

284038

T.C.

ACETTEPE ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ FAKÜLTESİ

Bupivacaine'in Methemoglobinemi Oluşturma  
Etkisinin Spektrofotometrik İncelenmesi  
Sonuçları

Cerrahi (Diş) Programı  
Doktora Tezi

Dk. Ferdâ TAŞAR

Ankara - 1975

T.C.  
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ FAKÜLTESİ

BUPIVACAİNE'İN METHEMOGLOBİNEMİ OLUŞTURMA  
ETKİSİNİN SPEKTROFOTOMETRİK İNCELENMESİ  
SONUÇLARI

CERRAHİ (DİŞ) PROGRAMI  
DOKTORA TEZİ

Dr. FERDÂ TAŞAR

Rehber Öğretim Üyesi : PROF.DR. AYTEKİN BİLGE

ANKARA - 1975

## İ Ç İ N D E K İ L E R

GİRİŞ .....	1
GENEL BİLGİLER .....	3
1- Tarihsel gelişim .....	3
2- Lokal Anestetikler .....	4
3- Bupivacaine (Marcaine) .....	9
4- Lokal Anestetiklerin Etki Mekanizması ve Komplikasyonları .....	14
5- Methemoglobinemi .....	21
MATERYAL ve METOT .....	27
1- Materyal .....	27
2- Metot .....	31
BULGULAR .....	36
TARTIŞMA .....	40
SONUÇ .....	46
ÖZET .....	48
KAYNAKLAR .....	50

## G İ R İ Ő

Bupivacaine (Marcaine) son yılların tutulan ve beğenilen bir lokal anestetik ajanı olup, en az sistemik toksisiteyi gösteren bir ilaçtır. Nitekim yapılan çalışmalar bupivakainin benzeri "carbocaine" ve "penthocaine"nin bupivacaine oranla daha toksik olduğunu göstermiştir. "Lignocaine"de görülen taşiflaksinin bupivacainde sözkonusu olmaması diğer bir üstünlüğüdür. Yine son yıllarda sıklıkla kullanılan ve methemoglobinemi dışında herhangi bir sistemik toksik etkisine rastlanılmayan bir lokal anestetik de "prilocaine"dir.

Genel anestezi yöntemi yanında lokal anestetiklerin ne denli katkısı olduğu bilinen gerçeklerden biridir. Şöyle ki, lokal anestetik solüsyon bugün için sadece lokal anestezinin sağlanmasında uygulanmayıp, örneğin, uyarım aritmilerinin giderilmesinde de değer kazanmıştır. Şimik yapıları ve etki mekanizmaları her geçen gün biraz daha açıklığa kavuşan bu ajanların sistemik etkilerinden, özellikle latent ve manifest methemoglobinemi oluşturma niteliklerini araştırma, gün geçtikçe önem kazanmaktadır.

Çalışmalarımızda, bupivakain ve prilokain uygulanan 2 hasta grubunda, verilen ilaçla methemoglobinemi ortaya çıkıp çıkmadığını spektrofotometrik olarak göstermek amacını güttük.

Modern tıpta önemi gün geçtikçe artan "Anesteziyoloji ve Reanimasyon Bilim Dalında" yapmış olduğum bu araştırmada engin anestezi bilgisi ile araştırmama yön verip, değer kazandıran sayın Prof.Dr. Özdemir Demir'e, bu dalda doktora yapma olanağını sağlayan sayın Prof.Dr. Erdem Yarkut'a, laboratuvar çalışmalarına her an yardımcı olan sayın Doç.Dr. Gönenç Ciliv'e, ameliyathanedeki uygulamalarında candan davranışlarıyla sayın Dr. Gültekin Akyön'e, ilacın sağlanmasıdaki çabalarından ötürü İbrahim Ethem Ulagay ilaç Firması tıbbi müdürü sayın Dr. Orhan Akpınar'a, bu firmanın aracılığı ile ilacı isteğimden kısa bir süre sonra göndererek tezin gerçekleşmesine büyük katkıda bulunan İsveç A.B. Bofors Nobelkrut firmasına ve tez çalışmam süresince ilginin en güzelini veren değerli eşim Dr. Çelik Taşar'a teşekkürlerim sonsuzdur.

Dr. Ferda TAŞAR

## GENEL BİLGİLER

### 1) Tarihsel Gelişim :

Modern anlamda lokal analgezide kullanılan ajanların öncüsü "Cocaine"dir. Kokain 1884 de tıp alanına girmiştir. Kokaini ilk olarak Niemann izole etmiştir. Niemann'ın çalışmalarını izleyen Von Anrep 1878 de Kokain'in farmakolojik etki ve eylemini araştırmış, subkutan verildiğinde ağrılı uyarılara karşı duyarlılığın kaybolduğunu görmüştür (1).

Kokainin sentetik benzerleri Einhorn ve arkadaşları (1892) tarafından gerçekleştirilmiş, bugün kullanılan "procaine" Einhorn tarafından sentetize edilmiştir (1904) (2).

Bugün sıklıkla uygulanmakta olan lignokainin İsveç'te sentezi yapılmıştır (1943). Karbokain ise Ekenstam ve arkadaşları tarafından sentetize edilmiştir (1956). Prilokain Löfgren ve Tegner tarafından sentetik bir lokal anestetik olarak elde edilmiştir (1960) (3).

Araştırmamızın özünü teşkil eden bupivakain (Markain) ise

Ekenstan ve arkadaşlarınca sentetize edilmiş olup (1957), ilacı ilk olarak Telivuo kullanmıştır (1963) <sup>(4)</sup>. İlk uygulamayı izleyen çalışmalarda bupivakainin sistemik toksisitesine ait belirli bir özelliğine rastlanılmamıştır. Araştırmamızda söz konusu olan bupivakainle methemoglobinemi ortaya çıkmasına ait herhangi bir vaka gözlenmemiş, Dhuner ve arkadaşları tarafından yapılan bir araştırma sonucu bupivakainin hemopoetik sistem ve karaciğer üzerine hiçbir negatif etkisinin olmadığı gösterilmiştir (1966) <sup>(5)</sup>.

## 2) Lokal anestetikler :

Lokal anestetik ilaçlar lokal olarak uygulandıkları yerde sinir iletimini bloke eden ajanlardır. Lokal anestetiklerin uygulanmasıyla, analgezi, gevşeme ve hiporefleksi meydana gelir. Lokal anestetik solüsyonların hepsi değişik asitlerin tuzları halindedir.

Lokal anestetiklerin metabolik sonuçlarına ait bilgiler henüz yeterli değildir. Bu ilaçlardan prokainin plazma kolinesterazı tarafından hidrolize edildiği bilinmektedir. Prokainin sadece % 2 si değişmeden, geri kalan kısmı ise yıkılma ürünleri halinde idrarla çıkartılır. Lidokainin % 20 si değişmeden idrarla atılır, geri kalan kısmı karaciğerde metabolize olur. Bupivakainin % 10 dan azı değişmeden idrarla atılır, diğer kısmı karaciğerde metabolitlerine ayrılır.

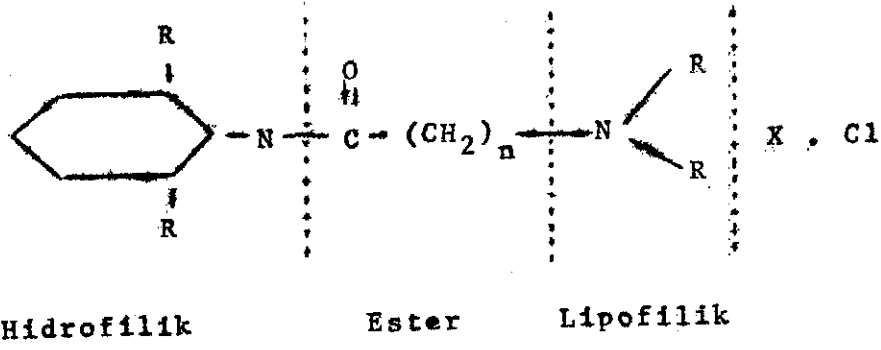
İdeal lokal anestetiklerin özellikleri :

- a) Uygulandığı dokuda irritasyon yapmamalıdır,
- b) Etkisi potent (güçlü) olmalıdır,
- c) Sinir yapısında irreversibl dejeneratif değişiklikler yapmamalıdır,
- d) Etkin konsantrasyonu düşük olmalıdır,
- e) Sistemik toksisitesi düşük olmalıdır,
- f) Kısa sürede etkisini göstermelidir,
- g) Diffüzyon yeteneği fazla olmalıdır,
- ğ) Güven sınırı geniş olmalıdır,
- h) Blok istenildiği süre devam etmelidir,
- ı) Suda eriyebilmelidir,
- i) Sterilizasyonu kolay olmalıdır,
- j) Ucuz olmalıdır.

Bugün kullanılan lokal anestetiklerin büyük bir kısmı kimyasal yapıları bakımından 4 komponentten oluşurlar :

- a) Hidrofilik amino grubu,
- b) Lipofilik aromatik grup,
- c) Aromatik ve amino grup arasında bağlantı kuran ester halkası (anestetik maddenin inaktive olup metabolitlerine ayrılırken hidrolize olduğu kısım)
- d) Genellikle HCl tuzu.





Lokal anestetikler genellikle hidroklorid tuzları halinde-  
dir. Bupivakain, lignokain, kokain hariç bütün lokal anestetik-  
ler vazodilatasyon yaparlar. Lokal anestetiklere vazokonstriktör  
ilaçlar katılarak, bir yandan, ilacın yavaş absorpsiyonu nedeni-  
yle sistemik toksisitesi azaltılır, diğer yandan etki süresi uza-  
tılmış olur. Lokal anestetiklerin karaciğerde detoksifiye olma-  
rı karaciğer hastalıklarında bu ilaçların metabolize olmasını güç-  
leştirir.

Lokal anestetik ilaçların kimyasal yapıları açısından sınıf-  
landırılmaları (6) :

I- Esterler;

- a) Benzoik asit esterleri "cocaine", "methycaine",  
"hexylcaine",
- b) Amino benzoik asit esterleri; "procaine", "pridocaine",  
"penthocaine", "butacaine sulfat", "chlorprocaine", "benzocaine",
- c) Para etoksil benzoik asit esterleri; "intracaine".

II- Alkoller;

- "Ethyl alcohol", "Benzyl alcohol", "saligenin", "orthoform",  
"mentol".

### III- Çeşitli bileşikler ;

"Duibucaïne", "lignocaine", "prilocaine", "Carbocaine" ve "bupivacaine".

Bu sınıflandırmaya kimyasal yapısı değişik daha pekçok lokal anestetik katılabilir. Ancak burada tarihsel değeri olan kokain ve çalışmamızda kontrol grubunda uygulanan prilokain üzerinde durduktan sonra bupivakain ile ilgili, ayrıntılı bilgiye geçeceğiz.

#### Cocaine

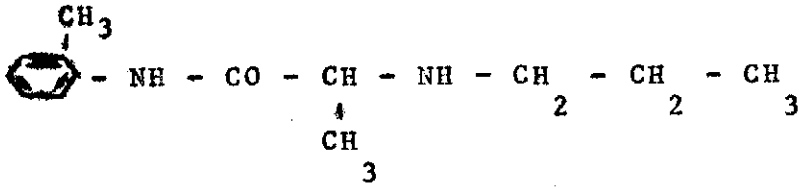
Bolivya ve Peru'da yetişen "erythroxylum coca" bitkisinin yapraklarından elde edilmiştir. Klinik uygulamaya 1884 de girmiş (7) ve çok iyi topikal bir anestezi sağladığı görülmüştür. Kokain merkezi sinir sistemine, korteks ve medulla spinalis üzerine stimulan etki yapar. Ufak dozlarda solunum sistemini stimüle, yüksek dozlarda deprese eder. Kokainin ufak dozları ile kan basıncı ve kalbin atım hızı arttığı gibi, kardiovasküler kollaps hatta ani kalp durması da görülebilir. Kasta kürara benzer etki gösterir. Karaciğerde yıkılır. 3 mg/kg. uygulandığında başarılı bir topikal anestezi sağlanır.

#### Prilocaine (Citanest)

Anestezi süresinin uzunluğu, hızlı penetrasyon gücü, sistemik toksisitesinin azlığı üstünlüğünü sağlayan özellikleridir. Adrenalinle etkisi lidokaine (lignokain) oranla daha uzundur.

Yine lidokaine oranla toksisitesinin deney hayvanlarında % 40<sup>(8)</sup>, insanlarda % 60<sup>(9)</sup> düşük olduğu saptanmıştır. Prilokain karaciğerde dekarboksile olduktan sonra hidrolizin bir kısmı da böbrekte devam eder.

Kimyasal bakımdan lidokaine benzer, tersiyer amindir. Kimyasal formülü ;



Prilokainin minimum ve maksimum doz sınırları 400-1200 mg. dır. Adrenalinsiz % 2 lik prilokainin, adrenalini % 2 lik lidokaine aynı analjezik etkiyi meydana getirdiği gösterilmiştir<sup>(10)</sup>. Fakat yüksek dozda adrenalinsiz prilokain birçok hastada toksik reaksiyonlara yol açmıştır.

Prilokainin özellikle yüksek dozda kullanıldığı lumbal ve sakral peridural anestezide sistemik toksik etkisinin aralıklı da olsa görülebildiği araştırmacılar tarafından bildirilmiştir<sup>(11)</sup>. Buna rağmen sistemik toksisitesi az denilebilir. Ancak bilinen, izlenen bir komplikasyonu vardır ki, bu da 700 mg. üzerinde ortaya çıkabilen methemoglobinemidir. Methemoglobinemi asemptomatik siyanozla belirir, dispne, taşikardi ve hipotansiyon görülmez. Siyanoz oksijene cevap vermez, subjektif belirtiler görülmez.

3) Bupivakaine (Marcaine : Lac-43) ;

Markain ilacın uluslararası ticari ismidir. Bupivakain ise AB. Bofors Nobelkrut firması tarafından verilen uluslararası generik ismidir. İdeal lokal anestetik özelliklerini kapsayan anestetigi bulmak için sayısız çalışmalar yapılmıştır. Denenen çeşitli bileşiklerden bazıları yeterli anestezi sağlamasına rağmen istenilmeyen yan etkileri nedeniyle değerlerini yitirmişlerdir. Lidokain ve daha sonra prilokain ideal kavramına en yakın lokal anestetikler olarak kullanılmıştır.

Bupivakain Ekenstam ve arkadaşları tarafından sentetize edilip (1957), ilk olarak Telivuo tarafından kullanılmıştır (1963) (12). Daha sonra İskandinav ülkelerinde yaygın olarak kullanılmış, son zamanlarda da dünyanın başka yerlerinde uygulanmakta ve üzerinde değişik tür araştırmalar yapılmaktadır. Telivuo bupivakainin etkisinin kısa sürede başladığını, etki süresinin diğer lokal anestetiklere oranla daha uzun olduğunu (2-4 saat) ve postoperatif analjezi süresinin de 12 saatten fazla olduğunu bildirmiştir (13).

Bupivakain anestezinin etkinliği, anestezi süresinin uzunluğu, sistematik toksisitesinin azlığı ile ideale en uygun lokal anestetik olarak gösterilmektedir. Bupivakainin aynı doz Mepivakaine (karbokain) oranla etki süresi 2 kat uzundur (14). Lignokaine (lidokain) oranla 4 kat daha etkili bir ilaçtır. Etki süresi çok daha uzun ancak etkisinin başlaması lignokainden biraz daha

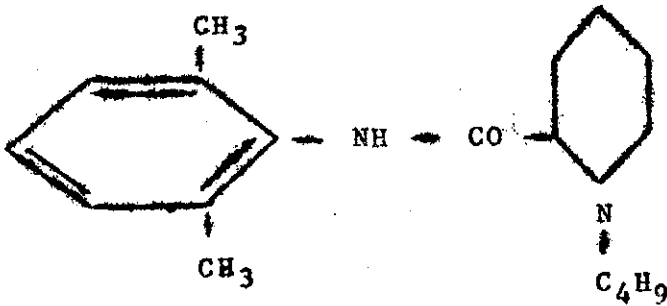
yavaştır. Yine lignokaine nazaran daha potent olup <sup>(15)</sup>, birikimi lignokainden az, mepivakainden çok daha azdır <sup>(16)</sup>. Mepivokaine ve benzeri pontokain, bupivakaine oranla çok toksiktir <sup>(17)</sup>. Bupivakainin etkinlik süresi mepivakain ve pontokainden daha uzundur <sup>(18)</sup>. Bupivakainin kan konsantrasyonu düşüktür, özellikle yeni doğanda anneye ait konsantrasyonun % 25 ini göstermektedir <sup>(19)</sup>. Karaciğerde metabolize olur ve % 10 dan azı değişmeden idrara geçer, üriner ekskresyonla 24 saat içinde atılır. N-dealkalize metaboliti (Pipicolilyloxylidine) idrarda bulunmuştur <sup>(4)</sup>.

#### Kimyasal özellikleri :

Kimyasal bakımdan mepivakaine benzer, mepivakainden gelişmiştir. Ayricalığı piperidin halkasındaki metil grubun butil grupla ( $C_4H_9$ ) yer değiştirmiş olmasıdır. Markain anilin derivesidir. Amino benzoik asid derivesi olmayışı sulfonomit, para-aminosalisilat ve antibiyotik tedavisindeki kontrendikasyonunu önler.

#### Kimyasal olarak ;

"1-n, Butyl-DL-piperidine-2,6-dimethyl anilide-hydrochloride"dir.



Fiziksel özellikleri :

Molekül ağırlığı : 324.9 olup, erime noktası yaklaşık olarak 258°C dir. Gerçekte güç eriyen bir maddedir. Fakat hidroklorit şekli suda kolaylıkla erir. pKa : 8.2 olup, stabildir. Adrenalin-siz solüsyonları birçok kere, adrenalinli solüsyonları 2 defadan fazla olmamak üzere otoklav edilebilir. Bupivakainin pH : 6.0 , özgül ağırlığı 20°C de 1.006 , 37°C de 0.977 dir. Bupivakain (adrenalinlinin) pH : 3-4 , özgül ağırlığı 20°C de 1.006 , 37°C de 0.977 dir. Baz ve asit etkilenişi son derece dayanıklıdır.

Dozaj ve konsantrasyonu :

Bupivakainin dozu ve konsantrasyonu uygulanan anestezi yöntemine, cerrahi girişimin türüne ve gidişine, hastanın fiziki durumuna bağlıdır. Bupivakainin % 0.5 ve % 0.25 lik solüsyonları adrenalinli ve adrenalin-siz olarak hazırlanmıştır. Maksimal güvenlik dozu 2 mg/kg.dır ve % 0.25 likten 60 ml., % 0.5 likten 30 ml. den fazla verilmemelidir. %0.5 lik bupivakainle başarılı bir epidural anestezi sağlanabilir. Paraservikal blokta % 0.25 lik bupivakain kullanılır. Sensorial lifleri motor liflerden fazla etkiler. Duthie ve arkadaşları % 0.25 lik bupivakaini motor blok yapmaması bakımından önerirler (20) .

J.Albert ve B. Löfström tarafından yapılan bir araştırma ile % 0.25 lik Lac-43 (adrenalinli) 'ün, % 1 lik adrenalinli ve adrenalin-siz mepivakainle, % 0.25 lik adrenalinli pontokaine o-  
(18)  
ranla etkinlik süresinin 2-3 kat uzun olduğu gösterilmiştir .

Genellikle epidural blok için % 0.5 likten 20-30 ml., trigeminal blok için % 0.25 likten 1-5 ml., stellat ganglion blok için % 0.25 likten 10-20 ml., interkostal blok için % 0.25 likten 4-8 ml., sürekli epidural blok için % 0.25 lik veya % 0.5 likten 10 ml. ile başlayıp, her 4-6 saatte 3-5-8 ml. ile devam edilmesi uygundur.

Analgezi ilacın yoğunluğuna bağlı olarak 5 ila 10 dakika içerisinde başlar. Etki süresi 5 ila 16 saat arasında değişir, bu da bupivakainin bilinen lokal anestetikler arasında en uzun etkiye sahip olduğunu gösterir (4).

Bupivakainin sistemik etkileri :

Bupivakain, bir çok vakada öngörülen uygulama dozundan daha fazla verildiği halde, herhangi bir belirgin yan etkisine rastlanmamıştır. Epidural blokajla bupivakainin güven sınırınınin mepivakain ve lignokainden daha geniş olduğu gösterilmiştir (4).

Jordfeldt ve arkadaşları da klinik olarak bupivakainin kan düzeyini toksik semptomları ortaya çıkarmayacak tarzda düşük bulmuşlardır (21).

Arno Hollmen tarafından bupivakainin özellikle fetal kalp/kan ve beyin/kan miktarı ve metabolizmasının lidokaine oranla düşük olduğu gösterilmiştir (22).

Plazma proteinine bağlanma kapasitesi yüksektir, fakat plazental geçiş diğer lokal anestetiklerden daha azdır. Yeni doğa-

nın kan konsantrasyonunda aynı artış görülmez. Nitekim G.Taylor ve F.Reynolds'da yaptıkları araştırma ile bupivakainle kısa sürede yüksek kan düzeyinin ortaya çıktığını (20 dakika içerisinde) ancak bu artışın kısa sürede inip, blok süresince düşük düzeyde kaldığını göstererek bu görüşe katılmışlardır (23). Yine aynı araştırma ile bupivakainin etki süresinin lignokaine oranla, yaklaşık olarak 2 kat olduğunu ve bupivakainin lignokainde görülen taşiflaksi fenomenini ortaya çıkarmadığını saptamışlardır (23).

P. Belfrage ve arkadaşları yapmış oldukları çalışma ile bupivakainle pudental blok sonucu anne ve yeni doğana ait bir yan etki ile karşılaşmadıklarını ve yeni doğanda kan konsantrasyonunun çok düşük olduğunu göstermişlerdir (19).

A. Hollmen ve arkadaşları obstetrik analgezide paraservikal bloktan sonra adrenalini bupivakainin önemsiz derecede metabolik asidoza yol açtığını göstermişlerdir (24).

Bupivakainin akut sistemik toksisitesi, vaskülerize bir alanda ani absorpsiyonu veya rastlantı sonucu intravenöz enjeksiyonu veyahut gereğinden çok yüksek dozda verilmesiyle ortaya çıkar.

D.W. Ryan tarafından bildirilen bir vakada ilacın epidural alan içinde bir vene enjeksiyonuyla epileptiform konvülzyonlar görülmüş, fakat kısa sürede hasta tedavi edilmiş, bebekte de herhangi bir istenmeyen yan etki görülmemiştir (25).

Moore ve arkadaşları bupivakainin rastlantı sonucu bir vene



enjeksiyonu ile hafif serebral stimülasyon saptamışlardır (26) .

Watt, Ross ve Atkinson 75 mg. bupivakainin sakral epidural enjeksiyonundan sonra minor bir konvülziyon kaydetmişlerdir (27) .

Mather, Long ve Thomas ise; bupivakain dozunu kg.a göre artırarak verdiklerinde belirgin bir toksisite belirtisine rastlamamışlardır (28) .

Bupivakaine ait istatistikî güven kayıtlarında anlamlı bir plazma yoğunluk artması sonucu akut sistemik toksisite görülebilir.

#### 4) Lokal anestetiklerin etki mekanizması ve komplikasyonları:

Lokal anestetikler lokal olarak uygulandıklarında sinir iletimini bloke ederler ve değişik sinir liflerinin herbirine etki gösterirler. Örneğin ; motor sinir liflerine, sensoryal sinir liflerine ve sinir trunkusu üzerine (bu halde hem motor hem sensoryal paralizi oluşur) etki gösterirler.

Sinir lifleri çapları, myelinizasyonları ve iletim hızlarına göre 3 e ayrılırlar (29) ;

A lifleri : 1-20 mikron çapında olup myelinlidirler, iletim hızları 100 m/sn.dir. Somatik motor ve bazı duyu lifleri bu gruba girer.

B lifleri : Çapları 1-3 mikron arasındadır. Myelinlidirler, iletim hızları orta derecededir. Preganglioner lifler bu gruptadır.

C lifleri : 1 mikrondan daha küçük çapta olup myelinsizdirler, iletim hızları 1 m/sn.dir. Postgangliyoner lifler ve bazı somatik duyu lifleri bu gruba girer.

Lokal anestetikler ufak çaplı myelinsiz lifleri en önce ve büyük çaplı myelinli lifleri en sonra deprese ederler. İnce liflerde etkinin başlaması için geçen zaman daha kısa ve depresyon için gereken ilaç konsantrasyonu daha düşüktür. Lokal anestetik ilaçlar sinir uyarımlarının ortaya çıkışını önlediği gibi iletimi de önlemektedirler. Lokal anestetiklerin sinirde esas etki yeri sinir hücresi membranıdır. Kısaca aksiyon potansiyelinin bloke edilmesine ve membranda bir stabilizasyon oluşumuna bağlıdır. Yani lokal anestetikler sinir membranının özel geçirgenliği üzerine etki ederek  $Na^+$  ve  $K^+$  iyonlarının karşılıklı değişimini yavaşlatırlar. Stabilizasyon denilince membranın "hiperpolarizasyon"u anlaşılır.

Lokal anestetiklerin etkileri myelinli ve myelinsiz sinirlerde farklıdır. Sinir Ranvier boğumlarında myelinsizdir. Akson adeta çıplak ve içinde bulunduğu dokunun ekstrasellüler sıvısı ile direkt ilişki halindedir. Myelinli olmayan bu bölümün yapısı incelendiğinde; sinir membranı üzerindeki delikler iyon geçişini sağlayan aralıklardır. Sinir hücresi içinde  $K^+$ , dışında  $Na^+$  iyonu zengindir.  $Na^+$  iyonu  $Na$  pompası yardımıyla sürekli olarak

hücre dışına atılır. Sodyumun (+) yükü ile sürekli dışarı atılımı ve hücre içinde artan (-) yüklü  $Cl^-$  iyonu nedeniyle membranın iç yüzünü (-) yapmaktadır. Yani istirahat hali potansiyelinde hücre içi (-), hücre dışı (+) yüklüdür. İçerideki  $Na^+$  iyonlarının aktif bir Na pompası mekanizması ile sürekli olarak membran dışına taşınması hücre içinde  $K^+$  iyonunun üstünlüğünü sağlar. Hücre dışında  $Na^+$  iyonlarının yoğunluğu hücre içine oranla üstün bir düzeye ulaşır. Son zamanlarda  $K^+$  u istirahat hali durumunda hücre içine iten diğer bir aktif K pompasından söz edilmektedir (30).

Yalnız burada hatırlanması gereken bir durum şudur ki ; gerek  $Na^+$  , gerekse  $K^+$  belirli bir düzeyde (-) yüklü  $Cl^-$  iyonlarını da beraberlerinde sürüklemektedir.  $K^+$  un hücre içindeki yoğunluğu hücre dışındaki  $Na^+$  yoğunluğuna oranla daha yüksek olması nedeniyle beraberinde tuttuğu (-) yüklü  $Cl^-$  iyonlarının daha yüksek bir düzeyde olmasını sağlamaktadır. İşte bu nedenle membran iç yüzeyi dışa oranla daha yüksek bir düzeyde (-) elektrik taşıyan  $Cl^-$  iyonları yönünden zenginleşmektedir. Çok duyarlı bir yöntemle hücre içi ve dışına uygulanan elektrodlar bu nedenle içte (-) ve dışta (+) bir elektrik yüklenimi gösterirler.

Bir stimulus gelip eşik değere yükseldiğinde sinir hücresi membranı özel, seçici geçirgenliğini yitirir ve  $Na^+$  iyonları hücre içine girer. Hücre içi artan (+) elektrikle, dışı ise (-) elektrikle yüklenir. Bozulan permeabilite sonucu  $K^+$  ve  $Cl^-$  iyonları da hücre dışına çıkar ve hücre içinde (-) yük azalmış olur . Daha önce membranın içi (-) dışı (+) olarak tanımlanmışken bu

anda kutup değişimi ile depolarizasyon olmuştur.

Stimulus geçtikten sonra hücre tekrar istirahat hali iyon dengesini kurmak için özel geçirgenliğini kazanır. İyonlar elektrik yükleri ile birlikte gereken yerlerini aldıkları durumda "repolarizasyon"dan sözedilir. Yani lokal anestetikğin etki mekanizması, depolarizasyonunun önlenmesidir. Eğer bir lokal anestetik maddenin sinir membranı dışında birikimi gittikçe artarsa sinir membranı üzerindeki porlar lokal anestetik maddenin aromatik kısmı tarafından tıkanır. Yavaş yavaş iyon akımını sağlayan kanallar aromatik komponent tarafından bloke edilince  $K^+$  un dışarı çıkması  $Na^+$  içeri girmesi olanaksızlaşacak ve depolarizasyon görülmeyecektir. Böylece lokal anestetikğin etkisi iyon değişiminin sinir hücresi membranında bloke edilmesi ve depolarizasyonun durması ile oluşmaktadır.

Lokal anestetikğin etkisi ortamın pH sı ile de ilgilidir. pH düşüşü lokal anestetik maddenin etkisini azaltır. Bir lokal anestetikğin sinir hücresi membranına varışı tuz halinde organ sıvılarında erimesiyle olanak bulur. İyonize olmuş her tür solüsyon doku penetrasyonunda zorluk çeker. Sinir hücresi membranına lokal anestetikğin organik infiltrasyonu ancak tuz halinde kaldığı sürece oluşabilir. Membrana, membran üzerindeki delikleri tıkayıcı bir nitelik kazanarak yapışabilmesi için iyonize olması gerekir. Tuz halindeki bileşiklerin asit ortamda iyonize olması ise olanaksızdır. İltihaplı dokunun pH sı asit yönde çok düşük olması nedeniyle iyonizasyonu zorlaştırır. İyonize hale geçemeyen solüsyon ise membran üzerinde yukarıda sözü edilen etkiyi

(31)  
göstermez .

Lokal anestetiklere ait komplikasyonlar :

Bugün lokal anestetik ilaçlar, gerek anesteziye gerek cerrahide geniş uygulama alanı bulmuşlarsa da bu ilaçların özellikle sinemasız ellerde ölüme kadar varabilecek büyük tehlikelere yol açabileceklerini unutmamak gerekir. Lokal anestezi komplikasyonlarını ;

I- Allerjik reaksiyonlar,

II- Yüksek kan düzeyine bağlı toksik reaksiyonlar,  
olmak üzere 2 bölümde inceleyebiliriz :

I- Allerjik reaksiyonlar :

Lokal anestetiklerin değişik zamanlarda birden fazla uygulanmasında görülebileceği gibi, kişinin belirli bir lokal anestetik karşı gösterebileceği özel bir duyarlılık da olabilir. Allerjik reaksiyonları da 3 alt grupta inceleyebiliriz ;

a) Deri reaksiyonları : Ürtiker, döküntüler, angio\_nörotik ödem.

b) Solunum sistemi reaksiyonları : Solunum güçlüğü, bronko-spazm, astma,

c) Kardiovasküler reaksiyonlar : Sirkülatuvar depresyon, anafilaksi.

II- Yüksek kan düzeyine bağlı toksik reaksiyonlar :

İlaç hangi yolla verilirse verilsin gerçekte toksik reaksiyon nedeni merkezi sinir sistemi, solunum sistemi ve kardiovasküler sistem üzerine olan etkisidir. Lokal anestetik ilaçlar bu sistemleri önce stimüle, yüksek dozlarda ise merkezi sinir sistemini deprese eder. Genellikle ölüm, solunum depresyonu ile meydana gelir.

a) Merkezi sinir sistemi üzerine olan toksik reaksiyonlar:

Kortikal stimülasyon yapmasıyla huzursuzluk, anlamsız konuşma, baş ağrısı ve dönmesi, bulanık görme, ağızda metalik koku duyumu, kulakta uğultu, kusma, bulantı, tremor ve seyirmedir. Ek doz yapılmadığında bu semptomlar klinik yönden önemli değildir. Fakat ek dozla ileri klinik semptomlar ortaya çıkabilir. Bunlar; konvülziyon, kusma, bulantı ve bilinç kaybıdır.

b) Solunum sistemi üzerindeki toksik reaksiyonlar :

Başlangıçta hastanın solunum hızı ve derinliği artar. Fakat ilerledikçe düzensiz ve yavaş solunum, dispne görülür. Neticede medulladaki solunum merkezinin deprese olması ile "solunumsal arrest" ortaya çıkar. Genellikle solunum depresyonu veya apne dolaşım kollapsının gelişmesine bir ortam hazırlar. Redükte olan hemoglobin kolaylıkla 100 ml. kanda 5 gr.ın üstüne çıkar ve siyanoz gözlenir. Bazen akciğerde hipersekresyon, raller, bronkospazm ve astmatik bir durum görülebilir.

c) Kardiovasküler sistem üzerindeki toksik reaksiyonlar :

Solunumun depresyonuyla kardiovasküler semptomlar da belirlenir; kan basıncı yükselir ve taşikardi dikkati çeker. Reaksiyonun ilerlemesiyle hipoksi artar, nedeni lokal anestetikğin kısmen vazomotor merkeze veya kardiovasküler sisteme depressif etkisidir. Kan basıncı düşer, bradikardi görülür. Hipotansiyon düzeltilemediğinde siyanotik görünüm artar. Nabız ve tansiyon alınamaması, pupil dilatasyonu, soğuk terleme, solunumun kaybolması, kalp seslerinin alınamaması "kardio-pulmoner arrest'i gösterir, derhal gerekli tedavi yapılmalıdır. Tedavide; hava yolunun açık tutulması, oksijen verilmesi, kardiyak masaj, intravenöz gerekli infüzyonun başlatılması ve vazopressörlerin uygulanması gerekir. Aritmi olduğunda gerekli ilaçlar verilir. Bu işlemler anında oksijenasyonu ve aspirasyonu sağlayacak araç ve gereçlerin hazır bulundurulması, hava yolu açıcısı, laringoskop, tüp, iv. infüzyon içinde verilmesi gereken ajanlar, kas gevşeticileri, vazopressörler, EKG, kardiyak defibrilatör ve "Pace-maker" hazır bulundurulmalıdır.

Hematolojik semptomlar :

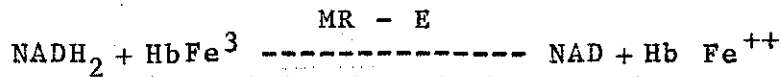
Sadece "methemoglobinemi" hematolojik semptom olarak gösterilebilir. Bilinen lokal anestetikler içinde yalnız prilokain uygulama dozunda bile methemoglobinemi yapabilmektedir. Tezimizin esas amacını oluşturan bupivakain ve methemoglobinemi arasında bir bağlantı olup olmadığına geçmeden methemoglobineminin ortaya çıkma koşulları ve methemoglobinemi mekanizmasına eğileceğiz.

5) Methemoglobinemi :

Kandaki methemoglobin düzeyinin normalin üzerine çıkması ile methemoglobinemi ortaya çıkar. Methemoglobin hemoglobindeki Ferrous ( $Fe^{++}$ ) ve ferrik ( $Fe^{+++}$ ) formda olduğu bir hemoglobin şeklidir (32,33).

Methemoglobinde moleküler oksijen bağlanmasında bir bozukluk vardır. Çünkü  $O_2$  bağlayan 6 durumdaki  $Fe^{++}$  elektronunu kaybederek  $H_2O$  bağlamıştır. Normal eritrositlerdeki total hemoglobinin ortalama % 1 ile % 2 si methemoglobin şeklindedir. Bu konsantrasyon hemoglobinin okside olma hızı ile methemoglobinin hemoglobine redükte olma hızı arasındaki dengenin bir sonucu olarak elde edilmiştir. Methemoglobin normalde eritrosit içiinde oluşur ve redükte olmuş hemoglobin ile belirli bir ölçü içerisinde birlikte bulunur (% 1-2 methemoglobin, % 99 hemoglobin). Methemoglobin  $O_2$  ve  $CO_2$  bağlayamaz. Redükte duruma geçebilmesi için enerji gerekir ki bu da glukoz metabolizmasına bağlıdır (32).

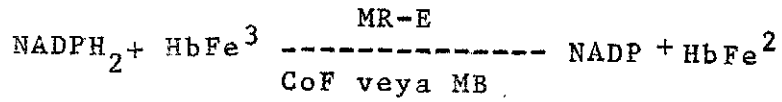
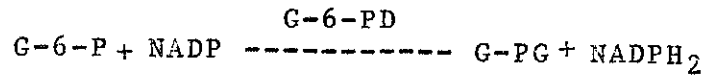
İlk mekanizma ; Redükte olmuş nikotin amide\_adenine Dinükleotid'dir ki ( $NADH_2$ -DPNH) glukoz oksidasyonunda oluşur, elektron vericisidir.  $NADH_2$  (dependent enzim) ve methemoglobin redüktaz (Diaphorase enzim) = (MR-E) varlığında methemoglobini indirger.



İkinci mekanizma ; methemoglobinin redükte hemoglobine in-



(32)  
indirgenmesidir. Burada NİKOTİNAMİDE ADENİN DİNUCLEOTİD fosfat ,  
NADPH<sub>2</sub> (TPNH) rol oynar. Pentoze fosfat yolunun başlangıcında,  
glukoz 6-fosfat (G-6-P), glukoz 6-fosfat dehidrogenase (G-6-PD)  
tarafından, 6-fosfoglukonat'a (G-PG) metabolize edildiğinde  
NADPH<sub>2</sub> oluşur. Bundan sonra methemoglobin, NADPH<sub>2</sub> dependent en-  
zim ve methemoglobin redüktaz (MR-E) tarafından kofaktör (CoF)  
durumuna indirgenir. "Methylene Blue", elektron transfer siste-  
minde kofaktör yerini tutar ve bu yolun aktivitesini büyük ölçüde  
arttırır.



(32)  
Üçüncü mekanizma ; glutothion yoludur . Normal koşullarda  
methemoglobin indirgenmesinde Na DH<sub>2</sub> ile ilgili yol rol oynar. Di-  
ğer yandan hücrelerde aşırı oksidant bileşiklerin birikiminde yu-  
karıdaki bütün yollar sorumludur.

Etiyoloji :

Methemoglobinemi hereditör veya akkiz olur. Hereditör olan  
NADH<sub>2</sub> "dependent enzim" ve "methemoglobin redüktaz enzim" (Diapho-  
rase) eksikliğine bağlıdır. Alaska eskimolarında bazı Hintlilerde  
ve Kentucky'de bir ailede görülmüştür. Otozomal ressesif genlerle

taşınır. Heterozigot, asemptomatiktir. Homozigot ise siyanotik doğar ve total hemoglobinin % 50 - 60 'ı net methemoglobin halindedir. Çocuklarda ve bebeklerde görülür. Erişkinde görülmemesi ya erken yaşta öldürücü olduğunu veya yaş ilerledikçe iyileşme gösterdiğini düşündürür.

Hereditör  $NADPH_2$  enzimi noksanlığına bağlı olanlar tek bir ailede görülmüştür. Diğer  $NADH_2$  enzimleri normale hafif derecede bir methemoglobinemi vardır. Yine glutathion noksanlığına bağlı methemoglobinemi yalnız bir ailede görülmüştür. Dominant Mendel kanunlarına göre geçer. Eritrositte glutathionun noksan sentezine bağlıdır. Yeni doğanda siyanoz vardır ve methemoglobineminin klinik belirtileri bulunur. Hereditör anormal hemoglobine bağlı methemoglobineminin (HbM) birçok türü vardır. Hb-M'nin oksidasyona duyarlığı nedeniyle methemoglobin formasyonu yükselmiştir (32). Methemoglobin redüksiyonu azalmamıştır. Siyanoz ve klinik belirtiler doğumdan 6 hafta ile 6 ay sonra görülür.

Akkiz methemoglobinemi : Hereditör şeklinden çok daha fazla görülür. Bazı ilaç ve şimik ajanlarla oluşur. Bunlar eritrositlerin normal indirgeyici mekanizmasını bozarlar.

Bu maddeler şunlardır :

- a) Nitritler
- b) Nitratlar
- c) Anilin boyaları, anilin deriveleri, (aset anilid, phenasetin)

- d) Sülfonomitler (sulfonilamid, prontosil, sulfadiazol, sulfopridin)
- e) Aminobenzene
- f) Nitrobenzene
- g) Nitrotoluene
- h) Lokal anestetikler (özellikle prilokain).

Daly Davenport (1964) 'tan <sup>(34)</sup> sonra pekçok araştırmacı prilokain uygulanmasından sonra siyanoz oluştuğunu ve bu hastaların spektrofotometrik incelenmesi sonucunda methemoglobin formasyonunun ortaya çıktığını göstermişlerdir <sup>(35,36,37)</sup> .

Methemoglobin oksijenin reversibl bağlama kapasitesini önlediği gibi, bunun yanı sıra, kalan hemoglobinin oksijen bağlamaya karşı olan afinitesini de değiştirir <sup>(33)</sup> . Methemoglobinemi oksijen dissosiyasyon eğrisinde sola doğru bir eğilim oluşturur. Bu değişiklikler oksijenin düşük parsiyel basınçta dokulara geçişi ile sonuçlanır. Oksijen transportunda anlamlı farklılık, methemoglobin konsantrasyonunun ortalama yükselmesi, total hemoglobinin % 7.6 sı olduğu zaman ortaya çıkar. Siyanoz methemoglobin konsantrasyonunun total hemoglobinin % 15 'i olduğu zaman görülür. Anoksinin neden olduğu semptomlar ise aktif hastalarda methemoglobin konsantrasyonunun total hemoglobinin % 20-25 ine eriştiği zaman oluşur.

Methemoglobin formasyonunun eritrosit harabiyeti ile beraber olup olmadığını anlamak için hastalarda serum bilirubin ve

haptoglobulin düzeyleri ölçülmüştür. Ayrıca idrar urobilinojen ve kanda "Heinz cisimcikleri" için inceleme yapılmıştır. Serum bilirubin ve haptoglobulinde çok küçük bir değişme olmuştur. Heinz cisim şeklinin oluşumu ve artmış urobilinojen miktarı gösterilmiştir.

Scott ve arkadaşlarının bildirdiklerine göre prilokainin oluşturduğu methemoglobinemi hemolize yol açmaz (35). Aynı bulgular Hyelm ve Holmdahl tarafından da doğrulanmıştır (38).

#### Klinik belirtiler :

10 ml. kanda 1.5 gr. methemoglobin bulunduğunda siyanoz görülebilir ki, aynı siyanoz ancak 5 gr. redükte hemoglobin varlığında görülür. Ortaya çıkan klinik belirtiler oluşan methemoglobinin oksijen bağlayamaması nedeniyledir. Bu da, methemoglobin miktarına, oluşma süresine ve kişinin kardiorespiratuvar ve hematopoetik sistemine bağlıdır. Genellikle methemoglobin total hemoglobinin % 15-20 si olmadıkça klinik belirti vermez (32). % 20-50 arasında yorgunluk, düşkünlük, dispne, taşikardi, baş ağrısı ve dönmesi görülür. Çok az olarak koma ve ölüme neden olabilecek düzeyde methemoglobin oluşabilir.

Hastalarda genellikle hipoksinin klinik semptomları görülmez. Sadece dudaklarda ve parmak uçlarında mavi\_kahverengi görünümde siyanoz vardır. Kan basıncında kalp hızında ve solunumda belirli değişiklikler görülmemiştir.

Methemoglobinin böbreğe zararlı olup olmayacağı üzerindeki

düşünceler değişikdir. Bazı araştırmacılar methemoglobinemi'nin normal kırmızı kan hücrelerinde hemoliz, bunun da böbrekte harabiyet yaptığı düşüncesindedirler. Fakat methemoglobinemi ile böbrek bozukluğu arasında bir ilişki olmadığı görüşü daha kuvvetlidir (32,39)

Tanım :

Kardiovasküler ve solunumsal yönden bir hastalığı olmayan ve oksijen tedavisine cevap vermeyen siyanozun görülmesi tanıma götürür. Aile hikayesi herediter şekli, ilaç ve şimik maddelerle meydana gelen methemoglobinemi ise akkiz şekli düşündürür.

Tedavi :

Methemoglobinemi genellikle ilacın uygulanmasından 2-3 saat sonra maksimum düzeye erişir. Herhangi bir tedavi yapılmassa da 24 saat içerisinde kendiliğinden kaybolur. Fakat % 1 lik "Blue de Metilen"den kg. başına 1-2 mg. yavaş yavaş iv. uygulanırsa, genellikle 1-2 saat içinde siyanoz kaybolur. Bu zaman içerisinde geçmediğinde ikinci doz kg. başına 2 mg.dan verilir. Total doz erişkinde 7 gr.ı geçmemelidir (32)

## M A T E R Y A L v e M E T O T

### 1) M a t e r y a l :

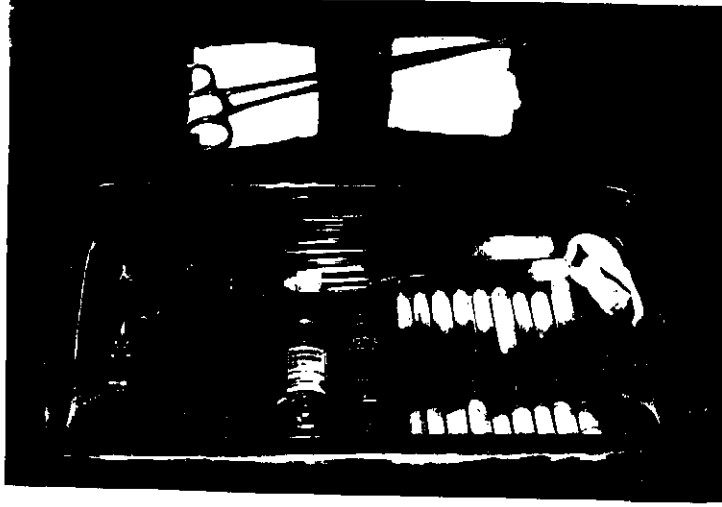
a) Araştırma bupivakain ve prilokain olmak üzere 20 şerlik 2 grup halinde 40 vaka üzerinde yapıldı.

b) Hastaların sistem muayenelerinde dikkati çeken herhangi bir durum yoktu. Kardiovasküler ve solunum sistemi sorunu olan, anemik hastalar araştırmaya alınmadı. Yalnız B grubundaki bir hastada hepato\_splenomegali mevcuttu.

c) Cerrahi girişim açısından bir ayrıcalık gözetilmedi.

d) A grubu (bupivakain) hastalarının 10 'u erkek 10 'u kadındı. B grubu (prilokain) hastalarının 16 'sı erkek 4 'ü kadındı. Hastaların 10 'arlık yaş grupları Tablo (1) ve (2) de gösterilmektedir.

e) Uygulanan bloklarda % 5 lik adrenalinli bupivakain ve % 2 lik adrenalinli ve adrenalinsiz prilokain ile % 1 lik adrenalinsiz prilokain kullanıldı (Resim 1).



RESİM 1.

	YAŞ GRUPLARI				TOPLAM
	15-25 YAŞ	25-35 YAŞ	35-45 YAŞ	45 YAŞ YUKARISI	
VAK'A SAYISI	3	6	3	8	20

TABLO 1. A Grubu yaş dağılımı

	YAŞ GRUPLARI				TOPLAM
	15-25 YAŞ	25-35 YAŞ	35-45 YAŞ	45 YAŞ YUKARISI	
VAK'A SAYISI	8	6	1	5	20

TABLO 2. B Grubu yaş dağılımı

f) A grubuna ait bütün epidural bloklarda 18 veya 19 no.lu Crowford, B grubunda sürekli epidural blok için 16 no.lu Touvy, epidural blok için 18 no.lu Crowford, brakial pleksus bloğu için 22 no.lu Crowford iğnesi kullanıldı.

g) Uygulanan cerrahi girişimler Tablo (3) ve (4) de gösterilmiştir.

	CERRAHİ GİRİŞİMLER					TOPLAM
	ÜROLOJİ	KADIN-DOĞUM	GENEL CERRAHİ	PLASTİK CERRAHİ	ORTOPEDİ	
VAK'A SAYISI	6	9	1	1	3	20

TABLO 3. A grubuna ait cerrahi girişimler

	CERRAHİ GİRİŞİMLER					TOPLAM
	ÜROLOJİ	KADIN-DOĞUM	GENEL CERRAHİ	VASKÜLER CERRAHİ	ORTOPEDİ	
VAK'A SAYISI	5	1	4	1	9	20

TABLO 4. B grubuna ait cerrahi girişimler



h) Bloklar uygulanırken herhangi bir komplikasyona karşı genel anesteziye geçmek için gerekli ilaç ve araçlar hazır bulundu.

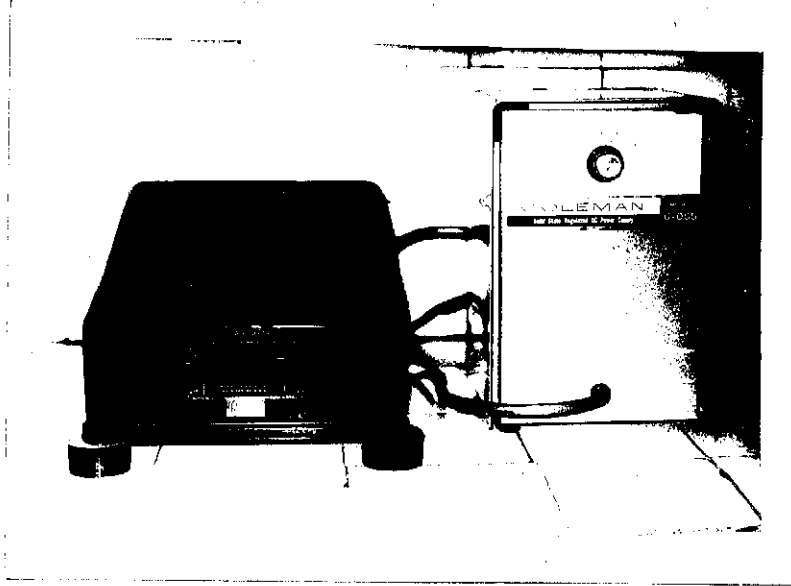
ı) Siyanoz ortaya çıktığında % 1 'lik "Blue de metilen" den 1 mg/kg. verildi.

1) Laboratuvarında methemoglobin değerini ölçmek için ;

- Stok-fosfat
- Sodyum siyanit
- Asetik asit
- Arı su

kullanıldı.

j) Methemoglobineminin spektrofotometrik saptanmasında "Coleman cihazı" kullanıldı (Resim 2).



RESİM 2.

Junior Spectrofotometer, Model 6 A.

2) M e t o t :

Hastalar ameliyat odasına alınmadan önce (30-45 dakika) atropin-dolantin, atropin-nembutal, atropin-haloperidol veya atropin-dolantin-haloperidol ile premedike edildi. Bupivakain grubundaki hastalara verilen premedikasyon ajanlarına göre yapılan gruplandırma Tablo (5) de gösterilmiştir.

	PREMEDİKASYON GRUPLARI			
	Atropin Nembutal	Atropin Dolantin	Atropin Dolantin Haloperidol	Atropin Haloperidol
VAK'A SAYISI	7	2	6	5

TABLO 5.

Tüm hastaların bilinçleri açık, sorulan sorulara olumlu cevap veriyorlardı, hepsi ile blok açısından kooperasyon kuruldu ve blok rahatlıkla uygulandı. Hasta masaya yatırıldıktan sonra iv. % 5 lik dekstroz mayi başlandı. Başlangıç nabız hızı ve kan basıncı ölçüldü. Hastanın normal hemoglobin ve methemoglobin değerini saptamak üzere 2 cc. heparinli venöz kan alındı. Bütün bloklar yonteme uygun olarak gerçekleştirildi. Bupivakain grubunda 30., 60., 120. dakikalarda, prilokain grubunda 60., 150. ve gerektiğinde (yüksek methemoglobin değeri çıkanlarda) 210., 270., 330. dakikalarda alınan venöz kan örneklerinde methemoglobin

değeri saptandı. Kan alındıktan sonra en geç 15 dakika içerisinde bakıldı. Methemoglobinemi Evelyn-Mallory'nin nötralizasyon (40) siyanit metodu ile spektrofotometrik olarak saptandı. Total hemoglobin siyanmethemoglobine dönüştükten sonra kalorimetrik olarak saptandı. Methemoglobin ölçülmesi ile ilgili laboratuvar çalışmaları şu basamaklarda gerçekleştirildi :

- a) 1.67 cc. stokfosfat özel silindirde arı su ile 100 cc.e tamamlandı.
- b) 10 cc.lik silindire havalandırma cihazı olan yerde 5 cc. sodyum siyanit ve 5 cc. asetik asit konularak karıştırıldı, bu karışım plastik bir şişeye aktarıldı.
- c) 0.1 cc. taze heparinli kan 1/60 Molar 10 cc. fosfat tampon solüsyonu ile karıştırıldı.
- d) 5 dakika beklenildikten sonra Coleman cihazında 635 milimikronda suya karşı okundu. Bulunan  $L_1$  değeri yazıldı.
- e) Sonra 1 damla sodyum siyanit + asetik asit karışımından damlatıldı, 2 dakika beklenildi ve yine 635 milimikronda suya karşı okundu, bulunan  $L_2$  değeri de yazıldı.

$$\text{Methemoglobin} : \frac{100 \times L_1 - L_2}{2.77}$$

formülünde bulunan değerler yerlerine konularak methemoglobin değeri bulundu. Methemoglobin değerinin total hemoglobine oranla % si saptandı.

Bupivakain grubundaki bir hastaya ait bulgular gözönünde

bulundurularak laboratuvarında solüsyonlar tekrar denetimden geçirildi. Şöyle ki ;

A) Oksalatlı kan :

a) 1 cc. normal oksalatlı taze kan içerisinde 0.5 cc. sodyum nitrit eklendi, karıştırıldı. Bu kandan 0.1 ml. alınarak 10 ml. 1/60 Molar sodyum fosfat ile karıştırıldı, 5 dakika beklenildi. Bu arada Coleman cihazı suya karşı ayarlandı ve sodyum siyanit+asetik asit karışımı hazırlandı. 5 dakika sonunda Colemanda okunan değer  $L_1$  : 0.303 idi.

Sonra 1 damla sodyum siyanit+asetik asit karışımından eklendi. 2 dakika beklenildi ve  $L_2$  değeri Colemanda okundu.

$L_2$  : 0.148 idi.

$$L_1 - L_2 : 0.150$$

b) Bu kez 0.1 ml. kan yerine 0.05 ml. kan, 10 ml. 1/60 Molar sodyum fosfatla ve 0.05 ml. serum fizyolojik ile karıştırılıp 5 dakika beklenildi.  $L_1$  : 0.165 bulundu.

Sonra 1 damla sodyum siyanit+asetik asit karışımı eklendi, karıştırıldı, 2 dakika beklenildi ve  $L_2$  : 0.078 okundu.

$$L_1 - L_2 : 0.087$$

c) 0.05 ml. kan yerine 0.025 ml. kan, 1/60 Molar 10 ml. sodyum fosfatla ve 0.075 ml. serum fizyolojik ile karıştırıldı, 5 dakika beklenildi ve  $L_1$  : 0.092 bulundu.

1 damla nötralize sodyum siyanit katılarak 2 dakika beklenildi ve  $L_2$  : 0.045 okundu.

$$L_1 - L_2 : 0.047$$

Kanın miktarını basamaklı olarak azaltmadaki amacımız aynı ortama bir öncekinin yarısı kadar methemoglobin ekleyip okunan değerlerin bir öncekinin yarısı olup olmadığını denetlemektir.

2) Heparinli kan :

a) 1 cc. normal heparinli taze kan içerisine 0.5 cc. sodyum nitrit eklendi, karıştırıldı. Bu kandan 0.1 ml. alınıp, 10 ml. 1/60 Molar sodyum fosfat ile karıştırıldı, 5 dakika beklenildi.  $L_1$  değeri Colemanda okundu.  $L_1$  : 0.363

Sonra 1 damla sodyum siyanit +asetik asit karışımından eklendi, karıştırıldı, 2 dakika beklenildi, değeri okundu  $L_2$ : 0.160

$$L_1 - L_2 : 0.203$$

b) 0.05 ml. kan, 10 ml. 1/60 Molar sodyum fosfat ve 0.05 ml. serum fizyolojik ile karıştırıldı. 5 dakika beklenildi ve Colemanda  $L_1$  değeri okundu,  $L_1$  : 0.189

Sonra 1 damla sodyum siyanit +asetik asit karışımından eklenip, 2 dakika beklenildi ve  $L_2$  değeri okundu,  $L_2$  : 0.089

$$L_1 - L_2 : 0.1$$

c) 0.025 ml. kan 10 ml. 1/60 Molar sodyum fosfat ve

0.075 ml. serum fizyolojik ile karıştırıldı, 5 dakika beklenildi ve  $L_1$  değeri okundu,  $L_1$  : 0.192

Sonra 1 damla sodyum siyanit+ asetik asit karışımından eklenip, karıştırıldı, 2 dakika beklenildi ve  $L_2$  değeri okundu,  $L_2$  : 0.050

$$L_1 - L_2 : 0.052$$

Böylelikle oksalatlı ve heparinli kanların değerlerinin birbirine benzer denilecek kadar yakın olduğu görüldü ve araştırmaya heparinli kanla devam edildi. Burada solüsyonların denetimi de yapılmış oldu .

(41)

## B U L G U L A R

Her iki gruba ait vakalarda kullanılan lokal anestetik (bupivakain ve prilokain) miktarına oranla kandaki normal methemoglobinin yükselme düzeyi araştırıldı. Solüsyonlar uygulandıktan sonra belirli dakikalarda elde edilen methemoglobinemi değerleri birbiri ile karşılaştırıldı.

Genellikle prilokain verilen bütün hastalarda ilacın verilmesinden sonra methemoglobin değeri artarken (özellikle yüksek dozlarda), bupivakain verilen hastaların hiçbirinde artış görülmedi.

Sadece 1 vakada bupivakain verildikten 180 dakika sonra siyanoz ortaya çıktı. Siyanozla birlikte taşikardi, dispne ve huzursuzluk da gözlemlendi. Methemoglobinemi olasılığını gözönünde bulundurularak hastaya 1 mg/kg.a % 1 lik "Blue de metilen" verildi. Bu semptomlar 30 dakika içerisinde kayboldu. Ancak düşündürücü nitelikteki bu klinik belirtileri laboratuvar doğrulamadı. Elde edilen değerlerde bir artış görülmedi. Fakat bu vakayı izleyen diğer vakalara geçmeden laboratuvar solüsyonları denetimden ge-

çirildi ve heparinli kan ile oksalatlı kanın farklı sonuç verip vermediği denetlenmiş oldu.

Bupivakainde bulunan değerlere karşılık prilokainde bulunan değerler çok farklı idi. Genellikle hastalarda yüksek dozlarda daha belirgin olmak üzere kanda methemoglobin değeri arttı.

Her iki gruba ait bulguların tartışmaya ve karşılaştırmaya yardımcı olması için (6) ve (7) no.lu tablolar halinde gösterilmesini uygun gördük.



VAKA NO.	UYGULANAN BLOK	BUPIVACAİNE DOZU	TOTAL Hb. 100 cc.de gr.	TOTAL Hb % ye göre Meth.	BUPIVACAİNE VERİLDİKTEN SONRAKİ METHEMOGLOBİN (% TOTAL Hb'ye göre)			
					30'	60'	120'	240'
1	Epidural Blok	% 0.5 100 mg.	11.57	-	% 1.5	% 1.2	% 2.3	-
2	" "	% 0.5 100 mg.	11.45	% 6.1	% 6.1	% 2.7	% 6.1	% 2.7
3	" "	% 0.5 100 mg.	12.75	-	% 3.05	-	-	-
4	" "	% 0.5 100 mg.	14.25	-	-	-	% 1.28	-
5	" "	% 0.5 100 mg.	10.12	% 1.7	% 0.29	-	-	-
6	" "	% 0.5 100 mg.	11.75	-	% 1.5	-	-	-
7	" "	% 0.5 120 mg.	10.75	-	-	% 0.65	% 0.65	-
8	" "	% 0.5 120 mg.	14.05	% 0.21	-	-	-	-
9	" "	% 0.5 120 mg.	11.90	% 0.25	% 0.58	% 3.2	% 3.02	-
10	" "	% 0.5 120 mg.	12.35	-	-	-	% 2.8	-
11	" "	% 0.5 125 mg.	12.05	-	% 1.4	-	-	% 1.4
12	" "	% 0.5 125 mg.	12.48	% 0.24	% 1.4	-	-	-
13	" "	% 0.5 125 mg.	15.05	-	-	% 1.1	-	-
14	" "	% 0.5 130 mg.	14.55	-	% 2.3	-	% 5.5	-
15	" "	% 0.5 130 mg.	10.50	-	% 6.7	% 6.7	% 3.4	-
16	" "	% 0.5 130 mg.	11.55	-	% 0.6	-	-	-
17	" "	% 0.5 140 mg.	12.96	-	-	-	% 0.23	-
18	" "	% 0.5 140 mg.	10.96	-	% 1.6	% 1.6	-	-
19	" "	% 0.5 140 mg.	14.05	-	-	% 0.71	% 0.49	-
20	" "	% 0.5 140 mg.	15.48	-	-	-	-	-

TABLO 6.

VAKA NO.	UYGULANAN BLOK	PRİLOCAİNE DOZU	TOTAL Hb 100 cc.de gr.	TOTAL Hb % ye göre Meth.	PRİLOCAİNE VERİLDİKTEN SONRAKİ METHEMOGLOBİN (% TOTAL Hb 'ye göre)				
					60'	150'	210'	270'	330'
1	Regional Anestezi	% 1 400 mg.	14.55	-	%0.70	%0.48	% 2	-	-
2	Epidural Blok	% 2 (ad) 400 mg.	12.37	% 2.4	%3.2	%5.6	-	-	-
3	" "	% 2 450 mg.	16.89	% 1.2	%3.6	% 2.4	-	-	-
4	" "	% 2 (ad) 450 mg.	10.96	-	%2.7	%10	-	-	-
5	" "	% 2 480 mg.	12.98	-	%1.54	%3.08	-	-	-
6	" "	% 2 (ad) 500 mg.	16.57	% 0.6	%1.8	%2.4	-	-	-
7	" "	% 2 500 mg.	16.75	-	%6.5	%6.5	-	-	-
8	" "	% 2 (ad) 500 mg.	15.48	%0.19	%1.90	%4.5	-	-	-
9	" "	% 2 500 mg.	10.48	%0.96	%7.6	%5.7	-	-	-
10	" "	% 2 500 mg.	10.48	%0.86	%0.76	%3.8	%2.7	-	-
11	" "	% 2 550 mg.	11.57	% 3.1	%5.34	%2.76	-	-	-
12	Brakial Pleksus B.	% 2 580 mg.	14.23	%0.21	%2.8	%1.4	-	-	-
13	Epidural Blok	% 2 600 mg.	15.00	%0.47	%2	%5.3	-	-	-
14	" "	%2 600 mg	13.75	-	-	%0.36	-	-	-
15	" "	% 2 600 mg	14.87	% 0.6	%8.05	%12.7	-	-	-
16	" "	% 2 700 mg.	12.05	% 1.5	%15.8	%17.9	%13.45	-	-
17	Brakial Pleksus B.	% 2 700 mg.	11.73	% 2.3	%14.5	%27.7	%20	%15.4	%10.7
18	Sürekli Epidural B	% 2 700 mg.	16.12	%0.19	%7.6	%6.7	%10.6	%6.7	-
19	Brakial Pleksus B.	% 2 740 mg.	14.71	%1.36	%8.85	%14.2	-	-	-
20	" "	% 2 800 mg.	13.92	%0.71	%33	%15	%13.65	-	-

TABLO 7.

## T A R T I Ş M A

Analgezi sağlamak gayesiyle uygulanan rejional bloklardan A grubuna ait 20 vakada bupivakain verilmesinden sonra kanda met-hemoglobin değerlerinin artmadığı görüldü. Buna karşılık B grubunda prilokain verilmesinden sonra kanda methemoglobin değerleri genel olarak artma gösterdi.

Tablo 6 da 100 mg. bupivakain verilen 6 vakada ortalama met-hemoglobin değerleri; bupivakain verilmeden önce total hemoglobinin % 1.1 'i, 30. dakikada total hemoglobinin % 2.07 'si, 60. dakikada total hemoglobinin % 0.65 'i, 120. dakikada ise total hemoglobinin % 1.61 'i olarak bulunmuştı.

120 mg. bupivakain verilen 4 vakada ise ortalama methemoglobin değerleri; bupivakain verilmeden önce total hemoglobinin % 0.11 'i, 30. dakikada total hemoglobinin % 0.14 'ü, 60. dakika da total hemoglobinin % 0.196 'si, 120. dakikada total hemoglobinin % 1.61 'i olarak saptanmıştı.

125 mg. bupivakain verilen 3 vakada ortalama methemoglobin değerleri; bupivakain verilmeden önce total hemoglobinin % 0.08 'i,

30. dakikada total hemoglobinin % 0,193 'ü, 60. dakikada total hemoglobinin % 0,36 'sı, 120. dakikada ise total hemoglobine göre kanda methemoglobin bulunmamıştı.

130 mg. bupivakain verilen 3 vakada ortalama methemoglobin değerleri ; bupivakain verilmeden önce total hemoglobine göre artış göstermemişti, 30. dakikada total hemoglobinin % 3.2 'si, 60. dakikada total hemoglobinin % 2.2 'si, 120. dakikada total hemoglobinin % 2.9 'u olarak bulunmuştu.

140 mg. bupivakain verilen 4 vakada ortalama methemoglobin değerleri ; bupivakain verilmeden önce total hemoglobine göre bir artış göstermemişti. 30. dakikada total hemoglobinin % 0.4 'ü, 60. dakikada total hemoglobinin % 0.57 'si, 120. dakikada total hemoglobinin % 0.18 'i olarak bulunmuştu.

Tablo 7 de 400-500 mg. arasında prilokain verilen 5 vakanın ortalama methemoglobin değerleri ; prilokain verilmeden önce total hemoglobinin % 0.72 'si, 60. dakikada total hemoglobinin % 2,22 'si, 150. dakikada ise total hemoglobinin % 5.17 'si olarak saptanmıştı.

500-600 mg. arasında prilokain verilen 8 vakada ortalama methemoglobin değerleri ; prilokain verilmeden önce total hemoglobinin % 0.79 'u, 60. dakikada total hemoglobinin % 3.58 'i 150. dakikada total hemoglobinin % 4.44 'ü olarak bulunduğu gösterilmişti.

600-700 mg. prilokain kullanılan 2 vakada ortalama methemoglobin

moglobin değerleri ; prilokain verilmeden önce total hemoglobinin % 0.3 'ü, 60. dakikada total hemoglobinin % 4.02 'si, 150. dakikada ise total hemoglobinin % 6.54 'ü olarak bulunmuştı.

700-800 mg. prilokain verilen 4 vakanın ortalama methemoglobin değerleri ; prilokain verilmeden önce total hemoglobinin % 1.33 'ü, 60. dakikada total hemoglobinin % 11.43 'ü, 150. dakikada total hemoglobinin % 16.62 'si, 210. dakikada total hemoglobinin % 11.01 'i, 270. dakikada total hemoglobinin % 5.52 'si olarak bulunduğu gösterilmiştı.

800 mg. prilokain uygulanan tek vakada methemoglobin değerleri ; prilokain verilmeden önce total hemoglobinin % 0.71 'i, 60. dakikada total hemoglobinin % 33 'ü, 150. dakikada total hemoglobinin % 15 'i, 210. dakikada ise total hemoglobinin % 13.65 i olarak bulunmuştı.

Görüldüğü gibi bupivakain ve prilokain uygulanan gruplara ait vakalarda ortalama methemoglobin değerlerindeki artış anlamlı şekilde farklılık göstermektedir. 100 ml. kanda 1.5 gr. methemoglobin veya diğer bir deyişle total hemoglobinin % 10-15 'i methemoglobin olduğunda siyanoz ortaya çıktığı bilinmektedir. Nitekim 700 mg. ve daha yukarisında prilokain ile methemoglobini ortaya çıktı ve siyanoz görülen hastalara % 1 lik "Blue de metilen"den 1 mg/kg. olarak verildiğinde, 4-5 saat içerisinde siyanozun kaybolduğu görülmüştü.

Halbuki bupivakain verilen vakaların hiçbirinde methemoglobiniye rastlanılmamıştı. Normal doz olan 100-120 mg. bupivakain

verilen vakaların dışında 125-130-140 mg.a kadar çıkıldığında yine methemoglobinemiye ait bir belirti ile karşılaşılmadığı görülmüştü.

Ancak daha önce de üzerinde durulduğu gibi yalnız vir vakada 180. dakikada hastada huzursuzluk, baş ağrısı, dispne, taşikardi ve siyanoz görüldü ise de laboratuvar bu belirtilerin methemoglobinemiden ötürü ortaya çıktığını doğrulamadı. Hastada siyanozun görüldüğü 180. dakikada ve bundan 60 dakika sonra yani 240. dakikada alınan venöz kanda methemoglobin değeri total hemoglobine göre % 1.4 idi. Halbuki methemoglobinemi'de total hemoglobinin % 10-15 'i methemoglobin olduğunda siyanoz ortaya çıktığını biliyoruz. Yine hastada görülen dispne, taşikardi, huzursuzluk, baş ağrısı gibi belirtilerin methemoglobinemi belirtileri olmayıp, kardiopulmoner veya merkezi sinir sistemi stimülasyonu belirtileri olasılığını taşımaktadır. Bu belirtilerin 30 dakika gibi kısa bir sürede kaybolması da, bu görüşü kuvvetlendirmektedir.

Siyanoz, dispne, huzursuzluk, taşikardi, gerçek bir solunumsal yetersizliğin anlamı olması nedeniyle bu vakamızda bupivakaine bağlı olmayan başka bir neden üzerinde durmak zorunluğunda kaldık. Bu nedeni bilinen klinik ortam ve koşullarda saptamak olanağı sağlanamadığından bu vakamız araştırmamızın açıklanması oldukça zor bir deneti olarak kalmıştır.

Lund P.C. 1200 mg. prilokain verdiği 2 vakada, 2 saat sonra total hemoglobinin % 16.7 'si ve % 14 'ü oranında methemoglobin değerleri ile birlikte siyanozun ortaya çıktığını görmüştür. Fakat her iki vakada da dispne, kan basıncında düşme, nabız hi-

zında değişme, aritmi, huzursuzluk, baş dönmesi, baş ağrısı gibi belirtiler gözlememiştir .  
(39)

Bizim prilokain grubumuzdaki vakalardan 700 mg.a kadar prilokain verilenlerde methemoglobin değerinde artma görülmekte, fakat siyanoz ve hiçbir klinik belirti ortaya çıkmamaktadır. 700 mg. ve üzerindeki 5 vakadan 3 'ünde methemoglobinemi ile birlikte siyanoz ortaya çıkmıştır.

Scott D.B. yaptığı çalışmalar sonucunda 900 mg. ve daha yüksek doz prilokain kullanılan her vakada methemoglobinemiye bağlı siyanoz görüldüğünü belirtti .  
(35)

Yapılan araştırmalar prilokainin 800 mg. ve yukarısında methemoglobinemi yapabileceği yolundadır.

(5)  
Halbuki K.G. Dhuner 12 vaka üzerinde yapmış oldukları çalışma ile bupivakain enjeksiyonundan sonra araştırmalarını eritrosit, lökosit, thrombosit sayısı, karaciğer fonksiyonu ve methemoglobinemi üzerinde yürütmüşlerdir. Yapılan çalışma bupivakainin eritrosit, lökosit, thrombosit sayısı üzerinde bir değişiklik yapmadığını, karaciğer fonksiyon testlerinde dikkati çeken bir farklılaşma olmadığını, hemoglobinin bupivakain verilmesinden önce ve sonra aynı olduğunu ve spektrofotometrik olarak methemoglobinemi saptanmadığını göstermiştir.

Genel bilgiler bölümünde bupivakainin bugün kullanılan lokal anestetikler arasında ideale en yakın anestetik ajan olduğunu belirtmiştik. Nitekim bupivakain kadar sıklıkla kullanılan

prilokain diğer sistemik toksisite belirtilerinin az olmasına karşın methemoglobinemi yapmaktadır. Bupivakainde araştırma amacı ile normal dozun üzerine çıkıldığı halde methemoglobinemiye ait en ufak belirtiye rastlanılmaması ve bunun laboratuvar olarak da doğrulanması bu ilacın diğer anestetiklere yeğ tutulması gerekliliğini ortaya koymaktadır.

Lokal anestezinin endike olduğu bütün vakalarda, özellikle genel anesteziden kaçınma söz konusu olduğunda, lokal anestetikler arasında üstün nitelikleri ile sivrilen bupivakain rahatlıkla seçilebilir kanısını yaratmaktadır.



## S O N U Ç

Bupivakain bugün kullanılan lokal anestetikler arasında sistemik toksisitesi en az olan ve en geniş güven sınırına sahip bulunan bir lokal anestetiktir. Adrenalinli bupivakain özellikle epidural bloklarda başarılı, uzun süreli analgezi sağlamakta ve belirli bir toksisiteye yol açmamaktadır. Kan methemoglobinemi değeri uygulanan dozlara oranla artış göstermemektedir. Bu da bupivakain ile yöntem gereğince yapılan rejional bloklarda yüksek doza çıkıldığında büyük bir sakınca doğmadığını göstermektedir. Buna rağmen bütün lokal anestetiklerde olduğu gibi yüksek dozun üzerine çıkmama prensibine uymakta yarar vardır.

Böylelikle kg. başına 2 mg. bupivakainin tek bir enjeksiyonu ile sakıncasız uygulanabileceği yargısına varıyoruz.

Her ne kadar prilokainin sistemik toksisitesi az ve metabolitlerinin kolaylıkla organizmadan atılması olanağı fazla ise ;

a) Herhangi bir tehlike göstermeyen, fakat klinik olarak hastayı izleyen kişileri alarma götüren methemoglobinemiye yol açmaktadır.

b) Bu yan etkisi 1 mg/kg.a "Blue de metilen" vermekle kolaylıkla önlenebilir ise de bu ajana oranla, araştırmamız sonucu bupivakainin bu tür yan etkisinin de bulunmadığı görülmektedir.

c) Etki süresinin uzun oluşu ve methemoglobinemi oluşturması ve de daha az dozda aynı etkiyi sağlaması bu iki lokal anestetik ajan arasındaki karşılaştırmada deneysel ve klinik olarak bupivakain lehine bir üstünlük sağlamaktadır.

## Ö Z E T

1- Doktora tez çalışması olarak değişik dozlarda verilen bupivakain ve prilokain ile methemoglobinemi meydana çıkışı 40 hasta üzerinde incelendi.

2- Araştırmamızda 100-140 mg. bupivakain ve 400-800 mg. arasında değişen prilokain dozları epidural blok, sürekli epidural blok, pleksus brakialis bloğu ve intravenöz regional anestezi yöntemlerinde uygulandı.

3- Methemoglobinemi Evelyn ve Mallory'nin nötralizasyon yöntemi ile spektrofotometrik olarak saptandı.

4- 100-140 mg. arasında uygulanan bupivakain dozlarından sonra kanın spektrofotometrik incelenmesinde methemoglobinemi değerinde hiçbir artış kaydedilmedi. Yalnız 1 hastada methemoglobinemi semptomu olmayan siyanoz görüldü.

5- 400-700 mg. arasında prilokain uygulanan vakalarda kanın spektrofotometrik incelenmesinde methemoglobinemi değerinde orta derecede bir artış görülmesine karşılık 700 mg. ve daha yüksek dozlarda methemoglobinemi ile birlikte siyanoz da 3 vakada ortaya çıktı.

6- Siyanozun görüldüğü tüm vakalara % 1 lik "Blue de metilen"den 1 mg/kg. verildi.

7- Bupivakain verilmesinden sonra methemoglobin değerinde bir artış olmamasına karşın prilokainde 60-150 dakika arasında en yüksek methemoglobin düzeyine erişildiği görüldü.

8- Yapılan kaynak taramasında bupivakainin toksik reaksiyonlarının azlığı ve methemoglobinemi oluşturmaması görüşü ile prilokainin methemoglobinemi ortaya çıkarttığı görüşü bizim çalışmalarımızla aynı yöndedir.

## K A Y N A K L A R

1. Wylie, W.D. and Davidson, H.C.C. : A practice of Anaesthesia.  
3.d. Ed., Lloyd-Luke (Medical Books) Ltd., London, 1972,  
p. 1157.
2. Lee, J. Alfred and Atkinson, R.S. : A Synopsis of Anaesthesia.  
7 th. Ed., John Wright and Sons Ltd., Bristol, 1973,  
p. 332.
3. Lee, J. Alfred and Atkinson, R.S. : A synopsis of Anaesthesia.  
7 th. Ed. John Wright and Sons Ltd., Bristol, 1973,  
pp. 340, 341, 343.
4. Lee, J. Alfred and Atkinson, R.S. : A Synopsis of Anaesthesia.  
7 th. Ed. John Wright and Sons Ltd., Bristol, 1973,  
p. 342.
5. Dhuner, K.G. and Nordqvist, P. : Blood and Liver function  
during Local anaesthesia with Marcaine. Acta anaesth.  
Scandinav. 1966, Supplementum XXIII, 414-418.
6. Tagay, Ö. Şevket ve Timoçin, N. : Diş Hekimliğinde Loko\_Regional  
Anesteziler. Aydın Basımevi, Cağaloğlu, İstanbul 1970, p.28.

7. Wylie, W.D. and Davidson, H.C.C. : A practice of Anaesthesia.  
3 d. Ed. Lloyd-Luke (Medical Books) Ltd., London, 1972,  
p. 1170.
8. Wiedling, S. : Studies on  $\alpha$ -n propylamino-2-methyl piperon  
anilide a new local anaesthetic. Acta Pharmacol. et  
toxicol. 1960, 17, 233.
9. Aström, A. : Factors Affecting the action of Citanest in vivo.  
Acta anaesth. Scandinav. 1965, 16, 23.
10. Lund, P.C. and Cwic, J.C. : Citanest a Clinical and Labora-  
tory Study. Anaesth. and Analgesia C.R., 1965, 44, 623.
11. Lean, M.C. and Climie, S. : Methemoglobinemia in mother and  
foetus following continuous epidural analgesia with  
Prilocaine. British Journal of Anaesthesia, 1967, 39, 155.
12. Wylie, W.D. and Davidson, H.C.C. : A practice of Anaesthesia.  
3 d. Ed. Lloyd-Luke (Medical Books) Ltd., London, 1972,  
p. 1179.
13. Telivuo, L. : A new long acting anaesthetic solution for pain  
relief after thoracotomy. Ann. Chir. Gynaec. Fenn., 1963,  
52, 513.
14. Widman, B. : Clinical trial of a new Local anaesthetic (LAC-43)  
with the aid of the pin-prick and ninhydrin methods in  
finger blocks. Acta anaest. Scandinav. 1964, 8, 219.
15. Lebeaux, M.I., W.M.D. : Experimental Epidural Anaesthesia in  
the dog with lignocaine and bupivacaine. British Journal  
of Anaesthesia, 1973, 45, 549.

16. Reynolds, F. : A comparison of the potential toxicity of bupivacaine, Lignocaine and mepivacaine during epidural blockade for surgery. *British Journal of Anaesthesia*, 1971, 45, 567.
17. Henn, F. and Brattsand, R. : Some pharmacological and toxicological properties of a new long-acting local analgesic, LAC-43 (Marcaine), in comparison with mepivacaine and tetracaine. *Acta anaesth. Scandinav*, 1966, Supplement. 21, 9.
18. Albert, J. and Löfström, B. : Bilateral ulnar nerve blocks for the evaluation of local anaesthetic agents. *Acta anaesth. Scandinav*. 1965, 9, 1.
19. Belfrage, P., Berlin, A., Lindstead, M. and Raabe, N. : Plasma Levels of Bupivacaine following pudental block in Labour. *British Journal of Anaesthesia*, 1973, 45, 1067.
20. Duthie, A.M., Wyman, J.B., and Lewis, G.A. : Bupivacaine in Labour. *Anaesthesia*, 1968, 23, 20.
21. Jordfeldt, L., Lofstrom, B., Pernow, B., Persson, B., Wahren, J., and Widman, B. : The effect of local anaesthetics on the central circulation and respiration in man and dog. *Acta anaesth. Scandinav*. 1968, 12, 153.
22. Hollmen, A. : The placental transfer of Bupivacaine and lidocaine and their Myocardial and Cerebral Uptake in the Rabbit. *Acta anaesth. Scandinav*. 1973, 17, 149.

23. Taylor, G., Reynolds, F., Rouss, C. and Beazley, J. : Blood Levels of Bupivacaine in obstetric analgesia. Acta anaesth. Scandinav, 1970, Supplementum XXXVII, 256.
24. Hollmen, A., Nummi, S. and Ojala, A. : Maternal and Foetal Marcaine (bupivacaine) plasma concentration and acid-base values after prae-cervical block in obstetric analgesia. Acta anaesth. Scandinav., 1970, Supplementum XXXVII, 270.
25. Ryan, D.W. : Accidental intravenous injection of bupivacaine a complication of obstetrical epidural anaesthesia. British Journal of Anaesthesia, 1973, 45, 907.
26. Moore, D.C., Bridenbaugh, L.D., Bridenbaugh, P.O., and Tucker, G.T. : Bupivacaine, a review of 2.077 cases. J. American med. Ass., 1970, 214, 713.
27. Watt, M.J., Ross, D.M., and Atkinson, R.S. : A clinical trial of bupivacaine ; a preliminary report on a new local anaesthetic agent in extradural analgesia. Anaesthesia, 1968, 23, 2.
28. Mather, L.E., Long, G.J., and Thomas, J. : The intravenous toxicity and clearance of bupivacaine in man. Clin. Pharmacol. Ther., 1971, 12, 935.
29. Goth, A. : Tibbi Farmakoloji (T.Tercüme) Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi yayınları, Ankara, 1966, 164, 367.
30. Demir, Özdemir : Kişisel görüşmeler, 1975.



31. Demir, Özdemir : Ders notları, 1974.
32. Card, W.G. : Harrison's Principle of Internal Medicine, 6 th. Ed. 1970, pp. 1644-1646.
33. Mazze, I.R. : Methemoglobin Concentrations following intravenous Regional anaesthesia., 1968, 47, 122.
34. Davenport, D. : Methemoglobinemia following the use of Prilocaine. British Journal of Anaesthesia, 1964, 36, 737.
35. Scott, D.B. and Owen, J.A. : Methemoglobinemia due to Prilocain. The Lancet Octo., 1964, 3-728.
36. Lund, P.C. M.D. : Propitocaine (Citanest) and Methemoglobinemia. Anaesthesiology, 1965, 26, 569.
37. Onji, Y., and Tyumo, I. : Methemoglobin Formation by a local anaesthetic and some related Compounds. Acta anaesth. Scandinav. 1965, 16, 151.
38. Hyelm, M. and Holmdahl, H. : Conference on Citanest Santos Brazil, 1964, September 17, Acta Anaesth. Scandinav. Supplementum XVI to be published.
39. Lund, P.C. and Cwic, J.C. : Citanest a Clinical and Laboratory Study. Anaesth. and Analgesia. C.R, 1965, 44, 623.
40. Evelyn, K.A. and Mallory, H.T. : Microdetermination of oxyhemoglobin and sulfhemoglobin in a single sample of blood. Journ. of Biolo. Chemistry, 1938, 126, 655.
41. Ciliv, Gönenç : Kişisel görüşmeler, 1974.

