



Epinefrinli Lidokain'in Bupivakainin Neden Olduğu Kardiyotoksisite Üzerine Etkileri

The Effects of Lidocaine with Epinephrine on Bupivacaine-Induced Cardiotoxicity

Ersöz Gonca ^{id}, Duygu Çatlı ^{id}

Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi, Fen Edebiyat Fakültesi, Biyoloji Anabilim Dalı, Zonguldak, Türkiye

Cite this article as: Gonca E, Çatlı D. The Effects of Lidocaine with Epinephrine on Bupivacaine-Induced Cardiotoxicity. Turk J Anaesthesiol Reanim 2018; 46(6): 447-52.

ORCID IDs of the authors: E.G. 0000-0002-7527-4634; D.Ç. 0000-0001-6735-9358

Amaç: Bupivakain bölgesel anestezide kullanılan lokal anestetik bir maddedir. Bir sodyum kanal blokleri olan lidokain epinefrin ile kombine olarak bölgesel anestezide kullanılmaktadır. Bu çalışmanın amacı, sıçanlarda farklı dozlarda verilen epinefrinli lidokain'in (EL) bupivakain kardiyotoksisitesi üzerine etkilerini araştırmaktır.

Yöntemler: Çalışmamızda 24 adet erkek Wistar albino türü sıçan 4 gruba ayrıldı. I) Kontrol, II) EL, 1 mg kg⁻¹, III) EL, 3 mg kg⁻¹ ve IV) EL, 6 mg kg⁻¹. Bupivakain tüm gruplarda anestezi verilmiş sıçanlara IV yolla 3 mg kg⁻¹ dk⁻¹ dozda asistoli görülene kadar verildi. EL 1, 3 ve 6 mg kg⁻¹ dk⁻¹ dozda bupivakain ile eş zamanlı olarak infüzyon ile verildi. Asistoliye kadar geçen süre ve ortalama arter kan basıncındaki %75 azalma süresi belirlendi. EKG kayıtlarından P-Q, Q-T ve QRS uzunlukları hesaplandı.

Bulgular: EL 3 ve 6 mg kg⁻¹ dozlarda asistoli süresi ve ortalama arter kan basıncında %75 azalma süresini kontrole göre (p<0,05), 1 mg kg⁻¹ dozda ise bu değerleri kontrol ve diğer tüm tedavi gruplarına göre anlamlı artırdı (p<0,05). EL 1 mg kg⁻¹ dozda EKG'de P-Q, Q-T ve QRS uzunluklarındaki artışı ortadan kaldırdı (p<0,05).

Sonuç: Bu sonuçlar EL'nin bupivakain kardiyotoksisitesine karşı koruyucu etkili olduğunu göstermektedir. Klinik uygulamada, EL'nin, bupivakain anestezisi ile eş zamanlı uygulanması bupivakainin kardiyotoksisite riskini azaltabilir.

Anahtar Kelimeler: Bupivakain, kardiyotoksisite, epinefrinli lidokain, sıçan

Objective: Bupivacaine, a local anaesthetic substance, is used as a regional-anaesthesia agent. Lidocaine, a sodium channel blocker, is used in combination with epinephrine for regional anaesthesia. We aimed to evaluate the effects of lidocaine with epinephrine (LE) at different doses on bupivacaine-induced cardiotoxicity in rats.

Methods: In our study, 24 Wistar albino rats were divided into four groups: I) Control; II) LE, 1 mg kg⁻¹; III) LE, 3 mg kg⁻¹ and IV) LE, 6 mg kg⁻¹. Intravenous bupivacaine was administered at a dose of 3 mg kg⁻¹ min⁻¹ to the anaesthetized rats in all groups until cardiac asystole was achieved. LE was administered at the doses of 1, 3 and 6 mg kg⁻¹ min⁻¹ using infusion, simultaneously with bupivacaine. The asystole time and 75% decrement time in mean arterial blood pressure (MABP) were determined. P-Q, Q-T and QRS intervals were measured using electrocardiography (ECG) recordings.

Results: LE significantly increased the asystole time and 75% decrement time in MABP at the doses of 3 and 6 mg kg⁻¹ compared to the control group (p<0.05) and significantly increased these values at the dose of 1 mg kg⁻¹ compared to the control and other treatment groups (p<0.05). LE abolished the prolongation of P-Q, Q-T and QRS intervals in ECG recordings at the dose of 1 mg kg⁻¹ (p<0.05).

Conclusion: These results reveal that LE has a protective effect against bupivacaine cardiotoxicity. In clinical application, the simultaneous application of LE and bupivacaine may reduce the risk of cardiotoxicity due to bupivacaine.

Keywords: Bupivacaine, cardiotoxicity, lidocaine with epinephrine, rat

Giriş

Bupivakain amino-amid türevi lipofilik lokal anestetik bir ajandır. Doğum analjezisi, postoperatif ağrı ve periferik sinir bloklarında yaygın olarak kullanılmaktadır (1). Bupivakain uygun dozlarda kullanıldığında sınırlı düzeyde yan etkiye sahip olan güvenilir bir anestetik maddedir (2). Ancak rejyonal anestezi uygulamaları sırasında kaza ile intravenöz (iv.) yolla sistemik dolaşıma verildiğinde kardiyotoksik etki göstererek ani hasta ölümlerine neden olabileceği bilinmektedir (3).

Klinikte bupivakain kardiyotoksisitesini önlemek için lipit emülsiyonu kullanılmaktadır (4). Bununla birlikte bupivakain kardiyotoksisitesini önleyici daha etkili tedavi yollarının araştırıldığı deneysel çalışmalar yapılmaktadır. Bu çalışmalarda dobutamin, levosimendan, klonidin, deksmedetomidin, dopeksamin maddelerinin bupivakain kardiyotoksisitesine etkisi araştırılmıştır (5-8).

Lidokain amino-amid türevi bir anestezi maddesidir. İnfiltrasyon anestezi, santral nöroaksiyal anestezi, periferik sinir bloklarında yaygın olarak kullanılmaktadır (9). Klinikte daha erken sürelerde anestezi etkisini elde edebilmek için lidokain bupivakain ile kombine edilerek kullanılmaktadır (10).

Lidokainin bupivakain kardiyotoksitesisi üzerine etkisinin araştırıldığı az sayıda çalışma yapılmıştır. Bu çalışmalarda çelişkili sonuçlar elde edilmiş olup konu tartışmalıdır. Fujita ve ark. (11) anestezi altındaki domuzlarda yaptıkları çalışmada lidokainin ventriküler fibrilasyon (VF) süresini azaltarak bupivakain toksisitesine karşı koruyucu etkili olduğunu göstermişlerdir. Krikava ve ark. (12) ise lidokainin bupivakain toksisitesine bağlı olarak EKG'de meydana gelen QRS uzamasını azalttığını göstermişlerdir. Bu sonuçlara göre lidokainin bupivakainin neden olduğu ventrikül içi impuls iletim hızındaki azalmayı engelleyerek bupivakain kardiyotoksitesisine karşı koruyucu etkili olduğunu ileri sürmüşlerdir. Simon ve ark. (13) ise izole tavşan kalbinde yaptıkları çalışmada lidokainin bupivakainin neden olduğu QRS uzunluklarındaki artışı azaltmadığı ve bupivakain kardiyotoksitesisi üzerine koruyucu bir etkisinin olmadığını bildirmişlerdir.

Lidokain klinik uygulamalarda etkisini arttırmak amacıyla vazokonstriksiyon etkisine sahip olan epinefrin ile kombine edilmektedir (14). Çalışmamızın amacı anestezi altındaki sıçanlarda farklı dozlarda epinefrinli lidokain'in bupivakain kardiyotoksitesisi üzerine etkilerini araştırmaktır.

Yöntemler

Hayvanlar

Çalışmamızda 10-12 aylık, ağırlıkları 250-330 g arasında değişen, 24 adet erişkin erkek Wistar albino türü sıçan kullanıldı. Deney hayvanları, Kobay Deney Hayvanları Laboratuvarı San. ve Tic. A.Ş. (Yenimahalle, Ankara/Türkiye)'den satın alındı. Hayvanlar uygun koşullara sahip bir odada yetiştirildi (21±2°C sıcaklık, %45-%65 nem ve 12 saat aydınlık/karanlık siklusu). Sıçanlar istedikleri kadar musluk suyu tüketti ve standart sıçan pellet yem ile beslendi. Çalışmamızda uygulanan deneysel prosedürler, Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Deney Hayvanları Yerel Etik Kurulu tarafından tartışılarak onaylandı (Protokol no: 2016-21-02/03).

Cerrahi işlemler

Sıçanlara intraperitoneal (ip.) yolla verilen 75 mg kg⁻¹ ketamin ve 8 mg kg⁻¹ ksilazin ile anestezi uygulandı. (Sigma Aldrich, St. Louis, MO, ABD). Sıçanlar rektal problu ısıtıcı tabla üzerine yerleştirilerek beden sıcaklığı 37±1°C'de sabit tutuldu (RTC 9404-Ankara, Türkiye). Trakea kanüle edilerek hayvan suni solunum cihazına bağlandı (soluk hacmi 100 g için 1,5 mL, solunum sıklığı 60 dk⁻¹ (SAR-830, Life Sciences, ABD). İlaçların uygulanması için sol juguler ven ve kan basıncı ölçümü için sağ karotid arter kanüle edildi (Kan basıncı ölçüm cihazı, SS 13 L, Kaliforniya, ABD). Deri altına bipolar elektrotlar yerleştirilerek EKG monitörize edildi (Veri toplama sistemi, Biyopak MP35, Kaliforniya, ABD). Deney süresince

kayıt edilen EKG ve kan basıncı verileri sonraki analizler için bir bilgisayarda depolandı (Acer A114-31, Newtaipei, Tayvan). Cerrahi işlemlerden sonra hayvanların 15 dakika stabilize olması için beklenildi. Arter kan gazlarının ölçümü için 0,1 mL kan alındı. Yerine 0,1 mL ip. serum fizyolojik (SF) infüzyonu yapıldı. Kan gazı ölçüm cihazı (Nova Biyomedikal Şirketi, Phox Plus L, Waltham, ABD) kullanılarak arter pH, ve değerleri ölçüldü. Tüm etken maddeler bir infüzyon pompası ile juguler venden verildi (Küçük hayvan infüzyon pompası, Legato 100, ABD).

Deney Grupları ve İlaç Tedavisi

Toplam 24 hayvan 4 gruba ayrıldı:

- Grup I (n=6): Kontrol,
- Grup II (n=6): Epinefrinli lidokain 1 mg kg⁻¹,
- Grup III (n=6): Epinefrinli lidokain 3 mg kg⁻¹,
- Grup IV (n=6): Epinefrinli lidokain 6 mg kg⁻¹.

Bupivakain (Marcaine %0,5'lik 20 mL, Astra Zeneca, İstanbul, Türkiye) 3 mg kg⁻¹ dk⁻¹ dozda iv. yolla tüm gruplardaki hayvanlara infüzyon ile kardiyak asistoli oluşumuna kadar verildi. İlaç gruplarında ise epinefrinli lidokain (Vilcain 50 mL, Vilsan, Ankara, Türkiye) sırasıyla 1 mg kg⁻¹ dk⁻¹, 3 mg kg⁻¹ dk⁻¹ ve 6 mg kg⁻¹ dk⁻¹ dozlarda bupivakain infüzyonu ile aynı anda verilmeye başlandı.

Bupivakain verilmeden önce kayıt edilen EKG ve kan basıncı kayıtlarından kalp atım hızı (KAH) ve ortalama arter kan basıncı (OAB) bazal değerleri hesaplandı (Veri toplama sistemi, MP 35, Biyopak, Goleta, California, USA). Bupivakain verildikten sonra asistoli görüldüğü ana kadar geçen süre, asistoli süresine kadar tüketilen bupivakain miktarı, ilk ventriküler aritminin görüldüğü ana kadar geçen süre (ventriküler prematüre kasılma, ventriküler taşikardi ve VF) hesaplandı. KAH ve OAB'nin bazal değerlere göre %50, %75 oranında azaldığı ana kadar geçen süre tespit edildi. EKG'de QRS, P-Q, R-R, Q-T uzunlukları bazal, 1, 3, 5 ve 7. dakikalarda hesaplandı. Artan kalp hızı ölçülen Q-T uzunluklarını kısaltarak değiştirir. Bu nedenle kalp hızının Q-T üzerine etkisini ortadan kaldırmak için Q-T değerlerinin düzeltilmiş biçimi olan QTc değeri Bazett formülüne göre hesaplandı (15).

İstatistiksel analiz

Veriler GraphPad programı (GraphPad Prism versiyon 5, San Diego, CA, USA) kullanılarak analiz edildi. Elde edilen verilerin gruplar arasındaki karşılaştırılmasında tek yönlü varyans analizi (ANOVA) ve Tukey testi kullanıldı. Tüm gruplarda infüzyon sırasında ölçülen verilerin bazal değerleri ile karşılaştırılması için Student'in t testi kullanıldı. Veriler ortalama±standart hata olarak verildi. P<0,05 değeri anlamlı farklılık olarak kabul edildi.

Bulgular

Bupivakain verilmeden önce kayıt edilen vücut ağırlığı, KAH, OAB, arter kan pH, pO₂, pCO₂ değerlerinde gruplar arasında anlamlı bir fark görülmedi (p>0,05) (Tablo 1).

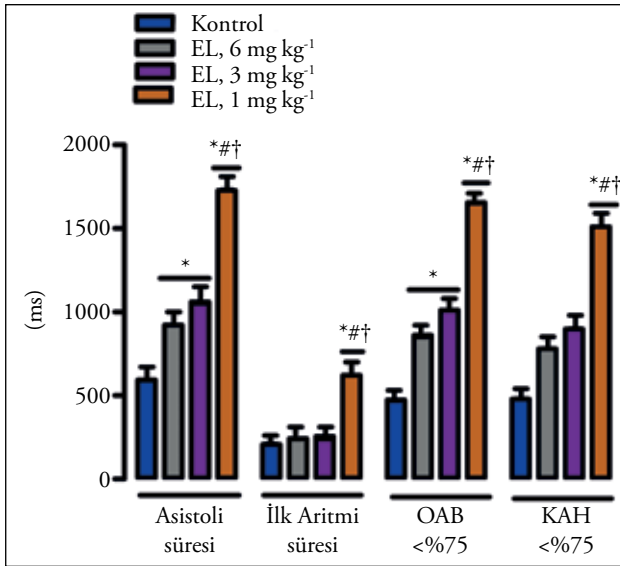
Tablo 1. Bupivakain verilmeden önce kayıt edilen parametreler

	Kontrol	Epinefrinli lidokain 1 mg kg ⁻¹	Epinefrinli lidokain 3 mg kg ⁻¹	Epinefrinli lidokain 6 mg kg ⁻¹
Ağırlık (g)	306±8	290±7	280±13	289±5
Kalp atımı/dakika	291±16	296±5	351±33	317±17
Ortalama kan basıncı (mmHg)	103±14	118±2	109±2	112±4
Arteriyal kan Ph	7±0,05	7±0,01	7±0,02	7±0,01
Arteriyal kan pO ₂ (mmHg)	182±0,8	148±0,2	149±0,1	153±0,3
Arteriyal kan pCO ₂ (mmHg)	31±0,4	29±0,2	33±0,3	32±0,3

Tablo 2. Bupivakain verildikten sonra kayıt edilen parametreler

	Kontrol	Epinefrinli lidokain 1 mg kg ⁻¹	Epinefrinli lidokain 3 mg kg ⁻¹	Epinefrinli lidokain 6 mg kg ⁻¹
QRS > %20 (sn)	154±1	167±1	163±5	156±3
İlk aritmi (sn)	207±12	621±70 ^{*,#†}	256±24	243±48
Kalp atımı <%50 (sn)	329±57	891±63 ^{*,#†}	519±14	404±66
Kalp atımı <%75 (sn)	479±44	1510±113 ^{*,#†}	898±71	779±88
Ortalama arter basıncı <%50 (sn)	318±31	923±91 [*]	760±85 [*]	736±112 [*]
Ortalama arter basıncı <%75(sn)	474±38	1656±66 ^{*,#†}	1011±78 [*]	860±91 [*]
Asistoli süresi (sn)	593±46	1727±77 ^{*,#†}	1061±81 [*]	923±72 [*]
Bupivakain tüketimi (mg)	1,87±0,16	4,98±0,1 ^{*,#†}	2,91±0,1 [*]	2,56±0,2 [*]

*p<0,05 Kontrol grubuna göre, #p<0,05 Epinefrinli lidokain 3 mg kg⁻¹ grubuna göre, †p<0,05 Epinefrinli lidokain 6 mg kg⁻¹ grubuna göre



Şekil 1. Epinefrinli lidokain'in asistoli, ilk aritmi süresi, OAB<%75 ve KAH<%75 sürelerine etkisi. *p<0,05 kontrol grubuna göre; #p<0,05 epinefrinli lidokain (L+E) 3 mg kg⁻¹ grubuna göre; †p<0,05 epinefrinli lidokain 6 mg kg⁻¹ grubuna göre. OAB<%75: Ortalama arter kan basıncında %75 azalma süresi; KAH<%75: Kalp atım hızında %75 azalma süresi. Veriler ortalama±standart hata olarak verildi

Bupivakain verildikten sonra epinefrinli lidokain 3 ve 6 mg kg⁻¹ gruplarında asistoli süresi, OAB'nin %50 ve %75 azalma süresi ve bupivakain tüketimi değerleri kontrole göre anlamlı arttı (p<0,05) (Tablo 2 ve Şekil 1). Epinefrinli lidokain 1 mg kg⁻¹ grubunda ise bu değerler diğer tüm

gruplara göre anlamlı artış gösterdi (p<0,05) (Tablo 2 ve Şekil 1). Epinefrinli lidokain 1 mg kg⁻¹ grubunda ilk aritmi süresi, kalp atım hızının %50 ve %75 azalma süresi de diğer gruplara göre anlamlı arttı (p<0,05) (Tablo 2 ve Şekil 1).

QRS, R-R ve QTc değerleri tüm gruplarda 3 ve 5. dakikalarda bazal değerlere göre anlamlı bir artış gösterdi (p<0,05) (Tablo 3 ve Şekil 2). P-Q ve Q-T uzunlukları da 3, 5 ve 7. dakikalarda kontrol grubunda, 3 ve 6 mg kg⁻¹ epinefrinli lidokain verilen gruplarda başlangıca göre anlamlı bir artış gösterdi (p<0,05). Ancak epinefrinli lidokain'in 1 mg kg⁻¹ dozda verildiği grupta bu değerlerde başlangıca göre anlamlı bir farklılık görülmedi (Tablo 3 ve Şekil 2).

Epinefrinli lidokain 1 mg kg⁻¹ grubundaki sıçanlarda 1, 3, 5 ve 7. dakikalarda ölçülen P-Q uzunluğu değerleri diğer tüm gruplara göre, Q-T uzunluğu ise kontrol ve epinefrinli lidokain 6 mg kg⁻¹ grubuna göre anlamlı bir azalma gösterdi (p<0,05) (Tablo 3 ve Şekil 2). Epinefrinli lidokain 3 mg kg⁻¹ dozda Q-T uzunluğunu 3, 5 ve 7. dakikalarda kontrol ve epinefrinli lidokain 6 mg kg⁻¹ gruplarına göre anlamlı azalttı (p<0,05) (Tablo 3 ve Şekil 2). Epinefrinli lidokain 1 mg kg⁻¹ grubunda 1 ve 3. dakikalarda ölçülen QRS uzunluğu diğer gruplara göre anlamlı azaldı (p<0,05) (Tablo 3 ve Şekil 2). Epinefrinli lidokain verilen tüm gruplarda 7. dakikada ölçülen R-R aralığı kontrol grubuna göre anlamlı bir azalma gösterdi (p<0,05) (Tablo 3).

Tablo 3. Bupivakain verildikten sonra kayıt edilen elektrokardiyografik aralıklardaki değişimler

	Bazal	1	3	5	7
P-Q					
Kontrol	0,063±0,005	0,067±0,005	0,082±0,005 ^{&}	0,082±0,005 ^{&}	0,082±0,005 ^{&}
L+E 1 mg kg ⁻¹	0,057±0,002	0,054±0,002 ^{*,#†}	0,052±0,002 ^{*,#†}	0,052±0,002 ^{*,#†}	0,052±0,002 ^{*,#†}
L+E 3 mg kg ⁻¹	0,057±0,001	0,064±0,001	0,076±0,003 ^{&}	0,076±0,003 ^{&}	0,076±0,003 ^{&}
L+E 6 mg kg ⁻¹	0,066±0,005	0,061±0,004	0,074±0,005 ^{&}	0,074±0,005 ^{&}	0,074±0,005 ^{&}
QRS					
Kontrol	0,021±0,0005	0,021±0,0005	0,064±0,0056 ^{&}	0,051±0,0112 ^{&}	0,057±0,0059 ^{&}
L+E 1 mg kg ⁻¹	0,017±0,0003	0,017±0,0003 ^{*,#†}	0,027±0,0040 ^{*,#†&}	0,058±0,0098 ^{&}	0,090±0,0086 ^{&}
L+E 3 mg kg ⁻¹	0,019±0,0005	0,020±0,0007	0,052±0,0040 ^{&}	0,038±0,0041 ^{&}	0,067±0,0075 ^{&}
L+E 6 mg kg ⁻¹	0,021±0,0009	0,021±0,0009	0,059±0,0059 ^{&}	0,071±0,0058 ^{&}	0,080±0,0036 ^{&}
R-R					
Kontrol	0,271±0,015	0,271±0,015	0,306±0,024 ^{&}	0,611±0,101 ^{&}	0,824±0,047 ^{&}
L+E 1 mg kg ⁻¹	0,252±0,002	0,252±0,002	0,242±0,003 ^{&}	0,288±0,023 ^{&}	0,315±0,034 ^{*,&}
L+E 3 mg kg ⁻¹	0,189±0,010	0,195±0,009	0,221±0,007 ^{&}	0,317±0,033 ^{&}	0,396±0,041 ^{*,&}
L+E 6 mg kg ⁻¹	0,239±0,012	0,245±0,008	0,287±0,047 ^{&}	0,356±0,082 ^{&}	0,439±0,111 ^{*,&}
Q-T					
Kontrol	0,061±0,002	0,068±0,001	0,082±0,007 ^{&}	0,082±0,007 ^{&}	0,082±0,007 ^{&}
L+E 1 mg kg ⁻¹	0,062±0,001	0,057±0,002 [†]	0,062±0,003 [†]	0,062±0,003 [†]	0,062±0,003 [†]
L+E 3 mg kg ⁻¹	0,060±0,003	0,063±0,001	0,068±0,001 ^{†&}	0,068±0,001 ^{†&}	0,068±0,001 ^{†&}
L+E 6 mg kg ⁻¹	0,063±0,002	0,062±0,006	0,087±0,004 ^{&}	0,087±0,004 ^{&}	0,087±0,004 ^{&}
QTc					
Kontrol	0,117±0,006	0,120±0,005	0,149±0,008 ^{&}	0,149±0,008 ^{&}	0,149±0,008 ^{&}
L+E 1 mg kg ⁻¹	0,123±0,002	0,130±0,004	0,139±0,007 ^{&}	0,139±0,007 ^{&}	0,139±0,007 ^{&}
L+E 3 mg kg ⁻¹	0,129±0,004	0,136±0,003	0,145±0,003 ^{&}	0,145±0,003 ^{&}	0,145±0,003 ^{&}
L+E 6 mg kg ⁻¹	0,130±0,005	0,125±0,003	0,167±0,009 ^{&}	0,167±0,009 ^{&}	0,167±0,009 ^{&}

*p<0,05 Kontrol grubuna göre, †p<0,05 Epinefrinli lidokain 3 mg kg⁻¹ grubuna göre, ‡p<0,05 Epinefrinli lidokain 6 mg kg⁻¹ grubuna göre, &p<0,05 Bazal değerlere göre

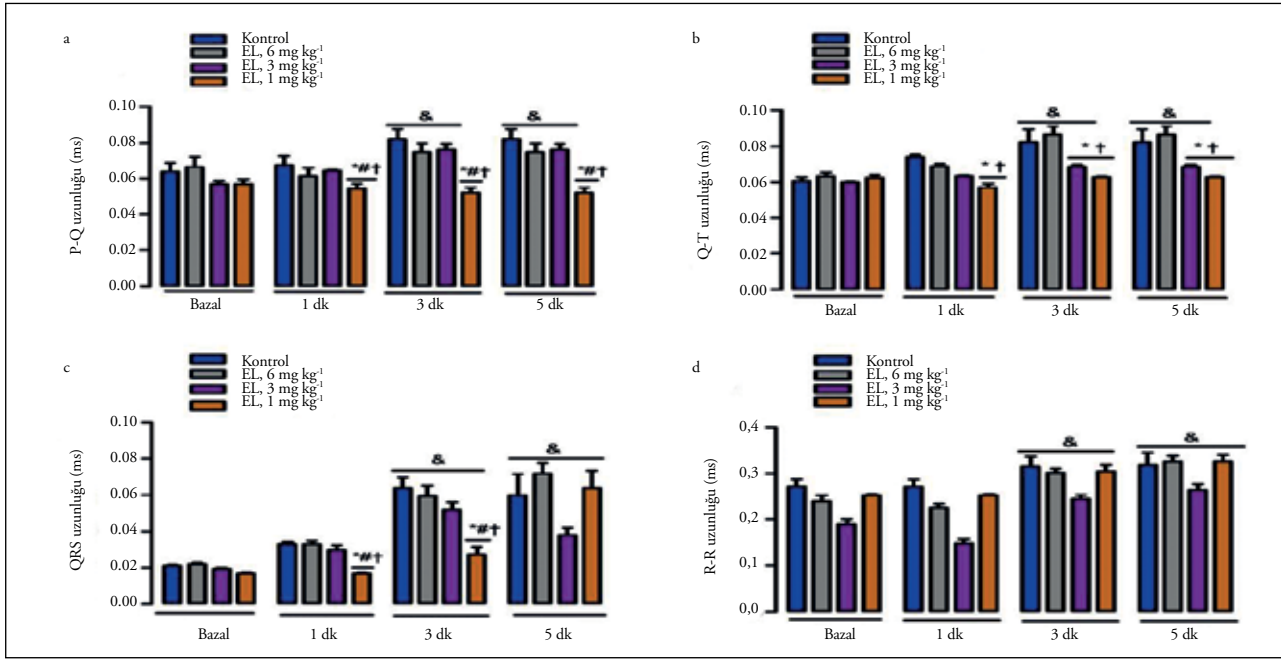
Tartışma

Çalışmamızda ilk kez epinefrinli lidokainin bupivakain toksisitesine karşı koruyucu etkili olduğu, asistoli süresini arttırdığı ve hemodinamik parametreleri düzelttiği gösterilerek bildirilmiştir. Epinefrinli lidokainin 1, 3 ve 6 mg kg⁻¹ dozlarında bu parametrelerde düzelmeye sağlayarak bupivakain kardiyotoksitesine üzerine koruyucu etkili olduğu bulunmuştur. Ancak bu etkinin 1 mg kg⁻¹ dozda en fazla olduğu ortaya konulmuştur. Epinefrinli lidokainin veya farklı lidokain dozlarının bupivakain kardiyotoksitesine karşı etkisi araştırılmamıştır. Bu nedenle bu sonuçların literatürde karşılaştırılabildiği benzer bir çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamızda ayrıca 1 mg kg⁻¹ dozda verilen epinefrinli lidokain ilk aritminin görüldüğü süreyi artırdı. Benzer şekilde, Fujita ve ark. (11) lidokainin bupivakain kardiyotoksitesinde ventriküler fibrilasyon eşik değerini arttırdığını göstermişlerdir.

Çalışmamızda bupivakain P-Q, Q-T, R-R ve QRS uzunluklarını bazal değerlere göre anlamlı arttırmıştır. Bu sonuç bupivakainin kalpte impuls iletim hızını azaltmış olabileceğini göstermektedir. Bu etki bupivakainin hızlı sodyum, eter-a-

go-go (EAG) potasyum, T-tipi ve L-tipi kalsiyum iyon kanallarını inhibe edici etkisine bağlı olabilir (16-19). Epinefrinli lidokain 1 mg kg⁻¹ dozda bu değerlerdeki artışı ortadan kaldırmıştır. Bu sonuç epinefrinli lidokainin bupivakainin intrakardiyak impuls iletim hızını azaltıcı etkisini bloke etmiş olması ile açıklanabilir. Çalışmamızla uyumlu olarak, Lefrant ve ark. (20) anestezi altındaki domuzlarda yapmış oldukları benzer bir çalışmada lidokainin bupivakainin yol açtığı QRS ve P-Q uzunluk artışını azalttığını göstermişlerdir.

Clarkson ve Hondeghem (16) kobay ventrikül kas hücrelerinde voltaj klamp tekniği kullanarak yapmış oldukları çalışmada bupivakainin ve lidokainin kardiyak impuls iletimine etkisini karşılaştırmışlardır. Bu çalışmada bupivakainin ve lidokainin hızlı sodyum kanallarına bağlanarak bu kanalları bloke ettiği bildirilmiştir. Ancak, lidokainin bupivakaine göre kanal reseptörlerinden çok daha hızlı bir şekilde ayrıldığı gösterilmiştir. Clarkson ve Hondeghem (21) diğer çalışmalarında ise lidokainin bupivakain ile bu kanallar üzerinden yarışmalı inhibisyon göstererek bupivakainin yerini aldığını bildirmişlerdir. Araştırmacılar lidokain hızlı sodyum kanallarından daha hızlı ayrıldığı



Şekil 2. Epinefrinli lidokain'in P-Q (A), Q-T (B), QRS (C) ve R-R (D) uzunluklarına etkisi. * $p<0,05$ kontrol grubuna göre; # $p<0,05$ epinefrinli lidokain (L+E) 3 mg kg^{-1} grubuna göre; † $p<0,05$ epinefrinli lidokain 6 mg kg^{-1} grubuna göre; ɪ $p<0,05$ bazal değerlere göre. Veriler ortalaması±standart hata olarak verildi

için bupivakainin toksisitesini azalttığını ileri sürmüşlerdir. Çalışmamızda da lidokain bupivakainin neden olduğu kardiyotoksikiteyi benzer bir mekanizma ile azaltmış olabilir.

Simon ve ark. (13) çalışmamızdan farklı olarak tavşan kalbinde yapmış oldukları bir *in vitro* çalışmada lidokainin bupivakainin neden olduğu QRS uzamasını azaltmada etkili olmadığını göstermişlerdir. Sonuçlardaki farklılık bu çalışmalarda kullanılan anestetik maddelerin verilmiş zamanları ile açıklanabilir. Çalışmamızda bupivakain ve epinefrinli lidokain, Clarkson ve Hondeghem (21)'in ileri sürdükleri yarışmalı inhibisyon hipotezi ile uyumlu olacak şekilde eş zamanlı olarak verilmiştir. Simon ve ark. (13) ise bupivakain infüzyonunu lidokain infüzyonundan 10 dakika önce başlatmışlardır.

Sonuç

Bu sonuçlar sıçanlarda düşük doz (1 mg kg^{-1}) epinefrinli lidokainin bupivakain kardiyotoksitesine karşı koruyucu etkili olabileceğini göstermektedir. Ancak bu sonucun klinik uygulamaya aktarılabilmesi için daha fazla araştırma ile desteklenmesi gerekmektedir

Etik Komite Onayı: Bu çalışma için etik komite onayı Bülent Ecevit Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'ndan (Tarih: 02.03.2016, Protokol No: 2016-21-02/03) alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Yazar Katkıları: Fikir – E.G.; Tasarım – E.G.; Denetleme – E.G.; Kaynaklar – E.G.; Malzemeler – D.Ç.; Veri Toplanması ve/veya İşlenmesi – D.Ç.; Analiz ve/veya Yorum – D.Ç.; Literatür Taraması – E.G.; Yazıyı Yazan – E.G.; Eleştirel İnceleme – E.G.; Diğer – E.G.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Finansal Destek: Bu çalışma Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü tarafından finansal olarak desteklenmiştir (Proje no: 2016-84906727-02).

Ethics Committee Approval: Ethics committee approval was received for this study from the Animal Research Local Ethical Committee of Bülent Ecevit University (Date:02.03.2016, protocol no: 2016-21-02/03).

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Author Contributions: Concept – E.G.; Design – E.G.; Supervision – E.G.; Resources – E.G.; Materials – D.Ç.; Data Collection and/or Processing – D.Ç.; Analysis and/or Interpretation – D.Ç.; Literature Search – E.G.; Writing Manuscript – E.G.; Critical Review – E.G.; Other – E.G.

Conflict of Interest: The authors have no conflicts of interest to declare.

Financial Disclosure: This study was financially supported by Bülent Ecevit University Coordinatorship of Scientific Research Projects (Project no: 2016-84906727-02).

Kaynaklar

- Kayhan Z. Lokal/Bölgesel anestezi yöntemleri: Klinik Anestezi. 2. Basım. İstanbul: Logos Yayıncılık; 1997.p.270-3.
- Cooper MH, McClure JH. Anesthesia chapter from saving mothers lives reviewing maternal deaths to make pregnancy safer. Br J Anaesth 2008; 100: 17-22. [CrossRef]
- Weinberg GL. Treatment of local anesthetic systemic toxicity (LAST). Reg Anesth Pain Med 2010; 35: 188-93. [CrossRef]

4. Weinberg GL. Lipid infusion therapy: translation to clinical practice. *Anesth Analg* 2008; 106: 1340-2. [\[CrossRef\]](#)
5. Kandemir U, Maltepe F, Ugurlu B, Gokmen N, Celik A. The effects of levosimendan and dobutamine in experimental bupivacaine-induced cardiotoxicity. *BMC Anesthesiol* 2013; 13: 28. [\[CrossRef\]](#)
6. Bilir A, Yelken B, Kaygisiz Z, Senturk Y. The effects of dopexamine in bupivacaine and ropivacaine induced cardiotoxicity in isolated rat heart. *Saudi Med J* 2006; 27: 1194-8.
7. Hanci V, Karakaya K, Yurtlu S, Hakimoglu S, Can M, Ayoglu H, et al. Effects of dexmedetomidine pretreatment on bupivacaine cardiotoxicity in rats. *Reg Anesth Pain Med* 2009; 34: 565-8. [\[CrossRef\]](#)
8. Gulec S, Aydin Y, Uzuner K, Yelken B, Senturk Y. Effects of clonidine pre-treatment on bupivacaine and ropivacaine cardiotoxicity in rats. *Eur J Anaesthesiol* 2004; 21: 205-9. [\[CrossRef\]](#)
9. Kayaalp, O. *Tıbbi Farmakoloji*. 10. Basım. Ankara: Hacettepe Taş Kitapçılık; 2002.
10. Křikava I, Nováková M, Ševčík P. The effects of trimecaine on bupivacaine induced cardiotoxicity in the isolated rat heart: a pilot study. *Physiol Res* 2008; 57: 18.
11. Fujita Y, Endoh S, Yasukawa, T, Sari A. Lidocaine increases the ventricular fibrillation threshold during bupivacaine-induced cardiotoxicity in pigs. *Br J Anaesth* 1998; 80: 218-22. [\[CrossRef\]](#)
12. Křikava I, Jarkovsky J, Stourac P, Novakova M, Sevcik P. The Effects of Lidocaine on Bupivacaine-induced cardiotoxicity in the isolated Rat Heart. *Physiol Res* 2010; 59: 65-9.
13. Simon L, Kariya N, Pelle-Lancien E, Mazoit JX. Bupivacaine-Induced QRS Prolongation is Enhanced by Lidocaine and by Phenytoin in Rabbit Hearts. *Anesth Analg* 2002; 94: 203-7. [\[CrossRef\]](#)
14. Sinnott CJ, Cogswell III LP, Johnson A, Strichartz GR. On the mechanism by which epinephrine potentiates lidocaine's peripheral nerve block. *Anesthesiol* 2003; 98: 181-8. [\[CrossRef\]](#)
15. Bazett HC. An analysis of the time relationships of electrocardiograms. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2006; 2: 177-94. [\[CrossRef\]](#)
16. 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. [\[CrossRef\]](#)
17. Sintra GL, Carrupt PA, Abriel H, Daina A. Block of the hERG channel by bupivacaine: electrophysiological and modeling insights towards stereochemical optimization. *Eur J Med Chem* 2011; 46: 3486-98. [\[CrossRef\]](#)
18. Wen X, Xu S, Liu H, Zhang Q, Liang H, Yang C, et al. Neurotoxicity induced by bupivacaine via T-type calcium channels in SH-SY5Y cells. *PLoS One* 2013; 8: e62942. [\[CrossRef\]](#)
19. Rossner KL, Freese KJ. Bupivacaine inhibition of L-type calcium current in ventricular cardiomyocytes of hamster. *Anesthesiology* 1997; 87: 926-34. [\[CrossRef\]](#)
20. Lefrant JY, Muller L, de La Coussaye JE, Lalourcey L, Ripart J, Peray PA, et al. Hemodynamic and cardiac electrophysiologic effects of lidocaine-bupivacaine mixture in anesthetized and ventilated piglets. *Anesthesiology* 2003; 98: 96-103. [\[CrossRef\]](#)
21. Clarkson CW, Hondeghem LM. Evidence for a specific receptor site for lidocaine, quinidine, and bupivacaine associated with cardiac sodium channels in guinea pig ventricular myocardium. *Circ Res* 1985; 56: 496-506. [\[CrossRef\]](#)