

**T.C.**  
**GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ**  
**ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI**

**RATLARDA KARDİYAK ARREST OLUŞTURAN**  
**BUPIVAKAİN KAN ve DOKU DÜZEYLERİNE PROPOFOLÜN**  
**FARKLI LİPİD FORMLARININ ETKİLERİNİN KONTROLLÜ**  
**KARŞILAŞTIRILMASI**

**UZMANLIK TEZİ**  
**Dr. MURAT YILMAZ**

**TEZ DANIŞMANI**  
**Prof. Dr. S. HÜLYA ÇELEBİ**

**ANKARA**  
**KASIM 2010**

**T.C.**  
**GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ**  
**ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI**

**RATLARDA KARDİYAK ARREST OLUŞTURAN**  
**BUPIVAKAİN KAN ve DOKU DÜZEYLERİNE PROPOFOLÜN**  
**FARKLI LİPİD FORMLARININ ETKİLERİNİN KONTROLLÜ**  
**KARŞILAŞTIRILMASI**

**UZMANLIK TEZİ**  
**Dr. MURAT YILMAZ**

**TEZ DANIŞMANI**  
**Prof. Dr. S. HÜLYA ÇELEBİ**

Bu tez Gazi Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından 01/ 2010-  
71 proje numarası ile desteklenmiştir.

**ANKARA**  
**KASIM 2010**

**TC.  
GAZİ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ**

**Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı Uzmanlık Programı  
çerçevesinde yürütülmüş olan bu çalışma aşağıdaki jüri tarafından uzmanlık tezi  
olarak kabul edilmiştir.**

**Tez Savunma Tarihi: / /2010**

**BAŞKAN**

**Prof.Dr. Füsun BOZKIRLI  
Anesteziyoloji ve Reanimasyon  
Anabilim Dalı Başkanı**

**ÜYE**

**Prof. Dr. Hülya ÇELEBİ  
Anesteziyoloji ve Reanimasyon  
Anabilim Dalı Öğretim Üyesi**

**ÜYE**

**Prof. Dr. Kadir KAYA  
Anesteziyoloji ve Reanimasyon  
Anabilim Dalı Öğretim  
Üyesi**

**ÜYE**

**Yrd. Doç. Dr. Ahmet MAHLİ  
Anesteziyoloji ve Reanimasyon  
Anabilim Dalı Öğretim Üyesi**

**ÜYE**

**Prof. Dr. Kaan SÖNMEZ  
Çocuk Cerrahisi  
Anabilim Dalı Öğretim Üyesi**

## **KISALTMALAR**

**IVLE:** İntravenöz lipid emülsiyon

**SSS:** Santral sinir sistemi

**KVS:** Kardiyovasküler sistem

**LAST:** Lokal anestezi sistemik toksisitesi

**iv:** İntravenöz

**ATP:** Adenozin trifosfat

**EKG:** Elektrokardiyografi

**NMDA:** N- Metil D- Aspartik Asit

**cAMP:** Siklik adenozin monofosfat

**CACT:** Karnitin- asilkarnitin translokaz

**GABA:**  $\gamma$ -aminobütirik asit

**EEG:** Elektroensefalografi

**TIVA:** Total İntravenöz Anestezi

**KAH:** Kalp atım hızı

**OAB:** Ortalama arter basıncı

**LC/MSD:** Sıvı Kromatograf – Kütle Spektrometresi

## **İÇİNDEKİLER**

**Sayfa No**

|                         |            |
|-------------------------|------------|
| <b>Kabul ve Onay</b>    | <b>i</b>   |
| <b>Kısaltmalar</b>      | <b>ii</b>  |
| <b>İçindekiler</b>      | <b>iii</b> |
| <b>Şekiller Listesi</b> | <b>vi</b>  |
| <b>Tablolar Listesi</b> | <b>vii</b> |
| <b>Resimler Listesi</b> | <b>ix</b>  |

### **1.GİRİŞ**

## **2. GENEL BİLGİLER**

|                                                              |           |
|--------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>2.1. Lokal Anestezikler</b>                               | <b>3</b>  |
| 2.1.1. Tarihçe                                               | 3         |
| 2.1.2. Sınıflandırılma                                       | 4         |
| 2.1.3. Lokal anesteziklerin fizikokimyasal özellikleri       | 4         |
| 2.1.4. Sinir iletim fizyolojisi                              | 8         |
| 2.1.5. Lokal anesteziklerin etki mekanizması (Farmakodinami) | 9         |
| 2.1.6. Farmakokinetik özellikleri                            | 11        |
| 2.1.7. Toksisite                                             | 13        |
| 2.1.7.1. Lokal doku toksisitesi                              | 13        |
| 2.1.7.2. Sistemik toksite                                    | 14        |
| 2.1.8. Sistemik lokal anestezik toksisitesinde tedavi        | 22        |
| 2.1.8.1. Santral sinir sistemi toksisitesinde tedavi         | 23        |
| 2.1.8.2. Kardiyotoksitede tedavi                             | 24        |
| <b>2.2 İntravenöz Lipid Emülsiyon</b>                        | <b>26</b> |
| 2.2.1. Lipid kurtarma mekanizması                            | 28        |

|                                                            |     |
|------------------------------------------------------------|-----|
| 2.2.2. Lipid emülsiyonların diğer toksisitelerde kullanımı | 30  |
| 2.3. Araştırmada Kullanılan Lokal Anestezik Ajan           | 30  |
| 2.3.1. Bupivakain                                          | 30  |
| 2.3.1.1. Farmakokinetik özellikleri                        | 31  |
| 2.3.1.2. Metabolizma                                       | 31  |
| 2.3.1.3. Etki mekanizması                                  | 31  |
| 2.3.1.4. Sistemik toksisite                                | 32  |
| 2.4. Araştırmada Kullanılan İntravenöz Anestezikler        | 32  |
| 2.4.1. Propofol                                            | 33  |
| 2.4.1.1. Fizikokimyasal özellikleri                        | 33  |
| 2.4.1.2. Etki mekanizması ve süresi                        | 34  |
| 2.4.1.3. Farmakokinetik                                    | 35  |
| 2.4.1.4. Metabolizma                                       | 36  |
| 2.4.1.5. Sistemler üzerine etkileri                        | 36  |
| 2.4.1.6. Endikasyonları                                    | 38  |
| 2.4.1.7. Kullanım şekli ve dozu                            | 39  |
| 2.4.1.8. Yan etki ve kontrendikasyonları                   | 39  |
| 2.4.2. Propofol Lipuro                                     | 40  |
| 2.5 Deneyde Kullanılan Sıçanların Özellikleri              | 40  |
| 2.6. Sıvı Kromatograf - Kütle Spektrometresi (LC/MSD)      | 41  |
| 3. GEREÇ VE YÖNTEM                                         | 43  |
| 4. BULGULAR                                                | 59  |
| 5. TARTIŞMA                                                | 77  |
| 6. SONUÇ                                                   | 93  |
| 7. KAYNAKLAR                                               | 94  |
| 8. ÖZET                                                    | 108 |

|                               |            |
|-------------------------------|------------|
| <b>9. SUMMARY</b>             | <b>110</b> |
| <b>10. EK</b>                 | <b>112</b> |
| <b>10.1. Etik Kurul Onayı</b> | <b>112</b> |
| <b>10.2. Etik Kurul Onayı</b> | <b>113</b> |
| <b>11. ÖZGEÇMİŞ</b>           | <b>114</b> |

## ŞEKİLLER LİSTESİ

|                                                                                                                   |    |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Şekil 1. Lokal anesteziklerin temel yapısı                                                                        | 4  |
| Şekil 2. Bupivakainin kimyasal yapısı                                                                             | 30 |
| Şekil 3. Propofolün kimyasal yapısı                                                                               | 34 |
| Şekil 4. Bupivakain pikinin elde edilişi                                                                          | 54 |
| Şekil 5. Bupivakain kalibrasyon grafiği                                                                           | 55 |
| Şekil 6. Beyin dokusunda bupivakain piki                                                                          | 55 |
| Şekil 7. Kalp dokusunda bupivakain piki                                                                           | 56 |
| Şekil 8. Plazmada bupivakain piki                                                                                 | 56 |
| Şekil 9. Ön ilaç tedavisi sırasında kalp atım hızı (atım/dk) değerlerinin gruplara göre dağılımı                  | 61 |
| Şekil 10. Bupivakain infüzyonu sırasında kalp atım hızı (atım/dk) değerlerinin gruplara göre dağılımı             | 65 |
| Şekil 11. Bupivakain infüzyonu sırasında ortalama arter basıncı (mmHg) değerlerinin gruplara göre dağılımı        | 67 |
| Şekil 12. Kardiyak arrest gelişme sürelerinin gruplara göre dağılımı                                              | 71 |
| Şekil 13. Bupivakainin kardiyak etkilerinin toplu değerlendirilmesi                                               | 73 |
| Şekil 14. Bupivakainin kardiyak etkilerini oluşturan dozlar                                                       | 75 |
| Şekil 15. Bupivakainin plazma ve doku düzeylerinin ( $\mu\text{g/mL}$ ve $\mu\text{g/g}$ ) gruplara göre dağılımı | 76 |

## **TABLolar LİSTESİ**

|                                                                                                                                                                    |           |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>Tablo 1.</b> Ester grubu lokal anesteziklerin özellikleri                                                                                                       | <b>5</b>  |
| <b>Tablo 2.</b> Amid grubu lokal anesteziklerin özellikleri                                                                                                        | <b>5</b>  |
| <b>Tablo 3.</b> Lokal anestezik sistemik toksisite şiddeti sınıflamasında öneriler ve kanıtların düzeyi                                                            | <b>15</b> |
| <b>Tablo 4.</b> Lokal anestezik sistemik toksisitesini önlemede tavsiyeler                                                                                         | <b>16</b> |
| <b>Tablo 5.</b> Lokal anestezik sistemik toksisitesi tanısında tavsiyeler                                                                                          | <b>17</b> |
| <b>Tablo 6.</b> Lokal anestezik sistemik toksisite tedavisinde tavsiyeler                                                                                          | <b>25</b> |
| <b>Tablo 7.</b> Lokal anestezik sistemik toksisitesine ait belirti ve bulgulara sahip hastalar için tedavi algoritması                                             | <b>26</b> |
| <b>Tablo 8.</b> Sıçanların temel biyolojik parametreleri                                                                                                           | <b>41</b> |
| <b>Tablo 9.</b> Çalışma yönteminin özet olarak sunumu                                                                                                              | <b>57</b> |
| <b>Tablo 10.</b> Grupların vücut ağırlığı (g), kalp atım hızı (atım/dk) kontrol ve bazal değerleri ile ortalama arter basıncı (mmHg) bazal değerlerine ait veriler | <b>59</b> |
| <b>Tablo 11.</b> Grupların pH, PaCO <sub>2</sub> (mmHg), PaO <sub>2</sub> (mmHg) ve HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> (mEq/L) değerlerine ait bazal değerler           | <b>60</b> |
| <b>Tablo 12.</b> Grupların ön ilaç tedavisi sırasında kalp atım hızı (atım/dk) değerleri                                                                           | <b>61</b> |
| <b>Tablo 13.</b> Grupların ön ilaç tedavisi sırasında ortalama arter basıncı (mmHg) değerleri                                                                      | <b>62</b> |
| <b>Tablo 14.</b> Bupivakain infüzyonu sırasında kalp atım hızı (atım/dk) değerlerinin gruplara göre dağılımı                                                       | <b>64</b> |
| <b>Tablo 15.</b> Bupivakain infüzyonu sırasında ortalama arter basıncı (mmHg) değerlerinin gruplara göre dağılımı                                                  | <b>66</b> |

|                                                                                                                                                                                                                                         |           |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>Tablo 16.</b> Gruplarda ilk disritmi oluşma zamanı (dk) ve eşzamanlı kullanılan bupivakain dozu (mg) verileri                                                                                                                        | <b>68</b> |
| <b>Tablo 17.</b> Kalp atım hızı (atım/dk) %25 ve %50'ye kadar olan azalma süreleri (dk) ve kullanılan bupivakain dozlarının (mg) gruplara göre dağılımı                                                                                 | <b>69</b> |
| <b>Tablo 18.</b> Ortalama arter basıncı (mmHg) %25 ve %50'ye kadar olan azalma süreleri (dk) ve kullanılan bupivakain dozlarının (mg) gruplara göre dağılımı                                                                            | <b>70</b> |
| <b>Tablo 19.</b> Kardiyak arrest gelişene kadar geçen süre (dk) ve kullanılan bupivakain dozlarının (mg) gruplara göre dağılımı                                                                                                         | <b>71</b> |
| <b>Tablo 20.</b> İlk disritmi oluşma süresi (dk), kalp atım hızı (atım/dk) %25 ve %50 azalma süreleri, ortalama arter basıncı (mmHg) %25 ve %50 azalma süreleri ve arrest olma sürelerinin (dk) gruplara göre dağılımı                  | <b>72</b> |
| <b>Tablo 21.</b> Disritmi, kalp atım hızında (atım/dk) %25 ve %50 azalma, ortalama arter basıncında (mmHg) %25 ve %50 azalma ve kardiyak arrest oluşma zamanlarıyla eşzamanlı verilen bupivakain dozlarının (mg) gruplara göre dağılımı | <b>74</b> |
| <b>Tablo 22.</b> Plazma ( $\mu\text{g/mL}$ ), kalp ve beyin ( $\mu\text{g/g}$ ) bupivakain düzeylerinin gruplara göre dağılımı                                                                                                          | <b>76</b> |

## **RESİMLER LİSTESİ**

|                                                                      |           |
|----------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>Resim 1.</b> Sıçanların barındırıldığı ortam                      | <b>43</b> |
| <b>Resim 2.</b> Isıtıcı battaniye                                    | <b>44</b> |
| <b>Resim 3.</b> Sıçanların supin pozisyonunda tutuluşu               | <b>45</b> |
| <b>Resim 4.</b> Kalp atım hızı monitorizasyonu                       | <b>46</b> |
| <b>Resim 5.</b> Sıçanlara trakeostomi açılması                       | <b>46</b> |
| <b>Resim 6.</b> Kuyruk veni kanülasyonu                              | <b>47</b> |
| <b>Resim 7.</b> Harvard model ventilatör                             | <b>47</b> |
| <b>Resim 8.</b> Abdominal aorta diseksiyonu                          | <b>48</b> |
| <b>Resim 9.</b> Abdominal aorta kanülasyonu                          | <b>48</b> |
| <b>Resim 10.</b> Kan basıncı monitorizasyonu                         | <b>49</b> |
| <b>Resim 11.</b> İnfüzyon pompası aracılığı ile ilaçların uygulanışı | <b>49</b> |
| <b>Resim 12.</b> Sıçanlarda arter trasesinde görülen disritmi        | <b>51</b> |
| <b>Resim 13.</b> Sıçanlarda arter trasesinde görülen disritmi        | <b>51</b> |
| <b>Resim 14.</b> Elektrokardiyografide gözlenen disritmi             | <b>52</b> |
| <b>Resim 15.</b> Sıçan beyni                                         | <b>52</b> |
| <b>Resim 16.</b> Sıçan kalbi                                         | <b>53</b> |
| <b>Resim 17.</b> Bupivakainin saf hali                               | <b>54</b> |

## 1. GİRİŞ

Bupivakain, kardiyak toksisitesi bilinmesine karşın potent ve uzun etkisi nedeniyle halen en yaygın kullanılan lokal anesteziiktir. Bupivakaine bağı kardiyak arrest, standart resüsitasyon yöntemlerine dirençli olduğundan mortalite oranı yüksektir (1).

Parenteral nutrisyon tedavisinin önemli bir kısmını oluşturan intravenöz lipid emülsiyonlar (IVLE), son zamanlarda ciddi lokal anesteziik toksisitesinin tedavisinde kullanılmaya başlanmıştır. Hatta santral sinir sistemi (SSS) ve kardiyovasküler sisteme (KVS) etkili lipofilik ilaçların toksisitesinde de antidot olarak kullanılmaları araştırılmaktadır (2,3). İntavenöz lipid emülsiyonların içeriğinde genellikle orta zincirli trigliseridler, uzun zincirli trigliseridler veya her ikisi birlikte bulunurlar ve formülasyonları %10-30 konsantrasyonda yumurta fosfolipidi ve gliserol içerir. İçerdikleri soya fasülyesi serbest yağ asitlerinin en önemli kaynağıdır. İntavenöz lipid emülsiyonlar aynı zamanda propofol, etomidat, diazepam gibi yüksek lipid çözünürlüğü olan ilaçların taşıyıcısı olarak da kullanılmaktadır (4). Propofol %1'lik solüsyon olarak hazırlanmıştır ve %10 uzun zincirli trigliserit içerir (5). %1 Propofol Lipuro ise, %50 oranında orta zincirli trigliserit ve %50 oranında uzun zincirli trigliserit içeren %10'luk lipid solüsyonudur (6). Uzun zincirli trigliserit emülsiyonu olan Intralipid®'in bupivakaini bağlama kapasitesi, 50/50 orta-uzun zincirli Medialipid® emülsiyonundan yaklaşık 2.5 kat daha fazladır (7).

Son on yılda, şiddetli lokal anesteziik sistemik toksisitesi (LAST) sonucu gelişen kardiyak arrest tedavisinde %20 lipid içeren emülsiyonların önemi

kavranmış ve tedavi algoritmasında yer almıştır (8-11). Ancak, benzer formülasyonda %10 lipid içermekte olan propofolün LAST'a bağlı kardiyak arrest tedavisinde yeri olmadığı bilinmektedir. Ancak nörolojik semptomlar ortaya çıktığında küçük dozlarda kullanılmasının yararlı olduğu bildirilmiştir (8,9). Deneysel olarak sıçanlarda IVLE ile ön tedavinin, intravenöz (iv) bupivakainin letal dozunu kontrole göre arttırdığı da gösterilmiştir (12).

Bu bilgilerin ışığında, lipid içeriği daha az olsa da propofolün serbest plazma bupivakain düzeyini düşürerek kardiyak arrest olasılığını düşürmesi beklenir. Özellikle yüksek volüm ve dozlarda lokal anestezi gerektiren, bu nedenle LAST gelişme sıklığı fazla olan periferik sinir bloğu uygulamaları (13) ile kombine edildiğinde, propofolün plazma serbest lokal anestezi düzeyini dengelemede profilaktik rol oynayabileceği düşünülebilir.

Bu deneysel çalışmada; sıçanlarda iv bupivakain ile kardiyak arrest modeli oluşturularak, lipid emülsiyon içerikleri farklı %10 intralipid veya medialipid propofol ön tedavisinin, plazma ve doku (kalp ve beyin) bupivakain düzeylerine etkilerinin kontrollü olarak araştırılması planlandı.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Lokal Anestezikler

Sinir lifleri ile uygun konsantrasyonda temas ettiklerinde bu liflerdeki uyarı ve iletim sistemini geriye dönüşlü olarak bloke eden ajanlara ‘**Lokal Anestezikler**’ denir (14). Sistemik olarak uygulandıklarında kardiyak, iskelet ve düz kas fonksiyonları ile periferik, SSS ve kalbe ait özel ileti sisteminde impuls iletimini bozabilirler (15).

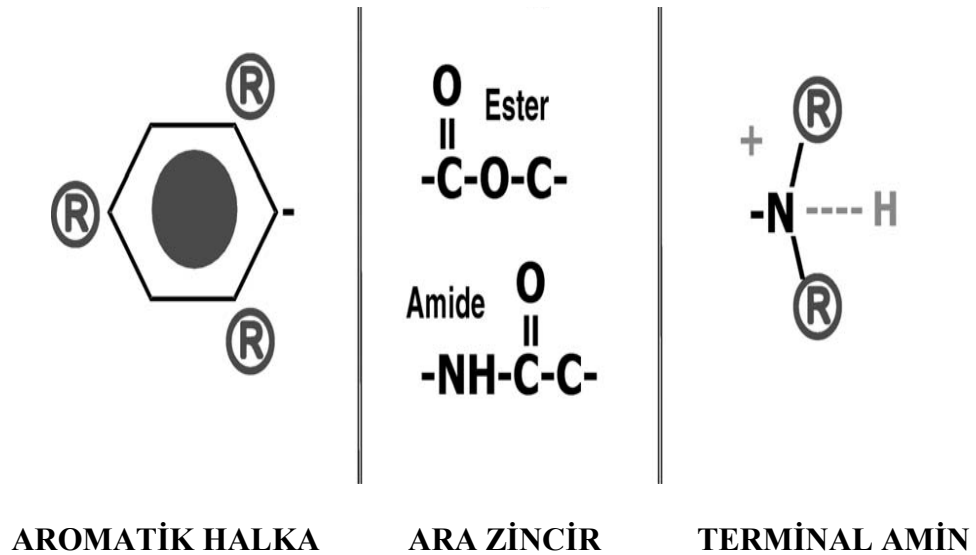
#### 2.1.1. Tarihçe

Koka bitkisinin uyarıcı etkilerinin keşfedilmesinden sonra 1859 yılında Albert Niemann tarafından kokain izole edilmiştir. Kokain 1884 yılında Karl Koller tarafından analjezik özelliklerinin gösterilmesi ile klinik uygulamaya girmiştir. 1900’de benzokain ve 1904’te Alfred Einhorn tarafından prokain sentezlenmiştir. Prokaine klor grubu eklenerek klorprokain elde edilmiş ve daha sonra 1930’da tetrakain sentezlenmiştir. 1944’te Löfgren tarafından lidokain sentezlenmiştir. 1957’de mepivakain, 1960’da prilokain, 1963’te bupivakain, 1972’de etidokain, 1996’da ropivakain ve ardından 1999’da levobupivakain klinik kullanıma girmiştir (16).

Lokal anestezik sistemik toksisitesi, 1880’lerde kokainin klinik pratiğe girmesinden kısa bir süre sonra tanımlanmış ve bildirilmiştir. Ancak, LAST hasta güvenliği için o kadar önemli bir endişe kaynağı olmuştur ki 1920’li yılların başlarında Amerikan Tıp Birliği tarafından LAST’ı araştıran bir komite kurulmuştur (8).

### 2.1.2. Sınıflandırılma

Lokal anestetik ilaçlar, lipofilik doymamış aromatik bir halka, hidrofilik özellikte amin grubu ve ara zincirden oluşurlar (Şekil 1) (17). Ara zincir, genellikle iki veya üç karbonlu bir alkol veya karboksilli asit yapısında olup uzaması lokal anestetik etkinliğini artırır (18). Lokal anestetikler aromatik halkayla ara zincir arasında ester (-COO-) grubu veya amid (-NHCO-) grubu bulunmasına göre sınıflandırılırlar. Ester grubu bulunduranlar *amino-esterler*, amid grubu bulunduranlar *amino-amidler* olarak adlandırılırlar (15).



Şekil 1. Lokal anestetiklerin temel yapısı.

### 2.1.3. Lokal anestetiklerin fizikokimyasal özellikleri

Lokal anestetiklerin fiziksel ve kimyasal özellikleri aromatik zincirdeki değişiklikler, ara zincirdeki bağlantının tipi ve amin nitrojenine bağlanan alkil grupları ile ilişkilidir (Tablo 1,2) (19). Lokal anestetiklerin klinik açıdan önem taşıyan potens, etki başlangıç zamanı ve toplam etki süresi gibi özellikleri; ilacın

lipitte çözünürlük oranı, proteinlere bağlanma kapasitesi ve pKa değeri gibi fizikokimyasal özellikleri ile ilişkilidir (4,20).

Kimyasal yapıları çoğunlukla birbirine benzer ancak spesifik yapı farklılıkları olması fizikokimyasal özelliklerden sorumludur. Bu özellikler lokal anestezik etkili ilaçların doku etkileşimleri, difüzyon oranları ve vasküler absorpsiyonları ile ilgilidir (21).

**Tablo 1. Ester grubu lokal anesteziklerin özellikleri.**

| LA          | pKa | Etkinlik ve yağda çözünürlük | Proteine bağlanma |
|-------------|-----|------------------------------|-------------------|
| Klorprokain | 9,0 | +                            | +                 |
| Kokain      | 8,7 | ++                           | ++                |
| Prokain     | 8,9 | +                            | +                 |
| Tetrakain   | 8,2 | ++++                         | +++               |

**Tablo 2. Amid grubu lokal anesteziklerin özellikleri.**

| LA             | pKa | Etkinlik ve yağda çözünürlük | Proteine bağlanma |
|----------------|-----|------------------------------|-------------------|
| Lidokain       | 7,8 | ++                           | ++                |
| Mepivakain     | 7,6 | ++                           | ++                |
| Prilokain      | 7,8 | ++                           | ++                |
| Etidokain      | 7,7 | ++++                         | ++++              |
| Bupivakain     | 8,1 | ++++                         | ++++              |
| Ropivakain     | 8,1 | ++++                         | ++++              |
| Levobupivakain | 8,1 | ++++                         | ++++              |

a. Lipid çözünürlük

Lokal anestezi ilaçların potansleri, lipid çözünürlükleriyle yani lokal anestezi molekölünün nöral membranları penetre edebilme gücüyle doğru orantılıdır. Lipid çözünürlük arttıkça nöral membran penetrasyonu artmakta ve miyelin ve diğer lipid-çözünür kompartmanlarda lokal anestezi sekestrasyonuna yol açarak etki başlangıç hızını azaltabilmektedir (15,19,20).

Lipid çözünürlüğü yüksek olan lokal anesteziğin etki süreleri, kan akımı tarafından az temizlenmeleri dolayısıyla daha uzundur (19). Lokal anesteziğin lipitte çözünürlüğü az ise etki başlangıçları daha hızlıdır (22).

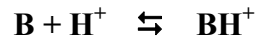
b. Proteine bağlanma

Proteine bağlanma etkinlik, toksisite ve metabolizmada önemlidir (19). Lokal anesteziğin hem plazma hem de doku proteinlerine bağlanırlar. Proteinlere bağlanma kapasitesi protein reseptörlerinde uzun süreli kalmalarına ve etki sürelerinin uzamasına neden olur. Plazma proteinlerine bağlı oldukları sürece aktif değildirler (23). Sinir kılıfı penetrasyonu sonrası iyonize formlarının ( $BH^+$ ) reseptör proteinine bağlanması ile etki ortaya çıkar ve buna göre proteine bağlanma kapasitesi daha yüksek olan lokal anesteziğin reseptör proteinine daha güçlü bağlanarak daha uzun etki gösterirler (15,24). Proteine bağlanma kapasitesi yüksek olan lokal anesteziğin  $\alpha_1$ -asit glikoprotein ve albumin gibi plazma proteinlerine yüksek oranda bağlandıkları için karaciğerdeki eliminasyonları da uzun sürer. Plazma proteinlerinin düzeyi ve lokal anesteziğin proteinlere bağlanma kapasitesi toksisite açısından da önemlidir. Plazma protein seviyesinin düşük

olması bağlanacak ilaç miktarını azaltır ve toksisite oluşma riskini de artırır (19,25). Lokal anesteziklerin proteinlere bağlanma oranı; fizyokimyasal özelliklerine,  $\alpha_1$ -asitglikoprotein ve albumin düzeyine, ilacın plazma konsantrasyonuna ve ortamın pH'sına bağlıdır (21).

### c. İyonizasyonları

Lokal anestezik ilaçlar, asitle birleştiğinde suda eriyebilen tuz oluşturan zayıf bazlardır. Modifiye Ringer solüsyonu içinde, az miktarda koruyucu ve fungusit içeren hidroklorür tuzları halinde bulunurlar (18). Fizyolojik pH'da dissosiyasyon olurlar ve iyonize olmayan baz (B), iyonize katyon ( $BH^+$ ) şeklinde denge halindedirler (15).



Bu iki formun oranı molekül pKa'sı ve ortamın pH'sına bağlıdır ve Henderson-Hasselbach formülüyle hesaplanır (15).

$$(pKa = pH - \log B / BH^+)$$

pKa değeri, iyonize olmayan baz konsantrasyonu ile iyonize katyon konsantrasyonunun eşit olduğu pH değeridir. Lokal anestezik ilaçların pKa değeri, plazma ve ekstraselüler sıvının pH'sına (7.4) yakındır ve 7.6 ile 9 arasında değişir (14,15,26). pKa arttıkça, fizyolojik pH'da iyonize katyon formu artar (15).

Sodyum kanalının intrasellüler yüzeyindeki reseptörlere sadece iyonize hidrofilik formlar ( $BH^+$ ) bağlanıp etki gösterirken aksine nötral yapıdaki lipofilik formun (B) lokal anestezik etkiye direkt katkısı yoktur. Lokal anestezik molekülünün etki yerine ulaşması için sitoplazma membranından pasif difüzyonla

geçmesi gerekir. Bu fonksiyonu iyonize olmayan lipofilik form (B) yerine getirir. İyonize hidrofilik form ( $BH^+$ ) sitoplazma membranını geçemez. İyonize olmayan kısım hücre içine geçerek, iyonize kısım ile denge hali oluşturarak aktif lokal anestetik formu oluşturur.  $pK_a$ 'ları fizyolojik pH'ya yakın olan lokal anestetiklerin sinir hücre membranını geçebilen iyonize olmayan baz formu daha fazla olacağından etki başlangıçları daha hızlı olur. Ayrıca, iyonize formun hücre içi  $Na^+$  kanallarına affinitesi yüksektir (19,22,27).

#### d. İzomerik formlar

Stereoizomerik karışım içermeleri lokal anestetiklerin fizikokimyasal özelliklerindendir. Lidokain, ropivakain ve levobupivakain dışında tüm lokal anestetikler rasemik karışımlardan oluşmaktadır. Stereoizomerler anestetik potens, farmakokinetik ve sistemik toksisite açısından farklılık göstermektedirler. In vitro olarak R(+) izomerlerinin nöral ve kardiyak  $Na^+$  kanallarını bloke etme potensleri, S(-) izomerlere oranla daha yüksektir; daha yüksek sistemik toksisite riskine sahiptirler (22,28).

#### 2.1.4. Sinir iletim fizyolojisi

Sinir membranında uyarı iletiminden sorumlu  $Na^+$  ve  $K^+$  iyon kanallarıdır. Dinlenme sırasında sinir membranı  $Na^+$  iyonlarına geçirgen olmayıp  $K^+$  iyonlarına yarı geçirgendir ve bu yüzden  $K^+$  hücre içinden dışarıya çıkar. Bunun sonucunda hücre içi dışarısına göre rölatif negatif olur. Hücre membranı dinlenimde -70mV potansiyele sahiptir.  $Na^+/K^+$  pompası aktif olarak enerji kullanır ve bu enerji

adenozin trifosfat (ATP) ile sağlanır. Sodyum dışarı,  $K^+$  içeri doğru hareket ettirilerek denge korunur. Elektriksel nötraliteyi sağlayan hücre içi  $K^+$  iyonudur. Bu nedenle uyarılmayan hücre içi elektriksel denge negatif yöndedir. Bir uyarının iletimi yani aksiyon potansiyeli sırasında  $Na^+$  hücre içerisine girerek hücre depolarizasyonu meydana getirir ve bazı  $Na^+$  kanalları inaktive olana kadar ve  $K^+$  kanalları açılana kadar bu olay devam eder ve sonrasında  $Na^+$  geçirgenliği azalır ve repolarizasyon meydana gelir, Potasyum iyonu hücre dışına çıkarak elektriksel denge korunur (14,15).

Lokal anestezikler  $Na^+$  kanalının inaktif olmasına neden olurlar ve bu durum hücrenin bir sonraki uyarı sonucunda  $Na^+$ 'un hücre içerisine girişini önler ve dolayısıyla depolarizasyonu engeller (16,19). Anestetik etki bir sinirde ilerleyerek oluştuğunda, elektriksel uyarılabilirlik eşiği kademeli olarak artar, aksiyon potansiyeli artış hızı azalır, uyarı iletimi yavaşlar ve ileti güvenlik faktörü azalır. Bu faktörler aksiyon potansiyelinin yayılma olasılığını azaltır ve sonuç olarak sinir iletimi bozulur. Etkin blok için  $Na^+$  kanallarının en az %75'i bloke olmalıdır (14,15,19).

#### 2.1.5. Lokal anesteziklerin etki mekanizması (Farmakodinami)

Lokal anesteziklerin etki mekanizması sırası ile (15);

1. Lokal anestezik ilaç sinir çevresine yayılır. Serbest moleküller dokuya bağlanır, dolaşıma karışır ve aminoesterler lokal olarak hidrolize edilir. Sonuç serbest ilaç moleküllerinin dokuya penetrasyonudur.

2. Penetre olan moleküller aksoplazmaya doğru geçer. Bu işlemin hızı ve yayılımında ilacın pKa'sı ve lipofilik özellikleri rol oynar.

3. Voltaj-kapılı Na<sup>+</sup> kanallarına bağlanarak Na<sup>+</sup> iyonlarının geçişini bloke ederler.

4. Lokal anestezik etkinin başlangıcı ve sonlanması esnasında, blokaj tam olmamaktadır ve parsiyel olarak bloke olan lifler tekrarlayan uyarılarla daha fazla inhibe edilirler.

5. Sodyum kanalı üzerindeki bir lokal anestezik bağlanma alanı, ilaçların tonik ve fazik davranışlarının hesaplanması için yeterli olabilir. Bu alana ulaşım potansiyel olarak çok sayıda yolla sağlanabilir; fakat klinikte kullanılan lokal anestezikler için primer yol, akson membranı içerisinde ilerleyen hidrofobik ulaşımdır.

6. Klinik olarak gözlemlenen blokajın başlangıç ve sonlanma hızlarını, lokal anestezik moleküllerinin iyon kanallarına hızla bağlanması ve ayrılması değil, bu moleküllerin tüm sinir boyunca ie ve dışa doğru gerçekleştirdiği ve hızı nispeten daha yavaş olan difüzyonu belirler. Saatlerce sürebilen klinik olarak etkili bir blok, Na<sup>+</sup> kanallarından birkaç saniye içinde ayrılabilen lokal anestezik ilaçlarla sağlanabilir.

Lokal anesteziğe bağlı blok geriye dönüşlüdür. İlacın sinir membranını terk etmesi ve interstisyel sıvıya geçişi ile normal iletim geri döner (29).

### Spesifik reseptör teorisi

Sodyum kanalları içinden  $\text{Na}^+$  iyonlarının geçtiği membrana bağlı proteinler olup, biri geniş  $\alpha$  alt ünite, ikisi daha küçük  $\beta_1$  ve  $\beta_2$  olmak üzere üç adet alt üniteden oluşur. Dört homolog yerleşim gösteren  $\alpha$  alt ünitesindeki yerleşim değişiklikleri kanalın açılmasına yani depolarizasyona neden olur (8,16). Voltaj kapılı  $\text{Na}^+$  kanalları: dinlenme, aktif (açık) ve inaktif formda bulunurlar. Lokal anesteziklerin çoğu  $\alpha$  alt üniteye bağlanarak, membran depolarizasyonunu engelleyen voltaj kapılı  $\text{Na}^+$  kanallarını hücre içinde bloke ederler (19).

#### 2.1.6. Farmakokinetik özellikleri

Lokal anesteziklerin kandaki konsantrasyonunu belirleyen; enjekte edilen ilaç miktarı, enjeksiyon alanından emilim hızı, dokudaki dağılım hızı ve spesifik ilacın metabolizma ve atılım hızıdır. Yaş, kardiyovasküler durum ve karaciğer fonksiyonları gibi hastaya ait faktörler, lokal anesteziklerin fizyolojisini ve kan konsantrasyonunu etkiler (15).

##### a. Absorbsiyon

Lokal anesteziklerin sistemik emilimini; enjeksiyon alanı, dozaj ve volüm, beraberinde vazokonstriktör ilaç kullanımı ve ajanın kendine ait farmakolojik özellikleri belirler (15).

Sistemik absorbsiyon enjeksiyon yerinin vaskülaritesi ile doğru orantılıdır. Damardan zengin bölgeye yapılan enjeksiyon sonucunda absorbsiyon hızlı ve yüksek oranda olacaktır. Absorbsiyon hızları açısından bakıldığında; iv> trakeal>

intrakostal> paraservikal> epidural> brakiyal plexus> siyatik sinir> subkutan olarak görülmektedir (14-16).

#### b. Dağılım

Hızlı alımın ( $\alpha$  fazı), hızla denge sağlayan dokular (yüksek vasküler perfüzyona sahip dokular) tarafından alınımına bağlı olduğuna inanılmaktadır. Yavaş alımdan ise ( $\beta$  fazı) kanlanması düşük organlar sorumludur. Lokal anestezipler akciğer dokusu tarafından hızla elimine edildiğinden, pulmoner damarlardan geçişleri esnasında total plazma konsantrasyonları belirgin bir biçimde azalır (15).

#### c. Metabolizma ve eliminasyon

Amid ve ester yapılı lokal anestezipler arasında kimyasal stabilite, metabolizma ve allerjik özellikleri açısından farklılıklar vardır (18). Ester yapılı lokal anestezipler stabil değildirler ve kolayca hidrolize olurlar. Amid yapılı lokal anestezipler daha stabildirler (15). Amino-ester grubu lokal anestezipler psödokolinesteraz (plazma kolinesterazı veya butiril kolinesteraz) ile metabolize edilirler. Hidrolizleri sonucu suda eriyen alkol ve karboksilik asitlere dönüşürler. Atipik plazma psödokolinesteraz varlığında toksisite riski artar (15,29). Ester hidrolizi sonucu açığa çıkan metabolitler idrarla atılırlar. Para-aminobenzoik asit metabolik son üründür ve bu grupta görülen allerjik reaksiyonlardan sorumludur. Kokain diğer amino-esterlerden farklı olarak bir kısmı karaciğerde metabolize olurken bir kısmı da değişmeden idrarla atılır (19,23).

Amino-amid grubunun büyük bir bölümü karaciğerde mikrozomal P-450 enzimleri ile metabolize (hidroksilasyon ve N-dealkilizasyon) edilir ve amino-esterlere oranla metabolizmaları yavaştır. Para-aminobenzoik asit oluşturmazlar ve alerjik reaksiyonlar nadirdir (15,19,23).

#### 2.1.7. Toksisite

Uygun konsantrasyonlarda ve doğru lokalizasyonlarda uygulandıklarında lokal anestezik ilaçlar güvenle kullanılabilirler. Kazara iv enjeksiyon veya kullanılması gerekenden yüksek doz kullanılmasının sonucu gelişebilen sistemik toksik reaksiyonlar en ciddi yan etkidir. Diğer taraftan ilaca veya yanlış uygulamaya bağlı reaksiyonlar da gelişebilir (19).

##### 2.1.7.1. Lokal doku toksisitesi

İlacın sinir dokusunda yaptığı sitotoksik etki lokal doku toksisitesidir. Genellikle solüsyonlara eklenen stabilizan, bakteriyostatik ajanlar ve ağır metallerden kaynaklandığı düşünülmektedir. İğne ile direkt travma, intranöral enjeksiyon, yüksek konsantrasyonda ilaç enjeksiyonu, hipo-hiperosmolarite, ilacın oluşturduğu lokal iskemi sonucu ve temas süresinin uzaması toksisitede etkili olabilir. Kas içi tetik nokta enjeksiyonlarında direkt miyotoksiktirler (bupivakain> lidokain> prokain). Litik dejenerasyon, ödem ve nekroza ilerler ancak 3-4 haftada rejenere olur (18,29).

#### 2.1.7.2. Sistemik toksisite

Lokal anestezi sistemik toksisitesinin genel tanımı; lokal anestezi enjeksiyonundan kısa bir süre sonra görülen, plazma lokal anestezi konsantrasyonunun yükselmesi ile paralellik gösteren ilerleyici nörolojik semptom ve bulguların nöbet ve koma ile sonuçlanması, daha yüksek plazma konsantrasyonları oluştuğunda ise ciddi ventriküler aritmiler ve kardiyak arrestin ortaya çıkmasıdır (30).

Küçük dozlarda lidokain (ve diğer Sınıf Ia antiaritmikler) kalpte voltaj kapılı  $\text{Na}^+$  kanallarını bağlayıp inhibe ederek, ventriküler aritmileri önlerken, diğer lokal anesteziklerin bu amaçla kullanılmaması gerekir. Kardiyak toksisite lokal anesteziklerin miyokardiyal dokudaki direkt etkileri sonucu oluşur, sekonder olarak hipoksemi ve asidoz toksisitede önemli rol oynar (31).

Her lokal anestezi için SSS ve KVS toksisitesi oluşturan plazma düzeyleri (KVS/ SSS oranı) farklıdır. KVS/ SSS oranı, KVS aritmileri oluşturan doza karşın nöbet oluşturan dozun birbirine oranını tanımlar. Bu oran bupivakain için lidokaine ve ropivakaine göre daha düşüktür. Bunun anlamı potent ajanların emniyet aralığının dar olmasıdır; yani SSS toksisitesi işaretlerine göre fark edilen muhtemel kardiyak toksisitenin daha erken çıkacağı beklenir. Yapılan çalışmalarda bupivakainin diğer ajanlara oranla daha küçük KVS/ SSS toksisite oranına sahip olduğu bulunmuştur (31). Ohmura ve ark. (32) tarafından sıçanlarda bupivakain için KVS/ SSS toksisite oranı 4.2, ropivakain için 8.1 olarak bulunmuştur.

Sistemik reaksiyonlar esas olarak SSS ve KVS'ye ait reaksiyonlardır. Santral sinir sistemi sistemik etkilere daha çok maruz kalır. Lokal anesteziklerin

SSS toksisitesi, kardiyovasküler kollaps yapacak doz ve plazma düzeylerinden daha düşük değerlerde ortaya çıkar (19).

Verildikleri yerden emilime veya yanlılıkla iv enjeksiyona bağlı olarak dolaşıma geçen ilaç konsantrasyonları eksitabl hücrelerde membran stabilizasyonu yapacak düzeye yükseldiğinde SSS, kalp ve solunum merkezi gibi hayati öneme sahip yapılar etkilenirler. Etkilenme plazma lokal anestezi konsantrasyonunun artış hızına, lokal anestezi ajanının proteine bağlanma oranına yani serbest ilaç konsantrasyonuna ve SSS depresanları ile birlikte kullanımına bağlı olarak değişir (29). Lokal anestezi sistemik toksisitesinin en çok istenmeden iv enjeksiyon sonrası olduğu gözlemlenmiştir (29). Lokal anestezi sistemik toksisitesinin şiddetinin sınıflandırılması ve elde edilen kanıtların düzeyi (Tablo 3) (8) ve LAST'ın önlenmesiyle ilgili tavsiyeler (Tablo 4) (8,13) aşağıda sunulmuştur. Lokal anestezi sistemik toksisitesi tanısında belirtilen tavsiyeler Tablo 5'te sunulmuştur (8,30).

**Tablo 3. Lokal anestezi sistemik toksisite şiddeti sınıflamasında öneriler ve kanıtların düzeyi.**

|                  |                                                                                                                                         |
|------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>SINIF I</b>   | Bulgular ve görüşlere dayanarak kesin yararlı ve etkin işlem ve tedaviler                                                               |
| <b>SINIF II</b>  | Bulgu ve görüşlerde işlem ve tedavinin yararının tartışmalı olması                                                                      |
| <b>IIa</b>       | Kabul edilebilir yarar ve etkinlik                                                                                                      |
| <b>IIb</b>       | Düşük düzeyde yarar ve etkinlik                                                                                                         |
| <b>SINIF III</b> | Bulguların ve/veya genel görüş birliği sağlanan prosedür veya tedavinin yararlı ve etkin olmadığı ve bazı vakalarda zararlı olabileceği |
| <b>DÜZEY A</b>   | Bulgular randomize klinik testlerle elde edilmiş                                                                                        |
| <b>DÜZEY B</b>   | Randomize olmayan veya laboratuvar (hayvan) çalışmaları ile elde edilmiş, birçok vaka raporu ve serileri ile desteklenmiş bulgular      |
| <b>DÜZEY C</b>   | Uzman kişilerin görüş birliği ile oluşturulmuş                                                                                          |

**Tablo 4. Lokal anestezi sistemik toksisitesini önlemede tavsiyeler.**

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| LAST'ın önlenmesinde tek bir yöntem yoktur.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| En düşük etkin lokal anestezi dozu kullanılmalıdır (Doz = konsantrasyon x volüm) ( <b>I, C</b> ).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| Lokal anestezi artan dozlarda kullanılmalı, her ilacın 3-5 mL enjeksiyonunu takiben 15-30 saniye ara verilmelidir. Belirlenmiş iğne yaklaşımı kullanıldığında, örneğin işaret noktaları, parestezi arama veya elektrik stimülasyonu, enjeksiyonlar arası süre bir dolaşım zamanını kapsamalıdır (30-45 sn). Enjeksiyonlar arasında iğne hareketi dengeli ve hareketsiz olmalı, iğne hareketi riskine karşı uyanık olunmalıdır. Dolaşım zamanı alt ekstremitelerde bloklarında arttırılabilir. Yüksek dozların kullanımının artışı, kümülatif dozu azaltmak için uzun aralıklar gerektirir. Gittikçe artan doz verme gereksinimi ultrason eşliğindeki bloklarda önemli olmayabilir ( <b>I, C</b> ).                                                                                                                   |
| İğne veya kateter aspirasyonu her enjeksiyondan önce yapılmalı, yaklaşık %2 yanlış negatif sonuç olabileceği unutulmamalıdır ( <b>I, C</b> ).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| Lokal anestezi potansiyel toksik dozda enjekte edildiğinde, iv enjeksiyonu tanımlayacak bir belirleyici kullanılması önerilir. Epinefrin tam yeterli olmayan bir belirleyicidir, kullanımı hekimin kararına bağlıdır; olası yararları risklerinden daha ağır basmaktadır ( <b>IIa, B</b> ).<br>*Epinefrinin 10-15 µg/mL iv enjeksiyonu kalp atım hızını 10 atım ve daha fazla ve sistolik kan basıncını 15 mmHg ve daha fazla arttırır.<br>*Çocuklarda epinefrinin 0.5 µg/kg iv enjeksiyonu sistolik kan basıncını 15 mmHg ve daha fazla arttırır.<br>*Subtoksik dozda lokal anestezi kullanımı, premedike olmayanlarda hafif sistemik toksite belirtileri (işitsel değişiklikler, metalik tat ve ekstasyon) ortaya çıkarabilir.<br>*Fentanil 100 µg hamile hastalara iv olarak enjekte edilirse sedasyon oluşturur. |
| Ultrason kullanımı iv enjeksiyon sıklığını azaltabilir, ancak henüz ispatlanmamıştır. Ultrason kullanılmasına rağmen LAST tanımlayan yayınlar mevcuttur (33). Ultrason kullanımına bağlı LAST'ın sıklığının azaldığı saptanmıştır ( <b>IIa, C</b> ) (34).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |

Sınıflandırmada öneriler ve kanıtların düzeyi her müdahale için parantez içinde verilmiştir (Tablo 3).

**Tablo 5. Lokal anestezi sistemik toksisitesi tanısında tavsiyeler.**

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p><b>LAST'ın klasik tanımlaması;</b> SSS eksitasyonunun ilerleyici subjektif semptomları (ajitasyon, işitsel değişiklikler, metalik tat veya psikiyatrik semptomların ani olarak başlaması) ve bunları nöbet veya SSS depresyonunun izlemesi (uyuşukluk, koma veya respiratuar arrest). Bu sürecin bitimi ile KVS toksisitesine ait ilk belirtilerin (hipertansiyon, taşikardi veya ventriküler aritmi) görülmesi ve bunların yerini depresyon (bradikardi, kondüksiyon bloğu, asistoli, kontraktilitenin depresyonu) belirtilerinin alması. Klasik tanım dışında oldukça fazla varyasyon vardır;</p> <p>*SSS ve KVS toksisitesinin eşzamanlı oluşması,<br/>*KVS toksisitesinin SSS'ye ait prodromal semptom ve bulgular olmadan ortaya çıkması,<br/>*Bu nedenle uygulayıcılar atipik veya açıklanamayan LAST'a karşı tetikte olmalıdırlar (<b>I, B</b>).</p> |
| <p>LAST'ın başlangıç zamanı değişiklik göstermektedir. 60 saniyenin altında olanlarda direkt iv enjeksiyon mevcuttur ve beyine direkt geçiş söz konusudur. 1-5 dk arasında görülenlerde kısmi veya aralıklı iv enjeksiyon vardır ve sirkülasyon zamanı veya dokuya absorpsiyon gecikmiştir. Çünkü LAST, potansiyel toksik doz alan ve son 30 dk içinde monitörize edilmeyenlerde enjeksiyondan 15 dk sonra gözlenir (<b>I, B</b>).</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| <p>Altta yatan kardiyak, nörolojik, pulmoner, renal, hepatik veya metabolik hastalığı olanlar vaka raporlarında LAST ile ilişkilendirilmiştir. Bu hastalarda özellikle aşırı yaşlılarda çok dikkatli olmak gerekir (<b>IIa, B</b>).</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| <p>LAST'a ait geniş kapsamlı varyasyonların olması, başlama zamanı ve değişik hastalık dereceleri ile ilişkili olması yüzünden, uygulayıcılar atipik veya açıklanamayan SSS ve KVS toksisitesine ait belirti ve bulguların minimal doz alımı sonrası olabileceğini dikkate almalıdırlar (<b>IIa, B</b>).</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |

Sınıflandırmada öneriler ve kanıtların düzeyi her müdahale için parantez içinde verilmiştir (Tablo 3).

**a. Santral sinir sistemi toksisitesi**

Lokal anestezi toksisitesine özellikle duyarlı olan ve uyanık hastada aşırı doz kullanımına bağlı bulguların görüldüğü ilk bölge SSS'dir (23). Lokal anesteziğin düşük plazma düzeylerinde uyku hali, sersemlik, huzursuzluk, görsel ve işitsel bozukluklar gibi SSS'ye ait bulgular izlenir. Lokal anestezi sistemik

toksisitesi en erken bulguları ağız çevresinde uyuşma, dilde parestezi ile ağızda metalik tad alınmasıdır. Konsantrasyon arttıkça ve plazma düzeyleri yükseldikçe nistagmus ve tremor veya kontraksiyon gibi bulgular izlenmektedir. Plazma ve beyin dokusundaki düzeyleri daha da yükseldiğinde ilk olarak eksitator SSS bulgusu olan tonik klonik konvülsiyonlar, sonrasında SSS depresyonu ve ölüm izlenmektedir. Santral sinir sisteminde öncelikle kortikal inhibitör yollar deprese olur ve eksitator komponentlerin karşı konulamaz aktivasyonu ortaya çıkar. Eksitator fazı daha sonra generalize SSS depresyonu takip eder (20,25). Depresyon belirtileri, eğer damar içi enjeksiyonlar hızlı yapılırsa veya SSS depresanı bir ilaç kullanımı söz konusu ise, eksitasyon fazı izlenmeksizin yerleşebilir (19,29). Bu depresyon uzun etkili ve potent lokal anesteziklerde daha uzun sürmektedir. Eğer serebral perfüzyon devam ettirilirse herhangi bir hasar gelişmemektedir (29). Nöbetler için başlıca nörofizyolojik odak amigdala ve sekonder odak hipokampustur (25).

#### b. Kardiyovasküler sistem toksisitesi

##### Direkt kardiyak etkileri

Lokal anestezik toksisitesinde ilk olarak görülen kardiyak değişiklikler bradikardi ve hipotansiyondur (30).

Lokal anestezikler genel olarak miyokardiyal otomatisiteyi baskılar (spontan faz IV depolarizasyon), ayrıca refraktör periyod süresini azaltırlar. Miyokard kontraktilitesi ve iletim hızı, yüksek lokal anestezik konsantrasyonların da baskılanır. Bu etkiler kardiyak Na<sup>+</sup> kanalları blokajı ve otonom sinir sistemi

inhibisyonu sonucu açığa çıkar. Kokain hariç lokal anestezikler düz kas gevşemesi ve sonuçta bir miktar arteriyoller vazodilatasyon meydana getirirler. Bradikardi, hipotansiyon ve kalp bloğu sonucu kardiyak arrest gelişebilir. Kardiyak toksisite, lokal anestezinin plazmada nöbet oluşturan dozunun üç katı konsantrasyona ulaşınca görülür. Genel anestezi sırasında lokal anestezik toksisitesi belirtileri, kardiyak aritmi ve sirkülasyon kollarıdır (19).

Lokal anestezik ilaçlara bağlı en önemli iki kardiyak etki aritmi ve kontraktil disfonksiyondur (35-37). Santral sinir sisteminin eksitasyon evresinde sempatik sinir sisteminin aktivasyonu sonucu ortaya çıkan taşikardi ve hipertansiyon nedeniyle kontraktil disfonksiyon maskelenebilir (38). Periferik vazodilatasyon, derin hipotansiyon, miyokardiyal iletim anormallikleri, sinüs bradikardisi, ventriküler aritmiler ve kontraktil disfonksiyon, plazma konsantrasyonları arttıkça sempatik aktivasyon bulgularının önüne geçer. Daha ileri dönemde bupivakain gibi uzun etkili lokal anesteziklerin toksisitesinde, resüsitasyona yanıtı kardiyovasküler kollapsla sonuçlanabilir (38,39).

Yanlışlıkla damar içine enjekte edilen bupivakain hipotansiyon, atriyoventriküler kalp bloğu, idioventriküler ritimler, ventriküler taşikardi ve fibrilasyon gibi hayatı tehdit eden ciddi aritmiler oluşturur. Gebelik, hipoksemi ve solunumsal asidoz toksisite şiddetini arttırırlar. Küçük çocuklar da daha fazla risk altındadırlar. Yapılan çalışmalar bupivakainin, lidokainden daha fazla depolarizasyon değişikliği yaptığını göstermiştir. Kardiyak  $\text{Na}^+$  kanallarını bupivakainin R(+) izomeri lidokaine göre daha hızlı bloke eder ve proteine bağlanma yüksek ve daha uzun süreli olduğu için yavaş ayrılır, resüsitasyon uzar.

Ayrıca kardiyak  $Ca^{++}$  ve  $K^+$  kanalları da yüksek dozlarda bloke olur. Bu nedenle eksternal kardiyak masaj ve resüsitasyon uzun süre sürdürülmelidir (19).

Kardiyotoksisite gösterme eğilimi, lokal anesteziklerin potansinin artması ile artar (15,22). Lokal anestezik toksik dozlarına ulaşıldığında elektrokardiyografide (EKG) ilk olarak PR uzaması, QRS genişlemesi ve sinüs bradikardisi gözlenir (15,29). Diyastolde  $Na^+$  kanallarının bloke kalmasıyla kardiyak iletim yavaşlar. Kalp re-entran aritmilere karşı hassaslaşır. Sonuçta da, atriyoventriküler blok, ventriküler taşikardi ve ventriküler fibrilasyon dahil hayatı tehdit eden aritmiler ortaya çıkar (15,40-42).

Diğer lokal anesteziklere göre, kokainin kardiyovasküler etkileri farklıdır. Kokain adrenerjik sinir terminallerinden norepinefrinin geri alımını bloke eder. Sonuçta kokaine bağlı kardiyovasküler etkiler hipertansiyon ve ventriküler ektopidir (19).

#### Kardiyotoksisite ile ilgili mekanizmalar

Uzun etkili lokal anesteziklerden olan bupivakainin güvenilirliği, diğer uzun-etkili lokal anesteziklere göre daha azdır (1,43,44). Bupivakainin oluşturduğu sistemik toksisitede, düşük konsantrasyonda “*slow in slow out* (yavaş başlangıç yavaş bitiş)” ve yüksek konsantrasyonda “*fast in slow out* (hızlı başlangıç yavaş bitiş)” kinetiği nedeniyle, kardiyopulmoner resüsitasyona yanıt uzamış veya zordur. Santral sinir sistemi üzerindeki toksik etkilerin sonucu olarak nöbet, asidoz ve hipoksi meydana gelebilir. Ortaya çıkan doku asidozu ve kardiyak performansın giderek bozulması da resüsitasyonun başarısını azaltır (1,25,37).

Hem lipofilik hem de hidrofilik özellikleri olan lokal anestezikler birçok hücre kompartmanında, farklı hücre membranları ve organelleriyle ilişkiye girebilir (37). Direkt kardiyak kollaps miyokardiyal  $\text{Na}^+$  kanallarını ve diğer voltaj kapılı kanalları bloke etmeleri nedeniyledir. Lokal anestezikler ayrıca  $\text{K}^+$  ve  $\text{Ca}^{++}$  kanalları, enzimler, N- Metil D- Aspartik Asit (NMDA) reseptörleri,  $\alpha$  adrenerjik reseptörler ve nikotinik asetilkolin reseptörleri gibi çok farklı bölgelere bağlanırlar. Bu bağlanmalar da toksisiteyi kolaylaştırabilir (45). İntrasellüler enzim kompleksleriyle etkileşerek ve mitokondriyal membranın, protonlara geçirgenliğini artırarak intrasellüler ATP konsantrasyonlarını azaltırlar. Mitokondriyal iç membranda ATP sentetazı da etkileyebilirler (37,46). Siklik adenozin monofosfat (cAMP) üretimini inhibe etmeleri de kardiyak toksisiteye katkıda bulunur (22,37). Bupivakaine bağlı kardiyovasküler toksisitenin resusitasyon yöntemlerine dirençli olması, epinefrinle uyarılan cAMP üretiminin bloke edilmesi ile açıklanabilir (47). Kalbin normal fonksiyonlarını yerine getirmesi için gerekli olan yağ yakıtlarının mitokondriyal transportunda önemli basamaklardan birini bozarak, kardiyotoksik etki göstermeleri bir diğer mekanizmadır (48).

Düşük dozlarında antiaritmik özellik gösteren bazı lokal anestezikler, yüksek plazma seviyelerinde kardiyotoksisiteye neden olurlar. Lokal anesteziklerin  $\text{Ca}^{++}$  ve  $\text{K}^+$  kanalları üzerindeki etkileri kardiyotoksistide rol oynar (1,15,22,43). Kalsiyum sinyal mekanizmaları ile etkileşerek doz bağımlı miyokard depresyonu yapabilirler (19). Plazmadaki yüksek lokal anestezik konsantrasyonları kalpte iletim süresini uzatır, negatif inotropik etki gösterir. Sarkoplazmik retikulumdan  $\text{Ca}^{++}$  serbestleşmesindeki azalma sonucu miyokardiyal kontraktiletiyi baskırlar.

Santral sinir sistemi toksisitesi sonucu hiperkapni, hipoksi ve asidoz gelişmesi negatif inotropik, negatif kronotropik ve aritmi yapıcı etkileri şiddetlendirir (1,15,22,43).

Toksisiteye ait bulgular özetle;

1. Lipid çözünürlük arttıkça kardiyotoksisite riski artar.
2. R(+) bupivakainin kardiyotoksisite oluşturma potansiyeli S(-) bupivakaine göre daha yüksektir.
3. Kardiyak iletim üzerine bupivakainin etkileri, ventriküler aritmilerin oluşumunu hızlandırır.
4. Hiperkalemi kardiyotoksisiteyi artırır.
5.  $\beta$ -adrenerjik agonistler ve  $K^+$  kanal açıcılar bupivakaine bağlı kardiyotoksisite tedavisinde faydalı olabilir.
6. Kardiyotoksisite açısından lokal anesteziklerin sıralaması en azdan en fazlaya doğru prilokain< lidokain< mepivakain< ropivakain< levobupivakain< bupivakain< etidokain< tetrakain şeklindedir (49).

#### 2.1.8. Sistemik lokal anestezik toksisitesinde tedavi

Geniş alanları tutan bölgesel anestezi yöntemlerinin uygulandığı her yerde  $O_2$  verme olanağı, aspiratör, *airway* ve endotrakeal tüpler, laringoskop, iv sıvılar ve setler, acil durumda kullanılacak ilaçlar hazır olmalı, iv yol açılmalı ve işlem acil müdahale şartlarının uygun olduğu bir yerde yapılmalıdır (18).

#### 2.1.8.1. Santral sinir sistemi toksisitesinde tedavi

Sistemik toksik reaksiyon geliştiğinde SSS bulguları önce ortaya çıkar ve belirtiler başlar başlamaz doğru tedavi yapılırsa kardiyak arrest veya diğer olumsuz durumlar (kardiyovasküler depresyon) gelişmez. Santral sinir sistemi toksisitesinde ilk tedavi O<sub>2</sub> verilmesidir. Ancak solunum yeteneği azalmış veya yoksa havayolu açıklığı sağlanarak oksijenizasyon sürdürülmelidir (20).

Yüksek dozda lokal anestezi kullanılması gereken prosedürlerde, bir benzodiazepin türevi ile premedikasyon uygulanarak lokal anesteziklerin nöbet eşiği yükseltilir ve profilaksi sağlanmış olur. Hiperkapni ve asidoz nöbet eşiğini düşürebildiklerinden oksijenizasyon ve hiperventilasyon nöbet tedavisinde gerekli acil girişimlerdir. Hiperventilasyon kan pH'sını arttırarak ekstraselüler K<sup>+</sup>'ı azaltır ve bu şekilde aksonların membran yük durumu hiperpolarize hale gelir. Böylece dinlenme veya düşük affinite fazına geçen Na<sup>+</sup> kanalları lokal anestezi toksisitesinin sınırlandırılmasına sebep olurlar (20).

Lokal anesteziye bağlı ortaya çıkan konvülsiyonlar; düşük dozlarda tiopental (1-2 mg/kg), propofol (0.5–1 mg/kg), midazolom (2-4 mg) veya diazepam (0,1 mg/kg) ile tedavi edilebilir. Konvülsiyonun müsküler belirtileri için de kısa etkili nöromüsküler bloker ajanlar kullanılabilir. Hızlı trakeal entübasyon ve mekanik ventilasyon gastrik içeriğin aspirasyonunu önler ve hiperventilasyon uygulamayı kolaylaştırır (9,20).

#### 2.1.8.2. Kardiyotoksisitede tedavi

Lidokain gibi daha az potent lokal anesteziklerin ortaya çıkardığı kardiyovasküler depresyon klinik olarak hipotansiyon ve bradikardi şeklinde izlendiğinden iv bolus efedrin (10-30 mg) ve atropin (0.5 mg) ile tedavi edilebilmektedir. Bupivakain gibi daha potent lokal anestezikler şiddetli kardiyovasküler depresyon ve malign disritmilere yol açtığından tedavisi daha zordur. Bunlarda oksijenasyon ve ventilasyon hızla sağlanmalı ve gerekiyorsa kardiyopulmoner resüsitasyona başlanmalıdır. Ventriküler disritmiler tedaviye dirençli olabileceğinden tekrarlayan dozlarda epinefrin ve atropin ve hatta elektriksel kardiyoversiyon gerekebilir (22). Epinefrin kardiyak arrest tedavisinde seçilecek ilk sıradaki ilaçtır çünkü  $\alpha$ -agonist etkisi ile diyastolik basıncı ve koroner perfüzyon basıncını artırır. Epinefrinin lokal anestezik kardiyotoksisitesinde kullanılması pozitif inotropik ve kronotropik etkilerinden dolayı zorunludur (10,32,50,51). Vazopressini öneren yayınlar (52,53) mevcuttur, ancak günümüzde önerilmemektedir (8,9)

Birçok çalışmada lokal anesteziklerin kardiyak toksisitesinde konvansiyonel yöntemler başarısız kaldığında %20 lipid emülsiyon infüzyonunun faydalı olduğu gösterilmiştir. Lipid emülsiyonların lokal anestezik toksisitesi için hızlı infüzyonu, yakın zamanda öncelikle deneysel çalışmalarda, daha sonra da hastalarda başarıyla uygulanmıştır (8-11).

Cho ve ark. ile Kim ve ark. (54,55) bupivakaine bağlı kardiyovasküler kollapsın, glikoz-insülin-potasyum infüzyonuyla hızla ve etkin bir şekilde düzeltildiğini köpeklerde gerçekleştirilen deneysel çalışmalarda göstermişlerdir. Bu

etki insülinin miyokardiyal enerjiyi, glikolizi ve glukoz oksidasyonunu arttırması ve sonuçta oksidatif fosforilasyon için substrat veya ATP eklenmesi sonucu olabilir (56).

Lokal anestezik toksisitesinin tedavisinde yeni bir yaklaşım da nanopartiküllerin ayrıştırılmasıdır. Pluronik deterjanla emülsifiye edilmiş etilbütirat ile sağlanan bu yağ damlacıkları, lipid solüsyonları içindeki partiküllerden yaklaşık 10-20 kat daha küçüktür ve bu nedenle bupivakainin tutunması için yüzeyler arasında daha fazla alan sağlar. Bu bileşiklerin hem izole kalp modelinde, hem de in-vivo sıçanlarda, bupivakainle oluşan QRS mesafesindeki uzamayı ve bupivakainin plazma konsantrasyonlarını azalttığı gösterilmiştir (57).

Lokal anestezik sistemik toksisite tedavisinde belirtilen tavsiyeler Tablo 6’da sunulmuştur (8,9).

**Tablo 6. Lokal anestezik sistemik toksisite tedavisinde tavsiyeler.**

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| LAST semptom ve bulguları meydana gelirse, LAST’ı potansiyalize ettiği bilinen hipoksi ve asidozu önlemek için hızlı ve efektif havayolu kontrolü sağlanmalıdır (I, B).                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| Nöbetler ortaya çıkarsa hızla benzodiazepinlerle durdurulmalıdırlar. Hazırda benzodiazepin yoksa, küçük doz propofol veya tiopental kullanılabilir. Gelecekteki bilgiler nöbetlerin tedavisinde erken lipid emülsiyon kullanımını destekleyebilir (I, B).                                                                                                                                                                                                   |
| Propofol nöbetleri durdurduğu halde, yüksek dozları kardiyak fonksiyonları deprese edebilir. Kardiyovasküler riske ait bulgular varsa kaçınılmalıdır (III, B). Benzodiazepinlere rağmen ısrarla devam ediyorsa, düşük doz süksinilkolin veya benzer nöromusküler blokerler hipoksi ve asidozu önlemek için dikkate alınmalı beraberinde havayolu kontrol altına alınmalıdır (I, C).                                                                         |
| Kardiyak arrest meydana gelirse İleri Kardiyak Yaşam Desteği uygulanmalı;<br>*Epinefrin kullanılacaksa, düşük başlangıç dozu (10-100 µg bolus erişkinde) tercih edilmeli (IIa, C).<br>*Vazopressin önerilmez (III, B).<br>*Ca <sup>++</sup> kanal blokerleri ve β adrenerjik reseptör blokerlerinden kaçınılmalı (III, C).<br>*Ventriküler aritmi gelişirse amiodaron tercih edilmelidir (IIa, B). Lidokain veya prokainamid ile tedavi önerilmez (III, C). |
| <b>Lipid emülsiyon tedavisi uygulanmalı (IIa, B).</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| Propofol lipid emülsiyonların yerine geçmez (III, C).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| Lipid emülsiyon ve vazopressör tedavi başarısız olursa acil bir şekilde kardiyopulmoner bypass uygulanmalıdır (IIa, B).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |

Sınıflandırmada öneriler ve kanıtların düzeyi her müdahale için parantez içinde verilmiştir (Tablo 3).

Lokal anestezinin yoğun uygulandığı kliniklerde, lipid kurtarma setlerinin ve aşağıda sunulan tedavi algoritmasının yer alması önerilmektedir (Tablo 7) (8).

---

**Tablo 7. Lokal anestezi sistemik toksisitesine ait belirti ve bulgulara sahip hastalar için tedavi algoritması**

---

**Yardım iste**

**İlk yapılacaklar;**

Havayolu yönetimi: %100 O<sub>2</sub> ile ventile et

Nöbetlerin baskılanması: Benzodiazepinler tercih edilir

Temel ve İleri Kardiyak Yaşam Desteği: Uzun çaba gerektirebilir

**%20'lik Lipid Emülsiyon infüzyonu yap** (Parentez içindeki değerler 70 kg'lık bir hasta içindir)

1,5 mL/kg bolus (yağsız vücut kitlesi) iv 1 dk içinde (~100 mL)

0.25 mL/kg/dk devamlı infüzyon (~18 mL/dk)

Dirençli kardiyovasküler kollapsta bolus dozu bir veya iki kez tekrarlar

Kan basıncı yükselmezse infüzyon hızını 0.5 mL/kg/dk'ya çıkar

Dolaşım stabil hale geldikten sonra en az 10 dk daha infüzyona devam et

**Önerilen üst limit:** İlk 30 dk içerisinde yaklaşık 10 mL/kg lipid emülsiyon

**Kaçın** Vazopressin, Ca<sup>++</sup> kanal blokerleri, β adrenerjik reseptör blokerleri veya lokal anestezi kullanımından

**Haberdar et** Kardiyopulmoner by-pass yapabilecek en yakın merkezi

**Kaçın** Kardiyovasküler instabilite belirtilerine sahip hastalarda propofol'den

**www.lipidrescue.org** LAST'a bağlı gelişen olayları mesaj at

**www.lipidregistry.org** Lipid kullanımını rapor et

---

## 2.2. İntravenöz Lipid Emülsiyon

Parenteral nutrisyon ihtiyacı olan hastalarda serbest yağ asidi ihtiyacını karşılamada IVLE geleneksel olarak kullanılmaktadırlar (4). Lipid emülsiyonun lokal anestezi toksisitesi için hızlı infüzyonu, yakın zamanda öncelikle deneysel çalışmalarda daha sonrada hastalar üzerinde başarıyla uygulanmıştır. Uzun zincirli yağ asidi emülsiyonu Intralipid® (Fresenius Kabi, Paris, France), lokal anestezi toksisite vakalarında neredeyse özellikle tercih edilmektedir. Ayrıca orta zincirli yağ asitlerini içeren Medialipid® (Braun Medical, Boulogne, France) de başarıyla kullanılmaktadır (7).

Parenteral nutrisyonun bir ögesi olan IVLE 1961 yılından bu yana kullanılmaktadır. İntravenöz lipid emülsiyon son zamanlarda yüksek lipid çözünürlüklü ilaçların (propofol, paklitaksel, etomidat ve diazepam) üretiminde taşıyıcı olarak kullanılmıştır (4). İntravenöz lipid emülsiyon orta zincirli trigliserit, uzun zincirli trigliserit veya ikisinin kombinasyonundan oluşur. Genellikle uzun zincirli trigliseritlerden meydana gelmekte, %10-30 oranında, yumurta fosfolipidi ile gliserolden oluşmaktadır (4,7,58). %20 formülasyondaki IVLE, %20 soyayağı, %1.2 yumurta sarısı fosfolipidi, %2.25 gliserin içerir (59). Uzun zincirli trigliserit linoleat, oleat, palmitat, linolenat ve stearat gibi serbest yağ asitlerini içerir. Soyayağı çoğunlukla kullanılır çünkü serbest yağ asitleri olan linoleat ve linolenatın temel ürünüdür. İntravenöz lipid emülsiyon şilomikron benzeri partiküllerin lipozomlarla bir araya gelmesiyle oluşur. Öncelikli olarak  $\beta$ -oksidasyona daha az olarak omega oksidasyona katılırlar ve sonunda enerji kaynağı olarak (ATP) depolanırlar (4,7).

Bu ajanların klinik olarak kullanılabilmesi için yan etkilerinin nadir olması gerekir. Kontaminasyon genellikle IVLE'nin parenteral nutrisyon solüsyonlarına karıştırılmaları esnasında olmaktadır. Mikrobiyal kontaminasyon veya partikül iritasyonu sonucu tromboflebit veya enfeksiyon (sepsis) gelişebilir. İntravenöz lipid emülsiyon ile direk reaksiyonlar nadirdir ancak pirojenik reaksiyonlar ve aşırı yağ yükü oluşturmaları. Neyseki pirojenik reaksiyonlar ile ilgili semptomlar %1'in altında hastada rapor edilmiştir (4).

Geç yan etkiler IVLE'nin yüksek dozda verilmesinden ve birikmesinden kaynaklanır. Aşırı yağ birikimi hiperlipidemi, hepatosplenomegali, sarılık, nöbet,

hemolitik anemi, uzamış pıhtılaşma zamanı, trombositopeni ve yağ embolisi ile kendini gösterir. Bu komplikasyonlar bozulmuş plazma klirensi veya IVLE'nin yağ metabolizmasını aşan kapasitede uygulandıklarında gözlenir (4).

İntravenöz lipid emülsiyonun pulmoner fizyolojik etkileri önemlidir çünkü pulmoner destek alan ve mekanik ventilasyon uygulanan kritik hastalarda olası toksik etkiler meydana gelebilir. Vaka raporları solunum yetmezlikli ve/veya sepsisteki hastalarda IVLE kullanımının düşük kan O<sub>2</sub> içeriğine, şantlarda artmaya ve pulmoner vazokonstrüksiyona neden olduğunu göstermiştir (4).

#### 2.2.1. Lipid kurtarma mekanizması

Lokal anesteziyelere bağlı şiddetli sistemik toksik reaksiyonlarda lipid emülsiyonlar tarafından yapay bir lipid fazı oluşturularak lokal anesteziyelerin etkilenen dokulardan bu yapay lipid faz içine çekilmeleri '*lipid kurtarma*' olarak adlandırılmaktadır (4).

İntravenöz lipid emülsiyonun etki mekanizması tam olarak anlaşılabilmiş değildir fakat major etki yüksek olasılıkla emülsiyonun lokal anesteziyelere molekülünü bağlama özelliğidir. Bilinen tek mekanizma lipid emülsiyonun lokal anesteziyelerin santral ve kardiyak yan etkilerini düzelttiğidir. İlk mekanizma, lipide çözünen ilaçlar için yapay bir lipid faz oluşturmaktır. Kan içerisinde IVLE lipid kompartman oluşturan küçük yağ damlacıkları halindedir ve lipofilik bileşikleri sıvı kompartman içine çekerek ayrıştırır. Örneğin bupivakainin partiyonu lipid kompartman içinde 12:1 oranındadır. Serum lipid partiyonunun oluşması ile lipofilik ilaçların efektif konsantrasyonları dokuda azalmıştır.

Toksisitede kullanılan lipid tedavisi, lokal anesteziklerin oldukça yüksek lipofilik ilaç olmaları sebebiyle '*lipid sink*' mekanizmasını ortaya çıkarmaktadır. Bu istenmeyen ajanlar lipid infüzyonu sayesinde etkilenmiş dokulardan plazma lipid fazı içine çekilirler (4,7).

Olası alternatif bir mekanizma, mitokondriyal yağ asit metabolizmasının inhibisyonunun geri çevrilmesidir. Normal koşullar altında oksidatif fosforilasyonda kalbin yakıtı olarak yağ asitleri tercih edilirler. Bunlar kardiyak ATP sentezinin % 80-90'ından sorumludurlar. Eğer yağ asidi transportu aniden kesintiye uğrarsa, hızlı ATP üretimi kaybı kardiyak toksisite gelişimine katkıda bulunabilir. Lipid emülsiyon intrasellüler yağ asidi içeriğini yeterince arttırmakta ve bupivakainin indüklediği karnitin-asilkarnitin translokaz (CACT) inhibisyonunu geriye döndürmekte veya bastırmaktadır (11). İntravenöz lipid emülsiyon lipidlerin mitokondriyal metabolizmasını inhibe ederek, miyokardiyal iskemi sırasında, doku asidozunu azaltmakta ve CO<sub>2</sub> üretimini düşürmektedir (58). Bupivakain kardiyak mitokondrilerde aerobik metabolizma için gerekli olan yağ asidi moleküllerinin transportunu engeller (11).

Diğer bir mekanizma, intrasellüler Ca<sup>++</sup>'yı arttırarak miyozit fonksiyonlarını iyileştirmeleri olabilir. İzole kalp dokusunda, serbest yağ asitleri Ca<sup>++</sup> kanal açıcıları ile aynı şekilde voltaj kapılı Ca<sup>++</sup> kanallarını aktive etmektedir. Kalsiyum kanalı aktivasyonu doymamış (linoleat, linolenat ve oleat) ve doymuş (palmitat ve stearat) yağ asitlerinde gösterilmiştir. Bu yağ asitleri IVLE'nin major komponentleridirler (4).

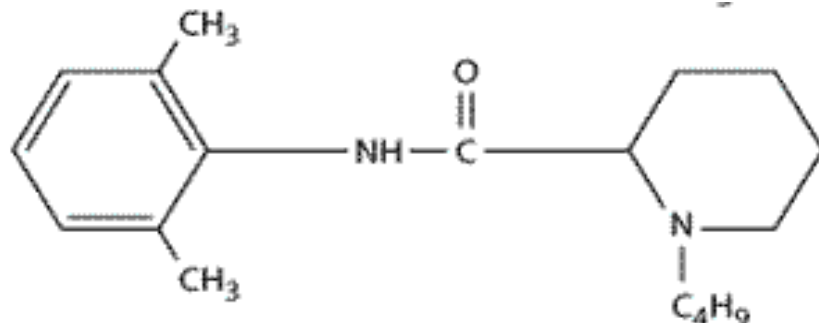
### 2.2.2. Lipid emülsiyonların diğer toksisitelerde kullanımı

Lipid kurtarma diğer lipofilik ve ampifilik ilaçlarla oluşan toksisitede de kullanılmaktadır. Bu tedavi kokain, antipsikotik ilaçlar, barbituratlar, trisiklik antidepresanlar,  $Ca^{++}$  kanal antagonistleri, organik çözücüler, petrokimyasallar, antihipertansifler veya diğer organik bileşiklerin toksisite tedavisini içermektedir (2,3,4,11).

## 2.3. Araştırmada Kullanılan Lokal Anestezik Ajan

### 2.3.1. Bupivakain

Bupivakain (Bupivakain Hidroklorür, Marcaine®, %0.5, Astra Zeneca®, İstanbul, Türkiye) amino-amid tipinde bir lokal anesteziktir. Açık kimyasal adı 1-butyl-N-(2-6 dimetilfenil) piperidin-2-karboksamid olup N-Alkil Pipekoloksidinin Butil derivativesidir. Yapısındaki asimetrik karbon atomu enantiyomerlerinin olmasına olanak sağlar. Bupivakain S(-) ve R(+) enantiyomerleri eşit miktarda içeren rasemik karışımda bir lokal anesteziktir (Şekil 2) (14,20).



Şekil 2. Bupivakainin kimyasal yapısı.

#### 2.3.1.1. Farmakokinetik özellikleri

Plazma klirensi 0.58 L/dk, eliminasyon yarılanma süresi 2.7 saat ve hepatik atılım oranı 0.40'tır. Asıl olarak  $\alpha_1$ -asit glikoprotein olmak üzere plazma proteinlerine %95 oranında bağlanır. Plasentayı kolaylıkla geçer (15).

Molekül ağırlığı 288, pH'sı 4.5–6.5, pKa değeri 8.1, yağda çözünürlüğü oldukça yüksek ve sistemik absorpsiyonu yavaş olan uzun etkili potent bir lokal anesteziiktir. Partisyon katsayısı 27.52'dir. Solüsyon piyasada HCl tuzu olarak bulunur (60). Yağda çözünürlüğü lidokain ve mepivakainden iki kat fazladır ve daha güçlü etkiye sahiptir. Tek doz epidural veya interkostal enjeksiyon sonrasında 1-2 saat içinde plazma konsantrasyonu tepe plazma seviyesine (1-2  $\mu\text{g/mL}$ ) ulaşmaktadır. İnfiltrasyon sonrası 5 dk içinde kanda tespit edilebilir. Plazma seviyesi total doz ile doğrudan ilişkilidir (60-62).

#### 2.3.1.2. Metabolizma

Bütün amino-amid yapılı lokal anesteziikler gibi primer olarak karaciğerde metabolize edilir. Büyük oranda N- dealkalizasyona uğrar, çok küçük bir kısmı ise değişmeden idrarla atılır. Epidural uygulama sonrası verilen dozun yaklaşık %0,2'si bupivakain, %1'i pipekoloksidin, %0,1'i 4-hidroksibupivakain olarak idrar ile atılır. Pipekoloksidin, bupivakainin major metabolitidir (15).

#### 2.3.1.3. Etki mekanizması

Uyarılabilir hücre membranlarında  $\text{Na}^+$  kanallarının açılmasını engeller ve doz bağımlı olarak hücre içine  $\text{Na}^+$  akımını azaltır. Kalpte  $\text{Na}^+$  kanallarını doz

bağımlı bloke ederek aksiyon potansiyelini uzatır ve miyokardın kontraksiyonunu deprese eder. Bupivakainin bu etkisi diğer lokal anesteziyelere göre daha uzun ve belirgindir (18,61).

#### 2.3.1.4. Sistemik toksisite

Sistemik toksik etkisi, KVS ve SSS üzerine olmaktadır (62). Bupivakainin oluşturduğu sistemik toksisitede, düşük konsantrasyonda “*slow in slow out (yavaş başlangıç yavaş bitiş)*” ve yüksek konsantrasyonda “*fast in slow out (hızlı başlangıç yavaş bitiş)*” kinetiği nedeniyle, kardiyopulmoner resüsitasyona yanıt uzamış veya zordur (25).

### 2.4. Araştırmada Kullanılan İntravenöz Anestezikler (%1 Propofol ve %1 Propofol Lipuro)

İntravenöz anestezikler kimyasal yapıları, solüsyonun şekli (su, emülsiyon veya organik çözücü), etki hızları ve etki şekillerine göre sınıflandırılmaktadırlar. Propofol iv anestezik sınıflamasında belirli bir kategoriye girmediği için diğerleri grubunda yer almaktadır. Etki şekilleri ve kimyasal yapılarına göre (63);

1. Barbitüratlar (tiyo ve metil türevleri),
2. Opioid analjezikler (morfin, dolantin, fentanil, alfentanil, sufentanil, remifentanil),
3. Nöroleptik, sedatif ve hipnotikler (butirofenon ve benzodiazepinler),
4. Steroidler (Altezin, Minaksolon),
5. Aromatik bileşikler (Öjenol ve Fensiklidinler)

6. Diğerleri (Etomidat, **Propofol**, Alkol, Heminevrin).

İntravenöz anestezide, aralıklı bolus uygulamalar yerine belli bir hızla sürekli iv infüzyon uygulandığında ilaçların titrasyonu daha güvenilir olarak sağlanır. Bu amaçla en sık kullanılan ajanlar; opioidler, benzodiazepinler ve propofoldür (63).

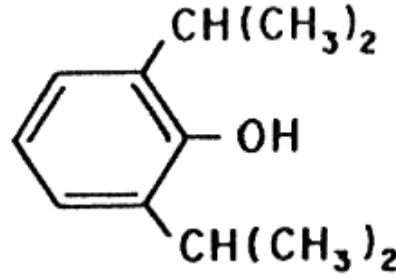
Aşağıda bu araştırmada kullanılan iv anesteziklerden Propofol® ve Propofol- Lipuro® ile ilgili bilgiler yer almaktadır.

#### 2.4.1. Propofol

Propofol günümüzde oldukça sık kullanılan iv anesteziktir. 1970’li yılların başlarında, hipnotik özellikli fenol deriveleri üzerinde yapılan çalışmalarda, 2-6-diizopropofol geliştirilmiştir. 1977 yılında Kay ve Rolly tarafından yapılan ilk çalışmalarda anestezi indüksiyon ajanı olarak tanımlanmıştır. Propofol suda erimez, bu nedenle ilk preparatları Cremopfor EL solusyonu ile hazırlanmıştır. Ancak bu solüsyonla alerjik reaksiyonlar ve enjeksiyon ağrısı oluşması nedeniyle ilaç emülsiyon şeklinde yeniden formüle edilmiştir (63). Propofol, anestezi indüksiyonu ve idamesinin yanı sıra ameliyathane ve ameliyathane dışı anestezi uygulamalarında sedasyon amacıyla da kullanılmaktadır (64).

##### 2.4.1.1. Fizikokimyasal özellikleri

Propofol (2,6-diisopropilfenol) iki isopropil grubunun eklendiği bir fenol halkasından oluşur (Şekil 3) (64). Alkilfenolün yan zincir uzunluğunun değiştirilmesi derlenme, potens ve indüksiyon özelliklerini etkiler (65).



Şekil 3. Propofolün kimyasal yapısı.

Emülsiyon şeklinde günümüzde kullanılan formülasyonlarında %1 propofol (10 mg/mL) emülsiyonu, %10 soya fasülyesi yağı, %2.25 gliserol, %1.2 saflaştırılmış yumurta fosfolipiti içerir (64). Propofol %1'lik solüsyon olarak hazırlanmıştır ve %10 soya yağı (*uzun zincirli trigliserit*) içerir (5). Emülsiyon içinde mikrobiyal üreme görüldüğü için, bakteriyel üremeyi geciktirmek amacıyla emülsiyona disodyum edetat (%0.005) veya %0.025 sodyum metabisülfite eklenmiştir (63). Hafifçe visküz yapıda, süt beyazı görünümündeki bu ajanın pH'ı 7'dir. Ayrıca %2 propofol formülasyonu mevcuttur (64).

#### 2.4.1.2. Etki mekanizması ve süresi

Propofol hipnotik bir ajandır. Tam olarak açıklanamamış olmakla birlikte etki mekanizmasının  $Cl^-$  kanallarının aktivasyonu ile  $\gamma$ -aminobütirik asit (GABA) etkilerinin artması şeklinde olduğu düşünülmektedir (64).

Hipokampusdaki  $GABA_A$  reseptörlerine etkinin dışında, propofol hipokampal ve prefrontal korteksten asetilkolin serbestleşmesini de inhibe eder. Bu durumun propofolün sedatif etkisinde rol aldığı düşünülmektedir. Propofolün sedatif etkisinde ayrıca  $\alpha_2$ -adrenoreseptör sistemin ve glutamat reseptörünün

NMDA alt tipinin inhibisyonunun etkisi vardır. Uygulamadan sonra hastanın kendini iyi hissetmesi beyinde dopamin konsantrasyonunun artmasına, antiemetik özelliği ise area postremadaki serotonini azaltmasına bağlıdır (64).

Genel anestezi uygulamasında sadece iv uygulama için uygundur. Hipnotik etkisi genellikle enjeksiyon başlangıcını izleyen 40 saniye (kol-beyin dolaşım süresi) içerisinde ortaya çıkar. Çabuk etki eden diğer iv anestezikler gibi kan-beyin eşitliğinin yarılanma süresi, 1–3 dakikadır ve bu sayede hızla anestezi indüksiyonu sağlanır (64).

#### 2.4.1.3. Farmakokinetik

Propofolün farmakokinetiği yaş, cinsiyet, vücut ağırlığı, önceden var olan hastalıklar, birlikte kullanılan ilaçlar gibi çeşitli faktörlerden etkilenir. Kadınlar daha yüksek dağılım hacmine ve yüksek klirens hızına sahiptir, ancak eliminasyon yarı ömrü kadın ve erkeklerde benzerdir. Yaşlılarda klirens hızı azalmıştır, fakat daha küçük bir dağılım hacmi vardır. Çocuklarda dağılım hacmi %50 ve klirens hızı %25 daha fazla olup, 3 yaşından büyük çocuklarda dağılım hacmi ve klirens değerleri vücut ağırlığına bağlıdır. 3 yaşın altındaki çocuklarda doz gereksinimi daha fazladır (64).

Hepatik hastalıklar daha uzun bir kararlı durum ve dağılım hacmine sebep olur ve eliminasyon yarı ömrü hafifçe artar. Propofolün kinetiği renal hastalıklardan etkilenmez (64).

Başka ilaç olmadan yalnızca propofol kullanımında verbal uyarıya yanıtızlık oluşturan kararlı durum plazma konsantrasyonu ( $C_{p50}$  2.3- 3.5  $\mu\text{g/mL}$ ), cilt insizyonuna yanıtızlık dozu ise 16  $\mu\text{g/mL}$ 'dir (64).

#### 2.4.1.4. Metabolizma

Propofol karaciğerde glukuronid ve sülfatla konjuge edilerek hızla metabolize edilir. Suda eriyen bu metabolitler böbreklerden atılır. %1'den azı idrarla ve %2'si feçesle değişmeden atılır (64). Uzun süreli infüzyon sonrası idrar, kan ve saç rengine hatta karaciğerde geçici renk değişikliği yaptığı görülmüştür. Değişiklik lipidden ya da metabolitlerinden kaynaklanmaktadır (66). Akciğerlerde ekstrahepatik metabolizmada önemli rol oynayabilir. Akciğerler bolus dozdan sonraki alınıın ve ilk geçiş eliminasyonunun yaklaşık % 30'undan sorumludurlar. Konsantrasyon bağımlı olarak sitokrom P-450 enzim sistemleri ile metabolize olur (64).

#### 2.4.1.5. Sistemler üzerine etkileri

##### a. Santral sinir sistemine etkileri

Santral sinir sistemini doza bağımlı olarak baskılar. Düşük dozlarda sedasyon ve amnezi oluştururken, doz yükseldikçe hipnoz gelişir (64). Barbitüratların aksine propofol anti-analjezik değildir, subhipnotik dozlarda santral ağrının tanı ve tedavisinde yardımcıdır. Nöropatik ağrıda etkili değildir. 2.5 mg/kg dozda infüzyonunun elektroensefalografi (EEG) üzerine etkileri incelendiğinde başlangıçta alfa ritminde, daha sonra delta ve teta dalgalarında artış gözlenmiştir.

EEG güç analizlerinde indüksiyondan sonra amplitüde bir artış gözlenirken kan seviyesi 3-8 µg/mL'ye ulaştığında değişiklik olmazken 8 µg/mL'nin üzerindeki konsantrasyonlarda burst supresyonu ile birlikte amplitüd belirgin olarak azalır (64). Predominant antikonvülzan özelliktedir ve status epileptikusta başarı ile kullanılmıştır (65).

#### b. Kardiyovasküler sisteme etkileri

Kardiyovasküler sistemi deprese eder, kardiyak output ve sistemik vasküler direnç azalır ve kan basıncı düşer. Santral yolla sempatik aktiviteyi azaltıcı ve vagal aktiviteyi arttırıcı etkisi sonucu ortaya çıkan nabız sayısındaki hafif azalma da bu etkilere katkılı olabilir. Bir dakika içinde sistolik ve diyastolik basınçlardaki düşmeler belirginleşir ve en az 5 dk sürer (63). En belirgin etkisi, anestezi indüksiyonu sırasında arteriyel kan basıncındaki azalmadır (64,67). Bu etkiler özellikle yaşlı hastalar ve tekrarlanan dozlarda belirgindir. Uygulama öncesi atropin ve glikopirolat ile vagotonik etki önlenabilir (63).

#### c. Solunum sistemine etkileri

İndüksiyon dozunda verilişinden sonra geçici apne meydana gelir. Apne sıklığı ve süresi doza, veriliş hızına ve eşzamanlı kullanılan ilaçlara bağlı görünmektedir. Apne öncesinde belirgin tidal volüm azalması ve takipne görülmesi olağandır (64,67). Çene ve farenks kaslarını gevşetir. Laringeal refleksler deprese olur, laringospazm, öksürük, hıçkırık görülmez ayrıca 'airway' iyi tolere edilir. Entübasyona hemodinamik yanıtı deprese eder (63).

#### d. Diğer etkiler

Propofol nöromusküler blokajı arttırmaz, depolarizan ve nondepolarizan nöromusküler blokerlerin etkisini potansiyalize etmez. Malign hipertermiyi tetiklemez; malign hipertermi eğilimi olan hastalarda seçilecek indüksiyon ajanı olarak kabul edilir. Hepatik, hematolojik ve fibrinolitik fonksiyonları değiştirmez. Düşük dozlarda belirgin antiemetik etkiye sahiptir. Nöroaksiyal opiyoid uygulamalarında ortaya çıkan kaşıntıyı azaltır. Propofol, subjektif olarak kendini iyi hissetme ve öforiye yol açabilir. Göziçi basıncını düşürür (63,64).

Propofol infüzyon sendromu nadirdir fakat letal seyirlidir. Bu etkinin  $\geq 5$  mg/kg/sa ve 48 saatten fazla süren infüzyonlarda, serbest yağ asitlerinin mitokondriye girişinin bozulması ve mitokondriyal solunum zincirinin defekti sonucu serbest yağ asidi metabolizmasının bozukluğu nedeni ile olduğu düşünülmektedir. Agresif erken beslenme ve infüzyon hızının  $< 5$  mg/kg/sa altında tutulması önerilmektedir (64,68).

#### 2.4.1.6. Endikasyonları

Propofol anestezi indüksiyon ve idamesinde anestezi ajanı olarak kullanılabilir. Gününbirlik hastaların tanısal veya küçük cerrahi işlemlerinde de tercih edilen ajandır. Cerrahi girişimler sırasında ve yoğun bakım ünitelerinde gerektiğinde sedasyon sağlanmasında kullanılmaktadır (64).

#### 2.4.1.7. Kullanım şekli ve dozu

Premedike edilmemiş erişkin hastalarda indüksiyon dozu %1'lik solüsyondan 2-2.5 mg/kg'dır. 25-50 mg'lık tekrar dozları önerilir. İleri yaştaki hastalarda doz azaltılması önerilmektedir. Çocuklarda daha yüksek dozlarda (2.5-3.5 mg/kg) kullanmak gerekir (65). Genel anestezi idamesinde 50-150 µg/kg/dk azot protoksit ve opioidlerle kombine edilerek verilir. Sedasyon için önerilen doz 25-75 µg/kg/dk'dır. Antiemetik olarak 10-20 mg bolus, 5-10 dakikada bir tekrarlanabilir veya 10 µg/kg/dk infüzyon verilebilir (64).

Total İntravenöz Anestezi (TIVA) için, ilk 20-30 dakika 12 mg/kg/sa sonrasında 9 mg/kg/sa 20-30 dakika ve daha sonra 6 mg/kg/sa hızında infüzyonlar önerilmektedir. Sürekli infüzyon şeklinde verildiğinde yarı ömür zaman bağımlı olarak uzayacağından uyanma gecikir (63).

#### 2.4.1.8. Yan etkileri ve kontrendikasyonları

En önemli sakıncası enjeksiyon yerinde ağrı olmasıdır. Geniş bir venin kullanılması, enjeksiyon yerine EMLA krem sürülmesi, enjeksiyondan birkaç dakika önce fentanil (1-2 µg/kg) veya alfentanil (10 µg/kg) uygulanması ve enjeksiyondan hemen önce lidokain (0,5-1 mg/kg) verilmesi ile ağrı azaltılabilir. Diğer sık görülen yan etkileri miyoklonus, apne, arteriyel kan basıncında azalma ve trombofilebittir. Yoğun bakımda uzun süreli kullanımında hiperlipidemi oluşturma riskine dikkat edilmelidir. Propofol formülasyonları bakterilerin üremesini destekler. Hazırlanma ve kullanma sırasında tam steril şartlar sağlanmalı, lastik kapaklar ve ampüller açılmadan önce boyun kısımları alkol ile silinmelidir.

Ampuller açıldıktan sonra 6 saat içinde kullanılmalıdır. Uygun şartlarda kullanılmadığında sepsis ve ölüm bildirilmiştir (64,65).

#### 2.4.2. Propofol- Lipuro

Propofol- Lipuro® %1 lipid emülsiyonu (10 mg/mL) (B.Braun, Melshungen AG, Germany), %50 oranında orta zincirli trigliserit ve %50 oranında uzun zincirli trigliserit içeren %10'luk lipid solüsyondur (6).

Her iki propofol formülasyonunun içerdiği lipid çözücüler Intralipid® solüsyonlarıyla benzerlik göstermektedir. Propofolün içeriği Intralipid® (Fresenius Kabi, Paris, France) ile, Propofol Lipuronun içeriği Medialipid® (B-Braun, Boulogne, France) ile benzerlik göstermektedir. Uzun zincirli trigliserit emülsiyonu olan Intralipid®'in bupivakaini bağlama kapasitesi, 50/50 orta-uzun zincirli Medialipid® emülsiyonundan yaklaşık 2.5 kat daha fazladır (5-7).

Farmakokinetik ve farmakodinamik olarak propofolden farkı yokken, propofole göre daha az enjeksiyon ağrısı oluşturur (6).

#### 2.5. Deneyde Kullanılan Sıçanların Özellikleri

Sprague-Dawley sıçanlar, medikal araştırmalarda yaygın olarak kullanılan sıçan türleridir (10,51,69,70). Bu sıçanların asıl avantajı sakin olmaları ve elle kolay tutulmalarıdır. Sıçanların temel biyolojik parametreleri Tablo 8'de sunulmuştur (71).

**Tablo 8. Sıçanların temel biyolojik parametreleri.**

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

Erişkin erkekler 450-520 g, dişiler ise 250-300 g ağırlığındadırlar. Yaşam süreleri 2.5-3.5 yıldır. 1980 yılından itibaren deneysel çalışmalarda kullanılmaya başlanmışlardır (71). Çalışmamızda da ağırlıkları 306-504 g arasında değişen Spraque-Dawley sıçanlar kullanılmıştır.

## **2.6. Sıvı Kromatograf – Kütle Spektrometresi (LC/MSD)**

Bu yöntem Diod-Array UV-Görünür saha dedektörün ideal bir tamamlayıcısıdır. Bileşiklerin hızlı ve hassas teşhisleri için gereken, molekül ağırlığı, yapı bilgileri, seçicilik ve hassasiyet, kromatografik piklerin saflık kontrolleri ve kompleks matrislerdeki eser miktardaki safsızlıkların miktar tayinlerinde kullanılır.

Çok değişik bileşik sınıflarının analizleri, pozitif ve negatif iyonizasyon, Atmosferik Basınç İyonizasyon Elektrosprey (API-ES), Atmosferik Basınç Kimyasal İyonizasyon (APCI) modlarında gerçekleştirilebilir. Kütle spektrum

bilgileri sonuçlardaki güvenilirliği artırır ve analiz süresini azaltır. Kaynak yardımıyla oluşan fragmentasyon güçlü yapı bilgileri sağlar.

Analizde Agilent 1100 serisi LC/MSD (Santa Clara, California) cihazı kullanıldı. Cihazın kullandığı analitik kolon ZORBAX Eclipse XDB-C8 (4,6 X 150 mm 5-Micron) modelidir. Hareketli faz A: %60 su-Asetonitril: Formik asit (95:5:0.2)(v:v:v) B: %40 su-Asetonitril: Formik asit (5:95:0.2)(v:v:v) içerir. Akış hızı 0.5 mL/dk ve enjeksiyon hacmi 20 µL'dir. Fragmentor voltajı: 55 eV'dir. Seçilmiş iyonlar (m/z) lidokain (235.236) ve bupivakaindir (289.290). Alıkonma zamanı (dk) lidokain için 3.26 ve bupivakain için 4.19 dakikadır.

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Gazi Üniversitesi Rektörlüğü Deney Hayvanları Etik Kurulu tarafından B.30.2.GÜN.0.05.06.00/133-17546 sayı ve G.Ü.ET- 09.083 kod numarası ile onaylanmıştır. Gazi Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri tarafından 01/2010-71 kod numarası ile kabul edilmiş ve desteklenmiştir.

#### 3.1. Denekler

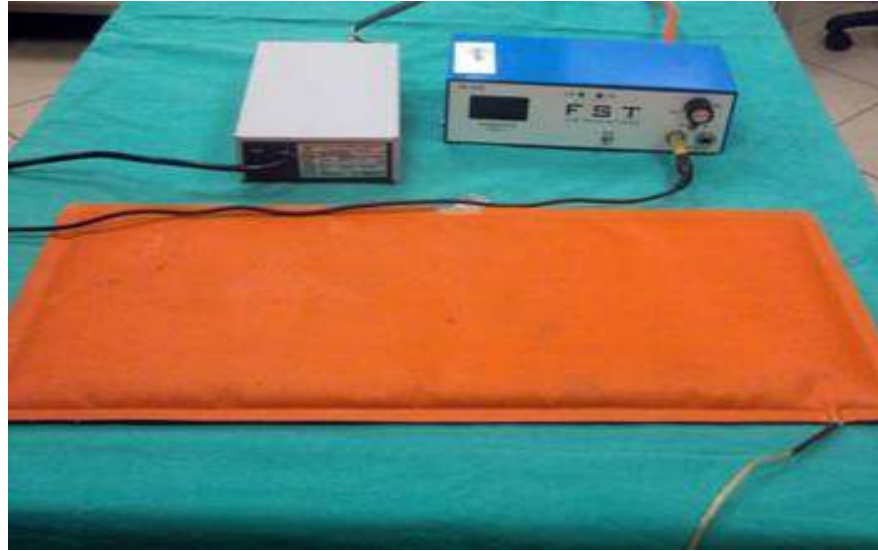
Araştırmamız Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Araştırma Laboratuvarı'nda Ağustos-2010'da gerçekleştirildi. Çalışmada, ağırlıkları 350-400 g arasında değişen 18 adet Spraque Dawley cinsi erişkin erkek sıçan kullanıldı. Deney hayvanları araştırma başlangıcına kadar yedi gün süreyle 12 saat aydınlık-12 saat karanlık ortamda  $20\pm 2^{\circ}\text{C}$ 'ta barındırılarak ortama adaptasyonları sağlandı (Resim 1). Standart pellet sıçan yemi gıdası alan hayvanlara su ve yem kısıtlaması uygulanmadı. Deneyden 12 saat önce aç bırakılan sıçanların sadece su içmelerine izin verildi.



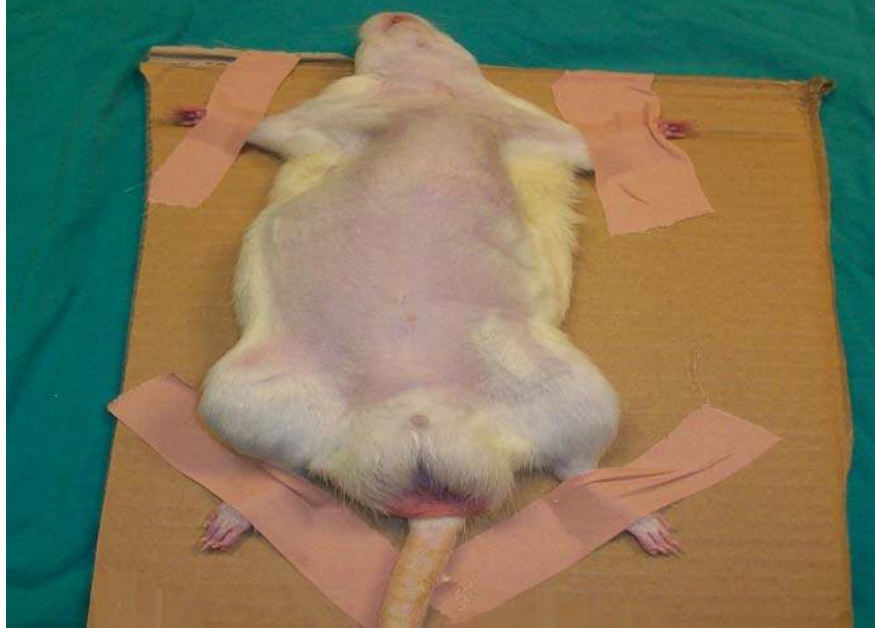
Resim 1. Sıçanların barındırıldığı ortam.

### 3.2. Deney düzeneği

Sıçanlar, intralipid (Propofol, Grup P), medialipid (Propofol Lipuro, Grup L) ve kontrol (Grup K) olmak üzere rastgele, her grupta altı sıçan olacak şekilde, üç gruba ayrıldı. İntramusküler 50 mg/kg ketamin (Ketamin hidroklorür, Ketalar<sup>®</sup>, 1mL = 50mg, Pfizer<sup>®</sup>, İstanbul, Türkiye) enjeksiyonu ile anestezileri sağlandı. Sıçanların baş ve gövde bölümlerindeki tüyler uygulamaları kolaylaştırmak amacıyla traşlandı. Sıçanlar, vücut sıcaklıkları rektal termometre ile ölçülerek, normotermik (37°C) kalmalarını sağlamak amacıyla ısıtıcı battaniye üzerine yerleştirildiler (Resim 2). Çalışma süresince supin pozisyonda ekstremiteleri sabitlenmiş olarak tutuldular (Resim 3).

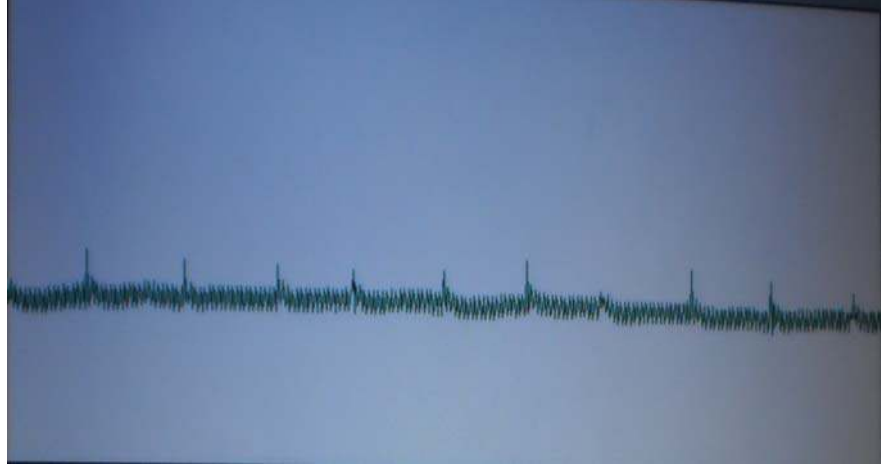


Resim 2. Isıtıcı battaniye.

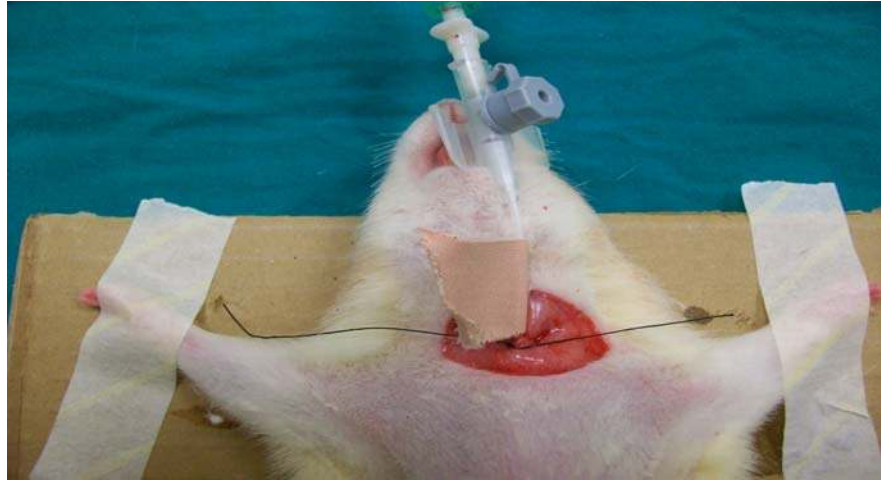


**Resim 3. Sıçanların supin pozisyonda tutuluşu.**

Kalp atım hızı ve ritminin takibi D<sub>2</sub> derivasyonunda yapılan sıçanlar, EKG iğneleri sağ ön ayak, sol ön ayak ve sağ arka ayağa yerleştirilerek monitörize (Bilgisayarlı veri kayıt sistemi, BSL, Pro 36, Commat Ltd, Türkiye) (Amplifier modülü, Biopac Systems, Model MP30, Commat Ltd, Türkiye) edildi ve kalp atım hızı kontrol değerleri (KAH<sub>k</sub>) kaydedildi (Resim 4). Yeterli anestezi derinliği sağlandıktan sonra sıçanların kontrollü solunumları için; cerrahi trakeostomi açıldı ve trakealarına 16 G intraket (I.V. FLON<sup>®</sup>, Lakhani Medicare Pvt.Ltd. Faridabad, Hayrana, India) yerleştirildi (Resim 5).



**Resim 4. Kalp atım hızı monitörizasyonu.**



**Resim 5. Sıçanlara trakeostomi açılması.**

Çalışma ilaçlarının uygulanması ve hidrasyon amacı ile, kuyruk veni iki taraflı, 24 G intraket (Bıçakçılar®-B-CAT2, İstanbul, Türkiye) ile kanüle edildi (Resim 6).



**Resim 6. Kuyruk veni kanülasyonu.**

Trakeostomi sonrası kas gevşetici uygulanması amacı ile 0,1 mg/kg/dk vekuronyum (Blok-L<sup>®</sup>, Vekuronyum bromür, 4 mg, Mustafa Nevzat İlaç Sanayi A.Ş. İstanbul, Türkiye) infüzyonuna başlanarak, solunumları otomatik ventilatörle (Harvard Apparatus Rodent Model Ventilator, Inspira asv, Hollstone) (Resim 7) % 100 O<sub>2</sub> 4 L/dk, 12 mL/kg tidal volüm, solunum sayısı 40–55 soluk/dk ve PaCO<sub>2</sub> 35–45 mmHg olacak şekilde sürdürüldü.

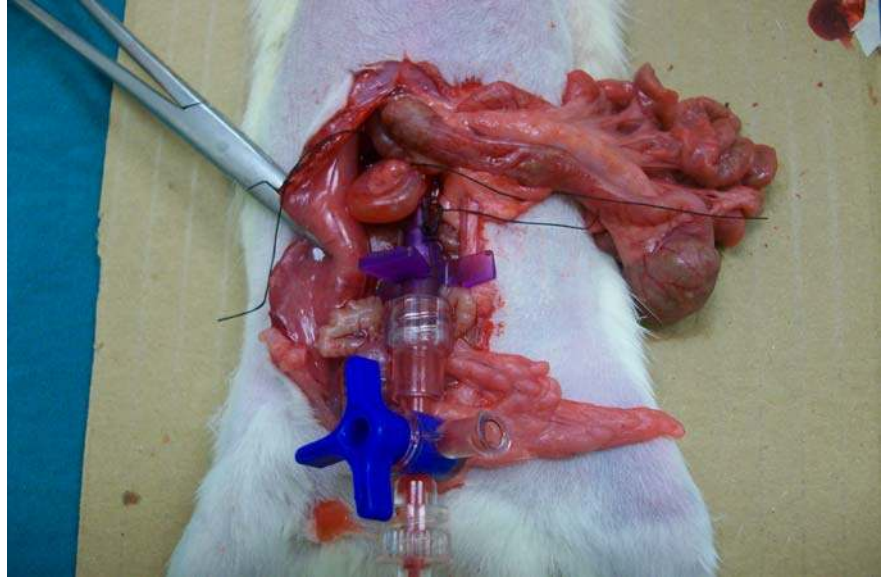


**Resim 7. Harvard model ventilatör.**

Sağ abdominal aorta invazif sistemik arter basıncı monitörizasyonu ve kan gazı kontrolü amacı ile cerrahi olarak 26 G intraket (I.V. FLON<sup>®</sup>, Lakhani Medicare Pvt.Ltd. Faridabad, Hayrana, India) ile kanüle edildi (Resim 8-9).

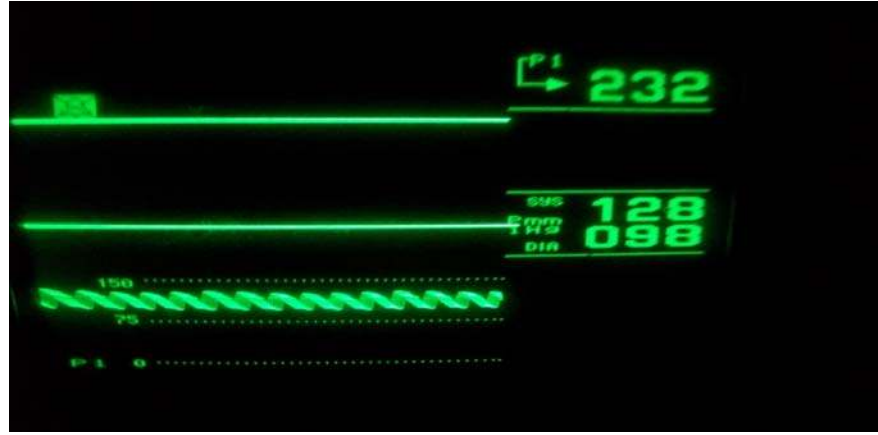


**Resim 8. Abdominal aorta diseksiyonu.**



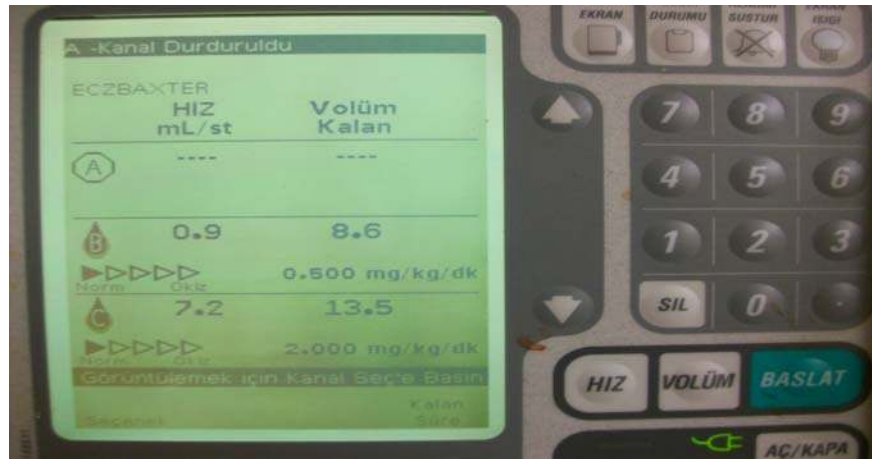
**Resim 9. Abdominal aorta kanülasyonu.**

İnvazif arter basıncı monitörizasyonu (PHYSIOGARD SM 786, BRUKER®, Lower Saxony, Germany), arteriyel kanüle bağlanan bir transdüser (ZYRON®, Disposable Blood Pressure Transducer Set, Accu Trans TM, Point Medikal Sanayi Tic. Ltd.Şti. Ankara, Türkiye) ile sağlandı (Resim 10).



**Resim 10. Kan basıncı monitörizasyonu,**

Çalışma ilaçları ve sıvılar bir infüzyon pompası (Eczacıbaşı Baxter Healthcare- Colleague 3- Volumetrik infüzyon pompası- Medication Delivery Division- Deerfield, K 60015 ABD) aracılığı ile uygulandı (Resim 11).



**Resim 11. İnfüzyon pompası aracılığı ile ilaçların uygulanışı.**

Tüm girişimsel işlemler bittikten sonra sıçanların ortalama arter basıncı ( $OAB_{bd}$ ) ve kalp atım hızları ( $KAH_{bd}$ ) bazal değerler olarak kaydedildi.

İki taraflı kanüle edilen kuyruk venlerinin birinden bazal sıvı ihtiyacı olarak %0,9 NaCl infüzyonu tüm gruplara aynı volümde (1 mL/kg/dk) verilirken, kontrol grubu dışındaki gruplara ön tedavi ilaçları diğer venden 20 dk boyunca uygulandı.

Grup P (n= 6); %10 Intralipid içeren propofol (Propofol %1<sup>®</sup>, Fresenius Kabi AB, Uppsala, Sweden) 0,5 mg/kg/dk dozda infüze edildi ve 20 dk boyunca herhangi bir ek işlem yapılmadı.

Grup L (n= 6); %10 Medialipid içeren propofol (Propofol %1 Lipuro<sup>®</sup>, B.Braun, Melshungen AG, Germany) 0,5 mg/kg/dk dozda infüze edildi ve 20 dk boyunca herhangi bir ek işlem yapılmadı.

Grup K (n= 6); 20 dk boyunca herhangi bir ek işlem yapılmadı.

Bu 20 dakikalık süre içinde OAB ve KAH verileri her 5 dakikada bir kaydedildi. 20. dakikadaki OAB ve KAH değerleri bupivakain infüzyonu öncesi kontrol değerleri ( $KAH_{b0}$  ve  $OAB_{b0}$ ) olarak kaydedildi.

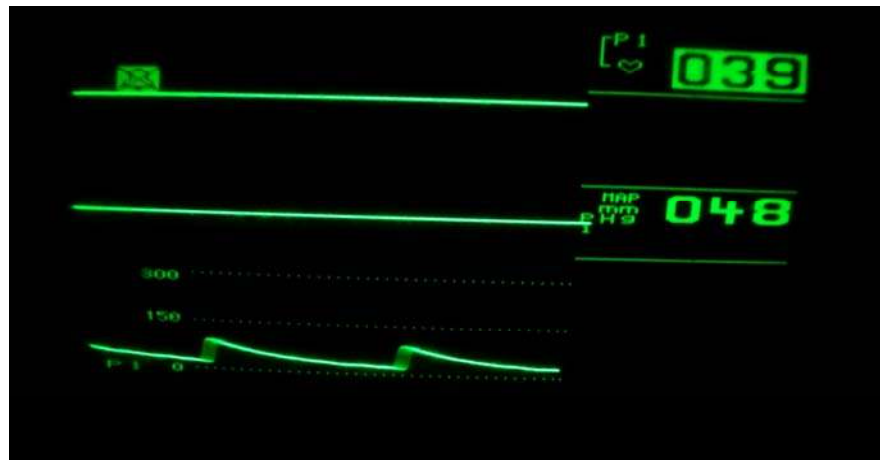
Sıçanlarda bupivakain infüzyonu öncesi bir kez kan gazı (NOVA Biomedical, Stat Profile, Critical Care Xpress, Waltham, USA) çalışıldı. Ön ilaç tedavileri tamamlandıktan sonra tüm gruplara 2 mg/kg/dk hızında bupivakain (Marcaine<sup>®</sup>, %0.5, bupivakain hidroklorür, Astra Zeneca<sup>®</sup>, İstanbul, Türkiye) infüzyonuna başlandı ve kardiyak arrest gelişinceye kadar sürdürüldü.

Sıçanlarda ilk disritmiye kadar geçen süre (arter basıncı trasesinde anormal sistolün eşlik ettiği ve/veya EKG’de gözlenen ilk disritmi) (Resim 12,13 ve 14), bupivakain infüzyonu öncesi kaydedilen değere göre kalp atım hızında %25 ve %50 azalmaya kadar geçen süre, bupivakain infüzyonu öncesi kaydedilen değere

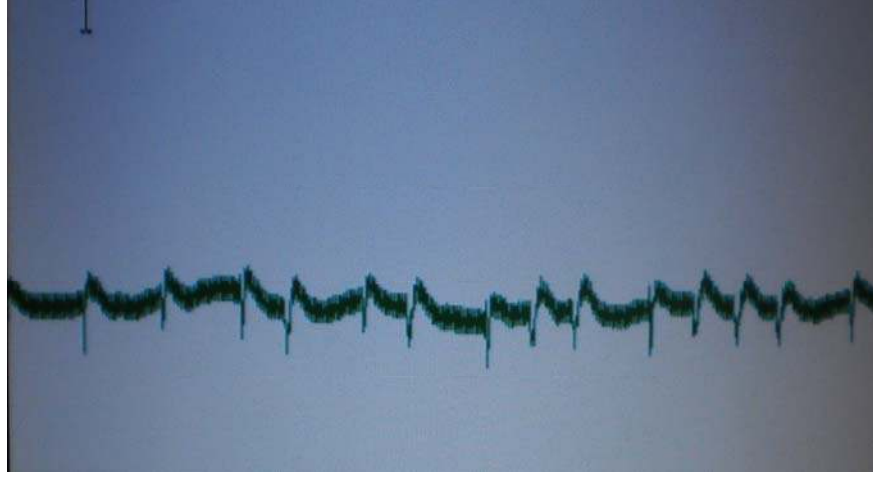
göre ortalama arter basıncında %25 ve %50 azalmaya kadar geçen süre ve arter basıncı trasesinde pozitif basınç olmaması ile tanımlanan asistoliye kadar geçen süre ile eşzamanlı kullanılan bupivakain dozları infüzyon pompasından alınan bilgilerle hesaplandı ve tüm veriler kaydedilerek değerlendirildi.



**Resim 12. Sıçanlarda arter trasesinde gözlenen disritmi.**



**Resim 13. Sıçanlarda arter trasesinde gözlenen disritmi.**



**Resim 14. Elektrokardiyografide gözlenen disritmi.**

Sıçanlarda kardiyak arrest geliştikten sonra plazma bupivakain düzeyini ölçmek için intrakardiyak kan alındı. Alınan kan örneği 3000 devir/dk olacak şekilde 5 dk santrifüj (Centronic- BL, P selecta, Barcelona- Spain) edildi, plazma ayrıldıktan sonra - 80°C’de saklandı. Bupivakain düzeyi ölçümü amacıyla kalp ve beyin doku örnekleri alındı. Alınan kalp ve beyin doku örnekleri (Resim 15,16) sıvı azot içerisinde dondurulduktan sonra - 80°C’de saklandı.



**Resim 15. Sıçan beyni.**



**Resim 16. Sıçan kalbi.**

Tüm örneklerde bupivakain düzeyi Ankara Tubitak Araştırma Laboratuvarı'nda LC/MSD yöntemi ile çalışıldı.

**Ekstraksiyon prosedürü:**

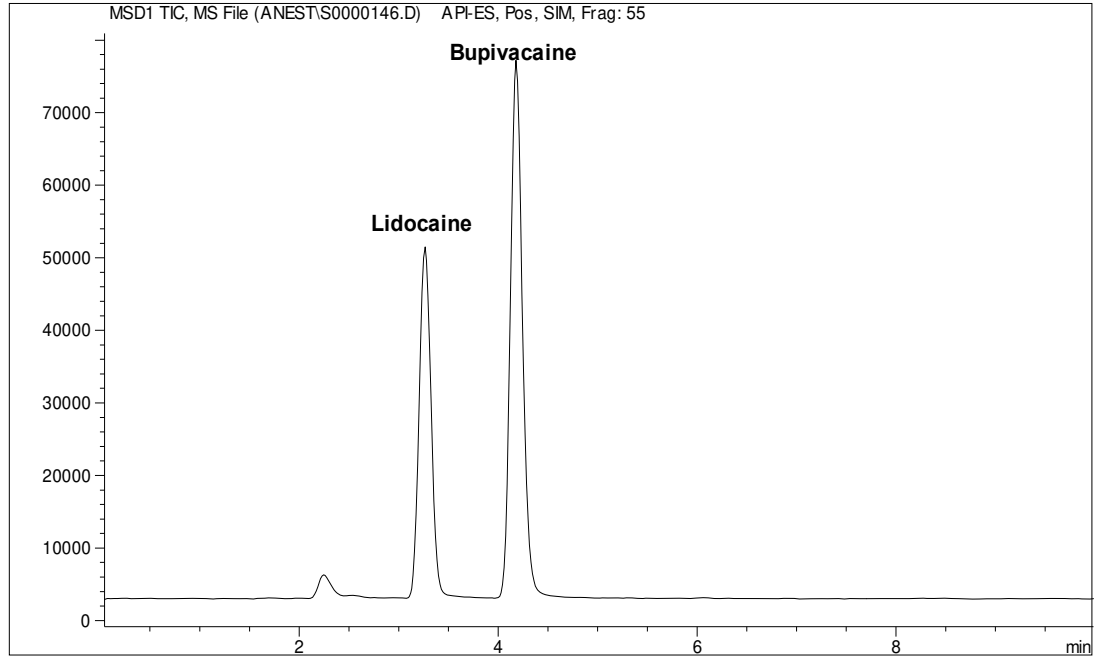
Kalp ve beyin numuneleri bütün olarak tartıldıktan sonra 1 gramı hesaplamaya katıldı. Plazma örneklerinde ise 1 mL numune alındı. Üzerlerine 30 mL asetonitril eklenip 1 dk ultraturaksta homojenize edildi. Numuneler 3000 devir/dakikada oda ısısında santrifüj edilerek sıvı kısımdan 0,1 mL alındı ve hareketli faz A ile 1 mL'ye tamamlandıktan sonra cihaza enjekte edildi.

Standart referans olarak lidokain (Lidokain Hidroklorür, Aritmal %2<sup>®</sup>, Osel, İstanbul, Türkiye) kullanıldı. Bupivakaine ait kalibrasyon grafiği ve bupivakain piki elde edildi (Şekil 4-8). Daha sonra araştırmada kullanılan bupivakainin saf hali (Fluka<sup>®</sup>, Bupivakain hidroklorit, >%99, İnterlab, Ankara,

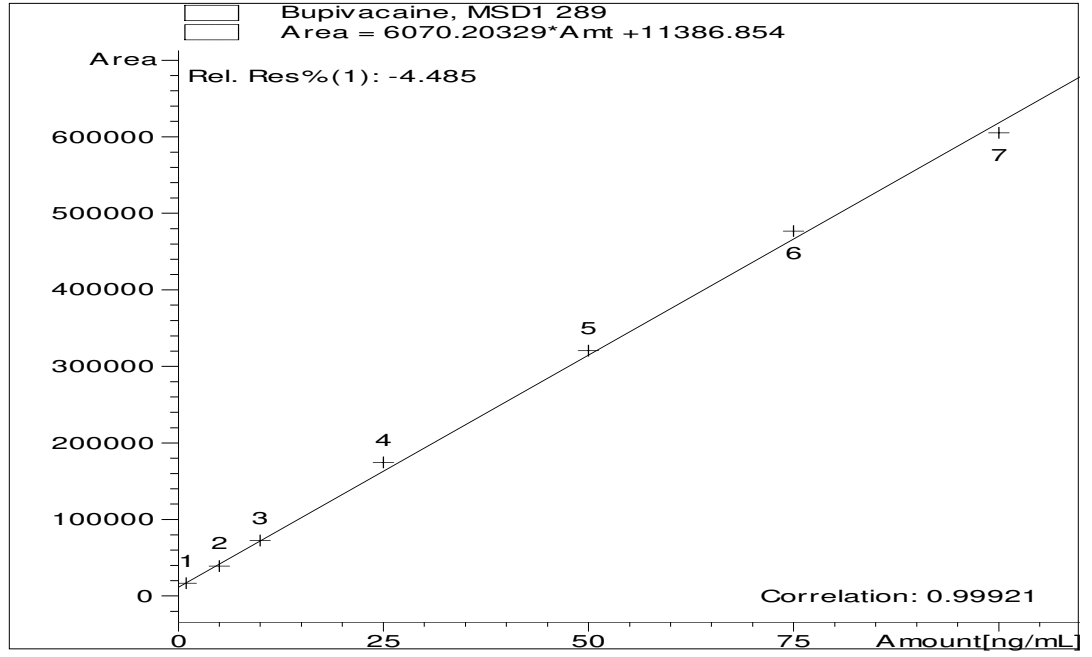
Türkiye) (Resim 17) referans standart olarak kullanıldı ve çalışılan analiz sonuçları ile karşılaştırılarak doğru değerlere ulaşıldı.



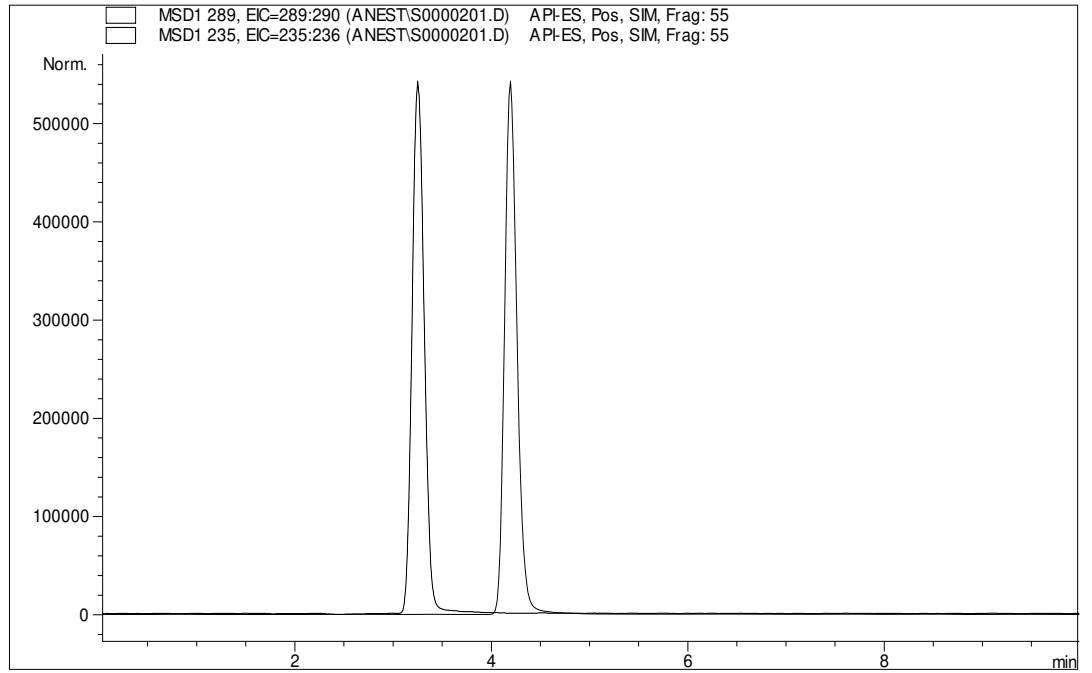
**Resim 17. Bupivakainin saf hali.**



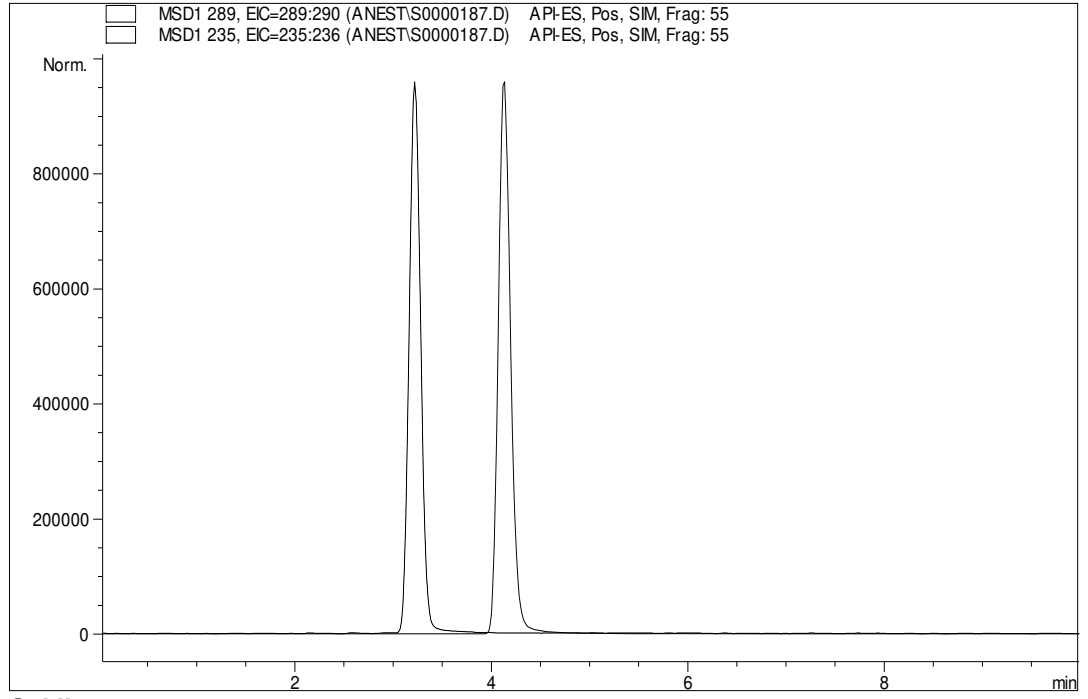
**Şekil 4. Bupivakain pikinin elde edilişi.**  
**Referans standart**  
**100 ppb IS (Lidokain) 100 ppb bupivakain**



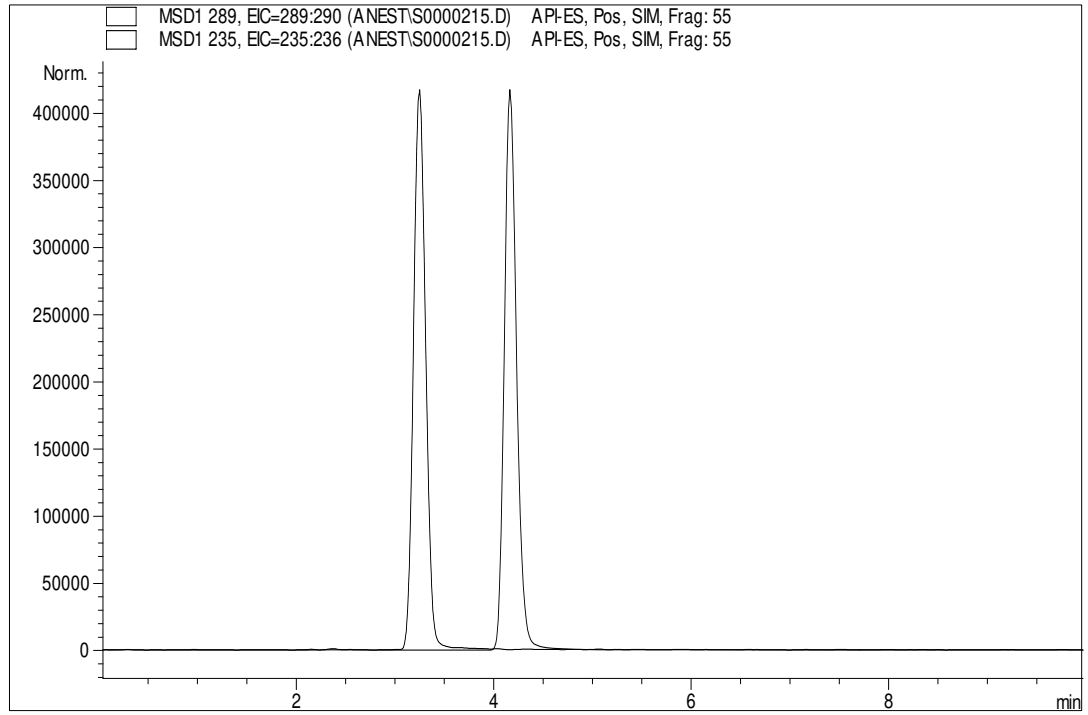
Şekil 5. Bupivakain kalibrasyon grafiği.



Şekil 6. Beyin dokusunda bupivakain piki.



**Şekil 7. Kalp dokusunda bupivakain piki.**



**Şekil 8. Plazmada bupivakain piki.**

**Tablo 9. Çalışma yönteminin özet olarak sunumu.**

| UYGULAMA/MONİTÖRİZASYON/<br>TAKİP             | Grup K<br>(n=6)                                                                                                                                                                   | Grup P<br>(n=6)                                                                                                                                                                   | Grup L<br>(n=6)                                                                                                                                                                   |
|-----------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Anestezi                                      | 50 mg/kg ketamin                                                                                                                                                                  | 50 mg/kg ketamin                                                                                                                                                                  | 50 mg/kg ketamin                                                                                                                                                                  |
| Monitörizasyon                                | EKG                                                                                                                                                                               | EKG                                                                                                                                                                               | EKG                                                                                                                                                                               |
| Takip                                         | KAH <sub>k</sub>                                                                                                                                                                  | KAH <sub>k</sub>                                                                                                                                                                  | KAH <sub>k</sub>                                                                                                                                                                  |
| İnvazif girişimler                            | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Trakeostomi/Ventilasyon</li> <li>• Abd. aorta kanülasyonu</li> <li>• Bilateral kuyruk veni kanülasyonu</li> </ul>                        | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Trakeostomi/Ventilasyon</li> <li>• Abd. aorta kanülasyonu</li> <li>• Bilateral kuyruk veni kanülasyonu</li> </ul>                        | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Trakeostomi/Ventilasyon</li> <li>• Abd. aorta kanülasyonu</li> <li>• Bilateral kuyruk veni kanülasyonu</li> </ul>                        |
| Monitörizasyon I                              | EKG – İnvazif OAB                                                                                                                                                                 | EKG – İnvazif OAB                                                                                                                                                                 | EKG – İnvazif OAB                                                                                                                                                                 |
| Takip                                         | KAH <sub>bd</sub> - OAB <sub>bd</sub>                                                                                                                                             | KAH <sub>bd</sub> - OAB <sub>bd</sub>                                                                                                                                             | KAH <sub>bd</sub> - OAB <sub>bd</sub>                                                                                                                                             |
| Kuyruk veni (1)                               | %0,9 NaCl (1 mL/kg/dk)                                                                                                                                                            | %0,9 NaCl (1 mL/kg/dk)                                                                                                                                                            | %0,9 NaCl (1 mL/kg/dk)                                                                                                                                                            |
| Kuyruk veni (2)                               | -                                                                                                                                                                                 | %10 Intralipid Propofol<br>(0,5 mg/kg/dk)                                                                                                                                         | %10 Medialipid Propofol<br>(0,5 mg/kg/dk)                                                                                                                                         |
| Total süre (dk)                               | 20                                                                                                                                                                                | 20                                                                                                                                                                                | 20                                                                                                                                                                                |
| Monitörizasyon II                             | EKG – İnvazif OAB                                                                                                                                                                 | EKG – İnvazif OAB                                                                                                                                                                 | EKG – İnvazif OAB                                                                                                                                                                 |
| Takip<br>5'er dk ara ile<br>20. dk KAH ve OAB | KAH – OAB<br>KAH <sub>b0</sub> ve OAB <sub>b0</sub>                                                                                                                               | KAH – OAB<br>KAH <sub>b0</sub> ve OAB <sub>b0</sub>                                                                                                                               | KAH – OAB<br>KAH <sub>b0</sub> ve OAB <sub>b0</sub>                                                                                                                               |
| Kan gazı ölçümü                               | +                                                                                                                                                                                 | +                                                                                                                                                                                 | +                                                                                                                                                                                 |
| Bupivakain infüzyonu                          | 2 mg/kg/dk                                                                                                                                                                        | 2 mg/kg/dk                                                                                                                                                                        | 2 mg/kg/dk                                                                                                                                                                        |
| İnfüzyon süresi                               | Kardiyak arrest olana dek                                                                                                                                                         | Kardiyak arrest olana dek                                                                                                                                                         | Kardiyak arrest olana dek                                                                                                                                                         |
| Monitörizasyon II                             | EKG ve İnvazif OAB                                                                                                                                                                | EKG ve İnvazif OAB                                                                                                                                                                | EKG ve İnvazif OAB                                                                                                                                                                |
| Takip                                         | <ul style="list-style-type: none"> <li>• İlk disritmi süre</li> <li>• %25 ve %50 KAH azalma süre</li> <li>• %25 ve %50 OAB azalma süre</li> <li>• Kardiyak Arrest süre</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• İlk disritmi süre</li> <li>• %25 ve %50 KAH azalma süre</li> <li>• %25 ve %50 OAB azalma süre</li> <li>• Kardiyak Arrest süre</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• İlk disritmi süre</li> <li>• %25 ve %50 KAH azalma süre</li> <li>• %25 ve %50 OAB azalma süre</li> <li>• Kardiyak Arrest süre</li> </ul> |
| İnfüzyonun stoplanması                        | Kardiyak arrest gelişince                                                                                                                                                         | Kardiyak arrest gelişince                                                                                                                                                         | Kardiyak arrest gelişince                                                                                                                                                         |
| Kan alımı (intrakardiyak)                     | Kardiyak arrest sonrası                                                                                                                                                           | Kardiyak arrest sonrası                                                                                                                                                           | Kardiyak arrest sonrası                                                                                                                                                           |
| Bupivakain düzeyi                             | Plazma- kalp ve beyin                                                                                                                                                             | Plazma- kalp ve beyin                                                                                                                                                             | Plazma- kalp ve beyin                                                                                                                                                             |

### 3.3. İstatistiksel Değerlendirme

İstatistiksel değerlendirme için SPSS ver. 16.0 (Statistical Package for the Social Sciences, Chicago, IL) bilgisayar yazılımı kullanıldı. Önce tanımlayıcı istatistikler (frekans) yapıldı ve veriler [ortalama  $\pm$  standart sapma, (Min- Maks), n] olarak gösterildi. Bağımsız gruplar arasındaki ortalamaların karşılaştırılması için Kruskal- Wallis ve Mann- Whitney U testi kullanıldı. Bağımlı gruplar arasındaki ortalamaların karşılaştırılması için Wilcoxon testi kullanıldı. Zaman içerisinde bir grupta denek sayısı bire düştüğü zaman diğer gruplarla istatistiksel karşılaştırma yapılmamıştır. Tüm analizlerde  $p < 0.05$  değeri 'istatistiksel olarak anlamlı' kabul edildi.

#### 4. BULGULAR

Gruplarda; vücut ağırlığı (g), KAH kontrol değerleri (KAH<sub>k</sub>) ve bazal değerleri (KAH<sub>bd</sub>) ile OAB bazal değerleri (OAB<sub>bd</sub>) arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p > 0.05$ ), (Tablo 10).

**Tablo 10.** Grupların vücut ağırlığı (g), kalp atım hızı (atım/dk) kontrol ve bazal değerleri ile ortalama arter basıncı (mmHg) bazal değerlerine ait veriler [Ort  $\pm$  SS (Min- Maks), n].

|                                   | <b>Grup K<br/>(n=6)</b>               | <b>Grup P<br/>(n=6)</b>               | <b>Grup L<br/>(n=6)</b>               | <b>P değeri</b> |
|-----------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|-----------------|
| <b>Ağırlık (g)</b>                | 416,66 $\pm$ 55,01<br>(350,00–504,00) | 387,83 $\pm$ 50,00<br>(306,00–444,00) | 415,16 $\pm$ 58,90<br>(338,00–503,00) | 0.671           |
| <b>KAH<sub>k</sub> (atım/dk)</b>  | 315,33 $\pm$ 3,26<br>(310,00–320,00)  | 293,66 $\pm$ 30,78<br>(250,00–320,00) | 301,66 $\pm$ 36,00<br>(240,00–340,00) | 0.566           |
| <b>KAH<sub>bd</sub> (atım/dk)</b> | 295,50 $\pm$ 34,65<br>(233,00–340,00) | 296,50 $\pm$ 28,67<br>(260,00–323,00) | 301,66 $\pm$ 40,91<br>(232,00–350,00) | 0.737           |
| <b>OAB<sub>bd</sub> (mmHg)</b>    | 107,16 $\pm$ 23,27<br>(80,00–144,00)  | 114,66 $\pm$ 11,30<br>(97,00–124,00)  | 124,00 $\pm$ 28,24<br>(94,00–174,00)  | 0.484           |

**KAH<sub>k</sub>:** Kalp atım hızı kontrol değeri, ketamin anestezisi sonrası ilk EKG kayıtları

**KAH<sub>bd</sub>, OAB<sub>bd</sub>:** Kalp atım hızı ve ortalama arter basıncı bazal değerleri

**P değeri:** Çoklu karşılaştırmalarda

Gruplarda; pH, PaCO<sub>2</sub> (mmHg), PaO<sub>2</sub> (mmHg) ve HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> (mEq/L) bazal değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p > 0.05$ ), (Tablo 11).

**Tablo 11. Grupların pH, PaCO<sub>2</sub> (mmHg), PaO<sub>2</sub> (mmHg) ve HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> (mEq/L) değerlerine ait bazal değerler [Ort ± SS (Min-Maks), n].**

|                                    | <b>Grup K<br/>(n=6)</b>       | <b>Grup P<br/>(n=6)</b>       | <b>Grup L<br/>(n=6)</b>      | <b>P değeri</b> |
|------------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|------------------------------|-----------------|
| <b>pH</b>                          | 7,40±0,03<br>(7,35-7,44)      | 7,41±0,03<br>(7,36-7,44)      | 7,39±0,02<br>(7,36-7,42)     | 0.541           |
| <b>PaCO<sub>2</sub></b>            | 40,33±2,73<br>(36,00-44,00)   | 41,50±3,33<br>(37,00-45,00)   | 39,16±3,06<br>(35,00-43,00)  | 0.458           |
| <b>PaO<sub>2</sub></b>             | 101,00±7,45<br>(90,00-110,00) | 102,66±4,32<br>(96,00-108,00) | 99,66±5,57<br>(92,00-106,00) | 0.685           |
| <b>HCO<sub>3</sub><sup>-</sup></b> | 23,33±1,21<br>(22,00-25,00)   | 24,00±0,89<br>(23,00-25,00)   | 24,50±1,37<br>(23,00-26,00)  | 0.318           |

**pH:** Hidrojen iyon konsantrasyonunun eksi logaritması

**PaCO<sub>2</sub>:** Arteriyel kanda karbondioksitin parsiyel basıncı

**PaO<sub>2</sub>:** Arteriyel kanda oksijenin parsiyel basıncı

**HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>:** Bikarbonat iyonunun plazma konsantrasyonu

**P değeri:** Çoklu karşılaştırmalarda

Gruplarda; %10 intralipid propofol ve %10 medialipid propofol lipuro ön tedavisi sırasında KAH ve OAB değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p > 0.05$ ). Grup içi karşılaştırmalarda da her değer bazal değer ile karşılaştırıldığında Grup P’de 20. dk ve Grup L’de 5. dk KAH değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı düşüş saptandı (sırasıyla  $p = 0.043$ ,  $p = 0.028$ ). Grup P’de 20.dk ve Grup L’de 5.dk KAH değerleri düşüş gösterirken, Grup K’da düşüş saptanmadı. Grup içi karşılaştırmalarda her değer kontrol değeri ile karşılaştırıldığında OAB değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p > 0.05$ ) (Tablo 12 ve 13) (Şekil 9).

**Tablo 12. Grupların ön ilaç tedavisi sırasında kalp atım hızı (atım/dk) değerleri [Ort ± SS (Min-Maks), n].**

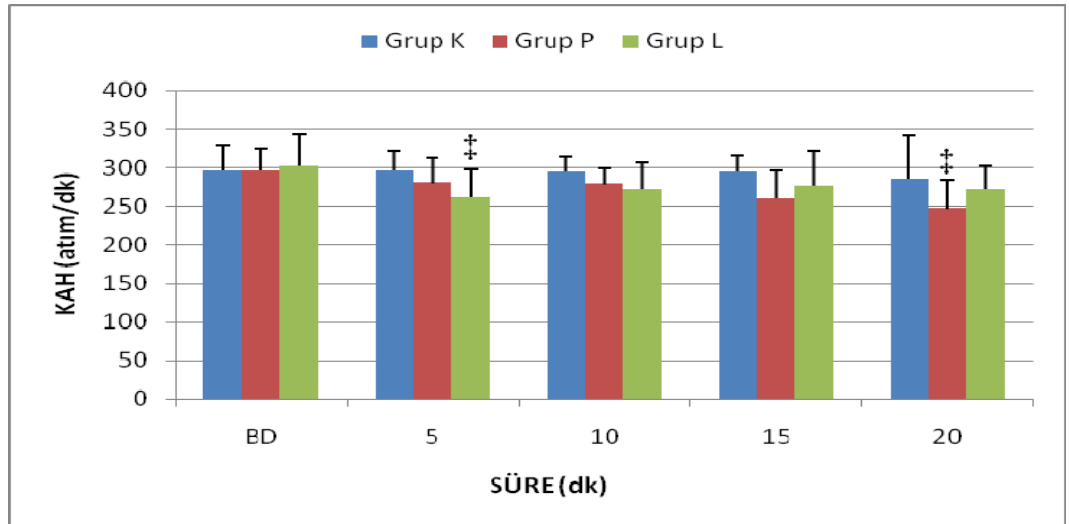
|                                   | <b>Grup K<br/>(n=6)</b>         | <b>Grup P<br/>(n=6)</b>          | <b>Grup L<br/>(n=6)</b>          | <b>P değeri</b> |
|-----------------------------------|---------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|-----------------|
| <b>KAH<sub>bd</sub> (atım/dk)</b> | 295,50±34,65<br>(233,00–340,00) | 296,50±28,67<br>(260,00–323,00)  | 301,66±40,91<br>(232,00–350,00)  | 0.737           |
| <b>KAH 5.dk (atım/dk)</b>         | 296,16±25,58<br>(246,00–320,00) | 280,33±32,11<br>(240,00–320,00)  | 261,66±36,00‡<br>(220,00–310,00) | 0.199           |
| <b>KAH 10.dk (atım/dk)</b>        | 295,00±18,70<br>(260,00–310,00) | 278,66±20,64<br>(250,00–300,00)  | 271,80 ±35,77<br>(240,00–340,00) | 0.129           |
| <b>KAH 15.dk (atım/dk)</b>        | 294,16±21,74<br>(250,00–306,00) | 259,60 ±35,92<br>(214,00–304,00) | 276,33±45,24<br>(234,00–350,00)  | 0.230           |
| <b>KAH 20.dk (atım/dk)</b>        | 285,66±55,79<br>(202,00–340,00) | 247,00±37,17‡<br>(200,00–292,00) | 272,00±30,46<br>(228,00–300,00)  | 0.202           |

**KAH :** Kalp atım hızı

**KAH<sub>bd</sub>:** Kalp atım hızı bazal değeri

**P değeri:** Çoklu karşılaştırmalarda

‡ p< 0.05, Grup içi bazal değer ile karşılaştırıldığında



**Şekil 9. Ön ilaç tedavisi sırasında kalp atım hızı (atım/dk) değerlerinin gruplara göre dağılımı [Ort ± SS].**

Grup K: Kontrol, Grup P: Propofol, Grup L: Propofol Lipuro

**KAH:** Kalp atım hızı

**BD:** Bazal değer

‡ p< 0.05, Grup içi bazal değer ile karşılaştırıldığında

**Tablo 13. Grupların ön ilaç tedavisi sırasında ortalama arter basıncı (mmHg) değerleri [Ort  $\pm$  SS (Min-Maks), n].**

|                                | <b>Grup K<br/>(n=6)</b>               | <b>Grup P<br/>(n=6)</b>               | <b>Grup L<br/>(n=6)</b>               | <b>P değeri</b> |
|--------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|-----------------|
| <b>OAB<sub>bd</sub> (mmHg)</b> | 107,16 $\pm$ 23,27<br>(80,00–144,00)  | 114,66 $\pm$ 11,30<br>(97,00–124,00)  | 124,00 $\pm$ 28,24<br>(94,00–174,00)  | 0.484           |
| <b>OAB 5.dk (mmHg)</b>         | 110,66 $\pm$ 17,51<br>(90,00–140,00)  | 130,33 $\pm$ 13,54<br>(108,00–145,00) | 135,33 $\pm$ 22,68<br>(112,00–169,00) | 0.098           |
| <b>OAB 10.dk (mmHg)</b>        | 110,00 $\pm$ 13,03<br>(95,00–130,00)  | 123,83 $\pm$ 13,79<br>(105,00–141,00) | 135,83 $\pm$ 23,26<br>(114,00–167,00) | 0.075           |
| <b>OAB 15.dk (mmHg)</b>        | 113,83 $\pm$ 10,43<br>(100,00–126,00) | 116,3 $\pm$ 12,48<br>(102,00–133,00)  | 119,50 $\pm$ 22,81<br>(88,00–143,00)  | 0.796           |
| <b>OAB 20.dk (mmHg)</b>        | 123,00 $\pm$ 31,91<br>(88,00–174,00)  | 118,00 $\pm$ 16,00<br>(101,00–137,00) | 119,00 $\pm$ 18,95<br>(88,00–140,00)  | 0.987           |

**OAB:** Ortalama arter basıncı

**OAB<sub>bd</sub>:** Ortalama arter basıncı bazal değeri

**P değeri:** Çoklu karşılaştırmalarda

Ön ilaç infüzyonlarının KAH için 20. dakikası bupivakain infüzyonu öncesi kontrol değeri olarak alındığında (KAH<sub>bo</sub>): Gruplar arasında bupivakain infüzyonunun 5. ve 10. dakikalarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı: Grup P ile karşılaştırıldığında, Grup K ve Grup L’de KAH’da istatistiksel olarak anlamlı düşüş olduğu saptanırken, Grup P’de düşüş olmadığı gözlemlendi (sırasıyla p= 0.004, p= 0.017) (sırasıyla p= 0.018, p= 0.045). Grup içi karşılaştırmalarda da her değer kontrol değeri ile karşılaştırıldığında KAH 5.dk ve KAH 10.dakikada istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı: Grup K ve Grup L’de 5. ve 10.

dakikalarda istatistiksel olarak anlamlı düşüş saptanırken, Grup P’de düşüş olmadığı gözlemlendi (sırasıyla  $p= 0.028$ ,  $p= 0.043$ ) (sırasıyla  $p= 0.042$ ,  $p= 0.043$ ) (Tablo 14) (Şekil 10). Grup K’da kalan son sıçanda 18.dakikada kardiyak arrest gelişirken, Grup L’de kalan son sıçanda 25.dakikada kardiyak arrest gelişmiştir. Grup P’de ise kalan son 2 sıçanda 28. ve 29. dakikalarda kardiyak arrest geliştiği, kardiyak arrestin diğer gruplara göre daha uzun sürede gerçekleştiği gözlemlendi.

**Tablo 14. Bupivakain infüzyonu sırasında kalp atım hızı (atım/dk) değerlerinin gruplara göre dağılımı [Ort ± SS (Min-Maks), n].**

|                                   | <b>Grup K</b>                    | <b>Grup P</b>                     | <b>Grup L</b>                   | <b>P değeri</b> |
|-----------------------------------|----------------------------------|-----------------------------------|---------------------------------|-----------------|
|                                   | (n=6)                            | (n=6)                             | (n=6)                           |                 |
| <b>KAH<sub>b0</sub> (atım/dk)</b> | 285,66±55,79<br>(202,00–340,00)  | 247,00±37,17<br>(200,00–292,00)   | 272,00±30,46<br>(228,00–300,00) | 0.202           |
|                                   | (n=6)                            | (n=6)                             | (n=6)                           |                 |
| <b>KAH 5.dk (atım/dk)</b>         | 133,00 ±67,52‡<br>(37,00–220,00) | 280,00±33,46*†<br>(240,00–320,00) | 115,60±84,07‡<br>(64,00–260,00) | 0.007           |
|                                   | (n=5)                            | (n=6)                             | (n=5)                           |                 |
| <b>KAH 10.dk (atım/dk)</b>        | 75,00±49,72‡<br>(29,00–160,00)   | 197,33±68,66*†<br>(104,00–280,00) | 79,60±86,21‡<br>(10,00–230,00)  | 0.032           |
|                                   | (n=2)                            | (n=5)                             | (n=2)                           |                 |
| <b>KAH 15.dk (atım/dk)</b>        | 48,33±9,29<br>(42,00–59,00)      | 103,75±59,87<br>(50,00–177,00)    | 47,50±0,70<br>(47,00–48,00)     | 0.086           |
|                                   | (n=0)                            | (n=3)                             | (n=1)                           |                 |
| <b>KAH 20.dk (atım/dk)</b>        |                                  | 36,50± 19,09<br>(23,00–50,00)     | 43,00<br>(43,00–43,00)          |                 |
|                                   | (n=0)                            | (n=2)                             | (n=1)                           |                 |
| <b>KAH 25.dk (atım/dk)</b>        |                                  | 15,00±7,07<br>(10,00–20,00)       | 22,00<br>(22,00–22,00)          |                 |

**KAH:** Kalp atım hızı

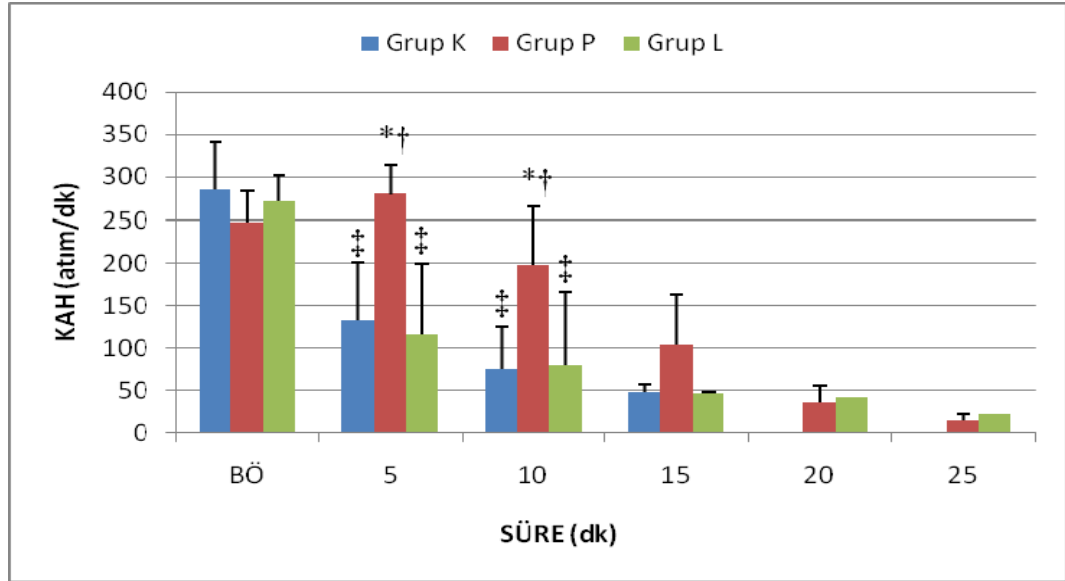
**KAH<sub>b0</sub>:** Ön ilaç infüzyonu 20. dakika kalp atım hızı değeri

**P değeri:** Çoklu karşılaştırmalarda

\* p< 0.05, Grup K ile karşılaştırıldığında

† p< 0.05, Grup L ile karşılaştırıldığında

‡ p< 0.05, Grup içi kontrol değeri ile karşılaştırıldığında



Şekil 10. Bupivakain infüzyonu sırasında kalp atım hızı (atım/dk) değerlerinin gruplara göre dağılımı [Ort ± SS].

Grup K: Kontrol, Grup P: Propofol, Grup L: Propofol Lipuro

KAH: Kalp atım hızı

KAH<sub>bö</sub>: Ön ilaç infüzyonu 20. dakika kalp atım hızı değeri

\* p< 0.05, Grup K ile karşılaştırıldığında

† p< 0.05, Grup L ile karşılaştırıldığında

‡ p< 0.05, Grup içi kontrol değeri ile karşılaştırıldığında

Ön ilaç infüzyonlarının OAB için 20. dakikası bupivakain infüzyonu öncesi kontrol değeri olarak alındığında (OAB<sub>bö</sub>): Gruplar arasında bupivakain infüzyonu sırasındaki OAB değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p> 0.05). Grup içi karşılaştırmalarda her değer kontrol değeri ile karşılaştırıldığında Grup P' de 5. ve 10. dakikalarda istatistiksel olarak anlamlı düşüş saptanırken, Grup K ve Grup L'de düşüş saptanmadı (p= 0.046, p= 0.028, sırasıyla) (Tablo 15) (Şekil 11). Grup K'da kalan son sıçanda 18.dakikada kardiyak arrest gelişirken, Grup L'de kalan son sıçanda 25.dakikada kardiyak arrest gelişmiştir. Grup P'de ise kalan son 2 sıçanda 28. ve 29. dakikalarda kardiyak arrest geliştiği, kardiyak arrestin diğer gruplara göre daha uzun sürede gerçekleştiği gözlemlendi.

**Tablo 15. Bupivakain infüzyonu sırasında ortalama arter basıncı (mmHg) değerlerinin gruplara göre dağılımı [Ort ± SS (Min-Maks), n].**

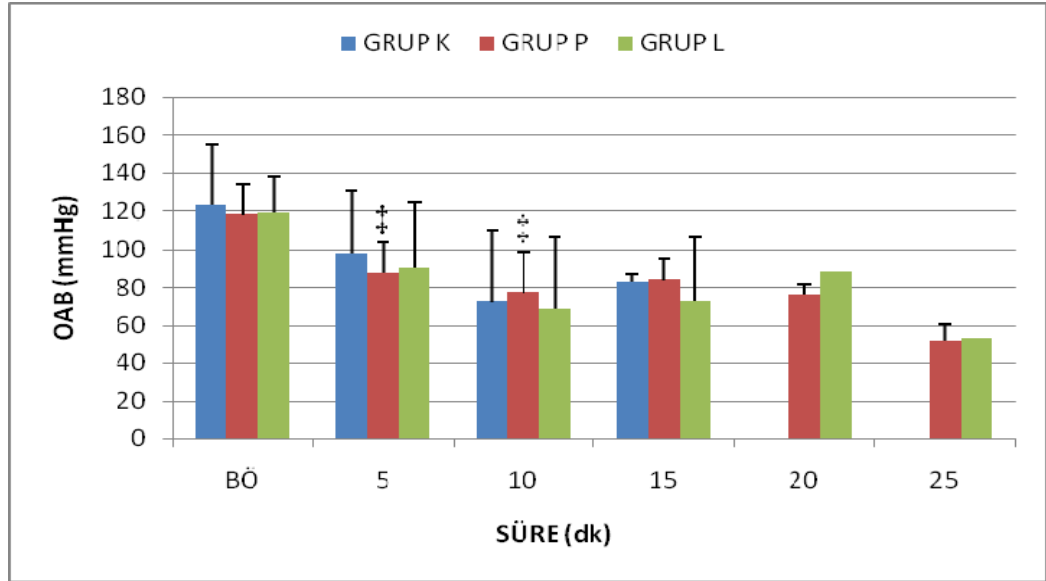
|                                | <b>Grup K</b>                            | <b>Grup P</b>                             | <b>Grup L</b>                            | <b>P değeri</b> |
|--------------------------------|------------------------------------------|-------------------------------------------|------------------------------------------|-----------------|
| <b>OAB<sub>b0</sub> (mmHg)</b> | (n=6)<br>123,00±31,91<br>(88,00-174,00)  | (n=6)<br>118,00±16,00<br>(101,00-137,00)  | (n=6)<br>119,00±18,95<br>(88,00-140,00)  | 0.987           |
| <b>OAB 5.dk (mmHg)</b>         | (n=6)<br>97,66 ± 32,79<br>(70,00-162,00) | (n=6)<br>87,66 ± 16,30‡<br>(63,00-108,00) | (n=6)<br>90,20 ± 34,28<br>(50,00-144,00) | 0.893           |
| <b>OAB 10.dk (mmHg)</b>        | (n=5)<br>72,40 ± 38,00<br>(32,00-126,00) | (n=6)<br>77,16 ± 21,32‡<br>(58,00-117,00) | (n=5)<br>68,80 ± 38,27<br>(26,00-107,00) | 0.958           |
| <b>OAB 15.dk (mmHg)</b>        | (n=2)<br>83,00 ± 4,35<br>(78,00-86,00)   | (n=5)<br>84,00 ± 11,37<br>(71,00-97,00)   | (n=2)<br>73,00 ± 33,94<br>(49,00-97,00)  | 0.934           |
| <b>OAB 20.dk (mmHg)</b>        | (n=0)                                    | (n=3)<br>76,00 ± 5,65<br>(72,00-80,00)    | (n=1)<br>88,00<br>(88,00-88,00)          |                 |
| <b>OAB 25.dk (mmHg)</b>        | (n=0)                                    | (n=2)<br>51,50 ± 9,19<br>(45,00-58,00)    | (n=1)<br>53,00<br>(53,00-53,00)          |                 |

**OAB:** Ortalama arter basıncı

**OAB<sub>b0</sub>:** Ön ilaç infüzyonu 20. dakika ortalama arter basıncı değeri

**P değeri:** Çoklu karşılaştırmalarda

‡ p< 0.05, Grup içi kontrol değeri ile karşılaştırıldığında



Şekil 11. Bupivakain infüzyonu sırasında ortalama arter basıncı (mmHg) değerlerinin gruplara göre dağılımı [Ort ± SS].

Grup K: Kontrol, Grup P: Propofol, Grup L: Propofol Lipuro

**OAB:** Ortalama arter basıncı

**OAB<sub>bö</sub>:** Ön ilaç infüzyonu 20. dakika ortalama arter basıncı değeri

‡ p< 0.05, Grup içi kontrol değeri ile karşılaştırıldığında

Gruplarda ilk disritmi gelişme zamanı (dk) ve eşzamanlı kullanılan bupivakain dozu (mg) arasındaki değerler karşılaştırıldığında Grup K ile Grup L arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmezken, Grup P’de Grup K ve Grup L’ye göre disritmi gelişme zamanı istatistiksel olarak anlamlı derecede uzun (sırasıyla p= 0.002, p= 0.004), kullanılan bupivakain dozları istatistiksel olarak anlamlı derecede fazla olarak bulundu (sırasıyla p= 0.002, p= 0.004) (Tablo 16). Disritmi, Grup P’de, hem Grup K’ya hem de Grup L’ye göre daha uzun sürede (9,83±2,71 dk) ve daha yüksek dozlarda (7,20±1,08 mg) gerçekleşti.

**Tablo 16. Gruplarda ilk disritmi oluşma zamanı (dk) ve eşzamanlı kullanılan bupivakain dozu (mg) verileri [Ort ± SS (Min-Maks), n].**

|                             | <b>Grup K<br/>(n=6)</b>  | <b>Grup P<br/>(n=6)</b>     | <b>Grup L<br/>(n=6)</b>  | <b>P değeri</b> |
|-----------------------------|--------------------------|-----------------------------|--------------------------|-----------------|
| <b>Disritmi zamanı (dk)</b> | 4,33±0,81<br>(3,00–5,00) | 9,83±2,71*†<br>(8,00–15,00) | 3,60±1,51<br>(2,00–6,00) | 0.003           |
| <b>Doz (mg)</b>             | 3,73±0,75<br>(3,00–5,00) | 7,20±1,08*†<br>(6,40–9,00)  | 2,76±0,77<br>(2,00–4,00) | 0.002           |

**P değeri:** Çoklu karşılaştırmalarda

\* p< 0.05, Grup K ile karşılaştırıldığında

† p< 0.05, Grup L ile karşılaştırıldığında

Gruplarda KAH'ın %25 ve %50'ye kadar olan azalma süreleri (dk) ve eşzamanlı kullanılan bupivakain dozları (mg) karşılaştırıldığında, Grup K ile Grup L arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görölmezken, Grup K ile Grup P ve Grup P ile Grup L arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu saptandı (sırasıyla p= 0.002, p= 0.002, p= 0.004, p= 0.009) (sırasıyla p= 0.017, p= 0.017, p= 0.009, p= 0.009) (Tablo 17). KAH'ta %25 ve %50 düşüş; Grup P'de, hem Grup K'ya hem de Grup L'ye göre daha uzun sürede ve daha yüksek dozlarda gerçekteşti.

**Tablo 17. Kalp atım hızı (atım/dk) %25 ve %50'ye kadar olan azalma süreleri (dk) ve kullanılan bupivakain dozlarının (mg) gruplara göre dağılımı [Ort ± SS (Min-Maks), n].**

|                              |                  | <b>Grup K<br/>(n=6)</b>  | <b>Grup P<br/>(n=6)</b>      | <b>Grup L<br/>(n=6)</b>   | <b>P değeri</b> |
|------------------------------|------------------|--------------------------|------------------------------|---------------------------|-----------------|
| <b>KAH %25<br/>(atım/dk)</b> | <b>Süre (dk)</b> | 4,00±1,26<br>(2,00–5,00) | 10,50±1,97*†<br>(8,00–14,00) | 5,00±2,82<br>(3,00–10,00) | 0.008           |
|                              | <b>Doz (mg)</b>  | 3,46±1,15<br>(1,60–5,00) | 7,83±1,43*†<br>(6,00–9,80)   | 3,88±1,71<br>(2,40–6,60)  | 0.007           |
| <b>KAH %50<br/>(atım/dk)</b> | <b>Süre (dk)</b> | 6,33±1,50<br>(5,00–9,00) | 13,83±4,35*†<br>(8,00–20,00) | 6,20±2,77<br>(4,00–11,00) | 0.008           |
|                              | <b>Doz (mg)</b>  | 5,46±1,3<br>(4,00–7,20)  | 10,18±2,52*†<br>(6,40–13,60) | 4,82±1,60<br>(3,20–7,30)  | 0.010           |

**KAH:** Kalp atım hızı

**P değeri:** Çoklu karşılaştırmalarda

\* p< 0.05, Grup K ile karşılaştırıldığında

† p< 0.05, Grup L ile karşılaştırıldığında

Gruplarda OAB'nin %25 ve %50'ye kadar azalma süreleri (dk) ve eşzamanlı kullanılan bupivakain miktarları (mg) karşılaştırıldığında; istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p> 0.05) (Tablo 18).

**Tablo 18. Ortalama arter basıncı (mmHg) %25 ve %50'ye kadar olan azalma süreleri (dk) ve kullanılan bupivakain dozlarının (mg) gruplara göre dağılımı [Ort ± SS (Min-Maks), n].**

|                           |                  | <b>Grup K<br/>(n=6)</b>   | <b>Grup P<br/>(n=6)</b>    | <b>Grup L<br/>(n=6)</b>    | <b>P değeri</b> |
|---------------------------|------------------|---------------------------|----------------------------|----------------------------|-----------------|
| <b>OAB %25<br/>(mmHg)</b> | <b>Süre (dk)</b> | 7,50±4,32<br>(5,00–16,00) | 8,50±1,87<br>(6,00–11,00)  | 7,40±3,50<br>(4,00–11,00)  | 0.497           |
|                           | <b>Doz (mg)</b>  | 6,33±3,26<br>(4,00–12,80) | 6,43±1,77<br>(4,20–8,80)   | 5,90±2,61<br>(2,40–8,80)   | 0.870           |
| <b>OAB %50<br/>(mmHg)</b> | <b>Süre (dk)</b> | 9,50±4,13<br>(5,00–17,00) | 16,1±5,49<br>(10,00–25,00) | 12,60±7,40<br>(6,00–25,00) | 0.092           |
|                           | <b>Doz (mg)</b>  | 8,16±3,30<br>(4,00–13,60) | 11,88±3,11<br>(8,00–15,00) | 9,32±3,42<br>(6,00–15,00)  | 0.130           |

**OAB:** Ortalama arter basıncı

**P değeri:** Çoklu karşılaştırmalarda

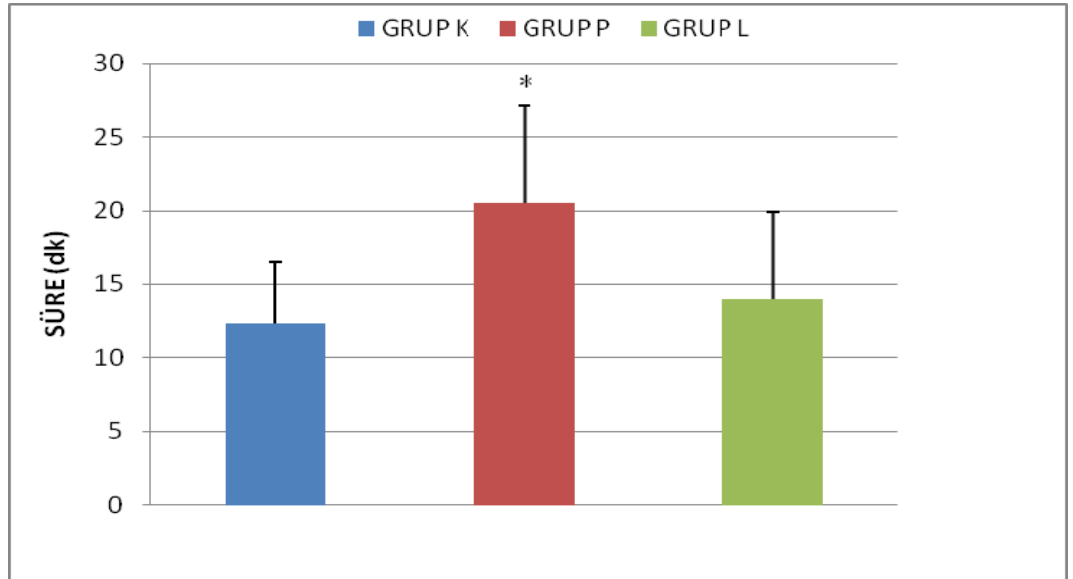
Kardiyak arrest gelişme süreleri (dk) açısından gruplar karşılaştırıldığında; Grup K ile Grup P arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu saptandı: Kardiyak arrest Grup K'da, Grup P'ye göre daha erken gelişti ( $p= 0.041$ ). Kardiyak arrest gelişene kadar geçen zamanda kullanılan bupivakain miktarları (mg) açısından gruplar karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p> 0.05$ ) (Tablo 19) (Şekil 12). Grup K'da kalan son sıçanda 18.dakikada kardiyak arrest gelişirken, Grup L'de kalan son sıçanda 25.dakikada kardiyak arrest gelişmiştir. Grup P'de ise kalan son 2 sıçanda 28. ve 29. dakikalarda kardiyak arrest geliştiği, kardiyak arrestin diğer gruplara göre daha uzun sürede gerçekleştiği gözlemlendi.

**Tablo 19. Kardiyak arrest gelişene kadar geçen süre (dk) ve kullanılan bupivakain dozlarının (mg) gruplara göre dağılımı [Ortalama  $\pm$  SS (Min-Maks), n].**

|                                    | <b>Grup K<br/>(n=6)</b>          | <b>Grup P<br/>(n=6)</b>            | <b>Grup L<br/>(n=6)</b>          | <b>P değeri</b> |
|------------------------------------|----------------------------------|------------------------------------|----------------------------------|-----------------|
| <b>Kardiyak Arrest zamanı (dk)</b> | 12,33 $\pm$ 4,22<br>(6,00–18,00) | 20,50 $\pm$ 6,65*<br>(13,00–29,00) | 14,00 $\pm$ 5,93<br>(8,00–25,00) | 0.067           |
| <b>Doz (mg)</b>                    | 10,70 $\pm$ 3,77<br>(4,80–15,00) | 15,06 $\pm$ 3,69<br>(10,40–20,80)  | 10,76 $\pm$ 2,75<br>(6,40–15,00) | 0.088           |

**P değeri:** Çoklu karşılaştırmalarda

\*  $p < 0.05$ , Grup K ile karşılaştırıldığında



**Şekil 12. Kardiyak arrest gelişme sürelerinin gruplara göre dağılımı [Ort  $\pm$  SS].**

Grup K: Kontrol, Grup P: Propofol, Grup L: Propofol Lipuro

\*  $p < 0.05$ , Grup K ile karşılaştırıldığında

Bupivakainin kardiyak etkileri ile ilgili yapılan tüm değerlendirmeler ve süreleri Tablo 20 ve Şekil 13'te sunulmuştur.

**Tablo 20. İlk disritmi oluşma süresi (dk), kalp atım hızı (atım/dk) %25 ve %50 azalma süreleri, ortalama arter basıncı (mmHg) %25 ve %50 azalma süreleri ve arrest olma sürelerinin (dk) gruplara göre dağılımı [Ort ± SS (Min-Maks), n].**

| SÜRE (dk)              | Grup K<br>(n=6)            | Grup P<br>(n=6)              | Grup L<br>(n=6)            | P değeri |
|------------------------|----------------------------|------------------------------|----------------------------|----------|
| <b>DISRİTMİ</b>        | 4,33±0,81<br>(3,00–5,00)   | 9,83±2,71*†<br>(8,00–15,00)  | 3,60±1,51<br>(2,00–6,00)   | 0.003    |
| <b>KAH %25</b>         | 4,00±1,26<br>(2,00–5,00)   | 10,50±1,97*†<br>(8,00–14,00) | 5,00±2,82<br>(3,00–10,00)  | 0.008    |
| <b>KAH %50</b>         | 6,33±1,50<br>(5,00–9,00)   | 13,83±4,35*†<br>(8,00–20,00) | 6,20±2,77<br>(4,00–11,00)  | 0.008    |
| <b>OAB %25</b>         | 7,50±4,32<br>(5,00–16,00)  | 8,50±1,87<br>(6,00–11,00)    | 7,40±3,50<br>(4,00–11,00)  | 0.497    |
| <b>OAB %50</b>         | 9,50±4,13<br>(5,00–17,00)  | 16,16±5,49<br>(10,00–25,00)  | 12,60±7,40<br>(6,00–25,00) | 0.092    |
| <b>KARDİYAK ARREST</b> | 12,33±4,22<br>(6,00–18,00) | 20,50±6,65*<br>(13,00–29,00) | 14,00±5,93<br>(8,00–25,00) | 0.067    |

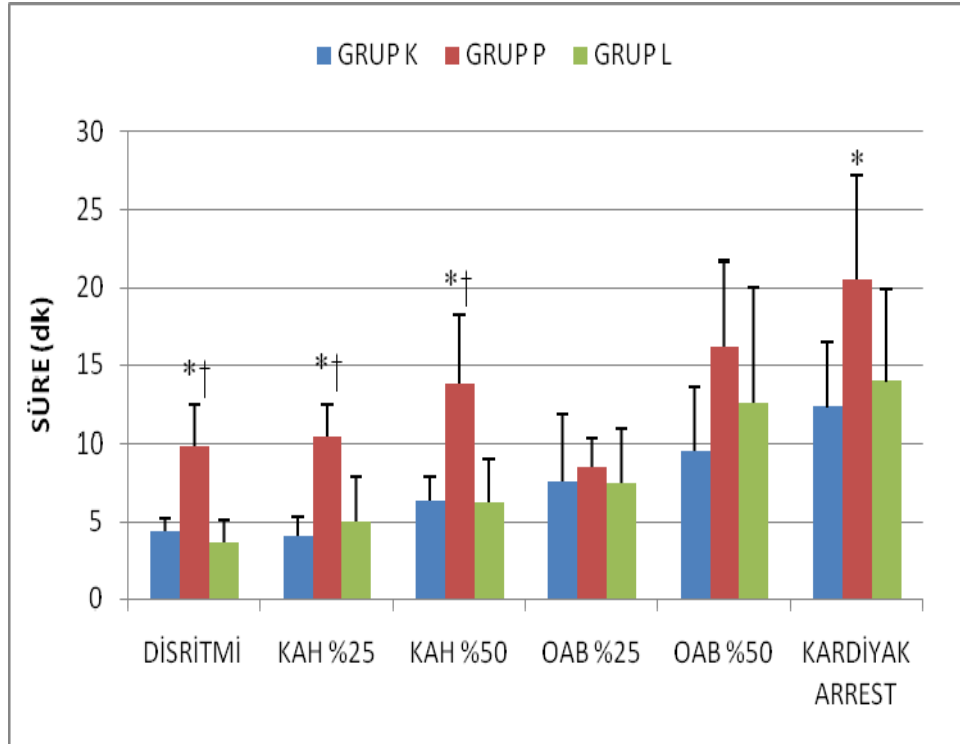
**KAH:** Kalp atım hızı

**OAB:** Ortalama arter basıncı

**P değeri:** Çoklu karşılaştırmalarda

\* p< 0.05, Grup K ile karşılaştırıldığında

† p< 0.05, Grup L ile karşılaştırıldığında



**Şekil 13. Bupivakainin kardiyak etkilerinin toplu değerlendirilmesi [Ort ± SS].**

Grup K: Kontrol, Grup P: Propofol, Grup L: Propofol Lipuro

**KAH:** Kalp atım hızı

**OAB:** Ortalama arter basıncı

\*  $p < 0.05$ , Grup K ile karşılaştırıldığında

†  $p < 0.05$ , Grup L ile karşılaştırıldığında

Bupivakain dozlarının tüm ölçüm zamanlarına göre dağılımı Tablo 21 ve Şekil 14'te sunulmuştur.

**Tablo 21. Disritmi, kalp atım hızında (atım/dk) %25 ve %50 azalma, ortalama arter basıncında (mmHg) %25 ve %50 azalma ve kardiyak arrest oluşma zamanlarıyla eşzamanlı verilen bupivakain dozlarının (mg) gruplara göre dağılımı [Ort ± SS (Min-Maks), n].**

| DOZ (mg)               | Grup K<br>(n=6)            | Grup P<br>(n=6)              | Grup L<br>(n=6)            | P değeri |
|------------------------|----------------------------|------------------------------|----------------------------|----------|
| <b>DISRİTİMİ</b>       | 3,73±0,75<br>(3,00–5,00)   | 7,20±1,08*†<br>(6,40–9,00)   | 2,76±0,77<br>(2,00–4,00)   | 0.002    |
| <b>KAH %25</b>         | 3,46±1,15<br>(1,60–5,00)   | 7,83±1,43*†<br>(6,00–9,80)   | 3,88±1,71<br>(2,40–6,60)   | 0.007    |
| <b>KAH %50</b>         | 5,46±1,31<br>(4,00–7,20)   | 10,18±2,52*†<br>(6,40–13,60) | 4,82±1,60<br>(3,20–7,30)   | 0.010    |
| <b>OAB %25</b>         | 6,33±3,26<br>(4,00–12,80)  | 6,43±1,77<br>(4,20–8,80)     | 5,90±2,61<br>(2,40–8,80)   | 0.870    |
| <b>OAB %50</b>         | 8,16±3,30<br>(4,00–13,60)  | 11,88±3,11<br>(8,00–15,00)   | 9,32±3,42<br>(6,00–15,00)  | 0.130    |
| <b>KARDİYAK ARREST</b> | 10,70±3,77<br>(4,80–15,00) | 15,06±3,69<br>(10,40–20,80)  | 10,76±2,75<br>(6,40–15,00) | 0.088    |

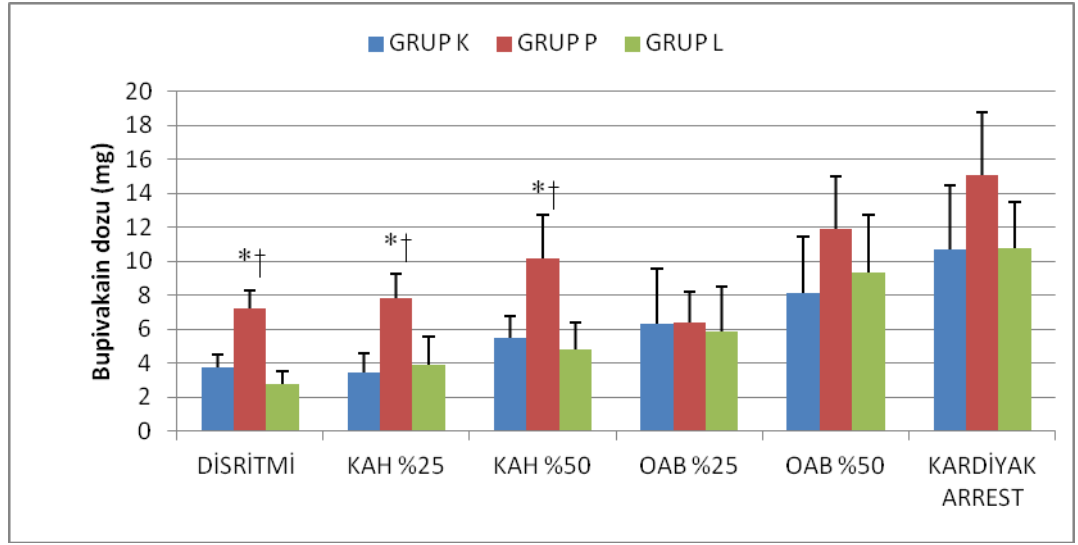
**KAH:** Kalp atım hızı

**OAB:** Ortalama arter basıncı

**P değeri:** Çoklu karşılaştırmalarda

\* p< 0.05, Grup K ile karşılaştırıldığında

† p< 0.05, Grup L ile karşılaştırıldığında



**Şekil 14. Bupivakainin kardiyak etkilerini oluşturan dozlar [Ort ± SS].**

Grup K: Kontrol, Grup P: Propofol, Grup L: Propofol Lipuro

**KAH:** Kalp atım hızı

**OAB:** Ortalama arter basıncı

\*  $p < 0.05$ , Grup K ile karşılaştırıldığında

†  $p < 0.05$ , Grup L ile karşılaştırıldığında

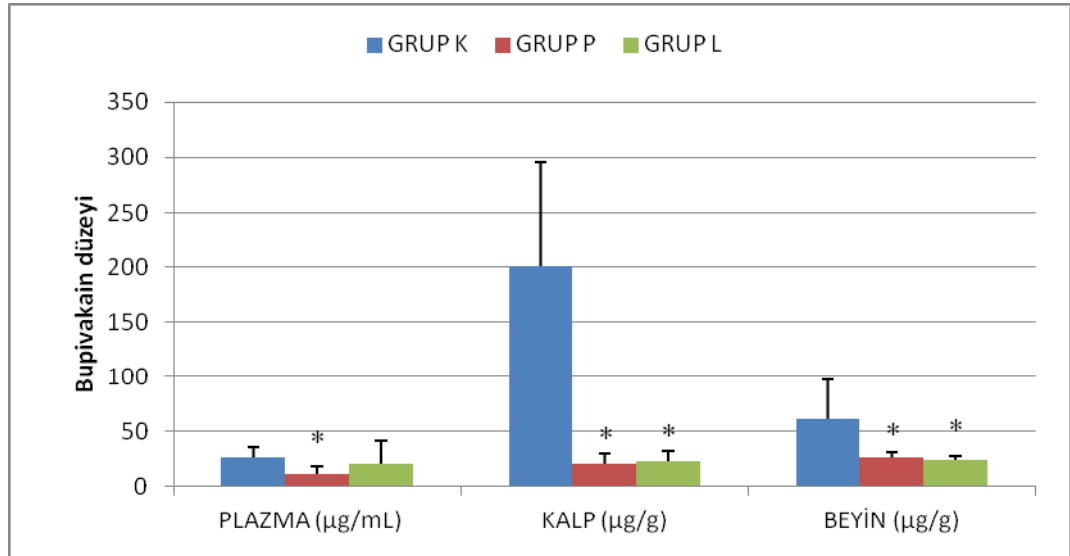
Plazma ( $\mu\text{g/mL}$ ) ve doku örneklerinde ( $\mu\text{g/g}$ ) saptanan bupivakain düzeyleri açısından gruplar karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı: Grup K’da, Grup P’ye göre plazma, kalp ve beyin doku bupivakain düzeyleri anlamlı olarak yüksek bulundu (sırasıyla  $p = 0.016$ ,  $p = 0.006$ ,  $p = 0.010$ ). Grup L ile Grup P arasında hiçbir parametre fark göstermezken; kalp ve beyin dokusu bupivakain düzeyleri Grup K’da, Grup L’ye göre de yüksek bulundu (sırasıyla  $p = 0.200$ ,  $p = 0.010$ ,  $p = 0.010$ ) (Tablo 22) (Şekil 15).

Tablo 22. Plazma ( $\mu\text{g/mL}$ ), kalp ve beyin ( $\mu\text{g/g}$ ) bupivakain düzeylerinin gruplara göre dağılımı [Ort  $\pm$  SS (Min-Maks), n].

|                                             | Grup K<br>(n=6)                      | Grup P<br>(n=6)                    | Grup L<br>(n=6)                    | P değeri |
|---------------------------------------------|--------------------------------------|------------------------------------|------------------------------------|----------|
| <b>Plazma (<math>\mu\text{g/mL}</math>)</b> | 26,72 $\pm$ 9,34<br>(14,85–40,33)    | 12,06 $\pm$ 6,70*<br>(2,24–20,85)  | 21,26 $\pm$ 20,31<br>(6,10–60,06)  | 0.071    |
| <b>Kalp (<math>\mu\text{g/g}</math>)</b>    | 200,53 $\pm$ 95,11<br>(28,05–287,25) | 20,75 $\pm$ 9,85*<br>(6,54–37,11)  | 23,09 $\pm$ 9,06*<br>(12,26–32,57) | 0.007    |
| <b>Beyin (<math>\mu\text{g/g}</math>)</b>   | 62,01 $\pm$ 35,49<br>(29,01–120,33)  | 26,27 $\pm$ 4,46*<br>(22,57–34,60) | 23,94 $\pm$ 3,55*<br>(21,41–30,91) | 0.007    |

**P değeri:** Çoklu karşılaştırmalarda

\*  $p < 0.05$ , Grup K ile karşılaştırıldığında



Şekil 15. Bupivakainin plazma ve doku düzeylerinin ( $\mu\text{g/mL}$  ve  $\mu\text{g/g}$ ) gruplara göre dağılımı [Ort  $\pm$  SS].

Grup K: Kontrol, Grup P: Propofol, Grup L: Propofol Lipuro

\*  $p < 0.05$ , Grup K ile karşılaştırıldığında

## 5. TARTIŞMA

Farklı lipid formülasyonları (%10 Intralipid® ve Medialipid®) içeren propofol ile ön tedavinin bupivakain kardiyotoksitesisi üzerine etkilerinin araştırıldığı bu klinik çalışmada; iv bupivakain infüzyonuna bağlı gelişen disritmi, kalp hızında %25 ve %50 düşüş ve kardiyak arrest sürelerinin kontrole göre, %10 intralipid propofol ile uzadığı, paralel olarak disritmi ve bradikardi gelişimine neden olan bupivakain dozunun arttığı görüldü. İlginç olarak OAB değerlerinde grup içi düşüş izlenirken gruplar arası fark görülmedi; bu etki bupivakainin kalpte elektrofizyolojik etkisinin, depresif etkisinden daha önce geliştiğini düşündürdü. Bu durum aşağıdaki soruları aydınatabilecek nitelikte bir sonuç olarak yorumlandı.

Lokal anesteziklerin KVS toksisitesi elektrofizyolojiye olan etkilerinden mi yoksa kontraktilite üzerine olan etkilerinden mi kaynaklanmaktadır? Spesifik lokal anestezik bileşiklere bağımlı mıdır? Kardiyak ölüm elektriksel uyarının kesilmesini ve kontraktilitenin durmasını içerir, ancak hangisi daha önce olmakta ve hangisi daha önemlidir? Bupivakain toksisitesine bağlı ölümlerde hastalar aritmilerden mi, kontraktil disfonksiyondan mı yoksa ikisinin kombinasyonundan mı kaybedilmektedir? (31).

Yapılan çalışmalarda farklı lokal anestezik bileşiklerinin aritmi oluşturma eğilimi farklılık göstermektedir. Bruelle ve ark. (72) anestezi altındaki köpeklerde çeşitli lokal anestezik ajanlara ait toksisite gelişimini izlemişlerdir. Bupivakain ve etidokainde miyokardiyal depresyon olmadan elektrofizyolojik etkiler gözlemlenmişler, ancak lidokainde elektrofizyolojik etkiler olmadan kontraktilite

depresyonu görmüşlerdir. Birçok çalışmada bupivakanin iletimi engellediği gösterilmiş olsa da (73-76), bupivakain toksisitesi sadece elektrofizyolojik etkiler ile açıklanamaz (31).

Bu durumda kardiyak toksisitenin voltaj kapılı  $\text{Na}^+$  kanalları ile etkileşim sonucumu geliştirdi; sorusunun cevabı araştırılmalıydı. Çok yakın zamanda kardiyak dokuda voltaj kapılı  $\text{Na}^+$  1.5 kanallarının yanında, iletim sisteminin bazı bölgelerinde nöronal formların ağırlıkta olduğu ve bu nöronal formların ventriküler kontraktileteye ve potansiyel olarak lokal anestezik toksik reaksiyonlarına katıldıkları açıklığa kavuştu. Değişik voltaj kapılı  $\text{Na}^+$  kanallarının elektrofizyolojik farklılıkları vardır. Voltaj kapılı  $\text{Na}^+$  1.5 kanallarında, kanallara  $\text{Na}^+$  iyon akışına izin vermek için gerekli depolarizasyonların aktivasyonu daha az aşama gerektirir. Bupivakainin kardiyak toksisitesinin mekanizması direkt voltaj kapılı  $\text{Na}^+$  1.5 kanallarının aşırı ekspresyonuna ve nöronal  $\text{Na}^+$  kanallarının istenen etkisine bağlı kabul edilirse bu etkiyi açıklamanın en iyi yolu klasik elektrofizyolojik tekniklerdir (31).

Clarkson ve Hondeghem (40) ilaçların kardiyak aksiyon potansiyelinin maksimum yukarı çıkma hızı ( $V_{\text{max}}$ ) üzerine etkileri  $\text{Na}^+$  akımlarına etkilerine rehber olarak kullanılabildiğinden lidokain ve bupivakain arasındaki değişiklikleri, kardiyak voltaj kapılı  $\text{Na}^+$  kanallarından ayrılma hızları ile açıklayarak daha çok inaktif ve açık durumdaki voltaj kapılı  $\text{Na}^+$  kanallarını bağladıklarını göstermişlerdir. Bupivakainin  $\text{Na}^+$  kanalından ayrılma hızı daha yavaş olduğu için toksisitesinin daha etkin olduğunu görmüşlerdir. Vanhoutte ve ark.'da (77)

kobayların papiller kaslarında bupivakain ile levobupivakaini karşılaştırmışlar ve levobupivakainin Vmax inhibisyonunda daha az potent olduğunu ve kısa aksiyon potansiyeline sahip olduğunu göstermişlerdir.

Araştırmacılar bupivakainin kardiyak toksisite etkilerini büyük ölçüde çözümlemiş olsa da, katastrofik durumlarda standart yaşam desteğinin yetersizliği, yeni tedavi arayışlarına yönlendirmiştir. “Lipid kurtarma” son yılların en başarılı çözümü gibi görünmektedir. Amid grubu potent bir lokal anestezik olan bupivakainin kardiyotoksik etkileri bilinmesine karşın (44,60), uzun süreli güçlü anestezik ve analjezik etkileri nedeniyle santral ve periferik bloklarda en çok tercih edilen lokal anesteziktir. Bir çok deneysel modelde doğrudan bolus iv enjekte edilerek kardiyak arrest oluşturan özellikleri araştırılmış (52,78,79), yanlış iv enjeksiyona bağlı bupivakain toksisitesiyle ilgili bir çok olgu sunumu yayınlanmıştır (80-83). Weinberg ve ark. (79) genel anestezi altındaki köpeklerle 10 mg/kg bupivakain enjeksiyonu sonrası, bir gruba açık kalp masajı ile beraber lipid tedavisi ve bir gruba sadece kalp masajı uygulamışlardır. Lipid tedavisi bolus enjeksiyon sonrası infüzyon olarak devam ettirilmiştir. Bütün köpeklerde hipotansiyon ve bradikardi gelişmiş, lipid tedavisi alanlarda EKG ve kan basıncı hızla iyileşirken, kontrol gruplarındaki köpeklerde hızlıca asistoli gelişmiş ve ölmüşlerdir. Çalışmada, lipid tedavisinin bupivakain kardiyak toksisitesinin kaldırılmasında önemli rol oynadığını vurgulamışlardır. Son yıllarda lokal anesteziklerin istenmeden iv enjeksiyonu veya sistemik dolaşıma absorpsiyonu sonucu gelişen kardiyak arrest tedavisinde standart ileri yaşam desteği yanında,

%20 lipid içeren beslenme solüsyonlarının kullanımıyla ilgili deneysel çalışmalar (10,12,50) ile ilginç olgu sunumlarının da (80,81,84) yayınlandığı görülmektedir. Bu konuda yazılan derlemelerde (8,9,13,58) Intralipid® uygulaması büyük yenilik olarak sunulmakta, hatta LAST tedavisinde antidot olarak önerilmektedir. Birçok çalışmada lokal anesteziklerin kardiyak toksisitesinde konvansiyonel yöntemler başarısız kaldığında, %20 lipid emülsiyon infüzyonunun faydalı olduğu gösterilmiştir (8,9). Lipid emülsiyonların lokal anestezik toksisitesi için hızlı infüzyonu, yakın zamanda öncelikle deneysel çalışmalarda, daha sonra da klinik vakalarda başarıyla uygulanmıştır (9-11). Ön tedavide %20 Intralipid® verilen bir çalışmada (12), bupivakainin kardiyak arrest oluşturan eşik değerin yükseldiği gösterilmiş olsa da profilaksi amacıyla yaygın kullanımları yan etkilerinden dolayı fazla ilgi görmemiştir. Yüksek oranda lipid içeren beslenme solüsyonlarının bir çok yan etkisi (dispne, siyanoz, alerji, hiperlipidemi, hiperkoagülasyon, bulantı ve kusma, vücut ısı artışı, infüzyon yerinde irritasyon vs) düşünüldüğünde, lipid emülsiyonların klinikte profilaktik uygulanmaları etik olmayabilir (4). Hipotezimize göre %10 lipid içeren propofol solüsyonları profilaksi amacıyla kullanılabilir.

Propofolün içeriği Intralipid® (Fresenius Kabi AB, Uppsala, Sweden), Propofol Lipuronun içeriği Medialipid® (B.Braun, Melshungen AG, Germany) ile benzerlik göstermektedir. Intralipid®'in Medialipid®'e göre bupivakaini lipid faz içine daha fazla çektiği gösterilmiştir (5,7). Çalışmamızda; ön tedavinin plazma ve doku (kalp ve beyin) bupivakain düzeylerini %10 intralipid propofolün düşürdüğü, bu etkinin %10 medialipid propofol ile sadece doku düzeyinde olduğu görüldü. Bu

etki lokal anestezi ilaçların intralipid içinde medialipidden daha fazla dağılması ile açıklanabilir (7).

Çalışmamızda metod oluşturulurken birçok çalışmada olduğu gibi bupivakain tercih edilmiştir. Bupivakain infüzyon şeklinde verilerek sistemik absorpsiyon modeli oluşturulması ve ön tedavide intralipid içeren propofol formülasyonları kullanılarak bupivakainin kardiyak arrest eşiğinin yükseltilmesi hedeflenmiştir. Uzun etkili lokal anesteziklerin lipid emülsiyonlara bağlanma kapasitesini araştıran Mazoit ve ark. (7) uzun zincirli yağ asitlerini içeren %20 Intralipid® solüsyonunun bupivakaini bağlama kapasitesinin orta ve uzun zincirli yağ asitlerini içeren Medialipid®'den 2.5 kez daha fazla olduğunu göstermişlerdir. Çalışmamızda %10 medialid propofol plazma düzeyini düşürmekte etkisiz kalsa da, bupivakainin kardiyak dokuya bağlanma afinitesini azalttığı gösterilmiştir. %10 intralipid propofol ise LAST profilaksisi için uygun bir anestezi/sedatif gibi görünmektedir.

Bu tür çalışmalara başlamadan önce deneklerin yaşamsal ve tanısal optimum koşullarını sağlamak esastır; bu bağlamda literatürlerden yararlanarak ideal koşullar sağlanmaya çalışıldı. Bupivakain ile ilgili yapılan pek çok kardiyovasküler toksisite araştırmasında olduğu gibi çalışmamızda da anestezi altında, mekanik ventilasyon uygulanan sıçanlar kullanıldı (12,50). Bu yöntemin avantajları; nöbetler ve buna bağlı hipoksi, hiperkarbi ve asidozun önlenmesi ve invazif monitorizasyona izin vermesidir (38). Ketaminin, sempatik sinir sistemi stimulanı etkisi ve geçici plazma norepinefrin ve epinefrin artışı sağlaması

nedeniyle (15), invazif işlemler sırasında kardiyovasküler stabilite sağlayabileceği düşünülerek, çalışmamızda tüm sıçanlarda anestezi amacıyla ketamin (50mg/kg, im), kas gevşetici olarak sürekli vekuronyum infüzyonu (0.1 mg/kg/dk) uygulandı. Metodun oluşturulmasında ve deneklerin işleme hazırlanmasında Ohmura ve ark. (69) çalışması yol gösterici oldu. Bupivakain infüzyonunun oluşturabileceği kardiyak etkiler standart EKG monitörizasyonu yanında, invazif arter basıncı monitörizasyonu ile de izlendi. İki taraflı kanüle edilen kuyruk venlerinin birinden bazal sıvı ihtiyacı olarak ılık %0,9 NaCl infüzyonu tüm gruplara aynı volümde (1mL/kg/dk) verildi. Hipoksi, hipotermi, asidoz ve hiperkarbi gibi nedenler sıçanlarda nöbet riskini arttırabileceğinden deneklerin ısıları korundu ve rektal termometre ile izlendi, kan gazı ölçümüyle metabolik durumları kontrol edildi. Hiçbir denekte tedavi gerektiren metabolik bozukluk gelişmedi.

Hazırlık dönemini kapsayan bu süreçte her üç grupta da KAH (im. ketamin sonrası ilk EKG kayıtları alındığında) ( $KAH_k$ ) ve KAH ile OAB (tüm invazif girişimler uygulanıp kontrol kan gazı örneği alındıktan sonra) ( $KAH_{bd}$  ile  $OAB_{bd}$ ) arasında grup içi ve gruplar arası önemli fark olmaması standardizasyonun sağlanabildiğini göstermekteydi. Takiben kontrol grubu dışındaki deneklere diğer venden 20 dk boyunca ön tedavi ilaçları uygulandığında yapılan KAH ve OAB ölçümlerin de gruplar arası fark saptanmadı. Grup içi ölçümlerde %10 medialipid propofolde 5.dk KAH ve %10 intralipid propofolde 20.dk KAH değerlerinde azalma olduğu, bupivakain infüzyonuna %10 intralipid propofolde diğer gruplara göre daha düşük KAH değeri ile başlandığı halde, bupivakain infüzyonu sırasında

KAH değerlerinin %10 intralipid propofol grubunda daha fazla korunduğu gözlemlendi.

Lokal anesteziklerin bolus dozlarla karşılaştırıldığında sürekli infüzyon olarak uygulanması, toksisite belirtileri ortaya çıkmadan daha yüksek lokal anestezik dozlarının verilmesine ve toksisite ile ilgili hemodinamik ve elektrofizyolojik parametrelerin düzenli olarak takip edilebilmesine olanak sağladığını bildiren yayınların (32,38,69) rehberliğinde, bupivakainin infüzyon şeklinde verilmesi tercih edildi.

Propofol infüzyonları sonlandırılır sonlandırılmaz, tüm deneklere 20. dakikadan itibaren başlanan 2 mg/kg/dk hızında bupivakain infüzyonu, her grupta kardiyak arrest geliştiğinde sonlandırıldı. Denekler anestezi altında olduğundan, ayrıca nöbet aktivitesi değerlendirme olanaklarımız olmadığından, sadece bupivakainin sistemik toksisitesitesinin belirtileri olarak ortaya çıkması beklenen disritmiler, KAH ve OAB düşüşü değerlendirildi. Bu süreçte daha erken disritmi ve kardiyak arrest gelişen kontrol grubu ( $4.33\pm0.81$  dk,  $12.33\pm4.22$  dk) ve %10 medialipid propofol grubuna ( $3.60\pm60$  dk,  $14.00\pm5.93$  dk) göre, %10 intralipid propofol grubunda ( $9.8\pm2.71$  dk,  $20.50\pm5.93$  dk) bu süreler daha uzun, dolayısıyla kullanılan bupivakain dozları da daha fazlaydı (sırasıyla  $10.70\pm3.77$  mg,  $10.76\pm2.75$  mg ve  $15.06\pm3.69$  mg). Bradikardi %25 ve %50 kalp atım hızı düşüşüne göre değerlendirildiğinde; %10 intralipid propofol grubunda, diğer gruplara göre, hem süre hem de doz olarak daha yüksek değerler elde edildi. Çalışmamızın sonuçları Ohmura ve ark.'nın (69) propofol ve sevofluran anestezisi

uygulanan sıçanlarda, 2mg/kg/dk bupivakainin uyguladıkları çalışmayla benzerdi. Bu çalışmada propofolün KAH ve OAB düşüşüne karşı, sevofluranın ise sadece kalp hızı düşüşüne karşı koruyucu etki gösterdiği, OAB azalmasının ise bupivakaine bağlı sistemik toksisitede geç görülen bir belirti olduğunu gösterildi. Araştırmacılar, otonomik sinir sisteminin tam olarak bloke olmaması nedeniyle propofol ile önce hipertansif reaksiyon gözlemlendiğini, bunun bupivakainin miyokard depresyonu etkisine karşı koruyucu olabileceği, diğer taraftan sevofluranın direkt miyokardiyal depresif etkisinin, bupivakainin etkisini şiddetlendirebileceği görüşünü ileri sürdüler.

Çalışmamızda ilginç olarak, %10 intralipid propofol grubunda, bupivakain infüzyonunun ilk 5. dakikasında görülen açıklayamadığımız kalp hızı artışı oldu. Bu bulgu refleks taşikardi olarak değerlendirilebilir. Bu artış, bradikardinin de daha geç gelişmesine neden olmuş olabilir.

Propofolün  $Cl^-$  kanallarının aktivasyonu ile GABA etkilerini arttırdığı gösterilmiştir (64). Bu nedenle bu deneydeki antidisritmik etkinin propofolün GABA'nın inhibitör etkilerini arttırması sonucu gelişmiş olabileceği düşünülebilir. Fakat %10 medialipid propofol grubunun, kontrol ile benzer etki göstermesi bu görüşten uzaklaştırmaktadır. İlk disritmiyi takiben kalp hızının %25 ve %50 düşme süresi kontrol ve %10 medialipid propofol gruplarında çok hızlı seyrederken, %10 intralipid propofol grubunda gecikmiş olması, kardiyodepresif etkiye karşı koruyucu olduğunu düşündürmekte ve diğer grupta bu belirgin etkinin neden görülmediği sorusunu da akla getirmektedir. Mazoit ve ark. (7) ilaçların Intralipid®

içerisinde Medialipid®’den daha fazla dağıldıklarını ve dağılım oranının Intralipid®’de Medialipid®’den daha fazla olduğunu göstermişlerdir. Bu da %10 intralipid propofolün daha çok uzun zincirli yağ asidi içeriğiyle ilgili olarak bupivakaini daha fazla lipid faz içine çekmesine ve daha fazla dağılımına sebep olmasına bağlı olabilir. Çalışmamızda intralipid propofol grubunda hem kontrole hem de medialipid propofol grubuna göre daha düşük plazma bupivakain düzeyleri saptanması (sırasıyla  $12.06 \pm 6.70$ ,  $26.72 \pm 9.34$  ve  $21.26 \pm 20.31$ ) intralipid propofolün daha fazla bupivakain temizlediğini göstermektedir.

Bernards ve Artru (85) tarafından intraserebroventriküler verilen bupivakainin disritmi ve hipertansiyona neden olduğu gösterilmiş olup, bu değişikliklerin bupivakainin otonom sinir sistemindeki inhibitör GABA nöronlarını bloke etmesi sonucu ortaya çıktığı ileri sürülmüştür. Peduto ve ark. (86) propofolün GABA ilişkili  $Cl^-$  iyonlarının iletimini bazı nöronal sistemlerde arttırdığını göstererek; propofolün GABA’yı potansiyalize ederek bupivakainin neden olduğu blokajı engellediği, dolayısıyla bupivakaine bağlı disritimleri önleyebileceği ileri sürülmüştür. Thomas ve ark. (87), sıçanlarda ventriküler disritmi, bradikardi ve hipotansiyona bupivakainin SSS’nin medüller alanlarına direkt uygulanması ile olabileceğini rapor etmişlerdir. Lokal anesteziyelere bağlı gelişen ölümlerin altında yatan mekanizmalar incelendiğinde, Nancarrow ve ark. (88) ile Huang ve ark. (89) bunun ventriküler aritmilerden kaynaklandığını öne sürmüşlerdir. Ohmura ve ark. (32), potent lokal anesteziyelere oluşturdukları toksisite modelinde, KAH ve OAB’nin aritmi oluştuktan sonra hızla düştüğünü ve aritminin kardiyovasküler

toksisiteye bağlı ölümdede önemli bir rol oynayabileceğini savunmuşlardır. Çalışmamızda da kontrol grubunda ilk disritmi, KAH'ın %25 azalmasından önce ortaya çıkmıştır. Kontrol grubunda elde ettiğimiz bulgular, lokal anestezi kardiyotoksisitesinde, ölümün kardiyak depresyona değil, ciddi kardiyak aritmilere bağlı olduğunu bildiren diğer çalışmalarla (32,90) da uyumludur. Lipid ön tedavisi hem ilk aritminin oluşma sürelerinin, hem de KAH'ın %25 ve %50 azalma sürelerinin uzamasına neden olsa da, doz artıştı sürdüğünde kardiyovasküler depresyon bulgularının gelişmesini ve kardiyak arresti engelleyememiştir, fakat bupivakainin toksik doz eşiğini yükselttiği inkar edilemez. Aynı etkinin medialipid propofol grubunda görülmemesi düşündürücü olup ileri araştırmalar gerektirir.

Fukuda ve ark. (70) anestezi altındaki sıçanlarda sevofluran ve izofluranla, bupivakainin indüklediği disritmi için eşik değer artışını; volatil anesteziğin bradikardiyi indüklemesiyle açıklanabileceğini ileri sürmüşlerdir. Propofolün etkisinin bu tip mekanizmayla mı olduğu, yoksa içeriğindeki lipidlere mi bağlı olduğu tartışılmalıdır. Lipidlerin inotropik etkisi olduğu konusunda fikirler ileri sürülmüştür (78). Stehr ve ark. (91) lipid infüzyonunun direkt pozitif inotropik etki gösterebileceğini bildirmişler, ikinci olarak da lipidin indirekt inotropik etkisi ile lokal anesteziğin oluşturduğu inotropik hasarı azaltabileceğini öne sürmüşlerdir. Lipidler enerji kaynağı oldukları için bu görüşler inandırıcıdır, propofolün içeriğindeki %10 intralipidin de kısmen pozitif inotropik etki göstermesi beklenir. Lipidlerin bir etkisi de kardiyak hücrelere yağ asidi akımını artırmaktır. Nitekim, Eledjam ve ark. (92) bupivakaine bağlı gelişen kardiyak kontraktilite

depresyonunun, ATP üretimi ile geriye döndürüldüğünü göstermişlerdir. Bupivakainin kardiyotoksositeye yol açan etkilerinden biri olan yağ asidi transportunun blokajı, böylece yağ asidlerinin artmasıyla engellenmiş olur. Bu mekanizmaya göre oksidatif fosforilasyon ve ATP üretiminin devam ettiği bildirilmiştir. Lokal anestezi ajanlar mitokondriyal yağ asidi metabolizmasının anahtar enzimi olan CACT'ı inhibe ederek de yağ asidi metabolizmasını bozar. Lipid infüzyonunun, bupivakainle oluşan enzim inhibisyonunu engelleyecek, ya da geri döndürecek güçte intrasellüler yağ asidi içeriğini artırması mümkündür (11). Weinberg ve ark. (84) isovalerik asidemili, karnitin eksikliği olan bir hastada, bupivakainin indüklediği kardiyak toksositeye karşı aşırı duyarlılık rapor etmişlerdir. Bu olgu karnitin döngüsünde bupivakainin kuvvetle CACT'ı inhibe ettiğini göstermektedir. CACT mitokodriyal yağ asidi metabolizmasında anahtar enzimdir. İlginç olarak bu enzimde mutasyona sahip hastalarda da bupivakain toksisitesine bağlı bradiaritmi, iletim defektleri, kontraktıl depresyon ve anormallikler gözlenebilmektedir (11).

Çalışmamızda kardiyak arrest gelişme süresi ve eşzamanlı kullanılan bupivakain dozları karşılaştırıldığında, %10 intralipid propofolün kardiyak arrest gelişme süresini uzattığını bulduk. Ohmura ve ark. (69) kardiyak arrest gelişme süreleri açısından gruplar arasında fark bulmamışlardır. Bunun nedeni, Intralipid® etkiyi elimine etmek için diğer gruplara da %10 Intralipid® vermeleri olabilir. Bu da etkinin propofolden çok Intralipid®'e bağlı olduğu görüşünü destekler. Weinberg ve ark. (79) bupivakainin hızlı iv enjeksiyonu sonrası görülen toksisitede lipid

tedavisinin iyileşmeyi hızlandırdığını, başka bir deyişle kontrol grubundaki sıçanlarda asistoli erken gelişirken lipid grubunda geciktiğini göstermişlerdir. Göğüs kompresyonu ve %20 lipid tedavisi sıçanlarda bupivakain letal dozunu arttırmıştır. Bu nedenle çalışmamızda %10 intralipid propofol grubunda KAH'ın %25 ve %50 azalmasının gecikmesi, lipidlerin bupivakainin kardiyovasküler toksisitesi üzerine koruyucu etkisi olduğunu desteklemektedir.

Çalışmamızda %10 intralipid propofolün bupivakainin plazma ve doku düzeylerini, %10 medialipid propofolün ise sadece doku düzeylerini azalttığını bulduk. Bupivakain ile ortaya çıkan kardiyotoksitede, lipid emülsiyonun etkisi farklı mekanizmalarla açıklanmaya çalışılmıştır. İnfüze edilen lipidin direkt olarak dokuya ulaşması ve bu seviyede lokal anesteziklerle etkileşime girmesi mümkündür (79). Yüksek oranda lipofilik bir ilaca bağlı olarak ortaya çıkan toksisitenin azaltılmasında, lipid emülsiyonlarının kullanımı lipid tezgahı diyebileceğimiz '*lipid sink*' mekanizmasının olasılığını da düşündürmektedir. Bu durumda, toksisiteye neden olan lipofilik ajan, etki ettiği dokulardan ayrılır ve lipid infüzyonu ile plazmada oluşturulan yapay lipid fazına doğru uzaklaşır (11,78). Lipofilik lokal anestezik moleküllerinin bu lipid faz içine çekilmesiyle efektif plazma konsantrasyonlarının düştüğü öne sürülmektedir (12,37). Wang ve ark. (93) lipid emülsiyon tedavisinin bupivakainin dağılım volümünü arttırarak plazma konsantrasyonunu düşürdüğünü deneysel çalışmayla göstermişlerdir. Çalışmamızda da propofol içeriğindeki %10 Intralipid® lipid faz oluşturarak doku

ve plazma düzeylerini düşürmüş olabilir. %10 Medialipid® ise plazma düzeyinde etkili olmazken, doku bupivakain düzeylerini önemli ölçüde düşürmüştür.

Weinberg ve ark. (78) izole sıçan kalbine 30 saniye süreyle 0,5 mmol/L bupivakain infüze ettikten sonra, %1 soyayağı ile bir gruba kurtarma çalışması uygulamışlar; bupivakain infüzyonu sonrası bütün kalplerde hızlıca asistoli gelişmiş, ancak izole kalpte kurtarıcı lipid verilen grupta, kan basıncı hızlıca başlangıç değerlere dönmüştür. Daha sonra aynı deneysel protokolda, bupivakain içeriği izole kalpte radyoaktif olarak işaretlenmiş bupivakainle ölçülmüştür. Kontrol grubundan ve lipid ile tedavi edilen gruptan belirlenmiş miktarda miyokardiyal biyopsiler alınmıştır. Lipid ile tedavi edilen grupta miyokardiyal bupivakain içeriğinin kontrol grubuna göre hızlıca azaldığı gözlenmiştir. Ayrıca lipid grubunda bupivakain içeriği oldukça az bulunmuştur. Bu bulgular '*lipid sink*' kavramını desteklemekte veya miyokardiyal dokudan bupivakain kaybının ve eşzamanlı olarak miyokardiyal fonksiyonların geri dönüşünün hızlandığını göstermektedir (11).

Stehr ve ark. (94) izole sıçan kalbinde '*lipid sink*' etkisi oluşturmayacak kadar düşük konsantrasyonlarda lipid emülsiyonlarının lokal anesteziklerle oluşan kardiyak depresyonu düzelttiğini göstermişlerdir. Bu nedenle, lipidin faydalı etkisi için '*lipid sink*' teorisinin dışında bir metabolik etki olması gerektiğini öne sürmüşlerdir. Araştırmacılar, Weinberg ve ark.nın (78) daha önce öne sürdükleri lipidin pozitif inotropik etkisi olduğu görüşünü de desteklemişlerdir.

Bu gözlemler lipid tedavisinin lokal anestezi kardiyotoksitesinde başarılı olduğunu göstermiş ve son yayınlarda bupivakain toksisitesinde lipide dayalı tedavi '*silver bullet*' olarak tanımlanmıştır (11).

İnsanlarda lipid emülsiyon uygulamasıyla ilgili yayınlar vaka sunumları olup, bunlarda da lipid emülsiyonun etkinliği vurgulanmaktadır. İnfantlar erişkinlere göre daha az  $\alpha_1$ -asitglikoproteine sahip olduğundan bupivakain toksisitesine daha duyarlıdır. Shah ve arkadaşları (80) tarafından kırk günlük, 4.960 kg olan bir bebeğe inguinal herni operasyonu için kaudal blok uygulanmasından sonra gelişen kardiyovasküler kollapse lipid emülsiyonların başarıyla kullanımı rapor edilmiştir. Warren ve ark. (81) mepivakain ve bupivakainle uygulanan supraklaviküler blok sonrası oluşan kardiyovasküler kollapse %20 lipid emülsiyon başarıyla uygulanmıştır. Smith ve ark. (82) ile Marwick ve ark. (83) bupivakainle yapılan periferik sinir blokajı sonrası görülen kardiyak arrestte %20 Intralipid®'i tedavide başarı ile uygulamışlardır.

Epinefrin kardiyak arrest tedavisinde seçilecek ilk sıradaki ilaçtır çünkü  $\alpha$ -agonist etkisi ile diyastolik basıncı ve koroner perfüzyon basıncını artırır. Epinefrinin lokal anestezi kardiyotoksitesinde kullanılması pozitif inotropik ve kronotropik etkilerinden dolayı zorunludur (10,32,50,51). Ayrıca, Heavner ve ark. (50) ile Ohmura ve ark.'nın (32) çalışmalarında epinefrinin bupivakaine bağlı kardiyotoksitede, kan basıncının geri döndürülmesinde etkili olduğu gösterilmiştir. Ancak lokal anesteziğin indüklediği kardiyak arrestte adrenerjik tedaviye direnç vardır ve aşırı doz epinefrin sonrası pulmoner ödem gelişebilir

(95). Weinberg ve ark. (10) sıçanlarda epinefrinin laktat düzeyini arttırdığını, bütün sıçanlarda direçli ventriküler ektopi geliştiğini, beş sıçanda pulmoner ödem meydana geldiğini gözlemlemişler, sıçanlarda bupivakainin toksik dozu sonrası lipid emülsiyon tedavisinin, epinefrin tedavisine göre daha iyi olduğunu bulmuşlardır. Sonuç olarak tedavide aşırı dozlarda epinefrinin tekrarı yerine, epinefrine yeterli cevap alınmadığında, vakit kaybetmeden lipid kurtarma tedavisine geçilmesi önerilmektedir.

Diğer bir görüş nitrik oksit sentezinin inhibisyonudur. Heavner ve ark. (96) sıçanlarda nitrik oksid sentezinin inhibe olması, asistoli ve aritmi oluşumu için gerekli bupivakain dozunun azaldığını göstermişlerdir. Nitrik oksidin aşırı üretilmesi, bupivakainle oluşan toksisitenin tedavisinde lipid infüzyonunun etkisinin başka bir açıklaması olabilir (12). Doursout ve ark. (97) propofolün içeriğindeki %10 Intralipid®'in, nitrik oksitin metabolik yolunu stimüle ederek sentezini arttırdığını bildirmişlerdir. Bu da %10 intralipid propofolün faydalı etkilerinin diğer bir açıklamasıdır

Propofol antikonvülzan özelliktedir ve birçok çalışmada lokal anestezik toksisitesine bağlı nöbetlerin tedavisinde başarılı olduğu gösterilmiştir (98-101). Ayrıca antioksidan özelliğini gösteren yayınlar da vardır (102-105). Bupivakaine bağlı dozaşımının erken tedavisinde propofolün birkaç mekanizma ile faydalı olabileceği görüşü ileri sürülmüştür (37). Kardiyak etkilerin ve nöbet aktivitesinin baskılanması lipid içeriğinin bupivakaini dokulardan çekmesine, bupivakainin

neden olduğu doku hipoksisine karşı koruyucu etki göstermesi ise antioksidan özelliğine bağlanmıştır (106).

Çalışmamız, %10 intralipid propofolün LAST'a karşı faydalı etkilerini göstermesi açısından etkili olup, klinikte profilaktik etkilerinden yararlanılabilir. Özellikle yüksek dozda potent lokal anesteziklerin uygulandığı periferik sinir bloklarında propofol ile kombine anestezi veya sedasyon, sistemik absorbsiyona bağlı lokal anestezik toksik etkilerine karşı plazma serbest lokal anestezik düzeyini azaltarak koruyucu etki oluşturabilir. Bu durumun klinikte beklenen anestezi, analjezi gibi etkilerin azalması gibi sorunları da ortaya çıkarabileceği düşünülmelidir. İleride yapılacak klinik çalışmalarla bu hipotezin desteklenmesi gereklidir.

## 6. SONUÇ

Farklı lipid formülasyonları (%10 intralipid ve medialipid) içeren propofol ile ön tedavinin bupivakain kardiyotoksitesisi ile plazma ve doku (kalp ve beyin) düzeylerine etkilerinin araştırıldığı bu klinik çalışmada aşağıdaki sonuçlar önemli bulunmuştur;

1. %10 intralipid propofolün disritmi meydana gelmesini geciktirdiği,
2. Kalp hızında %25 ve %50 düşüş sürelerinin %10 intralipid propofol ile uzadığı,
3. %10 intralipid propofol ile daha geç kardiyak arrest oluştuğu,
4. Disritmi ve bradikardi gelişimine neden olan bupivakain dozlarının %10 intralipid propofol ile arttığı, yani kardiyak arrest eşiğinin yükseldiği,
5. Ön tedavinin plazma ve doku bupivakain düzeylerini %10 intralipid propofol grubunda düşürdüğü, bu etkinin %10 medialipid propofol ile sadece doku düzeyinde olduğu görüldü.

Bu deneysel çalışmada; bupivakainin indüklediği kardiyodepresif etkilerin baskılanmasında, %10 intralipid propofolün, %10 medialipid propofole göre daha etkin olduğu, bu etkinin plazma ve doku (kalp ve beyin) bupivakain düzeylerini azaltarak sağladığı gösterildi.

Bu sonuçlarına dayanarak, bupivakain toksisitesi ihtimalinin yüksek olduğu klinik uygulamalar sırasında, %10 intralipid propofolün profilaktik olarak yararlı olabileceği kanısındayız.

## 7.KAYNAKLAR

1. Cox B, Durieux ME, Marcus MAE. Toxicity of local anaesthetics. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2003; 17: 111-36.
2. Minton NA, Goode AG, Henry JA. The effect of a lipid suspension on amitriptyline disposition. *Arch Toxicol* 1987; 60: 467-9.
3. Sirianni AJ, Osterhoudt KC, Calello DP, Muller AA, Waterhouse MR, Goodkin MB, et al. Use of lipid emulsion in the resuscitation of a patient with prolonged cardiovascular collapse after overdose of bupropion and lamotrigine. *Ann Emerg Med* 2008; 51: 412-5.
4. Turner-Lawrence DE, Kerns W. Intravenous fat emulsion: A potential novel antidote. *J Med Toxicol* 2008; 4: 109-14.
5. Rau J, Roizen MF, Doenicke AW, O' Connor MF, Strohschneider U. Propofol in an emulsion of long-and medium-chain triglycerides: The effect on pain. *Anesth Analg* 2001; 93: 382-4.
6. Doenicke AW, Roizen MF, Rau J, O' Connor MF, Kugler J, Klotz U, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of propofol in a new solvent. *Anesth Analg* 1997; 85: 1399- 403.
7. Mazoit JX, Le Guen R, Beloeil H, Benhamou D. Binding of long-lasting local anesthetics to lipid emulsions. *Anesthesiology* 2009; 110: 380-6.
8. Neal JM, Bernards CM, Butterworth JF, Di Gregorio G, Drasner K, Hejtmanek MR, et al. ASRA Practice advisory on local anesthetic systemic toxicity. *Reg Anesth Pain Med* 2010; 35: 152-61.

9. Weinberg GL. *Treatment of local anesthetic systemic toxicity (LAST). Reg Anesth Pain Med* 2010; 35: 188-93.
10. Weinberg GL, Di Gregorio G, Ripper R, Kelly K, Massad M, Edelman L, et al. *Resuscitation with lipid versus epinephrine in a rat model of bupivacaine overdose. Anesthesiology* 2008; 108: 907-13.
11. Weinberg GL. *Lipid rescue resuscitation from local anaesthetic cardiac toxicity. Toxicol Rev* 2006; 25: 139-45.
12. Weinberg GL, VadeBoncouer T, Ramaraju GA, Garcia- Amaro MF, Cwik MJ. *Pretreatment or resuscitation with a lipid infusion shifts the dose-response to bupivacaine-induced asystole in rats. Anesthesiology* 1998; 88: 1071-5.
13. Mulroy MF, Hejtmanek MR. *Prevention of local anesthetic systemic toxicity. Reg Anesth Pain Med* 2010; 35: 177-80.
14. Brunton LL, Lazo JS, Parker KL. *Santral Sinir Sistemine Etki Eden İlaçlar – Lokal Anestezikler. In: Catterall WA, Mackie K editors. Goodman&Gilman Tedavinin Farmakolojik Temeli. Nobel Tıp Kitapevleri, 2009:369-85*
15. Berde CB, Strichartz GR. *Local anesthetics. In: Miller RD editor. Miller's Anesthesia. 7th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone – Elsevier, 2009; 913-40.*
16. Tüzüner F. *Lokal Anestezikler. In: Eti Z editor. Anestezi, Yoğun Bakım, Ağrı. 1. Baskı. Ankara: Nobel Tıp Kitapevleri, 2010; 225-35.*
17. Becker DE, Reed KL. *Essentials of local anesthetic pharmacology. Anesth Prog* 2006; 53: 98-109.

18. Kayhan Z. *Lokal Anestezikler*. In: *Klinik Anestezi*. 3. Baskı. İstanbul: Logos Yayıncılık, 2004; 503-23.
19. Morgan GE, Mikhail MS, Murray MJ. *Lokal Anestezikler*. In: *Klinik Anesteziyoloji*. Dördüncü Baskı. Ankara: Öncü Basımevi, 2008; 263-75.
20. Trevor AJ, Katzung BG, Masters SB. *Drugs That Act in the Central Nervous System, Local Anesthetics*. In: *Katzung & Trevors Pharmacology: Examination and Board Review*. 7th ed. New York: McGraw Hill Medical, 2005; 225-8.
21. Woods AM, Difazio C. *Pharmacology of Local Anaesthetics and Related Drugs*. In: Bonica JJ, McDonalds JS editors. *Principles and Practice of Obstetric Analgesia and Anaesthesia*. 2nd ed. Malvern: Williams and Wilkins, 1995; 297-323.
22. Liu SS, Yin L. *Local Anesthetics*. In: Barash PG, Cullen BF, Stoelting RK, Cahalan MK, Stock MC editors. *Clinical Anesthesia*. 6th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2009; 531-48.
23. Williams MJ. *Pharmacology for Regional Anesthetic Techniques*. In: Hahn MB, McQuillan PM, Sheplock GJ editors. *Regional Anesthesia: An Atlas of Anatomy and Techniques*. St Louis: Mosby, 1996; S: 3-17.
24. Malamed SF. *The Drugs – Pharmacology of Local Anesthetics*. In: *Handbook of Local Anesthesia*. 4th ed. St.Louis: Mosby-Year Book Inc, 1997; 24-35.
25. Dillane D, Finucane BT. *Local anesthetic systemic toxicity*. *Can J Anesth* 2010; 57: 368-80.

26. Kayaalp SO. *Lokal Anestezikler*. In: Kayaalp SO editör. *Rasyonel tedavi yönünden tıbbi farmakoloji*. 10. baskı. Ankara: Hacettepe Taş Yayıncılık, 2002; 792-806.
27. Butterworth JF, Strichartz GR. *Molecular mechanisms of local anesthesia: A review*. *Anesthesiology* 1990; 72: 711-34.
28. Nau C, Strichartz GR. *Drug chirality in anesthesia*. *Anesthesiology* 2002; 97: 497-502.
29. Erdine S, Yücel A. *Periferik Sinir Fizyolojisi ve Lokal Anestezikler*. In: Erdine S editör. *Rejyonal Anestezi*. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri, 2005; 23-44.
30. Di Gregorio G, Neal JM, Rosenquist RW, Weinberg GL. *Clinical presentation of local anesthetic systemic toxicity. A review of published cases, 1979 to 2009*. *Reg Anesth Pain Med* 2010; 35: 181-7.
31. Butterworth JF. *Models and mechanism of local anesthetic cardiac toxicity. A review*. *Reg Anesth Pain Med* 2010; 35: 167-76.
32. 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: 743-8.
33. Barrington MJ, Watts SA, Gledhill SR, Thomas RD, Said SA, Synder GL, et al. *Preliminary results of the australasian regional anaesthesia collaboration: A Prospective audit of more than 7000 peripheral nerve and plexus blocks for neurologic and other complications*. *Reg Anesth Pain Med* 2009; 34: 534-41.

34. Orebaugh SL, Williams BA, Vallejo M, Kentor ML. Adverse outcomes associated with stimulator-based peripheral nerve blocks with versus without ultrasound visualization. *Reg Anesth Pain Med* 2009; 34: 251-5.
35. Groban L, Deal DD, Vernon JC, James RL, Butterworth JF. Cardiac resuscitation after incremental overdosage with lidocaine, bupivacaine, levobupivacaine, and ropivacaine in anesthetized dogs. *Anesth Analg* 2001; 92: 37-43.
36. Chang DHT, Ladd LA, Copeland S, Iglesias MA, Plummer JL, Mather LE. Direct cardiac effects of intracoronary bupivacaine, levobupivacaine and ropivacaine in the sheep. *Br J Pharmacol* 2001; 132: 649-58.
37. Weinberg GL. Current concepts in resuscitation of patients with local anesthetic cardiac toxicity. *Reg Anesth Pain Med* 2002; 27: 568-75.
38. Groban L. Central nervous system and cardiac effects from long-acting amide local anesthetic toxicity in the intact animal model. *Reg Anesth Pain Med* 2003; 28: 3-11.
39. Brown DL. Local Anesthetic Toxicity. In: Finucane BT editor. *Complications of Regional Anesthesia*. 2nd ed. New York: Springer, 2007; 61-73.
40. Clarkson CW, Hondeghem LM. Mechanism for bupivacaine depression of cardiac conduction: fast block of sodium channels during the action potential with slow recovery from block during diastole. *Anesthesiology* 1985; 62: 396-405.
41. Hogan Q. Local anesthetic toxicity: an update. *Reg Anesth and Pain Med* 1996; 21: 43-50.

42. Reiz S, Nath S. Cardiotoxicity of local anaesthetic agents. *Br J Anaesth* 1986; 58: 736-46.
43. Mather LE, Chang DHT. Cardiotoxicity with modern local anaesthetics: is there a safer choice? *Drugs* 2001; 61: 333-42.
44. Casati A, Putzu M. Bupivacaine, levobupivacaine and ropivacaine: are they clinically different? *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2005; 19: 247-68.
45. McCaslin PP, Butterworth JF. Bupivacaine suppresses ( $\text{Ca}^{+2}$ ) oscillations in neonatal rat cardiomyocytes with increased extracellular  $\text{K}^{+}$  and is reversed increased extracellular  $\text{Mg}^{+2}$ . *Anesth Analg* 2000; 91: 82-8.
46. Sztark F, Gaulain KN, Malgat M, Dabadie P, Mazat JP. Absence of stereospecific effects of bupivacaine isomers on heart mitochondrial bioenergetics. *Anesthesiology* 2000; 93: 456-62.
47. Butterworth JF, Brownlow RC, Leith JP, Prielipp RC, Cole LR. Bupivacaine inhibits cyclic- 3, 5 adenosine monophosphate production. A possible contributing factor for cardiovascular toxicity. *Anesthesiology* 1993; 79: 88-95.
48. Weinberg GL, Palmer JW, VadeBoncouer TR, Zuechner MB, Edelman G, Hoppel CL. Bupivacaine inhibits acylcarnitine exchange in cardiac mitochondria. *Anesthesiology* 2000; 92: 523-8.
49. Heavner JE. Cardiac toxicity of local anesthetics in the intact isolated heart model: A review. *Reg Anesth Pain Med* 2002; 27: 545-55.

50. Heavner JE, Pitkanen MT, Shi B, Rosenberg PH. Resuscitation from bupivacaine- induced asystole in rats: comparison of different cardioactive drugs. *Anesth Analg* 1995; 80: 1134-9.
51. Chen MH, Liu TW, Xie L, Song FQ, He T, Zeng Z, et al. A simpler cardiac arrest model in rats. *Am J Emerg Med* 2007; 25: 623-30.
52. Mayr VD, Mitterschiffthaler L, Neurauter A, Gritsch C, Wenzel V, Müller T, et al. A comparison of the combination of epinephrine and vasopressin with lipid emulsion in a porcine model of asphyxial cardiac arrest after intravenous injection of bupivacaine. *Anesth Analg* 2008; 106: 1566-71.
53. Mayr VD, Raedler C, Wenzel V, Lindner KH, Strohmenger HU. A comparison of epinephrine and vasopressin in a porcine model of cardiac arrest after rapid intravenous injection of bupivacaine. *Anesth Analg* 2004; 98: 1426-31.
54. Cho HS, Lee JJ, Chung IS, Shin BS, Kim JA, Lee KH. Insulin reverses bupivacaine-induced cardiac depression in dogs. *Anesth Analg* 2000; 91: 1096-102.
55. Kim JT, Jung CW, Lee KH. The effect of insulin on the resuscitation of bupivacaine-induced severe cardiovascular toxicity in dogs. *Anesth Analg* 2004; 99: 728-33.
56. Weinberg GL, VadeBoncouer T. Improved energetics may explain the favorable effect of insulin infusion on bupivacaine cardiotoxicity. *Anesth Analg* 2001; 92: 1075-6.

57. *Renehan EM, Enneking FK, Varshney M, Partch R, Dennis DM, Morey TE. Scavenging nanoparticles: An emerging treatment for local anesthetic toxicity. Reg Anesth Pain Med 2005; 30: 380-4.*
58. *Felice KL, Schumann HM. Intravenous lipid emulsion for local anaesthetic toxicity: A Review of the Literature. J Med Toxicol 2008; 4: 184-91.*
59. *Corman SL, Skledar SJ. Use of lipid emulsion to reverse local anesthetic-induced toxicity. The Annals of Pharmacotherapy 2007; 41: 1873-7.*
60. *Collins VJ. Local anesthetics. In: Collins VJ editor. Principles of Anesthesiology. 3th ed. Philadelphia: Lea & Febiger, 1993; 1232-81.*
61. *Mather LE, Huang YF, Veering B, Pryor ME. Systemic and regional pharmacokinetics of levobupivacaine and bupivacaine enantiomers in sheep. Anesth Analg 1998; 86: 805-11.*
62. *Howe JP. Lokal anesthetics. In: McCaughey W, Clarke RJS, Fee JPH, Wallace WFM editors. Anesthetic Physiology and Pharmacology. New York: Churchill Livingstone, 1997; 83-100.*
63. *Kayhan Z. İntravenöz Anestezikler. In: Klinik Anestezi. 3. Baskı. İstanbul: Logos Yayıncılık, 2004; 99- 123.*
64. *Berde CB, Strichartz GR. Intravenous Anesthetics. In: Miller RD editor. Miller's Anesthesia. 7th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone – Elsevier, 2009; 719- 68.*
65. *Morgan GE, Mikhail MS, Murray MJ. Nonvolatil Anestezikler Ajanlar. In: Klinik Anesteziyoloji. Dördüncü Baskı. Ankara: Öncü Basımevi, 2008; 179- 204.*

66. Motsch J, Schmidt H, Bach A, Böttiger BW, Böhrer H. Long- term sedation with propofol and green discoloration of the liver. *Eur J Anaesthesiol* 1994; 11: 499-502.
67. Collins VJ. Intravenous Anaesthesia. Nonbarbiturates-non-narcotics. In: Collins VJ editor. *Principle of Anaesthesiology*. 3rd ed. Philadelphia: Lea and Febiger Co, 1993; 734-86.
68. Çelebi H, Candan N, Günaydın B. Propofol infüzyon sendromu. *Anestezi Dergisi* 2007; 15: 73-80.
69. Ohmura S, Ohta T, Yamamoto K, Kobayashi TA Comparison of the effects of propofol and sevoflurane on the systemic toxicity of intravenous bupivacaine in rats. *Anesth Analg* 1999; 88: 155–9.
70. Fukuda H, Hirabayashi Y, Shimizu R, Saitoh K, Mitsuhata H. Sevoflurane is equivalent to isoflurane for attenuating bupivacaine-induced arrhythmias and seizures in rats. *Anesth Analg* 1996; 83: 570-3.
71. Sharp PE, La Regina MC. Important biological features. In: Suchow MA editor. *The Laboratory Rat*. 2nd ed. Florida: CRC Press, 1998; 1-15.
72. Bruelle P, LeFrant JY, De La Coussaye JE, Peray PE, Desch G, Sassine A, et al. Comparative electrophysiologic and hemodynamic effects of several amide local anesthetic drugs in anesthetized dogs. *Anesth Analg*. 1996; 82: 648-56.
73. Moller R, Covino BG. Cardiac electrophysiologic properties of bupivacaine and lidocaine compared with those of ropivacaine, a new amide local anesthetic. *Anesthesiology*. 1990; 72: 322-9.

74. Lacombe P, Blaise G, Loulmet D, Hollmann C. Electrophysiologic effects of bupivacaine in the isolated rabbit heart. *Anesth Analg* 1991; 72: 62-9.
75. Pitkanen M, Feldman HS, Arthur GR, Covino BG. Chronotropic and inotropic effects of ropivacaine, bupivacaine, and lidocaine in the spontaneously beating and electrically paced isolated, perfused rabbit heart. *Reg Anesth and Pain Med* 1992; 17: 183-92.
76. Graf BM, Martin E, Bosnjak ZJ, Stowe DF. Stereospecific effect of bupivacaine isomers on atrioventricular conduction in the isolated perfused guinea pig heart. *Anesthesiology* 1997; 86: 410-9.
77. Vanhoutte F, Vereecke J, Verbeke N, Carmeliet E. Stereoselective effects of the enantiomers of bupivacaine on the electrophysiological properties of the guinea-pig papillary muscle. *Br J Pharmacol* 1991; 103: 1275-81.
78. Weinberg GL, Ripper R, Murphy P, Edelman LB, Hoffman W, Strichartz G, et al. Lipid infusion accelerates removal of bupivacaine and recovery from bupivacaine toxicity in the isolated rat heart. *Reg Anesth Pain Med* 2006; 31: 296-303.
79. Weinberg GL, Ripper R, Feinstein DL, Hoffman W. Lipid emulsion infusion rescues dogs from bupivacaine-induced cardiac toxicity. *Reg Anesth Pain Med* 2003; 28: 198-202.
80. Shah S, Gopalakrishnan S, Apuya J, Shah S, Martin T. Use of intralipid in an infant with impending cardiovascular collapse due to local anesthetic toxicity. *J Anesth* 2009; 23: 439-41.

81. Warren JA, Thoma RB, Georgescu A, Shah SJ. Intravenous lipid infusion in the successful resuscitation of local anesthetic- induced cardiovascular collapse after supraclavicular brachial plexus block. *Anesth Analg* 2008; 106: 1575-80.
82. Smith HM, Jacob AK, Segura LG, Dilger J.A, Torsher LC. Simulation education in anesthesia training: A case report of successful resuscitation of bupivacaine- induced cardiac arrest linked to recent simulation training. *Anesth Analg* 2008; 106: 1581-4.
83. Marwick PC, Levin AI, Coetzee AR. Recurrence of cardiotoxicity after lipid rescue from bupivacaine- induced cardiac arrest. *Anesth Analg* 2009; 108: 1344-6.
84. Weinberg GL, Laurito CE, Geldner P, Pygon BH, Burton BK. Malignant ventricular dysrhythmias in a patient with isovaleric acidemia receiving general and local anesthesia for suction lipectomy. *J Clin Anesth* 1997; 9: 668-70.
85. Bernardis CM, Artru AA. Hexamethonium and midazolam terminate dysrhythmias and hypertension caused by intracerebroventricular bupivacaine in rabbits. *Anesthesiology* 1991; 74: 89-96.
86. Peduto VA, Concas A, Santoro G, Biggio G, Gessa GL. Biochemical and electrophysiologic evidence that propofol enhances GABAergic transmission in the rat brain. *Anesthesiology* 1991; 75: 1000-9.

87. Thomas RD, Behbehani MM, Coyle DE, Denson DD. Cardiovascular toxicity of local anesthetics: an alternative hypothesis. *Anesth Analg* 1986; 65: 444-50.
88. Nancarrow C, Rutten AJ, Runciman WB, Mather LE, Carapetis RJ, McLean CF, et al. Myocardial and cerebral drug concentrations and the mechanisms of death after fatal intravenous doses of lidocaine, bupivacaine, and ropivacaine in the sheep. *Anesth Analg* 1989; 69: 276-83.
89. Huang YF, Pryor ME, Mather LE, Veering BT. Cardiovascular and central nervous system effects of intravenous levobupivacaine and bupivacaine in sheep. *Anesth Analg* 1998; 86: 797-804.
90. Kotelko DM, Shnider SM, Dailey PA, Brizgys RV, Levinson G, Shapiro WA, et al. Bupivacaine-induced cardiac arrhythmias in sheep. *Anesthesiology* 1984; 60: 10-8.
91. Stehr SN, Ziegeler JC, Pexa A, Oertel R, Deussen A, Koch T, et al. The effects of lipid infusion on myocardial function and bioenergetics in l-bupivacaine toxicity in the isolated rat heart. *Anesth Analg* 2007; 104: 186-92.
92. Eledjam JJ, De La Coussaye JE, Brugada J, Bassoul B, Gagnol JP, Fabregat JR, et al. In vitro study on mechanism of bupivacaine-induced depression of myocardial contractility. *Anesth Analg* 1989; 69: 732-5.
93. Wang QG, Liu L, Xu XZ, Chen LM, Chen Y, Wang WT, et al. Effects of lipid emulsion on hemodynamics and pharmacokinetics of mongrel dogs with

- bupivacaine-induced cardiac depression. Zhonghua Yi Xue Za Zhi. 2009; 89: 1787-90.*
94. Stehr SN, Ziegler J, Pexa A. Lipid effects on myocardial function in L-bupivacaine induced toxicity in the isolated rat heart (abstract). *Reg Anesth Pain Med* 2005; 30: 5.
  95. Reinikainen M, Hedman A, Pelkonen O, Ruokonen E. Cardiac arrest after interscalene brachial plexus block with ropivacaine and lidocaine. *Acta Anaesthesiol Scand* 2003; 47: 904-6.
  96. Heavner JE, Shi B, Pitkanen M. Nitric oxide synthesis inhibition enhances bupivacaine cardiotoxicity. *Reg Anesth and Pain Med* 1996; 21: 243-8.
  97. Doursout MF, Joseph PM, Liang YY, Hartley CJ, Chelly JE. Role of propofol and its solvent, intralipid, in nitric oxide- induced peripheral vasodilation in dogs. *Br J Anaesth* 2002; 89: 492-8.
  98. Heavner JE, Arthur J, Zou J. Comparison of propofol with thiopentone for treatment of bupivacaine-induced seizures in rats. *Br J Anaesth* 1993; 71: 715-9.
  99. Hartung J, Ying H, Weinberger J, Cottrell JE. Propofol prevents or elevates the threshold for lidocaine-induced seizures in rats. *J Neurosurg Anesthesiol* 1994; 6: 254-9.
  100. Lee VC, Moscicki JC, Di Fazio CA. Propofol sedation produces dose-dependent suppression of lidocaine-induced seizures in rats. *Anesth Analg* 1998; 86: 652-7.

101. Bishop D, Johnstone RE. Lidocaine toxicity treated with low-dose propofol. *Anesthesiology* 1993; 78: 788-9.
102. Murphy PG, Myers DS, Davies MJ, Webster NR, Jones JG. The antioxidant potential of propofol (2,6-diisopropylphenol). *Br J Anaesth* 1992; 68: 613-8.
103. Musacchio E, Rizzoli V, Bianchi M, Bindoli A, Galzigna L. Antioxidant action of propofol on liver microsomes, mitochondria and brain synaptosomes in the rat. *Pharmacol Toxicol* 1991; 69: 75-7.
104. Green TR, Bennett SR, Nelson VM. Specificity and properties of propofol as an antioxidant free radical scavenger. *Toxicol Appl Pharmacol* 1994; 129: 163-9.
105. Hans P, Deby-Dupont G, Deby C, Pieron F, Verbesselt R, Franssen C, et al. Increase in antioxidant capacity of plasma during propofol anesthesia. *J Neurosurg Anesthesiol* 1997; 9: 234-6.
106. De La Cruz JP, Villalobos MA, Sedeno G, De La Cuesta SF. Effect of propofol on oxidative stress in an in vitro model of anoxia-reoxygenation in the rat brain. *Brain Res* 1998; 800: 136-44.

## 8. ÖZET

### **RATLARDA KARDİYAK ARREST OLUŞTURAN BUPİVAKAİN KAN ve DOKU DÜZEYLERİNE PROPOFOLÜN FARKLI LİPİD FORMLARININ ETKİLERİNİN KONTROLLÜ KARŞILAŞTIRILMASI**

Bu randomize, kontrollü, deneysel çalışmada; anestezi altındaki sıçanlarda, %10 intralipid propofol ve %10 medialipid propofol ile ön tedavi uygulamasının, bupivakain kardiyotoksitesi ile plazma ve doku (kalp ve beyin) düzeylerine etkileri araştırılmıştır.

Çalışmada onsekiz adet erişkin erkek Sprague-Dawley cinsi sıçan kullanıldı. Sıçanlar, intralipid (Propofol, Grup P), medialipid (Propofol Lipuro, Grup L) ve kontrol (Grup K) olmak üzere rastgele, her grupta altı sıçan olacak şekilde, üç gruba ayrıldı. Ketamin (im) anestezisi altında monitörize edilen sıçanların KAH kontrol değerleri ( $KAH_k$ ) kaydedildi, cerrahi trakeostomi açılan sıçanlar mekanik ventilasyonla solutuldu ve invazif monitörizasyon uygulandı. İnvazif girişimler sonrası KAH ve OAB bazal değerleri ( $KAH_{bd}$  ve  $OAB_{bd}$ ) kaydedildi. İki taraflı kanüle edilen kuyruk venlerinin birinden bazal sıvı ihtiyacı verilirken, diğer venden kontrol grubu dışındaki gruplara ön tedavi ilaçları 20 dk boyunca uygulandı. Bu 20 dakikalık süre içinde OAB ve KAH verileri her 5 dakikada bir kaydedildi. 20. dakikadaki OAB ve KAH değerleri bupivakain infüzyonu öncesi kontrol değerleri ( $KAH_{b0}$  ve  $OAB_{b0}$ ) olarak kaydedildi. Ön ilaç tedavileri tamamlandıktan sonra tüm gruplara 2 mg/kg/dk hızında bupivakain infüzyonuna başlandı. Sıçanlarda ilk disritmi süresi, bupivakain infüzyonu öncesi kaydedilen değerlere göre kalp atım hızı ile ortalama arter basıncında %25 ve %50

azalmaya kadar geçen süreler, kardiyak arrest gelişene kadar geçen süre ve eşzamanlı kullanılan bupivakain dozları kaydedilerek değerlendirildi. Sıçanlarda kardiyak arrest geliştikten sonra intrakardiyak kan alındı. Kalp ve beyin dokuları alındı. Bupivakain düzeyi LC/MSD yöntemi ile çalışıldı.

İstatistiksel değerlendirmede Kruskal-Wallis testi, Mann-Whitney U testi ve Wilcoxon testinden yararlanıldı.  $p < 0.05$  'istatistiksel olarak anlamlı' kabul edildi.

Grupların bazal değerleri arasında anlamlı fark saptanmadı. İlk disritmi, kalp hızında %25 ve %50 düşüş ve kardiyak arrest sürelerinin kontrol ve %10 medialipid propofole göre, %10 intralipid propofol ile uzadığı, paralel olarak disritmi ve bradikardi gelişimine neden olan bupivakain dozunun arttığı görüldü. Ön tedavinin plazma ve doku bupivakain düzeylerini, %10 intralipid propofol grubunda düşürdüğü, bu etkinin %10 medialipid propofol ile sadece doku düzeyinde olduğu görüldü.

Bu sonuçlar; %10 intralipid propofolün sıçanlarda bupivakainin indüklediği kardiyodepresif etkilerde koruyucu olduğunu göstermektedir. Bu etkilerin plazma ve doku bupivakain düzeylerinin düşmesiyle ilgili olduğu söylenebilir. Rejyonal anestezinin genel anestezi ile kombine edilmesi gerektiğinde, %10 intralipid propofol ile TIVA önerilir.

**Anahtar kelimeler:** bupivakain, kardiyotoksisite, propofol, lipid emülsiyon

## **9. SUMMARY**

### **CONTROLLED COMPARISON of EFFECTS of DIFFERENT LIPID FORMS of PROPOFOL on THE BLOOD and TISSUE LEVELS of BUPIVACAINE INDUCED CARDIAC ARREST in RATS**

In this randomised controlled experimental study, the effect of propofol on bupivacaine cardiotoxicity and also plasma and tissue (heart and brain) levels in anesthetized rats was investigated.

Eighteen male Sprague-Dawley rats were randomly divided into 3 groups as intralipid (Propofol, Group P), medialipid (Propofol Lipuro, Group L) and control (Grup K) groups. Rats were monitorized and control heart rate ( $HR_c$ ) values were recorded under ketamin anesthesia (im) followed by surgical tracheostomy, invasive blood pressure monitorization and mechanical ventilation. After invasive procedures HR and mean arterial pressure ( $HR_{bv}$  and  $MAP_{bv}$ ) were recorded. Two tail veins were cannulated for basal intravenous hydration and infusion of study drugs for 20 minutes.

During this period MAP and HR values were recorded every 5 minute until on set of bupivacaine infusion. HR and MAP values after 20 minutes were recorded as control before bupivacaine infusion ( $HR_{bb}$  and  $MAP_{bb}$ ).

Bupivacaine was infused 2 mg/kg/min in all groups. The first time of dysrhythmia occurence, time of reduction of HR and MAP 25 and 50%, cardiac arrest time and total bupivacaine dose were recorded. Intracardiac blood samples

were collected following cardiac arrest. Heart and brain tissues were extracted and bupivacaine levels were measured by LC/MSD method.

Kruskal-Wallis, Mann-Whitney U and Wilcoxon were used and  $p < 0.05$  was considered as statistically significant.

There was no significant difference basal values among groups. The first dysrhythmia time, reduction of HR and MAP 25 and 50% time, time until cardiac arrest was longer in 10% intralipid propofol compared to 10% medialipid propofol group which is consistent with higher bupivacaine dose causing dysrhythmia and bradycardia. Pretreatment decreased plasma and tissue bupivacaine levels in 10% intralipid propofol group and this effect was observed only in tissue levels in 10% medialipid propofol group.

These results confirm that 10% intralipid propofol is protective against bupivacaine induced cardiodepressive effects. This effect may be related to decrease of plasma and tissue bupivacaine level. When general anesthesia is needed in addition to regional anesthesia, TIVA with 10% intralipid propofol is recommended.

**Key words:** bupivacaine, cardiotoxicity, propofol, lipid emulsion

## 10. EKLER

### 10.1. Etik Kurul Onayı



**T.C.**  
**GAZİ ÜNİVERSİTESİ**  
**REKTÖRLÜĞÜ**  
**Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurul Başkanlığı**

26.12/2009

SAYI : B.30.2.GÜN.0.05.06.00/133-17546  
KONU:

Sayın

**Prof.Dr.Hülya ÇELEBİ**  
**Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi**  
**Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı**  
**Öğretim Üyesi**

G.Ü.ET-09.083 kod numaralı ve “*Ratlarda kardiyak arrest oluşturan bupivakain kan ve doku düzeylerine propofol’ün farklı lipid formlarının etkilerinin kontrollü karşılaştırılması*” başlıklı araştırma öneriniz incelenmiş ve Gazi Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurul Yönergesindeki ilkelere uygun olduğu saptanarak onaylanmasına oybirliği ile karar verilmiştir.

Bilgilerinizi saygılarımla rica ederim.

It is unanimously approved that the research project numbered G.Ü.ET-09.083 and entitled “*The Comparison of Two Lipid Formulation of Propofol % 1 on the Effect of Bupivacaine Blood and Tissue Concentration Caused Cardiac Arrest in Rats*” is in compliance with Gazi University Animal Experiments Local Ethics Committee regulations.

With my best regards.

  
**Prof.Dr.Gökhan ALPASLAN**  
**Gazi Üniversitesi**  
**Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurul Başkanı**

## 10.2. Etik Kurul Onayı



**T.C.**  
**GAZİ ÜNİVERSİTESİ**  
**REKTÖRLÜĞÜ**  
**Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurul Başkanlığı**

**SAYI : B.30.2.GÜN.0.05.06.00/ 197-18847**

**10./11./2010**

**Sayın**

**Prof.Dr.S.Hülya ÇELEBİ**  
**Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi**  
**Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı**  
**Öğretim Üyesi**

Araştırmacı grubu S.Hülya ÇELEBİ, Didem AKÇALI, Murat YILMAZ ve Neslihan GÜREL'den oluşan, G.Ü.ET-09.083 kod numaralı ve *"Ratlarda kardiyak arrest oluşturan bupivakain kan ve doku düzeylerine propofol'ün farklı lipid formlarının etkilerinin kontrollü karşılaştırılması"* başlıklı araştırma öneriniz incelenmiş ve Gazi Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurul Yönergesindeki ilkelere uygun olduğu saptanarak onaylanmasına oybirliği ile karar verilmiştir.

Bilgilerinizi saygılarımla rica ederim.

It is unanimously approved that the research project numbered G.Ü.ET-09.083 and entitled *"The Comparison of Effect of Different Lipid Formulations of Propofol on Blood and Tissue Concentration of Bupivacaine Which Cause Cardiac Arrest in Rats"* is in compliance with Gazi University Animal Experiments Local Ethics Committee regulations.

With my best regards.

EK : 1 Liste

  
**Prof.Dr.Gökhan ALPASLAN**  
**Gazi Üniversitesi**  
**Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurul Başkanı**

## **11. ÖZGEÇMİŞ**

**Adı:** Murat

**Soyadı:** YILMAZ

**Doğum Yeri ve Tarihi:** Kdz.Ereğli/ZONGULDAK – 13.04.1979

**Medeni hali:** Evli

**Eğitimi:**

GÜTF Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Araştırma Görevlisi Dr.

2006 - halen

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi 1997 – 2003

Savaştepe Anadolu Öğretmen Lisesi 1993 – 1997

Vesile Dikmen Ortaokulu 1990 – 1993

Kışla İlköğretim Okulu 1985 – 1990

**Yabancı Dili:** İngilizce

**e- mail:** dr.muratyilmaz@hotmail.com

**Üye Olduğu Bilimsel Kuruluşlar:** Klinik Toksikoloji Derneği

**Bilimsel Etkinlikleri:**

- Ratlarda kardiyak arrest oluşturan bupivakain kan ve doku düzeylerine propofolün farklı lipid formlarının etkilerinin kontrollü karşılaştırılması. Tez çalışması.

**Katıldığı kongre, sempozyumlar ve aldığı sertifikalar:**

1. 11-13 Nisan 2007: Deney Hayvanları Uygulama ve Etik Kursu
2. 27-29 Nisan 2007: 16. Uluslararası Yoğun Bakım Sempozyumu
3. 16-17 Haziran 2007: Kardiyopulmoner Resüsitasyon – Nöral Terapi Derneği

4. 24-25 Ekim 2007: Havayolu Yönetimi Sertifikası
5. 29 Şubat-2 Mart 2008: Nöral Terapi Kursu I+II. Basamak
6. 23-27 Nisan 2008: 14. Ulusal Yoğun Bakım Kongresi
7. 10 Mayıs 2008: Jinekoloji, Obstetrik Anestezi ve Analjezide Güncel Konular
8. 17-19 Mayıs 2008: I. Periferik Sinir Blokları Kursu
9. 29 Ekim-1 Kasım 2008: TARK
10. 29-30 Kasım 2008: Nöral Terapi Kursu IV. Basamak
11. 15-18 Mayıs 2009: Kadavrada Pleksus Blokları Kursu
12. 2-4 Ekim 2009: II. Periferik Sinir Blokları Kursu
13. 28 Ekim-1 Kasım 2009: TARK
14. 13 Şubat 2010: Preoperatif Hasta Değerlendirmesi ve Postoperatif İzlem
15. 15-19 Mayıs 2010: 15. Klinik Toksikoloji Kongresi