

TC.
AFYON KOCATEPE ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ
TIP FAKÜLTESİ
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI

**DENEYSEL HAYVAN MODELİNDE
BUPİVAKAİN, LEVOBUPİVAKAİN VE
ROPIVAKAİNİN TOKSİK DOZLARININ
KARDİYOASKÜLER SİSTEM ÜZERİNE
ETKİLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

DR. ÖZLEM BAŞTUTCU SAKA

AFYONKARAHİSAR 2008

TC.

AFYON KOCATEPE ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ

TIP FAKÜLTESİ

ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI

**DENEYSEL HAYVAN MODELİNDE
BUPİVAKAİN, LEVOBUPİVAKAİN VE
ROPIVAKAİNİN TOKSİK DOZLARININ
KARDİYOVASKÜLER SİSTEM ÜZERİNE
ETKİLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

DR. ÖZLEM BAŞTUTCU SAKA

AFYONKARAHİSAR 2008

DANIŞMAN: YARD. DOÇ. DR. CANAN BALCI

T.C.
AFYON KOCATEPE ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ
TIP FAKÜLTESİ
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI

Tez Başlığı : Deneysel Hayvan Modelinde Bupivakain Levobupivakain ve Ropivakainin Toksik Dozlarının Kardiyovasküler Sistem Üzerine Etkilerinin Karşılaştırılması.
Tezi Hazırlayan : Dr. Özlem Başutcu Saka
Tez Savunma Tarihi :
Tez Kabul Tarihi :
Tez Danışmanı : Yrd. Dç. Dr. Canan Balci

İş bu çalışma jürimiz tarafından ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI' nda TIPTA UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir.

Başkan
Yrd. Doç. Dr. Canan BALCI

Üye
Yrd. Doç. Dr. Demet DOĞAN EROL

Üye
Yrd. Doç. Dr. Hüseyin FİDAN

ONAY
DEKAN
Prof. Dr. Necat İMİRZALIOĞLU

TEŐEKKÖR

Tez çalıőmamda yardımlarını esirgemeyen hocam Yrd .Doç. Dr. Canan Balcı ve tez yazım aőamasında bŸyŸk emeği geçen Doç. Dr. GŸkhan Akbulut'a, katkılarından dolayı Doç. Dr. İbrahim Demirkan, Dr. Arif Halil İbiő, Dr. Musa Korkmaz'a, anestezi teknikerleri Emin Ŗzdemir ve Fatih Yahői'ye, değerli hocalarım ve tŸm çalışma arkadaőlarım, ayrıca yardımlarını hiçbir zaman esirgemeyen ve uygun çalışma ortamını hazırlayan anneme ve eőime teőekkŸr ederim.

Dr. Ŗzlem Baştutcu Saka

TABLÖLAR

Tablo - I: Lokal anesteziplerin kan düzeylerini belirleyen etkenler

Tablo - II: Lokal anesteziplerin solüsyonuna ilave edilen epinefrinin etkileri

Tablo - III: Lokal anesteziplerin resmi maksimum dozları.

Tablo-IV: Bupivakain grubunun kontrol, 1., 2., 3., dakikalarda ve EKG değişikliklerinin oluştuğu toksik etki dozları değerleri.

Tablo - V: Bupivakain grubunun kontrol, 1., 2., 3., 4., 5., 10., 15., 20., 25. ve 30., dakikalarda kalp atım hızları değerleri

Tablo - VI: Bupivakain grubunun kontrol, 1., 2., 3., 4., 5., 10., 15., 20., 25. ve 30., dakikalarda periferik oksijen saturasyon değerleri

Tablo - VII: Levobupivakain grubunun kontrol, 1., 2., 3. dakikalarda ve EKG değişikliklerinin oluştuğu toksik etki dozları değerleri

Tablo - VIII: Levobupivakain grubunun kontrol, 1., 2., 3., 4., 5., 10., 15., 20., 25. ve 30. dakikalarda kalp atım hızı değerleri

Tablo - IX: Levobupivakain grubunun kontrol, 1., 2., 3., 4., 5., 10., 15., 20., 25. ve 30. dakikalarda periferik oksijen saturasyon değerleri

Tablo - X: Ropivakain grubunun kontrol, 1., 2., 3., dakikalarda ve EKG değişiklikleri oluştuğu toksik etki doz değerleri

Tablo.- XI: Ropivakain grubunun kontrol, 1., 2., 3., 4., 5., 10., 15., 20., 25. ve 30. dakikalarda kalp atım hızı değerleri

Tablo - XII: Ropivakain grubunun kontrol, 1., 2., 3., 4., 5., 10., 15., 20., 25. ve 30. dakikalarda periferik oksijen saturasyon değerleri

Tablo - XIII: Grup B, Grup L, Grup R toksik etki dozları ve etki dozlarındaki kalp atım hızlarının, periferik oksijen saturasyonları değerleri

Tablo - XIV: Grup B, Grup L, Grup R toksik etki doz değerlerinin karşılaştırılması

Tablo - XV: Bupivakain grubunda aritmi, ventriküler fibrilasyon ve asistoli görülen denekler.

Tablo - XVI: Levobupivakain grubunda aritmi, ventriküler fibrilasyon ve asistoli görülen denekler.

Tablo - XVII: Ropivakain grubunda aritmi, ventriküler fibrilasyon ve asistoli görülen denekler.

ŞEKİLLER

Şekil-1: Bupivakain

Şekil-2: Ropivakain

Şekil-3: Levobupivakain

KISALTMALAR

Cm	: Minimum lokal anestejik konsantrasyonu
pKa	: Lokal anestejik ilaçların iyonize ve noniyonize formlarının eşit olduğu pH değeridir
PABA	: Paraaminobenzoik asit
PaCO₂	: Parsiyel arteriyel karbondioksit basıncı
EKG	: Elektrokardiyografi
KAH	: Kalp atım hızı
SPO₂	: Periferik oksijen saturasyonu
İV	: İntravenöz
İM	: İntramuskuler
B	: Bupivakain
L	: Levobupivakain
R	: Ropivakain

İÇİNDEKİLER

I. GİRİŞ	1
II. GENEL BİLGİLER	3
2.1.LOKAL ANESTEZİKLER	3
2.1.1. TARİHÇESİ	3
2.1.2. LOKAL ANESTEZİKLERİN FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLERİ	4
2.1.2.1. ETKİ MEKANİZMASI	4
2.1.2.2. LOKAL ANESTEZİK ETKİNİN GELİŞİMİ	7
2.1.2.3. YAPI AKTİVİTE İLİŞKİLERİ	7
2.1.2.4. LOKAL ANESTEZİKLERİN KİMYASAL YAPILARINA GÖRE SINIFLANDIRILMASI	8
2.1.2.5. ŞİRALİTE	9
2.1.3. LOKAL ANESTEZİKLERİN KLİNİK FARMAKOLOJİSİ	10
2.1.3.1. ANESTEZİK ETKİNLİK	10
2.1.3.2. ETKİ SÜRESİ	10
2.1.3.3. FARMAKOKİNETİK	11
2.1.3.3.1. ABSORBSİYON	11
2.1.3.3.2. DAĞILIM	12
2.1.3.3.3. METABOLİZMA VE ATILIM	13
2.1.4. LOKAL ANESTEZİK TOKSİSİTESİ	14
2.1.4.1. KARDİYOVASKÜLER SİSTEM TOKSİSİTESİ	17
2.1.4.2. SANTRAL SİNİR SİSTEM TOKSİSİTESİ	19
2.1.4.3. PERİFERİK SİNİR SİSTEMİ TOKSİSİTESİ	21
2.1.4.4. ALLERJİK REAKSİYONLAR	21
2.1.4.5. KAN TOKSİSİTESİ	21
2.1.7. LOKAL ANESTEZİK MADDELER	22
2.1.7.1. BUPİVAKAİN	22
2.1.7.1. ROPİVAKAİN	24
2.1.7.1. LEVOBUPİVAKAİN	26

III. MATERYAL METOD	29
IV. BULGULAR	31
V. TARTIŞMA	42
VI. SONUÇ	52
VII. ÖZET	54
VIII. SUMMARY	56
IX. KAYNAKLAR	58

I. GİRİŞ

Lokal anestezipler, aksiyon potansiyeli oluşumunun asıl etki aracı olarak sodyum kanallarını kullanan, sinir aksonları ve diğer uyarılabilen membranlar boyunca, uyarı iletimini uygun yoğunlukta verildiklerinde geri dönüşümlü olarak uygulama yerinden başlayarak bloke eden ajanlardır (1). Bu etki klinik olarak vücudun spesifik bölgelerinden ağrı duyumsamasını veya spesifik bölgelere sempatetik vazokonstriktör uyarıların iletilmesini engellemek için kullanılır (2). Bu ajanlar öncelikle medulla spinalis, spinal sinir kökleri ve periferik sinirler olmak üzere iskelet kası, kalp kası ve beyin gibi uyarılabilen dokularda uyarı oluşumunu geri dönüşümlü olarak bloke ederler (2, 3).

Pek çok lokal anestezi ajanı, iyonize olabilen bir gruba (genelde bir tersiyer amin) ara zincir ile bağlanmış (genelde ester veya amid içerir) bir lipofilik gruptan (sıklıkla bir aromatik halka) oluşur. Optimal aktivite bu grupların lipofilik ve hidrofilik güçleri arasında hassas bir denge gerektirir. Moleküllerin genel fiziksel özelliklerine ek olarak, spesifik stereokimyasal konfigürasyonları da önemli olabilir (1).

Lokal anestezipler genellikle bloke edilecek sinir liflerinin alanına enjeksiyon ile uygulanır. Emilim ve dağılım anestezinin başlangıç hızını belirlemede çok önemli kontrol edici etkiler değildir. Bu nedenle santral sinir sistemi ve kardiyak toksisite de daha az olasıdır. Lokal anesteziplere bağlı olarak gelişen sistemik toksisite nedeni ise en çok kazara yapılan intravasküler enjeksiyonlardır (2). Toksisitenin şiddeti de lokal anesteziğin plazma konsantrasyonuna bağlıdır. Plazma lokal anestezi konsantrasyonuna göre en çok etkilenen sistemler, santral sinir sistemi ve kardiyovasküler sistemdir (2). Santral sinir sistemi ve kardiyovasküler sistem toksisitesi ajanların potansi ile doğru orantılıdır (2, 3). Lokal anestezipler içinde en eski ve en ciddi kardiyovasküler yan etkiler gösteren ajan bupivakaindir (4). Fakat bupivakainde gözlenen kardiyak toksisite bulguları enantiyoselektivite gösterir. Bupivakainin R(+) enantiyomeri uzun zamandır kullanılmakta olmasına rağmen daha fazla kardiyotoksik olmaları

nedeni ile, bu ilacın daha az toksik olan S(-) enantiyomerleri (levobupivakain ve ropivakain) geliştirilmiştir (4).

Bupivakainin anestezi ve analjezi amaçlı kullanımı en çok obstetrik ve intravenöz rejyonal anestezi alanlarındadır. Bupivakain özellikle obstetrik anestezi ve intravenöz rejyonal anestezi uygulamalarında uzun etkisinden dolayı tercih edilmiş, fakat kardiyak depresan etkileri nedeni ile rejyonal anestezi uygulamalarının zaman zaman kısıtlanmasına neden olmuştur. Tüm bu nedenlerden dolayı bupivakainden daha güvenli olduğu düşünülen, bupivakainin S(-) enantiyomerleri olan levobupivakain ve ropivakain geliştirilmiştir (5).

Çalışmamızda, uzun süredir anestezi pratiğinde kullanılmakta olan bupivakain ile bupivakainden daha az toksik olduğu düşünülen ve yeni kullanıma giren levobupivakain ve ropivakainin, toksik olduğu kabul edilen dozlarının intravenöz uygulanması sonucu ortaya çıkan kardiyak toksisite bulgularını kardiyotoksisiteye neden olan toksik dozlarını karşılaştırmayı amaçladık.

II.GENEL BİLGİLER

2.1. LOKAL ANESTEZİKLER

Lokal anestezipler, uygun yoğunlukta verildiklerinde uygulama yerinden başlayarak, sinir iletimini geçici olarak bloke eden maddelerdir. Klinik yoğunluklarda uygulandıklarında bu etkileri geri dönüşümlü olup, sinir lifi ve hücrelerinde herhangi bir hasar olmaksızın sinir fonksiyonu tamamen geri döner (1).

2.1.1. TARİHÇESİ

Lokal anesteziplerin ilki olan kokain, Eritroksilon koka yapraklarından 1860 yılında Neimann tarafından izole edilen ilk lokal anestetiktir. Kokainin 1860'da Niemann tarafından izole edildikten yirmi yıl sonra 1884'de oftalmik anestezi de klinik olarak kullanıma sunulmuş ve yaklaşık otuz yıl kullanılmıştır (1). Kısa süre sonra kokainin alışkanlık yapıcı santral sinir sistemi etkileri bulunmuş farklı lokal anestezi arayımları başlamıştır. Kokainin özelliklerini geliştirmek için, Einhorn 1905'de prokaini sentezlemiştir. Einhorn 1904'te paraaminobenzoik asit derivelerinin patentini almış ve bu bileşiklerden prokain ilk defa etkin ve geniş bir şekilde kullanılan sentetik lokal anestezi olmuştur (2). Ancak potent olmayışı ve allerjik potansiyelinin yüksek olması nedeniyle yeni arayımlar başlamıştır. 1948'de Löfgren tarafından lidokain ve daha sonra 1963'de Ekenstein tarafından bupivakain sentezlenmiştir (1, 2).

Kullanımda olan hiçbir lokal anestezi ajan ideal ajan değildir ve yeni ajanların geliştirilme çabaları hala devam etmektedir. Bugün kullanımda olan ve en sık kullanılan ajanların biri de bupivakaindir. Fakat bupivakainin de yüksek kardiyak toksisiteye sahip olması nedeni ile yeni lokal anestezi arayımları devam etmiştir (1, 2). Aslında lokal anestezipler terapötik etkilerinin uzantısı olarak beyin ve dolaşım sistemi üzerinde toksik etkili oldukları için geliştirilecek lokal anesteziplerin hepsi toksik etkiye sahip olacaktır. Sadece geliştirilen yeni ajanların toksik etkilerinin şiddeti azaltılabilir.

Yeni ve daha az toksik lokal anestezi geliştirme çabalarının sonunda 1988 yılında sentezlenen ve LEA 103 olarak isimlendirilen ropivakain ve 2000’li yıllarda sentezlenen levobupivakain, aminoamid lokal anesteziye katılan ajanlardandır (1, 3). Yeni geliştirilen ropivakain ve levobupivakain fiziksel, kimyasal özellikleri ve etkinliği açısından bupivakaine benzer yapıdadır (5, 6).

2.1.2. LOKAL ANESTEZİKLERİN FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLERİ

2.1.2.1 ETKİ MEKANİZMASI

Sinir aksonlarının uyarılabilen membranı, kalp kası membranı ve nöral hücre cisimleri gibi -90 ve -60 mV arasında transmembran potansiyeline sahiptir. Uyarılma sırasında, sodyum kanalları açılır ve hızla içeri doğru sodyum akımı, membranı sodyumun denge potansiyeline (+ 40 mV) doğru depolarize eder. Bu depolarizasyon sonucunda, sodyum kanalları kapanır (inaktive olur) ve potasyum kanalları açılır. Potasyumun dışarı doğru akımı membranı potasyumun denge potansiyeline (yaklaşık – 95 mV) doğru repolarize eder. Repolarizasyon sodyum kanallarını istirahat durumuna döndürür. Transmembran iyonik gradientler sodyum pompası ile sağlanır. Bu özellikler kalp kasının özelliklerine benzer ve lokal anestezi iki dokuda da benzer etki gösterirler (3). Lokal anestezi sodyum kanallarının intrasellüler ucuna yakın reseptörlere bağlanırlar ve kanalı zamana ve voltaja bağımlı şekilde bloke ederler (3).

Kimyasal, mekanik veya elektiriksel uyarılar sonucu impuls sinir aksonu boyunca iletilir. İmpuls iletimi sinir membranında depolarizasyon ile birlikte olur. Depolarizasyon eşik düzeyini aşarsa (-55 mV) membrandaki sodyum kanalları aktive olur. Sodyum iyonları hızlı bir şekilde içeriye girer. Sodyum permeabilitesinin değişmesi hücre içinde pozitif yüklü iyonların (katyonların) artmasına, membran potansiyelinin +35 mV olmasına neden olur. Sonuç olarak sodyum kanallarının inaktive olması ile sodyum permeabilitesi azalır, potasyum iletimi artar ve hücreden potasyum çıkar. Membran potansiyeli tekrar istirahatteki düzeyine döner. Bazal konsantrasyon farkları $Na^+ - K^+$ pompası tarafından tekrar

sağlanır. Akson membran potansiyelindeki bu değişikliklere topluca aksiyon potansiyeli denir (3).

Artmış ekstraselüler kalsiyum lokal anesteziğin etkisini parsiyel olarak antogonize eder. Bu ters etki düşük afiniteli dinlenme durumunu tercih eden membrandaki yüzey potansiyelinin kalsiyumla indüklenen artışı ile oluşur. Öte yandan, ekstraselüler potasyumun artışı membran potansiyelini depolarize eder ve inaktive durumu kolaylaştırır. Bu lokal anesteziğin etkisini kolaylaştırır (1, 2).

Lokal anesteziğin kısaca sinir membranını stabilize ederek, depolarizasyona engel olur. Lokal anesteziğin çoğu sodyum kanalını inaktif durumda bağlarlar. Daha sonraki kanal aktivasyonunu, sodyumun hücre içine girişini ve membran depolarizasyonunu önlerler. Böylece, istirahatteki membran potansiyeli veya eşik düzeyi değişmez, fakat depolarizasyon hızı yavaşlar. Eşik düzeyine ulaşamadığından aksiyon potansiyeli yayılmaz. Membran stabilizasyonunun mekanizması ise tam olarak bilinmemektedir (1-3).

Lokal anesteziğin hücre membranındaki etkileri üç ayrı teoriye açıklanmaktadır (1).

- **Spesifik Reseptör Teorisi:** Sinirde membran potansiyelindeki değişiklikler Na^+ ve K^+ iyonlarının protein yapısındaki özel kanalların içinden geçişine bağlıdır. Lokal anesteziğin muhtemelen Na^+ kanallarında bulunan spesifik lokal anesteziğin reseptörlerine bağlanarak Na^+ geçişini inhibe ederler.
- **Yüzeyel Şarj Teorisi:** Bu teoriye göre lokal anesteziğin molekülü noniyonize lipolitik aromatik yüksüz ucu ile membrana bağlanır. Membran dış yüzündeki negatif yükleri nötralize eder ve membran potansiyeli artar. Transmembran potansiyelindeki bu artma yeterli düzeye ulaştığında, diğer sinir membranlarından gelen bir elektriksel akım membran potansiyelini eşik değere düşürmeye yeterli olmaz ve blok oluşur.

- **Membran Ekspansiyonu Teorisi:** Lipofilik lokal anesteziik molekülü, membradaki lipid moleküllerinin hareketlerini arttırır ve membranda genişlemeye neden olur. Membran genişlemesi ile Na⁺ kanalları sıkışır. Na⁺ iyonları membranı geçemez. Bu durumda aksiyon potansiyeli oluşmaz ve blok oluşur.

Bu mekanizmalardan en çok üzerinde durulan Na⁺ kanal reseptörleri üzerinden etki ile ilgilidir (1-3, 7, 8).

Lokal anesteziikler bütün sinirleri bloke edebilme yeteneğine sahip oldukları için, etkileri istenilen duyumsama kaybı ile sınırlı kalmaz. Sinir liflerinin değişik tipleri lokal anesteziik blokajına büyüklük ve miyelinizasyonlarına göre farklı duyarlılık gösterir. Sinir lifleri A, B ve C olmak üzere üç gruba ayrılırlar. A grubu lifler miyelinli somatik, B grubu lifler miyelinli preganglionik, C grubu lifler ise miyelinsiz sempatik postganglionik ve ağrıyı ileten liflerdir (2, 6). Her tip sinir lifi lokal anesteziiklerden etkilenir, ancak bu etki, ince liflerde kalınlardan miyelinsiz liflerde miyelinlilerden daha çabuk ve daha düşük konsantrasyonlarda görülür. Lokal anesteziik bir sinir köküne uygulandığı zaman, küçük B ve C lifleri önce bloke olur. Küçük tip A delta lifleri daha sonra bloke olur. Yani ağrı lifleri en önce, sonra diğer duyumsamalar ve motor fonksiyon en son bloke olur (6).

Belli çaptaki her sinir lifinde iletimi durduracak minimum ilaç yoğunluğu Cm olarak tanımlanmaktadır. Minimum ilaç yoğunluğu sinir lifinin çapı, ortamın Ph'sı, sinir stimlasyonunun frekansı, elektrolit konsantrasyonları (hipokalemi, hiperkalsemi bloğu antagonize eder) gibi faktörlerden etkilenir (1). Lokal anesteziik etki sinir lifi çapı, ortamın pH'sı, kalsiyum içeriği ile ters orantılı, sinir stimlasyonunun frekansı ile doğru orantılıdır (2, 3).

2.1.2.2. LOKAL ANESTEZİK ETKİNİN GELİŞİMİ

Lokal anestezi topikal uygulamadan, periferik sinir uçları ve majör sinir gövdelerinin çevresine enjeksiyondan, spinal kord çevreleyen epidural veya subaraknoid boşlukların içine yapılan uygulamalardan sonra geçici ama tam bir analjezi sağlayabilirler (6).

Lokal anestezi etki, lokal anestezi ilacın enjeksiyonundan sonra solüsyonun kitle etkisi ile dağılımı ve dokular içinde yoğunluk farkı ile difüzyonu sonucu gerçekleşir. Kitle etkisi ile dağılım enjeksiyonun yeri, ilacın volümü, özgül ağırlığı, yoğunluğu, enjeksiyonun hızı, verildiği alanın genişliği, genişleyebilmesi, çevre ile ilişkisi, hastanın pozisyonu, hastaya ait fiziksel özellikler (yaş, boy, şişmanlık) gibi birçok etkene bağlıdır. Difüzyon ile dağılım ise yoğunluk farkı, yağda çözünürlük, ortamın pH'sı gibi etkenlere bağlıdır. Bunun sonunda lokal anestezi sinir içine penetre olur ve önce periferdekileri olmak üzere bütün lifleri etkiler. Periferdeki sinir lifleri önce proksimali innerve ettiğinden, örneğin bir ekstremitayı ilgilendiren blokta anestezi önce proksimalde başlar, uçlar ise en son etkilenir. Geri dönüşde proksimalden distale doğrudur (1-4).

2.1.2.3. YAPI-AKTİVİTE İLİŞKİLERİ

Bir lokal anestezi molekülü 3 ana yapıdan oluşur (8).

- 1) **Ansatüre aromatik lipofilik grup:** Moleküle lipofilik karakter verir.
- 2) **Ara zincir:** Ester -CO- veya amid -CNH- bağı içerir. Lokal anestezi bu kimyasal yapılarına göre ester veya amid bileşikler olarak sınıflandırılır. Amid veya ester bağlanması anestezi potansiyeli verir ve kimyasal bağın kalkmasından sonra aktivitede bir azalma oluşur.
- 3) **Tersiyer veya sekonder aminden oluşan hidrofilik grup:** Amin grubu hidrofilik özellik gösteren zayıf bir bazdır (proton alıcısıdır), fizyolojik pH'da kısmen yüklenerek (proton alarak) yüklü grubu (iyonize şekli) oluşturur (hidrofilik grup herhangi bir asitle birleşip tuzları oluşturur, bu

tuz rölatif olarak kuvvetli bir asit solüsyondur, hem su hem de serumda erir tamamen iyonize olur).

2.1.2.4. LOKAL ANESTETİKLERİN KİMYASAL YAPILARINA GÖRE SINIFLANDIRILMASI

1)-Ester grubu (Benzoik asit esterleri): Kokain, Prokain, Klorprokain, Tetrakain, Benzokain.

2)-Amid grubu: Lidokain, Mepivakain, Prilokain, Bupivakain, Etidokain, Dibukain.

3)-Alkoller: Etil alkol, Aromatik alkoller (benzil).

4)-Diğerleri: Kompleks sentetik bileşikler; Holocaine, Quinoline deriveleri; Eucupin (8).

Ana gruplar olan ester ve amid bağı içeren gruplar arasındaki temel farklar; kimyasal stabilite, metabolizma ve allerjik potansiyellerindeki farklılıklardır. Ester bağı, esterazlar ile hızla hidrolize uğrarken, amid bağı karaciğerde mikrozomal enzimlerce yıkılmaktadır. Amid grubu ilaçlar, ester grubuna göre daha stabildir. Ester tipi ilaçların metabolizması sonucu ortaya çıkan paraaminobenzoik asit (PABA), az sayıda da olsa allerjik reaksiyona neden olabilmektedir. Amid tipi ilaçlarda allerjik reaksiyon nadirdir (1, 2, 8).

Bütün lokal anestetikler asitle birleştğinde, suda eriyebilen tuz oluşturan zayıf bazlardır. Solüsyon halinde iken (+) yüklü katyon ve serbest baz şeklinde ayrışırlar. Serbest baz (noniyonize) formu lipofilik olup solüsyonun penetrasyonunu sağlar. Katyonik (iyonize) formu ise hidrofilik olup farmakolojik olarak aktif kısımdır, sodyum kanallarındaki reseptörlere bağlanırlar (8). Bunların miktarı, bileşiğin pKa'sı ve solüsyonun pH'sına bağlıdır. İyonize ve noniyonize formlarının eşit olduğu pH değerine pKa denir. Örneğin, lidokain için bu değer 7.8'dir. Enjekte edildiğinde, vücut pH'sı 7.4 olduğundan lidokain moleküllerinin yarısından çoğu katyon şeklinde bulunur (9). Lokal anestetik solüsyonlarının ticari preparatları suda eriyen hidroklorür tuzu olarak (pH=6-7) hazırlanır. Epinefrin alkali ortamda stabil olmadığı için, epinefrin içeren lokal anestetik

solüsyonlarında pH 4-5'tir. Bu preparatların etkileri, serbest baz moleküllerinin konsantrasyonu daha az olduğundan daha geç başlar (10). Asit ortama (enfekte doku) lokal anestezi enjekte edildiğinde, solüsyondaki moleküllerin tamamına yakını iyonize olacağından sinir membranını geçecek serbest baz formu oluşmayacaktır. Bu nedenle lokal anestezi etki ya oluşmayacak ya da geç başlayacaktır (9, 10).

Tekrarlayan enjeksiyonda etkinin azalması (taşiflaksi), asit lokal anestezi solüsyonu tarafından dokudaki tampon etkinin tüketilmesi ile açıklanır. Lokal anestezi solüsyonuna bikarbonat eklenerek hem etkinin çabuk başlaması sağlanabilir hem de taşiflaksin önüne geçilebilir (1, 2, 8, 9).

İzole sinir preparatlarında yapılan çalışmalarda lokal anestezi etki başlama süresinin, pKa ile orantılı olduğu bildirilmiştir (11). Ancak klinik olarak etki başlama süresi, pKa'ları aynı olan lokal anesteziklerde bile birbirine benzememektedir (11). Etki başlama süresini lokal anestezi maddenin bağ dokusundan difüzyonu da etkileyebilir. Etki süresi plazma proteinlerine bağlanma afinitesine göre değişir. Bunun olası nedeni lokal anestezi reseptörünün de protein yapısında olmasıdır. Absorpsiyonu etkileyen farmakokinetik faktörlerle de etki süresi değişir (8, 11).

Lokal anesteziğin potansiyelini belirleyen özellik ise lipofilikliğidir. Lipitte eriyebilme özelliği yüksek olan lokal anestezi, lipitten zengin membranları (perinörium, epinörium, endonörium) daha rahat geçebileceğinden oluşan sensoriyel ve motor bloğun kalitesi yüksek olacaktır (1, 2, 7).

2.1.2.5. Şiralite

Şiral bir bileşiğin yapısı dört atom veya kimyasal grubun bağlandığı en az bir karbon atomundan oluşmaktadır (1). Böyle asimetrik bir karbon atomu içeren molekül için birbirinin ayna hayali olan, tamamen iki farklı uzaysal yerleşim söz konusu olur. Bunlara stereoizomer denir ve benzer atomik kompozisyon ve kimyasal özelliktedir. Ancak atomlarının uzaysal yerleşimindeki farklılık

nedeniyle üst üste konulduklarında çakışmazlar. Böyle bir çift stereoizomere “enantiyomer” denir ve polarize ışığı aynı oranda fakat aksi yönde kırarlar. Bir bileşiğin iki eşit miktarda enantiyomerlerini içerdiği karışıma “rasemik” solüsyon denir. Enantiyomerlerin pKa ve lipit solübiliteleleri aynı olmakla birlikte, üç boyutlu yapılarındaki farklılık nedeniyle farmakokinetik ve farmakodinamik özellikleri farklıdır (2). Merkezdeki şiral atomuna bağlanan dört grup ya da atomun uzaysal sıralanışı saat yönünde sağa doğru ise “R”, saat yönünün aksi ise “S” izomeri denir. Şiralite, lokal anesteziğin toksik etkileri açısından önemlidir. Örneğin, bupivakainin R(+) formu, S(-) formundan daha toksiktir (1). Rasemik bupivakainle gözlenen kardiyotoksikite bulguları R(+) enantiyomeriyle daha belirgindir. Bu nedenle bupivakainin istenmeyen kardiyotoksik yan etkilerinin azaltılarak uzun etkili lokal anesteziğin kullanılması amacı ile bupivakainin S(-) enantiyomerleri geliştirilmiştir (4, 5).

2.1.3. LOKAL ANESTEZİKLERİN KLİNİK FARMAKOLOJİSİ

Bir lokal anesteziğin klinik profilini oluşturan özellikleri; etkinliği, etki hızı, etki süresi ve diferansiyel blok yapma özelliğidir. Bunlar da her ilacın yağda çözünürlüğü, proteine bağlanma ve pKa gibi fiziksel ve kimyasal özellikleri ile belirlenir (1, 2, 8).

2.1.3.1. Anesteziğin etkinlik

Sinir membranı lipoprotein yapısında olduğundan lokal anesteziğin ilacın etkinliğinde en önemli özellik yağda çözünürlüğüdür (1, 2, 6).

2.1.3.2. Etki süresi

Lokal anesteziğin sinir membranında sodyum kanalları içindeki protein reseptörlerine bağlanırlar. Bu nedenle lokal anesteziğin etkinin uzun sürmesinde en önemli etken olarak membran proteinlerine afinitesi ve bağlanma yeteneği düşünülmektedir. Ancak bu konudaki bilgilerin çoğu plazma proteinlerine bağlanma ile ilgili olup, plazma proteinleri ile membran proteinlerine bağlanmanın paralel olduğu varsayılmaktadır. Etki süresini etkileyen önemli faktörlerden biri de bu ilaçların periferik damarlardaki etkisidir. Vazokonstriktif etkili kokain

dışındaki diğer lokal anestezipler, dual etkili olup, düşük yoğunluklarda vazokonstriksiyon, klinik yoğunlukta vazodilatasyon yaparlar (3, 7, 8, 12).

Lokal anestezipler, anestezipl etkinlik ve etki süresine göre şu şekilde gruplandırılır (3, 8).

- Zayıf etkinlikte, kısa etkili süreli lokal anestezipler: Prokain, klorprokain.
- Orta etkinlikte, orta etki süreli lokal anestezipler: Lidokain, mepivakain, prilokain .
- Güçlü etkinlikte, uzun etki süreli lokal anestezipler: Ametokain, bupivakain, etidokain, ropivakain, levobupivakain.

2.1.3.3. FARMAKOKİNETİK

2.1.3.3.1. Absorbsiyon

Uygulama bölgesinden enjekte edilen lokal anesteziğin sistemik emilimi doz, enjeksiyon bölgesi, ilaç-doku bağlaması ve ilacın fiziksel, kimyasal ve farmakolojik özellikleri gibi birçok faktör tarafından değişir. Trekeal mukoza gibi zengin damarlı alana lokal anestezipl uygulanması daha hızlı emilime neden olurken tendon gibi daha az perfüze olan alana lokal anestezipl enjekte edildiğinde bu kadar hızlı emilim olmaz (8, 12).

Mukozalar lokal anestezipl penetrasyonuna karşı zayıf bir bariyer oluşturur. Dolayısıyla bu uygulamada etkilerinin hızlı başlamasına neden olur. Lokal anesteziplerin, sağlam deriden geçebilmesi için suda yüksek konsantrasyonda çözülmüş olması ve analjezi oluşturabilmesi için de yağda çözünen lokal anestezipl konsantrasyonunun yüksek olması gerekir (8, 12).

Lokal anesteziplerin kan düzeyini belirleyen farklı faktörler vardır (Tablo - I) (2). Lokal anesteziplerin sistemik absorpsiyonu kan akımı ile orantılıdır. Özellikle uygulama yeri, solüsyonlara vazokonstriktör ilavesi etki sürelerini etkiler (1, 3). Lokal anesteziplerin absorpsiyonu etkileyen en önemli faktör uygulama yerleridir. Uygulama yerlerine göre lokal anestezipl etkinin başlama hızı

sırası ile; intravenöz > trakeal > interkostal > kaudal > paraservikal > epidural > brakial pleksus > siyatik > subkutan şeklindedir. Uygulanan solüsyonlara vazokonstrüktör eklenmesi etki sürelerini uzatır. Örneğin solüsyonlara epinefrin eklenmesi vazokonstriksiyona neden olur. Vazokonstriksiyon absorpsiyonu yavaşlatır, nöronlara geçiş artar, etki süresi uzar, toksik etkileri azalır (Tablo - II). Kısa etkili ajanlarda bu etkiler daha belirgindir. Lidokaine adrenalin eklenmesi etki süresini en az % 50 uzatır. Bupivakainin etki süresini değiştirmez. Bupivakainin etki süresinin uzun olması proteine yüksek oranda bağlanmasındandır (1-3).

Tablo – I: Lokal anestezi kan düzeylerini belirleyen etkenler

Uygulama yeri (interkostal > epidural > brakial pleksus)
Vazokonstriktör ilavesi
İlaça bağlı vazodilatasyon (bupivakain > lidokain)
Lipid çözünürlüğü
Doku perfüzyonu
Eş zamanlı uygulanan ilaç tedavisi
Böbrek hastalığı
Karaciğer hastalığı

Tablo – II: Lokal anestezi solüsyonuna ilave edilen epinefrinin etkileri

Anestezi süresini uzatır
Sistemik absorpsiyonu azaltır
Bloğun derecesini artırır
Cerrahi sahadan kanamayı azaltır
İntravasküler enjeksiyon yönünden uyarıcı bir görev yapan test dozunda yer alır

2.1.3.3.2. Dağılım

Lokal anesteziğin dağılımı organlara geçişine bağlıdır (8). Bunu belirleyen en önemli faktör ise doku perfüzyonudur. Doku perfüzyonu fazla olan organlar (beyin, akciğer, karaciğer, böbrekler, kalp) başlangıçtaki hızlı dağılımdan (α fazı) sorumludur. Bunu orta derecede kanlanan dokulara (kas ve barsaklar) yavaş dağılım (β fazı) takip eder. Özellikle akciğer önemli miktarlarda lokal anesteziğin sekestrasyonu sağlar (1-4). Lokal anesteziğin için kan/doku dağılım katsayısı önemlidir. Plazma proteinlerine kuvvetli olarak bağlanan lokal anesteziğin kanda daha uzun süre kalırlar. Yağda çözünürlük oranları yüksek olanlar ise dokulara daha kolay geçer (1-4). Doku kitlesinin büyük olması nedeniyle kas dokusu lokal anesteziğin için önemli bir rezervuar oluşturur (1-4).

Amid lokal anesteziğin intravenöz bolus uygulamadan sonra yaygın olarak dağılırlar. Sekestrasyon depo bölgelerinde, olasılıkla yağ dokusunda meydana gelir. Hızlı dağılım fazında beyin, karaciğer, böbrek ve kalp gibi yüksek düzeyde perfüze olan organlara alınımı belirlenir, sonraki fazda kas dokusu ve bağırsak gibi daha az perfüze olan dokulara alınımla oluşan yavaş dağılım fazı gerçekleşir (1, 4). Ester tipi ajanların çok kısa plazma yarılanma ömrü olduğu için, doku dağılımı incelenmemiştir (3).

2.1.3.3.1. Metabolizma Ve Atılım

Lokal anesteziğin karaciğer ya da plazmada suda çözünürlüğü daha fazla olan metabolitlere dönüşür ve idrarla atılır. Lokal anesteziğin yüksüz formda lipidden kolaylıkla diffüze oldukları için, nötral formda çok az diffüze olurlar ya da hiç diffüze olmazlar. İdrarın asitleştirilmesi tersiyer başı renal tübüller tarafından kolayca absorbe olmadığı için, kolayca sekrete olan suda çözünürlüğü fazla olan yüklü formda iyonizasyonunu kolaylaştırır (8, 12).

Lokal anesteziğin metabolizma ve atılımı yapılarına göre değişmektedir (12).

Ester tipi lokal anestezipler önemli ölçüde psödokolinesteraz tarafından metabolize edilirler. Ester hidrolizi ve suda eriyen metabolitlerin idrarla atılması süratlidir. Metabolitlerinden biri olan PABA, allerjik reaksiyonların nedeni olarak görülmektedir. Genetik olarak anormal psödokolinesterazı olan hastalarda metabolizma yavaş olduğundan toksik yan etki olasılığı daha fazladır. Beyin omurilik sıvısında esteraz olmadığından intratekal verilen ester lokal anestezipler ancak kana geçerek metabolize olabilirler. Diğer ester tipi lokal anesteziplerden farklı olarak kısmen karaciğerde metabolize olur ve kısmen de değişikliğe uğramaksızın idrarla atılırlar (8, 12).

Lokal amid anesteziplerin amid bağı karaciğerde mikrozomal enzimler tarafından metabolize edilirler. Metabolizma hızları farklıdır ancak hepsi ester hidrolizinden daha yavaştır. Karaciğer metabolizmasının bozulması (siroz) ve karaciğer kan akımının yavaşlaması (konjestif kalp yetmezliği), metabolizmaları yavaşlatır ve toksik yan etkilerini artırır. Metabolitlerin sekresyonu renal klerense bağlıdır. Çok az lokal anesteziği değişikliğe uğramadan atılır (8, 13).

2.1.4. LOKAL ANESTEZİK TOKSİSİTESİ

Lokal anestezipler uygulanan alandan emilirler. Eğer kan düzeyleri çok yükselirse, birçok organ sisteminde etkiler gözlenebilir. Lokal anestezipler uygun dozda ve doğru yere uygulandığında yan etkileri son derece az olan ajanlardır. Ancak lokal anesteziplerin kazara yapılan intravasküler enjeksiyonları, aşırı doz uygulamaları gibi nedenler ile sistemik veya lokal toksik reaksiyonlar gelişebilir (1, 2, 8). Toksik reaksiyonların gelişimi, ilacın yanlılıkla intravasküler verilmesi ile gerçekleşir. Lokal anesteziplerin damardan zengin veya enflamasyonlu bölgelere uygulanması sonucu absorpsiyonun hızlı olması ile de toksik reaksiyonlar gelişebilir. Tirotoksikoz, karaciğer yetersizliği, hipoproteinemi ve şiddetli anemi gibi detoksifikasyon mekanizmasının bozulduğu durumlarda da toksisite ortaya çıkabilir (12, 13).

Ester grubu lokal anesteziyelerle allerjik reaksiyonlar ve prilokain kullanımını takiben methemoglobinemi gibi bazı lokal anesteziyeler ile spesifik yan etkiler de görülebilir (8).

Lokal anesteziyelerin organ sistemleri üzerine etkileri gruplar halinde incelenmekle birlikte her ilacın farmakolojisinin farklı olduğu bilinmektedir. Lokal anesteziyeler intraoperatif anestezi için verilen yüksek tek dozdan sonra postoperatif birkaç gün analjezi sağlamak amacı ile yaygın olarak kullanılmaktadır. Postoperatif analjezi amacı ile kullanımlarının yaygınlaşması ile lokal anesteziyelerin devamlı infüzyonun plazma konsantrasyonlarını nasıl etkilendiğini araştırmak amacı ile farmakokinetik araştırmalar yapılmıştır (13, 14).

Lokal anesteziyelerin toksik etkileri potensleri ile doğru orantılıdır ve karışımlarının additif toksik etkili oldukları da unutulmamalıdır. Sistemik toksisite en çok kazara yapılan intravasküler enjeksiyondan kaynaklanmaktadır. Lokal anesteziyelerin plazma konsantrasyonuna bağılı olarak gelişen sistemik toksik etkileri özellikle santral sinir sisteminde ve kardiyovasküler sistemde kendini göstermektedir. Kazara yapılan intravasküler uygulamalar dışında, yüksek dozda lokal anesteziğin epidural, spinal aralıktan veya infiltratif anesteziye bölgesel olarak verilmesi ile sistemik toksisite gelişebilmektedir. Lokal anesteziyelerin damardan zengin bölgelerde hızlı absorpsiyonları sonucunda da sistemik toksisite gelişebilmektedir (12, 13).

Uygun yapılan bir blok sonrası ajanların plazma konsantrasyonu subanaljezik konsantrasyon olarak adlandırılır. Uygun dozda verilen lokal anesteziğin bir kısmı beyine, kalbe ve kasa ulaşsa dahi her hangi bir reaksiyon görülmez. Analjezik düzey ise, ajanın kan konsantrasyonunun polarize ve depolarize olan kalp, beyin ve kas gibi dokulardaki aktiviteyi ortadan kaldıracak miktara ulaştığını gösterir (2, 8). Lokal anesteziyelerin bu elektrofizyolojik aktiviteyi yok edici özellikleri onların sitotoksik değil, daha etkili olmaları ile açıklanmaktadır. Sistemik toksisite açısından değerlendirildiğinde santral sinir sistemi, kardiyovasküler sisteme göre daha duyarlıdır (1, 2).

Yapılan klinik ve deneysel çalışmalar sonunda lokal anestezikler için önerilen maksimum dozlar belirlenmiştir (Tablo - III) (9-11, 15).

Tablo – III: Lokal anesteziklerin Finlandiya (Pharmaca Fennica 2004), Almanya (Rote Liste 2004), Japonya (Drugs in Japan 2004, Japan Pharmaceutical Information Center), İsviçre (FASS 2004), ve Amerikada (Physicians' Desk Reference 2004) önerilen resmi maksimum dozları (15).

	Finlandiya	Almanya	Japonya	İsviçre	Amerika
Chloroprocaine	—	—	—	—	800 mg
Epinephrine ile	—	—	1,000 mg	—	1.000 mg
Procaine	—	500 mg	600 mg (epidural)	—	500 mg
Epinephrine ile	—	600 mg	—	—	—
Articaine	7 mg/kg	4 mg/kg	—	—	—
Epinephrine ile	7 mg/kg	4 mg/kg	—	—	—
Bupivacaine	175 mg (400 mg/24 h)	150 mg	100 mg (epidural)	150 mg	175 mg
Epinephrine ile	175 mg	150 mg	—	150 mg	225 mg
Levobupivacaine	150 mg (400 mg/24 h)	150 mg	—	150 mg	150 mg
Epinephrine ile	—	—	—	—	—
Lidocaine	200 mg	200 mg	200 mg	200 mg	300 mg
Epinephrine ile	500 mg	500 mg	—	500 mg	500 mg
Mepivacaine	—	300 mg	400 mg (epidural)	350 mg	400 mg
Epinephrine ile	—	500 mg	—	350 mg	550 mg
Prilocaine	400 mg	—	—	400 mg	—
Epinephrine ile	600 mg	—	—	600 mg	—
Ropivacaine	225 mg (800 mg/24 h)	No mention	200 mg(epidural) 300 mg (infiltr.)	225 mg	225 mg
Epinephrine ile	225 mg	No mention	—	225 mg	225 mg

Lokal anesteziyelere bağlı gelişen toksisiteyi beş grupta incelemek mümkündür;

- 1) Kardiyovasküler Sistem Toksisitesi
- 2) Santral Sinir Sistemi Toksisitesi
- 3) Periferik Sinir Sistemi (Nörotoksisite) Toksisitesi
- 4) Allerjik reaksiyonlar
- 5) Kan Toksisitesi

2.1.4.1. Kardiyovasküler Sistem Toksisitesi

Lokal anesteziyelere kardiyovasküler etkileri kısmen kalp düz kas membranlarındaki direkt etkilerinden ve kısmen otonom sinirlerdeki indirekt etkilerinden kaynaklanır. Lokal anesteziyelere kalp sodyum kanallarını bloke ederler ve böylece anormal kardiak pacemaker aktiviteyi, eksitabiliteyi ve iletiyi baskırlar (2).

Genel olarak lokal anesteziyelere miyokardiyal otomatisiteyi baskırlar (spontan Faz IV depolarizasyon) ve refrakter periyodun süresini azaltırlar. Miyokardiyal kontraktilite ve iletim hızı ilaçların yüksek konsantrasyonlarında baskırlar. Bu etkiler, direkt kalp kası membran değışikliklerinden (yani kardiak sodyum kanallarının blokajı) ve otonom sinir sistem inhibisyonundan kaynaklanmaktadır (2). Düz kas gevşemesi bir miktar arteriyel dilatasyona neden olmaktadır. Bradikardi, kalp bloğu ve hipotansiyonun sonucu olarak kardiak arrest gelişebilir. Genel anestezi esnasında kardiak disritmi veya dolaşım kolapsı genellikle lokal anesteziyelere doz aşımı bulgularındandır (2, 3, 14). Toksik dozlarda ilk olarak P-R uzaması, QRS genişlemesi ve sinüs bradikardisi görülmektedir (14). Lokal anesteziyelere düzeylerinin daha da artması miyokard kontraktilitesinin, dolayısıyla kardiak atımın azalmasına neden olmaktadır. Bupivakain ve etidokainin kardiyovasküler sistem toksisitesi, lidokain gibi kısa etkili ajanlardan daha fazladır. Özellikle disritmi tedavisinde düşük dozlarda lidokain kullanılmaktadır. Tedavi amaçlı kullanılan lidokain dozu çok düşüktür ve önerilen intravenöz dozlarda miyokardiyal kontraktilite ve arteriyel kan basıncını genellikle

etkilememektedir. Bazı hastalarda laringoskopi ve entübasyon ile ilişkili olarak gelişebilen hipertansiyon, işlemden 1–3 dk önce intravenöz lidokain (1.5 mg/kg) uygulanması ile baskılanabilir (8).

Kardiyovasküler sistem toksisitesi ve santral sinir sistem toksisitesi lokal anestezi ajanlarının potansiyeli ile doğru orantılıdır. Sistem toksisiteleri karşılaştırıldığında kardiyovasküler sistem, lokal anestezi ajanlarının potansiyel etkilerine santral sinir sistemden daha dirençlidir ve toksik belirtiler daha yüksek lokal anestezi kan düzeylerinde ortaya çıkmaktadır (14).

Rejyonel anestezi sırasında bupivakainin yanlılıkla intravasküler uygulanması hipotansiyon, atriyoventriküler kalp bloğu ve ventriküler fibrilasyon gibi disritmileri de içeren ciddi kardiyovasküler reaksiyonlar oluşturmaktadır. Kardiyovasküler reaksiyonlar için gebelik, hipoksemi ve respiratuar asidoz predispozan risk faktörleridir (14).

Bupivakain lokal anestezi ajanları içinde en sık kullanılan, yan etkileri en iyi bilinen, uzun etki süreli ve kardiyovasküler toksisitesi en fazla olan lokal anestezi ajanıdır. Bupivakain kardiyak sodyum kanallarını bloke eder, mitokondriyal fonksiyonları değiştirir ve yüksek düzeyde proteinlere bağlanarak resüsitasyonu uzatır ve zorlaştırır (14-16). Bupivakain % 70–90 oranında plazma proteinlerine bağlanır. Proteine bağlanma oranları sırası ile bupivakain > mepivakain > lidokain > şeklindedir (12).

Bupivakainin potansiyelinin ve dolayısıyla ile kardiyak toksisite oluşturma riskinin yüksek olması nedeni ile daha az kardiyotoksik olan iki yeni ajan (levobupivakain ve ropivakain) üretilmiştir. Bu uzun etkili lokal anestezi ajanlarının kardiyotoksisite oluşturma potansiyelleri sırası ile bupivakain > levobupivakain > ropivakain şeklindedir (6). Yeni bir lokal anestezi ajanı olan ropivakain, lipitte çözünbilme özelliğinin daha az olması dışında bupivakaine oldukça benzer bir fiziksel ve kimyasal yapıya sahiptir. Ropivakain ve levobupivakainin potansiyeli, etkinin başlama ve devam süreleri benzerdir.

Ropivakain bupivakaine göre yağda çözünürlüğünün ve miyokard sodyum kanallarına karşı afinitesinin daha düşük olması nedeniyle daha az kardiyotoksik etkiye sahiptir (11). Ropivakain, bupivakaine oranla % 70 daha az ciddi kardiyak aritmilere neden olduğu için tedavi indeksi daha geniştir ve santral sinir sisteminin ropivakain toleransı daha yüksektir (11, 17). Bu daha iyi güvenlik profili düşük lipid çözünürlüğü ya da bupivakainin rasemik yapısına karşı saf S(-) izomer olmasındandır. Bupivakainin S(-) izomeri olan levobupivakain ile, rasemik karışıma oranla daha az santral sinir sistemi ve kardiyovasküler sistem yan etkileri bildirilmektedir (4). Diğer yandan levobupivakain ve bupivakain anestezi ve analjezik açıdan benzer özellikler göstermektedir (17).

2.1.4.2. Santral Sinir Sistemi Toksisitesi

Santral sinir sistemi lokal anestezi toksisitesine karşı çok duyarlıdır. Lokal anestezi toksisitesi açısından uyanık hastada doz aşımının ilk belirtileri santral sinir sisteminde görülmektedir (13).

Tarih öncesi zamalardan beri Peru yerlileri kokain kaynağı olan, yöresel bir bitki Eritroksilon koka yapraklarını kendilerini iyi hissetmek ve yorgunluğu azaltmak için çiğnemişlerdir. Kokain de yıllar boyu en yaygın kötüye kullanılan ajan olmuştur. Diğer lokal anestezi ajanların kokain benzeri öforan etkileri olup olmadığı ise bilinmemektedir (13, 16).

Santral sinir sistemi toksisitesinde, kortikal stimülasyonun erken belirti ve bulguları olan huzursuzluk, sinirlilik, anlamsız konuşma, başağrısı, bulanık görme, metalik tat alma, kulak çınlaması, bulantı, kusma, koreiform hareketler, tremorlar ve konvülsiyonla izlenebilir (13, 16). Metalik tat alma, bulanık görme ve kulak çınlaması erken kortikal belirtilerin en sık görülenleridir. Santral sinir sistemi toksisitesinde ilk semptomlar ağız çevresinde uyuşukluk, dilde parestezi, metalik tat, sersemlik, yorgunluk, halisünasyonlar, konuşma bozuklukları, nistagmus ve titremedir (1, 8, 15). Eğer lokal anestezi yüksek dozda veya ajan hızlı intravenöz enjeksiyon şeklinde verilmiş ise, bu erken belirtilerin sonrasında santral sinir sistemi depresyon (konuşma bozukluğu, uyuklama, şuur bulanıklığı) bulguları gözlenir. Bu ön belirtileri kas seyirmeleri izler ve tonik-klonik jeneralize

konvülziyonlar oluşur (13). Sonrasında konvülziyonlar durur, bunu koma ve solunum depresyonu takip eder, son olarak da solunum arresti gelişir (13, 15-17). Bazı hastalarda eksitator faz (huzursuzluk, ajitasyon, paranoya) görülmeden santral sinir sistem depresyonu da gelişebilir. Bu durum özellikle daha önceden santral sinir sistem depresan ilaçları uygulanmış ise görülür (3, 8, 13).

Santral sinir sisteminin uyarılması, lokal anesteziğin öncelikle serebral kortekste inhibitör sinapslardaki inhibisyonu sonucu gerçekleşir. Bu inhibisyon daha sonra eksitator nöronları da etkilemekte ve genel bir santral sinir sistem depresyonu gelişmektedir (16). Lokal anesteziğin intravasküler uygulanması sonucu gelişen santral sinir sistem toksisitesi ile ilaçların anesteziğin potensleri arasında bir korelasyon olduğu düşünülmektedir (2). Örneğin, bupivakain lokal anesteziğin olarak prokainden yaklaşık sekiz kat daha potentdir ve anesteziğin potens arttıkça santral sinir sistem toksisitesi için gerekli dozun da azaldığı bildirilmektedir (15, 16).

Santral sinir sistemi toksisite riski solunumsal veya metabolik asidoz ile artar (2). Solunumsal asidozda parsiyel arteriyel karbondioksit (PaCO_2) basıncının artması nedeni ile serebral kan akımı artmakta, dolayısı ile beyne daha fazla anesteziğin madde geçmektedir. Solunumsal ve/veya metabolik asidozis lokal anesteziğin ajanların plazma proteinlerine bağlanmasını da azaltırlar. Sistemik dolaşımdaki serbest lokal anesteziğin oranı PaCO_2 arttıkça veya pH azaldıkça artmakta, dolayısı ile beyne geçen miktarı da artmaktadır. Konvülsiyonlar, santral sinir sistemi depresyonu ve hipoventilasyon solunumsal asidoza neden olarak santral sinir sistemi toksisitesini daha da artırır (13, 16).

Santral sinir sisteminin bir uzantısı olan medulla spinalis de toksik etkiler görülebilir. Medulla spinalisin alt köklerinin etkilendiği % 5'lik lidokain ve % 5'lik tetrakainin sık uygulanması sonucu kauda equina sendromu görülebilir. Kauda equina sendromunun gelişiminden daha çok bu iki ajan sorumlu tutulmuştur. Kauda equina sendromunun uygulanan ilacın medulla spinalis alt köklerinin çevresinde birikmesi ile yüksek konsantrasyonlara ulaşması sonucu

geliştiği düşünölmektedir. Kauda equina sendromu sonucunda kalıcı nöral hasar gelişebilmektedir (2, 3).

2.1.4.3. Periferik Sinir Sistemi (Nörotoksisite) Toksisitesi

Yüksek dozlarda verildiğinde tüm lokal anestezipler sinir dokusunda toksik olabilirler. Birçok vaka bildirisi kaza ile yüksek doz klorprokain anestezisinden sonra duyuşal ve motor defisit bildirilmiştir (16).

2.1.4.3. Allerjik Reaksiyonlar

Lokal anesteziplerin oluşturduğu kardiyak ve santral sinir sistemi toksisitesi dışında allerjik ve cilt reaksiyonları ile karşılaşılabılır. Kardiyak ve santral sinir sistemi toksisitesi dışında gelişen allerjik reaksiyonlar en az görölen komplikasyonlardır (8).

Ester tipi lokal anestezipler p-aminobenzoik asit türevlerine metabolize olurlar. Bu metabolitler allerjik reaksiyonlardan sorumludurlar. Prokain ve tetrakain gibi ester tipi lokal anestezipler PABA deriveleri olması nedeni ile, amid tipi lokal anesteziplerden daha fazla allerjiktirler. Amidler PABA deriveleri oluşturmadığı için allerjik reaksiyona neden olmazlar. Ester tipi lokal anesteziplerin % 30'una karşı enjeksiyon sonrası cilt reaksiyonu gelişirken, amid tipi lokal anesteziplere karşı gelişen cilt reaksiyonuna rastlanmamıştır (8, 12, 13). Amid tipi bir lokal anestezipl olan prilokain o-toluidine metabolize olması nedeni ile methemoglobinemiye yol açar (18).

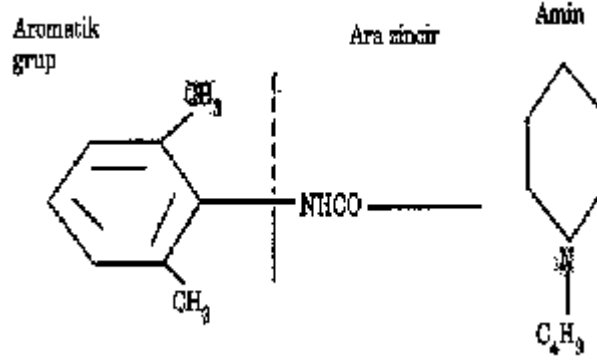
2.1.4.5. Kan Toksisitesi

Bölgesel anestezide yüksek doz prilokain (>10 mk/kg) uygulanması o-toluidin metabolitinin birikmesine yol açabilir. Bu metabolit hemoglobini methemoglobine dönüştürebilen oksidazın bir ajanıdır. Yeterli methemoglobin varlığında (3-5 mg/dl) hasta siyanotik, kan çikolata rengine görünür. Methemoglobinin bu düzeyler, sağlıklı bireylerde tolere edilebilir ama kardiyak ya da pulmoner problemi olan hastalarda dekompanzasyona yol açabilir. Dekompanzasyon geliştiğinde gibi intravenöz metilen (1-2 mg/kg) mavisi verilerek tedavi edilmelidir (1, 2, 18).

2.1.7. LOKAL ANESTEZİK MADDELER

2.1.7.1. Bupivakain

1963 yılında Ekenstein AF ve arkadaşları tarafından bulunmuştur. Bupivakain, amid yapılı uzun etkili bir lokal anestezi ajanıdır (17-19). Piperidin halkası üzerine butil grubu eklenmiştir (Şekil - 1).



Şekil - 1: Bupivakainin kimyasal yapısı

Bupivakain uzun etki süresi, güçlü duyuşal sempatik ve motor blokaj özelliğine sahiptir. Duyuşal, sempatik ve motor blokajın belirgin şekilde birbirinden ayrılması özelliğini taşıyan ilk lokal anesteziyektir (19). Bupivakain, lidokain ve mepivakainden üç-dört kat, prokainden sekiz kat daha etkili olup, etki süresi en uzun (5-16 saat) olan lokal anesteziyektlerden biridir. Eliminasyon yarı ömrü 160 dakikadır, % 95 oranında alfa-1 asit glikoproteine ve albumine bağlanır. Karaciğerde N-dealkilasyona uğrayarak metabolize olur. Eliminasyonu sırasında % 10'u glukuronid konjugat şeklinde değişikliğe uğramadan böbrekler yolu ile atılır (18). Epidural anestezi uygulanmasından sonra verilen bupivakain dozunun yaklaşık % 0.2'si bupivakain, %1'i pipekolilsiklidin, % 0.1'i 4-hidroksibupivakain olarak idrar ile atılır. Plesantayı kolaylıkla geçer. Plazma proteinlerine bağlanma oranı anneye göre fetüste daha düşüktür. Bupivakainin maksimal dozu 3 mg/kg/gün olup, etkisi 5-10 dakikada başlar (18, 19).

Yanlışlıkla intravenöz enjekte edilmesi durumunda toksik etkiler 1–3 dakika içinde ortaya çıkar. İntravenöz uygulanmayan doz aşımalarında enjeksiyon bölgesine bağlı olarak en yüksek plazma düzeyine 20–30 dakika içinde ulaşılır ve toksisite belirtileri gecikebilir. Toksik reaksiyonlar santral sinir sistemi ve kardiyovasküler sistem ile ilişkilidir (13, 14, 18-20).

Santral sinir sistemi toksisitesinde belirtiler yavaş yavaş şiddetlenir (16). İlk belirtiler ağız çevresinde parestezi, dilde his kaybı, baş dönmesi, sersemleme, hiperakuzi ve kulak çınlamasıdır (16). Görme bozuklukları ve kaslar tremorlar daha ciddidir ve jeneralize konvülsiyonlardan önce ortaya çıkar. Bu belirtiler nörolojik davranış olarak algılanmamalıdır. Birkaç saniye ile birkaç dakika arasında devam eden grand mal tipi konvülsiyonlar ile şuur kaybı görülebilir (18, 19). Artan kas aktivite ile normal solunum bozulması nedeniyle konvülsiyonlardan sonra hipoksi ve hiperkarbi hızla ortaya çıkar. Ağır durumlarda apne görülebilir (20). Asidoz lokal anesteziklerin toksik etkilerini güçlendirir (16). Ağır toksisite durumlarında kardiyovasküler sistem belirtileri ortaya çıkabilir (21). Lokal anestezik konsantrasyonunun yüksekliğine bağlı olarak hipotansiyon, bradikardi, aritmi ve kalp durması görülebilir (21). Bupivakainin kardiyovasküler sistem toksisitesinin tedavisi ise oldukça zordur. Kardiyovasküler sistem toksisitesi asidoz ve hipoksi ile ağırlaşır. Bupivakainine bağlı kardiyovasküler sistem toksisitesi nedeniyle meydana gelen kardiyovasküler arrest resüsitasyona çok dirençlidir (22). Bupivakain kısa etki süreli lokal anestezik ajanlara oranla daha lipofiliktir. Resüsitasyondaki bu zorluk ve mortalitenin yüksek olması bupivakainin proteinlere yüksek oranda bağlanmasına ve yüksek lipid çözünürlüğü nedeni ile ajanın kalpteki iletim sisteminde birikerek refrakter reentry aritmilere neden olmasına bağlanmıştır (21).

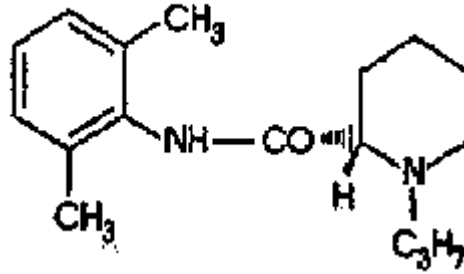
Bupivakainin R(+) ve S(-) olmak üzere iki enantiomeri bulunur. R(+) enantiomeri, S(-) enantiomerine oranla A-V iletim zamanını belirgin şekilde uzatır (23). Bupivakainin kardiyak etkilerinin, kalsiyum kanalları ve intrasellüler kalsiyum akımı ile negatif etkileşmesine ve mitokondrilerde ATP sentezi üzerine olan olumsuz etkilerine bağlı olduğu bulunmuştur (24). Ayrıca bupivakainin

miyokard kontraksiyon gücünü azaltması, depolarizasyon hızını ve aksiyon potansiyel amplitüdünü düşürmesi de kardiyak depresan etkiye katkıda bulunur (23, 25).

Bupivakainin pH değeri 6.5 ve üzerindeki ortamlarda çözünürlüğü sınırlıdır. Prespite olacağından alkali solüsyonlarla kullanılmamalıdır. İnfiltrasyon ve sinir blokajı için % 0.25, spinal, epidural ve kaudal blok için % 0.5–0.75 konsantrasyonundaki solüsyonları kullanılır (2, 8, 12).

2.1.7.2. Ropivakain

Ropivakain uzun etkili amid yapılı bir lokal anestezik ajandır (26). Kimyasal olarak pipekoloksilididlere dahil olup bupivakainin homologudur, ancak bupivakaindeki butil grubu yerine bir propil grubu içerir (Şekil - 2).



Şekil - 2: Ropivakainin kimyasal yapısı

Ropivakainin yağda çözünürlüğü bupivakainin yaklaşık üçte biridir ve bunun dışında fiziksel ve kimyasal özellikleri benzerdir. Ropivakain daha düşük lipofilik yapısı nedeniyle mitokondrial ATP metabolizmasındaki bozulmalardan bupivakaine göre daha az sorumludur (24). Yüksek derecede lipofilik lokal anestezik ajanlar miyelinli motor liflere daha fazla penetre olup daha güçlü etki oluştururken, ropivakain gibi daha az lipofilik olan lokal anestezik ajanlar motor liflere daha az etkilidir. Yapılan hayvan çalışmalarında ropivakainin, yüksek

konsantrasyonlarda duyuşal ve motor sinirleri bloke ettiği, ancak düşük konsantrasyonlarda yalnız duyuşal blok oluşturduğu bildirilmiştir (26, 27).

Bupivakain iki enantiyomerin rasemik karışımı olmasına karşın ropivakain tek S(-) enantiyomer olarak elde edilmiştir. Benzer etkilere sahip olan bu iki ilaç arasındaki en önemli fark ropivakainin bupivakainden daha az santral sinir sistemi ve kardiyovasküler sistem toksik etkilerinin olmasıdır (28, 29). İnsanlarda yapılan çalışmalarda 10 mg dk⁻¹ dozunda başlayan ve maksimum 150 - 250 mg'a çıkan intravenöz infüzyonlarda ropivakainin, bupivakainden % 25 daha az kardiyovasküler ve merkezi sinir sistem yan etkileri olduğu görölmüştür (30).

Ropivakain, bupivakaine göre daha az kardiyotoksik özellikler (aritmojen, miyokardiyal depresyon, resüsitabilite) taşımaktadır (31-33). Her iki lokal anestezik ajan da negatif inotrop ve kronotrop özelliğe sahiptir. Eşit konsantrasyonda bupivakain ve R(+) izomerleri, ropivakainden daha fazla negatif inotrop ve kronotrop etkilidir. Bupivakain yapısındaki R(+) izomeri, A-V ileti zamanını, S(-) izomerine göre daha belirgin şekilde uzatmaktadır. Bu nedenle ropivakain doza bağlı olarak A-V ileti zamanını uzatırken, bupivakain düşük dozlarda bile bu etkisini gösterir (23, 34).

Ropivakainin kardiyak Na⁺ ve L-tipi Ca⁺⁺ kanallarını deprese etmekte ve bu nedenle kardiyak toksisite etkileri görölmektedir (35). Transmembran aksiyon potansiyel parametreleri üzerine ropivakainin etkileri eşit konsantrasyondaki bupivakainden daha azdır (36).

Sonuçta, yapılan çalışmalarda ropivakainin bupivakaine göre daha az toksik olduğu ve intravenöz infüzyonu sonucu daha az şiddette santral sinir sistemi ve kardiyovasküler sistem etkileri oluşturduğu görölmüştür. Lokal anestezik ajanlara bağlı SSS toksisitesine ait kulak çınlaması, ağız çevresinde his kaybı, parestezi, uyuşukluk ve baş dönmesi semptomları bupivakainde ropivakaine göre daha düşük plazma konsantrasyonlarında ortaya çıkmaktadır (37).

Kardiyovasküler sistemdeki değişiklikleri özellikle de QRS genişlemesi bupivakainin daha düşük konsantrasyonlarında oluşmaktadır. İntravenöz infüzyon sonrası arteriyal ve venöz plazma konsantrasyonları ile bağlantılı olarak farmakodinamik etkiler değerlendirildiğinde ropivakainin daha tolere edilebilir olduğu görülmüştür. Ropivakainin kardiyovasküler değişiklikler görüldüğünde bupivakainin plazma konsantrasyonu ropivakainden % 38 daha düşük bulunmuştur (26, 30). Ekstrasellüler K⁺ konsantrasyonu yüksek olduğunda miyokard üzerine istenmeyen etkiler bupivakain gibi ropivakainde de görülmektedir. Bu nedenle ropivakain diyaliz hastalarında potasyum değeri normal ise kullanılabilir. Ropivakainin kardiyotak etkileri bupivakainin aksine gebelerde artmamaktadır (34). Bu özelliği ropivakainin plazmada serbest kalan miktarının gebelikten etkilenmemesine bağlanmaktadır (38, 39).

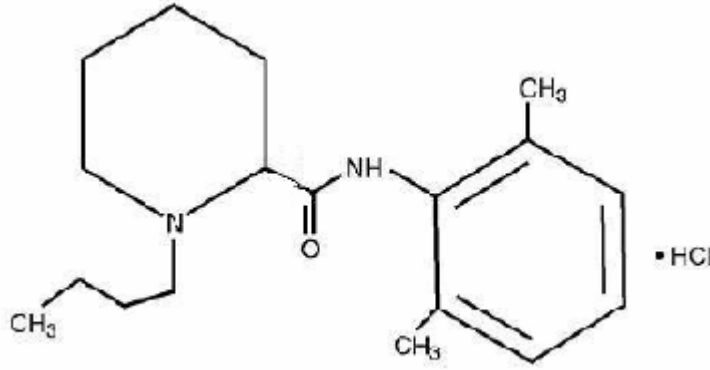
Ropivakain plazma proteinlerine, en çok da alfa-1 asit glikoproteine yüksek oranda bağlanır (% 90–95) ve bu nedenle uzun etki potansiyeli taşır. Ropivakainin epidural uygulama sonrasındaki terminal yarı ömrü, intravenöz uygulama sonrasındaki yarı ömründen (4.3 saat, 1.8 saat) uzundur (32). Temel olarak karaciğerden, daha az oranda barsak ve böbreklerden atılır (18, 19). Bu nedenle ropivakainin metabolizması ve atılımı için karaciğer, böbrek ve barsak fonksiyonlarının yeterli olması önemlidir. Sitokrom P450 tarafından in vitro oluşturulan majör metabolitler 3'-hidroksi-ropivakain, 2', 6'-pipekolosilidid ve 4'-hidroksiropivakaindir. Bu metabolitlerinden 3'-hidroksi ve 4'-hidroksiropivakain çok az lokal anesteetik etkiye sahiptir (18).

Ropivakainin klinikte kullanılan formları % 0.25, % 0.5, % 0.75 ve % 1' dir. Hayvan çalışmaları, ropivakainin infiltrasyon, epidural, spinal ve brakial pleksus anestezisi için etkili bir lokal anesteetik olduğunu göstermiştir. Ropivakain için tek seferde uygulanabilecek en yüksek doz 300 mg' dır (15, 32).

2.1.7.3. Levobupivakain

Levobupivakain hidroklorid amino asit sınıfı lokal anesteziklerin bir üyesidir. Bupivakainin S(-) enantiomeri olan uzun etkili bir lokal anesteziktir. Molekül formülü C₁₈H₂₈N₂O. HCl' dir (Şekil - 3). Moleküler ağırlığı 324.9 ve pKa'sı 8.09'dur (2, 8).

Rasemik bupivakainle sık olmasa da gözlenen kardiyotoksisite bulgularının enantioselektivite göstermesine yani, R(+) enantiyomeriyle bu bulguların daha belirgin olmasına dayanarak, uzun etkili fakat daha az toksik bir lokal anestezik olarak kullanılması için S(-) enantiyomeri (levobupivakain) geliştirilmiştir (40).



Şekil – 3: Levobupivakainin kimyasal yapısı

Bütün lokal anesteziklerde olduğu gibi, levobupivakain nöron membranlarında voltaja duyarlı iyon kanallarının blokajı ile etki göstererek sinir impulslarının iletilmesine engel olmaktadır. Lokalize ve reversible anestezi sodyum kanalının blokajı sonucunda gerçekleşir. Duyusal ve motor sinirlerde aksiyon potansiyelinin iletilmesine engel olur (41). Farmakolojik çalışmaların çoğunluğu levobupivakainin bupivakain ile benzer potense sahip olduğunu göstermektedir. Benzer potense sahip olmasına rağmen levobupivakainin, bupivakaine göre daha az toksik olduğu düşünülmektedir. Yapılan hayvan çalışmalarında levobupivakainin letal dozunun bupivakaine göre 1.3 ila 1.6 kat

daha yüksek bulunması levobupivakainin, bupivakain göre daha güvenli olduğu görüşünü desteklemektedir (42, 43).

Lokal anesteziğin tümünün kardiyovasküler sistem toksisite potansiyeli vardır. Fakat uzun etkili lokal anesteziğin bu risk daha yüksektir. Levobupivakainin kardiyotoksik etkisi plazma konsantrasyonları aşırı yüksek olduğunda yada çok hızla plazma konsantrasyonları arttığında ortaya çıkmaktadır. Kardiyotoksik etkiler öncesinde anlamlı santral sinir sistemi belirtileri olmadan gelişebilmektedir (40, 42). Miyokardın sodyum kanallarının blokajı sonucu ileti gecikmekte ve QRS aralığı uzamaktadır. Potasyum kanallarının blokajı ile de kardiyotoksik etkilerin şiddeti artmaktadır (41). Hayvan çalışmalarında levobupivakain ve ropivakain genel olarak benzer kardiyovasküler etkilere sahip olduğu görülmüştür (43). Fakat farklı konsantrasyonlarda levobupivakainle daha uzun QRS aralığı ve daha fazla aritmojenite risk görülmüştür (43, 44). Hem levobupivakain hem de ropivakainin kardiyak arreste ve QRS aralığının uzmasına neden olan dozları bupivakaine göre anlamlı ölçüde daha yüksektir (40, 42).

Levobupivakain sitokrom P450 (CPY) sistemi, primer olarak CPY1A2 ve CPY3A4 izoformları tarafından geniş biçimde metabolize edilir. Bu nedenle hepatik disfonksiyonun ilacın eliminasyonu üzerine anlamlı bir etkisinin olması mümkündür (40).

Levobupivakainin kullanım yerleri; epidural, intratekal, periferik sinir bloğu, peribulber uygulama, lokal infiltrasyonlardır ve % 0.5'lik 10 cc olan formu mevcuttur (40).

III. MATERYAL VE METOD

Çalışmamız, Afyon Kocatepe Üniversitesi Hayvan Etik Kurul onayı ile Afyon Kocatepe Üniversitesi Veterinerlik bölümünde gerçekleştirildi.

Çalışma grubu ağırlıkları 20-25 kg arasında olan erişkin erkek 18 karışık cins köpekten oluşturuldu. Lokal anestetik ajan olarak bupivakain (Grup B), levobupivakain (Grup L) ve ropivakain (Grup R) çalışma ajanları olarak belirlendi. Her bir ilaç için rastgele seçilen deneklerden altılı üç grup oluşturuldu.

Çalışma süresince gruplarda, kardiyak toksisite belirtileri EKG değişiklikleri takip edilerek belirlendi. Elektrokardiyografik izlem süresince aritmi, ventriküler fibrilasyon ve asistoli EKG değişiklikleri olarak kabul edildi.

Çalışma öncesi 6 saat aç bırakılan deneklere intramuskuler (İM) 100 mg ketamin ve intramuskuler 5 mg midazolam ile anestezi verildi. Anestezi sonrası deneklerin her birine sırasıyla elektrokardiyografi (EKG), periferik oksijen saturasyonu (SpO₂), kalp atım hızı (KAH) mönitörizasyonu yapılarak İV damar yolu açıldı. Her üç gruptaki her bir deneğe 5 dakika sonra ilaç infüzyonu vermeye başlandı. İlaç infüzyonları daha önce hesaplanan toksik etki dozlarında 50 cc'lik enjektörlere hazırlanarak ve perfüzör ile infüzyon şeklinde verildi (Braun, Almanya). Tüm deneklerde İV ilaç uygulamasının başlanmasını takiben, uygulama sırasında ve ilaç infüzyonları durdurulduktan sonraki dönemde EKG değişiklikleri, KAH, SpO₂ değerleri 1., 2., 3., 4., 5., 10., 15., 20., 25. ve 30. dakika boyunca takip edilerek kaydedildi.

Grup B, ve Grup R için hesaplanan İV kardiyak toksik etki dozları sırası ile; 3 mg kg⁻¹ ve 3 mg kg⁻¹ dı. Levobupivakain için literatürde belirlenen mg kg⁻¹ şeklinde bir toksik doz miktarı verilemediği için Grup L'de toksik dozun literatürler ışığında toplam toksik doz olarak çalışılması planlandı ve bu da 150 mg olarak belirlendi. Her üç ilaç için hesaplanan kardiyak toksik dozlar için insanlardaki belirlenen toksik dozlar referans alındı. Her bir ilaç için oluşturulan

gruplarda çalışma ajanı olarak belirlenen, kardiyak toksik dozu hesaplanan ilaç, intravenöz (İV) olarak 30 mg dk⁻¹ hızında infüzyon şeklinde verilmeye başlandı. Hesaplanan dozların İV infüzyon şeklinde 30 mg dk⁻¹ hızında verilmeye başlanmasını takiben, deneklerde EKG değişiklikleri görüldüğünde eş zamanlı olarak ilaç infüzyonları durduruldu. Her üç gruptaki her bir deneğe verilen toplam doz kardiyak toksik etki dozu olarak belirlendi.

İlaç infüzyonu sonrası belirlediğimiz EKG değişikliklerinden biri olan ventriküler fibrilasyona giren denekler defibrile edildi. Defibrilasyon sonrası sinüs ritmine dönen denekler çalışmaya dahil edildi. Hiçbir denekte çalışma süresince ve sonrasında ölüm olmadı. Denekler Veterinerlik Fakültesi Hayvan Barınağında bir gün süre ile takip edildi.

3.1.İstatistiksel yöntem

Çalışmanın istatistiksel analizi Statystical Package for Social Sciences, 10.0 (SPSS, 10.0, Philadelphia, USA) kullanılarak yapıldı. Her üç ajan için toksik değerlerin oluştuğu dozlar belirlendi. Her ajanın kendi içinde belli zaman ve doz aralıkları ile ölçülen parametreleri, tekrarlayan değerler olarak alındı ve Wilcoxon testi kullanılarak karşılaştırıldı. İlaçların etki dozları birbiriyle Kruskal Wallis ve Mann-Whitney U testi kullanılarak karşılaştırıldı. P<0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

IV. BULGULAR

4.1. Demografik Özellikler

Ağırlıkları ortalama 20-25 kg arasında olan erişkin erkek 18 karışık cins köpek çalışmaya alındı.

4.2. Hemodinamik Değişiklikler

Hiçbir köpekte işlem öncesi İM uygulanan ve daha sonra İV uygulanan bupivakain, levobupivakain ve ropivakainden sonra ölüm olmadı.

Grup B'deki deneklere bupivakain İV verilmeye başlandıktan sonra birinci dakika sonunda toplam 30 mg bupivakain dozunda ve ikinci dakika sonunda toplam 60 mg bupivakain dozunda EKG değişiklikleri gözlenmedi. Üçüncü dakikada toplam verilen ilaç dozu 120 mg bupivakain olarak hesaplandı ve EKG değişiklikleri gözlenmedi. Üçüncü ve dördüncü dakika aralığında toplam verilen ilaç dozu 121.83 ± 2.22 mg'a ulaştığında deneklerde EKG değişiklikleri tespit edildi (Tablo - IV)

Tablo - IV: Bupivakain grubunun kontrol, 1., 2., 3., dakikalarda ve EKG değişikliklerinin olduğu toksik etki doz değerleri (Ort \pm SD).

Grup B (n=6)	Ort \pm SD	Minimum	Maximum
DOZ K	0.00 \pm 0.00	0.00	0.00
DOZ 1	30.00 \pm 0.00	30.00	30.00
DOZ 2	60.00 \pm 0.00	60.00	60.00
DOZ 3	120.00 \pm 0.00.	120.00	120.00
KARDİYAK TOKSİK ETKİ DOZU	121.83 \pm 2.22	120.00	125.00

Grup B'deki deneklere İV bupivakain uygulanması sırasında kardiyak toksik etkiler (EKG değişiklikleri) gözlenip ilaç uygulanmasının sonlandırılmasından sonraki toplam 1., 2., 3., 4., 5., 10., 15., 20., 25. ve 30.dakika boyunca KAH'larında anlamlı bir değişiklik gözlenmedi (Tablo - V).

Tablo - V: Bupivakain grubunun kontrol, 1., 2., 3., 4., 5., 10., 15., 20., 25. ve 30., dakikalarda kalp atım hızları değerleri (Ort ± SD).

Grup B (n=6)	Ort ± SD	Minimum	Maximum
KAH K	210.83 ± 4.57	208.00	220.00
KAH 1	180.16 ± 3.65	176.00	187.00
KAH 2	176.16 ± 4.79	167.00	180.00
KAH 3	171.83 ± 4.26	169.00	180.00
KAH 4	172.00 ± 4.77	167.00	181.00
KAH 5	172.50 ± 3.50	170.00	179.00
KAH 10	172.66 ± 3.44	169.00	169.00
KAH 15	169.33 ± 5.20	160.00	176.00
KAH 20	170.83 ± 6.36	161.00	181.00
KAH 25	172.83 ± 6.76	162.00	180.00
KAH 30	170.83 ± 6.36	161.00	181.00

Grup B'deki deneklerde İV bupivakain uygulanması sırasında kardiyak toksik etkiler (EKG değişiklikleri) gözlenip ilaç uygulanmasının sonlandırılmasından sonraki toplam 1., 2., 3., 4., 5., 10., 15., 20., 25. ve 30.dakika boyunca SpO₂'larında anlamlı bir değişiklik gözlenmedi (Tablo - VI).

Tablo-VI: Bupivakain grubunun kontrol, 1., 2., 3., 4., 5., 10., 15., 20., 25. ve 30., dakikalarda periferik oksijen saturasyon değerleri (**Ort ± SD**).

Grup B (n=6)	Ort ± SD	Minimum	Maximum
SpO₂ K	97.66 ± 0.51	97.00	98.00
SpO₂ 1	94.33 ± 5.68	87.00	98.00
SpO₂ 2	97.66 ± 0.51	97.00	98.00
SpO₂ 3	97.66 ± 0.51	97.00	98.00
SpO₂ 4	97.66 ± 0.51	97.00	98.00
SpO₂ 5	94.33 ± 5.68	80.00	98.00
SpO₂ 10	97.66 ± 0.51	97.00	98.00
SpO₂ 15	97.66 ± 0.51	97.00	98.00
SpO₂ 20	97.66 ± 0.51	97.00	98.00
SpO₂ 25	97.66 ± 0.51	97.00	98.00
SpO₂ 30	97.66 ± 0.51	97.00	98.00

Grup L'deki deneklere, levobupibakainin İV vermeye başlandıktan sonra birinci dakika sonunda toplam 30 mg levobupibakain dozunda ve ikinci dakika sonunda toplam 60 mg levobupibakain dozunda EKG değişiklikleri gözlenmedi. Üçüncü dakikada toplam verilen levobupibakain dozu 120 mg olarak hesaplandı ve EKG değişiklikleri gözlenmedi. Üçüncü ve dördüncü dakika aralığında toplam verilen ilaç dozu 135.83 ± 8.01 mg'a ulaştığında deneklerde EKG değişiklikleri tespit edildi (Tablo - VII)

Tablo - VII: Levobupivakain grubunun kontrol, 1., 2., 3. dakikalarda ve EKG değişikliklerinin oluştuğu toksik etki dozları değerleri (**Ort ± SD**).

Grup L (n=6)	Ort ± SD	Minimum	Maximum
DOZ K	0.00 ± 0.00	0.00	0.00
DOZ 1	30.00 ± 0.00	30.00	30.00
DOZ 2	60.00 ± 0.00	60.00	60.00
DOZ 3	120.00 ± 0.00	120.00	120.00
KARDİYAK TOKSİK ETKİ DOZU	135.83 ± 8.01	130.00	150.00

Grup L'deki deneklerde İV levobupivakain uygulanması sırasında kardiyak toksik etkiler (EKG değişiklikleri) gözlenip ilaç uygulanmasının sonlandırılmasından sonraki toplam 1., 2., 3., 4., 5., 10., 15., 20., 25. ve 30.dakika boyunca KAH'larında anlamlı bir değişiklik gözlenmedi (Tablo - VIII).

Tablo - VIII: Levobupivakain grubunun kontrol, 1., 2., 3., 4., 5., 10., 15., 20., 25. ve 30. dakikalarda kalp atım hızı değerleri (**Ort ± SD**).

Grup L (n=6)	Ort ± SD	Minimum	Maximum
KAH K	213.66 ± 5.46	208.00	220.00
KAH 1	180.16 ± 3.65	176.00	187.00
KAH 2	173.33 ± 5.71	167.00	180.00
KAH 3	170.33 ± 5.27	165.00	180.00
KAH 4	170.16 ± 5.91	165.00	181.00
KAH 5	171.50 ± 4.03	168.00	179.00
KAH 10	170.66 ± 4.96	165.00	179.00
KAH 15	123.66 ± 68.84	30.00	171.00
KAH 20	169.33 ± 5.20	160.00	176.00
KAH 25	170.83 ± 6.36	161.00	161.00
KAH 30	172.83 ± 6.76	162.00	180.00

Grup L'deki deneklerde İV levobupivakain uygulanması sırasında kardiyak toksik etkiler (EKG değişiklikleri) gözlenip ilaç uygulanmasının sonlandırılmasından sonraki toplam 1., 2., 3., 4., 5., 10., 15., 20., 25. ve 30.dakika boyunca SpO₂'larında anlamlı bir değişiklik gözlenmedi (Tablo - IX).

Tablo - IX: Levobupivakain grubunun kontrol, 1., 2., 3., 4., 5., 10., 15., 20., 25. ve 30. dakikalarda periferik oksijen saturasyon değerleri (Ort ± SD).

Grup L (n=6)	Ort ± SD	Minimum	Maximum
SpO₂ K	97.83 ± 0.40	97.00	98.00
SpO₂ 1	95.83 ± 4.35	87.00	98.00
SpO₂ 2	97.50 ± 0.54	97.00	98.00
SpO₂ 3	97.50 ± 0.54	97.00	98.00
SpO₂ 4	97.66 ± 0.51	97.00	98.00
SpO₂ 5	93.50 ± 7.31	80.00	98.00
SpO₂ 10	97.50 ± 0.54	97.00	98.00
SpO₂ 15	97.60 ± 0.54	97.00	98.00
SpO₂ 20	97.50 ± 0.54	97.00	98.00
SpO₂ 25	97.80 ± 0.44	97.00	98.00
SpO₂ 30	97.50 ± 0.54	97.00	98.00

Grup R'deki deneklere ropivakain İV vermeye başlandıktan sonra 1. dakika sonunda toplam 30 mg ropivakain dozunda ve ikinci dakika sonunda toplam 60 mg ropivakain dozunda EKG değişiklikleri gözlenmedi. Üçüncü dakikada toplam verilen ilaç dozu 120 mg bupivakain olarak hesaplandı ve EKG değişiklikleri gözlenmedi. Üçüncü dakikada toplam verilen ilaç dozu 150 mg olarak hesaplandı ve EKG değişikliği gözlenmedi. Beşinci dakikada toplam verilen ilaç dozu 180 mg olarak hesaplandı ve deneklerde EKG değişiklikleri

gözlenmedi. Beşinci dakikadadan sonra 5. ve 6. dakika aralığında toplam verilen ilaç dozu 205.00 ± 5.47 mg'a ulaştığında deneklerde EKG değişiklikleri tespit edildi (Tablo - X).

Tablo - X: Ropivakain grubunun kontrol, 1., 2., 3., dakikalarda ve EKG değişiklikleri olduğu toksik etki doz değerleri (Ort \pm SD).

Grup R(n=6)	Ort \pm SD	Minimum	Maximum
DOZ K	0.00 \pm 0.00	0.00	0.00
DOZ 1	30.00 \pm 0.00	30.00	30.00
DOZ 2	60.00 \pm 0.00	60.00	60.00
DOZ 3	120.00 \pm 0.00	120.00	120.00
DOZ 4	150.00 \pm 0.00	150.00	150.00
DOZ 5	180.00 \pm 0.00	180.00	180.00
KARDİYAK TOKSİK ETKİ DOZU	205.00 \pm 5.47	200.00	210.00

Grup R'deki deneklerde İV ropivakain uygulanması sırasında kardiyak toksik etkiler (EKG değişiklikleri) gözlenip ilaç uygulanmasının sonlandırılmasından sonraki toplam 1., 2., 3., 4., 5., 10., 15., 20., 25. ve 30.dakika boyunca KAH'larında istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik gözlenmedi (Tablo-XI).

Tablo - XI: Ropivakain grubunun kontrol, 1., 2., 3., 4., 5., 10., 15., 20., 25. ve 30. dakikalarda kalp atım hızı değerleri (Ort \pm SD).

Grup R(n=6)	Ort \pm SD	Minimum	Maximum
KAH K	212.00 \pm 4.60	208.00	220.00
KAH 1	180.16 \pm 3.65	176.00	187.00
KAH 2	173.33 \pm 5.71	167.00	180.00
KAH 3	170.33 \pm 5.27	165.00	180.00
KAH 4	170.16 \pm 5.91	165.00	181.00
KAH 5	171.50 \pm 4.03	168.00	179.00
KAH 10	170.66 \pm 4.96	165.00	179.00
KAH 15	169.33 \pm 5.20	160.00	176.00
KAH 20	170.83 \pm 6.36	161.00	181.00
KAH 25	172.83 \pm 6.76	162.00	180.00
KAH 30	172.50 \pm 4.23	170.00	181.00

Grup R'deki deneklerde İV ropivakain uygulanması sırasında kardiyak toksik etkiler (EKG değişiklikleri) gözlenip ilaç uygulanmasının sonlandırılmasından sonraki toplam 1., 2., 3., 4., 5., 10., 15., 20., 25. ve 30.dakika boyunca SpO₂'lerinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik gözlenmedi (Tablo-XII).

Tablo-XII: Ropivakain grubunun kontrol, 1., 2., 3., 4., 5., 10., 15., 20., 25. ve 30. dakikalarda periferik oksijen saturasyon değerleri (**Ort ± SD**).

Grup R (n=6)	Ort ± SD	Minimum	Maximum
SpO₂ K	97.66 ± 0.51	97.00	98.00
SpO₂ 1	94.33 ± 5.68	87.00	98.00
SpO₂ 2	97.66 ± 0.51	97.00	98.00
SpO₂ 3	97.66 ± 0.51	97.00	98.00
SpO₂ 4	97.66 ± 0.51	97.00	98.00
SpO₂ 5	94.33 ± 5.68	87.00	98.00
SpO₂.10	97.66 ± 0.51	97.00	98.00
SpO₂ 15	97.66 ± 0.51	97.00	98.00
SpO₂ 20	97.66 ± 0.51	97.00	98.00
SpO₂ 25	97.66 ± 0.51	97.00	98.00
SpO₂ 30	97.66 ± 0.51	97.00	98.00

Grup B, Grup L, Grup R kardiyak toksik etki dozları ve kardiyak toksik etki dozlarındaki KAH'nın, SpO₂'nin ortalama ± standart sapma değerleri (Tablo - XIII).

Tablo - XIII: Grup B, Grup L, Grup R kardiyak toksik etki dozları ve kardiyak etki dozlarındaki kalp atım hızlarının, periferik oksijen saturasyonları değerleri

(Ort ± SD).

	EKG Ort ± SD	KAH Ort ± SD	SpO₂ Ort ± SD
Grup B	121.83 ± 2.22	172.00 ± 4.77	97.66 ± 0.51
Grup L	135.83 ± 8.01	170.16 ± 5.91	97.66 ± 0.51
Grup R	205.00 ± 5.47	171.50 ± 4.03	94.33 ± 5.68

Grup L'nin kardiyak toksik etki dozu, grup B'den istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu ($p < 0.01$). Grup L'nin kardiyak toksik etki dozu, grup R'den istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulundu ($p < 0.01$). Grup R'nin kardiyak toksik etki dozu, grup B'den istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu ($p < 0.01$). Grup R'nin kardiyak toksik etki dozu, grup L'den istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu ($p < 0.01$). (Tablo - XIV)

Tablo - XIV: Grup B, Grup L, Grup R kardiyak toksik etki doz değerlerinin karşılaştırılması (Ort ± SD).

	EKG	p
Grup B	121.83 ± 2.22	0.009 [*]
Grup L	135.83 ± 8.01	0.007 [#]
Grup R	205.00 ± 5.47	0.008 ^{&}

*Grup L'nin Grup B ile karşılaştırılması ($p < 0.01$), #Grup L'nin Grup R ile karşılaştırılması ($p < 0.01$), &Grup R'nin Grup B ile karşılaştırılması ($p < 0.01$).

Her üç grup için çalışma boyunca tespit edilen aritmi, ventriküler fibrilasyon ve asistoli değerlendirildi; Grup B’de tüm deneklerde aritmi, 2 denekte ventriküler fibrilasyon gelişti. Ventriküler fibrilasyon gelişen deneklerde resüsitasyona cevap alındı. Grup B’de hiçbir denekte asistoli görülmedi (Tablo - XV).

Tablo - XV: Bupivakain grubunda aritmi, ventriküler fibrilasyon ve asistoli görülen denekler.

GRUP B	ARİTMİ	VENTİKÜLER FİBRİLASYON	ASİSTOLİ
1	+	+	-
2	+	-	-
3	+	-	-
4	+	-	-
5	+	+	-
6	+	-	-

Grup L’de tüm deneklerde aritmi tespit edildi fakat hiçbirinde ventriküler fibrilasyon ve/veya asistoli görülmedi (Tablo - XVI).

Tablo - XVI: Levobupivakain grubunda aritmi, ventriküler fibrilasyon ve asistoli görülen denekler.

GRUP L	ARİTMİ	VENTİKÜLER FİBRİLASYON	ASİSTOLİ
1	+	-	-
2	+	-	-
3	+	-	-
4	+	-	-
5	+	-	-
6	+	-	-

Grup R'de tüm deneklerde aritmi görüldü fakat ventriküler fibrilasyon ve/veya asistoli görülmedi (Tablo - XVII).

Tablo - XVII: Ropivakain grubunda aritmi, ventriküler fibrilasyon ve asistoli görülen denekler.

GRUP R	ARİTMİ	VENTİKÜLER FİBRİLASYON	ASİSTOLİ
1	+	-	-
2	+	-	-
3	+	-	-
4	+	-	-
5	+	-	-
6	+	-	-

V. TARTIŞMA

Klinikte lokal anesteziğin neden olduğu kardiyovasküler toksik etkiye çok sık rastlanmamaktadır. Kardiyovasküler toksik etkiler daha çok yanlışlıkla intravasküler enjeksiyonlar sonrası gelişmektedir. Spinal ve epidural anestezinin bir komplikasyonu olarak da nadir de olsa görülebilmektedir. Lokal anesteziğe bağlı kardiyovasküler toksik etkilerin gelişmesi ölümlerle sonuçlanabilmektedir (45).

Lokal anesteziğin kardiyovasküler sistem üzerine etkileri aslında iyi bilinmektedir. Lokal anesteziğin kardiyovasküler sistem üzerine en iyi bilinen ve en sık karşılaşılan olumsuz etkileri miyokardiyal uyarılabilirliği baskılamaları ve refraktör periyod süresini kısaltmalarıdır (46). Lokal anesteziğin miyokardiyal kontraktile ve iletim hızı üzerindeki olumsuz etkileri lokal anesteziğin yüksek konsantrasyonlarını sonucu gelişmektedir. Rapor edilen pek çok lokal anesteziğin toksisitesi özellikle bupivakainin kullanıldığı vakalardır. Yine rapor edilen vakaların içinde büyük bir çoğunluğunu yüksek volümler gerektiren epidural ve brakial pleksus anestezisi gibi anestezi yöntemleri kullanılan vakalar oluşturmaktadır (46).

Son yıllarda bupivakainden başka levobupivakainin de geliştirilmesi ile lokal anesteziğe bağlı kardiyak toksik reaksiyonların nispeten azaldığı düşünülmektedir (47). Ropivakain ve levobupivakainin güvenlik sınırları daha geniştir (2, 8, 15, 32). Rasemik bupivakain alternatif olarak geliştirilen levobupivakain ve ropivakainin kardiyovasküler sistem toksisitesinin daha düşük olduğu rapor edilmekte ve bupivakainden daha güvenli olduğu düşünülmektedir (34, 43).

Biz de çalışmamızda bupivakain ve yeni geliştirilen, daha az toksik etkili olduğu düşünülen ropivakain ve levobupivakainin kardiyovasküler toksik etkilerini deneysel olarak karşılaştırmayı amaçladık. Çalışmamız süresince bu üç lokal anesteziğin ilacın kardiyovasküler toksik etkilerini EKG değişiklikleri (aritm,

ventriküler fibrilasyon ve asistoli) ile belirlemeyi amaçladık ve daha çok veri toplayabilmek için köpek gibi büyük bir hayvan modelini kullanmayı tercih ettik.

Bupivakain ve etidokainin kazara intravasküler enjeksiyonu ile kardiyovasküler kollaps gelişebilmektedir. İn vivo hayvan çalışmalarında yağda çözünürlüğü yüksek olan bupivakain ve etidokain, lidokainin eşit dozları karşılaştırılmıştır. Çalışmalar sonucunda bupivakain ve etidokainin kardiyak disfonksiyona ve disritmilere neden olduğu gösterilmiştir. Bupivakain ve etidokainin kardiyovasküler toksik etkileri sonucunda ölümler rapor edilmiştir (48, 49). Clarkson ve Hondeghem (48, 49) bupivakainin reseptörlere daha sıkı ve daha uzun süre bağlandığını göstermiştir. Daha sıkı ve daha uzun süre reseptöre bağlanma sonucunda ise sodyum kanallarının inaktivasyonu lidokainden daha uzun sürede gerçekleşmiştir (48, 49). Bupivakain dışındaki pek çok lokal anestezi için kardiyak toksik etki dozu çok yüksek dozlar olmasına rağmen bupivakain için bildirilen kardiyak fonksiyon bozukluğuna neden olacak toksik etki dozları çok daha düşük dozlardır (50, 51).

Yaptığımız deneysel çalışma sonucunda bizde, bupivakain grubunda diğer gruplarla karşılaştırıldığında daha erken bir zamanda (üçüncü dakikadan sonra) kardiyovasküler toksik etkiler (EKG değişiklikleri) tespit ettik. Bupivakainin üçüncü ve dördüncü dakika aralığında tespit ettiğimiz EKG değişikliği toksik etki dozu 121 mg'dı. Ropivakain grubunda EKG değişikliği beşinci ve altıncı dakika aralığında görüldü ve EKG değişikliği toksik etki dozu 205 mg olarak hesaplandı. Levobupivakainin grubunda EKG değişikliği üçüncü ve dördüncü dakika aralığında görüldü ve EKG değişikliği toksik etki dozu ise 135 mg olarak tespit edildi. Bu sonuçlarımızdan da anlaşılacağı gibi bupivakainin kardiyovasküler sistem toksik etki dozunu, yapılan diğer çalışmalarla benzer şekilde daha düşük miktarlarda bulduk.

Lynch ve ark. (52) yaptığı bir çalışmada in vitro koşullarda bupivakain, etidokain ve lidokainin myokardiyal kontraktilite üzerinde depresan etkilerini araştırmışlardır. Çalışmalarında domuz kalp papiller kasını kullanmışlar ve lokal

anestezik ajanların kardiyak depresan etkisini daha iyi tanımlamak için yavaş aksiyon potansiyeli, stimülasyon ve dinlenme sonrası ölçülmüştür. Bupivakain ve etidokain benzer etki oluşturmuş fakat, indirgenmeleri anlamlı şekilde benzer olmamıştır. İzole kalp kası hücrelerinde atriyoventriküler iletimin yavaşlaması bupivakain ve etidokainin konsantrasyonunun artması ile şiddetlenmekte olduğu tespit edilmiş ve aynı etkiyi oluşturan lidokainin etki dozu daha yüksek bildirilmiştir (52). Bu çalışmada kardiyak kontraktıl etkiyi deprese edecek lidokain konsantrasyonu 40 ve 100 mikromol iken buna karşın bupivakain eşit dozu 4 ve 10 mikromol olarak bulunmuştur. Yani lidokain ve bupivakain arasında kardiyak toksik doz açısından yaklaşık 10 kat bir fark vardır. Bu çalışma sonucunda yapılan diğer çalışmalara benzer olarak lidokainin kardiyak depresan etki oluşturacak dozunun bupivakainden 10 kat daha fazla olduğu ve bupivakainin lidokainden daha fazla kardiyak depresan etki oluşturduğu vurgulanmıştır (52).

Lokal anesteziklerin kalp üzerindeki olumsuz etkileri kardiyak sodyum kanallarının blokajı ve otonom sinir sistemi inhibisyonundan kaynaklanmaktadır (1, 2). Lokal anestezik düzeyleri yükseldikçe miyokard kontraktilesi ve kardiyak atım daha da azalmaktadır (1, 3, 8). Sistemik toksisitenin artışı ve nöral blok süresinin artışı aynı kimyasal ve yapısal modifikasyona bağlıdır; bundan dolayı uzun etkili lokal anestezikler, kısa etkili lokal anesteziklerden nisbeten daha fazla toksiktir (53). Rejiyonel anestezi ve obstetrik analjezide lokal anestezik ajanların kullanımının yaygınlaşması üzerine potent ve uzun etkili ajanların toksik etkileri ile ilgili yapılan çalışmaların sayısı artmıştır. Preklinik laboratuvar araştırmalarının sonucu olarak; bupivakainin S(-) enantiomerlerinin, rasemik bupivakain ile karşılaştırılmasında toksik etkilerin azalmış olduğu gösterilmiştir (54, 55). Rasemik bupivakain ile sık olmasada gözlenen kardiyotoksikite bulgularının enantioselektivite göstermesine dayanarak, uzun etkili lokal anestezik ajanların kullanılması için bu ilacın, S(-) enantiyomerleri olan ropivakain ve levobupivakain geliştirilmiştir (4).

Biz de deneysel olarak yaptığımız çalışmamızda kardiyak sistem üzerine daha az toksik olduğu düşünülen levobupivakain ve ropivakainin toksik olarak

kabul edilen dozlarının intravenöz uygulanması sonucu, ortaya çıkan kardiyovasküler sistem toksisite bulgularını karşılaştırmayı amaçladık. Çalışmamızda her üç ilaç uygulaması için de hesaplanan toksik dozları infüzyon şeklinde verilerek, deneklerde EKG değişiklikleri geliştiğinde ilaç infüzyonları durduruldu ve EKG değişikliği görülen dozlar kaydedildi. Bizim çalışmamız sonucunda da bupivakain toksik etki dozları daha düşük bulundu. Bupivakain EKG değişikliği toksik etki dozu 121 mg, ropivakain EKG değişikliği toksik etki dozu 205 mg ve levobupivakain EKG değişikliği toksik etki dozu da 135 mg olarak tespit edildi.

Lokal anestezipler intratekal ve infiltratif olarak uygulandığında toksik olabilecek dozlar belirlenmiştir. Bupivakain ve ropivakain için kabul edilen toksik dozlar sırası ile 3 mg kg⁻¹ ve 3 mg kg⁻¹ dir. Levobupivakain için ise 15 mg kg⁻¹ (intratekal uygulama) dozu toksik kabul edilmektedir fakat intravenöz toksik dozu için literatürde bildirilen birkaç çalışma dışında bulunmamaktadır. Bu çalışmalardan biri Hazel ve ark. (56) aittir. Bu çalışmada 10 mg dk infüzyon dozunda bupivakain ve levobupivakain intravenöz olarak verilmiş, SSS bulguları izlendiğinde ya da sistolik kan basıncı 100 mm Hg'nın altına, kalp atım hızı 100 atım dk'nın altına düştüğünde SSS ya da kardiyak yan etkiler gözlenmediği durumda da 150 mg levobupivakain dozunu toksik olarak kabul etmişler ve ilaç infüzyonlarını sonlandırmışlardır. Bu çalışmada toksik kabul edilen doz levobupivakain için 150 mg kg⁻¹ dir. Buradan yola çıkarak biz de levobupivakain toksik etki dozunu 150 mg olarak belirledik.

Çalışmamızda kullanılan bupivakain, levobupivakain ve ropivakain tedavi amacı ile intravenöz uygulanmamaktadır. Bu üç lokal anestezi ajanı kazara intravenöz verildiğinde ya da çok yüksek volümlerde intratekal ya da infiltratif anestezi amacı ile kullanıldığında absorpsiyon çok arttığından dolayı toksik etki oluşturmaktadırlar. Bu nedenle bu üç lokal anestezi ajanının insanlarda intravenöz kardiyak toksik etki dozu bilinmemektedir ve intravenöz toksik dozları için hayvan çalışmaları yapılarak toksik etki dozları belirlenmeye çalışılmıştır (1, 3, 15, 47).

Dony P. ve ark. (57) yaptığı bir çalışmada ratlarda bupivakain ve ropivakainin intravenöz uygulamada toksik etkilerini karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada ropivakain için intravenöz toksik doz 4.5 mg kg^{-1} , bupivakain için ise 2.8 mg kg^{-1} belirlenmiştir (57). Ohmura S. ve ark. (58) ratlarda bupivakain, ropivakain ve levopuvakainin intravenöz uygulaması ile sistemik toksisitelerini ve resüsitasyona cevabını karşılaştırmışlardır. Çalışmalarında belirledikleri toksik dozlar bupivakain, ropivakain ve levobupivakain için sırası ile 9.3 mg kg^{-1} , 12.8 mg kg^{-1} ve 13.2 mg kg^{-1} olarak belirlenmiştir (58). Liu P. ve ark. (59) köpeklerde intravenöz uygulanan bupivakain ve lidokainin santral sinir sistem toksisitelerini karşılaştırmışlardır. Çalışma sonunda her iki ilaç için belirlenen dozlar sırasıyla 5 mg kg^{-1} ve 22 mg kg^{-1} olarak bildirilmiştir (59). Feldman HS. ve ark. (60) yine köpeklerde lidokain, bupivakain ve ropivakainin konvülsif ve subkonvülsif dozlarını intravenöz olarak uygulayarak sistemik toksik etkilerini karşılaştırmışlardır. Çalışmaları sonucunda sistemik toksik etki dozunu lidokain, bupivakain ve ropivakain için sırası ile 20 mg kg^{-1} , 4.3 mg kg^{-1} , 4.9 mg kg^{-1} olarak bildirmişlerdir (60).

Bizim çalışmamızda köpeklerde bupivakain, ropivakain ve levobupivakain için intravenöz olarak verildiğinde kardiyak toksik etki dozları her üç ilaç için sırası ile 121 mg, 205 mg ve 135 mg olarak belirlenmiştir.

Lokal anesteziklerin myokardiyal depresyon yapıcı etkisinin lokal anestezik etki gücü oranına bağlı olduğu kabul edilmektedir (45). Klinikte bupivakainin yol açtığı kardiyotoksisite, kardiyovasküler kollaps ve kardiyak aritmiler şeklinde karşımıza çıkmaktadır (61). Block A. ve ark. (50) izole tavşan kalbi üzerinde yaptıkları çalışmada tetrakain, bupivakain, etidokain, lidokain, mepivakain ve prilokainin kardiyak etkilerini araştırmışlardır. Bu çalışma sonunda uygulanan lokal anestezik ajanların tümünün kardiyak iletim ve kontraktilite üzerinde depresan etki oluşturdukları tespit edilmiştir. Bu çalışmada kullanılan ajanlar kardiyak iletim depresyonu oluşturma derecesine bağlı olarak iki gruba ayrılarak değerlendirilmiştir. Tetrakain, bupivakain ve etidokaini 1. grup, mepivakain, lidokain ve prilokaini de 2. grup olarak değerlendirilmiş ve 1. grubun daha fazla

kardiyodepresan etkili olduğu bildirilmiştir (50). Bu çalışmada bizim için önemli olan sonuç bupivakainin diğer ajanlardan daha toksik olduğudur.

Biz de çalışmamızda bu çalışmaya benzer şekilde bupivakainin daha düşük dozlarda kardiyak toksik etki oluşturduğunu tespit ettik. Bizim alışmamızda da bupivakainin, levobupivakain ve ropivakainden daha fazla kardiyovasküler toksik etkiye sahip olduğu belirlendi.

Tüm lokal anesteziyelerin kalp üzerine etkileri intraatriyal, A-V nod, intraventriküler iletim ve miyokardiyal kontraktileti etkileyerek gerçekleşmektedir. Lokal anesteziyeler doz ve kan konsantrasyonu ile bağlantılı olarak kardiyak depresan etki oluşturmaktadırlar (50). Daha güçlü olan lokal anesteziye ajanlar, kardiyak iletimi ve miyokardiyal kontraktileti anlamlı düzeyde düşük doz ve konsantrasyonlarda bile deprese etmektedirler (50).

Tetrakain, bupivakain ve etidokain lokal anesteziyeler içinde uzun etkili ve etki gücü yüksek ajanlar olarak bilinmektedir. Gissen ve ark. (61) tetrakainin miyokardiyal depresan etkilerinin karşılaştırması amacı ile tavşan vagus C liflerinde tetrakain, lidokain ve bupivakain ile iletim bloğu oluşturmuşlardır. Çalışma sonunda tetrakainin blok oluşturmada lidokainden 25 kat daha güçlü olduğunu göstermişlerdir (62). Bupivakain ve etidokainin blok oluşturmada lidokainden yaklaşık 4 kat daha güçlü olduğu bildirilmesine karşın bupivakain, etidokainin ve tetrakainin negatif inotropik etkisinin lidokainden daha fazla olduğu rapor edilmiştir (61). Albright GA. (22) etidokain ve bupivakain ile yapılan rejjonal anesteziyi takiben gelişen kardiyak arresti araştırmıştır. Gissen ve ark. (62) yaptıkları bir çalışmada benzer şekilde etidokain ve bupivakainin kardiyak toksik etki göstererek kardiyak arreste neden olabileceğini bildirmiştir. Albright GA (22) alışması sonunda kaza ile intravenöz bupivakain ve etidokainin verildiğinde, bupivakain ve etidokainin lidokain gibi diğer lokal anesteziye ajanlardan daha ciddi ve ölümcül miyokardiyal depresyona neden olduğunu rapor etmiştir. Albright GA'nın (22) bu çalışması 1979 lu yıllarda yapılmış ve bu çalışmanın sonucuna göre lokal anesteziyelerin, özellikle de bupivakainin

kardiyovasküler toksisitesi üzerinde çok daha fazla tartışılmıştır. Bu sonuçlardan sonra bupivakainin özellikle obstetrik ve intravenöz rejyonel anestezi alanında kullanımı kısıtlanmıştır. Bupivakainin kardiyovasküler toksik etkilerinin daha iyi anlaşılmasından sonra kardiyovasküler toksisitesinin daha az olduğu düşünülen ropivakain ve levobupivakain geliştirilmiştir (47).

Birçok prelinik çalışma bupivakainin enantiomerleri kullanılarak yapılmıştır. Mazoit JK ve ark. (44) bupivakain enantiyomeri olan levobupivakain ile izole tavşan kalbinde farmakodinamik ve farmokokinetik olarak yaptıkları çalışmalarında levobupivakainin, bupivakainden daha az toksik olduğunu bildirmişlerdir. Bu çalışmada bupivakain ve levobupivakainin eşit dozları kullanılmış ve EKG değişiklikleri (QRS genişliği ve aritmi) araştırılmıştır. Çalışma sonunda levobupivakainin, bupivakainden daha az EKG değişikliklerine neden olduğu tespit edilmiştir (44). Bupivakain, levobupivakain ve ropivakainin oluşturduğu EKG değişiklikleri tanımlanmıştır (44). Tanımlanan bu değişiklikler; disritmi, QRS genişlemesi, P-R aralığında uzama, A-V blok, bradikardi, QT süresinin uzaması ve ventriküler aritmiler olarak bildirilmektedir (44, 50).

Biz de çalışmamızda bu çalışmaya benzer şekilde levobupivakainin, bupivakainden daha yüksek dozlarda EKG değişikliklerine neden olduğunu tespit ettik. Bupivakain, levobupivakain ve ropivakain grublarına dahil olan tüm deneklerde aritmi tespit edildi. Bupivakain grubunda sadece iki denekte ventriküler fibrilasyon gelişti ve resüsitasyona cevap alındığı için ölümlerle sonuçlanmadı.

Mather ve ark. (63) koyunlarda levobupivakain ve bupivakaini intravenöz uygulayarak sistemik ve bölgesel etkilerini karşılaştırmışlardır. Çalışmaları sonunda levobupivakainin daha az sistemik ve bölgesel toksik etki oluşturduğunu bildirmişlerdir (63). Huang ve ark. (64) da benzer şekilde koyunlarda bupivakainin ile levobupivakainin kardiyovasküler ve santral sinir sistemi üzerine etkilerini araştırmışlardır. Çalışmaları sonunda levobupivakain ve bupivakain ile aritmi tespit edilmiş. Bupivakain ile yüksek dozlarda (150-200 mg) ölümcül

aritmiler, levobupivakain ile aynı dozlarda kullanılmasına rağmen ölümcül olmayan aritmiler olduğu gösterilmiştir (64). Levobupivakainin ölümcül aritmi açısından bupivakaine göre daha güvenli olduğu ve eşit dozlarda levobupivakainin güvenlik sınırının bupivakainden daha geniş olduğu bildirilmektedir (63, 64).

Bupivakain, levobupivakain ve ropivakainin intravenöz kardiyovasküler toksik etkilerini (EKG değişiklikleri ile) araştırdığımız çalışmamızda biz de benzer şekilde levobupivakain ve bupivakain grublarına dahil olan tüm deneklerde aritmi tespit ettik. Bupivakain grubunda sadece iki denekte ventriküler fibrilasyon gelişti ve resüsitasyona cevap alındığı için ölümlerle sonuçlanmadı. Levobupivakain grubunda ventriküler fibrilasyon ve/veya asistoli gibi ölümcül aritmlere rastlanmadı. Ropivakain grubuna dahil olan tüm deneklerde aritmi görüldü fakat ventriküler fibrilasyon ve/veya asistoli görülmedi.

Groban ve ark. (65) çalışmalarında göğüsleri açılmış köpeklere kardiyovasküler kollaps oluşuncaya dek artan dozlarda bupivakain, levobupivakain, ropivakain ve lidokain infüzyonları uygulanmışlardır. Çalışma süresince hipotansiyon ve aritmi tedavisi epinefrin ile yapılmış, kardiyak arrest gelişen hayvanlar açık göğüs masajı ve ileri yaşam desteği protokolleri ile tedavi edilmiştir. Bupivakain, levobupivakain, ropivakain ile başarısız resüsitasyon oranları sırası ile % 50, % 30, % 10 olarak rapor edilmiştir. Belirgin hipotansiyondan birincil olarak miyokard depresyonu sorumlu bulunurken, resüsitasyon öncesi oluşan ölümcül aritmilerin ortaya çıkışı açısından lokal anestezikler arasında anlamlı farklılıklar gözlenmemiştir (65). Bizim çalışmamızda da bupivakain grubunda iki hayvanda ventriküler fibrilasyon gelişti ve sadece kardiyak kompresyon ile normal ritm sağlandı.

Morrison ve ark. (66) yaptığı başka bir deneysel çalışmada bupivakain, levobupivakain ve ropivakainin direkt kardiyodepresif etkileri domuzlarda intravenöz infüzyon sonrası karşılaştırılmıştır. Çalışma sonucunda bupivakain ve levobupivakain benzer şekilde kardiyak depresan etkili olduğu, ropivakainin ise bu iki ajana göre daha az kardiyak depresan etkili olduğu rapor edilmiştir.

Ropivakainin kalp kası kontraktilesini bupivakain ve levobupivakainden daha az etkilediği bildirilmiştir (66). Bu üç ilaç için kardiyodepresif potens oranları bupivakain, levobupivakain, ropivakain için sırası ile 2.1, 2.2, 1 şeklinde belirlenmiştir. Ohmura ve ark. (58) ratlarda yaptığı bir çalışmada bupivakain, levobupivakain, ropivakainin sistemik toksisitesi ve kardiyak resüsitasyona yanıtları letal dozların intravenöz infüzyonu sonrasında karşılaştırılmıştır. Levobupivakainin, disritmi ve asistoli oluşturan kümülatif dozları, ropivakainin dozlarından daha düşük bulunmuş, bu dozlar da bupivakainin kümülatif dozlarından daha yüksek olarak belirlenmiştir. Aynı oranda uygulandığında başarılı resüsitasyon sayısı gruplar arasında da farklı bulunmamıştır. Bununla birlikte ropivakain grubunun diğer gruplardan daha düşük epinefrin dozuna ihtiyaç duyduğu da bildirilmiştir. Levobupivakainin sistemik toksisitesinin, ropivakain ve bupivakainin arasında olduğu sonucuna varılmıştır (58).

Bizim çalışmamızda da her üç ajanın kardiyak toksik etkileri karşılaştırıldığında, levobupivakainin kardiyak toksik etkilerinin, ropivakain ve bupivakainin arasında olduğu sonucuna varıldı.

Huang ve ark. (64) koyunlarda yaptığı bir çalışmada, levobupivakain ve bupivakain intravenöz uygulanarak kardiyovasküler ve santral sinir sistem etkileri karşılaştırılmıştır. Levobupivakainin >100 mg ve bupivakainin >75 mg verildiğinde sürekli konvülsiyon meydana geldiği, sol ventrikül sistolik kontraktilesinde depresyonun aniden oluştuğu gösterilmiştir. Subkonvülsif dozlarda kalp hızı ve kan basıncının çok az etkilendiği gösterilmiştir. Kardiyak atım ve myokardiyal kan akımı her iki ilacın yüksek dozunda azalmış olarak rapor edilmiştir. Bupivakainin 75 mg'ından, levobupivakainin 100 mg'ından büyük dozlarında QRS de genişleme ve ventriküler aritmiler gözlenmiştir. Fakat bu çalışmada levobupivakain ile meydana gelen aritmiler zararsız ve daha az önemli olarak kabul edilmiştir. Sonuç olarak da levobupivakainin eşit dozlarda klinik güvenlik sınırının bupivakainde daha büyük bildirilmiştir (64).

Bizim alışmamızda da EKG değişlikleri toksik ilaç dozları; bupivakainin 121 mg, levobupivakainin 135 mg, ropivakainin ise 205 mg'dı. Bizde alışma sonuçlarımıza göre levobupivakainin, bupivakainden çok daha güvenli bir ajan olduğunu düşünüyoruz.

Sonuç olarak; çalışmamızda sedasyon amacı ile uygulanan ketaminin intrinsik semptomimetik etkisi deneklerin kardiyak atım hızını etkilemiş olabileceği dşnlsede, kardiyovasküler sistem üzerine toksik etkileri açısından değerlendirildiğinde, levobupivakain ve ropivakain, bupivakainden çok daha güvenli olarak grlmektedir. Ropivakainin ise, levobupivakain ile karşılaştırıldığında levobupivakainden daha güvenli olarak kabul edilebileceğini düşünüyoruz.

VI. SONUÇ

Lokal anestezipler toksik dozlarında miyokardiyal kontraktilite ve iletim hızı üzerinde depresyon yapıcı etkiye sahiptir. Kalp üzerindeki bu olumsuz etkileri ölümcül sonuçlara neden olabileceğinden bu ajanların kardiyovasküler toksik dozları çok iyi bilinmelidir. Lokal anestezi toksisitesi sıklıkla yanlışlıkla intravasküler enjeksiyonlar sonrası, spinal ya da epidural anestezinin bir komplikasyonu olarak karşımıza çıkabileceğinden uygulanmaları sırasında dikkatli olunmalıdır.

Lokal anestezi ajanlarının rejyonel anestezi ve obstetrik anestezide kullanımının yaygınlaşması üzerine kardiyovasküler toksik etkileri ile ilgili çalışmaların da sıklığı artmıştır. Bupivakain kardiyovasküler sistem toksisitesi en fazla olan ve istenmeyen kardiyak etkilerine rağmen uzun etki süresi ve iyi blok kalitesi nedeni ile hala anestezi uygulamalarında en fazla kullanılan ajandır. Preklinik laboratuvar araştırmalarının sonucu olarak uzun etkili bir lokal anestezi ajan olan bupivakainin S(-) enantiomerlerinin, rasemik bupivakain ile karşılaştırılmasında toksik etkilerin azalmış olduğu gösterilmiştir.

Uzun etki süresi ve blok kalitesinin iyi olması nedeni ile bupivakainle benzer kimyasal yapıya sahip S(-) enantiyomerleri olan ropivakain ve levobupivakain geliştirilmiştir. Her üç ajan da benzer kimyasal yapıya sahip olduğundan benzer kardiyovasküler toksik etkilere neden oldukları yapılan çalışmalarda da tespit edilmiştir. Fakat bu üç ajanın sahip olduğu kardiyak toksik etki dozları farklıdır. Bizim çalışmamızda da kardiyak toksik etki dozları farklı olup; ropivakainin, EKG değişiklikleri (aritmi, ventriküler fibrilasyon, asistoli) oluşturduğu intravenöz kardiyak toksik dozu, levobupivakain ile karşılaştırıldığında daha fazla bulunmuştur. Ropivakain ve levobupivakainin EKG değişiklikleri (aritmi, ventriküler fibrilasyon, asistoli) oluşturduğu intravenöz kardiyak toksik dozlarının bupivakainden anlamlı olarak daha fazla olduğu tespit edilmiştir.

Çalışmamızın sonucunda bupivakain, levobupivakain ve ropivakain grublarının tamamında aritmi tespit edilmesine rağmen ölümlle sonuçlanabilen ventriküler fibrilasyon ritmi bir tek bupivakain grubunda iki denekte görülmüş olup; bupivakainin, ropivakain ve levobupivakainden, daha düşük dozlarda fatal aritmi oluşturduğu bulunmuştur.

Sonuç olarak; kardiyak sistem üzerine etkileri açısından bakıldığında, levobupivakain ve ropivakain bupivakainden, ropivakain ise levobupivakainden daha güvenli olarak görülmektedir.

VII. ÖZET

AMAC: Bu çalışmamızda; bupivakain, levobupivakain ve ropivakainin iv uygulanması sonucu, her bir ilacın ortaya çıkan kardiyotoksik etkilerini ve kardiyotoksositeye neden olan toksik dozlarını karşılaştırmayı amaçladık.

MATERYAL VE METOD: Ağırlıkları 20-25 kg. arasında erişkin 18 erkek karışık cins köpek çalışmaya alındı. Lokal anestezi ajan olarak seçilen ajanlar bupivakain (Grup B), levobupivakain (Grup L) ve ropivakain (Grup R). Denekler rastgele 6'lı 3 gruba ayrıldı. Çalışma öncesi deneklere İM 100 mg ketamin ve 5 mg midazolam verilerek anestezi sağlandı ve damar yolu açıldı. Deneklerin elektrokardiyografi (EKG), periferik oksijen saturasyonu (SPO₂), kalp atım hızı (KAH) mōnitorizasyonu yapıldı. Elektrokardiyografik izlem süresince aritmi, ventriküler fibrilasyon ve asistoli EKG değişiklikleri olarak kabul edildi. Grup B, Grup L ve Grup R için hesaplanan İV kardiyak toksik etki dozları sırası ile; 3 mg kg⁻¹, 150 mg 3 mg kg⁻¹ olarak belirlendi. Her grup için belirlenen lokal anestezikler (bupivakain, levobupivakain ve ropivakain) deneklere 30 mg dk⁻¹ İV sabit infüzyon ile uygulandı. EKG değişiklikleri; aritmi, ventriküler fibrilasyon, asistoli tespit edildiğinde ilaç infüzyonu durduruldu ve çalışma grupları için toplam ilaç toksik etki dozları hesaplandı. SPO₂ ve KAH ölçümleri her grup için 1., 2., 3., 4., 5., 10., 15., 20., 25. ve 30.dakika boyunca yapıldı ve kaydedildi

BULGULAR: Grup B için üçüncü dakikadan sonra 3. - 4. dakika periyodunda deneklerde EKG değişiklikleri tespit edildi ve bu sürede bupivakain toksik dozu (etki dozu) 121.83 ± 2.22 mg olarak hesaplandı. Bu gruptaki deneklerin 1., 2., 3., 4., 5., 10., 15., 20., 25. ve 30.dakika boyunca kaydedilen SPO₂, KAH'larında anlamlı değişiklik gözlenmedi. Grup L için üçüncü dakikadadan sonra 3. - 4. dakika periyodunda deneklerde EKG değişiklikleri tespit edildi ve bu sürede levobupivakain toksik dozu (etki dozu) 135.83 ± 8.01 mg olarak hesaplandı. Bu gruptaki deneklerin 1., 2., 3., 4., 5., 10., 15., 20., 25. ve 30.dakika boyunca kaydedilen SPO₂, KAH'larında anlamlı değişiklik gözlenmedi. Grup R için 5. dakikadadan sonra 5. - 6. dakika periyodunda deneklerde EKG değişiklikleri tespit

edildi ve bu sürede ropivakain toksik dozu (etki dozu) 205.00 ± 5.47 mg olarak hasaplandı. Bu gruptaki deneklerin 1., 2., 3., 4., 5., 10., 15., 20., 25. ve 30.dakika boyunca kaydedilen SPO₂, KAH'larında anlamlı değişiklik gözlenmedi.

Her üç grubun etki dozu kendi arasında istatistiksel olarak karşılaştırıldığında grup L'nin etki dozu, grup B'den istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu ($p < 0.01$). Grup L'nin etki dozu, grup R'den istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulundu ($p < 0.01$). Grup R'nin etki dozu, grup B'den istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu ($p < 0.01$). Grup R'nin etki dozu, grup L'den istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu ($p < 0.01$).

Çalışma sonuçlarımıza göre her üç grubun EKG değişiklikleri değerlendirildiğinde bupivakain grubunun tümünde aritmi, iki denekte resüsitasyona cevap alınan ventriküler fibrilasyon görüldü. Levobupivakain ve ropivakain grublarındaki deneklerin tümünde aritmi görülmesine rağmen bu iki gruptaki deneklerin hiçbirinde ventriküler fibrilasyon görülmedi. Her üç grupta hiçbir denekte asistoli ile karşılaşılması.

SONUÇ: Çalışmamızda, ropivakainin EKG değişiklikleri (aritmi, ventriküler fibrilasyon, asistoli) oluşturduğu İV dozu, levobupivakain ile karşılaştırıldığında daha fazla tespit edildi. Levobupivakain ve ropivakainin EKG değişiklikleri (aritmi, ventriküler fibrilasyon, asistoli) oluşturduğu İV toksik dozları bupivakainden anlamlı olarak daha fazla belirlendi. Bupivakain, levobupivakain ve ropivakain grublarının tamamında aritmi tespit edilmesine rağmen ölümle sonuçlanabilen ventriküler fibrilasyon ritmi bir tek bupivakain grubunda iki denekte görüldü ve bupivakainin ropivakain ve levobupivakainden, daha düşük dozlarda fetal aritmi oluşturduğu bulundu.

Sonuç olarak; kardiyak sistem üzerine etkileri açısından bakıldığında, levobupivakain ve ropivakain bupivakainden, ropivakain ise levobupivakainden daha güvenli olarak görülmektedir.

SUMMARY

OBJECTIVES: In this study, following the administration of bupivacaine, levobupivacaine and ropivacaine, we aim to compare the cardiotoxic dosages and cardiotoxic effects of each agent.

MATERIALS AND METHODS: Eighteen adult male mixed breed dogs weighing 20-25 kg were included in the study. The agents that chosen as lochal anesthetics were bupivacaine (Group B), levobupivacaine (Group L), ropivacaine (Group R). The subjects of the experiment were divided randomly into three groups that each one containing six dogs. Anesthesia was supplied by administering of 100 mg ketamin and 5 mg midazolame before the study and intravenous catheter was placed. Electrocardiography (ECG), saturation of peripheric oxygene (SPO2) and heart rate (HR) monitorizations were performed. During electrocardiographic observation, aritmy, ventricular fibrillation, asistol accepted as ECG alterations. IV cardiac toxic dosages calculated for Group B, Group L and Group R respectively determined as 3 mg/kg, 150 mg, 3 mg/kg and total toxic effective dosage calculated for each group. Local anesthetics (bupivacaine, levobupivacaine, and ropivacaine) were administered 30mg dk^{-1} intravenously by constant rate in each group. When ECG changes; arrhytmias, ventricular fibrillation and asistoly were determined, drug administration was stopped and bupivacaine causes fetal aritmy at lower dosages than ropivacaine and levobupivacaine. Measurements of SPO2 and ECG were performed at 1., 2., 3., 4., 5., 10., 15., 20., 25., and 30. minutes and recorded for each group.

RESULTS: ECG changes after third minute between 3. and 4. minutes were determined in bupivacaine group and cardiotoxic dosage of bupivacaine was calculated as 121.83 ± 2.22 mg. There was no significant difference between SPO2 and HR values at 1., 2., 3., 4., 5., 10., 15., 20., 25. and 30. minutes. ECG changes after third minute between 3. and 4. minutes were determined in levobupivacaine group and cardiotoxic dosage for levobupivacaine was calculated as 135.83 ± 8.01 mg. There was no significant difference between SPO2 and HR values at

1.,2.,3.,4.,5.,10.,15.,20.,25. and 30. minutes. ECG changes after fifth minute between 5 and 6. minutes were determined in ropivacaine group and cardiotoxic dosage of ropivacaine was calculated as $205.00 \pm 5.47\text{mg}$. There was no significant difference between SPO2 and HR values at 1.,2.,3.,4.,5.,10.,15.,20.,25. and 30. minutes. When effective dosages were compared statistically between groups, the effective dosage of levobupivacaine was found significantly higher than Bupivacaine ($p<0.01$). The effective dosage of levobupivacaine was found significantly lower than the ropivacaine group statistically ($p<0.01$). The effective dosage of ropivacaine group was found statistically significantly higher than bupivacaine group ($p<0.01$). The effective dosage of ropivacaine group was found statistically significantly higher than Levobupivacaine group ($p<0.01$).

As the results of our study, when ECG changes in all groups were evaluated, arrhythmias were seen in all bupivacaine groups and ventricular fibrillation that replied cardiac resuscitation was seen in two animals. Although arrhythmias were seen in all levobupivacaine and ropivacaine animals, ventricular fibrillation wasn't seen in these groups. Asistoly was not seen in any animals in three groups.

CONCLUSION: The of our study the intravenous toxic dosage of ropivacaine that induced ECG changes (arrhythmias, ventricular fibrillation and asistoly) was determined higher than the toxic dosage of levobupivacaine. The dosages that induce ECG changes of levobupivacaine and ropivacaine were determined significantly more than bupivacaine toxic dosage. Although arrhythmia was determined in all bupivacaine, levobupivacaine, ropivacaine groups, ventricular fibrillation rhythm resulted death only in one animal at bupivacaine group.

In conclusion, levobupivacaine and ropivacaine were observed as more reliable than bupivacaine and ropivacaine was observed as more reliable than levobupivacaine, when the cardiac effects were considered.

VIII. KAYNAKLAR

1. Kayhan Z. Lokal anestezi. Klinik Anestezi. 3. Baskı. Ankara:Logos Yayıncılık, 2004; 503-523.
2. Korfalı G. Lokal anestezi. Anestezi Temel Konular. 1. Baskı. Nobel Tıp Kitabevi, 2003; 117-127.
3. Morgan GA, Maged SM, Murray MJ. Local Anesthetics. Clinical Anesthesiology. The McGraw-Hill Companies Inc, NewYork. 2002; 233-241.
4. Rachel H, Markham A. Levobupivacaine: A Review of its Pharmacology and Use as a Local Anaesthetic. 2000;59:551-579.
5. Whiteside JB, Wildsmith JAW. Developments in lokal anaesth. 2001;87:27-35.
6. Cousins MJ. Bridenbaugh PO. (eds). Neural Blockade In Clinical Anaesthesia And Management Of Pain. Lippincott-Raven. Philadelphia, NewYork. 1998;37-128.
7. Collins V J. Principles of Anesthesiology. In: Lea and Febiger. Philadelphia. 1993;233-241.
8. Bedre CB, Strichartz GR. Local Anesthetics. In: Miller R D. Anesthesia. Philadelphia: Churchill Livingstone. 2000;491-521.
9. Palkama VJ, Neuvonen PJ and Olkkola KT. Effects of itraconazole on the pharmacokinetics of bupivacaine enantiomers in volunteers. Br. J. Anaesth. 1999;83:659-661.
10. Jokinen MJ, Ahonen J, Neuvonen PJ and Olkkola KT. Effects of claritromycin and itraconazole on the pharmacokinetics of ropivacaine, Pharmacol Toxicol. 2001;88:187-191.
11. Jokinen M. Effects of drug interactions and liver disease on the pharmacokinetics of ropivacaine. University of Helsinki. Finland. 2003;659-661.
12. Covino BG. Pharmacology of local anaesthetic agents. General Anaesthesia. In: Nunn et al. Butterword Co Ltd, London. 1989;1011-1036
13. Brown DL. Local anesthetic toxicity. In: Finucane BT. Complications of regional anesthesia. Churchill Livingstone, New York. 1999;567-580.

14. Bardseyl H, Gristwood R. A comparison of the cardiovascular effect of levobupivacaine and rac-bupivacaine following i.v administration to healthy volunteers. *Br. J. Clin Pharmacol.* 1998;46:245-249.
15. Per H, Rosenberg MD, Bernadette TH, Veering MD and William F, Urmev MD. Maximum recommended doses of local anesthetics. A multifactorial concept. 2004;512-520.
16. Engelsson S. The influence of acid-base changes on central nervous system toxicity of local anesthetic agents. I. An experimental study in cats. *Acta Anaesth Scand* 1974;18:79-87.
17. Miller RD. *Local Anesthetic Drugs. Basic And Clinical Pharmacology. Anesthesia Churchill Livingstone Inc. New York;* 1986;985-1013.
18. Kayaalp O. *Tıbbi Farmakoloji. Ankara: Hacettepe Taş Yayıncılık.* 1992;2010-2018.
19. Covino BG. Pharmacology of local anaesthetic agents. *Br. J. Anaesth.* 1986;58:701-716.
20. Hollmann W, Durieux M E, Graf B H. Novel local anaesthetics and novel indications for local anaesthetics. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2001;14:741–751.
21. Reiz S, Nath S. Cardiotoxicity of Local Anesthetics Agents. *Br. J. Anaesth.* 1986;58:736-748.
22. Albright GA. Cardiac arrest following regional anesthesia with etidocaine or bupivacaine. *Anesthesiology.* 1979;51:285-286.
23. Graf BM, Eberl S, Abraham BS ve ark. Comparison of the Direct Cardiotoxicity of the Isomers of Ropivacaine and Bupivacaine. *Anesthesiology.* 1998;89.
24. Sztark F, Malgat M, Dabadie P ve ark. Comparison of Effects of Bupivacaine and Ropivacaine on Heart Cell Mitochondrial Bioenergetics. *Anesthesiology.* 1998;88:1340–1349.
25. Eisenack JC, Tong C. Site of Hemodynamic Effects of Intrathecal Alpha 2-Adrenergic Agonist. *Anesthesiology.* 1991;74:766–771.
26. Owen M, Dean LS. *Ropivacaine. Central And Peripheral Nervous System. Asley Publications.* 2000;1:325-336.

27. Polley LS, Columb MO, Noughton NN. Relative Analgesic Potencies of Ropivacaine and Bupivacaine for Epidural Analgesia in Labor. *Anesthesiology*. 1990;90:944-950.
28. D'Angelo R, James RL. Is ropivacaine less potent than bupivacaine? *Anesthesiology*. 1999;90:941-943.
29. Scott DA, Emanuelsson BM, Mooney PH, Cook RJ, Junstrand C. Pharmacokinetics and efficacy of long-term epidural ropivacaine infusion for postoperative analgesia. *Anesth. Analg.* 1997;85:1322-1330.
30. Knudsen K, Blomberg S. Central nervous and cardiovascular effects of i.v. infusions of ropivacaine, bupivacaine and placebo in volunteers. *Br. J. Anaesth.* 1997;78:507-514.
31. Feldman HS, Arthur R, Pitkanen M. Treatment of Acute Systemic Toxicity After the Rapid Intravenous Injection of Ropivacaine and Bupivacaine in the Conscious Dog. *Anesth. Analg.* 1991;73.
32. McClure JH. Ropivacaine. *Br. J. Anesth.* 1996;70:300-307.
33. Feldman HS, Pitkanen M, Arthur GR, ve ark. Effects of Ropivacaine, Bupivacaine and Lidocaine Upon the Isolated Spontaneously Beating Rabbit Heart. *Anesthesiology*. 1991;73:844.
34. Groban L, Dolinski SY. Differences in Cardiac Toxicity Among Ropivacaine, Levobupivacaine, Bupivacaine, Lidocaine. *Techniques in Regional Anesthesia and Pain Management*. *Anesth. Analg.* 2001;5:48-55.
35. Anthony M, Faulds D. Ropivacaine; a review of its pharmacology and therapeutic use regional anaesthesia. *Anesth. Analg.* 1996;52:428-442.
36. Markham A, Fauld D. Ropivacaine. A review of its pharmacology and therapeutic use regional anaesthesia. *Anesth. Analg.* 1996;52:429-49.
37. Rutten AJ, Nancarrow C, Mather LE, Ilsley AH, Runciman WB, Upton RN. Hemodynamic and central nervous system effects of intravenous bolus doses of lidocaine, bupivacaine and ropivacaine in seep. *Anesth. Analg.* 1989;69:291-299.
38. Dennis H, Chang T, Ladd LA, ve ark. Direct cardiac effects of intracoronary bupivacaine, levobupivacaine and ropivacaine in the sheep. *Br. J. Pharmacology*. 2001;132:649-658.

39. Santos AC. Comparative systemic toxicity of levobupivacaine, bupivacaine and ropivacaine during ovine pregnancy. *Anesth. Analg.* 1999;88:265.
40. Rachel H, Markham F and A. Levobupivacaine. A Review of its Pharmacology and use as a local anaesthetic. *Drugs.* 2000;59:551-579.
41. Gristwood RW, Greaves JL. Levobupivacaine: a new safer long acting local anaesthetic agent. *Expert Opin Invest Drugs.* 1999;8:861-876.
42. McClellan KJ, Spencer CM. Levobupivacaine. *Drugs.* 1998;56:355-62.
43. Morrison SG, Dominguez JJ, Frascarolo P, ve ark. Cardiotoxic effects of levobupivacaine, bupivacaine and ropivacaine an experimental study in pentobarbital anesthetized swine. *Region Anesth Pain Med.* 1998;23:50.
44. Mazoit JK, Boico O, Samu K. Myocardial uptake of bupivacaine: II. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of bupivacaine enantiomers in the isolated perfused rabbit heart. *Anesth. Analg.* 1993;77:477-482.
45. Covino BG. Toxicity and systemic effects of local anesthetic agents. *Local Anesthetics.* Berlin; Springer Verlag, 1987;187-212.
46. Butterworth JF, Brownlow RC, Leith JR, Prielipp RC, Cole LR. Bupivacaine inhibits cyclic-3, 5' adenosine monophosphate production. A possible contributing factor to cardiovascular toxicity. *Anesthesiology.* 1993;79:88-95.
47. Groban L. Central nervous system and cardiac effects from long-acting amide local anesthetic toxicity in the intact animal model. *Reg. Anesth.* 2003;28:3-11.
48. Clarkson CW, Hondeghem LM. Mechanism for bupivacaine depression of cardiac conduction: fast block of sodium channels during the action potential with slow recovery from blok during diastole. *Anesthesiology.* 1985;62:396-405.
49. Clarkson CW, Hondeghem LM. Evidence for a specific receptor site for lidocaine, quinidine and bupivacaine associated with cardiac sodium channels in guinea pig ventricular myocardium. *Circ. Res.* 1985;56:496-506.

50. Bloc A, Covino BG. Effect of local anesthetics on cardiac conduction and contractility. *Reg. Anesth.* 1982;6:55-61.
51. Buffington CW. The magnitude and duration of direct myocardial depression following intraconorary local ansethetics: A comparison of lidocaine and bupivacaine. *Anesthesiology.* 1989;70:280-287.
52. Lynch C. Depression of myocardial contractility in vitro by bupivacaine, etidocaine and lidocaine. *Anest. Analg.* 1986;65:551-559.
53. Feldman HS. Toxicity of local anesthetic. In: Rice SA, Fish KJ, eds. *Anesthetic toxicity.* Raven pres. New York. 1994:107-133.
54. Aberg G, Dhuner K-G, Sydnes G. Studies on the duration of local anaesthesia: Structure/activity relationships in a series of homologous local anaesthetics. *Acta Pharmacol Toxicol.* 1977;41:432-443.
55. Akerman B, Hellberg IB, Trossvik C. Primary evaluation of the local anaesthetic properties of the amino amide agent ropivacaine (LEA 103). *Acta Anaesth Scand.* 1988;32:571-578.
56. Bardsley H, Gristwood R, Baker H, Watson N, Nimmo W.A comparison of the cardiovascular effects of levobupivacaine and rac-bupivacaine following intravenous administration to healthy volunteers. *Br. J. Clin Pharmacol.* 1998;46:245-9.
57. Dony P, Dewinde V, Vandrick B, Cuignet O, Gautier P, Legrand E, Lavand'homme P, De Kock M. The comparative toxicity of ropivacaine and bupivacaine at equipotent doses in rats. *Anesth. Analg.* 2000;91:1489-1492.
58. Ohmura S, Kawada M, Ohta T, Yamamoto K, Kobayashi T. Systemic toxicity and resuscitation in bupivacaine, levobupivacaine, or ropivacaine infused rats. *Anesth. Analg.* 2001;93:743-748.
59. Liu P, Feldman HS, Giasis R, Patterson MK, Covino BG. Comparative CNS toxicity of lidocaine, etidocaine, bupivacaine, and tetracaine in awake dogs following rapid intravenous administration. *Anesth. Analg.* 1983;62:375-379.
60. Feldman HS, Arthur R, Covino BG. Comparative systemic toxicity of convulsant and supraconvulsant doses of intravenous ropivacaine,

- bupivacaine, and lidocaine in the conscious dog. *Anesth. Analg.* 1989;69:794-801.
61. Jong RH. Local anesthetics. In: Vernon JC. *General Anaesthesia. USA.* 1994;432-440.
 62. Gissen AJ, Covino BG, Gregus J. Differential sensitivity of mammalian nerve fibers to local anesthetic agents. *Anesthesiology.* 1981;53:467-74.
 63. Mather LE, Huang YF, Veering B ve ark. Systemic and regional pharmacokinetics of levobupivacaine and bupivacaine enantiomers in sheep. *Anesth. Analg.* 1998;86:805-811.
 64. Huang YF, Pryor ME, Mather LE ve ark. Cardiovascular and central nervous system effects of intravenous levobupivacaine and bupivacaine in sheep. *Anesth. Analg.* 1998;86:797-804.
 65. 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
 66. Morrison SG, Dominguez JJ, Frascarolo P, Reiz S. A comparison of the electrocardiographic cardiotoxic effects of racemic bupivacaine, levobupivacaine and ropivacaine in the anesthetized swine. *Anesth. Analg.* 2000;90:1308-1314.