

T.C.  
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
ANESTEZİYOLOJİ VE ANİMASYON  
ANABİLİM DALI

**SIÇANLARDA LİPİD ÖN TEDAVİSİNİN  
ROPIVAKAİN KARDİYOTOKSİSİTESİ  
ÜZERİNE ETKİLERİ**

**DR. GÖZDE SELİN ÖZDEMİR**

**UZMANLIK TEZİ**

**İZMİR-2007**

T.C.  
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
ANESTEZİYOLOJİ VE ANİMASYON  
ANABİLİM DALI

**SIÇANLARDA LİPİD ÖN TEDAVİSİNİN  
ROPIVAKAİN KARDİYOTOKSİSİTESİ  
ÜZERİNE ETKİLERİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**DR. GÖZDE SELİN ÖZDEMİR**

**Danışman Öğretim Üyesi: Doç. Dr. Ayşe Karcı**

## **TEŞEKKÜR**

DEÜTF Anesteziyoloji ve Reanimasyon AD'da geçirdiğim asistanlık dönemim süresince bilgi ve deneyimleriyle bana ve tüm arkadaşlarıma yol gösteren başta hocalarımız Prof. Dr. Zahide Elar, Prof. Dr. Emel Sağıroğlu, Prof. Dr. Ali Günerli, Prof. Dr. Atalay Arkan, Prof. Dr. Erol Gökel'e olmak üzere tüm öğretim üyeleri ve uzmanlarımıza;

Tezimin hazırlanmasında, araştırma projesinin planlanmasından yazımının tamamlanmasına kadar her aşamada yardım ve desteğini esirgemeyen; bilgisi, deneyimi ve özverisiyle bana bir araştırmanın nasıl yapılması gerektiğini öğreten danışmanım Doç. Dr. Ayşe Karcı'ya ve en az kendisi kadar özverili davranan değerli ailesine;

Bilgi ve emeğiyle bana yol gösteren, tezimin tamamlanmasında her türlü desteği sağlayan Yrd. Doç. Dr. Çimen Gülben Olguner'e;

Araştırmanın hazırlanması, deneysel uygulaması, yazım aşamasında deneyimlerini bizimle paylaşan ve Farmakoloji Anabilim Dalı Laboratuvarı'nın olanaklarından faydalanmamızı sağlayan Farmakoloji AD Başkanı Prof. Dr. Yeşim Tunçok'a, çalışmaya verdiği emek ve desteğiyle Uz. Dr. Nil Hoccoğlu Aksay'a ve tüm Farmakoloji çalışanlarına;

Asistanlığım boyunca sevincimi ve üzüntümü paylaştığım başta Uz. Dr. Salime Toklu, Dr. Lügen Çiftçi, Dr. Tülay Ölmez olmak üzere tüm asistan arkadaşlarıma, anestezi teknikerlerimize, ameliyathane, poliklinik, yoğun bakım hemşire ve personellerine;

Beni bu günlere getiren, hayatın anlamını öğreten, her zaman yanımda olan ve sevgileriyle beni büyüten değerli aileme;

İyi ve kötü günüyle hayatımı paylaşan, tüm zorluklara rağmen dostluğu ve sevgisiyle daima benimle olan sevgili eşim Op. Dr. Umut Özdemir'e;

Sonsuz sevgi, saygı ve teşekkürlerimle...

## **İÇİNDEKİLER**

### **Sayfa No**

|  |            |
|--|------------|
| <b>TABLO LİSTESİ</b>   | <b>i</b>   |
| <b>ŞEKİL LİSTESİ</b>   | <b>ii</b>  |
| <b>KISALTMALAR</b>   | <b>iii</b> |
| <b>ÖZET</b>  | <b>1</b>   |
| <b>SUMMARY</b>   | <b>3</b>   |
| <b>GİRİŞ</b>   | <b>5</b>   |
| <b>GENEL BİLGİLER</b>  | <b>8</b>   |
| <b>I. Lokal Anesteziklerin Sistemik Toksisitesi</b>                | <b>8</b>   |
| <b>II. Lokal Anesteziklerin Kardiyovasküler Sistem Toksisitesi</b> | <b>8</b>   |
| <i>a) Direkt Kardiyak Etkileri</i>                                 | <b>9</b>   |
| <i>b) Kardiyotoksisite ile İlgili Mekanizmalar</i>                 | <b>9</b>   |
| <b>III. Ropivakain</b>   | <b>12</b>  |
| <b>IV. Lokal Anestezik Kardiyotoksisitesinde Tedavi</b>            | <b>13</b>  |
| <b>V. Sıçanların biyolojik parametreleri</b>                       | <b>14</b>  |
| <b>VI. Data Acquisition Sistem</b>                                 | <b>15</b>  |
| <b>GEREÇ VE YÖNTEM</b>   | <b>16</b>  |
| <b>BULGULAR</b>  | <b>21</b>  |
| <b>TARTIŞMA</b>  | <b>26</b>  |
| <b>SONUÇ VE ÖNERİLER</b>   | <b>33</b>  |
| <b>KAYNAKLAR</b>   | <b>34</b>  |
| <b>EKLER</b>   | <b>40</b>  |

## **TABLO LİSTESİ**

|  | <b><u>Sayfa No</u></b> |
|--|------------------------|
| <b>Tablo 1.</b> Ropivakain ve bupivakainin fizikokimyasal özellikleri  | 12                     |
| <b>Tablo 2.</b> Sıçanların temel biyolojik parametreleri   | 15                     |
| <b>Tablo 3.</b> Grupların kalp atım hızı, ortalama arter basıncı ve QRS genişliklerine ait bazal değerler (Ortalama $\pm$ Standart Hata)     | 21                     |
| <b>Tablo 4.</b> KAH'da %50 azalma, OAB'de %50 azalma, ilk QRS değişikliğine kadar olan sürelerin ortalamaları (Ortalama $\pm$ Standart Hata) | 22                     |
| <b>Tablo 5.</b> İlk aritmi, kardiyak arrest gelişme süreleri ve kullanılan ilaç miktarlarının ortalamaları (Ortalama $\pm$ Standart Hata)    | 23                     |
| <b>Tablo 6.</b> Resüsitasyon skorları  | 24                     |
| <b>Tablo 7.</b> Ciddi lokal anestezi toksisitesinde lipid tedavisi için başlangıç önerileri  | 32                     |

## **SEKİL LİSTESİ**

### **Sayfa No**

|   |    |
|---|----|
| <b>Şekil 1.</b> Bupivakain ve ropivakainin kimyasal yapıları                                  | 6  |
| <b>Şekil 2.</b> Lokal anestezi ile ilişkili kardiyotoksikite ile ilgili mekanizmaların şeması | 11 |
| <b>Şekil 3.</b> Sığıçana trakeostomi uygulanması ve kanül yerleştirilmesi                     | 17 |
| <b>Şekil 4.</b> Sığıçanda sağ karotid arter ve sol internal juguler ven kanülasyonları        | 17 |
| <b>Şekil 5.</b> Veri kayıtlarının <i>Data Acquisition</i> Sistem yoluyla elde edilmesi        | 18 |
| <b>Şekil 6.</b> Kontrol, %10 lipid ve %20 lipid gruplarının yarım saatlik sağkalım oranları   | 25 |

## **KISALTMALAR**

|                        |                                |
|------------------------|--------------------------------|
| <b>LA</b>              | : Lokal anestezi               |
| <b>SSS</b>             | : Santral sinir sistemi        |
| <b>KVS</b>             | : Kardiyovasküler sistem       |
| <b>Na</b>              | : Sodyum                       |
| <b>EKG</b>             | : Elektrokardiyografi          |
| <b>Ca<sup>2+</sup></b> | : Kalsiyum                     |
| <b>cAMP</b>            | : siklik adenozin monofosfat   |
| <b>K</b>               | : Potasyum                     |
| <b>CPR</b>             | : Kardiyopulmoner Resüsitasyon |
| <b>İYD</b>             | : İleri Yaşam Desteği          |
| <b>ADP</b>             | : Adenozin difosfat            |
| <b>ATP</b>             | : Adenozin trifosfat           |
| <b>IP</b>              | : İntraperitoneal              |
| <b>SAB</b>             | : Sistolik arter basıncı       |
| <b>OAB</b>             | : Ortalama arter basıncı       |
| <b>DAB</b>             | : Diyastolik arter basıncı     |
| <b>KAH</b>             | : Kalp atım hızı               |
| <b>IV</b>              | : İntravenöz                   |

## **ÖZET**

### **Sıçanlarda Lipid Ön Tedavisinin Ropivakain Kardiyotoksitesisi Üzerine Etkileri**

Dr. Gözde Selin Özdemir, DEÜTF Anesteziyoloji ve Reanimasyon AD, İZMİR

Bu randomize, kontrollü, deneysel çalışmada; anestezi altındaki sıçanlarda, %10 ve %20 lipid infüzyonu ile ön tedavi uygulamasının, ropivakain kardiyotoksitesisi üzerine etkileri araştırılmıştır.

Yirmidört adet erişkin erkek Wistar-Albino sıçan üç gruba ayrıldı. Anestezi altında, mekanik ventilasyonla solutulan sıçanlara trakeostomi ve invaziv monitorizasyon uygulandı. Kalp atım hızı, ortalama arter basıncı, QRS genişliklerinin bazal değerleri kaydedildi. Kontrol grubuna (n=8); 5 dk boyunca % 0.9 serum fizyolojik 3mL.kg<sup>-1</sup> olacak şekilde verildi. Lipid 1 (n=8) ve Lipid 2 (n=8) gruplarına 5 dk boyunca sırasıyla %10 ve %20 lipid solüsyonları 3 mL.kg<sup>-1</sup> olacak şekilde verildi. Ön ilaç infüzyonlarının tamamlanmasından sonra %1 ropivakain infüzyonu 3 mg.kg<sup>-1</sup>.dk<sup>-1</sup> dozunda başlatıldı ve asistoli gelişinceye kadar sürdürüldü. Asistoli gelişen sıçanlarda ropivakain infüzyonu durdurulup resüsitasyon uygulamasına başlandı.

İlk QRS değişikliği ve ilk aritmiye kadar geçen süre; bazal değerlere göre kalp atım hızında ve ortalama arter basıncında %50 azalmaya kadar olan süre ve arter basıncı trasesinde pozitif basınç olmaması ile tanımlanan asistoliye kadar geçen süreler ölçülerek kaydedildi. İstatistiksel değerlendirmede varyans analizi ve daha sonra izleyen Tukey-Kramer testi kullanıldı;  $P < 0.05$  düzeyi anlamlı kabul edildi.

Grupların bazal değerleri arasında anlamlı fark saptanmadı. Hem %10 hem %20 lipid ön tedavisi ile kalp atım hızlarının %50 azalma sürelerinde, kardiyak arrest gelişme sürelerinde uzama ve toplam kullanılan ropivakain miktarlarında artma izlendi. %20 lipid ön tedavisi ile ilk QRS değişikliği ve ilk aritmi görülme sürelerinde uzama belirlendi. Lipid infüzyonlarının, ortalama arter basıncının %50 azalma sürelerini ve resüsitasyon uygulamasına yanıtları değiştirmediği görüldü.



Bu sonuçlar; ropivakain kardiyotoksitesinden korunmada lipid infüzyonlarının kullanılabileceğini düşündürmüştür. Resüsitasyon sonuçlarında değişiklik olmaması ise, sağaltıma yönelik çalışmalarda lipidlerin etkilerinin araştırılması gerektiğini göstermektedir.

**Anahtar kelimeler:** ropivakain, kardiyotoksiste, lipid ön tedavisi

## **SUMMARY**

### **The Effect of Pretreatment with Lipid Infusion on Ropivacaine Cardiotoxicity in Rats**

Gözde Selin Ozdemir, MD, Department of Anesthesiology and Reanimation, Dokuz Eylul University Medical School , IZMIR.

In this randomized controlled experimental study, the effect of pretreatment with 10% and 20% lipid infusion, on cardiotoxicity of ropivacaine were investigated in anesthetized rats.

Twenty-four male adult Wistar-Albino rats were divided into three groups. The anesthetized rats were mechanically ventilated using a tracheotomy cannula and invasively monitored. Baseline values for the heart rate, mean arterial pressure and width of QRS complexes were recorded. The control group (n=8) received 3 mL.kg<sup>-1</sup> of 0.9 % saline for 5 min. Lipid 1 (n=8) and Lipid 2 (n=8) groups were administered 3 mL.kg<sup>-1</sup> of 10 % and 20% lipid solutions respectively for 5 min. After completion of the pretreatment drug infusion, drug infusion was begun with ropivacaine %1 at a rate of 3 mg.kg<sup>-1</sup>.dk<sup>-1</sup> and was continued till development of asystole. Ropivacaine infusion was than stopped and resuscitation was started.

Times before the first QRS complex change and first dysrhythmia; also times to 50% decrease in heart rate and mean arterial pressure compared to the baseline values and also time to asystole, defined as absence of a positive deflection on the arterial pressure trace were recorded. Variance analysis and Tukey-Kramer tests were used for statistical evaluations. A value of  $P < 0.05$  was considered to be statistically significant.

Baseline measurements did not differ significantly among the groups. An increase in the time to 50% decrease in heart rate, and mean arterial pressure values, an increase in the period before the development of cardiac arrest and an increase in total ropivacaine consumption were observed following administration of both 10% and 20% lipid solutions.

There was a prolongation in the period before the first QRS complex change and first dysrhythmia following 20% lipid infusion. It was observed that lipid infusions, did not affect the period before 50% decrease in mean arterial pressures and results of the resuscitation.

These results, suggest that lipid solutions can be effective in prevention of ropivacaine cardiotoxicity. Absence of a change in resuscitation results, support further investigation of lipid based resuscitation for treatment of ropivacaine induced cardiotoxicity.

**Key words:** ropivacaine, cardiotoxicity, lipid pretreatment.

## GİRİŞ

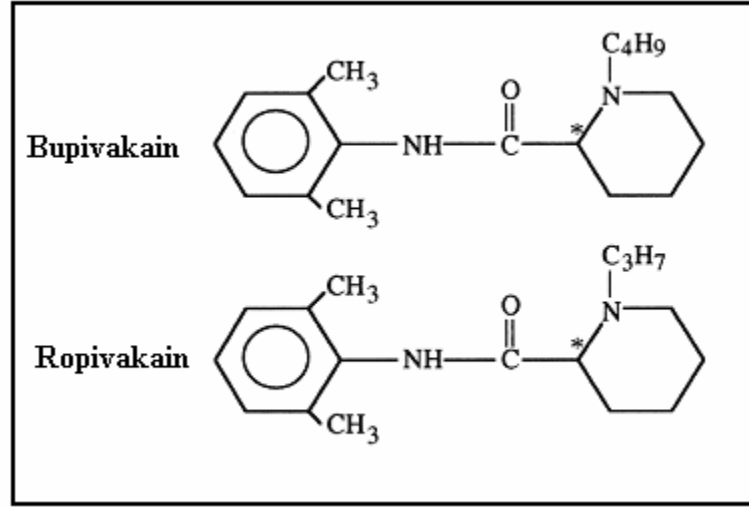
Tüm lokal anestezi (LA) ajanların allerjik, lokal ve sistemik toksik etkileri olduğu bilinmektedir.<sup>1,2,3,4</sup> Santral sinir sistemi (SSS) ve kardiyovasküler sistem (KVS) üzerine olan toksik etkileri, LA'lerin kullanımında ilk yıllardan beri problem olmuştur.

Kalpde yer alan uyarılabilir dokuların, lokal anestezi ilaçlar için hedef bölgeler olması, ciddi yan etkilere neden olur. Çalışmalar<sup>5-10</sup> ve olgu sunumlarına<sup>11-13</sup> dayanılarak, lokal anestezi entoksikasyonu ile görülen ölümlerin, esas olarak kardiyak aritmi ve kardiyak depresyona bağlı olduğu kabul edilmiştir. 1960'lı yıllarda geliştirilen ve klinik uygulamalarda tercih edilen, uzun etkili lokal anestezi ajan olan bupivakainin kullanımı da kardiyotoksitesi nedeniyle kısıtlanmıştır.<sup>6,14</sup>

Yaklaşık otuz yıl önce, Albright'ın<sup>11</sup> santral blok uygulamalarında bupivakain ve etidokain ile ilişkili pek çok kardiyak arrest olgusunu bildiren editöryel yazısı, lokal anesteziğe bağlı kardiyotoksite için uyarıcı olmuştur. Periferik sinir bloklarında lokal anesteziğe bağlı ciddi toksite insidansı 1/1000 olarak tahmin edilmektedir. Farklı araştırma yöntemlerinin kullanılması, tanı hataları ve bildirilmeyen olguların bulunması nedeniyle gerçek toksite insidansı bilinmemektedir.<sup>15</sup> Ciddi SSS ve KVS toksite riskinin azaltılması amaçlanarak, uygulama standartları belirlenmiş ve yeni lokal anestezi ajanların geliştirilmesi hedeflenmiştir.<sup>2,16</sup> Problemlerin farkına varılmış ve klinik önlemlerin alınmış olmasına karşın, rejyonel anestezide lokal anestezi ajanlarla oluşan kardiyak toksite, perioperatif morbiditenin kaynağı<sup>12,13</sup> ve yoğun bilimsel araştırmaların konusu olmaya<sup>17,18</sup> devam etmektedir.

Preklinik laboratuvar çalışmaları sonucunda, toksik yan etkilerinin bupivakainden daha az olduğu gösterilen ropivakain ve levobupivakain, güvenlik sınırları daha geniş olan alternatif uzun etkili lokal anestezi olarak sunulmuştur.<sup>5,19</sup> Stereoselektivite ve toksite arasındaki ilişkinin farkına varılması, yeni geliştirilen bu ilaçların daha az kardiyotoksik olmasını sağlamıştır.<sup>20</sup>

Ropivakain, reyonel anestezide kullanılan ve iyi tolere edilen bir lokal anestezi ajanı olduğu kadar, postoperatif ağrı tedavisi ve doğum analjezi için de uygun bir ilaçtır. Ropivakain, periferik sinir bloğu amacıyla uygulandığında, bupivakain ve levobupivakain kadar etkin; ancak, epidural veya intratekal uygulamalarda bupivakainden daha az potenttir.<sup>3,21</sup> Ropivakainin klinikte uygulanan dozları, bupivakaine kıyasla daha az veya daha düşük derecede motor blok oluşturur.<sup>21</sup> Ropivakainin lipid çözünürlüğünün daha düşük, plazma klirensinin daha hızlı ve eliminasyon yarı ömrünün daha kısa olması bupivakainle aralarındaki farmakokinetik farklardır. Bu iki ilaç, plazma proteinlerine benzer oranda bağlanırlar.<sup>22</sup> Ropivakain, daha az motor blok yapma eğilimi yanı sıra SSS toksisitesi ve kardiyotoksikite potansiyelinin daha düşük olması nedeniyle, reyonel anestezide tercih edildiği gibi postoperatif ağrı sağaltımı ve doğum analjezisinin yönetiminde de önemli bir seçenek olarak görülmektedir.<sup>21</sup>



**Şekil 1.** Bupivakain ve ropivakainin kimyasal yapıları<sup>23</sup>

Lokal anestezi ajanlarla oluşan kardiyotoksikitenin fizyopatoloji<sup>24-26</sup> ve moleküler mekanizmalarının<sup>23,27</sup> açıklanmasında belirgin ilerleme sağlanmıştır. Benzer şekilde, lokal anestezi ajanların aşırı dozlarına bağlı toksikite belirtilerinin sağaltımına yönelik pek çok çalışmada başarı elde edilmiştir.<sup>8,9,28</sup> Sağaltıma yönelik yöntemlerden biri intravenöz lipid infüzyonudur.<sup>29,30</sup> Bupivakain kardiyotoksikitesinde intravenöz (IV) lipid infüzyonlarının

etkilerine yönelik pek çok çalışma vardır.<sup>16,29,31,32</sup> Yaptığımız literatür araştırmasında, lipid infüzyonlarının ropivakain kardiyotoksitesini üzerine olan etkilerini inceleyen bir yayına rastlanmamıştır.

## **Amaç**

Bu deneysel çalışmada; anestezi altındaki sıçanlarda, %10 ve %20 lipid infüzyonu ile uygulanan ön tedavinin ropivakain kardiyotoksitesini üzerine olan etkilerinin araştırılması planlanmıştır.

## **GENEL BİLGİLER**

Lokal anestezipler uygun dozda verildiklerinde, uygulama alanından başlayarak sinir iletimini geçici olarak bloke ederler. Ancak, aşırı yüksek dozların kullanılması ve ilacın sistemik absorpsiyonu veya yanlılıkla intravenöz enjeksiyonuna bağlı olarak sistemik ve lokal reaksiyonlar ortaya çıkabilir.<sup>2,3,4</sup>

### **I. Lokal Anesteziplerin Sistemik Toksikitesi**

Perinöral uygulama sonrası sistemik dolaşıma giren lokal anestezipler, uygulama yerinin dışında, diğer uyarılabilir dokularda bulunan Na kanallarına etki edecek yeterli konsantrasyonlara ulaşabilirler<sup>2</sup>. Bu durum, rejyonel anestezide kullanılan uzun etkili lokal anesteziplerin yan etkilerinden sorumlu olabilir.<sup>20</sup>

Lokal anestezipler ajanlara karşı gelişen sistemik reaksiyonlar, plazma konsantrasyonuna bağlı olarak özellikle santral sinir sistemi (SSS) ve kardiyovasküler sistemde (KVS) ortaya çıkar.

Genel olarak; SSS, lokal anestezipler ajanların toksik etkilerine KVS'den daha duyarlıdır.<sup>3</sup> Lokal anesteziplerin direkt intravasküler enjeksiyonu veya sistemik absorpsiyonu ile kan-beyin bariyerini hızla geçmeleri SSS toksisitesine neden olur. Santral sinir sistemi toksisite belirtileri doza bağımlıdır; düşük dozlar SSS depresyonuna, yüksek dozlar SSS'de eksitasyon ve nöbete neden olur.<sup>4</sup>

### **II. Lokal Anesteziplerin Kardiyovasküler Sistem Toksikitesi**

Kardiyovasküler sistem üzerindeki toksik etkiler, SSS toksisitesine kıyasla daha yüksek kan lokal anestezipler seviyelerinde ortaya çıkar.<sup>1,3,4</sup> Lokal anestezipler, kalp ve periferik kan damarları üzerinde direkt etkili oldukları gibi; sempatik veya parasempatik sistem blokajı ile dolaşım sistemi üzerinde indirekt etki de gösterirler.<sup>3,4,14</sup>

### **a) Direkt Kardiyak Etkileri**

Lokal anestezi ajanlarla gerçekleştirilen deneysel çalışmalar, en önemli iki kardiyak etkinin aritmi ve kontraktıl disfonksiyon olduğunu göstermiştir.<sup>9,25,31,33</sup> Lokal anestezi ile oluşan bu disfonksiyon, SSS'nin eksitasyon evresinde sempatik sinir sisteminin aktivasyonu ile ortaya çıkan taşikardi ve hipertansiyon nedeniyle maskelenebilir. Artan plazma konsantrasyonları ile görülen aritmi ve kontraktıl disfonksiyon, sempatik aktivasyon bulgularının önüne geçer. Bu durum, bupivakain gibi potent lokal anesteziğin toksisitesinde, sağaltımı zor veya imkansız kardiyovasküler kollapsla sonuçlanabilir.<sup>5</sup>

Lokal anesteziğin potansiyel artması, kardiyotoksikite gösterme eğiliminin de artmasına neden olur.<sup>4</sup> Uzun etkili, potent lokal anesteziğin, doza bağlı olarak, kardiyak iletimin yavaşlamasına neden olurlar; buna elektrokardiyografide (EKG) PR aralığının uzaması ve QRS kompleksinin genişlemesi de eşlik etmektedir.<sup>5,7,14,34</sup> Bu etkiler, diastolde sodyum kanallarının bloke kalmasıyla ilişkilidir ve kalbi *re-entran* aritmilere uygun hale getirirken atriyoventriküler blok, ventriküler taşikardi ve ventriküler fibrilasyonun da dahil olduğu ölümcül aritmilere neden olur.<sup>3,7,14,34</sup>

### **b) Kardiyotoksikite ile İlgili Mekanizmalar**

Klinikte yaygın olarak kullanılan bupivakainin güvenilirliğinin, diğer uzun etkili lokal anesteziğe göre daha az olduğu bilinmektedir.<sup>1,2,35</sup> Bupivakain, sistol sırasında sodyum kanallarına hızla girer ama diastolde sodyum kanallarını yavaş terk eder; bu nedenle kardiyak hücrelere bağlandığında bloğun geri dönüşü daha yavaş seyreder. Bu mekanizma "*fast in slow out*" kinetiği olarak adlandırılır.<sup>1,14,15,36</sup> Bu özellik nedeniyle, ventriküler fibrilasyon (VF) oluştuğunda kardiyopulmoner resüsitasyona (*Cardiopulmonary Resuscitation* [CPR]) yanıt alınması zordur ve uzun süreli "İleri Yaşam Desteği" (İYD) gerekebilir.<sup>1,36</sup>

Ayrıca, lokal anesteziğin doz aşımı SSS üzerindeki etkileriyle nöbet, asidoz ve hipoksiye neden olabilir.<sup>1,31</sup> Gelişen doku asidozu ve kardiyak performansın giderek bozulması da resüsitasyonun başarısını azaltan etkenlerdir.<sup>31</sup>

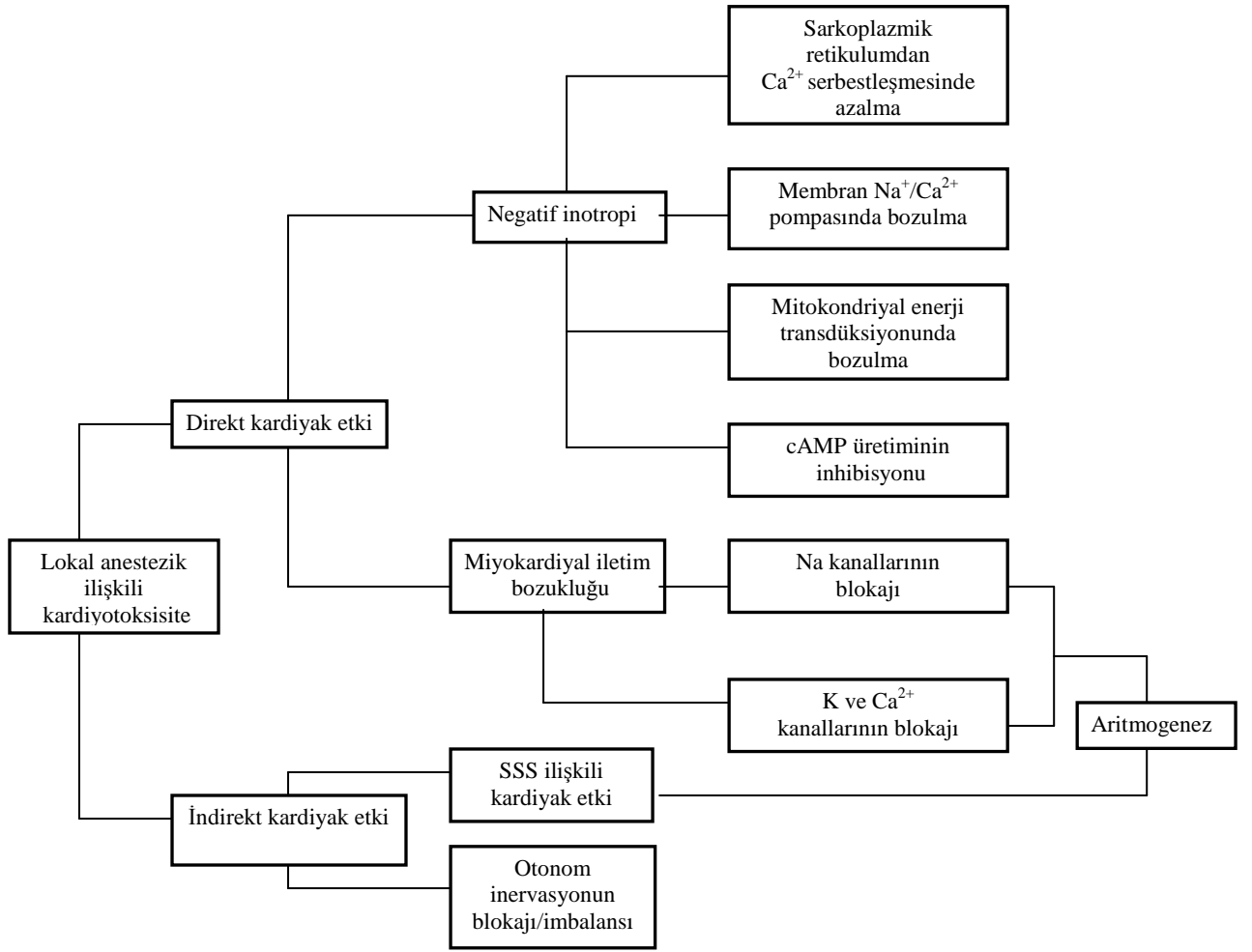


Lokal anestezipler hem lipofilik hem de hidrofilik özellikleri nedeniyle birçok hücre kompartmanında, farklı hücre membranları ve organelle ilişkiye girebilir.<sup>31</sup> Lipofilik lokal anesteziplerin kardiyak ve serebral dokularda plazmaya kıyasla daha yüksek konsantrasyonlarda bulunması, kardiyovasküler sistemin bu ilaçlar için önemli bir hedef olduğunu göstermiştir.<sup>22</sup> Lokal anestezipler, miyokardiyal Na kanallarını ve diğer voltaj kapılı kanalları bloke ederek direkt kardiyak kollapsa neden olur. Mitokondriyal solunum zinciri gibi intrasellüler enzim kompleksleriyle de ilişkiye girerek intrasellüler adenzin trifosfat (ATP) konsantrasyonlarını düşürür.<sup>37</sup> Mitokondriyal iç membranda adenzin difosfat'ı (ADP) adenzin trifosfat'a çeviren ATP sentaz'ı da etkileyebilir.<sup>31</sup> Bu etki, ilacın konsantrasyon ve lipofilisitesine bağlıdır.<sup>23,38</sup> Lokal anesteziplerin siklik adenzin monofosfat (cAMP) üretimi üzerine olan inhibitör etkileri kardiyak toksisiteye katkıda bulunur.<sup>4,31</sup>

Uzun etkili lokal anestezipler, kalbin normal fonksiyonlarını yerine getirmesi için gerekli olan yağ yakıtlarının mitokondriyal transportunu bozarak kardiyotoksik etki gösterir.<sup>6</sup> Çalışmalar, bupivakainin yüksek lipid çözünürlüğünün kardiyotoksisite oluşmasında önemli bir etken olduğunu öne sürmektedir.<sup>36</sup>

Lokal anesteziplerin etki süreleri ya 'yağlı' bir farmasötik formülasyon yapılması ya da molekülün lipofilisitesinin artmasıyla uzatılır. Lipofilisitenin artması, nöral blokajın süresini uzatırken, doku toksisitesinin ve sistemik toksisite riskinin artmasına neden olur.<sup>2</sup>

Kardiyak Na kanallarını bloke eden lokal anesteziplerin yüksek dozlarında bu etki kardiyotoksisiteye neden olurken düşük dozlarında antiaritmik özellik gösterir. Lokal anesteziplerin Ca<sup>2+</sup> ve K kanallarına olan etkisi ve cAMP üretimi üzerine olan inhibitör etkisi de kardiyotoksisiteye katkıda bulunur.<sup>1-4</sup> Yine kandaki yüksek lokal anestezipler seviyesi kalpte iletim süresini uzatır, negatif inotropik etki gösterir. Sarkoplazmik retikulumdan Ca<sup>2+</sup> serbestleşmesindeki azalma miyokardiyal kontraktiletiyi baskılar. Sempatik veya parasempatik sistem blokajı ile dolaşım sistemi üzerindeki etkileri de indirekt yolla kardiyotoksisiteye katkıda bulunur.<sup>3,4</sup> SSS üzerinden hiperkapni, hipoksi ve asidoz gelişmesi; lokal anesteziplerin negatif inotropik, negatif kronotropik ve aritmi yapıcı etkilerini artırır (Şekil 2).<sup>1-4</sup>



**Şekil 2.** Lokal anestezi ile ilişkili kardiyotoksikite ile ilgili mekanizmaların şeması<sup>2</sup>

Lokal anestezi toksisitesine ilişkin yapılan çalışmaların sonucu şu şekilde özetlenmiştir:

1. Lokal anesteziklerin kardiyotoksik potansiyelleri, lipid çözünürlükleri ve sinir iletimini bloke etme potansiyelleri arasında pozitif korelasyon vardır;
2. Lokal anesteziklerin kardiyak iletim üzerindeki etkileri, ventriküler aritmilerin oluşumunu tetikler;

3. Hiperkalemi lokal anesteziğin kardiyotoksitesini artırır;

4. K kanal açıcılar ve beta-adrenerjik agonistler lokal anesteziğin kardiyotoksitesini tedavi etmede faydalı olabilir;

5. Lokal anesteziğin kardiyotoksite sıralaması en azdan en fazlaya doğru prilokain < lidokain < mepivakain << ropivakain < levobupivakain < bupivakain < etidokain < tetrakain şeklindedir.<sup>14,18</sup>

### III. Ropivakain

Ropivakain, uzun etkili yeni bir aminoamid lokal anesteziğin ajandır ve saf S-enantiyomer olarak hazırlanır. Kimyasal olarak bupivakain ve mepivakaine çok benzerdir. Bu üç lokal anesteziğin ajan *pipicolyl xylidinler* olarak bilinen molekül ailesinden gelir.<sup>1</sup> Piperidin nitrojen atomunda; mepivakainde metil grubu, ropivakainde propil grubu ve bupivakainde bütil grubu yer alır.<sup>36</sup> Ropivakainin aritmojenik etkisi lidokain ve bupivakainin arasında orta derecelidir.<sup>4,8,10,39</sup> Ropivakainin bupivakaine göre daha az kardiyotoksik olduğu deneysel çalışmalarla<sup>8,9,40</sup> da doğrulanmıştır ve bupivakain, ropivakain ve lidokainin ölümcül dozlarının birbirine oranı sırasıyla 1:2:9 olarak gösterilmiştir.<sup>39</sup>

Ropivakain ve bupivakainin fizikokimyasal özellikleri Tablo1 de özetlenmiştir.

**Tablo 1.** Ropivakain ve bupivakainin fizikokimyasal özellikleri<sup>22</sup>

|                           | Ropivakain | Bupivakain |
|---------------------------|------------|------------|
| Moleküler ağırlık (g/mol) | 274        | 288        |
| pK <sub>a</sub>           | 8.1        | 8.1        |
| Partisyon katsayısı       | 2.9        | 10         |
| Proteine bağlanma (%)     | 94         | 95         |

Bupivakaine kıyasla ropivakainin klirensinin daha hızlı olması da sistemik toksisite gelişmesi halinde sağaltım kolaylığı açısından bir avantaj sağlayabilir.<sup>36</sup> İntravenöz infüzyon sonrası eliminasyon fazı sırasında ropivakain konsantrasyonu bupivakainden daha hızlı düşer.<sup>41</sup> Yine de direkt ve indirekt mekanizmalara bağlı kardiyotoksik etkileri nedeniyle güvenilir olarak kabul edilmemeli, potansiyel olarak ölümcül olabileceği unutulmamalıdır.<sup>1,2,42-47</sup>

#### **IV. Lokal Anestezik Kardiyotoksitesinde Tedavi**

Önemli bir nokta da toksisite oluştuktan sonra başarılı resüsitasyon olasılığının düşük olmasıdır. Lokal anestezik kardiyotoksitesinin ilk bulguları başladığında acil müdahale, başarılı sağaltım şansını artıracaktır. Tedavide amaç, kontraktıl depresyon ve aritmileri düzeltmektir. Resüsitasyon uygulamasında önerilen ilaçlar destekleyicidir: kan basıncı ve inotropik destek için sempatomimetik ajanlar ve aritmiler için amiodaron<sup>31</sup> kullanılabilir. Amiodaron<sup>30,31</sup> ve vazopressin<sup>31,48,49</sup> ile lokal anestezik toksisitesine bağlı kardiyak depresyonda olumlu sonuçlar elde edilmiştir. Fosfodiesteraz inhibitörleri, amrinon, milrinon<sup>28,50,51</sup> ile yapılan deneysel çalışmalarda ise çelişkili sonuçlar elde edilmiştir<sup>31</sup>.  $\beta$ -adrenoseptör antagonistleri, kalsiyum kanal blokerleri ve ritm bozukluklarının düzeltilmesi için lidokain gibi lokal anestezik ajanların kullanımı ise kontrendike olarak kabul edilmelidir.<sup>31</sup> Bupivakain kardiyotoksitesinde glikoz, insülin ve potasyum infüzyonunun kardiyovasküler depresyonu düzelttiği hayvan çalışmalarında gösterilmiştir.<sup>52,53</sup> Araştırmacılar potasyum kanal aktivitesi veya intrasellüler kalsiyum dinamiklerini hedef alan bir mekanizma öne sürmüşlerdir. Bununla birlikte, artmış glikoliz ve glikoz oksidasyonu, ek ATP veya oksidatif fosforilasyon için substrat sağlayacağından, insülinin yararı miyokarda enerji sunumunun artmasından kaynaklanabilir.<sup>54</sup> Lokal anestezik toksisitesinin tedavisinde yeni bir yaklaşım da nanopartiküllerin ayrıştırılmasıdır.<sup>55</sup> Bu çok küçük yağ damlacıkları (Pluronik deterjanla emülsifiye edilmiş etilbütirat), lipid solüsyonları içindeki partiküllerden yaklaşık 10-20 kat daha küçüktür ve bu nedenle bupivakainin tutunması için yüzeyler arasında daha fazla alan sağlar. Bu bileşiklerin hem izole kalp modelinde hem de sıçanlarda bupivakainle oluşan QRS mesafesindeki uzamayı ve bupivakain konsantrasyonlarını azalttığı gösterilmiştir.<sup>56</sup>

Lokal anestezi ajanlarla oluşan kardiyotoksisitede önerilen yeni tedavi metodlarından biri de intravenöz lipid uygulamasıdır. Hayvan modellerinde %30 soya yağı ile ön tedavi sonucu asistoli oluşturmak için daha yüksek IV bupivakain dozunun gerektiği<sup>29</sup> ve bupivakainin aşırı dozları sonrası uygulanan IV lipid infüzyonlarının resüsitasyon yanıtlarını düzelttiği<sup>16,29</sup> gösterilmiştir. İzole kalp çalışmalarında da lipid emülsiyonunun lokal anestezi ajanlarla oluşan arrestten geri dönüşü hızlandırdığı<sup>32</sup> ve belirgin pozitif inotropik etki gösterdiği<sup>57</sup> bildirilmiştir .

Lipid emülsiyonlarının lokal anestezi kardiyotoksisitesindeki etki mekanizması tam olarak bilinmese de birkaç mekanizma öne sürölmektedir. Bu mekanizmalar arasında, lipofilik lokal anestezi ajanların hedef dokulardan plazmaya çekilmesi<sup>16,29,31</sup>, kardiyak hücrelere yağ asidi akımının artması<sup>16</sup>, lipidin dokularda direkt olarak lokal anestezi etkileşime girmesi<sup>58</sup> ve aşırı nitrik oksid üretimi<sup>29</sup> yer almaktadır.

Lokal anestezi ajanlarla oluşan kardiyotoksisitede lipid infüzyonlarının etkisi yakın zamanda artan sayıda çalışmanın konusu olmuş<sup>16,29,30,32,57,58</sup> ve etkinliği olgu sunumlarıyla<sup>45,59</sup> desteklenmiştir.

## **V. Sıçanların biyolojik parametreleri**

1980'li yılların başından itibaren ABD ve Avrupa'da üreme ve nöroanatomi çalışmalarında kullanılmaya başlanmış olan sıçanlar, günümüzde biyomedikal araştırmalarda sıklıkla kullanılmaktadır. Sıçanların temel biyolojik parametreleri Tablo 2'de sunulmuştur<sup>60</sup>.

**Tablo 2.** Sıçanların temel biyolojik parametreleri

| <b>Parametre</b>                          | <b>Değer</b> |
|---|--------------|
| Yaşam süresi (yıl)                        | 2.5-3.5      |
| Rektal vücut ısısı ( $^{\circ}\text{C}$ ) | 35.9-37.5    |
| Vücut ağırlığı (gr)                       | 250-520      |
| Kalp atım hızı (atım/dk)                  | 250-450      |
| Sistolik arter basıncı (mmHg)             | 88-184 (116) |
| Ortalama arter basıncı (mmHg)             | 78-171 (99)  |
| Diyastolik arter basıncı (mmHg)           | 58-145 (90)  |

## **VI. Data Acquisition Sistem**

Çalışmada, arter kanülüne bağlanan bir basınç transdüseri (MLT844 Physiological Pressure Transducer, İnterlab LTD, İstanbul, Türkiye) ile sıçanların invaziv arter basınçları, elektrokardiyogram (EKG) ile kalp atım hızları ve eksternal bir ısı probu ile vücut sıcaklıkları, *Data Acquisition* Sistem (BIOPAC, MP30B-CE, 206B1564; ABD) aracılığıyla monitorize edilmiştir.

Bu sistemin en önemli ögesini oluşturan MP Veri Toplama Ünitesi, elektriksel aktiviteyi digital sinyallere dönüştüren ve bilgisayar ortamına aktaran bir bölümdür. Bilgisayara gönderilen veriler aynı zamanda bilgisayar diskinde depolanabilme özelliğine sahiptir. Mp sistemi; veri toplama ünitesi, universal interfaz modülü, ethernet devresi, transformatör ve kablolardan oluşmaktadır<sup>61</sup>.

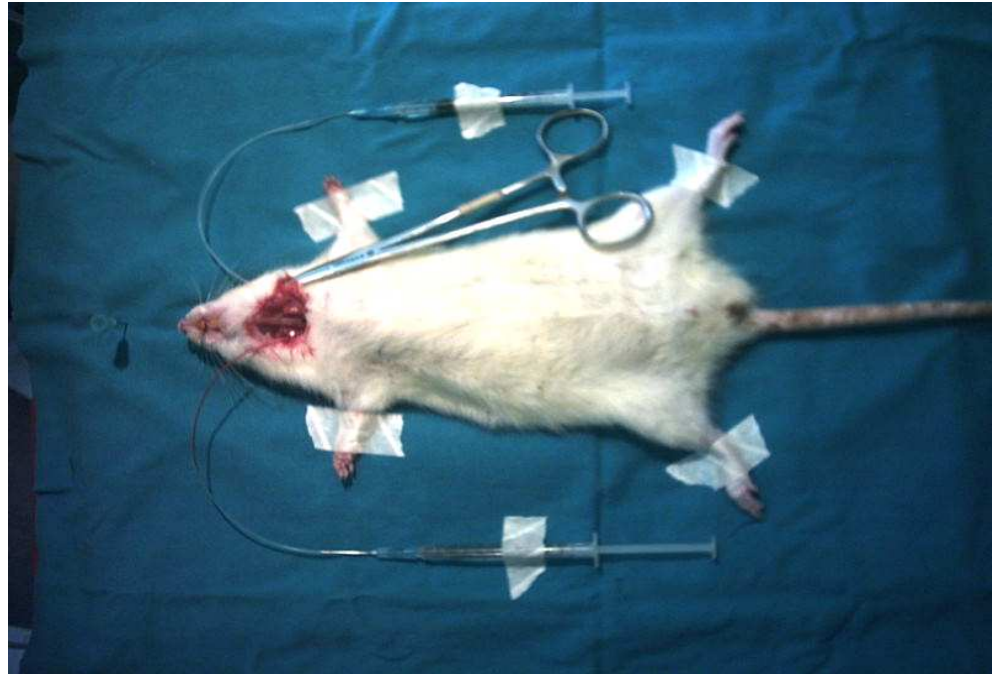
## **GEREC VE YÖNTEM**

Bu randomize, kontrollü, deneysel çalışma Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Deneysel Hayvan Araştırmaları Etik Kurulu izni alındıktan sonra yapıldı. Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Multidisipliner Deneysel Hayvanları Laboratuvarı'ndan sağlanan, ağırlıkları 250-350 gr arasında değişen 24 adet erişkin erkek Wistar-Albino sıçan kullanıldı. Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı Laboratuvarı'nda yapılan çalışmada, deney hayvanları araştırma başlangıcına kadar üç gün süreyle oniki saat aydınlık-oniki saat karanlık ortamda barındırılarak ortama adaptasyonları sağlandı. Denekler ışık ve sıvı klığı standardize edilmiş ortamda bakıldı, standart sıçan gıdası (pellet yemi) alan hayvanlara sıvı kısıtlaması uygulanmadı. Deneyden 12 saat önce aç bırakılan sıçanların sadece su içmelerine izin verildi.

Sıçanların anestezisi  $500 \text{ mg.kg}^{-1}$  Üretan (Sigma Chemical Company, St. Louis, MO, ABD) ve  $50 \text{ mg.kg}^{-1}$   $\alpha$ -kloraloz'un (Sigma Chemical Company, St. Louis, MO, ABD) intraperitoneal (IP) ile sağlandı. Hayvanlar çalışma süresince operasyon masasında supin pozisyonda ekstremiteleri sabitlenmiş olarak tutuldu. Cerrahi olarak trakeostomi açıldı ve sıçanlar 8 Gauge nazogastrik sonda aracılığı ile spontan solunuma bırakıldı. İnvaziv sistemik arter basıncı takibi için, sağ karotid arter  $100 \text{ U.mL}^{-1}$  heparinize serum fizyolojik içeren polietilen kanül (PE 50 OD mm [in.] .97 [.038] ID mm [in.] .58 [.023]) ile kanüle edildi. Çalışma ilaçlarının uygulanması için sol internal juguler ven aynı tipte polietilen kanül ile kanüle edildi (Şekil 3-4).



**Şekil 3.** Sığana trakeostomi uygulanması ve kanül yerleştirilmesi

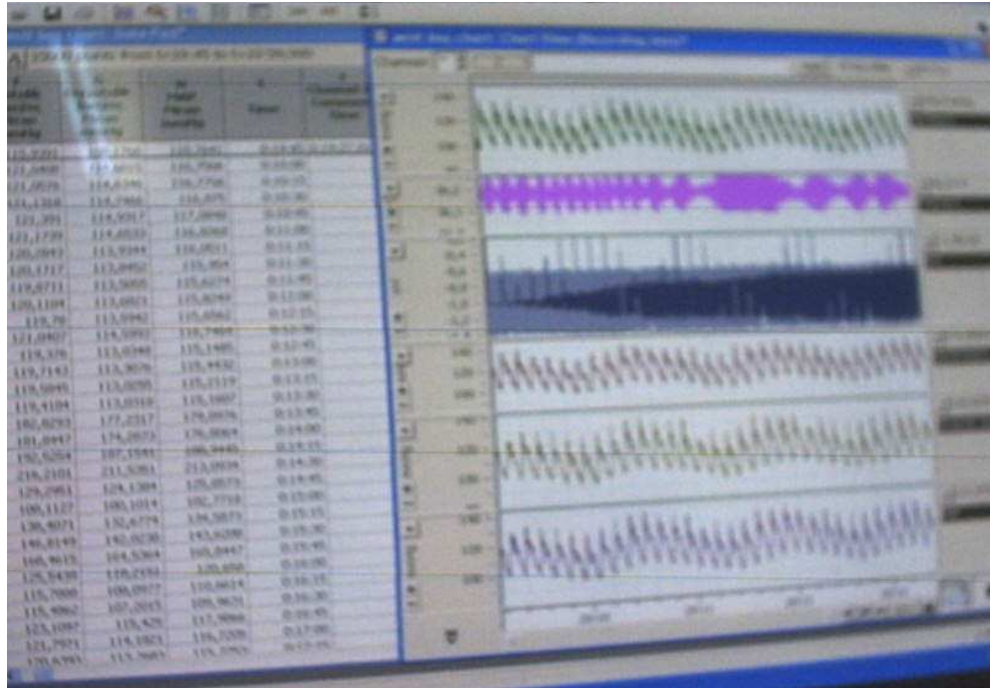


**Şekil 4.** Sığanda sağ karotid arter ve sol internal juguler ven kanülasyonları



Sıçanlar  $0.03 \text{ mg.kg}^{-1}$  intravenöz vekuronyum (Norcuron<sup>®</sup>, Organon, Hollanda) uygulanıp tidal volüm 3 mL, solunum frekansı 60/dk olacak şekilde mekanik ventilatör ile solutuldu (Rodent Ventilatör 7025 Hugo Sachs Electronics, Almanya).

İnvaziv arter basıncı monitorizasyonu arteriyel kanüle bağlanan bir transdüser ile (MLT844 Physiological Pressure Transducer, Interlab LTD, İstanbul, Türkiye) sağlandı. D2 derivasyonda kalp atım hızı ve ritminin takibi amacıyla EKG elektrodları (iğne) sağ el, sol el ve sağ ayağa yerleştirildi. İnvaziv arter basıncı ve kalp atım hızına ait değerler *Data Acquisition* Sistem (BIOPAC, MP30B-CE, 206B1564; ABD) aracılığı ile kaydedildi (Şekil 5).



Deneye başlamadan önce tüm hayvanlar 15 dk stabilizasyona bırakıldı. Daha sonra sistolik arter basıncı (SAB), diyastolik arter basıncı (DAB), ortalama arter basıncı (OAB), QRS kompleksinin genişliği, kalp atım hızlarının (KAH) bazal değerleri kaydedildi. Sıçanlar randomize olarak her grupta sekiz deney hayvanı olmak üzere üç gruba ayrıldı:

**Kontrol Grubu'ndaki (Grup K)** sıçanlara (n=8) 5 dk boyunca % 0.9 serum fizyolojik 3 mL.kg<sup>-1</sup> olacak şekilde verildi.

**Grup Lipid 1'deki (Grup L1)** sıçanlara (n=8) 5 dk boyunca % 10 lipid solüsyonu (Intralipid<sup>®</sup>, Fresenius Kabi, İsveç) 3 mL.kg<sup>-1</sup> olacak şekilde verildi.

**Grup Lipid 2'deki (Grup L2)** sıçanlara (n=8) 5 dk boyunca % 20 lipid solüsyonu (Intralipid<sup>®</sup>, Fresenius Kabi, İsveç) 3 mL.kg<sup>-1</sup> olacak şekilde verildi.

Ön ilaç infüzyonlarının tamamlanmasından hemen sonra %1 ropivakain (Naropin<sup>®</sup>, Astra Zeneca, İsveç) infüzyonu 3 mg.kg<sup>-1</sup>dk<sup>-1</sup> dozunda başlatıldı ve asistoli gelişinceye kadar sürdürüldü. Tüm sıçanlarda kardiyak arreste neden olan toplam ropivakain miktarı hesaplandı.

Asistoli gelişen sıçanlarda ropivakain infüzyonu durdurulup resüsitasyon uygulamalarına başlandı. Önce 30 sn aralıklarla üç doz adrenalin (2 ml.kg<sup>-1</sup> volüm içerisinde 10 µg.kg<sup>-1</sup>) verildi. Spontan kalp atımı oluşmadığı durumlarda eksternal kalp masajı başlatıldı. 150. ve 210. sn'lerden sonra tekrar adrenalin verildi. Beş dk sonra asistoli devam ediyorsa resüsitasyon sonlandırıldı. Resüsitasyon sonuçları üçlü skala ile değerlendirildi (0: resüsitasyon uygulamasına yanıt yok; 1: adrenalin enjeksiyonu ve eksternal kalp masajı ile kalp atımı sağlandı; 2: sadece adrenalin ile kalp atımı sağlandı). Spontan kalp atımının oluşması ve sistolik arter basıncının  $\geq 80$  mmHg olması başarılı resüsitasyon olarak kabul edildi. Resüsitasyon uygulamasına yanıt alınamayan sıçanların ölüm zamanları kaydedilip, tüm gruplardaki sağkalım oranları hesaplandı.<sup>62</sup>

Çalışmanın sonunda kaydedilen veriler değerlendirilerek ilk QRS değişikliğine kadar geçen süre (QRS kompleksi süresinin başlangıç değerine göre %20'den fazla

uzaması); ilk aritmiye kadar geçen süre (arter basıncı trasesinde anormal sistolün eşlik ettiği ilk aritmi); bazal değere göre kalp atım hızında %50 azalmaya kadar olan süre; bazal değere göre ortalama arter basıncında (OAB) %50 azalmaya kadar olan süre ve arter basıncı trasesinde pozitif basınç olmaması ile tanımlanan asistoliye kadar geçen süreler ölçülerek kaydedildi.

### **İstatistiksel analiz**

Kalp atım hızı, OAB, QRS genişliklerinin bazal (stabilizasyon dönemi sonu) değerleri; OAB'de % 50 azalma, KAH'da % 50 azalma, ilk QRS değişikliği; ilk aritmi ve asistoliye kadar geçen süreler ile toplam kullanılan ilaç miktarları; gruplar arasında tek yönlü varyans analizi (ANOVA) ve izleyen Tukey-Kramer testleriyle karşılaştırıldı. Yarım saatlik sağkalım süreleri Kaplan-Meier testi ile değerlendirildi. (GraphPad Prism Version 4.00.255, GraphPad Software, Inc®). Tüm değerler ortalama  $\pm$  standart hata (ort. $\pm$ SH) olarak gösterildi. İstatistiksel olarak,  $P < 0.05$  düzeyi anlamlı kabul edildi.

## **BULGULAR**

Gruplar arasında vücut ağırlığı, KAH, OAB ve QRS kompleksi genişliklerinin bazal değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ( $P > 0.05$ , Tablo 3).

**Tablo 3.** Grupların kalp atım hızı, ortalama arter basıncı ve QRS genişliklerine ait bazal değerler (Ortalama  $\pm$  Standart Hata)

|                      | <b>Kontrol<br/>(n=8)</b> | <b>Grup L1<br/>(n=8)</b> | <b>Grup L2<br/>(n=8)</b> | <b>P değeri</b> |
|----------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|-----------------|
| <b>KAH (atım/dk)</b> | 373.3 $\pm$ 15.9         | 371.3 $\pm$ 14.9         | 376.6 $\pm$ 18.3         | 0.9731          |
| <b>OAB (mmHg)</b>    | 114.1 $\pm$ 4.8          | 107.4 $\pm$ 3.3          | 110.1 $\pm$ 2.6          | 0.4434          |
| <b>QRS (msn)</b>     | 18.9 $\pm$ 0.4           | 17.6 $\pm$ 0.8           | 19.1 $\pm$ 0.3           | 0.1123          |

### **Kalp Atım Hızı ve % 50 Azalma Süreleri**

Kalp atım hızlarında bazale göre %50 azalma süreleri karşılaştırıldığında Kontrol, L1 ve L2 grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ( $P = 0,0002$ ). Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, %10 ve %20 lipid ile ön tedavi uygulamaları, KAH'nın %50 azalma sürelerini istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde uzatmıştır (sırasıyla  $P < 0.01$ ,  $P < 0.001$ ). İki lipid grubu arasında ise anlamlı fark saptanmamıştır ( $P > 0.05$ ; Tablo 4).

### **Ortalama Arter Basıncı ve % 50 Azalma Süreleri**

Ortalama arter basıncında %50 azalma süreleri karşılaştırıldığında Kontrol, L1 ve L2 grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ( $P = 0.1121$ ; Tablo 4).

## İlk QRS Değişikliği

Kontrol, L1 ve L2 gruplarında, ortaya çıkan ilk QRS değişikliğine kadar geçen süreler karşılaştırıldığında, aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu saptandı ( $P = 0.0179$ ). L2 grubunda ilk QRS değişikliğinin kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı fark yaratacak şekilde daha geç ortaya çıktığı görülmüştür ( $P < 0.05$ ). Kontrol ve L1 grubu ile L1 ve L2 grubu arasında ise anlamlı fark bulunamamıştır ( $P > 0.05$ ; Tablo 4).

**Tablo 4.** KAH'da %50 azalma, OAB'de %50 azalma, ilk QRS değişikliğine kadar olan sürelerin ortalamaları (Ortalama  $\pm$  Standart Hata)

|                                 | <b>Kontrol<br/>(n=8)</b> | <b>Grup L1<br/>(n=8)</b> | <b>Grup L2<br/>(n=8)</b>       | <b>P değeri</b> |
|---------------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------------|-----------------|
| <b>KAH %50 azalma (sn)</b>      | 324.6 $\pm$ 54.3         | 661.9 $\pm$ 74.1*        | 837.5 $\pm$ 84.5 <sup>†</sup>  | 0.0002          |
| <b>OAB %50 azalma (sn)</b>      | 456.8 $\pm$ 68.3         | 729.0 $\pm$ 147.2        | 871.3 $\pm$ 168.4              | 0.1121          |
| <b>İlk QRS değişikliği (sn)</b> | 150.4 $\pm$ 37.1         | 416.9 $\pm$ 84.5         | 623.3 $\pm$ 160.8 <sup>‡</sup> | 0.0179          |

Gruplar arası karşılaştırmalarda :

\* $P < 0.01$ , Kontrol Grubu, L1 Grubu'yla karşılaştırıldığında

<sup>†</sup> $P < 0.001$ , Kontrol Grubu, L2 Grubu'yla karşılaştırıldığında

<sup>‡</sup> $P < 0.05$ , Kontrol Grubu, L2 Grubu'yla karşılaştırıldığında

## Aritmi

Çalışma gruplarında ilk aritmi oluşma süreleri karşılaştırıldığında; aralarındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü ( $P = 0.0061$ ). %20 lipid verilen sıçanlarda Kontrol Grubuna göre anlamlı olarak daha uzun sürede aritmi oluştu ( $P < 0.01$ ). Kontrol ve L1 grubu ile L1 ve L2 grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $P > 0.05$ ; Tablo 5).

## Kardiyak Arrest

Kardiyak arrest gelişme sürelerinde Kontrol, L1 ve L2 grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ( $P < 0.0001$ ). L1 ve L2 gruplarında, Kontrol Grubu'na göre daha uzun sürede kardiyak arrest gelişti ( $P < 0.001$  ve  $P < 0.001$ ). Lipid grupları arasında ise anlamlı fark saptanmadı ( $P > 0.05$ ; Tablo 5).

## Kullanılan İlaç Miktarları

Çalışma süresince kontrol grubunda  $11.1 \pm 1.1$  mg, Grup L1'de  $20.5 \pm 1.4$  mg, Grup L2'de  $21.8 \pm 1.9$  mg ropivakain kullanıldı. Kullanılan ilaç miktarları açısından gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $P < 0.0001$ ). L1 ve L2 gruplarında, Kontrol Grubu'na göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha fazla ropivakain kullanıldı (sırasıyla  $P < 0.001$ ,  $P < 0.001$ ). Lipid grupları arasında kullanılan ilaç miktarları açısından anlamlı fark olmadığı gözlemlendi ( $P > 0.05$ ; Tablo 5).

**Tablo 5.** İlk aritmi, kardiyak arrest gelişme süreleri ve kullanılan ilaç miktarlarının ortalamaları (Ortalama  $\pm$  Standart Hata)

|                              | <b>Kontrol Grubu</b><br>(n=8) | <b>Grup L1</b><br>(n=8)       | <b>Grup L2</b><br>(n=8)       | <b>P değeri</b> |
|------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-----------------|
| <b>İlk aritmi süresi(sn)</b> | 253.7 $\pm$ 35.4              | 662.1 $\pm$ 100.9             | 966.5 $\pm$ 216.9*            | 0.0061          |
| <b>Arrest süresi (sn)</b>    | 717.8 $\pm$ 81.2              | 1457 $\pm$ 102.6 <sup>†</sup> | 1577 $\pm$ 159.2 <sup>†</sup> | <0.0001         |
| <b>İlaç miktarı (mg)</b>     | 11.1 $\pm$ 1.0                | 20.5 $\pm$ 1.4 <sup>†</sup>   | 21.8 $\pm$ 1.8 <sup>†</sup>   | <0.0001         |

Gruplar arası karşılaştırmalarda :

\*  $P < 0.01$ , Kontrol Grubu, L2 Grubu'yla karşılaştırıldığında

<sup>†</sup>  $P < 0.001$ , Kontrol Grubu, L1 Grubu'yla karşılaştırıldığında ve Kontrol Grubu, L2 Grubu'yla karşılaştırıldığında

## Resüsitasyon Sonuçları

Çalışma gruplarının hiçbirinde sadece adrenalin enjeksiyonları ile kalp atımı elde edilemedi. Kontrol Grubu'nda dört, L1 ve L2 gruplarında birer sıçanda kardiyak kompresyonlarla kalp atımı sağlandı. Hiçbir sıçanın sistolik arter basıncı 80 mmHg'ya ulaşmadı, spontan kardiyak aktivite devam etmedi. Kardiyopulmoner resüsitasyona (CPR) yanıt alınmadı (Tablo 6).

**Tablo 6.** Resüsitasyon skorları

|                      | Resüsitasyon skorları |    |    |
|----------------------|-----------------------|----|----|
|                      | 0*                    | 1† | 2§ |
| <b>Kontrol (n=8)</b> | 4                     | 4  | 0  |
| <b>L1 (n=8)</b>      | 7                     | 1  | 0  |
| <b>L2 (n=8)</b>      | 7                     | 1  | 0  |

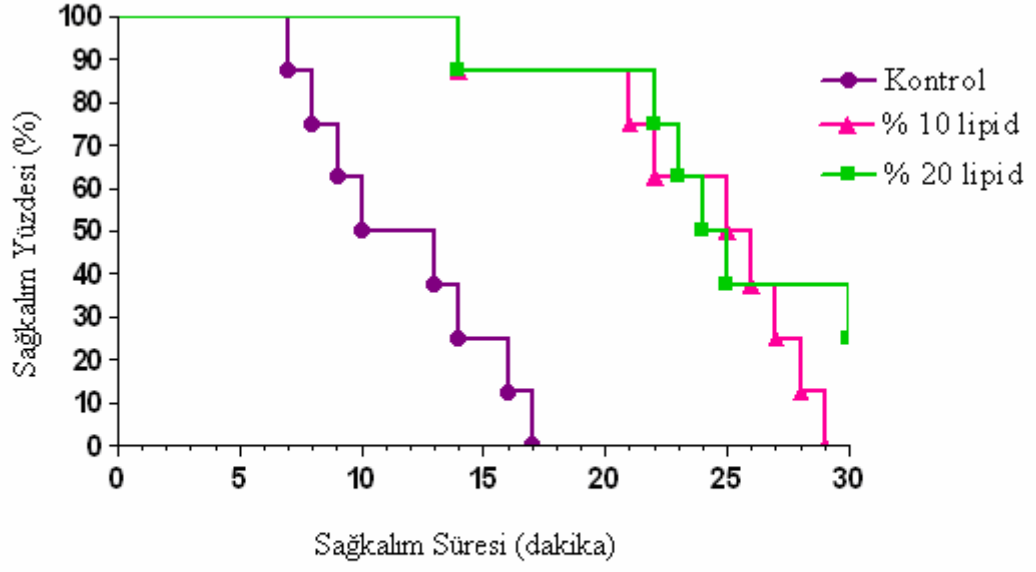
\* resüsitasyona yanıt yok;

† adrenalin enjeksiyonu ve kardiyak kompresyonlarla kalp atımı sağlandı;

§ sadece adrenalin enjeksiyonu ile kalp atımı sağlandı

## Lipid infüzyonunun sağkalım oranlarına olan etkileri

Kaplan-Meier değerlendirmesinde yarım saatlik sağkalım oranları kontrol grubunda %0.0, L1 grubunda %0.0 ve L2 grubunda %25 idi. Log-rank test, zaman içerisinde sağkalım oranları açısından kontrol ve L1 grupları ile kontrol ve L2 grupları arasında anlamlı fark olduğunu gösterdi (her grup için  $P < 0.0001$  , şekil 6). Sağkalım oranları açısından iki lipid grubu arasında anlamlı fark gözlenmedi ( $P > 0.05$ , şekil 6). Ortalama sağkalım süresi; kontrol grubunda  $11.8 \pm 1.3$  dk, L1 grubunda  $23.9 \pm 1.7$  dk ve L2 grubunda  $24.5 \pm 1.9$  dk idi.



**Şekil 6.** Kontrol, %10 lipid ve %20 lipid gruplarının yarım saatlik sağkalım oranları



## **TARTIŞMA**

Bu çalışmada, lipid ön tedavisinin, ropivakain kardiyotoksitesini üzerinde bir etkisi olup olmadığı araştırılmıştır. Çalışmamızda farklı konsantrasyonlarda lipid infüzyonları ile ön tedavi sonrası, IV ropivakain infüzyonlarına bağlı gelişen bradikardi, aritmi ve kardiyak arrestin görülme süreleri uzamıştır. Kardiyak arrest geliştikten sonra yapılan CPR'a alınan cevapta ise değişiklik olmamıştır. Lipid infüzyonu, kardiyak arreste neden olan ropivakain dozunun artırılabilmesine neden olmuştur.

Bupivakain ile gerçekleştirilen pek çok kardiyovasküler toksisite araştırmasında<sup>28,29,62</sup> olduğu gibi bizim çalışmamızda da anestezi altında, mekanik ventilasyon uygulanan sıçan kullanılmıştır. Bu modelin avantajları: (i) nöbetler ve buna bağlı hipoksi, hiperkarbi ve asidozun önlenmesi; (ii) invaziv monitorizasyona izin vermesidir.<sup>5</sup> Lokal anestezi ajanının, bolus dozlarla karşılaştırıldığında sürekli infüzyon olarak uygulanması, toksisite belirtileri ortaya çıkmadan daha yüksek lokal anestezi dozlarının verilmesine ve toksisite ile ilişkili hemodinamik ve elektrofizyolojik parametrelerin düzenli olarak takip edilmesine olanak sağlar.<sup>5,8</sup>

Deneklerin anestezi uygulamalarında, hemodinamik parametreler üzerinde anlamlı derecelerde etki oluşturmamaları nedeniyle intraperitoneal yolla üretilen ve  $\alpha$ -kloraloz yeğlenmiştir.<sup>63</sup>

Lipid infüzyonlarının asistoliye neden olan bupivakain dozunu artırdığının fark edilmesiyle bu konu üzerine yapılan çalışmalar artmıştır.<sup>29,32,57,58</sup> Weinberg ve ark.<sup>29,58</sup>, oluşturdukları farklı lokal anestezi toksisite modellerinde; ön tedavi olarak veya resüsitasyon sırasında lipid infüzyonlarının uygulanması ile olumlu değişiklikler saptandığını bildirmişlerdir.

Bupivakain ile ortaya çıkan kardiyotoksistide, lipidin etkisi farklı mekanizmalarla açıklanmaya çalışılmıştır. İnfüze edilen lipidin direkt olarak dokuya ulaşması ve bu seviyede lokal anesteziyle etkileşime girmesi mümkündür.<sup>58</sup> Yüksek oranda lipofilik bir ilaca bağlı olarak ortaya çıkan toksisitenin sağaltımında, lipid emülsiyonlarının kullanımı

'lipid sink' mekanizmasının olasılığını da öne sürer. Bu durumda, toksisiteye neden olan lipofilik ajan, etki ettiği dokulardan ayrılır ve lipid infüzyonu ile kanda oluşturulan yapay lipid fazına doğru uzaklaşır.<sup>16,32</sup> Lipofilik lokal anestezi moleküllerinin bu lipid faz içine çekilmesiyle efektif plazma konsantrasyonlarının düştüğü öne sürülmektedir.<sup>29,31</sup>

Stehr ve ark.<sup>57</sup>, 2007 yılında yayımladıkları araştırmalarında, izole sıçan kalbinde 'lipid sink' etkisi oluşturmayacak kadar düşük konsantrasyonlarda lipid emülsiyonlarının lokal anestezi ile oluşan kardiyak depresyonu düzelttiğini göstermişlerdir. Bu nedenle, lipidin faydalı etkisi için 'lipid sink' teorisinin dışında bir metabolik etki olması gerektiğini öne sürmüşlerdir. Araştırmacılar, Weinberg ve ark.<sup>32</sup> daha önce öne sürdükleri "lipidin pozitif inotropik etkisi" olduğu görüşünü de desteklemişlerdir.

Lipidlerin bir etkisi de kardiyak hücrelere yağ asidi akımını artırmaktır. Bupivakainin kardiyotoksisiteye yol açan etkilerinden biri olan yağ asidi transportunun blokajı, yağ asidlerinin artmasıyla engellenmiş olur. Bu mekanizmaya göre oksidatif fosforilasyon ve ATP üretiminin devam ettiği bildirilmiştir.<sup>16</sup>

Lokal anestezi ajanlar mitokondriyal yağ asidi metabolizmasının anahtar enzimi olan karnitin açilkarnitin translokazı inhibe ederek de yağ asidi metabolizmasını bozar. Lipid infüzyonunun, bupivakainle oluşan enzim inhibisyonunu engelleyecek yada geri döndürecek yeterlilikte intrasellüler yağ asidi içeriğini artırması mümkündür.<sup>16</sup>

Nitrik oksid sentezinin inhibe olmasının bupivakain kardiyotoksitesini artırdığı bilinmektedir.<sup>64</sup> Nitrik oksidin aşırı üretilmesi, bupivakainle oluşan toksisitenin tedavisinde lipid infüzyonunun etkisinin başka bir açıklaması olabilir<sup>29</sup>. Yine de lipidin hangi mekanizmayla etki ettiği kesinlik kazanmamıştır.

Ropivakaine bağlı kardiyotoksisite geliştiği bildirilen olgu sunumlarında; bradikardi<sup>43-47,65</sup>, hipotansiyon<sup>43,47</sup>, QRS genişlemesi<sup>43,47,65</sup> ve aritmiler<sup>45,65</sup> olduğu belirtilmiştir. Groban ve ark.<sup>9,66</sup> köpeklerde gerçekleştirdikleri lokal anestezi toksisite çalışmalarında, hem uzun hem de kısa etkili lokal anestezi ile oluşan kardiyovasküler kollapsın, aritmiden daha çok hipotansiyona bağlı olduğu bulunmuştur. Nancarrow ve

ark.nın<sup>39</sup> çalışmasında da, ropivakain verilen hayvanlarda ölüm mekanizmasının bradikardi ve hipotansiyona bağlı olduğu gözlenmiştir. Sıçanlarda yapılan bir çalışmada ise ropivakaine bağlı kardiyovasküler depresyonun sistemik kan basıncında minör azalmalarla sonuçlandığı gösterilmiştir.<sup>67</sup> Bizim çalışmamızda kontrol grubunda OAB'nin %50 azalma süresi, Gulec ve ark.nın<sup>62</sup> ropivakain kardiyotoksitesisi çalışmasında elde ettikleri sürelerle benzer bulunmuştur. Gulec ve ark.nın<sup>62</sup> çalışmasında klonidin ön tedavisi uygulanan sıçanlarda OAB'nin %50 azalma süresi anlamlı olarak uzarken, bizim çalışmamızda lipid gruplarındaki sürenin uzaması anlamlı bulunmamıştır. Stehr ve ark.<sup>57</sup>, levobupivakainin etkisiyle düşen sistolik arter basınçlarının, lipid tedavisi sonrası düzeldiğini göstermişlerdir. Çalışmacılar bu sonuçların, lipid infüzyonunun direkt pozitif inotropik etkisini gösterebileceğini bildirmişler, ikinci olarak da lipidin indirekt inotropik etkisi ile lokal anesteziğin oluşturduğu inotropik hasarı azaltabileceğini öne sürmüşlerdir.<sup>57</sup>

Bizim çalışmamızda kalp atım hızları incelendiğinde, lipid verilen gruplarda Kontrol Grubu'na kıyasla daha geç bradikardi geliştiği gözlenmiştir. Levobupivakain toksisitesi üzerine lipid infüzyonunun etkilerinin incelendiği izole kalp modelinde ise Stehr ve ark.<sup>57</sup>, lipid uygulamasının KAH üzerine etkisi olmadığını göstermişlerdir. Daha önceki çalışmaların ışığında<sup>39,62</sup> bradikardinin gecikmesi kardiyak arrest gelişmesinde koruyucu olarak gözükmektedir. Bu nedenle çalışmamızda her iki lipid konsantrasyonunda da KAH'ın %50 azalmasının gecikmesi, lipidin kardiyovasküler toksisite üzerine koruyucu etkisi olduğunu desteklemektedir.

Lokal anesteziyelere bağlı gelişen ölümlerin altında yatan mekanizmalar incelendiğinde, bazı çalışmacılar bunun ventriküler aritmilerden kaynaklandığını öne sürmüşlerdir.<sup>33,39</sup> Morrison ve ark.<sup>68</sup>, levobupivakain veya ropivakain verilen hayvanlarda aritmiler oluşana kadar KAH ve OAB'nin korunduğunu bildirmişlerdir. Benzer şekilde Ohmura ve ark.<sup>8</sup>, aynı lokal anesteziyelere oluşturdukları toksisite modelinde, KAH ve OAB'nin aritmi oluştuktan sonra hızla düştüğünü ve aritminin kardiyovasküler toksisiteye bağlı ölümden önemli bir rol oynayabileceğini savunmuşlardır. Bizim çalışmamızda da kontrol grubunda ilk aritmi, KAH ve OAB'nin %50 azalmasından önce ortaya çıkmıştır. Kontrol grubunda elde ettiğimiz bulgular, lokal anestezi kardiyotoksitesinde, ölümün kardiyak depresyona değil, ciddi kardiyak aritmilere bağlı olduğunu bildiren diğer

çalışmalarla<sup>8,10</sup> da uyumlu bulunmuştur. Bu bulgulardan farklı olarak Gulec ve ark.nın<sup>62</sup> çalışmasında aritmi, ropivakain toksisitesinin geç bir sonucu olarak ortaya çıkmıştır. Bizim çalışmamızda %20 lipid ile ön tedavi uygulanan grupta ilk aritmi, kontrol grubuna göre daha geç saptanmış; ancak, KAH ve OAB'nin %50 azalmaları, aritmiden önce ortaya çıkmıştır. Lipid ön tedavisi hem ilk aritminin oluşma sürelerinin hem de KAH'ın %50 azalma sürelerinin uzamasına neden olsa da, aritmilerin gecikmesi kardiyovasküler depresyon bulgularının gelişmesinde koruyucu olmamıştır.

Lokal anestezi ajanlara bağlı QRS genişlemesi<sup>3,4,67,69</sup> tarif edilse de her LA kardiyotoksitesinde QRS genişlemesi görülmeyebilir.<sup>12</sup> Reiz ve ark.nın<sup>67</sup> ropivakain kardiyotoksitesini çalışmasında ise QRS genişliği, elektrofizyolojik toksite bulgusu olarak tanımlanmış ve uzadığı gösterilmiştir. Yine Mazoit ve ark.<sup>70</sup> ile Graf ve ark.nın<sup>37</sup> yaptıkları izole kalp çalışmalarında ropivakain ile QRS kompleksinin hızla genişlediği gösterilmiştir. Knudsen ve ark.nın<sup>69</sup> gönüllülerde yaptıkları bir çalışmada ve Lefrant ve ark.nın<sup>26</sup> bupivakain ile ropivakainin ekipotent dozlarını karşılaştırdıkları başka bir çalışmada; QRS'in, bupivakain uygulamasında ropivakaine oranla daha fazla genişlediği izlenmiştir. Tsibiribi ve ark.<sup>71</sup>, miyokardiyal iskemi oluşturulan domuzlarda ropivakain ile QRS değişikliği olmadığını bildirmişlerdir. Gulec ve ark.nın<sup>62</sup> çalışmasında olduğu gibi bizim çalışmamızda da, QRS kompleksinin %20 genişlemesi olarak kabul edilen QRS değişikliği, ropivakain kardiyotoksitesinin ilk belirtisi olarak saptanmıştır. Gulec ve ark.nın<sup>62</sup> çalışmasında, klonidin ön tedavisi uygulanan sıçanlarda ilk QRS genişlemesine kadar geçen süre, kontrol grubu ile kıyaslandığında anlamlı değişiklik göstermemiştir. Bizim çalışmamızda klonidin çalışmalarından farklı olarak, ilk QRS değişikliğinin görülme süresi, %20 lipid grubunda uzamıştır. Bu sürenin uzamasına rağmen, yine de kardiyovasküler toksitenin ilk bulgusu olmaya devam etmiştir.

Çalışmamızda, lipid ile ön tedavi gruplarında zaman içerisindeki sağkalım oranları artmış ve kardiyak arrest gelişme süreleri uzamıştır. Hem %10 hem de %20 lipid verilen gruplarda KAH'daki azalmanın; %20 lipid verilen grupta ise ilk QRS değişikliği ve ilk aritminin daha geç ortaya çıkması, kardiyak arrest gelişme sürelerinin uzamasında rol oynayabilir. Weinberg ve ark.<sup>29</sup>, bupivakain kardiyotoksitesinde lipid ön tedavisi

uygulanan sıçanlarda, arrest gelişmesi için daha fazla bupivakain verilmesi gerektiğini belirtmişler; ancak, kardiyak arrest gelişme sürelerindeki değişiklikleri bildirmemişlerdir.

Groban ve ark.'nın<sup>9</sup> anestezi altındaki köpeklerde bupivakain, levobupivakain ve ropivakainin aşırı yüksek dozları sonrası gelişen kardiyak arrestte resüsitasyon sonuçlarını karşılaştırdığı çalışmada, bu üç lokal anesteziğe bağlı ölüm oranları sırasıyla %50, %30 ve %10 olarak bildirilmiştir. Ohmura ve ark.'nın<sup>8</sup> sıçanlarda yaptığı toksisite çalışmasında ise, resüsitasyon sonuçları bu üç lokal anestetik ajan için benzer bulunmuştur. Bizim çalışmamızda lipid gruplarında sağkalım oranları artmıştır; ancak, kontrol grubunda dört, %10 ve %20 lipid gruplarında birer sıçanda kardiyak kompresyonlara yanıt alınmasına rağmen sistolik arter basınçlarının >80 mmHg değerine ulaşmaması ve spontan kalp atımını sürdürememeleri nedeniyle resüsitasyonlar başarılı kabul edilmemiştir. Köpeklerde bupivakain ile oluşturulan kardiyak arrest modelinde, lipid verilen köpeklerin hepsinde normal sinüs ritmi oluşmuş ancak %0,9 NaCl verilen köpeklerin hiçbirinde kardiyak masaja yanıt alınamamıştır.<sup>58</sup> Bu çalışmalarda resüsitasyona farklı yanıtlar alınmasının nedeni kardiyovasküler kollaps olarak kabul edilen değerlerin, resüsitasyona başlama zamanlarının, resüsitasyon şekillerinin ve başarılı resüsitasyon kriterlerinin farklı olması olabilir. Resüsitasyon uygulamalarına Groban ve ark.'nın<sup>9</sup> belirttiği gibi asistoli oluşmadan önce ve belli bir OAB değerinde başlanması veya Ohmura ve ark.'nın<sup>8</sup> yaptığı gibi adrenalin enjeksiyonları ile eş zamanlı olarak kardiyak kompresyonlara başlanması resüsitasyon yanıtlarımızı olumlu etkileyebilirdi. Bazı çalışmalarda lokal anestetik ajanlardan sonra resüsitasyonun her zaman başarılı olmadığı<sup>9</sup>; adrenalinin aritmilerin artmasına neden olduğu<sup>9,28</sup>, CPR sırasında daha ciddi metabolik asidoza neden olduğu<sup>48</sup> ve kardiyak debiyi artırmadığı<sup>50</sup> da bildirilmiştir.

Weinberg ve ark.'nın<sup>29</sup> yaptığı çalışmada, ön tedavi olarak verilen lipid infüzyonlarından sonra, ölümcül bupivakain dozunun 12.7 mg.kg<sup>-1</sup>'dan 111 mg.kg<sup>-1</sup>'a kadar yükseldiği gösterilmiştir. Araştırmacılar lipid infüzyonunun öncelikli faydasının 'lipid sink' etkisinden kaynaklandığını ileri sürmüşlerdir. Bizim sıçanlarda gerçekleştirdiğimiz bu çalışmada, ölümcül ropivakain dozunun 36.5 mg.kg<sup>-1</sup>'dan 77.3 mg.kg<sup>-1</sup>'a yükselmesi, Weinberg ve ark.'nın<sup>16,29,32,58</sup> ileri sürdüğü 'lipid sink' etkisinin rol oynayabileceğini telkin etmektedir. Groban ve ark.'nın<sup>9</sup> anestezi altındaki köpeklerde

yaptıkları resüsitasyon çalışmasında, kardiyovasküler kollapsa neden olan plazma ropivakain konsantrasyonunun, bupivakain ve levobupivakainin konsantrasyonunun en az iki katı kadar yüksek olduğunu bulmuşlardır. Çalışmamızda, kontrol grubunda, diğer çalışmalarda bildirilmiş bupivakain dozlarına kıyasla daha yüksek dozlarda kardiyak arrest gelişmesi, ropivakainin daha az kardiyotoksik olması ve daha yüksek plazma konsantrasyonlarında toksisite gelişmesi ile ilişkili olabilir. Ancak, çalışmamızda plazma ropivakain konsantrasyonlarına bakılmamış olması çalışmayı sınırlayan bir faktör olarak görünmektedir. Weinberg ve ark.nın<sup>29</sup> çalışmasında lipid verilen gruplarda toksisiteye neden olan doz artışının, çalışmamızda göreceli olarak elde edilememesi, ropivakainin bupivakaine göre daha az lipofilik olmasından kaynaklanabilir. Bu nedenle, lokal anesteziklerin kardiyotoksitesinde lipidlerin olası etki mekanizmaları, ropivakainle oluşturulan toksisitede bupivakain ile elde edilenlere kıyasla belirgin olmayabilir.

DeneySEL bulguların ışığında, insanlarda görülen lokal anestezik toksisitesi durumlarında bolus lipid uygulaması ve sürekli lipid infüzyonları önerilmiştir<sup>16,72</sup>(Tablo7).

**Tablo 7.** Ciddi lokal anestezi toksisitesinde lipid tedavisi için başlangıç önerileri<sup>16</sup>

Standart resüsitasyona dirençli lokal anestezi toksisitesine bağlı kardiyak arrest durumlarında kullanılmak üzere lipid infüzyonu hazırda bulundurulmalıdır. Asistoli, malign aritmiler veya ciddi hipotansiyon ısrarla devam ediyorsa standart İleri Yaşam Desteği'ne devam edilmelidir (%100 oksijen ve göğüs kompresyonları eklenmelidir). Daha sonra % 20 Intralipid infüzyonuna aşağıdaki şekilde başlanır:

- \* 1.5 mL.kg<sup>-1</sup> bolus enjeksiyon ve bunu takiben,
- \* 30 dk boyunca 0.25 mL.kg.<sup>-1</sup>.dk<sup>-1</sup> dozunda sürekli infüzyon,
- \* ilerleme sağlanamazsa bolus doz 1–2 kere tekrarlanır,
- \* infüzyon hızı 0.5 mL.kg<sup>-1</sup>dk<sup>-1</sup>'ya çıkarılır.

Ventriküler ektopi veya diğer aritmiler devam etse de sinüs ritmi elde edildikten sonra muhtemelen ek bolus dozlara ihtiyaç olmayacaktır. İnfüzyon bir saat boyunca devam etmelidir. Lipid infüzyonu kesildikten sonra kan basıncı düşerse infüzyonun tekrar başlatılması gerekebilir.

Kardiyovasküler tehlikenin olduğu lokal anestezi toksisitesinde propofol kontrendikedir

Bizim çalışmamız, ulaşabildiğimiz kaynaklar tarandığında; farklı lipid konsantrasyonlarının ropivakain toksisitesine etkisini irdeleyen ilk deneysel araştırmadır. Lipid ön tedavisini gündeme getiren diğer araştırmaların sonuçlarından farklı olarak araştırmamızda; ropivakain infüzyonu öncesinde uygulanan lipid ön tedavisinin KAH'da %50 azalma, ilk QRS değişikliği ve ilk aritmi görülmesi ile kardiyak arrest gelişme sürelerinin uzadığı; toplam kullanılan ropivakain miktarlarının arttığı gösterilmiştir. OAB'nin %50 azalma süreleri ve resüsitasyon uygulamalarına alınan yanıtlarda ise değişiklik saptanmamıştır. Bu sonuçlar; Weinberg<sup>29,32,58</sup> ve Stehr<sup>57</sup>'in ön gördükleri lipidlerin lokal anestezi toksisitesindeki koruyucu etkilerini desteklemektedir.

## **SONUC ve ÖNERİLER**

Yapılan bu deneysel araştırma; sıçanlarda %10 ve %20 lipid ön tedavisi ile KAH'ın %50 azalma sürelerinin ve kardiyak arrest gelişme sürelerinin uzadığı; toplam kullanılan ropivakain miktarlarının arttığı saptanmıştır. Lipid ön tedavisi (%20) ile ilk QRS değişikliği ve ilk aritmi görülme sürelerinin uzadığı belirlenmiştir. Bununla birlikte, lipid infüzyonlarının OAB'nin %50 azalma sürelerini ve resüsitasyon uygulamalarına yanıtları değiştirmedeği gösterilmiştir.

Ropivakain toksisitesi oluşturulduğunda OAB'nin %50 azalma süreleri ve resüsitasyon uygulamasına yanıtların etkilenmemesi, sağaltıma yönelik yeni deneysel araştırmalar yapılması gerektiğini vurgulamaktadır.

Bu sonuçlar, ropivakaine bağlı kardiyovasküler toksisiteden korunmada; lipid infüzyonlarının uygulanabileceğini telkin etmektedir.



## **KAYNAKLAR**

1. Cox B, Durieux ME, Marcus MAE. Toxicity of local anaesthetics. *Best prac anesth* 2003;17:111-36.
2. Mather LE, Chang DH. Cardiotoxicity with modern local anesthetics. Is there a safer choice? *Drugs* 2001; 61:333-42.
3. Strichartz GR, Bedre CB. Local Anesthetics. In: *Miller's Anesthesia*. Miller RD (ed), 6<sup>th</sup> ed., Philadelphia:Elsevier Churchill Livingstone, 2005:573-603.
4. Liu SS, Hodgson PS. Local Anesthetics. In: *Clinical Anesthesia*. Barash PG, Cullen BF, Stoelting RK (eds), 4<sup>th</sup> ed., Philadelphia:Lippincott Williams & Wilkins, 2001: 449-69.
5. Groban L. Central nervous system and cardiac effects from long-acting amide local anesthetic toxicity in the intact animal model. *Reg Anesth Pain Med*. 2003;28:3-11.
6. Weinberg GL, Palmer JW, VadeBoncouerT, Zuechner MB, Edelman G, Hoppel CL. Bupivacaine inhibits acylcarnitine exchange in cardiac mitochondria. *Anesthesiology*. 2000;92:523-28.
7. Clarkson CW, Hondeghem LM. Mechanism for bupivacaine depression of cardiac conduction: fast block of sodium channels during the action potential with slow recovery from block during diastole. *Anesthesiology*. 1985;62:396-405.
8. Ohmura S, Kawada M, Ohta T, Yamamoto K, Kobayashi T. Systemic toxicity and resuscitation in bupivacaine-, levobupivacaine-, or ropivacaine-infused rats. *Anesth Analg* 2001;93:743-48.
9. Groban L, Deal DD, Vernon JC, James RL, Butterworth J. Cardiac resuscitation after incremental overdosage with lidocaine, bupivacaine, levobupivacaine, and ropivacaine in anesthetized dogs. *Anesth Analg*. 2001;92:37-43.
10. Kotelko DM, Shnider SM, Dailey PA, Brizgys RV, Levinson G, Shapiro WA, Koike M, Rosen MA. Bupivacaine-induced cardiac arrhythmias in sheep. *Anesthesiology* 1984;60:10-8.
11. Albright GA. Cardiac arrest following regional anesthesia with etidocaine or bupivacaine. *Anesthesiology*. 1979 ;51:285-7.
12. Levsky ME, Miller MA. Cardiovascular collapse from low dose bupivacaine. *Can J Clin Pharmacol* 2005;12:e240-e245.

13. Salomaki TE, Laurila PA, Ville J. Successful resuscitation after cardiovascular collapse following accidental intravenous infusion of levobupivacaine during general anesthesia. *Anesthesiology*. 2005;103:1095-6.
14. Reiz S, Nath S. Cardiotoxicity of local anaesthetic agents. *Br J Anaesth*. 1986;58:736-746.
15. Mulroy MF. Systemic toxicity and cardiotoxicity from local anesthetics: incidence and preventive measures. *Reg Anesth Pain Med* 2002;27:556-61.
16. Weinberg G. Lipid rescue resuscitation from local anaesthetic cardiac toxicity. *Toxicol Rev*. 2006;25:139-45.
17. Mather LE, Copeland SE, Ladd LA. Acute toxicity of local anesthetics: underlying pharmacokinetic and pharmacodynamic concepts. *Reg Anesth Pain Med* 2005;30:553-66.
18. Heavner JE. Cardiac toxicity of local anesthetics in the intact isolated heart model: A review. *Reg Anesth Pain Med* 2002;27:545-55.
19. Akerman B, Hellberg IB, Trossvik C. Primary evaluation of the local anaesthetic properties of the amino amide agent ropivacaine. *Acta Anaesthesiol Scand* 1988;32:571-8.
20. Graf BM. The cardiotoxicity of local anesthetics: the place of ropivacaine. *Curr Top Med Chem*. 2001 ;1:207-14.
21. Simpson D, Curran MP, Oldfield V, Keating GM. Ropivacaine: a review of its use in regional anaesthesia and acute pain management. *Drugs*. 2005;65:2675-717.
22. Thomas JM, Schug SA. Recent advances in the pharmacokinetics of local anaesthetics. *Clin Pharmacokinet*. 1999; 36: 67-83.
23. Sztark F, Malgat M, Dabadie P, Mazat JP. Comparison of the effects of bupivacaine and ropivacaine on heart cell mitochondrial bioenergetics. *Anesthesiology* 1998; 88: 1340-48.
24. Bozkurt P, Arslan I, Bakan M, Cansever MS. Free plasma levels of bupivacaine and ropivacaine when used for caudal block in children. *Eur J Anaesthesiol* 2005;22:640-41.
25. Chang DH, Ladd LA, Copeland S, Iglesias MA, Plummer JL, Mather LE. Direct cardiac effects of intracoronary bupivacaine, levobupivacaine and ropivacaine in the sheep. *Br J Pharmacol* 2001;132:649-58.
26. Lefrant JY, de La Coussaye JE, Ripart J, Muller L, Lalourcey L, Peray PA, Mazoit X, Sassine A, Eledjam JJ. The comparative electrophysiologic and hemodynamic effects of a

large dose of ropivacaine and bupivacaine in anesthetized and ventilated piglets. *Anesth Analg* 2001;93:1598-605.

**27.** Butterworth JF 4th, Brownlow RC, Leith JP, Prielipp RC, Cole LR. Bupivacaine inhibits cyclic-3',5'-adenosine monophosphate production. A possible contributing factor to cardiovascular toxicity. *Anesthesiology* 1993;79:88-95.

**28.** Heavner JE, Pitkanen MT, Shi B, Rosenberg PH. Resuscitation from bupivacaine-induced asystole in rats: comparison of different cardioactive drugs. *Anesth Analg* 1995;80:1134-9.

**29.** Weinberg GL, VadeBoncouer T, Ramaraju GA, Garcia-Amaro MF, Cwik MJ. Pretreatment or resuscitation with a lipid infusion shifts the dose-response to bupivacaine-induced asystole in rats. *Anesthesiology* 1998;88:1071-75

**30.** Groban L, Butterworth J. Lipid reversal of bupivacaine toxicity: Has the silver bullet been identified? *Reg Anesth Pain Med* 2003;28:167-169.

**31.** Weinberg GL. Current concepts in resuscitation of patients with local anesthetic cardiac toxicity. *Reg Anesth Pain Med* 2002; 27: 568-75.

**32.** Weinberg GL, Ripper R, Murphy P, Edelman LB, Hoffman W, Strichartz G, Feinstein DL. Lipid infusion accelerates removal of bupivacaine and recovery from bupivacaine toxicity in the isolated rat heart. *Reg Anesth Pain Med*. 2006 ;31:296-303.

**33.** Huang YF, Pryor ME, Mather LE, Veering BT. Cardiovascular and central nervous system effects of intravenous levobupivacaine and bupivacaine in sheep. *Anesth Analg*. 1998;86:797-804.

**34.** Hogan Q. Local anesthetic toxicity: an update. *Reg Anesth* 1996;58:736-46

**35.** Casati A, Putzu M. Bupivacaine, levobupivacaine and ropivacaine: are they clinically different? *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2005 ;19:247-68.

**36.** McClure JH. Ropivacaine. *Br J Anaesth* 1996;76:300-307.

**37.** Graf BM, Abraham I, Eberbach N, Kunst G, Stowe DF, Martin E. Differences in cardiotoxicity of bupivacaine and ropivacaine are the result of physicochemical and stereoselective properties. *Anesthesiology* 2002; 96:1427-34.

**38.** Sztark F, Nouette-Gaulain K, Malgat M, Dabadie P, Mazat JP. Absence of stereospecific effects of bupivacaine isomers on heart mitochondrial bioenergetics. *Anesthesiology* 2000;93:456-62.

- 39.** Nancarrow C, Rutten AJ, Runciman WB, Mather LE, Carapetis RJ, McLean CF, Hipkins SF. Myocardial and cerebral drug concentrations and the mechanisms of death after fatal intravenous doses of lidocaine, bupivacaine, and ropivacaine in the sheep. *Anesth Analg* 1989;69:276-83.
- 40.** Dony P, Dewinde V, Vanderick B, Cuignet O, Gautier P, Legrand E, Lavand'homme P, De Kock M. The comparative toxicity of ropivacaine and bupivacaine at equipotent doses in rats. *Anesth Analg* 2000;91:1489-92.
- 41.** Lee A, Fagan D, Lamont M, Tucker GT, Halldin M, Scott DB. Disposition kinetics of ropivacaine in humans. *Anesth Analg* 1989 ;69:736-738.
- 42.** Petitjeans F, Mion G, Puidupin M, Tourtier JP, Hutson C, Saissy JM. Tachycardia and convulsions induced by accidental intravascular ropivacaine injection during sciatic block. *Acta Anesthesiol Scand* 2002;46:616-17.
- 43.** Chazalon P, Tourtier JP, Villevielle T, Giraud D, Saissy JM, Mion G, Benhamou D. Ropivacaine-induced cardiac arrest after peripheral nerve block: successful resuscitation. *Anesthesiology* 2003;99:1449-51.
- 44.** Huet O, Eyrolle LJ, Mazoit JX, Ozier YM. Cardiac arrest after injection of ropivacaine for posterior lumbar plexus blockade. *Anesthesiology* 2003;99:1451-3
- 45.** Litz RJ, Popp M, Stehr SN, Koch T. Successful resuscitation of a patient with ropivacaine-induced asystole after axillary plexus block using lipid infusion. *Anaesthesia* 2006;61:800-1.
- 46.** Reinikainen M, Hedman A, Pelkonen O, Ruokonen E. Cardiac arrest after interscalene brachial plexus block with ropivacaine and lidocaine. *Acta Anaesthesiol Scand* 2003;47:904-906.
- 47.** Ruetsch YA, Fattinger KE, Borgeat A. Ropivacaine-induced convulsions and severe cardiac dysrhythmia after sciatic block. *Anesthesiology*. 1999;90:1784-6.
- 48.** Krismer AC, Hogan QH, Wenzel V, Lindner KH, Achleitner U, Oroszy S, Rainer B, Wihaidi A, Mayr VD, Spencker P, Amann A. The efficacy of epinephrine or vasopressin for resuscitation during epidural anesthesia. *Anesth Analg*. 2001 ;93:734-42.
- 49.** Mayr VD, Raedler C, Wenzel V, Lindner KH, Strohmenger HU. A comparison of epinephrine and vasopressin in a porcine model of cardiac arrest after rapid intravenous injection of bupivacaine. *Anesth Analg*. 2004;98:1426-31.

- 50.** Neustein S, Sampson I, Dimich I, Shiang H, Tatu J. Milrinone is superior to epinephrine as treatment of myocardial depression due to ropivacaine in pigs. *Can J Anaesth.* 2000;47:1114-1118.
- 51.** Hirabayashi Y, Igarashi T, Saitoh K, Fukuda H, Suzuki H, Shimizu R. Comparison of the effects of amrinone, milrinone and olprinone in reversing bupivacaine-induced cardiovascular depression. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2000 ;44:1128-1133.
- 52.** Kim JT, Jung CW, Lee KH. The effect of insulin on the resuscitation of bupivacaine induced severe cardiovascular toxicity in dogs. *Anesth Analg* 2004; 99:728-33.
- 53.** Cho HS, Lee JJ, Chung IS, Shin BS, Kim JA, Lee KH. Insulin reverses bupivacaine-induced cardiac depression in dogs. *Anesth Analg* 2000; 91: 1096-102
- 54.** Weinberg G, VadeBoncouer T. Improved energetics may explain the favorable effect of insulin infusion on bupivacaine cardiotoxicity. *Anesth Analg* 2001; 92:1075-6
- 55.** Renehan EM, Enneking FK, Varshney M, Partch R, Dennis DM, Morey TE. Scavenging nanoparticles: an emerging treatment for local anesthetic toxicity. *Reg Anesth Pain Med.* 2005;30:380-84.
- 56.** Eledjam JJ, de La Coussaye JE, Brugada J, Bassoul B, Gagnol JP, Fabregat JR, Masse C, Sassine A. In vitro study on mechanisms of bupivacaine-induced depression of myocardial contractility. *Anesth Analg.* 1989 ;69:732-5.
- 57.** Stehr SN, Ziegeler JC, Pexa A, Oertel R, Deussen A, Koch T, Hubler M. The effects of lipid infusion on myocardial function and bioenergetics in l-bupivacaine toxicity in the isolated rat heart. *Anesth Analg.* 2007 ;104:186-92.
- 58.** Weinberg GL, Ripper R, Feinstein DL, Hoffman W. Lipid emulsion infusion rescues dogs from bupivacaine-induced cardiac toxicity. *Reg Anesth Pain Med* 2003;28:198-202.
- 59.** Rosenblatt MA, Abel M, Fischer GW, Itzkovich CJ, Eisenkraft JB. Successful use of a 20% lipid emulsion to resuscitate a patient after a presumed bupivacaine-related cardiac arrest. *Anesthesiology.* 2006 ;105:217-218
- 60.** Sharp PE, La Regina MC. Important biological features. In: *The Laboratory Rat.* Suchow MA (ed), Florida: CRC Pres. 1998;1-15.
- 61.** MP System Software and Hardware Guide. BIOPAC Systems Inc., California, ABD. ([http: www.biopac.com](http://www.biopac.com))
- 62.** Gulec S, Aydin Y, Uzuner K, Yelken B, Senturk Y. Effects of clonidine pre-treatment on bupivacaine and ropivacaine cardiotoxicity in rats. *Eur J Anaesth.* 2004;21:205-209.

63. Kalkan S, Aygoren O, Akgun A, Gidener S et al. Do adenosine receptors play a role in amitriptyline-induced cardiovascular toxicity in rats? *J Toxicol Clin Toxicol.* 2004; 42: 945-54.
64. Heavner JE, Shi B, Pitkanen M: Nitric oxide synthesis inhibition enhances bupivacaine cardiotoxicity. *Reg Anesth* 1996; 21:243-8.
65. Klein SM, Pierce T, Rubin Y, Nielsen KC, Steele SM. Successful resuscitation after ropivacaine-induced ventricular fibrillation. *Anesth Analg.* 2003;97:901-3.
66. Groban L, Deal DD, Vernon JC, James RL, Butterworth J. Ventricular arrhythmias with or without programmed electrical stimulation after incremental overdosage with lidocaine, bupivacaine, levobupivacaine, and ropivacaine. *Anesth Analg.* 2000 ;91:1103-11.
67. Reiz S, Haggmark S, Johansson G, Nath S. Cardiotoxicity of ropivacaine--a new amide local anaesthetic agent. *Acta Anaesthesiol Scand.* 1989; 33:93-98.
68. Morrison SG, Dominguez JJ, Frascarolo P, Reiz S. A comparison of the electrocardiographic cardiotoxic effects of racemic bupivacaine, levobupivacaine, and ropivacaine in anesthetized swine. *Anesth Analg.* 2000;9:1308-14.
69. Knudsen K, Beckman Suurkula M, Blomberg S, Sjovall J, Edvardsson N. Central nervous and cardiovascular effects of i.v. infusions of ropivacaine, bupivacaine and placebo in volunteers. *Br J Anaesth.* 1997;78:507-514.
70. Mazoit JX, Decaux A, Bouaziz H, Edouard A. Comparative ventricular electrophysiologic effect of racemic bupivacaine, levobupivacaine, and ropivacaine on the isolated rabbit heart. *Anesthesiology.* 2000 ;93:784-92.
71. Tsibiribi P, Bui-Xuan C, Bui-Xuan B, Tabib A, Descotes J, Chevalier P, Gagnieu MC, Belkhiria M, Timour Q. The effects of ropivacaine at clinically relevant doses on myocardial ischemia in pigs. *J Anesth.* 2006;20:341-3.
72. Weinberg GL. Has the silver bullet been found? *Reg Anesth Pain Med.* 2004; 29: 74-5.

## **EKLER**

### **EK-1. Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Araştırmaları Etik Kurulu Onayı**



**DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ DENEY HAYVANI ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU**


35340, Inciraltı, İzmir-232 277777-2254  
<http://tip.deu.edu.tr/etik/deneyetik/>

Sayı : 16  
Tarih : 14/02/2006  
Toplantı No : 06/03/10  
Toplantı Tarihi : 10/02/2006

#### **DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA,**

10 Protokol No'lu; Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı Doktorlarından Dr.Selin ÖZDEMİR'in sorumlu olduğu; "Ratlarda lipid ön tedavisinin ropivakain kardiyotoksitesine olan etkileri" isimli projede; ratların cinsiyetlerinin ve Araştırmanın maddi kaynağının belirtilmesi gerekmektedir. Projenin uygulanmasında etik açıdan sakınca yoktur.

Bilgilerinizi arz ederim.

  
**Doç. Dr. Mustafa OLGUNER**  
Deney Hayvanı Araştırmaları  
Etik Kurulu Başkanı

57.26