

## Lokal Anestezikler: Yeni Bir Lokal Anestezik; Levobupivakain

İsmail Serhat KOCAMANOĞLU\*, Binnur SARIHASAN\*\*

- ✓ Bu derlemede lokal anesteziklerin "kokain" ile başlayan tarihsel gelişimi, genel etki mekanizması, kimyasal yapıları, farmakokinetik ve farmakodinamik özellikleri anlatıldı. Lokal anesteziklere bağlı sistemik toksik etkinin oluşumu, semptomları ve tedavisinden bahsedildi. Son bölümünde yeni bir lokal anestezik olan levobupivakainin klinik ve farmakolojik özellikleri ilgili çalışmalarla özetlendi.

**Anahtar kelimeler:** Lokal anestezik, levobupivakain, toksisite

- ✓ **Local Anaesthetics: A New Agent, Levobupivacaine**  
In this review article; history of local anesthetics beginning with "cocaine", general effect mechanism, chemical structure, pharmacokinetic and pharmacodynamical properties of local anesthetics were described. Mechanism, symptoms and treatment of the systemic toxic effect caused by local anesthetics were explained. In the last part of this article, the clinical and pharmacological properties of levobupivacaine which is a new local anesthetic were summarized with related studies on.

**Key words:** Local anesthetic, levobupivacaine, toxicity

### GİRİŞ

Yaygın olarak anestezi ve analjezi alanında kullanım alanı bulan lokal anesteziklerin aritmi, travmaya refleks yanıtı önleme ve kronik ağrı tedavisinde de önemi vardır. Lokal anesteziklerin kokain ile başlayan yüzyılı aşkın tarihi gelişim süreci boyunca daha etkin ve güvenli yan etki profiline sahip ajan geliştirme çabaları sonucu birçok yeni molekül geliştirilmiştir. Bu çabaların en son ürünü uzun etkili, kardiyak toksisite riski daha az olan levobupivakaindir. Bu derlemede lokal anesteziklerin tarihsel gelişimi, genel etki mekanizması, kimyasal yapıları, farmakokinetik ve farmakodinamik özellikleri anlatıldı. Lokal anesteziklere bağlı sistemik toksik etkinin oluşumu, semptomları ve tedavisinden bahsedildi. Son bölümünde de levobupivakainin klinik ve farmakolojik özellikleri ilgili çalışmalar eşliğinde özetlendi.

tomları ve tedavisinden bahsedildi. Son bölümünde de levobupivakainin klinik ve farmakolojik özellikleri ilgili çalışmalar eşliğinde özetlendi.

**Tarihçe<sup>(1)</sup>:** Lokal anestezikler; sinirsel iletiyi bloke ederek vücudun belirli bir bölgesinde sensoryal, motor ve otonomik fonksiyonların geçici kaybına yol açan kimyasal ajanlardır. Tümü, etkisi ilk fark edilen "Kokain"den köken alır. Kokain; erythroxyllum coca bitkisinin yapraklarında elde edilen bir alkaloiddir. Yüzyıllar öncesinde Güney Amerika'da Peru ve civarında yerli halk tarafından yorgunluk hissini azaltmak ve ağrıyı dindirmek üzere çiğnenen ve yaralara sürülen bitkinin, Avrupa kıtasına getirildikten sonra "kokain" adı verilen etkin

\*Doç.Dr., \*\* Prof.Dr., Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji Anabilim Dalı, SAMSUN

maddesi ayrıştırılmıştır. Doping etkisi nedeniyle 1800'ün ikinci yarısında Alman ordusunda askerler tarafından da kullanıldığı bildirilen maddenin ağız etrafında ve dilde uyuşma etkisini farkederek ameliyatlarda kullanılabileceğini ilk düşünen Viyana üniversitesinde bir nöroanatomist olan Sigmound Freud olmuştur. Fakat kokaini bir solüsyon haline getirerek lokal anestezi olarak gözde ilk kullanan ve bunu 1884 yılında bilimsel bir toplantıda sunan Karl Koller'dir. Daha sonra kokainin sistemik yan etkileri ve bağımlılık yapma potansiyeli üzerine 1905'de prokain sentezlenmiş ve sonraki yıllarda da yeni lokal anestezi kullanıma girmiştir. Daha sonra geliştirilen lokal anestezi Tablo 1'de belirtilmiştir. 1963 yılında piyasaya sunulan bupivakain günümüzde de uzun etkili amid grubu lokal anestezi olarak yaygın kullanımda olmakla beraber terapötik indexinin küçük olması, kardiyak toksisitesinin yüksek ve resüsitasyona dirençli olması yeni uzun etkili lokal anestezi arayışını sürdürmüştür ve 1990 civarında ropivakain ve 1999'da levobupivakainin kullanıma girmesine yol açmıştır.

**Sinirsel ileti ve lokal anesteziğin etki mekanizmaları<sup>(2)</sup>:** Sinir hücrelerinde ileti aksiyon potansiyeli oluşumları ile ilerler. Bir uyarı olmadığında sinir hücresi membranının iki yüzü arasında elektriksel yük (potansiyel) farkı vardır. Bu fark membran iç yüzünde negatif olmak üzere -70/-90 civarındadır. Buna *negatif istirahat membran potansiyeli* adı verilir. Sinir hücreleri iyonların aktif transport ve pasif difüzyonları ile istirahat membran potansiyelini korurlar. Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup> pompası Na<sup>+</sup>u hücre dışına atarken K<sup>+</sup>u hücre içine alır. Bu transport 1 veya 2 K<sup>+</sup>a karşı 3 veya 4 Na<sup>+</sup> şeklinde gerçekleşir. Bu durum konsantrasyon gradienti (farkı) yaratarak K<sup>+</sup>un extrasellüler ve Na<sup>+</sup>un intrasellüler difüzyonunu kolaylaştırır.

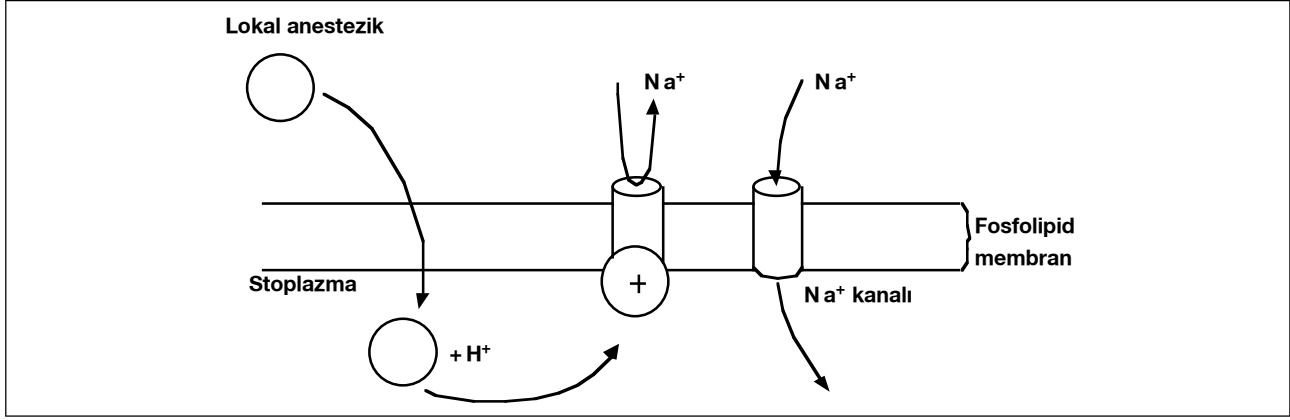
Kimyasal, mekanik, termal veya elektriksel uyarım sonrası oluşan akım sinir aksonu boyunca iletilir. Uyarımın yayılması genellikle sinir membranının depolarizasyonu ile olur. Depolarizasyon eşik düzeyi geçerse (-55 mV'luk

bir membran potansiyeli), membrandaki Na<sup>+</sup> kanalları aktive olur, hücre içine ani ve spontan Na<sup>+</sup> iyon geçişi gerçekleşir. Na<sup>+</sup> permeabilitesindeki bu yükselme, +20/+40 mV'luk membran potansiyeline yol açan (+) yüklü iyonlarda rölatif olarak aşırı artışa neden olur. Sonrasında Na<sup>+</sup> permeabilitesinde düşme (Na<sup>+</sup> kanallarının inaktivasyonuna bağlı) ve K<sup>+</sup> geçişinde artma (daha fazla K<sup>+</sup>un hücre dışına çıkmasına yol açar) membranın istirahat potansiyeline dönmesini sağlar. Sonunda Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup> pompası ile bazal konsantrasyon farkı oluşturulur. Axonal membran potansiyelindeki tüm bu değişikliklere *aksiyon potansiyeli* adı verilir.

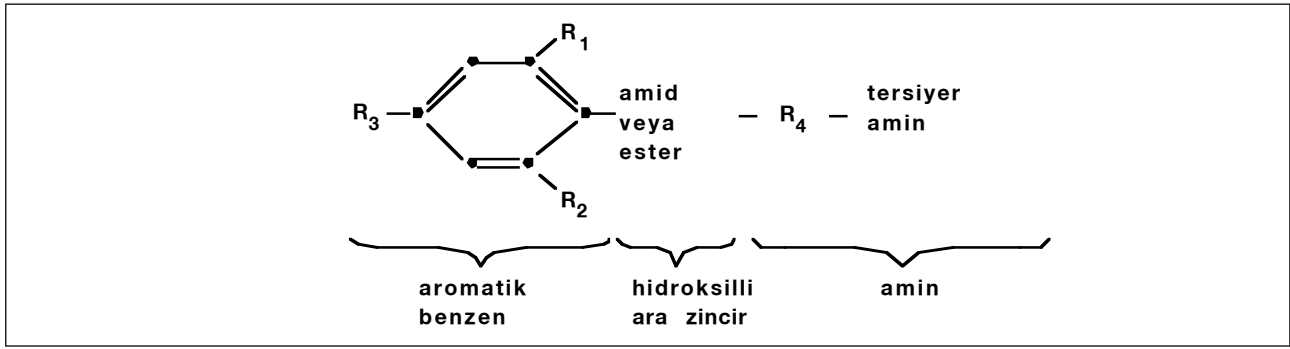
Lokal anestezi özellikle periferik sinirlerde olmak üzere tüm uyarılabilir dokularda depolarizasyon blokajı yaparak membran stabilizasyonu sağlar. Bu blokajı da, en çok kabul gören görüşe göre çoğu lokal anestezi Na<sup>+</sup> kanallarının iç yüzündeki reseptörlerine bağlanarak kanalların aktivasyonu ve membran depolarizasyonuna bağlı Na<sup>+</sup> geçişini önleyerek gerçekleştirir (Şekil 1). Bu durum istirahat membran potansiyelini veya eşik düzeyini değiştirmez fakat depolarizasyon hızını yavaşlatır. Aksiyon potansiyeli ilerleyemez, çünkü eşik düzeyine asla ulaşamaz.

Bazı lokal anestezi ise reseptöre bağlanmak yerine membrana penetre olup membranda genişleme ve kanalda bozulmaya yol açabilir. Yüzey gerilim teorisine göre ise axonal membrana lokal anesteziğin parsiyel penetrasyonu transmembran potansiyelini yükseltir ve depolarizasyonu inhibe eder.

**Lokal anesteziğin kimyasal yapıları<sup>(3,4)</sup>:** Lokal anestezi genellikle bir benzen halkası olan *lipofilik grup* ile genelde tersiyer amin olan *hidrofilik grup* ve bunları ayıran *ester veya amid bağı* içeren ara karbon zincirinden oluşur (Şekil 2). Lokal anesteziğin tümü zayıf bazlardır. Ara zincirin yapısı, lokal anesteziğin ester ve amid grubu olarak sınıflandırılmasının temelini oluşturur (Tablo). Lokal anesteziğin fiziko-kimyasal özellikleri; aromatik halkanın substitüsyonuna, ara zincir-



Şekil 1. Lokal anestezikler Na<sup>+</sup> kanallarını bloke ederek etki gösterirler.



Şekil 1. Lokal anestezikler Na<sup>+</sup> kanallarını bloke ederek etki gösterirler.

Tablo. Lokal Anesteziklerin Sınıflandırılması.

|   |
|---|
| <p><b>Ester tipi:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Kokain (<i>benzoil metil ekgonin, 1884</i>),</li> <li>• Prokain (<i>novocain, 1905</i>),</li> <li>• Ametokain (<i>pantocaine, tetracaine, 1928</i>),</li> <li>• Klorprokain (<i>nesacain, 1952</i>).</li> </ul>  |
| <p><b>Amid tipi:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dibukain (<i>nupercaine, cinchocain, 1930</i>),</li> <li>• Lidokain (<i>xylocaine, lignocaine, 1948</i>),</li> <li>• Mepivakain (<i>carbocaine, scandicaine, 1956</i>),</li> <li>• Prilokain (<i>citanest, distanest, propitocaine, 1959</i>),</li> <li>• Bupivakain (<i>marcaine, carbostesin, sensorcaine, 1963</i>),</li> <li>• Etidokain (<i>duranest, 1972</i>),</li> <li>• Ropivakain (<i>naropin, 1988</i>),</li> <li>• Levobupivakain (<i>chirocaine, 1999</i>).</li> </ul> |

deki bağın tipine ve amin nitrojene bağlı alkil gruplarına göre belirlenir. Lokal anestezikler hem bazik, hem de asidik yük taşıdıkları için amfoterik özellik gösterirler ve bu nedenle de-

ğişik pH değerlerinde çözünme özelliğine sahiptirler.

Lokal anesteziklerin potensleri (etki güçleri) hidrofobik yapılara penetrasyon yeteneğini belirleyen yağda çözünürlük özellikleri ile paraleldir. Genelde, etki gücü ve lipofilik özellik moleküldeki toplam C atomundaki artışa paralel olarak artar. Etki gücü aromatik halkaya (2-klor prokain & prokain), ester bağı (prokain & prokainamid) ve tersiyer amin nitrojene (etidokain & lidokain) geniş alkil grubu ilavesiyle artar.

**Cm** sinir uyarı iletimini bloke eden minimum lokal anestezik konsantrasyonunu ifade etmede kullanılmaktadır ve inhalasyon anesteziklerin MAC değerine benzer bir tanımlamadır. Rölatif etki gücünün bu ölçümü liflerin büyüklüğü, tipi ve miyelinizasyonu, pH (asidik pH bloğu antagonize eder), sinir stimülasyon sıklığı (tekrarlayan şekilde açılan Na kanalları

nedeniyle Na reseptörlerine lokal anesteziğin girişi artar) ve elektrolit konsantrasyonları (hipokalemi ve hiperkalsemi bloğu antagone eder) gibi bazı faktörlerden etkilenir. Buna benzer olarak *MLAC* (minimum local anesthetic concentration), *MLAD* (minimum local anesthetic dose) ve *MLAV* (minimum local anesthetic volume) gibi kavramlar da lokal anesteziğin karşılaştırılmasında kullanılmaktadır.

Etki başlangıcı non-iyonize lipofilik (yağda çözünen) formun (B-baz), iyonize hidrofilik forma (BH<sup>+</sup>-katyon) oranı ve benzeri birçok faktöre bağlıdır. İlacın katyon ve baz miktarlarının eşit olduğu pH, o ilacın pKa'sına denk gelir. Örneğin; lidokainin pKa'sı 7.8-7.9 gibidir. Lidokain yüksek hidrojen iyon konsantrasyonu ile karşılaşarsa (örneğin pH:7.4) yarısından fazlası yüklü katyon (BH<sup>+</sup>) formunda bulunacaktır. Bu nedenle lokal anesteziğin pKa değeri enjekte edildiği ortamın pH değerine ne kadar yakın olursa baz formu o kadar çok olacak ve membrandan geçişi hızlı olacağı için de etkisi hızlı başlayacaktır. Sinir hücresi içerisine girdikten sonra öncelikle non-iyonize baz formu iyonize formu ile dengeye ulaşır. Sadece yüklü katyonlar Na<sup>+</sup> kanallarındaki reseptörlere bağlanabilir. Bununla beraber bazı lokal anesteziğin hücre içinde yüklü formda bulunmayabilirler (benzokain gibi). Bunlar muhtemelen alternatif bir mekanizmayla etki gösteriyorlar (Örn: lipid membranı genişletmek gibi).

Lokal anesteziğin solüsyonları ticari olarak suda çözünen hidroklorid tuzları (pH:6-7) şeklinde hazırlanır. Epinefrin alkali ortamda unstable olduğu için bunu içeren lokal anesteziğin solüsyonları daha asidik olurlar (pH:4-5). Serbest baz konsantrasyonu daha düşük olduğu için bu ticari preparatların etkilerinin başlaması kullanım sırasında epinefrin ilavesine göre daha yavaş olacaktır. Benzer olarak lokal anesteziğin asidik dokuya (örn: enfeksiyon varlığı) enjekte edildiğinde extrasellüler baz/katyon oranı düşer ve etki başlaması çok gecikir.

*Taşiflaksi-hızlı gelişen tolerans: tekrarlar-*

*nan dozlarda etkinliğin hızla azalması-* asidik lokal anesteziğin solüsyonu tarafından lokal extrasellüler tamponlama kapasitesinin tüketilmesiyle açıklanmaktadır. Tersine, hidroklorid tuzları yerine lokal anesteziğin karbonatlı solüsyonları kullanılırsa etki başlama süresi kısaltılabilir. Anesteziğin solüsyonunun NaHCO<sub>3</sub> ilavesi ile alkalinizasyonu (örn: 10 mL %1 lidokaine 1 mL %8,4 NaHCO<sub>3</sub>) serbest baz oranını yükselterek etki başlangıcını hızlandırır ve blok kalitesini artırır. İlginç olarak bu kombinasyon sübkutan infiltrasyon sırasındaki ağrıyı da azaltır.

Lokal anesteziğin etkinin başlaması, izole sinir lifi preparatlarında doğrudan pKa ile koreledir. Bununla beraber etkinin klinik başlangıcı, aynı pKa'lı lokal anesteziğin arasında aynı değildir. İn vivo koşullarda bağ dokusunda kolay difüze olabilme gibi faktörler de etkinin başlama hızında önemlidir.

Etki süresi lokal anesteziğin plazma proteinine (α<sub>1</sub> asit glikoprotein) bağlanma özelliği ile ilgilidir. Yüksek oranda plazma proteinine bağlananların etki süreleri de uzundur. Absorbsiyonu belirleyen farmakokinetik faktörler de etki süresini belirlemede önem taşır.

**Klinik özellikleri belirleyen üç önemli özellik;**

**a. pKa-düşük:** hızlı başlangıç, daha fazla lipidde çözünürlük, nonionize, yüksek: yavaş başlangıç, daha diferansiyel blok .

**b. Vazokonstriksiyon (Cocaine)/vazodilatasyon-kısa etki süresi, daha toksik.**

**c. Optik izomerizasyon;** Bupivakainin ışığı sola kıran S(-) levo izomeri daha çok periferik sinirlerdeki klinik etkiden, sağa kıran R(+) dexa izomeri daha çok toksik etkiden sorumludur.

**Lokal anesteziğin farmakokinetik özellikleri<sup>(3,4)</sup>.**

**A. Absorbsiyon.** Geleneksel olarak lokal anesteziğin mukoz membranlara (örn; oküler konjunktiva) uygulanır veya çeşitli doku ve kompartmanlara enjekte edilir. Çoğu mukoz membran lokal anesteziğin penetrasyonuna zayıf bariyer oluşturur, etkinin başlaması hızlı-

dır. Diğer taraftan sağlam cilt penetrasyonu için yüksek su konsantrasyonuna ve analjezinin sağlanması için yüksek lipide çözünen lokal anestezik baz konsantrasyonuna ihtiyaç gösterir. EMLA krem (eutectic=kolay eriyebilir lokal anestezik karışımı) su içinde yağ emülsiyonu olarak %5 lidokain ve %5 prilokainin 1:1 karışımından oluşur. EMLA krem mukoz membranlara, yaralı cilde, bir aydan küçük infanlara veya methemoglobinemi predispozisyonu olan hastalara kullanılmamalıdır.

Enjektelerde lokal anestezinin sistemik absorpsiyonu kan akımına bağlıdır, kan akımını belirleyen faktörler de şunlardır;

**1. Enjeksiyon bölgesi:** Sistemik absorpsiyon hızı enjeksiyon bölgesinin kan akımı ile orantılıdır: trakeal>interkostal>kaudal> paraservikal> epidural> brakial plexus> siyatik> subkutan.

**2. Vazokonstrüktörlerin varlığı:** Epinefrin veya daha az sıklıkla fenilefrin veya norepinefrin ilavesi uygulama bölgelerinde vazokonstriksiyona neden olur. Sistemik absorpsiyonun azalması etki süresini uzatır ve toksik yan etkileri sınırlar. Vazokonstrüktörlerin etkileri kısa-orta etkili ajanlarda daha belirgindir. Örneğin; infiltrasyon anestezisinde orta etki süreli lidokaine epinefrin ilavesi anestezisi süresini en az %50 uzatırken, uzun etkili bupivacaine epinefrin ilavesinin belirgin bir etkisi yoktur.

**3. Lokal anestezik ajanlar:** Yüksek doku bağımlı lokal anestezikler daha yavaş absorbe olurlar (ör.; etidokain). Ajanlar ayrıca intrinsik vazodilatör özelliklerine göre de çeşitlilik gösterirler.

**B. Dağılım.** Dağılım, aşağıdaki faktörlerle belirlenen organ uptake'ine bağlıdır:

**1. Doku perfüzyonu:** Çok kanlanan organlar (beyin, akciğer, karaciğer, böbrek ve kalp) başlangıçtaki hızlı uptake'den ( $\alpha$ -fazı) etkilenir, sonraki daha yavaş redistribüsyon ( $\beta$ -fazı) orta düzeyde kanlanan (kas ve yağ gibi) dokularda gerçekleşir.

**2. Doku/kan partiyon katsayısı:** Güçlü plazma proteinlere bağlanma özelliği aneste-

zikleri kanda tutmaya çalışırken yüksek yağda çözünürlük doku uptake'ini kolaylaştırır.

**3. Doku kütlesi:** Geniş kütlesi nedeniyle kas, lokal anestezikler için büyük bir rezervuardır.

**C. Metabolizma ve Atılım.** Lokal anestezikler yapılarına göre farklılıklar gösterirler.

**1. Esterler:** Ester yapılı lokal anestezikler öncelikle pseudokolinesterazlarca (plazma veya butiril kolinesteraz) metabolize edilir. Ester hidrolizi çok hızlıdır ve suda-çözünen metabolitleri idrarla atılır. Metabolitlerden biri olan p-aminobenzoik asit (PABA) alerjik reaksiyonlardan sorumludur. Genetik olarak anormal pseudokolinesterazı olan hastalarda metabolizma yavaşlayacağı için toksik yan etki riski yükselir. BOS'da esteraz enzimi olmadığından intratekal verilen ester tipi lokal anestezinin etkisinin sonlanması kana absorpsiyonuyla gerçekleşir. Diğer ester anesteziklerinden farklı olarak kokain kısmi olarak KC'de metabolize olur ve kısmen de değişmeden atılır.

**2. Amidler:** Amid yapısındaki lokal anestezikler KC'de mikrozomal enzimlerce metabolize edilirler. Metabolize olma hızı preparatlara göre değişir (prilokain>lidokain>ropivakain>levobupivacain> bupivacain), fakat tümü ester hidrolizinden daha yavaştır. Hepatik fonksiyonda (örn; KC sirozu) veya hepatik kan akımında (örn; konjestif kalp yetmezliği) azalma metabolik hızı düşürecektir ve sistemik toksisiteye yol açacaktır. Çok az ilaç değişmeden böbreklerden atılırken metabolitlerin atılımı renal klerense bağımlıdır.

Prilokain metabolitleri (O-tolidin deriveleri) yüksek doza bağlı (>10 mg/kg veya erişkinde >600 mg) birikebilir ve hemoglobini (Hgb) methemoglobine (met-Hgb) dönüştürebilir. Genelde lokal anestezik spreylerinde bulunan ben-zokain de methemoglobinemiye neden olabilir. Belirgin met-Hgb'in tedavisi metilen mavisinin (1-2 mg/kg %1'lik solüsyondan 5 dakikadan uzun sürede) iv verilmesidir. Met-Hgb'i ( $Fe^{+3}$ ), Hgb'e ( $Fe^{+2}$ ) indirger. Tedavide askorbik asit de kullanılabilir.

**Organ Sistemlerine Etkileri**<sup>(3,4)</sup>:

Sodyum kanallarının blokajı vücutta aksiyon potansiyelinin yayılımı aktivitesini etkilediğinden lokal anesteziklerin sistemik toksisite göstermeleri sürpriz olmaz. Lokal anestezik karışımları kabaca aditif toksik etkiye sahiptir. Lidokain toksik dozunun %50 ve bupivakain toksik dozunun %50'sini içeren bir solüsyon her bir ilaç açısından da %100 toksik olacaktır.

**A. Santral sinir sistemi (SSS).** Uyanık hastada yüksek dozun ilk bulguları serebral sistem ile ilgilidir. Erken semptomlar ağız etrafında uyuşukluk, dilde parestezi ve baş dönmesidir. Duyusal yakınmalar çınlama ve bulanık görmedir. Exitatör bulgular (örn; huzursuzluk, ajitasyon, sinirlilik ve paronaya gibi), SSS depresyonunun (konuşma bozukluğu, uyuklama ve bilinç kaybı) ön belirtileridir. Kas seğirmeleri tonik-klonik nöbetlerin başlayacağını habercisidir. Bunları sıklıkla koma ve solunum arresti takip eder. Exitatör reaksiyonlar inhibitör yolların selektif blokajı sonucu oluşur.

İv lidokain (1-2 mg/kg) serebral kan akımını düşürür ve intrakranial kompliansı azalmış hastalarda entübasyona bağlı intrakranial basınç yükselmesini önler. Lidokain ve prokain infüzyonu volatil anesteziklerin MAC'ını %40'a kadar düşürür. Kokain SSS'ini stimüle eder ve genelde öforiye neden olur. Yüksek dozu huzursuzluk, bulantı, titreme, konvülsiyon ve solunum yetmezliğine yol açar.

Periferik sinir toksisitesi açısından ise yüksek volümde prokain yanlılıkla spinal aralığa verilirse uzamış nörolojik defisite yol açar. Bu nöral toksisitenin nedeni klorprokain ve koruyucu olarak sodyum bisülfat yerine kullanılan, bir antioksidan olan disodyum etilendiamin tetraasetat (EDTA) kombinasyonunun düşük pH seviyesine sahip olması olabilir.

**B. Kardiyovasküler sistem (KVC).** Genelde lokal anestezikler miyokardiyal otomatizasyonu deprese ederler (spontan faz IV depolarizasyon) ve refraktör period süresini kısaltırlar. Miyokardiyal kontraktilite ve iletim hızı yük-

sek konsantrasyonlarda deprese olur. Bu etkiler direkt kardiyak kas membranı değişiklikleri (örn; kardiyak sodyum ve potasyum kanal blokajı) ve otonom sinir sistemi inhibisyonu sonucunda oluşur. Düz kas relaksasyonu arterioller dilatasyona neden olur. Bradikardi, kalp bloğu ve hipotansiyon etkilerinin sonucu kardiyak arrest gelişebilir. Genel anestezi altında kardiyak disritmi veya dolaşım kolaps gelişimi lokal anestezik yüksek dozunun belirtileri olabilir.

Düşük konsantrasyonda lidokain ventriküler ektoptik atım gibi bazı tip disritmilerin tedavisinde kullanılabilir. Laringoskopi ve entübasyona bağlı aşırı hipertansif yanıt, hastalarda genel anesteziye ilave olarak işlemden 1-3 dakika önce lidokain (1,5 mg/kg) uygulanmasıyla engellenebilir.

Rejyonal anestezi sırasında bupivakainin yanlılıkla iv enjeksiyonu; hipotansiyon, A-V kalp bloğu ve ventriküler fibrilasyon gibi disritmilerin oluşturduğu ciddi kardiyotoksik reaksiyonlara neden olabilir. Hipoksemi ve solunumsal asidoz predispoze risk faktörleridir. Bupivakain kardiyak sodyum kanallarını bloke eder ve miyokardiyal fonksiyonu değiştirir; yüksek oranda proteine bağlanması resüsitasyonun uzun ve güç olmasına yol açar.

Ropivakain rölatif olarak yeni bir amid grubu lokal anestezik olup birçok fizyokimyasal özellikleri bupivakaine benzerdir fakat yağda çözünürlüğü bupivakainin yarısı kadardır. Etki gücü, başlama zamanı ve süresi bupivakaine benzerdir (daha az motor blok yapar). Ropivakain büyük terapötik indexe sahiptir, bupivakaine göre %70 daha az sıklıkla şiddetli kardiyak disritmiye neden olur.

Kokainin KVS etkileri diğer lokal anesteziklerden farklıdır. Adrenerjik sinir uçları norepinefrin salındıktan sonra normalde onu tekrar absorbe eder. Kokain bu reuptake'i inhibe ederek adrenerjik stimülasyon etkisini potansiyalize eder. Kokainin KVS etkileri hipertansiyon ve ventriküler ektoptiktir. Kokaine bağlı gelişen disritmiler adrenerjik reseptör ve kalsiyum kanal antagonistleriyle başarıyla tedavi edilebilir.

Kokain topikal olarak uygulandığında vazokonstriksiyona neden olur.

**C. Solunum sistemi.** Lidokain hipoksik cevabı (düşük  $P_{CO_2}$ 'e solunumsal yanıt) deprese eder. Frenik ve interkostal sinir paralizisi veya doğrudan lokal anesteziklerin medüller solunum merkezini deprese etmesi (örn; retrobulber apne sendromu) apneye neden olabilir. Bronşial düz kaslarda gevşeme yapar. İv lidokain (1,5 mg/kg) entübasyona bağlı bronkokonstrüksiyon refleksi bloke etmede etkili olabilir.

**D. İmmünolojik sistem.** Lokal anesteziklere bağlı gerçek hipersensitivite reaksiyonları (yüksek plazma konsantrasyonuna bağlı sistemik toksisiteden farklı olarak) oldukça nadirdir. Ester tipi lokal anestezikler daha çok alerjik reaksiyonlara yol açarlar (PABA-deriveleri nedeniyle). Amidlerin ticari multidoz preparatları kimyasal olarak PABA'ya benzer metilparaben içerir. Bu koruyucu madde amidlere bağlı nadir alerjik reaksiyonların çoğundan sorumlu tutulmaktadır.

**E. Kas-iskelet sistemi.** Lokal anestezikler iskelet kasına direkt enjekte edildiklerinde miyotonik etki gösterirler (bupivakain>lidokain>prokain). Miyofibril hiperkontraksiyonu, litik dejenerasyon, ödem ve nekroza ilerler. Geri dönüş genellikle 3-4 hafta sonra olur. Birlikte steroid veya epinefrin enjeksiyonu miyonekrozu kötüleştirir.

**İlaç Etkileşimleri.** Lokal anestezikler non-depolarizan kas bloğunu potansiyalize ederler. Süksinil kolin ve ester tipi lokal anestezikler pseudokolinesterazlarca metabolize edilirler. Birlikte kullanımları her iki ilacın da etkisinin potansiyalize olmasına yol açabilir. Dibukain, amid tipi lokal anesteziktir, pseudokolinesterazı inhibe eder ve genetik olarak anormal olan enzimin saptanmasında kullanılır. Pseudokolinesteraz inhibitörleri ester tipi lokal anesteziklerin metabolizmasının yavaşlamasına yol açabilirler. Simetidin ve propofol gibi

hepatik kan akımını azaltan ilaçlar amid grubu lokal anesteziklerin etkilerini uzatıp sistemik toksisite risklerini artırabilir. Opioidler (fentanil, morfin gibi) ve  $\alpha_2$ -adrenerjik agonistler (klonidin gibi) lokal anesteziklerin ağrıyı önleme etkilerini güçlendirirler.

**Sistemik Toksikite.** Lokal anesteziklerin yüksek plazma seviyelerine bağlı gelişen tablodur. Genelde neden kazara iv enjeksiyon veya bilgisizliğe bağlı doğrudan yüksek doz kullanımıdır. Sistemik toksisiteyi etkileyen faktörler plazma seviyesini etkileyen faktörlerdir; total doz, absorpsiyon hızı, dağılım, metabolizma hızı. Total doz; her bir ilaç için önerilen maksimum dozdur; örneğin 1,6-2 mg/kg bupivakain, 3-5 mg/kg lidokain gibi. Absorpsiyon enjekte edilen bölgedeki kan akımına bağlıdır (trakeal>interkostal>kaudal>paraservikal>epidural>brakial plexus>siyatik>subkutan). Kana absorpsiyon hızı vazokonstriktör ilavesi ile yavaşlatılabilir. Dağılım önce yüksek kan akımı çok olan organlara (beyin, kalp, karaciğer ve akciğer), daha sonra kas ve yağa olur. Asidoz ve hipoksi iyonize formda artış, artmış serebral kan akımı, azalmış proteine bağlanmaya neden olarak daha kolay toksisite gelişimine yol açarlar.

Tedavide en önemli nokta lokal anestezik uygulanacak her durumda mutlaka resüsitasyon olanaklarının hazır durumda bulundurulmasıdır. Sistemik toksisite geliştiğinde temel yaşam desteği (ABC) uygulanmalı, konvülsiyonlar benzodiazepin veya tiopentalle tedavi edilmelidir. Kardiyovaküler kollapsın tedavisi de alfa/beta adrenerjik agonistlerle (efedrin, epinefrin gibi) sağlanmalıdır. Fibrilasyon gelişiminde kullanılmak üzere defibrilatör de hazır olmalıdır.

Toksisitenin önlenmesinde; intravasküler enjeksiyondan kaçınma (dikkatli ve sık aspirasyon), erken toksisite bulgularının dikkatle gözlenmesi ve görüldüğünde hemen enjeksiyonun durdurulması, baş/boyun bloklarında

özel dikkat (karotid/vertebral arter) gösterilmesi önem taşır. Bir gösterge olarak her ajanın maksimal güvenli dozlarına dikkat edilmeli, fakat daha önemli olarak enjeksiyon yeri, hastanın genel durumu ve birlikte genel anestezi uygulanması göz ardı edilmemelidir.

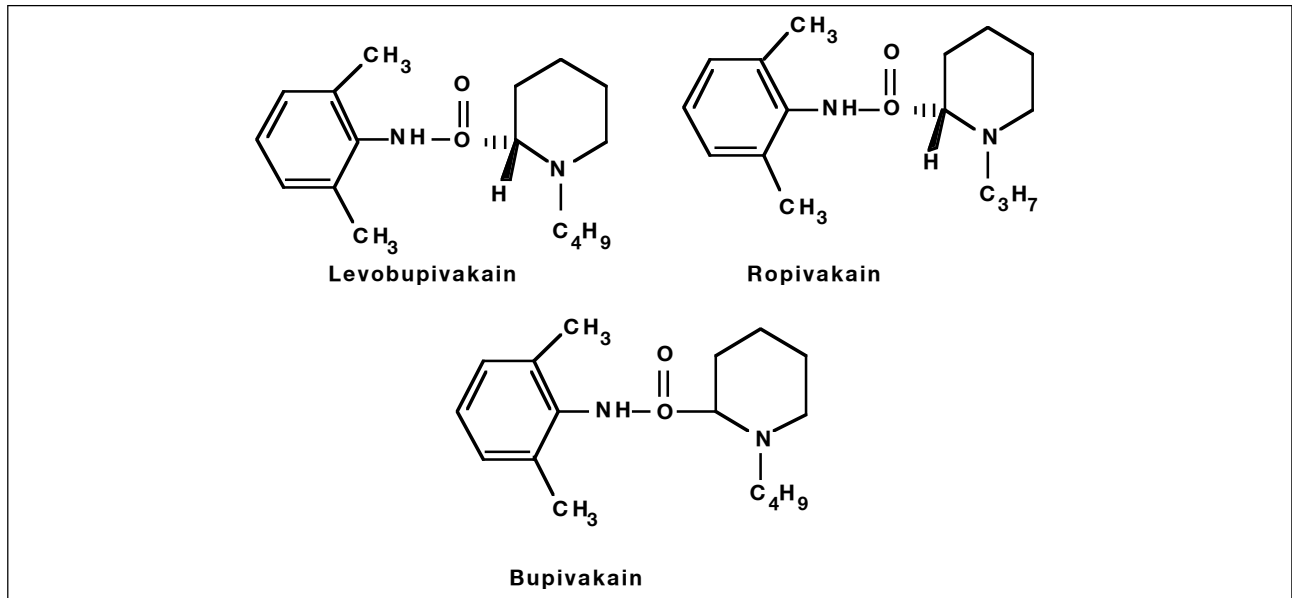
1963'de bupivakain ve 1972'de etidokain gibi iki uzun etkili amid grubu lokal anesteziğin kullanıma girmesi önemli gelişmeler olmakla beraber 1979 yılında bu iki ajana bağlı 6 kardiyak arrest olgusu bildirilmesi ve bunlarda resüsitasyona direnç görülmesi soru işaretlerine yol açmıştır. Kardiyak toksitenin özellikle bupivakainde belirgin olması bu rasemik preparatın daha yakından incelenmesini sağlamış, özellikle R(+) enantiomerinin bundan daha fazla sorumlu olduğu görülmüştür. Bu nedenle önce S(-) Ropivakainin (1988), daha sonra da bupivakainin saf S(-) enantiomeri Levobupivakainin (Mart 1999) kullanıma girmesine yol açmıştır (Şekil 3).

### Levobupivakain; yeni bir lokal anestezi

Levobupivakain; bupivakain molekülünün sadece S(-) enantiomerinden oluşturulmuş uzun etkili amid grubu lokal anesteziiktir.

Randomize çift kör klinik çalışmalarda anestezi ve analjezik özellikleri aynı dozlarda bupivakaine büyük oranda benzer bulunmuştur. Değişik anestezi tekniklerinde etki başlangıç süresi 15 dakika civarında saptanmıştır. Erişkinlerde yapılan epidural levobupivakain uygulamalarında sensoriyal blok süresinin 200 mg'a yakın dozlarda 9 saate kadar sürdüğü gösterilmiştir. Yine levobupivakainin erişkinlerde intratekal 15 mg uygulandığında 6,5 saate kadar sensoryal blok sağladığı bulunmuştur. 2 mg/kg dozunda levobupivakainle yapılan brakial flexus bloğunda 17 saat analjezi sağlanmıştır<sup>(5)</sup>.

Casati ve ark.<sup>(6)</sup> total kalça protezi yapılacak hastalara levobupivakain, bupivakain ve ropivakainin %0.5'lik konsantrasyonları ile aynı volümlerde epidural anestezi uygulamışlar, bloğun başlangıç süresi, kalitesi ve etki süresini üçünde de benzer bulmuşlardır. Sadece %0.5 ropivakainle motor blok diğerlerine göre daha az olmuştur. Bu hastaların postoperatif analjezileri için de epidural kataterden %0.125 levobupivakain, bupivakain veya %0.2 ropivakaini hasta-kontrollü epidural infüzyon yöntemi ile uygulamışlar ve postoperatif ilk 12 saatte tümünde uygun ağrı tedavisi sağlamışlar-



Şekil 3. Levobupivakain, bupivakain ve ropivakainin kimyasal yapıları.



dır. Motor fonksiyonların düzelmesini de tüm ilaç gruplarında benzer bulmuşlardır.

Termde gebelerde doğum ağrısını gidermede gerekli minimum intratekal lokal anestezik miktarı ropivakain için 3.64, levobupivakain için 2.94 ve bupivakain için 2.37 mg olarak bulunmuştur. Bu sonuca göre de rölatif intratekal analjezik potans oranları ropivakain/bupivakain 0.65, ropivakain/levobupivakain 0.80 ve levobupivakain/bupivakain 0.81 olarak hesaplanmıştır. Özet olarak spinal levobupivakainin etki gücü bupivakain ile ropivakain arasındadır<sup>(7)</sup>.

Çocuklarda amid grubu lokal anesteziklerin metabolizmasında önemli olan karaciğer sitokrom enzimlerinin özellikle yaşamın ilk 6 ay-1 yılı içinde tam gelişmemiş olması, lokal anesteziklerin bağlandıkları başta globulin olmak üzere albumin gibi plazma proteinlerinin kanda düşük olmasına bağlı serbest fraksiyonlarının yüksek olması, periferik sinirlerin kısa olması ve miyelinizasyonlarını tamamlamamış olması nedenleri ile bebek ve çocuklardaki girişimlerde daha düşük lokal anestezik ihtiyacı gerekir. Toksikite ihtimalinin de artacağı düşünüldüğünde levobupivakain ve ropivakainin rasemik bupivakainden daha güvenilir olduğu bildirilmektedir. Etkinlik açısından terapötik dozlarda levobupivakain ve ropivakainin çocuklarda benzer olduğu ileri sürülmektedir<sup>(8)</sup>.

Kardiyak toksisite açısından fare, rat ve tavşanlarda yapılan güvenlik marjı çalışmalarında letal (ölümcül) levobupivakain dozu bupivakaine göre %32 ile %57 oranında daha yüksek bulunmuştur. Özellikle uyanık koyunlarda periferik intravenöz uygulamada ortalama letal doz levobupivakain için %78 daha yüksek saptanmıştır<sup>(9)</sup>. Ayrıca kardiyak aritmi oluşturma insidansının levobupivakainde bupivakainden daha seyrek olduğu gösterilmiştir<sup>(10)</sup>. Anestezi altındaki köpeklerde yapılan çalışmada lokal anesteziklere bağlı kardiyak arrest oluşturulmuş ve resüsitasyona yanıtları karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada da levobupivakaine bağlı kardiyak arrestin bupivakaine göre resüsitasyona daha iyi yanıt verdiği bulunmuştur<sup>(11)</sup>.

Santral sinir sistemi toksisitesi açısından hem bupivakain, hem de levobupivakainin EEG'de alfa depresyonu yaptığı saptanmış olduğu halde bupivakainde bu blokajın anlamlı olarak daha fazla olduğu gösterilmiştir. Ayrıca beynin temporal, parietal ve santral bölgelerinde bupivakainin EEG'de teta dalgasını da deprese etmesine karşın bu bölgelerde levobupivakaine bağlı böyle bir depresyon etkisi gözlenmemiştir. Bu verilerden hareketle levobupivakainin EEG üzerine depresan etkisinin bupivakaine göre hem şiddet, hem de etkinin gözlemlendiği beyin bölgesi açısından belirgin olarak daha az olduğu bildirilmektedir<sup>(9)</sup>.

Ropivakaine bağlı rapor edilmiş kardiyak arrest olguları vardır. Bunlardan iki tanesi alt ekstremite bloğu sonrası görülmüş ve resüsitasyona yanıt vermişlerdir<sup>(12)</sup>. Ropivakain kullanılarak yapılan axiller bloğa bağlı gelişen kardiyak arrest olgusunda ilk 10 dakikada yapılan resüsitasyona yanıt alınamayınca lipid infüzyonu başlanmış ve resüsitasyon bu uygulamadan sonra başarılı olmuştur<sup>(13)</sup>.

Henüz levobupivakaine bağlı bildirilmiş bir kardiyak arrest olgusuna rastlanmamıştır. Yalnızca yanlışlıkla antiyobiyotik preparatı yerine intravenöz 125 mg levobupivakain verilmiş bir olgu Finlandiya'dan rapor edilmiş olup; bu olguda da kardiyak arrest gelişmemiştir. Fakat hastada derin hipotansiyon gelişmiş ve operasyon sonuna kadar, yaklaşık 70 dakika epinefrin infüzyonuna ihtiyaç duyulmuştur<sup>(14)</sup>.

Son yıllarda yapılan çalışmalardan elde edilen veriler, yüksek dozlarda kullanımı gerektiğinde ve sürekli epidural infüzyon veya periferik sinir blokları gibi istemsiz intravenöz enjeksiyon riskinin yüksek olduğu durumlarda bupivakainin yerine levobupivakain veya ropivakain gibi yeni lokal anesteziklerden birinin tercih edilmesinin daha doğru olacağı görüşünü desteklemektedir<sup>(15)</sup>.

Lokal anesteziklerle ilgili günümüzde yürütülen bir çalışma alanı da yavaş salınımlı lokal anestezik preparatları konusunda olup bunlarla ilgili faz II çalışmaları devam etmek-

tedir<sup>(16)</sup>. Lipozom ilaç etkin maddesinin birkaç tabaka lipid tabakasıyla örtülerek (membran fonksiyonu görüyor) yavaş salınım etki süresinin uzatılması ve yüksek plazma seviyesine bağlı toksisite riskinin düşürülmesine yönelik preperat formudur. Ratların kuyruk tabanına enjekte edilen normal formda bupivakain ile lipozom formunda bupivakainin analjezi süreleri sırasıyla  $87\pm 6.7$  ve  $447\pm 19.6$  dakika olarak bulunmuş olup lipozom formu ile yaklaşık 5 katı uzun bir etki süresi elde edilmiştir<sup>(17)</sup>. Elbette aşırı uzun etki süreli lokal anesteziklerin her koşulda avantaj sağlamayacağı da hatırlanmalıdır.

Sonuçta tüm lokal anestezi uygulamalarda yapılacak blok işleminin iyi bilinmesi ve dikkatli yapılması, büyük volümlerdeki lokal anestezi enjeksiyonlarının yavaş yapılması ve bu sırada lokal anesteziğe bağlı santral sinir sistemi bulgularının olup olmadığının gözlenerek geliştiğinde enjeksiyonun hemen sonlandırılması, hastanın genel durumunun (hipoksi, solunumsal veya metabolik asidozun varlığı gibi) izlenmesi, kullanılan lokal anesteziklerin dozaj ve farmakokinetiğinin iyi bilinmesi komplikasyonsuz lokal anestezi uygulaması için en temel unsurlardır.

**Geliş Tarihi** : 19.04.2007

**Yayına kabul tarihi** : 24.09.2007

**Yazışma adresi** :

Doç.Dr. İ. Serhat KOCAMANOĞLU

Ondokuz Mayıs Üniversitesi

Tıp Fakültesi

Anesteziyoloji Anabilim Dalı

55139 Kurupelit / SAMSUN

Tel. : 0362 312 19 19 / 3297

Faks : 0362 457 60 41

e-posta: serhatk@omu.edu.tr

## KAYNAKLAR

1. Ruetsch YA, Boni T, Borgeat A. From cocaine to ropivacaine: the history of local anesthetic drugs. *Curr Top Med Chem.* 2001; 1: 175-182.
2. Scholz A. Mechanisms of (local) anaesthetics on voltage-gated sodium and other ion channels. *Br J Anaesth.* 2002; 89: 52.
3. Morgan GE, Mikhail MS, Murray MJ. *Clinical Anesthesiology.* 5th ed. New York, Lange Medical Books, 2006; 264-274.

4. Becker DE, Reed KL. Essentials of local anesthetic pharmacology. *Anesth Prog.* 2006; 53: 98-108.
5. Foster RH, Markham A. Levobupivacaine. *Drugs.* 2000; 59: 551-579.
6. Casati A, Santorsola R, Aldegheri G, et.al. Intraoperative epidural anesthesia and postoperative analgesia with levobupivacaine for major orthopedic surgery: a double-blind, randomized comparison of racemic bupivacaine and ropivacaine. *J Clin Anesth.* 2003; 15: 126-131.
7. Camorcia M, Capogna G, Columb MO. Minimum local analgesic doses of ropivacaine, levobupivacaine, and bupivacaine for intrathecal labor analgesia. *Anesthesiology* 2005; 102: 646-650.
8. De Negri P, Ivani G, Tirri T, Del Piano AC. New local anesthetics for pediatric anesthesia. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2005; 18: 289-292.
9. Gristwood RW. Cardiac and CNS toxicity of levobupivacaine: strengths of evidence for advantage over bupivacaine. *Drug Saf.* 2002; 25: 153-163.
10. Mazoit JX, Decaux A, Bouaziz H, Edouard A. Comparative ventricular electrophysiologic effect of racemic bupivacaine, levobupivacaine, and ropivacaine on the isolated rabbit heart. *Anesthesiology.* 2000; 93: 784-792.
11. Groban L, Deal DD, Vernon JC, James RL, Butterworth J. Cardiac resuscitation after incremental overdose with lidocaine, bupivacaine, levobupivacaine, and ropivacaine in anesthetized dogs. *Anesth Analg.* 2001; 92: 37-43.
12. Polley LS, Santos AC. Cardiac arrest following regional anesthesia with ropivacaine: here we go again! *Anesthesiology.* 2003; 99: 1354-1358.
13. Litz RJ, Popp M, Stehr SN, Koch T. Successful resuscitation of a patient with ropivacaine-induced asystole after axillary plexus block using lipid infusion. *Anaesthesia.* 2006; 61: 800-801.
14. Salomaki TE, Laurila PA, Ville J. Successful resuscitation after cardiovascular collapse following accidental intravenous infusion of levobupivacaine during general anesthesia. *Anesthesiology* 2005; 103: 1095-1096.
15. Casati A, Baciarello M. Enantiomeric local anesthetics: Can Ropivacaine and levobupivacaine improve our practice? *Curr Drug Ther.* 2006; 1: 85-89.
16. Holt DV, Viscusi ER, Wordell CJ. Extended-duration agents for perioperative pain management. *Curr Pain Headache Rep.* 2007; 11: 33-37.
17. Yu HY, Li SD, Sun P. Kinetic and dynamic studies of liposomal bupivacaine and bupivacaine solution after subcutaneous injection in rats. *J Pharm Pharmacol.* 2002; 54: 1221-1227.