

EGE TIP



ayın kitabı

Sayı
117

LOKAL ANESTEZİKLER

Editör

Doç. Dr. Semra KARAMAN

Prof. Dr. Aytül ÖNAL

LOKAL ANESTEZİKLER

EDİTÖR

Doç. Dr. Semra KARAMAN

Prof. Dr. Aytül ÖNAL

117

LOKAL ANESTEZİKLER

EDİTÖR

Doç Dr. Semra KARAMAN
Prof. Dr. Aytül ÖNAL

ISBN: 978-975-483-969-2

2012

Ege Üniversitesi Yayın Komisyonu Başkanlığı'nın
27.07.2010 tarih ve 14-493 sayılı kararı ile basılmıştır.

© Bu kitabın tüm yayın hakları Ege Üniversitesi'ne aittir. Kitabın tamamı ya da hiçbir bölümü yazarının önceden yazılı izni olmadan elektronik, optik, mekanik ya da diğer yollarla kaydedilemez, basılamaz, çoğaltılamaz. Ancak kaynak olarak gösterilebilir.

Baskı: Kasım, 2012

Basım Yeri

Ege Üniversitesi Basımevi
Bornova, İzmir

Tel: 0232 388 10 22 / 311 20 66

e-mail: bsmmd@rektorluk.ege.edu.tr

T.C. Kültür ve Turizm Bakanlığı Sertifika No: 18679

Lokal Anestezikler /ed. Semra Karaman, Aytül Önal.

İzmir: Ege Üniversitesi, 2012.

X, 123 s.: tbl.; 20 cm.

ISBN: 978-975-483-969-2

I. Anestezi II. Karaman, Semra III. Önal, Aytül.

617.966- dc20 Dewey

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Yayın Alt Kurulu

Başkan :

Prof. Dr. Ufuk ÇAĞIRICI

Üyeler :

Prof. Dr. Zehra ÖZCAN

Prof. Dr. Ayşenur OKTAY

Prof. Dr. Hasan TEKGÜL

Prof. Dr. Ali BAŞÇI

Doç. Dr. Semra KARAMAN

Doç. Dr. Altuğ YAVAŞOĞLU

Ayın Kitabı Editörleri :

Prof. Dr. Zehra ÖZCAN

Prof. Dr. Elvan ERHAN

Prof. Dr. Mehtap KÖKSAL

Yazışma Adresi

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi
Yayın Alt Kurulu
Yayın Bürosu
Bornova, 35100 – İZMİR

Tel : (0 232) 390 3103

Tel : (0 232) 390 3186

Fax : (0 232) 342 2142

E-posta : egedergisi35@gmail.com

Web adresi : <http://www.egetipdergisi.com.tr>

YAZARLAR

Prof. Dr. Aytül ÖNAL

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı

Doç. Dr. Semra KARAMAN

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi
Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı

Doç. Dr. Ayşe EROL

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı

Doç. Abdurrahim DERBENT

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi
Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı

Uzm. Dr. Yücel KARAMAN

Klinik Eğitim Görevlisi
Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı

ÖNSÖZ

Günlük uygulamada sıklıkla kullanılan lokal anestezi ajanların, ilaç etki mekanizmaları, dozların uygunluğu, gelişebilecek yan etki ve komplikasyonlar gibi bilgilerin yeterli olmamasından dolayı klinik kullanımlarının çok bilinçli yapılmadığı görülmektedir. Söz konusu ilaçların klinik kullanım şekilleri yanında, farmakolojisi ve farmakokinetik prensiplerini iyi anlamak, uygulamada en uygun ilacı ve dozu seçme açısından klinisyene önemli ölçüde yardımcı olabilir.

Tıbbi Farmakoloji ile Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dallarında ders olarak anlatılan lokal anestezi ilaçlar ile ilgili bilgilerin çoğu son sınıflara doğru ya da mezuniyet sonrasında unutulmaktadır. Bu nedenle kitap içeriğinin, mezuniyet öncesinde olduğu kadar mezuniyet sonrasında hatta uzmanlık eğitiminde, günlük uygulamalarda bir başvuru kitabı görevi üstlenebilecek özelliklere sahip olmasına özen gösterilmiştir.

Hastanemiz içi ve dışındaki tüm klinik uygulamalarda, tıp ve uzmanlık öğrencisi, pratisyen ve dış hekimlerine yol gösterici olabilecek temel güncel bilgilerin bu kitapta toplanmasına katkıda bulunan çok değerli yazarlarımıza, bize bu çalışma için olanak sağlayan Yayın Kurulu Üyelerine ve Yayın Bürosu Personeline ve alıntı yapılan kaynaklardaki ilgili şekillerin çiziminde bize destek olan Pınar ÖNAL ve Gökçe ÖNAL'a teşekkür ediyoruz.

Bu kitabın öğrencilerimize ve asistanlarımıza yararlı olacağı dileği ile...

Doç. Dr. Semra KARAMAN
Prof. Dr. Aytül ÖNAL

Ekim, 2012

İÇİNDEKİLER

Tarihçe; Koka Yapraklarından Lokal Anesteziklere Evrım Ve Gelişimin Hikayesi.....	1-17
--	-------------

Doç. Dr. Semra KARAMAN

Lokal Anesteziklerin Kimyasal Özellikleri ve Yapı Aktivite İlişkisi.....	19-24
---	--------------

Prof. Dr. Aytül ÖNAL

Uyarıların İletimi ve Lokal Anesteziklerin Etki Mekanizması.....	25-43
---	--------------

Prof. Dr. Aytül ÖNAL

Lokal Anesteziklerin Farmakokinetik Özellikleri ...	45-56
--	--------------

Doç. Dr. Ayşe EROL

Lokal Anesteziklerin Sınıflandırılması.....	57-70
--	--------------

Doç. Dr. Abdurrahim DERBENT

Lokal Anesteziklerin Klinik Kullanımı	71-100
--	---------------

Uzm. Dr. Yücel KARAMAN

Lokal Anesteziklerin Yan Etkileri ve Toksisitesi...101-116	
---	--

Doç. Dr. Abdurrahim DERBENT

Lokal Anestezikler ve İlaç Etkileşimleri.....117-121	
---	--

Doç. Dr. Semra KARAMAN

TARİHÇE; KOKA YAPRAKLARINDAN LOKAL ANESTEZİKLERE EVRİM VE GELİŞİMİN HİKAYESİ

Doç. Dr. Semra KARAMAN

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi
Anestezi ve Reanimasyon Anabilim Dalı

GİRİŞ

Genel ve lokal anesteziğin gelişimi kültürel gelişim ile birlikte olmuştur. İlk zamanlarda ağrı kavramı (özellikle obstetrik ağrı) günah kavramı ile ilişkilendirilmiş, ağrıya katlanabilmek karakterli olmanın bir işareti olarak görülmüş, hatta erkeklerde bile erkeklikle ilişkilendirilmiştir.

Batı Avrupa'da 1750-1850 yılları arasında sanayileşme, hümanistik görüşlerin gelişmesi ve toplumsal demokratikleşmeyi kapsayan değişimler anesteziğin keşfi için olumlu bir atmosfer yaratmıştır. Feodalizmin çeşitli biçimlerde devam ettiği Asya, Rusya ve İslami ülkelerde de benzer durumlar oluşmuştur. Bu genel süreç çok sayıda kişiyi belirgin olarak etkilemiş ve kültürel, politik ve dinsel havayı değiştirmiştir.

Dış hekimleri tıp doktorlarına nazaran ağrıyla her gün karşılaştıkları ve bunu hafifletmek için devamlı motive olduklarından dolayı anesteziğin keşfinde önemli rol oynamışlardır. İlk dönemlerde, insanlar pnömoni,

difteri, gangren, tüberküloz, tetanus, puerperal ateş ve bunun gibi enfeksiyonlardan öldükleri için tıp doktorları ağrıdan ziyade daha çok enfeksiyonlara odaklanmışlardır. Bu nedenle anesteziyi ilk tanıtanlar iki diş hekimi olmuştur: Horace Wells (1815-1848) 1844 yılında nitroz oksidi, William Thomas Green Morton (1819-1868) ise 1846 yılında eteri kullanmıştır. Ancak genel anesteziklerin toksisiteye yol açmaları ve çoğunlukla kötü cerrahi şartlar oluşturmamasından dolayı lokal anesteziklerin evrimi 1884 yılından itibaren hızlanmıştır (1).

Diş hekimliği ve tıp için modern anesteziklerin temeli olan lokal anestezikler daha sonraları gelişmiştir. Lokal anesteziklerin tarihçesi ile bilgiler kesin olmayıp bugüne kadar var olan belgelerin de bazılarına kuşku ile yaklaşılmaktadır. Türkçe kaynaklara baktığımızda ise bu konuda ayrıntılı bir bilgi olmadığı ve hemen hepsinde lokal anesteziklerin keşfinde bir göz hekimi olan Koller'in önemli rol oynadığını belirten birkaç cümle ile tarihçenin anlatıldığını görmekteyiz. Ancak 1884'de Koller'in gözlemlerini açıklamasına kadar koka yapraklarından bu günlere uzanan bir süreç vardır. Bu nedenle bu konuda 2003 yılında Anesthesiology dergisinde yayınlanan bir makaleyi (2) baz alarak koka yapraklarından bugünkü lokal anesteziyelere olan sürece değinmek istedik.

Koka Yaprakları

Koka yaprakları Erythroxylaceae ailesinin bir üyesi olan Erythroxylum cinsinin bir dalıdır. Erythroxylum Koka ağacı yaprakları kokain olarak bilinen alkaloidin %0.7-1.8'e ulaşan yüksek konsantrasyonlarını içerir. Bu cinsin birçok türünün Kristof Kolomb öncesi

dönemlerden beri Nikaragua, Venezüella, Bolivya ve Peru'da yetiştiği bilinmektedir.

Koka yapraklarının tarihte ilk kez kimler tarafından kullanıldığı ve bunların kim tarafından ilk kez belgelendiği tartışmalıdır. Bolivya ve Ant bölgelerinde koka yapraklarının ilk kullanımı ve yetiştirilmesi M.Ö. 700'e uzanmaktadır. Ancak Ekvator bölgesinde yapılan son keşifler 5000 yıl öncesine kadar gitmektedir. Alfred Bühler adlı araştırmacı Negro nehri bölgesinde bir kabile olan Arhuaco'ların ilacın özelliklerini ilk keşfedenler olduğunu ve komşu halklara bu bilgiyi yaydıklarını ileri sürmektedir. Ayrıca Bühler'e göre koka yapraklarının kullanımını ilk belgeleyen kişi 1499'da İspanyol Tomas Ortiz'dir. Ancak bazı yazarlara göre bu bilgi doğru olmayıp koka yapraklarının kullanımını bildiren ilk Avrupalı Floransa'dan Amerigo Vespucci'dir (1451-1512). Vespucci, Margarita adasında yerlilerin beyaz toz içeren otlar çiğnediğini bildirmiştir. Bu gözlemini 1504 yılında Portekiz Lizbon'da bulunduğu dönemde yazdığı bir mektupla Floransa Cumhuriyetinin Başkanına gönderdiği ve muhtemelen 1505-1506'da Floransa'da yayınlandığı bildirilmektedir. Bununla beraber Vespucci'nin bu kitabı referanslar, basım yılı ve yeri içermediğinden kısmen ya da büyük ölçüde tartışmalı, kuşkulu ve araştırmaya açıktır. Bu kitapta anlatılanlar birçok tarihçi tarafından tamamen güvenilir kabul edilmemektedir (2).

Koka yaprağı tüketimiyle ilgili ilk gerçek belgenin (eğer Amerigo Vespucci göz ardı edilirse) Cuzco piskoposu olan Friar Vicente de Valverde tarafından 1539 yılında İmparator V. Charles'a yazılan bir mektup olduğu

belirtilmektedir. Bu mektup, Friar Vicente de Valverde Peru'da bulunduğu dönemlerde ilgili olayları tüm açıklığıyla anlattığından dolayı önemlidir (2).

“....coca, which is the leaf of a small tree that resembles the sumac found in our own Castile, is one thing that the Indians are ne’er without in their mouths, that they say sustains them and gives them refreshment, so that, even under the sun they feel not the heat, and it is worth its weight in gold in these parts, accounting for the major portion of the tithes.”

İkinci güvenilir referans bir başka el yazması olup, bir din adamı ve edebiyatçı olan Peru Cumhurbaşkanı Pedro de la Gasca (1485-1567) tarafından Hindistan Konseyi'ne 1549 yılında yazılmış bir mektuptur. Mektubunda Francisco Pizarro tarafından koka dükkanlarında dağıtımda alınan önlemleri anlatmıştır. Üçüncü referans ise gezgin olan Pedro Cieza de Leon'a atfedilmektedir. Peru tarihçilerine göre Sevilla'da 1553'de yayınlanmıştır. Bu yayında tebeşire benzeyen toz bırakan koka yapraklarının çiğnenmesinin açlığı bastırdığı vede güç ve canlılığı arttırdığı belirtilmektedir. Pedro Cieza 1530-1550 yılları arasında Amerika'da seyahat etmiş ve 1548-1550 yılları arasında Peru'da yaşamıştır. Bu tarihçilerin hepsi koka tüketiminin halk arasında çok yaygın olduğunu gözlemlemişlerdir (2).

O çağda İspanyol doktorlar tarafından en önemli çalışmalar Nicolas Bautista Monardes Alfaro (1493–1588) tarafından yapılmıştır. Monardes muhtemelen Seville'de yaşayan zamanın en ünlü İspanyol doktorlarından biriydi. Daha önce 1565, 1569 ve 1571

yıllarında yayınladığı yazılarına 1574 yılında kokanın formları, kullanımı ve etkilerini içeren üçüncü bölümü ekleyerek bir koleksiyon yayınlamıştır. Dönemin bir diğer büyük doktoru İmparator Philip II'nin saray doktoru olan Francisco Hernández'dir (1517–1587). Hernández bitki ve hayvan örnekleri toplamak için 1570-1577 yılları arasında Meksika seyahatine çıkmıştır. İspanya'ya döndükten sonra materyal toplamaya devam etmiş ve tüm zamanını keşiflerini katalogda toplamaya ve düzenlemeye ayırmıştır. Ancak ne yazık ki bu muazzam çalışması yaşadığı zaman yayınlanmamıştır ve sadece birkaç bölümü daha sonraki yıllarda ortaya çıkmıştır. Bu nedenle, koka yapraklarına referans içeren ilk metin Dominican Francisco Ximenez tarafından düzenlenmiş ve 1615 yılında yayınlanmıştır. Hernández'in yerli Amerikalıların koka yapraklarını kullanımı ve tüketimini tanımladığı çalışmalar ise 20. yüzyılda yayınlanmıştır (2).

Onaltıncı yüzyıl İspanyol tarihçilerinin hepsi kokanın kabuk külü ya da tebeşir tozundan oluşan beyaz toz ile karışık olduğu ve küçük toplar halinde saklandığı vede açlık ve susuzluğa karşı gücü artırmak amacıyla kullanıldığı konusunda hemfikirdiler. Aynı zamanda kokanın öforik etkileri konusunda da görüş birliğine varmışlardır. Günümüzde beyaz tozun kalsiyum karbonat olduğunu ve kokanın sübjektif etkilerini vede alkaloidlerin absorpsiyonunu (koka da bir alkaloiddir) arttırdığını biliyoruz. Ayrıca günümüzde endüstrileşmiş ülkelerde kokain inhale yolla alınmakla birlikte, Van Dyke ve arkadaşları oral yoldan alınan kokainin kan dolaşımına geçtiği ve sinir sistemini etkilediğini bildirmişlerdir (3).

İspanyol Cizvit Bernabe Cobo (1582-1657) koka yapraklarının çiğnenmesiyle diş ağrılarının geçtiği şeklinde gözlemlerini yazdığı ve 1653 yılında yayınladığı makalesi ile koka yapraklarının anestezi etkilerine dair ilk referans olmuştur (2).

“and this happen’d to me once, that I repaired to a barber to have a tooth pull’d, that had work’d loose and ach’d, and the barber told me he would be sorry to pull it because it was sound and healthy; and a monk friend of mine who happen’d to be there and overhearing, advised me to chew for a few days on Coca. As I did, indeed, soon to find my toothache gone.”

Sonraki yüzyıllarda birçok yazar kokanın stimulan etkilerini vurgulamıştır fakat kokanın tehlikelerine çok az yada hiç önem verilmemiştir. Hatta çoğunlukla da kokanın savunucuları olmuşlardır. Böylece Peru’lu Jose Hipolito Unanue (1755-1833) gibi doktorlar 1794 yılında koka yapraklarının kullanımını tavsiye etmişlerken Avusturyalı doktor Sigmund Freud’da (1856-1939) kendisi koka kullanımını tavsiye etmiştir. Akademisyen Francisco Falcon 1582’de kokayı üreten yerli halk arasında mortalite oranı ve kokayı kullanım alışkanlığından kurtulmanın zorluğu gibi tehlikelerine ilk kez dikkat çeken kişidir. Falcon ayrıca tüketimini kısıtlayıcı önlemler alınmasını da tavsiye etmiştir. Bununla beraber kokanın kötüye kullanım alışkanlığının negatif etkilerine dair bu alarm sesleri 19. yüzyıla kadar duyulmamıştır. Alman doktor Eduard Friedrich Pöppig (1798–1868) Amazon’a yaptığı bir seyahat sonrası (1827-1832) sindirim değişiklikleri, kilo kaybı, halsizlik, migren ve kişilik değişikliklerine yol açtığını vurgulayarak

koka yapraklarına bağımlılığı açıklamıştır. Tarihte koka yaprağı ile ilişkili en önemli dönüm noktaları Tablo-1'de yer almaktadır (2).

Tablo-1. Koka yapraklarının anestezik ve yan etkilerine ait ilk tanımlamaların tarihçesi.

- **Koka yaprakları hakkında ilk yazılanlar**

- 1505 Amerigo Vespucci (basılı ancak gerçekliği konusunda şüpheler var)
- 1539 Fray Vincente de Valverde (mektup)
- 1549 Pedro de la Gasca (mektup)
- 1553 Pedro Cieza de Leon (basılı ilk kaynak)

- **Koka yapraklarının anestezik etkisinin ilk kez tanımlanması**

- 1653 Bernabe Cobo (makale)

- **Koka yapraklarının tüketiminin zararlı etkilerine ait ilk kaynaklar**

- 1582 Francisco Falcon
 - 1836 Eduard Friedrich Poeppig
-

Kokain (benzoylemetil ekgonin)

Koka bitkisinin yapraklarından elde edilen kristalize tropan bir alkaloiddir. Kelime "coca"ya "-in" eki getirilmesiyle türetilmiştir. Koka yaprağının aktif maddesini ayırtmak basit bir işlem olmadığı için uzun bir süreçte gerçekleştirilmiştir. Avusturya doğa bilimci

Carl Von Scherzer 1857-1958 yıllarında Novaro firkateyni ile dünyayı dolaşırken Peru'da olduğu dönemlerde büyük miktarda koka yapraklarını toplamıştır. Daha sonra topladığı koka yapraklarını Alman kimyacı Albert Niemann'a (1834-1861) yollamıştır. Niemann, 1860 yılında Göttingen Friedrich Wöhler Laboratuvarında kokain adlı aktif maddeyi izole etmiştir. Fakat Nieman bir yıl sonra vefat ettiğinden dolayı çalışma arkadaşı Wilhelm Lossen (1838-1906) kokainin moleküler formülünü ($C_{17}H_{21}NO_4$) daha doğru biçimde geliştirmiş ve 1865 yılında rapor etmiştir (Niemann'a ait olan kokain moleküler formülü; $C_{16}H_{20}NO_4$). O zamanın şartlarında yeni alkaloid yapıdaki formüllerin keşfi zor olmuştur ve formülün doğru yapısı kimyager Richard Willstätter tarafından 1898 yılında keşfedilinceye kadar tam olarak bilinmiyordu. Daha sonra 1923 yılında Willstätter ile Münih ve Bavyera'daki arkadaşları tarafından Darmstadt ile Hesse'deki Merck Laboratuvarlarında (herikiside Almanya'da) ilk sentetik kokain sentezlenmiştir (4).

Kokainin izole edilmesinden itibaren ilk lokal anestezi uygulamalarına dair adımlar atılmıştır. Cizvit Bernabe Cobo tarafından 1653 yılında koka yapraklarının anestezi etkisinin ilk refere edilmesinden sonra uzun süre hiçbir şey değişmemiştir. Ancak 1860 yılında Niemann yeni alkaloidler tarafından oluşturulan dildeki uyuşukluğu açıkça göstermiş ve rapor etmiştir. Bu etki daha sonraları Lossen tarafından 1865 yılında yayımladığı makalede doğrulanmıştır. Kokainle ilgili ilk deneysel çalışma ise Peru'lu eski deniz cerrahı olan Thomas Moreno y Maiz tarafından yapılmış ve

doktora tezi olarak 1868 yılında Paris'te yayınlanmıştır. Enjekte edilen kokain solüsyonunun ratlarda, kobaylarda ve hepsinden önce kurbağalarda hissizliğe neden olduğunu bulmuştur. Bununla beraber cerrahi sırasında kullanımından bahsetmemiştir. 1980 yılında Würzburg Üniversitesinden rus aristokrati olan doktor Basil von Anrep hayvanlar (ratlar, köpekler, kediler, tavşanlar ve güvercinler), hayvan dokuları ve özellikle kendi üzerindeki deneylerle ilişkili ilginç bir makale yayınlamıştır. Anrep küçük miktarda 0.003-0.5 kokain solüsyonunu (%6 ekivalan) kolunda cilt altına enjekte etmiş, iğne ile test ederek duyarsız alanları saptamıştır. Aynı zamanda 0.005-0.05 kokain solüsyonları (%1 ekivalan) diline eksternal olarak uygulamış ve iğneyle duyarsızlığını kontrol etmiştir. Bu çalışmaların sonucunda kokainin cerrahi anestezik olarak kullanılmasını tavsiye etmiştir (2).

Bu sonuçlar kokainin klinik kullanımına zemin hazırlamakla birlikte son adım Viyana'da bir göz doktoru olan Carl Koller (1857-1944) tarafından atılmıştır (5) (Resim-1). Koller, Wiener Allgemeines Krankenhaus'da (Viyana Hastanesi, Avusturya) çalışırken Sigmund Freud ile arkadaş olmuştur. Freud morfin bağımlılığının tedavisinde kullanımı için kokainin uyarıcı etkileriyle ilgilenmiştir ve 1884'ün bahar ve yaz aylarında kokainle ilgili deneylerde yer alması için Koller'i teşvik etmiştir. Koller kokaini yuttuğunda dilinde ağrı kesici etkisini not etmiştir. Freud, Temmuz 1884'de yine müköz membranlarda alkaloidlerin anestezik etkilerine herhangi bir özel dikkat vermeksizin yaptığı deneyler ve kokainle ilgili ilginç bir derleme yayınlamıştır. Fakat kokainin önemini Koller kavramıştır. Böylece,

köpeklerde ve kobayların korneasında %2-5 kokain solüsyonu ile deney yapmakla birlikte ilk hayvan deneylerini kurbağalarda yapmıştır. Aynı zamanda kokaini kendinde ve Profesör Von Reuss'dan gelen hastalarda da kullanmıştır. Koller, 11 Eylül 1884'de glokomlu bir hastada lokal anestezi kullanarak ilk operasyonunu gerçekleştirmiştir. Kısa bir süre sonra Alman Oftalmolojistler 15-16 Eylül 1884'de Heidelberg'de toplanmışlardır, ancak Koller çalışmalarını tamamlayamadığı için bu toplantıya katılamamıştır. Bununla beraber, Trieste'den bir oftalmatolojist olan Dr. Josef Brettauier Heidelberg'e giderken Viyana üzerinden geçerek Koller'le görüşmüş ve kongrede onun makalesini okumuştur. Bu makalenin etkisi bilim dünyasında kısa olmuştur. Daha sonra Koller kendisi 17 Ekimde Viyana Tıp Akademisinde makalesini okumuş ve 25 Ekim'de de yayınlamıştır. Bu tarihten sonra Heidelberg Kongresine katılan New York'lu Dr. Henry D. Noyes, Koller'in çalışmalarını öne çıkaran bir özet 11 Ekim tarihinde New York Medical Record'da yayınlanmıştır. Dr. Bloom ise Koller'in makalesini İngilizceye çevirmiştir ve Lancet dergisinde 6 Aralıkta yayınlanmıştır. Koller'in çalışmalarının haberleri dönemin diğer yayınlarında da yer almış, rejyonel ve lokal anestezinin gelişmesine yol açmıştır. Amerika ve Kanada'da Eylül 1884 ve 1885'in son aylarında kokain kullanımına ait lokal anestezi uygulamalarına ilişkin yayınlar çıkmıştır (5).



Resim-1. Carl Koller (1857-1944).

Dr. William Steward Halsted (1852-1922) ve çalışma arkadaşı Richard John Hall Noyes'in raporunun yayınlanmasından sonra lokal anesteziye ilgi duymuşlardır. İlk başarılı sinir bloğu 6 Aralık 1884'de Hall tarafından bildirilmiştir. Daha sonra diş hekimliği alanında yaygın kullanılan bir yöntem olmuştur: New York'dan Dr. Nash üst kesicileri bloke etmek için 8 damla (yaklaşık 0.5 ml) %4 kokain hidroklorid ile infraorbital pleksus bloğunu yapmış, Dr. Halsted ise aynı solüsyondan 9 damla kullanarak bir tıp öğrencisinde inferior dental sinir bloğu yapmıştır. Halsted ve arkadaşı Hall sinir ve reyonel blok tekniklerini geliştirmeye devam etmekle birlikte bu terimi kullanan kişi François Franck olmuştur. Tablo-2'de 1884 yılının sonlarında kokainin lokal anestezik olarak kullanımının keşfinde ana basamaklar listelenmiştir (2).

Tablo-2. 1884 yılında Kokainin lokal anestezik etkilerinin keşfedilmesinin basamakları.

Temmuz	Sigmund Freud kokain ile ilgili makale yayınlamıştır.
11 Eylül	Carl Koller, glokomlu hastada lokal anestezik olarak kokain kullanarak ilk operasyonu gerçekleştirmiştir.
15-16 Eylül	Heidelberg'de Alman Oftalmoloji Kongresinde Koller'in makalesi okunmuştur.
11 Ekim	Henry D. Noyes, New York Medical Record'da Heidelberg kongresindeki bildirileri yayınlar.
17 Ekim	Carl Koller, Viyana Tıp Akademisine makalesini okur.
25 Ekim	Carl Koller, Wiener Medizinische Wochenschrift'de makalesini yayınlar.
6 Aralık	J. N. Bloom, Koller'in makalesini çevirir ve The Lancet dergisinde yayınlar. Richard John Hall, diş hekimliğinde ilk lokal anestezik uygulamasını yayınlar, ve William Stewart Halsted ilk mandibular sinirin trunkular bloğunu yapar.

Enjektörün (Şırınga) Gelişimi

Lokal anestezinin gelişimi, subkutanöz enjeksiyon için hipodermik enjektörün bulunuşuna bağlıdır. İlaçların subkutanöz uygulanması ilk kez ciltte kesiler oluşturmak yoluyla başlamıştır. Enjektörü ilk kez tanıtan 1827 yılında Von Neuner olup hayvanlara sıvı vermek amacıyla kullanmıştır. Hipodermik ilaçların orjinine yönelik çalışmalar yapan Charles Pfender'e göre ise enjektörü ilk kez kullanan Meath Hastanesi'nde çalışan İrlanda'lı Francis Rynd olmuştur. Rynd, 1845 yılında biri nöraljiyi tedavi etmek için supraorbital sinire enjeksiyon yapılan hasta olmak üzere iki olguda morfin asetat enjekte ettiğini bildirmiştir. Bununla beraber Rynd 1861'e kadar kullandığı enjektörün dizaynını yayınlamamıştır (2).

Enjektörü ilk kez kullanılan hekim olarak Fransız veteriner cerrah Charles Gabriel Pravaz (1791-1855) kabul edilir. Pravaz, kullandığı bu enjektör ile cilt altından verdiği ilacın, ağızdan alınan ilaçlara oranla çok daha çabuk kana karıştığını ve daha etkin olduğunu anlamıştır ve 1853 yılında hayvanlarda demir perkloridle anevrizma tedavisi için enjektörü geliştirmiştir. Son olarak, hemen hemen Pravaz ile aynı zamanda, 1855'de İskoç doktor Alexander Wood (1817-1844) enjektörle morfin muriate enjekte ettiği dokuz olguyu yayınlamıştır. O andan itibaren hipodermik enjektörler tıp camiası için kullanıma hazır hale gelmiştir. Wood enjektörlerin kullanımının yayılmasına aracılık etmekle beraber "hipodermik" terimini kullanmayı borçlu olduğumuz kişi 1859 yılında subkutan metodları refere eden Charles Hunter'dır (2).

Kokain Kullanımının Tehlikeleri

Koller'in lokal anestezi gücünü keşfinden sonra kokainin kullanımı hızlıca yayılmış, ancak yüksek konsantrasyonlarda kullanılmıştır. Bu nedenle uygulayıcılar yan etkilerine karşı dikkatli olunması gerektiğini bildirmeye başlamışlardır. 1884-1891 yılları arasında 200 sistemik intoksikasyon ve 13 ölüm vakası bildirilmiştir. Hatta bu dönemde Amerikalı cerrah William Halsted deneme amaçlı olarak kokaini kendisi ve asistanlarında kullanınca uyuşturucu bağımlısı olmuşlardır (5).

Bu dönemde birçok araştırmacı tarafından daha güvenli kokain infiltrasyonu yapmak için yöntemler araştırılmıştır. Almanya'da araştırmacı Maximilian Oberst of Halle (1849-1925) kan dolaşımına kokainin

yavaş salınımı için kokainin düşük konsantrasyonlarını kompresyon yaparak uygulamıştır. Etkinliği kanıtlanan bu teknik 3 Nisan 1890 tarihinde Oberst ile birlikte çalışan Ludwig Pernice tarafından bildirilmiştir. Haziran 1892'de Berlin'de bir cerrah olan Carl Ludwig Schleic (1859-1922), %0.1-0.2 kokain hidroklorid kullanılan çalışmasının sonuçlarını yayınlamıştır. Sırasıyla, Paris'li cerrah Paul Reclus, (1847-1914) 1895 yılında kokainin düşük konsantrasyonlarını (%2'den %0.5'e azaltarak) kullanarak daha yavaş ancak hiçbir yan etkiye neden olmadan iyi şekilde lokal anesteziye etkiye ulaştığını belirten makalesini yayınlamıştır. Günümüzde Halsted'in de kompresyonla uygulanan düşük kokain konsantrasyonlarını içeren solüsyonlar ile çalıştığı bilinmekle beraber; ne yazık ki, kokain ve morfin bağımlısı olduğu için sonuçlarını yayınlamadığından literatürde yer almamaktadır. O dönemdeki bütün bu çalışmaların sonucunda infiltrasyon için maksimum kokain dozu 50 mg olarak belirlenmiştir (2).

Kokain Sonrası

Kokainin istenmeyen yan etkileri (toksisite, bağımlılık ve diğerleri) yavaş yavaş bilinir hale geldikçe onun yerini alması için yeni lokal anesteziye ilaçlar araştırılmıştır. Bu girişimlerin hiçbirisi, 27 Kasım'da Alman kimyacı Alfred Einhorn (1856-1917) tarafından 18 para-amino benzoik asit türevlerinin patentini alınmaya kadar başarılı olamamıştır.

Novokain, ilk kez 1905 yılında profesör Heinrich Braun tarafından diğer umut verici lokal anesteziye ilaçlar olan stovain ve alypin ile karşılaştırıldığı bir makalede bildirilmiştir. Braun adlı araştırmacı, novokain ve

adrenalinin farklı konsantrasyonlarını karşılaştırarak mükemmel sonuçlar elde ettiğini bildirmiştir. Novokain daha önce var olan lokal anesteziğe göre güvenli ve hızlı bulunmuş ve standart lokal anestezi olmuştur. Bununla beraber Birinci Dünya Savaşı sırasında Amerika'da Prokain olarak yeniden gündeme gelen ilacın anestezi etkisinin zayıf olduğu ve özellikle infiltrasyon tekniği kullanılıyorsa adrenalinin yüksek konsantrasyonlarını gerektirdiği bildirilmiştir. Dahası bazı hastalar ve sağlık çalışanları için oldukça alerjik olduğu da kanıtlanmıştır (4).

Novokain'in bu sakıncaları alternatif ilaç araştırmasına yol açmış, fakat 20. yüzyılın ilk yarısında geliştirilen anesteziğin hiçbirisinin açık bir şekilde etkili olduğu saptanmamıştır. Nils Löfgren ve Bengt Lundquist 1943-1946 yıllarında kimyasal bileşimi novokain'den çok farklı olan güvenli, daha güçlü ve alerjik reaksiyonları az olan xyloidine türevi lidokain'i geliştirmiştir. Kısa süre sonra da amid tipi anestezi ilaçları geliştirilmeye başlanmıştır. Bo af Ekenstam ve ark. 1957 yılında mepivakain ve bupivakaini sentezlemişlerdir. Piyasaya 1963 yılında sunulan bupivakain günümüzde de uzun etkili amid grubu lokal anestezi olarak yaygın olarak kullanılmakla beraber, terapötik indeksinin dar, kardiyak toksisitesinin yüksek ve resüsitasyona dirençli olması, yeni uzun etkili lokal anestezi arayışına neden olmuştur. Nils Löfgren ve Claes Tegner tarafından 1969 yılında prilokain ve Adams ve ark. tarafından ise 1972 yılında etidokain geliştirilmiştir. Artikain üzerine ilk makale ise 1972 yılında yayınlanmıştır. Daha sonra 1996'da ropivakain ve son olarak da 1999'da levobupivakain sentezlenmiştir (6) (Tablo-3).

Kokain ile ilk denemelerden bu yana uzun bir yol katedilmesinden sonra günümüzde ilaç endüstrisi daha güvenli ve etkili lokal anestezikleri geliştirmek için araştırmalara devam etmektedir.

Tablo-3. Lokal anesteziklerin gelişim kronolojisi.

Lokal Anestezik	Başlangıç Araştırmacı	Kullanıma Giriş Tarihi
Kokain	Niemann	1860
Benzokain	Salkowski	1895
Prokain	Einhorn	1904
Dibukain	Meischer	1925
Tetrakain	Eisler	1928
Lidokain	Löfgren, Lundquist	1943
Kloroprokain	Marks, Rubin	1949
Mepivakain	Ekenstam	1956
Bupivakain	Ekenstam	1957
Prilokain	Löfgren, Tegner	1969
Etidokain	Adams, Kronberg, Takman	1972
Ropivakain	Ekenstam, Sandberg	1996
Levobupivakain	Ekenstam	1999

KAYNAKLAR

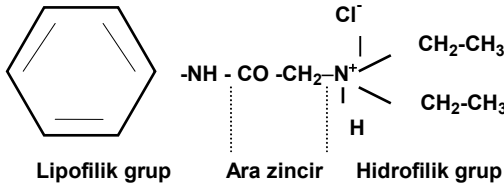
1. Lagan G, McLure HA. Review of local anaesthetic agents. *Current Anaesthesia and Critical Care* 2004; 15: 247-54.
2. Calatayud J, Gonzalez A. History of the development and Evolution of local anesthesia since the coca leaf. *Anesthesiology* 2003; 98: 1503-8.
3. Van Dyke C, Jatlow P, Ungerer J, et al. Oral cocaine: Plasma concentrations and central effects. *Science* 1978; 200: 211-3.
4. Ruetsch YA, Böni T, Borgeat A. From cocaine to ropivacaine the history of local anesthetic drugs. *Curr Top Med Chem* 2001; 1: 175-182.
5. Grzybowski A. Cocaine and the eye: a historical overview. *Ophthalmologica* 2008; 222: 296-301.
6. Butterworth J. Clinical Pharmacology of Local Anesthetics. In: Hadzic A, ed. *Textbook of Regional Anesthesia and Acute Pain management*. New York; McGraw Hill Medical, 2007; pp 1019-37.

LOKAL ANESTEZİKLERİN KİMYASAL ÖZELLİKLERİ VE YAPI AKTİVİTE İLİŞKİSİ

Prof. Dr. Aytül ÖNAL

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı

Lokal anestetik ajan, hidrofilik (suda çözünür) ve lipofilik (yağda çözünür) olmak üzere iki gruptan ve bu iki grubu birbirine bağlayan, yaklaşık 0,9 nm uzunluğunda bir ara zincirden oluşur (Şekil-1) (1-5).

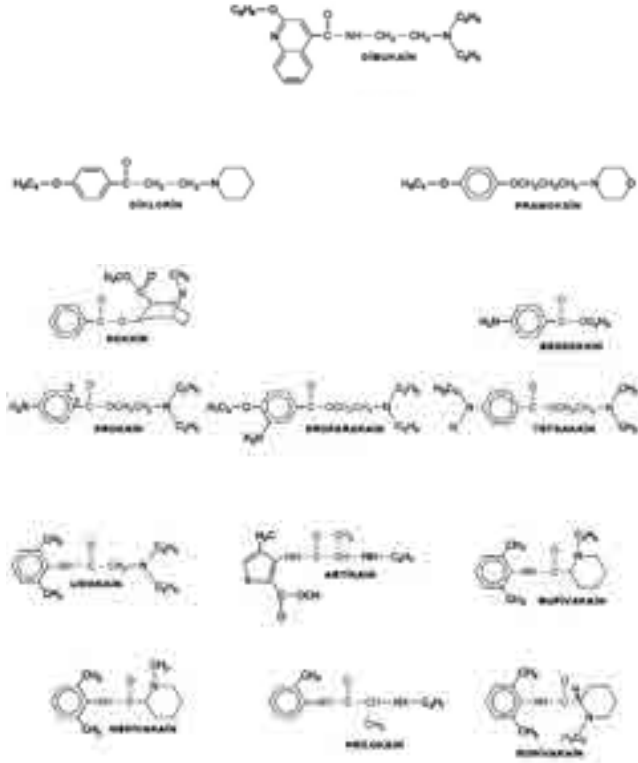


Şekil-1. Amid yapılı bir lokal anestetik ajanın (Lidokain) kimyasal yapısı. Taşar ve Kayaalp 2009 (Kaynak 3) .

Fizyolojik pH'da hidrojen alarak (protonlanarak) kısmen pozitif yük kazanan (2) hidrofilik kısım, genellikle tersiyer, bazen de sekonder amin grup şeklindedir. Lipofilik bölüm ise, ilaçlara göre değişebilen para-amino benzoik asit (*prokain* ve

tetrakain), benzoik asit (*kokain*), anilin (*lidokain*, *etidokain*, *mepivakain*, *bupivakain*) ve meta-amino benzoik asit gibi aromatik bir gruba sahiptir. Genellikle iki veya üç karbonlu alkol ya da karboksilli asit şeklinde bulunan ara zincir (3), lokal anestezik ajanların *amid*, *ester*, *keton* veya *eter* şeklinde sınıflandırılmasında kullanılan bir yapıdır. Söz konusu şekillerdeki ara zincire sahip moleküllerin hepsinin lokal anestezik etkileri olmakla birlikte klinik olarak kullanılabilirliği kanıtlanmış olanlar, *amid* ve *ester* yapıdakilerdir. Bu yüzden ara zincirin aromatik grup ucunda bulunan bağın *ester* ya da *amid* bağı oluş şekline göre genellikle lokal anestezik ajanlar ester yada amid yapılı ilaçlar olarak iki gruba ayrılırlar. Ester yapılı lokal anestezik ilaçlar, *kokain*, *prokain*, *tetrakain*, *benzokain*; amid yapıda olanlar ise *lidokain*, *bupivakain*, *prilokain*, *ropivakain* ve *artikaindir* (4). Klinikte sık kullanılan lokal anestezik ilaçların kimyasal yapıları Şekil-2'de gösterilmiştir (5).

Lipid ve lipoprotein yapıda olan sinir hücre membranını, lokal anestezik bir ilacın geçerek hedef reseptörlerle bulaşabilmesini belirleyen önemli bir faktör, ilacın lipofiliklik özelliğidir (4). Lipofiliklerinin yanında hidrofobik özellikleri lokal anesteziğin potensini ve etki süresini artırır. Bunun nedeni, hidrofobik kısımların, ilacın etki yerine ulaşmasını arttırması, plazma esterazları ve karaciğer enzimleriyle metabolize olmasını azaltmasıdır. Ayrıca Na^+ kanallarındaki bu ilaçlarla ilgili reseptör bölgesinin, daha hidrofobik olan anestezik ilaçlara affinitesi daha fazladır (5).



Şekil-2. Klinikte sık kullanılan lokal anestezik ilaçların kimyasal yapıları. *Catterall ve Mackle 2006 (Kaynak 5)*

Lokal anestezik ilaçların lipofilik-hidrofobik özelliği aromatik ve amin halkalarındaki alkil eklerinin boyutuna bağlıdır. Daha hidrofobik yapıda olan bileşikler, alkil ek veya eklerin boyutlarının artırılması ile elde edilirler. Bu ajanlar daha kuvvetlidir ve hidrofobik özellikleri az olan üyelerine göre daha uzun

süren bloklar oluştururlar (6,7). Örneğin molekülünün amin grubunda *lidokaine* göre ek olarak 3 karbon atomu bulunduran *etidokain*, izole siyatik sinirde iletim blokajını 4 kez daha güçlü potent ve 5 kez daha uzun sürede gerçekleştirir (2). *Prokainin* aromatik halkasına butil grubu eklenmesiyle elde edilen *tetrakainin* yağda çözünürlüğünün ve doku proteinlerine bağlanma özelliği oldukça fazladır (1). Hidrofobik özellik toksisiteyi de artırır, bu nedenle pek çok hidrofobik ilacın terapötik indeksi düşüktür (5).

Bir solüsyon içindeki lokal anestezik maddeler bazik yüksüz form (B) ve yüklü katyonik form (BH^+) arasında hızla gelişen bir kimyasal denge içinde bulunurlar. Her ilaç için spesifik olan belli bir hidrojen iyonu konsantrasyonunda ($\log_{10}^{-1}[-pH]$), solüsyondaki lokal anestezik baz konsantrasyonu, yüklü katyon miktarına eşittir. Bu spesifik olan hidrojen iyon konsantrasyonu pK_a (asidik iyonizasyon sabiti göstergesi) olarak adlandırılır ve aşağıdaki formülle tanımlanır: $[BH^+]/[B]=10^{pK_a-pH}$. Lokal anestezik ilaçlar için pK_a değerleri Tablo-1'de gösterilmiştir.

H^+ alma eğilimi, ısı ve iyonik kuvvet gibi çevresel faktörlere ve ilacı çevreleyen ortama bağlıdır. Bir hücre membranının göreceli olarak apolar (yüksüz) olan ortamında lokal anesteziklerin ortalama pK_a 'sı solüsyondakine göre düşüktür. Bu durum bir membranın, lokal anestezik ilaçların baz formunu, yüklü katyon formundan daha iyi konsantre ettiği anlamına da gelir. Lokal anestezik ilaçları içeren ortamın pH'ı, baz veya katyon formların göreceli yüzdelerini değiştirerek ilaç aktivitesini etkiler. Örneğin yangısal dokuda pH normalden daha düşüktür ve

lokal anestezikler normal dokudan daha fazla protonlanmış yani yüklü formdadır. Bu durumdan dolayı dokulara nisbeten daha zayıf penetre olurlar. pH'ın lokal anestezik ilaçların klinik etkinlikleri üzerinde dual etkileri vardır. Bu durum da lokal anesteziğin enjekte edildiği bölge ve doku penetrasyonu için baz formunun önemine işaret eder (2). Lokal anestezik ilaçlar, hidrofilik uçlarındaki amin grubu nedeniyle (3) zayıf bazlardır (pKa.7.6-8.9). Suda az çözünürler ve çözünmelerini kolaylaştırmak için asidik tuz (HCL gibi) (3) solüsyonlarında hazırlanırlar (4).

Amid ve ester grubu lokal anestezik ilaçlar arasında kimyasal stabilite, metabolizma ve alerjik potansiyel yönünden farklılık vardır. Amid grubu ilaçlar, ester grubuna göre çok daha stabildir. Ester bağı, esteraz enzimleriyle hızla hidrolize uğrarken, amid bağı karaciğerde mikrozomal enzimlerle yıkılmaktadır (8). Metabolik farklılıklar lokal anestezik ilaçların çocuklarda, özellikle de yenidoğanda dağılım ve metabolizmasını etkileyebileceğinden önemlidir. Ester tipi ilaçların metabolizması sonucu ortaya çıkan PABA, az sayıda da olsa alerjik reaksiyona neden olabilmektedir (7, 9).

KAYNAKLAR

1. Dökmeci İ. Farmakoloji İlaçlar ve Etkileri. İstanbul; Melisa Matbaacılık, 2007; 633-638.
2. Strichartz GR, Berde CB. Local Anesthetics. In: Miller RD, ed. Miller's Anesthesia. 8th edition, USA; Churchill Livingstone, 2005; pp573-599.
3. Taşar F, Kayaalp SO. Lokal Anestezikler. ed: Kayaalp. Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji. 12.baskı, Ankara; Pelikan Yayıncılık, 2009; 680-693.

4. Lagan G, Mclure HA. Review of Local Anaesthetic Agents. *Current Anaesthesia &Critical Care* 2004;15: 247-254.
5. Catterall WA, Mackle K. Local Anesthetics. In: Brunton LL, Lazo JS, Parker KL, eds. *Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 11th edition, New York; McGraw-Hill, 2006; pp369-386.
6. Gissen AJ, Covino BG, Gregus J. Differential sensitivities of mammalian nerve fibers to local anesthetic agents. *Anesthesiology* 1980; 53: 467-474.
7. Courtney K, Strichartz G. Structural elements which determine local anesthetic activity. In Strichartz G,ed. *Handbook of Experimental pharmacology: Local Anesthetics*. Heidelberg; Springer-Verlag, 1987; p53.
8. Rang HO, Dale MM, Ritter JM. Local anaesthetics and other drugs that affect ion channels. *Pharmacology*. 4th edition, London; Churchill Livingstone 1999;634-644.
9. Kayacan N. Lokal Anestezikler. *Türkiye Klinikleri, Farmakolojisi, Anestezik İlaçlar Özel Sayısı*, 2004; 2:28,34.

UYARILARIN İLETİMİ VE LOKAL ANESTEZİKLERİN ETKİ MEKANİZMASI

Prof. Dr. Aytül ÖNAL

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı

1. Periferik Sinirin Anatomik Yapısı

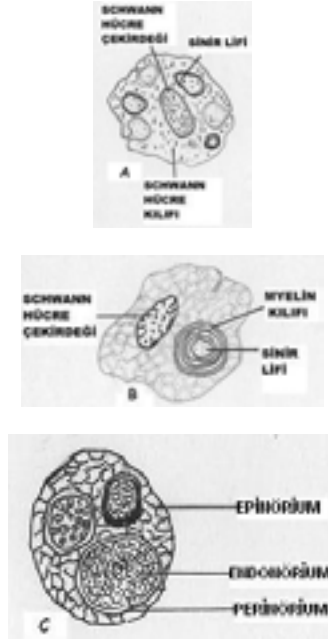
Her periferik sinir aksonu kendi hücre zarı olan aksolemmaya sahiptir. Otonomik postgangliyonik eferent ve nosiseptif aferent C lifleri gibi miyelinli olmayan sinirler, tek bir schwann hücre kılıfında Şekil-3A hapsolmuş birçok akson içerirler. Kalın duysal ve motor liflerin çoğu, özelleşmiş schwann hücrelerinin plazma membranlarından oluşan çok katmanlı miyelin tabakası içinde bulunurlar (Şekil-3B). Miyelin tabakası aksonal büyüme esnasında kendilerini aksonun etrafına sararlar. Söz konusu kılıf, aksolemmayı çevresini saran iletken tuz ortamından yalıtarak ve aksoplazma boyunca aksiyon akımını ranvier düğümlerine geçirerek sinir ileti akımının hızını büyük oranda artırır (ranvier düğümleri, aksiyon akımlarının rejenere olduğu miyelin kılıfındaki periyodik kesintiler şeklindeki yerleşimlerdir). Uyarının doğuşuna ve ilerlemesine hizmet eden sodyum kanalları, büyük oranda miyelinli liflerin ranvier düğümlerinde (10) toplanmış, miyelinli olmayan liflerin ise aksonları boyunca dağılmışlardır. Lif büyüklüklerine ve fizyolojik özelliklerine göre periferik liflerin bir sınıflaması Tablo-2 (3)'de sunulmuştur.

Tablo-2. Periferik liflerin sınıflandırılması. *Taşar ve Kayaalp 2009 (Kaynak 3).*

Sinir Lifleri	Örnek	Myelin varlığı	Lif çapı (μm)	İletim Hızı (m/sn)	Blok Duyarlılığı
A lifleri					
α	Motor Duyusal	+	12-20	70-120	+
β	Duyusal	+	6-12	30-70	++
δ	Duyusal	+	2-5	12-30	++++
γ	Kas içiçi eferentleri	+	2-8	7-43	++
B lifleri	Pregangliyonik otonomik	+	$3 \geq$	3-14	+++
C lifleri					
Sempatik	Postgangliyonik otonomik	-	$1.2 \geq$	$2.3 \geq$	++++
Dorsal Kök	Dorsal kök aferentleri	-	$2.3 \geq$	$1.2 \geq$	++++

Tipik bir periferik sinir, birkaç akson demeti veya demetçiklerden (fasikül) meydana gelir. Her lifin üstünü kaplayan bağ dokusu yani *endonörיוםu* vardır. Aksonların her fasikülü ikinci bir bağ dokusu tabakası olan epitelyum-benzeri *perineriumla* kaplanmıştır ve tüm sinir *epinerium* adı verilen gevşek bir dış tabaka ile sarılmıştır (Şekil-3C). Bir lokal anestezi molekül-

lünün etki yerine (sinir aksonuna) ulaşabilmesi için 4 veya 5 tabaka bağ dokusu ya da lipid membranöz bariyeri ya da her ikisini bir geçmesi gerekir (2).



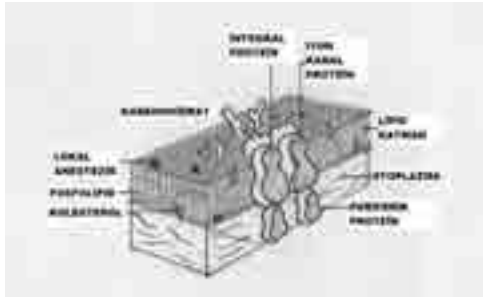
Şekil-3. Periferik sinir, schwann hücre kılıfı (A), myelin tabakası (B) ve içten dışa doğru katmanları (C). *Strichartz ve Berde 2005 (Kaynak 2).*

2. Aksonal Membran Yapısı

Tipik bir akson plazma membranı, fosfolidler ve kolesterolden (yaklaşık 5:1 oranında) ibaret ikili bir lipid tabakadan oluşur. Söz konusu membran

yüzeyinde ya da hidrokarbon çekirdeğine gömülmüş şekilde bulunan, integral proteinler vardır (Şekil-4). Ekstrasellüler karbonhidratlar tarafından sıklıkla glikozillenen bu proteinler, hücre içi iletişim için iyon kanalı ve iyon reseptörleri içerirler. Periferal proteinler ise membran protein fonksiyonlarını düzenlerler, plazma membranlarında integral proteinlere refakat ederek hücre boyunca iskelet ve matriks ilişkilerinde onları stabilize ederler (2).

İkili lipid tabaka amfilik fosfolipidler tarafından düzenlenir. Fosfolipidlerin, membranın ortasında bulunan uzun hidrofobik yağ açıl kuyrukları, histoplazma veya ekstrasellüler sıvıya uzanan zwiterion (pozitif ve negatif şarj içeren) bileşenlerden oluşan polar hidrofilik baş grupları vardır (Şekil-4). Zarın içinde lateral ve rotasyonel difüzyon meydana gelir. Bu durum lipidler ve belli proteinleri bir sıvı mozaikinde göç etmeye imkan sağlar. Fakat çoğu membran proteinleri membranın spesifik bir bölgesine fikse olmuştur ve hücre iskeletinin spesifik proteinlerine bağlanması ile sabitlenir (11).



Şekil-4. Akson membran yapısı. *Strichartz ve Berde 2005 (Kaynak 2).*

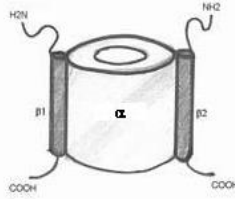
3. Sinir İletim Fizyolojisi

Uyarılar, sinir boyunca aksiyon potansiyeli adı verilen depolarizasyon dalgası şeklinde iletilir (4). Elektriksel uyarılar veya diğer bazı etkenler belirli şiddette iseler uygulandıkları noktada, yayılan aksiyon potansiyeli (spayk potansiyeli) meydana getirirler (3). Söz konusu uyarılar, zarın uyarılmış ve uyarılmamış alanları arasında sürekli temas nedeniyle akson boyunca ilerler. Uyarılan, depolarize alanda aksone giren iyonik akım (aksiyon akımı), aksoplazmadan aşağı doğru akar ve çevreleyen zardan dışarı çıkar, böylece komşu bölgeyi de pasif olarak depolarize eder. Bu lokal devre akımı uyarılmış bölgeden çevresine her iki yöne de ilerlemekle birlikte, uyarının arkasında henüz depolarize olmuş alan kesinlikle refrakter olduğu için uyarı ilerlemesi tek yönlüdür (2).

Kısa değişiklikler (1-2 ms) şeklinde olan iletim, membranın sodyuma geçirgenliğindeki süreçler sayesinde olmaktadır (4,12). İstirahat halinde sinir hücresi membranı, göreceli olarak sodyuma geçirgen olmayıp, potasyuma geçirgendir. (4). Bu durumda pasif hareketlerin yanı sıra normalde membranda etkinlik gösteren ve sodyum pompası (Na^+ , K^+ -ATPaz) denilen aktif enerji bağımlı sodyum transportu da vardır. Bu yol ile aksoplazmaya giren Na^+ , devamlı dışarı atılır. Söz konusu pompa iki yönlüdür. Taşıyıcı, Na^+ 'u membranın dış yüzünden dışarı attıktan sonra onun yerine hücre dışı sıvıdan K^+ 'u alır ve hücre içine taşır (2,3,13). Hücre dışında yüksek Na^+ ve hücre içinde yüksek K^+ konsantrasyonunun oluşması, hücre zarı boyunca, hücre içinin, dışına göre -70 ile -90 mv

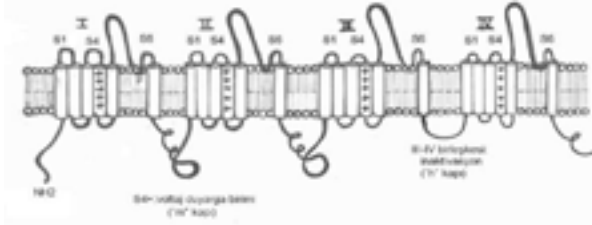
kadar negatif yükle yüklenmesi şeklinde elektriksel potansiyelde bir fark oluşmasına neden olur (4).

Hücre zarı, transmembranal potansiyel farktaki değişime yanıt olarak açılıp kapanan voltaj bağımlı sodyum kanalları içermektedir (4). Bu kanallar ilk olarak elektrik balığının elektrik organı membranlarından ve daha sonra sıçan beyni nöronlarından izole edilmiştir (3). Söz konusu kanallar, bireysel alt birimleri α (260.000 dalton) ve $\beta 1$ - $\beta 2$ (33.00-38.00 dalton) olarak düzenlenmiş ve en büyüğü 300.000 dalton molekül büyüklüğünde olan glikozillenmiş heterotrimerik protein kompleksinden oluşur (Şekil-5) (3,5).



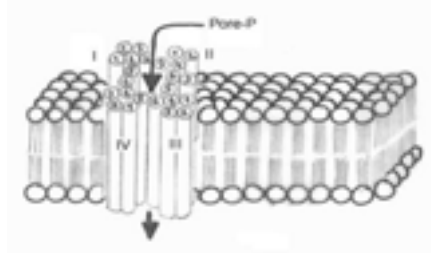
Şekil-5. Sodyum kanalı alt birimleri.

http://www.ccbm.jhu.edu/doc/courses/BME_580_682



Şekil-6. Sodyum kanalı alfa altbirimi. *Katzung BG, Masters SB, Trevor AJ: Basic and Clinical Pharmacology, 11th Edition://www.accessmedicine.com*

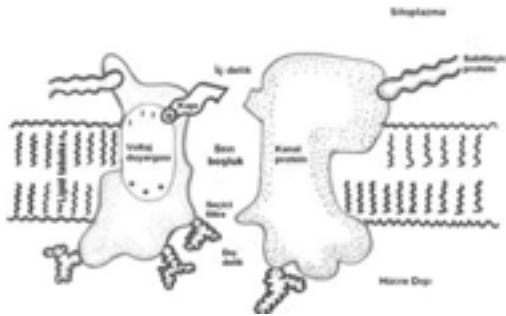
Büyük altbirim olan α altbirimi 4 homolog alandan (I-IV) oluşur ve söz konusu homolog alanların her biri de S1-6 olmak üzere 6 alfa-helikal yapıda transmembranal segment içerir (Şekil-6) (4,5). S5 ve S6 segmentleri ve bunların arasında kalan kısa membran (P loop) dört homolog bölgenin simetrik kare düzeni merkezindeki su fazı ile dolu olan kanal boşluğunun [porun (deliğin)] duvarlarını oluşturur (Şekil-7). P loop denilen bölgede bulunan aminoasit kalıntıları, taşıyıcılık ve iyon seçiciliği ile ekstrasellüler kanal bloke edici toksinlerin bağlanma kabiliyetini belirleme açısından önemlidir (3,5).



Şekil-7. Sodyum kanal boşluğu (Pore). *Katzung BG, Masters SB, Trevor AJ: Basic and Clinical Pharmacology, 11th Edition://www.accessmedicine.com*

Kanalın voltaj bağımlı hareketi (açılması), membranın iki yüzündeki potansiyel değişikliğine yanıt olarak, hem hidrofobik, hem pozitif yüklü S4 transmembran heliksinde yerleşmiş olan voltaj algılayıcılarının hareketi ile meydana gelen yapısal değişiklikle ilgili olduğu varsayılmaktadır. Bu değişikliğin S4 heliksindeki lizin ve arjinin gibi pozitif yüklü ve voltaj duyurgası görevi yapan aminoasit rezidüleri Şekil-6 ile ilgili olması muhtemeldir (3,14). Membranın iki yüzündeki

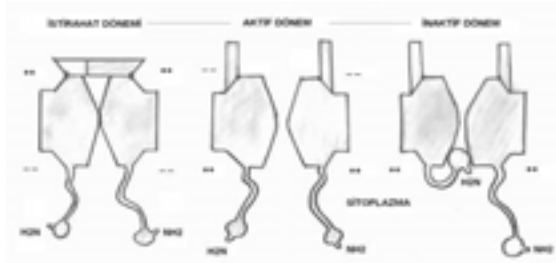
potansiyellerin etkileri ile bu rezidüel membran düzlemine dikey hareketler yapar ve her dört alandaki aynı seri yapısal değişikliğin başlaması ile kanal açıklığı meydana gelir (2). Her bir S4 segmentinin yapısal değişikliğine, proteine bağlı “pozitif gating (kapı açıp-kapama)” şarjının membran içinden dışarı doğru transferi eşlik eder (Şekil-8) (3, 14).



Şekil-8. Sodyum kanal kapı açıp-kapama mekanizması.
http://www.ccbm.jhu.edu/doc/courses/BME_580_682

Sodyum kanallarının 3 evreli bir döngüsü mevcuttur; bunlar istirahat, aktif ve inaktif evreleridir. İstirahat döneminde kanallar kapalı konumdadır. Sinirin uyarısı ile bu kanallar, oluşan yapısal değişiklikler ile aktive olarak sodyum iyonlarının elektrokimyasal gradient boyunca içeri girmesine izin verir (3, 4). Sinir membranlarındaki hem sodyum hem potasyum kanalları membran depolarizasyonu ile açık bir şekle aktive olurlar. Uyarılmış bir membran bölgesinden uzanan bir akson boyunca küçük bir membran depolarizasyonu, hem sodyum hem de potasyum kanallarını açmaya başlayacaktır. Bununla birlikte

sodyum kanalları daha hızlı açılır. Başlangıç olarak sodyum için olan *Nernsts* potansiyelinin potasyumdan daha fazla olması nedeniyle, içeri doğru yönlenen sodyum akımı daha büyüktür. Böylece sinire giren sodyum iyonları siniri daha fazla depolarize eder (2). Katyonların hücre içi hareketi membran potansiyelini artırır. Eğer yeteri kadar sodyum kanalı açıksa ve membran potansiyeli -60 mV eşik değerine yükselirse bu, sodyum kanallarının daha çok açılmasını tetikler. Bunun sonucunda sodyum iyonlarının çok daha hızlı bir şekilde hücre içine girişi gerçekleşir. Böylece membran potansiyeli + 20-30 mV civarına gelir ve 1-2 milisaniye içinde tekrar başlangıçtaki düzeyine döner (2,3,4). Sodyum kanalları, açıldıktan hemen sonra milisaniyeler içinde inaktivasyon kapılarının kapanması ile inaktive olur. Bu fonksiyonel kapı III ve IV no'lu bölgelere bağlanan hücre içi proteinlerden oluşur. Homolog bölge III ve IV'e bağlanan hücre içi kısa loop, Na^+ kanalının inaktivasyon kapısı olarak görev yapar. Porun hücre içi ağzında, delik üstüne katlandığı ve kanal açıldıktan milisaniyeler sonra poru tıkadığı düşünülür (Şekil-6 ve 9). Bu bölgede bulunan üç hidrofobik kalıntı (izolösin-fenilalanin-metiyonin) inaktivasyon unsuru olarak görev yapar, porun hücre içi ağzına girer ve orada inaktivasyon kapı reseptörünün olduğu yere bağlanır. Na^+ kanal kapıları, protein fosforilasyonu ile düzenlenebilir. Homolog bölge III ve IV arasındaki inaktivasyon kapılarının protein kinaz C tarafından fosforilasyonu, inaktivasyonu yavaşlatır. Homolog bölge I ve II arasındaki hücre içi loop kısmının diğer bir protein kinaz C veya cAMP bağımlı kinaz ile fosforilasyonu ise Na^+ kanal aktivasyonunu azaltır (5).



Şekil-9. Sodyum kanalı fonksiyonuna göre yapısal değişiklik durumları
http://www.ccbm.jhu.edu/doc/courses/BME_580_682

Uyarılan sinir lifinde sodyum iyonuna karşı permeabilite artması 1 milisaniyeden daha kısa bir süre devam eder ve geçer; depolarizasyon başlama-sından sonra hücre membranının K^+ konduktansı da artar ve bu iyon, konsantrasyon gradiyentine uyarak hücre dışına kaçar. Sodyum permeabilitesinin azalması ve K^+ 'a permeabilitenin artması membran potansiyelin istirahat potansiyeli düzeyine gerileme-sine neden olur (repolarizasyon) (3) yani sodyumun aktif pompalanması azalması ve potasyumun sürekli geri kaçıışı membran potansiyelinin polarize hale gelmesini sağlar (4). Bir veya birkaç uyarı sonucu, aksoplazmaya giren Na^+ ve oradan çıkan K^+ miktarları bu iyonların hücrede bulunan miktarları yanında önemsiz kalır ve aksoplazmadaki iyon konsantras-yonlarında belirgin bir değişme olmaz (3,15). Direkt olarak bir uyarıdan sonra bazı sodyum kanalları hala inaktif ve bazı potasyum kanalları aktif iken eşik, dinlenme değerinin üzerindedir ve membran uyarana karşı refrakterdir (2). Kısa bir refraktör süre boyunca

başka bir uyarana cevap vermeden kalır. Refraktör periyot, bir kez depolarize olan aksonu tekrar hızlı depolarizasyondan korur ve uyarının geriye doğru iletimini engeller (4). Ancak uzun süre ve sık uyarı yapılırsa hücre içi ve dışı arasındaki iyon dengesi sinir lifinin uyarılabilirliğini engelleyecek kadar bozulabilir (3). Ani olarak repolarize olmuş membranda sodyum inaktivasyonu zayıfladığında ve potasyum kanalları kapalı duruma döndüğünde orijinal eşik değeri tedrici olarak eski haline gelir (2).

Özetle, sodyum kanalının fonksiyonel durumları ile ilgili teoriye göre, bu kanallar üç durumlu bir yapısal değişiklik gösterirler:

1) *Aktif (açık durum)*: Aksiyon potansiyelinin başlangıcında kısa bir süre için sodyum kanalları bu durumdadır.

2) *İnaktif (kapalı) durum*: Aksiyon potansiyelinin düşme döneminde ilkinden daha uzun bir süre sodyum kanalı bu durumdadır ve Na^+ geçişine kapalıdır. Bu durum hücrenin refraktör periyodunu da içine alır.

3) *İstirahat durumu (kapalı, fakat hemen açılmaya hazır)*; Bu durumda sodyum kanalı kapalıdır; fakat ikinci durumdan farklı olarak açılmaya elverişlidir. Sinire bir dizi uyarı verildiğinde her bir uyarı esnasında, membrandaki Na^+ kanalları peşpeşe bu durumlardan tekrar tekrar geçer (3).

4. Lokal Anestezik İlaçların Etki Mekanizması

Lokal anestezik ilaçlar, sinir lifi ya da uyarılabilir hücrelerde, aksiyon potansiyelinin yükseliş hızını, amplitüdünü azaltırlar, refraktör periyodu uzatırlar,

uyarılabilirlik eşiğini yükseltirler, iletim güvenlik faktörü ve impuls iletim hızını düşürürler (3, 5, 16).

Söz konusu ajanlar, hücre membranında Na^+ kanallarının özelleşmiş reseptör kısımlarına geri dönüşümlü olarak bağlanırlar (5). Lokal anestezi reseptör bölgesi, Na^+ kanalının membranı geçen deliğinin hücre içindeki yarısında yer alır. Bu bölümde bulunan I, III ve IV bölgelerindeki S6 segmentinde bulunan aminoasitler, söz konusu yapılanmaya katkıda bulunur (5,17). Lokal anestezi ilaçlar, membranda Na^+ 'a karşı permeabilite artışı (3) ve iyon hareketini engelleyerek sinir uyarısı oluşumu ve iletilmesini (5) önlerler. Böylece sinir membranını stabilize ederler (3). Çizgili kas, myokard, düz kas gibi bütün uyarılabilir hücrelerde ve nöronun akson, dendrit ve gövdelerinde depolarizasyon dalgasının yayılmasını kısmen veya tamamen önleyebilirler (3). Böylece sinir gövdesiyle karşılaşan lokal anestezi ajan sinirin innerve ettiği bölgede hem duyuusal hem de motor paraliziye neden olur (5). Kalsiyum akımı ile veya yavaş depolarize olan düz kas ve kalbin nodal hücrelerinde pek etkili olmamakla birlikte, kalpteki impuls üretim yeteneğini (spontan deşarjı) inhibe edebilirler (3). Söz konusu ilaçlar, daha çok ağırlı uyarıların periferden santral sinir sistemine iletimini kesmek için kullanılırlar (3). Lokal anestezi ajan uygulandığında en önce ağrı duyusu (C ve A_δ lifleri), sonra sırasıyla temperatür, dokunma ve en kalın sinir lifi A_α ile taşınan derin basınç duyusu kaybolur. Geriye dönüş ise tam tersi yöndedir yani en erken derin basınç duyusu, en geç ağrı duyusu geri gelir (2,3).

Uyarılabilir membranlarda, lokal anestezi ilaçlarının Na^+ geçirgenliği artışını geçici olarak azaltmaları veya önlemleri, voltaj kapılı Na^+ kanalları ile doğrudan ilişkilerine bağlıdır (5). Söz konusu ilaçlar, hidrofilik uçlarındaki amin grubu nedeniyle zayıf baz özelliğine sahiptirler (3). Bu şekli ile suda az çözünmeleri nedeniyle (2), HCL tuzları (PH=6-7) (9) kullanılan ilacın (3), sudaki solüsyonları asid reaksiyon gösterir. Söz konusu solüsyonlara alkali ilavesinin yapılması (örn. %1'lik lidokaine 1 ml %8,4'lük bikarbonat solüsyonu eklenmesi gibi.), ilacın noniyonize şeklinin artmasına neden olarak sinir membranına girmesi kolaylaştırılır. Böylece baz fraksiyonu artan ajanın etki başlama hızı ve blok kalitesi artar, aynı zamanda bu şekilde yapılan derialtı enjeksiyonunda duyulan ağrı da azalır. Ayrıca lokal anestezi solüsyonlarının karbondioksitde doyurulması (karbonasyon) şeklinde yapılan müstahzarlar (örnek lidokain karbonat içeren xylocaine CO2) ile daha çabuk ve daha güçlü lokal anestezi elde edilir. Epinefrin içeren solüsyonlarda (pH=4-5) serbest baz moleküller daha azdır ve etki daha geç başlar. Fakat epinefrin, lokal anestezi ajan kullanılacağı zaman eklenirse daha erken etki başlatılabilir (3, 9).

Lokal anesteziklerin enjeksiyonluk asidik solüsyonlarının aynı yere yinelenerek uygulanması, ilacın etkisini giderek azaltır (taşifilaksi). Bunun nedeni, aynı yere enjeksiyonun, dokunun tamponlama yeteneğini ve dolayısı ile sıvının pH'nı giderek artan bir şekilde düşürmesidir. Bu durum da sinir gövdesi çevresinde iyonize şeklin çoğalmasına neden olur, sinir gövdesi

ile lif içine lokal anestezi ilacının girişini azaltır, böylece ilacın etkinliği düşer (3).

Canlı dokuya enjekte edildiğinde, ilacın pKa'sı ve doku pH'ı, ilacın solüsyonda serbest baz veya pozitif yük taşıyan katyon şeklinde bulunmasını belirler (2). Lokal anestezi ajanlar, ortamdan proton alarak kısmen iyonize (katyonik) duruma geçerler ($R-NH_2 + H^+ \rightleftharpoons R-NH_3^+$). Henderson-Hasselbach denkleminde göre iyonizasyon derecesi, lokal anestezikler gibi organik bazlar için ilacın pKa değerine ve ortamın pH'na aşağıdaki şekilde bağlıdır: $\log [R-NH_3^+]/[R-NH_2] = pKa - pH$. Lokal anesteziklerin pKa değeri, plazma ve ekstrasellüler sıvının (7.4) pH'na yakındır (7.6-8.9) ve ortam pH'nın küçük değişiklikleri iyonizasyon derecesini etkiler. Ekstrasellüler sıvıda söz konusu ilaçların iyonize kısmı daha fazladır fakat kayda değer miktarda da noniyonize fraksiyonları da vardır (4,18,19).

Sodyum kanalının çeperinde, sitoplazmaya açılan iç deliğine yakın bir yerde kanalı açıp kapayan bir kapakçık ve dış deliğine yakın bir yerde darlık yani Na^+ filtresi vardır (Şekil-8.) (3). Lokal anestezi ilaçlar sinir lifleri çevresinde ekstrasellüler sıvı içine uygulandıklarında ilaç molekülleri kanalın dış deliğinden kanal içine doğrudan giremezler (3). Ekstrasellüler sıvıda bulunan ilaç, membran lipidlerini ancak non-iyonize şekli ve pasif difüzyon yoluyla geçebilir. Sinir lifinin sitoplazması ekstrasellüler sıvıya göre daha asidik ($pH=6.9$) olduğu için, burada ilacın iyonizasyon derecesi artar. Böylece söz konusu ajanın iyonize şekilleri, sitoplazmaya açılan iç deliğe yakın bir yerde bulunan reseptörüne katyon şeklinde geri dönüşümlü

olarak bağlanır (3,20). Sonuç olarak, kanalı tıkarlar ve kanalın açılma mekanizmasını bozarlar. Bağlanma yerine geri dönüşümlü olarak bağlanan lokal anestezi ilaçlar, kanal içinden sitoplazmaya veya lipid tabakası içine kaçmak suretiyle uzaklaşırlar (3).

Lokal anesteziğin iç deliğe bağlanmaları ile sodyumun içeriye akışı ve dolayısı ile membran potansiyelindeki hızlı artış azalır. Yeteri kadar sodyum kanalı bloke olursa -60 mV luk eşik değere ulaşamaz ve iletim durur. Membran istirahat potansiyeli ve eşik potansiyeli aynı, fakat aksiyon potansiyel geçici olarak sınırlanır (4,18,19). Noniyonize lokal anesteziğin, sodyum kanallarının hücre içindeki kısmında olduğu gibi, kanalların hücre membran kısımlarını da bozarak membranın düzensiz genişlemelerine neden olurlar. Bu blokaj, potasyum kanalları, kalsiyum kanalları ve G protein ilişkili reseptörlerin blokajı ile artırılmış olur (4,18,19).

Anesteziğin etki bir sinirde ilerleyerek oluştuğunda, elektriksel uyarılabilirlik eşiği dereceli olarak artar, aksiyon potansiyel artış hızı azalır, uyarı iletimi yavaşlar ve ileti güvenlik faktörü azalır. Bu faktörler aksiyon potansiyelinin yayılma olasılığını azaltır ve sonuç olarak sinir iletimi bozulur (5). Böylece lokal anestezi ilaçlar depolarizasyon yapıcı etkenin sodyum kanallarını açmasını engellerler. Sonuçta sinir liflerinin depolarizasyonu meydana gelmez ve impuls iletimi durur. Ağrılı durumlardaki duysal sinirler gibi impuls deşarj frekansı yüksek olan liflerin, somatomotor lifler gibi daha düşük frekanslı liflere göre ilaca duyarlılıkları daha yüksektir (3).

Lokal anesteziğin bağlanma yerinde, açık veya kapalı gibi biçimsel değişiklikler lokal anesteziklerin kanal afinitesini etkiler (5). Sodyum kanalının lokal anestezik ilaca karşı afinitesi, aktivasyon ve inaktivasyon safhalarında istirahat döneminkinden yüksektir. Bu yüzden etki, kullanıma veya başka deyişle impuls frekansına bağımlıdır (2). Örneğin yüksek frekanslı stimülasyon, kanalın aktif ve inaktif durumda kalma sürelerini artırır, bu durum da ilacın etki yerinde daha fazla kalmasının nedenidir (3). Aktivasyon sırasında ilaç bağlanabildiği yerlere daha iyi ulaşır (muhafaza reseptör modeli). İnaktive kanallardan ise ilaç disosiasyonu (ayrılması) istirahat halindekiine göre daha yavaş olur (modüle reseptör modeli) (3). Kullanıma bağımlı blok nedeniyle, lokal anesteziklerin bazı düşük dozlarında iletim etkilenmez iken, yüksek frekansda etkilenir hale gelebilir. Buna örnek olarak, spontan deşarj özelliği bulunan kalp hücrelerinden yüksek frekanslı eksitabl hücrelerin daha kolay bloke edilebilmesi gösterilebilir (3, 8).

Uyarı kesilince eğer kanal istirahat halinde ise kanal lokal anestezik etkisinden kurtulur. Fakat bu durum ilaç yokken inaktivasyon durumundan kurtulmaya göre çok yavaştır. Bu nedenle lokal anestezik ilaçlar refrakter periyodu uzatırlar (3). Lokal anesteziklerin reseptör bölgesinden ayrılma hızları moleküler büyüklükleri tarafından etkilenir. Eğer düşük molekülü iseler reseptör bölgesinden daha hızlı uzaklaşırlar. Aksiyon potansiyeli sırasında bağlanan, membran repolarizasyonu sırasında ayrılan lokal anesteziğin bu özelliği, etkisinin hız ve voltaj bağımlı olmasına neden olur (5). Lokal anestezik ilaçların frekans ve voltaj bağımlı etkilerinin nedeni, ilacın yüklü formunun

sadece Na^+ kanalı açık iken delik içindeki bağlanma bölgesine ulaşma özelliği kazanması ve inaktive durumda iken lokal anesteziğin daha sıkı bağlanarak kanalı stabilize etmesi ile ilgilidir. Reseptör bölgesinden hızla ayrılan (daha küçük molekülü ve daha hidrofobik) ilaçlar için daha yüksek frekansda uyarılma gerekir (aksiyon potansiyeli sırasında bağlanması, aksiyon potansiyelleri arasındaki sürede ilacın ayrılmasından daha fazla olmalıdır). (5,8).

İnvitro çalışmalar, çevrenin iyonik koşullarının lokal anesteziklerin etkinliğini değiştirebileceğini göstermiştir. Hücre içi Ca^{+2} düzeyinin yükselmesi sodyum kanalını düşük afiniteli duruma getirdiği için lokal anestezi etkisi kısmen azalır, hipokalsemi ise lokal anesteziyi potansiyalize eder. Yine K^+ düzeyinin yükselmesi membranı kısmen depolarize edip kanalı yüksek afiniteli inaktif duruma sokarak lokal anestezi etkisini artırır (3).

Lokal anesteziklerin etkisine en duyarlı lifler sırasıyla, ince (A_γ motor ve A_δ duyu), daha sonra kalın myelinli (A_α ve A_β) liflerdir. En az duyarlı olan lifler ise ince myelinsiz C lifleridir. Yani otonomik, ince myelinli A_δ lifleri, daha büyük myelinli A_γ , A_β , A_α liflerinden ve küçük çaplı myelinsiz C liflerinden daha önce bloke olurlar (5). Myelinli küçük çaplı sinir liflerinin, lokal anestezi ilaçların bloke edici etkilerine, yine myelinli büyük çaplı liflere göre daha duyarlı olmasının nedeni, ufak çaplı myelinli liflerde ranvier boğumları arasındaki mesafenin daha kısa olmasıdır. Böylece iletimin durdurulabilmesi için bir segment içinde bulunması gereken sabit sayıdaki ranvier boğumu daha kısa bir segment içinde bulunur. Myelinsiz küçük çaplı liflerde ise uyarının yayılacağı kısım, depolarize olan kısmın

hemen yanibaşında olduğundan, myelinli büyük çaplı liflere göre *iletim güvenlik faktörü* (depolarize olmuş bölge eşik voltaj değeri/ komşu membran bölümü eşik voltaj değeri) daha büyüktür. Bu durum lokal anestezi ajanlara olan duyarlılığı myelinli küçük liflere göre daha azaltan bir faktördür. Özetle, myelin tabakasının olması çapa bağlı duyarlılığı etkilemektedir (2, 3, 21). Sinir liflerinin sinir gövdesi içindeki yerleşimi de önemlidir. Siyatik sinir gibi büyük sinirlerin motor sinir lifleri genellikle çevrede yer aldıklarından motor sinirler, duysal sinirlerden önce bloke edilebilirler. Ekstremitelerde proksimal kısımdakiler genellikle çevrede, distal kısma gidenler ise ortada yer aldıklarından önce proksimal bölgedeki liflerde duyu kaybı olur (3).

Sinir liflerine çabuk ulaşabilirlik de etki hızını değiştirir. Örn. myelin kılıfının çok tabakalı lipoprotein katlarını aşmak daha çok zaman alır. Sözü edilen bu faktörler lokal anestezi etkilerinin birçok değişkene bağlı karmaşık bir durum olduğunu göstermektedir (3,5).

KAYNAKLAR

1. Cavino BG. Pharmacology of local anaesthetic agents. Br J Anaesth 1986; 58:701-716.
2. Ritchie JM, Rogart RB. Density of sodium channels in mammalian myelinated nerve fibers and nature of axonal membrane under the myelin sheath. Proc Natl Acad Sci USA 1977; 74:211-215.
3. Hille B. Ionic Channels of Excitable Membranes. Sunderland, MA, Sinauer Associates, 1991 (kaynak 2 den alınmıştır).

4. Butterworth JF, Strichartz GR. Molecular mechanisms of local anesthesia: a review. *Anesthesiology* 1990; 72:711-734.
5. Catterall WA. From ionic currents to molecular mechanisms: the structure and function of voltage-gated sodium channels. *Neuron* 2000; 26:13-25.
6. Skou J. Enzymatic basis for active transport of Na^+ and K^+ across cell membrane. *Physiol Rev* 1965;45:596-617.
7. McLure HA, Rubin AP. Review of local anaesthetic agents. *Minerva Anesthesiol* 2005;71:59-74.
8. Yarov-Yarovoy V, McPhee JC, Idsvoog D, Pate C, Scheuer T, Catterall WA. Role of aminoacid residues in transmembrane segments IS6 and IIS6 of the sodium channel α subunit in voltage-dependent gating and drug block. *J Biol Chem* 2002; 277:3593-35401.
9. Xion Z, Strichartz GR. Inhibition by local anesthetics of Ca^{2+} channels in rat anterior pituitary cells. *Eur j Pharmacol* 1998; 363 (1):81-90.
10. Olschewski A, Hempelmann G, Vogel W, Safronov BV. Blockade of Na^+ ve K^+ currents by local anesthetics in the dorsal horn neurons of the spinal cord. *Anesthesiology* 1998;8881:172-179.
11. Narahashi T, Frazier DT. Site of action and active form of local anesthetic. *Neurosci. Res* 1971; 4: 65-99.
12. Franz DN, Perry RS. Mechanisms for differential block among single myelinated and nonmyelinated axons by peocaine. *J.Physiol* 1974; 236: 193-210.

LOKAL ANESTEZİKLERİN FARMAKOKİNETİK ÖZELLİKLERİ

Doç.Dr. Ayşe EROL

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı

Absorpsiyon

Lokal anestezipler mukoza ve cilde uygulanır ya da çeşitli doku ve boşluklara enjekte edilir. Bu ilaçların sistemik emilimi enjekte edilen miktara, vazokonstriktör ajan eklenmesine, enjeksiyon bölgesinden emilim hızına, dokuya dağılım hızına, biyotransformasyon hızına ve ilacın atılımına bağlıdır. Yaş, kardiyovasküler durum ve karaciğer fonksiyonu gibi hastayla ilişkili faktörler de lokal anesteziplerin dağılım ve eliminasyon sürecini ve sonuçta elde edilen kan konsantrasyonunu etkiler.

Lokal anestezipler zayıf bazlardır (pKa 7.6-8.9), suda zor çözünürler. Bu nedenle ticari lokal anestezi solüsyonları hidroklorür tuzları (pH 3-6) şeklinde hazırlanır. Enjeksiyon sonrasında tuzlar dokuda fizyolojik pH'da tamponlanır, böylece aksone membranından difüzyona uğrayacak miktarda serbest baz konsantrasyonu sağlanmış olur (1). Solüsyonda lokal anestezi ya katyonik bir molekül (iyonize şekil) ya da nötral baz olarak bulunur. İyonize olan ve olmayan fraksiyonların eşit olduğu pH değerine o ilacın pKa değeri (disosiyasyon katsayısı) denir. Solüsyonda bu formların oranı lokal anesteziğin pKa

değeri ve solüsyonun pH'sı ile değişecek şekilde Henderson-Hasselbach eşitliğine uyar. Baz için;

$$\log \frac{[\text{iyonize}]}{[\text{iyonize olmayan}]} = \text{pKa} - \text{pH}$$

Herhangi bir lokal anesteziğin pH'sı sabittir. İyonize olan ve olmayan ilaç moleküllerinin miktarını belirleyen ortamın pH değeridir. Günümüzdeki lokal anesteziklerin çoğunun pKa değeri fizyolojik pH (7.4) dan daha büyüktür, bu nedenle dokuya enjekte edildiğinde daha büyük bir oranı katyonik form halinde bulunur (Tablo-1, 2). Ancak kanalı bloke etmek üzere membranı geçip hücreye giren şekli yağda çözünür iyonize olmayan formdur. Fizyolojik pH'ya yakın düşük bir pKa değeri olan lokal anesteziklerin iyonize olmayan, hücreye girebilen nötral baz moleküllerinin oranı daha fazla olur ve etki daha çabuk başlar. Enfekte iltihaplı dokunun daha düşük bir pH'sı (asidik pH) vardır. Lokal anesteziğin bu dokuya enjeksiyonu iyonizasyonunu artırır ve etkinliğini azaltır (2, 3).

Lokal anesteziğin solüsyonlarının pH'sını artırmak için klinikte sodyum bikarbonat kullanılır. (pH=6-7). Sodyum bikarbonat eklenmesiyle lokal anesteziğin solüsyonunun alkalizasyonu baz fraksiyonunu artırarak etkinin başlanmasını hızlandırır. Ancak aşırı alkalizasyonun lokal anesteziğin moleküllerinin solüsyonda çökmesine neden olabileceği akılda tutulmalıdır (4).

Tablo-1. Ester tipi lokal anesteziklerin farmakokinetik özellikleri.

	pKa	$t_{1/2}$ Eliminasyon (saat)	Klerens (L/dk)	Proteine bağlanma (%)
Kokain	8.7	0.7-1.5	-	98
Prokain	8.9	0.14	5.62	6
Klorprokain	9.1	0.11	2.96	-
Tetrakain	8.4	75 dk*	-	76
Benzokain	3.5	-	-	-

* % 4'lük jel formu *topikal* uygulandığında

Tablo-2. Amid tipi lokal anesteziklerin farmakokinetik özellikleri.

	pKa	$t_{1/2}$ Eliminasyon (saat)	Klerens (L/dk)	Proteine bağlanma (%)
Lidokain	7.8	1.6	0.95	64
Mepivakain	7.7	1.9	0.78	77
Bupivakain	8.1	3.5	0.47	95
Levobupivakain	8.1	2.6	0.32	95
Ropivakain	8.1	1.8	0.72	94
Etidokain	7.9	2.6	1.22	94
Prilokain	7.9	1.6	2.84	55
Artikain	7.8	0.3	7	95

Sinir membranı lipid ve lipoprotein tabakalarından oluşur. Lokal anestezikler sodyum kanalının hücre içindeki kısmına ulaşabilmek için bu lipiddan zengin bariyeri geçmek zorundadır. Sonuç olarak, lipide

çözünürlük ilacın membranı geçmesi ve hedef reseptörlere ulaşma yeteneğini belirleyen önemli bir faktördür. Lokal anesteziğin referans bir sulu faz (Örn. fizyolojik pH da su veya tampon) ile sulu olmayan çözücü bir faz (Örn. oktanol, heksan) arasında relatif dağılımının ölçümüyle lipofilikliği belirlenir ve böylece çözücü partiyon katsayısı hesaplanır. Partiyon katsayısı ne kadar yüksekse lipid çözünürlüğü o kadar yüksektir ve o derecede kolayca membranı geçer. Lipidde çözünürlük aromatik gruba ve hidrokarbon zincirinin uzunluğuna bağlıdır ve lokal anesteziğin potensi ile iyi korele olduğu gösterilmiştir. Klinik uygulamada aynı sinir bloğunu sağlamak için bupivakain gibi yüksek oranda lipofilik ilaçları prilokain gibi daha az lipofilik ilaçlara göre düşük konsantrasyonda (% 0.1-0.75) kullanmak gerekir (örn. % 0.25-0.5 bupivakain'e karşılık % 1-4 prilokain) (2, 3).

Lokal anesteziğin enjekte edildiği alan plazma düzeyi üzerinde önemli etkiye sahiptir. En yüksek düzey interkostal enjeksiyonlarla elde edilir. Bu enjeksiyonları kaudal, epidural, brakial plexus, siyatik ve subkutan enjeksiyonlar izler (1, 4).

Lokal anestetik ilaç, fazla kanlanan bölgeye uygulandığında hızlı ve fazla emilir. Bu ilişki klinik öneme sahiptir. Çünkü belirli bir dozdaki lokal anestetik bir uygulama yolunda potansiyel toksik olurken diğer uygulama yollarında değildir. Örneğin, interkostal sinir bloğu için adrenalinsiz 400 mg lidokain kullanımı ile yaklaşık 7 µg/ml ortalama maksimum venöz plazma düzeyi elde edilir. Bu düzey bazı hastalarda santral sinir sistemi toksisitesi semptomlarına neden olacak

kadar yüksektir (5). Karşılaştırmak üzere, aynı doz lidokain brakiyal pleksus için kullanıldığında, nadiren toksisite bulguları ile ilişkili olan yaklaşık 3 µg/ml ortalama maksimum kan düzeyi elde edilir.

Çeşitli lokal anestezi ilaçlarının emilim hızlarında farklılıklar vardır. Örneğin, benzer anestezi etki profili olan ilaçlar karşılaştırıldığında lidokain brakiyal pleksusu blokajı sonrasında prilokain göre daha hızlı emilmektedir. Bupivakain ise etidokainden daha hızlı emilmektedir (3).

Lokal anestezi ilaçlarının kan damarları üzerindeki vazodilatör etkileri de uygulama yerinden emilim oranını etkileyebilmektedir. Çoğu lokal anestezi kan damarları üzerinde çok düşük konsantrasyonlarda vazokonstriksiyon ve klinikte kullanılan konsantrasyonlarda vazodilatasyon ile bifazik bir etki gösterir. Ancak ilaçlar arasında önemli farklar vardır (6). Lidokain, mepivakain ya da prilokainden daha potent bir vazodilatördür (3). Kokain ise yoğun vazokonstriktör etkiye sahiptir, terapötik olarak üst havayoluna giriş işlemleri sırasında kanamayı önlemek için kullanılır. Bundan başka, ropivakain düşük konsantrasyonlarda vazokonstriktör eklenme ihtiyacını azaltacak derecede belirgin vazokonstriktör etkiye sahiptir (7-9). İzomere özgü farklılıklar da bildirilmiştir. L-bupivakain, R-bupivakaine göre daha fazla vazokonstriksiyon yapmaktadır (10). Teorik olarak uç arterler çevresine infiltrasyonu takiben kötü sonuçların olması beklenirse de, bu konuda bildirim bulunmamaktadır.

Lokal anestezi solüsyonlarında sıklıkla 5-20 µg/ml arasında değişen konsantrasyonda adrenalin bulunmaktadır. Adrenalin ilaçların değişik uygulama

yollarından vasküler emilim hızını azaltarak anestezi-
zinin süresini artırır (11). Lokal anestezi-
k ilacın kan düzeyini % 30 dolayında azaltabilen bu uygulama ile
sistemik toksisite riski de azalmaktadır (1). 5 µg/ml
adrenalin (1:200,000) uygulama yolundan bağımsız
olarak lidokain ve mepivakain'in maksimum kan
düzeylerini önemli ölçüde azaltır. Bupivakain ve
etidokain'in lomber epidural boşluğa enjeksiyonu
sonrasında oluşan maksimum kan düzeyleri
vazokonstriktör eklenmesinden minimal düzeyde
etkilenir. Adrenalinin anestezi süresini uzatma derecesi
kullanılan lokal anesteziğe ve enjeksiyon yerine
bağlıdır. Kısa etkili ilaçlarla yapılan infiltrasyon
anestezisi ve brakial pleksus blokajı gibi periferik
sinir bloklarında kullanıldığında adrenalin, bu ilaçların
vasküler absorpsiyon hızını önemli ölçüde azaltarak
etki süresini uzatmaktadır (3). Bupivakain ve
ropivakain gibi lipidde çözünürlüğü yüksek, uzun etkili
ilaçlara vazokonstriktör eklenmesi, anestezi-
k etkiyi uzatmada bu moleküllerin yüksek oranda dokuya
bağlı olması nedeniyle daha az etkilidir (1).

Adrenalinle kombine lokal anestezi-
kler dokuda geri dönüşümsüz nekroz ve hasara neden olabileceğinden
dolaşımın sınırlı olduğu bölgelere, el-ayak parmakları,
kulaklar, burun ve penis gibi arter sonlanmaları olan
dokulara uygulanmaz (11).

Topikal ilaçlar muköz membranlarda, kornea ve ciltte
yüzey anestezisi için kullanılır. Lokal anestezi-
klerin tuzlu solüsyonları veya az çözünürlüklü solüsyonları
yüzeye doğrudan uygulanır (11). Lokal anestezi-
ğin sinir çevresine doğrudan uygulandığı enjeksiyon
tekniklerinin aksine topikal anestezi-
kler etki

oluşturmak için doku bariyerlerini geçmelidir. Bu geçiş ya iyonize olmayan baz formunun yüksek oranda olması için düşük pKa değeri olan bir ilaç kullanılarak veya lokal anesteziği enjeksiyon için gerekenden çok daha fazla konsantrasyonlarda uygulayarak sağlanır (6). Emilim miktarı, uygulanan yüzeyin genişliğine, uygulama süresine, total doza ve derinin bütünlüğüne bağlıdır. İlacın özellikle sıyrılmış deri veya mukozaya sürülmesi ya da sıkı sargı uygulanması sistemik geçişi artırabilir. Bu nedenle topikal anestezi sistemik toksisite riski taşır (11, 12).

Dağılım

İlaçların sadece kandaki serbest fraksiyonu farmakolojik etki göstermek üzere dokuya geçebilir. Lokal anestetikler plazma proteinlerine (albümin, α_1 -asit glikoprotein) ve doku proteinlerine bağlanır. Albümine bağlanma düşük afinite ve yüksek hacimli bir bağlanma iken α_1 -asit glikoproteine bağlanma yüksek afiniteli fakat düşük hacimli bir bağlanmadır. Proteine bağlanmanın etki süresiyle korele olduğu gösterilmiştir (2). Ancak verilen doz, vazokonstriktör eklenmesi, dokunun vaskülaritesi ve metabolizma hızı gibi diğer faktörler de etki süresini etkilemektedir.

Lokal anestetikler sistemik olarak emildiklerinde nonspesifik protein alanlarına bağlandıklarından plazma konsantrasyonu yavaş yükselir. Bu alanlar doyunca plazma konsantrasyonunda toksisiteye yol açabilen dik bir yükseliş olur. Bu yükseliş birkaç uyarı bulgusu ile birlikte ağır kardiyovasküler ve santral sinir sistemi toksisitesine neden olabilir. Plazma pH'sı düştüğünde de benzer bir durum meydana gelir. Lokal

anestezik madde protein moleküllerinden ayrılır, serbest fraksiyonda ani bir yükselmeye neden olur. Proteine bağlanma travma, majör cerrahi, kronik inflamasyon, kanser ve  remide artarken, gebelikte, yenidoğanda ve oral kontraseptif kullanımında azalmaktadır (6).

Lokal anestezikler tüm vücut dokularına dağılır, ancak farklı dokulardaki relatif konsantrasyonları değişir. Genelde, yüksek perfüzyona uğrayan dokularda, düşük perfüzyonlu dokulardan daha yüksek konsantrasyonlarda bulunurlar. İntravenöz verilen lokal anestezik başlangıçta beyin, böbrekler ve kalp gibi yüksek oranda kanlanan organlara dağılır, sonra daha az kanlanan cilt, iskelet kası ve yağ dokusuna dağılır. Bu organlarda lokal emilim lipide c z n rl k, pKa, proteine bağlanma ve yanı sıra eritrositler gibi kan kaynaklı bölgelere bağlanma, dokuya bağlanma afinitesi, klirens, kardiyak output ve metabolik durum gibi hastaya ait faktörlerden etkilenir. Enjekte edilen bir lokal anestezinin dozunun en yüksek yüzdesi iskelet kasında bulunur. Her ne kadar bu dokunun bu ilaç sınıfına karşı özel bir afinitesi yoksa da, iskelet kası dokusu büyük kütlesi nedeniyle lokal anestezikler için önemli bir depodur (3, 6).

Sistemik dolaşıma geçen lokal anestezinin büyük bir bölümü akciğerlerden ilk geçiş sırasında geçici olarak tutulur. Bu olay muhtemelen akciğer dokusunun pH değerinin plazmadan daha düşük olması nedeniyle meydana gelen iyon tuzağı mekanizmasıyla gerçekleşmektedir. Dolayısıyla, akciğerlerde tutulma kazara yapılan lokal anestezik enjeksiyonlarının toksik sekelini azaltabilir (13). Akciğer emilimini takiben lokal

anestezik daha yavaş dolaşıma geri döner. Sağdan sola kardiyak şanti olan hastalarda ilaç akciğerlerde tutulamadığı için toksisite riski artmaktadır (6).

Metabolizma ve Atılım

Lokal anesteziklerin metabolizma paterni kimyasal sınıflarına göre değişir. Ester yapılı lokal anestezikler nonspesifik esterazlar (psödokolinesteraz) tarafından plazmada (ve bir dereceye kadar bazı dokularda) hızlı hidrolize uğrarlar. Beyin omurilik sıvısında esteraz hiç yoktur ya da çok az bulunur. Bu nedenle intratekal uygulanan ester tipi lokal anestezik ilacın etkisi dolaşıma geçip metabolize olana kadar devam eder (11). Prokain ve kloroprokain'in plazma yarılanma ömürleri çok kısadır (<1dk) (1). Ester yapılı lokal anestezikler plazma düzeyi hızla düştüğü için oldukça güvenlidirler. Atipik plazma kolinesterazları olan hastalar plazmada hidrolizin gerçekleşmemesi ya da yavaş olması nedeniyle toksisite açısından daha büyük risk altındadır. Hidroliz metabolitleri lokal anestezik olarak inaktiftir, ancak (prokain hidrolizi sonucu oluşan *p*-aminobenzoik asit, PABA gibi) potent alerjen olabilirler. Diğer ester yapıllardan farklı olarak kokain karaciğerde yavaş metabolik süreç geçirir. Kokain metabolitleri alındıktan 24-36 saat sonra idrarda bulunurlar (2, 6, 14).

Amid yapılı lokal anestezikler kanda esterlerden çok daha stabildir (lidokainin yarılanma ömrü=90dk; prokain=6dk). Karaciğer mikrozomal enzimleri tarafından karmaşık bir biyotransformasyon süreci geçirdikten sonra renal ekskresyona uğrarlar. % 5'ten daha az oranda değişmemiş ilaç böbrekler yoluyla

idrarla atılır (3, 6). Amid yapılarının girdiği Faz I reaksiyonlar hidroksilasyon, N-dealkilasyon ve metilasyonu içerir. Sonra Faz II'de metabolitler aminoasitlerle konjuge olarak daha az aktif ve inaktif metabolitlere dönüşür. Metabolizma hızı yüksek oranda karaciğer kan akımına bağlıdır ve ilaçlar arasında farklılık gösterir. Amid yapılarının karaciğerde metabolizma hızları en yüksekten en düşüğe doğru şöyledir; prilokain> etidokain> lidokain>mepivakain> ropivakain $\approx$ bupivakain ve levobupivakain (1, 15). Prilokainin klerensinin fazla olması sadece karaciğerde değil, başka yerlerde, büyük olasılıkla akciğerde de metabolize olmasından dolayıdır.

Amid tipi lokal anesteziklerin aynı mikrozomal enzimlerle metabolize olan ilaçlarla birlikte alınmaları yarışmaya neden olarak metabolizmalarını yavaşlatabilir. Hepatik kan akımının azalması ya da karaciğer enzim fonksiyonunun bozulması da amid lokal anesteziklerin kan düzeylerini oldukça yükseltebilir. Lidokainin normal bireylerde ortalama yarılanma ömrü 1.5 saat iken karaciğer hastalığı olanlarda 5 saat kadardır. Lidokainin kandan kaybolması konjestif kalp yetersizliği olan bireylerde de belirgin şekilde uzadığı gösterilmiştir (1, 3).

KAYNAKLAR

1. Katzung BG and White PF. Local Anesthetics. In Katzung BG, Masters SB, Trevor AJ, ed. Basic and Clinical Pharmacology. 12th Edition, New York, McGraw-Hill Medical, 2012, pp 449-464.

2. Lagan G and McLure HA. Review of local anaesthetic agents. *Current Anaesthesia and Critical Care* 2004; 15:247-254.
3. Strichartz GR and Berde CB. Chapter 14: Local anesthetics. In Miller RD, ed. *Miller's Anesthesia*. 6th Edition, USA, Elsevier, 2005, pp 573-603.
4. Haevner JE. Local anesthetics. *Current Opinion in Anaesthesiology* 2007; 20:336-342.
5. Covino B. Pharmacokinetics of local anesthetic drugs. In Prys-Roberts C, Hug CJ, ed. *Pharmacokinetics of Anesthesia*. Oxford, Blackwell Scientific, 1984.
6. McLure HA and Rubin AP. Review of local anaesthetic agents. *Minerva Anesthesiology* 2005; 71:59-74.
7. Dahl JB, Simonsen L, Mogensen T, Henriksen JH, Kehlet H. The effect of 0.5% ropivacaine on epidural blood flow. *Acta Anaesthesiol Scand* 1990; 34:308-10.
8. Kopacz D, Carpenter R, Mackey D. Effect of ropivacaine on capillary blood flow in pigs. *Anesthesiology* 1989; 71:69-74.
9. Cederholm I, Ackerman B, Evers H. Local analgesic and vascular concentrations of intradermal ropivacaine and bupivacaine in various concentrations with and without adrenaline in man. *Acta Anaesthesiol Scand* 1994; 38:322-7.
10. Aps C and Reynolds F. An intradermal study of the local anaesthetic and vascular effects of the isomers of bupivacaine. *Br J Clin Pharmacol* 1978; 6:63-8.
11. Catterall WA and Mackie K. Local anesthetics. In Brunton L, ed. *Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 12th edition, McGraw-Hill Professional, 2011, pp 565-582.
12. Glombiewski J. Local anesthetics. *Journal of PeriAnesthesia Nursing* 2007; 22(4):285-288.
13. Kietzmann D, Foth H, Geng WP, Rathgeber J, Gundert-Remy U, Kettler D. Transpulmonary disposition of prilocaine, mepivacaine, and bupivacaine in humans in the course of epidural anaesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand* 1995; 39:885-90.

14. Rosenberg PH, Veering BT, Urmey WF. Maximum recommended doses of local anesthetics: A multifactorial concept. *Regional Anesthesia and Pain Medicine* 2004; 29(6):564-575.
15. Taşar F ve Kayaalp OS. Lokal anestezipler. *Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji*. Kayaalp OS, ed. 12. Baskı, Ankara, Pelikan Yayıncılık, 2009, s 680-693.

LOKAL ANESTEZİKLERİN SINIFLANDIRILMASI

Doç. Dr. Abdurrahim DERBENT

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi
Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı

Lokal anestetik maddeler sahip oldukları özelliklere göre farklı şekillerde sınıflandırılabilmektedirler. Bu sınıflandırmalar kısaca:

- 1- Etki sürelerine göre sınıflandırma,
- 2- Kullanım amaç ve yöntemlerine göre sınıflandırma,
- 3- Moleküler yapılarına göre kimyasal sınıflandırma olarak özetlenebilir.

1. Etki sürelerine göre sınıflandırma:

- a- Kısa etki süresine sahip lokal anestetikler: Prokain, Kloroprokain (ester moleküler yapılarındalar)
- b- Orta etki süresine sahip lokal anestetikler: Kokain (ester yapıda), Lidokain, Mepivakain, Prilokain (amid moleküler yapılarındalar)
- c- Uzun etki süresine sahip lokal anestetikler: Tetrakain (ester yapıda), Bupivakain, Levobupivakain, Etidokain (amid moleküler yapılarında)

2. Kullanım amaç ve yöntemlerine göre sınıflandırma:

- a- Topikal olarak kullanılanlar: Kokain, Benzokain, Tetrakain, Lidokain, Ametokain
- b- Periferik sinir bloklarında kullanılanlar: Mepivakain, Bupivakain, Levobupivakain, Prilokain, Kloroprokain
- c- İnjesiyonlarda ağrıyı azaltmak için: Prokain, Lidokain
- d- Santral bloklarda kullanılanlar: Lidokain, Bupivakain, Levobupivakain, Ropivakain.

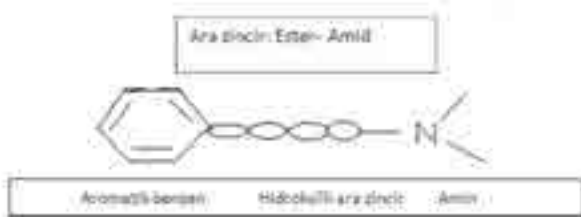
3. Moleküler yapılarına göre kimyasal olarak sınıflandırma:

- a- Amid yapıdaki lokal anestezikler: Dibukain, Artikain, Lidokain, Mepivakain, Prilokain, Bupivakain, Levobupivakain, Ropivakain.
- b- Ester yapıdaki lokal anestezikler: Kokain, Prokain, Benzokain, Kloroprokain, Tetrakain
- c- Eter yapıda: Pramoksin
- d- Fenetidin deriveleri: Fenekain
- e- Alkoller: Etil alkol, Benzil alkol
- f- Diğer: Etil klorid, Fenol, Öjenol, Amitiriptilin, Meperidin, kapsaisin.

Genel olarak, klinik uygulamada moleküler-kimyasal sınıflandırma esas alınmaktadır. Bu sınıflandırmanın temelini ise lokal anestezi maddenin moleküler yapısını oluşturan bölümler belirlemektedir. Lokal anestezi maddelerin molekül yapısı 3 ayrı bölümden

oluşmaktadır (Şekil-1). Lipofilik aromatik halka, hidrofilik amin grubu, ve aradaki bağ ile ester, amid, keton veya eter olarak adlandırılmasını sağlar. Klinik olarak kullanılanlar ester veya amid grubu lokal anesteziklerdir. Bunun yanı sıra amitriptilin ve meperidin gibi lokal anestezik yapısına uymayan fakat lokal anestezik etki gösteren maddeler vardır.

Ester yapısındaki lokal anestezikler: kokain, tetrakain, prokain ve benzokaindir. Amid yapıdaki lokal anestezikler ise: dibukain, lidokain, mepivakain, benzokain, prilokain, etidokain, ropivakain ve levobupivakain'dir.



Şekil-1. Lokal anestezik maddelerin moleküler yapısını oluşturan lipofilik aromatik benzen halkası, hidrofilik amin grubu ve ester yada amid lokal anestezik olmasını sağlayan ara zincir.

Ester ve amid yapılı lokal anestezikler arasında yapısal özelliklerden kaynaklanan bazı farklılıklar mevcuttur (Şekil-2). Solüsyon olarak amid grubu lokal anestezikler ester grubu lokal anesteziğe göre daha stabildir. Bundan dolayı ester grubu lokal anesteziklerin raf ömrü kısadır, yüksek ısıya maruz kalınca etkisizleşir. Vücut içinde ester grubu lokal anestezikler plazma kolinesterazları tarafından metabolize edilirken, amid grubu lokal anestezikler ise karaciğerde enzimatik yıkıma uğrar. Aminoamid grubu

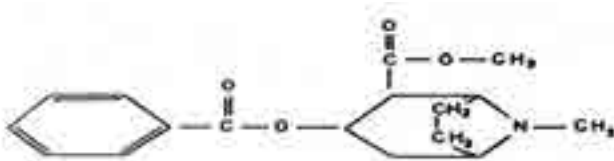
lokal anesteziklerin amino grubuna göre ayrı bir sınıflandırması da söz konusudur. Amino açıl grubu lokal anestezikler lidokain ve bupivakain; aminoalkil grubu lokal anestezik ise dibukain'dir (1, 2).

Lokal anestezik maddelerin bir diğer özelliği de polarize ışığı sola kıran (S) (-) levorotator; sağa kıran (R) (+) dekstrorotator, stereoizomerlerinin olmasıdır. Bu duruma molekülde mevcut olan bir asimetrik karbon atomu yol açmaktadır. Stereoizomerizm: bupivakain, prilokain, ropivakain, etidokain ve mepivakain için geçerlidir. Rasemik karışım dendiğinde; lokal anesteziğin hem (R +) hem (S-) izomerin aynı oranda kullanıldığı karışım akla gelmelidir.

Aromatik grup ve hidrokarbon zincir uzunluğu lokal anesteziğin liposolübilitesini ve potensini artırır. Bu nedenle bupivakain gibi liposolübilitesi yüksek olan ilaçlar, %0,1-0, 75 konsantrasyonda kullanılırken, prilokain gibi liposolübilitesi düşük lokal anestezikler %1- 4 konsantrasyonda kullanılırlar (3).

ESTER GRUBU LOKAL ANESTEZİKLER:

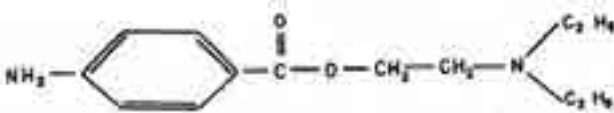
1-Kokain: (2-B-Carbomethoxy-3- B-Benzoxyp propane)



Benzoik asit türevidir. Presinaptik dopamin ve noradrenalin geri alınımını inhibe eder. Sempatik sinir sisteminde stimülasyona yol açar. Norepinefrin ve dopamin miktarlarının artışı sonucunda periferik

vazokonstriksiyon olur. Bunun sonucunda da hipertansiyon, taşikardi, koroner iskemi ve myokard infarktüsü gelişebilir. Genelde kokain vazokonstriktör özellikle olduğu için nazal mukoza ile ilişkili girişimlerde, topikal anestezi madde olarak kullanılır. Nazal mukozada, Moffet's solüsyonu olarak, %1-10 konsantrasyonda, epinefrin ve bikarbonat ile karışım halinde kullanılmaktadır. Kokain ester grubunda olmasına karşın plazma esterazlarınca değil karaciğerde metabolize edilir (4).

2-Prokain:(2-Diethyl-4-Aminoethyl-P-Aminobenzoate)
(Novocaine, Planocaine, Ethocaine, Neocaine)



Kokain'in toksik olduğu saptanınca Alfred Einhorn tarafından 1905' te sentezlenmiş olan ilk sentetik lokal anestezi maddesidir. Prokain oldukça zayıf bir lokal anesteziktir. Etkisi çok kısa sürer. Plazma esterazlarınca yıkıldığında p-amino benzoik asit ortaya çıkar. Bu madde tekrarlayan prokain uygulamalarında alerjik reaksiyonlara neden olan maddesidir. Prokain infiltrasyon anestesisinde ve obstetrik anestezide kullanılmıştır (5).

3-Kloroprokain:[2 Diethylaminoethyl-4 Amino-2chlorobenzoate] (Nesacaine)



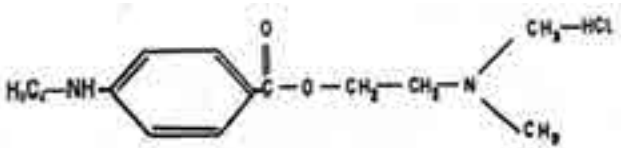
Grup	Potens	Etki başlangıcı	Etki süresi (dak)	Maksimum doz (mg/kg)	Plazma toksik konsantrasyonu (mcg/ml)
<u>Ester</u>					
Prokain	1*	Hızlı	45-60	12	
Klorprokain	4	Hızlı	30-45	12	
Tetrakain	16		60-180	3	
<u>Amid</u>					
Lidokain	**	Hızlı	60-120	4.5 (7)***	>5
Prilokain	1	Yavaş	60-120	8	>5
Mepivakain	1	Yavaş	90-180	4.5 (7)***	>5
Bupivakain	4	Yavaş	240-480	3	>1.5
Levobupivakain	4	Yavaş	240-280	3	>1.5
Ropivakain	4	Yavaş	240-480	3	>4

Şekil-2. Lokal anesteziklerin moleküler yapılarına göre oluşan potens, etki başlangıcı, maksimum doz ve toksik konsantrasyonları. *Ester grubu lokal anestezik potensi, prokain 1 olacak şekilde oranlanır, **Amid grubu lokal anestezik potensi lidokain 1 olacak şekilde oranlanıp karşılaştırılır, ***parantez içindeki rakamlar epinefrinli lokal anestezik solüsyonun maksimum dozunu gösterir.

Hızlı etki başlangıç zamanı, kısa etki süresi ve düşük sistemik toksisitesi nedeniyle tercih edilen bir lokal anestezik olmuştur. Özellikle anne ve çocuk üzerinde toksik etkileri az olduğu için obstetrik anesteziye çok tercih edilen bir lokal anesteziktir. Genelde 30-60

dakikada bitecek cerrahi prosedürler için uygun bir lokal anestezi ajan olarak değerlendirilmektedir. Yol açtığı myotoksisite ve nörotoksisite vakaları nedeniyle kullanımı azalmıştır. Epidural anestezi sırasında yanlışlıkla spinal enjeksiyon yapıldığında araknoidit ve nörolojik defisit geliştiği bildirilmiştir. Bu nedenle daha önceki preparatlarında koruyucu madde olarak mevcut olan bisülfite ve EDTA yeni kloropropain preparatlarında yoktur (6).

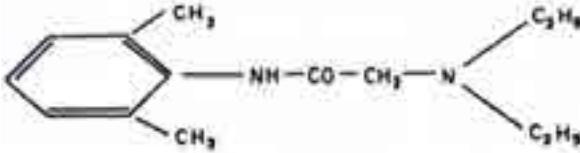
4- Tetrakain: (Ametokain, Pantokain)



Prokain derivativesidir. 1928'de Eisleb tarafından üretilmiştir. Orta etki başlangıç zamanı ve uzamış etki süresine sahiptir. Genelde spinal anesteziye kullanılmıştır. Spinal anestezi için hipobarik, izobarik ve hiperbarik solüsyonları üretilmiştir. Vazokonstriktör içermeyen solüsyonu 2-3 saat spinal anestezi süresi sağlarken, epinefrin eklenmesi ile bu süre 4-6 saate dek uzar. Modern günümüz anestezi pratiğinde kullanımı sadece topikal anestezi ile sınırlanmıştır. Oftalmik operasyonlar ve kulak burun boğaz vakalarında tetrakain emdirilmiş tampon-“sponge”lar kullanılmaktadır. Topikal anesteziye ayrıca %4 tetrakain içeren Ametop isimli suda eriyen krem formunda preparatı vardır (2).

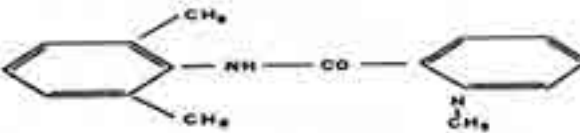
AMİD GRUBU LOKAL ANESTEZİKLER

1. Lidokain: (Diethylaminoacetyl-2-6-Xylidine) (Lignocaine, Xylocaine, Dalcaine, Octacaine)



Lofgren ve Lundquist tarafından 1943' te üretilmiş ve 1947' de klinik pratiğe girmiştir. Kullanıldığı % 0,5-2 konsantrasyonlarda hızlı ve derin bir motor-duysal blok oluşturur. Daha yüksek konsantrasyonlarda (% 5) spinal anestezide kullanılmış fakat nörotoksik olduğu saptanmıştır. İntravenöz rejyonel anestezi için halen tercih edilen bir lokal anestetik ilaçtır. Topikal anestezide orofarinks için sprey ve cilt için jel formları mevcuttur. Lokal anestezi toksisitesi gönüllü insan çalışmalarında, toksisite bulgularına alışmaları açısından gönüllüler önce lidokain ile deneme ve alıştırmayı yapılırlar. Kullanıldığı yere ve anestezi yöntemine göre erişkinlerde epinefrinsiz olarak 7-8 mg/kg (500-600 mg) doza dek kullanılır (7).

2. Mepivakain: [(1methyl-2-(2-(2-6-Xylylcarbamoyl)-Piperidine)] (Carbocaine, Polocaine, Scandicaine, Meaverine)



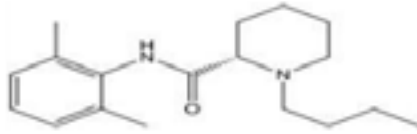
Mepivakain N-alkyl piperidoxylidine'in metil derivsidir. Yapısal açıdan ropivakain ve bupivakain ile ilişkilidir. Ekenstrom ve Egner tarafından 1956'da sentez edilmiştir. Etki başlangıç zamanı hızlı, etki süresi orta ve toksisite riski yüksektir. Maksimum dozu 400 mg olarak önerilmektedir. İntravenöz reyonel anestezide %0,5-2 konsantrasyonlarda kullanılmıştır. Periferik bloklarda, %1-1,5 konsantrasyonlarda 3 saate yaklaşan anestezi sağladığı bildirilmiştir. Yüksek volümlerin kullanıldığı brakiyal plexus bloğu için uygun lokal anestetik olduğu belirtilmektedir (1).

3-Bupivakain [1-Butyl-2-(2,6-Xylocarbamoyl) Piperidine](Marcaine, Sensorcaine, Carbostesine)



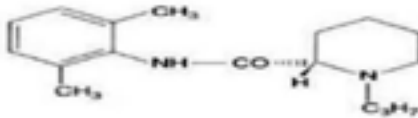
Bupivakain 1963'te kullanıma girmiştir. Uzun etki süresinden dolayı sıklıkla tercih edilen lokal anestetikler arasında yer almaktadır. İnfiltrasyon anestezisi, periferik sinir blokları, epidural ve spinal anestezi için uygundur. Brakiyal plexus bloğunda 3-10 saat arasında cerrahi anestezi sağlayabilir. Obstetri ve doğum analjezisinde diferansiyel blok ile belirgin motor blok olmadan duysal blok sağlayabilir. Önerilen maksimum dozu 1-2,5 mg/kg arasında değişmektedir. Kardiyotoksisite riski en fazla olan lokal anestetik ajandır Bu nedenle %0,75 konsantrasyonu oftalmik topikal uygulama dışında anestezi pratiğinde kullanılmamaktadır (6).

4. Levobupivakain (Chirocaine)



Standart bupivakain her iki bupivakain enantiomerinin rasemik karışımıdır. Levobupivakain ise bupivakain'in S izomeridir. Her iki izomer de benzer anestezi etkililiğine sahip iken; S izomerinin güvenlik profili daha iyidir. S izomerinin kardiyak ve sistemik toksisitede terapötik indeksi daha geniştir. Moleküler yapıdaki farklılıktan dolayı levobupivakain'deki molekül sayısının rasemik bupivakain'e göre %11 daha fazla olduğu belirtilmektedir.

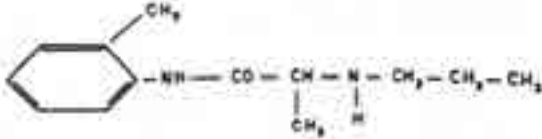
5. Ropivakain: (N-N-Propyl-2,6-Pipecoloxylilide) (Naropin)



Sentezi 1950'li yıllarda gerçekleşmiş olmasına karşın, klinik kullanıma 1996'dan sonra girmiştir. Klinik olarak bupivakain'den daha az potent olmasına karşın, düşük konsantrasyonlarda oldukça güçlü vazokonstriktör etkisi vardır. Levobupivakain gibi S izomer olduğu için toksisitesi bupivakaine göre azdır. Düşük konsantrasyonda kullanıldığında, diferansiyel blok ile duysal ve motor bloğu ayırarak motor fonksiyonu korur. Doğum analjezi ve ağrısız doğumda sıklıkla kullanılır.

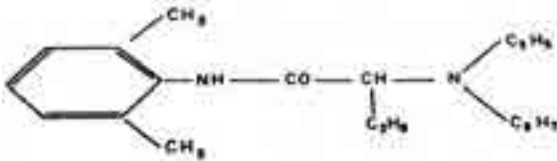
Toksisitesinin lidokain ile bupivakain arasında olduğu söylenmektedir.

6. Prilokain:[N-2(Propylaminopionyl)-O-Toluidine](Citanest, Xylonest, Distanest)



Lidokain'in sekonder analogudur. Lofgren ve Tegner tarafından 1960'ta tanımlanmıştır. Lidokain'e benzer şekilde hızlı etki başlangıç zamanına sahiptir, fakat etkisi daha uzun sürer. Dokulardan alınımı ve metabolizması oldukça hızlıdır. İnfiltrasyon anestezi-sinde, periferik bloklarda ve epidural anestezi-de %0,5-3 konsantrasyonda kullanılmaktadır. Toksisitesi az olduğu için intravenöz rejyonel anestezi-de kullanılmaktadır. Topikal olarak EMLA adıyla %2,5 lidokain-%2,5 prilokain emülsiyonu şeklinde kullanılır. Geniş cilt alanlarında kullanımı methemoglobinemi riski oluşturabilir. Hasarlı cilt bölgelerine de sürülmesi önerilmez.

7. Etidokain:[2-(N(Ethylamino)-Butyro-1,6-Xylidine) (Duranest)



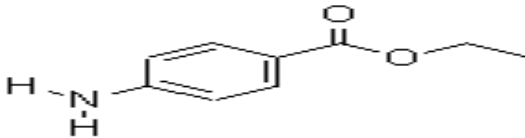
İlk kez 1970 yılında Adams tarafından tanımlanmıştır. Lidokain'in amid türevi olup hızlı etki başlangıç zamanı ve uzun etki süresine sahiptir. Toksik doz 300 mg ve üzeridir. Derin motor blok oluşturduğu için ambulator doğum analjezisinde kullanılmaz. Derin motor blok gereksinimi olan olgular için iyi bir seçimdir ve %0,5-1,5 konsantrasyonlarda kullanılır.

8. Dibukain: [Nupercaine, Chincocaine, Percaine]



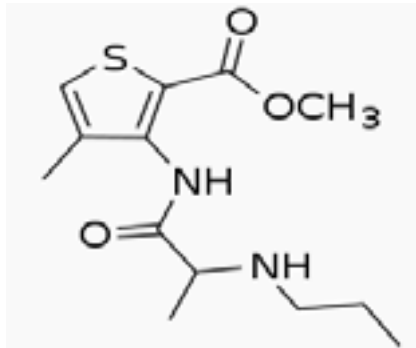
Tetrakainden daha potent bir lokal anestetik ajandır. Yalnızca topikal anesteziye kullanım için uygundur ve yurtdışında preparatları mevcuttur.

9. Benzocaine: [Ethyl-P-Aminobenzoate]



Suda oldukça az çözünür, dış hekimliği veya mukozal irritasyon durumlarında topikal olarak kullanılır. Jel formu ile endotrakeal tüplerin uyanık entübasyon için kayganlaştırılması ve trakeanın anestetize edilmesi için kullanılmaktadır.

10.Artikain:(Carticaine, Ultracaine, Septanest, Astracaine)



Artikain 1969'da Rushig tarafından sentezlenmiş ve 1974 itibariyle klinik kullanımına başlanmıştır. Diğer amid yapısındaki lokal anesteziklerden farklı olarak molekülünde tiyofen yapısında bir halka içerir. Bu tiyofen halka artikain'in liposolübilitesini artırır. Fakat moleküler yapısında mevcut olan 2. ester halkası nedeniyle non-spesifik esterazlar ve karaciğer tarafından metabolize edilir. Plazma kolinesteraz eksikliği olan olgularda dikkatli olunmalıdır. Dental ve oftalmik anestezide %2-4 konsantrasyonlarda kullanılmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Heavner JE. Pharmacology of local anesthetics. In: Anesthesiology. Longnecker DE, Brown DL, Newman FE, Zapol WM, eds. New York; Mc Graw Hill Medical, 2008; pp 954-73.
2. Mc Lure HA, Rubin AP. Review of local anesthetic agents. Minerva Anesthesiol 2005; 71: 59-74.
3. Lagan G, Mc Lure HA. Review of local anaesthetic agents. Current Anaesthesia & Critical Care 2004; 15: 247-54.
4. Cataluyd J, Gonzales A. History of development and evolution of local anesthesia since coca leaf. Anesthesiology 2003; 98: 1503-7.
5. Heavner JE. Local anesthetics. Current Opin Anesthesiol 2007; 336-42
6. McLeod G. Local anesthetic agents. In: Davies NJH, Cashman JN, eds. Lee's Synopsis of Anaesthesia, 13th edition, United Kingdom; Elsevier Health Sciences; 2005, pp: 370- 99.
7. Day RO, Calmers DR, Williams KM, Campbell TJ. The death of healthy volunteer in a human research project: implications for Australian clinical research. Med J Aust 1998; 168; 449-51.

LOKAL ANESTEZİKLERİN KLİNİK KULLANIMI

Uzm. Dr. Yücel KARAMAN

Klinik Eğitim Görevlisi

Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı

GİRİŞ

Lokal anestezi terimi genellikle topikal veya yüzey anestezisi (deri ve mukozaya temas ettirilmesi ile elde edilir), infiltrasyon anestezisi (kesi, yara veya lezyon yerine bir enjektörle infiltre edilir) veya alan bloğu (ameliyat yeri çevresinde bir anestezi hattı oluşturulur) yöntemleri için kullanılır.

Lokal anesteziklerin lokal anestezik etkilerinin yanısıra; analjezik, antiaritmik, antibakteriyel/ antifungal, antitrombotik, antikonvülsif, nöroprotektif, antiinflamatuvar, DNA aşılarda DNA taşınması, anti tümör ilaçlardan sisplatinin kullanımında hem etkinliğini artırma hem de nefrotoksik ve hemotoksik etkilerini azaltma gibi etkileri de vardır. Ancak klinikte bu etkilerinden en çok istifade edilenleri; lokal anestezik, antiaritmik, analjezik etkileridir (1).

REJYONAL ANESTEZİDE LOKAL ANESTEZİKLER

Rejyonal (bölgesel) anestezi terimi belli bir bölgeyi ilgilendiren sinir veya sinirlerin, gangliyon veya pleksusların bloğu, intratekal veya epidural blok yöntemleri için kullanılır.

Anatomik değerlendirmeler baz alındığında rejyonal anestezi infiltrasyon anestezi, intravenöz rejyonal anestezi (İVRA), periferel sinir blokları (pleksus bloklarının dahil olduğu), santral sinir blokları ve topikal anestezi olarak bölümlere ayrılabilir.

İnfiltrasyon Anestezi

Herhangi bir lokal anestetik infiltrasyon anestezi için kullanılabilir. Etki başlangıcı intradermal ya da subkutanöz uygulanım sonrası tüm ajanlar için çoğunlukla hızlıdır; fakat anestezi süreleri değişiktir (Tablo-1). Epinefrin tüm lokal anestetik ilaçlarla oluşturulan infiltrasyon anesteziinin süresini uzatır, bununla beraber bu etki en sıklıkla lidokaine eklenen epinefrinle belirgindir. İnfiltrasyon anestezi için spesifik ilaç seçimi çoğunlukla arzulanan etki süresine bağlıdır.

Yeterli infiltrasyon anestezi için gerekli olan lokal anestetik dozu anestezi uygulanacak alanın genişliğine ve cerrahi işlemin beklenen süresine bağlıdır. Geniş yüzey alanlarına anestezi uygulamak gerektiğinde dilue anestetik solüsyonlar kullanılmalıdır. Bu uygulama özellikle infiltrasyon anestezi çocuklarda ve infantlarda kullanıldığında önemlidir. Örnek olarak, infiltrasyon anestezi uygulanacak 4 kg infant göz önüne alındığında güvenli maksimum lidokain dozu 5 mg/kg olup (20 mg) %2'lik solüsyondan 1 ml ya da %0.5'likden 4 ml gereklidir. Lidokain %0.3-0.5 dilue konsantrasyonlarda infiltrasyon için efektif olup böylece daha dilue solüsyonlar ile geniş alanlarda daha güvenli anestezi sağlanmış olur (2).

Tablo-1. İnfiltrasyon Anestezisi.

	Solüsyon			Epinefrin İçeren Solüsyon	
	Konsantrasyon (%)	Mak. Doz (mg)	Süresi (dk)	Mak. Doz (mg)	Süresi (dk)
Kısa Süreli					
Prokain	1-2	500	20-30	600	30-45
Kloroprokain	1-2	800	15-30	1000	30
Orta Süreli					
Lidokain	0.5-1	300	30-60	500	120
Mepivakain	0.5-1	300	45-90	500	120
Prilokain	0.5-1	350	30-90	550	120
Uzun Süreli					
Bupivakain	0.25-0.5	175	120-240	200	180-240
Ropivakain	0.2-0.5	200	120-240	250	180-240
Levobupivakain	0.2-0.5	200	120-240	200	180-240

Dozlar 70 kg erişkin için önerilmiştir (Miller'dan alınmıştır).

Lokal anestezi solüsyonların asidik yapıda olmasından dolayı hastalar sıklıkla subkutanöz enjeksiyon sonrası ani bir ağrıdan yakınır. Bunu azaltmak için bazı ajanlar kullanılabilir. Örnek olarak, lidokain enjeksiyonundan hemen önce sodyum bikarbonat ilavesiyle solüsyonun nötralizasyonu cilt infiltrasyonunda ağrıyı azaltır ve etki başlangıcını hızlandırabilir (3).

İntravenöz Rejyonal Anestezi

İntravenöz rejyonal anestezi turnike ile kan dolaşımı durdurulmuş ekstremitelere lokal anestezinin intrave-

nöz uygulanımını içerir (Bier blok) (4). Lokal anestezipler periferik vasküler yatlardan aksonlar ve sinir sonlanmaları gibi vasküler olmayan dokulara difüze olur. Bu rejyonel anestezi tekniğinin hem güvenliği hem de etkinliği anestezi uygulanan ekstremitenin kan akımının kesilmesine ve turnikenin kademeli olarak açılmasına bağılıdır. İntravenöz rejyonel anestezi primer olarak üst ekstremitte cerrahi işlemlerinde kullanılmıştır. Ayaktaki kısa girişimler de intravenöz rejyonel anestezi altında başarıyla uygulanabilir. Eğer alt bacak turnikese kullanıldıysa yüzeysel peroneal sinir üzerinde basıdan kaçınmak için oldukça aşağıya uygulanmalıdır; genelde üst bacak turnikese kullanımı tercih edilir (5).

Lidokain intravenöz rejyonel anestezi için en sıklıkla kullanılan ilaç olmuştur. Prilokain, mepivakain, klorprokain, prokain, bupivakain ve etidokain de başarıyla kullanılmıştır. Kanda hidrolize olmalarından dolayı ester bağılı bileşiklerle güvenlik avantajı beklenebilir; bununla beraber klorprokain ile ilişkili olarak birçok hastada tromboflebit geliştiği bildirilmiştir. İntravenöz rejyonel anestezi için bupivakain kullanımı sonrası kardiyovasküler kollaps görüldüğünden bupivakainin bu kullanımından vazgeçilmiştir (6).

Genelde, yaklaşık olarak 3 mg/kg (%0.5 40 ml) epinefrinsiz prezervatif içermeyen lidokain üst ekstremitte işlemleri için kullanılır. Alt ekstremitte cerrahi işlemleri için 50-100 ml %0.25'lik solüsyon kullanılmıştır (2).

Periferik Sinir Blokları

Rejyonal anestezinin bu formu minör ve major sinir blokları alt kısımlarına ayrılmıştır. Minor sinir blokları ulnar veya radial sinir blokları gibi tek siniri içeren işlemler için tanımlanmıştır. Major sinir blokları iki veya daha farklı ya da sinir pleksusu ya da daha proksimal bölgelerde çok geniş sinirlerin (femoral ve siyatik sinirler gibi) blokajı olarak tanımlanır.

Lokal anestezi ilaçların çoğu minör sinir bloklarında kullanılabilir. Bloğun başlangıcı çoğu ilaçlarla hızlıdır ve ilacın seçimi primer olarak gereksinen anestezi süresiyle saptanmalıdır. Etki sürelerine göre çeşitli ilaçların sınıflandırılması Tablo-2'de gösterilmiştir. Hem duyu analjezi ve hem de motor bloğun süresi çeşitli lokal anesteziklerin bazılarında epinefrin eklendiğinde belirgin uzamıştır, fakat hepsine uygulanmaz (7).

Tablo-2. Minör Sinir Blokları.

	Konsantrasyon (%)	Solüsyon		Epinefrin-içeren Solüsyon	
		Volüm (mL)	Doz (mg)	Ortalama Süre (dk)	Ortalama Süre (dk)
Prokain	2	5-20	100-400	15-30	30-60
Kloroprokain	2	5-20	100-400	15-30	30-60
Lidokain	1	5-20	50-200	60-120	120-180
Mepivakain	1	5-20	50-200	60-120	120-180
Prilokain	1	5-20	50-200	60-120	120-180
Bupivakain	0.25-0.5	5-20	12.5-100	180-360	240-420
Ropivakain	0.2-0.5	5-20	10-100	180-360	240-420
Levobupivakain	0.2-0.5	5-20	10-100	180-360	240-420

Dozlar 70 kg erişkin için önerilmiştir (Miller'dan alınmıştır).

İnterplevral rejyonal analjezi multipl interkostal sinir bloklarına alternatif olarak 1986 yılında tanımlanmıştır (8). Bu işlem perkütanöz yada torakotomi esnasında cerrah tarafından açık göğüse yerleştirilmesi yoluyla plevral boşluğa lokal anestezi solusyonunun yerleştirilmesini içerir. Pnömotoraks riski vaka serilerinde çeşitli oranlardadır. İnterplevral analjezi kolesistektomi, mastektomi ve nefrektomi operasyonları sonrası unilateral postoperatif analjezi için yararlı gözükmele beraber torakotomi sonrası ağrıda etkinliği şüphelidir (9). Bu teknikte lokal anesteziklerin son derece yüksek konsantrasyonlarının kullanımı konvülsiyon riskini arttırmaktadır. İnterplevral analjezi, üst ekstremitelere kompleks rejyonal ağrı sendromları gibi çeşitli kronik ağrı durumlarında analjezi amaçlı kullanılmaktadır. Büyük torasik ve abdominal işlemler için intraplevral analjezinin torasik epidural analjeziyle desteklenmesi önerilmektedir.

Toraksta unilateral somatik blok için iki yaklaşım; devamlı ekstraplevral blok (10) (cerrah tarafından göğüsün dorsalinden pariyatal plevraya doğru) ve devamlı torasik paravertebral somatik bloktur (11). Bu iki yaklaşımın intraplevral yaklaşıma göre bir avantajı uygulanan solusyonun çok az bir kısmının göğüs dışına kaçmasıdır.

Üst ekstremiteler için brakial pleksus bloğu en yaygın kullanılan major periferik sinir bloğu tekniğidir. Bu bloklar kullanıldığında çeşitli ajanların başlangıç zamanları arasında belirgin farklılıklar vardır (Tablo-3). Genelde orta etkili ajanlar daha potent bileşiklere göre daha hızlı etki başlangıcına sahiptir. Lidokain ve mepivakain için etki başlangıç zamanı 14 dakika iken

bupivakain için 23 dakika olarak bildirilmiştir. Brakiyal pleksusa çeşitli yaklaşımlar mevcuttur. Bu yaklaşımlar arasında seçim, cerrahi uygulanacak alan ve hastanın frenik sinirin dahil olduğu diğer sinirlerde de olabilecek bloğu tolere edebilmesi gibi çeşitli faktörler tarafından belirlenir. Benzer olarak alt ekstremitede lumbal pleksus bloğu posterior yaklaşım, anterior perivasküler 3'e 1 yaklaşım ve anterior fasya iliaka kompartmant yaklaşımı gibi çeşitli yollarla yapılabilir (12).

Table-3. Major Sinir Blokları.

İlaç + Epinefrin 1 : 200,000	Konsantrasyon (%)	Volüm (mL)	Maksimum Doz (mg)	Etki Başlangıç (dk)	Süre (dk)
Lidokain	1-2	30-50	500	10-20	120-240
Mepivakain	1-1.5	30-50	500	10-20	180-300
Prilokain	1-2	30-50	600	10-20	180-300
Bupivakain	0.25-0.5	30-50	225	20-30	360-720
Levobupivakain	0.25-0.5	30-50	225	20-30	360-720
Ropivakain	0.2-0.5	30-50	250	20-30	360-720

Dozlar 70 kg erişkin için önerilmiştir (Miller'dan alınmıştır).

Brakiyal pleksus sonrası anestezi süresinin çeşitliliği iletim bloklarının diğer tipleriyle gözlemlendiğinden oldukça fazladır. Örneğin bupivakain için 4 saatten 30 saate varan çeşitli anestezi süreleri bildirilmiştir.

Santral Bloklar

Epidural anestezi için herhangi bir lokal anestezi kullanılabilir (Tablo-4), bununla beraber başlangıç etki sürelerinin uzun olmasından dolayı prokain ve tetrakain nadiren kullanılır. Orta etkili ilaçlar 1-2 saatlik cerrahi anestezi sağlarlarken, uzun etkili olanlar genellikle 3-4 saat anestezi süresi sağlarlar. Kısa ve orta etkili ilaçların süresi epinefrin (1/200,000) eklenmesiyle belirgin olarak uzatılır. Fakat uzun etkili olanların süresi epinefrin ile minimal etkilenir. Lomber epidural anestezinin başlangıcı klorprokain, lidokain, mepivakain ve prilokain uygulanmasından 5-15 dk. sonra görülür. Bupivakainin başlangıç etkisi yavaştır.

Tablo-4. Epidural Anestezi.

İlaç + Epinefrin (1 : 200.000)	Konsantrasyon (%)	Volum (mL)	Total Doz (mg)	Etki Başlangıç (dk)	Süre (dk)
Kloropropkain	2-3	15-30	300-900	5-15	30-90
Lidokain	1-2	15-30	150-500	5-15	60-180
Mepivakain	1-2	15-30	150-500	5-15	60-180
Prilokain	1-3	15-30	150-600	5-15	60-180
Bupivakain	0.25-0.5	15-30	40-225	15-20	180-350
Ropivakain	0.2-0.75	15-30	40-250	15-20	180-350
Levobupivakain	0.25-0.75	15-30	40-250	15-20	180-350

Dozlar 70 kg erişkin için önerilmiştir (Miller'dan alınmıştır).

Bupivakainin %0.125 dozları sadece orta derecede motor blokla birçok klinik durumda yeterli analjezi sağlar (13). Bupivakainin %0.0625-0.1 dilue konsantrasyonlarının devamlı epidural infüzyonları özellikle opioid ve diğer adjuvanlar ile kombine edildiğinde doğumda epidural analjezide yararlıdır. Bupivakainin %0.25 konsantrasyonu orta derecede motor blokla daha derin analjezi için kullanılabilir (özellikle epidural-yüzeysel genel anestezinin kombine kullanımında). Bupivakainin %0.5-0.75 konsantrasyonları daha derin motor blok oluşturduğundan bu solüsyonlar major cerrahi operasyonlarda, özellikle de epidural anestezi genel anestezi ile kombine edilmiyorsa tercih edilir. Lokal anesteziklerin yüksek konsantrasyonları operasyon sırasında aralıklı bolus dozları için uygun olabilir. Ancak yüksek konsantrasyonlardan (örneğin bupivakain için >%0.2) devamlı epidural infüzyonlar için kaçınılmalıdır. Bolus enjeksiyonlar, infüzyonların yaptığından daha fazla kaudale sefale yayılırlar. Infüzyonlar için daha konsantre bupivakain solüsyonları kullanıldığında istenmeyen yan etkilere ve uzamış motor bloğa neden olurlar. Etidokain yeterli duyu analjezi ve derin uzun etkili motor blok sağlar. Son yıllarda etidokain kullanımı azalmıştır ve halen kullanımı, cerrahi için ancak çok derin kas gevşemesi gerektiğinde olmaktadır (2).

Tablo-5. Spinal Anestezi.

	Konsantrasyon (%)	Volüm (mL)	Total Doz (mg)	Barisite	Glukoz Konsantrasyon (%)	Süre (min)
Prokain	10.0	1-2	100-200	Hiperbarik	5.0	30-60
Lidokain	1.5- 5.0	1-2	30-100	Hiperbarik	7.5	30-90
Mepivakain	4	1-2	40-80	Hiperbarik	9.0	30-90
Tetrakain	0.25-1.0	1-4	5-20	Hiperbarik	5.0	90-200
	0.25	2-6	5-20	Hipobarik		90-200
	1.0	1-2	5-20	Izobarik		90-200
Dibukain	0.25	1-2	2.5-5.0	Hiperbarik	5.0	90-200
	0.5	1-2	5-10	Izobarik		90-200
	0.06	5-20	3-12	Hipobarik		90-200
Bupivakain	0.5	3-4	15-20	Izobarik		90-200
	0.75	2-3	15-20	Hiperbarik	8.25	90-200
Levobupivakain	0.5	3-4	15-20	Izobarik		90-200
	0.75	2-3	15-20	Hiperbarik		90-200
Ropivakain	0.5	3-4	15-20	Izobarik		90-200
	0.75	2-3	15-20	Hiperbarik		90-200

Dozlar 70 kg erişkin için önerilmiştir (Miller'dan alınmıştır).

Lidokain uzun süreden beri %5 solüsyon olarak spinal anesteziye kullanılmakla birlikte lokal anesteziye nörotoksitesi ilgili son çalışmalar bu kullanımı sorgulamaya neden olmuştur.

Tetrakain %1 solüsyon olarak elde edilir, %10 glukoz ile dilue edildiğinde %0.5 hiperbarik solüsyon elde edilir. Tetrakainin hipobarik solüsyonları anorektal yada kalça cerrahisi gibi spesifik cerrahiler için kullanılabilir. Tetrakainin %1'lik solüsyonunun serebrospinal sıvı veya serum fizyolojik ile karıştırılmasıyla elde edilen izobarik tetrakain alt ekstremitte cerrahisi için kullanılabilir.

Bupivakainin %0.75'lik konsantrasyonuna %8.25 dextroz ilavesi ile elde edilen ve yaklaşık olarak izobarik olan %0.5 konsantrasyonları spinal anestezide geniş oranda kullanılır. İntratekal bupivakain tetrakaine benzer bir anestezi özellik gösterir (14).

Vazokonstriktör ilavesi spinal anestezi süresini uzatabilir, örneğin lidokain, tetrakain ya da bupivakain solüsyonlarına 0.2-0.3 mg epinefrin eklenmesi süreyi %50 ya da daha fazla oranda uzatacaktır (15,16). Tetrakainle oluşturulan spinal anestezi süresi 1-5 mg fenilefrin ilavesi ile benzer şekilde uzatılabilir. Bupivakain ya da lidokaine epinefrin ilavesi lumbosakral segmentlerde spinal anestezi süresini torasik segmentlerdekinden daha etkili uzatabilecektir.

Topikal Anestezi

Lokal anesteziklerin bir kısmı topikal anestezi için elverişlidir. Halen en sıklıkla kullanılanlar lidokain, dibukain, tetrakain ve benzokain'dir (Tablo-6). Genelde, bu preparatlar muköz membranlara ya da hasarlı deride uygulandığında kısa analjezi süresi sağlarlar. Lidokain ve tetrakain spreyleri intübasyon öncesi veya bronkoskopi ya da özefagoskopi için mukozal analjezide sıklıkla kullanılırlar.

Tablo-6. Topikal Anestezi.

	Konsantrasyon (%)	Farmasötik Uygulama Formu	Kullanılan Alan
Benzokain	1-5	Krem	Cilt ve muköz membran
	20	Merhem	Cilt ve muköz membran
	20	Aerosol	Cilt ve muköz membran
Kokain	4	Solüsyon	Kulak, burun, boğaz
Dibukain	0.25-1	Krem	Cilt
	0.25-1	Merhem	Cilt
	0.25-1	Aerosol	Cilt
	0.25	Solüsyon	Kulak
	2.5	Süppozituar	Rektum
Cyclonine	0.5-1	Solüsyon	Cilt, orofarinks, trakeobronşiyal ağaç, üretra, rektum
Lidokain	2-4	Solüsyon	Orofarinks, trakeobronşiyal ağaç, burun
	2	Jelatin	Üretra
	2.5-5	Merhem	Cilt, muköz membran, rektum
	2	Visköz	Orofarinks
	10	Süppozituar	Rektum
	10	Aerosol	Dişeti mukozası

	Konsantrasyon (%)	Farmasötik Uygulama Formu	Kullanılan Alan
Tetrakain	0.5-1	Merhem	Cilt, rektum, muköz membran
	0.5-1	Krem	Cilt, rektum, muköz membran
	0.25-1	Solüsyon	Burun, trakeobronşiyal ağaç
EMLA	Lidokain, 2.5 Prilokain, 2.5	Krem	Sağlam cilt
TAC	Tetrakain, 0.5 Epinefrin, 1 : 200,000 Kokain, 11.8	Solüsyon	Kesik cilt
LET	Lidokain, %4 Epinefrin, 1 : 20,000 Tetrakain, %0.5	Solüsyon	Kesik cilt

EMLA, ötektik Lidokain ve Prilokain karışımı; **LET**, lidokain-epinefrin-tetrakain; **TAC**, tetrakain-epinefrin-kokain.

Topikal lokal anesteziklerin formülleri sağlam deriye penetre olmaları şeklinde geliştirilmiştir. %2.5 lidokain ve %2.5 prilokainin ötektik bir karışımı olan EMLA (Eutectic Mixture of Local Anesthetic), kan alma işlemleri, intravenöz kateter yerleştirme işlemleri, deri greftlemeleri ve sünnnet gibi küçük girişimlerde yaygın olarak kullanılmaktadır (17-19). Etkili kutanöz anestezi için bu preparat işlemiden 45-60 dk. önce baskılı şekilde uygulanmalıdır. Daha uzun bekleme süreleri kutanöz analjezinin daha derin ve iyi olmasını sağlar.

EMLA yenidoğanlar için oldukça güvenlidir ve prilokain kullanımıyla ilgili methemoglobinemi aşırı derecede yaygın değildir. EMLA yenidoğan sünnetlerinde plasebodan daha efektif olmakla birlikte dorsal sinir bloklarıyla karşılaştırıldığında daha az etkili olduğu gösterilmiştir (19). Tetrakain jel (20) ve lipozomal lidokain (21) gibi çeşitli topikal anestezi formülasyonlar alternatif olarak kullanılmaktadır. İyontoferezis, lokal ısıtma, elektroporasyon ve iğne ile daha az basınçlı enjeksiyon gibi lokal anesteziğin ciltten transit geçişini kolaylaştıran fiziksel metodlar daha hızlı başlangıçlı cilt analjezisini sağlayabilirler (22). Synera (S-Caine) ısıtma (paketin açılmasıyla oksijene bağlı ekzotermik reaksiyonla aktive olabilen) elde edilen lidokain ve tetrakain formülasyonudur. Bu formülasyon vazodilatasyonu uyarır ve hızlı başlangıçlıdır (23).

Topikal anestezi, pediatrik acil servislerde boydan boya kesi olan cilt laserasyonlarında sütür atma işlemlerinde sıklıkla kullanılmaktadır. Tarihsel olarak TAC olarak da bilinen tetrakain, epinefrin (adrenalin) ve kokain karışımıyla sağlanmıştır (24). TAC genellikle %0.5 tetrakain, 1:200 000 epinefrin ve %10-11.8 kokain ile hazırlanır. Bununla beraber çalışmalar daha dilue solüsyonlarla eşit oranda etkinlik sağlanırken daha az oranda toksisiteye neden olunabileceğini ileri sürmektedir. Genellikle tavsiye edilen güvenli maksimum doz erişkinler için 3-4 mL ya da çocuklar için 0.05 mL/kg'dır. TAC tamamen sağlam deride etkisizdir. Ancak mukozal yüzeyden hızlı absorpsiyonu toksisiteye hatta ölümcül reaksiyonlara yol açabildiğinden dikkatli kullanılmalıdır.

Kokain toksisitesine ilişkin endişeler ve kötüye kullanma potansiyeli nedeniyle bir çok grup tarafından kokain içermeyen alternatif topikal preparatlar araştırılmıştır. Kokain içermeyen formülasyonlar özellikle de lidokain-epinefrin-tetrakain (LET) ve tetrakain-fenilefrin formülasyonları büyük oranda TAC yerine geçmiştir (25).

Benzer olarak Kulak Burun Boğaz hekimleri önceleri rutin olarak mukozal analjezi ve vazokonstriksiyon oluşturmak için nazal pasaja solüsyon yada aerosol olarak kokain kullanıyorlardı. Son yıllarda nazal uygulama için kokain yerine, infant ve çocuklarda önerilen solüsyonlardan daha dilue şekilde α 1-adrenerjik agonist (oksimetazolin yada fenilefrin) ve %2-4 lidokain gibi lokal anesteziklerin kombine kullanımı yer almaktadır. Fenilefrinin sistemik alınımlı şiddetli hipertansiyon ve refleks bradikardiye sebep olabilir; oksimetazolin daha az sistemik etkiye sahiptir ve güvenlik aralığı daha geniştir. Berde ve ark. göre kokainin yararlarına nazaran potansiyel riskleri daha ağır olduğundan, lokal anestezik ve oksimetazolin gibi topikal vazokonstriktör kombinasyonu ile karşılaştırıldığında hiçbir klinik yararı yoktur (2).

Tumescent (Tümesan) Anestezi

Sıklıkla plastik cerrahi operasyonlarında (liposuction) kullanılan bir lokal anestezi tekniği olup epinefrinli bir lokal anestezik solüsyonun dilüe edilerek yüksek volümde verilmesidir.

En sık kullanılan lokal anestezik ajan lidokain olup, 35-55 mg/kg total dozlarında plazma konsantrasyonlarının güvenli olduğu ve infüzyon başlamasından 8-

10 dakika sonra pik düzeyine ulaştığı bildirilmektedir (26). Bu görünüşteki büyük dozlarda kullanılan lokal anesteziyelere rağmen, bir çok olgu serisinde sonuçların iyi olduğu komplikasyon gelişmediği bildirilmiştir (27). Ancak bunun tam aksine, plastik cerrahi operasyonları sırasında yüksek lokal anestezi konsantrasyonları ve beraberinde sedatiflerin birlikte kullanımı gibi yüksek risk içeren durumlarda kardiyak arrest ve ölüm gelişen bir çok olgu bildirilmiştir (28). Lokal anesteziyiklerin bu yolla uygulanmasında alımı ve atılımını etkileyen faktörler açısından daha ileri çalışmalar yapılması gerekmektedir. Klinisyenler bu tekniğin kullanımından sonra en az 12-18 saat sonrasında infiltrasyon yada başka yollarla ek lokal anestezi uygulandığında büyük dikkat gerektiğini bildirmektedirler.

Tümesan tekniğe örnek: 1 lt SF içerisine konan lokal anestezi (400 mg prilokain) ve adrenalinin (0,5 mg/L 1:100.000) cilt altına enjekte edilmesi ile cildin şişirilmesidir.

NÖROPATİK AĞRIDA LOKAL ANESTEZİKLER

Lokal anesteziyikler, antiaritmikler, antikonvülzanlar ve diğer Na kanal blokerleri gibi bir çok ajan intravenöz, oral yada her ikisi şeklinde uygulamalarla nöropatik ağrının bir çok formunun tedavisinde kullanılmıştır (29). Ancak klinik çalışmaların sonuçları tam olarak tahmin edilememektedir. Nöropatik ağrının semptomları lokal anestezi infüzyonu ile ortadan kalksa da normal noisepsiyon ve diğer sensoriyal modaliteler etkilenmemektedir. Nöropatinin fizyolojik özelliklerinden dolayı normalde periferik sinirlerde implusları

bloke etmek için gereken lokal anestezi dozundan 50-100 kat daha düşük plazma konsantrasyonlarına olağan dışı yüksek duyarlılık olduğu gösterilmiştir. Laboratuvar çalışmaları hasarlı alandan ya da dorsal kök ganglionlarından çıkan ektopik implusların nöropatik ağrıyı oluşturduğu ve özellikle voltaj bağımlı Na kanal blokerlerine duyarlı olduğunu göstermiştir. Hem klinik hem hayvan modellerinde gösterildiği gibi bazı olgularda mevcut nöropatik ağrının tedavisinde lokal anesteziğin (örn: lidokain) bir kez intravenöz enjeksiyonundan sonra ilacın yarı ömründen daha uzun ve etkileyebilecek herhangi bir sinir bloğu oluşmadan etkisinin günler, haftalar ya da aylarca devam etmesi dikkat çekicidir (30). Bu olağanüstü mekanizma halen gizemini korumaktadır.

Nöropatik ağrıda en sık kullanılan lokal anestezi lidokaindir. Sistemik lidokain uygulaması afferent sinirlerde ağrı iletimini baskılar ve dorsal kök nöral geçişini inhibe eder. Lidokainin kullanım dozları 2-5 mg/kg i.v. olup etki süresi 45-60 dk'dır. Kan pik konsantrasyonları akut ağrıda $>3 \mu\text{g/mL}$, nöropatik (kronik ağrıda) ise $1.5\text{-}2.5 \mu\text{g/mL}$ olduğu takdirde yeterli etkinlik sağlanabilir.

ARİTMİ TEDAVİSİNDE LOKAL ANESTEZİKLER

Lidokain olasılıkla tüm antiaritmik ilaçlar arasında en sık kullanılan ilaçtır. Antiaritmik olarak ilk kullanımı 1950'lerde olmuştur ve ventriküler aritmilerin akut tedavisinde klinik bir standart haline gelmiştir.

Lidokain birinci sınıf antiaritmik ajan (membran stabilizanı) olarak kabul edilir ve sınıf IB antiaritmik ajanlara özgü elektrofizyolojik etkileri gösterir.

Lidokain purkinje liflerinde faz-4 diastolik depolarizasyonu inhibe ederek otomatisiteyi azaltır ve purkinje lifleri ile ventrikül kasında efektif refrakter periyodu ve aksiyon potansiyeli süresini kısaltarak (Vaughan-Williams sınıf IB antiaritmik) antiaritmik etki gösterir. Lidokain ventriküllerin fibrilasyon eşiğini ve Purkinje liflerinin diastolik uyarı eşiğini yükseltir. Bu etkiler sinoatrial nodun otomatisitesini suprese etmeyen konsantrasyonlarda ortaya çıkarlar. Terapötik plazma konsantrasyonlarında lidokain, normal kalpteki His-Purkinje, ventrikül kası ve atrioventriküler nod iletiminde çok az etkiye sahiptir (31-34).

Atriumun özelleşmiş ileti dokuları ventriküler dokulara kıyasla lidokainin etkilerine daha az duyarlıdır. Lidokain atrioventriküler nodun efektif refrakter periyodu (ERP) üzerinde değişken etki gösterir; ilaç His-Purkinje sisteminin aksiyon potansiyeli süresini ve efektif refrakter periyodu kısaltır. Lidokain normal kalp dokusunun uyarılabilirliğini etkilemez. İskemik dokularda kondüksiyon artar veya azalır.

Lidokainin kalp debisi üzerinde genelde az etkisi olmasına rağmen, anormal sinüs nodu olan hastalar ilacın kardiyak depressan etkilerine karşı duyarlılık gösterebilirler. Lidokain yakın zamanda miyokardiyal enfarktüs geçirmiş olan hastalarda koroner kan akımını artırabilir. İlacın sinüs nod otomatisitesi, atrial kondüksiyon, atrial efektif refrakter period ve EKG üzerine hemen hemen hiçbir etkisi yoktur.

Ventriküler aritmilerin suprese edilebilmesi için 1-5 µg/ml'lik bir plazma lidokain konsantrasyonu gereklidir, plazma konsantrasyonu 5 µg/ml'yi geçtiğinde toksisite ortaya çıkar. Santral sinir

sistemine etki yolu ile kardiyovasküler depresyon ve öksürük refleksinin baskılanması 5 mg/kg üzerindeki dozlarda görülmektedir. Öksürük refleksinin baskılanması larenksin afferent C liflerinin aktivitesinin baskılanması sonucu oluşur (31).

Miyokardiyal enfarktüsü olan hastalarda (kalp yetmezliğiyle beraber veya değil) lidokain yarılanma ömrü uzamaktadır. Konjestif kalp yetmezliği veya karaciğer hastalığı olan kişilerde 24 saatten daha uzun süren intravenöz infüzyonları takiben lidokainin yarılanma ömrü uzayabilir.

Endikasyonları:

- Ventriküler aritmilerde (ekstrasistoller ve taşikardiler),
- Enfarktüste,
- Kalp kateterizasyonu ve angiyokardiyografi gibi diagnostik müdahalelerde.

Kontrendikasyonları:

İkinci ve üçüncü derece kalp bloğu, ağır sinoatriyal blok, ilacın kendisine bağlı aşırı duyarlılık reaksiyonu ve klas-1 antiaritmik ilaçların kullanımı, lidokain için kontrendikasyon oluşturmaktadır. Lidokain kullanımına ilişkin sistemik yan etkiler kardiyovasküler ve santral sinir sistemi üzerinde ortaya çıkmaktadır (32).

ENTÜBASYON VE EKSTÜBASYON SIRASINDA LOKAL ANESTEZİK KULLANIMI

Laringoskopi, entübasyonda ve ekstübasyon sırasında hastanın hava yolunda başlıca larenkste olmak üzere, trakea ve bronşlarda bulunan reseptörler

mekanik ve kimyasal etkenler ile uyarılırlar. Solunum yolunun uyarılması anestezi sırasında respiratuar ve kardiyovasküler refleks yanıtları oluşturur. Laringoskopi, entübasyon ve ekstübasyon sırasında noradrenalin ve adrenalinin plazma konsantrasyonlarının yükseldiği ve bunun da kan basıncı ve kalp hızında artış ile aritmiye neden olduğu ve dolayısıyla miyokardiyal oksijen sunum ve tüketimini etkilediği bilinmektedir (35).

Arter kan basıncı ve kalp atım hızındaki bu ani yükselmeler sağlıklı kişilerde sorun yaratmazken, hipertansif, iskemik kalp hastalığı, intrakranial basıncı yüksek ve penetran oftalmik yaralanması olan kişilerde tehlikeli olabilmektedir. Bu etkiler özellikle kardiyak rezervi kısıtlı hastalarda istenmeyen sonuçlar doğurabileceğinden önlenmelidir. Bunu önlemek için farklı teknikler kullanılmaktadır. Periferdeki duyuşal reseptörlerin ve afferent yolların blokajı bu tekniklerden biridir ve lokal anesteziklerin uygulanması ile sinir infiltrasyonu ile sağlanır. Topikal anesteziklerden tetrakain (%1-2) ve kokain (%4) kullanıma uygundur. N. Laringeus Superior'un bloğu 2-4 dakikalık latent bir dönemden sonra çok iyi bir duyu anestezisi sağlar. Bir diğer teknik ise efferent yollar ve efektör reseptörlerin blokajıdır ve bu amaçla lidokain kullanılmaktadır.

Lidokain intravenöz uygulandığında medulla spinalisin dorsal boynuz nöronlarında analjezik etkiye sahiptir. Lidokain topikal uygulandığında mukozadan hızlı absorbe olmakta ve bu uygulama lokal olarak taktıl uyarıları baskılamaktadır. Hava yolundaki uygulamalarda (entübasyon, ekstübasyon, laringoskopi)

hemodinaminin kontrolü amacıyla önerilen doz 1.5 mg/kg iv. olup, işlemden 3 dakika önce uygulanmalıdır (31-34).

LOKAL ANESTEZİKLERİN ÖZEL HASTA GRUPLARINDA KULLANIMI

Lokal Anesteziklerin Gebelerde Kullanımı

Gebelerde epidural ve spinal anestezinin derinliği ve yayılımı gebe olmayanlara göre daha fazladır. Lokal anesteziklerin potensinde gebeliğin etkileri mekanik faktörlere (dilate epidural venlerin epidural ve subaraknoid boşluğu azaltması vb.) ve hormonların direkt etkilerinin kombinasyonuna bağlı olabilir. Özellikle progesteron, lokal anestezikler tarafından oluşturulan bloklarda sinirlerin duyarlılığında artışa yol açar. Bu iki faktörden hormonal değişiklikler muhtemelen daha önemlidir, çünkü subaraknoid yada epidural boşluk içinde vasküler değişiklikler gelişmeden önce, daha gebeliğin ilk trimestrinde epidural anestezinin daha fazla yayıldığı görülür. Bu nedenle lokal anesteziklerin dozajı gebeliğin tüm dönemlerinde düşürülmelidir (2, 36).

Amerika Birleşik Devletlerinde Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tüm ilaçları gebelik sırasında kullanımlarının yaratacağı riskler bakımından 5 kategoriye ayırmıştır. Tüm dünyada kabul edilen bu sınıflamaya göre ilaçlar güvenli (A kategorisi) çok riskli (X kategorisi) kadar değişen bir kategori içinde yer alırlar. Bu sınıflandırma uzun yıllar süren insan ve hayvan deneylerinden elde edilen verilere göre yapılmaktadır. Buna göre lokal anesteziklerin FDA kategorisi;

Lokal Anestezik	FDA kategorisi
Lidokain	B
Prilokain	B
Artikain	C
Bupivakain	C
Mepivakain	C
Benzokain	C

A Kategorisi: Gebelerde yapılan kontrollü çalışmalarda gebeliğin ilk trimestrinde kullanıldığında fetusta herhangi bir risk oluşturduğu gösterilememiş (ayrıca ileri dönemlerde kullanıldığında da artmış riske ait kanıt olmayan) ilaçlar.

B Kategorisi: Hayvanlar üzerinde yapılan deneylerde fetal risk ortaya çıkarmayan, ancak insanlarda kontrollü çalışma yapılmamış olan ilaçlar ya da hayvanlarda fertilitede azalma dışında başka olumsuz etkiler saptanmasına rağmen bu bulgunun insanlar üzerinde ilk trimesterde kullanılarak yapılan kontrollü çalışmalarda saptanmadığı ilaçlar.

C Kategorisi: Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalarda istenmeyen etkiler saptanan ancak insanlarda kontrollü çalışma yapılmamış olan ilaçlar ya da hayvan ve insanlar üzerinde hiç çalışılmamış ilaçlar. **Bu kategorideki ilaçlar gebelikte sadece gerçekten gerekli olduğunda yani potansiyel yararın potansiyel zararından fazla olduğu durumlarda verilmelidir.**

D Kategorisi: Fetus üzerinde olumsuz etki riski yarattığı konusunda kanıtlar olan ancak gebelerde

kullanımından elde edilecek yararın bilinen bu riske karşın kabul edilebilir olduğu ilaçlar. Örneğin anne adayının hayatını tehdit eden ciddi bir hastalık sırasında kullanılması gereken ilaçlar.

X Kategorisi: *Hayvanlarda ya da insanlarda yapılan araştırmalarda fetal anomalilere neden olduğu kanıtlanmış ya da deneyim ve gözlemlerde fetusta risk yarattığı konusunda kanıtlar bulunan ilaçlar ile gebelikte kullanımında ortaya çıkabilecek olan zararın olası yararından fazla olduğu bilinen ilaçlar. Bu tür ilaçlar gebe ya da gebelik şüphesi olanlarda kesinlikle kontrendikedir.*

Pediyatriye Lokal Anestezik Kullanımı

Son 20 yılda, lokal anesteziklerin bebeklerde ve çocuklardaki kullanımı çok daha fazla yaygınlaşmıştır. Olguların çoğunda, rejyonel anestezi postoperatif analjezi sağlanması amacıyla genel anesteziyle kombinasyon halinde uygulanmaktadır. Lokal anesteziklerin uyanık bebeklerde ve çocuklardaki başlıca kullanımları iğne uygulamaları için sağlam cilt üzerine topikal formülasyonların uygulanmasını, laserasyonların dikilmesi için kesilmiş cilt üzerine topikal formülasyonlar uygulanmasını ve daha derin iğne uygulamaları ya da yüzeysel minör cerrahi prosedürlerden önce infiltrasyon kullanımını içermektedir. Son yıllarda yapılan yayınlarda yenidoğanlarda, bebeklerde ve çocuklarda epidural analjezi ve periferik sinir blokajına yönelik teknikler geliştirilmiştir (37).

Epidural blok, bebeklerde ve çocuklarda daha yaygın şekilde kullanılır hale geldiğinden amid lokal anesteziklerle uygulanan uzun süreli infüzyonlar sırasında bir dizi nöbet ve birkaç kardiyak arrest tarif edilen olgu

raporları yayınlanmıştır. Bu olgular, farmakokinetik ve yetişkinlerden elde edilen toksisite verilerine göre değerlendirildiğinde infüzyon hızlarının aşırı olduğu anlaşılmıştır. Bu olgularda uzun süreli epidural infüzyonlarda güvenli maksimum infüzyon hızları konusunda yapılan değerlendirmede önemli sonuçlar elde edilmiştir (38).

Bupivakain, levobupivakain, lidokain ve ropivakain dahil tüm amino amidler yenidoğanlarda daha düşük bir klirens sergilemektedir ve yaşamın ilk 3–8 ayı içinde olgunlaşma meydana gelmektedir (39,40). Plazma esterazları tarafından metabolize edilen amino esterlerin klirensinin yenidoğanlarda çok hızlı olduğuna işaret eden az miktarda veri mevcuttur. Berde ve ark. (37) inguinal herni tamiri uygulanan preterm bebeklerde kloroprokain ile yaptıkları çalışmalarında, 60 mg/kg/saat kadar yüksek infüzyon hızlarıyla dahi plazma konsantrasyonlarının genellikle tespit sınırının altında ve sistemik toksisite eşiğinden 10 misli daha düşük olduğunu (hayvan çalışmaları ve yetişkinler üzerinde gerçekleştirilen çalışmalardan elde edilen verilere göre) bildirmişlerdir (41).

Pediatricide kullanılan ilaçların çoğunun dozu genellikle kiloya göre ayarlanmaktadır, bununla birlikte bu ilişki sıklıkla kesin değildir. Yenidoğanlarla yetişkinler arasında spinal anestezi için kullanılan bupivakain ya da tetrakaine ilişkin doz-yanıt ilişkisi karşılaştırıldığında, benzer bir dermatomal seviyenin elde edilmesi için yenidoğanların yetişkinlere kıyasla çok daha yüksek (örneğin dört misli daha yüksek) kiloya göre ayarlanmış dozlara ihtiyaç duyduğu gösterilmiştir. Ayrıca kiloya göre ayarlanmış bu çok daha

büyük dozlarda dahi etki süresinin yenidoğanlarda yetişkinlerdekinin yalnızca üçte biri uzunluğunda olduğu açık şekilde ortaya konmuştur (42-44). Bazı yazarlar bu eğilimin kiloya göre ayarlanmış beyin-omurilik sıvısı hacminin yenidoğanlarda yetişkinlerdekine kıyasla daha yüksek olmasından kaynaklandığını ileri sürmüştür. Bununla birlikte, Hu, Kohane ve başka araştırmacılar bir bebek, ergen ve yetişkin sıçan siyatik blokaj modeli kullanarak benzer eğilimler ortaya koymuştur (45-46); bu durum kısa blok süresinin ve blokaj elde edilmesi için kiloya göre ayarlanmış daha büyük dozlara gereksinim duyulmasının periferik sinir bloğunun da bir özelliği olduğuna işaret etmekte ve bu da spinal anestezi dozuna ilişkin yanıt ve süre konusunda bildirilen yaşla ilişkili eğilimlerin basitçe beyin-omurilik sıvısı dağılımındaki farklılıklardan kaynaklanmayabileceği anlamına gelmektedir. Tabi ki, farmakodinamik yanıtlarda, myelinasyonda, Ranvier boğumları arasındaki aralıklarda, doku bariyerlerinde ve diğer faktörlerde yaşla ilişkili farklılıklar olabilir. Bununla birlikte, önemli olabilecek bir faktör, bloke edici minimal konsantrasyonun lokal anesteziğe maruz bırakılan sinirin uzunluğuna bağımlı olmasıdır. Raymond ve ark. farklı uzunlukta sinirlerin lokal anesteziğe maruz bırakıldığı bir hayvan modeli kullanarak bloke edici minimal konsantrasyonların lokal anesteziğe maruz bırakılan sinir uzunluğu arttıkça dramatik şekilde azaldığını ortaya koymuştur (47). Maruz kalan sinir uzunluğu yaklaşık iki ila üç Ranvier boğumu kadar azaltıldığında, bloke edici minimal konsantrasyon dramatik şekilde artış göstermektedir.

Sonuç olarak, lokal anestezikler bebeklerde ve çocuklarda çeşitli uygulamalarda fayda sağlamaktadır. Son zamanlarda yapılan araştırmalar lokal anestezi- lere ilişkin farmakolojiye açıklık getirmiştir ve bu araştırmalarda bu ilaçların daha güvenli ve daha etkili şekilde kullanılmasına yönelik yaklaşımlar önerilmiştir.

KAYNAKLAR

1. Morgan EG, Mikhail MS, Murray MJ. Clinical Anesthesiology. 3rd edition, New York; The McGraw Hill Companies, 2002; pp 59-85.
2. Berde CB, Strichartz GR. Local Anesthetics. In: Miller RD, ed. Miller's Anesthesia. 7th edition, Philadelphia; Churchill Livingstone, 2007; pp 913-39.
3. McKay W, Morris R, Mushlin P. Sodium bicarbonate attenuates pain on skin infiltration with lidocaine, with or without epinephrine. Anesth Analg 1987; 66: 572-74.
4. Harris WH, Slater EM, Bell HM. Regional anesthesia by the intravenous route. JAMA 1965; 194:1273-76.
5. Hoffmann AC, van Gessel E, Gamulin Z, et al: Quantitative evaluation of tourniquet leak during i.v. regional anaesthesia of the upper and lower limbs in human volunteers. Br J Anaesth 1995; 75: 269-73.
6. Albright GA. Cardiac arrest following regional anesthesia with etidocaine or bupivacaine. Anesthesiology 1979; 51:285-7.
7. Liu S, Carpenter RL, Chiu AA, et al. Epinephrine prolongs duration of subcutaneous infiltration of local anesthesia in a dose-related manner. Correlation with magnitude of vasoconstriction. Reg Anesth 1995; 20:378-74.
8. Reiestad F, Strömskag KE. Interpleural catheter in management of post-operative pain: A preliminary report. Reg Anesth 1986; 11: 88-91.

9. Rosenberg PH, Scheinin BM, Lepantalo MJ, Lindfors O. Continuous intrapleural infusion of bupivacaine for analgesia after thoracotomy. *Anesthesiology* 1987; 67:811-3.
10. Liu S, Richman J, Thirlby R, Wu C. Efficacy of continuous wound catheters delivering local anesthetic for postoperative analgesia: A quantitative and qualitative systematic review of randomized controlled trials. *J Am Coll Surg* 2006; 203:914-32.
11. Marret E, Bazelly B, Taylor G, et al. Paravertebral block with ropivacaine 0.5% versus systemic analgesia for pain relief after thoracotomy. *Ann Thorac Surg* 2005; 79:2109-13.
12. Dalens B, Vanneuville G, Tanguy A. Comparison of the fascia iliaca compartment block with the 3-in-1 block in children. *Anesth Analg* 1989; 69:705-13.
13. Cohen SE, Yeh JY, Riley RT, et al. Walking with labor epidural analgesia: The impact of bupivacaine concentration and a lidocaine-epinephrine test dose. *Anesthesiology* 2000; 92:387.
14. Brull SJ, Greene NM. Time-courses of zones of differential sensory blockade during spinal anesthesia with hyperbaric tetracaine or bupivacaine. *Anesth Analg* 1989; 69:342-7.
15. Chambers WA, Littlewood DG, Logan MR, Scott DB. Effect of added epinephrine on spinal anesthesia with lidocaine. *Anesth Analg* 1981; 60:417-20.
16. Chambers WA, Littlewood DG, Scott DB. Spinal anesthesia with hyperbaric bupivacaine: Effect of added vasoconstrictors. *Anesth Analg* 1982; 61:49-52.
17. Hallen B, Uppfeldt A. Does lidocaine-prilocaine cream permit pain free insertion of catheters in children?. *Anesthesiology* 1982; 57:340-2.
18. Ohlson L, Englesson S, Evers H. An anaesthetic lidocaine/prilocaine cream (EMLA) for epicutaneous application tested for cutting split skin grafts. *Scand J Plast Reconstr Surg* 1985; 19:201-9.

19. Butler-O'Hara M, LeMoine C, Guillet R. Analgesia for neonatal circumcision: A randomized controlled trial of EMLA cream versus dorsal penile nerve block. *Pediatrics* 1998; 101:E5.
20. Browne J, Awad I, Plant R, et al. Topical amethocaine (Ametop) is superior to EMLA for intravenous cannulation. Eutectic mixture of local anesthetics. *Can J Anaesth* 1999; 46:1014-48.
21. Eichenfield LF, Funk A, Fallon-Friedlander S, Cunningham BB. A clinical study to evaluate the efficacy of ELA-Max (4% liposomal lidocaine) as compared with eutectic mixture of local anesthetics cream for pain reduction of venipuncture in children. *Pediatrics* 2002; 109:1093-99.
22. Galinkin JL, Rose JB, Harris K, Watcha MF. Lidocaine iontophoresis versus eutectic mixture of local anesthetics (EMLA) for IV placement in children. *Anesth Analg* 2002; 94:1484-88.
23. Sethna NF, Verghese ST, Hannallah RS, et al. A randomized controlled trial to evaluate S-Caine Patch for reducing pain associated with vascular access in children. *Anesthesiology* 2005; 102:403-8.
24. Bonadio WA, Wagner V. TAC (tetracaine, adrenaline, cocaine) for the repair of minor dermal lacerations. *Pediatr Emerg Care* 1988; 4:82.
25. Smith GA, Strausbaugh SD, Harbeck-Weber C, et al. New non-cocaine-containing topical anesthetics compared with tetracaine-adrenaline-cocaine during repair of lacerations. *Pediatrics* 1997; 100:825-30.
26. Nordström H, Stånge K. Plasma lidocaine levels and risks after liposuction with tumescent anaesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand* 2005; 49:1487-90.
27. Houseman TS, Lawrence N, Mellen BG, et al. The safety of liposuction: Results of a national survey. *Dermatol Surg* 2002; 28:971-8.
28. Grazer FM, de Jong RH. Fatal outcomes from liposuction: Census survey of cosmetic surgeons. *Plast Reconstr Surg* 2000; 105:436-66.

29. Tremont-Lukats IW, Challapalli V, McNicol ED, et al. Systemic administration of local anesthetics to relieve neuropathic pain: A systematic review and meta-analysis. *Anesth Analg* 2005; 101:1738-49.
30. Araujo MC, Sinnott CJ, Strichartz GR. Multiple phases of relief from experimental mechanical allodynia by systemic lidocaine: Responses to early and late infusions. *Pain* 2003; 103:21-9.
31. Hamaya Y, Dohi S. Differences in Cardiovascular Response to Airway Stimulation at Different Sites and Blockade of The Response by Lidocaine. *Anesthesiology* 2000; 93:95-103.
32. Bidwai AV, Rogers CR, Stanley TH. Blood Pressure and Pulse-Rate Responses to Endotracheal Extubation with and without Prior Injection of Lidocaine. *Anesthesiology* 1979; 51:171-3.
33. Lev R., Rossen P. Prophylactic Lidocaine Use preintubation: A Review. *J Emerg Med.* 1994; 12:499-506.
34. Mikawa K, Nishina K, Takao Y, et al. Attenuation of Cardiovascular Responses to Tracheal Extubation: Comparison of Verapamil, Lidocaine and Verapamil-Lidocaine Combination. *Anesth. Analg* 1997; 85:1005-10.
35. Kayhan Z. Klinik Anestezi Genişletilmiş 3. baskı. İstanbul; Logos Yayıncılık, 2004; s 243-306.
36. Santos AC, Finster M. Local Anesthetics. In: Chestnut DH, ed. *Obstetric Anesthesia*. 3rd edition, Philadelphia; Elsevier Mosby, 2004; pp190-210.
37. Berde CB. Local anesthetics in infants and children: an update. *Pediatric Anesthesia* 2004; 14: 387-393
38. Larsson BA, Lonnqvist PA, Olsson GL. Plasma concentrations of bupivacaine in neonates after continuous epidural infusion. *Anesth Analg* 1997; 84: 501-5.
39. Mazoit JX, Denson DD, Samii K. Pharmacokinetics of bupivacaine following caudal anesthesia in infants. *Anesthesiology* 1988; 68: 387-91.

40. Mazoit JX, Dalens BJ. Pharmacokinetics of local anaesthetics in infants and children. *Clin Pharmacokinet* 2004; 43: 17-32.
41. Henderson K, Sethna NF, Berde CB. Continuous caudal anesthesia for inguinal hernia repair in former preterm infants. *J Clin Anesth* 1993; 5: 129-33.
42. Takasaki M, Yoshikawa O, Okuda K, et al. Local anesthetic dosage in conduction anesthesia in children. *Masui* 1975; 24: 381-5.
43. Frumiento C, Abajian JC, Vane DW. Spinal anesthesia for preterm infants undergoing inguinal hernia repair. *Arch Surg* 2000; 135: 445-51.
44. Abajian JC, Mellish RW, Browne AF et al. Spinal anesthesia for surgery in the high-risk infant. *Anesth Analg* 1984; 63: 359-62.
45. Hu D, Hu R, Berde CB. Neurologic evaluation of infant and adult rats before and after sciatic nerve blockade. *Anesthesiology* 1997; 86: 957-965.
46. Kohane DS, Sankar WN, Shubina M et al. Sciatic nerve block-ade in infant, adolescent, and adult rats: a comparison of ropivacaine with bupivacaine. *Anesthesiology* 1998; 89: 1199-1208.
47. Raymond SA, Steffensen SC, Gugino LD et al. The role of length of nerve exposed to local anesthetics in impulse blocking action. *Anesth Analg* 1989; 68: 563-570.

LOKAL ANESTEZİKLERİN YAN ETKİLERİ VE TOKSİSİTESİ

Doç. Dr. Abdurrahim DERBENT

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi
Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı

Lokal anestezikler günlük anestezi pratiğinde, tüm cerrahi uygulamalarda ve küçük invaziv girişimlerde sıklıkla uygulanmaktadır. İdeal bir lokal anestezik maddenin: hızlı etki başlangıç zamanına sahip olması, istenen süre boyunca duysal ve motor blok sağlaması, oluşturduğu bloğun selektif ve geri dönüştürülebilir olması, ayrıca lokal (myotoksik-nörotoksik-kondrotoksik) ve genel (nörolojik-kardiyovasküler) toksik özelliklerinin olmaması gereklidir. Günümüzde ideal lokal anestezik ajanın üretilmesi arayışları sürmesine karşın, halen bu özelliklere yaklaşan bir lokal anestezik ajan sentezlenememiştir.

Anestezi alanındaki bilimsel gelişmeler doğrultusunda lokal anesteziklerin kullanılmasına bağlı olarak gelişen mortalite ve morbidite oranları azalmışsa da, yan etki ve toksik reaksiyonlar tam anlamıyla ortadan kaldırılamamıştır. Lokal anesteziklere bağlı olarak gelişebilen yan etki ve toksik reaksiyonları:

- 1- *Allerjik Reaksiyonlar*
- 2- *Lokal Toksik Reaksiyonlar*
- 3- *Sistemik Toksik Reaksiyonlar*

olarak kolayca sınıflandırabiliriz.

1. ALLERJİK REAKSİYONLAR: Lokal veya sistemik alerji

Lokal anestezi maddelerle sık temas edildiğinde alerji gelişebileceği uzun süreden beri bilinmektedir. Bir ester lokal anestezi olan prokainin türevi apotesin'in, bir diş hekiminin ellerine sık sık bulaşması sonucu alerjiye neden olduğunu 1920 yılında Monk bildirmiştir (1). Daha sonraları lokal anestezi ajanların yol açtığı alerji ile ilişkili vakalar bildirilmişse de, anafilaksi olguları oldukça nadir olarak ortaya çıkmıştır. Ester lokal anesteziklerin hidrolizi sonucunda oluşan para-aminobenzoik asit (PABA) alerjiye yol açan tetikleyici maddedir. Gıda sektörünün ya da kozmetik sektörünün kullandığı bazı koruyucu maddelerle temas edilmiş olması da kişiyi PABA'ye duyarlı hale getirir. Ayrıca, sulfonamidlere daha önce duyarlı hale gelmiş olan kişilerde de ester lokal anesteziklere karşı alerjik reaksiyon gelişebilir (2).

Amid tipi lokal anesteziklerin geliştirilmesiyle alerjik reaksiyonların insidansında azalma olmuştur. Bununla birlikte, amid grubundaki lokal anesteziklerin yapılarında olan metil paraben veya bisulfit nedeniyle sistemik immun yanıtlara neden olabileceği göz önüne alınmalıdır (2). Anestezi maddelerin perioperatif dönemde yol açtığı alerjik-anafilaksik olayları gözden geçiren Merthes (3), 789 hastayı içeren geniş olgu serisinde, lokal anesteziklerle ilişkili herhangi bir alerji-anafilaksi olgusuna rastlamamıştır. Yapılan bir başka çalışmada ise amid tip lokal anesteziklerle ilişkili bildirilen alerjik olguların yalnızca %1'inden azının gerçek immun sistem kaynaklı reaksiyon

olduğu ortaya konmuştur (4). Lokal anestezi molekül yapısı oldukça küçüktür (< 300 dalton), bu nedenle tek başına değil de plazma proteinine veya doku proteinine bağlanıp hapten yapısına dönüşerek antijenik etki ortaya koyabilir. Mackley ve ark.'nın (5) yaptıkları çalışmada cilt testi yaptıkları 183 hastanın 4'ünde lidokain'e hassasiyet saptamışlar, bu 4 olgunun 2'sinde daha önce lidokain ile temas ettiğinde dermatit tablosu geliştiğini belirlemişlerdir. Bu nedenle, lidokain'e karşı gelişen tip IV hipersensitivite reaksiyonunun düşünüldüğünden daha fazla oranda olduğu öne sürmüştür.

Genelde lokal anestezi enjeksiyonu sırasında hastanın aşırı heyecanlı olması çeşitli vazovagal olaylar, lokal anestezi solüsyonu içindeki epinefrin' in yol açtığı kardiyovasküler etkiler, zaman zaman alerjik reaksiyonlarla karışabilir. Lokal anestezi uygulamasından kısa bir süre sonra ürtiker, anjionörotik ödem, hipotansiyon, dispne, bulantı hissi gibi bulgular olabilir. Bazen de anksiyete, taşikardi, takipne, hipertansiyon gelişebilir. Toksik ya da alerjik reaksiyonla karıştırılmamalıdır. Lokal anestezi solüsyonu içindeki koruyucu maddelere ya da vazokonstriktör maddelere karşı gelişebilen ve kısa süren reaksiyonlar olabilir. Ayırıcı tanının iyi yapılması ve hastanın doğru yönlendirilmesi önemlidir. Hastanın anamnezinde önceki cerrahi uygulamalarda lokal anestezi alerjisi bilgisini vermesi durumunda, dikkatli olunmalı, immunoloğa yönlendirilerek cilt testi ya da in-vitro testler (lenfosit proliferasyon testi) uygulanması hasta güvenliği açısından önemlidir.

2. LOKAL DOKU TOKSİSİTESİ: Nörotoksisite, myotoksisite, kondrotoksisite

Lokal anesteziğin uygulandığı bölgede, dokuda toksisite oluşabilir. Nörotoksisite, myotoksisite ve kondrotoksisite konusunda yayınlar literatürde göze çarpmaktadır.

Nörotoksisite: Son yıllarda rejyonel anestezide kullanıma giren ultrasonografi uygulamaları ile yapılan çalışmalarda dikkati çeken bir nokta beklenenden fazla miktarda intranöral injeksiyon yapıldığının saptanmasıdır (6). İntranöral olarak yanlışlıkla yapılmış lokal anestezikler, schwann hücrelerinde hasara, sinir kan bariyerinin bozulmasına, nöral kan akımının azalmasına, iskemi ve hücre membran bütünlüğünün bozulmasına neden olmaktadır. Direkt iğne hasarına bağlı nöronal hasarlanma azdır. Fakat perinöral bölgede lokal anestezik birikimi sıktır. Bunun gelecekte ne tür hasarlara neden olabileceği henüz bilinmemektedir.

Bazen yüksek konsantrasyonda lokal anestezik kullanımı ile de nörotoksisite gözlenebilir. Spinal anestezi uygulamasında %2-5 lidokain ile transiyent nörolojik semptom-kauda equina sendromu geliştiği belirtilmektedir. Spinal anestezi sonrası gelişen bu geçici nörolojik semptomlar diğer lokal anesteziklerle değil de, daha çok lidokain ile ilişkili olduğu belirtilmektedir.

Myotoksisite: Erişkinde uygulanan lokal anesteziklerin istenmeyen bir sonucu da myotoksisitedir. Bunun çocuk hastalardaki oranı ve morbiditesi henüz bilinmemektedir. Yapılan deneysel bir çalışmada, 3 haftalık küçük ratlarda, bupivakain uygulamasının, 12

haftalık erişkin ratlara göre mitokondriyal ATP sentezini azalttığı, kaslarda ultrastrüktürel kas harabiyeti geliştiği ortaya konmuştur (7). Küçük çocuklarda lokal anestezi kullanımı ilerde yol açabileceği hasarlar açısından uyarıcı bir sonuç olduğu düşünülebilir.

Kondrotoksisite: Deneysel çalışmalar ve diğer araştırmalarda bupivakain'in intraartriküler uygulamasının kondrotoksisiteye neden olduğu ortaya konmuştur. İntraartriküler bupivakain hasta kontrollü analjezi amacıyla infüzyon olarak uygulandığında; 4 mL/sa verilen grupta 2 mL/sa bupivakain infüzyonu verilen gruba göre kondroliz geliştiği ortaya konmuştur (8). Deneysel ve invitro çalışmalarda da bu bulgular desteklenmiştir (9).

3. SİSTEMİK TOKSİSİTE: Kardiyovasküler toksisite, santral sinir sistemi toksisitesi, Methemoglobinemi

Sinir stimülatörü ve ultrasonografi gibi modern yöntemlerin rejyonel anestezi günlük pratiğinde kullanıma girmesiyle hasta güvenliği açısından olumlu gelişmeler kaydedilmiş, lokal anestezi toksisitesi ile ilişkili olayların bu yeni yöntemlerin yaygınlaşması ile azalacağı belirtilmiştir (6). Barrington ve ark. (10) hastalarda uygulanan periferik bloklara bağlı olarak her 1000 bloğun 0,98'inde sistemik lokal anestezi toksisitesi olduğunu belirlemişlerdir.

Lokal anesteziklerin toksik etkilerinin, voltaj kapılı sodyum kanallarının etkilenmesinden kaynaklandığı kabul edilmektedir. Bunun yanı sıra voltaj kapılı K ve Ca kanallarının, enzimlerin, NMDA reseptörlerinin,

beta adrenerjik reseptörler gibi pek çok bölgenin etkilendiği öne sürülmektedir.

Yapılan diğer araştırmalarda lokal anesteziyelere bağlı toksisite insidansının bu ajanların kullanıldığı rejyonel tekniklere bağlı olarak değişebileceği; kaudal blokta 69/10000, brakial pleksus bloğunda 20/10000, epidural blokta 1/10000 oranında gerçekleştiği saptanmıştır (11). Yapılan bir diğer araştırmada, 103000 hastanın 30400'üne epidural blok uygulanmış, 21200'üne periferik blok uygulanmış toplam 23 olguda lokal anestezi toksisitesi gelişmiştir (12). Toksisite gelişen hiçbir olguda kardiyopulmoner resüsitasyon gereksinimi olmamıştır. Aynı çalışmacılar ekstremite bloklarında 7 kat fazla konvülsiyon saptamışlardır. Bu artışın nedeninin ise periferik blok yapılan bölgelerin major damarlara olan komşuluğuna bağlı olduğunu düşünmüşlerdir.

Lokal anesteziyelere güvenli fakat dikkatli kullanılması gereken ilaçlardır. Albright 1979'da (13) anestezi açısından etidokain ve bupivakain'in dikkatli kullanılması gerektiğini bildirmiş, aspirasyon testinin güvenli olmadığını, herhangi bir belirti olmadan ani kollaps gelişebileceği konusunda uyarıda bulunmuştur. Lokal anestezi toksisitesi oldukça nadir görülür. Bazen yanlışlıkla kullanılan yüksek doz lokal anesteziyelere dokularca emilimi; bazen de uygun dozda ilacın yanlışlıkla intravasküler enjekte edilmesi sonucunda toksisite gelişir. Sonuçta hastada gelişen klinik belirtiler, hastanın fiziksel durumu, yandaş hastalıkları, hamile olması, yaşı gibi faktörlere göre değişkenlik gösterebilir (14).



Grafik-1. Lokal anesteziik plazma konsantrasyonu (mcg/mL) arttıkça ortaya çıkan lokal anesteziik toksisitesine ait klinik bulgular (15).

Lokal anesteziik toksisinde oluşan etkinin şiddeti, ilacın toksisitesine, verilen dozuna, ilacın uygulandığı bölgeye, uygulama hızına ve kan pH'ına bağlıdır. Bu nedenle lokal anesteziiklerin kullanımında dikkatli olunmalıdır. Güvenliği arttırıcı önlemleri almak, modern görüntüleme teknikleri eşliğinde reyonel anestezi uygulamak, hasta güvenliğini arttıran önlemler arasındadır. Bunun yanı sıra daha az toksik olan lokal anesteziikleri kullanmak, her lokal anesteziik enjeksiyonu öncesinde aspirasyon yapmak, test dozu ve fraksiyone doz lokal anesteziik kullanmak, her enjeksiyon arasında yeterli süre beklemek, lokal anesteziiklerin maksimum dozlarını bilmek ve gerekirse lokal anesteziik solüsyon içine opioid, klonidin ve bikarbonat ekleyerek kullanılan lokal anesteziik miktarını düşürmek, lokal anesteziik toksisitesini azaltmaya yardımcı olan önlemler arasındadır (14).

Lokal anesteziklerin etkin oldukları konsantrasyon ile toksik konsantrasyonları birbirine yakın olduğu için güvenlik marjı dardır. Belirgin bir eşik doz aşıldıktan sonra toksik reaksiyonların başladığı ortaya konmuştur. Toksik olduğu belirlenen lokal anestezik dozları; prokain 19,2 mg/kg, lidokain 6,4 mg/kg, prilokain 6 mg/ kg, bupivakain için ise 1,6 mg/ kg dır. Ayrıca eğer lokal anestezik madde emilimin hızlı olduğu trakea, interkostal aralık, genital bölgelere yakın kullanılmaları halinde de kan konsantrasyonlarında hızlı artış olur ve toksisite bulguları ortaya çıkar (2).

Rölatif olarak, lokal anestezik kan konsantrasyonlarının hızla arttığı karaciğer yetmezliği, anemi, malnütrisyon ve tirotoksikoz durumlarında standart dozlarda kullanılsa bile lokal anestezik toksisitesi gelişebilir. Lokal anestezik madde toksisitesinde erken bulgular: perioral bölge ve dilde karıncalanma, metalik tat hissi, sersemlik, konuşma bozukluğu, diplopi, kulak çınlaması, bilinç bulanıklığı, huzursuzluk, kas seyirmeleri, nöbet ve komaya dek sırayla değişir. Plazma lokal anestezik konsantrasyonu artıkça bradikardi, PR intervalinde uzama, QRS kompleks genişlemesi gözlenir. Daha sonraki aşamalarda ise, multifokal erken vurular, VF ve kardiyak arrest gözlenir (Grafik-1) (16).

Gönüllülerde yapılan çalışmada kardiyovasküler ve santral sinir sistemi toksisitesi bulgularının oluşması için bupivakain' e göre daha yüksek dozda ropivakain ve levobupivakain gerektiği belirtilmektedir. Deneysel bir çalışmada, köpeklerde santral sinir sistemi toksisitesi gelişmesi için gerekli olan toksik doz oranlarının bupivakain, etidokain ve lidokain için sırasıyla 4: 2: 1 oranlarında olduğu gösterilmiştir (17).

Nancarrow ve ark. (18) koyunlarda yaptıkları çalışmada toksik dozda intravenöz olarak verilen bupivakain-ropivakain-lidokain arasındaki eşdeğer letal doz oranlarının 1: 2: 9 olduğunu belirlemişlerdir. Bu veriler lokal anesteziklerin liposolübilite ve potenslerine göre farklı toksik tabloya yol açtığını düşündürmektedir.

Toksik tabloyu etkileyen faktörlerden biri de veriliş hızıdır. Gönüllülerde, insanlarda yapılan bir araştırmada; 10 mg/ dak etidokain infüzyonu yapılarak ortalama toplam 236 mg kümülatif dozda, 3 mcg/ mL venöz konsantrasyonda toksik doz olduğu ortaya konmuştur. Etidokain infüzyonu 20 mg/ dak doza çıkıldığında, kümülatif 161 mg dozda ve 2 mcg/ mL venöz konsantrasyonda santral sinir sisteminde toksik belirtilerin ortaya çıkacağı saptanmıştır. Bu da lokal anestezik toksisitesinde ilacın veriliş hızının önemine dikkat çekmektedir (19).

ASİT- BAZ DENGESİ DEĞİŞİKLİKLERİ

Asit baz dengesindeki değişimler lokal anesteziklerin santral sinir sistemindeki etkinliğini değiştirmektedir. Arteriyel parsiyel karbondioksit basıncının (PaCO_2) 25-40 mmHg'dan 65-81 mmHg'ya yükselmesi prokain, lidokain, mepivakain, prilokain ve bupivakain için konvülzyon eşiğini %50 azaltmaktadır. Arteriyel pH'ın düşmesi bu ajanlar için olası konvülzyon eşiğini düşürmektedir. Hiperkarbi ve/ veya asidozis aynı zamanda lokal anesteziklerin plazma proteinlerine bağlanmasını azaltır (20). Scott ve ark. (21) 12 gönüllüye 150 mg ropivakain ve rasemik bupivakain infüzyonu uygulamışlar; ropivakaini sadece 7 gönüllü tolere edebilmiş; bupivakaini ise sadece bir gönüllü

tolere edebilmiştir. Santral sinir sistemi ve kardiyak toksisite bulgularının bupivakain gurubundakilerde daha düşük konsantrasyonlarda geliştiği saptanmıştır. Hayvan çalışmaları ve gönüllülerde bupivakain'e göre levobupivakain ve ropivakainin konvülsyon eşiği, aritmiye neden olma, myokard depresyonu ve kolay resüsitasyon açısından daha avantajlı olduğu, fakat yine de dikkatli olunmadığı takdirde toksik reaksiyonlara yol açabileceği belirtilmektedir.

Yapılan bir başka yorumda da levobupivakain ve ropivakainin bupivakaine göre biraz daha güvenli olmalarına karşın %100 güvenlik sağlamadığı da unutulmaması gerektiğini belirtmektedirler (22).

LOKAL ANESTEZİK TOKSİSİTESİNİ ETKİLEYEN DİĞER FAKTÖRLER

Hamilelik ve lokal anestezi toksisitesi konusunda net olarak sonuçlanmış bir konsensus yoktur. Yine de gebelerde toksik etkilerin artabileceği belirtilmektedir. Hipoksi ve asidozis'in lidokain ve bupivakain' in negatif inotrop ve kronotrop etkisini potansiyelize ettiği; kardiyak disritmi ve mortaliteyi arttırdığı saptanmıştır (23).

LOKAL ANESTEZİK TOKSİSİTESİNİN ÖNLENMESİ

Bloklarda ve rejyonel uygulamalarda sinir stimülatörü ve ultrasonografi gibi modern yöntemlerin kullanılması, her lokal anestezi için önerilmiş olan dozların aşılması, enjeksiyonun yavaşça ve intermittant olarak yapılması, sık sık aspirasyon testi yaparak yanlış intravenöz enjeksiyondan kaçınılması, uygulamaların tam anlamıyla monitörize edilmiş hastalarda yapılması çok önemlidir. Lokal anestezi kullanılırken

propofol, tiyopental, adrenalin, entübasyon tüpü, anestezi cihazı, balon valv maske sistemi, laringoskop ve diğer ilk yardım malzemeleri hazır tutulmalıdır.

LOKAL ANESTEZİK TOKSİSİTESİ TEDAVİSİ

Genelde olgulardaki klinik tablonun derecesi tedavide yönlendiricidir. Bazı hafif düzeydeki lokal anestezi reaksiyonlarının kendiliğinden geçmesi beklenebilir. Eğer minimal yakınmalar varsa (ağız çevresinde uyuşma, dilde karıncalanma gibi) ve bu bulgular progresyon göstermiyorsa, gereken önlemler alınarak sadece izlem yapılabilir. Bu tür hafif reaksiyonlar, sıklıkla kendiliğinden geçer.

Bulgular kötüleşmeye ve ileri aşamalara geçmeye başlarsa, bir an önce ilk müdahale yapıp gereken düzeyde destek tedaviye başlanmalıdır. Olgu nöbet geçirmeye başladıysa midazolam 50-100 mcg/ kg, tiyopental 2-3 mg/ kg, yanı sıra rokuronyum 0.8-1.2 mg/kg olacak şekilde intravenöz olarak kullanılır ve nöbet durdurulmaya çalışılır. Nöromusküler bloker uygulanması sonrası hastanın entübe edilmesi gerekmektedir. Entübasyon ve nöromusküler bloker uygulaması sonucunda ise, Mekanik ventilasyon desteği de olgunun tedavisine eklenmelidir.

Klinik tablo yerleştikçe, hipotansiyon başlar. Bu durumda, intravenöz sıvı replasmanını arttırmanın yanı sıra vazopressör ajanların kullanımı gereklidir. Vazopressör ajanlar olarak fenilefrin 0.5-5 mcg/kg/dak, norepinefrin 0.02-0.2 mcg/kg/dak kullanılır. Hemodinamik etkiler düzelmeyip kardiyak arrest gelişimine doğru bir gidiş söz konusu ise 1-15 mcg/kg intravenöz bolus doz olarak uygulanır. Kardiyak arrest geliştiğinde ileri yaşam desteği uygulamasına

geçilmelidir. Kullanılan lokal aneste-ziğin etki süresine bağlı olarak uzun bir kardiyopulmoner resüsitasyon süresi söz konusudur. Resüsitasyona yanıt alınmayan durumlarda, amiodaron, vazopressin uygulaması ve lipid solüsyonu verilmesi gibi yeni tedavilerin de kullanılması gerekebilir.

LİPİD SOLÜSYONLARI

Lokal anestezik toksisitesinin önlenmesi ve azaltılması amacıyla son yıllarda lipid solüsyonlarının kullanımı gündeme gelmiştir. Lipid solüsyonu verildiğinde, kardiyak dokulara ve diğer dokulara bağlanmış lokal anestezik molekülleri çözünerek lipidlere bağlanabilir. Böylece kan ve dokulardaki serbest lokal anestezik konsantrasyonun azalabileceği belirtilmektedir. Bunun yanı sıra kalp kası mitokondrilerinde temel yakıt maddesi yağ asitleri olduğu için, lokal anestezikler de bunların kullanımını inhibe ettiği için, dışarıdan verilen lipid molekülleri kalp kası mitokondrileri için temel yakıt maddesi görevini üstlenebilir. Normalde uygulanacak rutin ilkyardım önlemlerinin yanı sıra %20'lik intralipidden 1 mg/ kg dozda iv bolus olarak tekrarlanabilir. Ek olarak 0,25 mg/ kg iv infüzyon yapılabilir (14).

METHEMOGLOBİNEMİ

Temelde methemoglobinemiye yol açan lokal anestezik prilokaindir. Prilokain dozu ile methemoglobinemi gelişimi arasında bir doz-yanıt ilişkisi vardır. Genel olarak 600 mg prilokain kullanılmış olması methemoglobinemi için yeterlidir. Prilokain karaciğerde metabolize olduğunda O-toluidin oluşur. Bu da hemoglobinin methemoglobine okside olmasına yol

açar. Methemoglobin konsantrasyonu %10-15'in üzerine çıkarsa hastada siyanoz gelişir.

Çocuklarda daha sık görülen akkiz toksik methemoglobinemi, bazı oksidan ajanların kullanımında hayatı tehdit eden bir komplikasyon olduğundan, tanı ve tedavi yönünden acil bir durumdur. Oksijen-hemoglobin eğrisini sola kaydırarak doku oksijenasyonunu bozar ve hipoksi gelişir. Methemoglobini deokside ederek oksijen taşıyabilir hale getiren NADH sitokrom b5 redüktaz enziminin solubl formunun yetersiz olması, fetal hemoglobinin oksidasyona daha duyarlı olması ve nitrat üreten bakterilerin enteral kolonizasyonu çocukları methemoglobinemiye karşı daha duyarlı hale getirir. İlaça maruz kalınan süre, ilaç miktarı, derinin intakt olması, sürülen bölgenin ısısı Emilimi etkileyerek toksisiteyi artırabilir. Ek olarak asidoz veya oksidan ilaç kullanımı methemoglobinemi riskini artırır. Bu nedenle çocuklarda özellikle ilk üç aylık dönemde bupivakain daha güvenilirdir bir lokal anesteziktir.

Kesin tanı Co-oksometre ile konur. Co-oksometre cihazı yoksa hasta başı tanıda; deoksijenize (siyah, kırmızı-mor renkli) ve Met-Hb'emik (çikolata kahverengi renkli) kan örnekleri beyaz filtre kağıdına damlatılırsa; deoksijenize kanın rengi atmosferdeki O₂ ile temas edince parlak kırmızıya dönerken, Met-Hb düzeyi yüksek kanda renk değişimi olmaz.

Methemoglobinemi intravenöz 1-2 mg/kg metilen mavisi verilmesi ile düzelir. Fakat bazen metilen mavisi doz aşımında methemoglobinemi klinik tablosu yeniden ortaya çıkar. Bu nedenle dikkatli kullanılmalıdır (2). Eğer 20-30 dakikada klinik düzelme

gözlenmez ve Met-Hb düzeyi %60 veya üstünde ise doz tekrarı yapılır. Tedaviye yanıt alınamaması halinde hiperbarik O₂ tedavisi ve kan/eritrosit transfüzyonu ile kan değişimi uygulanır.

Metilen mavisi, kofaktör olarak NADPH kullanan ve sitokrom b5 redüktaz enziminden ayrı olan bir başka redüktaz sistemini kullanarak methemoglobin düzeyini düşürür. NADPH için normal heksoz monofosfat panı gerektiğinden, glukoz-6 fosfat dehidrojenaz eksikliğinde metilen mavisi kullanılmamalıdır. Bu durumda metilen mavisi yerine askorbik asit kullanılabilir.

KAYNAKLAR

1. Monk W. Skin reactions to apothesis and quinine in susceptible persons. *Arc Dermatol* 1920; 1; 651-5.
2. McLeod G. Local anesthetic agents. In: Davies NJH, Cashman JN, eds. *Lee' s Synopsis of Anaesthesia*. 13th edition, United Kingdom; Elsevier Health Sciences, 2005; pp 370- 99.
3. Mertes PM, Laxenaire MC, Alla F. Anaphylactic, and anaphylactoid reactions occurring during anaesthesia in France in 1999- 2000. *Anesthesiology* 2003; 99: 536-45.
4. Finucane B. Allergies to local anesthetics. The real truth. *Can J Anesth* 2003; 50: 869-74.
5. Mackley CL, Marks JG, Anderson BE. Delayed type hypersensitivity to lidocaine. *Arch Dermatol* 2003; 139: 343- 6.
6. Sala Blanch X, Lopez AM, Carazo J, et al. Intraneural injection during nevre stimulator- guided sciatic nevre bloc at the popliteal fossa. *Br J Anaesth* 2009; 102: 855- 61.

7. Nouette-Goulain K, Dadure C, Morau D, et al. Age-dependent bupivacaine induced muscle toxicity during continuous peripheral nerve block in rats. *Anesthesiology* 2009; 111: 1120- 7.
8. Rapley JH, Beavis RC, Barber FA. Glenohumeral condrolysis after shoulder artroscopy, associated with bupivacaine infusion. *Artroscopy* 2009; 25: 1367- 73.
9. Chou CR, Izzo NJ, Papas NE, Fu FH. In vitro exposure to 0,5% bupivacaine is cytotoxic to bovine articular chondrocytes. *Artroscopy* 2006; 22: 693- 9.
10. Barrington MJ, Watts SA, Gledhill SR, et al. Preliminary results of the australian regional anesthesia colloboration: a prospective audit of more than 7000 peripheral nerve and plexus blocsfor neurologic and other complications. *Reg Anesth and Pain Management* 2009; 34: 534-41.
11. Brown DL, Ransom DM, Hall JA, et al. Regional anesthesia and local anesthetic induced systemic toxicity: seizure frequency and accompanying cardiovascular changes. *Anesth Analg* 1995; 81: 321-8.
12. Auroy Y, Narchi P, Messiah A, Litt L, et al. Serious complications related to regional anesthesia: results of a prospective survey in France. *Anesthesiology* 1997; 87: 479-86.
13. Albright G. Cardiac arrest following regional anesthesia with etidocaine and bupivacaine. *Anesthesiology* 1979; 51: 285-7.
14. Mc Lure HA, Rubin AP. Review of local anesthetic agents. *Minerva Anesthesiol* 2005; 71: 59- 74.
15. Heavner JE. Pharmacology of local anesthetics. In: *Anesthesiology*. Longnecker DE, Brown DL, Newman FE, Zapol WM, eds. New York; Mc Graw- Hill Medical, 2008; pp 954-73.
16. Heavner JE. Cardiac dysrhythmias induced infusion of local anesthetics into the lateral cerebral ventricle of cats. *Anesth Analg* 1986; 65: 133-8.
17. Liu PL, Feldman HS, Giasi R, et al. Comperative CNS toxicity of lidocaine etidocaine, bupivacaine and

- tetracaine in awake dogs following rapid IV administration. *Anesth Analg* 1983; 62: 375-7.
18. Nancarrow C, Rutten AJ, Runciman WB, et al. Myocardial and cerebral drug concentrations and the mechanism of death after fatal intravenous doses of lidocaine, bupivacaine and ropivacaine in sheep. *Anesth Analg* 1989; 69: 276- 83.
 19. Scott DB. Evaluation of clinical tolerance of local anaesthetic agents. *Br J Anaesth* 1975; 47: 328- 31.
 20. Engleson S. The influence of acid- base changes on central nervous system toxicity of local anaesthetic agents. I. An experimental study in cats. *Acta Anesthesiol Scand* 1974; 18: 79- 87.
 21. Scott DB, Lee A, Fagan D, et al. Acute toxicity of ropivacaine compared with bupivacaine. *Anesth Analg* 1989; 78: 1125- 30.
 22. Mather LE, Chang HT. Cardiotoxicity with modern local anesthetics. *Drugs* 2001; 61: 331- 42.
 23. Morishima HO, Pedersen H, Finster M, et al. Bupivacaine toxicity in pregnant and nonpregnat ewes. *Anesthesiology*. 1985; 623: 134-9.

LOKAL ANESTEZİKLER VE İLAÇ ETKİLEŞİMLERİ

Doç. Dr. Semra KARAMAN

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi
Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı

İlaç etkileşimi bir ilacın etki veya yan etkileri üzerinde başka bir ilacın etkili olmasına bağlıdır. Etkileşim farmakokinetik veya farmakodinamik olabilir. Örneğin, epidural blokta sürenin lokal anestetik solüsyona eklenen adrenalinle absorpsiyonun geciktirilerek uzatılması farmakokinetik bir etkileşimdir. Aynı etkinin lokal anestetik solüsyona eklenen bir opioidle omurilikteki reseptörlerin stimülasyonu sonucu elde edilmesi ise farmakodinamik bir etkileşimdir (1).

ADRENALİN İLE ETKİLEŞİMİ

Adrenalin, vazokonstriksiyon etkisiyle lokal anestetiklerin vasküler absorpsiyon hızını ve sistemik dolaşıma geçişini azaltarak daha fazla lokal anestetik ilacın etki bölgesine ulaşmasına neden olur. Bu şekilde anestezi süresi ve derinliği artarken plazma konsantrasyonu daha yavaş artar ve dolayısıyla sistemik toksik yan etki azalır. Adrenalinle maksimum etki (tavan etki=ceiling effect) 5 mcg/ml'lik bir dozun eklenmesi ile elde edilir. Yanlışlıkla intravasküler enjeksiyonu ciddi hipertansiyon, vazokonstriksiyon (doğum ve sezaryanda uterustaki vazokonstriksiyon fetal

asfiksiye neden olur), sistemik toksik reaksiyona neden olabilir (2,3).

Vazokonstriktörlerin etkisi kısa etkili lokal anesteziklerle daha belirgindir. Örnek olarak lidokaine adrenalın eklenmesi anestezi süresini %50 artırır. Fakat bupivakain gibi uzun etkili lipofilik ilaçlar, dokulara sıkı bağlandıkları için absorpsiyonları yavaştır, vazokonstriktör ilaçlardan çok fazla etkilenmezler.

BİKARBONAT İLE ETKİLEŞİM

Lokal anestetiklerin sinir dokusuna penetrasyonu ionizasyonlarına bağlıdır. Bikarbonat veya karbondioksit eklenmesi etki başlangıcını hızlandırır ve blok derecesini farmakokinetik bir etkileşimle artırabilir. Bu etki bupivakainde sınırlıdır (3).

OPIOİDLER İLE ETKİLEŞİM

Lipofilik opioidlerin lokal anesteziye eklenerek spinal anestezide kullanımı, motor blok süresini uzatmadan lokal anestetiklerin analjezik etkisini potansiyalize ederek anestezi kalitesini arttırmaktadır. Bu tür kombinasyonlarda motor bloğun ortadan kalkma hızı da artmaktadır (4). Ayrıca sempatik bloğa neden olmadan lokal anestetiklerle sinerjistik etki göstermeleri nedeniyle, spinal anestezide opioid ilavesinin gerekli lokal anestetik dozunu azaltarak daha stabil kan basıncı değerleri sağladığı ve anestezi kalitesini arttırdığı bildirilmiştir (5, 6).

KLONİDİN İLE ETKİLEŞİM

Klonidin, α_1 -agonist özelliği de olan, santral etkili selektif α_2 -adrenerjik agonistidir. Lokal

anesteziklerle sinerjistik etki göstererek analjezik etkiyi potansiyalize eder, motor ve duysal blok sürelerini uzatır. Ancak yan etkileri nedeniyle gebelikte kullanımı sakıncalıdır(2).

KAS GEVŞETİCİLERLE ETKİLEŞİMİ

Lokal anestezikler nondepolarizan kas gevşeticilerin etkisini potansiyalize eder. Süksinilkolin ve ester tipi lokal aneste-zikler metabolizma için psödokolinesteraz enzimine ihtiyaç duyarlar. Eş zamanlı uygulama her iki ilacın etkisini potansiyalize edebilir. Amid grubu bir lokal anestezik olan dibukain de psödokolinesterazı inhibe eder. Psödokolinesteraz inhibitörleri (neostigmin, fizostigmin, fenelzin, siklofosfamid, metaklopramid, esmolol, pankuronyum, oral kontraseptif ilaçlar) ester tipi lokal anesteziklerin metabolizmasının azalmasına yol açarlar (2).

İNHALASYON ANESTEZİKLERİ İLE ETKİLEŞİM

Lidokain ve prokain infüzyonu inhalasyon anesteziklerinin MAK'ını (Minimum Alveoler Konsantrasyonu) %40'a kadar azaltabilir(1).

H2 ANTAGONİSTLERİ İLE ETKİLEŞİM

Simetidin'in tekrarlanan alınımlı bupivakain toksisitesini artırabilir (metabolizmasını inhibe ederek) (1).

DİĞER AJANLAR İLE ETKİLEŞİM

Lidokain ve sınıf III antiaritmik ilaçların (örneğin amiodaron) kardiyak etkileri aditif olduğundan söz konusu antiaritmik ilaçları kullanan hastalar yakın gözlem altında tutulmalı ve EKG ile izlenmelidir.

Yüksek oranda proteine bağlanan tüm ilaçlar farmakokinetik bir etkileşimle (proteine bağlanamayan lokal anestezi ilaçının plazmada serbest fraksiyonu artar) bupivakain ve ropivakain toksisitesini artırabilir. Bu özellikle doğumda fetus için önemlidir. Propanolol hepatik kan akımını ve lidokain klirensini azaltır.

EMLA kremi (lidokain+prilokain) methemoglobinemiye uyardığı bilinen ilaçlar ile (sülfonamidler, asetanilid, anilin boya, benzokain, klorokin, dapson, metoklopramid, nitratlar ve nitritler, nitrofurantoin, nitrogliserin, nitroprusit, pamakin, paraaminosalisilik asit, fenasetin, fenobarbital, fenitoin, primakin, kinin) tedavi edilen hastalarda methemoglobin oluşumunu artırabilir.

Lidokain ve prilokainin %0.5-2'nin üzerindeki konsantrasyonlarında bakterisid ve antiviral etkileri vardır. Bu nedenle canlı aşıların intrakütan uygulamalarından sonra sonuçlar izlenmelidir (1, 2).

KAYNAKLAR

1. Morgan EG, Mikhail MS, Murray MJ. Clinical Anesthesiology. 3rd edition, New York; The McGraw Hill Companies, 2002; pp 59-85.
2. Berde CB, Strichartz GR. Local Anesthetics. In: Miller RD, ed. Miller's Anesthesia. 7th edition, Philadelphia; Churchill Livingstone, 2007; pp 913-39.
3. McKay W, Morris R, Mushlin P. Sodium bicarbonate attenuates pain on skin infiltration with lidocaine, with or without epinephrine. Anesth Analg 1987; 66: 572-4.
4. Hamber EA, Viscomi CM. Intrathecal lipophilic opioids as adjuncts to surgical spinal anesthesia. Reg Anesth Pain Med 1999; 24: 255-63.

5. Ben-David B, Miller G, Gavriel R, Gurevitch A. Low-dose bupivacaine-fentanyl spinal anesthesia for cesarean delivery. *Reg Anesth Pain Med*; 25: 235-9.
6. Siddik-Sayyid SM, Aouad MT, Jalbout MI, et al. Intrathecal versus intravenous fentanyl for supplementation of subarachnoid block during cesarean delivery. *Anesth Analg*. 2002; 95: 209-13.

EGE TIP AYIN KİTAPLARINDAN YAYIMLANMIŞ ÖRNEKLER

<u>S.NO</u>	<u>YIL</u>	<u>KİTABIN ADI</u>
109.	2010	İdiyopatik Hiperhidrozis ve Tedavisi Editör : Prof. Dr. Ufuk ÇAĞIRICI
110.	2011	Grip (İnfluenza) Editör : Doç. Dr. Candan ÇİÇEK
111.	2011	Her Şeye Rağmen Etik Editör : Doç. Dr. Çağatay ÜSTÜN
112.	2011	İnsan Gelişiminin Erken Dönemi ve Plasental Bozukluklar Editör : Prof. Dr. Hüseyin YILMAZ
113.	2011	Geriatride 5D'ler Editör : Prof.Dr.Sibel ÜLKER GÖKSEL Doç.Dr. Fulden SARAÇ
114.	2011	Geriatride Sık Rastlanan Tıbbi Sorunlar Editör : Prof.Dr.Sibel ÜLKER GÖKSEL Yrd.Doç.Dr. Mehmet Akif YALÇIN
115.	2012	Menopoz Editör : Prof.Dr.Kemal ÖZTEKİN
116.	2012	Göğüs Ağrılı Hastaya Yaklaşım Editör : Prof. Dr. Mehdi ZOGHİ

BASIMA HAZIRLANAN EGE TIP AYIN KİTAPLARI

Kan Yolu ile Bulaşan İnfeksiyöz Etkenler

Editör : Doç.Dr.Rüçhan YAZAN SERTÖZ

Başarı Yolunda Rüzgarını Kendin Yarat

Editör : Doç.Dr.Tezan BİLDİK

Cumhuriyetten Önce ve Sonra Ülkemizde Hastaneler, Çocuk Hastaneleri ve Tıp Eğitimi

Editör : Prof. Dr. Baha TANELİ

Doç.Dr. Hatice ŞAHİN

Ayın Kitaplarını;

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Yayın Bürosu'ndan ve seçkin kitapçılardan temin edebilirsiniz.

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Yayın Bürosu

Tel : (0232) 390 31 03

e-mail : egedergisi35@gmail.com

LOKAL ANESTEZİKLER

Günlük uygulamada sıklıkla kullanılan lokal anestezik ajanların, ilaç etki mekanizmaları, dozların uygunluğu, gelişebilecek yan etki ve komplikasyonlar gibi bilgilerin yeterli olmamasından dolayı klinik kullanımlarının çok bilinçli yapılmadığı görülmektedir. Söz konusu ilaçların klinik kullanım şekilleri yanında, farmakolojisi ve farmakokinetik prensiplerini iyi anlamak, uygulamada en uygun ilacı ve dozu seçme açısından klinisyene önemli ölçüde yardımcı olabilir.

Bu nedenle kitap içeriğinin, mezuniyet öncesinde olduğu kadar mezuniyet sonrasında hatta uzmanlık eğitiminde, günlük uygulamalarda bir başvuru kitabı görevi üstlenebilecek özelliklere sahip olmasına özen gösterilmiştir.

