



**T.C.**  
**ERCİYES ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI**

**LEVOBUPİVAKAİN, BUPİVAKAİN ve ROPİVAKAİN'İN**  
**MİYOTOKSİK ETKİLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Şükran NERGİZ EFESÖY**

**KAYSERİ – 2009**



**T.C.**  
**ERCİYES ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI**

**LEVOBUPİVAKAİN, BUPİVAKAİN ve ROPİVAKAİN'İN**  
**MİYOTOKSİK ETKİLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Şükran NERGİZ EFESÖY**

**Danışman**

**Doç. Dr. Karamehmet YILDIZ**

**KAYSERİ – 2009**

## TEŞEKKÜR

Tıpta Uzmanlık Eğitimim süresince, bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, mesleğimi kazanmamda emeği geçen, başta Anabilim Dalı BaŐkanımız Prof. Dr. Adem Boyacı olmak üzere tüm hocalarıma,

Tez çalıŐmalarım sırasında, bilgi ve deneyimlerini paylaŐtığım, fikirleriyle bana her zaman yol gÖsteren, destekleyen, motive eden, yardımlarını esirgemeyen tez danıŐmanım, değerli hocam Doç. Dr. Karamehmet Yıldız'a,

Asistanlık eğitimim ve tez çalıŐmalarım süresince yardımlaŐtığım çalışma arkadaşlarıma ve bana her zaman destek ve yardımcı olan sevgili eŐim Yasin Efesoy'a teşekkür ederim.

# İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR .....	I
KISALTMALAR.....	III
TABLO LİSTESİ.....	IV
ŞEKİL ve RESİM LİSTESİ .....	V
ÖZET .....	VI
ABSTRACT .....	VIII
<b>1. GİRİŞ VE AMAÇ .....</b>	<b>1</b>
<b>2.GENEL BİLGİLER.....</b>	<b>2</b>
2.1. KAS DOKUSU.....	2
2.1.1. İskelet Kası .....	3
2.1.1.1. Miyofibriller.....	4
2.1.1.2. Çizgili Kasın Kasılma Mekanizması.....	5
2.1.1.3. Sarkoplazmik Retikulum .....	6
2.1.1.4. Sarkoplazmadaki Diğer Yapılar .....	6
2.1.1.5. Enerji Üretim Sistemi .....	7
2.1.1.6. Çizgili Kasta Rejenerasyon.....	7
<b>2.2. LOKAL ANESTEZİKLER .....</b>	<b>8</b>
2.2.1. Lokal Anesteziklerin Etki Mekanizmaları.....	8
2.2.2. Lokal Anesteziklerin Kimyasal Yapıları ve Sınıflandırılması .....	9
2.2.3. Lokal Anesteziklerin Farmakokinetik Özellikleri.....	10
2.2.4. Lokal Anesteziklerin Spesifik Yan Etkileri.....	11
2.2.5. Lokal Anesteziklere Bağlı İskelet Kas Dokusundaki Histopatolojik Değişiklikler	13
2.2.6. Bupivakain (Marcaine).....	15
2.2.7. Ropivakain (Naropin).....	17
2.2.8. Levobupivakain (Chirocaine®) .....	19
<b>3. MATERYAL ve METOD.....</b>	<b>22</b>
<b>4. BULGULAR.....</b>	<b>25</b>
<b>5. TARTIŞMA.....</b>	<b>34</b>
<b>6. SONUÇLAR.....</b>	<b>44</b>
<b>7. KAYNAKLAR .....</b>	<b>45</b>
KABUL ONAY .....	52

## KISALTMALAR

<b>Ca<sup>++</sup></b>	: Kalsiyum
<b>Cm</b>	: Minimum Anestezik Konsantrasyon
<b>EMG</b>	: Elektromyografi
<b>G</b>	: Gauge
<b>im</b>	: İntramüsküler
<b>iv</b>	: İntravenöz
<b>KVS</b>	: Kardiyovasküler Sistem
<b>MRG</b>	: Magnetik Resonans Görüntüleme
<b>Na<sup>+</sup></b>	: Sodyum
<b>PABA</b>	: Paraaminobenzoik asit
<b>PTP</b>	: Permeabilite Geçiş Poru
<b>RyR</b>	: Ryanodin Reseptörü
<b>SF</b>	: Serum Fizyolojik
<b>SR</b>	: Sarkoplazmik Retikulum
<b>SSS</b>	: Santral Sinir Sistemi
<b>TNS</b>	: “ <i>Transient Neurologic Symptoms</i> ”
<b>µl</b>	: Mikrolitre
<b>EMLA</b>	: “ <i>eutectic mixture of lidocaine and prilocaine</i> ”

## TABLO LİSTESİ

<b>Tablo 1.</b> Bazı lokal anesteziğin fizikokimyasal özellikleri.....	10
<b>Tablo 2.</b> Benoit-Yagiela-Ferrell Hasar Skorlama Sistemi.....	24
<b>Tablo 3.</b> Grupların 2., 10. ve 20. günlerde kas hasar skorları.....	32
<b>Tablo 4.</b> Grupların “ Kruskal – Wallis “ sonuçları.....	32
<b>Tablo 5.</b> Grupların “ Mann Whitney –u Test ” sonuçları .....	33

## ŞEKİL ve RESİM LİSTESİ

<b>Şekil 1.</b> Lokal anesteziğin yapıları.....	9
<b>Şekil 2.</b> Bupivakain.....	15
<b>Şekil 3.</b> Ropivakain.....	17
<b>Şekil 4.</b> Levobupivakain .....	19
<b>Resim 1.</b> Ratların enjeksiyon yapılan kaslarının disseke edilmesi .....	23
<b>Resim 2.</b> %0.9 normal salin enjeksiyonundan 2 gün sonra alınan iskelet kası örneğinin ışık mikroskopunda görünümü .....	25
<b>Resim 3.</b> % 0.5 bupivakain enjeksiyonundan 2 gün sonra alınan iskelet kası örneğinin ışık mikroskopunda görünümü.....	26
<b>Resim 4.</b> % 0.5 levobupivakain enjeksiyonundan 2 gün sonra alınan iskelet kası örneğinin ışık mikroskopunda görünümü.....	27
<b>Resim 5.</b> % 0.5 ropivakain enjeksiyonundan 2 gün sonra alınan iskelet kası örneğinin ışık mikroskopik görünümü .....	27
<b>Resim 6.</b> % 0.5 bupivakain enjeksiyonundan 10 gün sonra alınan iskelet kası örneğinin ışık mikroskopunda görünümü.....	28
<b>Resim 7.</b> % 0.5 levobupivakain enjeksiyonundan 10 gün sonra alınan iskelet kası örneğinin ışık mikroskopunda görünümü.....	29
<b>Resim 8.</b> % 0.5 ropivakain enjeksiyonundan 10 gün sonra alınan iskelet kası örneğinin ışık mikroskopunda görünümü.....	29
<b>Resim 9.</b> % 0.5 bupivakain enjeksiyonundan 20 gün sonra alınan iskelet kası örneğinin ışık mikroskopunda görünümü .....	30
<b>Resim 10.</b> % 0.5 levobupivakain enjeksiyonundan 20 gün sonra alınan iskelet kası örneğinin ışık mikroskopunda görünümü .....	31
<b>Resim 11.</b> % 0.5 ropivakain enjeksiyonundan 20 gün sonra alınan iskelet kası örneğinin ışık mikroskopunda görünümü .....	31

**LEVOBUPİVAKAİN, BUPİVAKAİN ve ROPİVAKAİN'İN MİYOTOKSİK  
ETKİLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI  
ÖZET**

**Amaç:** Bu çalışmada, ratlarda tek doz intramüsküler enjeksiyon sonrası eşit konsantrasyonda uygulanan levobupivakain, bupivakain ve ropivakainin miyotoksik etkilerini histopatolojik olarak karşılaştırmayı amaçladık.

**Materyal ve Metod:** Çalışma Wistar-Albino türü, dişi cins 120 rat üzerinde gerçekleştirildi. Deney hayvanları, her biri 30 rattan oluşan 4 gruba ayrıldı. Ratların sağ flexor digitorum süperficialis kasına, 27 gauge iğne kullanılarak 100 µl, çalışma grubuna uygun olarak % 0.5 bupivakain, % 0.5 levobupivakain, % 0.5 ropivakain ve %0.9 normal salin intramüsküler uygulandı. Enjeksiyondan sonraki 2., 10. ve 20. günlerde her bir gruptan 10 rat ketamin anestezisi altında servikal dislokasyon uygulanarak sakrifiye edildi. Sakrifiye edilen ratların enjeksiyon yapılan kasları diseke edilerek ayrıldı ve histopatolojik inceleme için hazırlandı. Kesitler hemotoksilen-eozin ile boyanarak ışık mikroskobu altında incelendi ve “Benoit, Yagiela ve Ferrell” skorlama sistemi kullanılarak kas hasarı skorlandı.

**Bulgular:** Grup B, Grup L ve Grup R de enjeksiyondan sonraki 2. ve 10. günlerde gözlenen kas hasarı, Grup SF de gözlenen kas hasarından anlamlı derecede fazlaydı. Enjeksiyondan sonraki 2. günde, SF grubu dışındaki gruplardan alınan kas örneklerinde, kas fibrilleri arasında yaygın inflamasyonun hakim olduğu ve hücrelerin nekroza uğradığı gözlemlendi. Dejenerasyona uğrayan kas lifleri yanında rejenerasyonun başladığını gösteren miyosit öncülleri (satellit hücreler) gözlemlendi. Grup B, Grup L ve Grup R’de kas hasarı kalitatif olarak aynı özellikteydi. Kantitatif olarak kas hasarı Grup B’de en fazla [Hasar Skoru = 3.0 (2.0-3.0)] , Grup R’de Grup B’den daha az [Hasar Skoru = 2.0 (2.0-3.0)] ve Grup L’de en az [Hasar Skoru = 1.0 (1.0-2.0)] olarak saptandı.

Enjeksiyondan sonraki 10. günde alınan kas örneklerinde, kas fibrillerinde rejenerasyonun hâkim olduğu ve sınırlı sayıda alanda inflamasyonun sebat ettiği

gözlendi. Onuncu günde alınan kas örneklerinde, kas hasarı skorları yönünden Grup B, Grup R ve Grup L arasında istatistiksel fark gözlenmedi.

Enjeksiyondan sonraki 20. günde alınan doku örneklerinde, her üç grupta da (B, L ve R) rejenerasyonun tamamlandığı ve histolojik olarak kas dokusunun normale döndüğü gözlendi [Hasar Skoru = 0.0 (0.0-0.00)]. Dolayısıyla gruplar arasında istatistiksel fark gözlenmedi.

**Sonuç:** Levobupivakainin miyotoksik etkilerinin kalitatif olarak, daha önce araştırılmış olan bupivakain ve ropivakain ile benzer özellikler taşıdığı gözlendi. Ratlarda tek doz im enjeksiyon sonrası % 0.5 levobupivakainin, % 0.5 bupivakain ve % 0.5 ropivakaininden daha az miyotoksik olduğu saptandı. Tek doz intramüsküler enjeksiyondan sonra bu lokal anesteziğe bağlı gelişen miyonekrozun, 20. günde tam olarak rejenere olduğu gözlendi.

**Anahtar Kelimeler:** Lokal anesteziğe, miyotoksisite, levobupivakain, bupivakain, ropivakain.

## COMPARISON OF MYOTOXIC EFFECTS OF LEVOBUPIVACAINE, BUPIVACAINE AND ROPIVACAINE'S

### ABSTRACT

**Aim:** In this study, we aimed to compare the myotoxic effects of levobupivacaine, bupivacaine and ropivacaine histopathologically, in equipotent concentrations after single dosage injection in rats.

**Materials and Methods:** This study was conducted on 120 female Wistar-Albino rats. Rats were allocated to four groups and each group included 30 rats. By using 27 gauge needle, appropriate for the groups, 100 µl bupivacaine % 0.5, levobupivacaine % 0.5, ropivacaine % 0.5 and saline were injected intramuscularly in the right flexor digitorum superficialis muscle of rats. 2, 10 and 20 days after the intramuscular injections, 10 rats from each group were sacrificed under ketamine anaesthesia and submitted for histological examination. Samples were examined under light microscope after stained by haematoxylin-eosin method and scored based on damage severity on an ordered scale, according to the '*Benoit, Yagiela and Ferrell*' scoring system.

**Results:** 2 and 10 days after the injection, the muscle damage in Group B, group L and group R were significantly more than group SF. We obtained common inflammation and cell necrobiosis between muscle fibers in all groups except SF group. We observed myocyte precursor, called 'satellite cells', that shows regeneration, near the degenerated muscle fibers. Muscle damage in Group B, Group L and Group R was similar qualitatively. Muscle damage in Group B was maximal [damage score: 3.0(2.0-3.0)], in Group R the damage was lesser than Group B [damage score: 2.0(2.0-3.0)] and minimal in Group L [damage score: 1.0(1.0-2.0)].

In muscle samples, taken in 10 days after the injection, we observed dominant regeneration on the muscle fibers and limited inflammation areas. In muscle samples taken 10 days after the injections, there were no statistically significant differences in muscle damage scores between Group B, Group R and Group L.

In muscle samples taken after 20 days of the injections, we observed regeneration has been completed and muscle mass has become histologically normal for each three groups (B, L and R), [ damage score: 0.0 (0.0-0.0) ]. Consequently, there was no statistically differences between the groups.

**Conclusion:** We found that, levobupivacaine's myotoxic effects are qualitatively similar with bupivacaine and ropivacaine which were investigated previously. We observed that, levobupivacaine % 0.5 is less myotoxic than bupivacaine % 0.5 and ropivacaine % 0.5 after single dosage intramuscular injection in rats. Myonecrosis developing after single intramuscular injection of local anaesthetics, was completely regenerated in 20 day after the injection.

**Key Words:** Local anaesthetics, myotoxicity, levobupivacaine, bupivacaine, ropivacaine.

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Lokal anestezi miyotoksitesine bağlı olarak gelişen klinik sorunlar son yıllarda giderek artan sayıda rapor edilmektedir (1-4). Lokal anesteziklerin im (intramüsküler) olarak uygulanması, ilaca ve doza bağlı olarak, çizgili kas dokusunda miyonekroza kadar ilerleyen hasara neden olur (1,5,6). Uzun etkili ve etki potansı yüksek bir lokal anestezi olan bupivakain, klinik kullanımda en fazla tercih edilen ajandır. Bupivakain aynı zamanda, nörotoksik, kardiyotoksik ve miyotoksik etki potansiyeli en yüksek olan lokal anestezi ajandır (5-9). Ropivakain, bupivakainden daha az kardiyotoksik olduğu ve bupivakainden daha düşük miyotoksik etki potansiyeline sahip olduğu bilinen amid yapılı lokal anestezi ajandır (7-9). Levobupivakain, bupivakainin pür S(-) enantiomeridir ve rasemik bupivakainin kardiyotoksik etkilerinin daha çok R(+) enantiomeri ile ilgili olduğunun gösterilmesi sonucunda, daha az kardiyotoksik bir ajan elde etmek amacıyla geliştirilmiştir (7,8,10). Ülkemizde yeni kullanıma giren levobupivakainin miyotoksik özellikleri ile ilgili bir araştırma henüz yayınlanmamıştır.

Bu çalışmada, miyotoksik etkileri yönünden rasemik bupivakain (bupivakain), ropivakain ve levobupivakainin karşılaştırılması amaçlanmaktadır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. KAS DOKUSU

Kas dokusu, sitoplazmasında kasılan ve gevşeyebilen proteinler içeren farklılaşmış hücrelerden meydana gelmiştir. Bu proteinlerin biyolojik yapısı, bir bütün olarak vücutta belli başlı organlarda hareketi sağlayacak hücresel kasılma için gerekli olan güçleri oluşturmaktadır. Kas dokusu hücrelerinin sitoplazmalarında yer alan ve kasılıp gevşeyebilen protein ipliklerine '*miyoflamanlar*' adı verilir. Kas dokusunun hücreleri genellikle ince uzun şekillidir. Bu yüzden kas lifi ya da kas teli olarak adlandırılmaktadır. Kas lifleri demetler halinde bir araya gelmişlerdir. Aralarında ince bölmeler halinde gevşek bağ dokusu yer alır. Kas lifleri görevlerinden dolayı zengin bir kan akışına ihtiyaç duyarlar. Kas liflerini çevreleyen bağ dokusu, zengin kapiller ağına sahip olmasının yanı sıra kas liflerini hem birbirine bağlar, hemde kasılma ve gevşeyebilme için gerekli olan ortamı hazırlar. İnsanda görev ve yapısal özelliklere bağlı olarak üç tip kas dokusu vardır. Bunlar düz kas, kalp kası ve iskelet kasıdır (11-15).

Kas dokusu için bazı özel terimler kullanılmaktadır. Kas hücrelerini kesintisiz olarak çevreleyen birim zara "*sarkolemma*", kas hücrelerinin mitokondriyonuna "*sarkozom*" ve kas hücrelerinin stoplazmasına "*sarkoplazma*" denir. Kas hücrelerinin endoplazmik retikulumuna ise "*sarkoplazmik retikulum*" (SR) adı verilir (12,14).

### 2.1.1. İskelet Kası

İskelet kası hücreleri, oldukça uzun (30 santimetrenin üzerinde) silindirik, çok çekirdekli hücrelerdir. 10-100 milimetre çapındaki demetleri oluşturan kas liflerinden meydana gelmiştir (11,12).

Her bir kas lifi kesintisiz olarak sarkolemma ile çevrilidir. Oval biçimli olan çekirdekler genellikle periferde hemen sarkolemmanın altında yer alırlar. Bu şekildeki karakteristik çekirdek yerleşimi iskelet kasını, çekirdekleri merkezi olarak yerleşmiş olan kalp ve düz kastan ayırmakta kolaylık sağlamaktadır. Işık mikroskobu altındaki iskelet kası hücreleri boyuna ve enine çizgilenme gösterirler. Boyuna çizgilenme kas hücresi sarkoplazması içinde uzunlamasına, birbirine paralel ve boylu boyunca uzanan miyofibrillerin varlığından ileri gelir. Enine çizgilenme ise yan yana duran miyofibrillerin uzunlukları boyunca farklı yapı ve ışık kırıcılıktaki silindir biçimli segmentlerin aynı hizada dizilmeleriyle ortaya çıkar (11-13).

Sarkoplazma kas hücresinin bütün organel ve inklüzyonlarının içinde yer aldığı sıvı kısımdır. Sarkoplazmada kas proteinlerinin %20 kadarı erimiş olarak bulunur. Sarkoplazma ışık mikroskobunda kas hücresinin sarkolemmaya yakın bölgelerinde homojen ve daha az yoğun bir öz madde (matriks) olarak gözlenir. Sarkoplazmada organel ve inklüzyonların yanı sıra myoalbumin, myoglobin ve myojen gibi kasılabilme özelliği bulunmayan proteinler de yer alır. Myoglobin pigmenti kas lifine rengini verir (11-14).

Miyofibriller 1-2 mikrometre çapında longitudinal ve paralel seyreden silindirik yapılardır. Bu yapılar kas lifinin enine kesitinde noktalar halinde görülür. Gruplar halinde görülen bu noktacıklara "*cohnheim alanları*" denir. Organeller miyofibrillerin arasında ve nükleusa yakın olarak bulunur. Mitokondrion çok sayıdadır ve sarkoplazma içine dağılmıştır. Sarkoplazmik retikulum kas lifi içinde çok özelleşmiş bir yapı gösterir ve miyofibriller arasında dağılmıştır (11-14,16).

Kırmızı kas hücresinde sarkoplazma oranı fazladır. Çekirdekler çok sayıdadır ve sarkolemmadan uzak dururlar. Miyofibriller daha az ve gevşektir. Sarkoplazmada bol lipid inklüzyonları bulunur. Yavaş kasılıp gevşer, ancak devamlı ve güçlü aktiviteye sahiptirler, kolay tetanize olurlar. Koyu kırmızı rengi sağlayan yüksek oranda kırmızı

pigment (miyoglobin ve mitokondriyal sitokromlar) içerirler. Memelilerin ekstremitelerinde yer alan kaslar bu tiptedir (11).

### **2.1.1.1. Miyofibriller**

Sarkoplazma içinde hücrenin uzun eksenine paralel dizilim gösteren protein iplikleridir. Bu şekildeki dizilimleri kasın uzunlamasına çizgili görünmesini sağlar. Miyofibriller, miyoflaman adı verilen küçük birimlerden meydana gelmişlerdir. Miyoflamanlar, miyofibrillerin uzun eksenine ve birbirlerine paralel olarak düzenlenmişlerdir. Ayrıca her miyofibril ince ve kalın olmak üzere iki tip miyofilamandan oluşmaktadır (11,12,14,17).

Işık mikroskopunda gözleendiği gibi hemotoksilen–eozin ile boyanan kesitlerde bir kas hücresinde birbirini izleyen açık ve koyu boyalı enine bantlar seçilir. Koyu ve kuvvetli boyanan anizotrop band ışığı çift kırar, ışık kırıcılıkları her yönde eşit değildir ve A bandı olarak adlandırılır. Açık ve zayıf boyanan izotrop band ışığı tek kırar ve ışık kırıcılıkları her yönde eşittir ve I bandı olarak adlandırılır. A ve I bandları daha ince disklere sahiptirler. I bandının ortasındaki koyu çizgi Z çizgisidir. A bandının ortasındaki ise daha soluk renkli H diski ve ortasındaki koyu bir M çizgisi bulunur. Miyofibril boyunca art arda iki Z çizgisi arasındaki parçaya sarkomer adı verilir. Bir tam A bandı ile iki yarım I bandından meydana gelir. Çizgili kasta kasılma birimi olan sarkomer, kasılmanın en küçük yapı birimidir. Sarkomer içine kasılıp gevşeme yeteneğindeki iki farklı flamanlar grubu yerleşmiş olarak bulunur. Kasılma anındaki fibriller daha kalın, sarkomer ise kısadır. İki Z çizgisi arasındaki mesafe kasılma arttıkça kısalmır, I bandları daralır, Z çizgileri A bandına yaklaşır (11,12,14,16,18). I bandı yalnız ince aktin filamanlarından oluşurken, A bandı hem aktin hem de miyozin filamanlarından oluşur. Çizgili kas filamanları dört ana protein içerir; bunlar aktin, tropomyozin, troponin ve miyozindir. İlk üçü ince filamanları oluştururken, miyozin kalın filamanı yapar. Aktin ve miyozin filamanları çizgili kasın toplam proteininin % 55' ini oluşturur (11-13).

### 2.1.1.2. Çizgili Kasın Kasılma Mekanizması

Miyofilaman demetlerinde kasılıp gevşeme, hücre organellerinin sıkı ve eş zamanlı desteği ile oluşur. Kasılma birimi olan sarkomer boyca kısalırken, ince aktin filamanları, kalın miyozin filamanlarının aralarında sarkomerin orta bölgesine doğru kayarlar. Böylece A bandının kalınlığı değişmezken I bantları daralır. Aktin ve miyozin filamanlarının uzunluğu değişmemekte, birbirine göre olan pozisyonları değişmektedir (11).

Kasılmanın başlamasında triad sistemi görevlidir. Aktinin yer değiştirmesindeki mekanizma kısaca aşağıdaki gibidir (12,14).

1. Kasın uyarılması ile sarkoplazmik retikulumdaki  $Ca^{++}$  sarkoplazmaya boşalır.
2. Troponin C' nin  $Ca^{++}$  ile bağlanması ince filamanda konfigürasyon değişimine yol açar, tropomyozinin aşağı doğru kaymasıyla myozin ile birleşerek aktin yüzeyi serbestleştirir. Myozin başı ile aktinin serbest yüzeyi birleşir.
3. Başların bir yönde eğilmeleri, ince filamanların birbirine ters yönde çekilmesine neden olur.
4. Kalsiyum yeniden sarkoplazmik retikuluma geri döner.  $Ca^{++}$  ortamdan ayrılınca tropomyozin-troponin ile aktin ilişkisi başlangıç durumuna döner, yani tropomyozin aktinin myozin ile bağlanma yerini bloke eder. Kasılma durur, bunu gevşeme izler.
5. Dinlenme halinde ise sarkomerler kısmen üst üste binmiş kalın ve ince filamanlardan oluşmaktadır. Dinlenme durumundaki kasta myozin ile aktin bağlantı kuramaz.

Miyozin başının aktine bağlanması ve ayrılmasını yeni bağlanma ve ayrılmalar izledikçe aktin filamanları içeri doğru kayar. Böylece her defasında aktin bir sonraki başa tutunmaktadır (11-14).

Kas kasılması için gerekli olan enerji mitokondrionlar tarafından sağlanmaktadır. Miyozinin baş kısmında bulunan ATPaz enzimi ile ATP'nin parçalanması sonunda enerji açığa çıkar. ATP nin hidrolizi için  $Ca^{++}$  gereklidir. Eğer

ortamda hiç ATP yoksa kas kasılmış durumda kalır. Yani aktin miyozin kompleksi stabil hale gelir. Bu nedenle ölümden sonra kaslarda “*rigor mortis*” denen kas sertliği (ölüm katılığı) oluşur (11-14).

### 2.1.1.3. Sarkoplazmik Retikulum

Sarkoplazmik retikulum miyofibriller arasında belirli bir düzende yerleşmiş olan endoplazmik retikulumdur. Sarkoplazmik retikulum hızlı kasılma ve gevşeme için gerekli olan  $Ca^{++}$  akışını düzenler. Ribozomlarla ilişkisi olmayan agranüler tipteki bu sarkoplazmik retikulum, miyofibriller etrafında ağ şeklinde tübüler bir sistem oluşturur. Sarkoplazmik retikulum tubulusları miyofibrilin boyuna (longitudinal) ve enine (transvers) olmak üzere iki farklı şekilde yerleşir.

*Longitudinal sarkoplazmik retikulum:* Genellikle miyofibrillerin uzun eksenine paralel olarak A bandı seviyesinde yayılan tubuluslardan oluşur.

*Transvers sarkoplazmik retikulum:* Z çizgileri hizasında miyofibrillerin uzun eksenine dik olarak düzenlenmiş tubuluslardır (12,14).

### 2.1.1.4. Sarkoplazmadaki Diğer Yapılar

- a) **Mitokondrion (Sarkozom):** Sarkolemanın hemen altında, nükleusa yakın olarak çok sayıda bulunurlar. Ayrıca miyofibriller arasında dağınık olarak yer alırlar. Kasılma için gerekli olan enerjiyi sağlayan ATP için kaynak oluştururlar.
- b) **Glikojen:** Kaba granüller şeklinde sarkoplazmada dağınık olarak bulunur. Kas kasılması sırasında hareketi sağlayacak enerjiyi depolamaya yardımcı olurlar.
- c) **Granüllü Endoplazmik Retikulum ve Ribozom:** Olgun kas hücrelerinde düşük seviyede protein sentezine sahiptirler. Bu nedenle az sayıda granüler endoplazmik retikulum ve ribozomlara sahiptirler.
- d) **Lipid:** Sarkoplazmada değişik miktarlarda bulunabilir.

- e) **Miyoglobin:** Kasın rengini veren pigmenttir. Hemoglobin gibi oksijen bağlar ve bir oksijen deposudur. Kasın oksijene olan ihtiyacı artınca oksijeni serbestleştirir (11-14).

#### **2.1.1.5. Enerji Üretim Sistemi**

İskelet kası hücreleri, mekanik çalışmadan sonra oluşan devamlı kasılmalara yüksek derecede uyum gösterirler. Gerekli enerjinin çoğu, her ikisinde enerjiden zengin fosfat bileşikleri olan fosfokreatin ve ATP formunda depolanır. Kimyasal enerji aynı zamanda kas ağırlığının yaklaşık % 0.5-1' ini oluşturan glikojen depolarında mevcuttur. Kas dokusu fosfokreatin ve ATP şeklinde depolanan enerjiyi glikoz ve yağ asitlerini yakarak üretir. Dinlenme ya da kasılmadan sonraki toparlanma durumunda kaslardaki asıl substrat yağ asitleridir. Yağ asitleri mitokondriyal matrikse yerleşmiş olan  $\beta$ -oksidasyon enzimleri tarafından yıkılırlar. Asetatın sitrik asit döngüsü yoluyla okside olmasıyla ATP şeklinde depolanan enerji ortaya çıkar (11).

#### **2.1.1.6. Çizgili Kasta Rejenerasyon**

İskelet kaslarının genel olarak yüzeysel yerleşimli olmalarından dolayı gerek dış ortamdan gelen bir darbe ya da yaralanma gerekse cerrahi işlemler sırasında değişik uygulamalara bağlı olarak ortaya çıkan iskemi sonucu kas dokusunda iltihabi reaksiyon veya fibriler dejenerasyonla ilişkili hasarlar sıklıkla meydana gelmektedir. Travmanın ardından hasarlı fibrillerin ortadan kaldırılması ve yeni fibrillerin şekillenmesi beklenen bir sonuçtur (12,14).

Çizgili kas dokusunda değişik şekillerde meydana gelen dejenerasyon olayı sonucunda, rejenerasyon olayı kas hücrelerinde mitoz bölünme ile olmaz. Rejenerasyon kaynağının çizgili kas hücrelerine yakın komşuluktaki satellit hücreler olduğu kabul edilmektedir. Satellit hücreler kas liflerinin bazal laminası ile sarkolemması arasına yerleşmiş tek çekirdekli, gelişme potansiyeli olan hücrelerdir. Dejenerasyondan sonra bu hücreler aktif olarak çoğalırlar, kaynaşarak yeni kas fibrillerini meydana getirirler. Büyük kas defektlerinde rejenerasyon olmayabilir. Defekt bağ dokusuyka kapatılır (14).

## 2.2. LOKAL ANESTEZİKLER

Lokal anestezipler; sinir lifleri, çizgili kas, düz kas, miyokard gibi bütün eksitabl hücrelerle uygun konsantrasyonlarda temas ettiklerinde bu liflerdeki impuls iletimini reversibl olarak bloke eden ilaçlardır (19).

### 2.2.1. Lokal Anesteziplerin Etki Mekanizmaları

Lokal anestezipler özellikle periferik sinirlerde olmak üzere tüm uyarılabilir dokularda depolarizasyon blokajı yaparak membran stabilizasyonu sağlar. Bu blokajı da, çoğu lokal anestezi Na<sup>+</sup> kanallarının iç yüzündeki reseptörlere bağlanarak kanalların aktivasyonu ve membran depolarizasyonuna bağlı Na<sup>+</sup> geçişini önleyerek gerçekleştirir. Buna bağlı olarak sinir liflerinde ve diğer eksitabl hücrelerde:

- a) Aksiyon potansiyelinin yükseliş hızını yani depolarizasyon hızını yavaşlatırlar,
- b) Aksiyon potansiyelinin amplitüdünü azaltırlar veya ortadan kaldırırlar,
- c) SSS'de eksitasyon eşliğini azaltırlar,
- d) İmpuls iletim hızını düşürürler ve iletimi tam bloke ederler.

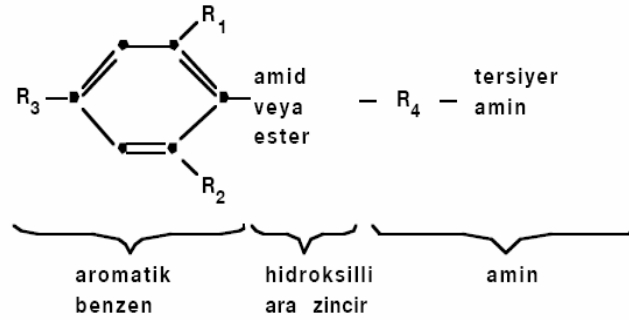
Bazı lokal anestezipler ise reseptöre bağlanmak yerine membrana penetre olup membranda genişleme ve kanalda bozulmaya yol açabilir. Yüzey gerilim teorisine göre ise aksonal membrana lokal anesteziplerin parsiyel penetrasyonu transmembran potansiyelini yükseltir ve depolarizasyonu inhibe eder (19,20).

Sinir lifleri A, B ve C lifleri olmak üzere üç gruba ayrılırlar. A grubu lifler miyelinli somatik, B grubu lifler miyelinli preganglionik, C grubu lifler ise miyelinsiz sempatik postganglionik ve ağrıyı ileten liflerdir. Her tip sinir lifi lokal anesteziplerden etkilenir. Ancak bu etki, ince liflerde kalınlardan, miyelinsiz liflerde miyelinlilerden daha çabuk ve daha düşük yoğunluklarda görülür. Miyelinsiz lifler (C lifleri) erken etkilendiğinden ağrı ve ısı en erken, somatik motor güç en son etkilenir. Otonom lifler (ince miyelinli B ve miyelinsiz C lifleri) lokal anesteziplerden en hızlı etkilenen liflerdendir Klinik olarak fonksiyon kaybı sırasıyla; ağrı, ısı, dokunma, proprioseptif duyu ve iskelet kas tonusu şeklinde gerçekleşir (21,22).

Sinir lifi boyunca impuls iletimini bloke edebilecek minimum lokal anesteziik konsantrasyonuna  $C_m$  (minimum anesteziik konsantrasyon) adı verilir.  $C_m$ 'yi etkileyen faktörler; sinir lifinin kalınlığı, sinir lifinin tipi, sinir lifinin miyelizasyonu, ortamın pH'sı, sinir uyarılarının sıklığı, elektrolit konsantrasyonudur (21-23). Lokal anesteziiklerin etkileri lokal ve sistemik olup, lokal etkileri sinirlerin yayılım alanında görülürken, sistemik etkileri doza bağımlı olarak ilacın enjekte edildiği yerden arbsorbsiyonuyla veya sistemik olarak verilmesiyle ortaya çıkar (19,23).

### 2.2.2. Lokal Anesteziiklerin Kimyasal Yapıları ve Sınıflandırılması

Lokal anesteziikler bir lipofilik grup ile bir hidrofilik grup ve bunları ayıran ester veya amid bağı içeren ara karbon zincirinden oluşur. Ara zincirin yapısı, lokal anesteziiklerin ester ve amid grubu olarak sınıflandırılmasını sağlar (21,23).



Şekil 1. Lokal Anesteziiklerin Yapısı

#### Amino esterler;

Benzoik asit veya orto, meta, para aminobenzoik asit türevleridir. Kokain, piperokain ve heksikain benzoik asit esterleri iken benzokain, prokain, tetrakain ve klorprokain para aminobenzoik asit (PABA) esterleridir. Ester bağı genellikle stabil olmadığından bu ajanlar solüsyon içinde hidrolize uğrayarak, vücutta ise psödokolinesteraz ile yıkılırlar. Bu gruptaki preparatlar hızla tüketilmeli ve sterilizasyondan kaçınılmalıdır. Ayrıca bu gruptaki lokal anesteziikler kısa etki süresi ve daha az toksik etki gibi özellikler de göstermektedir(21,23-25).

### **Amino amidler;**

Amid bağı daha stabildir ve sterilizasyon ya da pH değişikliklerinden etkilenmez. Bu ajanlar karaciğerde metabolize olurlar ve çok az bir kısmı ise değişmeden idrarla atılır. Bu grupta klinikte kullanılan ajanlar; lidokain, prilokain, dibukain, mepivakain, etidokain, bupivakain, ropivacain, levopubivacain'dir (21,23-25).

Lokal anesteziğin etkilerinin ortaya çıkış süreleri, ilaçların lipid çözünürlüğü ve proteinlere bağlanma özellikleri ile ilişkilidir. Lokal anesteziğin etkilerinin ortaya çıkış süreleri açısından üç temel kategoride sınıflandırılırlar.

1. Düşük potensli (kısa etki sürelisi): Prokain, 2-kloroprokain
2. Orta potensli (orta etki sürelisi): Lidokain, mepivakain, prilokain
3. Yüksek potensli (uzun etki sürelisi): Bupivakain, tetrakain, etidokain, ropivakain, levobupivakain (21).

Tablo 1'de bupivakainin, ropivakainin, levobupivakainin fizikokimyasal özellikleri verilmiştir (7).

**Tablo 1.** Bazı Lokal Anesteziğin Fizikokimyasal Özellikleri

	<b>Bupivakain</b>	<b>Ropivakain</b>	<b>Levobupivakain</b>
Moleküler Ağırlığı	288	274	288
pKa	8.1	8.1	8.1
Liposolubilité	30	2.8	30
Partisyon Katsayısı	28	9	28
Proteine Bağlanma	95	94	95

### **2.2.3. Lokal Anesteziğin Farmakokinetik Özellikleri**

**Emilim:** Lokal anesteziğin uygulandıkları yerden emilerek sistemik dolaşıma geçiş özelliklerini, doz, enjeksiyonun yeri, ilacın pH'sı, yağda erirliğı ve vazokonstrüktör madde eklenmesi ile fizikokimyasal ve farmakolojik özellikleri belirler. Yağda erirliğı yüksek olan lokal anesteziğin potenttir. Yüksek lipofilite ajanın

sinir hücre membranına penetrasyonunu artırır ve daha fazla blokaj meydana gelir. Lokal anestezi emildikten sonra ilk karşılaştığı organ akciğerdir. Burada ilacın büyük kısmı geçici olarak tutulur ve diğer organların birdenbire büyük miktarda ilaçla karşılaşması engellenir (19,21,23,26).

**Dağılım:** Lokal anesteziğin büyük bir kısmı plazmada proteinlere bağlanarak, bir kısmı da eritrositlere girerek dokulara dağılır. Proteinlere bağlanma uzun etkili amid tipi ilaçlarda daha fazladır. Lokal anesteziğin bağlandığı proteinler  $\alpha 1$  asit glikoprotein ve albümindir. Lokal anesteziğin kan-beyin ve plasenta engelini kolaylıkla aşar, mideden absorbe olmazlar. Ester grubu anesteziğin, çok hızlı yıkıldıklarından plazma yarı ömürleri çok kısadır. Amid grubundakiler ise, vücutta yaygın olarak dağılırlar (26).

**Metabolizma ve Atılım:** Ester grubu lokal anesteziğin, plazma kolin esterazı ile hidrolize olarak suda eriyen alkol ve karboksilik asitlere dönüşürler. Bu ürünler, aktif olmayıp bazen antijenik özelliklerinden dolayı, hipersensitivite reaksiyonlarına yol açabilirler. Amid grubu lokal anesteziğin, karaciğerde mikrozomal enzimler tarafından hidrolize edilirler. Amid grubunun metabolizması iki yönden önemlidir. Amid grubunun metabolizması sonucu ortaya çıkan anilin deriveleri methemoglobinemiyeye yol açabilirler. İkinci olarak, karaciğer hastalıklarında amid grubu ile yüksek plazma düzeylerine bağlı olarak toksisite artışı görülebilir (19,21,23,26).

#### **2.2.4. Lokal Anesteziğin Spesifik Yan Etkileri**

Sodyum kanallarının blokajı vücutta aksiyon potansiyelinin yayılımını etkilediğinden lokal anesteziğin sistemik toksisite riski vardır. Lokal anesteziğin karışımları aditif toksik etkiye sahiptir (23,27). Lokal anesteziğin ajanların uygun olmayan iv enjeksiyonu yaşamı tehdit eden SSS ve KVS toksisitesine neden olabilir (28).

**Santral sinir sistemi (SSS):** Lokal anesteziğin kan-beyin engelini kolaylıkla aştıklarından SSS belirtileri sık görülür. Başlangıçta serebral korteksteki inhibitör yollar, daha sonra bütün yollar deprese olduğundan, belirtiler başlangıçta stimülasyon, daha sonra depresyonla karakterizedir. Erken semptomlar, huzursuzluk, baş ağrısı, baş dönmesi, ağız çevresinde uyuşukluk ve dilde parestezi. Duyusal

yakınmalar kulakda çınlama ve bulanık görmedir. Kas seğirmeleri tonik-klonik nöbetlerin başlayacağıının habercisidir. Bunları sıklıkla koma ve solunum arresti takip eder (23,27,28).

**Kardiyovasküler sistem:** Genelde lokal anestezipler miyokardial otomatiziteyi deprese ederler. Miyokardial kontraktilite ve iletim hızı yüksek konsantrasyonlarda deprese olur. Bu etkiler direkt kardiyak kas membranı değışiklikleri ve otonom sinir sistemi inhibisyonu sonucunda oluşur. Düz kas gevşemesi arterioller dilatasyona neden olur. Bradikardi, kalp bloğu, hipotansiyon ve sonuçta kardiyak arrest gelişebilir. Hipoksemi ve solunumsal asidoz predispozan risk faktörleridir (23,28).

**Solunum sistemi:** Erken dönemde solunum hızı ve derinliğı artar, daha sonra dispne, apne ve solunum arresti meydana gelir. Lidokain, hipoksik cevabı deprese eder. Frenik ve interkostal sinir paralizisi veya doğrudan lokal anesteziplerin medüller solunum merkezini deprese etmesi apneye neden olabilir. Bronşial düz kaslarda gevşeme yapar. İntravenöz lidokain (1,5mg/kg) entübasyona bağı bronkokonstrüksiyonu bloke etmede etkili olabilir (23,27).

**İmmünolojik sistem:** Lokal anesteziplere bağı allerjik olaylar nadirdir. Daha çok para-amino benzoik asit türevi olan, ester tipi lokal anesteziplere karşı gelişir. Amid grubu lokal anesteziplere karşı reaksiyon nadirdir. Amid grubu ilaçlardaki alerjinin nedeni bu solüsyonlara koruyucu olarak katılan, yapı olarak para-amino benzoik aside benzeyen metil parabendir (23,27,28).

**Nörotoksisite:** Klinikte kullanılan lokal anestezipler nadiren lokalize sinir hasarı oluştururlar. Sodyum bisülfid içeren, düşük pH'lı klorprokainin yanlışlıkla subaraknoid enjeksiyonu sonucu uzun süreli iletim bloğu gözlenmiştir. Sürekli spinal anestezide kullanılan % 5' lik lidokainin ve % 5' lik tetrakainin tekrarlayan dozları sonrası “*cauda equina sendromu*” ve “*transient neurologic symptoms (TNS)*” gözlenmiştir (29).

**Kas İskelet Sistemi Toksisitesi:** Bütün lokal anestezipler ajanlar miyotoksik olarak tanımlanmışlardır. Miyotoksisitenin klinik öneminin tam olarak bilinmemesi, yan etki olarak daha az önemsenmesine neden olmuştur. Bu ajanların im enjeksiyonu geri dönüşümlü myonekrozla sonuçlanır. Seri ve sürekli uygulamalardaki kas hasarı doza bağı olarak geri dönüşümsüz hale dönüşebilir (1).

Son yıllarda, bölgesel anestezi tekniklerinin gelişmesi ve lokal anesteziğin klinik kullanım alanlarının artması yan etki profilini de değiştirmiştir. Yapılan çalışmalarda, özellikle oftalmolojik vakalarda peri ve retrobulber blok sonrası lokal anesteziğden kaynaklanan postoperatif müsküler disfonksiyonun oldukça sık olduğu belirlenmiştir (30-34). Ayrıca klinik olarak miyonekroz, sürekli yapılan periferik bloklardan, yara kenarına yapılan infiltrasyonlardan, tetik noktalarına (trigger point) yapılan enjeksiyonlardan sonra da ortaya çıkmaktadır (2,35).

Lokal anesteziğlere eklenen steroid ve epinefrinin miyotoksisiteyi daha çok artırdığı bilinmektedir ( 36-38).

### **2.2.5. Lokal Anesteziğlere Bağlı İskelet Kas Dokusundaki Histopatolojik Değişiklikler**

Lokal anesteziğlerin im uygulamalarından sonra gözlenen histopatolojik bulgular genelde uniform ve nonspesifiktir. Enjeksiyon bölgesinde geniş alana yayılmış interstisyel ve miyoseptal ödem gözlenir. Lokal anesteziğ ajanlara maruziyetten dakikalar sonra ilk olarak miyofibril bantlarının aşırı kasılması miyotoksik değişiklerin ilk histopatolojik bulgusudur. Takip eden saatlerde, kas lifleri intrensek dejeneratif fazın içine girerler ve miyofilamentler parçalanır, kondanse olur. Sarkoplazmik retikulum ve mitokondria dejenerasyona uğrar, miyonükleusta piknotik değişiklikler ve patolojik kromatin birikimi meydana gelir. Bu sırada nekrobiotik değişiklikler oturur ve fiberlerde vakuolizasyon, miyozitlerde total ödem, intraselüler yapılar da miyonekroz meydana gelir (5,6,9,39). Miyoblast popülasyonu ‘satellit hücreler’ olarak adlandırılır ve lokal anesteziğlerden etkilenmezler. Böylece satellit hücreler miyonekroz alanında çoğalırlar ve doku onarımında anahtar rol oynarlar ( 1,40). Kas dokusunda oluşan bu destrüksiyon periyodu 24-48 saatten fazla sürer. Lokal anesteziğ miyotoksisitesi, fagositik hücre infiltrasyonu gerçekleşene kadar ortaya çıkar. Fagositler, miyogenik satellit hücreleri ve kas dokusu etrafındaki bazal laminayı etkilemeksizin nekrotik alanlarda bulunan debrisi eder. Orjinal miyozitler tamamen hareketliyen, satellit hücreler aktive olur ve çekirdeğin sentral zincirlerini içeren çok çekirdekli miyotüblere doğru kaynaşır ve kontraktıl filamentlerin demetleri yeniden şekillenir. Miyonükleus perifere doğru hareket eder ve miyotübler rejenerer kas fibrillerine dönüşür. Böylece kas dokusunun 3-4 haftada rejenerasyonu tamamlanmış olur

(1,5,6,41). Miyozitlerin bu ajanlara sürekli maruziyeti, geri dönüşümsüz zedelenme ve nekroza neden olabilir (42). Vasküler yapılar, nöral yapılar ve bağ dokusu elemanları etkilenmezler (5). Direk iğnenin yaptığı hasar, mekanik travmadır ve sadece kasta lokal zedelenme yapar, kas hasarına neden olmaz. Bu nedenle mekanik travma miyotoksisite mekanizmasından ayrı tutulmuştur (1,9).

Lokal anestezi ajanlar membran-aktifdirler ve miyozitlerin her iki internal ve eksternal membran sistemlerini bozarlar. Böylece başlangıç  $Ca^{++}$  homeostazında ve permeabilitesinde değişiklik yapabilirler. Miyojenik hücrelerin internal membran sistemleri, iskelet kas kontraksiyonu için gerekli olan büyük miktardaki  $Ca^{++}$  iyonlarını depolar (43). Benoit ve arkadaşlarına göre (43),  $Ca^{++}$  hücre yaşamının devamı ve yapısal bütünlüğü için temel bir elementtir. Lokal anesteziye bağlı gelişen miyonekrozun temel nedeni, hücre içinde  $Ca^{++}$  iyonunun yükselmesidir. Hiperkontrakte miyofibrillerde miyotoksisite belirtileri erken dönemde görülebilir. Bu çalışmalar sonucunda lokal anestezi toksisitesi sarkolemmal  $Na^{+}$  iletim bozukluğundan çok intraselüler  $Ca^{++}$  dengesi bozukluğu ile ilişkilidir (43,44). Miyoplazmik  $Ca^{++}$  düzeylerindeki artış, sarkoplazmik retikulumdaki  $Ca^{++}$  geçirgenliğindeki artıştan çok lokal anestezi ajanlarının  $Ca^{++}$  salınımını artırmasıyla ilişkilidir. Bu etkileşimler oldukça kompleksdir ve bifazik doza bağlı olarak spesifik ajanlarla ilişkilidir. Yüksek konsantrasyonlarda çoğu lokal anestezi ajanları RyR'ni aktifler ve sarkoplazmik retikulumdan  $Ca^{++}$  salınımını indükler. Düşük konsantrasyonlarda bu kanalların inhibe olur. Bu reseptör etkileşimi pH bağımlıdır. Sıklıkla RyR nin aktive olması ve Ca ATPaz'ın inhibe olması intraselüler Ca seviyelerini artırır (45-49).

Kas fibrillerini etkileyen yüksek oksidatif stres, lokal anestezi ajanlarının miyotoksisitesinin patogenezi oluşturur. Reaktif hidroksil radikallerinin ve süperoksit anyonlarının yüksek olması miyotoksik hasardan sorumludur (50).

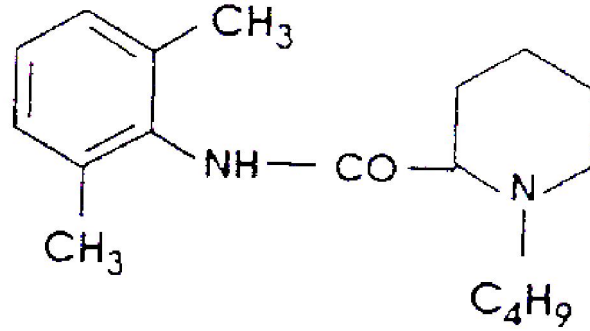
Lokal anestezi uygulamasını takiben sistemik miyotoksisite gelişebilir. İntravenöz bloklar ve kazara sistemik dolaşıma lokal anestezi uygulanmasında sonra meydana gelen sistemik kas lezyonları daha düşük oranda görülür. Uzun periyotta uygulananlar ise plazma seviyeleri çok yükseleceği için sistemik kas hasarına daha fazla neden olurlar. Kronik kokain kullanımı ve intoksikasyonu sonrası rabdomiyoliz ve öldürücü kas hasarları ciddi ve iyi bilinen bir komplikasyondur (51,52).

Lokal anestezi uygulamasını takiben gelişen kas hasarının tanısı oldukça karmaşıktır. Belirtileri aşırı değildir, sıklıkla enjeksiyon bölgesinde sınırlıdır. Lokal anesteziye bağlı miyotoksisite klinikte kas seyirmesi ve kasın kasılmasıyla ağrının artması, gevşemesiyle azalması ile belirti verir. Serumda kas kreatinin kinazı artar, EMG’de enflamatuar ve nekrotik miyopati gözlenir. Kesin tanı histopatolojik olarak konur (2). Bir istisna olarak ekstraoküler kas disfonksiyonunun ortaya konması oldukça basittir (3).

### 2.2.6. Bupivakain (Marcaine)

Bupivakain, amid yapılı uzun etkili bir lokal anestezi ajandır. Piperidin halkası üzerine butil grubu eklenmiştir ( 7,19).

Kimyasal adı, “*L-n-Butyl-DL-Piperidin 2-Carbonsaure 2-6 dimethylanilid*”dir



Şekil 2. Bupivakain

Bupivakain uzun etki süresi, derin iletim blokajı ve duysal bloğu ile motor bloğun belirgin şekilde birbirinden ayrılması özelliklerini kombine olarak taşıyan ilk lokal anesteziiktir. Bupivakain, lidokain ve mepivakainden üç dört kat, prokainden sekiz kat daha potanttir ve etki süresi en uzun (5-16 saat) olan lokal anesteziiklerden biridir (53).

Bupivakainin plazma klirensi 0.58 lt/dk, eliminasyon yarılanma süresi 2.7 saat ve hepatik ekskresyon oranı 0.40’tır. Başta -1-asit glikoprotein olmak üzere plazma proteinlerine %96 oranında bağlanır. Plesantayı kolaylıkla geçer. Plazma proteinlerine bağlanma oranı anneye göre fetüste daha düşüktür. Bupivakainin maksimal dozu 3 mg/kg/gün olup, etkisi 5-10 dakikada başlar karaciğerde glukuronid konjugasyonla

metabolize olur. Epidural uygulamasından sonra verilen dozun yaklaşık %0.2'si bupivakain, %1,i pipekolilksilidin, %0.1'i 4-hidroksibupivakain olarak idrar ile atılır (22).

Santral sinir sistemi toksisitesi ve kardiyak depresan etkisi lidokainden fazladır. Kısa etki süreli lokal anestezi ajanlara oranla daha lipofiliktir. Bupivakainin kardiyotoksisitesi, yüksek lipofilik özelliğine ve miyokard  $Na^+$  kanallarına karşı yüksek afinitesine bağlıdır. Ayrıca yüksek lipofilitesi nedeniyle miyelinli motor liflerine daha fazla penetre olur ve daha güçlü lokal anestezi etki gösterir (7,28).

Bupivakainin R ve S olmak üzere iki izomeri mevcuttur. R izomeri, S izomerine oranla A-V iletim zamanını daha belirgin şekilde uzatır. Ayrıca bupivakainin olumsuz kardiyak etkilerinin,  $Ca^{++}$  kanalları ve intrasellüler  $Ca^{++}$  akımı ile etkileşimine ve mitokondrilerde ATP sentezi üzerine olan etkilerine bağlı olduğu bulunmuştur. Bunun yanında bupivakainin miyokard kontraksiyon gücünü azaltması, depolarizasyon hızını ve aksiyon potansiyel amplitüdünü düşürmesi kardiyak depresan etkiye katkıda bulunur (7,28,54-56).

Bupivakain, miyotoksik etkisi en yüksek ajanlardan biridir. Klinik konsantrasyonlarda SR' dan  $Ca^{++}$  salınması yanında, SR'a  $Ca^{++}$  reuptakeni inhibe etmektedir. Çünkü bupivakain, güçlü lipofilik bir ajandır ve miyoplazma içinde hızla birikerek iskelet kas liflerinde  $Ca^{++}$  un hücre içi konsantrasyonunu artırır. Bu sinerjik etkiler bupivacainin miyotoksik etkilerinden sorumludur (45-49). Bupivakain kullanımı sonrası akut miyosit hasarıyla apoptozis meydana gelir (57,58).

Irwin ve ark. göre (59), bupivakain doza bağlı olarak iskelet kas mitokondrisinde ve izole kas fibrillerinde “*permeabilite geçiş porlarının*” (PTP) açılmasını indükleyerek, mitokondrial depolarizasyonu ve piridin nükleotid oksidasyonuna yol açtığını göstermişlerdir. PTP'nin açılmasıyla invitro olarak protonlanma kuvvetinin kollapsına yol açar, iyonik homeostazı bozar, mitokondrial kabarıklık yapar ve sitokrom c salınmasına yol açar. Böylece PTP nin hücre ölümünde çeşitli yollarla potansiyel efektör olduğu düşünülmektedir.

Böylelikle;

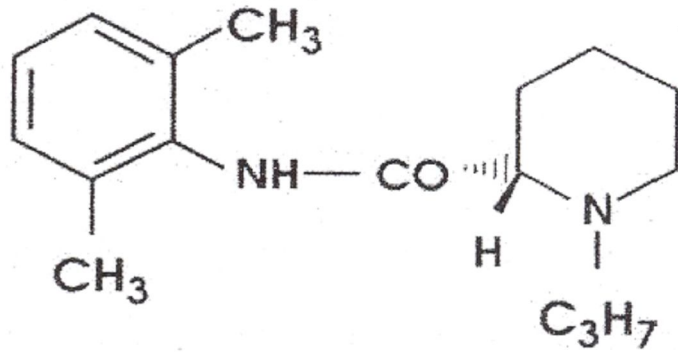
1. Hücresel ATP seviyesi azalır.
2. Miyoplazmik  $Ca^{++}$  seviyesi artar.
3. Apoptotik faktörler artar. (sitokrom c, apoptozisi indükleyen faktör, endonükleaz) (59).

Yakın zamanda bupivakaine maruziyet sonrası kas fibrillerinde apoptozise yol açtığı ve bununla *invivo* PTP nin açılmasıyla ortaya çıktığı kanıtlanmıştır (57-59).

### 2.2.7. Ropivakain (Naropin)

Ropivakain amino-amid tipi yeni bir lokal anesteziktir.

Kimyasal adı; S-(-)-1-propyl-2,6'- pipercoloxylidide hydrochloride monohydrate'dır (60,61).



Şekil 3. S- (-)-Ropivakain

Yüksek pKa ve düşük yağda çözünürlük özelliği, ağrı liflerini daha fazla, motor lifleri daha az bloke etmesini sağlar. Hayvanlarda ve başlangıç faz- 2 klinik çalışmalarda ropivakainin farmakodinamik ve farmakokinetik özelliklerinin bupivakaine benzediği saptanmıştır ( 60-62). Diğer lokal anestezikler gibi ropivakain

de, sinir liflerindeki hücre membranlarından Na<sup>+</sup> iyonlarının içeri girişlerini önleyerek, sinir liflerinde uyarıların iletilmesini geçici olarak bloke eder (60,63).

Plazmada temel olarak  $\alpha$ -1-asit glikoproteine bağlanır ve yaklaşık % 6'sı serbest haldedir. Ropivakain, diğer amid tipi lokal anestetikler gibi karaciğerde aromatik hidroksilasyon yoluyla metabolize olur. İntravenöz uygulamalardan sonra dozun % 86'sı idrarla atılır ve bunun da sadece % 1'i değişmemiş haldedir. Karaciğerde sitokrom P-450 ile metabolize olmaktadır. Yıkım ürünleri 2,6-pipekolosilidid, 3-hidroksi-ropivakain ve 4-hidroksiropivakain'dir. 3-hidroksi-ropivakain ve 4-hidroksi-ropivakainin lokal anestetik etkisi olmakla birlikte, bu etkileri ropivakainin etkisinden azdır (64).

Ropivakain hem anestetik hem analjezik etki gösterir. Yüksek dozlarda cerrahi anestezi sağlarken, düşük dozlarda sınırlı ve ilerleyici olmayan motor blok ile duyuşsal blok sağlar (60-63). Sinir bloklarında bupivakainden daha hızlı etki yapar. %0.5-1 konsantrasyonda ve 200 mg'ı geçmemek üzere epidural yolla verildiğinde doza bağlı etki süresi 250-350 dk civarındadır (65).

Ropivakainin iv enjeksiyonu sonrasında arteriyel ve venöz konsantrasyonlar eşit düzeye ulaşmıcaya kadar 10-30 dakikalık bir süre gerekmektedir. Epidural uygulama sonrasında bu sürenin 1 saat olması, dokular tarafından tutulduğunu göstermektedir (65).

Ropivakainin, yağda çözünürlüğünün düşük olması ve miyokard Na<sup>+</sup> kanallarına karşı daha düşük afiniteye sahip olması nedeniyle daha düşük toksisiteye sahiptir. Ropivakain, eşdeğer bupivakain dozlarından daha az, lidokainden daha fazla kardiyotoksiktir. Kalp hızını ve arteriyel kan basıncını artırır, ejeksiyon fraksiyonunu azaltır ve kardiyak outputu değiştirmez. Düşük dozlarda ve plazma konsantrasyonlarında kardiyovasküler depresan etkisi vardır. Bupivakain ile karşılaştırıldığında, yüksek plazma seviyelerinde ropivakainin ventriküler taşikardi ve ventriküler fibrilasyon gibi tehlikeli aritmilere yol açma riski düşüktür. Yüksek doz ropivakaine bağlı gelişen kardiyak arrest sonrasında bupivakaininkine oranla resüsitasyona daha iyi yanıt alınır (66,67).

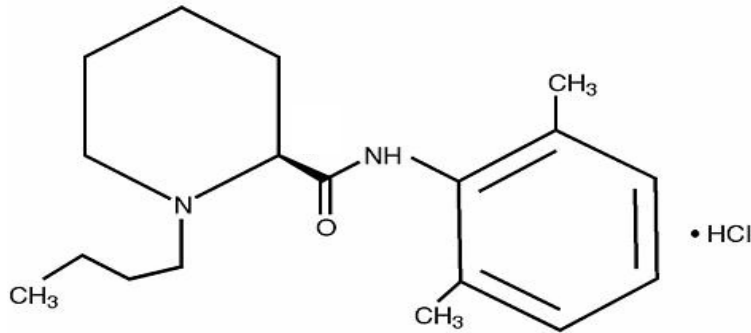
Ropivakain, doza bağı olarak iskelet kas dokusunda miyotoksiktir. Ropivakain lokal anestetikler içerisinde daha az lipofiliktir, sarkolemmal bariyerden yavaş penetre olur ve intraselüler  $Ca^{++}$  seviyesine ılımlı bir etki yapar ve  $Ca^{++}$  un SR' dan salınımını indükler ve doza bağımlı olarak  $Ca^{++}$  reuptakeni inhibe ederek miyotoksisiteye neden olur (49). Bupivakainle karşılaştırıldığında daha düşük miyotoksisiteye sahiptir. Ropivakain kullanımı sonrası apoptozis meydana gelmez (58).

#### 2.2.8. Levobupivakain (Chirocaine®)

Levobupivakain, ülkemizde en son kullanıma sunulan bupivakain hidrokloridin saf S(-) enantiomeri olan uzun etkili aminoamid yapıda bir lokal anestetiktir (10,68).

**Kimyasal adı:** *S-1 butil, 2-piperidil, farmo 2'.6' xy lipid hidroklorid.*

Molekül formülü:  $C_{18}H_{28}N_2O$



Şekil 4. Levobupivakain

Levobupivakain, nöronal membranlarda voltaj-duyarlı iyon kanallarının blokajıyla sinir impulslarının geçişini önleyerek etki gösterir.  $Na^+$  kanallarını açılmasını önleyerek, lokalize ve geri dönüşlü anestezi oluşturur (10,68).

Levobupivakain yüksek oranda plazma proteinlerine bağlanır (%97). Dağılım volümü 66.9 lt, ortalama yarılanma ömrü 1.423 saattir. Total plazma klirensi intravenöz infüzyondan 8 dk sonra 39 l/saattir. İnfüzyondan 15 dk sonra eliminasyon yarı ömrü 2.06 saattir (10,68).

Levobupivakainin ana metaboliti olan 3-hidroksi levobupivakain, glukuronik asid ve sülfat ester konjugatlara çevrilir ve idrarla atılır. Böbrek yetmezliğinde idrarla

atılan metabolitleri birikebilir. Gönüllülerde yapılan çalışmalarda levobupivakainin iv uygulamadan sonra 48 saat içinde %71'nin idrarla ve %24'nün feçesle atıldığı gösterilmiştir. Hepatik disfonksiyonlu hastalarda eliminasyon uzar. Levobupivakain, sitokrom p450 (CYP) sistemi tarafından metabolize edilir. Primer olarak CYP1A2 ve CYP3A4 izoformları tarafından metabolize edilir (10,68).

Levobupivakain rasemik bupivakainin S(-) izomeri olan amid tipte uzun etkili bir lokal anestezi olup bupivakaine benzer farmakodinamik özellikler gösterir. Toksik dozlarda erişilen kan konsantrasyonlarında kalpte iletim bozukluğu, eksitabilite, kontraktilite ve periferik vasküler dirençte değişimler yaptığı bildirilmiştir. Genelde invitro, invivo ve gönüllülerdeki sinir blokaj çalışmalarında levobupivakainin potensinin bupivakain kadar potent olduğu, benzer duyuşsal ve motor blok oluşturduğu gösterilmiştir (10,68,69,72).

Terapötik uygulamayı takiben, levobupivakainin plazma konsantrasyonu, doza ve uygulama yoluna bağılı olup uygulama yerindeki emilim, dokunun vaskülaritesi ile ilgilidir.

Levobupivakainin, etkisi bupivakaine benzerdir. Hayvan çalışmalarında, levobupivakain ve bupivakain için duyuşsal ve motor blok sürelerinin benzer olduğu gösterilmişse de, klinik çalışmalarda epidural levobupivakainin bupivakaine kıyasla daha uzun süreli bir duyuşsal blok yaptığı ve levobupivakainin düşük dozlarda da daha fazla vazokonstriktör etki yaptığı ileri sürülmüştür (10). Levobupivakain, hayvanlarda bupivakainden daha az toksik olup, letal doz levobupivakainde bupivakainden 1.3-1.6 kat daha yüksektir (70).

İzole perfüze tavşan kalpleriyle yapılan çalışmalarda, levobupivakainin bupivakainden daha az toksik etkiye sahip olduğu, QRS genişlemesi ve aritmi görülmeye sıklığının daha düşük olduğu gösterilmiştir (68).

Levobupivakainin ortalama konvulzif dozu koyunlarda 103 mg iken bupivakaininki 85 mg'dır. SSS uyarı bulguları bupivakain ile daha geç başlar ve daha uzun sürer. Yapılan çalışmalarda da, SSS toksisite riskinin levobupivakainde bupivakaine göre daha az olduğu gösterilmiştir. Levobupivakainin vazokonstriktör

etkisinin bupivakaine göre daha çok oluşu, ortaya çıkan duyuşal bloğun daha uzun sürmesini ve SSS toksisitesinin daha düşük olmasını açıklamaktadır (10,71).

Levobupivakain etki başlangıcı epidural yoldan verildiğinde 15 dk'dan kısa olan uzun etkili bir lokal anesteziğdir. Etki süresi doza bağımlıdır ve anesteziğ tekniklere göre farklılık gösterir. 15 mg levobupivakainin intratekal verildikten sonra duyuşal blok zamanı 6.5 saattir. %0.5'lik levobupivakainin (2 mg/kg) periferik sinir bloğunda verildikten sonra duyuşal blok zamanı 17 saattir. Levobupivakain epidural yoldan verildiğinde duyuşal bloktan daha kısa motor blok zamanı oluşturur. Bu farklılıklar periferik sinir bloklarında görülmez (10,68,69,72).

Yetişkinlerde cerrahi anestezi için önerilen maksimum tek doz genel olarak epidural yol ile 150 mg'dır. Maksimum 24 saatlik kullanım dozu 400 mg'dır. Ek dozlar uzun prosedürler için gerekli olabilir. İntratekal veriliş için maksimum tek doz 15 mg'dır. Doğum analjezisi için maksimum 50 mg dozlarında verilebilir ve postoperatif analjezi için maksimum 25 mg/saat verilmelidir. Yetişkinlerde postoperatif ağrı tedavisi için doz 18.75 mg/saat'i geçmemelidir. İlioinguinal /iliohipogastrik blok geçiren çocuklar için maksimum doz 1.25 mg/kg'dır. Cerrahi sahaya lokal infiltrasyon için maksimum doz 150 mg'dır. Oftalmik cerrahide peribulber blokta maksimum doz 112.5 mg'dır (10,68,69,72).

Bütün lokal anesteziğler ilaca ve doza bağılı miyotoksiktirler (1,5,6). Levobupivakainin miyotoksitesi ile ilgili veri yoktur.

### 3. MATERYAL ve METOD

Bu çalışma, Erciyes Üniversitesi Hayvan Çalışmaları Etik Kurulu'nun onayı (Onay No: 01/257) alındıktan sonra, Erciyes Üniversitesi Klinik ve Deneysel Araştırma Merkezi (DEKAM) laboratuvarlarında yetiştirilen ve ağırlıkları 180-200 gram arasında değişen dişi cins, Wistar-Albino türü 120 rat kullanılarak gerçekleştirildi. Deneysel hayvanları, her biri 30 rattan oluşan dört gruba ayrıldı.

Birinci gruba (Grup B, n=30) %0.5 konsantrasyonda 100µl bupivakain,

İkinci gruba (Grup R, n=30) %0.5 konsantrasyonda 100µl ropivakain,

Üçüncü gruba (Grup L, n=30) %0.5 konsantrasyonda 100µl levobupivakain,

Dördüncü gruba (Grup SF, n=30) 100µl %0.9 normal salin, im yoldan enjekte edildi.

Enjeksiyon için ratların sağ *flexor digitorum superficialis* kası kullanıldı. Kas elle tesbit edilerek, 27 G iğne aracılığı ile çalışma grubuna göre 100 µL lokal anesteziik veya %0.9 normal salin yavaşça enjekte edildi. Damar içi enjeksiyonu bertaraf etmek için her bir enjeksiyondan önce nazikçe aspirasyon uygulandı. B ve L gruplarına enjekte edilen lokal anesteziikler için ticari preparatlar (sırasıyla *Marcaine % 0.5 20 ml flakon, Astra Zeneca* , *İngiltere* ve *Chirocaine % 0.5 10 ml flakon, Abbott, USA*) kullanıldı. R grubuna uygulanan lokal anesteziik, ülkemizde %0.5 konsantrasyonda satışa sunulmadığı için, % 1 konsantrasyondaki ticari preparatı (*Naropin %1 10 ml flakon, Astra Zeneca, İngiltere*) %0.9 normal salin ile 1:1 oranında sulandırılarak %0.5 konsantrasyonda elde edildikten sonra kullanıldı.

Enjeksiyonları yapıldıktan sonra ratlar, her bir grup için ayrılmış kafeslere konuldu. Ratların bakımı, aynı odada, 12 saat aydınlık/12 saat karanlık olacak şekilde, ortam ısısı ve beslenme rejimleri aynı olmak kaydıyla, optimum yaşam koşullarında sağlandı.

Ejeksiyondan sonraki 2. (B2, R2 ve L2 grupları), 10. (B10, R10 ve L10 grupları) ve 20. (B20, R20 ve L20 grupları) günlerde her bir gruptan 10 rat ketamin anestezisi altında sevikal dislokasyon uygulanarak sakrifiye edildi. Ratların enjeksiyon yapılan ekstremitesi, cilt dokusu disseke edildikten sonra (resim 1), bütün olarak vücuttan ayrıldı ve % 10'luk formalin solüsyonu içerisinde tespit edildi.



**Resim 1.** Ratların enjeksiyon yapılan kaslarının disseke edilmesi.

Bu işlemden 3 saat sonra, bütün olarak tespit edilen ekstremitelerden *flexor digitorum superficialis* kasları ayrıldı ve yeniden %'10 luk formalin solüsyonu içerisine konuldu. Dokular 24 saat %10 formalin içerisinde tespit edildikten sonra, sırasıyla % 50, %70, %80, %96 ve % 100'lük alkol serilerinden geçirilerek dehidrate edildi. Daha sonra üç ayrı kapta ksilenden geçirilerek şeffaflaştırılan dokular erimiş parafin içerisinde bir gece tutulduktan sonra parafin bloklara yerleştirildi.

Parafin bloklardan mikrotom (Leica RM 2155) ile 5 mikron kalınlığında kesitler alınarak *hemotoksilen-eozin* ile boyandı ve ışık mikroskobu (Olimpus BH-2) altında incelendi. Doku kesitlerinden mikro fotoğraflar alındı, “*Benoit, Yagiela ve Ferrell*” skorlama sistemi (43) kullanılarak hasara dayalı skorlama yapıldı (tablo 2) ve değerlendirildi.

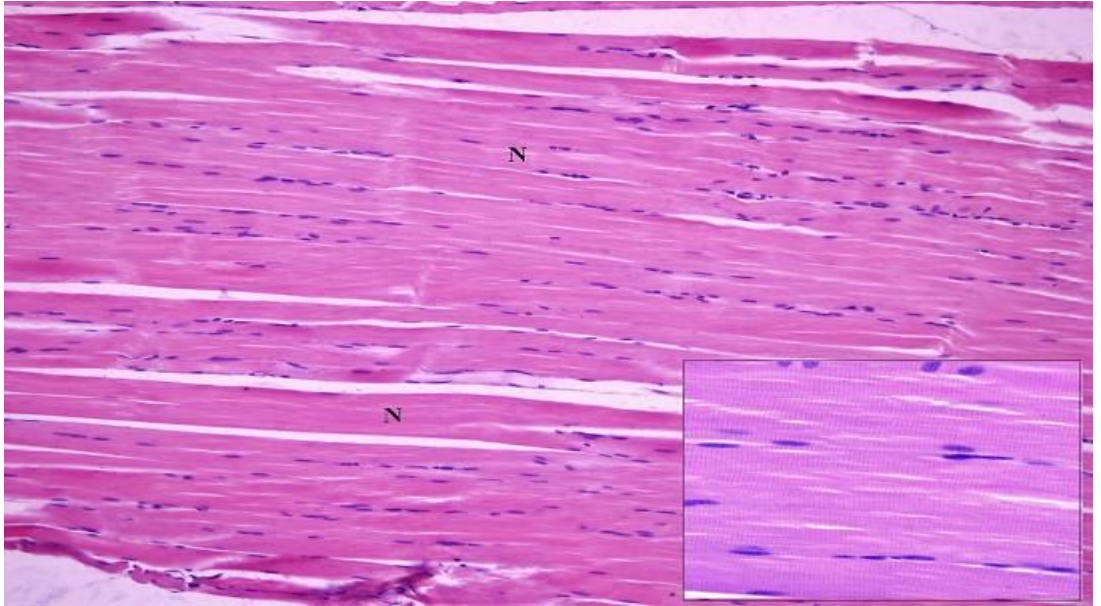
**Tablo 2.** *Benoit-Yagiela-Ferrell* Hasar Skorlama Sistemi

Skor	Hasar Durumu
0	<i>fibril hasarı yok</i>
1	<i>yer yer lokalize ve dağınık hasar</i>
2	<i>geniş ölçüde nekroz</i>
3	<i>kas kitlesinin tamamında destrüksiyon ve nekroz</i>

Çalışmanın istatistiksel analizleri “*SPSS for Windows 13.0*” bilgisayar programı kullanılarak yapıldı. İskelet kas hasarı skorları yönünden gruplar arasında belirgin farklılıklar *Kruskal-Wallis* testi ile değerlendirildi. *Kruskal-Wallis* testinde grup ortancalarının farklı bulunması üzerine, her bir grup, 2, 10, 20. günlerde ikişerli olarak *Mann-Whitney-u* testi ile karşılaştırıldı. Gereken anlamlılık derecesi *Bonferroni* metodu kullanılarak ( $\alpha/\text{grup sayısı} = 0.05/4 = 0.0125$ ) belirlendi.

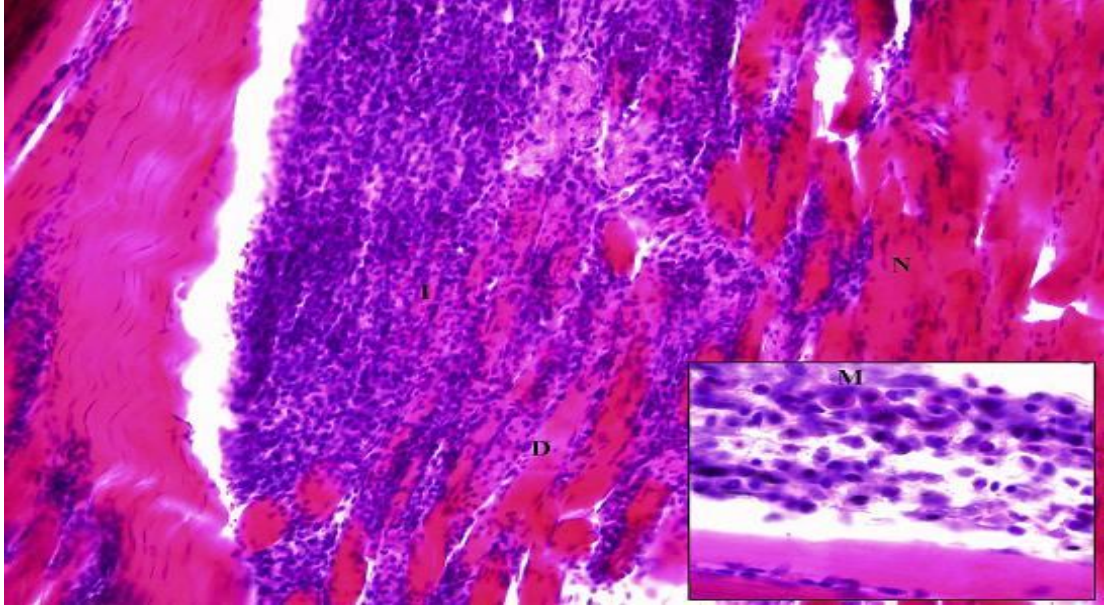
## 4. BULGULAR

%0.9 normal salin verilen grupta (Grup SF) enjeksiyondan sonraki 2., 10. ve 20. günlerde alınan doku örneklerinde, iskelet kas fiberlerinde ve onu çevreleyen bağ dokusu elementlerinde, histolojik lezyon ya da inflamatuvar hücre infiltrasyonu gözlenmedi (Resim 2). [Hasar Skoru = 0.0 (0.0-0.00)]. Grup B, Grup L ve Grup R de enjeksiyondan sonraki 2. ve 10. günlerde gözlenen kas hasarı, Grup SF de gözlenen kas hasarından anlamlı derecede farklıydı (Tablo III).



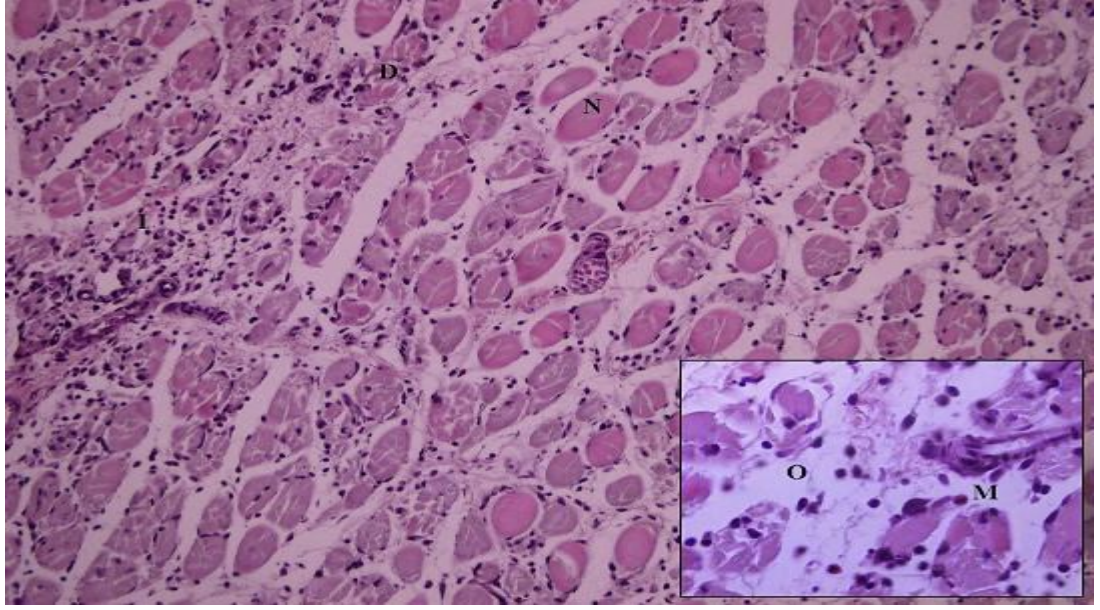
**Resim 2.** %0.9 normal salin enjeksiyonundan 2 gün sonra alınan iskelet kası örneğinin ışık mikroskopunda görünümü. (H&E, X20, sağ altta küçük resim X40). (N: normal kas dokusu).

Bupivakain verilen grupta (Grup B), enjeksiyondan 2 gün sonra alınan doku örneklerinde, nekroza uğramış kas hücreleri arasında yaygın inflamasyonun hakim olduğu gözlemlendi. Yer yer sağlam görünen kas hücrelerinin yanında, miyofibriller arası yaygın mononükleer lökosit infiltrasyonu, yaygın nekrobiyotik değişiklikler ve dejenerasyon gözlemlendi [Hasar Skoru = 3.0 (2.0-3.0)]. Ayrıca, septal bölgelerde geniş iltihabi ödem alanları ve miyositlerde kasılmayı yansıtan tarzda dalgalı görünüm ayırt edilmekteydi (Resim 3). Satellit hücreler olarak adlandırılan miyosit öncülleri, santral yerleşimli yoğun kromatin içeren çekirdekli ve bazil asidofilik sitoplazmalı miyoblastlar şeklinde gözlemlenmekteydi (Resim 3, küçük resim).



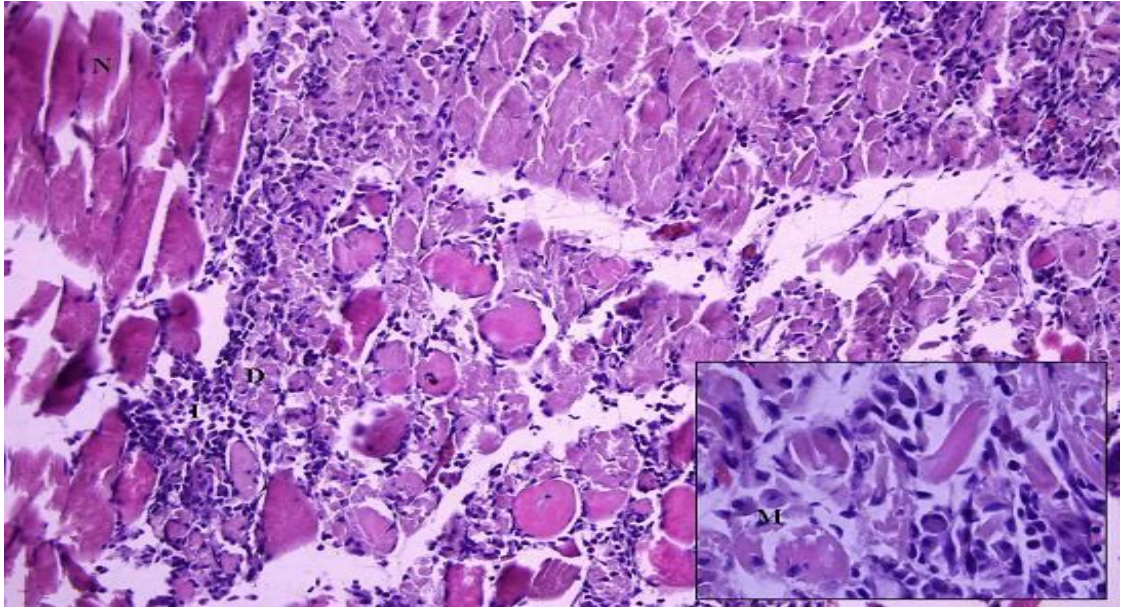
**Resim 3.** % 0.5 bupivakain enjeksiyonundan 2 gün sonra alınan iskelet kası örneğinin ışık mikroskopunda görünümü. (H&E. X20, sağ altta küçük resim X40). (N: normal kas dokusu, D: dejeneratif alanlar, İ: iltihabi alanlar. M: miyosit öncülleri (satellit hücreler)).

Levobupivakain verilen grupta (Grup L) enjeksiyondan 2 gün sonra alınan kas dokusu örneklerinde, nekroza uğramış kas hücreleri arasında yer yer sağlam görünen kas lifleri gözlemlendi (Resim 4). Yaygın iltihabi hücreler, ödem alanları ve iltihabi hücrelerin yoğun olduğu bölgelerde dejenerasyona uğramış kas lifleri [Hasar Skoru = 1.0 (1.0-2.0)], bu alanlarda aynı zamanda rejenerasyonu yansıtan miyosit öncülleri (satellit hücreler) gözlemlendi (Resim 4, küçük resim).



**Resim 4:** % 0.5 levobupivakain enjeksiyonundan 2 gün sonra alınan iskelet kası örneğinin ışık mikroskopunda görünümü. (H&E. X20, sağ altta küçük resim X40).  
(N: normal doku, D: dejeneratif alanlar, İ: iltihabi bölgeler. M: miyosit öncülleri, Ö: ödematöz alanlar).

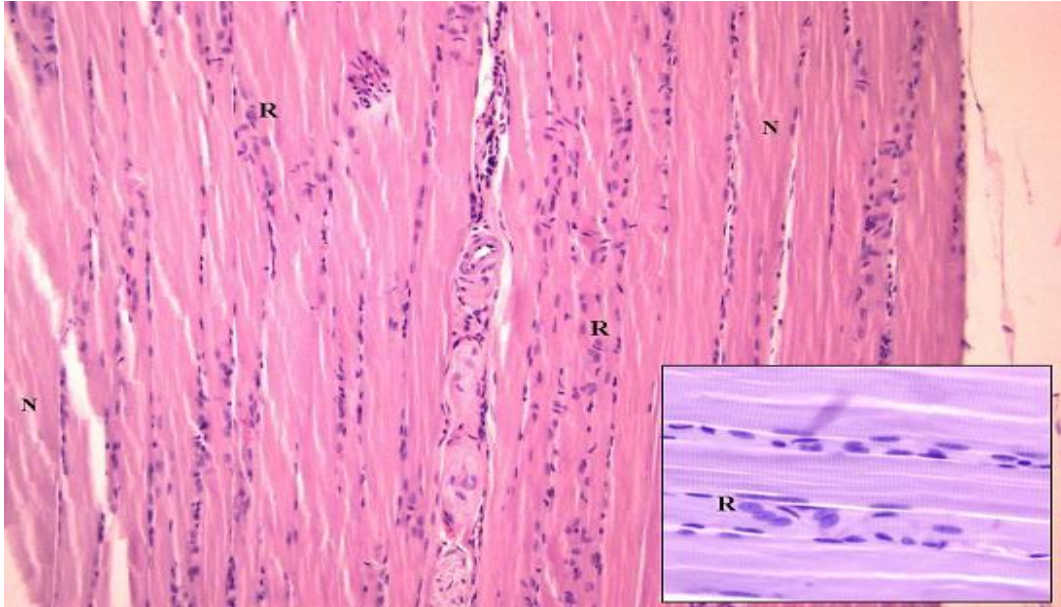
Ropivakain verilen grupta (Grup R) enjeksiyondan 2 gün sonra alınan doku örneklerinde, yer yer sağlam görünen kas lifleri arasında, miyosit yapısının tamamen kaybolduğu dejenerasyon bölgeleri ve lökosit infiltrasyonu gözlemlendi [Hasar Skoru = 2.0 (2.0-3.0)] ( resim 5). Rejenerasyonun başladığını gösteren miyosit öncülleri (satellit hücreler) yaygın olarak izlenmekteydi ( Resim 5, sağ altta küçük resim).



**Resim 5:** % 0.5 ropivakain enjeksiyonundan 2 gün sonra alınan iskelet kas dokusu örneğinin ışık mikroskopunda görünümü. (H&E. X20, sağ altta küçük resim X40).  
(N: normal doku. D: dejeneratif alanlar. İ: iltihabi bölgeler. M: miyosit öncülleri).

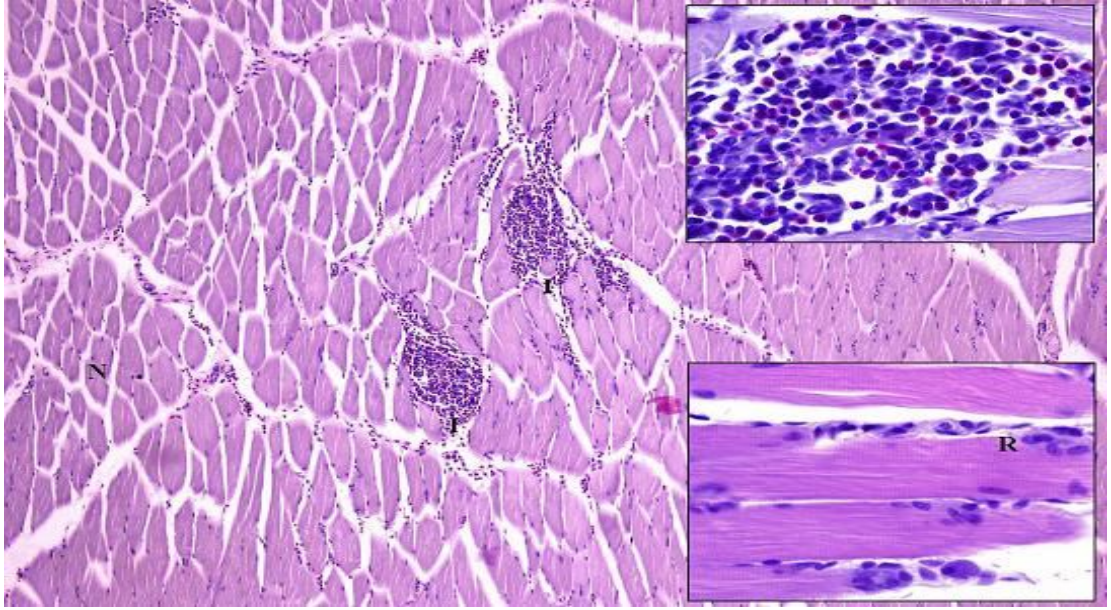
Enjeksiyondan sonraki 2. günde alınan doku örneklerinde, Grup B, Grup L ve Grup R'nin hasar skorları, Grup SF ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı derecede farklıydı. Grup B, Grup L ve Grup R, kalitatif olarak aynı özellikte histopatolojik değişikliğe neden olmakla birlikte, kantitatif olarak kas hasarı, Grup B'de en fazla, Grup L'de en az ve Grup R'de iki grup arasındaydı.

Bupivakain grubunda 10. Günde alınan kas dokusu örneklerinde, yaygın olarak normal kas dokusuna dönüşüm gözlemlendi (Resim 6). Kas hücre çekirdeklerinin nispeten yuvarlak ve sık olması şeklinde, özellikle miyoblastların birleşmesiyle oluşan miyotüblerin miyositlere dönüşmekte olduğu gözlemlendi.



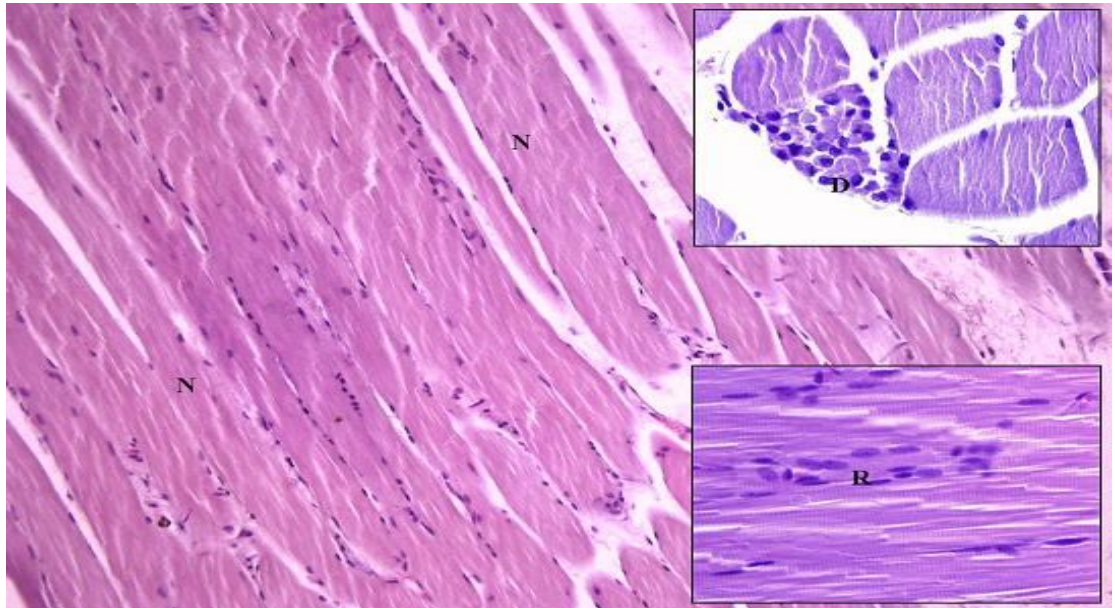
**Resim 6:** % 0.5 bupivakain verilen grupta, enjeksiyonundan 10 gün sonra alınan iskelet kas dokusu örneğinin ışık mikroskopunda görünümü. (H&E. X20, sağ altta küçük resim X40). (N: normal doku, R: rejener alanlar).

Levobupivakain grubunda 10. günde alınan kas dokusu örneklerinde, genel olarak normal görünüme yakın kas dokusu gözlemlendi. Çok az alanda iltihabi hücre kalıntıları ve kas lifleri arasında dağılmış infiltrat hücreler mevcuttu (Resim 7). Kas lifleri birbirine paralel uzanırken yeni şekillenen rejeneratif hücreler hakimdi (Resim 7, sağ altta küçük resim). İltihabi bölgede mononükleer lökositler yanında eozinofilik lökositlerin varlığı dikkati çekmekteydi (Resim 7, sağ üstte küçük resim).



**Resim 7.** levobupivakain % 0.5 enjeksiyonundan 10 gün sonra alınan iskelet kas dokusu örneğinin ışık mikroskopunda görünümü. (H&E. X20, küçük resim X40).  
(N: normal doku, I:iltihabi alanlar, R: rejenerere alanlar)

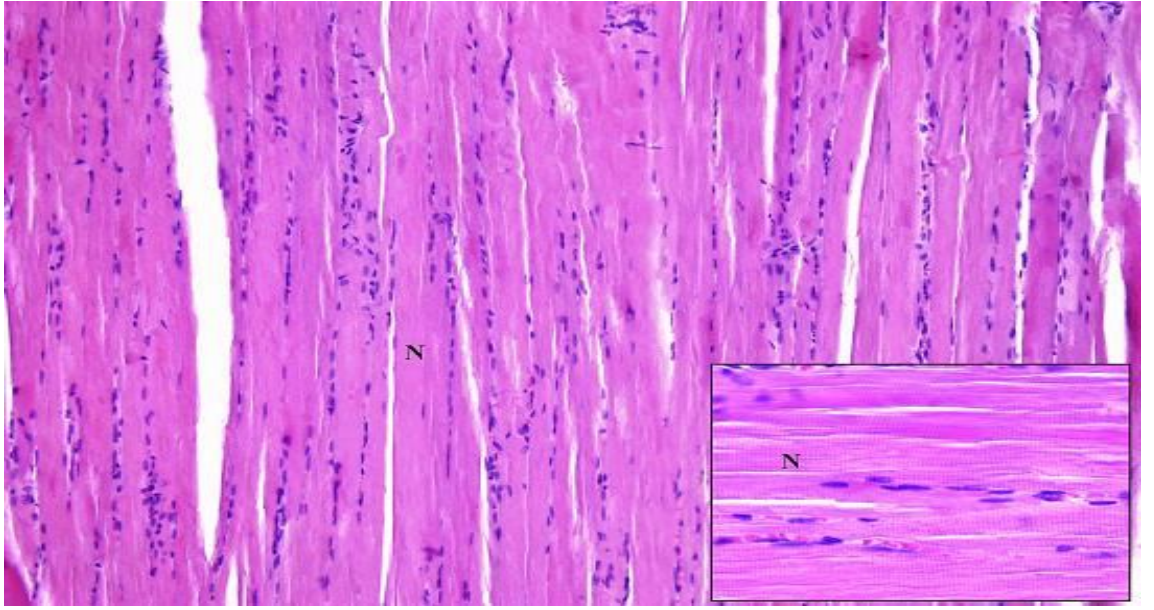
Ropivakain grubunda 10. Günde alınan kas dokusu örneklerinde, normal görünüme yaklaşmış rejenerere kas lifleri (Resim 8), rejeneratif hücre hakimiyeti (sağ alt resim) ve yer yer iltihabi küçük alanlarda dejenerasyona ait kalıntılar (sağ üst resim) gözlemlendi.



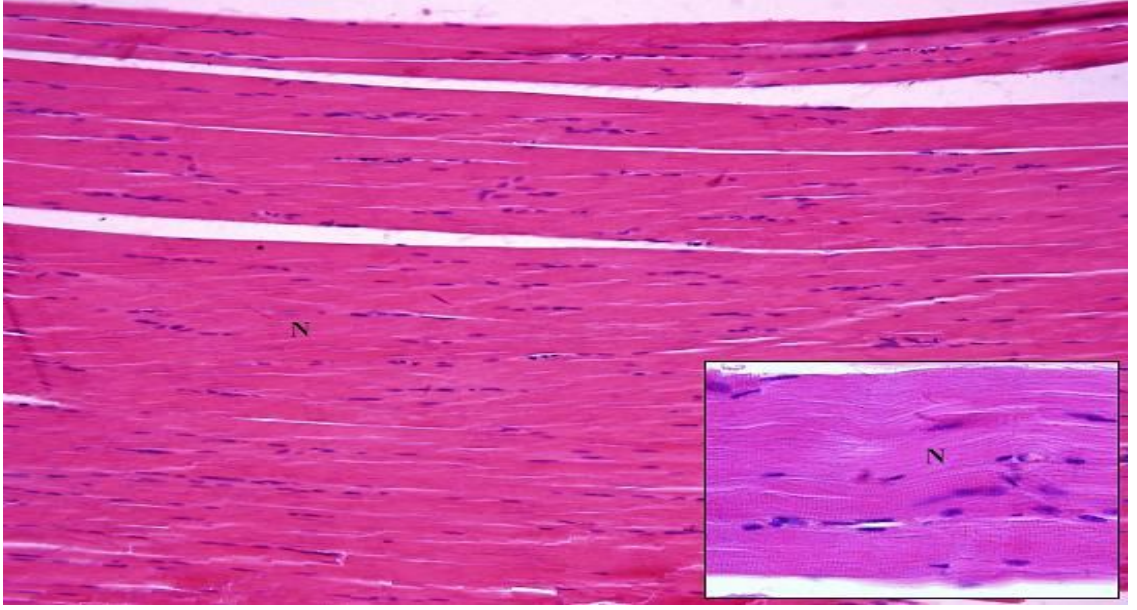
**Resim 8:** % 0.5 ropivakain enjeksiyonundan 10 gün sonra alınan iskelet kas dokusu örneğinin ışık mikroskopunda görünümü. (H&E. X20, küçük resim X40).  
(N: normal doku, R: rejenerere alanlar, D: küçük iltihabi alanda dejenere alan.)

Enjeksiyondan sonraki 10. günde alınan kas dokusu örneklerinin kas hasarı skorları yönünden Grup B, Grup R ve Grup L arasında istatistiksel fark gözlenmedi (Tablo 4).

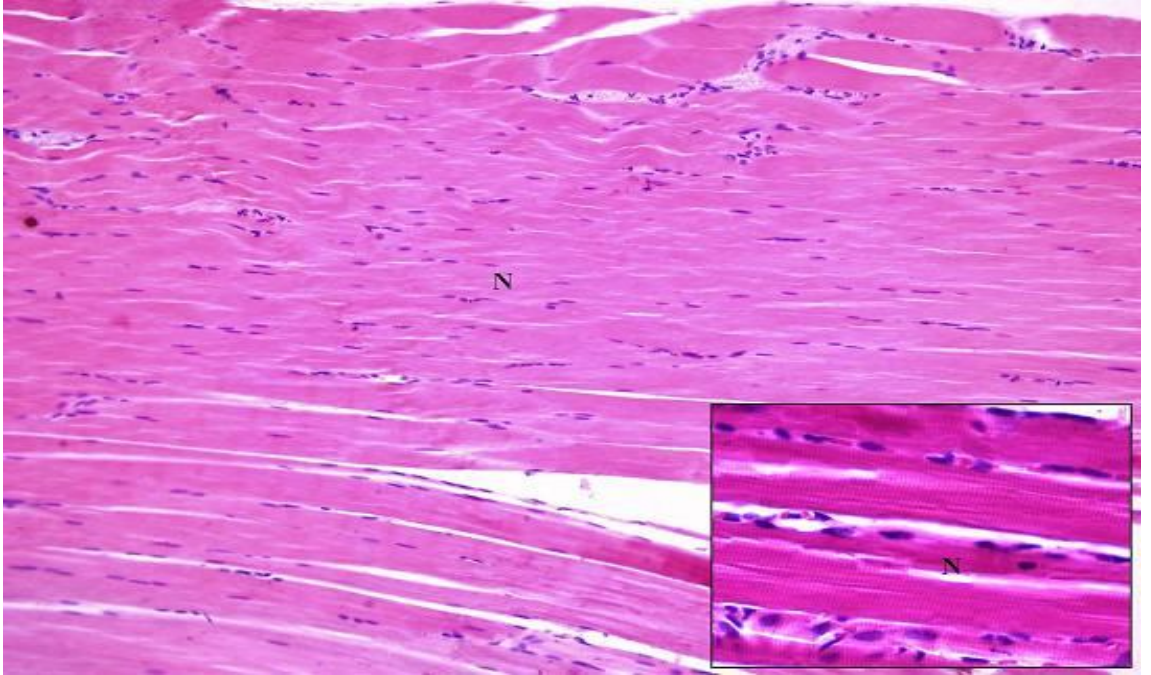
Enjeksiyondan sonraki 20. günde alınan kas dokusu örneklerinde, her üç grupta da (B, L ve R) rejenerasyonun tamamlandığı ve histolojik olarak kas dokusunun normale döndüğü gözlendi (Resim 9, 10 ve 11). [Hasar Skoru = 0.0 (0.0-0.00)]. Dolayısıyla gruplar arasında istatistiksel fark gözlenmedi.



**Resim 9.** % 0.5 bupivakain enjeksiyonundan 20 gün sonra alınan kas dokusu örneğinin ışık mikroskopunda görünümü (H&E. X20, küçük resim X40). (N: normal kas dokusu).



**Resim 10:** % 0.5 levobupivakain enjeksiyonundan 20 gün sonra alınan kas dokusu örneğinin ışık mikroskopunda görünümü (H&E. X20, küçük resim X40).  
(N: normal kas dokusu).



**Resim 11.** % 0.5 ropivakain enjeksiyonundan 20 gün sonra alınan kas dokusu örneğinin ışık mikroskopunda görünümü (H&E. X20, küçük resim X40).  
(N: normal kas dokusu).

Grup B, Grup L ve Grup R’de, 2., 10. ve 20. günlerde alınan bütün kas dokusu örneklerinde damar ve sinir yapılarının histopatolojik olarak etkilenmediği gözlemlendi.

Grupların 2., 10. ve 20. günlerde gözlenen kas hasar skorları [Med (min-max)] Tablo 3’de gösterilmiştir.

**Tablo 3.** Grupların 2., 10. ve 20. günlerde kas hasar skorları [Med (min-max)]

Gruplar	2.Gün	10.Gün	20.Gün
SF	0.0 (0.0-0.0)	0.0 (0.0-0.0)	0.0 (0.0-0.0)
B	3.0 (2.0-3.0)	0.5 (0.0-1.0)	0.0 (0.0-0.0)
L	1.0 (1.0-2.0)	1.0 (0.0-2.0)	0.0 (0.0-0.0)
R	2.0 (2.0-3.0)	1.0 (0.0-1.0)	0.0 (0.0-0.0)

Grupların “*Kruskal – Wallis Test*” sonuçları Tablo 4’de, ortancaları farklı bulunan grupların *Mann-Whitney-u* testi sonuçları Tablo 5’de gösterilmiştir.

**Tablo 4.** Grupların “*Kruskal – Wallis Test*” sonuçları

Kruskal-Wallis Test			
Günler	n	H	p
2. gün	40	34.02	0.00*
10. gün	40	9.85	0.02*
20. gün	40	0.00	1.00*

\* p<0.05 anlamlılık derecesine göre.

**Tablo 5.** Grupların “*Mann Whitney - u Test*” Sonuçları

<b>Karşılaştırılan Gruplar</b>	<b>2.Gün u</b>	<b>10.Gün u</b>	<b>20.Gün u</b>
<b>SF – R</b>	0.00003*	0.0043*	1.000
<b>SF – B</b>	0.00003*	0.0012*	1.000
<b>SF – L</b>	0.00003*	0.005*	1.000
<b>R – B</b>	0.009*	0.66	1.000
<b>R – L</b>	0.0012*	0.80	1.000
<b>B – L</b>	0.0002*	0.52	1.000

\* Bonferroni metodu ile  $p < 0.0125$  anlamlılık derecesine göre.

## 5. TARTIŞMA

Lokal anesteziğin istemli ya da istemsiz im enjeksiyonu, analjezi ve anestezi amacıyla yaygın olarak uygulanan periferik sinir blokları, yara infiltrasyonu, tetik nokta enjeksiyonu, peri/retrobulber blok gibi işlemler esnasında sıklıkla karşılaşılan bir durumdur (1-5,30-34,74). Lokal anesteziğin ajanların miyotoksik etkileri yaklaşık yarım asırdır birçok deneysel ve klinik çalışma yapılarak araştırılmış (75,76) ve bütün lokal anesteziğin klinikte kullanılan konsantrasyonlarda ilaca ve doza bağlı olarak miyotoksik oldukları bulunmuştur (1,5,77). Literatürde, lokal anesteziğin miyotoksik etkilerinin nadir ve geri dönüşümlü olması nedeniyle klinik olarak önemsiz olduğunu savunan yayınlar bulunsa da (1,5,6), lokal anesteziğin enjeksiyonunu takiben gelişen miyonekroz ve buna bağlı ciddi kas fonksiyon bozuklukları giderek artan sayıda rapor edilmektedir (1,2,42,74).

Etki potansiyelinin yüksek ve etki süresinin uzun olması nedeniyle klinik kullanımda en fazla tercih edilen lokal anesteziğin bupivakaindir. Aynı zamanda bupivakain, bilinen en yüksek miyotoksik etki potansiyeline sahip lokal anesteziğin ajandır (5,7,9). Ropivakain ve levobupivakain, bupivakaine bağlı ciddi toksik etkilerin gözlenmesinden yola çıkılarak, blok kalitesi ve uzun etki süresi yönünden bupivakaine alternatif olabilecek, toksik etkileri azaltılmış ajanlar olarak geliştirilmiş, iki yeni lokal anesteziğindir (7). Ropivakainin bupivakainden daha az miyotoksik olduğu önceki araştırmalarda (1,9,42) bildirilmiştir. Literatürde levobupivakainin miyotoksik etkisiyle ilgili deneysel ya da klinik bir çalışma, henüz bildirilmemiştir. Bu nedenle, çalışmamızda miyotoksik etkileri yönünden, henüz araştırılmamış olan levobupivakain

ile yüksek miyotoksik etki potansiyeline sahip bupivakain ve daha az miyotoksik olduğu bilinen ropivakaini karşılaştırmayı uygun bulduk.

Lokal anestezi verildikten sonra kas dokusunda görülen değişiklikler üniform ve nonspesifiktir (1). Lokal anesteziye bağlı iskelet kasında oluşan hasar, altta yatan mekanizma açık olmamakla birlikte, fiber vakuolizasyonundan miyosit ödemine, intrasellüler yapıların total disintegrasyonuna ve miyonekroza kadar nekrobiyotik değişikliklerin tam bir spektrumunu içerir (1,5,9). Bu değişiklikler lokal anestezi ajanlarına spesifik değildir. Çizgili kaslarda hücresel hasara yol açan, travmatik injüri ve basınç hasarını da içeren birçok injüri çeşidinde, bu morfolojik bozukluklara rastlanabilir (1,5,9). İntramüsküler enjeksiyonda yapılan ilacın volümü kas hasarında önemlidir ve yüksek volüm kas dokusunda basınç etkisiyle hasara neden olabilir (1,5,9). Foster ve ark. (5), ratlarda yaptıkları çalışmada, lokal anestezi ilaçlarını im enjeksiyonla 200 µl volüm içerisinde vermişler ve bu volümün kas dokusunda basınç hasarına neden olmadığını bildirmişlerdir. Amaniti ve ark. (6) ise, yine ratlarda yaptıkları çalışmada, im 100 µl volüm içerisinde lokal anestezi ilaçlarını vermişler ve bu volümün de kasta önemsenecek derecede basınç hasarı yapmadığını gözlemişlerdir. Çalışmamızda tüm lokal anestezi ve %0.9 normal salin, kas hasarına neden olmadığı önceki çalışmalarda (5,6) bildirilen 100µL volüm içerisinde verildi. İlaç uygulanmaksızın sadece iğne batırılmasının travmatik etkisinin müsküler hasara ya da miyonekroza neden olup olmadığı önceki çalışmalarda (5,6) yeterince araştırılmış ve böyle bir etkisinin olmadığı bulunmuştur. Çalışmamızda hayvan çalışmaları etik ilkelerini gözeterek iğne batırılmasının travmatik etkisini yeniden araştırmaya gerek duymadık.

Lokal anesteziğin miyotoksik etkilerinin doza bağlı olduğu bilinmektedir (1). Amaniti ve ark. (6), lokal anesteziğin miyotoksik etkilerinin konsantrasyonlarına bağlı olarak arttığını savunmaktadırlar. Sözü edilen araştırmacılar (6) ropivakainin % 0.5 ve % 0.75'lik konsantrasyonlarının ratlarda im enjeksiyon sonrası miyotoksik etkilerini karşılaştırmışlar ve ropivakainin miyotoksik etkisinin % 0.75'lik konsantrasyonda kullanıldığında daha fazla olduğunu göstermişlerdir. Foster ve ark. (5), ratlarda birçok lokal anestezi ajanının miyotoksik etkisini karşılaştırdıkları çalışmalarında, lokal anesteziğin her birini farklı konsantrasyonlarda kullanmışlardır (% 1 prokain, % 0.2 tetrakain, % 0.5 lidokain, % 0.75 bupivakain grubu ile % 2

klorprokain, %0.25 dibukain, % 0.5 lidokain+epinefrin, %2 piperokain). Pizzolato ve Renegar (75) da benzer şekilde miyotoksik etkilerini karşılaştırdıkları lokal anesteziikleri farklı konsantrasyonlarda kullanmışlardır. Zink ve ark. (9), domuzlarda aralıklı uygulanan periferik sinir blokajı sonrası bupivakain ve ropivakainin akut miyotoksik etkilerini karşılaştırdıkları araştırmalarında bupivakaini % 0.5, ropivakaini % 0.75 konsantrasyonda kullanmışlardır. İlaçların lokal anesteziik etki potensleri yönünden karşılaştırıldığı çalışmalarda “*equipotent*” dozlarının kullanılması uygun olabilir. Ancak, neden oldukları doku hasarının şiddeti yönünden karşılaştırılan ilaçların, aynı konsantrasyonda kullanılmasının daha uygun olduğunu düşünmekteyiz. Biz, rasemik bupivakain, levobupivakain ve ropivakainin miyotoksik etkilerini karşılaştırdığımız bu çalışmamızda, daha iyi standardizasyon sağlamak amacıyla, bütün lokal anesteziikleri %0.5 konsantrasyonda kullandık.

Lokal anesteziiklerin miyotoksik etkilerinin tekrarlayan enjeksiyonlar ve sürekli infüzyonla kötüleştiği bildirilmektedir (1,42). Zink ve ark. (9), bupivakain ve ropivakainin akut miyotoksik etkilerini araştırdıkları çalışmalarda, bir kateter yardımıyla domuzların femoral sinirleri çevresine 6 saat süreyle lokal anesteziik infüzyonu uygulamışlardır. Kytta ve ark. (41), bupivakainin miyotoksik etkilerini araştırdıkları çalışmalarda ratların siyatik sinirleri çevresine tekrarlayan bupivakain enjeksiyonu uygulamışlardır. Amaniti ve ark. (6), ropivakainin miyotoksik etkilerini ratlarda tek doz lokal anesteziik enjeksiyonu kullanarak araştırmışlardır. Klinik pratikte, cerrahi alana intraoperatif infiltrasyon, periferik sinir blokları ve ayaktan hastalarda ağrı tedavisi gibi işlemlerde, lokal anesteziik ajanların tek doz enjeksiyonu sık kullanılan yöntemdir (1,2,78). Bu nedenle, çalışmamızda tek doz im enjeksiyon tekniğini kullanmayı uygun bulduk.

Lokal anesteziiklere eklenen steroid ve epinefrinin miyotoksisiteyi daha çok artırdığı bildirilmektedir (36-38). Guttu ve ark. (37), lokal anesteziiklere steroid eklenmesinin miyotoksisite üzerine etkilerini araştırdıkları çalışmalarda, bupivakain ve prokaini tek başlarına ve steroid eklenmiş olarak kullanmışlar ve steroid eklenmesinin lokal anesteziik miyotoksisitesini belirgin şekilde artırdığını gözlemişlerdir. Carlson ve ark. (79), maymunlarda yaptıkları araştırmalarında, epinefrin eklenmiş lidokainle, bupivakainin (epinefrin eklenmemiş) miyotoksik etkilerini karşılaştırmış ve lidokain+epinefrinin, bupivakainden daha miyotoksik olduğunu

gözlemişlerdir. Oysaki bupivakainin lidokainden daha fazla miyotoksik olduğu birçok araştırmada (5) bildirilmektedir. Çalışmamızda kullanılan lokal anestezipler steroid ya da epinefrin içermemekteydi.

Bupivakain kullanılarak yapılan çalışmalarda, im enjeksiyondan birkaç dakika sonra hiperkontrakte miyofibriller gözlemlendiği, bunu saatler içinde çizgili kas sarkoplazmik retikulumunda litik dejenerasyonun, miyosit ödeminin ve nekrozun izlediği bildirilmektedir (1,5,9). Amaniti ve ark. (6), iki farklı konsantrasyon kullanarak, ratlarda ropivakainin miyotoksik etkilerini inceledikleri araştırmalarında, enjeksiyondan sonraki ikinci günde fiberlerde dejenerasyon, nekroz, nekrotik alanlarda fagositik hücre infiltrasyonu ve fagositler arasında etkilenmemiş fiberler bulunduğunu gözlemişlerdir. Araştırmacılar, nekrotik alanlarda gözlenen infiltrasyonun, ölü debrisleri uzaklaştıracak olan fagositik hücrelerden oluştuğunu bildirmektedirler. Zink ve ark. (9), bupivakain ve ropivakainin akut miyotoksik etkilerini araştırdıkları çalışmalarında, 6 saat sürekli lokal anestezi infüzyonundan 1 saat sonra aldıkları doku örneklerini incelemişler ve her iki lokal anestezi ajanın kalitatif olarak benzer şekilde histopatolojik değişikliklere neden olduğunu gözlemişlerdir. Zink ve ark. (42) bir başka çalışmalarında, bupivakain ve ropivakainin uzun dönem miyotoksik etkilerini domuzlarda sürekli infüzyon tekniği ile periferik sinir bloku uygulayarak araştırmışlardır. Zink ve arkadaşlarının (42), hem bupivakain hem de ropivakain verilen grupta, 7. günde gözledikleri histopatolojik bulguları, yukarıda tanımlanan Amaniti ve arkadaşlarının bulguları ile benzerlik göstermektedir. Çalışmamızda ilk histopatolojik incelemeyi im enjeksiyondan 48 saat sonra sakrifiye edilen ratların çizgili kas örneklerinde gerçekleştirdik. Bupivakain enjeksiyonundan sonraki ikinci günde miyositlerde kasılmayı yansıtan tarzda dalgalı görünüm, yaygın nekrobiyotik değişiklikler, fagositik infiltrasyon ve nekrotik alanlar içerisinde yer yer etkilenmemiş fiber demetleri gözledik. Bu histopatolojik bulgular, kalitatif olarak levobupivakain ve ropivakain grubunda da benzer şekilde gözlemlendi. Günümüze kadar araştırılmış olan lokal anesteziplerin miyotoksik etkilerinin kalitatif olarak benzer olduğu bilinmektedir (1,5,6,9). Biz çalışmamızda, daha önce miyotoksik etkileri araştırılmamış olan levobupivakainin de kalitatif olarak diğer lokal anesteziplerle benzer şekilde miyotoksik etki gösterdiğini saptadık.

Pere ve ark. (76), sürekli supraklavikular brakial plexus bloku uygulayarak tavşanlarda bupivakainin miyotoksik etkilerini araştırdıkları çalışmalarında, bupivakain

grubunda, nötrofil hakimiyeti yanında eozinofilik granüositlerin de gözleendiğini bildirmektedirler. Hogan ve ark. da (2), interskalen blok uyguladıkları hastalarının miyonekroz gelişen sternokleidomastoid kas örneklerinde eozinofilik granüositler gözlediklerini bildirmektedirler. Çalışmamızda, levobupivakain verilen ratların çizgili kaslarından enjeksiyondan sonraki 10. günde alınan örneklerde, iltihabi bölgelerde mononükleer hücre infiltrasyonunun yanı sıra eozinofilik lökosit infiltrasyonu gözledik. İlginç olarak çalışmamızda, bupivakain verilen grupta eozinofilik infiltrasyona rastlamadık. Levobupivakain verilen grupta ise sadece 10. günde alınan örneklerde eozinofilik infiltrasyon mevcuttu. Kas dokusunda eozinofilik infiltrasyon, parazitik enfestasyon ya da alerjik reaksiyonun bir komponenti olarak yorumlanmaktadır (13). Ester tipi lokal anesteziğin, içerdikleri PABA metabolitlerine bağlı olarak, alerjik reaksiyona neden olma potansiyeli daha yüksektir (28). Bununla birlikte amid tipi iki lokal anesteziğin, lidokain ve prilokain içeren EMLA'ya karşı hipersensitivite bildirilmiştir (80). Lokal anesteziğin molekülleri antijenik reaksiyona neden olamayacak kadar küçüktür ancak "protein-lokal anesteziğin" kompleksi antijenik özellik taşıyarak alerjik reaksiyona neden olabilir (28). Bupivakain ve levobupivakain %95 oranında proteine bağlanmaktadır (7). Biz sözü edilen bulgularımızı lokal anesteziğin neden olduğu nonspesifik alerjik reaksiyon lehine yorumlamaktayız.

Lokal anesteziğe bağlı miyotoksik doku hasarından damar, sinir ve bağ dokusu elemanlarının etkilenmediği bildirilmektedir (1). Foster ve ark. (5), ratlarda tek doz im enjeksiyon uygulayarak prokain, tetrakain, lidokain ve bupivakainin miyotoksik etkilerini inceledikleri araştırmalarında, kas dokusunda bu ajanlara bağlı oluşan hasara, bu yapıların katılmadığını tespit etmişlerdir. Amaniti ve ark. (6) da aynı şekilde, rat kas dokusunda lokal anesteziğe bağlı oluşan hasarın damar, sinir ve bağ dokusu elemanlarını etkilemediğini bildirmektedirler. Hogan ve ark. (2), lokal anesteziğin ajana bağlı miyonekroz gelişen olgularının sternokleidomastoid adale biyopsisinde damar, sinir ve bağ dokusu yapılarını normal bulmuşlardır. Çalışmamızda, bupivakain, levobupivakain ve ropivakain enjeksiyonundan sonra, kas dokusunda gözlenen hasara damar, sinir ve bağ dokusu hasarının eşlik etmediğini gözledik.

Lokal anesteziğin miyotoksik etkilerinden, miyosit öncülleri olan ve satellit hücreler olarak adlandırılan miyoblastların etkilenmediği önceki araştırmalarda gösterilmiştir (1,5,6,9). Bu durum satellit hücrelerin doku rejenerasyonunda anahtar rol

oynadığını güçlü bir şekilde göstermektedir (1). Zink ve ark. (42), bupivakain ve ropivakainin miyotoksik etkilerini araştırdıkları çalışmalarında enjeksiyondan sonraki 7. günde nekrobiyotik değişikliklerle birlikte satellit hücreleri gözlemişlerdir. Önceki araştırmalarda (1,5,6), kas dokusu miyotoksik ajana maruz kaldıktan 24-48 saat sonra satellit hücrelerin aktive olmasıyla rejenerasyonun başladığı ve 4-6 hafta sonra tamamlandığı bildirilmektedir. Hogan ve ark. (2), sol omuz kapsüler serbestleştirme ameliyatı yapılacak hastaya postoperatif erken dönemde pasif omuz hareketleri ve fizyoterapi esnasında analjezi sağlması amacıyla interskalen oluğa yerleştirilmiş bir kateterden tekrarlayan dozlarda bupivakain+epinefrin uygulamışlar ve takip eden günlerde sol sternokleidomastoid adalede miyopati geliştiğini gözlemişlerdir. Hogan ve ark. (2), bu hastalarının sternokleidomastid kasında histopatolojik olarak lokal anestetik ajana bağlı miyotoksisite bulguları gözlemişler ve hastanın klinik olarak tam düzelmesinin 3 aya kadar uzadığını bildirmişlerdir. Çalışmamızda, bupivakain, levobupivakain ve ropivakain verilen ratlardan ikinci gün alınan doku örneklerinde miyosit öncülleri olan satellit hücreleri gözlenmekteydi. 10. gün alınan doku örneklerinde ise satellit hücrelerden yeni miyosit oluşumuyla birlikte dejenerasyona uğramış miyosit kalıntıları gözledik. Bu görünümü, önceki çalışmalarda da bildirildiği gibi, rejenerasyonun ikinci günden önce başladığı ve 10. günde halen devam ettiği şeklinde yorumlayabiliriz. Önceki deneysel çalışmalarda (1) rejenerasyonun 4-6 haftada tamamlandığı savunulmakla birlikte, biz 20. günde aldığımız doku örneklerinde, rejenerasyonu tamamlanmış, normale yakın kas dokusu gözledik. Sözü edilen çalışmalarda, Kytta ve ark. (41), ratların siyatik sinirleri çevresine tekrarlayan bupivakain enjeksiyonu uygulamışlar, Zink ve ark. (42) ise, domuzların femoral sinirleri çevresine sürekli infüzyon şeklinde lokal anestetik uygulamışlardır. Çalışmamızda tek doz im enjeksiyon uyguladık. Araştırmamızda tam rejenerasyonun daha erken gözlenmesinin, Kytta (41) ve Zink (42)'in araştırmaları ile bizim araştırmamız arasındaki bu metodolojik farklılıktan kaynaklandığını düşünmekteyiz. Amaniti ve ark. (6), ropivakainin potansiyel miyotoksik etkilerini ve muhtemel hasarın zamana bağlı değişimini araştırdıkları çalışmalarında kas hasarının 30. günde normale döndüğünü bildirmektedirler. Yukarıda da belirttiğimiz gibi biz 20. günde alınan doku örneklerinde kas hasarının normale döndüğünü gözledik. Amaniti ve ark. (6)'nın doku örneklerini enjeksiyondan sonraki 2., 4., 7. ve 30. günlerde aldıkları ve 7. günden 30. güne kadar geçen süre içerisindeki rejenerasyon sürecini değerlendirmemiş oldukları görülmektedir.

Amaniti ve ark (6), ropivakainin iki farklı konsantrasyonunun miyotoksik etkilerini araştırdıkları çalışmalarında %0.75 ropivakainin, %0.5 ropivakainden daha fazla miyotoksik olduğunu gözlemişlerdir. Zink ve ark. bupivakain ve ropivakainin akut (9) ve uzun dönem (42) miyotoksik etkilerini araştırdıkları iki farklı çalışmalarında, bupivakainin ropivakainden daha fazla miyotoksik olduğunu göstermişlerdir. Bu araştırmacılar (42), domuzlarda yapmış oldukları çalışmada, hem 7. hem de 28. günde aldıkları doku örneklerinde bupivakainin neden olduğu miyotoksik hasarın ropivakainden daha fazla olduğunu gözlemişlerdir. Çalışmamızda 2. günde aldığımız çizgili kas dokusu örneklerinin histopatolojik incelenmesinde, Benoit-Yiegela-Ferrel skorlarına (43) göre, bupivakainin neden olduğu miyotoksik hasarın ropivakainden anlamlı derecede daha fazla olduğunu saptadık. Daha önce araştırılmamış olan levobupivakainin, hem bupivakain hem de ropivakainden daha az miyotoksik hasara neden olduğunu gözledik. Onuncu günde aldığımız çizgili kas dokusu örneklerinin histopatolojik incelenmesinde, Benoit-Yiegela-Ferrel hasar skorlarına göre, bupivakain, levobupivakain ve ropivakain grupları arasında istatistiksel olarak fark gözlenmedi.

Lokal anestezi miyotoksitesinin spesifik mekanizmaları henüz apaçık ortaya konulmamış olmakla birlikte araştırmacılar (43-49), lokal anestezi miyotoksik etkilerinin intraselüler  $Ca^{++}$  seviyesindeki yükselmeden kaynaklandığını savunmaktadırlar. İntramüsküler  $Ca^{++}$  üzerine direkt etkisi olmayan ve sarkolemmal  $Na^{+}$  kanallarını inhibe ederek etki gösteren lokal anestezi tetradoksinin miyotoksik olmaması (44) bu görüşü desteklemektedir. Ayrıca, lokal anestezi maruz kalan kas dokusunda sarkolemmal yapılar uzun bir süre morfolojik olarak sağlam kalır. Bu, fiber dejenerasyonunun aslında intraselüler olarak meydana geldiğini ve dış bariyerin destrüksiyonu nedeniyle oluşmadığını gösterir (1). alışılmış olan lokal anestezi arasında en fazla miyotoksik etkiye sahip olan bupivakainin, ryonodin reseptör aktivitesini, buna bağlı olarak sarkoplazmik retikulumdan  $Ca^{++}$  salınımını artırdığı,  $Ca^{++}$  *re-uptake*'ini azalttığı ve bunun da kas hasarına yol açtığı bilinmektedir (43-49). Bütün lokal anestezi miyotoksitesinin sarkoplazmik retikulumda  $Ca^{++}$  geçirgenliğini artırdığı ve bunun lokal anestezi ajanının lipofilitesi ile ilgili olduğu bildirilmekle (1) birlikte, Komai ve Lokuta (47) araştırmalarında, bupivakain ve benzer şekilde "*lipid-solubl*" olan tetrakainin, sarkoplazmik retikulum, ryonodin reseptörleri ve intraselüler  $Ca^{++}$  salınımı üzerine etkilerinin aynı derecede olmadığını göstermişlerdir.

Levobupivakain ve bupivakainin liposolübiliteyi aynı olmakla birlikte ropivakain, bu iki ajandan oldukça düşük liposolübiliteye sahiptir (7,8), (Tablo 1). Miyotoksisiteden sorumlu tutulan intrasellüler  $Ca^{++}$  artışının, lokal anestezi ajanının liposolübilitesine bağlı olduğunu savunan araştırmaların (1) aksine, bunun liposolübiliteden bağımsız olduğunu savunan araştırmalar (47) da mevcuttur. Zink ve ark (49) ise, lokal anestezi ajanlarının miyotoksik etkilerinden sorumlu olan intrasellüler  $Ca^{++}$  artışının, hem spesifik lipofilisitelere hem de stereoselektivitelere bağlı olarak gerçekleştiğini savunmaktadırlar. Çalışmamızda lipofilisiteyi aynı olan levobupivakain ve bupivakainin miyotoksik etki potenslerinin farklı olduğunu gözledik. Bulgularımız, levobupivakain ve bupivakainin miyotoksik etki potenslerinin lipofilisitelerinden çok stereoselektivitelere bağlı olduğunu düşündürmektedir.

Bupivakainin yukarıda sözü edilen mekanizmalarla hücre içi  $Ca^{++}$  seviyesini yükseltmesi,  $Ca^{++}$  ile ilişkili hücre ölüm yolağını, yani apoptosisi tetikler. Apoptosisin indüklenmesi, bupivakainin miyotoksisite potansiyelinin yüksek olmasına bağlıdır (1,57,58). Ancak, mitokondri aracılıklı yolağın –en azından bupivakain için- nasıl rol oynadığı, henüz açıklık kazanmamıştır (1). Ropivakainin liposolübilitesi bupivakainden oldukça düşüktür (7). Bu nedenle ropivakain intrasellüler  $Ca^{++}$  düzeyi üzerine ılımlı etki gösterir ve ropivakaine bağlı apoptosis bildirilmemiştir (1,58). Levobupivakainin intrasellüler  $Ca^{++}$  dengesi üzerine olan etkisi henüz açıklık kazanmamıştır ve ileri çalışmalar gerektirmektedir.

Lokal anestezi ajanlarının miyotoksik etki mekanizmasının hücre organelleri düzeyinde –intrasellüler– araştırılması elektron mikroskopik çalışmalarla mümkündür. Biz histopatolojik incelemelerimizi ışık mikroskopunda gerçekleştirdik. Lokal anestezi ajanlarının miyotoksisitesini araştıran son çalışmalar, 2003 ve 2005 yıllarında Zink ve ark. (9,42) tarafından ve 2006 yılında Amaniti ve ark. (6) tarafından yayınlanmıştır. Bu araştırmaların her üçünde de kullanılan lokal anestezi ajanları, miyotoksik etkileri yönünden, bizim yöntemimize benzer şekilde, ışık mikroskopundaki görünüşlerine göre skorlanarak karşılaştırılmış ve miyotoksik etkinin yoğun olarak görüldüğü seçilmiş örnekler ayrıca elektron mikroskopta incelenmiştir. Araştırmamızın amacı, miyotoksik etkisi henüz araştırılmamış olan levobupivakaini, bu yönüyle rasemik bupivakain ve ropivakain ile karşılaştırmaktır. Zink ve ark. (9,42), iki çalışmalarında da bupivakain ve ropivakaini, Amaniti ve ark. (6) ise, ropivakainin iki farklı konsantrasyonunu aynı

amaçla karşılaştırmışlar ve buna ilaveten bu ajanların miyotoksik etkilerinin intrasellüler düzeyde mekanizmasını araştırmak için elektron mikroskop kullanmışlardır. Araştırmamız, levobupivakainin bupivakainden daha az miyotoksik etki gösterdiğini ortaya koymaktadır. Ancak, levobupivakainin miyotoksik etkisinin intrasellüler düzeyde mekanizması ve bupivakaine benzer şekilde apoptozise neden olup olmadığı konusu ileri araştırmalara muhtaçtır.

Geriatric yaş grubunda cerrahi göz hastalıkları sık görülmektedir. Bu yaş grubunda, geçirilmiş miyokard enfaktüsü, koroner arter hastalığı, diabetes mellitus, hipertansiyon ve kardiyak fonksiyon bozuklukları gibi yandaş hastalıklara sık rastlanmaktadır. Bu hastalara uygulanacak göz ameliyatlarında, genel anestezinin risklerinden kaçınmak için, anestezi yöntemi olarak peribulber blok ve retrobulber blok sıklıkla tercih edilmektedir. Alternatif bir yöntem olarak topikal anestezi, birçok vaka için peri/retrobulber blok kadar yeterli anestezi sağlamadığı ve ameliyat esnasında genellikle sedasyon gerektirdiği için daha az tercih edilmektedir. Göz cerrahisinde, ekstraoküler kas injürisinin mekanizmasında popüler görüş, lokal anesteziklerin oküler miyotoksik etkileridir (81). Aynı zamanda, son yıllarda peribulber blok ve retrobulber blokta kullanılan lokal anesteziklerin neden olduğu direk kas disfonksiyonu, giderek artan sayıda rapor edilmektedir (1).

Katarakt cerrahisine bağlı gelişen diplopi önemli bir komplikasyondur (4). Gomez-Arnau ve ark. (4), katarakt cerrahisi uyguladıkları 3587 hastadan oluşan geniş serilerinde, retrospektif olarak inatçı diplopi vakaları ile kullanılan anestezi yönteminin ilişkisini araştırmışlar ve bazı vakalarında diplopinin postoperatif 1 aya kadar sürdüğünü rapor etmişlerdir. Bu araştırmacılar (4), lokal anestezik olarak bupivakain, lidokain ve mepivakain kullandıkları serilerinde anesteziye bağlı diplopi insidansını %0.25 olarak bulmuşlardır. Gomez-Arnau ve ark. (4), anesteziye bağlı gözledikleri inatçı diplopi vakalarının hemen tamamını retrobulber blok uyguladıkları hastalarında gözlemişler ve bunu inferior rektus kasının direk hasarına bağlamışlardır. Bu retrospektif çalışmada peribulber blok yapılan hastaların sadece birinde diplopiye rastlandığı bildirilmektedir.

Golnik ve ark. (30), katarakt cerrahisi uyguladıkları 118 hastalarında, lokal anesteziklere bağlı diplopi insidansını % 0.85 olarak bildirmişlerdir. Aynı şekilde retrobulber anestezi sonrası diplopi insidansını Johnson (32) % 0.23 olarak tesbit

etmiştir. McLure ve Rubin (82), çift kör klinik çalışmalarında intraoküler cerrahi planladıkları 50 hastaya % 0.75 levobupivakain ve % 0.75 rasemik bupivakain kullanarak peribulber anestezi uygulamışlar ve cerrahiye takiben bupivakain grubunda % 52, levobupivacain grubunda % 40 hastada diplopi tesbit etmişlerdir. Wells ve Maslin (83), ropivakain+hyalaz kombinasyonu ile peribulber blok uyguladıkları hastalarının %11,7'sinde semptomatik diplopi gözlemişlerdir.

Yukarıda da bahsedildiği gibi Hogan ve ark. (2), interskalen oluğa yerleştirilmiş bir kateterden tekrarlayan dozlarda bupivakain+epinefrin uyguladıkları hastalarının sternokleidomastoid adalesinde, hem klinik hem de histopatolojik olarak lokal anestezi ajanına bağlı miyotoksisite bulguları gözlemişler ve hastanın klinik olarak tam düzelmesinin 3 aya kadar uzadığını bildirmişlerdir. Paris ve ark. (74) ise, miyofasial ağrı sendromu tedavisi amacıyla, 6 ml % 0.25 bupivakain kullanarak tetik nokta enjeksiyonu uyguladıklarını, bu uygulama sonrasında periskapular bölgede ağrı ile karakterize, trapezius adalesinde atrofi geliştiğini ve klinik düzelmenin 2. ayın sonunda gerçekleştiğini rapor etmişlerdir.

Her ne kadar lokal anesteziyelere bağlı miyotoksisite, bu ilaçların nadir ve geri dönüşümlü bir yan etkisi olarak değerlendirilse de, özellikle oküler adaleler gibi küçük hacimli adalelerde tek doz enjeksiyonun dahi ciddi klinik sorunlara yol açtığı görülmektedir. Aynı şekilde adale büyüklüğü önemli olmaksızın lokal anesteziyelere sürekli infüzyonu ya da tekrarlayan enjeksiyonları da ciddi klinik sorunlara yol açmaktadır.

Sonuç olarak, çalışmamızda, daha az kardiyotoksik olduğu bilinen (7,8), ancak miyotoksik özellikleri henüz araştırılmamış olan levobupivakainin, bupivakainden daha düşük miyotoksik etki potansiyeline sahip olduğunu saptadık. Aynı zamanda levobupivakainin, bupivakainden daha az miyotoksik olduğu bilinen, ropivakaine nazaran da daha düşük hasar skoruna sahip olduğunu gözledik. Lokal anesteziyelere miyotoksisitesi bilinenin aksine, rejyonel anestezi uygulamaları yaygınlaştıkça görülme sıklığı artan, klinik bir sorun olarak karşımıza çıkabilmektedir. Özellikle küçük hacimli kasların bulunduğu bölgelerde uygulanacak lokal anesteziyelere enjeksiyonları için, miyotoksik etki potansiyeli düşük olan ajanların tercih edilmesi gerektiğini düşünmekteyiz.

## 6. SONUÇLAR

1. Levobupivakainin miyotoksik etkisi, kalitatif olarak diğer lokal anesteziiklerde olduğu gibi uniform ve nonspesifiktir.
2. Levobupivakainin miyotoksik etki potansiyeli bupivakainden ve ropivakainden daha düşük derecede bulunmuştur.
3. Lokal anesteziiklere bağlı gelişen miyonekroz, ratlarda tek doz enjeksiyondan sonra 20. günde tam olarak rejenere olmaktadır.

## 7. KAYNAKLAR

1. Zink W, Graf BM. Local anesthetic myotoxicity. *Reg Anesth Pain Med* 2004; 29:333-340.
2. Hogan Q, Dotson R, Erickson S, Kettler R, Hogan K. Local anesthetic myotoxicity: A case and review. *Anesthesiology* 1994; 80: 942-947.
3. Rubin AP. Complications of local anaesthesia for ophtalmic surgery. *Br J Anaesth* 1995; 75: 93-96.
4. Gomez-Arnau JI, Yanguela J, Gonzalez A, et al. Anaesthesia-related diplopia after cataract surgery. *Br J Anaesth* 2003; 90: 189-193.
5. Foster AH, Carlson BM. Myotoxicity of local anesthetics and regeneration of the damaged muscle fibers. *Anesth Analg* 1980; 59: 727-73
6. Amaniti E, Drampa F, Kouzi-Koliakos K, et al. Ropivacaine myotoxicity after single intramuscular injection in rats. *Eur J Anesth* 2006; 23: 130-135.
7. Casati A, Putzu M. Bupivacaine, levobupivacaine and ropivacaine: are they clinically different? *J Clin Anesth* 2005; 15: 247-268.
8. Leone S, Cianni SD, Casati A, Fanelli G. Pharmacology, toxicology, and clinical use of new long acting local anesthetics, ropivacaine and levobupivacaine. *Acta Biomed* 2008; 79: 92-105
9. Zink W, Seif C, Bohl JRE, et al. The acute myotoxic effects of bupivacaine and ropivacaine after continuous peripheral nevre blockades. *Anesth Analg* 2003; 97:1173-1179.
10. Foster RH, Markham A. Levobupivacaine: A rewiev of its pharmacology and use as a local anaesthetic. *Drugs* 2000; 59: 531-579.
11. Junqueira LC, Carneiro JB, Kelley RO. *Basic Histology* (8nd ed). Appleton and Lang. Stomford, Conn 1998, 231-244.
12. Yakan B, Özdamar S, Kutlubay R. Genel Histoloji Ders Notları. Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Yayınları, Kayseri, 1998, ss. 75-92.

13. Tekelioğlu M, Genel Tıp Histolojisi. Güneş Kitapevi, Ankara 1993, ss. 147-166.
14. Kalaycı Ş, Histoloji. Uludağ Üniversitesi Basımevi, Bursa 1986, ss. 169-185.
15. Ross MH, Romrell LJ. Histology A Text and Atlas (2nd ed) William and Wikins, Baltimore, USA 1989, 203-209.
16. McLennan IS. Degenerating and regenerating skeletal muscles contain several subpopulations of macrophages with distinct spatial and temporal distributions. J Anat 1996; 188: 17-28.
17. Robertson TA, Grounds MD, Papadimitriou JM. Elucidation of aspects of murine skeletal muscle regeneration using local and whole body irradiation. J Anat 1992; 181: 265-276.
18. Marlow SA, McGeachie JK, Tennant M, Papadimitriou JM. A morphometric technique for the histological quantification of skeletal muscle regeneration. J Anat 1996; 189: 151-158.
19. Kayaalp O. Lokal Anestezikler. Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji. Logos Yayıncılık, Ankara 2002, ss. 789-806.
20. Scholz A. Mechanisms of (local) anaesthetics on voltage-gated sodium and other ion channels. Br J Anaesth 2002; 89: 52. (W 2)
21. Kayhan Z. Lokal Anestezikler. Klinik Anestezi. 3. Baskı. Logos Yayıncılık, İstanbul, 2004, ss. 503-523.
22. Berde CB, Strichartz GR. Local Anesthetics. In: Miller RD (ed). Anesthesia. (6th ed). Churchill Livingstone, Philadelphia 2005; pp. 573-603.
23. Morgan GE, Mikhail MS, Murray MJ (eds). Local Anesthetics. In: Clinical Anesthesiology. (3th ed). McGraw Hill, USA 2004; pp. 233-242.
24. Collins VJ. Local anesthetics: Principles of Anesthesiology. 3rd ed. Collins VJ (ed) Lea&Febiger, Philadelphia 1993, pp. 1232-1240.
25. De Jong RH. Local anesthetic pharmacology. In: Regional Anesthesia and Analgesia. (1th ed). Brown DL (ed) WB Saunders, Philadelphia 1996, pp. 124-42.
26. Erdine S: Sinir blokları, 1. baskı, Emre matbaacılık, İstanbul 1993,ss. 187-96.

27. Becker DE, Reed KL. Essentials of local anesthetic pharmacology. *Anesth Prog.* 2006; 53: 98-108.
28. Marcus MAE, Durieux ME, Cox B. Toxicity of local anaesthetics. *Clinical Anaesthesiology* 2003; 17: 111-136.
29. Tasch MD, Butterworth JF. Toxicity of local anesthetics. *ASA Refresher Courses in Anesthesiology* 2006; 34: 165-177.
30. Golnik KC, West CE, Kaye E, Corcoran KT, Cionni RJ. Incidence of ocular misalignment and diplopia after uneventful cataract surgery. *J Cataract Refract Surg* 2000; 26: 1205-1209.
31. Esswein MB, von Noorden GK. Paresis of a vertical rectus muscle after cataract extraction. *Am J Ophthalmol* 1993; 116: 424-430.
32. Johnson DA. Persistent vertical binocular diplopia after cataract surgery. *Am J Ophthalmol* 2001; 132: 831-835.
33. Scott AB, Alexander DE, Miller JM. Bupivacaine injection of eye muscles to treat strabismus. *Br J Ophthalmol* 2007; 91: 146-148.
34. Guyton DL. Strabismus after cataract surgery. *Amer Orthoptc Jrnl* 2001; 51: 29-32.
35. Sadeh M, Czyewski K, Stern LZ. Chronic myopathy induced by repeated bupivacaine injections. *J Neurol Sci* 1985; 67: 229-238. (A46)
36. Yagiela JA, Benoit PW, Buoncristiani RD, Peters MP, Fort NF. Comparison of myotoxic effects of lidocaine with epinephrine in rats and humans. *Anesth Analg* 1981; 60: 471-480.
37. Gytu RL, Page DG, Laskin DM. Delayed healing of muscle after injection of bupivacaine and steroid. *Ann Dent* 1990; 49: 5-8. (J 13)
38. Benoit PW. Reversible skeletal muscle damage after administration of local anesthetics with and without epinephrine. *J Oral Surg* 1978; 36: 198-201. (J 14)
39. Komorowski TE, Shepard B, Okland S, Carlson BM. An electron microscopic study of local anaesthetic-induced skeletal muscle fiber degeneration and regeneration in the monkey. *J Orthop Res* 1990; 8: 495-503. (A 18)

40. Hill M, Wernig A, Goldspink G. Muscle satellite (stem) cell activation during local tissue injury and repair. *J Anat* 2003; 203: 89-99.
41. Kytta J, Heinonen E, Rosenberg PH, Wahlstrom T, Gripenberg J, Huopaniemi T. Effects of repeated bupivacaine administration on sciatic nerve and surrounding muscle tissue in rats. *Acta Anaesthesiol Scand* 1986; 30: 625-629.
42. Zink W, Bohl JRE, Hacke N, Sinner B, Martin E, Graf BM. The long term myotoxic effects of bupivacaine and ropivacaine after continuous peripheral nerve blocks. *Anesth Analg* 2005; 101: 548-554.
43. Benoit PW, Yagiela A, Fort NF. Pharmacologic correlation between local anesthetic-induced myotoxicity and disturbances of intracellular calcium distribution. *Toxicol Appl Pharmacol* 1980; 52: 187-198.
44. Padera RF, Tse JY, Bellas E, Kohane DS. Tetrodotoxin for prolonged local anesthesia with minimal myotoxicity. *Muscle & Nerve* 2006; 34: 747-753.
45. Zink W, Graf BM, Sinner B, Martin E, Fink RH, Kunst G. Differential effects of bupivacaine on intracellular  $Ca^{2+}$  regulation: Potential mechanisms of its myotoxicity. *Anesthesiology* 2002; 97: 710-716. (N)
46. Carlos A, Ibarra M, Ichihara Y, et al. Effects of bupivacaine enantiomers on  $Ca^{2+}$  release from sarcoplasmic reticulum in skeletal muscle. *Eur J Pharmacol* 2005; 512: 77-83.
47. Komai H, Lokuta AJ. Interaction of bupivacaine and tetracaine with the sarcoplasmic reticulum  $Ca^{2+}$  release channel of skeletal and cardiac muscles. *Anesthesiology* 1999; 90: 835-843.
48. Shoshan-Barmatz V, Zchut S. The interaction of local anesthetics with the ryanodine receptor of the sarcoplasmic reticulum. *J Membr Biol* 1994; 138: 103.
49. Zink W, Mislner G, Sinner B, Eike M, Rainer F. Differential effects of bupivacaine and ropivacaine enantiomers on intracellular  $Ca^{2+}$  regulation in murine skeletal muscle fibers. *Anesthesiology* 2005; 102: 793-798.
50. Wakata N, Sugimoto H, Iguchi H, Nomoto N, Kinoshita M. Bupivacaine hydrochloride induces muscle fiber necrosis and hydroxyl radical formation-

- dimethyl sulphoxide reduces hydroxyl radical formation. *Neurochem Res* 2001; 26: 841-844.
51. Loghmanee F, Tobak M. Fatal malignant hyperthermia associated with recreational cocaine and ethanol abuse. *Am J Forensic Med Pathol* 1986; 7: 246-248.
  52. Warrion WG, Halikas JA, Crosby RD, Carlson GA, Crea F. Observations on increased CPK levels in 'asymptomatic' cocaine abusers. *J Addict Dis* 1992; 11: 83-95.
  53. John E. Tetzlaff MD. The pharmacology of local anesthetics. *Anesthesiol Clin* 2000; 18: 217-233
  54. Graf BM, Elberl S, Abraham BS, et al. Comparison of the direct cardiotoxicity of the isomers of ropivacaine and bupivacaine. *Anesthesiology* 1998; 89: 3A.
  55. Reiz S, Nath S. Cardiotoxicity of local anesthetics agents. *Br J Anaesth* 1986; 58: 736-748.
  56. Sztark F, Malgat M, Dabadie P, et al. Comparison of effects of bupivacaine and ropivacaine on heart cell mitochondrial bioenergetics. *Anesthesiology* 1998; 5: 1340-1349.
  57. Unami A, Shinohara Y, Ichikawa T, Baba Y. Biochemical and microarray analyses of bupivacaine-induced apoptosis. *The Journal of Toxicological Sciences* 2003; 28: 77-94.
  58. Zink W, SeifC, Bohl JRE, Martin E, Fink RHA, Graf BM. Bupivacaine, but not ropivacaine induces apoptosis in mammalian skeletal muscle fibers. *Anesthesiology* 2002; 96: A971.
  59. Irwin W, Fontaine E, Agnolucci L, et al. Bupivacaine myotoxicity is mediated by mitochondria. *J Biol Chem* 2002; 277: 12221-12227.
  60. McClure JH. Ropivacaine. *Br J Anaesth* 1996; 76: 300-307.
  61. Mc Clellan KJ, Fauld D. Ropivacaine: An update of its use in regional anaesthesia. *Drugs* 2000; 60: 1065-1093.

62. Whiteside JB, Wildsmith JAW. Developments in local anaesthetic drugs. *Br J Anaesth* 2001; 87: 27-35.
63. Morton C. Ropivacaine. *Br J of Hosp Med* 1997; 58: 97-98.
64. Tetzlaff JE. Ropivacaine In: *Clinical pharmacology of local anesthetics*. Woburn: Butterworth-Heinemann 2000: 125-131.
65. Anthony M, Fauld D. Ropivacaine; a review of its pharmacology and therapeutic use in regional anesthesia. *Drugs* 1996; 52: 428-442.
66. Dony P, Dewinde V, Vanderick B, et al. The comparative toxicity of ropivacaine and bupivacaine at equipotent doses in rats. *Anesth Analg* 2000; 91: 1489-1492.
67. Mazoit JX, Decaux A, Bouaziz H, Edouard A. Comparative ventricular electrophysiologic effects of racemic bupivacaine, levobupivacaine and ropivacaine on the isolated rabbit heart. *Anesthesiology* 2000; 93: 784-792.
68. McCellan KJ, Spencer CM. Levobupivacaine. *Drugs* 1998; 56: 355-362.
69. McLeod GA, Burke D. Review Article: Levobupivacaine. *Anaesthesia* 2001; 56: 331-341.
70. Morrison SG, Dominguez JJ, Frascarola P, Reiz S. A comparison of the electrocardiographic cardiotoxic effects of racemic bupivacaine, levobupivacaine and ropivacaine in anesthetized swine. *Anesth Analg* 2000; 90: 1308-1322.
71. Huang YF, Pryor M, Mather LE, Veering BT. Cardiovascular and central nervous system effects of intravenous levobupivacaine and bupivacaine in sheep. *Anesth Analg* 1998; 86: 797-804.
72. Gristwood RW, Greaves JL. Levobupivacaine: a new safer long acting local anaesthetic agent. *Expert Opin Invest Drug* 1999; 8: 861-876.
73. Han SK, Kim JH, Hwang JM. Persistent diplopia after retrobulbar anesthesia. *J Cataract Refract Surg* 2004; 30: 1248-53.
74. Parris WC, Dettbarn WD. Muscle atrophy following nerve block therapy. *Anesthesiology* 1988; 69: 289.
75. Pizzolato P, Renegar OJ. Histopathologic Effects of Long Exposure to Local Anesthetics on Peripheral Nerves 1959; 38: 138-141.

76. Pere P, Watanabe H, Pitkanen M, Wahlström T, Rosenberg PH. Local myotoxicity of bupivacaine in rabbits after continuous supraclavicular brachial plexus block. *Reg Anesth* 1993; 18: 304-307.
77. Benoit PW, Belt D. Some effects of local anesthetic agents on skeletal muscle. *Exp Neurol* 1972; 34: 264-278.
78. Petterson N, Berggren P, Larsson M, Westman B, Hahn RG. Pain relief by wound infiltration with bupivacaine or high dose ropivacaine after inguinal hernia repair. *Reg Anesth Pain Med* 1999; 24: 569-575.
79. Carlson BM, Shepard B, Komorowski TE. A histological study of local anesthetic-induced muscle degeneration and regeneration in the monkey. *J Orthop Res* 1990;8 : 485-494.
80. Van den Hove J, Decroix J, Tennstedts D, Lachapelle. Allergic contact dermatitis from prilocaine, one of the local anaesthetics in EMLA cream. *Contact Dermatitis* 1994; 30: 239.
81. Wong DHV. Regional anaesthesia for intraocular surgery. *Can J Anaesth* 1993; 40: 635-657.
82. McLure HA, Rubin AP. Comparison of 0.75% levobupivacaine with 0.75% racemic bupivacaine for peribulbar anaesthesia. *Anaesthesia* 1998; 53: 1160-1164.
83. Wells AP, Maslin K. Diplopia from peribulbar ropivacaine. *Graefes Arch Clin Ophthalmol* 2000; 28: 32-33.

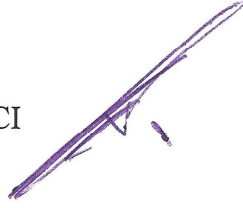
**T.C.**  
**ERCİYES ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI'NA**

Dr. Şükran NERGİZ EFESYOY'a ait "LEVOBUPİVAKAİN, BUPİVAKAİN VE ROPIVAKAİN'İN MIYOTOKSİK ETKİLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI" adlı uzmanlık tezi, jürimiz tarafından Anabilim Dalı'nda **Tıpta Uzmanlık Tezi** olarak kabul edilmiştir.

Tarih : 15./05./2009

İmza

Başkan : Prof. Dr. Adem BOYACI



Üye : Prof. Dr. Aliye ESMAOĞLU



Üye : Prof. Dr. Halit MADENOĞLU



Üye : Doç. Dr. Karamehmet YILDIZ



Üye : Doç. Dr. Bülent TOKGÖZ

