

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

**SIÇANLARDA LEVOBUPİVAKAİN
KARDİYOTOKSİSİTESİ ÜZERİNE
LİPİD TEDAVİSİNİN
ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

DR. AYŞEGÜL AYKAÇ İBİŞOĞLU

UZMANLIK TEZİ

İZMİR-2008

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

**SIÇANLARDA LEVOBUPİVAKAİN
KARDİYOTOKSİSİTESİ ÜZERİNE
LİPİD TEDAVİSİNİN
ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

DR. AYŞEGÜL AYKAÇ İBİŞOĞLU

Tez Danışmanı:

DOÇ. DR. AYŞE KARCI

TESEKKÜR:

DEÜTF Anesteziyoloji ve Reanimasyon AD'da geçirdiğim asistanlık dönemim boyunca, bilgi birikimi ve deneyimleriyle bana yol gösteren ve eğitimimde emeği geçen değerli hocalarım, Prof.Dr.Zahide Elar, Prof.Dr.Emel Sağıroğlu, Prof.Dr.Ali Günerli, Prof.Dr. Atalay Arkan, Prof.Dr. Erol Gökel, öğretim üyelerim ve uzmanlarıma,

Uzmanlık tezimin her aşamasında; gece-gündüz demeden, gösterdiği yoğun çaba, verdiği büyük emek ve harcadığı değerli vaktiyle, bana bir araştırmanın projesinden son cümlesinin yazımına kadar tüm noktalarını titizlikle ve sabırla öğreten, danışman hocam Doç. Dr. Ayşe Karcı'ya ve bu dönemde gösterdikleri hoşgörülerinden ötürü değerli ailesine,

Tezimin her aşamasında, sıkıştığım anda yardım elini uzatan sevgili Yrd. Doç. Dr. Aydın Taşdöğen Ağabeyime,

Tezimin deneysel aşamasında; bilgi ve deneyimlerini büyük bir özveriyle paylaşan, bu çalışmaya verdiği sonsuz destek ve emeğiyle DEÜTF Farmakoloji AD. Araştırma Görevlisi Dr. Kubilay Oransay'a,

Dört yıl altı ay boyunca birlikte çalıştığım, mesleğimin inceliklerini öğrenirken, aynı zamanda acısıyla tatlısıyla hayatın her yönünü paylaştığım, Uzm.Dr.Huriye Begburs Sarıkaya, Uzm.Dr.Tülay Ölmez, Dr. Duyguhan İşgüven, Uzm.Dr.Yeşim Yağbasan'a, bende iz bırakan; tüm öğretim üyelerime, asistan arkadaşlarıma, anestezi teknikeri dostlarıma, ameliyathane, poliklinik, yoğun bakım hemşireleri ve çalışanlarına, diğer bölümlerde görev alan ve birlikte çalışma imkanı bulduğum tüm dostlarıma,

Beni ben yapan ve bu günlere taşıyan, yoğun eğitim sürecimde ayırabildiğim kısıtlı zamana rağmen sevgi ve desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen sevgili aileme,

Varlığıyla hayatıma anlam katan ve bu zorlu dönemimde gösterdiği benzersiz özveri ve anlayışıyla bana güç veren, biricik eşim Uğur'a ve dünyalar güzeli kuzucuğum Elif'e

Sonsuz saygı, sevgi ve teşekkürlerimle...

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa No</u>
TABLO LİSTESİ	i
ŞEKİL LİSTESİ	ii
KISALTMALAR	iii
ÖZET	1
SUMMARY	3
GİRİŞ	5
AMAÇ	6
GENEL BİLGİLER	7
I. Lokal Anesteziklerin Sistemik Toksisitesi	7
II. Levobupivakain	11
III. Lipid emülsiyonu	13
IV. Lokal Anestezik Kardiyotoksisitesinde Tedavi	13
V. <i>Data Acquisition</i> Sistem	15
GEREÇ VE YÖNTEM	16
BULGULAR	22
TARTIŞMA	26
SONUÇ VE ÖNERİLER	33
KAYNAKLAR	34
EKLER	40

TABLO LİSTESİ

Sayfa

Tablo 1. Grupların Kalp Atım Hızı, Ortalama Arter Basıncı ve QRS Genişliklerine Ait Bazal Değerler.....	22
Tablo 2. Grupların Kalp Atım Hızı, Ortalama Arter Basıncı Azalması, QRS Kompleksinin Uzaması ve Asistoliye Kadar Geçen Sürelerin Ortalamaları.....	23
Tablo 3. Ortalama Arter Basıncının %50 Azalmasından Asistoli Gelişmesine, QRS Süresinin %20 Uzamasından Ortalama Arter Basıncının ve Kalp Atım Hızının %50 Azalmasına Kadar Geçen Süreler.....	24
Tablo 4. Kullanılan Levobupivakain Miktarları.....	24
Tablo 5. Resüsitasyon Skorları.....	25

SEKİL LİSTESİ

Sayfa

Şekil 1. Lokal anesteziye bağlı kardiyotoksisite ile ilgili mekanizmaların şeması.....	10
Şekil 2. Levobupivakain ve Bupivakainin açık formülleri.....	12
Şekil 3. Sıçana trakeostomi uygulanması ve kanül yerleştirilmesi.....	17
Şekil 4. Sıçanda sağ karotid arter ve sol internal juguler ven kanülasyonları.....	17
Şekil 5. Verilerin <i>Data Acquisition</i> Sistem aracılığıyla kaydedilmesi.....	18
Şekil 6. Sıçanlarda Levobupivakain Kardiyotoksisitesi Üzerine Lipid Tedavisinin Etkilerinin Araştırılması Deney Protokolü.....	21

KISALTMALAR

OAB :	Ortalama Arter Basıncı
LA :	Lokal Anestezik
SSS:	Santral Sinir Sistemi
KVS:	Kardiyovasküler Sistem
KAH:	Kalp Atım Hızı
VF:	Ventriküler Fibrilasyon
KPR:	Kardiyopulmoner Resüsitasyon
c-AMP:	Siklik Adenozin Monofosfat
ADP:	Adenozin Difosfat
ATP:	Adenozin Trifosfat
EKG:	Elektrokardiyogram
İYD:	İleri Yaşam Desteği
CYP :	Sitokrom P
IV:	İntravenöz
IP :	İntraperitoneal
SAB :	Sistolik Arter Basıncı
DAB :	Diyastolik Arter Basıncı
OAB :	Ortalama Arter Basıncı
AV:	Atriyoventriküler

ÖZET

Sıçanlarda Levobupivakain Kardiyotoksitesisi Üzerine Lipid Tedavisinin Etkilerinin Araştırılması

Dr. Ayşegül Aykaç İbişoğlu, DEÜTF Anesteziyoloji ve Reanimasyon AD, İZMİR

Bu randomize, kontrollü, deneysel çalışmada; anestezi altındaki sıçanlarda, %20 lipid emülsiyonunun levobupivakain kardiyotoksitesisi sağaltımı ve resüsitasyon yanıtları üzerindeki etkileri araştırılmıştır.

Yirmisekiz adet erişkin erkek *Sprague-Dawley* sıçan dört gruba ayrıldı. Anestezi altında, mekanik ventilasyon uygulanan sıçanlara trakeostomi açıldı ve invaziv olarak monitorize edildi. Kalp atım hızı (KAH), sistolik arter basıncı (SAB), diyastolik arter basıncı (DAB), ortalama arter basıncı (OAB) ve QRS genişliklerinin bazal değerleri kaydedildi. Grup A'ya (n = 7); %20 lipid solusyonu 1,5 mL.kg⁻¹ bolus olarak verildi. Grup B'ye (n = 7) levobupivakain infüzyonu 3 mg.kg⁻¹.dk⁻¹ dozunda başlatıldı. Ortalama arter basıncı %50 azaldığında %20 lipid solusyonu 1,5 mL.kg⁻¹ bolus olarak verildi, levobupivakain infüzyonu asistoli gelişinceye kadar sürdürüldü. Asistoli saptanan sıçanlarda levobupivakain infüzyonu durdurulup resüsitasyon uygulamasına başlandı. Grup C'ye (n = 7) levobupivakain infüzyonu 3 mg.kg⁻¹.dk⁻¹ dozunda başlatıldı ve asistoli gelişince levobupivakain infüzyonu durdurulup %20 lipid solusyonu 1,5 mL.kg⁻¹ bolus olarak verildi, resüsitasyon uygulamasına başlandı. Grup D'de (n = 7) asistoli gelişinceye kadar levobupivakain infüzyonu sürdürülen sıçanlarda, asistoli saptandığında infüzyon kesilerek resüsitasyon uygulandı.

Elektrokardiyogramda ilk QRS değişikliği, bazal değerlere göre kalp atım hızı ve ortalama arter basıncında %50 azalmaya kadar olan süreler ve arter basıncı trasesinde pozitif dalga olmaması ile tanımlanan asistoliye kadar geçen süreler, levobupivakain tüketimi ve resüsitasyon yanıtları kaydedildi. İstatistiksel değerlendirmede Kruskal-Wallis ve Mann Whitney U testleri kullanıldı; $p < 0.05$ düzeyi anlamlı olarak kabul edildi.

Grupların bazal değerleri arasında anlamlı fark saptanmadı. Sadece lipid uygulanan deneklerde, 2. dakikada OAB yükselmesi dışında hemodinamik değişiklik izlenmedi. Çalışma süresince Grup B'de, C ve D gruplarına kıyasla daha fazla levobupivakain kullanıldı (sırasıyla

8,9 ± 10,2 mg, 2,5 ± 0,7 mg, 4,8 ± 3,2 mg) ($p = 0,049$). Gruplar arasında OAB ve KAH'nın azalması, QRS aralığının uzaması ve asistoli gelişme süreleri açısından istatistiksel fark bulunmadı. Grup B'de, asistoli gelişme süresinin, Grup C ve D'den daha uzun olduğu görüldü (sırasıyla 426,4 ± 649,8 sn; 54,7 ± 17,7 sn; 53,0 ± 34,7 sn). Grup B'de 4 denek resüsitasyona yanıt verdi. Grup C'de tüm deneklerde spontan kalp atımı sağlandı ve bir denekte 20 dk. süreyle devam etti. Grup C'deki deneklerde spontan kalp atımı sağlanamadı.

Bu sonuçlar; levobupivakain kardiyotoksitesinde lipidin kardiyak arrestten koruyucu olabileceğini ve levobupivakaine bağlı kardiyak arrestte standart resüsitasyon uygulamaları yanı sıra lipid tedavisinin yararlı olabileceğini düşündürmüştür.

Anahtar kelimeler: levobupivakain, kardiyotoksiste, lipid, sıçan

SUMMARY

Investigation of the Effects of Lipid Treatment on Levobupivacaine Induced Cardiotoxicity in Rats

Dr. Ayşegül Aykaç İbişoğlu, DEÜTF Department of Anesthesiology and Reanimation,
İZMİR

The effects of 20% lipid infusion on treatment of levobupivacaine induced cardiotoxicity and on the results of resuscitation were investigated in this randomized, controlled, experimental study in anesthetized rats.

Twenty eight adult, male Sprague-Dawley rats were divided into four groups. A tracheotomy was performed and controlled ventilation was started in anesthetized rats. Cannulation for invasive monitorization was instituted. Baseline values for heart rate, systolic blood pressure, diastolic blood pressure, mean blood pressure and the duration of QRS complex were recorded. The animals in Group A (n = 7) received 1,5 mL.kg⁻¹ 20% lipid emulsion as a bolus dose. Rats in Group B (n = 7) received 3 mg.kg⁻¹.min⁻¹ levobupivacaine infusion. They were administered 1,5 mL.kg⁻¹ 20% lipid emulsion as bolus dose upon a decrease of 50% in mean blood pressure and levobupivacaine infusion was continued till development of asystole; resuscitation was started afterwards. In Group C (n = 7) levobupivacaine infusion was started at a dose of 3 mg.kg⁻¹.min⁻¹ and continued until asystole. Standard resuscitation was begun immediately along with 1,5 mL.kg⁻¹ 20% lipid emulsion. In Group D levobupivacaine infusion was continued till asystole developed and standard resuscitation was started while levobupivacaine infusion discontinued (n = 7).

Time to the first QRS modification, 50% reduction in heart rate and mean arterial pressure and asystole defined as absence of pressure pulse on the arterial blood pressure trace, levobupivacaine consumption and success in resuscitation were recorded. Kruskal-Wallis and Mann Whitney U tests were performed for statistical analysis. A *p* value <0.05 was considered to be statistically significant.

Baseline measurements were similar in all of the groups. No hemodynamic change except an increase in mean arterial pressure in the 2nd minute was observed in rats receiving only lipid infusion. Levobupivacaine consumption in Group B was more than Groups C and D ($8,9 \pm 10,2$ mg, $2,5 \pm 0,7$ mg, $4,8 \pm 3,2$ mg; respectively) ($p = 0,049$). There were no statistical differences in the period before the decrease in mean arterial pressures and heart rates, QRS widening and development of asystole between the groups. It was observed that the time to development of asystole was longer in Group B compared to Groups C and D ($426,4 \pm 649,8$ s; $54,7 \pm 17,7$ s; $53,0 \pm 34,7$ s; respectively). There were 4 successful resuscitations in Group B. Spontaneous cardiac activity was provided in all rats in Group C; but continued in only one rat for 20 minutes. Spontaneous cardiac activity could not be provided in rats in Group C.

These results suggest that administration of lipid emulsion may prevent cardiac arrest due to levobupivacaine cardiotoxicity and lipid infusion along with standard resuscitation in cardiac arrest due to levobupivacaine may improve survival.

Key words: levobupivacaine, cardiotoxicity, lipid, rat

GİRİŞ

Lokal anestezipler (LA) kullanılmadan başarılı rejyonel blok yapılamaz. Bu ajanlar 115 yıldan daha uzun süredir kullanılmalarına karşın, klinik uygulamadaki yararları ile toksik etkileri arasında tam bir denge sağlanamamıştır.¹

Bupivakain uzun-etkili, sık kullanılan amid yapılı bir LA'tir; ancak, özellikle kardiyotoksisite açısından diğer uzun-etkili LA'lerden daha az güvenilir olduğu bilinmektedir. Ciddi sistemik toksisite ve ölüm olguları, yeni ve güvenli LA'lerin geliştirilmesini gerektirmiştir.² Yapılan gönüllü insan çalışmalarında, kardiyovasküler sistem (KVS) ve santral sinir sistemi (SSS) toksisitesi, bupivakaine kıyasla levobupivakain ve ropivakainin daha yüksek dozlarında ortaya çıkmıştır.^{3,4}

Bupivakain sodyum kanallarına kapalı iken bağlanıp, lidokainden 10 kez daha yavaş ayrılmaktadır. Sistol sırasında sodyum kanallarına hızla girip diastolde kanalları yavaş terk etmesi, "fast in slow out" kinetiği olarak adlandırılır. Bu özellik nedeniyle, ventriküler fibrilasyon (VF) oluştuğunda kardiyopulmoner resüsitasyona (KPR) yanıt alınması zordur ve uzun süreli "ileri kardiyak yaşam desteği" (İYD) gerekebilir.⁵

Bupivakain sarkoplazmik retikulumdan kalsiyum (Ca^{++}) salınmasını azaltır, hücre zarındaki Na^+ / Ca^{++} pompasını bozar, adrenalinin neden olduğu siklik adozin monofosfat (c-AMP) yapımını azaltır, mitokondriyal iç membranda adozin difosfatı (ADP) adozin trifosfata (ATP) çeviren ATP sentazı da etkileyerek, mitokondriyal enerji uyumunu bozup kardiyak kontraktiletiyi azaltır. Sistemik ve miyokardiyal hipoperfüzyon, doku asidozu ve kötüleşen kardiyak performans da resüsitasyonun başarısını azaltan diğer etkenlerdir.⁶

Lokal anestezi kardiyotoksisitesinin ilk bulguları başladığında acil müdahale başarılı tedavi şansını artıracaktır. Tedavide kontraktil disfonksiyon ve aritmileri düzeltmek amacıyla sempatomimetik ajanlar kullanılmıştır.⁷⁻¹² Bu konuda yapılan araştırmalarda glikoz-insülin-potasyum infüzyonlarının kardiyak depresyonu düzelttiği gösterilmiştir.^{13,14} Diğer bir araştırmacı klonidin ön-tedavisi ile başarılı sonuçlar elde etmiştir.¹⁵ Güncel araştırmalar ise lipid emülsiyonlarının lokal anestezi kardiyotoksisitesinde başarı ile kullanıldığını

desteklemektedir.¹⁶⁻¹⁹ Lipidlerin daha küçük parçacıklarına ayrıştırılması ile oluşan nanopartiküllerin lokal anestezi toksisite tedavisindeki etkinliği gösterilmiştir.^{20,21}

AMAC

Yaptığımız literatür taramasında, sıçanlarda lipid infüzyonunun *in vivo* levobupivakain kardiyotoksitesine olan etkileri konusunda bir araştırmaya rastlanmamıştır. Bu deneysel çalışmanın amacı; anestezi altındaki sıçanlarda lipid infüzyonunun hemodinamik parametreler üzerindeki etkilerini araştırmak; ayrıca, levobupivakain yüksek dozlarında ortaya çıkan kardiyovasküler değişikliklerde veya kardiyak arrest resüsitasyonunda lipid tedavisinin etkilerini değerlendirmektir.

GENEL BİLGİLER

Lokal anestezipler efektif ve geri dönüşlü bir rejyonel blok yapılmasını sağlayan ajanlardır. Bu ajanlar nöroaksiyel bloklarda, akut ağrının önlenmesi veya tedavisinde, inflamatuvar veya kanser ile ilişkili ağrıda ve birçok kronik ağrıda geniş uygulama alanına sahiptir.^{2,22-24} Nöral membranlardaki voltaj kapılı Na⁺ kanallarının inaktivasyonu ile etki gösterirler. Lokal anestezi ajanların yanlışlıkla intravasküler alana verilmesi veya enjeksiyon alanından sistemik dolaşıma absorpsiyonu ile yüksek plazma konsantrasyonlarına ulaşması, sistemik reaksiyonlara, özellikle kardiyovasküler sistem ve santral sinir sistemi toksisitesine neden olabilir.^{2,6} Daha önce yapılmış çalışmalarda klinik önemi olan toksisite insidansı, her 10 000 periferik sinir bloğunda 7.5–20 ve her 10 000 epidural uygulamada 4 olarak bildirilmiştir.²⁵

I. Lokal Anesteziplerin Sistemik Toksisitesi

Lokal anestezi ajanların nöronal ve kardiyak Na⁺ kanalları üzerinde stereospesifik etkileri vardır.²⁶ Bupivakainin ticari formunda levobupivakain ve deksbupivakain enantiomerleri 50:50 oranında yer alır.²⁷ Deksbupivakainin kardiyak elektrofizyoloji üzerindeki etkisi, levobupivakain veya rasemik karışıma göre daha belirgindir, atriyoventriküler (AV) iletiyi daha fazla uzamasına neden olur. Buna karşın bupivakainin S(-) (levobupivakain) izomerinin, R(+) formu ve rasemik karışıma kıyasla kardiyotoksisite potansi daha düşüktür.^{26,27}

A. Lokal Anesteziplerin Santral Sinir Sistemi Toksisitesi

Perinöral uygulama sonrası sistemik dolaşıma geçen lokal anestezipler, uygulama yerinin dışında, vücuttaki diğer uyarılabilir dokularda bulunan Na⁺ kanallarına etki edecek yeterli konsantrasyonlara ulaşabilirler.²

Genel olarak santral sinir sistemi, lokal anestezi ajanların toksik etkilerine KVS'den daha duyarlıdır.^{2,6,24} Lokal anestezipler direkt intravasküler enjeksiyon veya sistemik absorpsiyon ile kan-beyin bariyerini geçerek düşük dozlarda SSS depresyonuna neden olurlar.^{2,6,23}

Kan lokal anestezi düzeyleri toksik konsantrasyonlara yükseldiğinde, SSS'nde başlangıçta amigdala'daki inhibitör yolların etkilenmesi nedeniyle, jeneralize eksitator faz ortaya çıkar. Limbik sistemin bir parçası olan amigdala, lokal anestezi toksisitesine bağlı nöbetlerin merkezidir.¹

B. Lokal Anesteziklerin Kardiyovasküler Sistem Toksisitesi

Lokal anestezi ajanların KVS üzerindeki toksik etkileri, SSS toksisitesine kıyasla daha yüksek kan lokal anestezi seviyelerinde ortaya çıkar.^{6,23,24} Bu ilaçlar, kalp ve periferik kan damarları üzerinde direkt etkili oldukları gibi; sempatik veya parasempatik sistem blokajı ile dolaşım sistemi üzerinde indirekt etki de gösterirler.^{3,4,23,24,28}

a) Direkt Kardiyak Etkileri

Lokal anestezi ajanlarla gerçekleştirilen deneysel çalışmalar, en önemli iki kardiyak etkinin, aritmi ve kontraktıl disfonksiyon olduğunu göstermiştir.^{8,29-31} Lokal anestezikler ile oluşan bu disfonksiyon, SSS'nin eksitasyon evresinde sempatik sinir sisteminin aktivasyonu ile ortaya çıkan taşikardi ve hipertansiyon nedeniyle maskelenebilir.³² Artan plazma konsantrasyonları ile görülen periferik vazodilatasyon, derin hipotansiyon, miyokardiyal iletim anormallikleri, sinüs bradikardisi, ventriküler aritmiler ve kontraktıl disfonksiyon, sempatik aktivasyon bulgularının önüne geçer.¹ Bu durum, bupivakain gibi potent lokal anesteziklerin toksisitesinde, sağaltımı zor veya imkansız kardiyovasküler kollapsla sonuçlanabilir.³²

Lokal anesteziklerin potensinin artması, kardiyotoksisite gösterme eğiliminin de artmasına neden olur.^{23,24} Uzun-etkili, potent lokal anestezikler, doza bağlı olarak, kardiyak iletimin yavaşlamasına yol açarlar; bu etki, elektrokardiyogramda (EKG) PR aralığının uzaması ve QRS kompleksinin genişlemesi şeklinde ortaya çıkar.^{5,28,32,33} Kardiyak iletimin yavaşlaması, 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.^{5,24,28,33}

b) Kardiyotoksisite ile İlgili Mekanizmalar

Klinikte yaygın olarak kullanılan bupivakainin güvenilirliğinin, diğer uzun-etkili lokal anesteziyelere göre daha az olduğu bilinmektedir.^{2,6,34} Bupivakaine bağlı sistemik toksisitede, “*fast in slow out*” kinetiği^{6,23,35} nedeniyle, kardiyopulmoner resüsitasyona yanıt alınması zordur.⁶ Ayrıca, lokal anestezi doz aşımı, SSS üzerindeki etkileriyle nöbet, asidoz ve hipoksiye neden olabilir.^{6,31} Sonuçta gelişen doku asidozu ve kardiyak performansın giderek bozulması da resüsitasyonun başarısını azaltan etkenlerdir.³¹

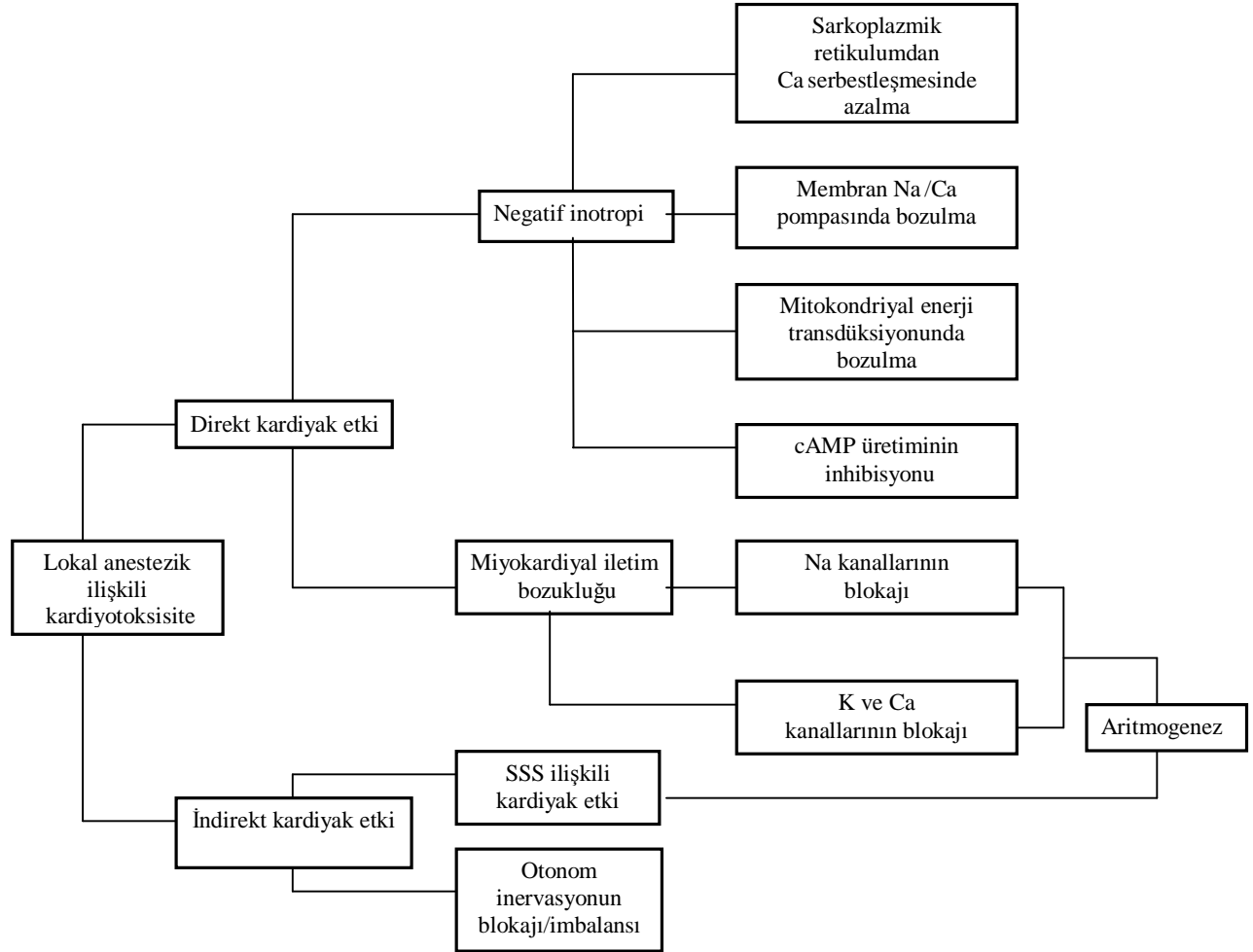
Lokal anesteziyelere hem lipofilik hem de hidrofilik özellikleri nedeniyle birçok hücre kompartmanında, farklı hücre membranları ve organelle ilişkiye girebilir.³¹ Miyokardiyal Na⁺ kanallarını ve diğer voltaj kapılı kanalları bloke etmeleri, direkt kardiyak kollapsa neden olabilir. Mitokondriyal solunum zincirinin intrasellüler enzim kompleksleriyle ilişkiye girerek ve mitokondriyal membranın, protonlara geçirgenliğini artırarak intrasellüler adenozin trifosfat konsantrasyonlarını azaltırlar. İlacın konsantrasyon ve lipofilitesi ile orantılı olarak mitokondriyal iç membranda ATP sentaz'ı da etkileyebilirler.^{26,31} Lokal anesteziyelere siklik adenozin monofosfat üretimi üzerine olan inhibitör etkileri de kardiyak toksisiteye katkıda bulunur.^{23,31}

Uzun-etkili lokal anesteziyelere bir diğer etki mekanizması kalbin normal fonksiyonlarını yerine getirmesi için gerekli olan yağ yakıtlarının mitokondriyal transportunda önemli basamaklardan birini bozmalarıdır. Kardiyotoksistelerde rol oynayan mekanizmaların açığa çıkması, yeni tedavi seçeneklerinin gelişmesine veya daha güvenilir uzun-etkili lokal anesteziyelere sentez edilmesine katkıda bulunabilir.³⁶

Lokal anesteziyelere etki süreleri ‘yağlı’ bir farmasötik formülasyon yapılması, ya da molekülün lipofilitesinin artmasıyla uzatılabilir. Lipofilitenin artması, nöral blokajın süresini uzatırken, doku toksisitesinin ve sistemik toksisite riskinin artmasına neden olur.^{2,23,24,37}

Kalpdeki Na⁺ kanallarını bloke eden lokal anesteziyelere, düşük dozlarında antiaritmik özellik gösterirken, yüksek dozlarında kardiyotoksisteye neden olurlar. Lokal anesteziyelere Ca⁺² ve K⁺ kanalları üzerindeki etkisi kardiyotoksistelerde rol oynar.^{2,6,23,24} Ayrıca kandaki yüksek lokal anestezi seviyesi kalpte iletim süresini uzatır, negatif inotropik etki gösterir.

Sarkoplazmik retikulumdan Ca^{+2} serbestleşmesindeki azalma, miyokardiyal kontraktiletiyi baskılar. Santral sinir sisteminin etkilenmesi nedeniyle hiperkapni, hipoksi ve asidoz gelişmesi; lokal anesteziğin negatif inotropik, negatif kronotropik ve aritmi yapıcı etkilerini artırır.^{2,6,23,24} (Şekil1)



Şekil 1. Lokal anesteziğe bağlı kardiyotoksosite ile ilgili mekanizmaların şeması²

Lokal anesteziğin toksisitesine ilişkin yapılan çalışmaların sonucu şu şekilde özetlenmiştir:

1. Lokal anesteziğin lipit çözünürlüğü arttıkça kardiyotoksosite riski artar;
2. S (-) bupivakainin kardiyotoksosite oluşturma potansiyeli R (+) bupivakaine göre daha düşüktür;
3. Bupivakainin kardiyak iletim üzerindeki etkileri, ventriküler aritmilerin oluşumunu tetikler;
4. Hiperkalemi lokal anesteziğin kardiyotoksitesini artırır;

5. K⁺ kanal açıcılar ve beta-adrenerjik agonistler bupivakain kardiyotoksitesini tedavi etmede faydalı olabilir;

6. Lokal anesteziğin kardiyotoksikite sıralaması en azdan en fazlaya doğru prilokain < lidokain < mepivakain < ropivakain < levobupivakain < bupivakain < etidokain < tetrakain şeklindedir.³⁸

II. Levobupivakain

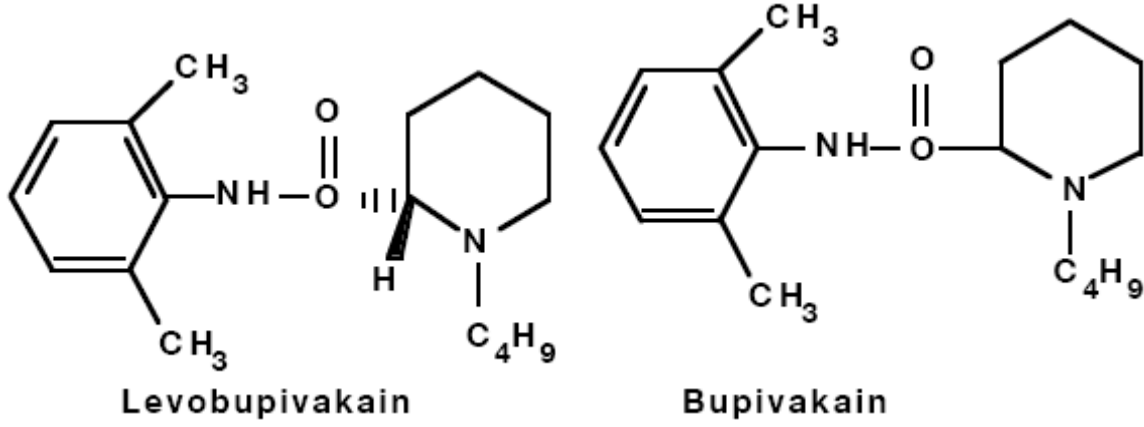
Levobupivakain, bupivakainin S(-)-enantiyomeri olan, amid tipinde lokal anesteziğin bir ajandır. Solüsyonun pH'ı 4.0 – 6.5 arasındadır. Albright'ın³⁹ lokal anesteziğin toksisitesinde tarihi önem taşıyan editöriyel yazısında söz edildiği gibi, kardiyotoksikite ve ölüm bildirilen birçok olgu sunumundan sonra, daha güvenli alternatif ilaçlar araştırılmaya başlanmıştır.³⁴

Deneysel çalışmalar ve gönüllü insan çalışmalarında levobupivakainin, bupivakaine benzer duyuşal ve motor blok oluşturduğu bildirilmiştir.⁴⁰⁻⁴² Bazı deneysel çalışmalarda deksbupivakain veya bupivakaine kıyasla, levobupivakain uygulamasında anestezi süresinin daha uzun olduğu ve/veya anesteziğin gücün daha yüksek olduğu saptanmıştır. Levobupivakainin daha fazla vazokonstriktör etkisinin olması, uzun süreli duyuşal blok yapmasını ve daha düşük SSS toksisitesi oluşturma riskini açıklayabilir.⁴³ Gönüllüler üzerindeki araştırmalar, levobupivakainin bupivakaine benzer bir güce sahip olduğunu göstermiştir.⁴⁴

Uzun-etkili lokal anesteziğin için toksisite riski daha büyüktür.³⁰ Bupivakainle kardiyotoksikite, genel olarak kardiyak aritmiler (ventriküler fibrilasyon ve taşikardi gibi) ile hızlı gelişen, geri dönüşüz ve fatal olabilen şiddetli kardiyak kollapsla kendini belli eder.^{27,39}

In vitro çalışmalar levobupivakainin kardiyotoksik potansiyelinin, bupivakainin 2 enantiyomerine göre daha az olduğunu göstermiştir. Levobupivakain izole kalplerde şiddetli aritmi, özellikle ventriküler fibrilasyonu indüklemeye olasılığı deksbupivakainden veya bupivakainden daha düşüktür.⁴⁵

Kardiyotoksisite muhtemelen hem doğrudan hem de dolaylı kardiyak etkilerin sonucudur. Dolaylı etkiler sempatik kardiyak innervasyonun blokajıyla ve diğer SSS aracılı mekanizmalarla ilgili olabilir.^{27,46} Miyokardın Na⁺ kanallarının inaktivasyonu, iletinin gecikmesine ve QRS aralığının uzamasına neden olmaktadır.



Şekil 2. Levobupivakain ve Bupivakainin açık formülleri^{27,47}

Levobupivacain CYP1A2 ve CYP3A4 izoformları başta olmak üzere, sitokrom P450 (CYP) sistemi tarafından metabolize edilir.²⁷ Bu nedenle, hepatik disfonksiyonun, ilacın eliminasyonu ve lokal anestetik toksisitesine bağlı kardiyovasküler depresyonda belirgin etkisi vardır.^{30,46}

Levobupivacainin majör metaboliti (3-hidroksi-levobupivacain) idrarla atılan glukuronik asit ve sülfat esterleri konjugatlarına dönüşmektedir. Bu nedenle, renal hastalığı olanlarda levobupivacainin idrarla atılan metabolitleri birikebilir.⁴⁷

Levobupivacain, deksbupivacaine göre daha yüksek klirens hızına, daha kısa eliminasyon yarı ömrüne, daha küçük dağılım hacmine ve beyin ve miyokard dokularına daha az afiniteye sahiptir.³⁷

III. Lipid emülsiyonu

İntralipid[®], total parenteral beslenmede kullanılan soya yağının sudaki emülsiyonudur. Daha çok nötral trigliseridlerden oluşmuş ve gliserin ile izotonik hale getirilmiştir. Emülsifiye edici ajan yumurta *yolk* fosfolipididir. Emülsiyon yaklaşık 0.5 µm çapında partiküller içerir. Kanda bu yağ damlacık formu, plazmanın aköz fazından ayrılan bir lipid kompartmanı oluşturur ve içinde bupivakain gibi lipofilik maddeleri çözebilir.¹⁹

Şiddetli karnitin eksikliği olan bir olguda, *liposuction* için uygulanan düşük doz bupivakain içeren *tumescent* solüsyonuna bağlı, ventriküler aritmiler geliştiği bildirilmiştir.⁴⁸ Daha sonra bupivakainin mitokondriyada karnitine bağlı lipid transportunu etkilediği gösterilmiştir.³⁶ Bundan yaklaşık 7 yıl sonra Rosenblatt ve ark.⁴⁹ lokal anestezi kardiyotoksitesinde lipidin başarıyla kullanıldığı ilk olgu sunumunu yayınlamışlardır. Bunu Litz⁵⁰'in olgu sunumu izlemiştir. Bu olgu sunumlarından sonra gerçekleştirilen deneysel bir çalışmada, *lipid sink* içine çekilen bupivakainin plazma konsantrasyonunun, kontrol grubuna kıyasla düştüğü gösterilmiştir.¹⁹

IV. Lokal Anestezi Kardiyotoksitesinde Tedavi

Kardiyotoksite tedavisi; doku asidozu gelişmesi ve kardiyak performansın giderek bozulması nedeniyle oldukça zordur. Sağaltımda amaç öncelikle kontraktıl depresyon ve aritmileri düzeltmektir. Kardiyak depresyonu düzeltmek için semptomimetiklerden adrenalin^{7-9,12} ve vazopressin^{10,11}; aritmiler için amiodaron önerilmiştir.³¹

Bupivakaine bağlı kardiyovasküler kollapse, glikoz-insülin-potasyum infüzyonunun hemodinamik etkilenmeyi hızla ve etkin bir şekilde düzelttiği köpeklerde gerçekleştirilen deneysel çalışmalarda gösterilmiştir.^{13,14}

Bupivakain kardiyak mitokondrilerde aerobik metabolizma için gerekli olan yağ asidi moleküllerinin transportunu engeller.³⁶ Sıçanlarda, % 30 soya yağı ile ön tedavi sonucu,

asistoli oluşturmak için daha yüksek intravenöz (IV) bupivakain dozunun gerektiği ve lipid infüzyonu ile resüsitasyon yanıtlarının arttığı gösterilmiştir. Lipid tedavisinin etkileri, kardiyak hücrelere yağ asidi akımının artması ve bupivakainin neden olduğu azalmış yağ asidi transportunun düzeltilmesi ile açıklanmaya çalışılmıştır.³¹

Lipid infüzyonunun etkisine alternatif bir açıklama, kanda yapay bir lipid fazı oluşturarak lipofilik lokal anestezi moleküllerinin, bu lipid faz içine çekilmesiyle efektif plazma konsantrasyonunun düşürülmesi “*lipid sink*” teorisi olarak açıklanmıştır.⁵¹

Lipid infüzyonunun miyokardiyal fonksiyonlar üzerine olan etkisinin araştırıldığı, izole sıçan kalbinde yapılan bir çalışmada, levobupivakain toksisitesinde lipid infüzyonunun koroner kan akımı ve kalp atım hızına etkisi olmadığı, sistolik kan basıncını artırdığı bulunmuştur.⁵² Gönüllülerde gerçekleştirilen bir çalışmada lipid infüzyonunun kan basıncı ve kalp atım hızını artırdığı bulunmuştur.⁵³

İnfüze edilen lipidin direkt olarak dokuya ulaşması ve bu seviyede lokal anesteziyle etkileşime girmesi de mümkündür.¹⁶ Yüksek doz lamotrijin ve bupropion gibi iki lipofilik ajana bağlı uzamış kardiyovasküler kollapse, lipid tedavisine olumlu sonuç alındığını anlatan olgu sunumu bu teoriyi doğrulamaktadır.⁵⁴

Lokal anestezi toksisitesinin tedavisinde yeni bir yaklaşım da nanopartiküllerin ayrıştırılmasıdır.²⁰ *Pluronic* deterjanla emülsifiye edilmiş etilbütirat ile sağlanan bu yağ damlacıkları, 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 *in vivo* sıçanlarda, bupivakainle oluşan QRS mesafesindeki uzamayı ve bupivakain konsantrasyonlarını azalttığı gösterilmiştir.⁵⁵

Nitrik oksid sentezinin inhibe olmasının, bupivakain kardiyotoksitesini artırdığı bilinmektedir.⁵⁶ Nitrik oksidin aşırı üretilmesi, bupivakainle oluşan toksisitenin tedavisinde lipid infüzyonunun etkisinin başka bir açıklaması olabilir.¹⁹ Yine de lipidin hangi mekanizmayla etki ettiği kesinlik kazanmamıştır.³⁸

V. Data Acquisition Sistem

Bu sistemin en önemli ögesini oluşturan MP Veri Toplama Ünitesi, elektriksel aktiviteyi dijital sinyallere dönüştüren ve bilgisayar ortamına aktaran bir bölümdür. Bilgisayara gönderilen veriler aynı zamanda bilgisayar diskinde depolanabilme özelliğine sahiptir. MP sistemi; veri toplama ünitesi, üniversal interfaz modülü, ethernet devresi, transformatör ve kablolardan oluşmaktadır.⁵⁷

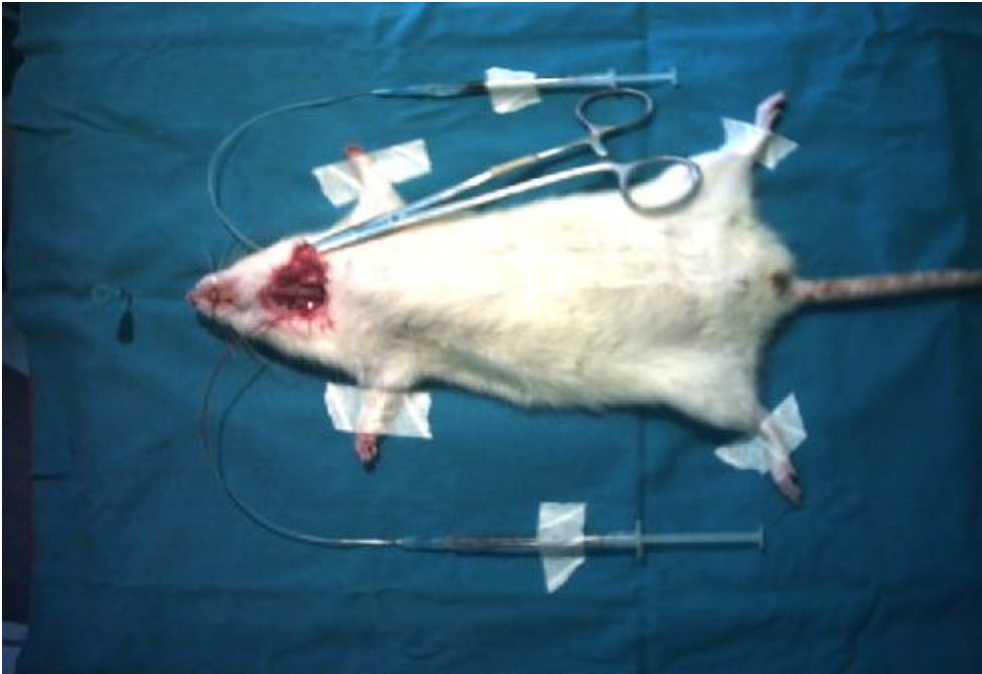
GEREC VE YÖNTEM

Bu randomize, kontrollü, deneysel çalışma Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanı Araştırmaları Etik Kurulu izni alındıktan sonra yapıldı. Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Multidisipliner Deney Hayvanı Laboratuvarı'ndan sağlanan, ağırlıkları 220-350 gr arasında değişen 28 adet erişkin erkek *Sprague-Dawley* sıçan kullanıldı. Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı Laboratuvarı'nda yapılan çalışmada, deney hayvanları araştırma başlangıcına kadar üç gün süreyle 12 saat aydınlık-12 saat karanlık ortamda barındırılarak ortama adaptasyonları sağlandı. Denekler ışık ve sıcaklığı 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 mg.kg^{-1} Üretan (Sigma Chemical Company, St. Louis, MO, ABD) ve 50 mg.kg^{-1} α -kloraloz'un (Sigma Chemical Company, St. Louis, MO, ABD) intraperitoneal (IP) enjeksiyonu ile sağlandı. Denekler, çalışma süresince operasyon masasında supin pozisyonda ekstremiteyi sabitlenmiş olarak tutuldu. Cerrahi olarak trakeostomi açıldı ve 8 *Gauge* nazogastrik sonda yerleştirildi. Sıçanlar spontan solunuma bırakıldı (Şekil 3). İnvaziv sistemik arter basıncı takibi için, sağ karotid arter 100 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 vene aynı tipte polietilen kanül yerleştirildi (Şekil 4).



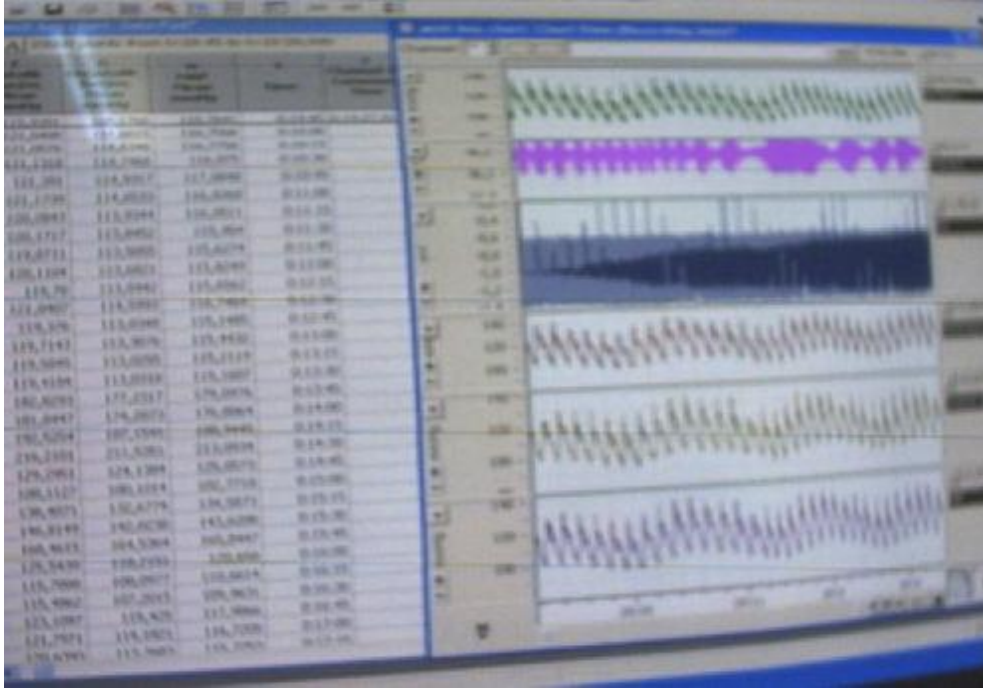
Şekil 3. Sıçana trakeostomi uygulanması ve kanül yerleştirilmesi



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

Denekler 0.03 mg.kg^{-1} intravenöz vekuronyum (Norcuron[®], Organon, Hollanda) uygulanarak, tidal volüm 6 mL.kg^{-1} , solunum frekansı $70.\text{dk}^{-1}$ olacak şekilde⁷ mekanik ventilatör (Rodent Ventilatör 7025 Hugo Sachs Electronics, Almanya) ile solutuldu.

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



Şekil 5. Verilerin *Data Acquisition* Sistem aracılığıyla kaydedilmesi

Çalışma ilaçları bir infüzyon pompası aracılığıyla (Braun, Perfusor Compact S, Almanya) uygulandı. Vücut sıcaklıklarının izlenmesi için sıçanın sırt bölgesine eksternal bir cilt probu yerleştirildi. Çalışma boyunca sıçanların normotermik (37°C) olması için, çalışma ortamının sıcaklığı eksternal ısıtıcı lamba ile korundu.

Deneye başlamadan önce, 15 dakikalık stabilizasyon döneminde tüm hayvanların sistolik arter basıncı (SAB), diyastolik arter basıncı (DAB), ortalama arter basıncı (OAB), QRS kompleksinin genişliği, kalp atım hızları (KAH) 5 dakika aralıklarla kaydedildi. Bu değerlerin ortalamaları bazal değerleri oluşturdu. Sıçanlar randomize olarak her grupta yedi deney hayvanı olmak üzere dört gruba ayrıldı:

Grup A'deki sıçanlara (n = 7) 1,5 mL.kg⁻¹ % 20 lipid solüsyonu (*Intralipid*[®], Fresenius Kabi, İsveç) IV verildi. 20 dk. boyunca KAH, SAB, DAB ve OAB değerleri kaydedildi. Bu süre sonunda sıçanlar 2ml.kg⁻¹ potasyum klorür solüsyonu ile sakrifiye edildi.⁷ (Şekil 6)

Grup B'deki sıçanlara (n = 7) levobupivakain (*Chirocaine*[®]; Abbott, Espoo, Finlandiya) infüzyonu 3 mg.kg⁻¹.dk⁻¹ dozunda başlatıldı; hipotansiyon (başlangıca göre ortalama arter basıncında %50 azalma) veya QRS mesafesinde %20 uzama gibi toksisite bulguları gözleendiğinde, IV % 20 intralipid solüsyonu 1.5 mL.kg⁻¹ uygulandı. Asistoli geliştiğinde, levobupivakain infüzyonu durdurularak, %100 O₂ ile mekanik ventilasyona devam edildi ve KPR uygulamalarına başlandı. (Şekil 6)

Grup C'deki sıçanlara (n = 7) 3 mg.kg⁻¹.dk⁻¹ dozunda başlanılan levobupivakain infüzyonu, asistoli gelişinceye kadar sürdürüldü. Daha sonra infüzyon durdurularak, %100 O₂ ile mekanik ventilasyona devam edildi ve % 20 intralipid solüsyonu 1.5 mL.kg⁻¹ IV verilip KPR uygulandı. (Şekil 6)

Grup D'deki sıçanlara (n = 7) asistoli gelişinceye kadar 3 mg.kg⁻¹.dk⁻¹ dozunda levobupivakain infüzyon olarak verildi. İnfüzyon durdurularak, %100 O₂ ile mekanik ventilasyon ile birlikte KPR'a başlandı. (Şekil 6)

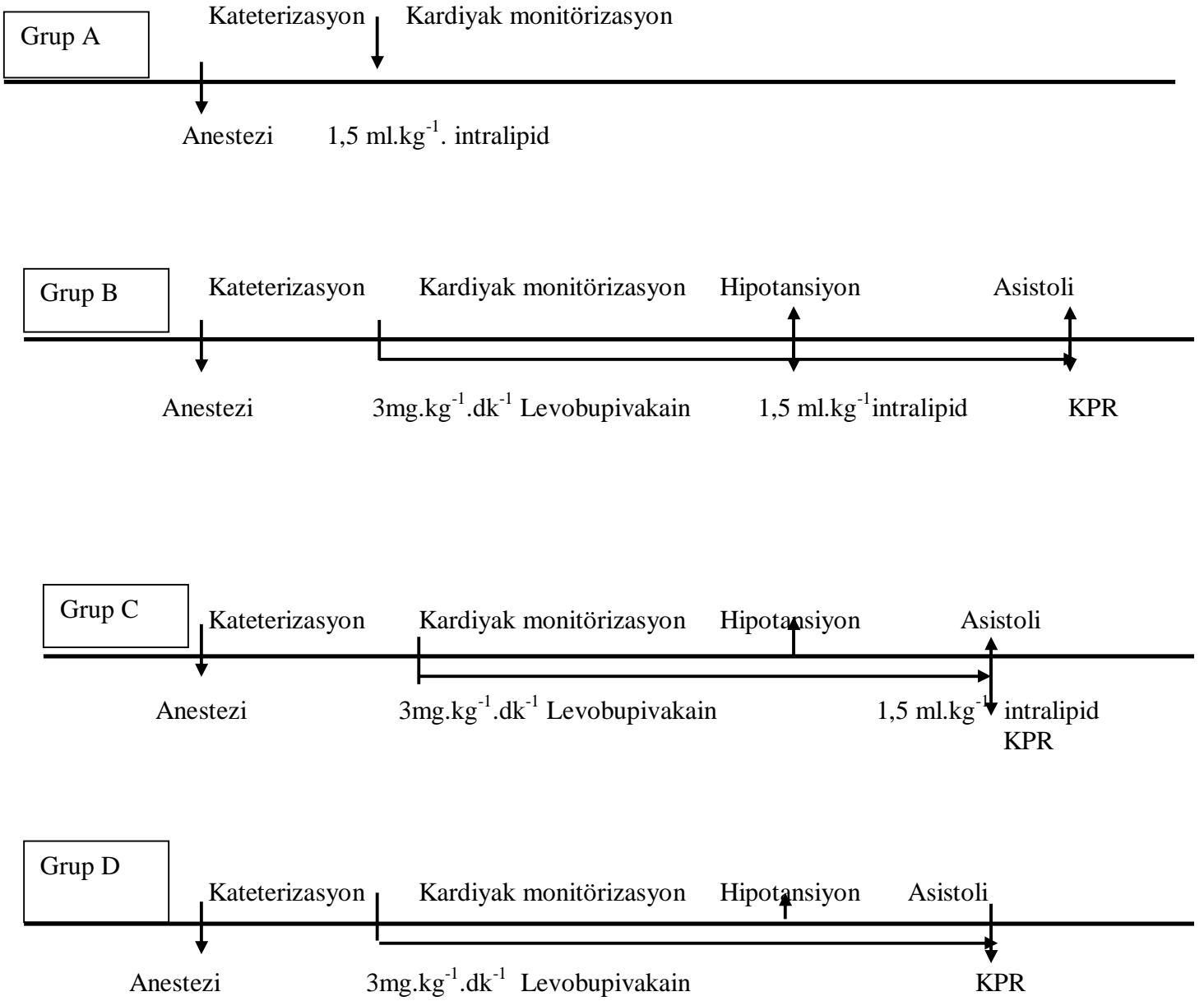
Resüsitasyon uygulamaları: Resüsitasyona 180.dk⁻¹ kardiyak kompresyonlar ile başlandı, bir dakika içinde spontan kalp atımının sağlanamaması durumunda 30 saniye aralıklarla dört doz adrenalin (10 µg.kg⁻¹) verildi. Yanıt alınamayan deneklerde, bir dakika sonra aynı dozda adrenalin tekrarlandı.^{7,15} Beş dakika sonra asistoli devam ediyorsa

resüsitasyon sonlandırıldı. Spontan kalp atımı sağlandığında, sistolik arter basıncı >60 mmHg ise resüsitasyon başarılı kabul edilerek sıçanlar 20 dk gözlemlendi.¹⁹ Gözlem süresinin sonunda sıçanlar 2mL.kg⁻¹ potasyum klorür solüsyonu ile sakrifiye edildi.⁷

Deneysel çalışmanın sonunda kaydedilen veriler değerlendirildi ve ilk QRS değişikliğine kadar geçen süre (QRS kompleksi süresinin %20'den fazla uzaması), başlangıca göre kalp atım hızında %50 azalmaya kadar olan süre, başlangıca göre ortalama arter basıncında %50 azalmaya kadar geçen süre, arter basıncı trasesinde pozitif dalga olmaması olarak tanımlanan asistoliye kadar olan süre ve tüketilen levobupivakain dozları kaydedildi. Ortalama arter basıncının %50 azalmasından asistoli gelişmesine kadar olan süre, QRS süresinin %20 uzamasından OAB ve KAH'nın %50 azalmasına kadar geçen süreler, deneklere ait verilerden geriye yönelik olarak hesaplandı. Resüsitasyon sonuçları üçlü skala ile değerlendirildi (0: resüsitasyon uygulamasına yanıt yok; 1: spontan kalp atımı sağlandı fakat sistolik arter basıncı >60 mmHg olarak 20 dk sürdürülemedi; 2: spontan kalp atımı sağlandı, sistolik arter basıncı >60 mmHg olarak 20 dk sürdürüldü).

İstatistiksel Analiz

Grup içi değerlendirilmelerde Wilcoxon testi kullanıldı. Gruplar arası değerlendirmelerde Kruskal-Wallis ve izleyen Mann Whitney U testleri kullanıldı. Resüsitasyon yanıtları gruplar arası Chi-Square testi ile değerlendirildi. Tüm değerler ortalama \pm standart hata (ort. \pm SH) olarak gösterildi. İstatistiksel olarak, $p < 0.05$ düzeyi anlamlı kabul edildi.



Şekil 6. Sıçanlarda Levobupivakain Kardiyotoksitesi Üzerine Lipid Tedavisinin Etkilerinin Araştırılması Deney Protokolü

BULGULAR

Çalışmaya 28 adet erişkin erkek *Sprague-Dawley* sıçan alındı ve randomize olarak 4 gruba ayrıldı. Grupların, KAH, OAB ve QRS kompleksi genişliklerinin bazal değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p > 0.05$, Tablo 1).

Tablo 1. Grupların Kalp Atım Hızı, Ortalama Arter Basıncı ve QRS Genişliklerine Ait Bazal Değerler (Ort \pm SH)

	Grup A (n=7)	Grup B (n=7)	Grup C (n=7)	Grup D (n=7)	p değeri
KAH (atım.dk⁻¹)	388,1 \pm 80,5	433,4 \pm 27,8	441,5 \pm 64,6	488,7 \pm 50, 3	0,342
OAB (mmHg)	132,2 \pm 19,8	136,7 \pm 23,4	130,5 \pm 19,9	143,8 \pm 14,7	0,546
QRS (msn)	15,8 \pm 5,5	20,7 \pm 7,1	14,2 \pm 5, 5	16,0 \pm 5,4	0,185

Lipid İnfüzyonunun Hemodinamik Etkileri

Sadece lipid infüzyonu uygulanan sıçanlarda (Grup A), bazal değerler ile karşılaştırıldığında, 20 dakika süreyle kalp atım hızlarında anlamlı fark bulunmadı. Ortalama arter basıncında 2. dakikada anlamlı bir artış saptandı ($p = 0,018$). Daha sonra kaydedilen ortalama arter basınçları, istatistiksel olarak bazal değerlerden farklı değildi.

Kalp Atım Hızı, Ortalama Arter Basıncı, QRS Değişiklikleri ve Asistoli Gelişme Süreleri

Kalp atım hızı ve ortalama arter basıncında bazal değerlere göre %50 azalma süreleri, QRS aralığının bazal değerlere göre %20 uzama süreleri ve asistoli gelişme süreleri karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (Tablo 2).

Tablo 2. Grupların Kalp Atım Hızı, Ortalama Arter Basıncı Azalması, QRS Kompleksinin Uzaması ve Asistoliye Kadar Geçen Sürelerin Ortalamaları (Ort \pm SH)

	Grup B (n=7)	Grup C (n=7)	Grup D (n=7)	p değeri
KAH %50 azalma (sn)	201,8 \pm 97,0	136,7 \pm 30,5	192,2 \pm 79,8	0,243
OAB %50 azalma (sn)	196,0 \pm 108,2	143,1 \pm 48,4	227,1 \pm 67,5	0,089
QRS %20 uzama (sn)	163,7 \pm 120,2	115,0 \pm 12,2	172,8 \pm 72,9	0,363
Asistoli gelişme süresi (sn)	622,4 \pm 614,9	197,8 \pm 47,8	352,1 \pm 235,2	0,065

Ortalama arter basıncının %50 azalmasından, asistoli gelişmesine kadar olan sürenin Grup B’de, Grup C ve D’den daha uzun olduğu görüldü (sırasıyla 426,4 \pm 649,8 sn; 54,7 \pm 17,7 sn; 53,0 \pm 34,7 sn). Gruplar arasındaki bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı saptandı ($p=0,303$).

Elektrokardiyogramda QRS süresinin %20 uzamasından KAH’nın %50 azalmasına kadar olan süreler (Grup B’de 33,8 \pm 19,1 sn, Grup C’de 52,7 \pm 33,6 sn, Grup D’de 57,8 \pm 42,1) arasında istatistiksel olarak fark yoktu. İlk QRS değişikliğinden OAB’nın düşüşüne kadar olan süreler (Grup B’de 32,2 \pm 25,2 sn, Grup C’de 48,1 \pm 27,1 sn, Grup D’de 62,8 \pm 41,4) arasında anlamlı fark saptanmadı (Tablo 3).

Tablo 3. Ortalama Arter Basıncının %50 Azalmasından Asistoli Gelişmesine, QRS Süresinin %20 Uzamasından Ortalama Arter Basıncının ve Kalp Atım Hızının %50 Azalmasına Kadar Geçen Süreler (Ort ± SH)

	Grup B (n=7)	Grup C (n=7)	Grup D (n=7)	p değeri
OAB azalması - asistoli gelişmesi (sn)	426,4 ± 649,8	54,7 ± 17,7	53,0 ± 34,7	0,303
QRS uzaması - OAB azalması (sn)	32,2 ± 25,2	48,1 ± 27,1	62,8 ± 41,4	0,340
QRS uzaması - KAH azalması (sn)	33,8 ± 19,1	52,7 ± 33,6	57,8 ± 42,1	0,345

Kullanılan Levobupivakain Miktarları

Çalışma süresince Grup B’de, C ve D gruplarına kıyasla daha fazla levobupivakain kullanıldığı gözlemlendi (sırasıyla 8,9 ± 10,2 mg; 2,5 ± 0,7 mg; 4,8 ± 3,2 mg). Üç grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p = 0,049$). Kullanılan ilaç miktarları açısından Grup B ve Grup C ile Grup C ve Grup D arasında anlamlı fark vardı ($p = 0,038$). Grup B ve Grup D karşılaştırıldığında aralarındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü ($p = 0,620$; Tablo 4).

Tablo 4. Kullanılan Levobupivakain Miktarları

Grup	Kullanılan Levobupivakain Dozu (mg)
B	8,91 ± 10,28 ^{‡,*}
C	2,55 ± 0,73 ^{**}
D	4,83 ± 3,28

Gruplar arası karşılaştırmada:

[‡] Grup B,C ve D’nin karşılaştırılmasında $p=0,049$;

* Grup B ve Grup C’nin karşılaştırılmasında $p=0,038$;

** Grup C ve Grup D’nin karşılaştırılmasında $p=0,038$.

Resüsitasyon Sonuçları:

Grup B’de 3 denekte resüsitasyona yanıt alınamadı. Resüsitasyona yanıt alınan 4 denekte 20 dakika süre ile sistolik arter basıncının 60 mmHg ve üzerinde olduğu görüldü. Grup C’de tüm denekler resüsitasyona yanıt verdi; sadece 1 denekte sistolik arter basıncı 20 dakikalık izlem boyunca, 60 mmHg ve üzerinde kaldı. Grup D’de deneklerde resüsitasyona yanıt alınamadı (Tablo 5). Gruplar arasında resüsitasyona yanıt açısından, istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu saptandı ($p=0.009$).

Tablo 5. Resüsitasyon Skorları †

	Resüsitasyon skorları		
	0	1	2
Grup B	3	0	4 *
Grup C	0	6	1**
Grup D	7	0	0

0 resüsitasyona yanıt yok;

1 resüsitasyona yanıt var ama sistolik arter basıncı 20 dk. 60 mmHg ve üzerinde kalmadı;

2 resüsitasyona yanıt var ve sistolik arter basıncı 20dk. 60 mmHg ve üzerinde kaldı.

Gruplar arası karşılaştırmada:

† Grup B, C ve D’nin karşılaştırılmasında $p=0,009$;

* Grup B ve Grup D’nin karşılaştırılmasında $p=0,023$;

** Grup C ve Grup D’nin karşılaştırılmasında $p=0,001$.

TARTIŞMA

Levobupivakain kardiyotoksisite modelinde, lipid tedavisinin etkilerinin incelendiği bu çalışmada; levobupivakaine bağlı ilk kardiyak depresyon bulgularıyla (OAB'nın %50 azalması), lipid uygulanan deneklerde asistoli gelişme süresini uzadığı saptandı. Levobupivakaine bağlı olarak hipotansiyon veya asistoli geliştiğinde lipid uygulanan sıçanlarda kardiyopulmoner resüsitasyona daha iyi yanıt alındığı saptandı. Çalışmamızda lipid emülsiyonunun, kalp atım hızı ve ortalama arter basıncı üzerinde anlamlı bir etkisi olmadığı gözlemlendi.

Lokal anestezi ajanlarla gerçekleştirilen pek çok kardiyovasküler toksisite araştırmasında olduğu gibi çalışmamızda da anestezi altında, mekanik ventilasyon uygulanan sıçanlar kullanıldı.^{9,15,19} Bu modelin avantajları nöbetler ve buna bağlı hipoksi, hiperkarbi ve asidozun önlenmesi⁵⁸, invaziv monitorizasyona izin vermesidir.³² Lokal anestezi ajanının sürekli infüzyon şeklinde uygulanması, toksisite belirtileri ortaya çıkmadan, daha yüksek lokal anestezi dozlarının verilmesine ve toksisite ile ilişkili hemodinamik ve elektrofizyolojik parametrelerin sürekli olarak takip edilmesine olanak sağlar.^{12,32}

Deneklerin anestezi uygulamalarında, hemodinamik parametreler üzerinde anlamlı derecede etki oluşturmamaları nedeniyle intraperitoneal yolla üretan ve α -kloraloz kullanıldı.⁵⁹

Çalışmamızda, hemodinamik ve elektrokardiyografik değişiklikleri izleyebilmek amacıyla Groban³², in uzun-etkili amid lokal anesteziyelere bağlı kardiyotoksisite çalışmasında olduğu gibi, levobupivakain 3 mg.kg⁻¹.dk⁻¹ dozunda infüzyon olarak uygulandı. Levobupivakainin kardiyotoksik etkilerinin araştırıldığı diğer deneysel çalışmalarda; toplam 2 mg.kg⁻¹'i aşan dozlarda QRS genişlemesine ve ventriküler aritmilere neden olduğu³⁰; klinikte kullanılabilir doz aralığında yer alan 2,66 mg.kg⁻¹ kümülatif dozların kardiyak kontraktiletiyi baskıladığı, daha yüksek dozlarda miyokardiyal kan akımı ve kardiyak debide düşüşe neden olduğu⁶⁰ bildirilmiştir.

Çalışmamızda LA ajanının plazma konsantrasyonları ölçülemedi. Ancak, plazma lokal anestezi düzeyi tespit edilmiş olan olgu sunumlarında^{61,62} klinik bulgular ile plazma konsantrasyonları arasında korelasyon saptanamamıştır. Ayrıca, toksisite bulgularının başlama şekli ve zamanını etkileyen plazma konsantrasyonu dışında başka faktörlerin bulunduğu bildirilmektedir.⁶³

Lokal anestezi toksisitesinde ilk bulgular geniş bireysel farklılıklar gösterir. Kardiyotoksisite bulgusu olarak aritmilerin ortaya çıkması, lokal anesteziğin kardiyak etkilerine karşı toleransın azaldığını göstermektedir.^{61,64} Yapılan *in vivo* deneysel çalışmalarda aritmi, bradikardi ve hipotansiyon gelişmesinin ardından kardiyak kollaps gözlenmesi bu görüşü desteklemektedir.^{12,65} Levobupivakaine bağlı kardiyotoksisite geliştiği bildirilen olgu sunumlarında da hipotansiyon, bradikardi ve QRS genişlemesi saptandığı belirtilmiştir.^{12,65}

Kardiyovasküler kollapsın aritmilerden kaynaklandığını bildiren çalışmalar^{66,67}, uyanık, spontan solunumda ve kardiyak etkilerden önce nöbet aktivitesi saptanan deneklerde gerçekleştirilmiştir. Anestezi altında mekanik ventilasyon uygulanan deneklerin kullanıldığı çalışmamızda, nöbet aktivitesinden kaynaklanan hipoksi, hiperkarbi, asidemi ve hiperkalemi^{58,68} gibi faktörlerin kardiyak bulguları etkilemediği düşünüldü. Benzer şekilde Groban ve ark.⁸ da mekanik ventilasyon uygulanan köpeklerde aritminin erken bir bulgu olmadığını bildirmişlerdir.

Elde ettiğimiz bulgular, levobupivakain infüzyonu sırasında QRS kompleksinin genişlemesinden sonra kalp atım hızı ve ortalama arter basınçlarının hızla azaldığını gösterdi. Elektrokardiyogramda bu bulgunun ortaya çıkmasından OAB veya KAH azalmasına kadar geçen süreler istatistiksel olarak farklı değildi. Çalışmamızda, ilk EKG bulgusu olarak saptanan QRS kompleksinin genişlemesi, lokal anestezi toksisitesinin özgün bir bulgusu olarak tanımlanmakta ve lokal anesteziğe bağlı *re-entran* aritmilerin de olası bir açıklaması olarak kabul edilmektedir.⁶⁵

Levobupivakainin, sol ventrikül kontraktilitesini bupivakain kadar baskıladığı^{60,69}, vasküler tonusta ise bifazik bir etki yaptığı⁶⁰ bildirilmektedir. Sözü edilen bifazik etki, düşük dozlarda vazodilatasyon gelişmesi, yüksek dozlarda kardiyak kontraktilitenin azalması sonucu

refleks mekanizma ile vasküler rezistansın artmasıdır.⁶⁰ Bu etki mekanizması göz önünde bulundurulduğunda, çalışmamızda da olduğu gibi yüksek doz levobupivakain maruziyetinde OAB düşüklüğünün EKG bulgularına göre daha geç ortaya çıkması, vasküler rezistans artışına bağlanabilir.

Morrison ve ark.⁷⁰ lokal anesteziklerin EKG bulgularını karşılaştırdıkları *in vivo* çalışmalarında, levobupivakainin diğer uzun-etkili lokal anesteziklere kıyasla, daha fazla QRS genişlemesine neden olduğunu bildirmişlerdir. Benzer bulgular elde eden Ohmura ve ark.¹², aritminin kardiyovasküler toksisiteye bağlı ölümden önemli bir rol oynayabileceğini savunmuşlardır. Edelman ve ark.⁷¹ da izole kalp çalışmalarında bupivakain uygulaması ile önce aritmiler, daha sonra bradikardi ve asistoli gözlemişlerdir. Çalışmamızda iki ayrı nedenle, lokal anestezi toksisite bulgusu olarak, miyokardiyal kontraktilite depresyonunun bir göstergesi olan OAB düşüklüğü³² esas alındı. Birincisi, KAH'nın çok yüksek olması nedeniyle deney sırasında aritmilerin kaydedilememesi; ikincisi QRS ve KAH verilerinin deney sonrası geriye yönelik olarak elde edilmesidir. Bunlara ilave olarak Sztark ve ark.²⁶ da koyunlarda bupivakainin S(-) izomerinin, rasemik bupivakaine kıyasla daha az letal aritmiye neden olduğunu bildirmişlerdir. İlk kardiyak bulgumuz olan hipotansiyon geliştiğinde, Grup B'deki sıçanlara %20 lipid emülsiyonu uygulanarak erken lipid tedavisine başlandı.

Çalışmamızda elde edilen veriler; hipotansiyon tespit edildiğinde lipid emülsiyonu uygulanan deneklerde (Grup B) asistoliye kadar geçen sürenin diğer gruplara kıyasla daha uzun olduğunu (Grup B: 426,4 ± 649,8 sn; Grup C: 54,7 ± 17,7 sn; Grup D: 53,0 ± 34,7 sn) gösterdi. Bu grupta, asistoliye kadar geçen sürenin uzaması, lipid uygulanmayan gruplara kıyasla (Grup C ve Grup D) daha fazla levobupivakain infüzyonu yapılmasına neden oldu. Toplam ilaç tüketiminin gruplar arasında istatistiksel olarak farklı olduğu izlendi. Bu bulgular lipid uygulamasının kalbin lokal anestezi toksisitesine toleransının arttığını gösterebilir.

Elde ettiğimiz sonuçlara benzer şekilde, Weinberg ve ark.¹⁹ lipid ile ön-tedavi uygulanan sıçanlarda asistoliye neden olan bupivakain dozunun %50 arttığını göstermişlerdir. Bu nedenle daha önceleri lokal anestezi toksisitesinde, standart resüsitasyona yanıt alınamayan durumlarda lipid tedavisi önerilmesine karşın,^{16,51} elde edilen yeni veriler, lipid uygulaması için asistoliye kadar beklemenin anlamsız olduğunu ve toksisite bulguları

başladığında lipid uygulamasının “lokal anestezi toksik sendromu” gelişmesini engelleyebileceğini ileri sürmüşlerdir.⁶¹⁻⁶³

Toksositeye neden olan lipofilik ajanın, etki ettiği dokulardan ayrılarak, kanda oluşturulan yapay lipid fazına doğru uzaklaştığını öne süren mekanizma ‘*lipid sink*’ teorisi olarak adlandırılır.^{18,51} Bu mekanizmaya göre, lokal anestezi ajanın etki ettiği dokudan uzaklaştığını göz önüne aldığımızda, çalışmamızda olduğu gibi, erken kardiyak bulgularla lipid infüzyonu uygulanmasının, asistoliye kadar geçen süreyi uzattığını ve daha çok levobupivakain kullanılmasına neden olduğunu açıklayabiliriz.

Lipid uygulaması ve plazma lokal anestezi konsantrasyonları ile ilgili veriler çelişkilidir. Lokal anestezi moleküllerinin dokudan uzaklaşıp, lipemik plazma kompartmanına geçmesinin, plazma lokal anestezi konsantrasyonunu artırması beklenir.⁶³ Fakat, deneysel çalışmalarda lipofilik lokal anestezi moleküllerin bu lipid faz içine çekilmesiyle, efektif plazma konsantrasyonlarının düştüğü ileri sürülmektedir.^{19,31} Litz ve ark.⁶¹ da bir olgu sunumunda lipid uygulaması ile serum lokal anestezi düzeylerinin yükselmediğini, aksine hızla düştüğünü bildirmişlerdir. Bu düşük plazma bupivakain seviyeleri, sadece lokal anestezi ajanın uç organdan plazmaya geçişi değil, metabolizma ve distribüsyonun artması veya lokal anestezi ajanın reseptörlerden ayrılarak doku içindeki lipidlere bağlanması ile açıklanabilir.⁶³

Stehr ve ark.⁵², 2007 yılında yayınladıkları araştırmalarında, izole sıçan kalbinde ‘*lipid sink*’ etkisi oluşturmayacak kadar düşük konsantrasyonlarda lipid emülsiyonlarının, lokal anestezi ile oluşan kardiyak depresyonu düzelttiğini göstermişlerdir. Bu nedenle, lipidin yararlı etkisi için ‘*lipid sink*’ teorisinin dışında bir metabolik etki olması gerektiğini savunmuşlardır. Araştırmacılar, Weinberg ve ark.’nın^{18,63} daha önce ileri sürdüğü “lipidin pozitif inotropik etkisi” olabileceği görüşünü de desteklemişlerdir. Stojiljkovic ve ark.⁵³ gönüllüler üzerinde yaptıkları çalışmalarında, *Intralipid*[®] infüzyonunun sistolik ve diastolik arter basınçları ile kalp atım hızını artırdığını bulmuşlardır. Lipid emülsiyonunun inotropik etkinliğini de araştırdığımız bu çalışmada, %20 lipid uygulanan deneklerde bolus enjeksiyonu sonrası kalp atım hızında değişiklik gözlenmedi. Ortalama arter basıncında sadece 2. dakikada istatistiksel olarak anlamlı yükselme saptandı. Çalışmamızda elde ettiğimiz bu sonuçlar, lipidin inotropik etkisinin olduğunu desteklememektedir. Bu nedenle lipidin kardiyak

arrestten korumasını ve KPR'a daha iyi yanıt alınmasını lipidin olası pozitif inotropik etkileriyle açıklayamadık.

Çalışmamızda resüsitasyon sonuçlarının değerlendirilmesi amaçlandığı için, ortalama arter basıncının düşmesi, miyokardiyal kontraktilite depresyonu olarak kabul edilmesine karşın, levobupivakain infüzyonu asistoliye kadar sürdürüldü. Asistoli geliştiğinde kardiyak kompresyonlar ve adrenalın enjeksiyonlarını içeren standart resüsitasyon uygulandı. Sıçanlarda lokal anestezi toksisitesine bağlı kardiyak arrest resüsitasyonunda, adrenalinin etkili olduğu gösterilmiştir.⁹ Ancak, adrenalinin ventriküler aritmi insidansını artırdığı^{49,50,62,75,76}, akciğer ödemi⁷², hipoksemi, laktat yüksekliği, solunumsal ve metabolik asidoz¹⁷, refrakter ventriküler fibrilasyona⁸ yol açtığını bildiren çalışmalar da vardır. İlave olarak bupivakain kardiyotoksitesinde siklik adenosin mono fosfat (c-AMP) üretiminin inhibisyonu, adrenalinin resüsitasyon sırasında kan basıncını artırıcı etkisini baskılayabilir.¹⁶ Bu nedenle bazı çalışmalarda vazopressin, resüsitasyonda adrenaline alternatif olarak sunulmaktadır.^{10,11}

Weinberg ve ark.'nın¹⁹ eksternal kardiyak kompresyonların yetersiz olduğu lokal anestezi kardiyotoksitesite modelinde lipid emülsiyonu ile resüsite edilen sıçanların hepsinde spontan kalp atımı sağlanmıştır. Yüksek dozda bupivakaine bağlı asistolide lipid emülsiyonu veya adrenalın kullanılarak yapılan resüsitasyonun karşılaştırılmasında, sadece lipid infüzyonu ile arteriyel oksijen basıncı ve santral venöz oksijen saturasyonunun daha yüksek olduğu bulunmuştur.¹⁷

Çalışmamızın sonuçları, lipid uygulamasının resüsitasyon başarısını artırdığını göstermektedir. İlk kardiyak bulgularla lipid emülsiyonu başlatılan sıçanlara daha fazla levobupivakain uygulanmasına rağmen, 4 tanesi resüsitasyon uygulamalarına yanıt verdi ve çalışma sonunda sakrifiye edildiler. Asistoli geliştiğinde lipid verilen sıçanlardan sadece bir tanesinin, başarılı resüsitasyon olarak tanımladığımız kriterlere uygun olduğu saptandı. Bu grupta yer alan diğer sıçanlarda resüsitasyon ile spontan kalp atımı sağlandı; fakat OAB değerleri uzun süre korunamadı.

Asistoliye kadar levobupivakain uyguladığımız sıçanlarda, standart resüsitasyonla spontan kalp atımı sağlanamadı. Anestezi altındaki köpeklerde, farklı lokal anestezik kardiyotoksisite modelinde çalışan Groban ve ark.⁸, OAB \leq 45mmHg'da lokal anestezik infüzyonunu durdurarak standart resüsitasyon uyguladıklarında, levobupivakain grubunda %40 oranında başarılı sonuç elde etmişlerdir. Çalışmacılar %30 denekte adrenalın tedavisi ile spontan kalp aktivitesinin sürdüğünü göstermişlerdir. Bizim uygulamamızdan farklı olarak, resüsitasyona daha erken başlanması ve adrenalın enjeksiyonlarına hipotansif dönem boyunca devam edilmesi resüsitasyon başarısını artırmış olabilir. Çalışmamızda, levobupivakain infüzyonunun, asistoli gelişinceye kadar sürdürülmesi, daha fazla ilaç tüketilmesine neden olmuştur. Daha fazla ilaç tüketilmesi, resüsitasyona asistoli gelişince başlanması ve kan basıncı <60 mmHg olan deneklerde adrenalın uygulamasının kesilmesi, sadece levobupivakain alan deneklerde resüsitasyona yanıt alınmamasını açıklayan nedenler olabilir.

Lokal anestezik kardiyotoksisitesinde resüsitasyon sonuçlarını değerlendiren Weinberg ve ark.'ın son çalışmalarında¹⁷ adrenalın uygulanan sıçanlarda elde ettikleri kısa süreli sistolik kan basıncı artışı, diğer kardiyak ve metabolik parametrelerle uyum göstermemiştir. Lipid ile resüsite edilen tüm sıçanlarda, sistolik kan basıncı tedricen artmış ve çalışma sonunda adrenalın grubundan daha yüksek seyretmiştir. Aynı çalışmada lipid uygulanan sıçanlarda spontan dolaşım döndüğünde bazal değerlerde olan QRS süreleri, adrenalın grubunda ancak kısa bir süre sonra normal değerlerine ulaşmıştır. Araştırmacıların resüsitasyon başarısının, çalışmamızdan daha yüksek olmasını açıklayabilecek; daha yüksek konsantrasyonda lipid kullanılması, bolus dozun daha yüksek olması, lipid emülsiyonunun bolus dozdan sonra infüzyon şeklinde sürdürülmesi, spontan dolaşımda hipotansiyon geliştiğinde adrenalın uygulamalarına devam edilmesi gibi birçok metodolojik fark mevcuttur.

Warren ve ark.⁷³ lipid infüzyonunun, sürekli lokal anestezik absorpsiyonu sağlayarak etkili olduğunu ve EKG bulgularının daha yavaş düzeldiğini göstermişlerdir. Çalışmamızda, infüzyon olarak uygulanan lokal anesteziğin uyarılabilir dokulardan reabsorpsiyonu amacıyla, Weinberg'in www.lipidrescue.org adresinde önerdiği gibi lipidin infüzyon şeklinde uygulanması, lipid emülsiyonunun plazmada yeterli doz ve konsantrasyonu koruyarak resüsitasyon başarılarımızı artırabilirdi.

Olgu sunumlarında, lokal anestezi toksisitesi sağaltımında lipid emülsiyonlarına yer verildiği görölmektedir.⁷⁴⁻⁷⁸ Litz ve ark.⁵⁰ aksiller pleksus bloğunda ropivakaine bağlı asistolide adrenalin ve kardiyak kompresyonlara ilave olarak, bolus ve infüzyon şeklinde intalipid uygulaması ile resüsitasyona yanıt almışlardır. Ludot⁶², Foxall⁷⁹ ve ark. EKG değişikliklerinde Intralipid[®] enjeksiyonu ile bulguların gerilediğini göstermişlerdir. Klinik olgu sunumlarına bakıldığında, kardiyotoksisitenin başlamasından lipid uygulamasına kadar geöen süre giderek kısalmaktadır.⁸⁰ Bu, Butterworth ve Groban⁸¹,ın rutin resüsitasyon uygulamalarından sonra lipid emülsiyonunun denenmesini savunan önerilerinden sonra, yeni bir yönelimdir.⁸⁰ McCutchen ve Gerancher⁸² de erken lipid uygulamasını savunan alışmacılardır. Yine de, Moore ve ark.⁶⁸ bupivakain kardiyotoksisitesinin nöbetler sırasında ortaya çıkan hipoksi ve solunumsal asidoz ile ilişkili olduğunu, bu nedenle lipid infüzyonunun diğer resüsitasyon çabaları sonuç vermediğinde uygulanması gerektiğini ileri sürmüşlerdir.

Bulgularımız, levobupivakaine bağlı kardiyotoksisitede ilk hemodinamik veya elektrokardiyografik değişiklik ya da kardiyak arrest geliştiğinde, intravenöz lipid uygulamasının resüsitasyon başarısını artırdığını desteklemektedir. Ayrıca erken uygulanan lipid emülsiyonunun, lipofilik lokal anesteziklere toleransı artırabileceği ve kardiyak kollapse koruyabileceğini telkin etmektedir. Ancak, standart resüsitasyon yanı sıra, uygulanacak lipid emülsiyonunun optimal doz ve konsantrasyonunun saptanması için daha ileri çalışmalara gereksinim vardır.

SONUC VE ÖNERİLER

Lokal anesteziklerin yüksek dozlarına bağlı kardiyak arrest sağaltımında standart resüsitasyon uygulamaları yanı sıra asidoz, hipoksi gibi SSS toksisite bulguları önlenmeli veya hızla tedavi edilmelidir. Kardiyak arrest gelişmeden, lokal anestezi kardiyotoksisite bulguları ortaya çıktığında “erken” lipid uygulamasının arrestten koruyucu ve tedavi edici olabileceği akılda tutulmalıdır. Çalışmamızda, bu amaçla en sık kullanılan %20’lik lipid emülsiyonunun, levobupivakaine bağlı OAB düşüşünden, kardiyak arrest gelişmesine kadar geçen süreyi uzattığı, standart resüsitasyon sırasında yani “geç” uygulamanın resüsitasyon başarısını artırdığı saptandı.

Bulgularımız ve diğer araştırmacıların önerileri göz önüne alındığında, levobupivakaine bağlı kardiyotoksisite bulguları ortaya çıkması ile levobupivakain infüzyonunun kesilmesi, lipid emülsiyonunun bolus dozdan sonra infüzyon şeklinde uygulanması ve inotropik desteğin daha uzun sürdürülmesinin resüsitasyon başarısını artırabileceğini düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

1. Brown DL: Complications of Regional Anesthesia, Local Anesthetic Toxicity Second Edition. Edited by Finucane BT. New York, Springer 2007
2. Mather LE, Chang DH. Cardiotoxicity with modern local anaesthetics: is there a safer choice? *Drugs* 2001; 61: 333-42
3. Knudsen K, Beckman Suurkula M, Blomberg S et al. Central nervous and cardiovascular effects of i.v. infusions of ropivacaine, bupivacaine and placebo in volunteers. *Br J Anaesth* 1997; 78: 507-14
4. Stewart J, Kellett N, Castro D. The central nervous system and cardiovascular effects of levobupivacaine and ropivacaine in healthy volunteers. *Anesth Analg* 2003; 97: 412-16
5. Hogan Q. Local anesthetic toxicity: an update. *Reg Anesth* 1996; 21: 43-50
6. Cox B, Durieux ME, Marcus MA. Toxicity of local anaesthetics. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2003; 17: 111-36
7. Chen MH, Liu TW, Xie L et al. A simpler cardiac arrest model in rats. *Am J Emerg Med* 2007; 25: 623-30
8. Groban L, Deal DD, Vernon JC, James RL et al. Cardiac resuscitation after incremental overdosage with lidocaine, bupivacaine, levobupivacaine, and ropivacaine in anesthetized dogs. *Anesth Analg* 2001; 92: 37-43
9. Heavner JE, Pitkanen MT, Shi B et al. Resuscitation from bupivacaine-induced asystole in rats: comparison of different cardioactive drugs. *Anesth Analg* 1995; 80: 1134-39
10. Mayr VD, Mitterschiffthaler L, Neurauter A et al. A comparison of the combination of epinephrine and vasopressin with lipid emulsion in a porcine model of asphyxial cardiac arrest after intravenous injection of bupivacaine. *Anesth Analg* 2008; 106: 1566-71
11. Mayr VD, Raedler C, Wenzel V et al. 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
12. Ohmura S, Kawada M, Ohta T et al. Systemic toxicity and resuscitation in bupivacaine-, levobupivacaine-, or ropivacaine-infused rats. *Anesth Analg* 2001; 93: 743-48
13. Cho HS, Lee JJ, Chung IS et al. Insulin reverses bupivacaine-induced cardiac depression in dogs. *Anesth Analg* 2000; 91: 1096-102

14. 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
15. Gulec S, Aydin Y, Uzuner K et al. Effects of clonidine pre-treatment on bupivacaine and ropivacaine cardiotoxicity in rats. *Eur J Anaesthesiol* 2004; 21: 205-09
16. Weinberg G, Ripper R, Feinstein DL et al. Lipid emulsion infusion rescues dogs from bupivacaine-induced cardiac toxicity. *Reg Anesth Pain Med* 2003; 28: 198-202
17. Weinberg GL, Di Gregorio G, Ripper R et al. Resuscitation with lipid versus epinephrine in a rat model of bupivacaine overdose. *Anesthesiology* 2008; 108: 907-13
18. Weinberg GL, Ripper R, Murphy P et al. Lipid infusion accelerates removal of bupivacaine and recovery from bupivacaine toxicity in the isolated rat heart. *Reg Anesth Pain Med* 2006; 31: 296-303
19. Weinberg GL, VadeBoncouer T, Ramaraju GA et al. Pretreatment or resuscitation with a lipid infusion shifts the dose-response to bupivacaine-induced asystole in rats. *Anesthesiology* 1998; 88: 1071-75
20. Renehan EM, Enneking FK, Varshney M et al. Scavenging nanoparticles: an emerging treatment for local anesthetic toxicity. *Reg Anesth Pain Med* 2005; 30: 380-84
21. Varshney M, Morey TE, Shah DO et al. Pluronic microemulsions as nanoreservoirs for extraction of bupivacaine from normal saline. *J Am Chem Soc* 2004; 126: 5108-12
22. Heavner JE. Local anesthetics. *Curr Opin Anaesthesiol* 2007; 20: 336-42
23. Liu SS HP. *Clinical Anesthesia, Local Anesthetics* Edited by Barash PG CB, Stoelting RK Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2001, 449-69
24. Strichartz GR BC. *Miller's Anesthesia, Local Anesthetics*. Edited by RD M. Philadelphia, Elsevier Churchill Livingstone, 2005, 573.603
25. Corcoran W, Butterworth J, Weller RS et al. Local anesthetic-induced cardiac toxicity: a survey of contemporary practice strategies among academic anesthesiology departments. *Anesth Analg* 2006; 103: 1322-26
26. Sztark F, Nouette-Gaulain K, Malgat M et al. Absence of stereospecific effects of bupivacaine isomers on heart mitochondrial bioenergetics. *Anesthesiology* 2000; 93: 456-62
27. Gristwood RW, Greaves JL. Levobupivacaine: a new safer long acting local anaesthetic agent. *Expert Opin Investig Drugs* 1999; 8: 861-76
28. Reiz S, Nath S. Cardiotoxicity of local anaesthetic agents. *Br J Anaesth* 1986; 58: 736-46

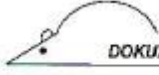
29. Chang DH, Ladd LA, Copeland S et al. Direct cardiac effects of intracoronary bupivacaine, levobupivacaine and ropivacaine in the sheep. *Br J Pharmacol* 2001; 132: 649-58
30. Huang YF, Pryor ME, Mather LE et al. Cardiovascular and central nervous system effects of intravenous levobupivacaine and bupivacaine in sheep. *Anesth Analg* 1998; 86: 797-804
31. Weinberg GL. Current concepts in resuscitation of patients with local anesthetic cardiac toxicity. *Reg Anesth Pain Med* 2002; 27: 568-75
32. 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
33. 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
34. Casati A, Putzu M. Bupivacaine, levobupivacaine and ropivacaine: are they clinically different? *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2005; 19: 247-68
35. Mulroy MF. Systemic toxicity and cardiotoxicity from local anesthetics: incidence and preventive measures. *Reg Anesth Pain Med* 2002; 27: 556-61
36. Weinberg GL, Palmer JW, VadeBoncouer TR et al. Bupivacaine inhibits acylcarnitine exchange in cardiac mitochondria. *Anesthesiology* 2000; 92: 523-28
37. Thomas JM, Schug SA. Recent advances in the pharmacokinetics of local anaesthetics. Long-acting amide enantiomers and continuous infusions. *Clin Pharmacokinet* 1999; 36: 67-83
38. Heavner JE. Cardiac toxicity of local anesthetics in the intact isolated heart model: a review. *Reg Anesth Pain Med* 2002; 27: 545-55
39. Albright GA. Cardiac arrest following regional anesthesia with etidocaine or bupivacaine. *Anesthesiology* 1979; 51: 285-87
40. Kopacz DJ, Allen HW, Thompson GE. A comparison of epidural levobupivacaine 0.75% with racemic bupivacaine for lower abdominal surgery. *Anesth Analg* 2000; 90: 642-48
41. Urbanek B, Kapral S. Levobupivacaine for regional anesthesia. A systematic review. *Anaesthesist* 2006; 55: 296-313
42. Vercauteren MP, Hans G, De Decker K et al. Levobupivacaine combined with sufentanil and epinephrine for intrathecal labor analgesia: a comparison with racemic bupivacaine. *Anesth Analg* 2001; 93: 996-1000

43. Foster RH, Markham A. Levobupivacaine: a review of its pharmacology and use as a local anaesthetic. *Drugs* 2000; 59: 551-79
44. Kanai Y, Tateyama S, Nakamura T et al. Effects of levobupivacaine, bupivacaine, and ropivacaine on tail-flick response and motor function in rats following epidural or intrathecal administration. *Reg Anesth Pain Med* 1999; 24: 444-52
45. Mazoit JX, Boico O, Samii K. Myocardial uptake of bupivacaine: II. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of bupivacaine enantiomers in the isolated perfused rabbit heart. *Anesth Analg* 1993; 77: 477-82
46. Vanhoutte F, Vereecke J, Verbeke N et al. Stereoselective effects of the enantiomers of bupivacaine on the electrophysiological properties of the guinea-pig papillary muscle. *Br J Pharmacol* 1991; 103: 1275-81
47. McClellan KJ, Spencer CM. Levobupivacaine. *Drugs* 1998; 56: 355-62
48. Weinberg GL, Laurito CE, Geldner P et al. Malignant ventricular dysrhythmias in a patient with isovaleric acidemia receiving general and local anesthesia for suction lipectomy. *J Clin Anesth* 1997; 9: 668-70
49. Rosenblatt MA, Abel M, Fischer GW et al. Successful use of a 20% lipid emulsion to resuscitate a patient after a presumed bupivacaine-related cardiac arrest. *Anesthesiology* 2006; 105: 217-18
50. Litz RJ, Popp M, Stehr SN et al. Successful resuscitation of a patient with ropivacaine-induced asystole after axillary plexus block using lipid infusion. *Anaesthesia* 2006; 61: 800-01
51. Weinberg G. Lipid rescue resuscitation from local anaesthetic cardiac toxicity. *Toxicol Rev* 2006; 25: 139-45
52. Stehr SN, Ziegeler JC, Pexa A et al. 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
53. Stojiljkovic MP, Zhang D, Lopes HF et al. Hemodynamic effects of lipids in humans. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2001; 280: 1674-79
54. Sirianni AJ, Osterhoudt KC, Calello DP et al. Use of lipid emulsion in the resuscitation of a patient with prolonged cardiovascular collapse after overdose of bupropion and lamotrigine. *Ann Emerg Med* 2008; 51: 412-15
55. Eledjam JJ, de La Coussaye JE, Brugada J et al. In vitro study on mechanisms of bupivacaine-induced depression of myocardial contractility. *Anesth Analg* 1989; 69: 732-35

56. Heavner JE, Shi B, Pitkanen M. Nitric oxide synthesis inhibition enhances bupivacaine cardiotoxicity. *Reg Anesth* 1996; 21: 243-48
57. MP System Software and Hardware Guide. BIOPAC Systems Inc. C, ABD. ([http: www.biopac.com](http://www.biopac.com))
58. Rosen MA, Thigpen JW, Shnider SM et al. Bupivacaine-induced cardiotoxicity in hypoxic and acidotic sheep. *Anesth Analg* 1985; 64: 1089-96
59. Kalkan S, Aygoren O, Akgun A et al. Do adenosine receptors play a role in amitriptyline-induced cardiovascular toxicity in rats? *J Toxicol Clin Toxicol* 2004; 42: 945-54
60. Royse CF, Royse AG. The myocardial and vascular effects of bupivacaine, levobupivacaine, and ropivacaine using pressure volume loops. *Anesth Analg* 2005; 101: 679-87
61. Litz RJ, Roessel T, Heller AR et al. Reversal of central nervous system and cardiac toxicity after local anesthetic intoxication by lipid emulsion injection. *Anesth Analg* 2008; 106: 1575-77
62. Ludot H, Tharin JY, Belouadah M et al. Successful resuscitation after ropivacaine and lidocaine-induced ventricular arrhythmia following posterior lumbar plexus block in a child. *Anesth Analg* 2008; 106: 1572-74
63. Weinberg GL. Lipid infusion therapy: translation to clinical practice. *Anesth Analg* 2008; 106: 1340-42
64. Yamamoto K, Nomura T, Shibata K et al. Failed axillary brachial plexus block techniques result in high plasma concentrations of mepivacaine. *Reg Anesth* 1997; 22: 557-61
65. Groban L, Deal DD, Vernon JC et al. Ventricular arrhythmias with or without programmed electrical stimulation after incremental overdosage with lidocaine, bupivacaine, levobupivacaine, and ropivacaine. *Anesth Analg* 2000; 91: 1103-11
66. Feldman HS, Arthur GR, Pitkanen M et al. Treatment of acute systemic toxicity after the rapid intravenous injection of ropivacaine and bupivacaine in the conscious dog. *Anesth Analg* 1991; 73: 373-84
67. Kotelko DM, Shnider SM, Dailey PA et al. Bupivacaine-induced cardiac arrhythmias in sheep. *Anesthesiology* 1984; 60: 10-8
68. Moore DC. Lipid rescue from bupivacaine cardiac arrest: a result of failure to ventilate and maintain cardiac perfusion? *Anesthesiology* 2007; 106: 636-38
69. Groban L, Deal DD, Vernon JC et al. Does local anesthetic stereoselectivity or structure predict myocardial depression in anesthetized canines? *Reg Anesth Pain Med* 2002; 27: 460-68

70. Morrison SG, Dominguez JJ, Frascarolo P et al. A comparison of the electrocardiographic cardiotoxic effects of racemic bupivacaine, levobupivacaine, and ropivacaine in anesthetized swine. *Anesth Analg* 2000; 90: 1308-14
71. Edelman LB, Ripper R, Kelly K et al. Metabolic context affects hemodynamic response to bupivacaine in the isolated rat heart. *Chem Biol Interact* 2008; 172: 48-53
72. Reinikainen M, Hedman A, Pelkonen O et al. Cardiac arrest after interscalene brachial plexus block with ropivacaine and lidocaine. *Acta Anaesthesiol Scand* 2003; 47: 904-06
73. Warren JA, Thoma RB, Georgescu A et al. Intravenous lipid infusion in the successful resuscitation of local anesthetic-induced cardiovascular collapse after supraclavicular brachial plexus block. *Anesth Analg* 2008; 106: 1578-80
74. Chazalon P, Tourtier JP, Villevielle T et al. Ropivacaine-induced cardiac arrest after peripheral nerve block: successful resuscitation. *Anesthesiology* 2003; 99: 1449-51
75. Favier JC, Da Conceicao M, Fassassi M et al. Successful resuscitation of serious bupivacaine intoxication in a patient with pre-existing heart failure. *Can J Anaesth* 2003; 50: 62-66
76. Levsky ME, Miller MA. Cardiovascular collapse from low dose bupivacaine. *Can J Clin Pharmacol* 2005; 12: 240-45
77. Ruetsch YA, Fattinger KE, Borgeat A. Ropivacaine-induced convulsions and severe cardiac dysrhythmia after sciatic block. *Anesthesiology* 1999; 90: 1784-86
78. Salomaki TE, Laurila PA, Ville J. Successful resuscitation after cardiovascular collapse following accidental intravenous infusion of levobupivacaine during general anesthesia. *Anesthesiology* 2005; 103: 1095-96
79. Foxall G, McCahon R, Lamb J et al. Levobupivacaine-induced seizures and cardiovascular collapse treated with Intralipid. *Anaesthesia* 2007; 62: 516-18
80. Rowlingson JC. Lipid rescue: a step forward in patient safety? Likely so! *Anesth Analg* 2008; 106: 1333-36
81. Groban L, Butterworth J. Lipid reversal of bupivacaine toxicity: has the silver bullet been identified? *Reg Anesth Pain Med* 2003; 28: 167-69
82. McCutchen T, Gerancher JC. Early intralipid therapy may have prevented bupivacaine-associated cardiac arrest. *Reg Anesth Pain Med* 2008; 33: 178-80

EK 1



DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ DENey HAYVANI ARASTIRMALARI ETİK KURULU

35340, Inciraltı, İzmir-232 412254
<http://deu.edu.tr/tip/fakültes/etik/deneyetik/>

Sayı : 55
Tarih : 28/04/2008
Toplantı No : 06/09/2008
Toplantı Tarihi : 25/04/2008

DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA,

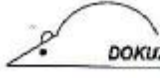
44/2008 Protokol No'lu; Anesteziyoloji Anabilim Dalı Araştırma Görevlilerinden Dr.Ayşegül Aykaç İBİŞOĞLU'nun sorumlusu olduğu, "Ratlarda lipid tedavisinin levobupivakain kardotoksitesine olan etkileri" isimli projede; deney sonuçlarını değerlendirmede kan gazı, kan laktat düzeyi, santral venöz O₂ saturasyonu gibi parametrelerin de değerlendirilmesi önerilir

Projenin uygulanmasında etik açıdan sakınca yoktur.

Bilgilerinizi ve gereğini arz ederim.

Prof. Dr. Mustafa OLGUNER
Deney Hayvanı Araştırmaları
Etik Kurulu Başkanı

EK 2



DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ DENEY HAYVANI ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU

35340, İnciraltı, İzmir-232 412254
<http://deu.edu.tr/tip/fakultesi/etik/deneyetik/>

Sayı : 60
Tarih : 09/05/2008
Toplantı No : 04/10/2008
Toplantı Tarihi : 09/05/2008

DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA,

44/2008 Protokol No'lu; Anesteziyoloji Anabilim Dalı Araştırma Görevlilerinden Dr.Aysegül Aykaç İBİŞOĞLU'nun sorumlusu olduğu, "Ratlarda lipid tedavisinin levobupivakain kardotoksisitesine olan etkileri" isimli projede araştırmacıların hayvan tür değişikliği talebi uygun bulunmuştur.

Bilgilerinizi ve gereğini arz ederim.

Prof. Dr. Mustafa OLGUNER
Deney Hayvanı Araştırmaları
Etik Kurulu Başkanı