

MSS İLAÇLARI **(BASKILAYANLAR, ANESTEZİKLER)**

Prof.Dr. Emine BAYDAN

Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi
Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalı

A. SSS UYARANLAR

Analeptikler

B. SSS BASKILAYANLAR

Anestezikler

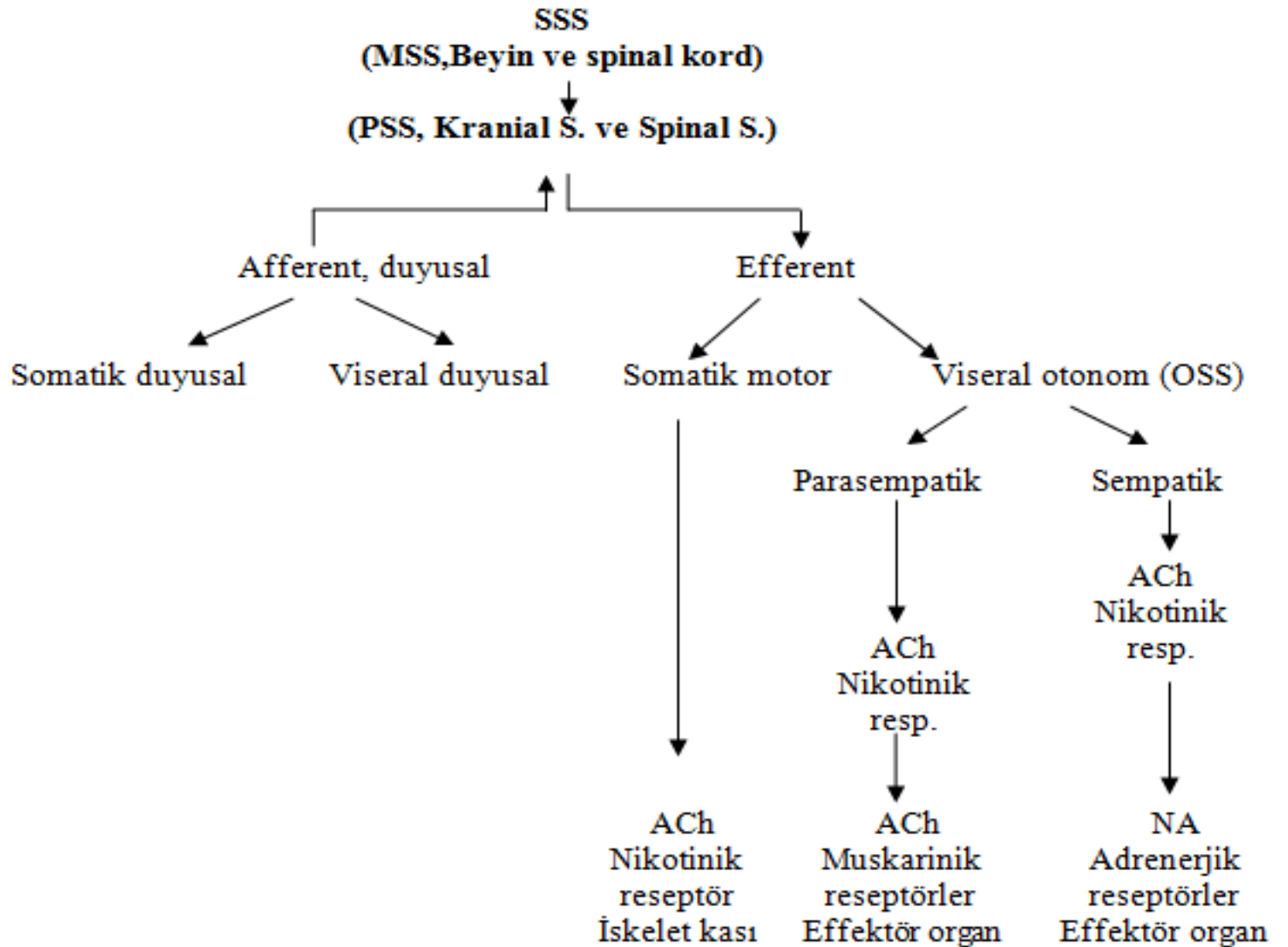
Yatıştırıcı ve Uyku İlaçları

Çırpınma Önleyici İlaçlar

Nöroleptik/Trankilizanlar

Antiepileptikler

Analjezikler



Şekil 1. Sinir sistemi nöron ve nöromediatörleri şeması

Sinaptik geçiş

Sinapslar, sinir sistemi hucreslerinin birbirlerine (Bir nöronun aksonu ile diğer nöronun ya gövdesi veya dentritlerinin bir tanesinin karşılaştığı) ve kaslar veya bezler gibi nöronal olmayan hücrelere sinyal gönderdiği özelleşmiş kavşaklardır. Bilginin sinaps yoluyla iletildiği sürece sinaptik iletim denir.

Sinaptik bölgede presinaptik memebbran, postsinaptik membran (sinirin efektör organlara değim halinde olduğu yer; iskelet kası, düz kas salgı bezi gibi) ve sinaptik aralık bulunur. Sinaptik aralık 100-500 Angstrom genişliğindedir.

Reseptör çeşitleri

Adrenerjik

α_1 , α_2 , β_1 , β_2 , D1...D5

Kolinerjik

Nikotinik (Nikotinik reseptörler, hem sempatik hem de parasempatik sinir sistemlerinin postganglionik bağlantılarını aktive eder. Nikotinik reseptörler nöromüsküler kavşakta da ve adrenal medullanın kromaffin hücrelerinde de bulunur)

ve

Muskarinik (M1...M5; Muskarinik alt tipler M1 ve M4 birincil olarak beyinde bulunur, M3 ve M4 akciğer, gastrointestinal sistem ve glandüler dokuda bulunur ve M2 reseptörleri kalp dokusunda bulunur.)

Nörohumoral ileti

Sinapslarda ve nöroeffektör bölgelerde impuls iletimi nörotransmitterler aracılığı ile sağlanır. Tüm preganglioner; otonom sinir uçlarından, adrenal medulladaki preganglioner otonom sinir uçlarından, ter bezleri ve iskelet kaslarının vazodilatör kan damarlarını inerve eden tüm postganglioner sempatik sinir uçlarından nörotransmitter olarak asetilkolin salgılanır. İskelet kaslarındaki nöromusküler kavşakta da sinir uçlarından asetilkolin salgılanır. Otonom ganglionlarda, adrenal medullada ve iskelet kaslarında ortaya çıkan etkiler nikotinik etki olarak adlandırılır. Postganglioner sinir sonların salgılanan asetilkolin vb'nin etkisi ise muskarinik olarak adlandırılır.

Birinci ve ikinci nöronlar arasındaki ganglionik sinapslarda kimyasal transmitter olarak asetilkoli görev yaparken, sempatik ikinci nöronun kavşağında iletimi sağlayan nöromediatör norepinefrin (noradrenalin)'dir. Katekolaminler arasında santral nörotransmitter olarak görev yapanların en önemlileri dopamin, norepinefrin ve epinefrindir. Dopamin inhibitör bir nörotransmitter olarak görev yapar. Dopamin noksanlığında kolinerjik etkinlerin baskın gelmesiyle parkinson hastalığı gelişir.

Birer aminoasit olan GABA ve Glisin santral sinir sisteminde inhibitör nörotransmitter olarak görev yapar.

ANESTEZİKLER (genel)

ANESTEZİKLER

Anestezi, vücudun bir kısmında veya tamamında duyu kaybıyla sonuçlanan geçici bir olaydır. Anestezi bir veya birkaç ilacın kombinasyonu (sinir doku etkinliğini periferik olarak engelleyerek-lokal veya bölgesel) ya da sentral (anestezikler) etkiyle yapılabilir.

Genel anestezikler hayvanlarda bilinç kaybı, hiporefleks, analjezi ve iskelet kas dokusunda gevşemeyi sağlar. İdeal bir genel anestezik bunların tümünü oluşturur. Ancak, her zaman bu sağlanamadığından ilaç kombinasyonu yapılır.

Genel anestezinin dönemleri

1. dönem: Ağrı kesilmesi ve istemli hareket dönemidir
2. dönem: İstemsiz hareketler dönemi; bilinç ve istemli hareketler kaybolmaya başlar.
3. dönem: Cerrahi anestezi dönemi; bilinç, ağrı, nöromusküler refleksler kaybolmuş, kas gevşemesi olmuştur. Bu dönemde kas gevşeticiler kullanıldıysa anestezinin derinliğini reflekslerle kontrol ederek anlamak zordur. Bunun yerine ışık refleksinden yararlanılabilir. Ancak, atropin kullanıldıysa bu da cevap vermez.
4. dönem: Bulber felç dönemi; medulladaki solunum ve kardiyovasküler merkezlerin felce uğraması ile ortaya çıkan dönemdir. Müdahale edilmezse ölüm görülür.

1. İNHALASYON ANESTEZİKLERİ

Öncelikli etki yerleri beyin ve spinal kord'dur. Anesteziğin konsantrasyonu SSS'de belli bir düzeye ulaştığında analjezi ve bilinçsizlik oluşur.

Anesteziğin solunan konsantrasyonu veya alveoler ventilasyon alveoldeki parsiyal basıncı artıracaktır. İlaç alveolden kana diffüze olur ve dolaşıma karışır. Anestezik molekülleri yüksek basınç bölgesinden düşük basınçlı bölgeye doğru hareket eder. Alveollerden anesteziğin uzaklaştırılmasına anesteziğin kandaki çözünürlüğü (kan:gaz oranı sabitesi), kalp gücü ve akciğerlere giren venöz kan ile alveoller arasındaki parsiyal basınç etki eder. Minimum alveoler konsantrasyon (MAC), standart bir ağrı uyaranlı hastaların %50'sinde cevap oluşturan (ağrıyı kesen) anesteziğin alveoler konsantrasyonudur. MAC anesteziğin gücünü ölçmek için kullanılır. Bazı anesteziklerin MAC değerleri Tablo 2'de gösterilmiştir.

Tablo 2. Bazı anesteziğin MAC değeri

Anesteziğin	Köpek (%)	Kedi (%)	At (%)
İsofluran	1.28	1.28	1.28
	1.30	1.50	1.31
	1.31	1.61	1.43
	1.39-1.50	1.90	1.44
		2.21	1.64
Sevofluran	2.10	2.58	2.31
	2.36	3.07	2.84
		3.41	
Desfluran	7.2	9.79	7.02
	7.68-8.19	10.27	8.06
	10.3		
Azot oksid	188	255	205
	222		
	297		

Kaynak: Hsu, 2008

Tablo 3. Lipitte çözünürlüğün azalan sırasıyla anestezipler

İnhalasyon anesteziği	Yağ/Gaz dağılım sabitesi	Potens sıralaması	(Güç)	Kan/Gaz sabitesi
İzofluran	91.0	1		1.46
Sevofluran	47.0	2		0.68
Desfluran	18.7	3		0.42
Azot oksit	1.4	4		0.47

Kaynak: Hsu, 2008

Eğer bir anesteziğin yağlarda çözünümlü fazla ise MAC değeri düşük ve potansi daha yüksektir. Kan:gaz dağılım sabitesi yönünden ise, bu sabitesi büyük olan anestezi ilaç kanla daha fazla taşınacağından alveoler parsial basınca ulaşması daha uzun olacaktır.

Halotan

Güçlü bir genel solunum anesteziğidir. Renksiz, yanıcı olmayan, karakteristik kokulu bir maddedir.

MAC (%) değeri köpekte 0.76, kedide 0.82, atta 0.88, insanda %0.75'tir. Analjezik etkisi belirgin değildir. Bu nedenle analjeziklerle kombine edilir. Buna karşılık, merkezi ve periferik etkiyle iskelet kaslarında gevşeme yapar. Halotanla anesteziye bronşlar genişler. Uterus düz kasını gevşetir. Arteriyel kan basıncında doza bağımlı düşme olur. Kan damarlarının genişlemesi sonucu cilt kan akımı (insanda) artabilir. Kalp kas kontraktilitesi baskılanabilir. Beyin kan akımı ve beyin-omurilik sıvı basıncı artar.

Halotan akciğerlerden hızla emilir. İlacın yaklaşık %12'si karaciğerde trifloroasetik asite, klor ve brom radikallerine metabolize edilir. Bunlar idrar yoluyla atılır. İlacın büyük kısmı ise akciğerlerle atılır. Halotan süte geçer.

Halotanın, malignant hipertermili hastalarda ve karaciğer harabiyeti olanlarda kullanımı sakıncalıdır. Karaciğer fonksiyonlarını baskılayabilir ve karaciğer nekrozuna neden olabilir.

İzofluran

Halojenli metil etil eter genel inhalasyon anesteziğidir. Renksiz, yanıcı olmayan, dayanıklı sıvıdır. Eter kokuludur.

İzofluran köpek, kedi, kuş ve atlarda yaygın kullanılır. Kafa içi basıncı artma eğilimi gösteren hastalarda seçilecek doğru anesteziktir.

İzofluran, alveollerden hızla emilir. Hızlıca SSS ve plasentaya geçer. İlacın büyük miktarı akciğerler yoluyla atılır. Çok azı metabolize olur (%0.17). Düşük kan: gaz dağılım sabitesine sahip olduğundan anesteziye giriş ve çıkış hızlıdır. MAC (%) değeri, köpek için 1.5; kedi için 1.2; at için 1.31; insan için 1.2'dir. Asit-baz dengesi, sıcaklık, yaş, hastalıklar vb. bu değerleri değiştirebilir. Organ toksisitesi yoktur. Bu nedenle karaciğer ve böbrek hastası hayvanlarda kullanımı düşünülebilir. Ancak, geçmişinde malignant hipertermisi olan hastalarda kullanımı sakıncalıdır. Kar:zarar ilişkisi gözönüne alınarak kullanılmalıdır.

İzofluran kardiyovaskular fonksiyonları baskılayabilir. Vurum hacmindeki azalma ve damar direncindeki azalmadan dolayı doza bağımlı arteriyel kan basıncı azalır (hipotansiyon).

İzofluranla anestezide, halotan ve metoksiflurana göre myokardiyal depresyon ve katekolaminlere hassasiyet daha azdır. Ancak, bunlara göre fiyatı daha pahalıdır.

Halotanla olana göre atlar anesteziden daha kolay geri döner. Fakat, anestezikle oluşan myopatiye daha duyarlı hale gelirler.

Fötotoksik olabileceğine dair kayıtlar vardır. İlaç doza bağımlı olarak solunum baskılanması, bulantı, kusma, ileus gibi istenmeyen etkilere neden olabilir. Seyrek olarak aritmi kaydedilmiştir.

Atrakurium gibi depolarize olmayan kas gevşetici ilaçların etkisini potansiyalize eder. Nöromusküler blokaja neden olabileceğinden aminoglikozidler, sistemik linkozamidler, halojenli anesteziklerle dikkatli kullanılmalıdır.

Dozlar;

Köpek ve kedi- %5 indüksiyon, %1.5-2.5 ile devam.

Fare, rat, gerbil, hamster, kobay, çinçilla-Geri solumasız sistemle %2-3 indüksiyon için, %0.25-2 devam

Desfluran

Yeni bir inhalasyon anesteziiktir. İnsanlarda kullanılır. Veteriner hekimlikte kullanımı sınırlıdır. Kimyasal yapı olarak izoflurana benzer. O'nun florlu şeklidir. Anesteziye giriş ve çıkış hızlıdır. Diğer anesteziiklere göre potensi düşüktür. İnsanlardaki biyotransformasyonu çok düşüktür (%0.02). Kardiyovasküler etkileri izoflurana benzer.

Sevofluran

Köpeklerde kullanım için uygundur.

Kimyasal olarak poliflorlu metil izopropil eterdir. Pek çok karbondioksit adsorbanlar (kireç kaymağı gibi) tarafından indirgenir. ***Meydana gelen alkali bileşimin (penta floroisopropenil florometil eter; A bileşimi) ratlarda nefrotoksik etkili olduğu gösterilmiştir.*** Ancak, köpeklerde nefrotoksik etki kaydedilmemiştir.

Sevofluranla da anesteziye giriş ve çıkış hızlıdır. Öncelikle solunum yoluyla atılır. Fakat, %2-5 gibi küçük bir miktarı karaciğerde flor iyonuna ve hekzafloroisopropanol-HFIP metabolize edilir. Bu da glukuronik asitle konjuge edilerek böbreklerden hızla atılır.

Kalp-damar üzerindeki etkileri İzoflurana benzerdir. Karaciğer ve böbrek kan akımını azaltır. Ventilasyon doza bağımlı olarak baskılanır.

Malignant hipertermi görülebilir

Azot protoksit (N₂O, güldürücü gaz)

Azot protoksit, kokusuz, yanıcı ve patlayıcı olmayan, hoş kokulu bir gazdır. Daima oksijenle birlikte kullanılır (%80 azot protoksit+%20 oksijen). Zayıf bir anesteziktir. Kas gevşetici etkisi de zayıftır. Azot protoksitin çözünürlüğü düşük olduğundan anesteziye giriş ve çıkış hızlıdır. Gazın uygulamasına bağlı olarak kandan alveollere gazın hızlıca geçmesi neticesinde alveollerin diğer komponentleri (oksijen gibi) gazda dilüe olur. Bu durum diffüze hipoksiye yol açar. Bunu önlemek için bütün hastalara 5 dk %100 oksijen uygulanmalı, sonra azot oksid kesilmelidir.

Kalp kası fonksiyonlarını doğrudan deprese edici etkisi minimaldir. Kalp kasını adrenaline karşı hassaslaştırmaz. Kapillar kanamayı artırmayan, beyin kan akımını en az artıran bir anesteziiktir. Karaciğer ve böbrekler üzerinde etkili değildir. Gebelerde plasentayı geçer. Aborta neden olabilir. Sezeryenle doğumdan sonra hipoksemi gelişebilir. Azot protoksitin potensi düşük olduğundan tek başına hayvanlarda cerrahi anestezi sağlayamaz. Enfluran veya halotanla birlikte kullanılması belirgin bir anestezi sağlar. Azot protoksit, metiyonin sentezini sağlayan enzimi baskılar. Bu enzim, Vit B₁₂ için de önemlidir. Kronik azot oksit maruziyetine bağlı olarak Vit B₁₂'ye bağımlı enzimlerin aktivitesinde baskılanma ve pernisiyöz anemi ve nörolojik disfonksiyonlar kaydedilmiştir.

Keza, pek çok protein ve DNA sentezinde metiyonin vericisidir. Metiyonin sentezinin baskılanması, hücre bölünmesini baskılar. Böylece, anemi ve lökopeni meydana gelir

Azot protoksit, izofluran gibi diğer anesteziplerin dozunu azaltmak için %50-66 oranında kullanılır. Böylece güçlü anesteziğin kardiyopulmoner etkisi önlenir. MAC değeri insanlarda %105.2'dir. Erişkin at ve sığırlarda hipoksemi oluşturma etkisiyle ender kullanılır. Azot protoksitin kandaki çözünürlüğü, tek azota göre 35 kez daha fazladır. Oda havası %79 azot olduğundan azot oksit vücutta birikir ve gazla dolu yüzeylerin oluşmasına sebep olur. Bu da pnömotoraks ya da bağırsak hareketlerinin blokajına yol açar. Atılması ağırlıklı olarak solunum yoluyla olur.

2. KATI ANESTEZİKLER (Enjektabl)

2.1. Barbitüratlar ve Barbitürik asit türevleri

Barbitürik asit, üre ve malonik asitin bileşimidir. Barbitürik asitin kendisinin SSS üzerinde depresan etkisi yoktur. Yapısındaki değişikliklerle yağda eriyebilirliği artırıldığında, etkinin başlaması hızlanır, etki süresi kısalır ve hipnotik gücü artar. Barbitüratlar sodyumlu tuzları şeklinde üretilir. Barbitürat tuzlarının sudaki çözeltileri çok alkalidir (pH 10-11.5).

Diğer bilgiler hipnotiklerde verildi



2.2. Sikloheksilaminler

Bu ilaçlar, analjezi ve süperfizyal (yüzeysel) uyku ile karakterize olan dissosiyatif anestezi oluştururlar.

Somatik analjezi iyi, fakat visseral analjezi zayıftır. Keza kas gevşemesi de zayıftır. Hayvanlar kataleptiktir (Katılık ve uzuvların parsiyal uzanımı ile karakterize durum). Sikloheksilaminler doğrudan kardiyovasküler sistemi baskırlar Ancak, sağlıklı hayvanlarda sempatik tonusu artırarak doğrudan etkiyi maskeleyerek kardiyovasküler fonksiyonlarda uyarı görülür. Solunumu deprese ederler. Serebral kan akışı ve kafa içi basınç artar. Pupiller dilate olur. Gebelerde hızla plasentayı geçerler ve fötus etkilenir.

2.2.1. Ketaminin kedilerde kullanımı FDA tarafından uygun görülmüştür. Ancak pek çok türde de ketaminle güvenli anestezi yapılabilir. Ketamin asetilkolinin polisinaptik ve l-glutamatın spinal corddaki etkisini baskırlar. N-metil-D-aspartat reseptör kompleksinin yarışmalı olmayan antagonistidir.

Ketamin sitokrom P450 enzimi ile karaciğerde metabolize edilir. Norketamin gibi bazı metabolitleri anestezik etkiye sahiptir. Kedilerde ketamin daha çok değişmeden idrarla atılır. Kedi, buzağı ve atlardaki yarı ömrü 1-1.5 saattir.

Ketamin kedi, köpek, küçük ruminantlar ve domuzlara **iv, im** uygulanır. Erişkin at ve sığırlarda **sadece iv** uygulanır. Hayvanlara ketamin genellikle bir trankilizerle (asepromazin, ksilazin, diazepam gibi) uygulanır. Ksilazin ve guafenesinin kas gevşetici etkileri vardır. Atlara sıklıkla bunlardan birisiyle beraber kullanılır. Köpek ve kedilerde nöbetleri önlemek ve kas gevşemesi sağlamak için diazepam, midazolam veya ksilazinle birlikte kullanılır. **Ksilazinle ketamin birlikte** kalp hızını ve kalp gücünü azaltır. Fakat, arteriyel kan basıncı, sistemik damar direnci ve kalp kası oksijen tüketimi artar. Kardiyovasküler etkilerinden dolayı sadece sağlıklı hastalarda kullanılmalıdır.

Yan etki olarak at ve köpeklerde ketamine bağlı nöbetler yaygındır. Kedilerde bol salya, larenks ve farenks reflekslerinin varlığı söz konusudur. Ketaminden önce veya beraber antikolinergik ilaçların kullanımı salyayı önler. ***Oftalmik merhemlerle korunmazsa korneada kuruma ve ülser meydana gelebilir.*** Ekstraoküler kas tonundaki artışa bağlı olarak intraoküler basınç artar. Bu nedenle ***kornea hasarında ve ülserinde kullanımından kaçınılmalıdır.*** Beyin kan akımını ve oksijen tüketimini artırır. İntrakranial ve serebral spinal sıvı basıncı artar. ***Bu nedenle intrakranial hipertansiyonda (kafa travması veya intrakranial tümör) kullanımdan kaçınılmalıdır.***

2.2.2. Telazol

Tiletamin (bir sikloheksilamin) ve **zolezepamin** (bir benzodiazepin trankilizer) eşit miktarlarını kapsar. Köpek ve kedilerde kısa süreli anestezi için kullanılır. Vahşi kediler veya müdahalesi zor köpeklerde oldukça yararlıdır. İm, sc veya iv uygulanır. ***Enjeksiyon hacmi küçüktür ve hızlı etki gelişir.*** Egzotik hayvanlar ve diğer pek çok hayvanda kullanılır. Atlarda ksilazin ve butorfanol uygulamasını takiben kısa süreli anestezi için kullanılır. Domuzlarda ketamin ve ksilazin birlikte kullanılır. Küçük ruminantlarda da tek veya ksilazinle birlikte kullanılır.

İstenmeyen etki olarak köpeklerde taşikardiye, hayvanlarda kas kasılmasına bağlı hipertemiye, uyanışta kas tremorlarına neden olabilir. Sikloheksaminler göz içi basıncı artırdığından korneal ülserli hastalarda kullanımı sakıncalıdır. Keza kafa travmalı hastalarda da kullanımı sakıncalıdır.

2.2.3. Propofol

Bir süstitüe izopropilfenoldür. Kısa etkili enjektabl hipnotik maddedir. Bu ilaç %1'lik olacak şekilde %10 soya yağı, %1.2 yumurta lesitini ve %2.25 gliserol kapsayacak şekilde emülsiyeye edilir. Etkisi tam anlaşılammış olmakla birlikte propofol GABA_A reseptörlerini aktive ederek anesteziyi oluşturduğu bildirilmektedir. Etkinin başlaması hızlı ve indüksiyon yumuşaktır. Köpeklerde tekrarlanan dozlar birikmez. Proteinlere yüksek oranda bağlanır. Tek iv enjeksiyonu takiben anestezinin süresi çok kısadır (2-10 dk). Çünkü karaciğerde glukuronil sentaz tarafından hızla metabolize edilir. Ancak kedilerde uzun süreli infüzyon veya ardışık günlerde yapılan enjeksiyonlar tolere edilemeyebilir. Dolaşım kanındaki propofolün uzaklaştırılmasında akciğerler de metabolizmaya katılabilir ve iyidir. Plazma yarılanma ömrü 1-2 saattir.

Doz:

Köpeklere 5-6 mg/kg iv (premedikasyonsuz)

Kedilere asepromazinli (0.05-1 mg/kg im), butorfanol gibi bir analjezikli veya analjeziksiz (0.2-0.4 mg/kg im) ve propofol 4-6 mg/kg iv.

2.2.4. Etomidat

Bir sedatif hipnotiktir. Çok kısa etkilidir. GABA'ya benzer etkiye sahiptir. Emniyet marjı geniştir. Karaciğerde hızla metabolize olur ve birikmez. Plazma yarı ömrü 3 saattir. Solunum ve kardiyovaskuler fonksiyonları çok az baskılar. Septisemili hastalarda sebebi bilinmemekle birlikte mortalite artabilir.

ANESTEZİKLER (Lokal/Yerel)

Lokal anestezikler duyuşal ve motor sinir iletimini bloke ederek, bilinç kaybı oluşturmaksızın vücutun bir alanı veya bölümünde ağrı uyarana karşı sinir impuls iletimini bloke eder. Bu maddeler bilinç kaybına neden olmaz.

Lokal anestezikler topikal, enjeksiyonla uygulanabilir; Doku içine enjeksiyonda, periferel sinir sonlarının civarındaki dokular anestezi olabilir (infiltrasyon anestezi).

Dokuları desensitize etmek için büyük sinirlerin çevresine uygulama yapılabilir, epidural veya subarahnoid olarak uygulanabilir (vücutun bilateral olarak büyük bir bölümü etkilenir).

Lokal anesteziğe çeşitli sinir liflerinin duyarlılığı sinirin çeşidine ve ilacın lipidlerdeki çözünürlüğüne bağıdır.

Etki mekanizması: Lokal anestezikler sodyum kanallarında sodyum akımını önleyerek, aksiyon potansiyelinin yükselme hızını ve depolarizasyon hızını azaltarak, bir etkinin yayılımını bloke ederler.

Lokal anestezikler yapı olarak, bir hidrofilik amino grubu ve bunun bağlandığı lipofilik aromatik yapıdan oluşur. Amino grubu ile aromatik yapı arasındaki bağ, ester grubu ise ilaç plazma psödokolinesterazı tarafından metabolize edilir. Eğer aradaki bağ amid grubu oluşturuyorsa hidroliz karaciğerde gerçekleşir. Amid bağı lokal anesteziklerin biyotransformasyonu karaciğerde glukuronik asitle konjugasyona bağımlı olduğundan ve kedilerde de bu bulunmadığından, diğer türlere göre bu tip anesteziğe daha duyarlı olabilirler.

Lokal anestezikler zayıf bazlardır. Bu nedenle suda genellikle az çözünürler. Yaygın olarak kullanılanları suda çözünen HCL tuzları (asidik) şeklinde hazırlanır (Tablo 1).

Tablo 1. Lokal anesteziyelerin özellikleri

İlaç	Lipid çözünürlük	pKa (İlacın ayrışma sabiti)	Rölatif potens	Etki süresi
Ester bağı prokain	1	8.9	1	Kısa
Amid bağı lidokain	3.7	7.86	2	Orta
Mepivakain	1.3	7.7	2	Orta
Bupivakain	34	8.1	8	Uzun

Kaynak: Hsu, 2008

Doku pH'sında, maddenin pK_a 'sına bağlı olarak, ilaç ya yüksüz amin ya da pozitif yüklü bir amonyum katyonu şeklinde bulunur. Yüksüz amin form lipofilik olduğundan doğrudan sinir hücrelerine girer. Katyonik form ise bir membran-reseptör kompleksi aracılığıyla etkisini gösterir.

Lokal anesteziğe epinefrin katılması epinefrinin damar daraltıcı ve emilmeyi geciktirici etkisiyle lokal anesteziğin etki süresini uzatır. Lokal anesteziğlerde amino ve aromatik yapı arasındaki bağ ve amino grubu ne kadar uzunsa lokal anesteziğin gücü ve toksisitesi o kadar fazladır

Lokal anesteziklerin kullanılma alanı

a. Anestezik olarak kullanım

1. Göz, burun ve larenksin muköz membranlarını duyarsızlaştırmak için topikal olarak kullanılabilir. Kedilerde lidokain endotrakeal entübasyon oluşturmak için yaygın kullanılır. Proparokain korneayı duyarsızlaştırmak için kullanılır. Lidokain (%2.5) ve prilokain (%2.5) bütünlüğü bozulmamış deriye uygulanabilir. 45-60 dk sonra ağrısız dama içi enjeksiyon için deri hazırdır. Lidokain (%5) transdermal yollarla deriyi duyarsızlaştırmaz ya da normal motor fonksiyonlarla interfere olur. Fakat, dermal ağrıyı (enzisyon) kontrol etmek için anormal fonksiyonlu Na⁺ kanallarını bloke ederek lokal analjezi meydana getirebilir.

2. İnfiltratif anestezi: Bu amaçla limitli kullanılırlar (yırtığı dikmek gibi).

3. Daha büyük alanı duyarsızlaştırmak için periferel sinir bloğu: Bir sığırın lapartomisi için açıklık çukurluğunun (Paralumbra fossa) duyarsızlaştırılması amacıyla paravertebral sinir bloğu yapılır.

4. Epidural enjeksiyon: Kaudal abdominal, pelvis veya perineal cerrahide spinal cord veya cauda equina (sinirlerin atkuyruğu durumu)nın duyarsızlaştırılması için kullanılır.

5. Nörolitik anestezi: Nörolitik etkili etil alkol hayvanlarda uzun süreli sinir blokajı için kullanılmıştır. Sinir fonksiyonlarının kaybı 1 yıl kadar uzun süreli olabilmektedir (rejenere olması bu kadarlık bir süre alır).

Lokal anesteziklerin istenmeyen etkiler

Lokal anesteziklerin istenmeyen etkileri, genellikle kana yüksek miktarda karışımlarında görülür. SSS'nin etkilenmesi sonucu şiddetli nöbetler görülür. Ardından solunum yetmezliği, myokarda kinidin benzeri etki görülür. Ayrıca, lidokaine allerjik etki de gelişebilir.

Başlıca lokal anesteziikler

1. Lidokain (Lignokain HCl)

Amid yapılı güçlü bir lokal anesteziik ve antiaritmik maddedir. Sınıf IB (membranları stabilize eden) antidisritmik maddedir. Beyaz, kokusuz, hafif acı lezzetli, kristal bir tozdur. Erime noktası 74-79 C ve pKa 7.86'dır. Alkol ve suda iyi çözünür. Genel enjeksiyonluklarının pH'sı 5-7'dir. %5 dekstroзда pH 3.5-6'dır. 15-30 C'de saklanır. Dondurulmaz. Çoğu parenteral çözeltiyle geçimlidir. Ancak, dopamin, epinefrin, isoproteronol, ampisilin, sefazolin sodyum, fenitoin sodyum gibi bazı ilaçlarla geçimli değildir/olamayabilir.

Lidokain, yüksek ilk geçiş etkisinden dolayı ağızdan etkili değildir. Parenteral verildikten sonra hızla emilir. Damar içi bollerin etkisi 2 dk içinde başlar. Etki süresi 10-20 dk'dır. Eğer sabit bir infüzyonla verilirse, etki süresi 1 saate ulaşabilir. Kas içi enjeksiyonları köpeklerde 1.5 saatlik etki oluşturur. Enjeksiyondan sonra ilaç hızla yüksek derecede kanlanan organlara (karaciğer, böbrek, akciğer, kalp gibi) ve vücudun diğer kesimlerine gider. Yağ dokuya ilgisi yüksektir. Özellikle alfa1-asid glikoprotein olmak üzere, plazma proteinlerine bağlanır. Süte geçer.

Lidokain karaciğerde karma fonksiyonlu oksidazlarca metabolize edilir. Lidokainle anestezi hızlı başlar, lokal irritasyon azdır, prokaine göre daha güçlü ve etki süresi uzundur. Klinik olarak lokal anestetik olarak kullanılmakla birlikte, iv verildiğinde veya enjekte edildiğinde premature ventriküler kasılmaları kontrol eder. Belirtilen nedenle antiaritmik olarak da kullanılır. Atlarda lidokainin iv infüzyonu, tam etki mekanizması bilinmemekle birlikte bağırsak hareketlerinde artışa yol açar. Bu etkinin muhtemelen antiinflamatuvar, analjezik etkiyle ya da afferent sensörlerde uyarı geçişini baskılayarak sempatik inhibitör refleksi değiştirerek yaptığı düşünülmektedir. Bu nedenle, postoperatif ağrının kontrolü ve bağırsak hareketlerini artırmak için de kullanılır. Lidokain epinefrinli veya epinefrinsiz uygulanabilir. Lidokainin bir lipid peroksidasyon ve reaktif oksijen türlerinin (ROS) avcısı olduğu da kaydedilmiştir.

İstenmeyen etkileri, plazma konsantrasyonları eşik değerin üzerine çıktığında meydana gelebilir. Diğer toksik etkiler anestezinin kendi özellikleriyle ilgilidir. Örneğin bupivakain düşük plazma yoğunluklarında lidokainden daha toksiktir. İlk görülecek bulgu iskelet kası seğirmeleridir. Tonik-klonik kasılmalar ardından görülür. Yüksek dozlar kardiyovasküler bozukluklara neden olabilir. Bu durum kedilerde lidokainin düşük dozunda bile görülebilir (karaciğerde glukuronik asit olmadığından). Böyle bir durumda PR ve QRS aralığı uzar, bu da impuls iletimini yavaşlatır. Hipotansiyon ve kalp kası kasılma gücünde azalma (negatif inotropik etki) görülür.

Prilokain ve benzokain kedi ve tavşanlarda metemoglobinemiye neden olabilir. Lokal anesteziklerin enjeksiyonuna bağlı doku hasarı seyrekdir. Fakat, nörotoksisite ve miyotoksisite meydana gelebilir.