

LOKAL ANESTEZİKLER VE KLİNİKTE KULLANIMLARI

Lokal anestezipler, sinir lifleriyle uygun konsantrasyonda temas ettiklerinde bu liflerdeki impuls iletimini geri dönecek şekilde bloke eden ilaçlardır ve sadece sinir lifi membranını değil, uyarılabilir tüm hücre membranlarını doza bağımlı olarak etkilerler. Bu nedenle lokal anesteziplerin farmakolojik özellikleri bilinirse, klinik kullanımları esnasında daha az yan etki ve komplikasyonla karşılaşılır.

I . Lokal Anesteziplerin Yapıları

Lokal anestezipler kimyasal yapılarına göre iki gruba ayrılır. Grupları da aromatik (benzen halkası) yapıdaki lipofilik kısım ile kuarterner amin (sekonder veya tersiyer amin) yapısındaki hidrofilik kısım arasındaki ara bağ belirler. Eğer bu bağ amino-ester ise ester (-COO-) grubunu, amino amid ise amid (-NHCO-) grubunu oluşturur.

Ester yapılı lokal anestezipler; plazma esterazları ile hidrolize olurlar, daha az stabildirler ve yıkım ürünleri olan paraamino benzoik asit nedeniyle de bu grupta allerjik reaksiyonlar daha fazla görülür. Amid tipi lokal anestezipler ise; karaciğerde mikrozomal enzimlerle yıkılırlar, daha stabildirler ve bu grupta allerjik reaksiyonlar nadir olarak gözlenir. Bu farklılıklar nedeniyle klinikte daha çok amid tipi lokal anestezipler kullanılmaktadır.

İlk keşfedilen lokal anestezi doğada bulunan koka bitkisinin (Erythroxylon coca) yapraklarından elde edilen ester yapılı kokaindir. Kokain 1860 da izole edildi ve 1884 de ilk kez lokal anestezi etkinliği gösterildi. Kokain lokal anestezipler içinde hem lokal anestezi etkinliği hem de uygulandığı yerde adrenalin ve noradrenalinin geri alınımını engelleyerek vazopressör etkisi olan tek lokal anesteziptir. 1905 yılında ester grubundan prokain, 1944 yılında ise amid grubundan lidokain sentetik olarak üretilen ilk prototip lokal anesteziplerdir.

Motor, duyuusal ve sempatik iletiyi taşıyan liflerin çapları farklı olduğundan bu sinir liflerindeki iletiyi bloke etmek için kullanılan lokal anesteziplerin konsantrasyonları da farklıdır. Nitekim sinir liflerinin çapları arttıkça bu sinir liflerini bloke etmek için lokal anestezi konsantrasyonu da artırılmalıdır (Tablo:I). Sinir liflerinden; A α ve A β lifleri motor, A γ lifleri proprioepsiyon, B lifleri otonom, A δ ve C lifleri ise ağrı duyusunu iletirler. Ekstremitelerdeki periferik sinir bloklarında analjezi, liflerin lokalizasyonuna ve doku bariyerlerine bağılı olarak ilk olarak proksimalden başlar sonra distale yayılır. Lokal anestezi uygulamasında küçük duyuusal lifler (C, A δ) ve otonom lifler (B) ilk olarak bloke olurken, motor ve proprioseptif lifler (A α , A β ve A γ) daha sonra bloke olurlar.

Tablo I. Sinir lifi tipleri ve lokal anesteziklerle ilişkileri

<u>Lif Tipi</u>	<u>Sinir Çapı (μ)</u>	<u>Fonksiyonu</u>	<u>LA %</u>
Aα	20-12	Motor	+++
Aβ	12-6	Motor	+++
Aγ	6-3	Propriosepsiyon	++
Aδ	-2	Duyu (ağrı, ısı, dokunma)	++
B	< 3	Otonom	+
C	1.2-0.3	Duyu (ağrı, ısı, dokunma)	+

A. Ester ve Amid Yapılı Lokal Anestezikler

Lokal anesteziklerin farmakolojik isimleri ester grubunda; kokain, prokain, klorprokain ve tetrakain iken amid grubunda; artikain (kartikain), lidokain(lignokain), prilokain (propitokain), mepivakain, bupivakain, ropivakain ve levobupivakain bulunmaktadır. Ülkemizde bulunan lokal anesteziklerin farmakolojik ve ticari isimleri ile konsantrasyon ve piyasadaki satış formları aşağıda Tablo II’de verilmiştir.

Tablo II. Ülkemizde bulunan lokal anestezikler

<u>Farmakolojik</u>	<u>Ticari</u>	<u>Konsantrasyon</u>	<u>Volüm</u>
Artikain	Ultracain	% 2 (A’li ve A’siz)	2-5-20 mL
Lidokain	Aritmal	% 2-10	5 mL
	Jetokain	% 2 (A’li ve A’siz)	2-10 mL
	Jetosen?		
Prilokain	Citanest	% 2	20 mL
Bupivakain	Marcaine	% 0,5	20 mL
Ropivakain	Naropin	% 0.2 -1	10 mL
Levobupivakain	Chirocaine	% 0.25-0.75	10 mL

A = Adrenalin - % 0.5=1 mL de 5 mg, % 1=1 mL de 10 mg, % 10=1 mL de 100 mg-

Yukarıda belirtilen lokal anesteziklerin piyasada bulunan isimlerinden Aritmal[®] (lidokain) %2 ve % 10, Naropin[®] (Ropivakain) %0.2, %0.5 ve % 1, Chirocaine[®] (levobupivakain) ise

% 0.25, %0.5 ve %0.75 konsantrasyonlarında bulunmaktadır. Bu nedenle klinik kullanımda lokal anestezi toksisitesi ile karşılaşmamak için bu lokal anesteziikleri kullanırken hangi konsantrasyonunun kullanıldığına dikkat edilmelidir. Çünkü %2'lik lokal anesteziğin 1 mL'sinde 20 mg, % 10'lüğün 1 mL'sinde ise 100 mg etkin madde bulunur.

Lokal anesteziikler, etki sürelerine göre kısa (kokain, prokain ve klorprokain), orta (artikain, lidokain, mepivakain ve prilokain) ve uzun (tetrakain, bupivakain, ropivakain ve levobupivakain) olarak üç gruba ayrılırlar. Lokal anesteziiklerin etki süreleri ve potensleri artıka toksisiteleri de artar. Lokal anesteziiklerin potens ve toksisiteleri prokaine göre sınıflandırılır. Prokainin potens 1 kabul edilir ve diğeri de buna göre derecelendirilir. Lokal anesteziiklerin potensleri Tablo III'te gösterilmiştir. Bu tablodan da görüldüğü gibi potensleri prokaine göre fazla olan uzun etkili lokal anesteziiklerin toksisiteleri de fazladır.

Tablo III. Lokal anesteziiklerin potenslerine göre karşılaştırılması

<u>Lokal Anesteziik</u>	<u>Potens</u>	<u>Etki Süresi</u>
Prokain	1	Kısa
Klorprokain	2-4	Orta
Artikain	5	Orta
Lidokain	4	Orta
Mepivakain	3-4	Orta
Prilokain	3- 4	Orta
Bupivakain	16	Uzun
Ropivakain	14-16	Uzun
Levobupivakain	16	Uzun
Tetrakain	16	Uzun

Tablo IV. Lokal anesteziiklerin etkilerine göre eşdeğer konsantrasyonları

<u>Lokal Anesteziik</u>	<u>Konsantrasyon (%)</u>				
Prokain	1	2	-	-	-
Klorprokain	0.5	1	1.5	3	
Artikain	0.5	1	1.5	2	-
Lidokain	0.5	1	1.5	2	-
Mepivakain	0.5	1	1.5	2	-
Prilokain	0.5	1	1.5	2	-
Bupivakain	0.125	0.25	0.375	0.5	0.75
Ropivakain	0.2	0.375	0.5	0.75	1
Levobupivakain	0.125	0.25	0.375	0.5	0.75

Lokal anesteziyelere; antioksidan olarak sodyum bisülfid, antimikrobiyal olarak %1 metil paraben ve vazopressör olarak da sıklıkla adrenalin (epinefrin) ilave edilir. Adrenalin , lokal anesteziyelere genellikle 1:200 000 oranında (1 mL = 5 µg) ilave edilir. Epidural ve periferik sinir bloklarında, infiltrasyon anesteziğinde bir kerede verilebilecek maksimum total adrenalin dozu yaklaşık 3 mg/kg dır. Lokal anesteziyelere vazopressör ilavesi sayesinde uygulama yerinden yavaş emilim olacağından kısa ve orta etkili lokal anesteziyelerin hem etki süreleri uzar hem de kan pik konsantrasyonları yavaş yükselir. Uzun etkili lokal anesteziyelere ise etki sürelerini uzatmak için değil genellikle kan pik konsantrasyonlarının yavaş yükselmesini sağlamak için ilave edilmektedirler. Vazokonsrikör ilavesi genellikle cerrahlar tarafından da hemostaz amacıyla kullanılmaktadır. Adrenalinli lokal anesteziyeler, güneş ışığından korunmak için renkli ampullerde ve flakonlarda bulundurulurlar, bir kullanımlıktırdırlar ve tekrar sterilize edilmezler.

B. Lokal Anesteziyelerin Piyasadaki Farmasötik Formları

Lokal anesteziyeler; solüsyon, krem, jel , lipozomal kapsül, tablet ve sprey halinde piyasada bulunurlar. Solüsyon halinde değişik konsantrasyonlarda ampul ve flakonlarda piyasada bulunmaktadır. Lokal anesteziyeler içinde lidokain türevi olan ve tablet halinde bulunan meksiletin ile tokainid antiaritmik ve nöropatik ağrılarda kullanılmaktadır. Ayrıca lidokainin %10'luk solüsyonunu aerosol (Xylocain ® pump spray) halinde kullanılır ve her püskürtmede 10 mg lidokain uygulanmış olur. Lokal anesteziyeler klinikte değişik karışımlarla ve farmasötik formlarda; TAC (%0.5 tetrakain, adrenalin, %10.4 kokain), TLE (%5 lidokain, 1:2000 epinefrin), LAT (% 4 lidokain, 1:2000 adrenalin, %1 tetrakain) solüsyon halinde ve EMLA (% 2.5 lidokain, % 2.5 prilokain) krem olarak kullanılmaktadır. Ayrıca topikal yama (patch) olarak da; lidokain ve tetrakain tek başlarına veya ikisinin kombinasyonu kullanılmaktadır. Lokal anesteziyeler yavaş salımlı lipozomal kapsüllerle kaplanarak uzun etki elde etmek için de klinikte kullanımı denenmektedir.

II. Lokal Anesteziyelerin Etki Mekanizması

Lokal anesteziyelerin sinir iletimini nasıl bloke ettiği hakkında birçok teori (spesifik reseptör teorisi, ekspansiyon, yüzey yüklenmesi vs.) bulunmakla beraber en çok kabul göreni spesifik reseptör teorisi. Spesifik reseptör teorisine göre lokal anesteziyeler, sinir aksonunun dışını örten fosfolipid yapıdaki membranı geçerek membranda bulunan voltaj bağımlı Na kanallarının iç (internal) kısmındaki spesifik reseptörlere bağlanarak bu

kanallardan sodyum geçişini engellerler. Buna bağlı olarak da membran stabilizasyonu sağlayıp depolarizasyonu engellerler. Klinikte kullanılan lokal anestezi­ler zayıf baz formundadırlar, noniyonize (bazik, lipidde çözünür) ve iyonize formu (katyonik, suda çözünür) denge halinde bulunurlar. Lokal anesteziğin noniyonize formu, lipofilik özelliğinden dolayı lipofilik yapıdaki sinir mebranını geçerek membranın iç yüzüne geçişini sağlar. İyonize formu ise Sodyum kanalının iç yüzündeki spesifik reseptöre bağlanır ve sodyum geçişini engellerler. Bu engellemeye bağlı olarak aksiyon potansiyeli (depolarizasyon) gelişemez ve sinir lifi membranı stabilize edilerek ileti geçici olarak bloke edilir. Na^+ kanalındaki reseptörün lokal anesteziğe affinitesi, kanalın o anda istirahatte, açık veya inaktive olmasıyla yakın ilişkilidir. Lokal anestezi­ler, aktif ve inaktif durumda istirahat durumuna göre bağlanma yerine daha fazla affinite gösterirler ve ayrıca frekansın artması bu etkiyi artırır

Sinir liflerinin içi endonörium, bir gup sinir lifinin etrafını perinörium ve periferik sinirin etrafı ise epinörium tarafından sarılıdır. Periferik sinir etrafına enjekte edilen lokal anestezi­ bu üç kılıfı geçerek sinir aksonunu etkilemesi gereklidir, bu nedenle periferik sinirlerde lokal anesteziğin etki başlangıç süresi daha uzundur, nitekim medulla spinalis kılıf ihtiva etmediği için lokal anestezi­ çok hızla sinir liflerini etkiler. Sinir lifindeki iletinin blokajı myelinli liflerde en az üç Ranvier boğumunun bloke olması gereklidir. Lokal anestezi­lerin etki başlangıcına; pKa (en önemli faktördür ve lokal anesteziğin pKa'sı ne kadar fizyolojik pH'ya (7,4) yakınsa etkisi o kadar çabuk başlar), yüksek doz / konsantrasyon, lokal anesteziğin ve ortamın pH' sı, bikarbonat veya CO_2 ilavesi, solüsyonun ısısı, hyaluronidaz ilavesi ve kısa etkili lokal anestezi­ler ile uzun etkililerin kombinasyonu etkilidirler. Enfekte bir bölgeye lokal anestezi­ enjekte edildiğinde etki oluşmaz, çünkü bu bölgede doku pH'sı düşük olduğundan diffüze olabilen miktar azalacağından etki de azalır.

II. Lokal Anestezi­lerin Etkileri ve Klinikte Kullanımları

Lokal anestezi­lerin lokal anestezi­ etkilerinin yanı sıra; 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 anestezi­, antiaritmik, analjezik etkileridir.

Lokal anestezi­ler anestezi pratiğinde; topikal anestezi, infiltrasyon anestezi, intravenöz rejyonel anestezi, santral blok (spinal anestezi, epidural anestezi, kombine spinal

epidural anestezi), periferik sinir blokları (pleksus blokları, sinir blokları), sempatik blok ve entübasyonda sempatoadrenal yanıtın baskılanması amacıyla uygulanır.

Lokal anestezikler gerek mukozaya gerekse cilde topikal olarak uygulanabilirler. Mukozaya (ağız, burun, rektum, uretra, göz vs...) uygulanan lokal anestezi dozları mukozadaki damar yapısının fazla olması nedeniyle emilimleri hızlı olacağından aynen i.v. uygulanmış gibi kan pik konsantrasyonları yükselir. Bu nedenle mukozaya uygulanacak lokal anesteziklerin dozları da i.v uygulama dozlarını asla aşmamalıdır. Topikal uygulama yolu deriden %2.5 lidokain ve %2.5 prilokain karışımı (EMLA® : eutectic mixture of local anesthetic) krem olarak değişik amaçlarla (damar girişimlerinde ve greftlemede ciltde analjezi vs.) kullanılmaktadır.

İnfiltrasyon anestezisinde; genellikle mukoza ve cilt/cilt altındaki derin dokulardaki cerrahi girişimlerde uygulanır. Mukozadaki uygulamada yine doz i.v. doz gibi düşünülerek uygulanmalı, ancak cilt/cilt altındaki derin dokulardaki uygulamalarda maksimal dozlar uygulanabilir.

İntravenöz reyonel anestezi (İVRA); alt ve üst ekstremitedeki kısa süreli girişimlerde venöz dolaşım turnike ile engellenerek intravenöz yoldan orta etki süreli lokal anesteziklerin %0.5 konsantrasyonda uygulanmasıyla turnikenin distalinde kalan bölgede anestezi elde edilmesidir.

Santral bloklarda; lokal anesteziğin beyin omirilik sıvısının içine verilmesiyle spinal anestezi, epidural aralığa (dura ile ligamentum flavum arası) verilmesiyle epidural anestezi, hem spinal aralığa hem de epidural aralığa verilmesiyle de kombine spinal epidural anestezi oluşturulur. Yeni doğanlardaki spinal ponksiyonlarda, medulla spinalis L3'e kadar indiğinden, ponksiyonlar bu seviyenin altından yapılmalıdır. Bununla birlikte medulla spinalis 1 yaşından itibaren erişkinlerdeki L1-2 seviyesine çıkar.

Periferik sinir bloklarında; lokal anesteziğin periferik sinirlerin etrafına (perinöral) verilmesiyle uygulanan yerin distalinde geçici olarak anestezi/analjezi oluşturulmasıdır.

Sempatik blok; lokal anesteziklerin sempatik ganglionlara (örneğin; pterigopalatin, servikotorasik, lumbal sempatik, çöliak ve hipogastrik pleksus) uygulanmasıyla elde edilir.

Entübasyonda sempatoadrenal yanıtın baskılanması amacıyla da lidokain 1-1.5 mg/kg entübasyondan önce i.v. yoldan uygulanır.

Antiaritmik olarak ventriküler aritmilerde genellikle lidokain i.v. bolus 1-1.5 mg/kg uygulandıktan sonra 1-4 mg/dk. dozunda sürekli olarak kullanılabilir.

Lokal anestezikler analjezik olarak da akut ve kronik ağrıda kullanılmaktadır. Bunlardan bazıları; nöropatik ağrı, yanık ağrısı, adipozis dolorosa, kanser ağrısı ve

postoperatif ağrıdır. Bu amaçla kronik 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 i.v. 2-5 mg/kg 45-60 dk olacak şekilde ve kan pik konsantrasyonları akut ağrıda $>3 \mu\text{g/mL}$, kronik ağrıda ise $1.5-2.5 \mu\text{g/mL}$ olduğu takdirde yeterli etkinlik sağlanabilir.

Lokal anestezi kontrendikasyonları, kesin ve rölatif olarak iki başlıkta toplanabilir. Kesin olanlar; lokal anestezi uygulamasının hasta tarafından red edilmesi, hastanın koopere olmaması, dekompanze kalp yetmezliği, kullanılacak lokal anesteziğe karşı hastada allerjinin bilinmesi, enjeksiyon yerinde enfeksiyon veya sepsisdir. Rölatif olanlar; pıhtılaşma bozukluğu, ileri derecede karaciğer yetersizliği, ağır böbrek yetmezliği, ağır kardiyovasküler yetmezlik ve plazma kolinesteraz (ester yapıları için) yetersizliğidir.

III. Lokal Anesteziklere Bağlı Gelişen Reaksiyonlar

Lokal anestezikler klinikte kullanımları esnasında bazı yan etki ve komplikasyonlara neden olabilirler. Lokal anesteziklere bağlı oluşan reaksiyonlar; A. Doğrudan lokal anesteziklere, B. Lokal anesteziklere ilave edilen adjuvanlara, C. Lokal anesteziklerin yıkım ürünlerine, D. Lokal anestezi uygulamalarına, bağlı olabilir.

A. Doğrudan Lokal Anesteziklere Bağlı Gelişen Reaksiyonlar

Bunlar ; 1. Allerjik reaksiyonlar, 2. Lokal toksik, 3. Sistemik toksik etkilerdir.

1. Allerjik Reaksiyonlar

Allerjik reaksiyonlar, hafif cilt reaksiyonlarından anafilaktik şoka kadar gelişebilir. Amid grubundaki lokal anesteziklere karşı nadir olmakla beraber, ester grubundaki lokal anesteziklere karşı daha sık görülebilmektedir. Ester grubundaki allerjiden genellikle paraamino-benzoik asit sorumlu tutulmaktadır, çünkü haptan gibi davranarak antikor cevabı oluşturabilmektedir. Amid yapılı lokal anesteziklerde nadir görülen allerjiden ise antibakteriyel etkili metil paraben sorumlu tutulmaktadır. Lokal anesteziklere karşı oluşan allerjik etki dozdan bağımsızdır.

Tedavide hastadaki semptomlara göre; O_2 , antihistaminik, steroid adrenalin ve sıvı infüzyonu uygulanır.

2. Lokal Toksik Etkiler

Klinikte kullanılan konsantrasyonlarının üzerindeki konsantrasyonlarda (örneğin: periferik bloklarda % 10 konsantrasyonda) kullanımları halinde lokal irreversible sinir toksisitesi gözlemlenebilir. Bu nedenle lokal anestezi konsantrasyonuna dikkat edilmelidir.

Lokal anestetiklerin intratekal kullanımlarında özellikle lidokain ve klorprokainin yüksek konsantrasyonlarda kullanımında nörolojik hasarlar bildirilmiştir. Kas içine lokal anestetik enjeksiyonlarında reversibl myojenik toksisite gelişebilir, lokal anestetik ajanlardan uzun etkililer kısa etkililerden daha fazla kas hasarına neden olurlar. Myojenik toksisiteden düşük lokal anestetik pH'sı ve antioksidan olarak kullanılan Na-bisüfit sorumlu tutulmaktadır.

3. Sistemik Toksik Etkiler

Lokal anestetik toksisitesi; gerçek veya nispi yüksek doz uygulamasına bağlı olup, ilacın yüksek kan düzeyinin oluşturduğu semptomlar dizisidir. Bu semptomlar özellikle “santral sinir sistemi (SSS)” ve “kardiyovasküler sistemde” (KVS) gözlenir. Lokal anesteziğin yüksek kan pik konsantrasyonunda SSS’de ve kardiyovasküler sistemde önce stimülasyon sonra da depresyon fazları birbirini takip eder. Ancak bazen lokal anesteziğin kan pik konsantrasyonunun ani yükselmesine bağlı olarak stimülasyon fazı gözlenmeden depresyon fazı gözlenebilir. Stimülasyon ve depresyon döneminde gerek SSS gerekse KVS’de görülebilecek etkiler Tablo V’te sunulmuştur.

Tablo V. Lokal anestetiklerin sistemik toksik etkileri

<u>Santral Sinir Sistemi</u>	
Stimülasyon	Depresyon
Dil ve dudakta hissizlik	Hiperventilasyon
Metalik tad	Depresyon
Kulak çınlaması	Solunum depresyonu
Konuşma bozukluğu	Bilinç kaybı
Nistagmus	
Eksitasyon (tonik, klonik)	
Oryantasyon bozukluğu	
Konvülziyon	
<u>Kardiyovasküler Sistem</u>	
Stimülasyon	Depresyon
Taşikardi	Bradikardi
Hipertansiyon	Hipotansiyon
	Miyokard depresyonu
	Kardiyak arrest

Sistemik lokal anestezi toksisitesini bir çok faktör etkileyebilir. Bunların başında en önemlisi yüksek doz uygulamasıdır. Ancak hastaya uygulanacak doz belirlenirken mutlak hastanın vücut ağırlığı (mg/kg) başına verilecek lokal anestezi miktarı bilinmelidir. Hastaya uygulanacak miktar ise;

$$\text{Doz} = \% \text{ konsantrasyon} \times \text{volüm}$$

formülüyle belirlenir. Bu nedenle önce kullanılan lokal anesteziğin uygulanacak yola (infiltrasyon, intravenöz, mukoza , epidural vs) ve hastanın vücut ağırlığına göre dozu (mg/kg) belirlenmelidir. Lokal anestezi uygulamalarında enjeksiyon yeri de önemlidir, çünkü lokal anesteziğin i.v. veya mukozaya uygulamalarında kan pik konsantrasyonları hızla yükselir. Bu nedenle mukozaya uygulanan lokal anestezikler aynen i.v. uygulanmış gibi kan pik konsantrasyonları yükseldiğinden, mukozaya uygulanacak lokal anesteziklerin dozları da i.v uygulama dozlarını asla aşmamalıdır. Aynı doz lokal anesteziğin enjeksiyon yapıldığı bölgenin vasküler yapısına bağlı olarak en yüksek kan pik konsantrasyonları şu sıralamaya göre oluşur;

Topikal (mukoza) > interkostal blok > epidural blok > interplevral blok > plexus bloğu > cilt infiltrasyonu.

Boyun bölgesinde yapılan lokal anestezi uygulamalarında a.vertebraalis veya a.karotis internaya doza bağımlı olmadan 1 mL bile verilse konvülsiyona neden olunabilir. Bu nedenle bu bölgedeki enjeksiyonlarda arteriyel enjeksiyondan kaçınmak için, enjeksiyondan önce mutlak aspirasyon yapılmalıdır. Lokal anesteziğe adrenalin ilavesi, kan pik konsantrasyonunu yavaş yükselteceğinden adrenalin ilavesi de sistemik toksisite de önemlidir. Eğer klinikte kullanılacak lokal anestezi ampul veya flakonunun üzerindeki konsantrasyonuna bakılmadan yüksek konsantrasyonda kullanılırsa, yanlış konsantrasyon kullanımına (yüksek doz) bağlı olarak da sistemik toksisite gözlenebilir. Bu nedenle lokal anesteziği kullanmadan önce ampul veya flakonunun üzerindeki konsantrasyonu mutlak kontrol edilmelidir. Hastanın fizik durumu, yandaş hastalıkları (karaciğer, böbrek) ve yaşı da önemlidir. Lokal anestezi kullanımında ekstrem yaşlarda (çocuk ve ileri yaşlar) doz azaltılarak uygulanmalıdır. Ayrıca hastaların asit-baz dengesi bozukluklarında (hiperkapni) ve hipoproteinemide (α 1-asit glikoprotein, albumin) de sistemik toksisite, lokal anesteziğin daha düşük kan

konsantrasyonlarında bile gözlenebilir. Çünkü hiperkapni konvülziyon eşiğini düşürür, hipoproteinemide (lokal anestezipler albumine bağlanarak taşınırlar) ise plazmada serbest lokal anestezi miktarı artacağından konvülziyon daha erken gözlenir. Yeni doğanlarda α 1-asit glikoprotein seviyesinin düşük olduğu unutulmamalıdır. Lokal anesteziplerin metabolizma ve atımlarının azalması halinde de sistemik toksisite gözlenebilir, bu nedenle hastaya uygulanacak doz belirlenirken hastanın sadece vücut ağırlığı değil diğer parametreleri de göz önünde bulundurulmalıdır. Ülkemizde bulunan lokal anesteziplerin cilt infiltrasyonunda kullanılacak maksimal dozları Tablo VI'da belirtilmiştir.

Tablo VI. Bazı lokal anesteziplerin cilt infiltrasyonunda kullanılacak dozları

<u>Farmakolojik</u>	<u>Ticari</u>	<u>Konsantrasyon (%)</u>	<u>Maksimal Doz (mg/kg)</u>
Artikain	Ultrakain	0.5-2	7
Lidokain	Aritmal / Jetokain	0.5-2	5
Prilokain	Citanest	0.5-2	5
Bupivakain	Marcaïne	0.25-0.375	2-3
Levobupivakain	Chirocaine	0.25-0.375	2-3
Ropivakain	Naropin	0.25-1	3-4

Uzun etkili lokal anesteziplerin sistemik toksisitelerinden kaçınmak için intravenöz ve mukozada kullanımlarından kaçınılmalıdır. Diğer lokal anesteziplerin (orta etki süreli) bir kezlik kullanımlarında ise 3 mg/kg dozu aşılmamalıdır.

Lokal anestezipler içinde uzun etkili olanlar diğerlerine göre daha toksik etkilidirler. Bunlar da kendi içlerinde toksisite yönünden bupivakain, levobupivakain ve ropivakain olarak sıralanırlar. Bupivakainin miyokardın Na^+ kanallarına yüksek afinitesi vardır ve kardiyak hücre mitokondrisinde yağ asit moleküllerinin taşınmasını bozarak burada uzun süre blok oluşturur. Bu nedenle uzun etkili lokal anesteziplerle oluşan kardiyak arrestlerde kardiyopulmoner resüsitasyona uzun süre devam edilmelidir.

3a. Sistemik Lokal Anestezi Toksisitesinden Korunma

Lokal anestezi uygulamalarında farklı yan etki ve komplikasyonlar gözlenebileceğinden uygulama yerinde; hastaya O_2 verme olanağının bulunması, damar yolu açmak ve suni solunum ile kardiyopulmoner resüsitasyon yapabilmek için lazım olabilecek gereç ve ilaçların bulundurulması gereklidir. Lokal anestezi uygulamadan önce; hastanın fiziksel durumunun ve sistemik hastalıklarının değerlendirilmesi, hasta için doğru lokal

anestezik ve vazokonstriktör dozlarının seçimi yapılmalıdır. Uygulamada enjeksiyon esnasında; iğne ucunun damar içinde olup olmadığının kontrolü ve erken dönem toksik belirtiler (tinnitus, ağız çevresinde uyuşukluk, taşikardi vs) gözlenince enjeksiyon derhal sonlandırılmalıdır.

3b. Sistemik Lokal Anestezik Toksisitesinde Tedavi

Öncelikle ilaç enjeksiyonuna son verilmeli ve serabral hipoksi oluşmadan respiratuar depresyon tedavi edilmelidir. Bunun için de; hava yolu açıklığı sağlanarak hasta solutulmalı ve hastaya O₂ verilmeli, hipoksi, hiperkapni ve asidozdan kaçınılmalıdır. Konvülziyonda; i.v. propofol (1 mg/kg), barbitürat (~1-2 mg/kg veya 50-150 mg tiyopental) veya benzodiazepinler (~ 0.1-0.15 mg/kg veya 5-10 mg diazepam, 0.05-0.1 mg/kg veya 5-10 mg midazolam) uygulanabilir. Eğer kardiyovasküler depresyon gelişmişse kardiyovasküler destek (hastanın Trendelenburg pozisyonuna getirilmesi, i.v. kristalloid verilmesi, iv vazopressör olarak 0.1-0.15 mg/kg efedrin veya 0.5-1 µg/kg adrenalin ve antikolinerjik olarak atropin 0.01 mg/kg) sağlanmalıdır. Kardiyopulmoner resusitasyon gerekiyorsa, müdahale ekibi gelinceye kadar solunum ve dolaşımın sağlanması gereklidir

Lokal anesteziklerin kardiyak toksisitesinde konvansiyonel yöntemler başarısız kaldığında lipid infüzyonunun faydalı olabileceği bildirilmiştir. Bunun için i.v. lipid emülsiyon (%20 Intralipid®) infüzyonu (> 1 dakikanın üzerinde bir sürede 1.5 mL/kg bolus veya 100 mL bolus, 0.25 – 0.5 mL/kg/dk infüzyon, maksimum doz 4 mL/kg) ile lipid çözünürlüğü fazla olan lokal anesteziklerin dokudan uzaklaştırılmasında etkin bir seçenek olabilir.

B. Lokal Anesteziklere İlave Edilen Maddelere Bağlı Gelişen Reaksiyonlar

Lokal anesteziklere ilave edilen antioksidan, antimikrobiyal ve vazopressörlere bağlı da reaksiyonlar gelişebilir. Lokal anesteziklere ilave edilen ve antioksidan olarak kullanılan sodyum bisülfite karşı allerji, antimikrobiyal olarak kullanılan % 1 metil parabene karşı da allerji ve lokal doku hasarı gelişebilir.

Lokal anesteziklere genellikle vazopressör olarak adrenalin ilave edilir ve buna bağlı da birtakım yan etkiler gözlenebilir. Yan etkilerde genel bulgular; soğuk terleme, huzursuzluk, kulak çınlaması, tremor, midriazisdir. KVS bulguları ise; önce taşikardi, hipertansiyon, ritm bozuklukları, sonra da dekompanzasyon bulguları olarak bilinç kaybı, taşiaritmi, ventriküler fibrilasyon, dispne, akciğer ödemi, akut kalp yetmezliği veya kardiyak arrest gelişebilir. Tedavide; hastanın solunum ve kardiyovasküler sistemleri kontrol altında tutulmalıdır. Taşikardi ve hipertansiyonda sempatotik, β reseptör antagonistleri ve vazodilatatör ilaçlar, kardiyak arrestde ise kardiyopulmoner resusitasyon uygulanmalıdır.

Adrenalinli lokal anestezi kullanımı kontrendike olduğu durumlar; nöropati, taşikardi, koroner yetmezlik, dar açılı glokom, kalp yetmezliği, ritm bozuklukları, hipertansiyon, tirotoksikoz ve Reynaud sendromudur.

C. Lokal Anesteziklerin Yıkım Ürünlerine Bağlı Olanlar

Lokal anesteziklerin yıkım ürünlerine bağlı olarak da bazı yan etkiler gözlenebilir. Lokal anestezikler methemoglobinemi (Met-Hb) yapabilir ve Met-Hb'ye en sık neden olan lokal anestezik prilokaindir(Citanest ®) ve 10 mg/kg dozunun üzerinde görülür. Prilokainin yıkım ürünleri olan O-toluidin / Nitrozotoluidin eritrositlerdeki redoks sisteminde Met-Hb redüktaz enzimini inhibe ederek hemoglobindeki Fe^{+2} nin Fe^{+3} e oksidasyonu ile Met-Hb oluştururlar. Met-Hb oksihemoglobin eğrisini sola kaydırarak; laktik asidoz, doku hipoksisi ve ölüm gelişmesine neden olabilir. Normalde kanda Met-Hb düzeyi >1 g/dL in altında olmakla beraber, Met-Hb ≥ 5 g/dL nin üzerine çıkması halinde siyanoz gözlenir. Lokal anesteziklerin yüksek doz kullanımı dışındaki Met-Hb oluşma nedenleri; 6 yaşından küçük çocuklarda aşırı dehidratasyonda metabolik asidoz ile ilişkili idyopatik form, nitrit veya nitrat içeren yiyeceklerin aşırı tüketimi veya bu maddeleri içeren ilaçların yüksek dozda alınımı, otozomal resesif geçişli genetik formdur. Ayrıca fetus eritrositlerindeki “methemoglobin redüktaz” yetersizliği nedeniyle risk altındadır. Eğer hasta; sülfonamid, asetaminofen, nitrogliserin, sodyum nitroprussid ve fenitoin gibi ilaçlar alıyorsa, bu ilaçlarda Met-Hb oluşumuna neden olurlar ve prilokainin daha düşük dozlarında bile Met-Hb oluşumunu tetiklerler. Lokal anestezi uygulamalarında, hastada nedeni açıklanamayan bir siyanoz gözlenirse ve O_2 tedavisine rağmen siyanozu düzelmiyorsa Met-Hb'den de şüphelenilmelidir. Kesin tanı Co-oksimetre ile konur. Co-oksimetre 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 O_2 ile temas edince parlak kırmızıya dönerken, Met-Hb düzeyi yüksek kanda renk değişimi olmaz.

Tedavide i.v metilen mavisi 1-2 mg/kg dozunda 3-5 dakika içinde uygulanır. Hastada 20-30 dakikada klinik düzelme gözlenmez ve Met-Hb düzeyi %60 veya üstünde ise doz tekrarı yapılır. Tedaviye yanıt alınamaması halinde hiperbarik O_2 tedavisi ve kan/eritrosit transfüzyonu ile kan değişimi yapılabilir.

D. Lokal Anestezi Uygulamasına Bağlı Olanlar

1. Taşıflaksi
2. Psikolojik ve
3. Lokal etkili reaksiyonlar olabilir.

1. Taşıflaksi

Aynı yere uzun süre lokal anestezi tekrarlanarak sürekli uygulanmasına bağlı gelişebilir. Tekrarlanan lokal anestezi enjeksiyonlar, enjeksiyon yerinde dokunun tamponlama kapasitesini azaltarak doku pH'nın düşmesine neden olur. Buna bağlı olarak da sinir membranında lokal anesteziğin iyonize formu artar ve lokal anestezi membranı içeri geçemediği için etkisi azalır. Taşıflaksi olasılığı direkt olarak lokal anesteziğin pKa'sı ile ilgilidir ve lokal anesteziğin pKa'sı fizyolojik pH'ya ne kadar yakınsa taşıflaksi o kadar sık gözlenir (örn.; mepivakainin pKa'sı 7.4'e çok yakındır, bu nedenle birikim ve taşıflaksi riski yüksektir). Taşıflaksi gelişiminde ilacın konsantrasyonu ya artırılmalı veya başka bir lokal anesteziye geçilmelidir

2. Psikojenik reaksiyonlar

En sık gözlenen psikojenik reaksiyon senkopdur ve uygulama esnasında genellikle genç erkeklerde daha sık gözlenir. Nedenleri; vazo-vagal senkop, hastaya verilen pozisyon (ortostatik hipotansiyon), karotis sinüs senkobu ve aritmilerdir.

3. Lokal etkili reaksiyonlar

Bunlar; enjeksiyon esnasında uygulanan yerde yanma hissi, enjekte edilen yerde hematoma, enfeksiyon ve sinir yaralanmaları olabilir.

IV. Lokal Anesteziklerin İlaçlarla Etkileşimi

Simetidin enzim inhibisyonu ve karaciğer kan akımını azaltarak lidokainin klirensini azaltır. Barbütiratlar ve fenitoin ise enzim indüksiyonu ile lidokain klirensini artırır. Yüksek lidokain konsantrasyonu non-depolarizan kas gevşeticilerin etkisini uzatır. Verapamil, lidokainin serbest fraksiyonunu artırır.

V. İdeal Bir Lokal Anestezi Nasıl Olmalıdır ?

Şimdiye değin ideal bir lokal anestezi bulunamamıştır, ancak ideal bir lokal anestezi birtakım özellikler taşımalıdır. Düşük konsantrasyonda etkin olabilmesi, dokulara penetrasyonun iyi olması, doku için iritan olmaması, etkisinin geçici olması, alerjik reaksiyonlara neden olmaması, sistemik toksisitesinin düşük olması veya etkin dozu ile toksik doz aralığının (terapötik indeks) geniş olması, etki başlama süresinin kısa ve etki süresinin uzun olması, pahalı olmaması ve kolay sterilize edilebilmesi bu özelliklerden bazılarıdır.

KAYNAKLAR

1. Berde CB, Strichartz GR. Local Anesthetics: Anesthesia Miller RD (ed), 5.baskı Churchill Livingstone, Philadelphia 2000; s:491-521
2. Dalgleish D. Lipid emulsion to treat bupivacaine toxicity. Anaesthesia 2005; 60:817–830
3. Erdine S. Yücel A. Periferik sinir fizyolojisi ve lokal anestezik ajanlar. Rejyonal Anestezi. Nobel Tıp Kitapevleri.İstanbul. 2005, s:23-44
- 4.Graf BM, Niesel HC. Pharmakologie der Lokalanästhetika. Lokalanästhesie, Regionalanästhesie, Regionale Schmerztherapie. Niesel HC ,Van Aken H(Ed). 2. Aufgabe Thieme Verlag. Stuttgart 2003; s:34-119
- 5.Jankovic D. Klinik uygulamada rejyonal sinir blokları ve infiltrasyon tedavisi. Rejyonal Sinir Blokları ve İnfiltrasyon Tedavisi. Jankovic D. Çeviri: Karaca S. 3. Baskı. Logos Yayıncılık. 2006, s:1-16.
- 6.Salman A. Lokal anestezikler. Diş Hekimliği ve Anestezi. Aypar Ü, Akıncı SB(Ed), Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul, 2005, s;147-171.
- 7.Hollman M W. Novel local anaesthetics and novel indications for local anaesthetics. Curr Opin Anaesthesiol 2001,14:741-749