

Klinik Araştırma

DeneySEL Hayvan Modelinde Bupivakain, Levobupivakain ve Ropivakainin Toksik Dozlarının Kardiyovasküler Sistem Üzerine Etkilerinin Karşılaştırılması

Özlem Baştutcu Saka, Canan Balcı, Remziye Gül Savacı

Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji Anabilim Dalı

ÖZET

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

Gereç ve Yöntem: Çalışma grubu ağırlıkları 20-25 kg arasında olan 18 erişkin erkek denek 3 eşit gruba bölünerek çalışmaya dahil edildi. Gruplar bupivakain (Grup B), levobupivakain (Grup L) ve ropivakain (Grup R) olarak belirlendi. Deneklerin elektrokardiyografisi (EKG) monitörizasyonu yapıldı. Her grup için belirlenen lokal anesteziyel deneklere intravenöz (İV) uygulanmaya başlandı. EKG değişiklikleri tespit edildiğinde infüzyon durduruldu ve gruplar için toplam ilaç toksik etki dozları hesaplandı.

Bulgular: Grup B için üçüncü dk.'dan sonra 3.-4. dk. periyodunda deneklerde EKG değişiklikleri tespit edildi ve bu sürede bupivakain toksik dozu (etki dozu) 121.83 ± 2.22 mg olarak hesaplandı. Grup L için üçüncü dk.'dan sonra 3.-4. dk. periyodunda deneklerde EKG değişiklikleri tespit edildi ve bu sürede levobupivakain toksik dozu (etki dozu) 135.83 ± 8.01 mg olarak hesaplandı. Grup R için 5. dk.'dan sonra 5.-6. dk. periyodunda deneklerde EKG değişiklikleri tespit edildi ve bu sürede ropivakain toksik dozu (etki dozu) 205.00 ± 5.47 mg olarak hesaplandı. Grupların toksik etki dozları kendi aralarında istatistiksel olarak karşılaştırıldığında; Grup R'nin toksik etki dozu, grup L'den ve grup B'den anlamlı derecede yüksek bulundu ($p < 0,01$). Grup L'nin toksik etki dozu, grup B'den istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu ($p < 0,01$).

Sonuç: Kardiyak sistem üzerine etkileri açısından bakıldığında, ropivakain, levobupivakain ve bupivakainden, levobupivakainin ise bupivakainden daha güvenli olarak görülmektedir.

Anahtar kelimeler: Kardiyotoksik ajanlar, bupivakain, levobupivakain, ropivakain

SUMMARY

Comparison of the Effects of the Toxic Dosages of Bupivacaine, Levobupivacaine and Ropivacaine on Cardiovascular System in Experimental Animal Model

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

Material and Methods: Eighteen adult dogs each weighing 20-25 kg were randomly divided into three equally distributed groups. Bupivacaine (Group B), levobupivacaine (Group L), ropivacaine (Group R) were chosen as local anesthetics. Anesthesia was achieved by administering of 100 mg ketamine and 5 mg midazolam before the study and intravenous catheter was placed. Electrocardiographic (ECG) monitorizations were performed. Local anesthetics were infused in each group. When ECG changed, drug administration was stopped and total effective toxic dosages for each group were identified.

Results: ECG changes between 3. and 4. minutes post-injection were determined in the bupivacaine group and cardiotoxic dosage of bupivacaine was calculated as 121.83 ± 2.22 mg. ECG changes between 3. and 4. minutes post-injection were determined in the levobupivacaine group and cardiotoxic dosage for levobupivacaine was calculated as 135.83 ± 8.01 mg. ECG changes between 5. and 6. minutes post-injection were determined in the ropivacaine group and cardiotoxic dosage of ropivacaine was calculated as 205.00 ± 5.47 mg. The effective toxic dosage of Group R was found statistically significantly higher than Group B and Group L ($p < 0.01$). In Group L cardiotoxic dose was found significantly higher than Group B ($p < 0.01$).

Conclusion: In conclusion, when the cardiac effects of the evaluated drugs were considered; levobupivacaine and ropivacaine were more reliable than bupivacaine, and ropivacaine was more reliable than levobupivacaine.

Key words: Cardiotoxic Agents, bupivacaine, levobupivacaine, ropivacaine

J Turk Anaesth Int Care 2012; 40(2):91-98

Received / Alındığı Tarih: 25.07.2011

Accepted / Kabul Tarihi: 06.12.2011

Yazışma adresi: Uzm. Dr. Özlem Baştutcu Saka, 170 Sk. 21/1 Basın Sitesi, Hatay-İzmir

e-posta: ozlembaska@hotmail.com

GİRİŞ

Lokal anesteziye bağlı olarak gelişen sistemik toksisite nedeni genellikle yanlışlıkla yapılan intravasküler enjeksiyonlardır. Toksisitenin şiddeti de lokal anesteziğin plazma konsantrasyonuna bağlıdır. Plazma lokal anestetik konsantrasyonuna göre en çok etkilenen sistemler, santral sinir sistemi ve kardiyovasküler sistemdir.⁽¹⁾ Santral sinir sistemi ve kardiyovasküler sistem toksisitesi ajanların potansi ile doğru orantılıdır.⁽²⁾ Lokal anestetikler içinde en eski ve en ciddi kardiyovasküler yan etkiler gösteren ajan bupivakaindir.⁽³⁾ Ancak, bupivakainde gözlenen kardiyak toksisite bulguları enantiyoselektivite gösterir. Bupivakainin R(+) enantiyomeri uzun zamandır kullanılmaktadır. R(+) enantiyomerinin sistemik toksisitesinin daha fazla olması nedeni ile, bu ilacın daha az toksik olan S(-) enantiyomerleri olan levobupivakain ve ropivakain geliştirilmiştir.^(3,4) Çalışmamızda, uzun süredir anestezi pratiğinde kullanılmakta olan bupivakain ile bupivakainden daha az toksik olduğu düşünülen ve yeni kullanıma giren levobupivakain ve ropivakainin, toksik olduğu kabul edilen dozlarının intravenöz uygulanması sonucu ortaya çıkan kardiyak toksisite bulgularını ve kardiyotoksisiteye neden olan toksik dozlarını karşılaştırmayı amaçladık.

GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmamız, Afyon Kocatepe Üniversitesi Hayvan Etik Kurul onayı ile Afyon Kocatepe Üniversitesi Veterinerlik bölümünde gerçekleştirildi. Çalışma grubu ağırlıkları 20-25 kg arasında olan 18 erişkin erkek denek 3 eşit gruba bölünerek çalışmaya dahil edildi. Lokal anestetik ajan olarak bupivakain (Grup B), levobupivakain (Grup L) ve ropivakain (Grup R) çalışma ajanları olarak belirlendi ve gruplandırıldı.

Çalışma öncesi 6 saat aç bırakılan deneklere intramusküler (İM) 100 mg ketamin ve intramusküler 5 mg midazolam ile anestezi verildi. Anestezi sonrası deneklerin her birine sırasıyla elektrokardiyografi (EKG) münitörizasyonu yapılarak intravenöz (İV) damar yolu açıldı. Her üç gruptaki her bir deneye 5 dk. sonra ilaç infüzyonu vermeye başlandı. İlaç infüzyonları daha önce hesaplanan toksik etki dozlarında 50 cc'lik enjektörlere hazırlanarak ve perfüzör ile infüzyon şeklinde verildi (Braun, Almanya). Aritmi, ventrikül fibrilasyonu ve asistoli EKG değişiklikleri olarak kabul edildi. Grup B ve Grup R için hesaplanan kardiyak toksik etki dozu 3 mg kg⁻¹ dı. Levobupivakain için literatürde belirlenen mg kg⁻¹ şeklinde bir toksik doz miktarı verilemediği için Grup L'de toksik dozun literatürler ışığında toplam toksik doz olarak çalışılması planlandı ve bu da 150 mg olarak belirlendi. Her üç ilaç için hesaplanan kardiyak toksik dozlar için insanlardaki belirlenen toksik dozlar referans alındı. Her bir ilaç için oluşturulan gruplarda çalışma ajanı olarak belirlenen, kardiyak toksik dozu hesaplanan ilaç, deneklere İV olarak 30 mg dk⁻¹ hızında infüzyon şeklinde vermeye başlandı. Deneklerde EKG değişiklikleri görüldüğünde eşzamanlı olarak ilaç infüzyonları durduruldu. Her üç gruptaki her bir deneye verilen toplam doz kardiyak toksik etki dozu olarak belirlendi. İlaç infüzyonu sonrası belirlediğimiz EKG değişikliklerinden biri olan ventrikül fibrilasyonuna giren denekler defibrile edildi. Defibrilasyon sonrası sinüs ritmine dönen denekler çalışmaya dahil edildi. Hiçbir denekte çalışma süresince ve sonrasında ölüm olmadı. Denekler Veterinerlik Fakültesi Hayvan Barınağı'nda bir gün süre ile takip edildi. Çalışmanın istatistiksel analizi Statystical Package for Social Sciences, 10,0 (SPSS, 10,0, Philadelphia, USA) kullanılarak ya-

pıldı. Her ajanın kendi içinde belli zaman ve doz aralıkları ile ölçülen parametreleri, ilaçların etki dozları ise Mann-Whitney U testi kullanılarak karşılaştırıldı. $p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Ağırlıkları ortalama 20-25 kg arasında olan erişkin erkek 18 karışık cins köpek çalışmaya alındı. Çalışma süresince hiç ölüm olmadı. Grup B'deki deneklere bupivakain İV verilmeye başlandıktan son-

ra üçüncü ve dördüncü dakika aralığında toplam verilen ilaç dozu $121,83 \pm 2,22$ mg'a (5.5 mg/kg) ulaştığında deneklerde EKG değişiklikleri tespit edildi ve infüzyon durduruldu (Tablo I). Grup L'deki deneklere, levobupivakainin İV verilmeye başlandıktan sonra üçüncü ve dördüncü dakika aralığında toplam verilen ilaç dozu $135,83 \pm 8,01$ mg'a (6 mg/kg) ulaştığında deneklerde EKG değişiklikleri tespit edildi ve infüzyon durduruldu (Tablo II). Grup R'deki deneklere ropivakain İV verilmeye başlandıktan sonra beşinci dakikadan

Tablo I. Bupivakain grubunun kontrol, 1., 2., 3., dakikalarda ve EKG değişikliklerinin oluştuğu toksik etki doz değerleri (Ort±SS).

| Grup B (n=6) | Ort±SS | En Az | En Çok |
|---------------------------|-------------|--------|--------|
| DOZ K | 0,00±0,00 | 0,00 | 0,00 |
| DOZ 1 | 30,00±0,00 | 30,00 | 30,00 |
| DOZ 2 | 60,00±0,00 | 60,00 | 60,00 |
| DOZ 3 | 120,00±0,00 | 120,00 | 120,00 |
| Kardiyak Toksik Etki Dozu | 121,83±2,22 | 120,00 | 125,00 |

Tablo II. Levobupivakain grubunun kontrol, 1., 2., 3. dakikalarda ve EKG değişikliklerinin oluştuğu toksik etki dozları değerleri (Ort±SS).

| Grup L (n=6) | Ort±SS | En Az | En Çok |
|---------------------------|---------------|--------|--------|
| DOZ K | 0,00 ± 0,00 | 0,00 | 0,00 |
| DOZ 1 | 30,00 ± 0,00 | 30,00 | 30,00 |
| DOZ 2 | 60,00±0,00 | 60,00 | 60,00 |
| DOZ 3 | 120,00±0,00 | 120,00 | 120,00 |
| Kardiyak Toksik Etki Dozu | 135,83 ± 8,01 | 130,00 | 150,00 |

Tablo III. Ropivakain grubunun kontrol, 1., 2., 3., dakikalarda ve EKG değişiklikleri oluştuğu toksik etki doz değerleri (Ort±SS).

| Grup R (n=6) | Ort±SS | En Az | En Çok |
|---------------------------|---------------|--------|--------|
| DOZ K | 0,00 ± 0,00 | 0,00 | 0,00 |
| DOZ 1 | 30,00 ± 0,00 | 30,00 | 30,00 |
| DOZ 2 | 60,00±0,00 | 60,00 | 60,00 |
| DOZ 3 | 120,00±0,00 | 120,00 | 120,00 |
| DOZ 4 | 150,00 ± 0,00 | 150,00 | 150,00 |
| DOZ 5 | 180,00 ± 0,00 | 180,00 | 180,00 |
| Kardiyak Toksik Etki Dozu | 205,00 ± 5,47 | 200,00 | 210,00 |

sonra 5. ve 6. dk. aralığında toplam verilen ilaç dozu $205,00 \pm 5,47$ mg'a (9 mg/kg) ulaştığında deneklerde EKG değişiklikleri tespit edildi ve infüzyon durduruldu (Tablo III). Her üç grup için çalışma boyunca tespit edilen aritmi, ventrikül fibrilasyonu ve asistoli değerlendirildi. Grup B'de tüm deneklerde aritmi, 2 denekte ventrikül fibrilasyonu gelişti. Ventrikül fibrilasyonu gelişen deneklerde resüsitasyona yanıt alındı. Grup B'de hiçbir denekte asistoli görülmedi. Grup L ve grup R'de tüm deneklerde aritmi tespit edildi. Ancak, deneklerin hiçbirinde ventrikül fibrilasyonu ve/veya asistoli görülmedi.

Tablo IV. Grup B, Grup L, Grup R kardiyak toksik etki doz değerlerinin karşılaştırılması (Ort±SS).

| | EKG | p |
|--------|-------------|--------------------|
| Grup B | 121,83±2,22 | 0,009* |
| Grup L | 135,83±8,01 | 0,007# |
| Grup R | 205,00±5,47 | 0,008 [§] |

*Grup L'nin Grup B ile karşılaştırılması ($p < 0,01$),

#Grup L'nin Grup R ile karşılaştırılması ($p < 0,01$),

§Grup R'nin Grup B ile karşılaştırılması ($p < 0,001$).

TARTIŞMA

Klinik uygulamalarda lokal anesteziklerin neden olduğu kardiyovasküler toksik etkiye çok sık rastlanmamaktadır. Kardiyovasküler toksik etkiler daha çok yanlılıkla intravasküler enjeksiyonlar sonrası görülmektedir. Ender olarak, spinal ve epidural anestezinin bir komplikasyonu olarak da görülebilmektedir.^(1,4) Albright ve ark. çalışması sonucunda, yanlılıkla intravenöz bupivakain ve etidokainin verildiğinde, bupivakain ve etidokainin lidokain gibi diğer lokal anestezik ajanlardan daha ciddi ve ölümcül miyokard depresyonuna neden olduğunu rapor etmiştir. Albright'ın bu çalışmasında lokal anesteziklerin,

özellikle de bupivakainin kardiyovasküler toksisitesi üzerinde çok daha fazla tartışılmıştır. Bu sonuçlardan sonra bupivakainin özellikle obstetrik ve intravenöz rejyonel anestezide kullanımını kısıtlanmıştır.⁽⁵⁾ Bupivakainin kardiyovasküler toksik etkilerinin daha iyi anlaşılmasından sonra kardiyovasküler toksisitesinin daha az olduğu düşünülen ropivakain ve levobupivakain geliştirilmiştir.⁽⁶⁾

Lokal anestezikler intratekal ve infiltratif olarak uygulandığında toksik olabilecek dozlar belirlenmiştir. Bupivakain ve ropivakain için kabul edilen toksik doz 3 mg kg^{-1} dir. Levobupivakain için ise 15 mg kg^{-1} (intratekal uygulama) doz toksik olarak kabul edilmektedir. Ancak, infiltratif ve intravenöz toksik doz için literatürde bildirilen bir değer birkaç çalışma dışında bulunmamaktadır.^(2,3,7,8) Hazel ve ark.'ın yaptığı bir çalışmada, 10 mg dk infüzyon dozunda bupivakain ve levobupivakain intravenöz olarak verilmiş, SSS bulguları izlendiğinde ya da sistolik kan basıncı 100 mmHg ve kalp atım hızı 100 atım dk'nın altına düştüğünde santral sinir sistemi ya da kardiyak yan etkiler gözlemlendiği durumda da 150 mg levobupivakain dozu toksik olarak kabul edilmiş ve ilaç infüzyonlarını sonlandırılmıştır. Bu çalışmada levobupivakain için kabul edilen toksik doz 150 mg kg^{-1} dir.⁽⁹⁾

Çalışmamızda kullanılan bupivakain, levobupivakain ve ropivakain tedavi amacı ile intravenöz uygulanmamaktadır. Bu üç lokal anestezik ajan yanlılıkla intravenöz verildiğinde ya da çok yüksek volümlerde intratekal ya da infiltratif anestezide amaç ile kullanıldığında absorpsiyon çok arttığında toksik etki oluşturmaktadır. Bu nedenle, bu üç lokal anestezik ajanın insanlarda intravenöz kardiyak toksik etki dozu bilinmemektedir. Bu nedenle, intravenöz

toksik dozları için hayvan çalışmaları yapılarak toksik etki dozları belirlenmeye çalışılmıştır.^(2,6,10,11)

Dony ve ark. yaptığı bir çalışmada, ratlarda bupivakain ve ropivakainin intravenöz uygulamada toksik etkileri karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada, ropivakain için intravenöz toksik doz $4,5 \text{ mg kg}^{-1}$, bupivakain için ise $2,8 \text{ mg kg}^{-1}$ belirlenmiştir.⁽¹²⁾ Ohmura ve ark. ratlarda bupivakain, ropivakain ve levopuvakainin intravenöz uygulaması ile sistemik toksisitelerini ve resüsitasyona cevabını karşılaştırmışlardır. Çalışmalarında belirledikleri toksik dozlar bupivakain, ropivakain ve levobupivakain için sırası ile $9,3 \text{ mg kg}^{-1}$, $12,8 \text{ mg kg}^{-1}$ ve $13,2 \text{ mg kg}^{-1}$ olarak belirlenmiştir.⁽¹³⁾ Liu ve ark. köpeklerde intravenöz uygulanan bupivakain ve lidokainin santral sinir sistem toksisitelerini karşılaştırmışlar. Çalışma sonunda her iki ilaç için belirlenen dozlar sırasıyla 5 mg kg^{-1} ve 22 mg kg^{-1} olarak bildirilmiştir.⁽¹⁴⁾ Feldman ve ark. yine köpeklerde lidokain, bupivakain ve ropivakainin konvülsif ve subkonvülsif dozlarını intravenöz olarak uygulayarak sistemik toksik etkilerini karşılaştırmıştır. Çalışmaları sonucunda sistemik toksik etki dozunu lidokain, bupivakain ve ropivakain için sırası ile 20 mg kg^{-1} , $4,3 \text{ mg kg}^{-1}$, $4,9 \text{ mg kg}^{-1}$ olarak bildirmişlerdir.⁽¹⁵⁾

Çalışmamızda köpeklerde bupivakain, ropivakain ve levobupivakain için intravenöz olarak verildiğinde kardiyak toksik etki dozları her üç ilaç için sırası ile 121 mg (5.5 mg/kg), 205 mg (9.1 mg/kg) ve 135 mg (6 mg/kg) olarak belirlenmiştir. Mazoit ve ark. bupivakain enantiyomeri olan levobupivakain ile izole tavşan kalbinde farmakodinamik ve farmokokinetik olarak yaptıkları çalışmalarında levobupivakainin, bupivakainden daha az toksik olduğunu bildirmişlerdir. Bu çalışmada,

bupivakain ve levobupivakainin eşit dozları kullanılarak QRS genişliği ve aritmi gibi EKG değişiklikleri araştırılmıştır. Çalışma sonunda eşit dozlarda levobupivakainin, bupivakainden daha az EKG değişikliklerine neden olduğu tespit edilmiştir.⁽¹⁶⁾ Bupivakain ve levobupivakainin oluşturduğu EKG değişiklikleri tanımlanmıştır. Tanımlanan bu değişiklikler; disritmi, QRS genişlemesi, P-R aralığında uzama, A-V blok, bradikardi, QT süresinin uzaması ve ventriküler aritmiler olarak bildirilmektedir.^(16,17) Biz de çalışmamızda, bu çalışmaya benzer şekilde levobupivakainin, bupivakainden daha yüksek dozlarda EKG değişikliklerine neden olduğunu tespit ettik. Bupivakain, levobupivakain ve ropivakain gruplarına dahil olan tüm deneklerde aritmi tespit edildi. Bupivakain grubunda sadece iki denekte ventrikül fibrilasyonu gelişti ve resüsitasyona yanıt alındığı için ölümlerle sonuçlanmadı.

Groban'nın uzun etkili lokal anestetik ajanların hayvanlarda santral sinir sistemi ve kardiyovasküler sistem üzerine toksik etkilerinin gösterildiği çalışmasında; lokal anestetik toksisitesinde kullanılan hayvan türlerinin seçiminde köpek, koyun ve domuz gibi büyük boyuttaki hayvanların daha çok kullanıldığı ve ayrıntılı veri toplamaya izin verdiği belirtilmiştir. Köpeklerde cins belirtmeksizin iskemiden korunmayı sağlayan kollaterallerin fazla olduğu ve çalışmalarda bu türün tedbir amaçlı kullanıldığı vurgulanmıştır.⁽⁶⁾ Yine, daha önce köpeklerde yapılan çalışmalarda cinslerden bağımsız olarak bradikardi geniş PR intervalleri ve QRS kompleksleri görülmüş olup hipertansiyon ve bigemine ventriküler ekstrasistollerde düşüşe neden olduğu gösterilmiştir.^(18,19) Biz de çalışmamızı cins gözetmeden köpekler üzerinde yaptık.

Groban ve ark. çalışmalarında göğüsleri açılmış köpeklere kardiyovasküler kollaps oluşuncaya dek artan dozlarda bupivakain, levobupivakain, ropivakain ve lidokain infüzyonları uygulamışlardır. Çalışma süresince hipotansiyon ve aritmi tedavisi epinefrin ile yapılmış, kardiyak arrest gelişen hayvanlar açık göğüs masajı ve ileri yaşam desteği protokolleri ile tedavi edilmiştir. Bupivakain, levobupivakain, ropivakain ile başarısız resüsitasyon oranları sırası ile % 50, % 30, % 10 olarak rapor edilmiştir. Belirgin hipotansiyondan birincil olarak miyokard depresyonu sorumlu bulunurken, resüsitasyon öncesi oluşan ölümcül aritmilerin ortaya çıkışı açısından lokal anestezikler arasında anlamlı farklılıklar gözlenmemiştir.⁽²⁰⁾ Bizim çalışmamızda da bupivakain grubunda iki hayvanda ventrikül fibrilasyonu gelişti ve sadece defibrilasyon ile normal ritm sağlandı.

Morrison ve ark. yaptığı başka bir deneysel çalışmada bupivakain, levobupivakain ve ropivakainin direkt kardiyodepresif etkileri domuzlarda intravenöz infüzyon sonrası karşılaştırılmıştır. Çalışma sonucunda, bupivakain ve levobupivakain benzer şekilde kardiyak depresan etkili olduğu, ropivakainin ise bu iki ajana göre daha az kardiyak depresan etkili olduğu rapor edilmiştir. Ropivakainin kalp kası kontraktilesini bupivakain ve levobupivakainden daha az etkilediği bildirilmiştir. Bu üç ilaç için kardiyodepresif potens oranları bupivakain, levobupivakain ve ropivakain için sırası ile 2,1, 2,2, 1 şeklinde belirlenmiştir.⁽²¹⁾ Ohmura ve ark.⁽¹³⁾ ratlarda yaptığı bir çalışmada bupivakain, levobupivakain, ropivakainin sistemik toksisitesi ve kardiyak resüsitasyona yanıtları letal dozların intravenöz infüzyonu sonrasında karşılaştırılmıştır. Levobupivakainin, disritmi ve asistoli oluşturan kümülatif dozları, ropivakainin dozlarından daha düşük bulun-

muş, bu dozlar da bupivakainin kümülatif dozlarından daha yüksek olarak belirlenmiştir. Aynı oranda uygulandığında başarılı resüsitasyon sayısı gruplar arasında da farklı bulunmamıştır. Bununla birlikte ropivakain grubunun diğer gruplardan daha düşük epinefrin dozuna ihtiyaç duyduğu da bildirilmiştir. Levobupivakainin sistemik toksisitesinin, ropivakain ve bupivakainin arasında olduğu sonucuna varılmıştır.

Bizim çalışmamızda da her üç ajanın kardiyak toksik etkileri karşılaştırıldığında, levobupivakainin kardiyak toksik etkilerinin, ropivakain ve bupivakainin arasında olduğu sonucuna varıldık. Mather ve ark. koyunlarda levobupivakain ve bupivakaini intravenöz uygulayarak sistemik ve bölgesel etkilerini karşılaştırmışlardır. Çalışmaları sonunda levobupivakainin daha az sistemik ve bölgesel toksik etki oluşturduğunu bildirmişlerdir.⁽²¹⁾ Huang ve ark. benzer şekilde koyunlarda bupivakainin ile levobupivakainin kardiyovasküler ve santral sinir sistemi üzerine etkilerini araştırmışlardır. Levobupivakainin >100 mg ve bupivakainin >75 mg verildiğinde sürekli konvülsiyon meydana geldiği, sol ventrikül sistolik kontraktilesinde depresyonun aniden oluştuğu gösterilmiştir. Subkonvülsif dozlarda kalp hızı ve kan basıncının çok az etkilendiği gösterilmiştir. Kardiyak atım ve miyokardiyal kan akımı her iki ilacın yüksek dozunda azalmış olarak rapor edilmiştir. Bupivakainin 75 mg'ından, levobupivakainin 100 mg'ından büyük dozlarında QRS de genişleme ve ventriküler aritmiler gözlenmiştir. Çalışmanın sonunda levobupivakain ve bupivakain ile aritmi tespit edilmiştir. Bupivakain ile yüksek dozlarda (150-200 mg) ölümcül aritmiler, levobupivakain ile aynı dozlarda kullanılmasına rağmen ölümcül olmayan aritmiler oluştuğu gösterilmiş-

tir Ancak, bu çalışmada levobupivakain ile meydana gelen aritmiler zararsız ve daha az önemli olarak kabul edilmiştir.⁽²²⁾ Levobupivakainin ölümcül aritmi açısından bupivakaine göre daha güvenli olduğu ve eşit dozlarda levobupivakainin güvenlik sınırının bupivakainden daha geniş olduğu bildirilmektedir.^(22,23) Çalışmamızda, bupivakain, levobupivakain ve ropivakainin intravenöz kardiyovasküler toksik etkilerini araştırdığımızda tüm deneklerde aritmi saptandı. Bupivakain grubunda sadece iki denekte ventriküler fibrilasyon gelişti ve resüsitasyona yanıt alındığı için ölümle sonuçlanmadı. Levobupivakain ve ropivakain grubunda ventriküler fibrilasyon ve/veya asistoli gibi ölümcül aritmlere rastlanmadı. Çalışma sonuçlarımıza göre levobupivakainin, bupivakainden kardiyak toksisite açısından daha güvenli bir ajan olduğunu gözlemledik.

Sonuç olarak, çalışmamızda kardiyovasküler sistem üzerine toksik etkileri açısından değerlendirildiğinde, levobupivakain ve ropivakain, bupivakainden daha güvenli olduğu görülmektedir. Ropivakainin ise, levobupivakaine göre daha güvenli olduğu kanaatindeyiz.

KAYNAKLAR

1. Covino BG. Pharmacology of local anaesthetic agents. General Anaesthesia. In: Nunn J.F. Utting J.E. and B.R. Brown Utting. 5th ed. London: Butterword Co Ltd. 1989; 1011-36.
2. Morgan GA, Maged SM., Murray MJ. Clinical Anesthesiology. The McGraw-Hill Companies Inc. 3 ed. New York. 2002; 233-41.
3. Foster RH, Markham A. Levobupivacaine: a review of its pharmacology and use as a local anesthetic. *Drugs* 2000;59:551-79. <http://dx.doi.org/10.2165/00003495-200059030-00013> PMID:10776835
4. Brown DL. Local anesthetic toxicity. In: Finucane BT. Complications of regional anesthesia. 2nd ed. New York: Churchill Livingstone. 1999, p.567-580
5. Albright GA. Cardiac arrest following regional anesthesia with etidocaine or bupivacaine. *Anesthesiology* 1979;51:285-28. <http://dx.doi.org/10.1097/00000542-197910000-00001> PMID:484889
6. 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. PMID:12567336
7. Covino BG. Pharmacology of local anaesthetic agents. *Br J Anaesth* 1986;58:701-16. <http://dx.doi.org/10.1093/bja/58.7.701> PMID:2425835
8. Markham A, Faulds D. Ropivacaine. A review of its pharmacology and therapeutic use in regional, anaesthesia. *Drugs* 1996;52:429-49. <http://dx.doi.org/10.2165/00003495-199652030-00012> PMID:8875132
9. Bardsley H, Gristwood R, Baker H, Watson N, Nimmo W. A comparison of the cardiovascular effects of levobupivacaine and rac-bupivacaine following intravenous administration to healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol* 1998;46:245-9. <http://dx.doi.org/10.1046/j.1365-2125.1998.00775.x> PMID:1873676
10. Kayhan Z. Lokal anestezikler. Klinik Anestezi. Local Anesthetics. [Clinical Anesthesiology]. 3. ed. Ankara: LogosYayıncılık 2004; 503-23.
11. Rosenberg PH, Veering BT, Urmey WF. Maximum recommended doses of local anesthetics: a multifactorial concept. *Reg Anesth Pain Med* 2004;29:564-75. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rapm.2004.08.003> PMID:15635516
12. Dony P, Dewinde V, Vanderick B, et al. The comparative toxicity of ropivacaine and bupivacaine at equipotent doses in rats. *Anesth Analg* 2000;91:1489-92. <http://dx.doi.org/10.1097/00000539-200012000-00036>
13. 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. <http://dx.doi.org/10.1097/00000539-200109000-00039>
14. Liu PL, Feldman HS, Giasi R, Patterson MK, Covino BG. Comparative CNS toxicity of lidocaine, etidocaine, bupivacaine, and tetracaine in awake dogs following rapid intravenous administration. *Anesth Analg* 1983;62:375-9. <http://dx.doi.org/10.1213/00000539-198304000-00001>
15. Feldman HS, Arthur GR, Covino BG. Comparative systemic toxicity of convulsant and supraconvulsant doses of intravenous ropivacaine, bupivacaine, and lidocaine in the conscious dog. *Anesth Analg* 1989;69:794-801. <http://dx.doi.org/10.1213/00000539-198912000-00019>
16. Mazoit JX, Boïco O, Samii K. Myocardial uptake of bupivacaine: II. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of bupivacaine enantiomers

- in the isolated perfused rabbit heart. *Anesth Analg* 1993;77:477-82.
PMid:8368547
17. Bloc A, Covino BG. Effect of local anesthetics on cardiac conduction and contractility. *Reg Anesth* 1982;6(2):55-61.
 18. Oliveira-Filho RM, Valle LB, Camara SA, Peres CA. Prilocaine - barium chloride antagonism in the cardiovascular system of anesthetized dogs. *Acta Physiol Lat Am* 1978;28(2-3):121-6.
PMid:555829
 19. Nordbeck H, Bretschneider HJ, Fuchs C, Knoll D, Kohl FV, Sakai K, Spieckermann PG, Stapenhorst K. Method and results of a new kind of artificially induced cardioplegia in experiments with animals and under clinical conditions. *Thoraxchir Vask Chir* 1974;22(6):582-7.
PMid:4616427
 20. Groban L, Deal DD, Vernon JC, James RL, Butterworth J. Cardiac resuscitation after incremental overdosage with lidocaine, bupivacaine, levobupivacaine, and ropivacaine in anesthetized dogs. *Anesth Analg* 2001;92:37-43.
<http://dx.doi.org/10.1097/00000539-200101000-00008>
PMid:11133597
 21. Morrison SG, Dominguez JJ, Frascarolo P, Reiz S. A comparison of the electrocardiographic cardiotoxic effects of racemic bupivacaine, levobupivacaine and ropivacaine in the anesthetized swine. *Anesth Analg* 2000;90:1308-14.
<http://dx.doi.org/10.1097/00000539-200006000-00009>
 22. 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.
PMid:9539606
 23. 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.
PMid:9539605