

ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
TÜRKÇE EĞİTİM, DÖNEM 3 ÖĞRENCİLERİNE VERİLEN
SANTRAL SİNİR SİSTEMİ FARMAKOLOJİSİ DERSİNİN NOTLARI

Prof. Dr. Eyüp S. Akarsu

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı

e-posta: akarsu@medicine.ankara.edu.tr

Genel açıklama: Dersler, Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics (Editörler: Brunton, Hilal-Dandan, Knollmann; 13th edition, Mac Graw-Hill Education, 2018) ders kitabı esas alınarak anlatılmaktadır. Gerektiği yerlerde konuların tarihi bir perspektifle ele değerlendirilmesi için, aynı kitabın eski baskılarından da yararlanılmıştır. Kitabın Türkçe bir tercümesi de bulunmaktadır.

Ankara Tıp Fakültesi mezuniyet öncesi Dönem 3 müfredatı içinde Santral Sinir Sistemi konularına ayrılan ders saatlerinin kısıtlılığı sebebiyle, verilecek bilgilerin daha dar bir kapsamda tutulması gerekmiştir. Kapsam belirlenirken Tıp Eğitiminde Ulusal Çekirdek Program (UÇEP) göz önüne alınarak, ilaç grupları farmakolojik etkileri ve bu etkilerin mekanizmaları bağlamında tartışıldıktan sonra, ilaçlara bağlı istemeyen (yan) etkiler bakımından daha ağırlıklı bir değerlendirme yapılmıştır.

İlaçlar jenerik isimleriyle verilmiştir. Yararlanılan ana kaynağın Amerika Birleşik Devletleri'nde ruhsatlı ilaçları kapsadığı bilindiği için, ilaç grupları tanıtılırken Türkiye piyasasında ruhsatlı ilaç grupları dikkate alınmıştır. Bu amaçla Rx Media Pharma, İnteraktif İlaç Bilgi Kaynağı'nın 2019 sürümü kullanılmıştır. Aynı kaynak, ilaç gruplarının (kapsam kısıtlaması nedeniyle burada değinilemeyen) daha ayrıntılı klinik endikasyonlarını, piyasada var olan farmasötik formlarını, bu formların ticari isimlerini ve dozlamalarını incelemek amacıyla da kullanılabilir.

Eğer varsa, yararlanılan diğer ek kaynaklar ilgili dersin sonunda belirtilmiştir.

13. DERS: LOKAL ANESTEZİKLER

Dersin amacı: Lokal anestezi olarak kullanılan ilaçların farmakolojisi hakkında bilgi vermek .

Giriş: Farmakolojik etkileri bakımından genellikle periferik sinirlerde iletimi bloke ederek lokal anestezi oluşturmak amacıyla kullanılırlar da lokal anestezi, farmakoloji eğitiminde geleneksel olarak Santral Sinir Sistemi (SSS) farmakolojisi konuları arasında ele alınırlar. Bunun birinci nedeni, anestezi oluşturuyor olmalarıdır ve anestezi kavramı SSS farmakolojisi bağlamında ele alınmaktadır. Ayrıca, oluşan anestezi periferik mekanizmalarla ortaya çıkıyor olsa da bloke edilen fizyolojik fonksiyon nöronal iletimdir: Periferik nöronlarda temel olarak ağrı duyusunun ortadan kaldırılmasıyla lokal anlamda bir anestezi cevap oluşmaktadır. Öte yandan, bu ilaçları santral olarak da uygulamak olasıdır. Medulla spinalis içine uygulandıklarında spinal düzeyde bir anestezi oluştururlar ki, genel anestezi riski olmaksızın özellikle pelvis içinde birçok cerrahi operasyonun yapılmasına olanak sağlarlar. Tüm bu gerekçelerle lokal anestezi konusunun işlenmesi için en uygun bölüm SSS farmakolojisidir.

Gündelik tıbbi uygulamalarda lokal anestezi ilaçları sıklıkla kullanılırlar. Ufak tüm cerrahi girişimler veya diş hekimliği uygulamaları lokal anestezi ilaçları sayesinde mümkün olabilir. Yukarıda da belirtildiği gibi bu ilaçların spinal yolla uygulamasıyla özellikle pelvis içinde birçok önemli cerrahi girişimin yapılabilmesi mümkün olur.

LOKAL ANESTEZİK İLAÇLARIN KİMYASAL YAPILARINA GÖRE SINIFLANDIRILMALARI:

Lokal anesteziik ilaçlar temel olarak kimyasal yapılarına göre sınıflandırılarak incelenirler. Kimyasal yapılarında 3 ana grup bulunur. Bunlardan ilki lipofilik olan gruptur. Genelde halkalı bir yapıya sahiptir. Lipofilik gruplar lokal anesteziik ilaçların nöron membranından hücre içine geçmesini sağlarlar. Lokal anesteziikler farmakolojik etkilerinden sorumlu moleküler yapıya hücre içinden ulaşabildikleri için, nöron membranından geçiyor olmaları gerekir.

Kimyasal yapı olarak vurgulanması gereken ikinci grup, iyonize olmalarını sağlayan kimyasal gruplardır. Bu gruplar üzerinden lokal anesteziik bir ajan iyonize veya deiyonize bir halde olur. İyonizasyon durumunu belirleyen en önemli faktör ortamın pH değeridir. Genel olarak bir ilacın iyonize fraksiyonunun artmasıyla hücre membranını geçemeyeceği hatırlanmalıdır. Bu durum lokal anesteziik etki için çok kritik bir öneme sahiptir. Çünkü, hücre (nöron) membranını geçemeyen bir lokal anesteziik ilaç etki edemez.

Kimyasal olarak esas sınıflandırma ise bu iki yapıyı yani, lipofilik olan grupla, iyonizasyona açık grupları bağlayan ara zincirdir ki, bu ara zincirin yapısına göre lokal anesteziik ilaçlar ester veya amid yapıda olan lokal anesteziikler olarak iki ana gruba ayrılırlar.

Ester yapısında olan lokal anesteziik ilaçların bazı farmakolojik özellikleri aşağıdaki tabloda özetlenmiştir.

LOKAL ANESTEZİKLER: Yapı-etki ve potens ilişkisi

ESTER YAPISINDA OLANLAR	POTENS (Prokain: 1)	ETKİ SÜRESİ
Kokain	2	orta
Prokain	1	kısa
Tetrakain	16	uzun
Benzokain	sadece yüzeysel anesteziide kullanılabilir	

Tablo hakkında kısaca bilgi vermek gerekirse; ester yapıda lokal anesteziik olarak enjeksiyon yoluyla kullanılacak seçenek prokaindir. Kısa etkilidir. Daha uzun etkili olan ester yapıda olanlar deri veya mukozaya anesteziisi için kullanılırlar (Örneğin; yanık kremi olarak bilinen kombinasyonların içinde bulunurlar). Ester yapıdaki lokal anesteziikler arasında ilginç bir seçenek kokaindir. Lokal anesteziik olarak kullanılan ilk ilaç olmuştur (gözde lokal anestezi oluşturmak için). Günümüzde çok özel amaçlarla kullanılması gündeme gelebilir (Örneğin, semptomimetik etkisinden yararlanmak üzere çok kanamalı olabilen kulak-burun-boğaz cerrahi girişimlerinde lokal olarak kullanılabilir).

Günümüz klinik uygulamalarında amid yapıda olan lokal anesteziikler sıklıkla kullanılırlar. Amid yapıda olan lokal anesteziiklerin bazı farmakolojik özellikleri aşağıdaki tabloda verilmiştir.

Tabloya ilişkin kısa bir açıklama yapmak gerekirse, ufak cerrahi girişimlerde (ufak kesilere sütür atılması gibi) orta etkili amid yapıda olanlar yeterince uzun ve etkin bir lokal

anestezi sağlarlar. Uzun etkili olanlar medulla spinalis içine enjekte edilmek üzere bir seçenek oluşturular.

LOKAL ANESTEZİKLER: Yapı-etki ve potens ilişkisi / devam

AMİD YAPISINDA OLANLAR	POTENS (Prokain: 1)	ETKİ SÜRESİ
Lidokain (Xylökain)	4	orta
Prilokain	3	orta
Mepivakain	2	orta
Bupivakain	16	uzun
Etidokain	16	uzun

Etki süresi skalası:

kısa: 20 - 45 dk
orta: 60 - 120 dk
uzun: 400 - 450 dk

LOKAL ANESTEZİK İLAÇLARIN FARMAKOLOJİK ETKİ MEKANİZMASI:

Lokal anesteziçiler voltaja bağımlı sodyum kanallarının inhibitördür. Bu kanallar bir nöronda aksiyon potansiyeli oluşmasında çok önemli bir rol oynarlar. Kanalın blokajı sonucunda aksiyon potansiyeli oluşamaz ve nöron iletimi gereken bir uyarıyı (bu kapsamda ağrı duyumsamasını) iletemez hale gelir.

Pratik uygulamalarda lokal anesteziçilerin etkin olarak kullanılabilmesi için bu etki mekanizmasıyla ilgili bazı detayların bilinmesi gereklidir. Voltaja bağımlı sodyum kanalları olasılık olarak üç farklı durumda bulunurlar. İlk durum dinlenme durumudur ki, bu durumda kanal, sodyum iyonunu geçirmeye hazır haldedir. Ancak, membran voltajı kritik bir seviyeye ulaşmadığı için kanaldan henüz sodyum geçmemektedir. Bu durum, kanalın dinlenme durumu olarak da adlandırılır. Membran potansiyeli eşik değere ulaştığında kanal aktif duruma geçer ve sodyum iyonu geçirgenliği artar. Membran potansiyeli sodyum iyonunun denge potansiyeline yaklaştıkça kanalın sodyum iyonu iletkenliği azalır ve kanal inaktif duruma geçmiş olur. Bu durumda kanalın sodyum iyonu geçirgenliği yoktur. Nöronal iletim sırasında kanal bu üç durum arasında sürekli bir geçişgenlik gösterir. Lokal anesteziçiler kanalın inaktif durumuna yüksek afinite gösterirler. İnaktif kanala bağlandıklarında, kanalın inaktif durumda kalmasına sebep olurlar. Dolayısıyla bu bilgidan pratik olarak çıkarabileceğimiz sonuç şudur: Yüksek frekansta aktivite gösteren periferik sinirlerde lokal anesteziçiler etki daha kolay ortaya çıkacaktır; çünkü bu tür nöronal yapılarda sodyum kanalının inaktif durumda bulunma olasılığı daha yüksektir.

Bilinmesi gereken diğer önemli bir nokta, lokal anesteziçiler sodyum kanallarının inaktif duruma nasıl etkileşebildiğidir. Bu ilaçlar kanalın hücre içi tarafında bulunan moleküler bir komponentine afinite gösterirler. Dolayısıyla etki edebilmeleri için, mutlaka nöron membranından geçmeleri gerekir. Kimyasal yapılarında bulunan lipofilik gruplar sebebiyle normal koşullarda membran geçişlerinde bir sorun olmaz. Ancak, enjekte edildikleri biyolojik ortamın pH değeri düştükte iyonize olan grupları aracılığıyla yüklü hale

gelecekleri için membran geçişleri (dolayısıyla lokal anestezi etkinlikleri) azalır. Lokal anestezi zayıf bazik özellikte maddelerdir ve pKa değerleri 8.0-9.0 arasındadır. Bu değerler, bir ilacın %50 oranında iyonize olduğu ortamın pH değerini gösterdiği hatırlanırsa, fizyolojik pH'da zaten %50 oranında iyonize oldukları anlaşılacaktır. Eğer, biyolojik ortamın pH değeri azalırsa (örneğin; dokuda inflamasyon varsa, pH değeri 5.0 civarında olacaktır), uygulanan lokal anestezi ilacın daha yüksek bir oranda iyonizasyona uğraması beklenir ve bu durumda lokal anestezi etkinlik azalır. Bu bilginin pratik sonucu, inflamasyonun bir alana uygulandıklarında etkin bir lokal anestezi sağlanamayacağı gerçektir. Böyle bir durumda öncelikle, inflamasyonun başka bir yolla giderilmesi, ardından lokal anestezi uygulanması gerekir.

LOKAL ANESTEZİK İLAÇLARIN FARMAKOKİNETİK ÖZELLİKLERİ:

Lokal olarak uygulandıklarında, ester yapıda olanlar lokal nonspesifik plazma esteraz aktivitesine bağlı olarak metabolize olurlar. Ancak amid yapısında olanların abzorbe olarak karaciğerde metabolize edilmesi gerekir. Kan dolaşımına abzorbe olmaları halinde lokal anestezi ilaçların uyarılabilir (*excitable*) tüm dokularda uyarılabilirliği bloke edebileceği akılda tutulmalıdır. Çünkü tüm uyarılabilir dokularda (kalp, beyin dokusu gibi) uyarılabilirlik aksiyon potansiyeli oluşumuna ve dolayısıyla sodyum kanalının aktivasyonuna bağlıdır. Lokal anestezi etkisiyle bu kanalların inaktif durumda kalması, sözü edilen dokuların fonksiyonu bağlamında ciddi toksisiteye işaret eder.

Lokal anestezi ilaçların uygulandıkları yerlerden emilimlerini etkileyebilecek üç faktörün altını çizmek gerekir. Bunlardan ilki dozdur. Lokal anestezi ilaçlar ne kadar yüksek dozda uygulanırlarsa, o kadar yüksek oranda abzorbe olurlar. İkinci faktör, uygulanan alanın vaskülaritesidir. Yüksek oranda kanlanan dokulara uygulandıklarında abzorbe olan oran da artacaktır. Üçüncü faktör ise lokal anestezi ilacın sempatomimetik bir ajanla kombine olup olmadığıdır. Sempatomimetik olarak genellikle adrenalin kullanılmaktadır. Adrenalinle veya başka bir sempatomimetikle kombine edilmiş lokal anestezi ilaçlar daha yüksek dozda uygulanabilirler. Ancak, bu durumda kombine edilen sempatomimetik'e bağlı olabilecek yan etkileri de göz önüne almak gerekir.

Lokal anestezi ilaç uygulamasının temel amacı, ağrı duyumsamasının lokal olarak ortadan kaldırılmak istenmesidir. Ancak, lokal anestezi etkiyle sadece ağrı duyusunu ileten periferik sinir liflerinin bloke edilemeyeceği, uyarı ileten her türlü sinir lifinin lokal anestezi etkiyle bloke edileceği vurgulanmalıdır. Sinir lifine ait anatomik veya fizyolojik özellikler bu duyarlılık üzerine belirleyicidir.

Periferik sinir liflerinin bazı özellikleri ve bu özelliklere bağlı olarak lokal anestezi ilaçlara karşı olan duyarlılıkları aşağıdaki tabloda özetlenmiştir. Tablodaki bilgilerle pratik olarak ulaşılabilecek bazı sonuçları özetlemek gerekirse; lokal anestezi etkiye en duyarlı olan sinir liflerinin, ağrı duyusunu taşıyan lifler olduğu hemen belirtilmelidir. Çünkü bu liflerin çapı küçüktür, miyelinizasyonu yoktur. Sempatik sinir liflerinin de benzer duyarlılıkta olduğu görülmektedir. Öte yandan, bu tabloda gösterilmeyen bir diğer önemli faktör, sinir lifinin, periferik sinir paketi içindeki lokalizasyonudur. Anatomik bir varyasyon olarak eğer bir motor sinir lifi periferik sinir paketi içinde lokal anestezi bir ilaçla daha önce temas edebilir durumda lokalize olmuşsa, lokal anestezi ilaçlara duyarlılığı daha az bile olsa öncelikle etkilenen ve ilgili alanda duyusal bir anestezi öncesi, motor fonksiyon bozuklukları ortaya çıkabilecektir. Bir örnek vermek gerekirse, diş hekimleri bir dişe dolgu yaptıktan sonra birkaç saat süreyle bir şey yenmemesi gerektiğini salık verirler. İlk planda bu, dişe yapılan girişimle ilgili olarak algılanır. Oysa esas gerekçe, uygulanan lokal anestezi nedeniyle yanak kaslarının etkin bir şekilde çalışmaması, etkin olmayan bir çiğneme hareketine bağlı olarak (ağrı duyumsamasının olmamasının tabloya eklenmesiyle) yanak mukozasının çiğneme olasılığının yüksek olmasıdır. Bu noktada, lokal anestezi etkinin geri dönüşü olan (*reversible*) bir etki olduğunu hatırlamak gerekir. Birkaç saat içinde tüm fonksiyon

geri dönecektir..

PERİFERİK SİNİR LİFLERİNİN BAZI ÖZELLİKLERİ VE LOKAL ANESTEZİK İLAÇLARA KARŞI DUYARLILIKLARI					
SİNİR LİFİ	ANATOMİK LOKALİZASYON	MYELİNİZASYON	ÇAP (mikron)	FONKSİYON	DUYARLILIK
A LİFLERİ					
A alfa	kas ve eklemlerin afferentleri ve efferentleri	+	6 - 22	motor propiosepsiyon	+
A gama	kas içiğinin efferentleri	+	3 - 6	kas tonusu	++
A delta	duysal kökler ve afferent periferik sinirler	+	1 - 4	ağrı, sıcaklık dokunma	+++
B LİFLERİ					
	sempatik preganglionik	+	< 3	vazomotor visseromotor	++++
C LİFLERİ					
sempatik	postganglionik	--	0,3 - 1,3	visseromotor	++++
dorsal kök	duysal ve afferent periferik sinirler	--	0,4 - 1,2	ağrı, sıcaklık, dokunma	++++

LOKAL ANESTEZİ ŞEKİLLERİ:

1- **Yüzeysel anestezi** (topikal blok): Sadece deri veya mukozalarda anestezi oluşturmaktır. Derinlemesine bir anestezi oluşmaz ve böyle bir uygulamayla deri veya mukozada lokal cerrahi girişim yapılamaz. Endoskopik bir uygulama öncesinde, orofarinksin duyarısızlaştırılması amacıyla yapılabilecek mukozal lokal anestezi, yüzeysel anesteziye bir örnektir.

2- **İnfiltrasyon anestezisi**: Enjeksiyon yoluyla lokal anestezi oluşturulmak istenen bölgeye lokal anestetik ilacın uygulanmasıdır. Örneğin; bir cilt kesisinin iki dudağına da lokal anestetik madde enjekte edilmesiyle alanın sütür atılmasına hazır hale getirilmesi gibi.

3- **Sinir blokajı**: Belirli bir sinirin anatomik projeksiyonuna uygun olarak lokal anestetik maddenin enjekte edilmesiyle, o sinirin fonksiyonunun geçici olarak bloke edilmesidir.

A) Periferik blok şeklinde uygulanabilir. Brakial pleksus bloğu, paravertebral blok, maksillar blok, mandibular blok periferik blokaj örnekleridir.

B) Santral blok: Lokal anestetik ilacın medulla spinalisin çeşitli katmanları arasında uygulanmasıyla elde edilir:

- Epidural / kaudal anestezi,
- Spinal / intratekal anestezi, santral blok örnekleridir.

LOKAL ANESTEZİK İLAÇLARIN UYGULAMASIYLA İLGİLİ BAZI PRATİK BİLGİLER:

Lokal anestetik prepratlarının ne kadar aktif madde içerdikleri % olarak ifade edilir. Örneğin; Lidokain % 1'lik solüsyon halinde bulunur. Yüzdeler ifade eder, aksi bir açıklama yoksa, hacim içinde ağırlık (*weight in volum; w/v*) anlamındadır. Bu durumda %1'lik Lidokain solüsyonu, 100 ml volümde 1 g madde (Lidokain) olduğu anlamına gelir. Uygulama

sırasında bir lokal anesteziik maddenin uygulanabilecek maksimal dozu göz önüne alınmalıdır. Maksimal uygulanabilecek doz, örneğın Lidokain için 4,5 mg/kg'dır.

Şimdi şöyle bir uygulama örneğı verelim: Bir cilt kesisine dikiş atabilmek için 20 kg ağırlığındaki bir çocuğa 3 ml % 2'lik Lidokain çözeltisi uygulamış olalım. Toksik dozun ne kadar uzağındayız?

100 ml Lidokain solüsyonunda 2 g (yani 2000 mg) Lidokain vardır.

O halde 1 ml % 2'lik Lidokain çözeltisinde 20 mg Lidokain olacaktır. Eğer 3 ml uygulandıysa 60 mg Lidokain verilmiş demektir. Yirmi kg ağırlığında bir çocuk için uygulanabilecek maksimal Lidokain dozu yaklaşık 300 mg olduğı için, toksik dozun yirmide birine ulaşmış olduğumuz söylenebilir.

Lokal anesteziik ilaçlara sempatomimetik (örneğin; adrenalin) ilavesi de oran olarak ifade edilir. Genellikle adrenalin ilavesi: 1/200000 oranındadır ve bu oran % 0,0005'e karşılık gelir. Yukarıda açıklanan yüzdelerik durum üzerinden hesaplama yapıldığında böyle bir solüsyonun, 5 mikrogram/ml adrenalin içerdiği sonucuna varılabilir.

LOKAL ANESTEZİK İLAÇLARIN TOKSİK ETKİLERİ:

Lokal olarak kullanılmalarına karşın, enjekte edildikleri bölgeden abzorbe olup sistemik dolaşıma yeterince yüksek konsantrasyonlarda geçerlerse ciddi toksik etkiler oluşturma potansiyeline sahip ilaçlardır. Özellikle, beyine geçerlerse nöronal eksitabiliteyi ciddi olarak değıştirerek ölümcül sonuçlara sebep olabilirler. Benzer olarak, kardiyovasküler sistem üzerinde toksik etkileriyle ciddi ritm bozuklukları oluşturabilirler. Prilokainle hematolojik yan etkiler görülebilir. Prilokainin 10 mg/kg'dan daha yüksek bir dozda uygulanmasıyla methemoglobulinemi oluşur ve bireyde siyanoz tablosu ortaya çıkabilir. Acil girişim gerektirecek bir durumdur. Diğer bir yan etki, akut alerjik reaksiyonların gelişmesidir. Prokainle daha sıklıkla görülür.