

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

**SIÇANLARDA BUPİVAKAİN  
KARDİYOTOKSİSİTESİNDE LEVOSİMENDAN  
VE DOBUTAMİNİN ERKEN DÖNEM  
HEMODİNAMİK ETKİLERİNİN İNCELENMESİ**

**DR. ÜLKÜ KANDEMİR**

**UZMANLIK TEZİ**

**İZMİR-2011**

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

**SIÇANLARDA BUPİVAKAİN  
KARDİYOTOKSİSİTESİNDE LEVOSİMENDAN  
VE DOBUTAMİNİN ERKEN DÖNEM  
HEMODİNAMİK ETKİLERİNİN İNCELENMESİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**DR. ÜLKÜ KANDEMİR**

**Tez Proje Danışmanı:**

**Doç. Dr. Fikret Maltepe**

## TEŐEKKÜR

i

DEUTF Anesteziyoloji ve Reanimasyon AD'da geçirdiğim asistanlık dönemim boyunca, bilgi birikimi ve deneyimleriyle bana yol gösteren ve eğitimimde emei geçen değerli hocalarım, Prof. Dr. Zahide Elar, Prof. Dr. Atalay Arkan, Prof. Dr. Ali Gnerli, Prof. Dr. Erol Gkel, Prof. Dr. Semih Kkgl, Prof. Dr. Bahar Kuvaki Balkan, Prof. Dr. Necati Gökmen, Prof. Dr. Sermin ztekin, Prof. Dr. Deniz zzeybek, değerli ğretim üyelerime,

Uzmanlık tezimin her aŐamasında desteğini esirgemeyen, engin sabrını ve emei her zaman saygıyla anımsayacağım danıŐman hocam Doç. Dr. Fikret Maltepe'ye ve bu dönemde gösterdikleri hoŐgörü nedeniyle değerli ailesine,

Sevgisini ve desteğini hiçbir zaman esirgemeyen sevgili aileme,

Sevgili eŐim Hasan Kandemir'e, varlıklarıyla hayatıma anlam katan oğlum Civan'a, kızım Lorin'e ve bu zorlu süreçte hayatımı her anlamda kolaylaŐtıran sevgili zge'ye

Sonsuz sevgi ve saygılarımla...

Dr. Ülkü Kandemir

## İÇİNDEKİLER

### Sayfa

TABLO LİSTESİ.....	i
ŞEKİL LİSTESİ.....	ii
GRAFİK LİSTESİ.....	iii
KISALTMALAR.....	iv
ÖZET.....	v
SUMMARY.....	vi
GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
GENEL BİLGİLER.....	2
I. LOKAL ANESTEZİKLER.....	2
A. Lokal Anesteziklerin Etki Mekanizması.....	2
B. Lokal Anesteziklerle Oluşan Toksikite .....	3
C. Lokal Anestezik Toksikitesinde Tedavi.....	6
II. BUPİVAKAİN.....	7
III. LEVOSİMENDAN.....	7
IV. DOBUTAMİN.....	8.
V. DENEKLERİN ÖZELLİKLERİ.....	9
GEREÇ VE YÖNTEM.....	10
BULGULAR.....	14
TARTIŞMA.....	26
SONUÇ.....	33
KAYNAKLAR.....	34

## **TABLO LİSTESİ**

.... **Sayfa**

<b>Tablo 1:</b> Ratların temel biyolojik parametreleri.....	9
<b>Tablo 2:</b> Deneklerin bazal değerlerine ait veriler.....	16
<b>Tablo 3:</b> Grupların bazal arter kan gazına ait değerler.....	17
<b>Tablo 4:</b> Grupların kalp atım hızında %50 ve%75 azalma süreleri.....	18
<b>Tablo 5:</b> Grupların ortalama arter basıncında %50 ve %75 azalma süreleri.....	19
<b>Tablo 6:</b> Grupların ilk QRS değişim ve ilk aritmi oluşum süreleri.....	21
<b>Tablo 7:</b> Gruplarda asistoli oluşum süreleri.....	22
<b>Tablo 8.</b> Ortalama arter basıncı %50 azalma dönemine ait arter kan gazları analizi.....	23
<b>Tablo 9.</b> Ortalama arter basıncı %75 azalma dönemine ait arter kan gazları analizi.....	24
<b>Tablo 10.</b> Gruplararası bupivakain tüketimi.....	25

## **SEKİL LİSTESİ**

	<b><u>Sayfa</u></b>
<b>Şekil 1:</b> Lokal anesteziğe bağlı kardiyotoksisite ile ilgili mekanizmanın şeması.....	5
<b>Şekil 2:</b> Grup B’de uygulanan deney şeması.....	13
<b>Şekil 3:</b> Grup BL’de uygulanan deney şeması.....	13
<b>Şekil 4:</b> Grup BD’de uygulanan deney şeması.....	14
<b>Şekil 5:</b> Grup BLD’de uygulanan deney şeması.....	14

## **GRAFİK LİSTESİ**

	<b><u>Sayfa</u></b>
<b>Grafik 1:</b> Grupların kalp atım hızı %50 ve %75 azalma süreleri.....	18
<b>Grafik 2:</b> Grupların ortalama arter basıncında %50 ve %75 azalma süreleri.....	20
<b>Grafik 3:</b> Deneklerin ilk QRS değişim ve aritmi süreleri.....	21
<b>Grafik 4:</b> Gruplarda asistoli oluşum süreleri .....	22
<b>Grafik 5:</b> Gruplararası bupivakain tüketimi.....	25

## KISALTMALAR

<b>LA:</b>	Lokal Anestezik
<b>VF:</b>	Ventriküler Fibrilasyon
<b>CPR:</b>	Kardiyopulmoner Resusitasyon
<b>Ca<sup>+2</sup>:</b>	Kalsiyum
<b>cAMP:</b>	Siklik Adenozin Monofosfat
<b>Na<sup>+</sup>:</b>	Sodyum
<b>K<sup>+</sup>:</b>	Potasyum
<b>ATP:</b>	Adenozin Trifosfat
<b>A-V:</b>	Atriyoventriküler
<b>IV:</b>	İntravenöz
<b>KPR:</b>	Kardiyopulmoner Resusitasyon
<b>KPB:</b>	Kardiyopulmoner by-pass
<b>KAH:</b>	Kalp Atım Hızı
<b>SAB:</b>	Sistolik Arter Basıncı
<b>DAB:</b>	Diyastolik Arter Basıncı
<b>OAB:</b>	Ortalama Arter Basıncı
<b>AKG:</b>	Arteriyel Kan Gazı
<b>İP:</b>	İntraperitoneal
<b>NaCl:</b>	Sodyum Klorür
<b>LVS:</b>	Levosimendan



## ÖZET

### **Sıçanlarda bupivakain kardiyotoksitesinde levosimendan ve dobutaminin erken dönem hemodinamik etkilerinin incelenmesi**

Lokal anesteziklerin kazara intravasküler uygulanması ventriküler taşikardi, ventriküler fibrilasyon, tam kalp bloğu, asistoli ve hatta ölümlerle sonuçlanabilir. Literatürde bupivakainin yanlılıkla intravenöz uygulanması halinde kardiyopulmoner resüsitasyona dirençli kardiyak arrest olguları bildirilmiştir. Bu deneysel çalışmada; levosimendanın, bupivakain ile oluşturulan kardiyotoksitesi üzerine dobutaminle birlikte kullanıldığında tedaviye katkısı olup olmadığının araştırılması amaçlanmıştır.

Çalışmamızda 28 adet *Wistar Albino* türü rat (250-300 gr) kullanıldı. Ratlara intraperitoneal üreteran ile genel anestezi yapıldı. Ratlar mekanik ventilatörle solutuldu ve invaziv arter kanülasyonu ile hemodinamik parametrelerin ölçümleri yapıldı. Ratlara 3 mg/kg/dk bupivakain iv infüzyonu başlandı ve kardiyotoksik etki gözlemlendiğinde dört gruba ayrıldı. B grubu (kontrol Grubu n:7); bupivakain 3 mg/kg/dk iv infüzyonu dışında herhangi bir ilaç uygulanmadı. BL grubuna (n:7); 12 mcg/kg/dk bolus levosimendan 10 dakika verildikten sonra 0.3 mcg/kg/dk infüzyonu, BD grubuna (n:7); 3 mcg/kg/dk dobutamin infüzyonu, BLD grubuna (n:7); 12 mcg/kg/dk bolus 0.3 mcg/kg/dk idame dozda levosimendanla birlikte 3 mcg/kg/dk dozunda dobutamin infüzyonu uygulandı. Tüm gruplarda bupivakain infüzyonuna asistoli gelişinceye kadar devam edildi. Çalışma 120 dakika ile sınırlandırıldı. Elde edilen bulgular istatistiksel değerlendirmeye alındı.

Kontrol grubu olan Grup B ile Grup BL, Grup BD ve Grup BLD arasında ilk QRS değişim süresi, ilk aritmi süresi, ortalama arter basıncında %50 azalma dönemine ait arter gazları analizindeki pH, pO<sub>2</sub>, pCO<sub>2</sub> düzeyleri, ortalama arter basıncında %75 azalma dönemine ait arter kan gazları analizindeki pH, pCO<sub>2</sub> düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ( $p>0.05$ ). Ortalama arter basıncında %50 ve %75 azalma süreleri Grup BLD'de en uzun saptanmakla birlikte gruplararası ikili karşılaştırmada Grup B ile Grup BL, Grup BD ve Grup BLD arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ( $p<0.05$ ). Kalp atım hızında %50 ve %75 azalma süreleri Grup BLD'de en uzun saptandı. Grup B ile Grup BL, Grup BD ve Grup BLD karşılaştırıldığında ise aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p<0.05$ ). Levosimendanla dobutaminin eşzamanlı kullanıldığı Grup BLD'de üç ratta çalışma boyunca asistoli gözlenmedi.

Sonuç olarak; bu deneysel araştırmada bupivakainin indüklediği miyokardiyal depresyon tedavisinde, dobutamin kullanımı levosimendan kullanımına göre daha etkili bulunmuş, levosimendanla dobutaminin eşzamanlı kullanılmasının tek başlarına kullanılmalarından daha üstün bir kardiyoprotektif etki gösterdiklerine dair kanıtlar elde edilmiştir.

*Anahtar kelimeler: bupivakain, kardiyotoksisite, levosimendan, dobutamin, rat*

## **SUMMARY**

### **Evaluation of early stage hemodynamic effect of levosimendan and dobutamine in rats with bupivacaine cardiotoxicity**

Accidental intravascular injection of local anesthetics may cause ventricular tachycardia, ventricular fibrillation, complete heart block, asystole and even death. Case reports of cardiac arrest resistant to cardiopulmonary resuscitation after accidental intravascular injection of local anesthetics has been reported the additive effect of levosimendan combined with dobutamine in a bupivacaine cardiotoxicity model.

In the present study 28 *Wistar Albino* rats (250-300 gr) were used. Anesthesia was performed with intraperitoneal urethane. Rats were ventilated with mechanical ventilator and arter canulations were performed for hemodynamic monitorization. Intravenous 3 mg/kg/min bupivacaine infusion was started and when the symptoms of cardiotoxicity was observed the rats were divided into 4 groups. Grup B (Control group n:7): only 3 mg/kg/min intravenous bupivacaine infusion; Grup BL (n:7): after 12 mcg/kg/min intravenous levosimendan in 10 minutes 0.3 mcg/kg/min intravenous levosimendan infusion; Grup BD (n:7): dobutamine 3 mcg/kg/min infusion; Grup BLD (n:7): levosimendan 0.3 mcg/kg/min intravenous infusion after 12 mcg/kg/min intravenous bolus combined with 3 mcg/kg/min dobutamine infusion were administered. Bupivacaine infusion continued until asystole occurred. The duration of the study was limited to 120 minutes.

There were no statistically significant difference between Group B and other study groups when first QRS change time, first arrhythmia time, arterial pH, pO<sub>2</sub>, pCO<sub>2</sub> levels during the period of %50 decrease in mean arterial pressure and arterial pH, and pCO<sub>2</sub> levels during the period of %75 decrease in mean arterial pressure were assessed ( $p>0.05$ ). Time to %50 and %75 decrease in mean arterial pressure was longer in Group BLD than the other groups; and there was statistically significant difference between Group B and Group BL, Group BD and Group BLD ( $p>0.05$ ). Also time to %50 and %75 increase in heart rate was longer in Group BLD was compared with Group BL, Group BD and Group BLD ( $p<0.05$ ). In Group BLD which levosimendan was combined with dobutamine asystole has not been observed in three rats.

In conclusion this study showed that for bupivacaine induced myocardial depression treatment dobutamine was more effective than levosimendan nonetheless their combination has been better cardioprotective effects than these drugs solitary use.

*Key words: bupivacaine, cardiotoxicity, levosimendan, dobutamine, rat*

## 1.GİRİŞ VE AMAÇ

Günümüzde bir çok cerrahi işlem lokal anestezi altında yapılmaktadır. Lokal anesteziklerin yanlılıkla intravasküler (İV) yolla uygulanması halinde ventriküler taşikardi, ventriküler fibrilasyon (VF), tam kalp bloğu, asistoli ve hatta ölüm gelişebilmektedir (1,2). Amid yapılı bir lokal anestezi olan bupivakain, yüksek potansi, yoğun duyuşal ve motor blokajı yanı sıra, uzun etki süresi nedeniyle ideal lokal anestezi tanımına en çok uyan ilaçtır. Klinisyenler tarafından sıklıkla tercih edilmektedir. Bupivakain aynı zamanda kardiyotoksik etkisi en fazla olan lokal anesteziklerden birisidir (3). Literatürde bupivakainin yanlılıkla İV uygulanması halinde kardiyopulmoner resüsitasyon (KPR)'a dirençli kardiyak arrest olguları bildirilmiştir (4).

Bupivakain hem hızlı sodyum ( $\text{Na}^+$ ) bağımlı kanalları hem de yavaş kalsiyum ( $\text{Ca}^{+2}$ ) bağımlı kanalları inhibe etmektedir (5). Bupivakainin sahip olduğu bu özellik, VF oluştuğunda KPR'a yanıtı zorlaştırmaktadır (6). Bupivakain aynı zamanda sarkoplazmik retikulumdan  $\text{Ca}^{+2}$  serbestleşmesini de azaltır ve mitokondriyal enerji uyumunu ortadan kaldırarak kardiyak kontraktileti ileri derecede bozar. Sistemik ve mitokondriyal hipoperfüzyonun yanı sıra, gelişen doku asidozu da resüsitasyon başarısını iyice azaltır (7). Lokal anestezi kardiyotoksitesinde ilk kardiyak depresyon bulguları ile birlikte tedaviye başlamak çok önemlidir.

Literatürde lokal anestezi kardiyotoksitesinde kontraktil disfonksiyon ve aritmileri düzeltmek amacıyla semptomimetik ajanlar (8,9), glikoz-insulin-potasyum infüzyonları (10,11), klonidin ön-tedavisi (12) ve lipid emülsiyonları (13,14) denenmiştir. Ancak lokal anestezi kardiyotoksitesinin tedavisinde seçilecek ilaç konusunda bir fikir birliğı yoktur.

Levosimendan kardiyoprotektif etkilere sahip yeni bir pozitif inotropik ajandır. Güçlü beta-1, hafif alfa-1 ve beta-2 reseptör agonist etkiye sahiptir. Levosimendan klinikte kronik kalp yetersizliğı tedavisinde kullanılmaktadır (15,16,17). Metabolitlerinden bazıları kendisinden bile güçlüdür. Bu nedenle klinik etkileri geç dönemde daha belirgindir. Diğeri bazı inotroplarla birlikte ya da tek başına kalp yetersizliğinin tedavisinde kullanılabilir.

Bu deneysel çalışmada, anestezi altındaki ratlarda bupivakainle oluşturulan akut kardiyotoksitede modelinde, levosimendanın dobutamin ile eş zamanlı olarak kullanılmasının tedaviye katkısı olup olmadığı araştırılması amaçlanmıştır.

## **GENEL BİLGİLER**

### **I. LOKAL ANESTEZİKLER**

Lokal anestezipler, sinir liflerine uygun konsantrasyonlarda ulaştıklarında, bu liflerdeki impuls iletimini geri-dönüşlü olarak (duyusal, motor ve otonomik) bloke eden ilaçlardır. Sadece sinir liflerinde değil, eksitabl hücrelerin (çizgili kas, myokard, düz kas vb.) hemen hemen hepsinin depolarize edilebilme özelliğini ve depolarizasyon dalgalarının yayılmasını kısmen ya da tamamen engelleyebilir. Sinir sisteminin her yerinde ve her tip sinir lifi üzerinde etki yaparlar (18).

#### **A. Lokal Anesteziplerin Etki Mekanizmaları**

Sinir lifinin iki önemli fizyolojik özelliği, depolarize edilebilmesi ve oluşan bu depolarizasyonu belirli bir hızla kendi boyunca iletebilmesidir. Her iki olayda sinir lifi membranı ile ilgilidir. Elektriksel stimülasyon veya diğer bazı etkenler belirli bir şiddette iseler uygulandıkları noktada (sinir membranında) yayılan aksiyon potansiyeli meydana getirirler. Bu aksiyon potansiyelinin oluşması sinir membranının  $Na^+$  a karşı istirahat halinde düşük olan geçirgenliğinin aniden ve ileri derecede artmasına bağlıdır.  $Na^+$  yüksek konsantrasyonda olduğu hücre dışı ortamdan düşük konsantrasyonda bulunduğu hücre içine, konsantrasyon gradientine uyarak pasif bir şekilde girer. Uyarılan sinir lifinde  $Na^+$  a karşı permeabilite artması 1 milisaniyeden daha kısa bir süre devam eder ve geçer.  $Na^+$  a geçirgenliğin azalması membran potansiyelini istirahat potansiyeli düzeyine gerilemesine neden olur. Lokal anestezipler membranda  $Na^+$  a karşı permeabilite artışını önler ve böylece sinir membranını stabilize eder. Sinirlerdeki eksitabiliteyi ve impuls iletimini engellemelerinin ana nedeni budur. Lokal anestezipler yüksek konsantrasyonlarda ikincil bir etki olarak potasyum ( $K^+$ ) konduktansını da bloke edebilirler. Her tip sinir lifi lokal anesteziplerden etkilenir, lokal anestezipler sinir membranını stabilize ederek, depolarizasyonuna engel olurlar. Ancak bu etki ince liflerde kalın liflere; miyelinsiz liflerde miyelinli liflere oranla daha çabuk ve daha düşük konsantrasyonlarda görülür. Lokal anestezipler düşük yoğunlukta kullanıldığında C lifleri ile ince ve orta kalınlıktaki A- $\delta$  lifleri bloke olduğundan ağrı ve ısı duyusu kaybolmakta; dokunma, proprioseptif ve motor fonksiyon etkilenmemektedir (19,20).

## **B. Lokal Anesteziklerle Oluşan Toksikite**

Lokal anesteziklerin sistemik toksisite insidansı son 30 yılda %0.2'den %0.01'e olacak şekilde giderek azalma göstermiştir (7). Anestezik uygulamalardaki değişiklikler mortalite oranlarını kuşkuyla yer bırakmayacak biçimde azaltmış ancak toksisiteyi elimine etmekte başarısız olmuştur. Tüm lokal anesteziklerin ortak özelliği toksisite eğilimleridir. Yeterince yüksek dozda verilirse, lokal anestezikler beyin ve miyokard gibi uyarılabilir dokuları bloke edip konvüzyon, kardiyak arrest ve ölüme neden olabilirler. Böyle bir etkilenme, ilacın aşırı dozda uygulanması sonucu absorpsiyonla olabildiği gibi kaza sonucu damar içine enjeksiyonuna bağlı olarak da meydana gelebilir. Elektif vakalarda, uzmanlarca ve tüm prensiplere uyularak yapıldığı bildirilen bir araştırmada 1/500- 1/600 sıklığında kazara intravasküler enjeksiyon olduğu bildirilmiştir (21).

### ***a. Lokal Anesteziklerle Oluşan Santral Sinir Sistemi Toksikitesi***

Genel olarak santral sinir sistemi (SSS), lokal anestezik ajanların toksik etkilerine kardiyovasküler sistem (KVS)'den daha duyarlıdır (7,3,22). Lokal anestezikler direkt intravasküler enjeksiyon veya sistemik absorpsiyon ile kan-beyin bariyerini geçerek düşük dozlarda SSS depresyonuna neden olurlar (7,22,23). Limbik sistemin bir parçası olan amigdala, lokal anestezik toksisitesine bağlı nöbetlerin merkezidir (24).

### ***b. Lokal Anesteziklerle Oluşan Kardiyovasküler Sistem Toksikitesi***

Lokal anestezik ajanların KVS üzerindeki toksik etkileri, SSS toksisitesine kıyasla daha yüksek kan lokal anestezik seviyelerinde ortaya çıkar (7,22,23). 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 (2,22,23,25).

#### ***b.1) Direkt Kardiyak Etkileri***

Lokal anestezik ajanlarla gerçekleştirilen deneysel çalışmalar, en önemli iki kardiyak etkinin, aritmi ve kontraktıl disfonksiyon olduğunu göstermişlerdir (26,27,28).

Artan plazma konsantrasyonları ile görülen periferik vazodilatasyon, derin hipotansiyon, miyokardiyal iletim anormallikleri, sinüs bradikardisi, ventriküler aritmiler ve kontraktıl disfonksiyon sempatik aktivasyon bulgularının önüne geçer (24). Bu durum, bupivakain gibi potent lokal anesteziklerin toksisitesinde, sağaltımı zor veya imkansız

kardiyovasküler kollapsla sonuçlanabilir (26).

Uzun etkili, potent lokal anestezikler, doza bağlı olarak, kardiyak iletimin yavaşlamasına yol açarlar; bu etki, elektrokardiyogram (EKG)'da PR aralığının uzaması ve QRS kompleksinin genişlemesi şeklinde ortaya çıkar (6,29,30,31). Kardiyak iletimin yavaşlaması, diastolde Na<sup>+</sup> 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 (22,29,31).

### *b.2) Kardiyotoksisite İle İlişkili Mekanizmalar*

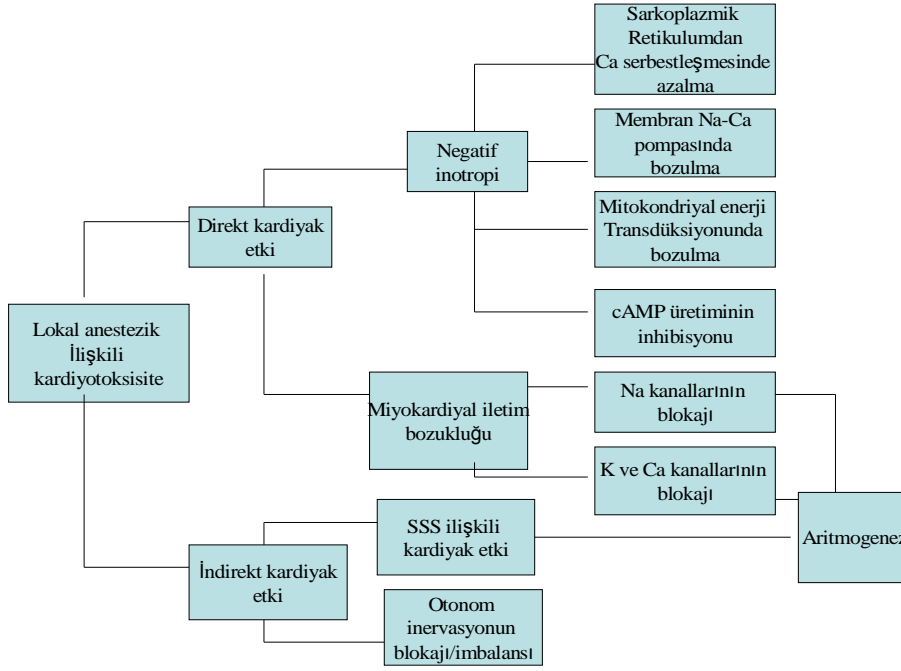
Lokal anestezikler hem lipofilik hem de hidrofilik özellikleri nedeniyle birçok hücre kompartmanında, farklı hücre membranları ve organelle ilişkiye girebilir (28). Lokal anesteziklerin miyokardiyal Na<sup>+</sup> kanallarını ve diğer voltaj kapılı kanalları bloke etmeleri, direkt kardiyak kollapsa neden olabilir. Mitokondriyal solunum zincirinin intrasellüler enzim kompleksleriyle ilişkiye girerek ve mitokondriyal membranın, protonlara geçirgenliğini arttırarak intrasellüler adenosin trifosfat (ATP) konsantrasyonlarını azaltırlar. İlacın konsantrasyon ve lipofilitesi ile orantılı olarak mitokondriyal iç membranda ATP sentazı da etkileyebilirler (28,32).

Lokal anesteziklerin siklik adenosin monofosfat (cAMP) üretimi üzerine olan inhibitör etkileri de kardiyak toksisiteye katkıda bulunur. Uzun etkili lokal anesteziklerin bir diğer etki mekanizması kalbin normal fonksiyonlarını yerine getirmesi için gerekli olan yağ yakıtlarının mitokondriyal transportunda önemli basamaklardan birini bozmalarıdır (28).

Lokal anesteziklerin etki süreleri 'yağlı' bir farmasötik formülasyon yapılması ya da molekülün lipofilitesinin artmasıyla uzatılabilir. Lipofilitesinin artması, nöral blokajın süresini uzatırken, doku toksisitesinin ve sistemik toksisite riskinin artmasına neden olur (3,22,23,33).

Kalpdeki Na<sup>+</sup> kanallarını bloke eden lokal anestezikler, düşük dozlarında antiaritmik özellik gösterirken, yüksek dozlarında kardiyotoksisiteye neden olurlar. Lokal anesteziklerin Ca<sup>+2</sup> ve K<sup>+</sup> kanalları üzerindeki etkisi kardiyotoksistide rol oynar. Ayrıca kandaki yüksek lokal anestezik seviyesi kalpte iletim süresini uzatır, negatif inotropik etki gösterir. Sarkoplazmik retikulumdan Ca<sup>+2</sup> serbestleşmesindeki azalma, miyokardiyal kontraktiletiyi baskılar. Santral sinir sisteminin etkilenmesi nedeniyle hiperkapni, hipoksi ve asidoz gelişmesi; lokal anesteziklerin negatif inotropik, negatif kronotropik ve aritmi yapıcı etkilerini arttırır (3,7,22,23).





**Şekil 1.** Lokal anesteziye bağlı kardiyotoksisite ile ilgili mekanizmaların şeması (3)

Lokal anesteziye toksisitesine ilişkin yapılan çalışmaların sonucu şu şekilde özetlenmiştir:

1. Lokal anesteziyelerin lipide çözünürlüğü arttıkça kardiyotoksisite riski artar;
2. S(-) bupivakain kardiyotoksisite oluşturma potansiyeli R(+) bupivakaine göre daha düşüktür;
3. Bupivakain kardiyak iletim üzerindeki etkileri, ventriküler aritmilerin oluşumunu tetikler;
4. Hiperkalemi lokal anesteziyelerin kardiyotoksisitesini artırır;
5.  $K^+$  kanal açıcılar ve beta-adrenerjik agonistler bupivakain kardiyotoksisitesinin tedavisinde faydalı olabilir;

6. Lokal anesteziğin kardiyotoksikite sıralaması en azdan en fazlaya doğru prilokain < lidokain < mepivakain < ropivakain < levobupivakain < bupivakain < etidokain < tetrakain şeklindedir (34).

### C. Lokal Anesteziğin Toksikitesinde Tedavi

Lokal anesteziğin toksikitesine yönelik tedavideki asıl amaç; miyokardiyal depresyon ve aritmileri düzeltmek, destek tedavi ile resüsitasyona yönelik başarı şansını arttırmaktır (28). Feldman ve ark.'nın (35) köpekler üzerinde yapmış oldukları bir çalışmada, yüksek doz bupivakaine bağlı olarak gelişen kardiyovasküler kollapsın tedavisinde adrenalin kullanımının tartışmalı olduğunu belirtmişlerdir. Yine aynı çalışmada direkt kardiyak etkileri daha az olan fenilefrin gibi vazopressör ilaçların lokal anesteziğin ilişkili hipotansiyon tedavisinde daha yararlı olabileceğini belirtmişlerdir. Kulier ve ark. (36) ise izoproterenolün elektrofizyolojik olarak düzelmeye sağladığını saptamışlardır. Lokal anesteziğin toksikitesine bağlı kardiyak depresyonda amiodaron ve vazopressin ile olumlu sonuçlar elde edildiği ifade edilmiştir (28). Profilaktik olarak uygulanan klonidin ise, bupivakaine bağlı gelişen sistemik toksikitede, aritmi eşiğini yükseltmekte, ancak hipotansiyondan korumamaktadır. Köpeklerde yapılan bir çalışmada, dobutamin ile birlikte uygulanan klonidin ile olumlu sonuçlar elde edildiği bildirilmiştir (37).

Çeşitli hayvan çalışmalarında propranolol ile yapılan ön tedavinin bupivakaine bağlı olarak gelişen kardiyotoksikiteyi azalttığı; glukoz, insülin ve potasyum infüzyonunun miyokardiyal depresyonu düzelttiği ifade edilmiştir (10,38).

Lokal anesteziğin ajanlarla oluşan kardiyotoksikite tedavisinde yeni bir yaklaşım olan IV lipid uygulamasının yararlı etkileri bildirilmektedir (14,39). Soltesz ve ark.'nın (40) yayınladığı bir olgu sunumunda, refrakter bupivakain kardiyotoksikitesinde *kardiyopulmoner by-pass* (KPB)'in başarılı resüsitasyon için uygun fakat invaziv bir seçenek olduğu vurgulanmaktadır.

Lokal anesteziğin toksikitesi tedavisinde beta adrenoreseptör antagonistleri, kalsiyum kanal blokerleri ve lidokain gibi lokal anesteziğin ajanların kullanımını kontrendike olarak kabul edilmekte, fosfodiesteraz inhibitörlerinden olan amrinon ve milrinon uygulamalarına yönelik çelişkili sonuçlar bildirilmektedir (28,41,42).

Lokal anesteziğe bağlı toksik reaksiyonlardan kaçınabilmek için gereken öneriler genel olarak; bölünmüş dozlarda injeksiyon, uygunsuz intravasküler injeksiyondan kaçınma, injeksiyon süresince vital bulguların izlenmesidir (28,43,44).

## II. BUPİVAKAİN

Bupivakain amid yapılı, uzun etkili bir lokal anesteziiktir. Kimyasal yapısı 1-N-butil-DL-piperidin-2-karboksilik asit-2,6 dimetilanilidin hidroklorür'dür. Toksik dozu 2,5-3 mg/kg olup; %0,125, %0,25, %0,5 ve %0,75'lik solüsyonları vardır (45). Karaciğerde glukronid konjugasyonu ile metabolize olur. Çok az miktarda böbrekten atılır (46,47).

Bupivakainin toksik doz konsantrasyonu 4-5 µg/mL dir. Total dozu 2-2,5 mg/kg'ı geçmemelidir. Maksimum önerilen doz erişkin hasta için 200 mg'dır; eğer adrenalın eklenirse 250 mg'ı geçmemelidir. Tekrarlanan dozlar ilk dozun yarısı veya ¼ ü kadar olmalıdır, fakat 24 saatte maksimum 400 mg'ı geçmemelidir (48,49,50).

Bupivakaine bağlı sistemik toksisitede, "fast in slow out"(7,23,51) kinetiği nedeniyle, kardiyopulmoner resüsitasyona yanıt alınması zordur (7,28). Oluşan toksisite özellikle asidoz ve hipoksi ile ağırlaşmaktadır. Bupivakainle oluşan kardiyotoksisite muhtemelen hem direkt, hem de indirekt kardiyak etkiler sonucunda ortaya çıkmaktadır. Direkt etkileriyle kardiyak debide azalma, hipotansiyon, kardiyak arreste yol açabilecek ventriküler taşikardi, bradikardi ve kalp bloğunu da içeren kardiyotoksisite oluşturur. Miyokardial Na<sup>+</sup> kanallarının blokajı da kardiyotoksisiteye neden olabilir. Yüksek dozda verildiğinde veya ven içine yanlışlıkla enjeksiyon yapıldığında; önce A-V (atriyoventriküler) ileti yavaşlar, EKG'de QRS kompleksinde genişleme, hipotansiyon, bradikardi gelişir. Sıklıkla ventriküler taşikardi, ventriküler fibrilasyon sonrası asistoli görülür (45,52,53)

## III. LEVOSİMENDAN

Levosimendan, piridazinon-dinitril derivesi, miyokardın kalsiyum duyarlılığını artıran ve vazodilatör etkiye sahip yeni bir inotropik ajandır (54).

Sürekli sabit dozda infüzyon yapıldığında kararlı duruma 4. saatte ulaşır; ancak, daha hızlı etki istendiğinde yükleme dozu infüzyonu ile plazma doruk konsantrasyonuna 12 dakikada ulaşılır. %95-98 oranında plazma proteinlerine bağlanır. Konjugasyon, ekskresyon yoluyla karaciğer ve böbreklerde elimine edilir. Yarı ömrü bir saattir. Levosimendanın yaklaşık %5'i önce aktif bir metabolit olan OR-1855'e, daha sonra da daha aktif olan OR-1896'ya asetile edilir. OR-1896'nın oluşumu yavaştır ve doruk konsantrasyona infüzyonun kesilmesinden 1-2 gün sonra ulaşılır; % 40'ı plazma proteinlerine bağlanır ve yarılanma ömrü

yaklaşık 80 saattir. Farmakolojik etkileri ilacın kesilmesinden sonra bir haftaya kadar sürer (55). Levosimendanın ventrikül doluşu ya da çıkış yolunu etkileyen belirgin mekanik obstrüksiyon, ciddi böbrek yetersizliği (kreatinin klirensi < 30 ml/dk), ileri derecede karaciğer yetersizliği, ciddi hipotansiyon (sistolik kan basıncı < 85 mm Hg) ve taşikardi (kalp hızı > 120/dk) ve “torsade de pointes“ öyküsü bulunan hastalarda kullanılmaması gerektiği bildirilmiştir (56). En sık görülen yan etkileri baş ağrısı, hipotansiyon, bulantı, sersemlik, taşikardi, miyokard iskemisi, atriyal fibrilasyon, ekstrasistol ve ventrikül taşikardisidir (57,58).

Levosimendan, hücre içi  $Ca^{+2}$  ve cAMP düzeylerini artırmaksızın, troponin C'ye bağlanarak kontraktıl proteinlerin  $Ca^{+2}$ 'a duyarlılığını yükselterek kardiyak performansı iyileştirir. Bu nedenle, cAMP bağımlı ajanların olumsuz etkilerini taşımadıkları ileri sürülmektedir. Levosimendan ayrıca fosfodiesterazı selektif olarak inhibe eder. Diğer  $Ca^{+2}$  duyarlılaştırıcıların fosfodiesteraz inhibisyonu terapötik dozlarda izlenirken, levosimendanın bu etkisi yalnızca terapötik düzeyin üzerindeki dozlarda gözlenmektedir. Pozitif inotropik etkisi  $Ca^{+2}$  konsantrasyonuna bağımlıdır. Sistolde troponin C'nin N-terminal ucuna bağlanıp,  $Ca^{+2}$ -troponin C bağlantısını stabilize eder. Buna karşın,  $Ca^{+2}$  konsantrasyonu ve sensitizasyonu diyastolde azaldığı için diyastolik relaksasyonun etkilenmediği ya da iyileştiği ileri sürülmüştür (54,56).

Sonuçta levosimendan proaritmojenik etki göstermeden ve enerji tüketimini artırmadan kontraktiliteyi artırmaktadır. Levosimendan, miyozit ve damar duvarlarındaki ATP bağımlı  $K^{+}$  kanallarını açarak, sistemik vasküler yatakta vazodilatasyona, miyokardiyal önyük ve ardyükte azalmaya neden olmaktadır. Koroner arterlerde vazodilatasyon yaparak miyokard kan akımını artırdığı, buna karşın miyokardın oksijen tüketimini artırmadığı bildirilmiştir (59).

#### **IV. DOBUTAMİN**

Dobutamin sentetik bir katekolamindir. Ağır sistolik kalp yetersizliğinin akut tedavisinde inotropik ilaç olarak tercih edilir. Dobutamin esas olarak beta-1 reseptör agonistidir (pozitif inotropik, pozitif kronotropik). Bunun yanısıra beta-2 ve minimal alfa-1 etkisi de vardır. Damar yatağındaki net etkisi hafif bir vazodilatasyondur. İsopterenol ve dopamine göre daha az taşikardi ve aritmi yapar. Miyokardiyal iskemi potensiyonu düşüktür. Bu nedenle iskemik kalp hastalarında kullanımı diğer katekolaminlere oranla daha güvenlidir. Dobutamin ortalama arter basıncını artırıp, preload ve sol kalp dolum basıncını azalttığından,

koroner kan akımını arttırır. Diğer katekolaminlerden daha az taşikardi yaptığından, miyokard oksijen tüketimini daha az arttırır.

Dobutamin doz bağımlı olarak kalp dolum basıncında düşme ile birlikte atım hacmi artışına neden olur. Atım hacmindeki artışa genellikle (baroreseptör aracılığı ile) sistemik direnç düşmesi eşlik eder. Bunun sonucunda arter basıncı değişmeden kalır. İlaç hem sağ hem de sol kalp yetersizliğinde etkilidir. Klinikte düşük kardiyak output tedavisi amacı ile 2-15 mcg/kg/dk dozlarda, infüzyon şeklinde kullanılır (60).

## V. DENEKLERİN ÖZELLİKLERİ

Modern tıbbın gelişiminde hayvan deneyleri önemli yer tutmaktadır. Günümüzde gelişmiş teknikler, bilgisayar teknolojisi ve simülatörler sayesinde bu tarz deneylere ihtiyaç olmadığı savunulsa da halen toksikolojik araştırmalarda deney hayvanlarının kullanılması adeta zorunlu bir yöntemdir. Ratlar en çok tercih edilen deneklerdir (61). Ratlara ait temel hemodinamik parametreler aşağıdaki tabloda sunulmuştur.

**Tablo 1.** Ratların temel biyolojik parametreleri (62)

Biyolojik Parametre	Normal değeri
Yaşam süresi (yıl)	2.5-3.5
Rektal vücut ısısı (°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)

## GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hayvan Deneyleri Etik Kurulu izni alındıktan sonra yapıldı. Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Multidisipliner Deneysel Hayvanı Laboratuvarı'ndan sağlanan, ağırlıkları 250-300 gram arasında değişen 28 adet erişkin erkek *Wistar-Albino* rat kullanıldı. Deneysel 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 barındırıldı ve standart rat gıdası (pellet yemi) ile beslendiler, deneklere sıvı kısıtlanması uygulanmadı. Deneysinden 12 saat önce aç bırakılan ratların sadece su içmelerine izin verildi.

Ratların anestezileri 1 gr/kg dozunda ürethan (Sigma Chemical Company, St. Louis, MO, ABD) intraperitoneal (İP) yolla verilerek sağlandı. Denekler, çalışma süresince operasyon masasında supin pozisyonda ekstremiteleri sabitlenmiş olarak tutuldu. Cerrahi olarak trakeostomi açıldı ve trakeaya 16 *Gauge* branül (Bıçakçılar, İstanbul/Türkiye) yerleştirildi. Ratlar spontan solunuma bırakıldı. İnvaziv arter basıncı takibi için sağ karotid artere 100 U/ml heparinize serum fizyolojik içeren 26 *Gauge* branül (Bıçakçılar, İstanbul/Türkiye) takıldı. Çalışma ilaçlarının uygulanması için iki ayrı kuyruk venine 20 *Gauge* branül (Bıçakçılar, İstanbul/Türkiye) takıldı.

Deneklere ven ve arter kanülasyonları sırasında oluşan kan kaybını karşılamak amacıyla İV bolus 0.5 ml %0.9 sodyum klorür (NaCl) uygulanmasının ardından 2 ml/sa İV %0.9 NaCl infüzyonuna (B.BRAUN secura) başlandı.

Deneklere 0.03 mg/kg IV vekuronyum (63) (Norcuron, Organon, Hollanda) verilerek, kontrollü ventilasyon cihazına bağlandı (Kent Scientific Pressure Controlled Ventilator 324 Norfolk Rd. CT 06759 USA). Solunum parametreleri %21 oksijen, 8ml/kg tidal volüm, 55 solunum/dk ve end-tidal CO<sub>2</sub> (Anesthetic Gas Monitor Type 1380 Brüel&Kjaer Denmark) yaklaşık 25-30 mmHg olacak şekilde standardize edildi.

Deneklerin vücut sıcaklıkları rektal termometre (May 9404-A Commat, İstanbul/Türkiye) ile ölçüldü. Çalışma boyunca eksternal ısıtıcı lamba kullanılarak sıçanların normotermik olması (37 °C) sağlandı.

İnvaziv arteriyel kan basıncı monitorizasyonu, arteriyel kanüle bağlanan bir basınç transdüseri (*Pressure Monitoring Set*, Bıçakçılar, İstanbul/Türkiye) kullanılarak gerçekleştirildi. EKG monitorizasyonu için sol el, sol ayak ve sağ ayağa iğne elektrodlar yerleştirilerek kalp atım hızı ve ritmi izlendi. EKG monitorizasyonu ve invaziv arter basıncına ait değerler *Biopac* mp35 poligraf sistemi aracılığıyla kaydedildi.

Stabilizasyon dönemi olan 15 dakikalık sürenin ardından kalp atım hızı (KAH), sistolik arter basıncı (SAB), diyastolik arter basıncı (DAB), ortalama arter basıncı (OAB), QRS kompleksinin genişliği ve arteriyel kan gazı (AKG) ile ölçümleri yapılarak deneklerin bazal değerleri elde edildi. Tüm deneklere stabilizasyon döneminin sonundan asistoliye kadar geçen zaman içerisinde saatte 5 ml'lik sıvı volümü uygulandı.

DEUTF Multidisipliner Deney Hayvanları Laboratuvarı'ndan sağlanan ratlar 4 gruba ayrıldı.

**Grup B (n=7):** Deneklere bupivakainin (Marcaine heavy %0,5'lik 4ml, Astra Zeneca, İstanbul, Türkiye) IV 3mg/kg/dk (12) dozunda infüzyonu başlandı. Kardiyotoksisite belirtileri geliştiğinde %0.9 NaCl infüzyonu başlandı ve asistoliye kadar her iki infüzyona devam edildi (Şekil 4).

**Grup BL (n=7):** Deneklere bupivakainin (Marcaine heavy %0,5'lik 4ml, Astra Zeneca, İstanbul, Türkiye) IV 3mg/kg/dk dozunda infüzyonu başlandı. Kardiyotoksisite belirtileri geliştiğinde; levosimendan (Simdax konsantre infüzyon ®, Abbott, 2,5mg/5 ml, flakon, ABD) 12 mcg/kg dozunda IV bolus (10 dakikada) verildi ve 0.3mcg/kg/dk (64) dozunda asistoli gelişinceye kadar infüzyonuna devam edildi (Şekil 5).

**Grup BD (N=7):** Deneklere bupivakainin (Marcaine heavy %0,5'lik 4ml, Astra Zeneca, İstanbul, Türkiye) IV 3 mg/kg/dk dozunda infüzyonu başlandı. Kardiyotoksisite belirtileri geliştiğinde; dobutamin 3 mcg/kg/dk (64) dozunda IV infüzyon başlandı ve asistoli gelişinceye kadar devam edildi (Şekil 6).

**Grup BLD (n=7):** Deneklere bupivakain (Marcaine heavy %0,5'lik 4ml, Astra Zeneca, İstanbul, Türkiye) 3mg/kg/dk dozunda IV infüzyon başlandı. Kardiyotoksisite belirtileri geliştiğinde levosimendan (Simdax konsantre infüzyon ®, Abbott, 2,5 mg/5 ml, flakon, ABD) 12 mcg/kg dozunda bolus (10 dakikada) verildi ve 0.3 mcg/kg/dk dozunda IV infüzyon başlandı. Eş zamanlı olarak dobutamin 3 mcg/kg/dk dozunda IV infüzyon başlandı. Her iki ilacın infüzyonuna asistoli gelişinceye kadar devam edildi (Şekil 7).

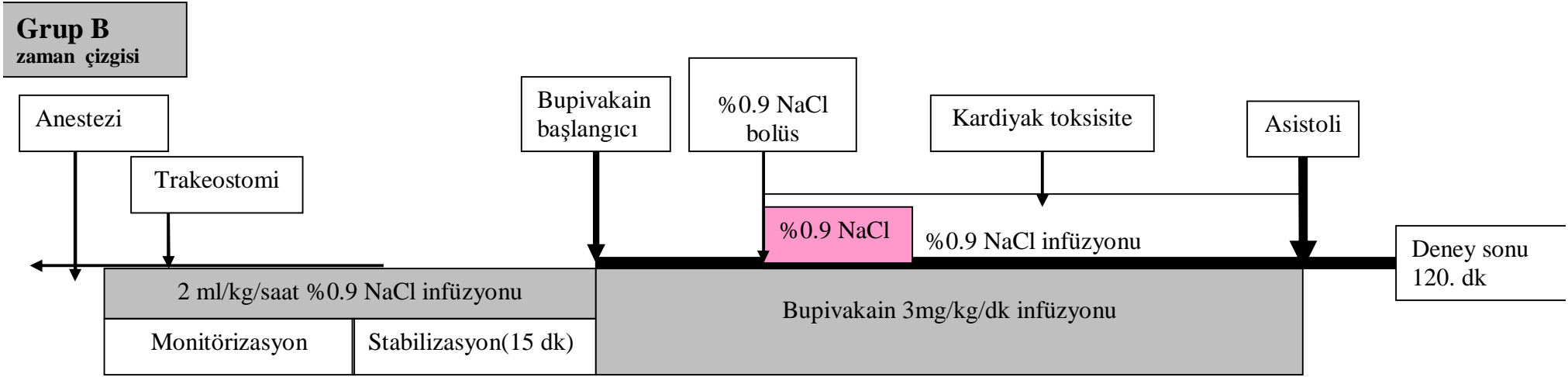
Çalışma boyunca elde edilen veriler kaydedilerek bazal değere göre KAH ve OAB'nda (%50, %75) değişim zamanları, ilk QRS değişikliği zamanı (QRS kompleksi genişliğinde %20'den fazla uzama olması), ilk aritmi (arter basınç trasesinde anormal sistole

eşlik eden aritmi ve/veya 2., 3. derecede AV blok gelişmesi) zamanı ve asistoli süreleri belirlenerek kaydedildi.

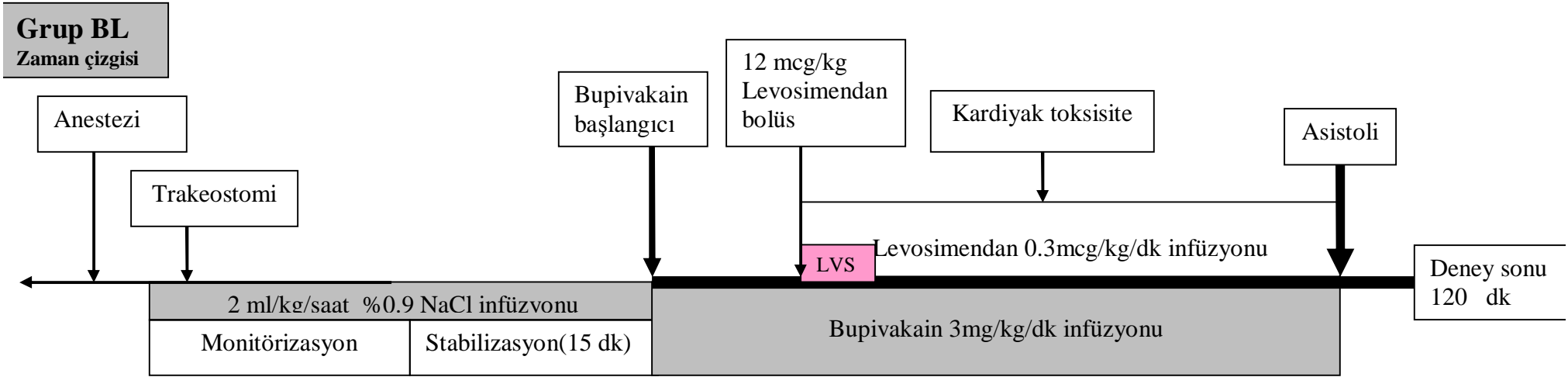
### **İstatiksel analiz**

Bu araştırmanın istatistiksel değerlendirmesinde SPSS programının 15. versiyonu (*Statistical Package of Social Sciences 15.0, Chicago, IL, USA*) kullanıldı. Elde edilen verilerin istatistiksel analizinde Kruskal-Wallis analizi, grupların ikili karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi kullanıldı.  $p < 0.05$  anlamlı olarak kabul edildi.

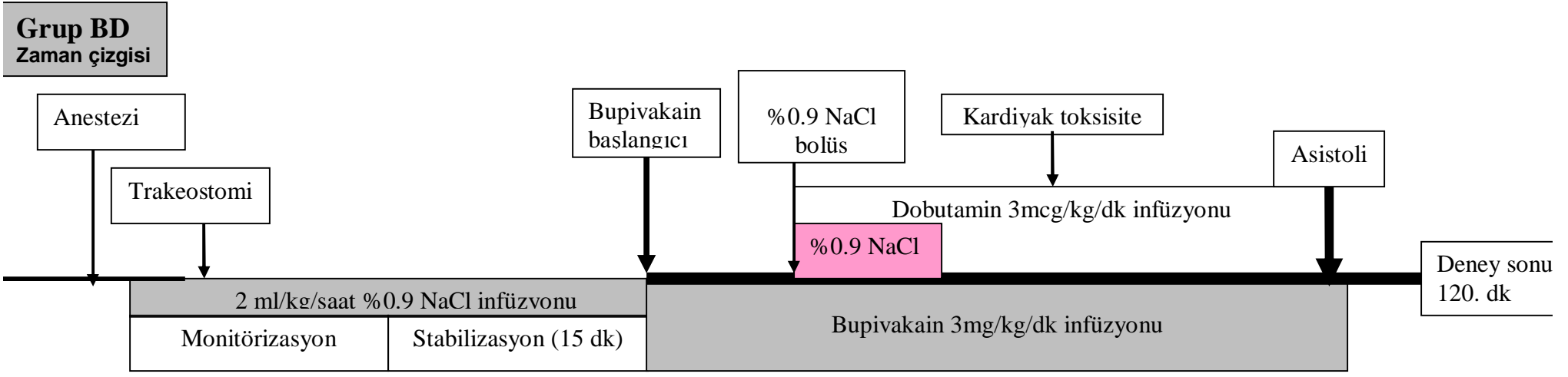




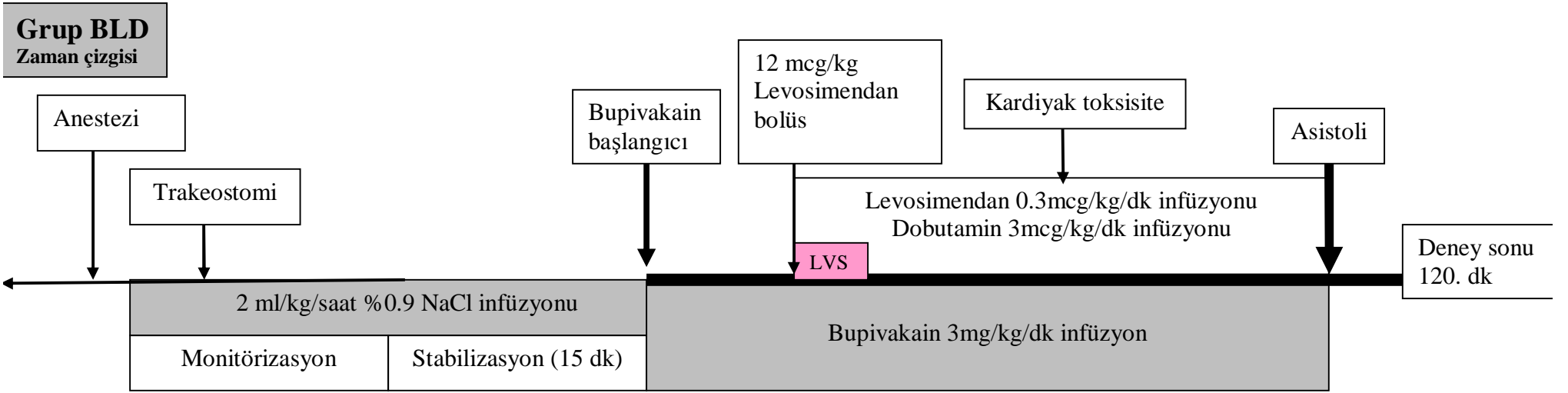
Şekil 4. Grup B’de oluşturulan deney şeması



Şekil 5. Grup BL’de oluşturulan deney şeması



Şekil 6. Grup BD’de oluşturulan deney şeması



Şekil 7. Grup BLD’de oluşturulan deney şeması

## **BULGULAR**

Anestezi altındaki ratlarda, bupivakain ile oluşturulan kardiyotoksikite modelinde levosimendan, dobutamin, levosimendan ve dobutaminin eşzamanlı verilmesiyle etkinliğinin değerlendirildiği bu çalışmada DEÜTF Multidisipliner Deneysel Hayvanları Laboratuvarından sağlanan 28 adet *Wistar Albino* türü rat kullanıldı. Ratlar randomize edilerek 4 gruba ayrıldı.

### **A. Bazal Değerler**

Grupları oluşturan deneklerin parametrik bazal değerlerinin karşılaştırılmasında aşağıdaki bulgular elde edildi.

Grupların vücut ağırlıkları, kalp atım hızı, sistolik arter basıncı, diyastolik arter basıncı, ortalama arter basıncı ve QRS sürelerinden oluşan kardiyak dinamiklerinin bazal değerleri karşılaştırıldığında istatistik bakımından aralarında anlamlı fark saptanmadı ( $p>0.05$ )(Tablo 2).

**Tablo 2.** Deneklerin Vücut Ağırlıkları, Kalp Atım Hızı, Sistolik Arter Basıncı, Diyastolik Arter Basıncı, Ortalama Arter Basıncı ve QRS Genişliğine Ait Veriler [ortanca(min-max)]

	Grup B	Grup BL	Grup BD	Grup BLD	<i>p</i>
Vücut ağırlıkları (gr)	286 (260-313)	219 (268-336)	292 (269-338)	295 (255-315)	0.965
KAH (atım/dk)	348 (238-427)	349 (309-400)	381 (230-456)	343 (233-481)	0.896
SAB (mmHg)	113 (105-129)	122 (105-131)	112 (94-150)	117 (96-134)	0.484
DAB (mmHg)	67 (52-86)	78 (54-86)	72 (48-100)	65 (45-87)	0.711
OAB (mmHg)	82 (70-100)	93 (71-101)	81 (63-116)	84 (67-97)	0.502
QRS Genişliği (sn)	0.023 (0.022-0.025)	0.022 (0.019-0.026)	0.022 (0.019-0.026)	0.023 (0.020-0.026)	0.082

KAH: Kalp atım hızı, SAB: sistolik arter basıncı, DAB: diyastolik arter basıncı, OAB: ortalama arter basıncı

Arteriyel kan gazı ile ölçülen solunumsal dinamiklerden pH, pCO<sub>2</sub>, pO<sub>2</sub> değerleri arasında istatistiksel olarak gruplar arasında anlamlı fark bulunmadı (Tablo 3).

**Tablo 3.** Grupların Bazal Arteriyel Kan Gazına Ait Değerler [ortanca(min-max)]

	Grup B	Grup BL	Grup BD	Grup BLD	<i>p</i>
Ph	7.33 (7.14-7.39)	7.31 (7.23-7.42)	7.36 (7.21-7.38)	7.34 (7.24-7.39)	0.855
pO <sub>2</sub> (mmHg)	182 (118-216)	148 (105-219)	153 (128-288)	149 (118-288)	0.926
pCO <sub>2</sub> (mmHg)	30 (21-39)	29 (28-38)	30 (26-38)	33 (24-42)	0.752

### **B. Araştırmadan Elde Edilen Değerler**

#### ***Kalp Atım Hızına Ait Bulgular(Tablo 4),(Grafik 1):***

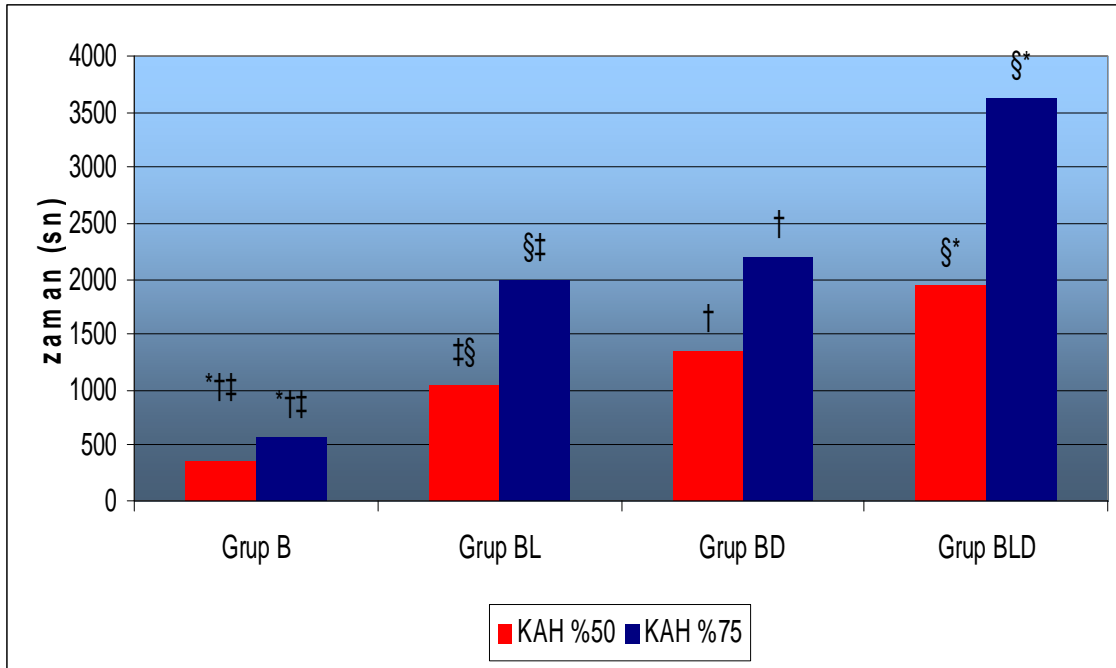
Kalp atım hızında %50 azalma süresi yönünden dört grup arasında saptanan fark istatistiksel açıdan anlamlı bulundu ( $p=0.001$ ). Bu farkın, serum fizyolojik yugulanan kontrol grubuna kıyasla hem dobutamin uygulanan Grup BD’de ( $p=0.003$ ), hem levosimendan uygulanan Grup BL’de ( $p=0.035$ ), hem de her iki ilacın birlikte uygulandığı Grup BLD’de ( $p=0.002$ ) saptanan istatistiksel farklılıktan kaynaklandığı belirlendi. Benzer şekilde Grup BL ile Grup BLD arasındaki fark da istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p=0.048$ ). Grup BD ile Grup BLD arasındaki fark ise istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

Kalp atım hızında %75 azalma süresi yönünden dört grup arasında saptanan fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p=0.001$ ). İkili karşılaştırmalar yapıldığında, Grup B ile Grup BL arasındaki fark ( $p=0.035$ ), Grup B ile Grup BD arasındaki fark ( $p=0.003$ ) ve Grup B ile Grup BLD arasındaki fark ( $p=0.002$ ) istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Grup BL ile Grup BD arasındaki fark ise istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Grup BL ile Grup BLD karşılaştırmasında ise aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p=0.048$ ). Grup BL ile Grup BD karşılaştırıldığında da aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

**Tablo 4.** Grupların Kalp Atım Hızında %50 ve %75 Azalma Süreleri [ortanca(min-max)]

	Grup B	Grup BL	Grup BD	Grup BLD	<i>p</i>
KAH %50	345 (214-583)	903 (301-1848)	984 (672-2814)	1705 (1039-3009)	0.001*
KAH %75	538 (353-961)	1198 (358-7014)	1542 (895-4092)	3152 (1747-6519)	0.001*

\* $p < 0.05$ , KAH: kalp atım hızı



**Grafik 1.** Grupların kalp atım hızında %50 ve %75 azalma süreleri (KAH Kalp atım hızı)

\* Grup B ile Grup BLD arasındaki fark ( $p=0.002$ )

† Grup B ile Grup BD arasındaki fark ( $p=0.002$ )

‡ Grup B ile Grup BL arasındaki fark ( $p=0.018$ )

§ Grup BL ile Grup BLD arasındaki fark ( $p=0.048$ )

**Ortalama Arter Basıncına Ait Bulgular (Tablo 5),(Grafik 2):**

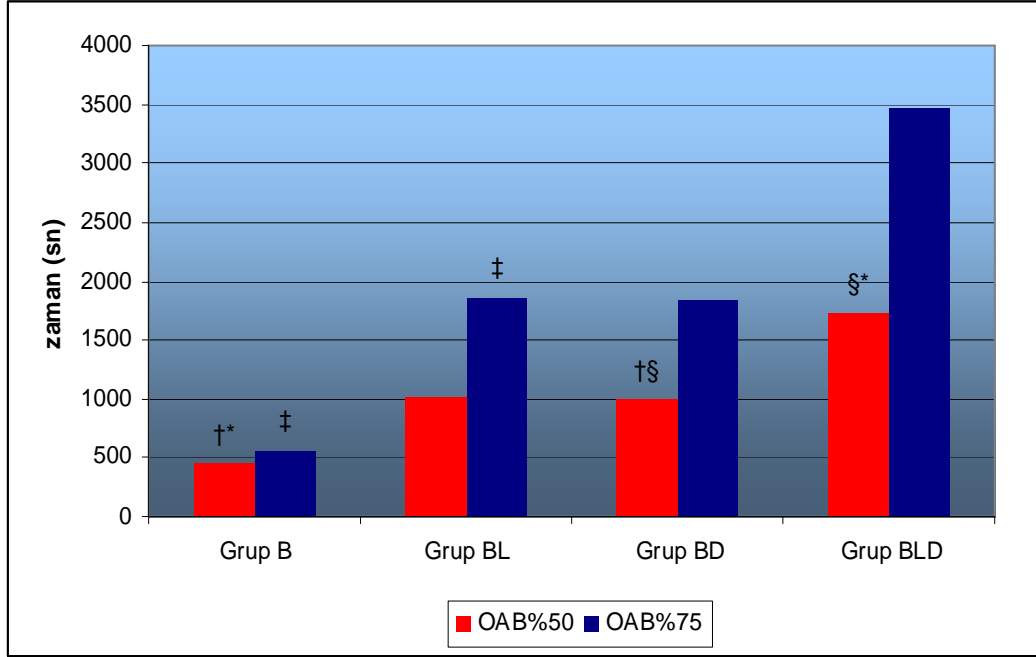
Ortalama arter basıncında %50 azalma süresi yönünden dört grup arasında saptanan fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p=0.006$ ). Bu farkın kontrol grubu olan Grup B ile dobutamin uygulanan grup olan Grup BD ( $p=0.035$ ) ile levosimendanla dobutaminin birlikte kullanıldığı Grup BLD ( $p=0.002$ )’den kaynaklandığı saptandı. Grup BL ile Grup B, Grup BD ve Grup BLD arasındaki fark ise istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

Ortalama arter basıncında %75 azalma süresi karşılaştırıldığında gruplararası fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p=0.003$ ). Kontrol grubu olan Grup B ile dobutamin kullanılan Grup BD ( $p=0.006$ ), levosimendan kullanılan Grup BL ( $p=0.048$ ) ve levosimendanla dobutaminin eşzamanlı verildiği Grup BLD’de ( $p=0.002$ ) anlamlı olduğu saptandı. Grup BL ile Grup B arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Grup BL ile Grup BLD karşılaştırıldığında da fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Aynı şekilde Grup BL ile Grup B karşılaştırılmasında da istatistiksel fark gözlenmedi.

**Tablo 5.** Grupların Ortalama Arter Basıncında %50 ve %75 Azalma Süreleri [ortanca(min-max)]

	Grup B	Grup BL	Grup BD	Grup BLD	<i>p</i>
OAB %50	399 (245-665)	1005 (243-1592)	685 (514-1992)	1544 (874-3003)	0,006*
OAB %75	504 (381-814)	1204 (298-6028)	1009 (698-4013)	2982 (1542-6897)	0,003*

\* $p<0.05$



**Grafik 2.** Grupların ortalama arter basıncında %50 ve %75 azalma süreleri (OAB Ortalama arter basıncı)

\* Grup B ile Grup BLD arasındaki fark ( $p=0.002$ )

§ Grup BD ile Grup BLD arasındaki fark ( $p=0.035$ )

† Grup B ile Grup BD arasındaki fark ( $p=0.035$ )

‡ Grup B ile Grup BL arasındaki fark ( $p=0.048$ )

***EKG Ait Bulgular (Tablo 6), (Grafik 3):***

Çalışmamızın EKG verileri incelendiğinde tüm gruplarda erken kardiyotoksisite bulgusu olarak QRS kompleksinde genişleme gözlemlendi. Deneklerin tümünde ventriküler erken vurular ve ventriküler fibrilasyon gelişti. Levosimendanla dobutaminin eşzamanlı kullanıldığı Grup BLD'deki 3 ratın dışındaki deneklerin tümünde asistoli gelişti.

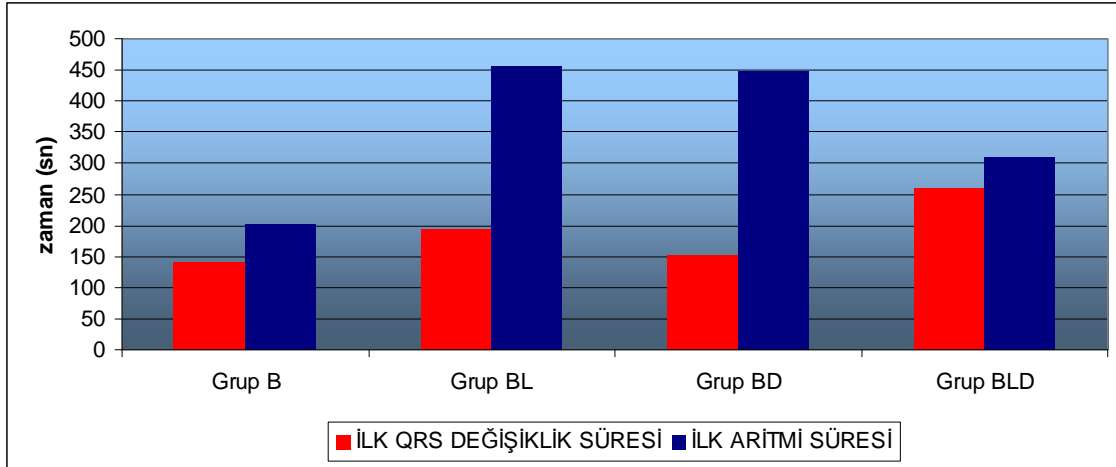
QRS kompleksinde ilk değişikliğin oluş zamanı Grup BLD'de Grup BL, Grup BD ve Grup B'ye oranla daha uzun olmasına rağmen aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.



İlk aritmi zamanı yönünden gruplar arasında istatistiksel olarak fark saptanmamasına karşın bu sürenin Grup BD’de, Grup BL ve Grup BLD’ye göre uzun olduğu görüldü.

**Tablo 6.** Grupların İlk QRS Değişim ve İlk Aritmi Oluşum Süreleri [ortanca(min-max)]

	Grup B	Grup BL	Grup BD	Grup BLD	<i>p</i>
İlk QRS değişimi	142 (101-342)	193 (103-403)	153 (105-410)	259 (90-482)	0,559
İlk aritmi süresi	203 (129-549)	455 (153-850)	448 (249-1367)	310 (97-567)	0,065



**Grafik 3.** Deneklerin ilk QRS değişim ve aritmi süreleri

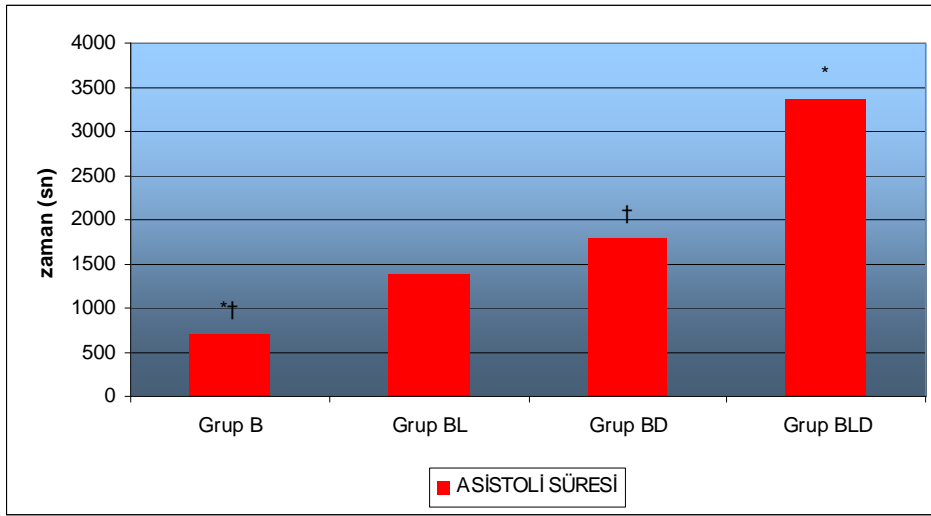
***Asistoli sürelerine ait bulgular (Tablo 7),(Grafik 4):***

Asistoli süreleri karşılaştırıldığında dört grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ( $p=0.002$ ). Kontrol grubu olan Grup B ile Grup BLD karşılaştırıldığında aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p=0.002$ ). Benzer şekilde Grup B ile Grup BD karşılaştırıldığında aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı saptandı ( $p=0.003$ ). Grup BLD ile Grup BL karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlılık bulunmadı. Grup BLD ile Grup BD karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu.

**Tablo 7.** Gruplarda Asistoli Oluşum Süreleri [ortanca(min-max)]

	Grup B	Grup BL	Grup BD	Grup BLD	<i>p</i>
Asistoli süresi	703 (403-1049)	1385 (412-6552)	1789 (944-4742)	3357 (1825-7200)	0,002*

\* $p < 0.05$



**Grafik 5.** Gruplarda asistoli oluşum süresi

\* Grup B ile Grup BLD arasındaki fark ( $p=0.002$ )

† Grup B ile Grup BD arasındaki fark ( $p=0.003$ )

### ***Kan Gazları Analizine Ait Bulgular***

#### ***Ortalama Arter Basıncında %50 Azalma Zamanında***

Arter kan gazları analizinde; pH değerleri karşılaştırıldığında kontrol grubu olan Grup B ile Grup BL, Grup BD ve Grup BLD arasında istatistiksel olarak fark saptanmadı.

Aynı döneme ait arter kan gazları analizinde  $pO_2$  değerleri karşılaştırıldığında; levosimendanla dobutaminin eşzamanlı kullanıldığı Grup BLD'de Grup BL, Grup BD ve

kontrol grubu olan Grup B'ye kıyasla daha iyi olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.

Yine aynı döneme ait arter kan gazları analizinde pCO<sub>2</sub> değerleri karşılaştırıldığında; Grup B ile Grup BL, Grup BD ve Grup BLD arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Tablo 8).

**Tablo 8.** Ortalama Arter Basıncı %50 Azalma Dönemine Ait Arter Kan Gazları Analizi [ortanca(min-max)]

	Grup B	Grup BL	Grup BD	Grup BLD	<i>p</i>
pH	7.23 (7.17-7.35)	7.27 (6.90-7.36)	7.23 (7.01-7.31)	7.27 (7.04-7.38)	0,617
pO <sub>2</sub>	103.70 (83.20-118.20)	101.0 (95.20-139.10)	107.40 (90.30-129.30)	142.40 (78.70-252.10)	0,191
pCO <sub>2</sub>	35.90 (25.40-45.40)	33.90 (29.0-50.80)	40.20 (30.0-45.80)	31.50 (25.70-50.70)	0.370

*Ortalama Arter Basıncında % 75 azalma zamanında*

Arter kan gazları analizinde; pH değerleri karşılaştırıldığında kontrol grubu olan Grup B ile Grup BL, Grup BD ve Grup BLD arasında istatistiksel olarak anlamlılık bulunmadı.

Aynı dönemdeki arter kan gazlarındaki pO<sub>2</sub> değerleri karşılaştırıldığında dört grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ( $p=0.008$ ). Kontrol grubu olan Grup B ile Grup BL ( $p=0.048$ ) arasında, Grup BD ( $p=0.002$ ) arasında ve levosimendanla dobutaminin eşzamanlı verildiği Grup BLD ( $p=0.035$ ) arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu. Grup BD ile Grup BLD arasında yapılan karşılaştırmada da istatistiksel olarak anlamlı fark gözlemlendi ( $p=0.048$ ). Grup BL ile Grup BD ve Grup BLD arasında yapılan karşılaştırmada istatistiksel olarak fark saptanmadı.

Bu dönemdeki pCO<sub>2</sub> değerleri, dört grup arasında istatistiksel fark saptanmadığı gibi gruplararası karşılaştırmada da fark gözlenmedi (Tablo 9).

**Tablo 9.** Ortalama Arter Basıncı %75 Azalma Dönemine Ait Arter Kan Gazları Analizi [ortanca(min-max)]

	Grup B	Grup BL	Grup BD	Grup BLD	<i>p</i>
pH	7.01 (6.02-7.36)	7.17 (6.77-7.35)	7.08 (6.18-7.28)	7.02 (6.22-7.23)	0.528
pO <sub>2</sub>	69.70 (60.40-83.40)	91.40 (53.40-114.60)	98.20 (87.10-103.40)	84.20 (67.90-109.20)	0.008*
pCO <sub>2</sub>	45.10 (32.0-63.90)	39.40 (26.30-58.80)	48.80 (30.30-60.30)	45.0 (28.90-55.90)	0.808

\**p*<0.05

***İlaç Tüketimine Ait Bulgular (Tablo 10), (Grafik 6):***

Bupivakain tüketimi yönünden dört grup değerlendirildiğinde aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (*p*=0.002). Kontrol grubu olan Grup B ile Grup BL (*p*=0.025) arasında, Grup BD (*p*=0.003) arasında ve Grup BLD arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu. Grup BL ile Grup BD ve Grup BLD arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Benzer şekilde Grup BD ile Grup BLD karşılaştırıldığında da fark istatistiksel olarak anlamlı değildi.

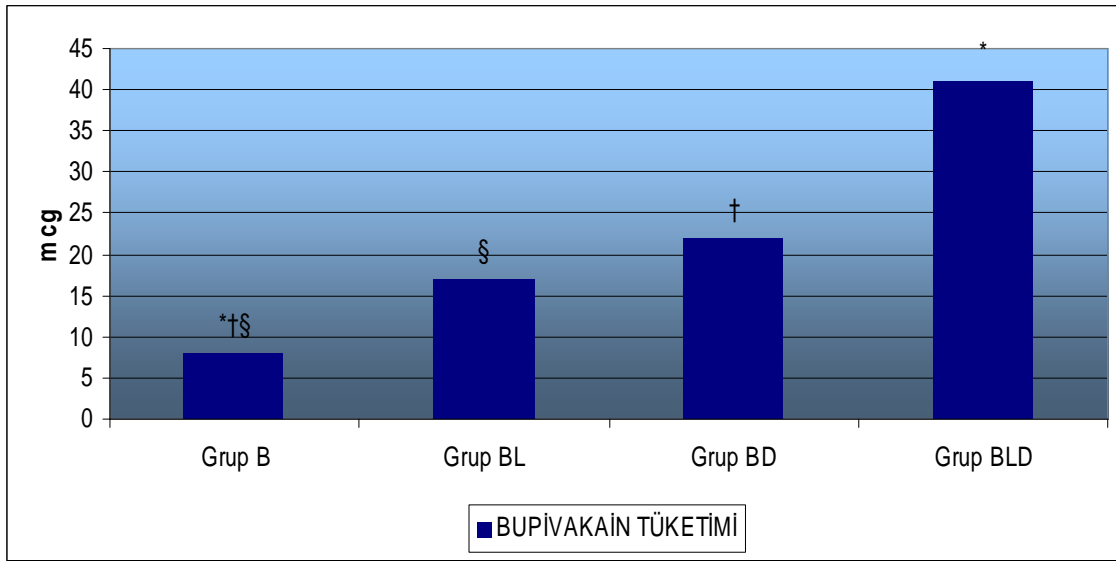
Dobutamin tüketimi için Grup BLD ve Grup BD arasında istatistiksel olarak fark olmadığı saptandı.

Levosimendan tüketiminde ise Grup BLD ve Grup BL arasında istatistiksel olarak anlamlılık bulunmadı.

**Tablo 10.** Gruplararası Bupivakain Tüketimi [ortanca(min-max)]

	Grup B	Grup BL	Grup BD	Grup BLD	<i>p</i>
Bupivakain tüketimi	8.48 (5.03-13.11)	17.62 (5.15-90.0)	22.36 (11.80-59.20)	41.90 (22.80-90.0)	0.002*

\* $p < 0.05$



**Grafik 6.** Gruplararası bupivakain tüketimi

\* Grup B ile Grup BLD arasındaki fark ( $p=0.002$ )

† Grup B ile Grup BD arasındaki fark ( $p=0.025$ )

‡ Grup B ile Grup BL arasındaki fark ( $p=0.003$ )

## TARTIŞMA

Lokal anesteziklerin kazara intravasküler enjeksiyonu ile oluşan kardiyovasküler etkiler, ciddi sonuçlar meydana getirir. Literatürde blok, ventriküler aritmi veya ölümcül kardiyovasküler kollaps ile sonuçlanmış bupivakaine bağlı olgu bildirimleri vardır (4,65) ve bu durum deneysel olarak da kanıtlanmıştır (66). Akut miyokardiyal kollaps tedavisinde klinikte ilk seçilecek ilaçlar katekolaminlerdir. Bu nedenle lokal anesteziklerin indüklediği miyokardiyal depresyon tedavisinde de inotropik destek sağlayan ilaçlar üzerine yoğunlaşmıştır (67). Ancak ilaç seçimi ve kesin tedavi protokolü konusunda, lipid tedavisi (%20 lipid 1.5 ml/kg bolus, ve 0.25 ml/kg/dk idame) dışında henüz bir fikir birliği yoktur (1,68).

Bu deneysel çalışmada yeni bir pozitif inotrop olan levosimendanın, bupivakain kardiyotoksitesi üzerine dobutaminle birlikte kullanıldığında tedaviye katkısı olup olmadığı araştırılmıştır.

Çalışmada, *Wistar Albino* cinsi ratlarda daha önceden literatürde tarif edilen, bupivakain infüzyonu ile oluşturulmuş kardiyotoksisite modeli kullanılmıştır (12).

Denekler üzerinde yapılan kardiyotoksisite araştırmalarında farklı anestezi yöntemlerinin kullanılmış olduğu belirlenmiştir (8,10,69). Anestezi ilaç veya yöntemin kalp ve hemodinamik veriler üzerine etki yapması kuvvetle muhtemeldir. Bu nedenle tüm deneklerde anestezinin standardize edilmesi gerekir. Biz de araştırmamızda ratlara uyguladığımız anesteziyi standardize ederek, üretan ile İP genel anestezi uyguladık. Anestezi olarak üretanı seçmemizin birkaç nedeni vardı. Birincisi, uygulama kolaylığı yanısıra özellikle hemodinamik ve kardiyotoksik etkilerinin pek çok anestezi ilaçtan daha az olduğunun araştırmalarla kanıtlanmış olmasıdır (70). İkincisi, üretanın oluşturduğu genel anestezi denekler üzerinde ağırlı girişimlerin yapılabilmesine olanak sağlarken spontan solunumu da korur. Böylece hazırlık aşamasından mekanik ventilasyon aşamasına kadar olan dönemde denekler için uygun etik ortamı sağlar.

Kardiyotoksisite üzerine yapılmış olan çalışmalarda bupivakainin farklı infüzyon dozlarında kullanılmış olduğu saptanmıştır (8,41). Biz yapmış olduğumuz bu çalışmada ratlar üzerinde literatürde sıklıkla kullanılmış olan 3 mg/kg dozunda bupivakain infüzyonunu kullanmayı tercih ettik. Çünkü bupivakainin ratlara verilen bu dozu ile kardiyotoksitenin tüm klinik belirtilerinin geliştiği gösterilmiştir (12,71).

Çeşitli *in vivo* ve *in vitro* hayvan çalışmalarında bupivakain aşırıdozundan sonra gelişen kardiyovasküler kollapsda, tedavi ve resüsitasyon için farklı yollar denenmiştir (68,72). Bazı çalışmalarda sadece standart resüsitasyon uygulamaları başarılı bulunurken (35,73), domuzlarda yapılan bir deneysel araştırmada amrinon (74), izole tavşan kalbindeki başka bir çalışmada isoproterenol (75), köpekler üzerinde yapılan bir çalışmada ise insülin tedavisi başarılı bulunmuştur (11). Anestezi altındaki köpeklerde bupivakain verilerek gerçekleştirilen kardiyotoksistide dobutamin ve klonidinin hemodinamik etkilerinin araştırıldığı bir çalışmada dobutamin kullanılan grupta kardiyak depresyonun düzeldiği bildirilmiştir (37). Bupivakain kardiyotoksistesi gelişen bir olgu sunumunda da klonidin kullanımının başarılı olduğu belirtilmektedir (72). Lipid infüzyonu da kardiyotoksistenin tedavisinde ya da toksik belirtilerin geciktirilmesinde etkin olduğu bildirilen bir başka ajandır (13,76). Adrenalin kullanımının ise başarılı (77) ve başarısız (69,78) olduğuna dair çelişkili veriler vardır. Etkisiz olduğuna ve aritmilere neden olarak olumsuz etkileri arttırdığına dair veriler ise daha ağırlık kazanmaktadır (35,79). Adrenalin ve fenilefrin her ikisi de bupivakainin oluşturduğu kardiyotoksik etkiyi arttırmaktadır (69,78).

Levosimandan son yıllarda, konjestif kalp yetersizliği (80,81), kardiyak cerrahi sonrası miyokardiyal disfonksiyon (82), sol veya sağ ventrikül yetersizliği (83,84), postresüsitasyon miyokardiyal disfonksiyon (85) ve sepsis (86) gibi değişik etiyojilere bağlı konjestif kalp yetersizliği tedavisindeki olumlu katkıları nedeniyle popülerite kazanmış bir ilaçtır. Literatürde lokal anestezi kardiyotoksistisine bağlı kalp yetersizliğinde levosimendan kullanımına dair sadece iki çalışma vardır. Bu iki araştırma da deneyseldir. Bu araştırmalardan birincisi izole domuz kalbinde yapılmış olup sonuçlarına göre ropivakainle oluşturulan kardiyotoksistide, levosimendan kalp atım hızı, ortalama arter basıncı ve kardiyak debide iyileştirme sağlamış ve kontrol grubundaki izotonik sıvıya göre etkin bulunmuştur (67). Bizim araştırmamızda izole levosimendan grubundaki hemodinamik veriler (KAH ve OAB da %50 ve % 75 azalma süreleri) kontrol grubundan daha iyi olmasına rağmen aralarında anlamlı bir fark bulunmamıştır. Stehr ve ark.'nın (67) yaptıkları bu çalışma izole domuz kalbindedir. İzole kalp kası modelleri direkt kardiyak etkileri göstermek için iyi bir model olup sıklıkla kullanılır. Hatta mekanik ve metabolik ölçümler için de uygundur. Ancak bu ortam otonöregülasyonun devrede olmaması, diğer organların katkıları, nörohormonal faktörler gibi periferik ve santral yanıtlardan yoksun bir ortamdır. Bu faktörlere izole kalbin denervasyon sorununu da ilave edersek bu tür araştırma sonuçlarının direkt etkiyi göstermekle birlikte klinik durumları yansıtmama olasılığı kuvvetlidir. Bizim araştırmamızda hem kullanılan deneklerin cinsi farklıdır hem de kalp vücuttan izole edilmemiştir. Ayrıca bizim

araştırmamızda kardiyotoksosite modeli oluşturmak için seçilen lokal anestezi ilaç bupivakaindir. Bulguların benzer yönde olmasına rağmen sonucumuzun farklı olmasının nedeni bu faktörler olabilir.

İkinci araştırmada ise bupivakainle oluşturulan toksisitede, levosimendan ringer solüsyonuna göre etkili bulunmuştur (87). Aittomaki ve ark. 2010 yılının başlarında domuzlar üzerinde yapmış oldukları bu çalışmada bupivakain kardiyotoksitesinde levosimendanla ringer solüsyonunu karşılaştırmışlardır. Toksikite belirtileri (OAB da %55 azalma) gözlemlendiğinde bupivakain infüzyonu durdurularak, bir gruba levosimendan (n:10) diğer gruba (n:10) ise ringer solüsyonu başlanmıştır. Ancak daha tedavi amaçlı ilaç uygulaması başlamadan her iki grupta ikişer denek ölmüş; tedavi başladıktan sonra da levosimendan grubunda geriye kalan 8 denekten ikisi daha kardiyak arrest olmuş, resüsitasyonla geri döndürülmüştür. Ringer grubunda ise geriye kalan 8 denekten biri daha arrest olmuş ancak resüsitasyonla bu denek de geri dönmüştür. Sonuç olarak Aittomaki ve ark. (87)'nin yapmış oldukları çalışmada levosimendan grubunda 10 denekten 4'ünde, ringer grubunda ise 10 denekten 3'ünde arrest gelişmiştir. Bu durum bupivakain toksisitesinin denekten deneğe değişebileceği ya da levosimendanın etkisinin geç başlıyor olması ile açıklamak mümkün değildir. Yani araştırmada spekülatif bir yön kalmış, arrestleri ve sağkalımları tam olarak açıklamak mümkün olmamıştır. Bizim araştırmamızda bupivakain infüzyonunu kesilmedi ve KPR uygulanmadı. Toksikiteye bağlı asistoli gelişme süreleri ölçülerek karşılaştırıldı ve tedavi yöntemlerinin hangisinin daha iyi olduğu ortaya konmaya çalışıldı. Bu araştırmanın aksine bizim çalışmamızda levosimendan grubunda asistoli gelişme sürelerinin, izotonik grubundan daha uzun olmasına karşın, aralarındaki fark istatistiksel olarak çıkmamıştır. Oysa levosimendan ve dobutaminin birlikte kullanıldığı grupla izotonik grubu arasında belirlenen fark anlamlı çıkmıştır. Bu araştırmacıların verileri bizimkine benzemekle birlikte sonuçlarımız farklı yöndedir. İki araştırma arasında deneysel bazı farklılıklar da vardır. Birincisi seçtiğimiz denekler küçüktür, ikincisi sıvı volümü olarak ringer yerine izotonik bir sıvı kullanılmıştır, üçüncüsü anestezi ilaçlar farklıdır, dördüncüsü de bu araştırmacıların çalışmasında KPR uygulanması ve bu deneklerin çalışma dışı bırakılmamasıdır. İki araştırma arasında farklı sonuçlara ulaşılmasında bu faktörlerin rol oynadığını düşünüyoruz. Çünkü; birinci faktörde çalışmamızda küçük deney hayvanlarının seçilmiş olması nedeniyle İV uygulanacak ilaç ve sıvı volümlerinin ya da invazif girişimlerin neden olacağı kanama miktarının hemodinamiği fazlasıyla değiştirmesi mümkündür. Ancak bizim araştırmamızda böyle bir etkilenmenin olmaması veya en aza indirgenebilmesi için tüm deneklere uygulanan İV volümler saatlik olarak standardize edildi. Daha önce benzer çalışmalar yapan



araştırmacıların belirttiği tüm ayrıntılara uyuldu ve deneklere stabilizasyon için bir bekleme süresi tanındı (12,41). Bu şekilde deneklerde hemodinamik toparlanma ve stabilizasyon sağlanarak eşit şartlar yaratılmasına özen gösterildi.. Araştırmamızı oluşturan dört gruptaki 28 ratın stabilizasyon döneminin sonunda OAB, KAH, arter kan gazları gibi hemodinamik parametrelerinin ölçülen bazal değerleri arasında fark görülmemesi de bunu kanıtlamaktadır.

İkincisi ise; ringer solüsyonu %0.9 izotonik sodyum klorür (NaCl)'den farklı olarak  $K^+$ ,  $Ca^{+2}$  içermektedir ve osmolaritesi daha yüksektir. Ancak bu faktörün etkin olup olmadığını kesin olarak söylemek mümkün değildir. Çünkü şokun erken dönemini araştıran çalışmaların sonuçlarından elde edilen ve rehber giren bilgilere göre, intravasküler volümün normale döndürülmesinde sıvı seçiminden ziyade verilen miktar önemlidir. Sıvı çeşidi, atım volümü ve oksijen sunumu açısından fark yaratmaz. Yeterli miktarlarda verildikleri zaman, elde edilen intravasküler volüm genişlemesi ile kardiyak debi ve sistemik oksijen sunumunu artırır. Bu durumda değişik sıvıların aynı kardiyak dolum basıncına göre titre edildiklerinde sonucu aynı oranda etkilemeleri beklenir (88). Aittomaki ve ark. (87) volüm uygulamalarını basınç ölçümlerine göre titre ederek yapmışlar ve bizim gibi bazal ölçümlerin normalize olmasını yeterli görmüşlerdir. Dolayısı ile farkın buradan kaynaklandığını söylemenin de doğru olmayacağı kanısındayız. Üçüncü faktörde; Aittomaki ve ark. (87) anestezi olarak isofloran, ketamin ve pankuronyum kullanmışlardır. İnhalasyon ajanlarının kardiyovasküler etkileri üretandan farklıdır (45). Ayrıca levosimendan ile farklı ilaç etkileşimleri söz konusu olabilir. İsofloranın kalp hızını koruduğu ve vazodilatasyon yaptığı bilinmektedir. Levosimendan da benzer etkilere sahiptir (56). Farklı ilaç etkileşimleri potansiyel farklılıkları artırabilir ve bu durum sonuçlara yansımış olabilir. Dördüncüsü de; Aittomaki ve ark. (87) bazı deneklerine (yirmi denekten yedisine) resüsitasyon uygulamışlardır. Kendi otomatizmasına sahip kalp gibi bir organa dışarıdan mekanik destek uygulanması kardiyovasküler yanıtları değiştirebilir.

Bupivakain kardiyotoksitesisi üzerine hangi ilacın seçileceği konusunda henüz bir fikir birliği bulunmamaktadır. Yapmış olduğumuz literatür araştırmasında lokal anesteziğin oluşturduğu kardiyotoksik etkilere karşı, levosimendan ve dobutaminin birlikte kullanıldığı bir çalışmaya rastlamadık. Halbuki klinik çalışmalarda tek inotrop ajana yanıt alınamayan ciddi kalp yetersizliği olan hastalarda farklı inotropaların eşzamanlı kullanımları çok sık başvurulan bir yöntemdir (89). Çavuşoğlu ve ark. (16) yaptıkları çalışmada dekompanse kalp yetersizliği olan hastalarda levosimendan ve dobutaminin birlikte kullanılmasıyla daha fazla inotropik etki ve hemodinamik düzelme sağladıklarını bildirmişlerdir. Nanas ve ark.'ları (89) dekompanse kalp yetersizliği olan hastalarda levosimendan ve dobutaminin beraber

verilmesiyle atım volümünde ve kardiyak indekste belirgin iyileşme olduğunu göstermişlerdir. Eşzamanlı ilaç kullanımlarının izole kullanımlardan daha iyi sonuçlar vermesini beklemek sürpriz olmaz, bu durum deneysel resüsitasyon araştırmalarında daha önce Xanthos ve ark. (90) tarafından da ortaya konmuştur. Bu çalışma levosimendanın adrenalin ile eşzamanlı kullanımının adrenalinin tek başına kullanımından daha iyi resüsitasyon sonuçları verdiğini bildirmektedir.

Biz de araştırmamızda dobutamin ve levosimendan gibi iki pozitif inotropik ajanın bir akut kalp yetersizliği modeli olan bupivakain kardiyotoksitesinde eşzamanlı kullanımının etkilerini araştırdık. Araştırmamızda bupivakain infüzyon şeklinde uygulanarak tüm deneklerde kardiyotoksosite oluşturulmuştur. Ratlar üzerinde bupivakain ve ropivakainin toksik etkilerinin araştırıldığı bir makalede, kardiyotoksosite açısından öncelikle QRS kompleksinde genişleme, ardından KAH'da düşme, daha sonra OAB'da azalma ve en son olarak da asistoli geliştiği belirtilmiştir. Aynı makalede ropivakain ile kardiyovasküler arrest öncesinde ratlarda konvülsiyon geliştiği, buna karşılık bupivakain ile nörotoksosite semptomları oluşmaksızın kardiyak arrest geliştiği bildirilmiştir (71). Bizim araştırmamızda da deneklerdeki kardiyotoksosite, QRS değişikliği ve aritmi ile başlamış, KAH'da düşme, OAB'da azalma sonrasında nörotoksosite bulguları göstermeden asistoli ile sonuçlanmıştır. Araştırmamızdaki klinik seyir literatür ile uyumluluk göstermektedir. Genel anestezi altında üstelik kas gevşetici ilaçlarla paralize edilmiş deneklerde SSS'ne ait toksisite bulgularını görmek çok zordur (87).

Bupivakain ile kardiyovasküler depresyon oluşturulan araştırmamızda, levosimendanın dobutamin ile birlikte kullanıldığı gruptaki deneklerin OAB%50, OAB%75, KAH%50, KAH%75 düşüş zamanları daha uzun olmuştur, fark istatistiksel olarak da anlamlı çıkmıştır. Bu durumda eşzamanlı ilaç kullanılan grupta kardiyovasküler depresyonun (toksisite oluşmasının) geciktiği söylenebilir. Her iki ilacın ayrı ayrı izole kullanımları incelenecek olursa bu ilaçların toksisite belirtileri gösterme zamanlarının da kontrol grubundan daha iyi bir zamana sahip olduğu görülür, ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı olamayacak kadar azdır. Teorik olarak miyokardiyal koruyucu etkisi olmadan kalp atım hızında artış yapan bir ajan miyokardiyal metabolik tüketimi arttırır, aritmilere yol açar ve iskemik hasarı arttırır (91). Ancak lokal anestezi toksisitesinde olduğu gibi miyokardın kontraktilesindeki azalmaya eşlik eden kalp atım hızı düşüşlerinde, levosimendan ve dobutamin gibi ajanların kontraktilitede iyileştirme sağlamaları yanısıra kalp atım hızını korumaları, iskemik hasar olmadan mümkün olabilir. Çünkü levosimendan ve dobutamin bir miktar vazodilatatör etkiye de sahiptir (20,56). Vazodilatasyonla birlikte kalp atım hızı ve

kontraktilitesinin artması kardiyak debide artışla neticelenir. Kardiyoprotektif etkinin buradan kaynaklandığını düşünmekteyiz.

Araştırmamızda kardiyovasküler kollapsestan arrest olma süreleri sırasıyla başta levosimendanla dobutaminin eşzamanlı kullanıldığı grup olmak üzere, dobutamin, levosimendan ve kontrol grubu şeklinde olmuştur. Levosimendanla dobutaminin eşzamanlı kullanıldığı grupta üç denek 120 dakikanın üzerinde yaşayarak çalışma süresini sağ olarak tamamlamışlardır. Oysa dobutaminin izole kullanıldığı grup ile kontrol grubu arasındaki fark da anlamlı bulunmuştur. Başka bir deyişle dobutamin kullanılan gruplarda kardiyovasküler kollapsestan arrest olma süresi uzarken, dobutamin tedavisine levosimendan eklenmesiyle arrest süresinin uzaması yanısıra, sağ kalım oranı da artmıştır. Bu bulgular tarafımızca levosimendanla dobutaminin eşzamanlı kullanılması sunduğumuz araştırma modelinde, lokal anesteziklerin oluşturduğu kardiyotoksik etkileri geciktirme yada önlemede en etkin olduğu şeklinde değerlendirilmiştir. Çünkü bupivakain, levosimendanla dobutaminin eşzamanlı kullanıldığı grupta diğer gruplara kıyasla daha fazla tüketilmiştir. Literatürde bupivakainin doza bağımlı olarak kardiyotoksik etkinin de arttığı gösterilmiştir (8,71). Bizim araştırmamızda bupivakainin tüketimi levosimendanla dobutaminin eşzamanlı kullanıldığı grupta en fazla olmasına rağmen asistoli süreleri de bu grupta en uzun olmuştur. Üstelik üç denek 120 dakikalık çalışma süresini yine bu grupta tamamlamıştır. Yani daha yüksek lokal anestezik dozuna rağmen daha uzun yaşamışlardır. Bu durumda bizim çalışmamızın sonuçlarına göre, artan bupivakain kardiyotoksitesine rağmen levosimendan ve dobutaminin birarada kullanılmasının, daha fazla kardiyoprotektif etki göstermiş olduğu sonucu çıkarılabilir.

### **Sınırlamalar**

Çalışmamızda bazı sınırlamalar söz konusudur. Birincisi; laboratuvar koşullarındaki olanaklar nedeniyle lokal anestezik ilacın plazma konsantrasyonu ölçülemediği. Sadece ilaç tüketimine bakılmıştır. Araştırmamızda lokal anesteziklerin toksisite oluşturmaya başladığı anda ve arrest anındaki plazma konsantrasyonları belirlenememiştir. Kardiyotoksik bulgularla senkronize bir şekilde plazma konsantrasyonlarının ölçülmesi sonuçlara ek katkı sağlayabilirdi.

Çalışmamızdaki ikinci sınırlama LA ilacın toksisite belirtileri gösterdiği an kesilmemiş olmasıdır. Bu klinik uygulamaya ters bir durumdur. Ancak bu tür araştırma modellerinde sınırlı sayıda denekle çalışılması tesadüfe dayalı verilerle sonucun etkilenmesine

neden olabilir. Biz bu durumu göz ardı etmek istemedik ve denek sayısını üniversitemizin deney hayvanları etik komitesinin izin verdiği sayıda tutmaya çalıştık.

Üçüncü sınırlama ise levosimendanın plazmadaki metabolitlerine bakılmamıştır. İlacın farmakokinetiğine bakıldığında ratlardaki metabolizması henüz bilinmemektedir (96). Literatürde yer alan bilgilere göre levosimendanın asıl belirgin etkisi geç başlar (yükleme yapılmadan sadece infüzyonla etkin plazma seviyesine ulaşması en az 4 saat, yükleme sonrası ise bu süre 12 dakikaya iner). Yarılanma ömrü 1 saattir ve metabolitleri de kendisi gibi pozitif inotropik etkilidir. Ratlarda metabolitlerinin plazmada görüldüğü en erken zaman bilinmemekle birlikte, pik plazma konsantrasyonuna ulaşması 80 saattir (57,58). Bu nedenle araştırmacılar kısa süreli çalışmalarda levosimendanın mutlaka bolüs dozu ve arkasından infüzyon uygulanmasını tavsiye etmektedirler. Bizim deney süremizin kısa olması (120 dakika) levosimendanın metabolitlerinin oluşması için yeterli zamanı vermediği düşüncesindeyiz. Ayrıca laboratuvar koşullarımızın LA ilacın konsantrasyonunda olduğu gibi levosimendan ve metabolitlerini ölçme imkanı da yoktu.

## **Sonuç**

Lokal anesteziplerin kazara intravasküler enjeksiyonlarının olabileceği ve yeterince yüksek dozda verilirlerse ya da verildikleri bölgeden absorpsiyona uğrarlarsa özellikle bupivakainde olmak üzere tüm lokal anesteziplerin tehlikeli sonuçlar oluşturabileceği her zaman anımsanmalıdır. (56). Bu araştırmada bupivakainin indüklediği myokardiyal depresyon tedavisinde levosimendan ve dobutaminin birlikte kullanımının etkin olduğuna dair deneysel kanıtlar elde edilmiştir. İleride yapılacak araştırmalarla insanlarda en efektif dozunun belirlenmesinin uygun olacağı kanısındayız.

## **KAYNAKLAR**

1. Weinberg GL. Treatment of local anesthetic systemic toxicity (LAST). *Reg Anaest Pain Med* 2010; 35(2): 188-93
2. Stewart J, Kellett N, Castro D. The central nervous system and cardiovascular effects of levobupivacaine and ropivacaine in healthy volunteers. *Anesth Analg* 2003;97:412-6
3. Mather LE, Chang DH. Cardiotoxicity with modern local anaesthetics: is there a safer choice? *Drugs* 2001;61:333-42
4. Cooper GM, and McClure JH. Anesthesia chapter from saving mothers lives reviewing maternal deaths to make pregnancy safer. *Br J Anaesth* 2008;100(1):17-22
5. Hyman SA, Kinney WW, Horn JL ve ark. Nimodipine reduces the toxicity of intravenous bupivacaine in rats. *Anesth Analg* 1992; 74: 851-5.
6. Hogan Q. Local anaesthetic toxicity: an update. *Reg Anesth* 1996;21:43-50
7. Cox B, Durieux ME, Marcus MA. Toxicity of local anaesthetics. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2003;17:111-36
8. Ohmura S, Kawada M, Ohta T ve ark. Systemic toxicity and resuscitation in bupivacaine-, levobupivacaine-, or ropivacaine-infused rats. *Anesth Analg* 2001;93:743-8
9. Mayr VD, Mitterschiffthaler L, Neurauter A ve ark. 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
10. Cho HS, Lee JJ, Chung IS ve ark. Insulin reverses bupivacaine-induced cardiac depression in dogs. *Anesth Analg* 2000; 91: 1096-102
11. Jung CW, Lee KH. The effect of insulin on the resuscitation of bupivacaine-induced severe cardiovascular toxicity in dogs. *Anest Analg* 2004; 99: 728-33
12. Gulec S, Aydin Y, Uzuner K ve ark. Effects of clonidine pre-treatment on bupivacaine and ropivacaine cardiotoxicity in rats. *Eur J Anaesthesiol* 2004; 21: 205-9
13. Weinberg GL, Ripper R, Feinstein DL, and Hoffman W. Lipid emulsion infusion rescues dogs from bupivacaine-induced cardiac toxicity. *Reg Anesth Pain Med* 2003; 28(3): 198-202

14. Weinberg GL, VadeBoncouer T, Ramaraju GA ve ark. Pretreatment or resuscitation with a lipid infusion shifts the dose-response to bupivacaine-induced asystole in rats. *Anesthesiology* 1998; 88: 1071-5
15. Claes-Hakan B, Bert A, Ulf D ve ark. Intravenous levosimendan vs. dobutamine in acute decompensated heart failure patients on beta-blockers. *Eur J of Heart Fail* 2010; 12: 404-10
16. Cavusoglu Y. The use of levosimendan in comparison and in combination with dobutamine in the treatment of decompensated heart failure. *Expert Opin Pharmacother* 2007; 8: 665-77
17. Joerg TF, Alexander S, Matthias RS ve ark. Levosimendan is superior to enoximone in refractory cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction. *Cric Care Med* 2008; 36: 42-9
18. Miller RD, Hondeghem LM. Lokal Anestezikler (çeviri: Z. Özüner). Katzung BG (Ed) *Temel ve Klinik Farmakoloji Lange*. İstanbul: Barış Kitabevi; 1995: 520-40
19. Erdine S. Sinir Blokları. 1. baskı. İstanbul: Emre Matbaacılık, 1993:49-80, 155-210, 221-30
20. Morgan GE, Mikael MS, Murray MJ. Klinik Anesteziyoloji. 4. baskı. Ankara: Öncü Basımevi, 2008: 250, 264-5
21. Davies NJH, Coshman JN(Çeviri: I. Turan). *Synopsis of a Anaesthesia* 13. baskı. Ankara: Güneş Tıp Kitapevi; 2008: 369,384-5
22. Strichartz GR BC. *Miller's Anaesthetics*. Edited by Barash PG M. Philadelphia, Elsevier Churchill Livingstone, 2005, 573-603
23. Liu SS HP. *Clinical Anaesthesia, Local Anaesthetics* Edited by Barash PG CB, Stoelting RK Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2001, 449-69
24. Brown DL: *Complications of Regional Anesthesia, Local Anaesthetic Toxicity* Second Edition. Edited by Finucane BT. New York, Springer 2007, 675-9
25. Knudsen K, Beckman SM, Blomberg S ve ark. Central nervous and cardiovascular effects of i.v. infusions of ropivacaine, bupivacaine and placebo in volunteers. *Br J Anaesth* 1997;78:507-14

26. Groban L, Deal DD, Vernon JC ve ark. Cardiac resuscitation after incremental overdosage with lidocaine, bupivacaine, levobupivacaine, and ropivacaine in anesthetized dogs *Anesth Analg* 2001;92:37–43
27. Chang DH, Ladd LA., Copeland S ve ark. Direct cardiac effects of intracoronary bupivacaine, levobupivacaine and ropivacaine in the sheep. *Br J Pharmacol* 2001; 132: 649-58
28. Weinberg GL. Current concepts in resuscitation of patients with local anesthetic cardiac toxicity. *Reg Anesth Pain Med* 2002;27 : 568–75
29. Reiz S, Nath S. Cardiotoxicity of local anaesthetic agents. *Br J Anaesth* 1986;58:736-46
30. Groban L. Central nervous system and cardiac effects from long-acting amide local anaesthetic toxicity in the intact animal model. *Reg Anesth Pain Med* 2003;28:3-11
31. 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
32. Sztark F, Nouette-Gaulain K, Malgat M ve ark. Absence of stereospecific effects of bupivacaine isomers on heart mitochondrial bioenergetics. *Anesthesiology* 2000; 93:456–62
33. 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
34. Heavner JE. Cardiac toxicity of local anaesthetics in the intact isolated heart model: a review. *Reg Anesth Pain Med* 2002; 27: 545-55
35. Feldman HS, Arthur GR, Pitkanen M. Treatment of acute systemic toxicity after the rapid intravenous injection of ropivacaine and bupivacaine in the conscious dog. *Anesth Analg* 1991;73:373-8
36. Kulier AH, Woehlck HJ, Hogan QH ve ark. Epinephrine dysrhythmogenicity is not enhanced by subtoxic bupivacaine in dogs. *Anesth Analg* 1996;83:62-7
37. La Coussaye JE, Bassoul B, Brugada J. Reversal of electrophysiologic and hemodynamic effects induced by high dose of bupivacaine by the combination of clonidine and dobutamine in anesthetized dogs. *Anesth Analg* 1992;74:703-11



38. Kinney WW, Kamar JR, Wright W. Propranolol pretreatment reduces cardiorespiratory toxicity due to plain, but not epinephrine-containing, intravenous bupivacaine in rats. *Can J Anaesth* 1991; 38:533-6
39. Sebastian NS, Ziegler JC, Pexa A ve ark. The effects of lipid infusion on myocardial function and bioenergetics in L-bupivacaine toxicity in the isolated rat heart. *Regional Anesthesia* 2007; 104: 186-92
40. Soltesz EG, Pelt F, and Byrne JG. Emergent cardiopulmonary bypass for bupivacaine cardiotoxicity. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia* 2003; 17: 357-8
41. Heavner JE, PitkZnen MT, Shi B ve ark. Resuscitation from bupivacaine-induced asystole in rats: comparison of different cardioactive drugs. *Anesth Analg* 1995;80:1134-9
42. Hirabayashi Y, Igarashi T, Saitoh K ve ark. Comparison of the effects of amrinone, milrinone and olprinone in reversing bupivacaine-induced cardiovascular depression. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2000;44:1128-33
43. Rosenberg PH, Veering BT, Urmev WF. Maximum recommended doses of local anesthetics: a multifactorial concept. *Reg Anesth Pain Med.* 2004; 29: 564-75
44. Heavner JE. Let's abandon blanket maximum recommended doses of local anesthetics. *Reg Anesth Pain Med* 2004;29:524
45. Kayhan Z. *Klinik Anestezi.* 3. baskı. Ankara: Logos Yayıncılık, 2004: 90-91, 503-21, 552-70, 583-6, 697-8
46. Berde CB, Strichartz GR. Local anesthetics. In: Miller RD, Miller's anesthesia. New York: Churchill Livingstone, 2000: 491-522
47. Bridenbaugh PO, Cousins MJ. *Neural Blockade in Clinical Anesthesia and Management of Pain.* Philadelphia: JB Lippincott, 1998; 35-6
48. Morgan GE, Maged SM. *Clinical Anesthesiology.* 4th edition. Los Angeles: Appleton Lange, 2008:263-71,289-321
49. De Jong RH. Local anaesthetic pharmacology. In: Brown DL (Ed.). *Regional Anesthesia and Analgesia.* 1th edition. Philadelphia: WB Saunders; 1996.p.124-42.
50. Howe JB. Local anesthetics. In: McCaughey W, Clarke RJS, Fee JPH, Wallace WFM(Eds.). *Anesthetic Physiology and Pharmacology.* New York: Churchill Livingstone; 1997; 83-100
51. Mulroy MF. Systemic toxicity and cardiotoxicity from local anesthetics: incidence and

- preventive measures. *Reg Anesth Pain Med* 2002; 27: 556–61
52. Collins VJ. Principles of Anaesthesiology. Volume I-II. 3rd edition. Philadelphia: Lea and Febiger, 1993:12-63, 708-9, 1232-81, 1259-62, 1445-1571,1498-1512
53. Tucker GT, Mather LE. Properties, absorption and disposition of local anesthetic agents. In: Cousins MJ, Bridenbaugh PO (Eds.). *Neural Blockade in Clinical Anesthesia and Management of Pain*. 3 th edition. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1998, 55-95
54. Antoniadou C, Tousoulis D, Koumalos N ve ark. Levosimendan: Beyond its simple inotropic effect in heart failure. *Pharm Thera* 2007;114: 184–97
55. Kivikko M, Antila S, Eha J, et al. Pharmacodynamics and safety of a new calcium sensitizer, levosimendan, and its metabolites during and after an extended infusion in patients with severe heart failure. *J Clin Pharmacol* 2002; 42: 43–51
56. Figgitt DP, Gillies PS, Goa KL. Levosimendan. *Drugs* 2001; 61: 613-27
57. Moiseyev VS, Poder P, Andrejevs N ve ark. Safety and efficacy of a novel calcium sensitizer, levosimendan, in patients with left ventricular failure due to an acute myocardial infarction. A randomized, placebo-controlled, double-blind study (RUSSLAN). *Eur Heart J* 2002; 23:1422-32
58. Mebazaa A, Nieminen MS, Packer M ve ark. Levosimendan vs dobutamine for patients with acute decompensated heart failure The SURVIVE Randomized Trial. *JAMA* 2007; 297(17):1883-91
59. Lasse AL, Antila S. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of intravenous inotropic agents. *Clin Pharmacokinet* 2004; 43(3): 187-20
60. Kayaalp O. *Tıbbi Farmakoloji*, 11 baskı. Ankara: Hacettepe Taş Yaymevi, 2005: 984
61. Kaya M, Çenesiz M. *Deney Hayvanları Fizyolojisi*. Samsun: Ondokuz Mayıs Üniversitesi Yayınları, 2010: 42
62. Waynforth HB. *Experimental and Surgical Technique in the Rats*. New York: Academic Press, 1980: 125-9
63. Fish RE, Brown JM, Danneman RJ, Karas AZ. *Anaesthesia and Analgesia in Laboratory Animals*, Second edition UK: Elsevier, 2008: 267
64. Huang L, Weil MH, Sun S ve ark. Levosimendan improves postresuscitation outcomes in a rat model of CPR. *J Lab Clin Med* 2005; 146(5): 256-61

65. Levsky M, Miller M. Cardiovascular collapse from low dose bupivacaine. *Can J Clin Pharmacol* 2005; 12: 240-5
66. Groban L, Deal DD, Vernon JC ve ark. Ventricular arrhythmias with or without programmed electrical stimulation after incremental overdosage with lidocaine, bupivacaine, levobupivacaine, and ropivacaine. *Anesth Analg* 2000;91:1103-11
67. Stehr SN, Christ T, Rasche B ve ark. The effects of levosimendan on myocardial function in ropivacaine toxicity in isolated guinea pig heart preparations. *Anesth Analg* 2007; 105(3): 641-7
68. La Coussaye JE, Bassoul BP, Gagnol JP ve ark. Experimental treatment of bupivacaine cardiotoxicity: what is the best choice? [letter]. *Reg Anesth* 1991;16:120-1
69. Hicks ve ark. Lipid emulsion combined with epinephrine and vasopressin does not improve survival in a swine model of bupivacaine-induced cardiac arrest. *Anesthesiology* 2009; 111:138-46
70. Paul Flecknell. *Laboratory Animal Anaesthesia*. Third edition, Elsevier UK 2009:73-4
71. Dony P, Dewinde V, Vanderick B ve ark. The comparative toxicity of ropivacaine and bupivacaine at equipotent doses in rats. *Anesth Analg* 2000; 91: 1489-92
72. Pham-Dang C, Beaumont S, Floch H ve ark. Accident aigu toxique après bloc du plexus lombaire à la bupivacaine *Ann Fr Anesth Réanim* 2000; 19 : 356-9
73. Chadwick HS. Toxicity and resuscitation in lidocaine- or bupivacaine-infused cats. *Anesthesiology* 1985;63:385-9
74. Lindgren L, Randell T, Suzuki N ve ark. The effects of amrinone on recovery from severe bupivacaine intoxication in pigs. *Anesthesiology* 1992;77:309-15
75. Lacombe P, Blaise G, Hollmann C ve ark. Isoproterenol corrects the effects of bupivacaine on the electrophysiologic properties of the isolated rabbit heart. *Anesth Analg* 1991;72:70-4
76. Cave G, Harvey M, Prince G ve ark. Effect of hypertonic saline on electrocardiography QRS duration in rabbit model of toxicity resuscitated by intravenous lipid. *Anaesthesia* 2010; 65: 792-8

77. Moore DC, and Scurlock J. Possible role of epinephrine in prevention or correction of myocardial depression associated with bupivacaine *Anesth Analg* 1983;62:450-3
78. Weinberg GL, Gregorio G, Ripper R ve ark. Resuscitation with lipid versus epinephrine in a rat model of bupivacaine overdose. *Anesthesiology* 2008; 108: 907-13
79. Rosen MA, Thigpen JW, Shnider SM ve ark. Bupivacaine-induced cardiotoxicity in hypoxic and acidotic sheep. *Anesth Analg* 1985;64:1089-96
80. Berger R, Moertl D, Huelsmann M ve ark. Levosimendan and prostaglandin E1 for uptitration of betablockade in patients with advanced chronic heart failure. *Eur J Heart Fail* 2007;9:202–8
81. Nanas JN, Papazougou PP, Tsagalou EP ve ark. Efficacy and safety of intermittent, long-term, concomitant dobutamine and levosimendan infusions in severe heart failure refractory to dobutamine alone. *Am J Cardiol* 2005;95:768–71
82. De Hert SG, Losomradee S, Cromheecke S ve ark. The effects of levosimendan in cardiac surgery patients with poor left ventricular function. *Anaesth Analg* 2007;104:766–73
83. Poelzl G, Zwick RH, Grander W ve ark. Safety and effectiveness of levosimendan in patients with predominant right heart failure. *Herz* 2008;33:368–73
84. Slawsky MT, Colucci WS, Gottlieb SS ve ark. Acute hemodynamic and clinical effects of levosimendan in patients with severe heart failure. Study Investigators. *Circulation* 2000; 102:2222-7
85. Huang L, Weil MH, Tang W ve ark. Comparison between dobutamine and levosimendan for management of postresuscitation myocardial dysfunction. *Crit Care Med* 2005; 33(3): 487-91
86. Zausiq YA, Geilfus D, Misler G ve ark. Direct cardiac effects of dobutamine, dopamine, epinephrine, and levosimendan in isolated septic rat hearts. *Shock* 2010; 34(3): 269-74
87. Aittomaki J, Liuhanen S, Sallialmi M ve ark. The effect of levosimendan on bupivacaine-induced severe myocardial depression in anesthetized pigs. *Reg Anesth Pain Med* 2010;35: 34-40
88. Dellinger RP, Levy MM, Carlet J, Bion J, Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Crit Care Med* 2008;

36:296–327

89. Nanas JN, Papazoglou PP, Terrovitis JV ve ark. Hemodynamic effects of levosimendan added to dobutamine in patients with decompensated advanced heart failure refractory to dobutamine alone. *Am J Cardiol* 2004;94:1329–32

90. Xanthos T, Bassiakou E, Koudounave ark. Combination pharmacotherapy in the treatment of experimental cardiac arrest. *Am J Emerg Med* 2009; 27: 651–9

91. Segreti J, Marsh K, Polakowski J ve ark. Evoked changes in cardiovascular function in rats by infusion of levosimendan, OR-1896, dobutamine, and milrinone: comparative effects on peripheral resistance, cardiac output,  $dP/dt$ , pulse rate, and blood pressure. *J Pharmacol Exp Ther* 2008;325: 331-40