

**BÜLENT ECEVİT ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**EPİNEFRİNLİ LİDOKAİN VE TİMOKİNON'UN BUPİVAKAİNİN NEDEN
OLDUĞU KARDİYOTOKSİSİTE ÜZERİNE ETKİLERİ**

BİYOLOJİ ANABİLİM DALI

YÜKSEK LİSANS TEZİ

DUYGU ÇATLI

HAZİRAN 2018

**BÜLENT ECEVİT ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**EPİNEFRİNLİ LİDOKAİN VE TİMOKİNON'UN BUPİVAKAİNİN NEDEN
OLDUĞU KARDİYOTOKSİSİTE ÜZERİNE ETKİLERİ**

BİYOLOJİ ANABİLİM DALI

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Duygu ÇATLI

DANIŞMAN: Doç. Dr. Ersöz GONCA

ZONGULDAK

Haziran 2018

KABUL:

Duygu ÇATLI tarafından hazırlanan “Epinefrinli Lidokain ve Timokinon’un Bupivakainin Neden Olduğu Kardiyotoksisite Üzerine Etkileri” başlıklı bu çalışma jürimiz tarafından değerlendirilerek Bülent Ecevit Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Biyoloji Anabilim Dalında Yüksek Lisans Tezi olarak oybirliğiyle kabul edilmiştir. 25/06/2018

Danışman: Doç. Dr. Ersöz GONCA

Bülent Ecevit Üniversitesi, Fen Edebiyat Fakültesi, Biyoloji Bölümü



Üye: Doç. Dr. Ayşe KAPLAN

Bülent Ecevit Üniversitesi, Fen Edebiyat Fakültesi, Biyoloji Bölümü



Üye: Dr. Öğr. Üyesi Eylem SUVEREN

Abant İzzet Baysal Üniversitesi, Sağlık Yüksekokulu, Hemşirelik Bölümü



ONAY:

Yukarıdaki imzaların, adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylım.

06.07/2018



Doç. Dr. Ahmet ÖZARSLAN
Fen Bilimleri Enstitüsü Müdürü



"Bu tezdeki tüm bilgilerin akademik kurallara ve etik ilkelere uygun olarak elde edildiğini ve sunulduğunu; ayrıca bu kuralların ve ilkelerin gerektirdiği şekilde, bu çalışmadan kaynaklanmayan bütün atıfları yaptığımı beyan ederim."

Duygu CATLI

A handwritten signature in blue ink, written in a cursive style, positioned below the printed name 'Duygu CATLI'.

ÖZET

Yüksek Lisans Tezi

EPİNEFRİNLİ LİDOKAİN VE TIMOKİNON'UN BUPİVAKAİNİN NEDEN OLDUĞU KARDİYOTOKSİSİTE ÜZERİNE ETKİLERİ

Duygu ÇATLI

Bülent Ecevit Üniversitesi
Fen Bilimleri Enstitüsü
Biyoloji Anabilim Dalı

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Ersöz GONCA
Haziran 2018, 43 sayfa

Bupivakain bölgesel anestezide en sık kullanılan lokal anestetiklerden biridir. Yanlışıklıkla sistemik dolaşıma verildiğinde ventriküler aritmilere ve kardiyak arreste neden olabilmektedir. Bu çalışmanın amacı, (1) timokinon'un ve (2) epinefrinli lidokainin farklı dozlarda bupivakainin neden olduğu kardiyotoksiste üzerine etkilerini araştırmaktır.

Çalışma iki grupta planlandı. Bupivakain her iki gruptaki sıçanlara 3 mg/kg/dk dozda asistoli süresine kadar intravenöz (iv.) yolla infüzyonla verildi. 1. Grupta 12 adet erkek Wistar albino türü sıçan iki altgruba ayrıldı. I) Kontrol ve II) Timokinon. Timokinon 20 mg/kg/ml dozda bupivakain infüzyonundan 10 dakika önce intraperitoneal (ip.) yolla verildi. 2. grupta ise 24 adet erkek Wistar albino türü sıçan 4 gruba ayrıldı. I) Kontrol, II) Epinefrinli lidokain 1 mg/kg, III) Epinefrinli lidokain 3 mg/kg ve IV) Epinefrinli lidokain 6mg/kg. Epinefrinli lidokain 1, 3 ve 6 mg/kg/dk dozlarda iv. yolla infüzyonla verildi.

Timokinon verilen grupta ortalama arteriyel kan basıncının (OAB) %50 azaldığı zamana kadar geçen süre kontrol grubuna göre anlamlı bir artış gösterdi. Epinefrinli lidokain 1 mg/kg

ÖZET (devam ediyor)

dozda asistoli süresi, ilk aritmi süresi, OAB ve kalp atım hızının (KAH) %75 azalma süresini anlamlı arttırdı. ($P<0.05$) Timokinon sınırlı düzeyde koruyucu etki göstermiştir. Timokinon'un farklı veriliş yolları ve kronik tedavisinin bupivakain toksisitesine olan etkisinin araştırıldığı çalışmaların yapılması gereklidir. Bu tezde ilk kez epinefrinli lidokainin asistoli süresini arttırdığı ve hemodinamik parametreler üzerine olumlu etki yaptığı bildirilmiştir. Klinik uygulamada, epinefrinli lidokainin, bupivakain ile eş zamanlı uygulanması bupivakainin kardiyotoksisite riskini azaltabilir.

Anahtar Kelimeler: Bupivakain, Epinefrinli lidokain, Timokinon, kardiyotoksisite, sıçan

Bilim Kodu: 401.04.02

ABSTRACT

M. Sc. Thesis

THE EFFECTS OF LIDOCAINE WITH EPINEPHRINE AND THYMOQUINONE ON BUPIVACAINE-INDUCED CARDIOTOXICITY

Duygu ÇATLI

Bülent Ecevit University

Graduate School of Natural and Applied Sciences

Department of Biology

Thesis Advisor: Assoc. Prof. Ersöz GONCA

June 2018, 43 pages

Bupivacaine is one of the local anesthetics which is most commonly used in regional anesthesia. It may lead to ventricular arrhythmias and cardiac arrest when it was given to systemic circulation by mistake. The aim of the present study is to research the effects of thymoquinone and lidocaine with epinephrine at different doses on bupivacaine-induced cardiotoxicity.

The study was planned in two group. Bupivacaine at a dose of 3 mg/kg/min was given via intravenous (iv.) infusion until the asystole time to rats in both group. 12 male Wistar albino rats were divided into two subgroups in Group 1. I) Control and II) Thymoquinone. Thymoquinone at a dose of 20 mg/kg/ml was given via intraperitoneal 10 min prior to the bupivacaine infusion. 24 male Wistar albino rats were divided into 4 groups in Group 2. I) Control, II) Lidocaine with epinephrine, 1 mg/kg, III) Lidocaine with epinephrine, 3 mg/kg and IV) Lidocaine with epinephrine, 6 mg/kg. Lidocaine with epinephrine was given via iv. with infusion at the doses of 1, 3 and 6 mg/kg/min.

ABSTRACT (continued)

In the thymoquinone group, the 50% decreament time in mean arterial blood pressure (MABP) was significantly increased compared to control group ($P<0.05$). Lidocaine with epinephrine at a dose of 1 mg/kg significantly increased the asystole time, initial arrhythmia time, %75 decreament time in MABP and heart rate (HR) ($P<0.05$). Thymoquinone revealed a limited protective effect. The studies that research the different administration routes of thymoquinone and the effects of its chronic therapy should be undertaken. In this thesis, for the first time, it was reported that lidocaine with epinephrine increased the asystole time and improved the hemodynamic parameters. In clinical application, the simultaneous application of lidocaine with epinephrine and bupivacaine may reduce the cardiotoxic risk of bupivacaine.

Keywords: Bupivacaine, Lidocaine with epinephrine, Thymoquinone, cardiotoxicity, rat

Science Code: 401.04.02

TEŞEKKÜR

Bu çalışmanın gerçekleőmesinde, değerli bilgilerini benimle paylaőan, kendisine ne zaman danıősam bana zamanını ayırıp sabırla ve ilgiyle bana faydalı olabilmek için elinden gelenin fazlasını sunan, kullandığı her kelimenin hayatıma kattığı önemi asla unutmayacağım kıymetli danışman hocam; Doç. Dr. Ersöz GONCA'ya sayęı ve őükranlarımı sunarım.

Tezin düzeltilerek son haline getirilmesinde değerli katkılarını esirgemeyen tez komitesi üyeleri Sayın Doç. Dr. Ayşe KAPLAN ve Sayın Dr. Öğr. Üyesi Eylem SUVEREN'e teőekkürlerimi sunarım.

Çalışma süresince benden desteğini esirgemeyen bu hayattaki en büyük őansım olan Binyamet ÇATLI ve őeker ÇATLI'ye teőekkürlerimi bir borç bilirim.



İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
KABUL:	ii
ÖZET.....	iii
ABSTRACT	v
TEŞEKKÜR.....	vii
İÇİNDEKİLER.....	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	xi
ÇİZELGELER DİZİNİ	xiii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	xv
BÖLÜM 1 GİRİŞ	1
1.1 LOKAL ANESTEZİKLER	2
1.1.1 Tarihçe	2
1.1.2 Lokal Anesteziklerin Kimyasal Yapısı	3
1.1.3 Lokal Anesteziklerin Fizikokimyasal Özellikleri	5
1.1.3.1 Lokal Anesteziklerin Lipitte Çözünürlüğü.....	5
1.1.3.2 Lokal Anesteziklerin Proteinlere Bağlanma Kapasitesi	6
1.1.4 Lokal Anesteziklerin Etki Mekanizması.....	7
1.1.5 Lokal Anesteziklerin Toksisitesi.....	9
1.1.5.1 Merkezi Sinir Sistemi Toksisitesi	9
1.1.5.2 Kardiyovasküler Sistem Toksisitesi	10
Direkt Kardiyak Etkiler	10
İndirekt Kardiyak Etkiler.....	11
1.2 ARAŞTIRMADA KULLANILAN MADDELER.....	11
1.2.1 Bupivakain	11
1.2.2 Timokinon.....	12

İÇİNDEKİLER (devam ediyor)

	<u>Sayfa</u>
1.2.3 Lidokain	12
1.2.4 Epinefrin	13
BÖLÜM 2 MATERYAL METOD	15
2.1 KULLANILAN HAYVANLAR	15
2.2 CERRAHİ İŞLEMLER	15
2.3 DENEY GRUPLARI VE İLAÇLARIN UYGULANMASI	17
2.3.1 Timokinon'un Bupivakainin Neden Olduğu Kardiyotoksisite Üzerine Etkisi.....	17
2.3.2 Epinefrinli Lidokain'in Bupivakainin Neden Olduğu Kardiyotoksisite Üzerine Etkisi.....	18
2.4 VERİLERİN ANALİZİ.....	18
2.5 İSTATİSTİKSEL ANALİZ.....	18
BÖLÜM 3 BULGULAR.....	21
3.1 TİMOKİNON'UN BUPİVAKAİNİN NEDEN OLDUĞU KARDİYOTOKSİSİTE ÜZERİNE ETKİSİ.....	21
3.2 EPİNEFRİNLİ LİDOKAİN'İN BUPİVAKAİNİN NEDEN OLDUĞU KARDİYOTOKSİSİTE ÜZERİNE ETKİSİ	21
BÖLÜM 4 TARTIŞMA	29
4.1 TİMOKİNON'UN BUPİVAKAİNİN NEDEN OLDUĞU KARDİYOTOKSİSİTE ÜZERİNE ETKİSİ.....	29
4.2 EPİNEFRİNLİ LİDOKAİN'İN BUPİVAKAİNİN NEDEN OLDUĞU KARDİYOTOKSİSİTE ÜZERİNE ETKİSİ	30
BÖLÜM 5 SONUÇLAR.....	33
KAYNAKLAR.....	35
ÖZGEÇMİŞ	43

ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>No</u>	<u>Sayfa</u>
Şekil 1.1 Lokal anesteziğin temel yapısı.....	4
Şekil 1.2 Lokal anesteziğin Na ⁺ iyon kanalı blokajı.....	7
Şekil 1.3 Lokal anesteziğin membrandaki hidrokarbon bölgeye penetrasyonu.....	8
Şekil 1.4 Lokal anesteziğin hücre membranındaki fosfolipitler üzerindeki etkisi.....	8
Şekil 1.5 Lokal anesteziğin voltaja bağlı kanal gözenekleri üzerindeki etkisi.....	9
Şekil 1.6 Bupivakainin kimyasal yapısı.....	11
Şekil 1.7 Timokinonun kimyasal yapısı.....	12
Şekil 1.8 Lidokainin kimyasal yapısı.....	12
Şekil 1.9 Epinefrinin kimyasal yapısı.....	13
Şekil 2.1 Anestezi altındaki sıçanda sağ karotid arter ve sol jugular ven kanülasyonu.....	16
Şekil 2.2 Cerrahi operasyondan sonra anestezi altındaki bir sıçan.....	16
Şekil 2.3 Deneyde kullanılan infüzyon pompası.....	17
Şekil 3.1 Epinefrinli lidokain'in asistoli, ilk aritmi süresi, OAB<%75 ve KAH<%75 sürelerine etkisi.....	22
Şekil 3.2 Epinefrinli lidokain'in P-Q , Q-T , QRS ve R-R uzunluklarına etkisi.....	23



ÇİZELGELER DİZİNİ

<u>No</u>	<u>Sayfa</u>
Çizelge 1.1 Lokal anesteziğin klinik uygulamadaki kronolojisi.....	3
Çizelge 1.2 Ester grubu lokal anesteziğin lipitte çözünürlük oranları.	5
Çizelge 1.3 Amid grubu lokal anesteziğin lipitte çözünürlük oranları.	5
Çizelge 1.4 Ester grubu lokal anesteziğin proteine bağlanma kapasitesi.	6
Çizelge 1.5 Amid grubu lokal anesteziğin proteine bağlanma kapasitesi.....	6
Çizelge 3.1 Bupivakain verilmeden önce kayıtlı edilen parametreler.....	24
Çizelge 3.2 Bupivakain verildikten sonra kayıtlı edilen parametreler.	25
Çizelge 3.3 Bupivakain verilmeden önce kayıtlı edilen parametreler.....	26
Çizelge 3.4 Bupivakain verildikten sonra kayıtlı edilen parametreler.	27
Çizelge 3.5 Bupivakain verildikten sonra kayıtlı edilen elektrokardiyografik aralıklardaki değişimler.	28



SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

SİMGELER

%	: Yüzde
α	: Alfa
β	: Beta
$^{\circ}\text{C}$: Santigrad derece
ml	: Mililitre
kg	: Kilogram
dk	: Dakika
g	: Gram
mg	: Miligram
mmHg	: Milimetre cıva
sn	: Saniye

KISALTMALAR

ATP	: Adenozin tri fosfat
ACh	: Asetil kolin
Ca⁺²	: Kalsiyum
cAMP	: Siklik adenozin monofosfat
DMSO	: Dimetil sülfoksit
EKG	: Elektrokardiyografi
ip	: İntraperitonal
iv	: İntravenöz
K⁺	: Potasyum
KAH	: Kalp atım hızı
Na⁺	: Sodyum
O₂	: Oksijen

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ (devam ediyor)

OAB	: Ortalama arteriyel kan basıncı
PABA	: Paraaminobenzoik asit
SOR	: Serbest oksijen radikali
SF	: Serum fizyolojik
VF	: Ventriküler fibrilasyon



BÖLÜM 1

GİRİŞ

Bupivakain yaygın olarak kullanılan amino-amid türevi lipofilik lokal anestezik ajandır. Doğum analjezisi, postoperatif ağrı ve periferik sinir blokları için yaygın olarak kullanılır (Kayhan 1997). Bupivakain uygun dozlarda kullanıldığında sınırlı düzeyde yan etkiye sahip güvenilir bir anestezik maddedir (Cooper ve McClure 2008). Ancak, ameliyatlarda kaza ile intravenöz (iv.) yolla uygulandığında kardiyotoksik etki göstererek ani hasta ölümlerine neden olduğu rapor edilmiştir (Weinberg 2010). Klinikte, bupivakain kardiyotoksitesine karşı lipit emülsiyon kullanılmaktadır (Weinberg 2008). Ancak daha etkili tedavi yollarının araştırıldığı çalışmalar yapılmaktadır. Bu çalışmalarda dobutamin, levosimendan, klonidin, deksmedetomidin, dopeksamin maddelerinin çeşitli deney hayvanlarında etkileri araştırılmıştır (Kandemir vd. 2013, Bilir vd. 2006, Hanci vd. 2009, Gulec vd. 2004).

Timokinon (2-izopropil-5-metil-1,4-benzokinon) *Nigella sativa* bitkisinin tohumlarından elde edilen uçucu bir yağdır. Egzama, baş ağrısı, ateş, ishal, astım, iltihap ve hipertansiyonunda dahil olduğu birçok hastalığın tedavisi için doğal bir çözüm olan timokinon geleneksel tıpta yaygın olarak kullanılmaktadır (Ali ve Blunden 2003). Timokinon antiinflamatuvar, serbest radikal temizleme ve güçlü antioksidan özelliklere sahiptir (Mansour vd. 2002, El Gazzar vd. 2006, Woo vd. 2012). İskelet kası, beyin ve testis dahil çeşitli organlarda iskemi reperfüzyon hasarını önlediği bildirilmiştir (Hosseinzadeh vd. 2007, Hosseinzadeh vd. 2012, Gökçe vd. 2010). Timokinon'un kalpte iskemi reperfüzyon hasarı ve aritmilere karşı koruyucu etkisi olduğu gösterilmiştir (Gonca ve Kurt 2015). Antioksidan özelliği nedeniyle siklofosfamid'in neden olduğu kardiyotoksitesiteye karşı önleyici etkisi olduğu bulunmuştur (Nagi vd. 2011). Bupivakaine bağlı kardiyotoksitesite üzerine timokinon'un etkileri daha önce araştırılmamıştır.

Lidokain amino-amid türevi bir anestezik maddedir. İnfiltrasyon anestezi, santral nöroaksiyel anestezi, periferik sinir bloklarında yaygın olarak kullanılmaktadır (Kayaalp 2002). Klinikte daha erken sürelerde anestezi etkisini elde edebilmek için lidokain bupivakain

ile kombine edilerek kullanılmaktadır (Kşikava vd. 2008).

Lidokainin bupivakain kardiyotoksisitesi üzerine etkisinin araştırıldığı az sayıda çalışma yapılmıştır. Bu çalışmalarda çelişkili sonuçlar elde edilmiş olup konu tartışmalıdır. Fujita vd. (1998) anestezi altındaki domuzlarda yaptıkları çalışmada lidokainin ventriküler fibrilasyon (VF) süresini azaltarak bupivakain toksisitesine karşı koruyucu etkili olduğunu göstermişlerdir. Kşikava vd. (2010) ise lidokainin bupivakain toksisitesine bağılı olarak meydana gelen EKG'de QRS uzunluklarındaki artışı azalttığını göstermişlerdir. Bu sonuçlara göre lidokainin bupivakainin neden olduğu ventrikül içi impuls iletim hızındaki azalmayı engelleyerek bupivakain kardiyotoksisitesine karşı koruyucu etkili olduğunu ileri sürmüşlerdir. Simon vd. (2002) ise izole tavşan kalbinde yaptıkları çalışmada lidokainin bupivakainin neden olduğu QRS uzunluklarındaki artışı azaltmadığı ve bupivakain kardiyotoksisitesi üzerine koruyucu bir etkisinin olmadığını bildirmişlerdir. Lidokain klinik uygulamalarda sahip olduğu hipotansiv yan etkisini azaltmak amacıyla sıklıkla vazokonstriksiyon etkiye sahip olan epinefrin ile kombine edilir (Malamed 2004).

Tez çalışmamızın amaçları timokinon'un ve farklı dozlarda verilen epinefrinli lidokain'in bupivakain kardiyotoksisitesi üzerine etkilerini araştırmaktır.

1.1 LOKAL ANESTEZİKLER

Lokal anestezipler, sinir lifleri ile temas ettiklerinde impuls iletimini kısa süreli olarak bloke eden farmakolojik ajanlardır. Depolarizasyon dalgasının oluşumunu ve yayılımını geri dönüşümlü olarak engellerler. Uyarılabilen tüm hücrelerde etkilidirler (sinir lifleri, çizgili kas, düz kas, miyokardiyal kas hücreleri) (Miller ve Hondeghem 1995).

1.1.1 Tarihçe

Kokain Albert Niemann tarafından 1860 yılında *Erythroxylon coca* bitkisinin yapraklarından sentezlenmiş ester yapılı ilk lokal anesteziptir. Sersemlik ve uyuşma (dil ve ağız çevresinde) etkisinden dolayı ameliyatlarda kullanılabileceğini ilk düşünen Sigmound Freud olmuştur. 1884 yılında Karl Koller tarafından solüsyon haline getirilerek oftalmik anestezi klinik olarak kullanıma sunulmuştur (Kayhan 2004). Kokainin hücreleri öldüren ve bağımlılık yapan etkilerinden dolayı yeni lokal anestezi madde arayışına başlanmıştır. Alfred Einhorn

1904 yılında paraaminobenzoik asit (PABA) derivelerinin patentini almış ve 1905 yılında prokaini sentezlemiştir. Ancak alerjik reaksiyona neden olduğu için daha az toksik lokal anestezi madde arayışına girilmiş, bu nedenle dibukain (1932), tetrakain (1933), lidokain (1943), klorprokain (1955), mepivakain (1956), prilokain (1960), bupivakain (1963), etidokain (1971), ropivakain (1977) ve levobupivakain (1999) klinik kullanıma girmiştir (Heavner 2007, Cousins ve Bridenbaugh 1988) (Çizelge 1.1).

Çizelge 1.1 Lokal anesteziğin klinik uygulamadaki kronolojisi.

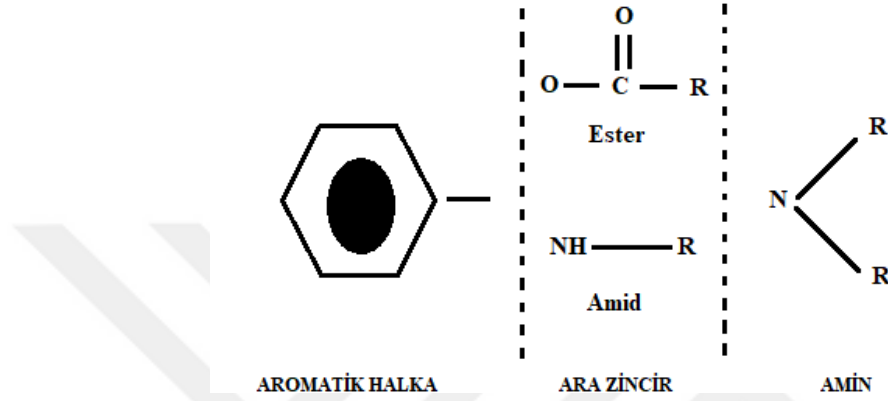
Anestezi madde ismi	Yıl	Bilim insanı	Klinik uygulama
Kokain	1860	Albert Neimann	Oftalmik, topikal
Prokain	1905	Alfred Einhorn	İnfiltrasyon, spinal
Dibukain	1932	Karl Meischer	Spinal
Tetrakain	1933	Otto Eisleb	Topikal, Spinal
Lidokain	1943	Nils Löfgren ve Bengt Lundqvist	Topikal, infiltrasyon, spinal, epidural, periferik sinir blokları, Rejyonel
Klorprokain	1955	Foldes ve McNALL	İnfiltrasyon, Periferik sinir blokları, Epidural, Spinal
Mepivakain	1956	A.F. Ekenstam ve B. Egner	İnfiltrasyon, Periferik sinir blokları, Epidural, Spinal
Prilokain	1960	Nils Löfgren ve Claes Tegner	İnfiltrasyon, Periferik sinir blokları, Epidural, Rejyonel
Bupivakain	1963	A.F. Ekenstam	İnfiltrasyon, Periferik sinir blokları, Epidural, Spinal
Etidokain	1971	B.H. Takman	İnfiltrasyon, Periferik sinir blokları, epidural, Rejyonel
Ropivakain	1957	A.F. Ekenstam	İnfiltrasyon, Periferik sinir blokları, Epidural, Spinal
Levobupivakain	1999	Laurence Mather ve Geoffrey Tucker	İnfiltrasyon, Periferik sinir blokları, Epidural, Spinal

1.1.2 Lokal Anesteziğin Kimyasal Yapısı

Lokal anesteziğin kimyasal yapısı 3 kısımdan oluşur;

1. Doymamış lipofilik aromatik halka, negatif (-) yüklü olup sinir kılıflarına difüzyonu kolaylaştırmak için moleküle lipofilik karakter veren kısımdır. Lipofilik aromatik halka PABA, benzoik asit veya anilin olabilir.

2. Ara zincir, alkol veya karboksilli asitten oluşur. Ara zincirin uzun olması lokal anesteziğin etki süresini artırır.
3. Hidrofilik grup, pozitif (+) yüklü olup proton alıcısı olan zayıf bir bazdır. Sekonder veya tersiyer amin yapıda olup lokal anesteziğin suda veya yağda çözünürlüğünü belirler (Kayhan 2004).



Şekil 1.1 Lokal anesteziğin temel yapısı (Çizen: Duygu Çatli 2018).

Ara zincir ester veya amid tipte olabilir. Lokal anesteziğin aromatik halka ile ara zincir arasında ester grubu bulunduranları amino esterler (Kokain, Prokain, Klorprokain, Tetrakain), amid grubu bulunduranları ise amino amidler (Lidokain, Mepivakain, Prilokain, Bupivakain, Etidokain, Dibukain) olarak adlandırılır.

Amino esterler fosfolipit zarında bulunan kolinesterazlar tarafından hızla hidrolize uğrarlar. Amino amidler ise karaciğerde mikrozomal enzimler ile metabolize edilir. Bu nedenle, amino amidlerin sistemik toksisitesi ve etki başlangıcı amino esterlerden daha yüksektir. Amino esterlerin metabolizması sonucu PABA oluşur. PABA alerjik reaksiyonlara neden olur. Amino amidlerde ise alerjik reaksiyonlar nadir görülür. Ester grubu lokal anesteziğin ışık, su ve sıcaklıktan etkilenirler. Bu nedenle amino amidler amino esterlere göre oldukça stabildir (Berde ve Strichartz 1994).

1.1.3 Lokal Anesteziklerin Fizikokimyasal Özellikleri

1.1.3.1 Lokal Anesteziklerin Lipitte Çözünürlüğü

Doymamış lipofilik aromatik halka, lokal anesteziklerin yağda çözünürlüğünü belirleyen kısımdır. Sinir ve bağ doku membranları fosfolipit yapıda olduğu için yağda yüksek derecede çözünen lokal anestezik ajanların sinir ve bağ doku membranlarını penetre edebilme gücü artmaktadır. Lokal anestezikler miyelin ve diğer lipit çözünür kompartmanları da penetre edebilme gücüne sahiptir. Bu nedenle miyelin ve diğer lipit çözünür kompartmanlarda lokal anestezik madde sekestrasyonuna yol açarlar, böylece etki başlangıç hızı azalır. Lokal anestezikler kan akımı tarafından temizlenirler. Lipid çözünürlüğü yüksek olan lokal anesteziklerin penetrasyonu artacağı için kan akımı tarafından temizlenmeleri daha uzun sürelidir (Trevor vd. 2003, Liu ve Yin 2009) (Çizelge 1.2, Çizelge 1.3).

Çizelge 1.2 Ester grubu lokal anesteziklerin lipitte çözünürlük oranları.

Lokal Anestezikler	Lipit Çözünürlük
Kokain	++
Prokain	+
Tetrakain	++++
Klorprokain	+

Çizelge 1.3 Amid grubu lokal anesteziklerin lipitte çözünürlük oranları.

Lokal Anestezikler	Lipit Çözünürlük
Lidokain	++
Mepivakain	++
Prilokain	++
Etidokain	++++
Bupivakain	++++
Ropivakain	++++
Levobupivakain	++++

1.1.3.2 Lokal Anesteziklerin Proteinlere Bağlanma Kapasitesi

Proteinlere yüksek afinitesi olan lokal anestezikler hem plazma hem de doku proteinlerine daha uzun süre bağlı kalır, böylece etki süreleri uzar. Lokal anestezikler α_1 -asit glikoprotein ve albümin gibi plazma proteinlerine bağlı kaldıkları süre boyunca inaktiftirler. Lokal anestezikler sinir membranına noniyonize (-) yüklü lipofilik kısımlarıyla penetre olurlar. Membran difüzyonundan sonra, lokal anestezikler (+) yüklü hidrofilik kısımlarıyla voltaj kapılı iyon kanallarındaki protein reseptörlerine bağlanırlar ve aktif hale gelirler (Malamed 2004) (Çizelge 1.4, Çizelge 1.5). Plazma proteinlerine bağlanma kapasitesi düşük olan lokal anestezikler eritrositlere bağlanarak dokulara taşınır. Lokal anesteziklerin proteinlere bağlanma kapasitesi arttıkça eritrositlere bağlanma kapasitesi düşer ve dolayısıyla toksik etki azalır. Bu nedenle plazma protein seviyesi ne kadar yüksek olursa toksisite riski o kadar az olacaktır. (Dillane ve Finucane 2010).

Çizelge 1.4 Ester grubu lokal anesteziklerin proteine bağlanma kapasitesi.

Lokal Anestezikler	Proteine bağlanma
Kokain	+
Prokain	++
Tetrakain	+
Klorprokain	+++

Çizelge 1.5 Amid grubu lokal anesteziklerin proteine bağlanma kapasitesi.

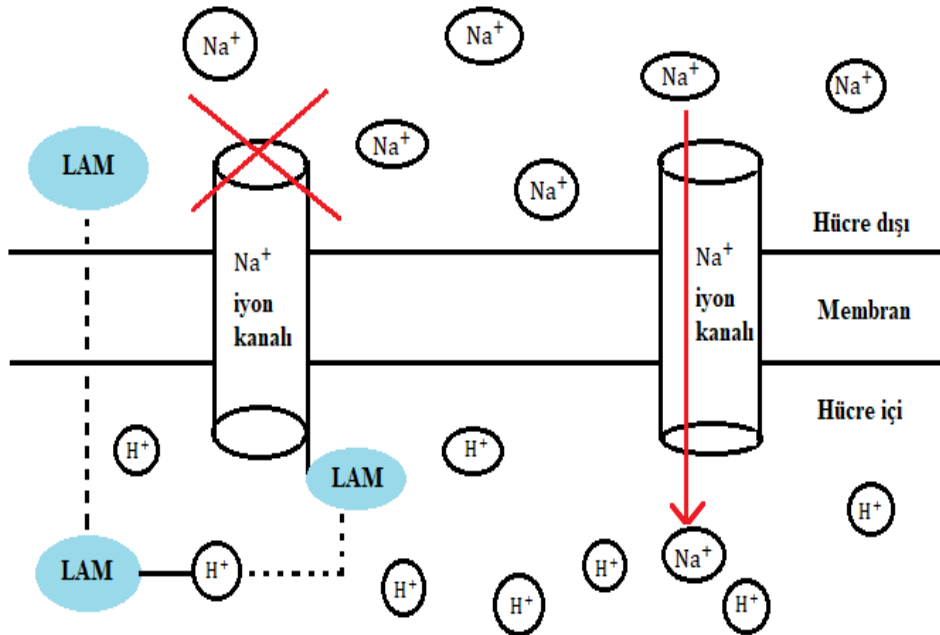
Lokal Anestezikler	Proteine Bağlanma
Lidokain	++
Mepivakain	++
Prilokain	++
Etidokain	++++
Bupivakain	++++
Ropivakain	++++
Levobupivakain	++++

1.1.4 Lokal Anesteziklerin Etki Mekanizması

Uyarılabilen sinir membranı, kalp kası membranı ve nöral hücre cisimlerinde impuls iletiminden sorumlu sodyum (Na^+), potasyum (K^+) ve kalsiyum (Ca^{+2}) iyon kanalları bulunur. Hücre membranı uyarıldığı zaman voltaj kapılı Na^+ iyon kanalları açılır ve hücre dışından hücre içerisine hızla Na^+ akışı gerçekleşir. Hücre içine Na^+ akışı hücre içinde pozitif yüklü iyonların artmasına neden olur böylece depolarizasyon meydana gelir. Voltaj kapılı Na^+ iyon kanalları inaktif hale geldiğinde voltaj kapılı K^+ iyon kanalları açılır. Hücre içinden hücre dışına K^+ iyon akışı gerçekleşir böylece repolarizasyon meydana gelir. Na^+/K^+ pompası ise depolarizasyon sırasında bozulan yük dengesini düzelterek polarize durumu tekrar sağlar. Na^+/K^+ pompası aktif olarak enerji kullanır. 3 Na^+ iyonu hücre içerisinden hücre dışına taşınırken 2 K^+ iyonu hücre dışından hücre içine taşınır (Morth vd. 2007).

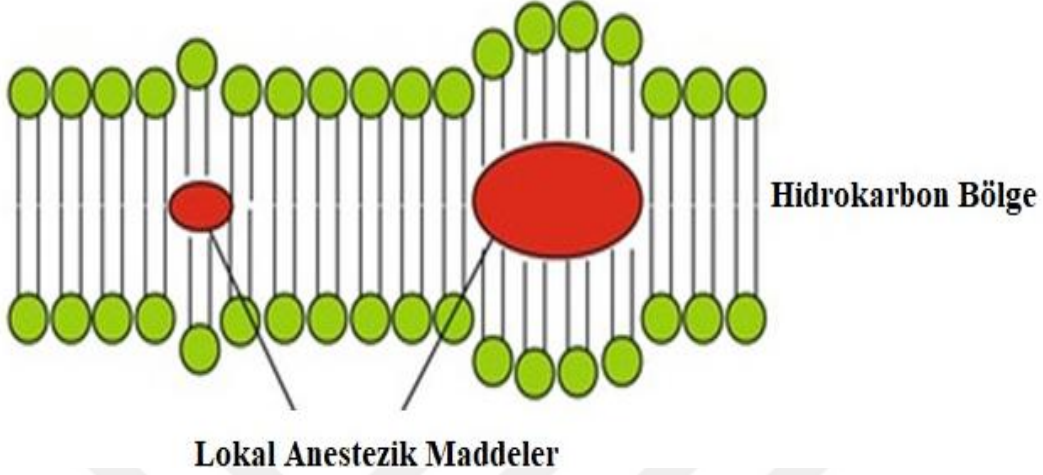
Lokal anesteziklerin hücre membrnında olası etki mekanizmaları şu şekildedir:

1. Lokal anesteziklerin iyonize kısmı voltaj kapılı Na^+ iyon kanallarının reseptörlerine bağlanarak hücre içine Na^+ akışını engeller. Böylece depolarizasyonu engellerler (Scholz 2002) (Şekil 1.2).



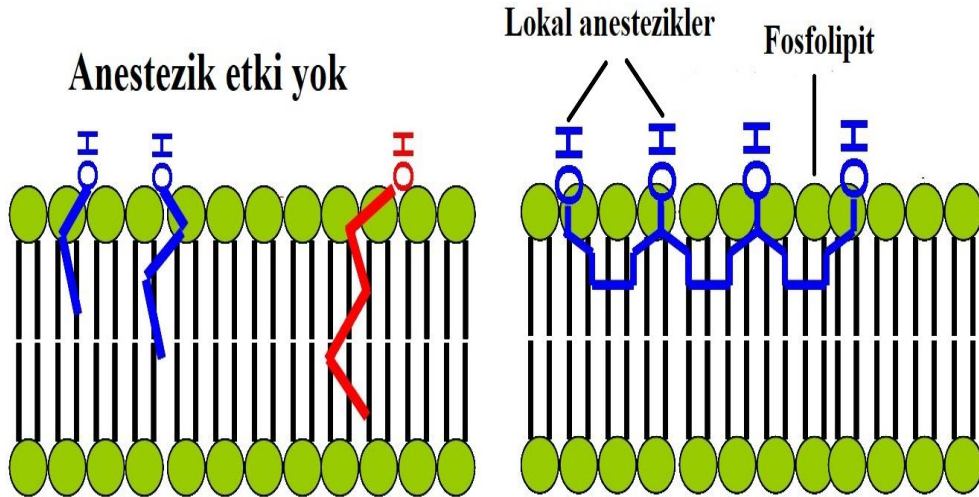
Şekil 1.2 Lokal anesteziklerin Na^+ iyon kanalı blokajı. LAM; Lokal anestezik madde (Çizen: Duygu Çatli 2018).

2. Lokal anesteziklerin noniyonize lipofilik kısmı membrandaki hidrokarbon bölgeye penetre olarak hücre membranını genişletir ve Na^+ iyon kanallarının sıkışmasına neden olur (Ayaz 2008) (Şekil 1.3).



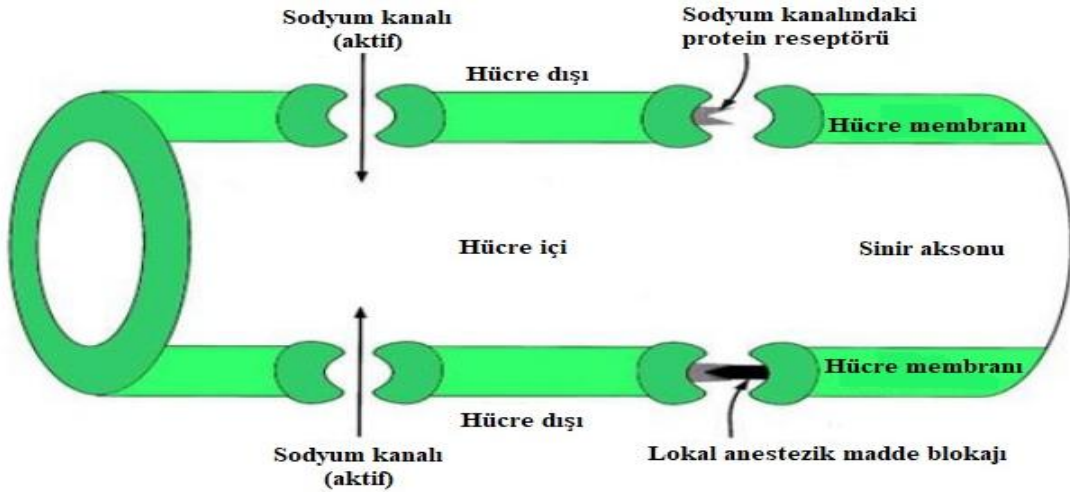
Şekil 1.3 Lokal anesteziklerin membrandaki hidrokarbon bölgeye penetrasyonu (https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Lipid_bilayer_expansion_hypothesis_of_anesthetic_effect.png).

3. Zardaki fosfolipitlerle birleşerek hücre membranından Na^+ , K^+ ve Ca^{+2} iyonlarının geçişini engellerler (Ayözen 2008) (Şekil 1.4).



Şekil 1.4 Lokal anesteziklerin hücre membranındaki fosfolipitler üzerindeki etkisi (https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Interpretation_of_the_cutoff_effect_in_the_frame_of_lipid_hypothesis_of_anesthetic_mechanism.png).

4. Lokal anestezikler iyon kanallarındaki protein reseptörleriyle birleşir. Böylece kanalı inaktif ederek, voltaja bağlı kanal gözeneklerindeki genişlemeyi engellerler (Tikhonov ve Zhorov 2017) (Şekil 1.5).



Şekil 1.5 Lokal anesteziiklerin voltaja bağlı kanal gözenekleri üzerindeki etkisi (<http://slideplayer.biz.tr/slide/3208847/>).

1.1.5 Lokal Anesteziiklerin Toksisitesi

Lokal anesteziikler kaza eseri iv. yolla sistemik dolaşıma karıştığında toksisiteye neden olurlar. Enjeksiyondan kısa bir süre sonra plazmada lokal anesteziik konsantrasyonu artar. Lokal anesteziiklerin yüksek konsantrasyonda nörolojik semptomların (bilinç kaybı, koma) yerini ciddi ventriküler aritmiler ve kardiyak arrest alır (Di Gregorio vd. 2010). Lokal anesteziiklerin iltihaplı bölgeye uygulanması sonucu da toksik reaksiyonlar oluşabilir (Kayhan 2004). Ester grubu lokal anesteziiklerin metabolizması sonucu PABA oluştuğu için alerjik reaksiyonlar gelişebilir. Her ilacın farmakolojisi farklı olduğu için organ sistemleri üzerindeki etkileri de farklı olacaktır. Lokal anesteziik enjeksiyonu sonucu meydana gelen toksisiteden en çok etkilenen santral sinir sistemi ve kardiyovasküler sistemdir (Berde ve Strichartz 1994).

1.1.5.1 Merkezi Sinir Sistemi Toksisitesi

Lokal anesteziik toksisitesinin grldğu ilk bölge merkezi sinir sistemidir (Brown 2007). Düşük konsantrasyonlarda ağız çevresinde uyuşma, dilde hissizlik ve sersemlik gibi bulgular gözlenmektedir (Per vd. 2004, Engelsson 1974). Yüksek konsantrasyonlarda ise istemsiz göz hareketleri (nistagmus), titreme (tremor) ve kasılma (kontraksiyon) gibi bulgular izlenmektedir (Berde ve Strichartz 1994). Anesteziik maddelerin eritrositlere bağlanması sonucu arteriyal pCO₂ konsantrasyonu artış gösterir. Yüksek arteriyal pCO₂ konsantrasyonu serebral dolaşımı uyarır. Bunun sonucunda beyin dokusunda lokal anesteziik konsantrasyonu arttığı zaman ölümle sonuçlanacak ciddi sonuçlar doğurmaktadır (Kayhan 2004). Bu etkinin

temel mekanizması sodyum iyon kanallarının blokajıdır (Clarkson ve Hondeghem 1985a, Sztark vd. 2000). Santral sinir sistemi toksisitesini azaltmak için yapılan ilk müdahale hastaya O₂ verilmesidir (Trevor vd. 2003).

1.1.5.2 Kardiyovasküler Sistem Toksisitesi

Yapılan deneysel araştırmalar sonucu lokal anesteziğin kardiyovasküler sistem üzerindeki iki önemli etkisinin ventriküler aritmi oluşunu ve miyokardiyal sersemleme olduğu gösterilmiştir (Groban vd. 2001, Chang vd. 2001, Weinberg 2002).

Direkt Kardiyak Etkiler

Lokal anesteziğin kalp kası membranı üzerinde bulunan sodyum, potasyum ve kalsiyum iyon kanallarındaki reseptörlere bağlanır ve depolarizasyon oluşunu engeller (McCaslin ve Butterworth 2000) (Scholz 2002). Lokal anesteziğin mitokondriyal solunum kompleks I ve III'ü inhibe ederek mitokondriyal transmembran potansiyeli çöküşüne neden olur. Bu durum mitokondriyal kaynaklı serbest oksijen radikali oluşuna yol açar ve adenosin tri fosfat (ATP) konsantrasyonlarını azaltır. Membran Na⁺/K⁺ pompasının çalışması için ATP gereklidir. Mitokondrinin ATP üretememesi sonucu mitokondriyal membrandaki Na⁺/K⁺ pompasında bozulma meydana gelir (Graf vd. 2002, Weinberg 2002, Sztark vd. 2000). Lokal anesteziğin β-adrenerjik reseptörlerine bağlanarak G proteinlerinin aktifleşmesini engeller. Dolayısıyla aktifleşmeyen G proteinleri adenil siklazı uyaramaz. Böylece siklik adenosin monofosfat (cAMP) üretimi üzerine inhibitör etkisi ortaya çıkar (Butterworth 1993). Lokal anesteziğin L-tipi kalsiyum kanallarını da inhibe ederek hücre içine kalsiyum girişini engellerler. Fizyolojik koşullar altında hücre içine giren kalsiyum sarkoplazmik retikulumdaki ryanodin almaçlarını uyarak sarkoplazmik retikulumdan kalsiyum salınımına neden olur. Ancak anesteziğin maddeleri L-tipi kalsiyum kanallarından hücre içine kalsiyum girişi engelleyerek sarkoplazmik retikulumdan kalsiyum serbestleşmesinde azalmaya neden olur. Benzer şekilde, lokal anesteziğin direkt olarak sarkoplazmik retikulum üzerindeki ryanodin reseptörlerini etkileyerek kalsiyum salınımını engeller (Rossner ve Freese 1997, Cox vd. 2003, Rau vd. 2001).

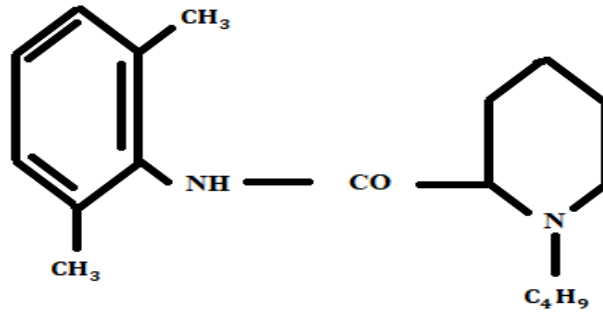
İndirekt Kardiyak Etkiler

Sempatik sinirler noradrenalin salgılar. Noradrenalin kalp kası üzerindeki β -adrenerjik reseptörlerine bağlanır. Parasempatik sinirler ise asetil kolin (ACh) salgılar. ACh kalp kası üzerindeki muskarinik reseptörlerine bağlanır. Sempatik sinirler kalbin kasılma hızını arttırırken, parasempatik sinirler kalbin kasılma hızını yavaşlatır. Lokal anestezikler sempatik ve parasempatik sinirlerde sodyum kanal blokajı ile nörotoksisiteye neden olur. Dolayısıyla sempatik ve parasempatik sistem blokajı kardiyovasküler sistemi indirekt olarak etkiler (Steward vd. 2003, Knudsen vd. 1997). Lokal anestezik konsantrasyonu arttıkça arteriyal pCO_2 miktarında artış görülür. Bu durum kalp kasının kasılma gücünü azaltır ve aritmilere neden olabilir (Mather ve Chang 2001, Liu ve Yin 2009).

1.2 ARAŞTIRMADA KULLANILAN MADDELER

1.2.1 Bupivakain

Bupivakain (L-n-bütil-DL-piperidin-2-karboksilik asit-2, 6 dimetilanilid hidroklorid) aminoamid türevli R(+) ve S(-) enantiomerlerden oluşan bir ajandır. Bupivakainin R (+) enantiomeri daha fazla kardiyak toksisiteye neden olur (Kayaalp 2002).

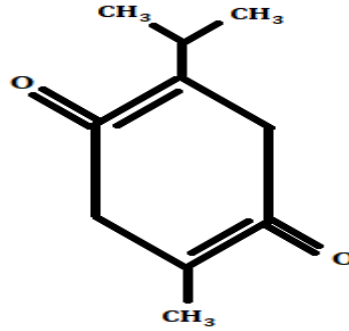


Şekil 1.6 Bupivakainin kimyasal yapısı (Çizen: Duygu Çatli 2018).

Plazma proteinleri olan α_1 -asit glikoproteinine ve albümine %95 oranında bağlanmaktadır. Bupivakain amid yapıları için karaciğerde oksidazlar ile metabolize edilir (Tetzlaff 2000). Yüksek derecede lipofilik özelliği ve plazma proteinlerine bağlanma kapasitesi nedeniyle uzun etkili bir lokal anestezik ajandır. Bu nedenle kardiyak toksisite etkisi diğer lokal anestezik ajanlardan daha fazladır (Tucker ve Mather 1998).

1.2.2 Timokinon

Timokinon, C₁₀H₁₂O₂ (2-izopropil-5-metil 1,4-benzokinon) kimyasal yapıda olup *Nigella sativa* bitkisinden elde edilen uçucu bir yağdır (Isik vd. 2005).

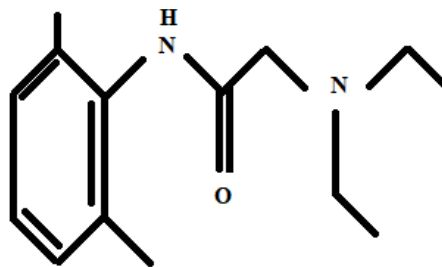


Şekil 1.7 Timokinonun kimyasal yapısı (Çizen: Duygu Çatli 2018).

Geçmişten günümüze kadar antioksidan ve antiinflamatuvar özellikleri nedeniyle geleneksel tedavi yöntemleri arasında yer almaktadır (Ali ve Blunden 2003). Timokinon süperoksit ve hidroksil radikallerini süpürücü özelliğe sahiptir (Badary vd. 1998). Anestezi altındaki sıçanlarda yapılan bir çalışmada bisfenol A'nın neden olduğu karaciğer hasarında, timokinonun oksidatif strese bağlı koruyucu etkisi olduğu rapor edilmiştir (Abdelwahab vd. 2013). İskelet kası, beyin, testis ve kalp gibi çeşitli organlarda toksisiteye karşı koruyucu etkiye sahip olduğu bildirilmiştir (Hosseinzadeh vd. 2007, Hosseinzadeh vd. 2012, Gökçe vd. 2010, Gonca ve Kurt 2015).

1.2.3 Lidokain

Lidokain (N-dietilaminoasetil-2, 6-silidin hidroklorür), amino-amid türevli orta etkili bir lokal anestetik maddedir. Toksik etkisinin az olması nedeniyle diğer lokal anestetikler içinde en sık kullanılan lokal anestetik ajandır (Tetzlaff 2000).

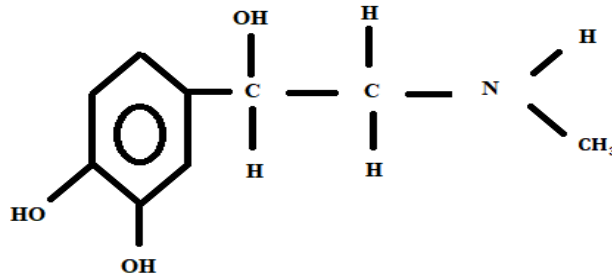


Şekil 1.8 Lidokainin kimyasal yapısı (Çizen: Duygu Çatli 2018).

Lidokain karaciğerde oksidaz ve amilazlar ile monoetilglisen ve xylidide'e parçalanır (Cassutto ve Gfeller 2003, Tetzlaff 2000). Lidokain'in lipitte çözünürlüğü prokainden daha fazla, bupivakainden ise daha azdır. Lidokain plazma proteinlerinden α_1 -asit glikoproteinine daha çok bağlanır. Uygun dozda verilmediğinde merkezi sinir sistemi ve kardiyovasküler sistem toksisitesine neden olur. Lidokain düşük dozda uygulandığı zaman damarlarda vazokonstriksiyona, yüksek dozda uygulandığında ise vazodilatasyona neden olur (Evans vd. 1997). Lidokain düşük dozda verildiğinde ventriküler aritmilerin tedavisinde kullanılan antiaritmik bir ilaçtır. Lidokain, %2 vazokontrüksiyonsuz lidokain (Yalın lidokain), %2 lidokain+1.50.000'lik epinefrin ve %2 lidokain+1:100.000'lik epinefrin formda bulunur (Malamed 2004).

1.2.4 Epinefrin

Epinefrin %80 oranında adrenal medullada %20 oranında sempatik sinir uçlarında sentezlenen vazokonstrüksiyon bir hormondur. Lokal anestetikler damarlarda düz kas gevşemesine neden olarak vazodilatasyona yol açarlar. Epinefrin vazokonstrüksiyon etkisi ile bu etkiyi azaltır. Böylece lokal anestezinin etki süresini uzatır ve dokulara lokal anestetik madde taşınmasını azaltarak doku toksisitesini baskılar. Bu nedenle, lokal anestetik solüsyonuna sıklıkla vazokonstrüksiyon etkiye sahip bir ajan eklenir.



Şekil 1.9 Epinefrinin kimyasal yapısı (Çizen: Duygu Çatli 2018).

Epinefrin damar düz kaslarındaki α -adrenerjik reseptörlerine bağlanarak vazokonstrüksiyona neden olur. β_2 reseptörlerine bağlanarak vazodilatasyona neden olur. Kalp kas membranındaki β_1 reseptörlerine bağlanarak kalbin atım hacminde, sistolik basınçta, nabızda, diastolik basınçta ve kalp kasının oksijen ihtiyacında artışa neden olur (Malamed 2004, Clutter vd. 1980, Campbell 1977).



BÖLÜM 2

MATERYAL METOD

2.1 KULLANILAN HAYVANLAR

Çalışmamızda 10-12 aylık, ağırlıkları 250-330 gram arasında değişen, 36 adet erişkin erkek Wistar albino türü sıçan kullanıldı. Deney hayvanları, Kobay Deney Hayvanları Laboratuvarı San. Ve Tic. A.Ş. (Yenimahalle, Ankara/Türkiye)'den satın alındı. Hayvanlar uygun koşullara sahip bir odada yetiştirildi ($21\pm 2^{\circ}\text{C}$ sıcaklık, %45 - %65 nem ve 12 saat aydınlık/karanlık siklusu). Deney Hayvanları, musluk suyu tüketti ve standart sıçan pellet yem ile beslendi. Çalışmamızdaki uygulanan deneysel prosedürler, Bülent Ecevit Üniversitesi Deney Hayvanları Yerel Etik Kurulu tarafından tartışılarak onaylandı (Protokol no: 2016-21-02/03).

2.2 CERRAHİ İŞLEMLER

Anestezi edilen sıçanlar rektal problu ısıtıcı tabla üzerine konularak beden ısısı $37\pm 1^{\circ}\text{C}$ 'de sabit tutuldu (RTC 9404-A, Commat Ltd, Ankara, Türkiye). Trake kanüle edilerek hayvan suni solunum cihazına bağlandı (soluk hacmi: 1.5 ml/ 100 g, solunum frekansı: 70 kez /dk) (SAR-830, Yaşam Bilimleri, ABD). İlaç uygulanması için sol jugular ven ve kan basıncı ölçümü için sağ karotid arter kanüle edildi (Kan basıncı ölçüm cihazı, SS 13 L, Kaliforniya, ABD).



Şekil 2.1 Anestezi altındaki sıçanda sağ karotid arter ve sol jugular ven kanülasyonu (Fotoğraf: Duygu Çatli 2018).

Bipolar elektrotlar deri altına yerleştirilerek EKG monitörize edildi (Veri toplama sistemi MP35, Biyopak Sistemleri, Kaliforniya, ABD). Cerrahi işlemlerden sonra hayvanların 15 dakika süre için stabilize olması sağlandı.

Kontrol grubundaki hayvanlara stabilizasyon periyodundan sonra, bupivakain (Marcaine, %0,5'lik 20ml, Astra Zeneca, İstanbul, Türkiye) iv. yolla 3 mg/kg/dk dozda infüzyon yolu ile verildi. Bupivakain her bir denekte sıçan kalbinin durduğu ana kadar (asistoli süresi) verildi.



Şekil 2.2 Cerrahi operasyondan sonra anestezi altındaki bir sıçan (Fotoğraf: Duygu Çatli 2018).

Arteriyal kan gazlarının ölçümü için 0.1 ml arteriyal kan alındı. Yerine 0.1 ml serum fizyolojik (SF) infüzyonu yapıldı. Kan gazı ölçüm cihazı (Nova Biyomedikal Şirket, Phox Plus L, Waltham, ABD) kullanılarak arteriyal pO_2 , pCO_2 ve pH değerleri ölçüldü. Tüm etken

maddeler bir infüzyon pompası ile jugular venden verildi (Küçük hayvan infüzyon pompası, Legato 100, ABD).



Şekil 2.3 Deneyde kullanılan infüzyon pompası (Fotoğraf: Duygu Çatli 2018).

2.3 DENEY GRUPLARI VE İLAÇLARIN UYGULANMASI

2.3.1 Timokinon'un Bupivakainin Neden Olduğu Kardiyotoksisite Üzerine Etkisi

Toplam 12 hayvan tesadüfi olarak seçilerek iki gruba ayrıldı.

Grup I: Kontrol (n=6)

Grup II: Timokinon (n=6).

Sıçanlar 1.5 g/kg dozda ip. yolla verilen üretan ile anestezi edildi (Sigma Aldrich, St. Louis, MO, ABD). Timokinon dimetil sülfoksit (DMSO) ve serum fizyolojik (1:1) ile çözüldü. Timokinon grubundaki hayvanlara 20 mg/kg dozda timokinon (Sigma Aldrich, St. Louis, MO, ABD) bupivakain infüzyonunun başlamasından 10 dakika önce ip. yolla verildi. Çalışmamızda kullanılan timokinon'un dozu daha önceki çalışmalar temel alınarak belirlenmiştir (Gonca ve Kurt 20015).

2.3.2 Epinefrinli Lidokain'in Bupivakainin Neden Olduğu Kardiyotoksisite Üzerine Etkisi

Toplam 24 hayvan 4 gruba ayrıldı:

Grup I (n=6): Kontrol,

Grup II (n=6): Epinefrinli lidokain 1 mg/kg,

Grup III (n=6): Epinefrinli lidokain 3 mg/kg,

Grup IV (n=6): Epinefrinli lidokain 6 mg/kg.

Sıçanlar ip. yolla verilen 75 mg/kg ketamin ve 8 mg/kg ksilazin ile anestezi edildi (Sigma Aldrich, St. Louis, MO, ABD). Epinefrinli lidokain (Vilcain 50 ml, Vilsan, Ankara, Türkiye) sırasıyla 1 mg/kg/dk, 3 mg/kg/dk ve 6 mg/kg/dk dozlarda bupivakain infüzyonu ile aynı anda verilmeye başlandı.

2.4 VERİLERİN ANALİZİ

Bupivakain verilmeden önce kayıt edilen EKG ve kan basıncı kayıtlarından kalp atım hızı (KAH) ve ortalama arteriyal kan basıncı (OAB) bazal değerleri hesaplandı (Veri toplama sistemi, MP 35, Biyopak, Goleta, California, USA). Bupivakain verildikten sonra asistoli görüldüğü ana kadar geçen süre, asistoli süresine kadar tüketilen bupivakain miktarı, ilk ventriküler aritminin görüldüğü ana kadar geçen süre (ventriküler prematüre kasılma, ventriküler taşikardi ve ventriküler fibrilasyon) hesaplandı. KAH ve OAB'nin bazal değerlere göre %50, %75 oranında azaldığı ana kadar geçen süre tespit edildi. EKG'de QRS, P-Q, R-R, Q-T uzunlukları bazal, 1, 3, 5 ve 7. dakikalarda hesaplandı. Artan kalp hızı ölçülen Q-T uzunluklarını kısaltarak değiştirir. Bu nedenle kalp hızının Q-T üzerine etkisini ortadan kaldırmak için Q-T değerlerinin düzeltilmiş biçimi olan QTc değeri Bazett formülüne göre hesaplandı (Bazett 2006).

2.5 İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Veriler GraphPad programı (GraphPad Prism versiyon 5, San Diago, CA, ABD) kullanılarak analiz edildi. Timokinon grubunun kontrol grubu ile karşılaştırılmasında tüm veriler için Student T testi kullanıldı. Epinefrinli lidokain verilen grupların kontrol grubu ile karşılaştırılması için ise tek yönlü varyans analizi (ANOVA) ve Tukey testi kullanıldı.

Epinefrinli lidokain gruplarında EKG verilerinin (P-Q, Q-T, R-R, QRS) bazal değerler ile karşılaştırılması için Student T testi kullanıldı. Veriler ortalama \pm standart hata olarak verildi. $P < 0.05$ değeri anlamlı farklılık olarak kabul edildi.





BÖLÜM 3

BULGULAR

3.1 TİMOKİNON'UN BUPİVAKAİNİN NEDEN OLDUĞU KARDİYOTOKSİSİTE ÜZERİNE ETKİSİ

Kayıt edilen bazal değerlerde gruplar arasında anlamlı bir fark gözlemlenmedi (Çizelge 3.1). Timokinon verilen grupta bupivakain verildikten sonra OAB'nin %50 azaldığı zamana kadar geçen süre kontrol grubuna göre anlamlı bir artış gösterdi (Kontrol: 499 ± 26 ve timokinon: 714 ± 35 , $P < 0.05$). OAB'nin %75 azaldığı zamana kadar geçen sürede artış gösterdi. Ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir (Çizelge 3.2).

3.2 EPİNEFRİNLİ LİDOKAİN'İN BUPİVAKAİNİN NEDEN OLDUĞU KARDİYOTOKSİSİTE ÜZERİNE ETKİSİ

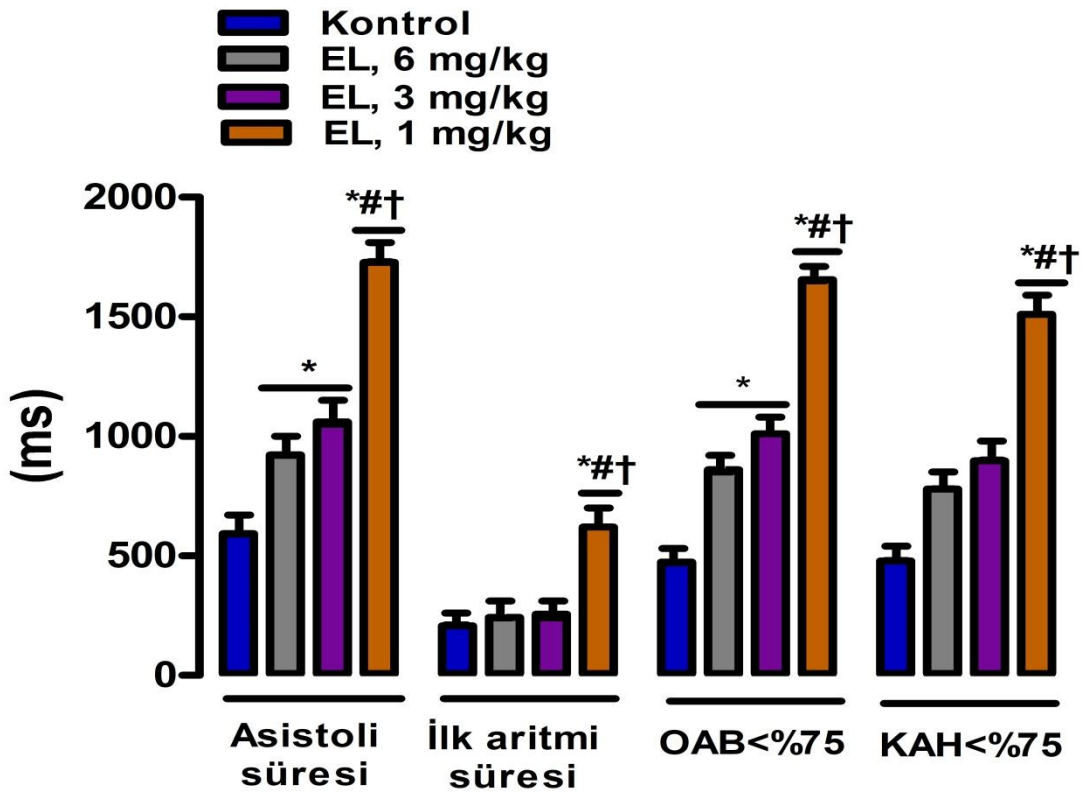
Bupivakain verilmeden önce kayıt edilen vücut ağırlığı, KAH, OAB, arteriyal kan pH, pO_2 , pCO_2 değerlerinde gruplar arasında anlamlı bir fark görülmedi ($P > 0.05$) (Çizelge 3.3).

Bupivakain verildikten sonra epinefrinli lidokain 3 ve 6 mg/kg gruplarında asistoli süresi, OAB'nin %50 ve %75 azalma süresi ve bupivakain tüketimi değerleri kontrole göre anlamlı arttı ($P < 0.05$) (Çizelge 3.4) (Şekil 3.1). Epinefrinli lidokain 1 mg/kg grubunda ise bu değerler diğer tüm gruplara göre anlamlı artış gösterdi ($P < 0.05$) (Çizelge 3.4) (Şekil 3.1). Epinefrinli lidokain 1 mg/kg grubunda ilk aritmi süresi, kalp atım hızının %50 ve %75 azalma süresi de diğer gruplara göre anlamlı arttı ($P < 0.05$) (Çizelge 3.4) (Şekil 3.1).

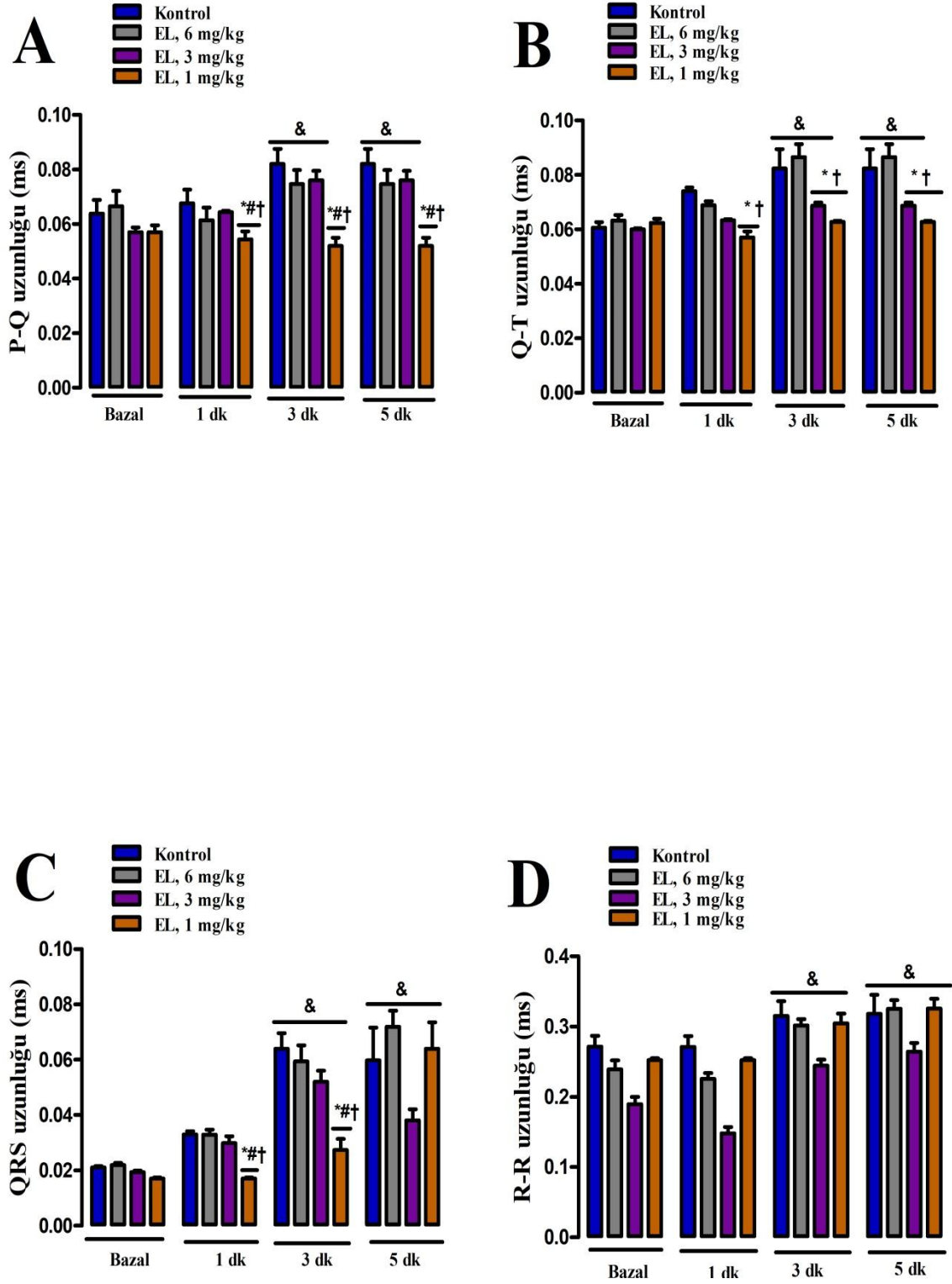
QRS, R-R ve QTc değerleri tüm gruplarda 3, 5 ve 7. dakikalarda bazal değerlere göre anlamlı bir artış gösterdi ($P < 0.05$) (Çizelge 3.5) (Şekil 3.2). P-Q ve Q-T uzunlukları da 3, 5 ve 7. dakikalarda kontrol grubunda, 3 ve 6 mg/kg epinefrinli lidokain verilen gruplarda bazala göre anlamlı bir artış gösterdi ($P < 0.05$) (Çizelge 3.5) (Şekil 3.2). Ancak epinefrinli lidokain'in

1 mg/kg dozda verildiği grupta bu değerlerde bazala göre anlamlı bir farklılık görülmedi ($P>0.05$) (Çizelge 3.5) (Şekil 3.2).

Epinefrinli lidokain 1 mg/kg grubundaki sıçanlarda 1, 3, 5 ve 7. dakikalarda ölçülen P-Q uzunluğu değerleri diğer gruplara göre, Q-T uzunluğu ise kontrol ve epinefrinli lidokain 6 mg/kg grubuna göre anlamlı bir azalma gösterdi ($P<0.05$) (Çizelge 3.5) (Şekil 3.2). Epinefrinli lidokain 3 mg/kg dozda Q-T uzunluğunu 3, 5 ve 7. dakikalarda kontrol ve epinefrinli lidokain 6 mg/kg gruplarına göre anlamlı azalttı ($P<0.05$) (Çizelge 3.5) (Şekil 3.2). Epinefrinli lidokain 1 mg/kg grubunda 1 ve 3. dakikalarda ölçülen QRS uzunluğu diğer gruplara göre anlamlı azaldı ($P<0.05$) (Çizelge 3.5) (Şekil 3.2). Epinefrinli lidokain verilen tüm gruplarda 7. dakikada ölçülen R-R aralığı kontrol grubuna göre anlamlı bir azalma gösterdi ($P<0.05$) (Çizelge 3.5) (Şekil 3.2).



Şekil 3.1 Epinefrinli lidokain'in asistoli, ilk aritmi süresi, OAB<75 ve KAH<75 sürelerine etkisi. * $P<0.05$ kontrol grubuna göre; # $P<0.05$ epinefrinli lidokain 3 mg/kg grubuna göre; † $P<0.05$ epinefrinli lidokain 6 mg/kg grubuna göre. OAB<75: Ortalama arteriyel kan basıncında %75 azalma süresi; KAH<75: Kalp atım hızında %75 azalma süresi; EL: Epinefrinli lidokain. Veriler ortalama \pm standart hata olarak verildi.



Şekil 3.2 Epinefrinli lidokain'in P-Q (A), Q-T (B), QRS (C) ve R-R (D) uzunluklarına etkisi. *P<0.05 kontrol grubuna göre; #P<0.05 epinefrinli lidokain 3 mg/kg grubuna göre; †P<0.05 epinefrinli lidokain 6 mg/kg grubuna göre; &P<0.05 bazala göre. EL: Epinefrinli lidokain. Veriler ortalama ± standart hata olarak verildi.

Çizelge 3.1 Bupivakain verilmeden önce kayıt edilen parametreler.

	Kontrol	Timokinon
Ağırlık (g)	272 ± 8	269 ± 9
Kalp atımı / dakika	446 ± 21	446 ± 4
Ortalama arteriyel kan basıncı	91 ± 3	95 ± 5
Arteriyel kan Ph	7 ± 0.05	7 ± 0.01
Arteriyel kan pO ₂ (mmHg)	182 ± 1	153 ± 0.3
Arteriyel kan pCO ₂ (mmHg)	31 ± 0.4	32 ± 0.3

Çizelge 3.2 Bupivakain verildikten sonra kayıt edilen parametreler.

	Kontrol	Timokinon
QRS > %20 (sn)	169.3 ± 2	164 ± 7
İlk aritmi (sn)	191.3 ± 16	225 ± 29
Kalp atım hızı < %50 (sn)	293 ± 22	268 ± 24
Kalp atım hızı < %75 (sn)	710 ± 38	674 ± 26
Ortalama arteriyel kan basıncı < %50 (sn)	499 ± 25	714 ± 35 *
Ortalama arteriyel kan basıncı < %75 (sn)	982 ± 47	1017 ± 61
Asistoli süresi (sn)	1082 ± 48	1103 ± 39
Bupivakain tüketimi (mg)	2.98 ± 0.17	3.12 ± 0.21

* P < 0.05 Kontrol grubuna göre.

Çizelge 3.3 Bupivakain verilmeden önce kayıt edilen parametreler.

	Kontrol	Epinefrinli lidokain 1mg/kg	Epinefrinli lidokain 3mg/kg	Epinefrinli lidokain 6mg/kg
Ağırlık (g)	306 ± 8	290 ± 7	280 ± 13	289 ± 5
Kalp atımı / dakika	291 ± 16	296 ± 5	351 ± 33	317 ± 17
Ortalama arteriyel kan basıncı	103 ± 14	118 ± 2	109 ± 2	112 ± 4
Arteriyel kan pH	7 ± 0.05	7 ± 0.01	7 ± 0.02	7 ± 0.01
Arteriyel kan pO ₂ (mmHg)	182 ± 0.8	148 ± 0.2	149 ± 0.1	153 ± 0.3
Arteriyel kan pCO ₂ (mmHg)	31 ± 0.4	29 ± 0.2	33 ± 0.3	32 ± 0.3

Çizelge 3.4 Bupivakain verildikten sonra kayıt edilen parametreler.

	Kontrol	Epinefrinli lidokain 1mg/kg	Epinefrinli lidokain 3mg/kg	Epinefrinli lidokain 6mg/kg
QRS > %20 (sn)	154 ± 1	167 ± 1	163 ± 5	156 ± 3
İlk aritmi (sn)	207 ± 12	621 ± 70 ^{*#†}	256 ± 24	243 ± 48
Kalp atım hızı <%50 (sn)	329 ± 57	891 ± 63 ^{*#†}	519 ± 14	404 ± 66
Kalp atım hızı <%75 (sn)	479 ± 44	1510 ± 113 ^{*#†}	898 ± 71	779 ± 88
Ortalama arteriyal kan basıncı <%50 (sn)	318 ± 31	923 ± 91 [*]	760 ± 85 [*]	736 ± 112 [*]
Ortalama arteriyal kan basıncı <%75(sn)	474 ± 38	1656 ± 66 ^{*#†}	1011 ± 78 [*]	860 ± 91 [*]
Asistoli süresi (sn)	593 ± 46	1727 ± 77 ^{*#†}	1061 ± 81 [*]	923 ± 72 [*]
Bupivakain tüketimi (mg)	1.87 ± 0.16	4.98 ± 0.1 ^{*#†}	2.91 ± 0.1 [*]	2.56 ± 0.2 [*]

* P<0.05 Kontrol grubuna göre.

P<0.05 Epinefrinli lidokain 3 mg/kg grubuna göre.

† P<0.05 Epinefrinli lidokain 6 mg/kg grubuna göre.

Çizelge 3.5 Bupivakain verildikten sonra kayıt edilen elektrokardiyografik aralıklardaki değişimler.

	Bazal	1	3	5	7
P-Q					
Kontrol	0.063 ± 0.005	0.067 ± 0.005	0.082 ± 0.005&	0.082 ± 0.005&	0.082 ± 0.005&
EL 1 mg/kg	0.057 ± 0.002	0.054 ± 0.002*#†	0.052 ± 0.002*#†	0.052 ± 0.002*#†	0.052 ± 0.002*#†
EL 3 mg/kg	0.057 ± 0.001	0.064 ± 0.001	0.076 ± 0.003&	0.076 ± 0.003&	0.076 ± 0.003&
EL 6 mg/kg	0.066 ± 0.005	0.061 ± 0.004	0.074 ± 0.005&	0.074 ± 0.005&	0.074 ± 0.005&
QRS					
Kontrol	0.021 ± 0.0005	0.021 ± 0.0005	0.064 ± 0.0056&	0.051 ± 0.0112&	0.057 ± 0.0059&
EL 1 mg/kg	0.017±0.0003	0.017±0.0003*#†	0.027 ± 0.0040*#†&	0.058 ± 0.0098&	0.090 ± 0.0086&
EL 3 mg/kg	0.019 ± 0.0005	0.020 ± 0.0007	0.052 ± 0.0040&	0.038 ± 0.0041&	0.067 ± 0.0075&
EL 6 mg/kg	0.021 ± 0.0009	0.021 ± 0.0009	0.059 ± 0.0059&	0.071 ± 0.0058&	0.080 ± 0.0036&
R-R					
Kontrol	0.271 ± 0.015	0.271 ± 0.015	0.306 ± 0.024&	0.611 ± 0.101&	0.824 ± 0.047&
EL 1 mg/kg	0.252 ± 0.002	0.252 ± 0.002	0.242 ± 0.003&	0.288 ± 0.023&	0.315 ± 0.034*#&
EL 3 mg/kg	0.189 ± 0.010	0.195 ± 0.009	0.221 ± 0.007&	0.317 ± 0.033&	0.396 ± 0.041*#&
EL 6 mg/kg	0.239 ± 0.012	0.245 ± 0.008	0.287 ± 0.047&	0.356 ± 0.082&	0.439 ± 0.111*#&
Q-T					
Kontrol	0.061 ± 0.002	0.068 ± 0.001	0.082 ± 0.007&	0.082 ± 0.007&	0.082 ± 0.007&
EL 1 mg/kg	0.062 ± 0.001	0.057 ± 0.002*#†	0.062 ± 0.003*#†	0.062 ± 0.003*#†	0.062 ± 0.003*#†
EL 3 mg/kg	0.060 ± 0.003	0.063 ± 0.001	0.068 ± 0.001*#†&	0.068 ± 0.001*#†&	0.068 ± 0.001*#†&
EL 6 mg/kg	0.063 ± 0.002	0.062 ± 0.006	0.087 ± 0.004&	0.087 ± 0.004&	0.087 ± 0.004&
QTc					
Kontrol	0.117 ± 0.006	0.120 ± 0.005	0.149 ± 0.008&	0.149 ± 0.008&	0.149 ± 0.008&
EL 1 mg/kg	0.123 ± 0.002	0.130 ± 0.004	0.139 ± 0.007&	0.139 ± 0.007&	0.139 ± 0.007&
EL 3 mg/kg	0.129 ± 0.004	0.136 ± 0.003	0.145 ± 0.003&	0.145 ± 0.003&	0.145 ± 0.003&
EL 6 mg/kg	0.130 ± 0.005	0.125 ± 0.003	0.167 ± 0.009&	0.167 ± 0.009&	0.167 ± 0.009&

*P<0.05 Kontrol grubuna göre.

#P<0.05 Epinefrinli lidokain (EL) 3 mg/kg grubuna göre.

†P<0.05 Epinefrinli lidokain (EL) 6 mg/kg grubuna göre.

&P<0.05 Bazal değerlere göre.

BÖLÜM 4

TARTIŞMA

4.1 TİMOKİNON'UN BUPİVAKAİNİN NEDEN OLDUĞU KARDİYOTOKSİSİTE ÜZERİNE ETKİSİ

Çalışmamızda 3mg/kg/dk dozunda verilen bupivakain sıçanlarda kardiyotoksik etki göstermiştir. Deney hayvanlarının kullanıldığı benzer çalışmalarda da bupivakain'in kardiyotoksik etki gösterdiği rapor edilmiştir (Kandemir vd. 2013, Dony vd. 2000). Çalışmamızda bupivakain deney hayvanlarının ortalama 18 dakikada (minimum 16 dk - maksimum 20 dk) ölümüne neden olmuştur. Benzer şekilde, Dony vd. (2000) ise aynı dozda verilen bupivakainin dietil eter ve tiyopental (20 mg/kg) ile anestezi edilen sıçanların ortalama 21 dakikada ölümüne yol açtığını göstermişlerdir. Ancak bu çalışmalardan farklı olarak, Kandemir vd. (2013) bupivakainin üretan (1g/kg) ile anestezi edilen sıçanların ölümüne neden olduğu sürenin medyan değerinin 12 dakika (minimum 7 - maksimum 17) olduğunu bildirmiştir. Kandemir vd. (2013)'e göre asistoli süresinin diğer çalışmalara göre daha kısa olmasının olası nedeni kullanılan anestezi madde olan üretanın dozunun farklı olması olabilir. Bizim çalışmamızda üretan 1.5 g/kg dozda kullanılmışken, Kandemir vd. (2013)'e göre ise 1 g/kg dozda kullanmışlardır.

Bupivakain'in mitokondriyal transmembran potansiyeli çöküşüne yol açarak serbest oksijen radikali (SOR) oluşumuna neden olduğu rapor edilmiştir (Grishko vd. 2010). Tian ve Li (2016)'e göre de bupivakain insan kıkırdak hücrelerinde SOR oluşumuna neden olmuştur. Bu çalışmada güçlü bir antioksidan olan vitamin C ise bupivakain'in neden olduğu SOR oluşumunu azaltarak hücre apoptozisini engellemiştir. Timokinon güçlü antioksidan, oksijen türevli serbest radikalleri süpürücü ve antiinflamatuvar özelliklere sahip bir moleküldür (Gonca ve Kurt 2015, Mansour vd. 2002, El Gazzar vd. 2006, Woo vd. 2012). Gonca ve Kurt (2015) timokinonun çalışmamızda kullanılan dozda miyokardiyal iskemi reperfüzyon hasarına karşı koruyucu etkili olduğunu bildirmiştir. Çalışmamızda timokinon ortalama arteriyel kan

basıncının %50 azalma süresini arttırmıştır. Timokinon'un bu koruyucu etkisi, antioksidan ve serbest radikal süpürücü etkileri ile bupivakain'in neden olduğu apoptozisi önleyerek gerçekleşmiş olabilir.

4.2 EPİNEFRİNLİ LİDOKAİN'İN BUPİVAKAİNİN NEDEN OLDUĞU KARDİYOTOKSİSİTE ÜZERİNE ETKİSİ

Çalışmamızda ilk kez epinefrinli lidokainin bupivakain toksisitesine karşı koruyucu etkili olduğu, asistoli süresini arttırdığı ve hemodinamik parametreleri düzelttiği gösterilerek bildirilmiştir. Epinefrinli lidokainin 1, 3 ve 6 mg/kg dozlarda bu parametrelerde düzelme sağlayarak bupivakain kardiyotoksitesine üzerine koruyucu etkili olduğu bulunmuştur. Ancak bu etkinin 1 mg/kg dozda en fazla olduğu ortaya koyulmuştur. Epinefrinli lidokainin veya farklı lidokain dozlarının bupivakain kardiyotoksitesine karşı etkisi araştırılmamıştır. Bu nedenle bu sonuçların literatürde karşılaştırılabildiği benzer bir çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamızda ayrıca 1 mg/kg dozda verilen epinefrinli lidokain ilk aritminin görüldüğü süreyi arttırdı. Benzer şekilde, Fujita vd. (1998) lidokainin bupivakain kardiyotoksitesinde ventriküler fibrilasyon eşik değerini arttırdığını göstermişlerdir.

Çalışmamızda bupivakain P-Q, Q-T, R-R ve QRS uzunluklarını bazal değerlere göre anlamlı arttırdı ($P<0.05$). Bu sonuç bupivakainin kalpte impuls iletim hızını azaltmış olabileceğini göstermektedir. Bu etki bupivakainin hızlı sodyum, eter-a-go-go (EAG) potasyum, T-tipi ve L-tipi kalsiyum iyon kanallarını inhibe edici etkisine bağlı olabilir (Clarkson ve Hondeghem 1985a, Sintra vd. 2011, Wen vd. 2013, Rossner ve Freese 1997). Epinefrinli lidokain 1 mg/kg dozda bu değerlerdeki artışı ortadan kaldırmıştır. Bu sonuç epinefrinli lidokainin bupivakainin intrakardiyak impuls iletim hızını azaltıcı etkisini bloke etmiş olması ile açıklanabilir. Çalışmamızla uyumlu olarak, Lefrant vd. (2003) anestezi altındaki domuzlarda yapmış oldukları benzer bir çalışmada lidokainin bupivakainin yol açtığı QRS ve P-Q uzunluk artışını azalttığını göstermişlerdir.

Clarkson ve Hondeghem (1985a) kobay ventriküler kas hücrelerinde voltaj klemp tekniği kullanarak yapmış oldukları çalışmada bupivakainin ve lidokainin kardiyak impuls iletimine etkisini karşılaştırmışlardır. Bu çalışmada bupivakainin ve lidokainin hızlı sodyum kanallarına bağlanarak bu kanalları bloke ettiği bildirilmiştir. Ancak, lidokainin bupivakaine göre kanal reseptörlerinden çok daha hızlı bir şekilde ayrıldığı gösterilmiştir. Clarkson ve Hondeghem

(1985b) diğer çalışmalarında ise lidokainin bupivakain ile bu kanallar üzerinde yarışmalı inhibisyon göstererek bupivakainin yerini aldığını bildirmişlerdir. Araştırıcılar lidokain hızlı sodyum kanallarından daha hızlı ayrıldığı için bupivakainin toksisitesini azalttığını ileri sürmüşlerdir. Çalışmamızda da lidokain bupivakainin neden olduğu kardiyotoksisiteyi benzer bir mekanizma ile azaltmış olabilir.

Simon vd. (2002) alışmamızdan farklı olarak tavşan kalbinde yapmış oldukları bir *in vitro* alışmada lidokainin bupivakainin neden olduğu QRS uzunluklarındaki artışı azaltmada etkili olmadığını göstermişlerdir. Sonuçlardaki farklılık bu çalışmalarda kullanılan anestezik maddelerin veriliş zamanları ile açıklanabilir. Çalışmamızda bupivakain ve epinefrinli lidokain, Clarkson ve Hondeghem (1985b)'in ileri sürdükleri yarışmalı inhibisyon hipotezi ile uyumlu olacak şekilde eş zamanlı olarak verilmiştir. Simon vd. (2002) ise bupivakain infüzyonunu lidokain infüzyonundan 10 dakika önce başlatmışlardır.



BÖLÜM 5

SONUÇLAR

Timokinon çalışmamızda sınırlı düzeyde koruyucu etki göstermiştir. Timokinon (20 mg/kg, tek doz) ortalama arteriyal kan basıncının %50 azalma süresini arttırmasına rağmen asistoli süresini etkilememiştir. Bu sınırlı etkinin nedeni veriliş yolu ve uygulama süresi olabilir. Timokinon'un uzun süreli kronik tedavisi koruyucu etkisini arttırabilir. Timokinon'un farklı veriliş yolları ve kronik tedavisinin bupivakain toksisitesine olan etkisinin araştırıldığı çalışmaların yapılması gereklidir.

Bu sonuçlar sıçanlarda düşük doz (1 mg/kg) epinefrinli lidokainin bupivakain kardiyotoksitesine karşı koruyucu etkili olabileceğini göstermektedir. Klinik uygulamalarda epinefrinli lidokainin bupivakain ile kombine edilerek eş zamanlı olarak uygulanması bupivakainin kardiyotoksik risklerini azaltarak hasta ölümlerini önleyebilir. Ancak, bu sonucun klinik araştırmalarla desteklenmesi gerekmektedir.



KAYNAKLAR

- Abdelwahab S I, Sheikh B Y, Taha M M, How C W, Abdullah R, Yagoub U, El-Sunousi R and Eid E E** (2013) Thymoquinone-loaded nanostructured lipid carriers: preparation, gastroprotection, in vitro toxicity, and pharmacokinetic properties after extravascular administration. *International Journal of Nanomedicine*, 8: 2163-72.
- Ali B H and Blunden G** (2003) Pharmacological and toxicological properties of *Nigella sativa*. *Phytotherapy Research*, 17 (4): 299-305.
- Ayaz Y** (2008) Ratlarda Bupivakain, Levobupivakain ve Lidokainin Akut Miyotoksik Etkilerinin Histopatolojik ve Biyokimyasal Karşılaştırılması. *Tıpta Uzmanlık Tezi*, Gülhane Askeri Tıp Akademisi, Askeri Tıp Fakültesi, Anestezi ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Ankara, 60 s.
- Ayözen Ş** (2008) Sıçanlarda Bupivakain Kardiyotoksitesine Sildenafilin Etkilerinin Araştırılması. *Tıpta Uzmanlık Tezi*, Dokuz Eylül Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, İzmir, 60 s.
- Badary O A, Al-Shabanah O A, Nagi M N, Al-Bekairi A M and Almazar M M A** (1998) Acute and subchronic toxicity of thymoquinone in mice. *Drug Development Research*, 44: 56-61.
- Bazett H C** (2006) An analysis of the time relationships of electrocardiograms. *Annals of Noninvasive Electrocardiology*, 2 (2): 177-194.
- Berde C B and Strichartz G R** (1994) Local Anesthetics. *Miller's Anesthesia*, Miller R D (Ed.), 4 st edition, ISBN: 978-044-30-8906-0, Churchill Livingstone, New York, 491-521.
- Bilir A, Yelken B, Kaygisiz Z and Senturk Y** (2006) The effects of dopexamine in bupivacaine and ropivacaine induced cardiotoxicity in isolated rat heart. *Saudi Medical Journal*, 27 (8): 1194-1198.
- Brown D L** (2007) Local anesthetic toxicity. *Complications of regional anesthesia*, Finucane B T (Ed.), 2 st edition, ISBN: 978-038-76-8904-3, Springer, New York, 61-73.
- Butterworth J F, Brownlow R C, Leith J P, Prielipp R C and Cole L R** (1993) Bupivacaine inhibits cyclic- 3, 5 adenosine monophosphate production. A possible contributing factor for cardiovascular toxicity. *Anesthesiology*, 79: 88-95.
- Campbell R L** (1977) Cardiovascular effects of epinephrine overdose: case report. *Anesthesia Progress*, 24: 190-193.

KAYNAKLAR (devam ediyor)

- Cassutto B H and Gfeller R W** (2003) Use of intravenous lidocaine to prevent reperfusion injury and subsequent multiple organ dysfunction syndrome, *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*, 13 (3): 137-148.
- Chang D T H, Ladd L A, Copeland S, Iglesias A M, Plummer J L and Mather E L** (2001) Direct cardiac effects of intracoronary bupivacaine, levobupivacaine and ropivacaine in the sheep. *British Journal of Pharmacology*, 132 (3): 649-658.
- Clarkson C W and Hondeghem L M** (1985a) Mechanism for bupivacaine depression of cardiac conduction: Fast block of sodium channels during the action potential with slow recovery from block during diastole. *Anesthesiology*, 62 (4): 396-405.
- Clarkson C W and Hondeghem L M** (1985b) Evidence for a specific receptor site for lidocaine, quinidine, and bupivacaine associated with cardiac sodium channels in guinea pig ventricular myocardium. *Circulation Research*, 56: 496-506.
- Clutter W E, Bier D M, Shah S D and Cryer P E** (1980) Epinephrine plasma metabolic clearance rates and physiologic thresholds for metabolic and hemodynamic actions in man. *The Journal Clinical Investigation*, 66: 94-101.
- Cooper M H and McClure J H** (2008) Anesthesia chapter from saving mothers lives reviewing maternal deaths to make pregnancy safer. *British Journal of Anaesthesia*, 100 (1): 17-22.
- Cousins M J (Ed.) and Bridenbaugh P O (Ed.)** (1988) *Neural Blockade in Clinical Anesthesia and Management of Pain*. 2nd edition, ISBN: 978-039-75-0562-3, Lippincott, Philadelphia, 1171 pp.
- Cox B, Durieux M E and Marcus M A E** (2003) Toxicity of local anaesthetics. *Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology*, 17: 111-36.
- Di Gregorio G, Neal J M, Rosenquist R W and Weinberg G L** (2010) Clinical presentation of local anesthetic systemic toxicity. *Regional Anesthesia and Pain Medicine*, 35: 181-7.
- Dillane D and Finucane B T** (2010) Local anesthetic systemic toxicity. *Canadian Journal of Anaesthesia*, 57: 368-80.
- Dony P, Dewinde V, Vanderick B, Cuignet O, Gautier P, Legrand E, Lavand'homme P and Kock M** (2000) The Comparative Toxicity of Ropivacaine and Bupivacaine at Equipotent Doses in Rats. *Anesthesia and Analgesia*, 91: 1489-92.
- El Gazzar M, El Mezayen R, Nicolls MR, Marecki J C and Dreskin S C** (2006) Downregulation of leukotriene biosynthesis by thymoquinone attenuates airway inflammation in a mouse model of allergic asthma. *Biochimica et Biophysica Acta*, 1760 (7): 1088-1095.

KAYNAKLAR (devam ediyor)

- Engelsson S** (1974) The influence of acid-base changes on central nervous system toxicity of local anesthetic agents. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*, 18: 79-87.
- Evans G R, Gherardini G, Gurlek A, Langstein H, Joly G A, Cromeens D M, Skumara A V, Williams J, Kilbourn R G, Wang B and Lundeberg T** (1997) Druginduced vasodilation in an in vitro and in vivo study: The effects of nicardipine, papaverine, and lidocaine on the rabbit carotid artery. *Plastic and Reconstructive Surgery*, 100 (6): 1475-1481.
- Fujita Y, Endoh S, Yasukawa T and Sarı A** (1998) Lidocaine increases the ventricular fibrillation threshold during bupivacaine-induced cardiotoxicity in pigs. *British Journal of Anaesthesia*, 80: 218-222.
- Gonca E and Kurt Ç** (2015) Cardioprotective effect of Thymoquinone: A constituent of *Nigella sativa* L., against myocardial ischemia/reperfusion injury and ventricular arrhythmias in anaesthetized rats. *Pakistan Journal of Pharmaceutical Sciences*, 28 (4): 1267-1275.
- Gökçe A, Oktar S, Koc A, Gonenci R, Yalcinkaya F, Yonden Z and Duru M** (2010) Protective effect of Thymoquinone in experimental testicular torsion. *Urologia Internationalis*, 85 (4): 461-465.
- Graf B M, Abraham I, Eberbach N, Kunst G, Stowe D F and Martin E** (2002) Differences in cardiotoxicity of bupivacaine and ropivacaine are the result of physicochemical and stereoselective properties. *Anesthesiology*, 96: 1427-34.
- Grishko V, Xu M and Wilson G** (2010) Apoptosis and mitochondrial dysfunction in human chondrocytes following exposure to lidocaine, bupivacaine, and ropivacaine. *The Journal of Bone and Joint Surgery. American volume*, 92: 609-18.
- Groban L, Deal D D, Vernon J C, James R L and Butterworth J** (2001) Cardiac resuscitation after incremental overdose with lidocaine, bupivacaine, levobupivacaine, and ropivacaine in anesthetized dogs. *Anesthesia and Analgesia*, 92 (1): 37-43.
- Gulec S, Aydin Y, Uzuner K, Yelken B and Senturk Y** (2004) Effects of clonidine pretreatment on bupivacaine and ropivacaine cardiotoxicity in rats. *European Journal of Anaesthesiology*, 21: 205-209.
- Hanci V, Karakaya K, Yurtlu S, Hakimoglu S, Can M, Ayoglu H, Erdogan G, Okyay R D and Turan I O** (2009) Effects of dexmedetomidine pretreatment on bupivacaine cardiotoxicity in rats. *Regional Anesthesia and Pain Medicine*, 34: 565-568.
- Heavner J E** (2007) Local anesthetics. *Current Opinion in Anaesthesiology*, 20 (4): 336-42.

KAYNAKLAR (devam ediyor)

- Hosseinzadeh H, Parvardeh S, Asl M N, Sadeghnia HR and Ziaee T** (2007) Effect of thymoquinone and Nigella sativa seeds oil on lipid peroxidation level during global cerebral ischemia reperfusion injury in rat hippocampus. *Phytomedicine: International Journal of Phytotherapy and Phytopharmacology*, 14 (9): 621-627.
- Hosseinzadeh H, Taiari S and Nassiri-Asl M** (2012) Effect of thymoquinone, a constituent of Nigella sativa L., on ischemia-reperfusion in rat skeletal muscle. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*, 385 (5): 503-508.
- Interpretation of the cutoff effect in the frame of lipid hypothesis of anesthetic mechanism.** (19.04.2009) *Wikimedia*, Adres: http://commons.wikimedia.org/wiki/File:Interpretation_of_the_cutoff_effect_in_the_frame_of_lipid_hypothesis_of_anesthetic_mechanism.png, Ziyaret tarihi: 21.05.2018.
- Isik A F, Kati I, Bayram I and Ozbek H** (2005) A new agent for treatment of acute respiratory distress syndrome: thymoquinone. An experimental study in a rat model. *European Journal of Cardio-thoracic Surgery*, 28: 301–305.
- Kandemir U, Maltepe F, Ugurlu B, Gokmen N and Celik A** (2013) The effects of levosimendan and dobutamine in experimental bupivacaine-induced cardiotoxicity. *BioMed Central Anesthesiology*, 13 (1): 28.
- Kayaalp S O** (Ed.) (2002) *Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji*. 11. Baskı, ISBN: 978-975-85-0627-9, Hacettepe Taş Kitapçılık, Ankara, 1726 s.
- Kayhan Z** (Ed.) (1997) *Klinik Anestezi*. 2. Baskı, ISBN: 978-975-34-9023-8, Logos Yayıncılık, Ankara, 809 s.
- Kayhan Z** (Ed.) (2004) *Klinik Anestezi*. Genişletilmiş 3. Baskı, ISBN:978-975-34-9042-9, Logos Yayıncılık, İstanbul, 1030 s.
- Knudsen K, Beckman S M, Blomberg S, Sjövall J and Edvardsson N** (1997) Central nervous and kardiovasküler effects of iv. infusions of ropivacaine, bupivacaine and placebo in volunteers. *British Journal of Anaesthesia*, 78 (5): 507-14.
- Křikava I, Jarkovský J, Štourač J, Nováková M and Ševčík P** (2010) The effects of lidocaine on bupivacaine-induced cardiotoxicity in the isolated rat heart. *Physiological Research*, 59 (1): 65-69.
- Křikava I, Nováková M and Ševčík P** (2008) The effects of trimecaine on bupivacaine-induced cardiotoxicity in the isolated rat heart: a pilot study. *Physiological Research*, 57: 18.
- Lefrant J Y, Muller L, de La Coussaye J E, Lalourcey L, Ripart J, Peray P A, Mazoit X, Dauzat M, Sassine A and Eledjam J J** (2003) Hemodynamic and cardiac electrophysiologic effects of lidocaine-bupivacaine mixture in anesthetized and ventilated piglets. *Anesthesiology*, 98: 96-103.

KAYNAKLAR (devam ediyor)

- Lipid bilayer expansion hypothesis of anesthetic effect.** (21.04.2009) *Wikimedia*, Adres: https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Lipid_bilayer_expansion_hypothesis_of_anesthetic_effect.png, Ziyaret tarihi: 26.05.2018.
- Liu S S and Yin L** (2009) Local Anesthetics. *Clinical Anesthesia* Barash P G, Cullen B F, Stoelting R K, Cahalan M K, Stock M C (Ed.), 6th edition, ISBN: 978-078-17-8763-5, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 531-48.
- Malamed S F** (Ed.) (2004) *Handbook of Local Anesthesia*, 5th edition, ISBN: 978-032-30-2449-5, Mosby, St Louis, pp.399.
- Mansour M A, Nagi M N, El-Khatib A S and Al-Bekairi A M** (2002) Effects of thymoquinone on antioxidant enzyme activities lipid peroxidation and DT-diaphorase in different tissues of mice: A possible mechanism of action. *Cell Biochemistry and Function*, 20 (2): 143-151.
- Mather L E and Chang D H** (2001) Cardiotoxicity with modern local anaesthetics: is there a safer choice?. *Drugs*, 61: 333-42.
- McCaslin P P and Butterworth J F** (2000) Bupivacaine suppresses (Ca⁺²) oscillations in neonatal rat cardiomyocytes with increased extracellular K⁺ and is reversed increased extracellular Mg⁺². *Anesthesia and Analgesia*, 91: 82-8.
- Miller R D ve Hondeghem L M** (1995) Lokal Anestezikler. *Temel ve Klinik Farmakoloji*, (çeviri: Özüner Z) Katzung B G (Ed.), 6. baskı, 1.cilt, ISBN: 9-7595-3318-9, Barış Kitabevi, İstanbul, 520-40.
- Morth J P, Pedersen B P, Toustrup-Jensen M S, Sørensen T L, Petersen J, Andersen J P, Vilsen B and Nissen P** (2007). Crystal structure of the sodium-potassium pump. *Nature*, 13 (450): 1043-9.
- Nagi M N, Al-Shabanah O A, Hafez M M and Sayed-Ahmed M M** (2011) Thymoquinone supplementation attenuates cyclophosphamide-induced cardiotoxicity in rats. *Journal of Biochemical and Molecular Toxicology*, 25 (3): 135-142.
- Rau J, Roizen M F, Doenicke A W, O' Connor M F and Strohschneider U** (2001) Propofol in an emulsion of long-and medium-chain triglycerides: The effect on pain. *Anesthesia and Analgesia*, 93: 382-4.
- Rosenberg P H, Veering B T, and Urmey W F** (2004) Maximum recommended doses of local anesthetics. A multifactorial concept. *Regional Anesthesia and Pain Medicine*, 29 (6): 564-575.
- Rossner K L and Freese K J** (1997) Bupivacaine inhibition of L-type calcium current in ventricular cardiomyocytes of hamster. *Anesthesiology*, 87: 926-934.

KAYNAKLAR (devam ediyor)

- Simon L, Kariya N, Pelle-Lancien E and Mazoit J X** (2002) Bupivacaine-Induced QRS Prolongation is Enhanced by Lidocaine and by Phenytoin in Rabbit Hearts. *Anesthesia and Analgesia*, 94: 203-7.
- Sintra G L, Carrupt P A, Abriel H and Daina A** (2011) Block of the hERG channel by bupivacaine: electrophysiological and modeling insights towards stereochemical optimization. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 46: 3486-3498.
- Stewart J, Kellett N and Castro D** (2003) The central nervous system and cardiovascular effects of levobupivacaine and ropivacaine in healthy volunteers. *Anesthesia and Analgesia*, 97: 412-6.
- Sztark F, Noutte-Gaulain K, Malgat M, Dabadie P and Mazat J P** (2000) Absence of stereospecific effects of bupivacaine isomers on heart mitochondrial bioenergetics. *Anesthesiology*, 93: 456-62.
- Tetzlaff J E** (2000) The pharmacology of local anesthetics. *Anesthesiology Clinics of North America*, 18 (2): 217-33.
- Tian J and Li Y** (2016) Comparative effects of vitamin C on the effects of local anesthetics ropivacaine, bupivacaine, and lidocaine on human chondrocytes. *Revista Brasileira de Anestesiologia*, 66 (1): 29-36.
- Tikhonov D B and Zhorov B S** (2017) Mechanism of sodium channel block by local anesthetics, antiarrhythmics, and anticonvulsants. *The Journal of General Physiology*, 149 (4): 465-481.
- Trevor A J, Katzung B G and Masters S B** (Ed.) (2003) Drugs That Act in the Central Nervous System, Local Anesthetics. In: Examination and Board Review. *Katzung & Trevors Pharmacology*, 7th edition, ISBN: 0-0714-2290-0, McGraw Hill Medical, New York, 225-8.
- Tucker G T and Mather L E** (1998) Properties, Absorption and Disposition of Local Anesthetic Agents. *Neural Blockade in Clinical Anesthesia and Management of Pain*, Cousins M J and Bridenbaugh P O (Ed.), 3th edition, ISBN: 0-3975-1159-0, Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia, 55-95.
- URL-1** < <http://slideplayer.biz.tr/slide/3208847/>>, Ziyaret tarihi: 21.05.2018.
- Weinberg G L** (2002) Current concepts in resuscitation of patients with local anesthetic cardiac toxicity. *Regional Anesthesia and Pain Medicine*, 27: 568-75.
- Weinberg G L** (2008) Lipid infusion therapy: translation to clinical practice. *Anesthesia and Analgesia*, 106: 1340-2.
- Weinberg G L** (2010) Treatment of local anesthetic systemic toxicity (LAST). *Regional Anesthesia and Pain Medicine*, 35 (2): 188-193.

KAYNAKLAR (devam ediyor)

Wen X, Xu S, Liu H, Zhang Q, Liang H, Yang C and Wang H (2013) Neurotoxicity induced by bupivacaine via T-type calcium channels in SH-SY5Y cells. *PLoS One*, 8 (5): e62942.

Woo C C, Kumar A P, Sethi G and Tan K H (2012) Thymoquinone: Potential cure for inflammatory disorders and cancer. *Biochemical Pharmacology*, 83 (4): 443-451.





ÖZGEÇMİŞ

Duygu ÇATLI 17.12.1993'de Zonguldak ilinde doğdu. İlköğretimini Yalova Kardelen İlköğretim Okulunda orta öğretimini ise Yalova Bahçelievler İlköğretim Okulunda tamamladı. Yalova Anadolu Lisesinden mezun olduktan sonra 05.09.2011 tarihinde Bülent Ecevit Üniversitesi Biyoloji Bölümüne girdi. 23.06.2016 tarihinde Bülent Ecevit Üniversitesinden mezun oldu. Aynı sene Bülent Ecevit Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Biyoloji Ana Bilim Dalında Yüksek Lisans öğrenimine başladı.

ADRES BİLGİLERİ:

Adres : İncivez Mahallesi Çaybaşı Sokak Altınpark 1 Apartmanı No: 24 Daire:6 67100
Zonguldak/Merkez

Tel : (545) 260 35 70

E-posta : duygucatl@windowlive.com