etki Süresi</b>	
					<b>Göreceli Olarak</b>	<b>Saat Olarak</b>
Kokain	-	98	Düşük	Yavaş	Uzun	-
Klorprokain	Düşük	0	Yüksek	Çok hızlı	Kısa	0,5-1
Tetrakain	Yüksek	76	Yüksek	Yavaş	Uzun	2-6
Artikain	Yüksek	94	-	Hızlı	Kısa	1
Bupivakain	Yüksek	96	Yüksek	Yavaş	Uzun	3-8
Lidokain	Düşük	65	Düşük	Hızlı	Orta	1-3
Levobupivakain	Yüksek	96	Yüksek	Orta	Uzun	3-8
Mepivakain	Düşük	78	Düşük	Orta	Orta	2-4
Prilokain	Düşük	55	Düşük	-	Orta	-
Ropivakain	Orta	93	Yüksek	Orta	Uzun	3-8

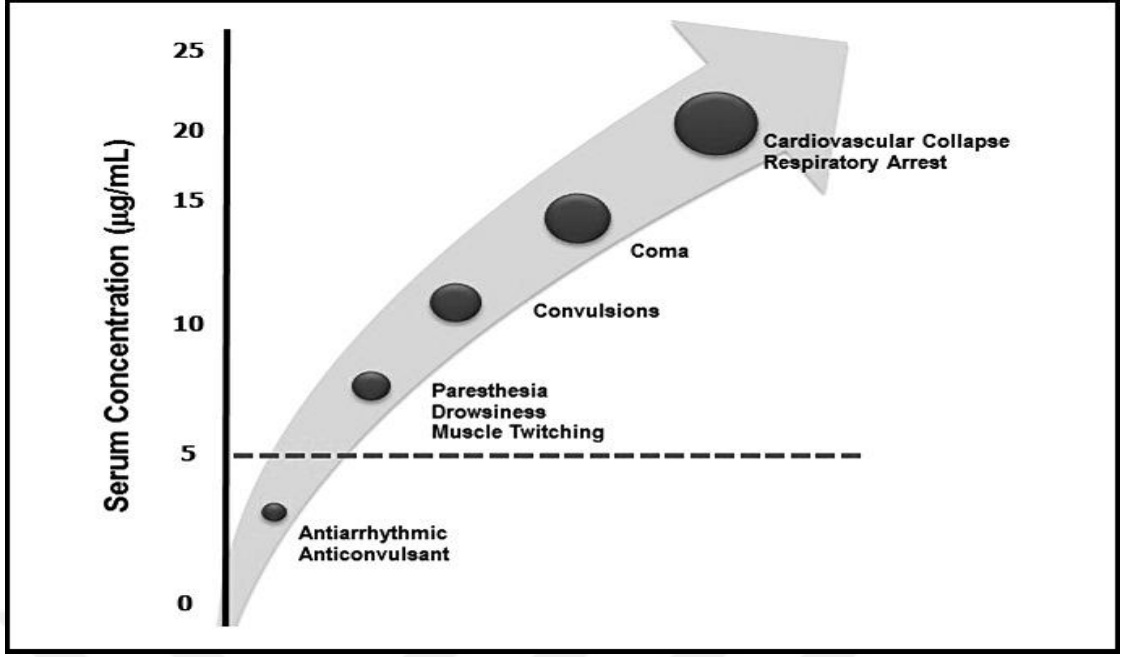
Lokal anesteziplerin toksik dozlarını yorumlamak oldukça zordur. Kullanılan ajan, doz, uygulanma metodu, dokunun neresine verildiği (damar içi ya da doku), uygulanma oranı, yardımcı maddelerin verilip verilmemesi gibi değişkenler hesaba katılmalıdır. Erişkinlerde kullanılan dozlar Tablo 3'te özetlenmiştir.(11)

**Tablo 3. Lokal anesteziğin güvenli dozu ve beklenen süresi için genel bir kılavuz.(11)**

Lokal Anesteziğin Preparatlarının Hacmen Konsantrasyonu (ağırlık/mL)	Maksimum Tek Uygulama (Ağırlık veya Hacime Göre)			Uygun Dozda Uygulama Sonrası Öngörülen Süre (Saat)		
	mg/mL	Maksimum doz (mg)	Maksimum hacim (mL)	İnfiltrasyon (dakika)	Periferik Sinir Bloğu (dakika)	Epidural (dakika)
<b>Lidokain</b>						
%0.5 (5 mg/mL)	5	200-300	40-60	75-90	90-120	30-45
%1 (10 mg/mL)	5	200-300	20-30	75-90	90-120	30-45
<b>Lidokain artı epinefrin</b>	Lidokain+ epinefrin preparatında 5 mcg/mL epinefrin vardır.					
%0.5 (5 mg/mL) +epinefrin	7	500	100	90-180	120-180	80-120
%1 (10 mg/mL) +epinefrin	7	500	50	90-180	120-180	120-180
<b>Bupivakain</b>	Bupivakain+ epinefrin preparatında 5 mcg/mL epinefrin vardır.					
%0.25 (2.5 mg/mL)	2.0	175	70	180-360	360-720	165-225
%0.5 (5 mg/mL)	2.0	175	35	180-360	360-720	165-225
%0.25 (2.5 mg/mL) + epinefrin	3.0	225	90	200-400	360-720	165-225
<b>Ropivakain/Levobupivakain</b>	Epinefrin eklenmesi, maksimum doza ya da etki süresine etki etmez					
%0.5 (5 mg/mL)	3.0	225-300	45-60	180-240	360-720	165-225
Ropivakain %0.5 +epinefrin	3.0	225-300	45-60	180-240	360-720	165-225
Levobupivakain %0.5	3.0	225-300	45-60	Uygulanabilir değil	360-720	165-225
<b>Lidokain ve epinefrin içeren tümesan solüsyon</b>	Bin mL'lik preparat lidokaine normal izotonik solüsyon ve epinefrin (0.5-1 mcg/mL) ile bikarbonat eklenerek hazırlanır.					
%0.05-1 (0.5-1 mg/mL)	55	3500 <sup>a</sup>	3500-7000	480-1200	-	-

<sup>a</sup> 70 kg'lık bir hasta için 50/kg baz alınmıştır.

Lokal anesteziğin sistemik toksisitesi doz bağımlıdır. Düşük serum konsantrasyonlarında klinik olarak kardiyak aritmi ve konvülsiyon tedavisinde kullanılmasına rağmen, ironik olarak, yüksek doz konsantrasyonlarda konvülsiyonu tetiklemektedirler.(9) Grafik 1'de literatürde oldukça çok çalışılan lokal anesteziğinden lidokainin sistemik etkileri özetlenmiştir.



**Grafik 1. Lidokainin serum konsantrasyonu ve sistemik etkileri(9)**

Lokal anesteziklerin lokal toksisitesi doğrudan yüksek konsantrasyonda ve uzun periyotta yapılması ile oluşur.(12) Literatürde, doğrudan kasa yapılan enjeksiyon ile yoğun bir inflamasyonu uyardığı ve kas nekrozu ile sonuçlandığı ve bu durumun vazokonstrüktör kullanmak ile kötüleştiği gösterilmiştir.(13)

Lokal anesteziklerin sistemik toksisiteleri uygulama yoluna bağlı olarak ve toksik plazma seviyelerine çıkma hızına bağlı olarak gelişir. Plazma seviyesi yavaşça yükselirse öncelikle Santral Sinir Sistemi (SSS) etkilenir. Semptomlar genelde eksitasyon tarzında olup sıklıkla inhibitör nöronlardaki GABA reseptörlerinin inhibisyonuna bağlıdır. Hastalarda perioral ve dil bölgesinde parestezi, metalik tat alma, sersemlik ve daha sonrasında geveleyerek konuşma hali, diplopi, tinitus, konfüzyon, huzursuzluk, kas seğirmesi ve konvülziyonlar gelişir. Daha da yüksek plazma dozlarında ise geniş kapsamlı sodyum kanalı blokajı sebebiyle genel bir nöronal baskılanma sebebiyle koma gelişebilir. Tedavisi oksijenizasyon, vazopressörler, inotropolarla beraber antikonvülzan kullanmak şeklindedir.(12)

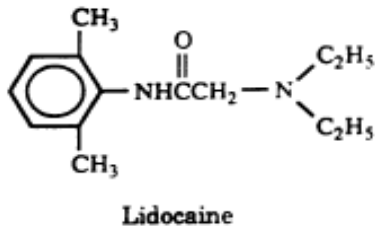
Lokal anesteziklerin kardiyovasküler sistem(KVS) etkilerini tedavi etmek zordur ve intravasküler enjeksiyon yapılmadıysa, sıklıkla SSS etkilerini takip eder. Olası yakın toksisite durumunda bradikardi ile beraber uzamış PR intervali ve geniş QRS kompleksi gelişebilir. Kanda seviyenin artması ile çeşitli derecedelerde bloklar, multifokal ektopik atımlar, aritmiler, taşikardi ve ventriküler fibrilasyon gelişir. SSS toksisitende olduğu gibi KVS

etkilenmesi durumunda da tedavi destek tedavisi şeklindedir.(12) Amiodaron ve bretilyum kullanışlı olabilir ve klonidinin rolü olabilir.(14, 15)

Lokal anesteziyelere bağlı alerji çok nadirdir. Ester yapılı lokal anesteziyelere immunojite içermediğinden, amid yapılılarda alerji gelişebileceği söylenebilir.(9) Amid yapılı lokal anesteziyelere bağlı olarak literatürde çeşitli sıklıklarda gözükteğü söylenmektedir.(16, 17)

### 2.3.1. Lidokain ve Plastik Cerrahide Kullanımı

1943 yılında İsveç'te bulunan lidokain (diethylaminoacetil-2-6- xylidine) 1947 yılında klinik kullanıma girmiştir. Dünya çapında en sık kullanılan lokal anesteziyelere biridir. %0.5-2 arasındaki konsantrasyonlarda kullanılmaktadır.(12) Daha yüksek dozda (%5) ise spinal anesteziye kullanılmış ancak nörotoksik olduğu gözlenmiştir.(18)



Şekil 3. Lidokainin kimyasal yapısı(19)

Lidokainin sıklıkla tümesan anestezi için çok geniş bir kullanım alanı vardır.(20-23) Tümesan anestezi, yağ aldırma işleminde önemlidir. Koeppe ve arkadaşları, Almanya'da baş ve boyun estetik cerrahi işlemlerinde kullanılan en sık ikinci lokal anesteziye olduğunu göstermişlerdir.(24) Lidokainin random paternli cilt fleplerinde flebin kurtarılabirliğini arttırdığını gösteren çalışmalar da mevcuttur.(25, 26) Mikrocerrahide, topikal vazodilatör amacıyla kullanılsa da, lidokainden daha iyi seçenekler mevcuttur.(27)

### 2.3.2. Lidokain-Epinefrin ve Plastik Cerrahide Kullanımı

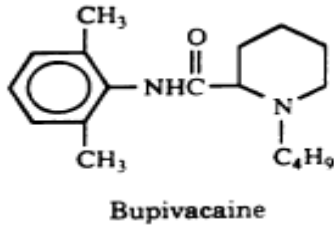
Epinefrin, alfa ve beta reseptör agonisti bir maddedir. Lokal anesteziye ile kombine kullanılan epinefrin, norepinefrin ve daha eskiden kullanılan ornipressin lokal kan akımını azaltarak neredeyse iki katı kadar lokal anesteziye etki süresi sağlamaktadırlar.(24) Amid anesteziyelere ile epinefrinin kullanımın en etkili ve en uzun etki süresini sağladığını gösteren

çalışmalar vardır.(28, 29) Epinefrin intravasküler enjekte edilmesi durumunda, taşikardi, hipertansiyon, tremor ve “kötü bir şeyler olacağı” hissi gibi yan etkiler gelişebilir.(11)

Lidokain ve epinefrin kombinasyonu, Plastik Cerrahi’de yapılacak cerrahi işlemde kanamayı azaltmak adına gerek lokal anestezide, gerekse genel anestezi sırasında kullanılmaktadır. Koepe ve arkadaşlarının çalışmasına göre rinoplasti, blefaroplasti, otoplasti ve yüz germe için en sık 1:100.000 konsantrasyonda, alın germe işlemi için ise en sık 1:200.000 konsantrasyonda kullanılmaktadır. Yine aynı çalışmada en sık üçüncü kullanım şeklinin 1:50.000 konsantrasyon olduğu gösterilmiştir.(24)

### 2.3.3. Bupivakain ve Plastik Cerrahide Kullanımı

1963 yılında tanımlanan bupivakain (1-butyl-2-(2,6-xilylcarbamoil)-piperidin) yapısal olarak mepivakain ve ropivakaine benzemektedir. Toksisitesi ve resüsitasyonundaki zorluk sebebiyle bupivakainin yüksek konsantrasyonları obstetrik anestezide kullanımdan kalkmıştır.(30)



Şekil 4. Bupivakainin kimyasal yapısı(19)

Bupivakain hakkında literatürde lidokaine göre daha az çalışma vardır. Uzun etkili bir lokal anestetik olduğundan lokalize kitleleri çıkarmak için diğer lokal anestetiklerde olduğu gibi kullanılabilir. Eberle ve arkadaşları tarafından lipozomal formda kullanılan bupivakain ile, postoperatif ağrı kontrolünde meme estetiği ve meme rekonstrüksiyonunda tatmin edici sonuçlar olduğunu göstermişlerdir.(31)

## 2.4. Koagülasyon Mekanizmaları

Hemostaz kelimesi, Yunancada kan anlamına gelen "heme" ve durma anlamına gelen "stasis" kelimelerinin birleşmesinden oluşmaktadır.(32) Hemostaz, koagülasyon denilen kanın

sıvı halden jel formuna dönüştüğü bir durumu sağlar. Kanın koagülasyonunun, proenzimler tarafından aktive edilmesi gereken enzimlerden oluşan bir kaskat teorisi 1960'lı yıllarda Davie, Ratnoff ve MacFarlane tarafından tanımlanmıştır.(33, 34)

Hemostaz, primer ve sekonder hemostaz şeklinde sıralıdır. Primer hemostaz, trombositlerin, zarar görmüş ya da parçalanmış endotel hücre duvarı arasındaki reseptör/ligand etkileşimi ile olur. Sekonder hemostaz ise, pıhtılaşma faktörlerinin (Tablo 4) görev aldığı, protrombinin (Faktör II) trombine dönüşerek, fibrinojeni (Faktör I) fibrin haline getirmesi ile sonuçlanan bir dizi enzimatik aktivasyonun gerçekleştiği durumdur. Kanamanın durması primer ve sekonder hemostazın koordineli bir şekilde çalışmasıyla oluşur.(35) Koagülasyon kaskadı, normal koşullarda inhibitör kontrol altındadır. Prokoagülan faktörlerin artmasıyla ve inhibitörlerin aktivitesinin azalmasıyla kaskat, tromboz yönünde ilerler.(36)

Primer hemostazın en önemli komponenti trombositler, megakaryositlerin parçalanmasından oluşmuş disk şeklinde anükleer hücrelerdir. Temel görevi trombosit tıkaçını oluşturmaktır. Trombosit tıkaçı ise, sekonder hemostazda oluşacak olan fibrinin tutunmasını sağlayarak stabilize olmuş trombosit agregatını oluşturacaktır. Trombositler, P-selektin, fibrinojen, fibronektin, faktör V, faktör VIII, trombosit faktör IV, PDGF ve TGF- $\alpha$  içeren  $\alpha$  granülleri ve ATP, ADP, kalsiyum, serotonin, histamin, epinefrin içeren  $\delta$  granüllerine sahiptir. Damarlarda bir yaralanma olduğu zaman, subendotel dokuda olan kollajene ve vWF'e yapışarak morfolojik değişiklik gösterir ve yüzey alanını artırır.(37) vWF dokudaki kollajen ve trombositlerdeki GpIb arasında köprü oluşturarak trombosit adezyonunu sağlar. Trombositlerdeki GpIb, vWF reseptörüdür. Adezyon sonrası trombositleri her iki tip granülünde içeriğini sekresyonu gerçekleşir. Bu salgılananlardan biride kalsiyumdur. Kalsiyum trombosit aktivasyonundan sonra trombosit yüzeyinde beliren fosfolipidlere bağlanır ve koagülasyon faktörlerinin bağlanması için yüzey oluşturur. Aktive olmuş trombositler tarafından salgılanan TXA2 diğer trombositlerin agregasyonu için uyarı oluşturur. TXA2, ADP ile birlikte trombosit agregatını büyütür ve damar yaralanmasını geçici olarak kapatan trombosit tıkaçını oluşturur. ADP bağlanması da trombosit yüzeyinde GpIIb/IIIa reseptörlerinin sunulmasına böylece fibrinojenin trombositlere bağlanmasına yol açar. Trombin oluşumu fibrinojenin fibrine dönüşmesini sağlayarak trombosit tıkaçının daha da güçlenmesini sağlar. Bu süreç sekonder hemostaz olarak adlandırılır.(38) Prostatiklin, trombosit agregasyonunu inhibe eder. TXA2 ve prostatiklin arasındaki denge ise lokalize trombosit agregasyonu olmasını sağlar ve pıhtının büyüüp damar lümenini tıkamasını engeller.(39, 40)

**Tablo 4. Pıhtılaşma faktörleri ve işlevleri**

Pıhtılaşma Numarası	Faktörünün	Pıhtılaşma Faktörünün Adı	Pıhtılaşma Faktörünün İşlevi
I		Fibrinojen	Pıhtı Oluşumu
II		Protrombin	Faktör 1-5-7-8-11-13, Protein C ve Trombosit Aktivasyonu
III		Doku Faktörü	Faktör 7a Kofaktörü
IV		Kalsiyum	Koagülasyon faktörlerinin fosfolipidlere bağlanmasını kolaylaştırır
V		Proaklerin, Labil Faktör	Faktör 10-Protrombinaz kompleksi kofaktörü
VI		Belirsiz	
VII		Prokonvertin, stabil faktör	Faktör 9-10 aktivasyonu
VIII		Antihemofilik faktör A	Faktör 9-tenaz kompleksinin kofaktörü
IX		Antihemofilik faktör B, Christmas Faktör	Faktör 10 aktivasyonu: Faktör 8 ile birlikte tenaz kompleksi oluşturur
X		Stuart-Prower Faktör	Faktör 5 ile protrombinaz kompleksi: Faktör 2 aktivasyonu
XI		Plazma Tromboplastin Öncülü	Faktör 9 aktivasyonu
XII		Hageman Faktör	Faktör 11-7 ve prekallikrein aktivasyonu
XIII		Fibrin Stabilize eden faktör	Fibrin çapraz bağlarının oluşması
XIV		Prekallikrein (Fletcherin)	Serin proteaz zimojen Serin proteaz
XV		Yüksek molekül ağırlıklı kininojen ( F Fitzgerald)	Kofaktör
XVI		VonWillebrand Faktör	Faktör 8 e bağlanır, trombosit yapışmasını düzenler
XVII		Antitrombin 3	Faktör 2a-10a ve diğer proteazları inhibe eder
XVIII		Heparin kofaktör 2	Faktör 2a inhibisyonu
XIX		Protein C	Faktör 5 ve 8a inaktivasyonu
XX		Protein S	Aktive Protein C için kofaktör

Sekonder hemostazın en önemli komponenti olan koagülasyon kaskadında yer alan pıhtılaşma faktörlerinin (Tablo 4) çoğu dolaşımında inaktif formda bulunan zimojen adı verilen proteolitik enzimlerin prekürsörleridir. Faktör III, IV, VIII dışındaki prokoagülan ve antikoagülanlar karaciğer tarafından üretilir. Koagülasyon kaskadı geleneksel olarak ekstrinsek ve intrinsek yolak olarak ikiye ayrılır ve her iki yolak da FX aktivasyonu yapar.

*Intrinsek yolak:* Trombin aktivasyonunu sağlayan FXII ile başlayan bir yolaktır. FXII, HMW kininojen, prekallikrein, FXI ile başlayan yolak FXI'in aktivasyonunu sağlar. Aktive FXI ise FIX'u aktive eder. Aktive FIX ise kofaktörü olan FVIII ile birlikte yüzey fosfolidilerine bağlanarak FX'u aktive eder.(41)

*Ortak yolak:* Aktive FX kofaktörü olan FV, doku fosfolipidleri, trombosit fosfolipidleri, Ca ile birlikte bir protrombinaz kompleksi oluşturur ve protrombini trombine çevirir. Trombin ise dolaşımdaki fibrinojeni çözünmeyen fibrine çevirir ve FXIII'ü aktive eder. FXII ise fibrin polimerlerini trombosit tıkaçının üzerine kovalan olarak çapraz bağlarla bağlar. Buda bir fibrin ağı oluşmasını sağlar. Bu fibrin ağı tıkaçı stabil hale getirir ve kesin sekonder hemostatik pıhtının oluşumunu sağlar.(42)

*Ekstrinsek yolak:* Plazma sayesinde oluşan hemostazın ilk basamağıdır. Subendotel doku tarafından eksprese edilen TF tarafından aktive edilir.(43) Normal fizyolojik koşullarda doku faktörü (TF) ile plazma prokoagülan maddelerin etkileşimini endotel hücreleri engeller. Ancak vasküler hasar olduğunda ekspoze olan TF, FVIIa ve Ca'a bağlanır ve FX'un FXa'ya dönüşümünü sağlar.(41)

Son bulgulara göre intrinsek yolak ekstrinsek yolak tarafından başlatılan ve trombin oluşumunu artıran bir yolaktır.(44) Yeni koagülasyon teorisi ise başlangıç, büyüme, yayılma, stabilizasyon basamaklarını içerir.

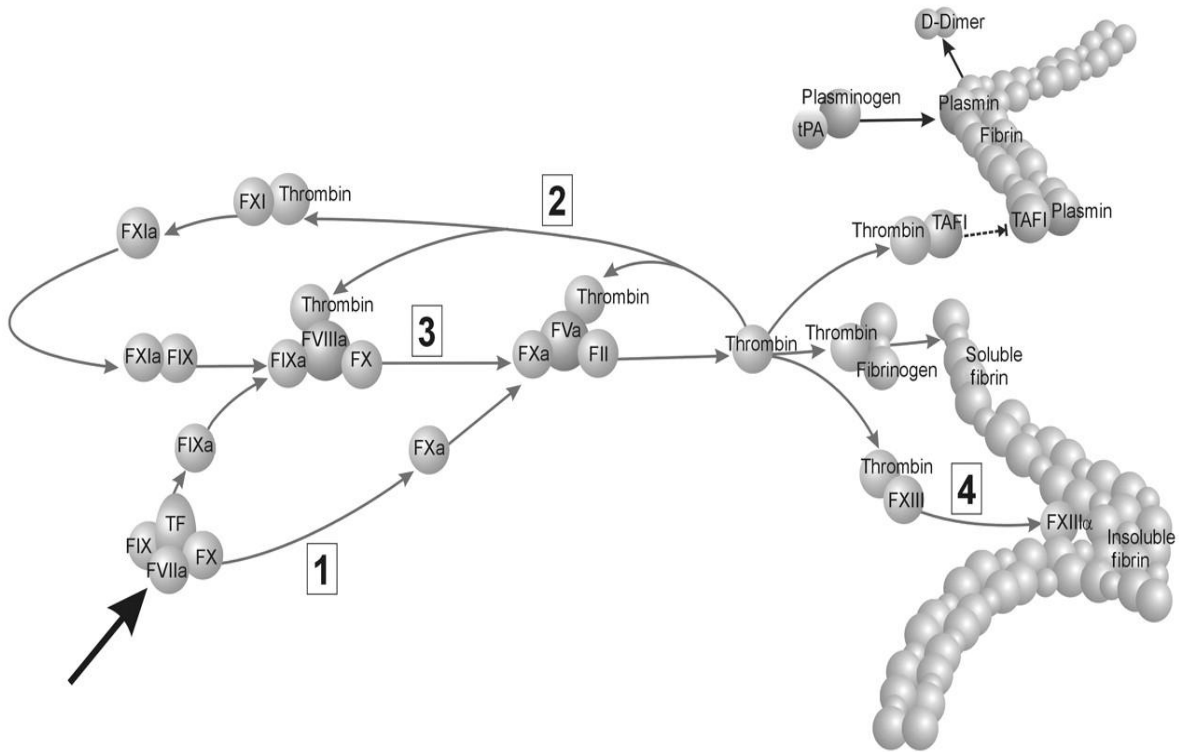
*Başlangıç:* Yaralanmış damar duvarında TF ekspresyonu ile, TF FVIIa ile bağlanarak FIX'u ve FX'u aktive eder. FIX'un TF-FVIIa kompleksi tarafından aktivasyonu klasik ekstrinsek ve intrinsek yolların arasında birleşim köprüsüdür. FXa, FII ile bağlanarak FIIa'yı (trombin) oluşturur. Trombin oluşumu TF yolağı inhibitörü tarafından inhibe edilir.

*Büyüme:* Oluşan trombin yeterli olmadığı için trombinin trombositlere bağlanmasını sağlayan çok sayıda pozitif feedback mekanizması vardır. Başlangıç fazında oluşan trombin FV ve FVIII'i aktive eder. Bu sayede oluşan protrombinaz kompleksi ve oluşan FXa FII'nin aktivasyonunu artırır.

*Yayıma:* Trombositlerin yüzeyinde birikmiş enzim kompleksleri yüksek miktarda trombin oluşumuna ve trombosit aktivasyonuna neden olur. Bu sayede devamlı trombin oluşumu ve fibrin ağının oluşumuna ve büyük bir pıhtının sağlanmasına yol açar.

*Stabilizasyon:* Trombin oluşumu FXIII aktivasyonunu sağlar. FXIII ise fibrin polimerlerini kovalan olarak bağlar ve fibrin eklemiş trombosit tıkaçının güçlü ve stabil olmasını sağlar. Ek olarak trombin tarafından aktive edilen fibrinoliz inhibitörünü (TAFI) aktive ederek. Pıhtıyı fibrinolizden korur.(43, 45)

Fibrinolitik sistem, koagülasyon kaskadıyla beraber aktive edilen, pıhtının boyutunu sınırlayan bir sistemdir. Fibrinoliz, fibrin pıhtısını fibrin yıkım ürünlerine parçalayan enzimatik bir sistemdir. Karaciğerde fibrine bağlı bulunan plazminojen tarafından oluşturulan plazminle fibrinoliz gerçekleşir. Plazmin, endotel hücresinden salgılanan tPA veya uPA (Ürokinaz) tarafından üretilir. tPA üretimi trombin, epinefrin, vazopressin ve egzersiz ile artırılır. Plazmin inhibitörü ( $\alpha$ -2 antiplazmin) tarafından regüle edilir. Bu sayede yaygın fibrinoliz engellenmiş olur.(46) Plazminojen aktivatör inhibitörü fibrinolizin temel fizyolojik inhibitörüdür ve tPA ve uPA'yı geri dönüşümsüz olarak inhibe eder.



**Şekil 5. Mevcut kabul edilen Koagülasyon ve Fibrinoliz Modeli. 1 ve 2:Başlangıç Fazı, 3:Büyüme Fazı, 4:Stabilizasyon Fazı. (45)**

Hemostaz, kompleks bir fizyolojik süreçtir ve vücutta bulunan trombojenik ve antitrombojenik mekanizmaların dengesiyle sağlıklı bir şekilde sağlanır. Cerrahi sırasında hastaya bağlı bir faktör olarak koagülasyon bozukluğu kanamaya ve hematoma sebep olabilmektedir.

## **2.5. Hematom İlişkili Doku Hasarı**

Hematom sonucu damar dışındaki dokuda biriken kan, içeriğindeki hemoglobine bağlı çeşitli zararlar vermektedir. Sadrzadeh ve arkadaşları, hematom içerisinde, hemoglobin ve parçalanma ürünlerinin yüksek ihtivada olduğunu ve serbest oksijen radikallerinin üretildiğini ortaya koymuştur.(2)

Hemoglobin, hem ve globin kelimelerinin birleşiminden oluşur. Hemoglobin, 4 globüler protein subunitelerinden oluşur ve her bir subunitede bir non-protein hem grubu bulunmaktadır. Hematom durumunda ortamdan salınan hem proteini, nötrofil aktivasyonu başlatmaktadır ve proenflamuar bir madde gibi davranmaktadır.(1) Böylece normalde, organizmada akut inflamasyonun önemli hücrelerinden olan ve organizmanın savunması ile görevli nötrofiller de, aktive olarak, salgıladıkları zararlı maddeler ile normal hücrelere de zarar verebilmektedir.

### 3.GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma, Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Hayvan Deneyleeri Yerel Etik Kurul 18.08.2016 tarihli 0034 numaralı toplantısında alınan onay kararı ile, Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Deneyleer Hayvanları Laboratuvarında, Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Bilimsel Kurulundan bütçe sağlanarak yapılmıştır.

#### 3.1. Kullanılan Hayvanlar ve Hayvanların Bakım ve Barınma Koşulları

Çalışmada, Saki Yenilli Deneyleer Hayvanları Üretim Laboratuvarında üretilmiş ortalama 250 gram ağırlığında (220-285) 36 adet Wistar Albino cinsi erkek sıçan kullanıldı. Sıçanların ortalama yaşı 12-16 haftaydı. Sıçanlar Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Deneyleer Hayvanları Laboratuvarının koşullarında barındırıldı. Hayvanların bakımı; tek tek uygun polikarbonat kafeslerde,  $22 \pm 2$  °C sıcaklıkta ve ışıkların sabah saat 07:00' da yakıldığı 12 saat karanlık ve 12 saat aydınlık döngüsünün sağlandığı ışık periyodunda, %18-%20 protein içeren pellet sıçan yemi kullanılarak ve musluk suyuyla beslendi. Herhangi bir diyet ya da su kısıtlaması yapılmadı. Deneyleer aynı laboratuvarında gerçekleştirildi.

#### 3.2. Deneyleer Grupları

36 adet erkek Wistar Albino sıçan, kontrol grubu, lidokain verilecek, lidokain-epinefrin verilecek ve bupivakain verilecek 4 grup olmak üzere ve her grupta 9 sıçan olacak şekilde ayrıldı. Deneyleerde kullanılacak sıçanların tamamı, dişi sıçanların menstruel sikluslarının kanama profilini etkileyebilmesi sebebiyle, erkek cinsiyetliydi. Bu deneyleer modeli, Plastik Cerrahi'nin birçok ameliyat işleminde kullanılmakta olan lokal anesteziğin gecikmiş kanama sebebiyle hematom oluşumuna etkilerinin incelenmesi üzerine sıçanların epigastrik flepleri üzerinde planlandı. Rey ve arkadaşlarının farklı lidokain ve epinefrin dozları ile sıçan McFarlane ve epigastrik fleplerinde yaptığı çalışmada(47) önerdiği üzere sadece epigastrik flep tercih edilmiştir. Epigastrik bölgede yer alan birçok cilt perforatörünün disseksiyon alanında yer alması da çalışmada koagulumun kantitatif ölçümü açısından önemliydi.

*Kontrol Grubu:* Sıçana genel anestezi verilmesini takiben kontrol grubundaki deneklere 2 mL kadar %0,9 sodyum klorür izotonik solüsyonu subkutan olarak 20 cm<sup>2</sup>'lik epigastrik flebin (5x4 cm olarak planlandı) her santimetrekaresine 0,1 mL düşecek şekilde enjeksiyon yapıldı.

Yedi dakika kadar beklendi. Epigastrik flep kaldırıldı. Hemostaz Bölüm 3.5'te anlatıldığı üzere sağlandı. Flep yerine adapte edildi. Fleplerin kaldırılmasından 24 saat sonra sıçanlar sakrifiye edildi. Sakrifiye edilmelerinden 2 saat kadar sonra, dikişler açılarak biriken koagulumlar önceden ağırlığı hesaplanmış kulak temizleme pamuğu ile toplandı ve tartıldı.

*Lidokain Grubu:* Sıçana genel anestezi verilmesini takiben kontrol grubundaki deneklere lidokain (Aritmal® %2 ampül) 4 mg/kg dozunda verildi. 0,4 mL/kg olan hacim, %0,9 sodyum klorür ile 2 mL'ye tamamlandı. (Hesaplamalar küçük rakamlarla olacağından çözeltiler daha yüksek rakamlarla hazırlandı ve bu çözeltilerden 2 mL alındı.) Subkutan olarak, 20 cm<sup>2</sup>'lik epigastrik flebin (5x4 cm olarak planlandı) her santimetrekaresine 0,1 mL düşecek şekilde enjeksiyon yapıldı. Yedi dakika kadar beklendi. Epigastrik flep kaldırıldı. Hemostaz Bölüm 3.5'te anlatıldığı üzere sağlandı. Flep yerine adapte edildi. Fleplerin kaldırılmasından 24 saat sonra sıçanlar sakrifiye edildi. Sakrifiye edilmelerinden 2 saat kadar sonra, dikişler açılarak biriken koagulumlar önceden ağırlığı hesaplanmış kulak temizleme pamuğu ile toplandı ve tartıldı.

*Lidokain-Epinefrin Grubu:* Sıçana genel anestezi verilmesini takiben kontrol grubundaki deneklere lidokain (Aritmal® %2 ampül) 4 mg/kg dozunda ve 2 mL solüsyon içine 1:100.000 epinefrin (Adrenalin biofarma® ampül) verildi. (Hesaplamalar küçük rakamlarla olacağından çözeltiler daha yüksek rakamlarla hazırlandı ve bu çözeltilerden 2 mL alındı.) Hacim, %0,9 sodyum klorür ile 2 mL'ye tamamlandı. Subkutan olarak 20 cm<sup>2</sup>'lik epigastrik flebin (5x4 cm olarak planlandı) her santimetrekaresine 0,1 mL düşecek şekilde enjeksiyon yapıldı. Yedi dakika kadar beklendi. Epigastrik flep kaldırıldı. Hemostaz Bölüm 3.5'te anlatıldığı üzere sağlandı. Flep yerine adapte edildi. Fleplerin kaldırılmasından 24 saat sonra sıçanlar sakrifiye edildi. Sakrifiye edilmelerinden 2 saat kadar sonra, dikişler açılarak biriken koagulumlar önceden ağırlığı hesaplanmış kulak temizleme pamuğu ile toplandı ve tartıldı.

*Bupivakain Grubu:* Sıçana genel anestezi verilmesini takiben kontrol grubundaki deneklere bupivakain (Marcaine® %0,5 flakon) 4 mg/kg dozunda verildi. 0,8 mL/kg olan hacim, %0,9 sodyum klorür ile 2 mL'ye tamamlandı. (Hesaplamalar küçük rakamlarla olacağından çözeltiler daha yüksek rakamlarla hazırlandı ve bu çözeltilerden 2 mL alındı.) Subkutan olarak 20 cm<sup>2</sup>'lik epigastrik flebin (5x4 cm olarak planlandı) her santimetrekaresine 0,1 mL düşecek şekilde enjeksiyon yapıldı. Yedi dakika kadar beklendi. Epigastrik flep kaldırıldı. Hemostaz Bölüm 3.5'te anlatıldığı üzere sağlandı. Flep yerine adapte edildi. Fleplerin kaldırılmasından 24 saat sonra sıçanlar sakrifiye edildi. Sakrifiye edilmelerinden 2 saat kadar

sonra, dikişler açılarak biriken koagulumlar önceden ağırlığı hesaplanmış kulak temizleme pamuğu ile toplandı ve tartıldı.

### **3.3. Anestezi**

Cerrahiden 12 saat önce sıçanların katı yiyeceklere ulaşması engellendi. Anestezi sağlamak amacıyla sıçanlara intramuskuler yoldan verilen 100 mg/kg ketamin HCl (Ketalar® 50 mg/ml 10 ml flakon Pfizer) ve intramuskuler yoldan verilen 10 mg/kg %2'lik ksilazin HCl (Xylazinbio® %2 50 ml flakon bioveta) verildi. Gereği halinde, indüksiyondan sonra 1 saat aralıklarla anestezin devam etmesi amacıyla 10 mg/kg ketamin HCl (Ketalar® 50 mg/ml 10 ml flakon Pfizer) uygulanması planlandı.

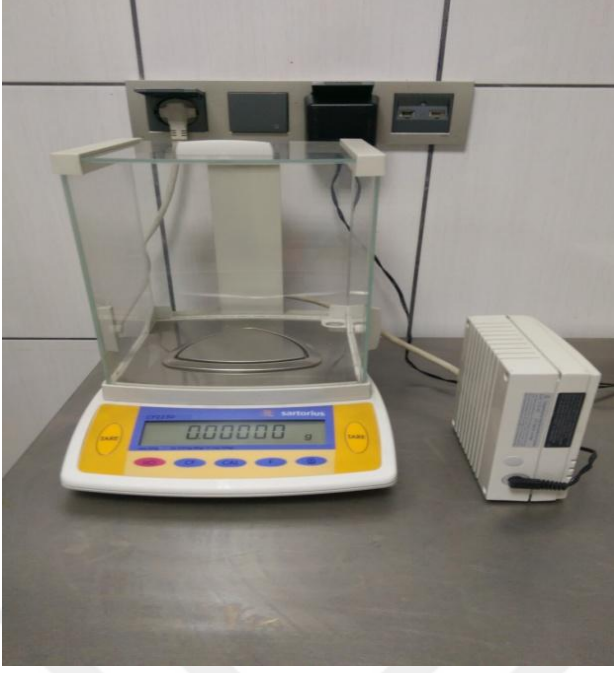
### **3.4. Kullanılan Cerrahi Alet, Ekipman ve Sarf Malzemeleri**

1- Temel Cerrahi Gereçler: Bisturi sapı, 11 ve 15 numara bisturi, mikro Adson penset, Adson penset, Adson-Brown penset, portegü, düz künt uçlu doku makası(Stevens Doku Makası), bez makası, ip makası, eğri uçlu ve düz uçlu mini pensler

2- Temel Cerrahi Sarf Malzemeleri: Ketamin HCl flakon, xylazine HCl flakon, povidon-iodin, izotonik sodyum Klorür 1000 mL, enjektör 5 mL, enjektör 2,5 mL, insülin enjektörü 1 mL, tek bıçaklı tıraş aleti, çizim kalemi, cetvel, flaster, steril ve non steril eldiven, steril gazlı bez, 4/0 keskin iğneli Vicryl® dikiş materyali, 3/0 Monocryl® monoflaman dikiş materyali, Sartorius® marka hassas terazi (Resim 2), 300 adet kulak temizleme pamuğu(İpek®)

3- Deney İçin Kullanılan İlaçlar: 1000 mL %0,9 sodyum klorür solüsyonu, lidokain (Aritmal® %2 ampül 2 mL), epinefrin (Adrenalin biofarma® 1 mg ampül), bupivakain (Marcaine® %0,5 20 mL flakon)

4- Cerrahi Masa

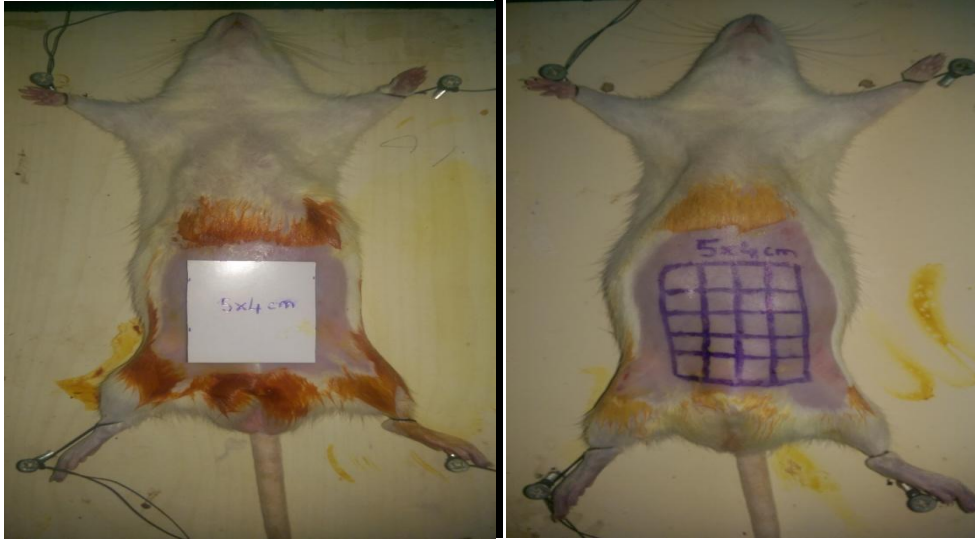


**Resim 2. Deneyde kullanılan ve gramın yüzbinde birini(0,00000) ölçebilen hassas terazi**

### **3.5. İlaçların Verilmesi, Fleplerin Kaldırılması ve Kanama Kontrolü**

Anestezi verilmesini takiben sıçanların abdominal bölgesi tamamen tıraş edildi ve povidon iodin emdirilmiş steril gazlı bez ile temizlendi. Takiben sıçanlar supin pozisyonunda ön ve arka ayakları tam ekstansiyonda olacak şekilde operasyonun gerçekleştirileceği tahta zemine sterilizasyon kurallarına uygun olarak tespit edildi.

Epigastrik flep, her iki taraftaki superfisiyel epigastrik arter ve ven pedikülü üzerinden genişliği 4 cm (orta hattın her iki yanından 2 cm) ve uzunluğu 5 cm (kaudal tarafta inguinal ligament, kranial tarafta ksifoide kadar) olacak şekilde kartondan hazırlanan kalıbına uygun olarak 5x4 cm olarak planlandı.(Resim 3) Epigastrik flebin böylece her santimetrekaresine 0,1 mL ilaç düşmesi planlandı.



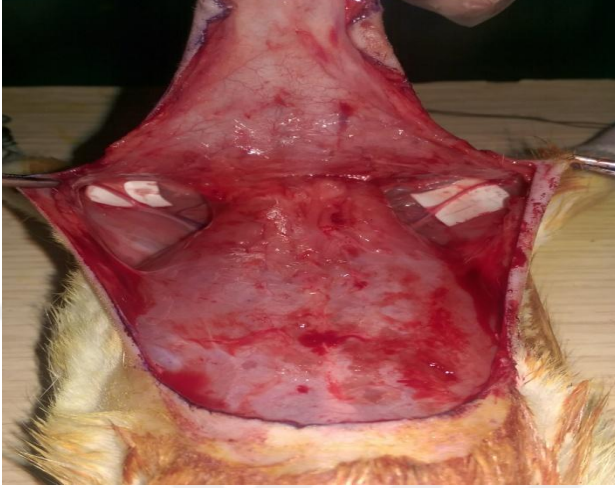
**Resim 3. Solda, 5x4 cm olarak planlanan ve kalıp kullanılarak çizilen flebin tasarımı gösterilmektedir. Sağda, 5x4 cm olarak planlanmış ve 20 eşit kareye bölünmüş olan flebin çizimi gösterilmektedir. Her bir kare 1 cm<sup>2</sup>'dir.**

Her bir gruba verilecek toplam hacmi 2 mL olan ilaç, iki adet insülin enjektörü (1 mL) yardımı ile santimetrekareye 0,1 mL düşecek şekilde homojen olarak dağılması sağlandı.(Resim 4) Flebin kaldırılması için lokal anesteziğin etki etmesi adına 7 dakika beklendi. Larabee ve arkadaşlarının çalışmasında epinefrin ile maksimal vazokonstrüksiyon için önerilen süre 7 dakikadır.(48) Ghali ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada da epinefrin için önerilen süre farklıyken, kontrol grubunda yer alan %0.9 fosfat tamponlanmış salin solüsyonu ile önkolda 7.dakikada bazal değerler sağlanmış olduğunu göstermişlerdir.(49)



**Resim 4. Her bir kare 1 cm<sup>2</sup> olup, her kareye 0,1 mL ilaç düşecek şekilde enjeksiyon yapıldı.**

Cerrahi işlem tek cerrah tarafından gerçekleştirildi. Flepler, Petry ve arkadaşlarının tarif ettiği şekilde pannikulus karnosus dâhil edilerek kaldırıldı.(7) Lateral bölgeden kanlanması güvenilir olmadığı bilindiğinden ve çalışmada viabl bir flep altında biriken hematoma miktarı hesaplanması gerektiğinden epigastrik flepler, ada flebi haline getirilmedi. Epigastrik fleplerin kaudal tarafına insizyon yapılmayarak cilt devamlılığı sağlandı. (Resim 5)



**Resim 5. Epigastrik flep, her iki pedikül üzerinden, kaudal tarafa insizyon yapılmayarak kaldırıldı.**

Flep kaldırıldıktan sonra, donör sahadaki kanamalar 5 dakika gazlı bez yardımıyla baskı yapılarak durduruldu. (Resim 6) Bu yöntemle durdurulmasaydı, el koteri; el koteri ile de durdurulmasaydı damar ucu 4/0 Vicryl® sutur bağlanacaktı.(47)



**Resim 6. Donör sahada, özellikle cilt perforatörlerinden olan kanamalar gazlı bez yardımıyla durduruldu.**

Donör sahada hemostaz sağlandıktan sonra 3/0 Monocryl® dikiş materyali ile flep yerine adapte edildi. Sütür materyali sıçanlar tarafından kolayca kemirilmesin diye monofilaman tercih edildi. Sütür tekniği olarak kontinü teknik tercih edilerek flep altında koagulumun daha kolay birikmesi sağlandı. (Resim 7)



**Resim 7. Fleplerin yerine adapte edilmesi**

### **3.6 Değerlendirmeler**

Deneklerin hiçbirinde anesteziye ya da başka sebeplere bağlı olarak ölüm gözlenmedi. 36 adet sıçan için de değerlendirme yapılabildi. Deneyin ilk günü fleplerin kaldırılmasından tam 24 saat sonra sıçanlar sakrifiye edildi. İki saat kadar beklendi. İki saat beklenmesinin sebebi, koagulum toplanması sırasında olası aktif kanamaların önüne geçebilmek içindi.(47)

Kulak temizleme pamuklarının ağırlıkları, koagulum toplanmasından hemen önce hassas terazi ile ayrı ayrı tartılarak not edildi. (Resim 8)



**Resim 8. “Kırmızı ok” ile koagulum toplanmadan önce ölçülmekte olan kulak temizleme çubuğu, “mavi ok” ile gram cinsinden ölçülen ağırlık görülmektedir.**

Adapte edilen flebin suturları açıldı ve daha önce ağırlığı ölçülmüş olan kulak temizleme pamuklarının yardımıyla flep altında biriken koagulumlar toplandı. (Resim 9)



**Resim 9. Soldaki resimde, flep altında biriken koagulumların toplanması, sağdaki resimde, toplanmış olan koagulum gösterilmektedir.**

Her bir denekten kulak temizleme pamuğu ile toplanan koagulum ağırlığı hassas terazi ile tartıldı, kulak temizleme pamuğunun ölçülen ağırlığı çıkarılarak gram cinsinden bir tabloya yazıldı.

### 3.7.İstatistiksel Değerlendirme

Verilerin değerlendirilmesinde SPSS 20 (IBM Corp. Released 2011. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 20.0. Armonk, NY: IBM Corp.) istatistik paket programı kullanıldı. Değişkenler ortalama±standart sapma ve medyan (maksimum-minimum) yüzde ve frekans değerleri kullanıldı. Değişkenler normallik, varyansların homojenliği ön şartlarının kontrolü yapıldıktan sonra (Shapiro Wilk ve Levene Testi) değerlendirildi. Veri analizi yapılırken, üç ve daha fazla grup karşılaştırması için Tek Yönlü Varyans Analizi ve çoklu karşılaştırma testlerinden Tukey HSD testi ile sağlanmadığında ise Kruskal Wallis ve çoklu karşılaştırma testlerinden Bonferroni-Dunn testi kullanıldı. Testlerin anlamlılık düzeyi için  $p<0,05$  ve  $p<0,01$  değeri kabul edildi.



## 4.BULGULAR

### 4.1. Makroskobik Bulgular

Sıçanlarda genel ve lokal anesteziye bağı herhangi bir ölüm gözlenmedi. Takiplerinde otokannibalizm davranışları sergilemiş olsalar da, flep ayrılması gözlenmedi. (Resim 10) Böylece 36 sıçan da değerlendirmeye alındı.



**Resim 10. Fleplerde ayrılma ya da nekroz gözlenmedi.**

Sıçanların epigastrik fleplerinin kaldırılması sonrası tüm gruplar ilk bakışta makroskobik olarak değerlendirildiğinde lidokain-epinefrin grubunda daha fazla koagulum birikimi, lidokain ve bupivakain gruplarında ise daha az miktarda koagulum birikimi gözlemlendi. Lidokain ve bupivakain gruplarında kontrol grubundakinden gözlemsel olarak daha az koagulum gözlenmesi beklenenin aksi bir durum olması açısından şaşırtıcıydı. (Resim 11)



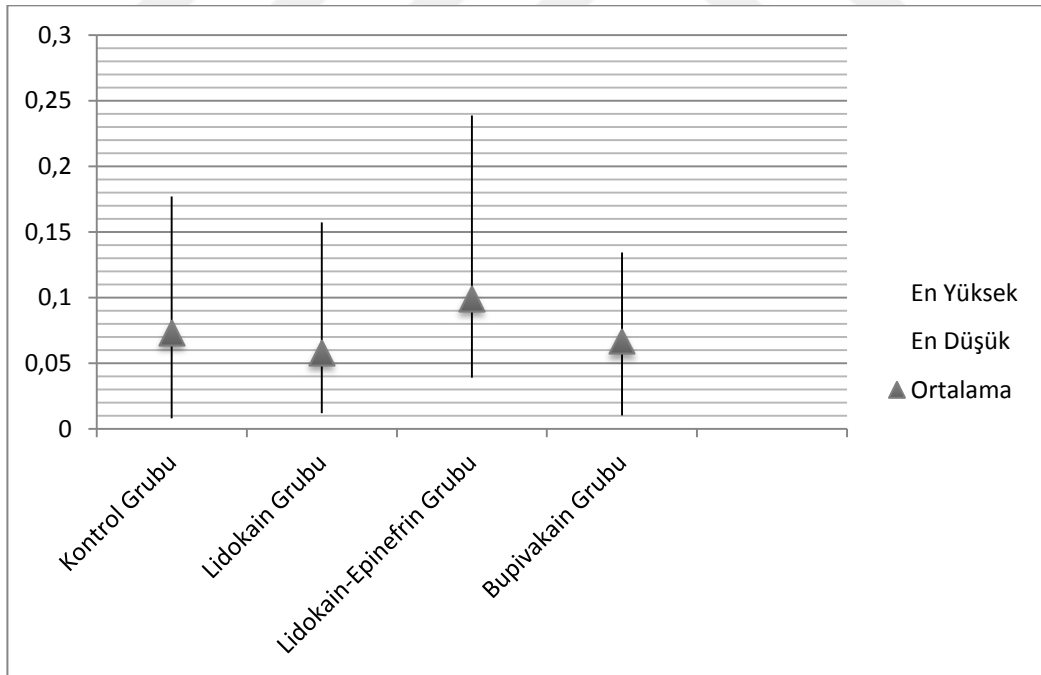
**Resim 11. Lidokain grubunda gözle görülür daha az miktarda koagulum gözlemlendi.**

## 4.2. İstatistiksel Bulgular

Hassas terazi ile yapılan ölçümler gram cinsinden Tablo 5’te gösterilmektedir. 36 sıçan içinde en fazla koagulum miktarı 0,23873 g ile lidokain-epinefrin grubundaki bir sıçana aitti. 36 sıçan içinde en az koagulum miktarı ise 0,00789 g ile kontrol grubuna ait bir sıçanda ölçüldü.(Grafik 2)

**Tablo 5. Her bir grup için yapılan ölçümler**

Kontrol Grubu	Lidokain Grubu	Lidokain-Epinefrin Grubu	Bupivakain Grubu
0,1769	0,01193	0,03896	0,10121
0,01064	0,03143	0,23873	0,01006
0,10586	0,03235	0,14287	0,04113
0,09215	0,0539	0,1648	0,01819
0,01909	0,15062	0,0705	0,08186
0,1253	0,02638	0,06827	0,06605
0,00789	0,15727	0,039	0,05933
0,07536	0,02061	0,06503	0,1344
0,04392	0,03447	0,06411	0,08693



**Grafik 2. Her bir deney grubunun ölçülen koagulumlarının en yüksek, en düşük ve ortalama değerleri ile gram cinsinden grafiğe dökümü**

Yapılan analizde, istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç bulunmamıştır ve Tablo 6’da bu durum döküme edilmiştir.

**Tablo 6. Verilerin istatistiksel analizi**

	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error	Minimum	Maximum	p
Kontrol Grubu	9	,0730	,0579	,0193	,0079	,1769	0,450
Lidokain Grubu	9	,0577	,0558	,0186	,0119	,1573	
Lidokain ve Epinefrin Grubu	9	,0991	,0681	,0227	,0390	,2387	
Bupivakain Grubu	9	,0666	,0398	,0133	,0101	,1344	
Total	36	,0741	,0561	,0093	,0079	,2387	

## 5. TARTIŞMA

Plastik cerrahi pratiğinde lokal anestezipler oldukça sık kullanılmaktadır. Baş ve boyun bölgesinin kozmetik cerrahi işlemlerinde lokal anestezi kullanma eğiliminin daha da arttığı gösterilmiştir.(24) Hastaların postoperatif ağrı kontrolünde de lokal anesteziplerin önemli bir yeri vardır. Klinik ve deneysel çalışmalar ciddi akut postoperatif ağrının 3 güne kadar devam edebileceğini göstermektedir.(50-52) Bu amaçla genel anestezi altında yapılan ameliyatlarda, preerüptif anestezi ve multimodal anestezi olarak da kullanılabilen lokal anestezipler, postoperatif olarak kronik ağrıların azalmasını sağlayabilmektedirler.(53, 54)

Koeppe ve arkadaşlarının Almanya'da yaptığı yüz ve boyun estetik cerrahi girişimlerde en sık tercih edilen lokal anestezipler ile ilgili çalışmasında %1'lik prilokain %32 ile en sık tercih edilmekte, ikinci sırada ise %1'lik lidokain gelmektedir. Aynı çalışmada prilokain ve lidokainin kullanımın oldukça fazla olmasına rağmen %8.1'e kadar kardiyovasküler komplikasyonlarının görülebildiği ancak ropivakainin bu açıdan daha avantajlı olduğu belirtilmiştir.(24) Ülkemizde bu lokal anesteziplerin Plastik Cerrahi pratiğinde hangi sıklıkta kullanıldığı ile ilgili bir çalışma yoktur. Çalışmamızda ülkemizde güncel kullanımı olan lidokain, lidokain-epinefrin ile bupivakain kullanılmıştır.

Prilokain metaboliti olan aromatik aminlerden ortho-toluidin (*o-toluidin*, 2-metilalanin) sıçanlarda kanserojen olduğu bilinmektedir.(55) Ortho-toluidin kanserojen etkisi sitokrom p450 metabolizması ile N-hidroksil derivelere dönüşmesi sebebiyledir.(56) Ortho-toluidin, ABD'nin Ulusal Toksikoloji Programı'nın 1983 yılında yayınladığı 3. Yıllık Karsinojen Raporu'ndan ilk kez listede yer almıştır ve yapılan çalışmalarda hem sıçanlarda hem de insanlarda mesane kanserine sebep olduğu bulunmuştur.(57) Prilokain, methemoglobinemiye sebep olabilmektedir.(58) Methemoglobinemi siyanoz ile seyreden kanda methemoglobinlerin arttığı bir durumdur.(59) Literatürde sıklıkla neonatal dönemde ya da erken pediatrik yaş grubunda da görülebildiği gibi(60), erişkin dönemde yağ aldırma(liposuction) işlemine bağlı gelişebileceğini belirten vaka sunumu da vardır.(61) Aynı etkinin sıçanlarda görülmesi sebebiyle klinik ve deneysel kullanımı kısıtlı olduğundan ve etik olarak uygun olmayacağı düşünüldüğünden prilokain çalışmamıza dahil edilmemiştir. Piyasada ropivakain etken maddeli tek ilaç olan Naropin<sup>®</sup>, ithal edilmemekte olup Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'nun resmi sitesindeki hem güncel e-reçete listesinde hem de 2013 yılından bu yana yer alan e-reçete listelerinde yer almamaktadır.(62) Ülkemizde güncel kullanımı olmayan ropivakain bu sebeple çalışmaya dahil edilmemiştir. Piyasada lidokain ve

epinefrin içeren preparatlar (Jetokain<sup>®</sup>, Lidofast<sup>®</sup> vb.) olmasına rağmen bupivakain ve epinefrin içeren preparat bulunmamaktadır. Bu sebeple çalışmamıza bupivakain ve epinefrin içeren deney grubu tercih edilmemiştir.

Çalışmamızda deney grupları kontrol grubu olarak %0,9 sodyum klorür izotonik solüsyonu, kısa etki süreli lidokain, klinik uygulamalarda sıklıkla kullanılan ve bir vazokonstrüktör ile beraber olarak lidokain-epinefrin ve uzun etki süreli bupivakain olarak belirlenmiştir. Tüm deney gruplarında lidokain miktarı ve bupivakain miktarı 4 mg/kg olarak belirlendi. Çalışmamızda kullanılan lokal anestezi miktarı, veteriner hekimlik lokal anestezi uygulamalarında lidokain için maksimum doz olan 7 mg/kg, bupivakain için maksimum doz olan 8mg/kg'nın altındadır.(63) Lidokain-epinefrin grubunda, epinefrin konsantrasyonu en sık tercih edilen 1:100.000 olarak tercih edildi.(24) Toplam yüzey alanı 20 cm<sup>2</sup> olan epigastrik flepler kullanıldı ve yüzey alanı 1 cm<sup>2</sup> olan 20 eşit kareye 0,1 mL'lik her gruptan enjeksiyon yapıldı. Böylece birim dokuya düşen ilaç gramajı tüm dokularda aynı olması sağlandı. Rey ve arkadaşlarının çalışmasındaki gecikmiş kanama modelinde ventral ve dorsal flepleri kullanmış bunlardan ventral flebin kendi çalışması için daha uygun olduğunu belirtmiştir.(47) Ventral bölgenin zengin perforatörler içermesi ve Rey ve arkadaşlarının çalışmasının sonucu doğrultusunda, çalışmamızda epigastrik flep tercih edilmiştir. Rey ve arkadaşlarının değişen lidokain ve epinefrin dozları ile yaptığı çalışmada kontrol grubunda herhangi bir infiltrasyon yapmamış, diğer gruplarda ise konsantrasyon bağımlı enjeksiyon yapmıştır.(47) Bu durumda tüm sıçanlara verilen sıvı hacmi eşitlenmemiştir, bu amaçla çalışmamızda kontrol grubu olarak %0,9 sodyum klorür izotonik solüsyonu seçilmiştir. Diğer gruplarda ise birim dokuya eşit gramajda lokal anestezi verilmiş, geriye kalan hacim yine %0,9 sodyum klorür izotonik solüsyonu ile tamamlanmıştır. Yine aynı çalışmada örneklem grubunda yer alan sıçan sayısından daha fazla sıçan çalışmamızda kullanılarak istatistiksel gücü (tüm gruplarda istatistiksel güç>80) hayvan deneyleri etiği kapsamında artırılmıştır

Makroskobik sonuçlar değerlendirildiğinde ve Grafik 2 incelendiğinde lidokain-epinefrin grubunda gecikmiş kanamaya bağlı koagulum miktarının daha fazla olduğu gözlenmiştir. Bu sonuçlar Rey ve arkadaşlarının makalesinde de bahsedilen “birçok cerrahın epinefrinin vazokonstrüktör etkisine bağlı geçici olarak küçük damarlarda kanamanın durması ve işlem bittikten sonra bu gözden kaçan damarlarda kanama olmasına bağlı hematoma olması teorisini” desteklemektedir.(47) Ancak aynı çalışmadaki sonuçlar incelendiğinde, epinefrin eklenen gruplarda koagulum miktarı çalışmamızın aksine daha az olarak bulunmuştur. Yine

aynı çalışmanın istatistiksel sonuçlarında ise çalışmamızda da olduğu gibi anlamlı fark bulunmamıştır.

Makroskobik sonuçlar değerlendirildiğinde ve Grafik 2 incelendiğinde gerek kısa etkili lidokain ve gerekse uzun etkili bupivakain grubunda kontrol grubundan ortalama olarak koagulum miktarının daha az olduğu gözlenmiştir. Bupivakain grubunda ortalama koagulum miktarı (0,0666 mg) lidokain grubundaki ortalama koagulum miktarından (0,0577 mg) daha fazla olarak hesaplanmıştır. Szocik ve arkadaşlarının fare kuyruk arterinde yaptığı çalışmada hem lidokainin hem de bupivakainin adrenerjik nörotransmisyonu baskıladığı ve düz kas kasılmasını engellediğini göstermişlerdir. Yine aynı çalışmada bupivakainin lidokaine göre adrenerjik transmisyonu daha kuvvetli baskıladığı gösterilmiştir.(64) Çalışmamızda, bu çalışmayı destekler nitelikte Grafik 2 ve Tablo 5 incelendiğinde koagulum miktarının bupivakain grubunda ortalama olarak daha fazla olduğu bulunmuştur.

Collins ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada epinefrin ile lidokain, epinefrin ile bupivakain ve bunların karışımından oluşan solüsyonlarının etki mekanizmaları incelenmiştir. Etki başlangıcı arasında gruplar arasında fark görülmemiştir. Etki süreleri arasında anlamlı fark görülmüştür. Beklenenden daha az fark görülmesi sebebiyle lidokain ve bupivakain arasında klinik kullanımda ciddi bir fark olmadığı gösterilmiştir.(65) Collins ve arkadaşlarının çalışmasını destekler nitelikte çalışmamızda da farklı etki sürelerine ait iki farklı lokal anestezi kullanılmasına rağmen istatistiksel olarak gecikmiş kanama açısından anlamlı fark gözlenmemiştir.

Pool ve arkadaşlarının yaptığı randomize çift kör çalışmada blefaroplasti işleminde bir göze lidokain ile epinefrin, diğer göze ise prilokain ile felipressin kullanmış ve lidokain ile epinefrin grubunda anlamlı derecede daha az hematoma, ödem, eritem ve ağrı olduğunu göstermiştir.(66) Lidokainin yara iyileşmesi üzerine çeşitli çalışmalar yapılmıştır ve yara iyileşmesi üzerine etkileri de incelendiğinde anlamlı farklılıklar oluşturmadığı gösterilmiştir.(67, 68) Lidokain ile beraber kullanılan epinefrinin de yara iyileşmesini anlamlı derecede gecikmediği gösterilmiştir.(69) Lidokainin random paternli cilt fleplerinde flebin kurtarılabirliğini arttırdığını gösteren çalışmalar mevcuttur.(25, 26) Prilokain ile ilgili kanserojen etkiler ve methemoglobinemi gibi yan etkiler düşünüldüğünde çalışmamızın lidokain ile ilgili olumlu sonuçları doğrultusunda günlük kullanımda lidokain, prilokaine tercih edilebilir.

Lidokain ve bupivakainin kombine kullanımlarının anestezi etki süresi üzerine faydaları ilgili çeşitli çalışmalar vardır.(70, 71) Her ikisinin de çalışmamızda ortalama en az

koagulum içeren grup olması da gecikmiş kanama açısından da kombinasyon kullanımı destekler niteliktedir.



## 6.SONUÇLAR

Sıçan epigastrik flep modelinde lokal anesteziğin gecikmiş kanama üzerine etkilerinin incelendiği bu çalışmada çıkan sonuçlar şöyle özetlenebilir:

- 1- Makroskobik gözlemlerde lidokain grubunda daha az, lidokain-epinefrin grubunda ise daha fazla koagulum gözlenmesi dolayısıyla epinefrin eklenmiş olmasının gecikmiş kanamayı arttırabileceğini düşündürürken, yapılan ölçümlerde istatistiksel anlamlı bir fark bulunmamıştır.
- 2- Lidokain ve bupivakain grubunda ölçülen ortalama koagulum miktarı hem kontrol grubundakinden hem de lidokain-epinefrin grubundakinden daha azdır ancak istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır.
- 3- Literatürdeki çalışmalar incelendiğinde ve çalışmamızın makroskobik sonuçları değerlendirildiğinde lidokainin ve bupivakinin ya da her ikisinin kombinasyonun Plastik Cerrahi pratiğinde öncelikli tercih olabileceği önerilebilir.
- 4- Kontrol grubu, kısa etkili lokal anesteziğin içeren lidokain grubu, kısa etkili lidokaine vazokonstriktör olarak eklenmiş epinefrini içeren lidokain-epinefrin grubu ve uzun etkili lokal anesteziğin içeren bupivakain grubu arasında yapılan koagulum ölçümlerinde postoperatif 1.günde gecikmiş kanama açısından istatistiksel anlamlı bir fark bulunmamıştır.

Bu sonuçlar ve olası sebepleri, Tartışma Bölümünde detaylı olarak tartışılmıştır. Elde edilen veriler, kurulan hipotezi kısmen desteklemekte ancak istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğunu göstermemektedir. Gelecekte farklı deneysel çalışmaların yapılmasına gereksinim vardır.

## 7.ÖZET

**Tapan, Mehmet. Sıçan Epigastrik Flep Modelinde Lokal Anesteziklerin Gecikmiş Kanama Oluşumuna Etkisinin İncelenmesi. S.B. Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Plastik, Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Kliniği, Uzmanlık Tezi, Ankara, 2017.** Plastik cerrahi pratiğinde lokal anestezikler oldukça sık kullanılmaktadır. Rekonstrüktif ve estetik işlemlerde geniş bir kullanım alanı vardır. Genel anestezinin korkulan komplikasyonlarına karşı, hastaya alternatif sunan bir işlem olabildiği gibi genel anestezi sırasında da kullanılabilir. Lidokain, prilokain ve bupivakain bunlardan bazıları olup sempatik blokaja sekonder olarak çeşitli derecelerde vazodilatasyon yapmaktadırlar. Bu etkileri sebebiyle lokal kanamalarda artışa sebep olmaktadır. Cerrahi pratikte ise hematoma, sıkça karşılaşılan bir komplikasyondur. En sık sebep genellikle cerrahi işlem sırasında yetersiz yapılan hemostazdır. Yetersiz yapılan hemostazın önemli sebeplerinden biri de gözden kaçan bir damar ya da hastanın düşük sistolik basıncı ile hemostazın yapılması neticesinde gelişen gecikmiş kanamadır.

Çalışmamızda 36 adet Wistar albino sıçan, kontrol grubu, lidokain grubu, lidokain-epinefrin grubu ve bupivakain grubu olmak üzere 4 deney grubuna ayrıldı. Sıçanlara uygulanan genel anestezi sonrası 20 cm<sup>2</sup>'lik epigastrik flepler planlandı. Fleplere yapılacak enjeksiyon 2 mL idi. Böylece fleplere cm<sup>2</sup> başına 0,1 mL ilaç enjeksiyon yapıldı. Lokal anestezik verilecek tüm gruplarda verilecek toplam ağırlık 4 mg/kg olarak hesaplandı. Epigastrik flepler hazırlandıktan sonra kanama kontrolü sağlanarak flepler yerine adapte edildi. 24 saat sonunda sıçanlar sakrifiye edildi.

Sıçanların sakrifikasyonundan 2 saat sonra flep altında biriken koagulumlar toplanarak hassas terazi ile hesaplandı. Makroskobik ve istatistiksel sonuçlar değerlendirildi. Makroskobik olarak değerlendirildiğinde lidokain-epinefrin grubunda daha fazla koagulum birikimi, lidokain ve bupivakain gruplarında ise daha az miktarda koagulum birikimi gözlemlendi. Ancak yapılan analizde, istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç bulunmamıştır.

Anahtar Kelimeler: Bupivakain, Epinefrin, Gecikmiş Kanama, Lidokain, Lokal Anestezikler

## 8.ABSTRACT (İNGİLİZCE ÖZET)

**The Effect of Local Anesthetics on Delayed Bleeding in a Epigastric Flap Model of Rat. Ministry of Health Ankara Numune Training and Research Hospital Department of Plastic, Reconstructive and Aesthetic Surgery, MD thesis, Ankara, Turkey 2017.** The local anesthetics are often used in plastic surgery practice. Their usage area is wide in reconstructive and aesthetic procedures. They are an alternative procedure against the feared complications of general anesthesia whilst they are combined with general anesthesia. Lidocaine, prilocaine and bupivacaine which cause vasodilation due to blockade of sympathetic system are some of them. The effect of vasodilation of the local anesthetics causes bleeding locally. Hematoma is one of the most often complication in surgery practice. The most often reason of hematoma is to make insufficient hemostasis. One of the most important reason of the insufficient hemostasis is delayed bleeding due to not provided for a vessel or hemostasis at the time of low systolic pressure.

Thirty-six Wistar albino rats were divided 4 experimental groups including the groups of control, lidocaine, lidocaine-epinephrine and bupivacaine. Twenty centimeter squared epigastric flap was planned after the general anesthesia. Total injection solution was 2 mL for each rat. In this way, 0,1 mL of the solution was injected for each centimeter square of the flap. It is calculated that total weight of local anesthetics were 4 mg/kg for each group. The epigastric flap was replaced after the epigastric flap was harvested and the hemostasis was completed. Each rat was sacrificed 24 hours after the initiation of epigastric flap harvesting.

Two hours after the sacrificing procedure, the coagulum was collected under the flap and was weighed with the analytical scale. The macroscopic properties and statistical result were analyzed. In the macroscopic properties, the group of lidocaine-epinephrine had more coagulum quantity than the the groups lidocaine and bupivacaine had. However, there was no statistical significance.

**Key Words:** Bupivacaine, Delayed Bleeding, Epinephrine, Lidocaine, Local Anesthetics

## 9.KAYNAKLAR

1. Graca-Souza AV, Arruda MA, de Freitas MS, Barja-Fidalgo C, Oliveira PL. Neutrophil activation by heme: implications for inflammatory processes. *Blood*. 2002;99(11):4160-5.
2. Sadrzadeh SM, Anderson DK, Panter SS, Hallaway PE, Eaton JW. Hemoglobin potentiates central nervous system damage. *The Journal of clinical investigation*. 1987;79(2):662-4.
3. Baresh P CF, Stoelting R. *Clinical Anesthesia*. 2nd ed: Lippincott JB; 1992.
4. Fink BR, Aasheim GM, Levy BA. Neural pharmacokinetics of epinephrine. *Anesthesiology*. 1978;48(4):263-6.
5. Papangelou L. Hemostasis in tonsillectomy. A comparison of electrocoagulation and ligation. *Arch Otolaryngol*. 1972;96(4):358-60.
6. Mc GF. The control of hemorrhage after tonsillectomy; the use of thrombin. *Va Med Mon (1918)*. 1946;73:23.
7. Petry JJ, Wortham KA. The anatomy of the epigastric flap in the experimental rat. *Plastic and reconstructive surgery*. 1984;74(3):410-3.
8. Gemperli R, Munhoz AM. The influence of type of vascular pedicle occlusion on the viability of skin island flaps: a postoperative quantitative assessment of flap survival in an experimental model in rats. *Acta Cir Bras*. 2013;28(7):487-93.
9. Becker DE. Local Anesthetics: Review of Pharmacological Considerations. 2012;59(2):90-102.
10. Becker DE. Essentials of Local Anesthetic Pharmacology. 2006;53(3):98-109.
11. Armstrong K. A primer on local anesthetics for plastic surgery. *Clinics in plastic surgery*. 2013;40(4):515-28.
12. McLure HA, Rubin AP. Review of local anaesthetic agents. *Minerva anesthesiologica*. 2005;71(3):59-74.
13. Benoit PW, Belt WD. Some effects of local anesthetic agents on skeletal muscle. *Experimental neurology*. 1972;34(2):264-78.
14. Favier JC, Da Conceicao M, Fassassi M, Allanic L, Steiner T, Pitti R. Successful resuscitation of serious bupivacaine intoxication in a patient with pre-existing heart failure. *Canadian journal of anaesthesia = Journal canadien d'anesthesie*. 2003;50(1):62-6.

15. Weinberg G, Ripper R, Feinstein DL, Hoffman W. Lipid emulsion infusion rescues dogs from bupivacaine-induced cardiac toxicity. *Regional anesthesia and pain medicine*. 2003;28(3):198-202.
16. Berkun Y, Ben-Zvi A, Levy Y, Galili D, Shalit M. Evaluation of adverse reactions to local anesthetics: experience with 236 patients. *Annals of allergy, asthma & immunology : official publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology*. 2003;91(4):342-5.
17. Gall H, Kaufmann R, Kalveram CM. Adverse reactions to local anesthetics: analysis of 197 cases. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 1996;97(4):933-7.
18. Hiller A, Karjalainen K, Balk M, Rosenberg PH. Transient neurological symptoms after spinal anaesthesia with hyperbaric 5% lidocaine or general anaesthesia. *British journal of anaesthesia*. 1999;82(4):575-9.
19. Yagiela JA. Local anesthetics. *Anesthesia Progress*. 1991;38(4-5):128-41.
20. Augustin M, Maier K, Sommer B, Sattler G, Herberger K. Double-blind, randomized, intraindividual comparison study of the efficacy of prilocaine and lidocaine in tumescent local anesthesia. *Dermatology (Basel, Switzerland)*. 2010;221(3):248-52.
21. Boni R. Tumescent liposuction: efficacy of a lower lidocaine dose (400 mg/l). *Dermatology (Basel, Switzerland)*. 2010;220(3):223-5.
22. Habbema L. Efficacy of tumescent local anesthesia with variable lidocaine concentration in 3430 consecutive cases of liposuction. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2010;62(6):988-94.
23. Wang G, Cao W. Tumescent liposuction: partitioning of lidocaine at a lower dose (252 mg/l). *Dermatology (Basel, Switzerland)*. 2011;222(3):274-7.
24. Koeppe T, Constantinescu MA, Schneider J, Gubisch W. Current trends in local anesthesia in cosmetic plastic surgery of the head and neck: results of a German national survey and observations on the use of ropivacaine. *Plastic and reconstructive surgery*. 2005;115(6):1723-30.
25. Cao B, Wang L, Lin D, Cai L, Gao W. Effects of lidocaine on random skin flap survival in rats. *Dermatologic surgery : official publication for American Society for Dermatologic Surgery [et al]*. 2015;41(1):53-8.
26. Eskitascioglu T, Karaci S, Canoz O, Kilic E, Gunay GK. The impact of lidocaine on flap survival following reperfusion injury. *J Surg Res*. 2011;167(2):323-8.
27. Rinkinen J, Halvorson EG. Topical Vasodilators in Microsurgery: What Is the Evidence? *Journal of reconstructive microsurgery*. 2016.

28. Edwards RW, Head TW. A clinical trial of intraligamentary anesthesia. *Journal of dental research*. 1989;68(7):1210-3.
29. Kaufman E, LeResche L, Sommers E, Dworkin SF, Truelove EL. Intraligamentary anesthesia: a double-blind comparative study. *Journal of the American Dental Association* (1939). 1984;108(2):175-8.
30. Albright GA. Cardiac arrest following regional anesthesia with etidocaine or bupivacaine. *Anesthesiology*. 1979;51(4):285-7.
31. Eberle N, Newman M. Patient perception of postoperative pain after administration of liposomal bupivacaine in plastic surgery. *Annals of plastic surgery*. 2015;74 Suppl 4:S198-200.
32. Thornton P, Douglas J. Coagulation in pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2010;24(3):339-52.
33. Macfarlane RG. AN ENZYME CASCADE IN THE BLOOD CLOTTING MECHANISM, AND ITS FUNCTION AS A BIOCHEMICAL AMPLIFIER. *Nature*. 1964;202:498-9.
34. Davie EW, Ratnoff OD. WATERFALL SEQUENCE FOR INTRINSIC BLOOD CLOTTING. *Science*. 1964;145(3638):1310-2.
35. Haley KM, Recht M, McCarty OJ. Neonatal platelets: mediators of primary hemostasis in the developing hemostatic system. *Pediatr Res*. 2014;76(3):230-7.
36. Previtali E, Bucciarelli P, Passamonti SM, Martinelli I. Risk factors for venous and arterial thrombosis. *Blood Transfus*. 2011;9(2):120-38.
37. Andrews RK, Berndt MC. Platelet physiology and thrombosis. *Thrombosis research*. 2004;114(5):447-53.
38. Heemskerk JW, Bevers EM, Lindhout T. Platelet activation and blood coagulation. *THROMBOSIS AND HAEMOSTASIS-STUTTGART*-. 2002;88(2):186-94.
39. Cines DB, Pollak ES, Buck CA, Loscalzo J, Zimmerman GA, McEver RP, et al. Endothelial cells in physiology and in the pathophysiology of vascular disorders. *Blood*. 1998;91(10):3527-61.
40. Ashby B, Daniel J, Smith J. Mechanisms of platelet activation and inhibition. *Hematology/oncology clinics of North America*. 1990;4(1):1-26.
41. Owens AP, Mackman N. Tissue factor and thrombosis: The clot starts here. *Thrombosis & Haemostasis*. 2010;104(3):432.
42. Kumar V, Abbas AK, Fausto N, Aster JC. *Robbins and Cotran pathologic basis of disease*: Elsevier Health Sciences; 2014.

43. Lasne D, Jude B, Susen S. From normal to pathological hemostasis. *Canadian Journal of Anesthesia*. 2006;53(2):S2-S11.
44. Triplett DA. Coagulation and bleeding disorders: review and update. *Clin Chem*. 2000;46(8 Pt 2):1260-9.
45. Bombeli T, Spahn DR. Updates in perioperative coagulation: physiology and management of thromboembolism and haemorrhage. *British journal of anaesthesia*. 2004;93(2):275-87.
46. Cesarman-Maus G, Hajjar KA. Molecular mechanisms of fibrinolysis. *Br J Haematol*. 2005;129(3):307-21.
47. Rey RM, Jr., Smoot EC, 3rd, Nguyen D, Lesavoy MA. A study of the effects of epinephrine infiltration on delayed bleeding in a rat flap model. *Annals of plastic surgery*. 1996;37(4):406-10.
48. Larrabee WF, Jr., Lanier BJ, Mickle D. Effect of epinephrine on local cutaneous blood flow. *Head Neck Surg*. 1987;9(5):287-9.
49. Ghali S, Knox KR, Verbese J, Scarpidis U, Izadi K, Ganchi PA. Effects of lidocaine and epinephrine on cutaneous blood flow. *Journal of plastic, reconstructive & aesthetic surgery : JPRAS*. 2008;61(10):1226-31.
50. Joshi GP, Bonnet F, Shah R, Wilkinson RC, Camu F, Fischer B, et al. A systematic review of randomized trials evaluating regional techniques for postthoracotomy analgesia. *Anesthesia and analgesia*. 2008;107(3):1026-40.
51. Obata H, Saito S, Fujita N, Fuse Y, Ishizaki K, Goto F. Epidural block with mepivacaine before surgery reduces long-term post-thoracotomy pain. *Canadian journal of anaesthesia = Journal canadien d'anesthesie*. 1999;46(12):1127-32.
52. Suto T, Obata H, Tobe M, Oku H, Yokoo H, Nakazato Y, et al. Long-term effect of epidural injection with sustained-release lidocaine particles in a rat model of postoperative pain. *British journal of anaesthesia*. 2012;109(6):957-67.
53. Kehlet H, Jensen TS, Woolf CJ. Persistent postsurgical pain: risk factors and prevention. *Lancet (London, England)*. 2006;367(9522):1618-25.
54. Macrae WA. Chronic post-surgical pain: 10 years on. *British journal of anaesthesia*. 2008;101(1):77-86.
55. Beland FA, Melchior WB, Jr., Mourato LL, Santos MA, Marques MM. Arylamine-DNA adduct conformation in relation to mutagenesis. *Mutation research*. 1997;376(1-2):13-9.
56. Beland FA, Kadlubar FF. Formation and persistence of arylamine DNA adducts in vivo. *Environmental health perspectives*. 1985;62:19-30.

57. NTP (National Toxicology Program). 2014. Report on Carcinogens, Thirteenth Edition. Research Triangle Park, NC: U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service. .
58. Coleman MD, Coleman NA. Drug-induced methaemoglobinaemia. Treatment issues. Drug safety. 1996;14(6):394-405.
59. Honig G. R. Hemoglobin disorder. In: Behrman R. E., Kleigman R. M., Jenson H. B., editors. Nelson Textbook of Pediatrics. Philadelphia, Pa, USA: Saunders; 2000. pp. 1478–1488.
60. Benini D, Vino L, Fanos V. [Acquired methemoglobinemia: a case report]. La Pediatria medica e chirurgica : Medical and surgical pediatrics. 1998;20(6):411-3.
61. Yildirim B, Karagoz U, Acar E, Beydilli H, Nese Yeniceri E, Tanriverdi O, et al. A Case Report of Prilocaine-Induced Methemoglobinemia after Liposuction Procedure. Case reports in emergency medicine. 2015;2015:282347.
62. 2016. Available from: <http://www.titck.gov.tr/SKRS3>.
63. University of Colorado Denver IACUC. Veterinary Anesthetic and Analgesic Formulary. 3rd Ed: CU Denver Analgesic & Anesthetic Drug Formulary.pdf: Modified 2-6-2012. Available from: <http://www.colorado.edu/innovate/sites/default/files/attached-files/CU%20Denver%20Analgesic%20&%20Anesthetic%20Drug%20Formulary.pdf>.
64. Szocik JF, Gardner CA, Webb RC. Inhibitory effects of bupivacaine and lidocaine on adrenergic neuroeffector junctions in rat tail artery. Anesthesiology. 1993;78(5):911-7.
65. Collins JB, Song J, Mahabir RC. Onset and duration of intradermal mixtures of bupivacaine and lidocaine with epinephrine. The Canadian journal of plastic surgery = Journal canadien de chirurgie plastique. 2013;21(1):51-3.
66. Pool SM, Struys MM, van der Lei B. A randomised double-blinded crossover study comparing pain during anaesthetising the eyelids in upper blepharoplasty: First versus second eyelid and lidocaine versus prilocaine. Journal of plastic, reconstructive & aesthetic surgery : JPRAS. 2015;68(9):1242-7.
67. Drucker M, Cardenas E, Arizti P, Valenzuela A, Gamboa A. Experimental studies on the effect of lidocaine on wound healing. World journal of surgery. 1998;22(4):394-7; discussion 7-8.
68. Vasseur PB, Paul HA, Dybdal N, Crumley L. Effects of local anesthetics on healing of abdominal wounds in rabbits. American journal of veterinary research. 1984;45(11):2385-8.
69. Davies B, Guyuron B, Husami T. The role of lidocaine, epinephrine, and flap elevation in wound healing after chemical peel. Annals of plastic surgery. 1991;26(3):273-8.

70. Lee-Elliott CE, Dundas D, Patel U. Randomized trial of lidocaine vs lidocaine/bupivacaine periprostatic injection on longitudinal pain scores after prostate biopsy. *The Journal of urology*. 2004;171(1):247-50.
71. Magee DA, Sweet PT, Holland AJ. Epidural anaesthesia with mixtures of bupivacaine and lidocaine. *Canadian Anaesthetists' Society journal*. 1983;30(2):174-8.



## 10.EKLER

1-Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurul Karar Örneği

2- Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Bilimsel Araştırmalar Değerlendirme Komisyonu Tez Başvuru Değerlendirme Formu





T.C.  
Sağlık Bakanlığı  
Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi  
"Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Karar Defteri"

16.08.2016

Toplantı No: 0034

PROJENİN ADI (Varsa Kodu): Sıçan flep modelinde lokal aneztezik ilaçların gecikmiş kanama oluşumuna etkisinin incelenmesi.

SORUMLU ARAŞTIRMACI : Doç.Dr.Ramazan Erkin ÜNLÜ. Tez Çalışması  
T.C.S.B.Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Plastik Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Kliniği  
(Dr.Mehmet Tapan, Doç.Dr.Ramazan Erkin Ünlü, Dr.Ali Rıza Yıldırım, Dr.Murat İğde, Dr.Hasan Murat Ergani, Dr.Burak Yaşar)

ARAŞTIRMAYI DESTEKLEYEN KURULUŞ(LAR): ----

KARAR:

441.Çalışmanın Protokol, usul, yaklaşım ve yöntem yönünden "ETİK" değerlendirmesinde "UYGUN" "OLDUĞUNA"/"OLMADIĞINA" "OYBİRLİĞİ" / "OYÇOKLUĞU" ile karar verilmiş ve araştırma için belirlenen tüm hayvan, uygulama, tetkik ve girişimlerin bedellerinin araştırma grubunca karşılanması kaydı ile çalışmanın yapılmasına ve Hastanemiz arşiv bilgi ve belgelerinin ve Hayvan Deneyleri Laboratuvarı'nın kullanılmasına "İZİN" "VERİLMİŞTİR" / "VERİLMEMİŞTİR".

Prof.Dr.Uğur KOÇER

Doç.Dr.Yalçın AKAL

Prof.Dr.Ali Pekcan Demiröz

Doç.Dr.Nezih SUNGUR

Ahmet Zeki GÜLER  
(Sivil Toplum Örgütü Üyesi)

Veteriner Hek. Cengiz YALÇIN  
(Raportör ve Kurul Sereteri))

Doç.Dr.Kemal KISMET

Gülcan BAŞEĞMEZ  
(Sivil Üye)

T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI  
TÜRKİYE KAMU HASTANELERİ KURUMU  
Ankara İli I. Bölge Kamu Hastaneleri Birliği Genel Sekreterliği  
Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi  
Bilimsel Araştırmalar Değerlendirme Komisyonu  
Tez Başvuru Değerlendirme Formu

Başvuru Numarası: 1173/2016  
Araştırma Protokolü Adı: Sıçan flep modelinde lokal anestezi ilaçlarının gecikmiş kanama oluşumuna etkisinin incelenmesi  
Sorumlu Araştırmacı: Dr. Mehmet Tapan

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	BELGE ADI	VAR	YOK
		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Klinik eğitim ve idari sorumlusu onaylı ön yazı	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Bilimsel Araştırma Başvuru Formu	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Araştırma protokolü	NA	<input type="checkbox"/>
	İlgili diğer klinikler için birimler onayı	NA	<input type="checkbox"/>
	Hasta ve kontrol grubu için bilgilendirilmiş gönüllü olur formu	NA	<input type="checkbox"/>
	IKU Kılavuzunun okunduğuna dair imzalanmış belge	NA	<input type="checkbox"/>
	Tez çalışması veya tez dışı klinik araştırma bütçe formu	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Hasta Takip Formu	NA	<input type="checkbox"/>
	Helsinki Deklarasyonu'nun imzalanmış kopyası	NA	<input type="checkbox"/>
	Sorumlu araştırmacı ile yardımcı araştırmacıların özgeçmişleri	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

**KARAR BİLGİLERİ** Tarih: 07/09/2016 Karar No: 2016-1173

Hastanemiz Plastik Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Kliniği Asistan Dr. Mehmet Tapan sorumluluğunda yapılması planlanan, yukarıda başvuru bilgileri verilen 1173/2016 no'lu araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler incelenmiştir. Araştırma, Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'na 16/08/2016 tarih ve 0034 toplantı no'lu karar ile etik açıdan onaylanmıştır. Araştırmanın bilimsel açıdan uygulanabilir olduğuna ve ANEAH Bilimsel Araştırmaları Destekleme Fonu'ndan 1.635 TL ile desteklenmesine oy birliğiyle karar verilmiştir.

Prof. Dr. Hürrem BODUR  
(Başkan)

Prof. Dr. Adil ERYILMAZ  
(Başkan yrd.)

Prof. Dr. Ahmet Deniz BELEN  
(Üye)

Prof. Dr. Adem ÖZKARA  
(Üye)

Doç. Dr. Sezer KULAÇOĞLU  
(Üye)

Doç. Dr. Altuğ TUNCEL  
(Üye)