

ADRENALİN VE OCTAPRESSİN İÇEREN FARKLI İKİ LOKAL ANESTEZİK MADDENİN AĞIZ MUKOZASINDAKİ LOKAL KAN AKIMINA ETKİLERİNİN VE ETKİ SÜRELERİNİN İNCELENMESİ

Necla Timoçin* Seher Ünal** Serhat Yalçın*** Recai Aktay****
Ayşe Mudun** Sema Cantez*****

Yayın kuruluna teslim tarihi: 7. 4. 1193

ÖZET

Vazokonstriktör maddeler bir yandan derin bir anestezi ve hemostaz sağlarken diğer yandan ilaçların emilimini geciktirerek toksisitelerinin azaltılmasına yardımcı olurlar. Bu çalışmada günümüzde en sık kullandığımız vazokonstriktör maddelerden olan adrenalin ve octapressinin etki süreleri ve lokal kan akımına olan etkileri deneysel olarak izotop klirensi tekniği ile incelenmiştir. Adrenalinli ve octapressinli lokal anestetik maddelerin kontrol grubu ile karşılaştırılmasında, kontrol grubuna göre ileri derecede anlamlı farklılıklar saptanmıştır. Her iki maddenin birbirleri ile olan karşılaştırılmasında ise istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilememiştir.

Anahtar sözcükler : Vazokonstriktör, etki süresi, lokal kan akımı, izotop klirens tekniği.

ABSTRACT

Vasoconstrictive materials not only provide deep anesthesia and hemostasis, they also retard the absorption of the reapeutics and help reduce their toxicity. In this study two different vasoconstrictive material adrenaline and octapressin which are widely used in dentistry have been evaluated experimentally in period with the aid of isotope clearance technique. The comparison of adrenaline and octapressin containing local anesthetic group with the control group indicate highly significant differences. On the other hand, the comparison of adrenaline and octapressin groups unyield significant values in the statistical evaluation.

Key words : Vasoconstrictors, local blood flow, time of effect, isotope clearance technique.

GİRİŞ

Adrenalin ve octapressin (felypressin) günümüz diş hekimliğinde en sık kullanılan vazokonstriktör maddelerdendir. Vazokonstriktörler derin bir anestezi ile iyi bir hemostaz sağlarken hem lokal anestetik maddelerin absorpsiyon hızını azaltarak toksisitenin azaltılmasına hem de anestezi süresinin uzatılmasına yardımcı olurlar. Birçok hastada güvenle kullanılabilen bu maddeler kalp, diyabet, astma, feokromasitoma, hipertiroid ve sülfid allerjisi ile Mono Amino Oksidaz (MAO) inhibitörleri, trisiklik antidepresan ve fenoti-

yazin gibi ilaçları devamlı kullanan hastalarda kullanılmaları halinde bazı sistemik komplikasyonlara neden olabilmektedirler (2,8,13,17,18).

Bu çalışmanın amacı diş hekimliğinde çok sık kullandığımız adrenalin (adrenalinli lokal anestetik, ALA) ve octapressin (octapressinli lokal anestetik, OLA) içeren farklı iki lokal anestetik maddenin ağız mukozasındaki lokal kan akımına etkileri, etki süreleri ve bu iki lokal anesteziğin etkilerinin birbirleri ile karşılaştırılmasını deneysel olarak izotop klirensi tekniği ile araştırmaktır.

* Prof. Dr. İ. Ü. Diş Hekimliği Fakültesi, Ağız, Diş Çene Hastalıkları ve Cerrahisi A. D.

** Yrd. Doç. Dr. İ. Ü. Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp A.D.

*** Doç. Dr. İ. Ü. Diş Hekimliği Fakültesi, Ağız Diş Çene Hastalıkları ve Cerrahisi A.D.

**** Dr. İ. Ü. Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp A.D.

***** Prof. Dr. İ. Ü. Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp A.D.

MATERYAL VE METOD

Bu araştırma İ.Ü. Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Anabilim Dalında 24'ü erkek 21'i dişi toplam 45 adet yaklaşık 200 ± 20 g ağırlığında Wistar Albino cinsi sıçan üzerinde yapıldı.

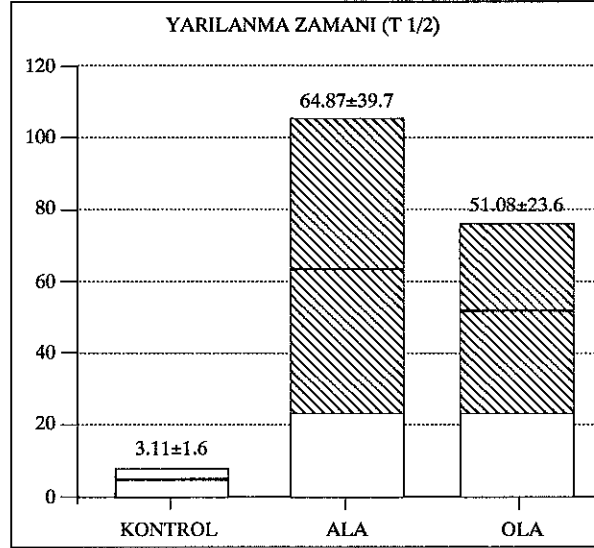
Çalışmamız için lokal anestetik madde olarak 0.012 mg/ml adrenalin ve % 4'lük articain HCL içeren Ultracain DS forte (Hoechst) (ALA) ve 0.54 mg/ml octopressin (felypressin) ve % 3'lük prilocine HCL içeren Citanest Octapressin (Eczacıbaşı) (OLA) seçildi. Kontrol grubu 13 sıçan oluştururken, çalışma grubunu Adrenalinli (ALA) ve Octopressinli lokal anestetiklerin (OLA) uygulanabilmesi için 16 adetlik iki ayrı sıçan grubu oluşturuldu. Tüm sıçanlar aynı oda ısısı altında en az bir saat bekletildikten sonra 25-30 mg/kg olacak şekilde 1/20 oranında serum fizyolojik ile sulandırılmış sodyum tiyopental intraperitoneal olarak enjekte edilerek uyutuldu. Daha sonra sert bir zemin üzerine sırt üstü yatırılarak bir plaster yardımı ile sabitlendiler. Serum fizyolojik ile beraber radyoaktif madde olarak $^{50}\text{U}\text{Ci}$ (mikro curie) Teknesyum Perteknetat ($\text{Tc } 99\text{m } \text{O}_4$) 0.05 ila 0.1 ml hacimde hazırlanıp kontrol grubunda serum fizyolojik ile çalışma grubunda ise lokal anestetik maddelerin biri ile toplam 0.2ml olacak şekilde sulandırılarak bir tüberkülin iğnesi yardımıyla çevre dokulara bulaşmayacak şekilde sıçanların sağ yanak submukozasına enjekte edildi. Hayvanlar enjeksiyonlarından hemen sonra Siemens Orbiter gamma kamera altına alındı. Birer dakikalık 35 görüntü dinamik olarak bilgisayara kaydedildi. Bilgisayardan elde edilen görüntüler üst üste toplanarak yanak mukozasından ilgi alanları çizildi ve zaman aktivite eğrileri çıkartıldı. Bu eğrilerden aktivitenin yarılanma zamanı ($T_{1/2}$) ile eğrilerin eğimi hesaplanarak ilaçların lokal kan akımına etkileri ve etki süreleri araştırıldı. İstatiksel bulgular student-t testi ile hesaplandı.

BULGULAR

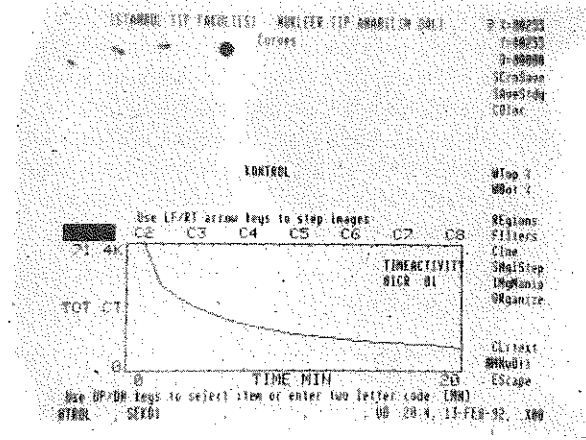
Kontrol grubunda yarılanma zamanı 3.13 ± 1.6 dk iken ALA grubunda yarılanma zamanı 64.87 ± 39 dk, OLA grubunda ise 51.87 ± 23 dk olarak tespit edildi.

Eğrilerin eğimi karşılaştırıldığında, kontrol grubunda 6230 ± 1295 , ALA grubunda 2344 ± 981 ve OLA grubunda ise 3465 ± 1011 olarak saptandı. Kontrol grubu ile ALA ve OLA grupları arasındaki yarılanma zamanı arasında istatiksel olarak ileri derecede anlamlı farklılıklar oluştu ($p < 0.001$). Fakat ALA ve OLA grupları arasındaki yarılanma zamanları arasında istatiksel açıdan bir fark tespit edilemedi.

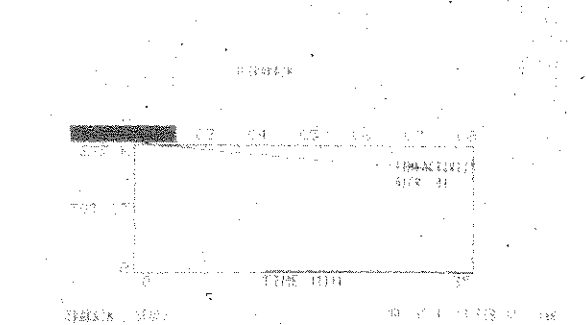
Grafik 1.



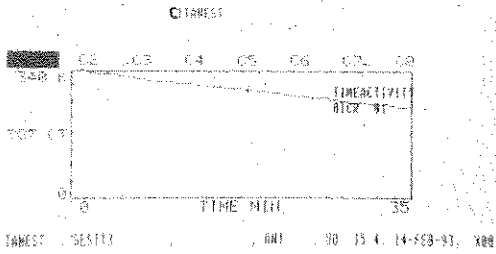
Resim 1.



Resim 2.



Resim 3.



($p>0.05$). Diğer metotta eğrilerin eğimi hesaplanarak yapılan analizde ise yine kontrol grubu ile ALA ve OLA grupları arasında istatistiksel açıdan ileri derecede anlamlı farklılıklar varken ($p<0.001$) her iki lokal anestezik arasında bir fark tespit edilemedi. Yarılama zamanı ile ilgili sonuçlar Grafik-1'de, eğrilerin eğimi ile ilgili değerler Resim-1,2,3'te gösterilmiştir.

TARTIŞMA

Lokal kan akımını ile ilgili çalışmalarda akım ya direkt olarak ya da indirekt olarak tespit edilmektedir. İndirekt teknikleri Ksenon 133 (Xe 133) ve TC 99m O₄'nin kullanıldığı izotop klirensi yöntemi, dokulardaki ısı değişikliği, hidrojen klirensi ve oksijen konsantrasyonu, derideki renk değişikliği gibi yöntemler oluştururken direkt teknikleri, kan akımı elektromanyetik flowmeter, mikrosfer ve laser doppler flowmeter yöntemleri oluşturmaktadır (1,4,5,9,14,15,20,21). Biz çalışmamızda izotop klirensi tekniğini kullandık. İzotop klirensi tekniği ilk defa 1948 yılında Kety (11) tarafından ortaya atılmıştır. Kety (11) intradermal olarak enjekte edilen izotopun enjeksiyon bölgesinden temizlenme (klirens ve wash-out) hızının, bölgesel kan akımını indirekt olarak yansıtacağını ileri sürmüştür. En sık kullanılan radyoaktif maddeler ise TC 99m O₄ ile Xe 133'dür. Wahner (21) lokal kan akımının tespitinde Tc 99m O₄ ve Xe 133'ün birbirleri ile mukayeselerini yapmış ve her iki metodun da aynı ölçüde hassas olduklarını ileri sürmüştür. Biz de çalışmamızda kolaylıkla elde edilebilirliği nedeni ile Tc 99m O₄'ı kullandık.

Lokal anestezik maddeler içerisine ilave edilen vazokonstriktör maddelerden biri olan adrenalin, böbrek üstü bezlerinin medullasından salgılanan ve

sağlıklı bir erişkindeki bazal sekresyon hızı 0.17 ila 0.54 $\mu\text{g}/\text{dk}$ olan bir hormondur. Güçlü bir vazokonstriktör olup otonom sinir sisteminin hem alfa hem de beta reseptörler üzerine etkilidir. Damar düz adalelerindeki alfa adrenerjik reseptörleri etkileyerek vazokonstriksiyon yapar. Octopressin ise sentetik bir semptomimetik amindir. Güçlü bir postsinaptik alfa reseptör stimülanıdır ve kalpteki beta reseptörler üzerine çok az etkilidir. Düz kasların kasılmasını ve venlerde vazokonstriksiyona yol açarak etki eder (2,8,17,18).

Löfström (14), lokal anestezik ilaçların periferik kan akımına olan etkileri hakkında kesin fikirler söylemenin çok güç olduğunu belirtmiş ve anestezinin uygulanış şekli, konsantrasyonu, hedef organın tunda etkili olduğunu, lokal anestezik maddelerin yüksek konsantrasyonlarda kullanıldıklarında kan akımı artırırken düşük konsantrasyonlarda vazokonstriksiyona neden olduğunu bildirmiştir.

Lindorf (13), lokal anestezikler ile vazokonstriktör maddelerin vasküler etkilerini infrared termografi ile araştırmış ve saf olarak uygulanan Novakain (prokain), Hostakain (butanilicaine) ve lignokainin vazodilatör etkileri olduğunu fakat Citanest'te (prilokain) böyle bir etkinin varlığının saptanamadığını bildirmiştir.

Gerke ve ark. (7), tavşanların kulak arterine 0.1ml ila 1.6ml dozlarda uyguladıkları adrenalinli prilokain ve lignokainin düşük dozlarda kullanıldığında adrenalinin vazokonstriktör etkisini arttırırken, lokal anestezik maddelerin yüksek konsantrasyonlarda kullanıldıklarında adrenalinin bu etkisini anlamlı olarak azalttığını tespit etmişlerdir. Bu bulgular Johns (10) ve Carpenter (3) in görüşleri ile de aynı yöndedir. Bu etki lokal anesteziklerin vazodilatatif etkisine bağlanabilir.

Gerke ve ark. (6), hem prilokain ve hem de lidokainin içerdiği adrenalinin arterlerin mediasını çevreleyen sempatik sinirler tarafından alındığını ve bu sayede de çok miktardaki adrenalinin mediadan içeri geçerek onun vazokonstriktör etkisinin artmasına neden olduğu tespit etmişlerdir.

Suzuki ve ark. (19), 25 sağlıklı birey üzerinde çeşitli konsantrasyonlardaki lokal anestezik maddelerin dış etindeki periferik kan akımını lazer doppler flowmeter ile incelemişler ve 1% lidokain (adrenalin 1/100.000), 2% lidokain (adrenalin 1/80.000) 3% prilokain (felypressin 0.03ü)ün periferik kan akımını azalttığını fakat 2% lidokainin arttırdığını tespit etmişlerdir.

Vazokonstriktör maddeler lokal anesteziğin sistemik absorpsiyonlarını azaltarak etki sürelerini arttırmaktadır. Bu sayede anesteziğin solüsyon sinir dokusu üzerinde daha uzun süre kalabilmektedir. Vazokonstriksiyonun sonucunda azalan kan akımı ile beraber lokal ısı düşerken, vazodilatasyonu takiben kan akımındaki artışla beraber lokal olarak ısı da bir artış gözlenir. En sık kullanılan vazokonstriktör olan adrenalin lokal kan akımını azaltarak operasyon alanında iyi bir görüş sahası sağlamaktadır. Buna karşın metabolik etkisinden dolayı lokal asidoz ve dokudaki oksijen oranında bir düşüşe neden olmaktadır. Dokudaki hipoksi ve asidoz, damarlarda sekonder vazodilatasyona neden olur ki, bu da postoperatif hematoma, bakteriyel yara enfeksiyonu ve iyileşmenin gecikmesi gibi yan etkilere sebep olmaktadır. Ayrıca bazen gözlenen sekonder kanamalar adrenalinine bağlı reaktif hiperemi ile izah edilmektedir. Adrenalinin diğer dezavantajları ise bazı sistemik hastalıklarda ve devamlı ilaç kullanan hastalarda kullanmanın kontraendike ol-

masıdır. Buna karşın adrenalinin octapressinden daha güçlü bir vazokonstriktif madde olduğu düşünülmektedir (2,6,8,12,13,16,17,18). Bizim çalışmamızda hem adrenalin hem de octapressinli lokal anesteziğin kontrol grubu ile mukayesesinde lokal kan akımı ve vazokonstriktör etkilerinin istatistiksel açıdan ileri derecede anlamlı olduğunu saptadık ($p < 0.001$). Buna karşın adrenalinli ve octapressinli lokal anesteziğin maddelerin birbirleri ile olan karşılaştırılmasında matematiksel olarak adrenalinli maddenin bu etkilerinin biraz daha güçlü gibi görünmesine karşın bu fark istatistiksel açıdan bir anlam ifade etmemektedir. Bu sonuçlar ışığı altında hem adrenalinli hem de octapressinli lokal anestetik maddenin lokal kan akımına olan etkileri ve etki sürelerinin uzunluğu birbirleri ile hemen hemen aynıdır. Bu durumda lokal anestetik maddelerin gücü, bu iki vazokonstriktör madde söz konusu olduğunda vazokonstriktör maddelerden ziyade lokal anesteziğin maddenin kendi etki güçlerinin önem kazandığı görülmektedir.

KAYNAKLAR

1. Aktay R, Kadioğlu A, Uruk K et al: Assessment of testis blood flow changes in rats with experimental varicocele, by using local isotope clearance technique. *Eur J Nucl Med* 1992; 19: 72 (supplement).
2. Bennett CB: Monheim's local anesthesia and pain control in dental practice. The C.V. Mosby Company St. Louis 7th ed. 1984.
3. Carpenter R L, Morell R C: Bupivacaine and lidokaine are more potent vasodilators than mepivacaine: effects determined by anesthetic concentration. *Anesthesiology* 1988; 69: A873.
4. Cederholm I, Evers H, Löfström J B: Effect of intra dermal injection of saline or local anaesthetic agent on skin blood flow. A methodological study in man. *Acta Anaesthesiol Scand* 1991; 35: 208-15.
5. Daly M J, Henry R E: Quantitative measurement of skin perfusion with Xenon-133. *J Nuc Med* 1980; 21: 156-60.
6. Gerke D C, Ahrns B, Frewin D B, Frost B R: The effect of local anaesthetics on the neural uptake of catecholamines in isolated arteries - a histochemical study. *Aust J exp Biol Med Sci* 1976; 56: 601-4.
7. Gerke, D C, Frewin D B, Waterson J G: The effects of commercial local anaesthetic solutions on the isolated rabbit ear artery. *Aust Dent Journal* 1977; 22: 289-94.
8. Goulet J P, Pérusse R, Turcotte J-Y: Contraindications to vasoconstrictors in dentistry: Part III. *Oral Sur Oral Med Oral Pathol* 1992; 74: 692-7.
9. Görpe A, Cantez S: Pratik nükleer tıp in: Cantez S, Ünal S Periferik vasküler ve lenfatik sistem. *Nobel tıp kitabevi*, 1992: 255-76.
10. Johns R A, DiFazio C A, Longnecker D E: Lidocaine constricts or dilates rat arterioles in a dose-dependent manner. *Anesthesiology* 1985; 62: 141-4.
11. Kety S S: Measurement of regional circulation by the local clearance of radioactive sodium. *Am Heart J* 1949; 38: 321-8.
12. Klingenström P, Nylén B, Westermark L: Experimental and clinical investigations of the local vasoconstrictive effect of two derivatives of pituitary posterior lobe hormones. *Plast Reconstr Surg* 1967; 39: 503-7.
13. Lindorf H H: Investigation of the vascular effect of newer local anesthetics and vasoconstrictors. *Oral Sur Oral Med Oral Pathol* 1979; 48: 292-7.
14. Löfström J B: The effect of local anesthetics on the peripheral vasculature. *Regional Anesth* 1992; 17: 1-11.
15. Millay D J, Larrabee W F, Carpenter, R L: Vasoconstrictors in facial plastic surgery. *Arch Otolaryngol Head and Neck Surg* 1991; 117: 160-3.
16. Pateromichelakis S, Rood J P: Effects of I.A. lignocaine on adrenaline-induced vasoconstriction. *Br J Anaesth* 1986; 58: 649-52.
17. Pérusse R, Goulet J-P: Contraindications to vasoconstrictors in dentistry: Part I. *Oral Sur Oral Med Oral Pathol* 1992; 74: 679-86.

18. Pérusse R, Goulet J-P: Contraindications to vasoconstrictors in dentistry: Part II. *Oral Sur Oral Med Oral Pathol* 1992; 74: 687-91.

19. Suzuki T, Sano K, Kanri T: The influence of various local anesthetic on peripheral blood flow in human gingiva. *Anesth Prog* 1989; 36: 178-191.

20. Tauxe W N, Simons J N, Lipscomb P R et al: Determination of vascular status of pedicle skin flaps by use of radioactive pertechnetate (99m TC). *Surg Gynecol Obstet* 1970; 130: 87-93.

21. Wahner H W: Assesment of the viability of skin grafts. *Seminars in Nuclear Med.* 1988; 18: 255-60.

Yazışma adresi

*Doç. Dr. Serhat Yalçın
İ.Ü. Diş Hekimliği Fakültesi
Ağız, Diş, Çene ve Hastalıkları ve
Cerrahisi A.B.D.
Çapa - İstanbul*