

Lokal anesteziklerin sıçanların eklem kıkırdağına sitotoksik etkisi: Deneysel çalışma

Tahsin BEYZADEOĞLU¹, Gamze TORUN KÖSE², Işın D. EKİNCİ³, Halil BEKLER¹, Cemil YILMAZ⁴

¹Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı, İstanbul;

²Yeditepe Üniversitesi Mühendislik ve Mimarlık Fakültesi, Genetik ve Biyomühendislik Anabilim Dalı, İstanbul;

³Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, İstanbul;

⁴Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, İstanbul

Amaç: Çalışmamızın amacı bupivakain, levobupivakain ve tramadolün eklem kıkırdağı ve kondrositler üzerindeki etkisini in vivo ve in vitro olarak deneysel sıçan modelinde araştırmaktır.

Çalışma planı: 250-300 g ağırlığında 30 adet Sprague Dawley cinsi sıçan randomize olarak 3 gruba ayrıldı. Bupivakain (Grup 1), levobupivakain (Grup 2) ve tramadol (Grup 3) sağ dizlerine, %0.9 serum fizyolojik ise sol dizlerine enjekte edildi. Her gruptan sıçanların 5'inin yaşamı 48. saatte, 5'inki ise 10. günde sonlandırıldı. Örnekler fikse ve dekalsifiye edilerek, hematoksilen&eosin ve toluidin mavisi ile boyandı. Tüm örnekler ICRS osteoartrit ve kıkırdak histopatolojik sınıflama sistemine göre değerlendirildi. Sıçanların eklem kıkırdak hücreleri kültür edilip hücre kültür kaplarına ekildi. Ekilmiş kıkırdak hücre örnekleri (10⁴ hücre/ml) %0.5'lik üç farklı (sırasıyla bupivakain, levobupivakain ve tramadol) anestezik ajan içinde inkübe edildi. Örneklerdeki hücre sayısını ölçmek için, CellTiter 96[®] Nonradioactivity Cell Proliferation (MTS) assay kullanıldı.

Bulgular: Levobupivakain enjekte edilen grupta, 10. gün yaşamları sonlandırılan sıçanlarda, 48. saatte sonlandırılanlara kıyasla istatistiksel olarak belirgin yüksek OARSI derecesi, OA evresi ve skorları bulundu. (p<0.01 [p=0.008]). Her ne kadar örnek sayısı yetersizliğinden dolayı, deneyin bu bölümünde istatistik analiz yapılamamış olsa da; tramadolün sıçan kondrositlerine 30. dakikadan itibaren in vitro olarak sitotoksik olduğu görüldü. Bupivakain ve levobupivakain ile işlem yapılan hücrelerin sayılarında ise 15, 30 ve 60. dakikalarda azalma mevcuttu.

Çıkarımlar: Bupivakainin kondrotoksitesitesi, levobupivakain ve tramalden daha az olsa dahi, bu bulgular, lokal anesteziklerin eklem kıkırdağını ve kondrositleri olumsuz yönde etkileyebileceğini göstermektedir.

Anahtar sözcükler: Bupivakain; eklem kıkırdağı; kondrosit; levobupivakain; tramadol.

Artroskopik diz cerrahisinde ameliyat sonrası ağrı kontrolünde eklem içi anestezik ajan kullanımı yaygındır. Farklı eklem içi anestezik ajan kombinasyonlarının enjeksiyonlarında farklı etkinlikler bildirilmiştir.^[1-7] Tramadol bir analjezik olmasının yanı sıra opioid re-

septörü ilişkisi olmaksızın anestezik etkisi de olan bir ilaçtır. Analjezik açıdan 50 mg eklem içi tramadolün 5 mg eklem içi morfine eşdeğer olduğu gösterilmiştir.^[8] Bupivakain tek başına veya diğer ilaçlarla kombine halde kullanılan bir lokal anesteziiktir.^[9] Levobupivakain

Yazışma adresi: Dr. Tahsin Beyzadeoğlu, Yeditepe Üniversitesi Hastanesi, Devlet Yolu Ankara Cad.

No:102/104, Kozyatağı 34752 İstanbul.

Tel: 0216 - 578 40 54 e-posta: tbeyzade@superonline.com

Başvuru tarihi: 24.01.2011 **Kabul tarihi:** 29.09.2011

©2012 Türk Ortopedi ve Travmatoloji Derneği

Bu yazının çevrimiçi İngilizce versiyonu
www.aott.org.tr adresinde
doi:10.3944/AOTT.2012.2606
Karekod (Quick Response Code):



ise son zamanlarda klinik kullanıma sunulmuştur ve hızla konvansiyonel lokal anesteziğin yerini almaktadır.^[10]

Günübirlik cerrahide ameliyat sonrası dönemde konfor amaçlı eklem içi lokal anesteziğin enjeksiyonu, prospektüs endikasyonu dışı kullanım olduğu rapor edildiği halde uygulanmaktadır. Bununla birlikte, bu ilaçların eklem kıkırdağı üzerine olan yan etkileri bazı yan etki bildirimlerine rağmen klinisyenler tarafından ihmal edilmektedir.

Biz bu çalışmada bupivakain, levobupivakain, tramadolün deneysel sıçan modellerinin eklem kıkırdağı ve kondrositleri üzerine olan in vivo ve in vitro etkilerini değerlendirdik ve karşılaştırdık.

Gereç ve yöntem

Bu çalışmanın onamı, belirlenmiş hayvan bakım protokolleri ve kurumsal kılavuzları uyarınca, İstanbul Üniversitesi Hayvan Araştırma Komitesi'nden alınmıştır. Araştırma in vivo ve in vitro olmak üzere iki bölüm halinde gerçekleştirilmiştir.

230-300 g arası otuz adet yetişkin Sprague Dawley sıçanı 3 gruba randomize olarak dağıtıldı ve 6-8 mg/kg intramusküler ketamin kullanılarak anestezi verildi. Bupivakain (Grup 1) (%0.25 ml), (Marcaine Spinal Heavy %0.5; AstraZeneca, İstanbul, Türkiye); levobupivakain (Grup 2) (%0.25 ml), (Chirocaine® %0.5; Nycomed Pharma AS, Elverum Norveç) ve tramadol (Grup 3) (%0.25 ml), (Contramal %0.5; Grünenthal GmbH, Aachen, Almanya) aseptik koşullar altında sağ diz eklem içlerine ve 0.25 ml %0.9 serum fizyolojik sol diz eklem içlerine enjekte edildi. Daha sonra hayvanlar, uyanmalarına izin verilerek, herhangi bir hareket kısıtlaması olmaksızın kafeslerine konuldu. Her gruptan 48. saatte, 5. ve 10. günde 5 sıçan ölümcül dozda fenobarbital enjeksiyonu ile kurban edildi. Diz eklemleri rezeke edildi.

Örnekler nötral tuz-tamponlu formalin fiksatif (%10 formaline fixative; Bio-Optica Milano SpA, Milan, İtalya) içinde fikse edildi. Fiksasyon sonrası dekalifikasyon 6 gün boyunca oda sıcaklığındaki Shandon TBD-2 doku dekalifikasyon solüsyonu (Thermo Fisher Scientific, Waltham, MA, ABD) içinde yapıldı. Dekalifikasyonu takiben dokular musluk suyunda durulandı ve Shandon Excelsior doku işleyici (Thermo Fisher Scientific, Waltham, MA, ABD) içinde rutin doku işlemeye tabi tutuldu. Parafine gömülü dokulardan 0.4 µm kalınlığında kesitler hazırlandı. Slaytlar hematoksilin ve eosin (H&E) ve Toluidin mavisi (Toluidin blue, ready-to-use kit; Bio-Optica Milano SpA, Milan, İtalya) ile boyandı.

Bütün slaytlar aynı patolog tarafından hangi ekleme hangi enjeksiyon yapıldığı bilinmeksizin kör olarak incelendi. Bütün örnekler International Cartilage Repair Society'nin osteoartrit ve kıkırdak histopatolojisi derecelendirme ve evreleme sistemi önerilerine göre enflamasyon varlığına ve osteoartrit derece (OARSI 0-6 dereceleri), osteoartrit evre (OA 0-4 evreleri) ve osteoartrit skorlamasına (OA skorlama [OARSI derecesi] x [OA evresi]) göre histopatolojik olarak değerlendirildi.^[11] Bu sistem eklem kıkırdağı değişimlerinin ciddiyetine göre 6 derece ve 4 evreye bölünmüştür. Buna göre 4 majör evre şu şekildedir: (Evre 0) Osteoartrit aktivite yok; (Evre 1) Eklem yüzeyinin %10'undan azı etkilenmiş; (Evre 2) Eklem yüzeyinin %10-25'i etkilenmiş; (Evre 3) Eklem yüzeyinin %25-50' si etkilenmiş; ve (Evre 4) Eklem yüzeyinin %50'sinden fazlası etkilenmiş.

Eklem kıkırdak hücreleri 6-8 haftalık Sprague Dawley sıçanlarının dizlerinden elde edildi ve içinde %10 FCS, 100 ünite/ml penislin ve streptomisinli RPMI-1640 içeren T-25 flasklarında kültürü yapıldı. Hücreler CO₂ inkübatörde 37 °C'de inkübe edildi.

Hücreler kültür kabını kapladıktan sonra 625 µg/ml tripsin-EDTA solüsyonu kullanılarak enzimatik olarak flasktan kaldırıldı. Hücreler, 2000 rpm'de 5 dakika santrifüj ile konsantre edildi ve 3 ml RPMI-1640 (%10 FCS, 100 ünite/ml penislin ve streptomisin) içine tekrar süspanse edildi. Bir adet 24 kuyucuklu hücre kültür kabına, kuyucuk başına her biri 10⁴ hücre içeren 25 µl'lik hücre süspanسیون örnekleri ekildi. 2 saat boyunca hücrelerin örneklerin yüzeyine tutunması için herhangi bir işlem yapılmadan inkübatörde bırakıldı. Daha sonra her kuyucuğa 1 ml besiyeri eklendi ve 37 °C'deki CO₂ inkübatörde 1 gün boyunca inkübe edildi.

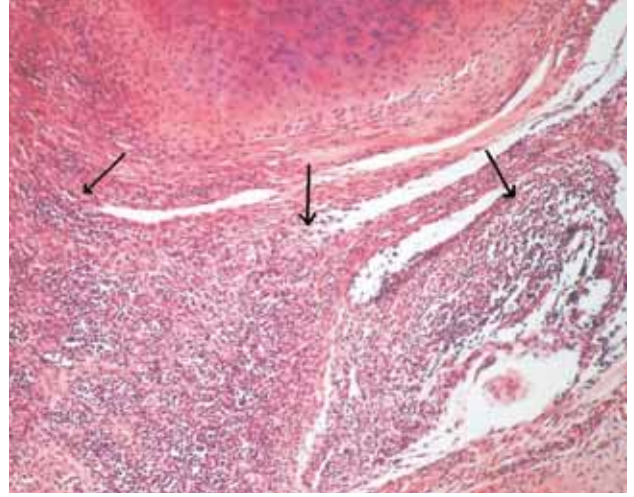
Üç zaman noktası (15, 30 ve 60 dakika) boyunca, hücreler farklı anestezi ajanları (%0.5); bupivakain, levobupivakain ve tramadol içinde ayrı ayrı inkübe edildi. Daha sonra hücreler bir defa PBS ile yıkandı ve üzerlerine kondrosit besiyeri kondu.

Anestezi ajanları işlem sonrası, kıkırdak hücreleri (10⁴ hücre/kuyucuk) CO₂ inkübatörde 37 °C'de 24 saat süresince inkübe edildi. Örneklerdeki hücre yoğunluğunu saptamak için CellTiter 96® Non-Radioactive Cell Proliferation (MTS) analizi kullanıldı. Herbir kuyucuktaki hücreler üzerine MTS/PMS solüsyonu (100 µl) eklendi ve CO₂ inkübatörde 37 °C'de 135 dakika inkübe edildi. Abzorbans 490 nm'de Elisa Tabla Okuyucu (ELx800 Absorbance Microplate Reader; BioTek US, Winooski, VT, ABD) ile saptandı. Deneylerin üç defa uygulanmasına karşın, yetersiz örnek sayıları nedeniyle istatistiksel analiz yapılmadı.

Histopatolojik sonuçlar Windows tabanlı SPSS v10.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, ABD) programı kullanılarak Mann-Whitney U ve Wilcoxon rank testleri ile analiz edildi; $p < 0.05$ değeri anlamlı kabul edildi.

Bulgular

OARSI derecelendirme ve evreleme sistemine göre histopatolojik bulgular Tablo 1, 2 ve 3'te ayrı ayrı özetlenmiştir. Tramadol enjekte edilen grupta 48 saat sonunda bir eklemde kıkırdak hipertrofisi ve apse formasyonu ile aktif kronik enflamasyon tespit edildi (Şekil 1). Kırk sekiz saat sonunda ek bir patolojik bulgu gözlenmedi ve tramadol enjekte edilen grupla kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmedi ($p > 0.05$). Tramadol enjeksiyonundan 10 gün sonra 5 olgudan 3'ünde, sırasıyla; bir olguda hücresel çoğalma, diğer olguda fokal vertikal fissürler ve kıkırdak hipertrofisi, son olguda ise kıkırdak matrikste yüzeysel zonda fokal devamsızlıklar görüldü. Kontrol grubundaki olguların birinde eklem yüzeyinin %10'unda fokal vertikal



Şekil 1. Tramadol enjekte edilmiş 2 numaralı sıçanın sağ dizisi. Tramadol enjekte edilmiş sahada 48. saatte kıkırdak hipertrofisi, ve apse formasyonu ile aktif kronik enflamasyon tespit edildi. Kronik enflamasyon sahaları okların altındaki alanda görülmektedir (H-E x100). [Bu şekil, derginin www.aott.org.tr adresindeki çevrimiçi versiyonunda renkli görülebilir]

Tablo 1. Tramadol enjekte edilen grup örneklerinde histopatolojik bulgular.

Süre ve grup	Örnek no.	OARSI derecesi	Derece leri not	OA evresi*	OA skoru	Ort. OARSI derecesi/SS	Ort. OA evresi*/SS	Ort. OA skoru/SS	
Enjeksiyondan sonraki 48. saat	Tramadol enjekte edilen grup	1	0	Normal	0	0			
		2	1	Kıkırdak hipertrofisi ve apse formasyonu ile aktif kronik enflamasyon	4	4	0.20/0.45	0.80/1.79	0.80/1.79
		3	0	Normal	0	0			
		4	0	Normal	0	0			
		5	0	Normal	0	0			
	Tramadol kontrol grubu	1	0	Normal	0	0			
		2	0	Normal	0	0			
		3	0	Normal	0	0	0/0	0/0	0/0
		4	0	Normal	0	0			
		5	0	Normal	0	0			
Enjeksiyondan sonraki 10. gün	Tramadol enjekte edilen grup	1	1	Yüzey intakt, hücresel çoğalma mevcut	1	1			
		2	3	Fokal vertikal fissürler ve kıkırdak hipertrofisi	1	3			
		3	2	Kıkırdak matriksi yüzeyinde devamsızlık gösteren fokal alan	1	2	1.20/ 1.30	0.60/0.55	1.20/1.30
		4	0	Normal	0	0			
		5	0	Normal	0	0			
	Tramadol kontrol grubu	1	0	Normal	0	0			
		2	0	Normal	0	0			
		3	3	Fokal vertikal fissürler	1	3	0.60/ 1.34	0.20/0.45	0.60/1.34
		4	0	Normal	0	0			
		5	0	Normal	0	0			

*0: Osteoartrit aktivite yok; 1: %10'dan az eklem yüzeyi etkilenmiş; 2: %10-25 eklem yüzeyi etkilenmiş; 3: %25-50 eklem yüzeyi etkilenmiş; 4: %50'den fazla eklem yüzeyi etkilenmiş; SS: Standart sapma

fissürler görüldü. Bu histopatolojik bulgular enjeksiyondan 10 gün sonra tramadol enjekte edilen grupla kontrol grupları OARSI derecesi, OA evresi ve OA skoru açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0.05$). Aynı şekilde, 48 saat sonunda tramadol enjekte edilen grubun OARSI derecesi, OA evresi ve OA skoru, 10 gün sonunda tramadol enjekte edilen grupla karşılaştırıldığında anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0.05$). Kırk sekiz saat sonunda bupivakain ve levobupivakain enjekte edilmiş gruplarda ve kontrol gruplarında patolojik bulgu gözlenmedi (Şekil 2). Bupivakain enjeksiyonundan 10 gün sonra örneklerin 3'ünde yüzeysel abrazyon tespit edildi (Şekil 3), fakat bulgular istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0.05$). OARSI derecesi, OA evresi ve OA skoru açısından değerlendirildiğinde 48. saat ve 10. günün sonunda kontrol grupları ile bupivakain enjekte edilmiş olan gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p>0.05$, $p>0.05$). OARSI derecesi, OA evresi ve OA skoru açısından değerlendirildiğinde 48 saat sonunda kontrol grupları ile levobupivakain enjekte edilen grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p>0.05$). Levobupivakain enjeksiyonundan 10 gün son-

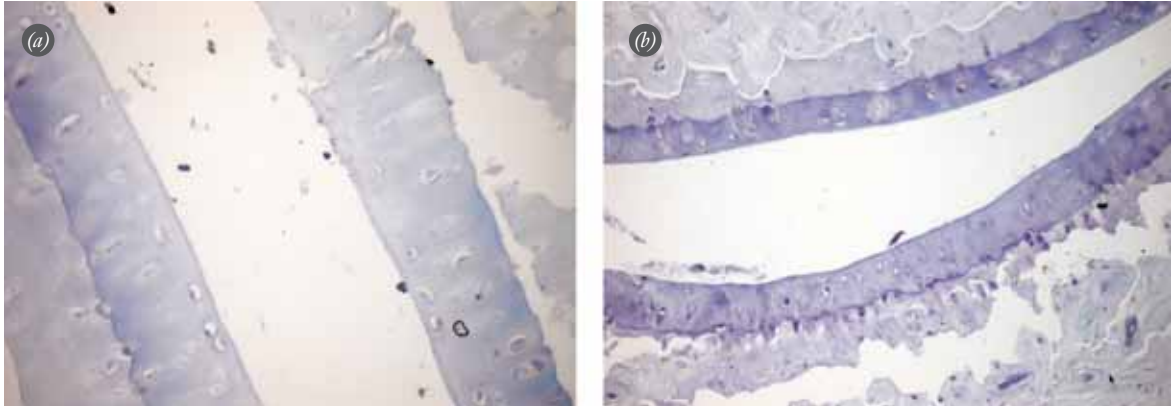
ra örneklerin 4'ünde yüzeysel abrazyon ve/veya yüzeysel fissürler gözlendi (Şekil 4). OARSI derecesi, OA evresi ve OA skoru açısından değerlendirildiğinde 10 gün sonunda kontrol grupları ile levobupivakain enjekte edilen grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p>0.05$). Ancak, OARSI derecesi, OA evresi ve OA skoru açısından değerlendirildiğinde levobupivakain enjeksiyonunu takiben 10. günün sonunda ve levobupivakain enjeksiyonunu takiben 48 saat sonunda karşılaştırılan gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu görüldü ($p<0.01$ [$p=0.008$]). Subkondral kemik hasarını gösteren 5. ve 6. dereceler örneklerin hiçbirinde tespit gözlenmedi.

Ayrı ayrı 15, 30 ve 60 dakikalık inkübasyon periyodlarının sonunda bupivakain, levobupivakain ve tramadol gibi farklı anestezi ajanlarıyla işlem gördükten sonra TCP'de kültüre edilmiş sıçan kondrositlerinin gelişimi MTS tetkiki ile ölçüldü. MTS sonucunda, %0.5 tramadole in vitro maruz kalmanın, 30 dakika sonunda sıçan kondrositlerine sitotoksik etki yaptığı görüldü (Şekil 5). Ayrıca bupivakain ve levobupivakain içeren kuyucuklarda 15, 30 ve 60 dakikalık süreç sonrasında hücre sayılarında düşüş olduğu görüldü.

Tablo 2. Bupivakain enjekte edilen grup örneklerinde histopatolojik bulgular.

Süre ve grup	Örnek no.	OARSI derecesi	Derece ileri not	OA evresi*	OA skoru	Ort. OARSI derecesi/SS	Ort. OA evresi*/SS	Ort. OA skoru/SS	
Enjeksiyondan sonraki 48. saat	Bupivakain enjekte edilen grup	1	0	Normal	0	0			
		2	0	Normal	0	0			
		3	0	Normal	0	0	0/0	0/0	0/0
		4	0	Normal	0	0			
		5	0	Normal	0	0			
	Bupivakain kontrol grubu	1	0	Normal	0	0			
		2	0	Normal	0	0			
		3	0	Normal	0	0	0/0	0/0	0/0
		4	0	Normal	0	0			
		5	0	Normal	0	0			
Enjeksiyondan sonraki 10. gün	Bupivakain enjekte edilen grup	1	0	Normal					
		2	1	Fokal yüzeysel abrazyon	1	1			
		3	0	Normal	0	0	0.60/0.55	1.20/1.30	1.20/1.30
		4	1	Yüzeysel abrazyon	3	3			
		5	1	Yüzeysel abrazyon	2	2			
	Bupivakain kontrol grubu	1	0	Normal	0	0			
		2	0	Normal	0	0			
		3	1	Yüzeysel abrazyon	1	1	0.20/0.45	0.20/0.45	0.20/0.45
		4	0	Normal	0	0			
		5	0	Normal	0	0			

*0: Osteoartrit aktivite yok; 1: %10'dan az eklem yüzeyi etkilenmiş; 2: %10-25 eklem yüzeyi etkilenmiş; 3: %25-50 eklem yüzeyi etkilenmiş; 4: %50'den fazla eklem yüzeyi etkilenmiş; SS: Standart sapma



Şekil 2. (a) Bupivakain enjekte edilmiş 1 numaralı sıçanın sol dizi (toluidin mavisi x200). (b) Bupivakain enjekte edilmiş 1 numaralı sıçanın sağ dizi. Bupivakain enjekte edilmiş sahada 48 saat sonra kontrol tarafıyla (sol diz) karşılaştırıldığında herhangi bir patoloji görülmemekte (toluidin mavisi x100). [Bu şekil, derginin www.aott.org.tr adresindeki çevrimiçi versiyonunda renkli görülebilir]

Tartışma

Bupivakainin kas-iskelet, özellikle de eklem kıkırdağı üzerinde yan etkileri olduğunu gösteren birkaç çalışma bulunmaktadır. Bununla beraber, henüz kimse levobupivakain ve tramadolün eklem kıkırdağı üzerine olan etkilerini incelememiş ve rapor etmemiştir. Ayrıca, adı geçen bu 3 ilacın etkilerini in vivo ve in vitro olarak karşılaştıran herhangi bir makale de saptanmamıştır.

vakain ve tramadolün eklem kıkırdağı üzerine olan etkilerini incelememiş ve rapor etmemiştir. Ayrıca, adı geçen bu 3 ilacın etkilerini in vivo ve in vitro olarak karşılaştıran herhangi bir makale de saptanmamıştır.

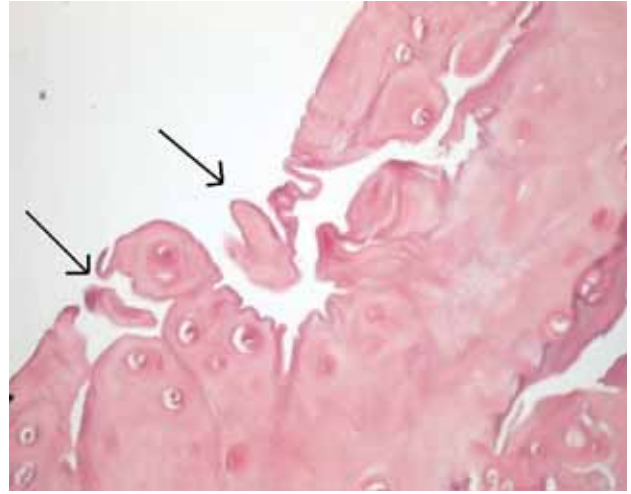
Tablo 3. Levobupivakain enjekte edilen grup örneklerinde histopatolojik bulgular.

Süre ve grup	Örnek no.	OARSI derecesi	Derece ileri not	OA evresi*	OA skoru	Ort. OARSI derecesi/SS	Ort. OA evresi*/SS	Ort. OA skoru/SS	
Enjeksiyondan sonraki 48. saat	1	0	Normal	0	0				
	Levobupivakain enjekte edilen grup	2	0	Normal	0	0			
		3	0	Normal	0	0	0/0	0/0	0/0
		4	0	Normal	0	0			
		5	0	Normal	0	0			
		1	0	Normal	0	0			
	Levobupivakain kontrol grubu	2	0	Normal	0	0			
		3	0	Normal	0	0	0/0	0/0	0/0
		4	0	Normal	0	0			
		5	0	Normal	0	0			
Enjeksiyondan sonraki 10. gün		1	3	Vertikal fissürler	1	3			
	2	1	Fokal yüzeysel abrazyon	1	1				
	Levobupivakain enjekte edilen grup	3	1	Fokal yüzeysel abrazyon	1	1	1.40/0.89	1.20/0.45	1.60/0.89
		4	1	Yüzeysel abrazyon	1	1			
		5	1	Yüzeysel fissürler ve yüzeysel abrazyon	2	2			
	Levobupivakain kontrol grubu	1	0	Normal	0	0			
		2	0	Normal	0	0			
		3	1	Fokal yüzeysel abrazyon	1	1	1.20/1.64	0.40/0.55	0.55/1.64
		4	3	Vertikal fissürler	1	3			
		5	3	Vertikal fissürler	1	3			

*0: Osteoartrit aktivite yok; 1: %10'dan az eklem yüzeyi etkilenmiş; 2: %10-25 eklem yüzeyi etkilenmiş; 3: %25-50 eklem yüzeyi etkilenmiş; 4: %50'den fazla eklem yüzeyi etkilenmiş; SS: Standart sapma



Şekil 3. Bupivakain enjekte edilmiş 5 numaralı sıçanın sağ dizi. Bupivakain enjeksiyonundan 10 gün sonra yüzeysel abrazyon tespit edildi. Bulgu OARSI Derece 1 olarak değerlendirildi. Şekildeki oklar yüzeysel abrazyona işaret etmekte (H&E x100). [Bu şekil, derginin www.aott.org.tr adresindeki çevrimiçi versiyonunda renkli görülebilir]



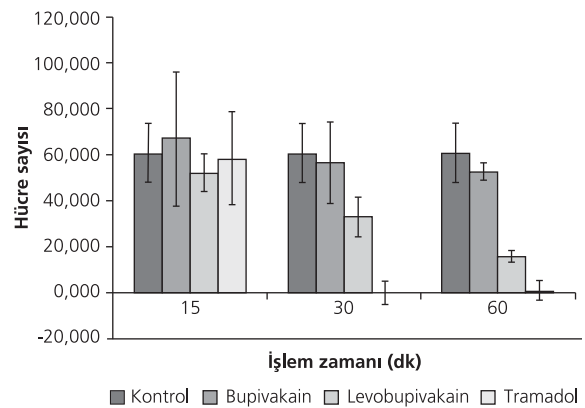
Şekil 4. Levobupivakain enjekte edilmiş 5 numaralı sıçanın sağ dizi. Levobupivakain enjeksiyonundan 10 gün sonra eklem yüzeyinde yüzeysel fissürler tespit edildi. Bulgu OARSI Derece 1 olarak değerlendirildi. Şekildeki oklar yüzeysel fissürleri göstermekte (H&E x200). [Bu şekil, derginin www.aott.org.tr adresindeki çevrimiçi versiyonunda renkli görülebilir]

Tavşanlar üzerinde yapılan bir *in vivo* eklem içi bupivakain ve neostigmin çalışmasında, Doğan ve ark. her iki ajanın da enflamatuvar hücre infiltrasyonu, hipertrofi ve sinovyal membran hiperplazisi ile %0.5'lik bupivakainin 10. günde daha fazla eklem kıkırdığı enflamasyonu gibi histopatolojik değişikliklere yol açtığı sonucuna varmıştır.^[12] Ayrıca Gomoll ve ark. da, tavşan omuzlarına epinefrinli veya epinefrinsiz bupivakain infüzyonunun belirgin histopatolojik ve fonksiyonel değişiklikler ortaya çıkardığını göstermişler,^[13] yine aynı yazarlar eklem içi bupivakain infüzyonunun 3 ay sonra kıkırdak fonksiyonunda herhangi bir kalıcı sorun bildirmemiştir.^[14] Bizim çalışmamızda ana tahrip edici etkiler histopatolojik olarak tramadol ile görülmesine rağmen; OARSI derecesi, OA evresi ve OA skoru açısından değerlendirildiğinde sadece levobupivakain enjeksiyonunu takiben 10 günün sonunda ve levobupivakain enjeksiyonunu takiben 48 saat sonunda karşılaştırılan gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu görülmüştür ($p<0.01$ [$p=0.008$]).

Chu ve arkadaşları da %0.5 bupivakainin *in vitro* olarak öküz eklem kondrositleri üzerine toksik etki yaptığını göstermişlerdir.^[15] İstatistiksel bir analiz olmamasına rağmen bizim *in vitro* çalışmamız da bu bulguları desteklemektedir. Bupivakain ve levobupivakain uygulamalarında 15, 30 ve 60 dakikalık maruz kalma sonrasında hücre sayılarında düşme görülmüştür. Bupivakain uygulanan hücrelerdeki hücre sayısı düşüşü levobupivakain uygulananlara göre daha az olmuştur. Diğer yandan 30 dakikalık maruz kalma sonunda tramadol tüm hücreleri

tahrip etmiştir. Bu çalışma *in vivo* ve *in vitro* içeriklerinden dolayı, daha önce *in vivo* ya da *in vitro* olarak ayrı ayrı ele alınmış olan bupivakainin kondrotoksik etkilerini gösterir çalışmaların bir sağlaması niteliğindedir.

Çalışmamızın zayıf noktası hayvan modeli üzerinde yapılmış olmasıdır. İnsan ve sıçan kıkırdaklarının hassasiyetleri farklı olabileceğinden, alınacak sonuçlar da farklı olabilir. Diğer yandan Hansen ve ark., artroskopi sonrası epinefrinli bupivakain infüzyonu amaçlı kullanılan ağrı pompası kateterlerinin omuz eklemine kondrolize neden olduğunu rapor etmiştir.^[16] Onların klinik bulguları bu çalışmayı desteklemektedir. Bununla birlikte, ça-



Şekil 5. Üç farklı anestezi ajanının (bupivakain, levobupivakain ve tramadol) kıkırdak hücre çoğalması üzerindeki etkisinin MTS ile incelenmesi.

lışamamız bupivakainin in vitro hücre gelişimi ve in vivo histopatolojik etki açısından diğer iki anesteziğe ajana göre daha iyi sonuçlar verdiğini göstermiştir.

Yakın zamanda Baker ve ark. lokal anesteziğe magnezyum eklemenin artiküler kondrositler üzerine olan toksik etkilerini azalttığını göstermiştir.^[17] Bu rapor artroskopi sonrası daha az invaziv olan lokal anestetik kullanımına ek özen gösterilmesi gerektiğini desteklemektedir.

Evvelce yaptığımız randomize bir çalışmada, farklı lokal anesteziğin kombinasyonlarıyla eklem içi ve perikapsüler enjeksiyonları karşılaştırmıştık.^[1] Halihazırda lokal anesteziğin eklem içine absorbe edilmişleri tam saptanamamışsa da, perikapsüler insizyonel enjeksiyonlar eklem kıkırdağına uygulanan ilaçların istenmeyen etkilerini azaltmak için göz önünde bulundurulmalıdır.

Çalışmamızın diğer bir zayıf noktası da, diğer çalışmalara benzer şekilde, lokal anesteziğin eklem dokusundaki (örn. eklem kıkırdağı) emiliminin gösterilmemesi ve tanımlanmamış olmasıdır. Anesteziğin perikapsüler ya da eklem içi olarak enjeksiyonlarında emilimini (örn. işaretli bileşimin in situ iyileşme/görüntülenmesi ile vs.) gösterebilecek yeni bir çalışmanın literatüre önemli bir katkısı olacaktır.

Artroskopi sonrası ağrı kontrolü için sık kullanılan 3 anesteziğin eklem kıkırdağı üzerinde yıkıcı etkileri bulunmakta, özellikle in vitro deneysel modellerde tramadolün üçü arasında en kötüsü olduğu görülmektedir. Bupivakainin kondrotoksitesi levobupivakain ve tramadole göre daha az olmasına rağmen mevcut bulgular lokal anesteziğin eklem kıkırdağı ve kondrositler üzerine negatif etkileri olduğunu göstermektedir. Kondrosit kaybı kondrozis ve osteoartroz gelişimi ile ilişkili olduğundan,^[18] ortopedik cerrahların artroskopik prosedürlerden sonra eklem içi ilaç kullanımı ile ağrı kontrolü tercihlerinde daha dikkatli olmaları gerekmektedir.

Çıkar Örtüşmesi: Çıkar örtüşmesi bulunmadığı belirtilmiştir.

Kaynaklar

1. Beyzadeoğlu T, Yılmaz C, Bekler H, Gökçe A, Sayın MM. Intraarticular tramadol plus pericapsular incisional bupivacaine provides better analgesia than intraarticular plus pericapsular incisional bupivacaine after outpatient arthroscopic partial meniscectomy. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 2007;15:564-8.
2. Goodwin RC, Amjadi F, Parker RD. Short-term analgesic effects of intra-articular injections after knee arthroscopy. *Arthroscopy* 2005;21:307-12.
3. Kirdemir P, Marsan A, Gogus N, Tabak Y, Tekin M. Comparison between the analgesic effects of intraarticular neostigmine, tramadol and tenoxicam. [Article in Turkish] *Acta Orthop Traumatol Turc* 2001;35:358-62.
4. Marret E, Gentili M, Bonnet MP, Bonnet F. Intra-articular ropivacaine 0.75% and bupivacaine 0.50% for analgesia after arthroscopic knee surgery: a randomized prospective study. *Arthroscopy* 2005;21:313-6.
5. Rasmussen S, Lorentzen JS, Larsen AS, Thomsen ST, Kehlet H. Combined intra-articular glucocorticoid, bupivacaine and morphine reduces pain and convalescence after diagnostic knee arthroscopy. *Acta Orthop Scand* 2002;73: 175-8.
6. Talu GK, Özyalçın S, Koltka K, Ertürk E, Akinci O, Aşık M, et al. Comparison of efficacy of intraarticular application of tenoxicam, bupivacaine and tenoxicam: bupivacaine combination in arthroscopic knee surgery. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 2002;10:355-60.
7. Uysalel A, Keçik Y, Kirdemir P, Sayın M, Binnet M. Comparison of intraarticular bupivacaine with the addition of morphine or fentanyl for analgesia after arthroscopic surgery. *Arthroscopy* 1995;11:660-3.
8. Akinci SB, Sarıcaoğlu F, Atay OA, Doral MN, Kanbak M. Analgesic effect of intra-articular tramadol compared with morphine after arthroscopic knee surgery. *Arthroscopy* 2005; 21:1060-5.
9. Allen GC, St Amand MA, Lui AC, Johnson DH, Lindsay MP. Postarthroscopy analgesia with intraarticular bupivacaine/morphine. A randomized clinical trial. *Anesthesiology* 1993;79:475-80.
10. Jacobson E, Assareh H, Cannerfelt R, Anderson RE, Jakobsson JG. The postoperative analgesic effects of intra-articular levobupivacaine in elective day-case arthroscopy of the knee: a prospective, randomized, double-blind clinical study. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 2006;14:120-4.
11. Pritzker KP, Gay S, Jimenez SA, Ostergaard K, Pelletier JP, Revell PA, Salter D, van den Berg WB. Osteoarthritis cartilage histopathology: grading and staging. *Osteoarthritis Cartilage* 2006;14:13-29.
12. Dogan N, Erdem AF, Erman Z, Kizilkaya M. The effects of bupivacaine and neostigmine on articular cartilage and synovium in the rabbit knee joint. *J Int Med Res* 2004;32:513-9.
13. Gomoll AH, Kang RW, Williams JM, Bach BR, Cole BJ. Chondrolysis after continuous intra-articular bupivacaine infusion: an experimental model investigating chondrotoxicity in the rabbit shoulder. *Arthroscopy* 2006;22:813-9.
14. Gomoll AH, Yanke AB, Kang RW, Chubinskaya S, Williams JM, Bach BR, et al. Long-term effects of bupivacaine on cartilage in a rabbit shoulder model. *Am J Sports Med* 2009;37:72-7.
15. Chu CR, Izzo NJ, Papas NE, Fu FH. In vitro exposure to 0.5% bupivacaine is cytotoxic to bovine articular chondrocytes. *Arthroscopy* 2006;22:693-9.
16. Hansen BP, Beck CL, Beck EP, Townsley RW. Postarthroscopic glenohumeral chondrolysis. *Am J Sports Med* 2007;35:1628-34.
17. Baker JF, Byrne DP, Walsh PM, Mulhall KJ. Human chondrocyte viability after treatment with local anesthetic and/or magnesium: results from an in vitro study. *Arthroscopy* 2011; 27:213-7.
18. Goldring MB. The role of the chondrocyte in osteoarthritis. *Arthritis Rheum* 2000;43:1916-26.