

T1517



I.C  
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON  
ANABİLİM DALI

SIÇANLARDA +  
İV. BUPIVAKAİN KARDİYOTOKSİSİTESİNE  
İV. VERAPAMİL VE AMİODARONUN ETKİLERİ

UZMANLIK TEZİ

Dr.İ.Bahadır BÜYÜKGEBİZ

Tez Danışmanı: Prof.Dr. Ayten TRAKYA

Tezimden kaynakça gösterilerek yararlanılabilir

Antalya, 2003.

AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ  
MERKEZ KÜTÜPHANESİ

## TEŞEKKÜR

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı'nda uzmanlık eğitimim süresince, emeği geçen tüm hocalarıma, tez hocam Prof. Dr. Ayten Trakya'ya, tez çalışmamda yardımlarından dolayı, Fizyoloji A.D. Deney Hayvanları Ünitesi'nden Veteriner Hekim Şakir Atalay ve Tekniker Erol Nizamoğlu'na, Kardiyoloji A.D.'dan Yrd. Doç.Dr. Aytül Belgi'ye, Biyoistatistik A.D.'dan Öğretim Görevlisi Hakan Gülkesen'e teşekkür ederim.

Dr. İ. Bahadır BÜYÜKGEBİZ

Antalya, 2003.

## İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa No:</u>
GİRİŞ VE AMAÇ .....	1 - 2
GENEL BİLGİLER .....	3 - 13
YÖNTEM VE GEREÇLER.....	14 - 19
BULGULAR.....	20 - 60
TARTIŞMA VE SONUÇ.....	61 - 87
ÖZET .....	88 - 89
KAYNAKLAR.....	90 - 91

## GİRİŞ VE AMAÇ:

Bupivakain, uzun etki süreli ve güçlü bir lokal anestezi ajandır. Bupivakainin yanlılıkla intravasküler enjeksiyonu; ventriküler taşikardi, fibrilasyon, kardiyak asistoli veya tam kalp bloğu ile seyreden kardiyovasküler kollapsa neden olabilmektedir<sup>1</sup>.

Bupivakainin oluşturduğu kardiyotoksik etkiden, hızlı sodyum kanallarının blokajı sorumlu tutulmaktadır. Şöyle ki: Bupivakain; inaktif durumdaki sodyum kanallarına yüksek affinite gösterirken, yavaş kalsiyum ve potasyum kanallarını ise bloke eder. Sonuçta; tüm bu etkilerin, kardiyotoksisite oluşmasına katkıda bulunduğu iddia edilmektedir<sup>2</sup>.

İnsanlarda olduğu gibi, uyanık veya hafif anestezize hayvanlarda da, konvulsif veya subkonvulsif dozlardaki İV. bupivakain enjeksiyonu; hipertansiyon, taşikardi ve aritmilere neden olabilmektedir<sup>1</sup>.

Verapamil; L-tip  $Ca^{++}$  kanallarını seçici olarak bloke eden, antiaritmik bir ajan olup, bupivakainin kardiyotoksik etkisini arttırdığı bazı invivo çalışmalarda gösterilmiştir<sup>2</sup>.

R.Watanabe, yaptığı bir çalışmada, tek doz verapamilin (0,5-1mg/kg İV.), erişkin erkek sıçanlarda atriyoventriküler (AV) blok ve kalp atım sayısında % 50-60'a varan oranlarda azalmaya neden olduğunu, dişilerde ise böyle bir etkinin görülmediğini, hipotansif etkinin ise, iki cins arasında fark oluşturmadığını bildirmektedir<sup>3</sup>.

Amiodaron ise, sınıf 1 (Sodyum kanal blokajı), sınıf 2 (Beta reseptör blokajı), sınıf 3 (Potasyum kanal blokajı), sınıf 4 (Kalsiyum kanal blokajı) etkileri olan bir antiaritmiktir. Atriyal fibrilasyon, paroksizmal



supraventriküler taşikardi ve ventriküler aritmilerin acil tedavisinde, 5 mg/kg dozunda İV. olarak kullanılması önerilmektedir<sup>4</sup>.

Biz bu çalışmamızda; yetişkin dişi sıçanlara İV. 2 mg/kg'dan verilen bupivakaini takiben, İV. 1mg/kg'dan verapamil ile İV. 5mg/kg'dan uygulanan amiodaronun, bupivakainin yol açtığı kardiyotoksisite üzerine yaptığı etkileri araştırmayı amaçladık.

## GENEL BİLGİLER:

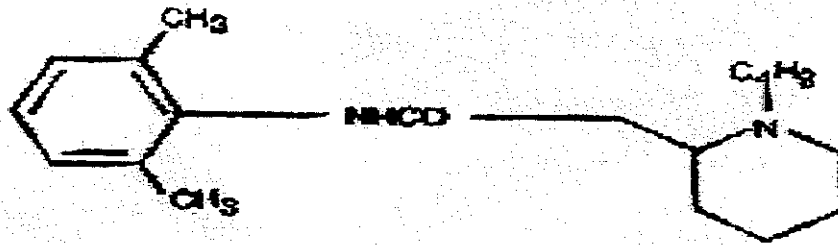
### LOKAL ANESTEZİKLER:

Lokal anestezikler, bölgesel anestezi veya ağrı kontrolünde yaygın olarak kullanılırlar. Sinir membranında,  $\text{Na}^+$ 'a karşı geçirgenliğin artmasını önlerler ve böylece membranı stabilize ederler. Bu ilaçların eksitabiliteyi ve uyarı iletimini engellemelerinin başlıca nedeni, bu etkidir.

### TARİHÇE :

İlk lokal anestezik, 1860 yılında Niemann tarafından izole edilen kokain alkaloididir. Alışkanlık yapıcı toksik etkileri nedeniyle, daha kaliteli ajanlar bulmak amacıyla yapılan araştırmalar sonucu bir çok lokal anestezik sentezlenmiştir, bunlardan birisi de bupivakaindir<sup>5</sup>.

### BUPIVAKAIN ( 1-butil-2', 6' - piperkoloksilid ) :



Şekil 1: Bupivakainin kimyasal formülü<sup>5</sup>.

Bupivakain, 1957'de Af Ekenstam ve arkadaşları tarafından tanımlanmış, amid grubunda yer alan bir lokal anesteziiktir. Yüksek lipid çözünürlükte olup, piperidin halkasında protein bağlama bileşikleri içeren bir moleküler yapıya sahiptir Sola dönüşlü; S (-) ve sağa dönüşlü; R (+) olmak üzere, iki aktif izomeri vardır. 1960'da iki enantiyomerin 50:50 rasemik karışımı olarak piyasaya sunulmuş ve böylece klinik kullanıma girmiştir<sup>6</sup>. Proteine bağlanma oranı: % 99.5, pKa: 8.2 , partiyon katsayısı: 346'dır<sup>7</sup>. Klinik kullanımda etkisi hızlı başlar (5-10 dakika).Kaudal, epidural veya periferik sinirlere enjeksiyondan 30-45 dk. sonra plazma bupivakain seviyesi peak düzeyine ulaşır ve 3-6 saat içinde azalarak önemsiz değere düşer. Böbreklerle atılan az kısmı dışında, karaciğerde glukuronid konjugasyonu ile metabolize olur. Bupivakainin diğer lokal anesteziiklere olan en önemli üstünlüğü, obstetrik anesteziide doğum analjesisi için çok uygun bir ajan olmasıdır. Son zamanlarda bupivakain yaygın olarak spinal anesteziide kullanılmaktadır. % 0,5- 0,75'lik izobarik veya hiperbarik solüsyonları farklı cerrahi girişimlerde kullanılmıştır. Bu anestezi tipinde etkisi 5 dk. içinde başlar, 3-4 saat devam eder.

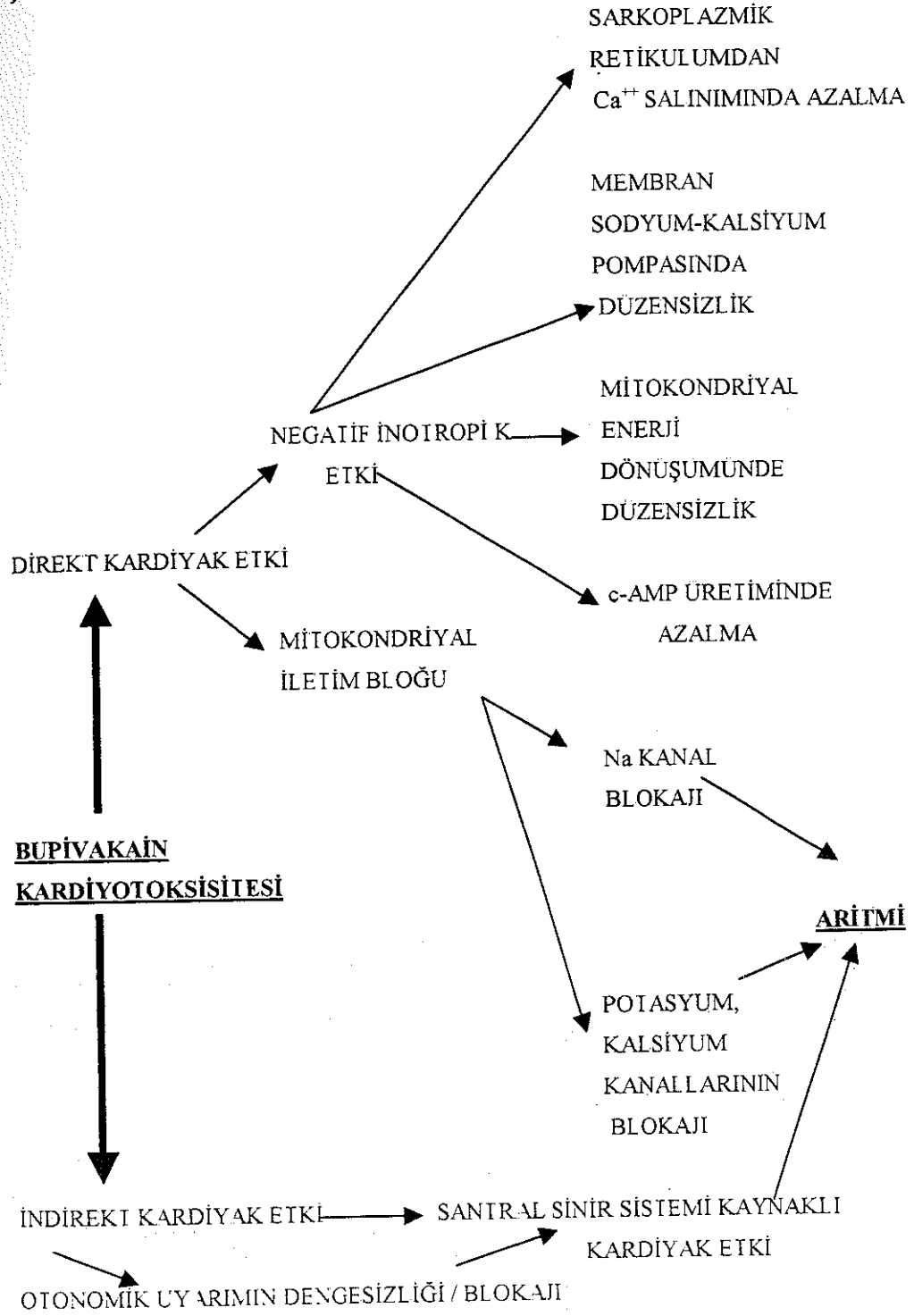
Bupivakainin RİVA'da kullanılması sırasında, turnikenin yanlışlıkla erken indirilmesine bağlı, tedaviye dirençli kardiyovasküler kollaps ve kardiyak arrest olguları bildirilmiştir. Blok uygulamaları sırasında bupivakainin yanlışlıkla intravasküler dolaşıma verilmesi, kardiyotoksisiteye neden olabilmektedir<sup>5</sup>.

Bupivakainin en belirgin özelliklerinden birisi, plazmadaki birikici etkisidir. Ancak; plazma protein bağlanma bölgelerine olan affinitesi

bu etkiyi azaltır. Plazmadaki serbest ilaç konsantrasyonu, protein bağlanma bölgelerinin tümü işgal edilene kadar düşük kalır. Ancak ondan sonra toksik belirtiler ortaya çıkar.

Bupivakainin kardiyotoksik etkisi; birincil olarak  $\text{Na}^+$  kanallarının blokajına bağlanmıştır. Bupivakain; sistolde, fizyolojik kalp hızında  $\text{Na}^+$  kanallarını bloke eder. Diyastol sırasında blokajın bir kısmı çözülür. Bu olay çok yavaş gerçekleştiği için diyastol sonucunda  $\text{Na}^+$  kanallarının önemli bir kısmı hala bloke durumdadır. Bu ise, miyokardiyal depresyon ve ventriküler aritmilere öncülük eder. Asidozis, hiperkarbi ve hipoksemi varlığında kardiyotoksitesite kliniği daha da ağır seyretmektedir<sup>8</sup>. Bupivakain kardiyotoksitesinin mekanizması, şekil 2'de özetlenmiştir.<sup>9</sup>

Şekil-2: Bupivakain kardiyotoksitesinin mekanizması.



## VERAPAMİL:

Sentetik papaverin yapısında, fenilalkilamin grubunda yer alan kalsiyum kanal blokerlerindendir. Supraventriküler aritmilerin tedavisinde kullanılır. İntravenöz olarak 10 mg / 1-2 dk.'da verilir. Hemodinamik etkiler 3-5 dk.'da başlar, 10 dk.sonra ise etkilerin çoğu kaybolur<sup>10</sup>.

Kalp kasında ve damar düz kaslarındaki L- tip  $Ca^{++}$  kanallarını bloke ederek<sup>11</sup>, hücre içine yönelik yavaş kalsiyum akımını engeller<sup>10</sup>. Koronerlerde ve periferik damarlarda oluşturduğu dilatasyona bağlı hipotansiyona neden olur<sup>4</sup>. Kalpteki en belirgin etkisi ise, AV. düğüm üzerinedir ve burada refrakter periyodu uzatırken EKG'de, QRS kompleksini etkilemeksizin iletimi yavaşlatır<sup>10</sup>.

Verapamilin; atriyal flutter, fibrilasyon ve AV. düğüm re-entry aritmilerinde verilmesi ventriküler hızı azaltarak, kalbin sinüs ritmine dönmesini sağlar<sup>11</sup>. Ventriküler ve sinüs düğümü fonksiyon bozukluğu olanlarda, hipotansiyon, bradikardi ve asistoli riski yaratır. Ayrıca, lokal anestezi aktivite özelliği taşıdığı kabul edilir<sup>10</sup>. Karaciğerde yıkılır, eliminasyon yarı ömrü 4 saat, proteinlere bağlanma oranı %90'dır. Başlıca metaboliti olan " Nor-verapamil ", elektrofizyolojik olarak verapamilin etkilerine sahiptir<sup>12</sup>.

## AMIODARON :

Benzofuran yapısında olup, ventriküler ve supraventriküler (Wolff-Parkinson-White sendromu dahil) aritmilerin tedavisinde kullanılır. İV. olarak ilk 10 dk. içerisinde; 150 mg. (15 mg/dk), sonraki 6 saatte; 360 mg. (1 mg/dk.), 18 saatte; 540 mg. (0,5 mg/dk.) verilmesi önerilmektedir. Takip eden günlerde; 720 mg/gün (0,5 mg/dk.) olarak tedavi sürdürülebilir. Tedaviye rağmen olabilecek aritmi ataklarında ise; yine 150 mg/10 dk.'lık infüzyonlar yapılabilir. Genellikle, İV. tedavinin başlamasından 48-96 saat sonrasında oral tedaviye geçilebilmektedir<sup>13</sup>.

Amiodaron; sodyum kanal blokajı (Sınıf 1), beta reseptör blokajı (Sınıf 2), potasyum kanal blokajı (Sınıf 3), ve kalsiyum kanal blokajı (Sınıf 4) yaparak etki gösteren bir antiaritmiktir<sup>4</sup>.

Kardiyak inaktif sodyum kanallarını bloke ederek, aksiyon potansiyelinin çıkış hızını düşürür. İV. uygulandığında, atriyum ve ventriküllerde refrakter periyodu uzatarak, AV. düğümde iletimi geciktirir. EKG'de ise; PR mesafesinde uzama, QRS kompleksinde genişlemeye neden olur<sup>10</sup>. Uzun süreli oral kullanımında, potasyum kanal blokajına bağlı olarak, EKG'de kendisine özgü tipik QT intervali uzaması görülebilir. İV. kullanımında ise; amiodaron, non-kompetitif olarak alfa ve beta reseptörleri bloke ederek, hipotansiyon, bradikardi ve AV. blok yapabilir. Hücre dışına potasyum akımını bloke ederek kardiyak aksiyon potansiyeli süresini uzatır. Sodyum ve kalsiyum kanal blokajı etkisi ile erken repolarizasyon sonrası uyarımı baskılayarak, repolarizasyonu uzatır. Bu durum; değişken

QRS kompleksi morfolojisi ile kendini gösteren ventriküler taşikardiye (Torsade de pointes) zemin hazırlar. Amiodaron tedavisinde 24-48 saatlik zaman diliminde bu tip aritmiye rastlanmıştır<sup>12</sup>. Kardiyak olmayan en ciddi yan etki ise, pulmoner fibrozistir.

İnvivo olarak verildiğinde, T<sub>4</sub>'ün (Tiroksin), T<sub>3</sub>'e (Triiyodotironin) dönüşümünü engeller<sup>10</sup>. Karaciğerde yıkılır. Eliminasyon yarı ömrü 3-15 hafta, proteinlere bağlanma oranı: % 99.9'dur. Başlıca metaboliti olan "Desmetil amiodaron" elektrofizyolojik olarak amiodaronun etkilerine sahiptir<sup>12</sup>.

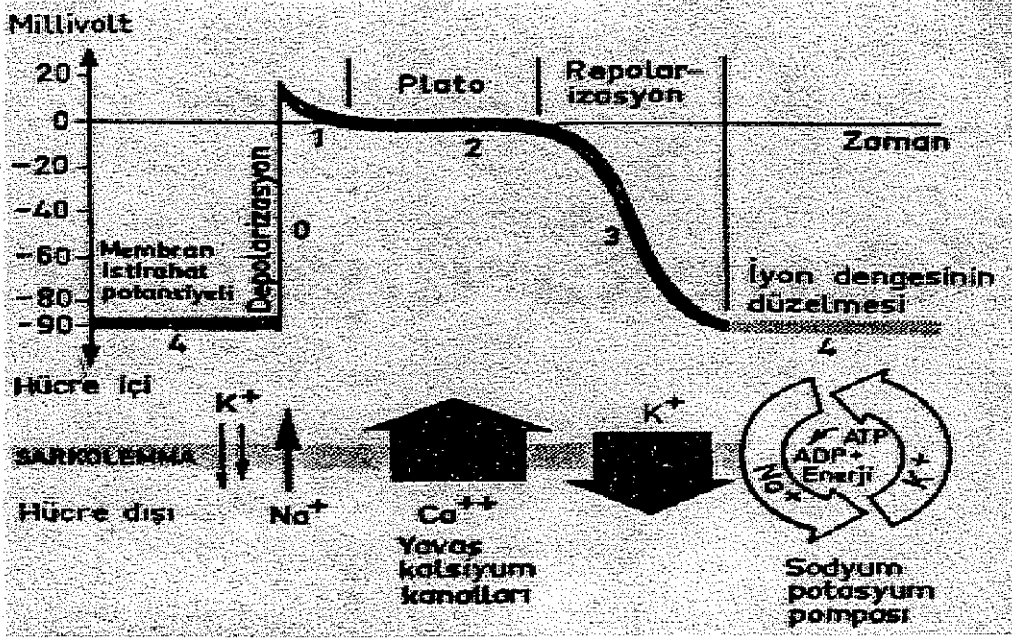
### KALBİN ELEKTRİKSEL AKTİVİTESİ:

Kalpte özel görevleri olan 3 tip hücre vardır. Bunların bir grubu, uyarı doğurmakla görevlidir (Pacemaker hücreleri). Bir başka grup; iletim görevini (Purkinje hücreleri), diğer bir grup ise; mekanik kasılma işini üstlenmişlerdir.

Kalp hücresinin elektriksel uyarımına "Depolarizasyon" tekrar istirahat durumuna dönmesine ise, "Repolarizasyon" denir. İstirahat halindeki kalp hücresi polarize durumdadır. Hücre dışında; (+), içinde ise; (-) elektrik yükü vardır. Hücre içinde yaklaşık -90 milivoltluk bir elektrik potansiyel farkı vardır (Transmembran istirahat potansiyeli). Bu elektriksel yük farkı hücre içi ve dışındaki iyonların yarattığı iyonik gradiyentten kaynaklanır. Hücre zarı istirahatte iken, elektrolit geçişine izin vermez. Hücre içinde fazla miktarda potasyum, dışında ise sodyum bulunur.



Hücre zarının iyon geçirmezliğinin; kimyasal, elektriksel ya da mekanik bir uyarı ile bozulması sonucu oluşan iyon hareketlerinin neden olduğu elektriksel potansiyel değişikliğine, “Aksiyon potansiyeli” denir. Aksiyon potansiyelini bir eğri ile ifade edecek olursak, transmembran iyon akışına ait 5 dönem görülür. Bunlar; faz 0,1,2,3,4 olarak adlandırılır ( Şekil -3 ).



Şekil 3: Aksiyon potansiyeli eğrisi.

İlk dönemde ( Faz 0 ); hücre zarının sodyum (  $\text{Na}^+$  ) geçirmezliği özel  $\text{Na}^+$  kanallarının açılması ile birden azalır. Hücre dışında bol miktarda bulunan  $\text{Na}^+$ , gradiyent farkı ile hücre içine girer ve hücre içi negatifliğini hızla azaltır. Böylece hücre, polarize durumdan çıkar ( Faz 0: Depolarizasyon ). Bu durumda hücre içi dışına göre +10 milivolt daha pozitif olur.  $\text{Na}^+$ ; hücre içine girdiğinden, bu giriş kanallarına hızlı kanallar adı verilir. Bu kanalların kapanması ile, membran potansiyeli tekrar sıfıra döner ki bu, faz 1 döneminini başlatır ( Faz 1: Erken repolarizasyon ). Takiben yavaş  $\text{Ca}^{++}$  kanalları

açılır ve iyonik gradiyente bağlı olarak bu kanallardan hücre içine  $Ca^{++}$  girer.  $Ca^{++}$  girişine karşı hücre içinden bir miktar  $K^+$  çıkararak bir plato oluşturur ( Faz 2: Yavaş repolarizasyon ).  $Ca^{++}$  kanallarının kapanmasından sonra da,  $K^+$  çıkışı devam eder ( Faz 3: Geç repolarizasyon ). Tekrar hücre içi negatif durumuna gelir ( Repolarizasyon ). Repolarize olan hücre ise, tekrar elektriksel uyarılara cevap vermeye hazır durumdadır ( Faz 4: İstirahat dönemi). Bu dönemde hücre içi ve dışı arasındaki iyon konsantrasyonlarının düzenlenmesi,  $Na^+$ -  $K^+$  pompası ile sağlanır.  $Na^+$  un hücre dışına,  $K^+$ un hücre içine pompalanması için gerekli enerji; ATP'nin ADP'ye çevrilmesi ile elde edilir.

Faz 1,2 ve 3' ün bir kısmında hücre uyarılamaz ( Absolü refrakter devre ). Faz 3' ün sonlarına doğru, istirahat halinde gerekenden daha kuvvetli bir uyarı hücreyi uyarabilir ( Rölatif refrakter devre). Faz 3'ün sonunda kısa bir süre, hücre içi negatifliği Faz 4'e göre daha fazla olur. Bu; klinikte, süper normal faza uyar.

Pacemaker hücrelerinin aksiyon potansiyeli miyokard hücreleri veya hızlı iletim yeteneği olan hücrelerinkinden farklıdır. En önemli fark, Faz 4'dedir: Düz çizgi şeklinde değildir, hücre içi negatifliği gittikçe azalır ve eşik potansiyel seviyesine gelince kendi kendine depolarize olur. İstirahat potansiyeli  $-90$  milivoltu bulmaz. Depolarizasyon sonunda, hücre içinin pozitif olması daha az belirgindir. Faz 1,2 ve 3 birbirinden tam olarak ayrılamaz. Pacemaker hücreleri; sinüs düğümünde, atriyal iletim yollarında, AV. düğüm bölgesinde his hüzmesi ve purkinje liflerinde bulunur<sup>14</sup>.

## ELEKTROKARDİYOĞRAFI :

Elektrokardiyografi (EKG), kalpte mekanik kasılmaya neden olan elektriksel aktivitenin vücut yüzeyine yerleştirilen elektrodlar aracılığıyla kaydedilmesidir.

Normal bir EKG kompleksinde; P, Q, R, S, PR, ST, ve TP izo-elektrik segmentleri bulunur. Tüm kalp hücrelerinin aktivasyonları hızlı olduğundan ve hemen hemen senkron kabul edileceğinden, kalp dokusunun elektriksel olaylarını yansıtan EKG ile aksiyon potansiyel fazları arasında şöyle bir ilişkiden bahsedilebilir:

Faz 0 : QRS kompleksi

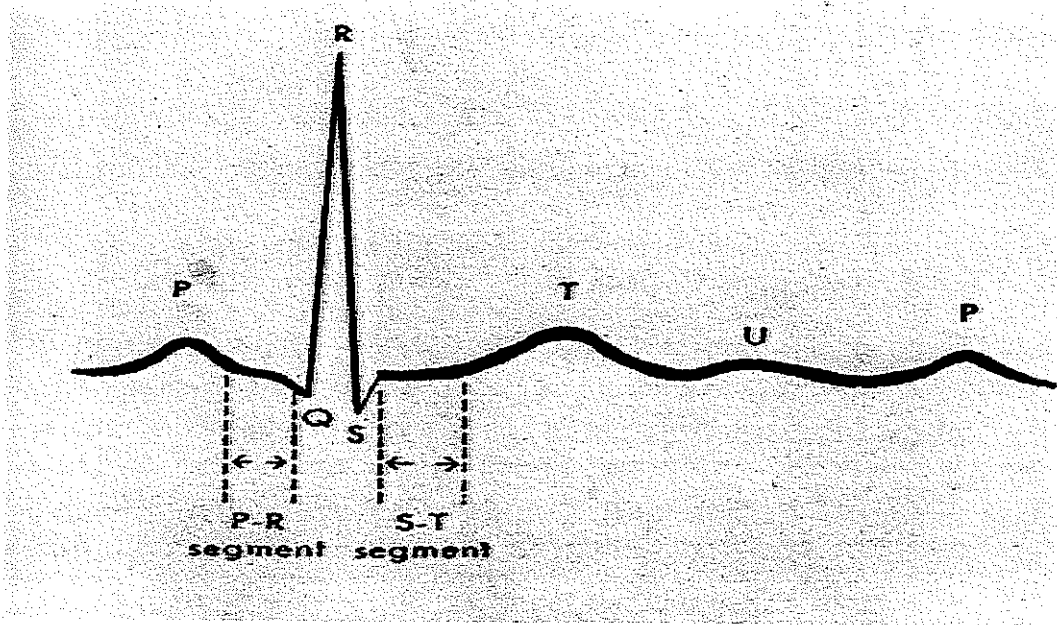
Faz 1 : J noktası

Faz 2 : ST segmenti

Faz 3 : T dalgası

Faz 4 : T dalgası bitiminden sonraki izoelektik çizgi<sup>14</sup>.

P, PR, QRS süreleri, normal olarak bipolar ve unipolar ekstremite derivasyonlarında ölçülür. Vücut yüzeyinden kayıt edilmiş olan kalbin elektriksel aktivitesi; atriyumların depolarizasyonu (PR), atriyoventriküler iletim, ventriküllerin depolarizasyonu (QRS), ST segmenti, ventriküllerin repolarizasyonu (T dalgası) sırası içinde ortaya çıkar ( Şekil – 4 )<sup>15</sup>.



Şekil 4 : Normal bir elektrokardiyogram eğrisinin kısımları.

PR süresi; P dalgasının başından, QRS kompleksinin başlangıcına kadar olan süredir<sup>14</sup>. Genellikle kalp hızının artması ile kısalır, yaş ile uzar. PR süresi; Wolff-Parkinson-White sendromunda, nodal ritimlerde, koroner nodal ritimde (Kısa PR sendromu) kısalır. PR süresi, 1. derece AV. bloklarında ise uzar.

QRS kompleksi süresinin uzaması, intraventriküler iletimin gecikmiş olduğu anlamına gelir. En çok dal bloklarında görülür<sup>15</sup>.

## YÖNTEM VE GEREÇLER :

Çalışmamız için, Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı Hayvan Laboratuvarı Etik Kurul onayı ve çalışma izni alındı. Ağırlıkları; 200-250 gram (gr) arasında değişen, 15 adet yetişkin Sparque- Dawley dişi sıçan rastgele 3 eşit gruba ayrıldı.

Grup 1 : Bupivakain grubu, Grup 2: Bupivakain + verapamil grubu,

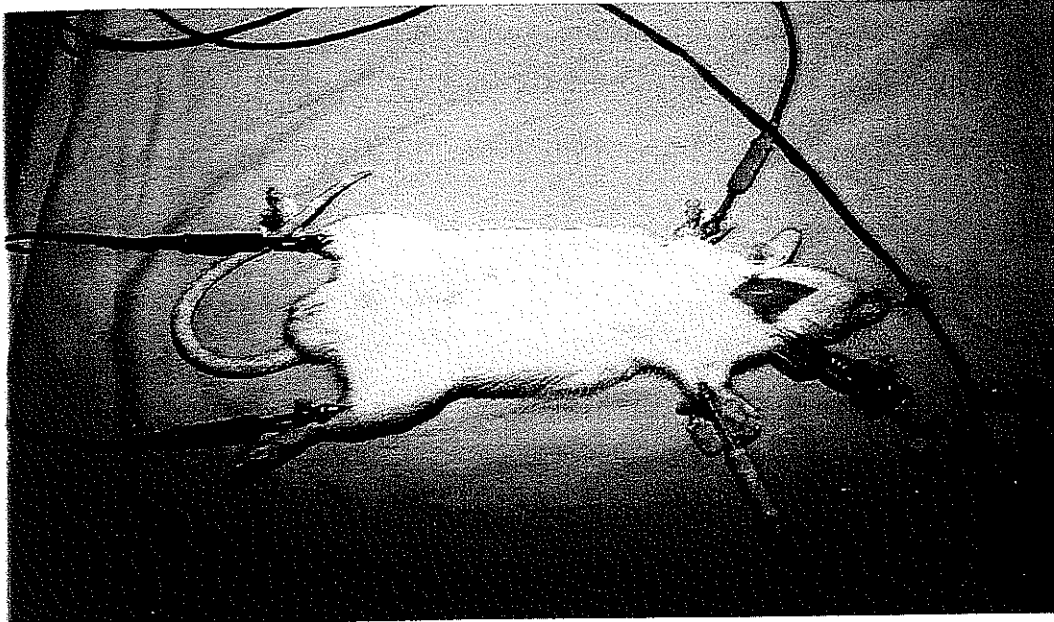
Grup 3 : Bupivakain + amiodaron grubu olarak belirlendi.

Grup 1'deki sıçanların ağırlıkları; en az 200 gr, en çok 250 gr,

Grup 2'dekilerin; en az 210 gr, en çok 250 gr, Grup 3'de yer alanların ki ise; en az 200 gr, en çok 210 gr olarak saptandı.

Her 3 gruptaki sıçanlara; 1 gr/kg etil karbomat ( Ürethan. U-2500 Sigma Kimyasal Sti.) ile intraperitoneal anestezi sağladıktan sonra, sıçanlar; sırt üstü pozisyonda, ön ve arka ekstremiteleri abdüksiyonda olacak şekilde operasyon masasına tespit edildi. Boyun bölgelerine diseksiyon yapılarak, sol arteria karotis kommünise 22 gauge vasküler kanül (Becton Dickinson.) yerleştirildi. Arkasına 3 yollu musluk (Bıçakçılar A.Ş.) takılarak 2500 Ü heparin ( Nevparin. 2500 Ü / 5ml flakon. Mustafa Nevzat.) enjekte edildi. Sağ vena jugularis internaya

ise, 24 gauge vasküler kanül yerleştirilip, instoper (Bıçakçılar A.Ş.) takıldı. Takiben; arter kanülünün 3 yollu musluğuna, sistemik arter basınç değişikliklerini gözleyebilmek amacıyla, basınç algılayıcısı (Transducer. Model: TP- 400T. Nihon Kohden) takılarak, arter kanülü ile poligraf ( Polygraph System RM – 600 Nihon Kohden. 1999. Japan.) arasında bağlantı sağlandı. Poligrafa ait 4 adet iğne elektrodu, EKG çekimi için ekstremiteler kasları içine yerleştirildi ( Resim-1,2,3 ).



Resim –1

Sıçanların herbirisi için; 2'şer dakikalık dönemler halinde, ortalama arter basınçları (mmHg) ile, dakika kalp atım sayıları (Kalp hızı), poligrafın monitöründen gözlenerek el ile yazıldı. EKG'nin D1, D2, D3 derivasyonlarına ait kayıtlar poligrafın yazıcısında, 50 mm/sn hızında yazdırıldı.

Her sıçanın başlangıç dönemine ait değerleri kaydedildikten sonra; Grup 1'dekilere: 2. dk.'da, 2 mg/kg İV. bolus tarzında bupivacain HCl (Marcain, % 0,5 enjektabl solüsyon. Astra Zeneca.), Grup 2'dekilere: 2. dk.'da, 2 mg/kg İV. bolus bupivacain HCl ile 4. dk.'da 1 mg/ kg İV. bolus verapamil (İsoptin SR, 5 mg / 2 ml ampul. Knoll), Grup 3'dekilere ise: 2. dk.'da, 2 mg/kg İV. bolus bupivacain HCl ile 4.dk.'da, 5 mg/kg İV. bolus amiodaron HCl (Cordorone, 150 mg / 3ml ampul. Sanofi) uygulandı.

Araştırmamızda kullandığımız, marcainin % 0,5'lik enjektabl solüsyonu ile isoptin SR ampülün içeriği; % 0,9 NaCl solüsyonu ile, cordorone ampülün içeriği ise; % 5'lik dekstrozun sudaki solüsyonu ile seyreltilerek hazırlandı.

Çalışmamızda başlangıç dönemi ile, bupivakain, verapamil ve amiodaronun verildiği kalp hızı ( KH ), ortalama arter basıncı (OAB) dönemleri ile EKG'nin D1, D2, D3 derivasyonlarına ait PR mesafesi uzunluğu ve QRS kompleksi genişliği dönemleri şu şekilde sembolize edildi:

Başlangıç dönemi: KHB, OABB, PRBD1, PRBD2, PRBD3, QRSBD1, QRSBD2, QRSBD3.

Bupivakainin verildiği dönem: KHBUPİ, OABBUPİ, PR2D1, PR2D2, PR2D3, QRS2D1, QRS2D2, QRS2D3.

Verapamilin verildiği dönem: KH2, OAB2, PR4D1, PR4D2, PR4D3, QRS4D1, QRS4D2, QRS4D3.

Amiodaronun verildiği dönem: KH2, OAB2, PR4D1, PR4D2, PR4D3, QRS4D1, QRS4D2, QRS4D3 .

Çalışma; başlangıç dönemi değerlerinin kaydedilmesi ile birlikte, 22 dk.'lık bir süreci kapsadı.

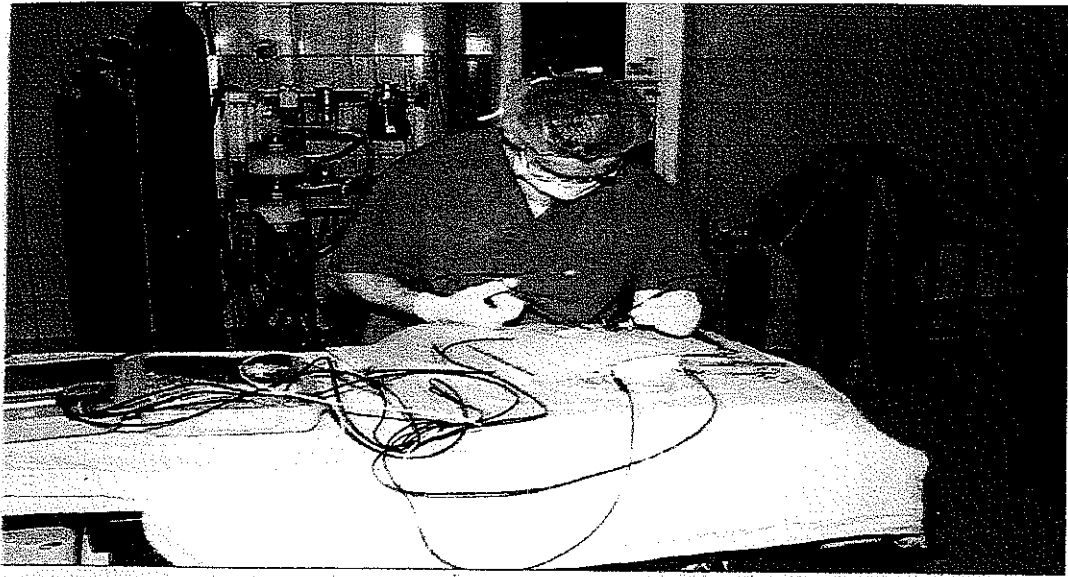
Kalp hızı ve ortalama arter basıncı değerleri, 2'şer dakikalık dönemler halinde yazıldığından, bupivakainin verilmesinden sonraki kalp hızı dönemleri; KH2, KH4, KH6.....KH18, KH20 ile, ortalama arter basıncı dönemleri ise; OAB2, OAB4, OAB6.....OAB18, OAB20 sembolleri kullanılarak ifade edildi.

Başlangıç dönemi ve 2. dk., 4. dk., 8. dk., 12.dk., ve 20. dk.'larda kaydedilen D1, D2, D3 derivasyonlarında ölçülen, PR mesafesi uzunluğu ve QRS kompleksi genişlikleri, bütün bu zaman dilimlerinde ayrı ayrı sembolize edildi ( Örneğin; 8.dakikadaki D2 derivasyonu QRS kompleksi genişliği, QRS8D2 olarak ifade edildi ).

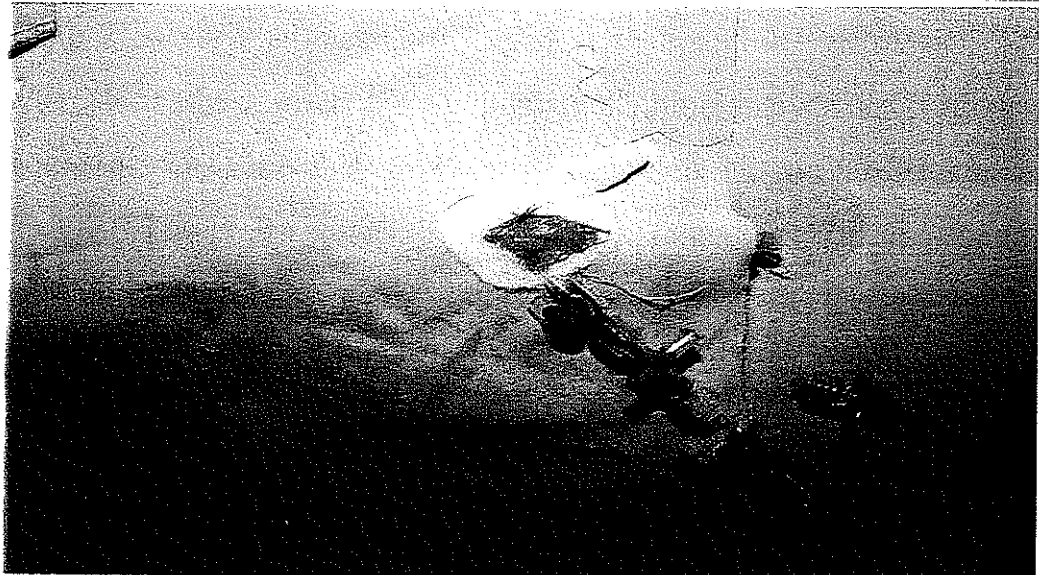


Sıçanların başlangıç dönemindeki değerlerini de kapsayacak şekilde, kalp hızı, ortalama arter basıncı ve ölçülen PR mesafesi uzunlukları ile QRS kompleksi genişlikleri (msn) istatistiksel değerlendirmeye alındı. Çalışmanın istatistiksel analizleri; Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik AD.'da, SPSS 10.0 ( Statistical Package for Social Science) yazılımı, gruplar arası istatistiklerde, Wilcoxon Signed Ranks (İşaretili sıra) testi kullanılarak yapıldı,  $p < 0.05$  olması; istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Resim-2



Resim-3



## BULGULAR :

Çalışmamıza, ağırlıkları; en az 200, en çok 250 gram arasında değişen, 15 adet yetişkin dişi sıçan dahil edildi. Rastgele 3 eşit gruba ayrılan sıçanlar, intraperitoneal 1 gr/kg ürethan ile anestetize edildikten sonra; kalp hızı, sistemik arter basıncı ve EKG kayıtlarının alınabilmesi için invaziv olarak monitörize edildiler. İlk 2 dakikalık kalp hızı, ortalama arter basıncı ve EKG'nin D1, D2, D3 derivasyonlarında ölçülen PR mesafesi uzunlukları ile QRS kompleksi genişlikleri, başlangıç dönemi değerleri olarak kaydedildi.

Grup 1'deki sıçanlara; 2.dk.'da, 2 mg/kg İV. bolus bupivakain HCl uygulandı.

Grup 2'deki sıçanlara; 2.dk.'da, 2 mg/kg İV. bolus bupivakain HCl ile, 4. dk.'da, 1 mg/kg İV. bolus verapamil uygulandı.

Grup 3'dekilere ise; 2. dk.'da, 2 mg/ kg İV. bolus bupivakain HCl ile 4.dk.'da, 5 mg/kg İV. bolus amiodaron HCl uygulandı.

Grup 2'de yer alan sıçanların ikisinde, verapamilin verilmesini takip eden dönemlerde hızlı bir seyir gösteren hipotansiyon ve bradikardi gözlemlendi. EKG'nin derivasyonlarında ölçülen PR mesafesi uzunluğu ile QRS kompleksi genişliklerinde, her defasında bir önceki döneme göre artma olduğu tespit edildi. Her iki sıçan da, çalışmanın 12.dk.'sında öldü ve bu durum, EKG kayıtlarına sinoatriyal blok olarak yansdı.

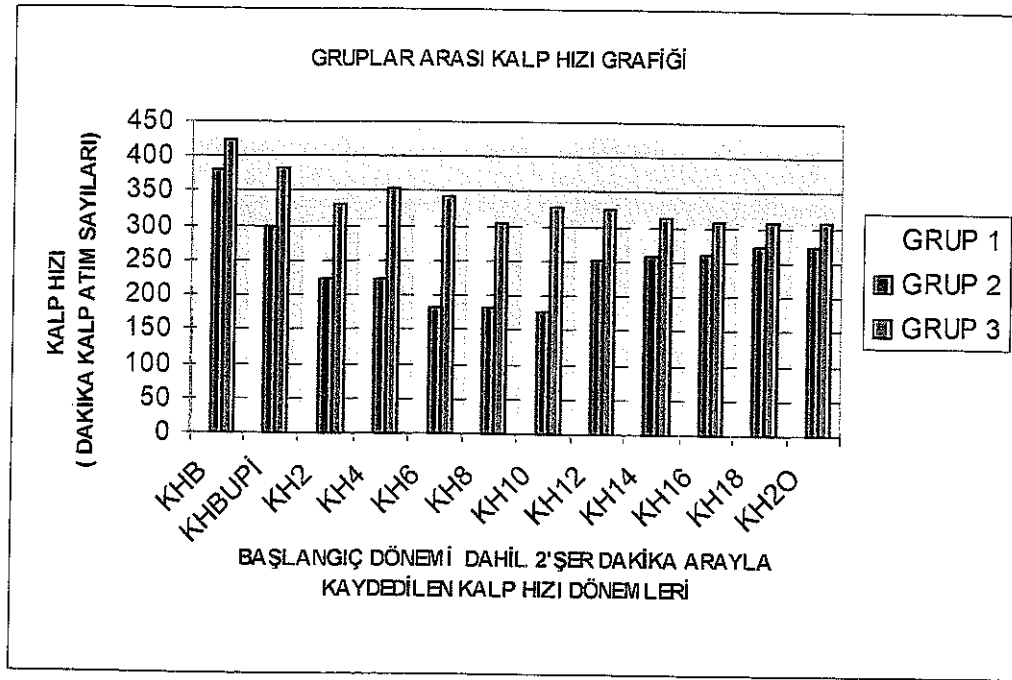
Çalışmada yer alan tüm sıçanların, başlangıç dönemindeki değerlerini de kapsayacak şekilde, kalp hızı, ortalama arter basıncı, EKG'nin kaydedilen D1, D2, D3 derivasyonlarında ölçülen PR mesafesi uzunlukları ile QRS kompleksi genişlikleri, istatistiksel değerlendirmeye alındı.

Gruplar arasında, başlangıç dönemi kalp hızı, ortalama arter basıncı ile PR mesafesi uzunlukları ile QRS kompleksi genişlikleri bakımından fark yoktu ( $p>0,05$ ).

Gruplar arası istatistiksel değerlendirme sonucunda elde edilen; kalp hızı, ortalama arter basıncı ortalama değerleri ile, EKG'nin D1, D2, D3 derivasyonlarına ait PR mesafesi uzunluğu ve QRS kompleksi genişliği median değerleri şöyle idi (Tablo-1,2,3,4,5,6,7,8 ve Grafik-1,2,3,4,5,6,7,8 ):

	GRUP 1	GRUP 2	GRUP 3
<b>Başlangıç dönemi (KHB)</b>	368,60±36,59	380,20±18,77	422,80±11,28
<b>Bupivakainin verildiği dönem (KHBUPİ)</b>	287,00±16,54	299,80±26,50	383,20±15,00
<b>2. Dönem (KH2)</b>	283,20±15,04	224,80±9,95	332,00±8,78
<b>4. Dönem (KH4)</b>	302,20±14,50	223,80±26,99	355,20±15,57
<b>6. Dönem (KH6)</b>	309,20±14,85	183,00±41,39	342,80±18,02
<b>8. Dönem (KH8)</b>	304,20±16,92	182,60±43,18	332,00±17,67
<b>10. Dönem (KH10)</b>	296,60±19,58	177,40±47,99	328,80±17,89
<b>12. Dönem (KH12)</b>	294,00±19,48	253,00±13,11	325,40±17,50
<b>14. Dönem (KH14)</b>	298,40±18,46	257,66±11,89	313,20±20,02
<b>16. Dönem (KH16)</b>	295,80±18,19	261,33±9,87	307,00±23,82
<b>18. Dönem (KH18)</b>	296,80±18,24	274,33±16,33	308,60±24,97
<b>20. Dönem (KH20)</b>	296,40±17,55	272,00±16,50	306,80±25,97

Tablo 1: Gruplar arası kalp hızı ortalama değerleri.

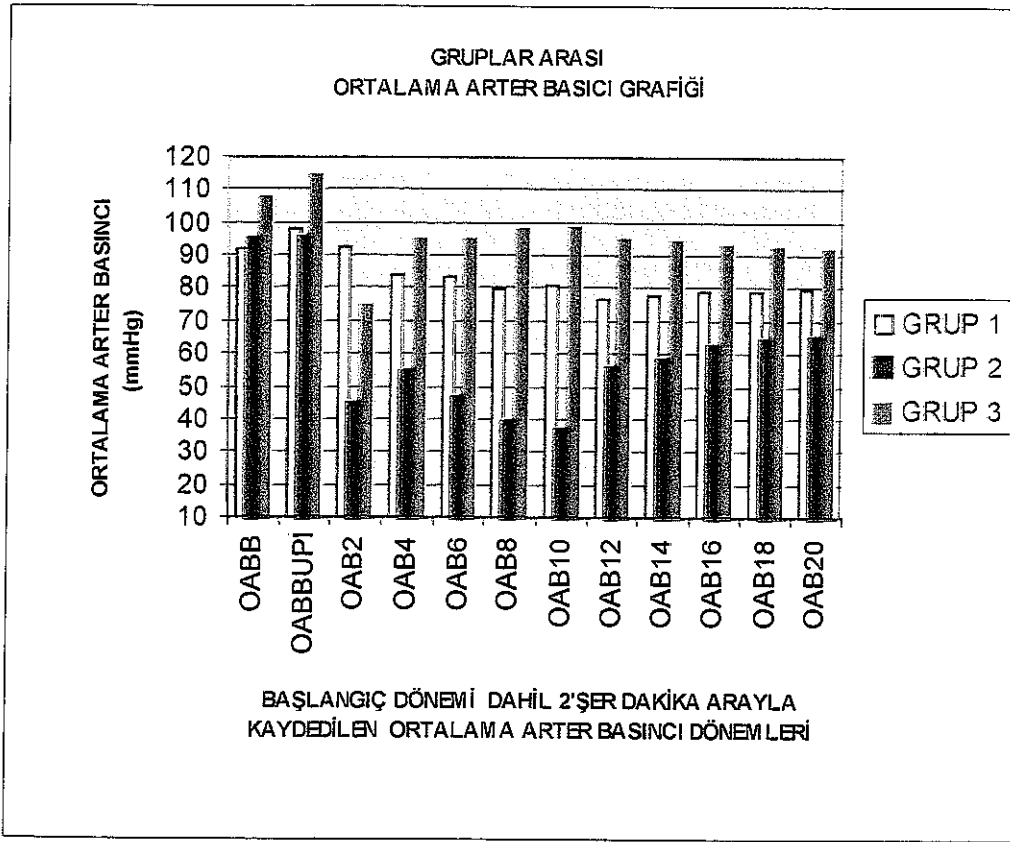


Grafik -1: Gruplar arası kalp hızı grafiği.

	GRUP 1	GRUP 2	GRUP 3
<b>Başlangıç dönemi ( OABB )</b>	92,00±8,72	95,00±5,83	107,60±5,33
<b>Bupivakainin verildiği dönem ( OABBUPİ )</b>	97,80±4,85	95,80±6,85	114,80±5,34
<b>2. Dönem ( OAB2 )</b>	92,60±5,81	44,60±1,50	74,60±10,37
<b>4. Dönem ( OAB4 )</b>	83,80±4,75	54,60±9,32	94,80±6,40
<b>6. Dönem ( OAB6 )</b>	83,20±4,47	46,80±4,49	95,00±8,88
<b>8. Dönem ( OAB8 )</b>	79,40±5,51	39,40±7,40	98,00±12,42
<b>10. Dönem ( OAB10 )</b>	80,80±4,12	36,60±11,0	98,40±14,57
<b>12. Dönem ( OAB12 )</b>	76,60±7,46	56,00±2,30	95,20±17,90
<b>14. Dönem ( OAB14 )</b>	77,80±7,31	58,33±2,96	94,40±16,64
<b>16. Dönem ( OAB16 )</b>	78,80±6,73	62,33±3,28	93,40±16,57
<b>18. Dönem ( OAB18 )</b>	78,80±7,49	64,66±4,66	92,20±16,29
<b>20. Dönem ( OAB20 )</b>	79,40±7,13	65,3±4,40	91,60±15,76

Tablo 2: Gruplar arası ortalama arter basıncı ortalama değerleri.

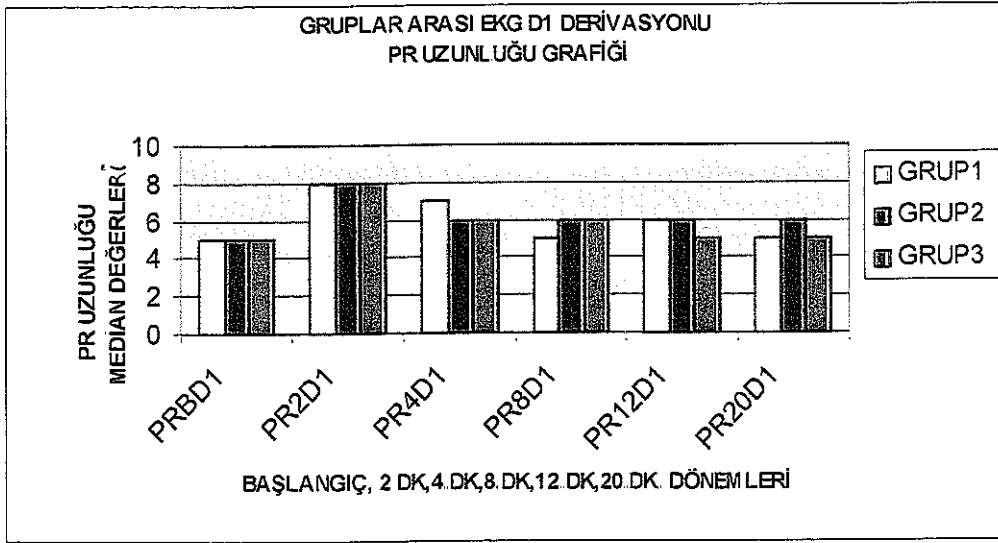
Grafik-2: Gruplar arası ortalama arter basıncı grafiği.





Tablo-3: Gruplar arası EKG D1 derivasyonu PR uzunluğu median değerleri:

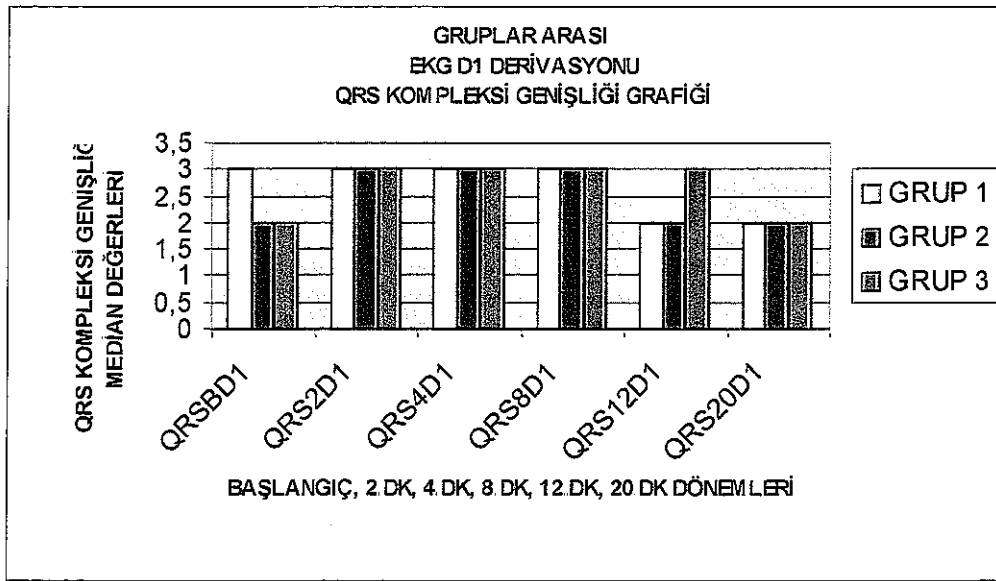
	PRBD1	PR2D1	PR4D1	PR8D1	PR12D1	PR20D1
GRUP1	5	8	7	5	6	5
GRUP2	5	8	6	6	6	6
GRUP3	5	8	6	6	5	5



Grafik -3: Gruplar arası EKG D1 derivasyonu PR uzunluğu grafiği.

Tablo -4: Gruplar arası EKG D1 derivasyonu QRS kompleksi genişliği median değerleri:

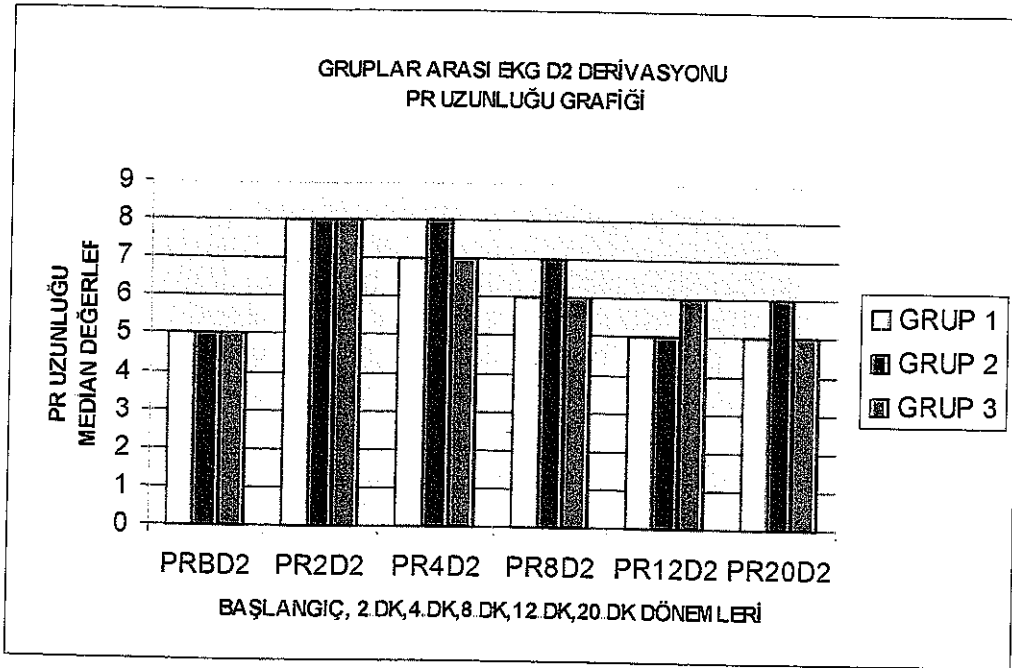
	QRSBD 1	QRS2D1	QRS4D1	QRS8D1	QRS12D1	QRS20D1
GRUP 1	3	3	3	3	2	2
GRUP 2	2	3	3	3	2	2
GRUP 3	2	3	3	3	3	2



Grafik-4: Gruplar arası EKG D1 derivasyonu QRS kompleksi genişliği grafiği.

Tablo -5: Gruplar arası EKG D2 derivasyonu PR uzunluğu median değerleri:

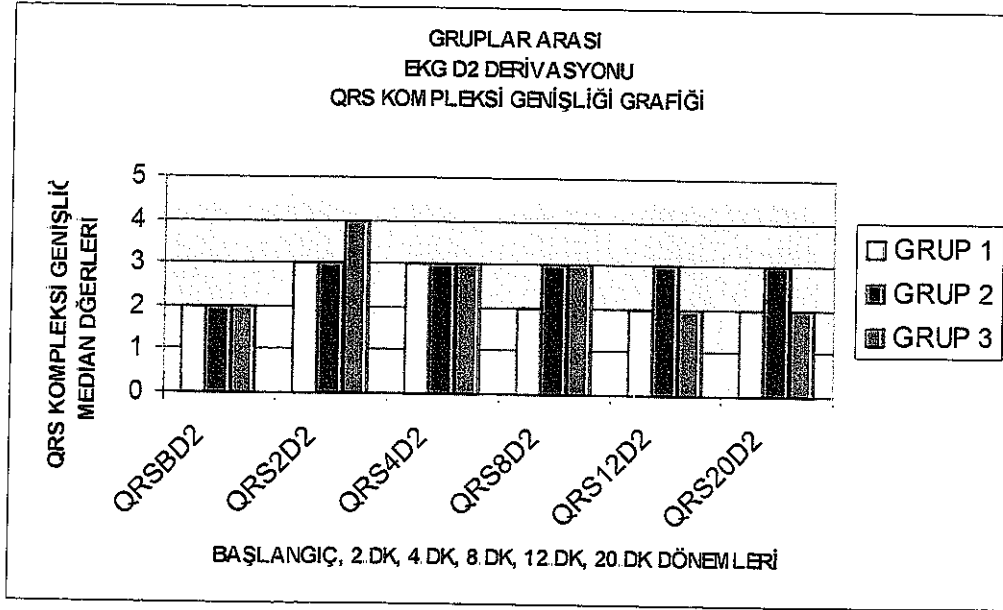
	PRBD2	PR2D2	PR4D2	PR8D2	PR12D2	PR20D2
GRUP 1	5	8	7	6	5	5
GRUP 2	5	8	8	7	5	6
GRUP 3	5	8	7	6	6	5



Grafik -5 : Gruplar arası EKG D2 derivasyonu PR uzunluğu grafiği.

Tablo – 6: Gruplar arası EKG D2 derivasyonu QRS kompleksi genişliği median değerleri:

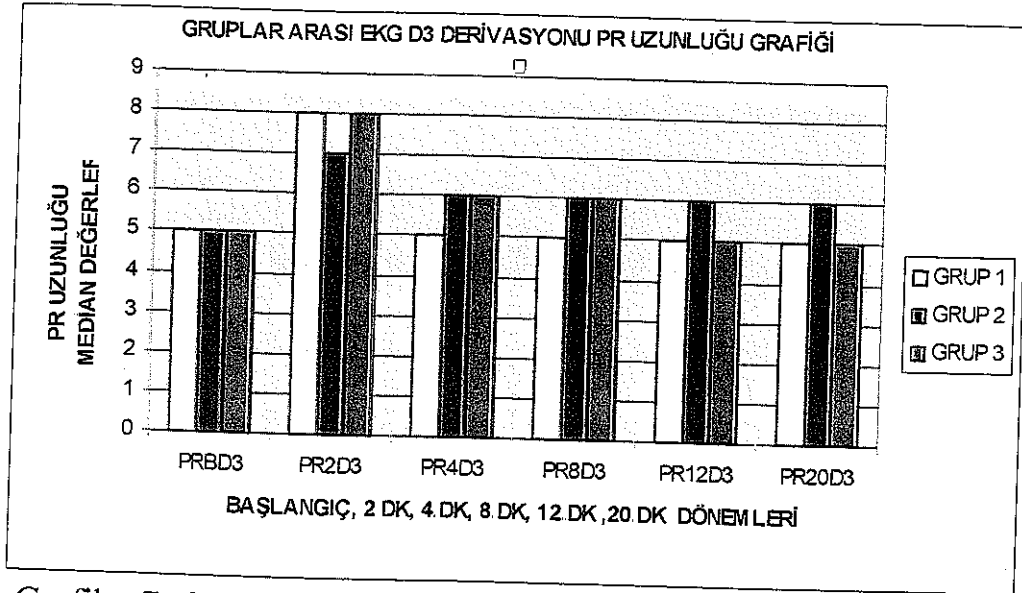
	QRSBD2	QRS2D2	QRS4D2	QRS8D2	QRS12D2	QRS20D2
GRUP 1	2	3	3	2	2	2
GRUP 2	2	3	3	3	3	3
GRUP 3	2	4	3	3	2	2



Grafik-6: Gruplar arası EKG D2 derivasyonu QRS kompleksi genişliği grafiği.

Tablo -7: gruplar arası EKG D3 derivasyonu PR uzunluğu median değerleri:

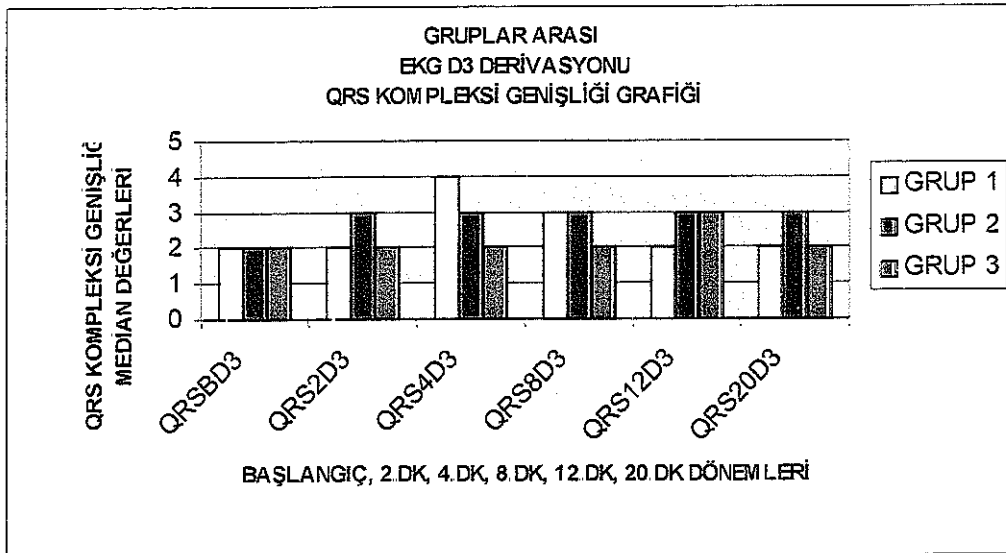
	PRBD3	PR2D3	PR4D3	PR8D3	PR12D3	PR20D3
GRUP 1	5	8	5	5	5	5
GRUP 2	5	7	6	6	6	6
GRUP 3	5	8	6	6	5	5



Grafik -7 :Gruplar arası EKG D3 derivasyonu PR uzunluğu grafiği.

Tablo -8 : Gruplar arası EKG D3 derivasyonu QRS kompleksi genişliği median değerleri :

	QRSBD3	QRS2D3	QRS4D3	QRS8D3	QRS12D3	QRS20D3
GRUP 1	2	2	4	3	2	2
GRUP 2	2	3	3	3	3	3
GRUP 3	2	2	2	2	3	2

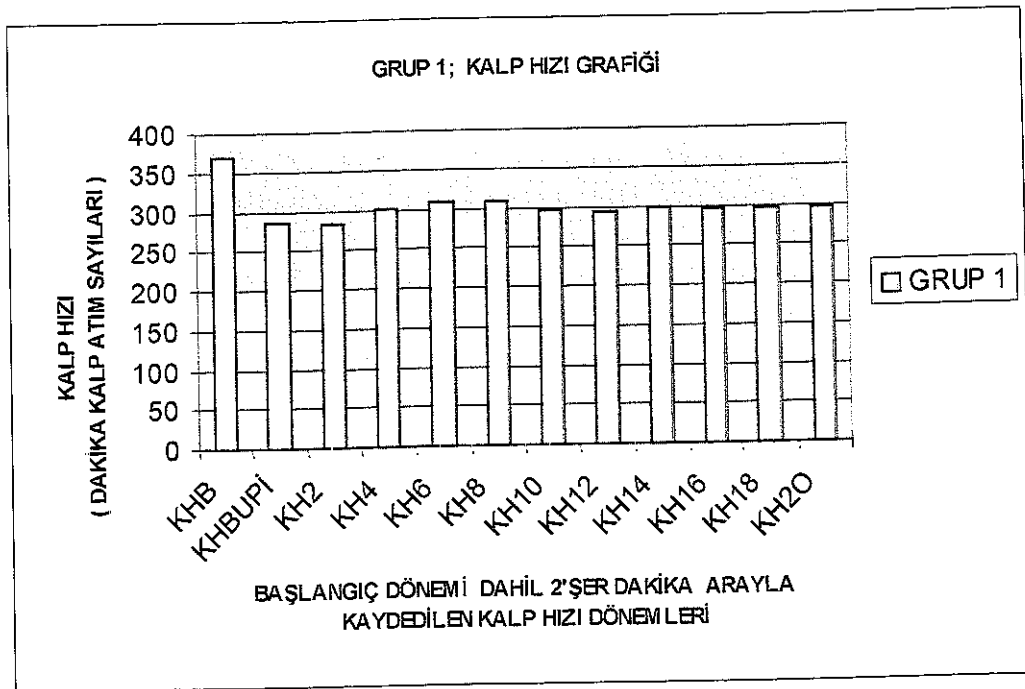


Grafik -8: Gruplar arası EKG D3 derivasyonu QRS kompleksi genişliği grafiği.

Her grup için ve Grup 1 ile Grup 2, Grup 1 ile Grup 3 arasında yapılan istatistiksel değerlendirmede řu bulgular elde edildi:

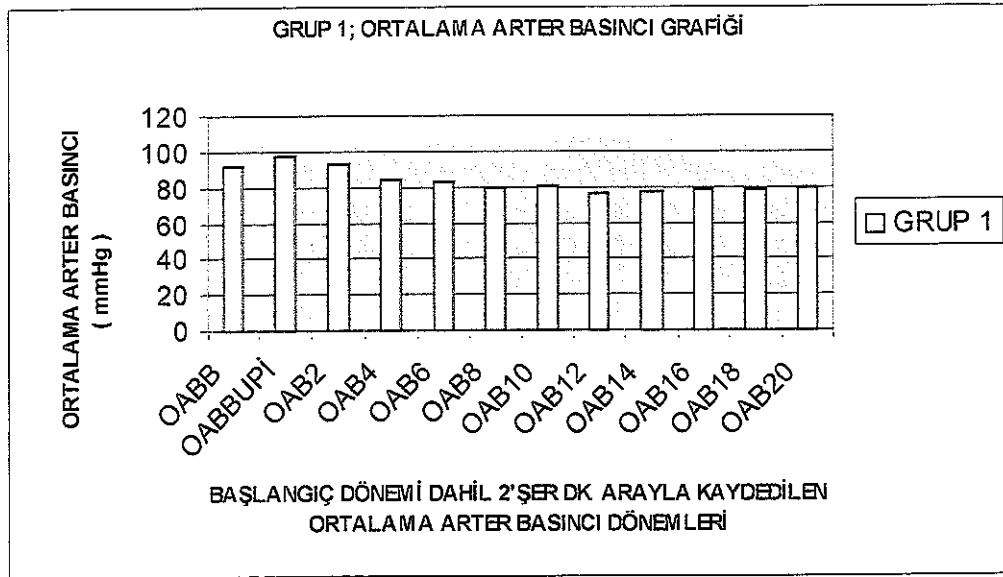
### GRUP 1 ( BUPİVAKAİN GRUBU ):

**Kalp Hızı:** Bupivakainin verildiği dönemdeki kalp hızı ( KHBUPİ ) ile, başlangıç dönemi kalp hızı ( KHB ) karşılaştırıldığında, KHBUPİ'de istatistiksel olarak anlamlı bradikardi tespit edildi (  $KHBUPİ < KHB$  ) (  $p < 0,05$  ). Bupivakainin verilmesinden sonraki dönemlerde ( KH2 ile KH20 arası dönemleri ) ise, istatistiksel olarak başlangıç dönemine göre anlamsız da olsa kalp hızı düşük seyretti (  $p > 0,05$  ). (Grafik -9).



Grafik -9 : Grup 1; kalp hızı grafiği.

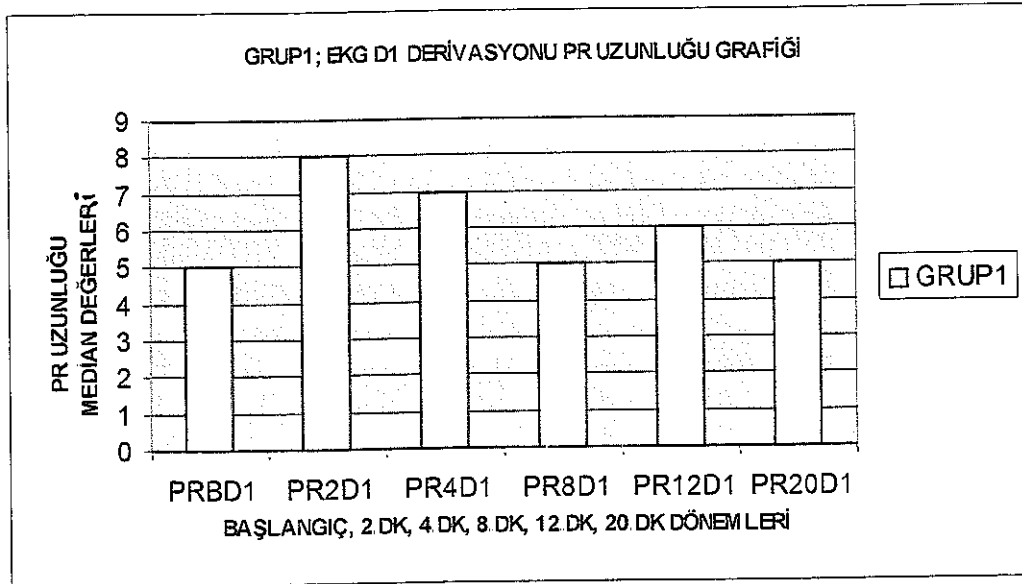
**Ortalama Arter Basıncı (OAB):** Bupivakainin verildiği ve sonrası dönemlerdeki ortalama arter basınçları ( OABBUİ - OAB20 ), başlangıç dönemi ortalama arter basıncına ( OABB ) göre, istatistiksel olarak anlamlı fark göstermedi (  $p > 0,05$  ). (Grafik -10)



Grafik -10: Grup 1; ortalama arter basıncı grafiği.

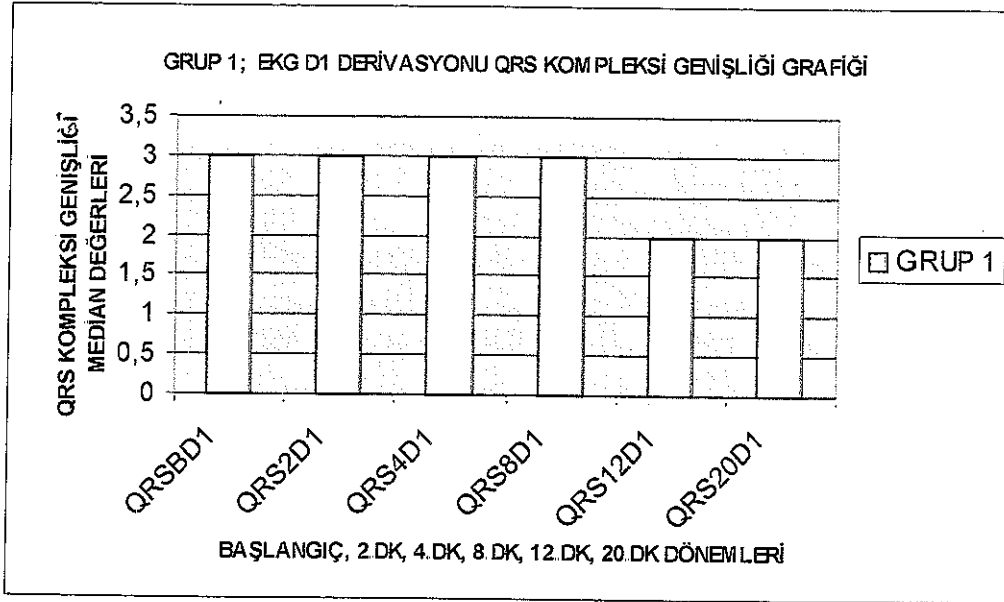


**D1 Derivasyonu PR Mesafesi:** Bupivakainin verildiği dönem ( PR2D1 ) ve sonrasındaki dönemlerin ( PR4D1- PR20D1 ), başlangıç dönemi ( PRBD1 ) ile karşılaştırılmasında, PR2D1'deki PR mesafesinde, PRBD1'e göre istatistiksel olarak anlamlı uzama saptandı ( PR2D1> PRBD1 ) (p< 0,05). PR mesafesinde gözlenen uzama, PR4D1 ile PR20D1 arası dönemlerde de, aralıklarla devam etti. Ancak, PRBD1 dönemindekine göre istatistiksel olarak anlamlı değildi (p> 0,05). ( Grafik -11 ).



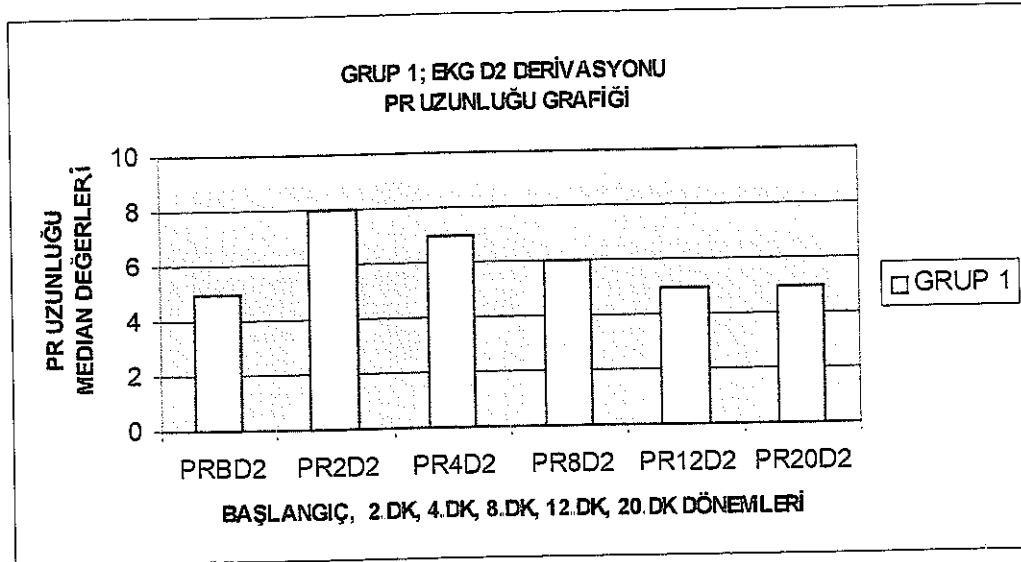
Grafik -11: Grup 1; EKG D1 derivasyonu PR uzunluğu grafiği.

D1 Derivasyonu QRS Kompleksi: Bupivakainin verildiği (QRS2D1) ve sonrasındaki dönemlerin QRS kompleksi genişlikleri ( QRS4D1- QRS20D1 ) ile, başlangıç dönemi ( QRSBD1 ) karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (  $p > 0,05$  ). (Grafik -12).



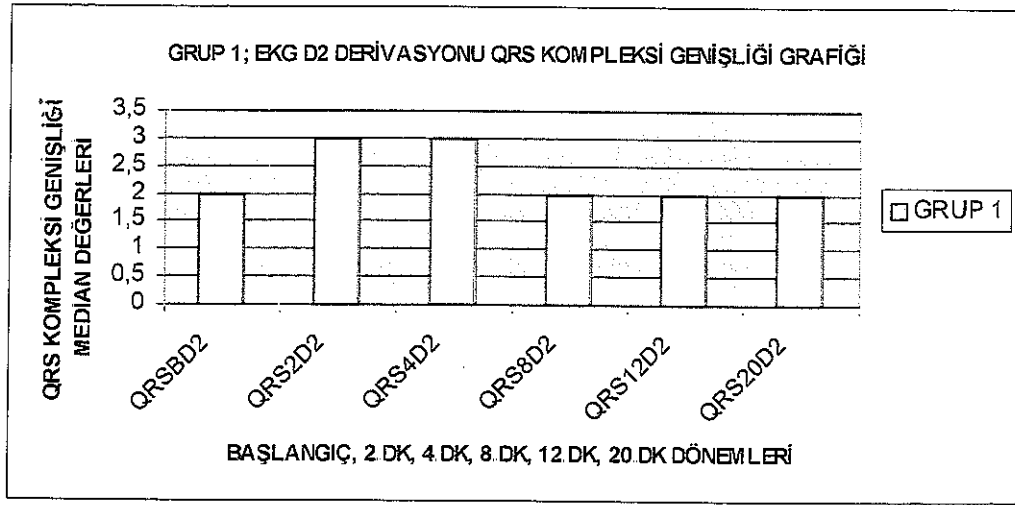
Grafik -12: Grup 1; EKG D1 derivasyonu QRS kompleksi genişliği grafiği.

D2 Derivasyonu PR Mesafesi: Bupivakainin verildiği ( PR2D2 ) ve sonraki PR4D2 ile PR8D2 dönemlerinde gözlenen PR mesafesindeki uzama, başlangıç dönemi ( PRBD2 ) ile karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (  $p > 0,05$  ). PR12D2 ve PR20D2 dönemlerindeki PR mesafelerinin ise, başlangıç dönemindeki uzunluğa döndüğü tespit edildi (  $p > 0,05$  ). (Grafik -13).



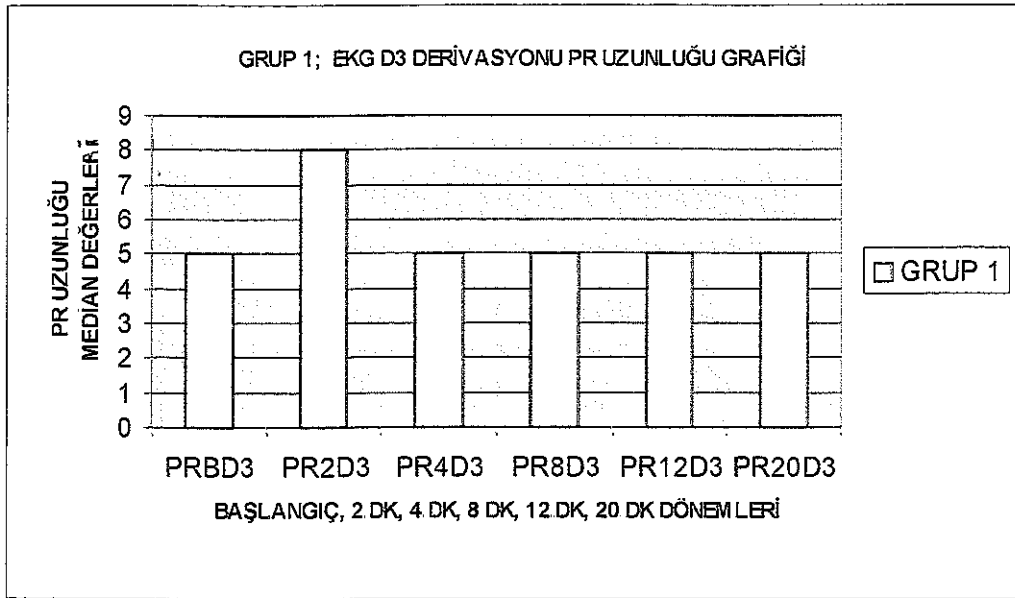
Grafik -13: Grup 1; EKG D2 derivasyonu PR uzunluğu grafiği.

D2 Derivasyonu QRS Kompleksi: Bupivakainin verildiği dönemdeki QRS kompleksinin ( QRS2D2 ) başlangıç dönemine ( QRSBD2 ) göre daha geniş olduğu ve bunun istatistiksel olarak anlamlılık gösterdiği belirlendi (  $QRS2D2 > QRSBD2$  ) (  $p < 0,05$  ). QRS kompleksinde saptanan genişleme, QRS4D2 döneminde de devam etti. Ancak, QRSBD2 ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi (  $p > 0,05$  ). QRS8D2 ile QRS20D2 arası dönemlerindeki QRS komplekslerinin ise, başlangıç dönemindeki genişliğe döndüğü tespit edildi (  $p > 0,05$  ). (Grafik -14).



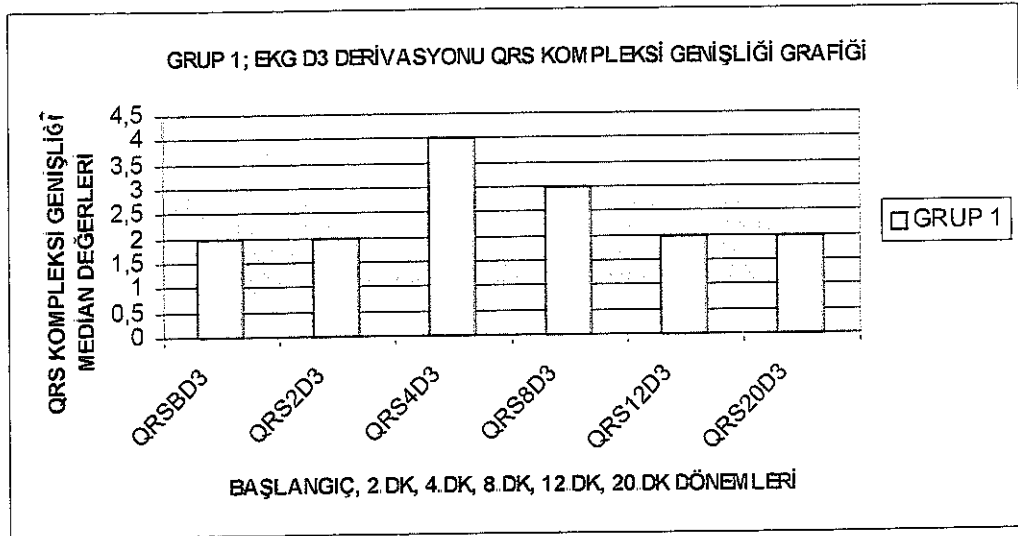
Grafik -14: Grup 1; EKG D2 derivasyonu QRS kompleksi genişliği grafiği.

**D3 Derivasyonu PR Mesafesi:** Bupivakainin verildiği dönemde PR mesafesinde ( PR2D3 ) uzama tespit edildi. Bu uzama, PRBD3 dönemi ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( PR2D3 > PRBD3 ) ( $p < 0,05$ ). PR4D3 ile PR2OD3 arası dönemlerdeki PR mesafelerinin ise başlangıç dönemindeki uzunluğa döndüğü belirlendi (  $p > 0,05$  ). (Grafik –15).



Grafik –15: Grup 1; EKG D3 derivasyonu PR uzunluğu grafiği.

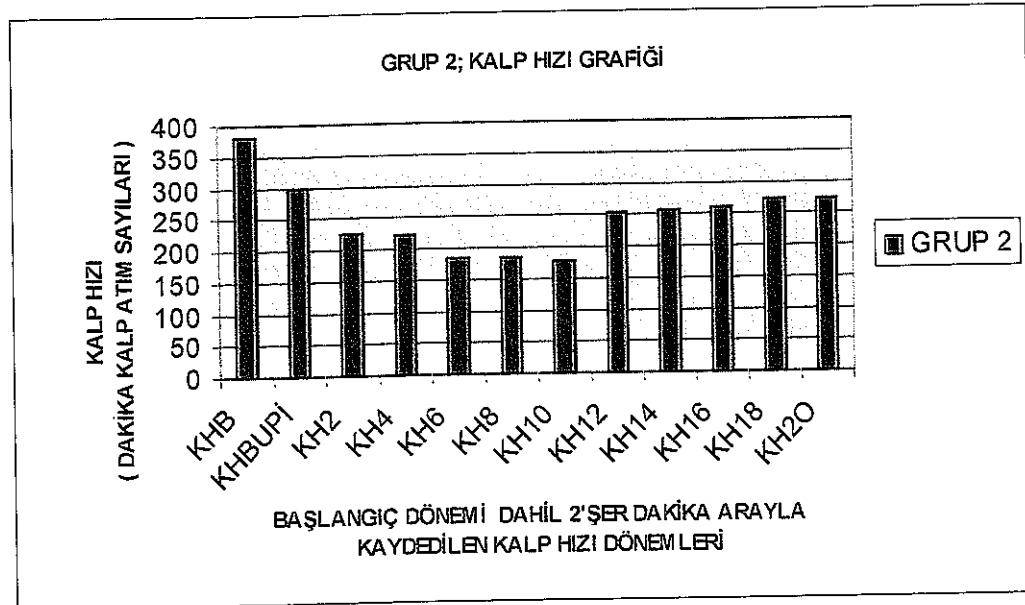
**D3 Derivasyonu QRS Kompleksi :** Bupivakainin verildiği dönemde saptanan QRS kompleksi genişliği ( QRS2D3 ), başlangıç dönemi ( QRSBD3 ) ile aynı idi ( $p > 0,05$ ). QRS4D3 ve QRS8D3 dönemlerinde ise, QRS kompleksi genişliğinde saptanan artış, başlangıç dönemine göre istatistiksel olarak anlamlılık göstermediği gibi, QRS12D3 ve QRS20D3 dönemlerindeki QRS komplekslerinin ise, başlangıç dönemindeki genişliğe geri döndüğü saptandı ( $p > 0,05$ ). (Grafik -16).



Grafik -16: Grup 1; EKG D3 derivasyonu QRS kompleksi genişliği grafiği.

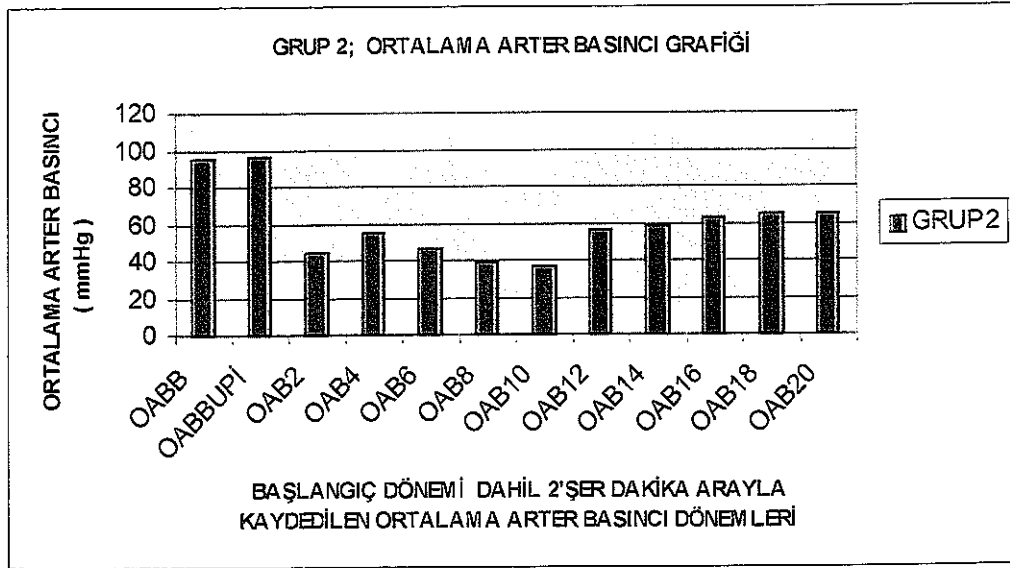
GRUP 2 ( BUPIVAKAİN + VERAPAMIL GRUBU ) :

**Kalp Hızı:** Bupivakainin verildiği dönemdeki kalp hızı ( KHBUPİ ) ile, başlangıç dönemi kalp hızı ( KHB ) karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak anlamlı bradikardi tespit edildi ( KHBUPİ < KHB ) (  $p < 0,05$  ). Verapamilin verildiği dönem ( KH2 ) ve sonrası dönemlerdeki kalp hızlarının ( KH4 - KH20 ), KHB dönemi ile karşılaştırılmasında, KH2 ile KH10 arası dönemlerinde, KHB'ye göre istatistiksel olarak anlamlı bradikardi saptandı ( KH2 - KH10 < KHB ) (  $p < 0,05$  ). Verapamilinin verildiği ve sonrası dönemlerdeki kalp hızlarının ( KH2 - KH20 ), KHBUPİ dönemi ile karşılaştırılmasında ise, yine KH2 ile KH10 arası dönemlerdeki kalp hızlarında istatistiksel olarak anlamlı bradikardi tespit edildi ( KH2 - KH10 < KHBUPİ ) (  $p < 0,05$  ). (Grafik -17).



Grafik -17: Grup 2; kalp hızı grafiği.

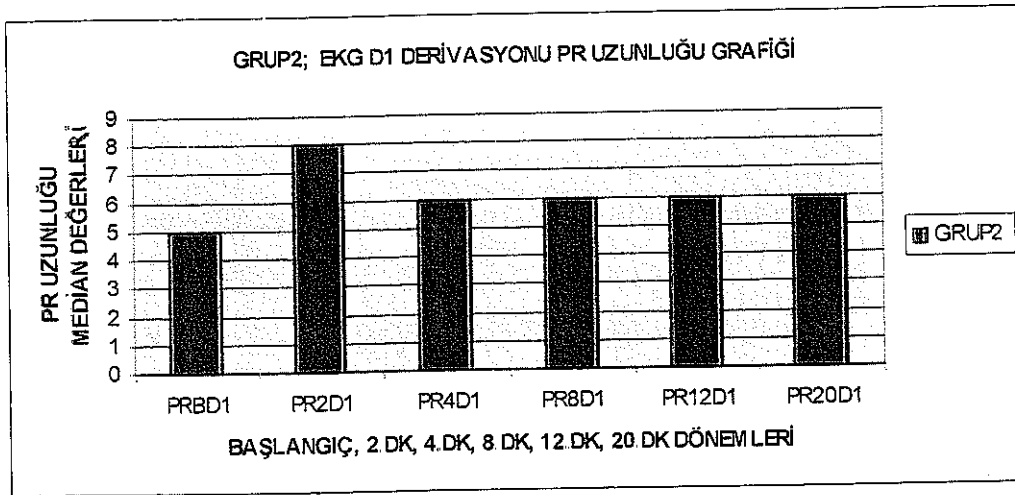
**Ortalama Arter Basıncı (OAB):** Bupivakainin verildiği dönem ( OABBUPİ ) ile başlangıç dönemi ortalama arter basıncı ( OABB ) karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (  $p > 0,05$  ). Verapamilin verildiği ( OAB2 ) ve sonrası dönemlerdeki ( OAB4 - OAB20 ) ortalama arter basınçlarının, OABB dönemi ile karşılaştırılmasında; OAB2 ile OAB10 arası dönemlerinde istatistiksel olarak anlamlı hipotansiyon tespit edildi (  $OAB2 - OAB10 < OABB$  ) (  $p < 0,05$  ). Verapamilin verildiği ve sonrası dönemlerdeki ortalama arter basınçlarının ( OAB2 - OAB20 ), bupivakainin verildiği dönem ( OABBUPİ ) ile karşılaştırılmasında ise, OAB2 ile OAB10 arası dönemlerinde, OABBUPİ dönemine göre istatistiksel olarak anlamlı arter basıncı düşüklüğü tespit edildi (  $OAB2 - OAB10 < OABBUPİ$  ) (  $p < 0,05$  ). (Grafik -18).



Grafik-18: Grup 2; ortalama arter basıncı grafiği.

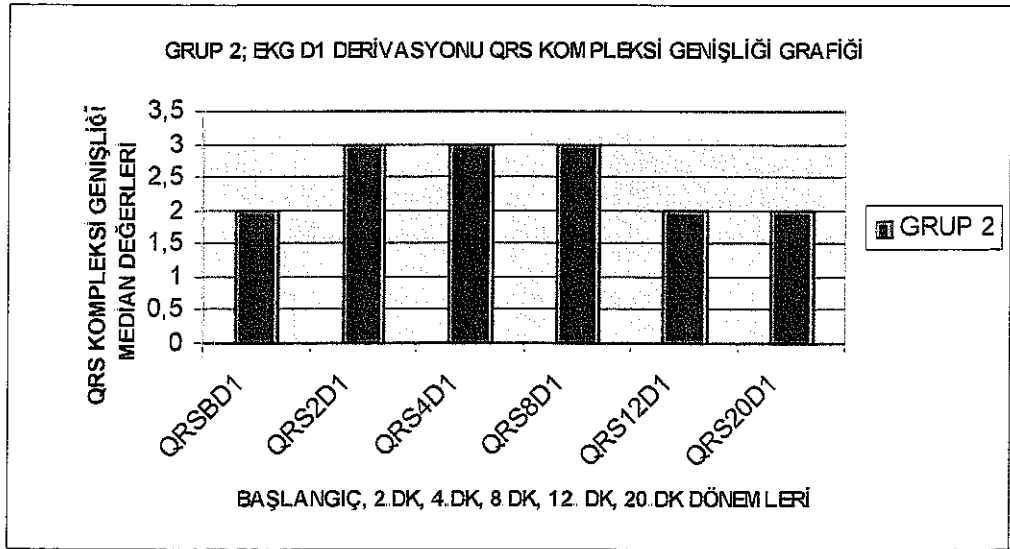


**D1 Derivasyonu PR Mesafesi:** Bupivakainin verildiği dönemde, PR mesafesinde ( PR2D1 ) uzama tespit edildi. Bu uzama başlangıç dönemi ( PRBD1 ) ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ( $p > 0,05$ ). Verapamilin verildiği ( PR4D1 ) ve sonrası dönemlerdeki PR mesafelerinde ( PR8D1 – PR20D1 ), PRBD1'e göre de uzama tespit edildi. Ancak istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı ( $p > 0,05$ ). Verapamilin verildiği ve sonrası dönemlerdeki PR mesafesi uzunluklarının ( PR4D1 - PR20D1 ), bupivakainin verildiği dönem ile karşılaştırılmasında ise, istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ( $p > 0,05$ ) (Grafik-19).



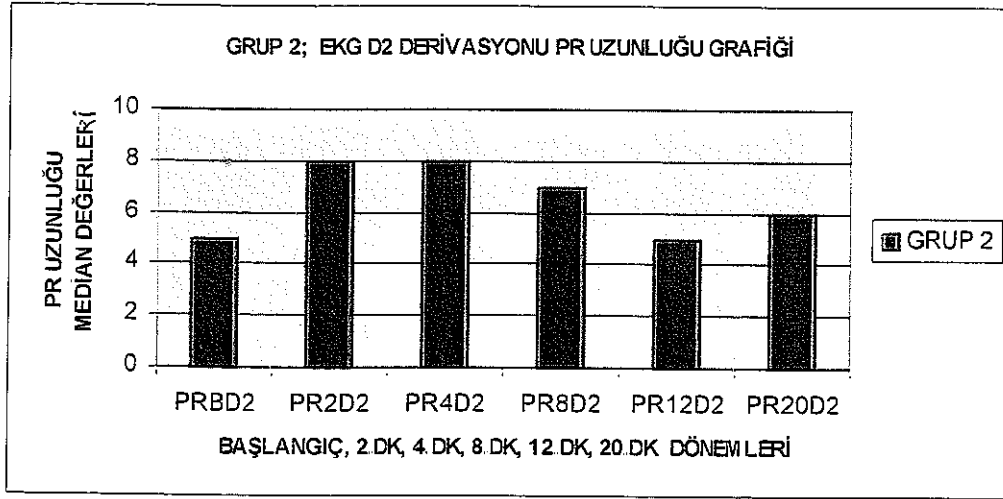
Grafik-19: Grup 2; EKG D1 derivasyonu PR uzunluğu grafiği.

**D1 Derivasyonu QRS Kompleksi:** Bupivakainin verildiği dönemdeki QRS kompleksinde ( QRS2D1 ), başlangıç dönemine ( QRSBD1 ) göre genişleme tespit edildi. Bu genişleme istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p > 0,05$ ). Verapamilin verildiği ( QRS4D1 ) ve sonrası QRS8D1 dönemindeki QRS kompleksi, bupivakainin verildiği dönemdeki ( QRS2D1 ) ile aynı genişlikte idi. QRSBD1 ile karşılaştırıldığında, yine istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ( $p > 0,05$ ). QRS12D1 ve QRS20D1 dönemlerindeki QRS komplekslerinin ise, başlangıç dönemindeki genişliğe döndüğü belirlendi. ( $p > 0,05$ ). Verapamilin verildiği ve sonrası dönemlerdeki QRS kompleksi genişliklerinin ( QRS4D1- QRS20D1 ), bupivakainin verildiği dönem ( QRS2D2 ) ile karşılaştırılmasında, istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı ( $p > 0,05$ ). (Grafik -20).



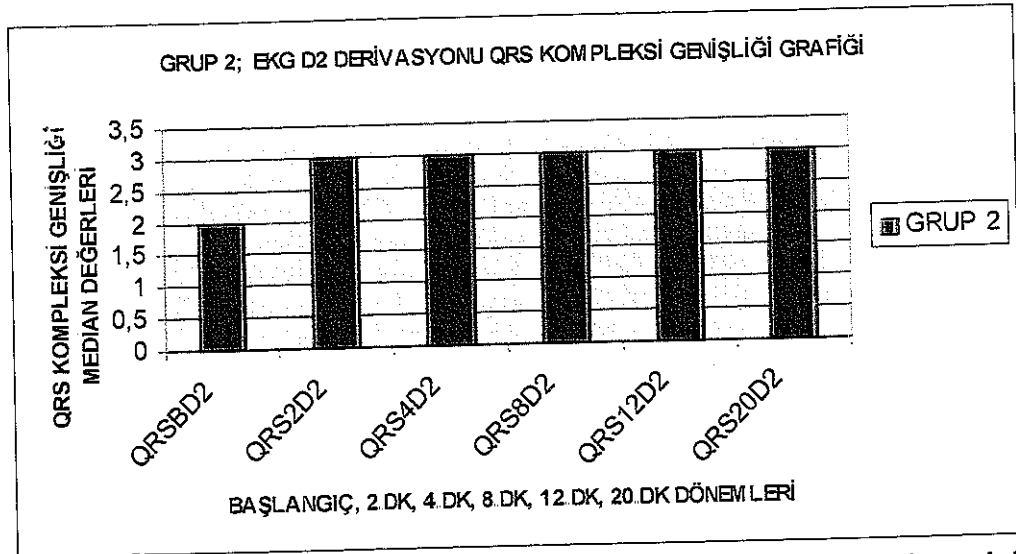
Grafik -20: Grup 2; EKG D1 derivasyonu QRS kompleksi genişliği grafiği.

**D2 Derivasyonu PR Mesafesi:** Bupivakainin verildiği dönemdeki PR mesafesinde ( PR2D2 ) başlangıç dönemine göre ( PRBD2 ) uzama tespit edildi. Bu uzama, istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p>0,05$ ). Verapamilin verildiği ( PR4D2) ve sonrası PR8D2 dönemindeki PR mesafeleri de , başlangıç dönemine ( PRBD2 ) göre uzun tespit edildi. Ancak, istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ( $p>0,05$ ). PR12D2 dönemindeki PR mesafesinin ise, başlangıç dönemindeki uzunluğa döndüğü saptandı ( $p>0,05$ ). PR20D2 dönemindeki PR mesafesi, başlangıç dönemine göre uzun olmasına rağmen, istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ( $p>0,05$ ). Verapamilin verildiği ve sonrası dönemlerdeki PR mesafesi uzunluklarının ( PR4D2 - PR20D2 ), bupivakainin verildiği dönem ( PR2D2 ) ile karşılaştırılmasında, istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ( $p>0,05$ ). ( Grafik –21).



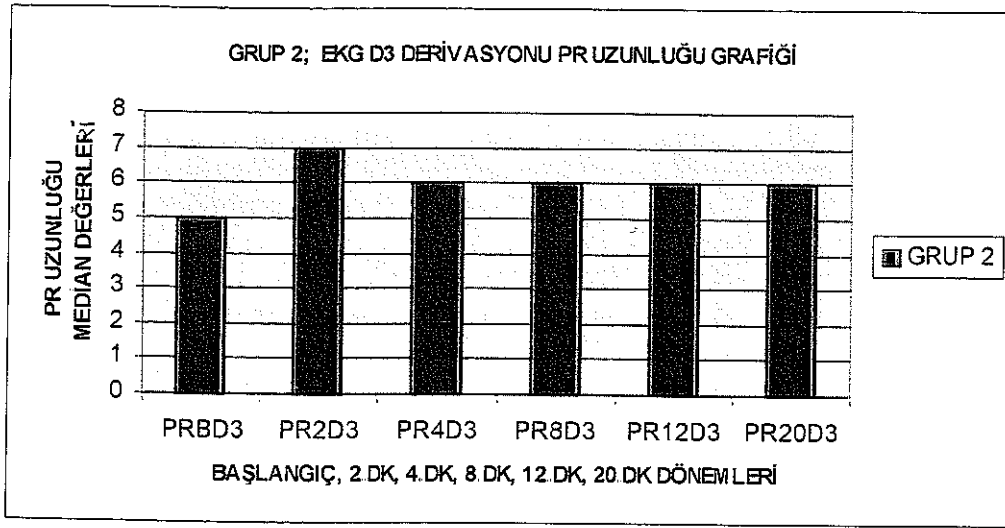
Grafik –21: Grup 2; EKG D2 derivasyonu PR uzunluğu grafiği.

**D2 Derivasyonu QRS Kompleksi:** Bupivakainin verildiği dönemdeki QRS kompleksi ( QRS2D2 ), başlangıç dönemine ( QRSBD2 ) göre geniş tespit edildi. Bu genişlik, istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( QRS2D2 > QRSBD2 ) ( $p < 0,05$ ). Verapamilin verildiği ve sonrası dönemlerdeki QRS kompleksleri ( QRS4D2 - QRS20D2 ), bupivakainin verildiği dönem ( QRS2D2 ) ile aynı genişlikteydi. QRSBD2 ile karşılaştırıldığında ise, QRS4D2 dönemindeki QRS kompleksi genişliğinin istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptandı ( QRS4D2 > QRSBD2 ) ( $p < 0,05$ ). Verapamilin verildiği ve sonrası dönemlerdeki QRS kompleksi genişliklerinin ( QRS4D2 - QRS20D2 ), bupivakainin verildiği dönem ( QRS2D2 ) ile karşılaştırılmasında, istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ( $p > 0,05$ ). (Grafik-22).



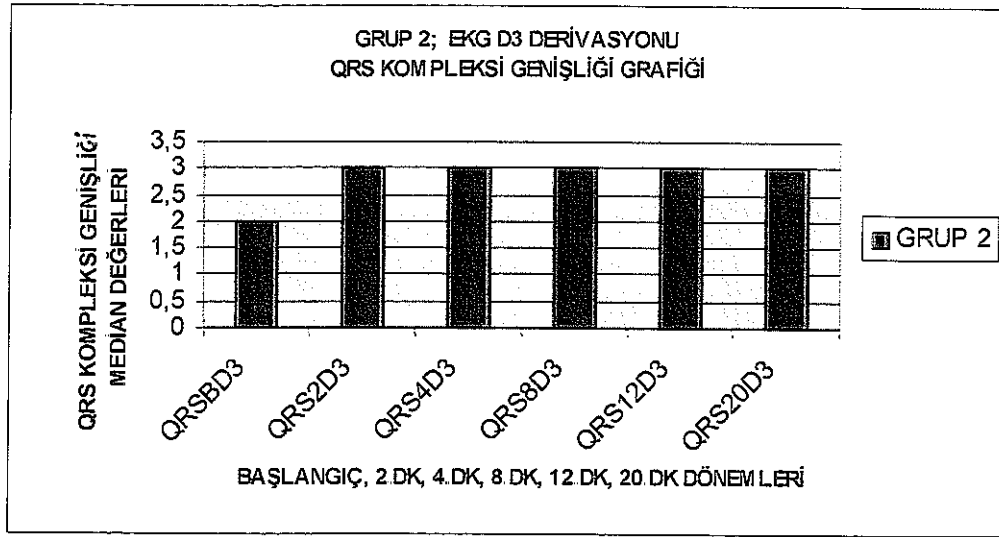
Grafik-22: Grup 2; EKG D2 derivasyonu QRS kompleksi genişliği grafiği.

**D3 Derivasyonu PR Mesafesi:** Bupivakainin verildiği dönemdeki PR mesafesi ( PR2D3 ), başlangıç dönemine ( PRBD3 ) göre uzun tespit edildi. Bu uzunluk, istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( PR2D3 > PRBD3 ) ( $p < 0,05$ ). Verapamilin verildiği ve sonrası dönemlerdeki PR mesafeleri ( PR4D3- PR20D3 ), PRBD3 dönemine göre yine uzun olarak tespit edildi, ancak sadece PR4D3 ve PR8D3 dönemlerindeki PR mesafesi uzunlukları istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( PR4D3 ve PR8D3 dönemleri > PRBD3 ) ( $p < 0,05$ ). Verapamilin verildiği ve sonrası dönemlerdeki PR mesafesi uzunluklarının ( PR4D3- PR20D3 ), bupivakainin verildiği dönem ile karşılaştırılmasında ise istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ( $p > 0,05$ ). (Grafik -23).



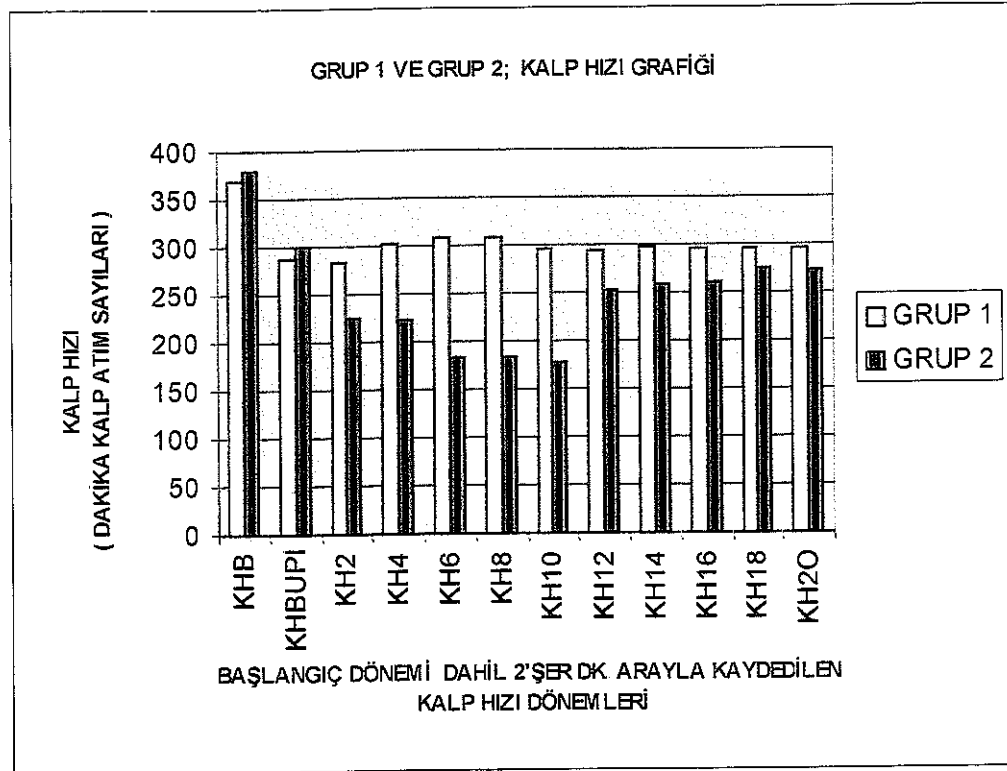
Grafik -23: Grup 2; EKG D3 derivasyonu PR uzunluğu grafiği.

D3 Derivasyonu QRS Kompleksi: Bupivakainin verildiği dönemdeki QRS kompleksi ( QRS2D3 ), başlangıç dönemine ( QRSBD3 ) göre geniş bulundu. Bu genişlik istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p>0,05$ ). Verapamilin verildiği ve sonrası dönemlerin QRS kompleksleri ise ( QRS4D3- QRS20D3 ), QRS2D2 dönemi ile aynı genişlikteydi ve istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ( $p>0,05$ ). Verapamilin verildiği ve sonrası dönemlerdeki QRS kompleksi genişliklerinin ( QRS4D3- QRS20D3 ), bupivakainin verildiği dönem ile karşılaştırılmasında, istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ( $p>0,05$ ). ( Grafik -24).



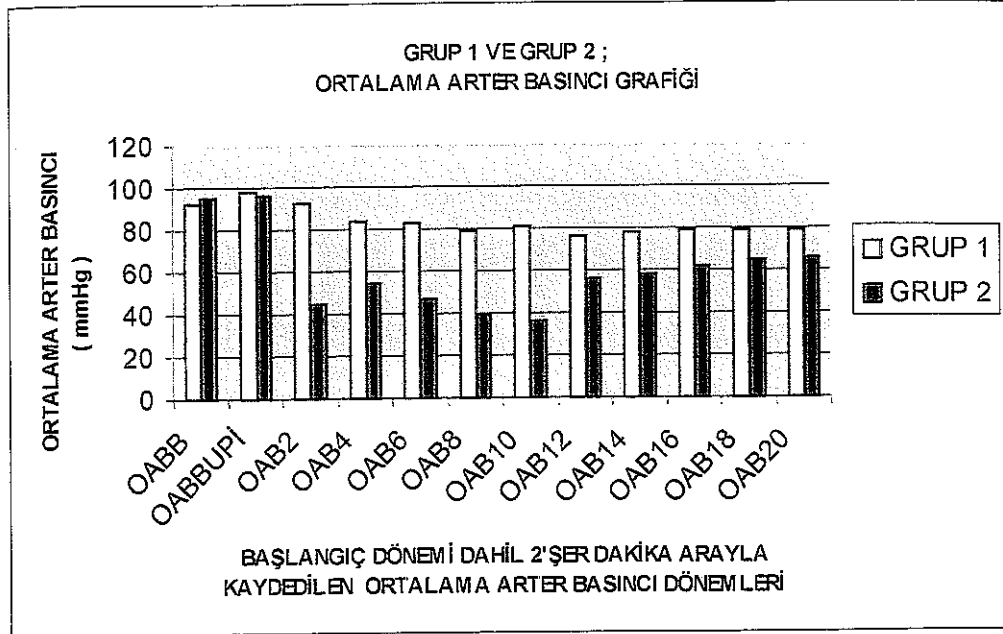
Grafik -24: Grup 2; EKG D3 derivasyonu QRS kompleksi genişliği grafiği.

**Grup 1 ve Grup 2'nin İstatistiksel Karşılaştırılması:** Grup 2'de; verapamilin verildiği KH2 dönemi ile sonrasındaki KH4, KH6, KH8 dönemlerinde tespit edilen kalp hızları, Grup 1'in aynı dönemlerinde tespit edilen kalp hızlarından daha düşük saptandı ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p<0,05$ ). Grup 2'de; verapamilin verildiği OAB2 dönemi ile sonrasındaki OAB4, OAB6, OAB8, OAB10 dönemlerinde tespit edilen ortalama arter basınçları, Grup 1'in aynı dönemlerinde tespit edilen ortalama arter basınçlarından daha düşük saptandı ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p<0,05$ ). (Grafik-25,26)



Grafik -25: Grup 1 ve Grup 2; kalp hızı grafiği.



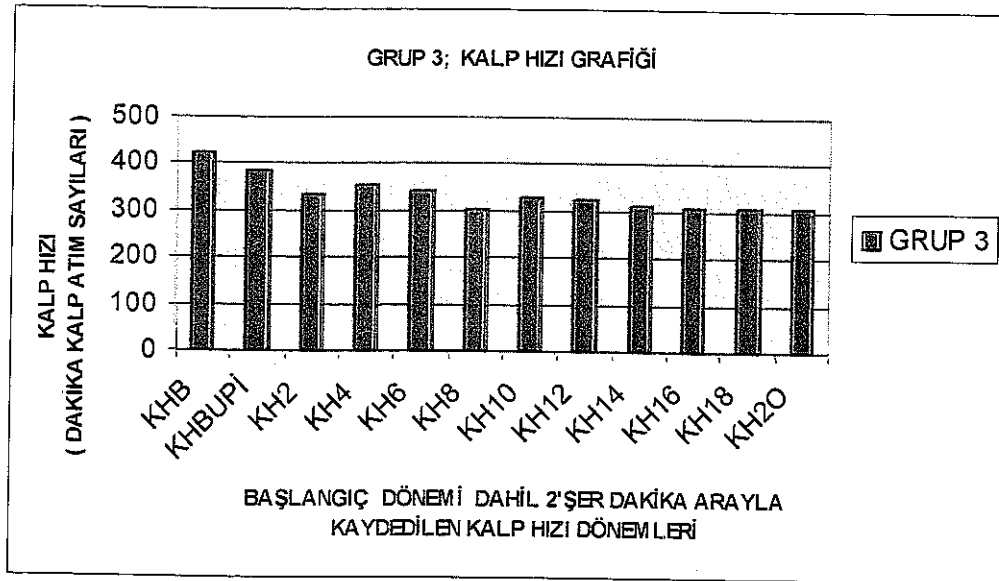


Grafik-26: Grup 1 ve Grup 2; ortalama arter basıncı grafiği.



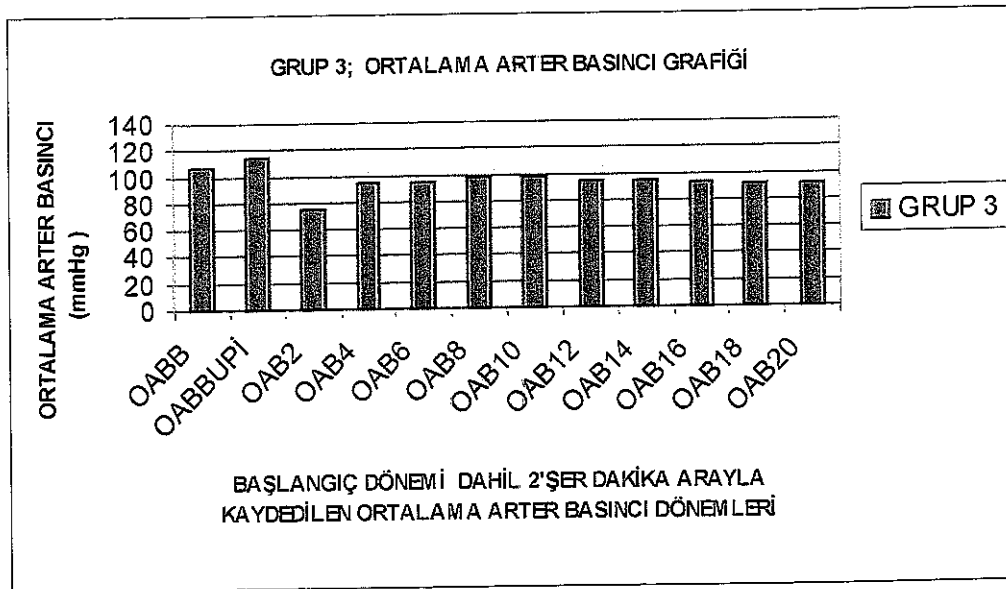
### GRUP 3 ( BUPİVAKAİN + AMİODARON GRUBU ) :

**Kalp Hızı:** Bupivakainin verildiği dönemdeki kalp hızında ( KHBUPİ), başlangıç dönemi kalp hızına göre ( KHB ), istatistiksel olarak anlamlı olmasa da azalma saptandı ( $p>0,05$ ). Amiodaronun verildiği (KH2) ve sonrası dönemlerdeki kalp hızlarının ( KH4 - KH20 ), KHB dönemi ile karşılaştırılmasında, KH2 döneminde, istatistiksel olarak anlamlı bradikardi tespit edildi ( KH2 < KHB ) ( $p<0,05$ ). Amiodaronun verildiği ve sonrası dönemlerin ( KH2 - KH20 ), KHBUPİ dönemi ile karşılaştırılmasında ise, yine KH2 döneminde, KHBUPİ'ye göre istatistiksel olarak anlamlı bradikardi tespit edildi ( KH2 < KHBUPİ ) ( $p<0,05$ ). (Grafik-27).



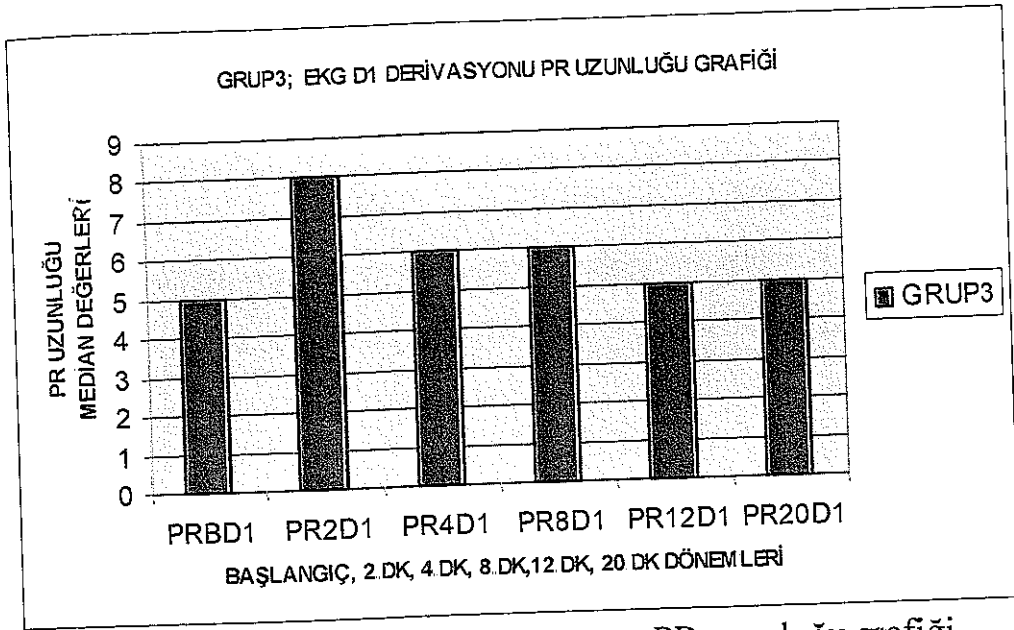
Grafik-27: Grup 3; kalp hızı grafiği.

**Ortalama Arter Basıncı:** Bupivakainin verildiği dönemdeki kalp hızı ( OABBUPİ ) ile başlangıç dönemi ortalama arter basıncı ( OABB ) karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ( $p>0,05$ ). Amiodaronun verildiği dönem ( OAB2 ) ve sonrasındaki dönemlerin ortalama arter basınçları ( OAB4 - OAB20 ) ile başlangıç dönemi ortalama arter basıncı karşılaştırıldığında, OAB2 ve OAB4 dönemlerinde, istatistiksel olarak anlamlı hipotansiyon tespit edildi. ( OAB2 ve OAB4 dönemleri  $<$  OABB ) ( $p<0,05$ ). Amiodaronun verildiği ve sonrası dönemlerin ( OAB2-OAB20 ), OABBUPİ dönemi ile karşılaştırılmasında ise; OAB2 ile OAB8 dönemleri arasındaki arter basınçlarında istatistiksel olarak anlamlı hipotansiyon saptandı ( OAB2 - OAB8  $<$  OABBUPİ ) ( $p<0,05$ ). (Grafik-28).



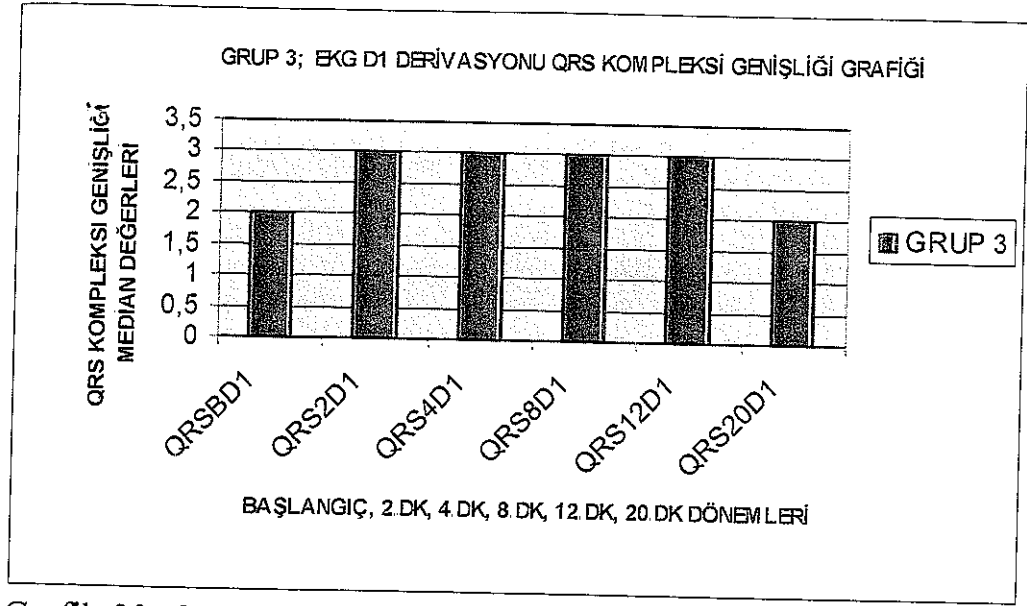
Grafik -28: Grup 3; ortalama arter basıncı grafiği.

**D1 Derivasyonu PR Mesafesi:** Bupivakainin verildiği dönemdeki PR mesafesi ( PR2D1 ) ile başlangıç dönemi ( PRBD1 ) karşılaştırıldığında, PR2D1 dönemindeki PR mesafesinde uzama tespit edildi. Bu uzama istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( PR2D1 > PRBD1 ) (p<0,05). Amiodaronun verildiği ve sonrası dönemdeki PR mesafelerinin ( PR4D1 ve PR8D1 dönemleri ), başlangıç dönemine göre ( PRBD1 ) uzun olduğu saptandı ve bu uzunluk istatistiksel olarak anlamlı bulundu. ( PR4D1 ve PR8D1 dönemleri > PRBD1 ) (p<0,05). PR12D1 ve PR20D1 dönemlerindeki PR mesafelerinin ise, başlangıç dönemindeki uzunluğa döndüğü tespit edildi (p>0,05). Amiodaronun verildiği ve sonrası dönemlerdeki PR mesafelerinin ( PR4D1- PR20D1 ), bupivakainin verildiği dönem ( PR2D1 ) ile karşılaştırılmasında, PR2D1 dönemindeki PR mesafesinin PR4D1 ile PR20D1 arası dönemlerindeki göre uzun olduğu saptandı ve bu uzunluk istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( PR2D1 > PR4D1 - PR20D1 ) ( p<0,05). (Grafik -29).



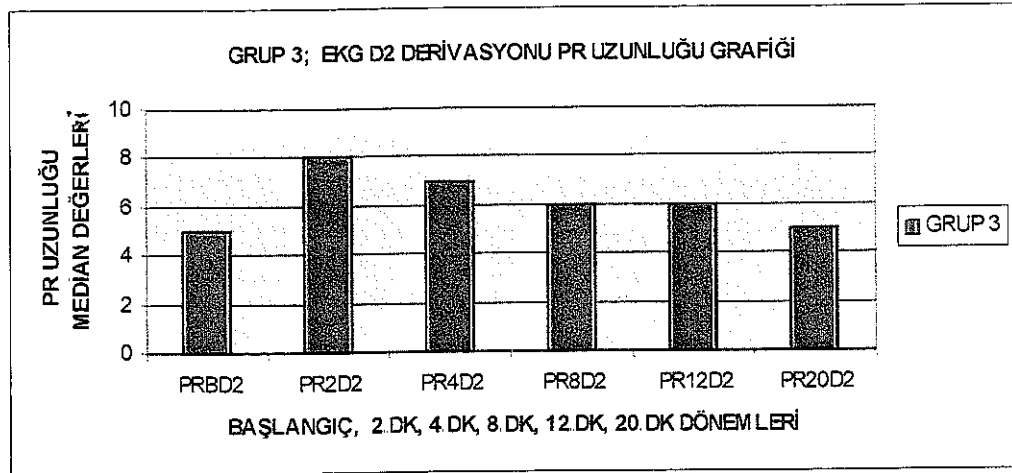
Grafik -29: Grup 3; EKG D1 derivasyonu PR uzunluğu grafiği.

**D1 Derivasyonu QRS Kompleksi:** Bupivakainin verildiği dönemdeki QRS kompleksinin ( QRS2D1 ), başlangıç dönemindekine ( QRSBD1) göre geniş olduğu tespit edildi. Bu genişlik istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( QRS2D1> QRSBD1) ( $p<0,05$ ). Amiodaronun verildiği ve sonrası dönemlerdeki QRS kompleksi genişlikleri ( QRS4D1, QRS8D1 ve QRS12D1 dönemleri ), bupivakainin verildiği dönemdeki QRS kompleksi ( QRS2D1) ile aynı genişlikte idi ve başlangıç dönemi ( QRSBD1) ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bulundu. ( QRS4D1, QRS8D1, QRS12D1 dönemleri > QRSBD1 ) ( $p<0,05$ ). QRS20D1 dönemindeki QRS kompleksinin ise başlangıç dönemindeki genişliğe döndüğü tespit edildi ( $p>0,05$ ). Amiodaronun verildiği ve sonrası dönemlerdeki QRS kompleksi genişliklerinin ( QRS4D1 – QRS20D1 ), QRS2D1 dönemi ile karşılaştırılmasında, istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ( $p>0,05$ ). (Grafik –30)



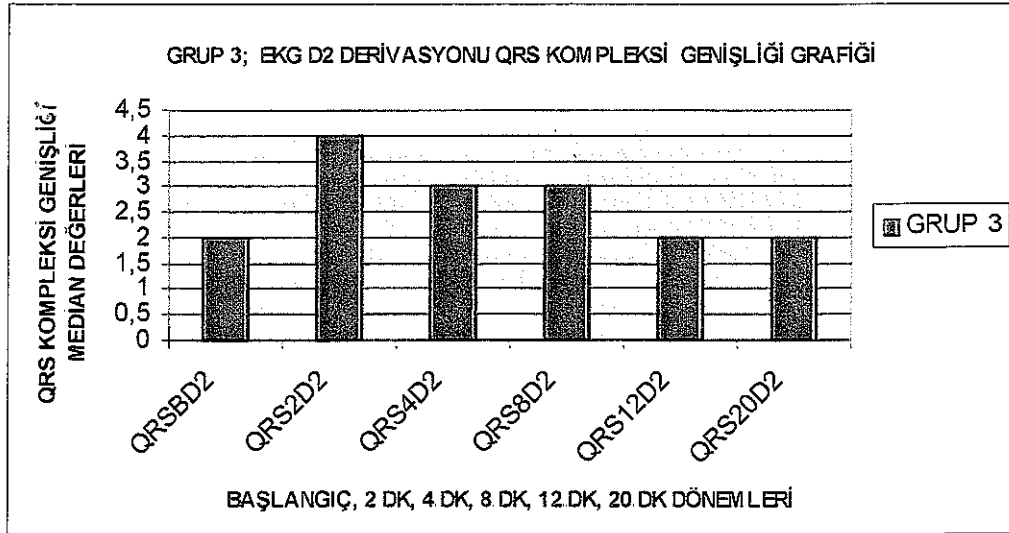
Grafik-30: Grup 3; EKG D1 derivasyonu QRS kompleksi genişliği grafiği.

**D2 Derivasyonu PR Mesafesi:** Bupivakainin verildiği dönemdeki PR mesafesinin ( PR2D2 ), başlangıç, dönemine ( PRBD2 ) göre uzun olduğu tespit edildi. Bu uzunluk istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ( $p>0,05$ ). Amiodaronun verildiği ve sonrası dönemlerdeki PR mesafelerinin de ( PR4D2, PR8D2 ve PR12D2 dönemleri ), başlangıç dönemine göre uzun olduğu saptandı, ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ( $p>0,05$ ). PR20D2 dönemindeki PR mesafesinin ise, başlangıç dönemindeki uzunluğa döndüğü tespit edildi ( $p>0,05$ ). Amiodaronun verildiği ve sonrası dönemlerdeki PR mesafesi uzunluklarının ( PR4D2 - PR20D2 ), bupivakainin verildiği dönem ile karşılaştırılmasında, istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ( $p>0,05$ ). (Grafik -31).



Grafik-31: Grup 3; EKG D2 derivasyonu PR uzunluğu grafiği.

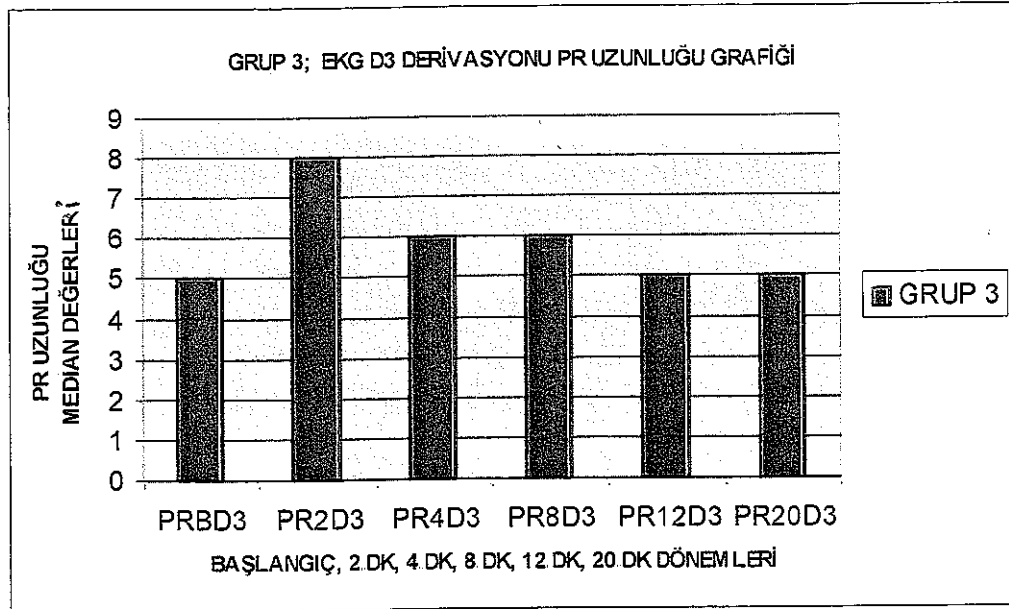
**D2 Derivasyonu QRS Kompleksi:** Bupivakainin verildiği dönemdeki QRS kompleksinin ( QRS2D2 ), başlangıç dönemine ( QRSBD2 ) göre geniş olduğu tespit edildi. Bu genişlik istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p>0,05$ ). Amiodaronun verildiği ( QRS4D2 ) ve sonraki QRS8D2 dönemi QRS kompleksleri, başlangıç dönemine göre geniş bulundu. Ancak yine istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ( $p>0,05$ ). QRS12D2 ve QRS20D2 dönemlerindeki QRS komplekslerinin ise, başlangıç dönemine genişliğe döndüğü saptandı ( $p>0,05$ ). Amiodaronun verildiği ve sonrası dönemlerdeki QRS kompleksi genişliklerinin ( QRS4D2 – QRS20D2 ), bupivakainin verildiği dönem ( QRS2D2 ) ile karşılaştırılmasında, istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ( $p>0,05$ ). (Grafik –32).



Grafik –32: Grup 3; EKG D2 derivasyonu QRS kompleksi genişliği grafiği.

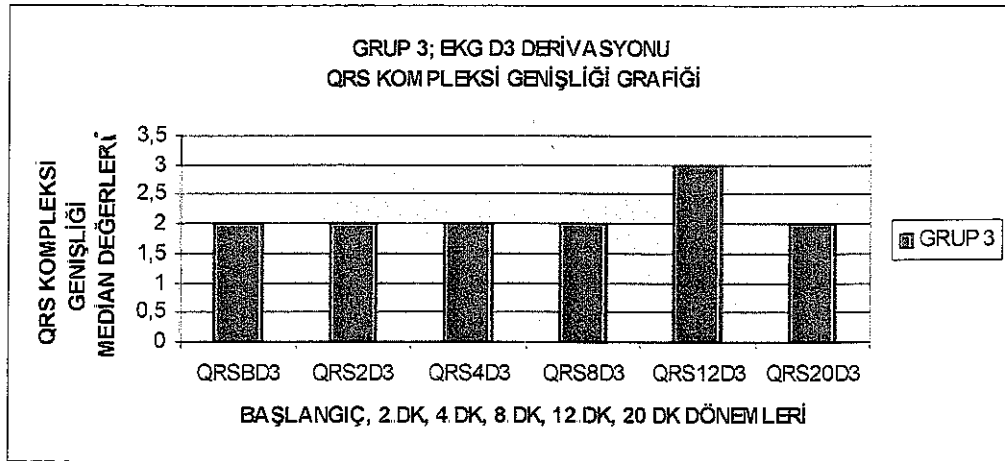


**D3 Derivasyonu PR Mesafesi:** Bupivakainin verildiği dönemdeki PR mesafesi ( PR2D3 ), başlangıç dönemine ( PRBD3 ) göre uzun tespit edildi. Bu uzunluk, istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( PR2D3 > PRBD3 ) ( p<0,05). Amiodoronun verildiği ( PR4D3 ) ve sonrası PR8D3 dönemi PR mesafelerinin de, PRBD3 dönemindekine göre uzun olduğu tespit edildi. Ancak, istatistiksel olarak anlamlı değildi (p>0,05). PR12D3 ve PR20D3 dönemlerindeki PR mesafelerinin ise, başlangıç dönemindeki uzunluğa döndüğü saptandı (p>0,05). Amiodoronun verildiği ve sonrası dönemlerdeki PR mesafesi uzunluklarının ( PR4D3 – PR20D3 ), bupivakainin verildiği dönem ( PR2D3 ) ile karşılaştırılmasında, PR2D3 dönemindeki PR mesafesinin uzun olduğu tespit edildi ve bu uzunluk, istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( PR2D3 > PR4D3 ile PR20D3 arası dönemler ) ( p<0,05). (Grafik –33)



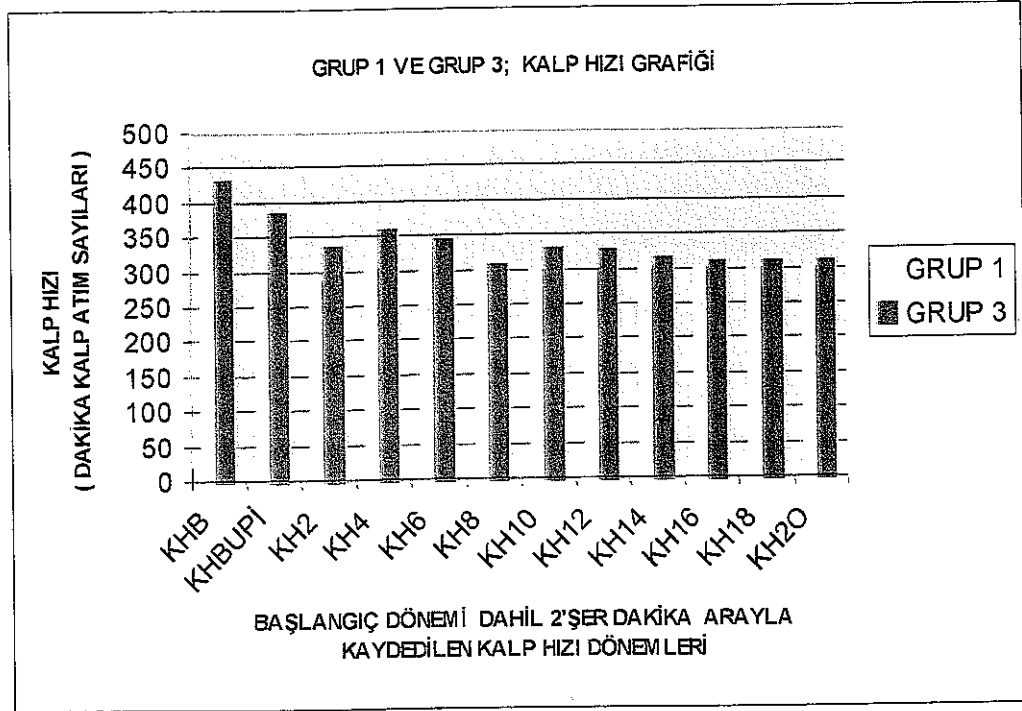
Grafik –33: Grup 3; EKG D3 derivasyonu PR uzunluğu grafiği.

D3 Derivasyonu QRS Kompleksi: Bupivakainin verildiği dönemdeki QRS kompleksi genişliği ( QRS2D3 ), başlangıç dönemindeki ( QRSBD3 ) ile aynı genişlikte idi ( $p>0,05$ ). Amiodoronun verildiği ( QRS4D3 ) ve sonrası QRS8D3 dönemlerindeki QRS kompleksleri de, başlangıç dönemi ile aynı genişlikte idi ( $p>0,05$ ). QRS12D3 dönemindeki QRS kompleksinin, başlangıç döneminden geniş olduğu tespit edildi, ancak istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ( $p>0,05$ ). QRS20D3 dönemindeki QRS kompleksinin ise, başlangıç dönemindeki genişliğe döndüğü saptandı ( $p>0,05$ ). Amiodoronun verildiği ve sonrası dönemlerdeki ( QRS4D3 – QRS20D3 ), QRS kompleksi genişliklerinin bupivakainin verildiği dönem ile karşılaştırılmasında, istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ( $p>0,05$ ). (Grafik –34).



Grafik –34: Grup 3; EKG D3 derivasyonu QRS kompleksi genişliği grafiği.

Grup 1 ile Grup 3'ün İstatistiksel karşılaştırılması: Grup 3'de; bupivakainin ve amiodaronun verildiği dönemlerdeki kalp hızlarının ( KHBUPİ ve KH2 dönemleri ), Grup 1'in aynı dönemlerdeki kalp hızlarından daha yüksek olduğu belirlendi ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu (  $p < 0,05$  ). (Grafik -35).



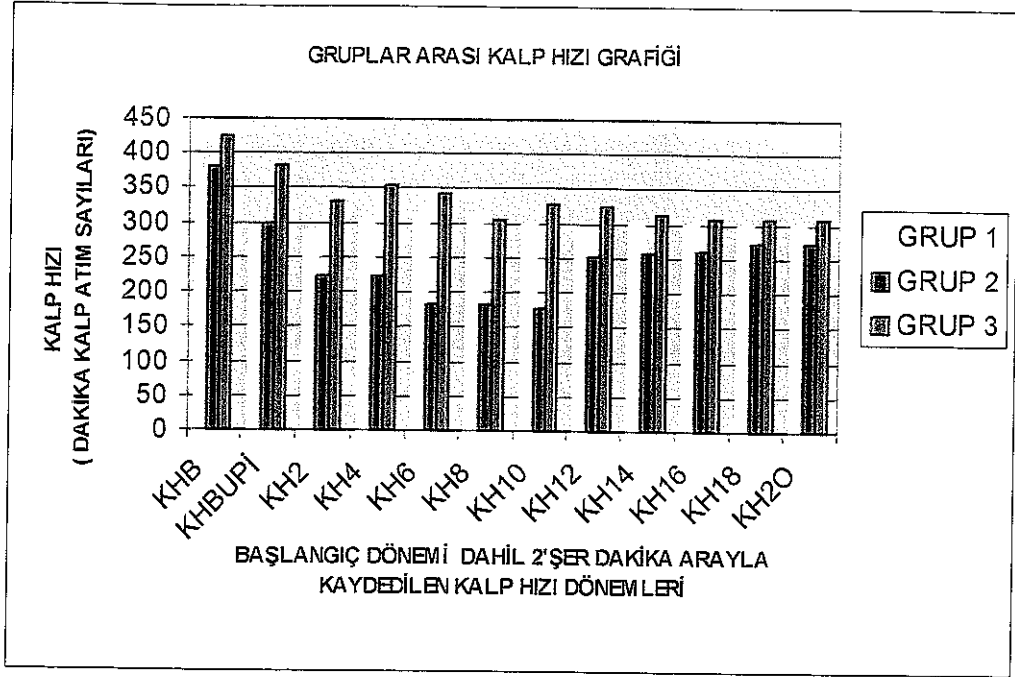
Grafik -35: Grup 1 ve Grup 3; kalp hızı grafiği.

## TARTIŞMA VE SONUÇ :

Bupivakainin uzun etkili lokal anestezik olması, klinikteki kullanımında avantaj sağlar. Yanlışlıkla intravasküler enjeksiyonu ise kardiyotoksisiteye neden olur. Bupivakainin plazmadaki konsantrasyonu 0,05- 5 µg/ml ( 1,7 – 17 µM )'ye ulaştığında, kalpteki iletim ve kasılma gücü baskılanır<sup>16</sup>.

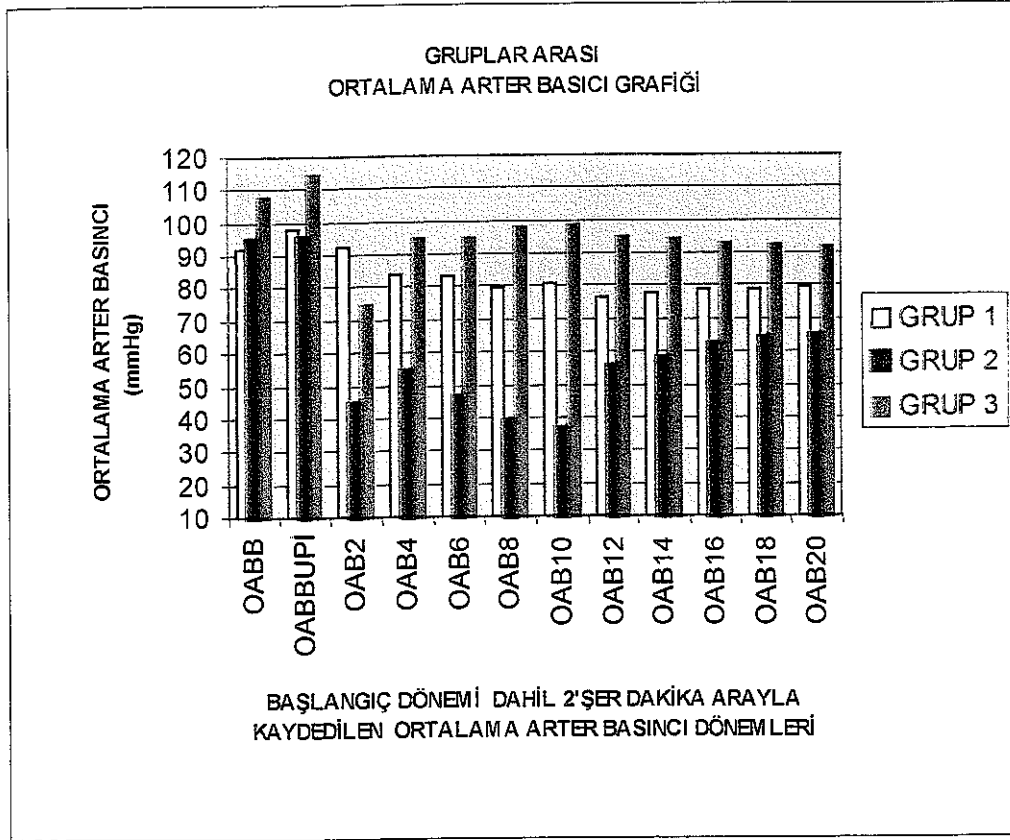
Gine domuzunun ventrikül miyositleri üzerinde yapılan bir çalışmada; bupivakainin hem aktif hem de inaktif sodyum kanallarını etkilediği belirlenmiş, ancak; kardiyotoksisiteden esas olarak, inaktif Na<sup>+</sup> kanallarını daha hızlı ve güçlü bloke etmesi özelliği sorumlu tutulmuştur<sup>9</sup>. Ayrıca; bupivakain, potasyum kanal blokajı etkisi ile aksiyon potansiyeli süresini uzatıp, Na<sup>+</sup> kanal blokajına dolaylı olarak katkıda bulunurken, L – tip Ca<sup>++</sup> kanal blokajı etkisi ile de, AV. düğümde iletim gecikmesine neden olmaktadır<sup>16</sup>. Bunun sonucunda; atriyum ve ventrikülde iletim yavaşlamakta, AV. düğümde iletim uzamakta<sup>17</sup>, EKG'de ise; PR mesafesinde uzama, QRS kompleksinde genişleme gözlenmektedir. Bu etkilere ek olarak, bupivakainin; lokal anestezik gücü ile orantılı negatif inotropik etki göstermekte, bu ise kardiyotoksisiteye katkıda bulunmaktadır<sup>9</sup>.

Çalışmamızda, hem Grup 1'de, hem Grup 2'de, bupivakainin verildiği dönemlerde, başlangıç dönemi kalp hızına göre, istatistiksel olarak anlamlı bradikardi tespit ettik. Grup 3'de; bupivakainin verildiği dönemde, başlangıç dönemine göre istatistiksel olarak anlamlı fark olmasa da, kalp hızında azalma saptadık. (Grafik-36).



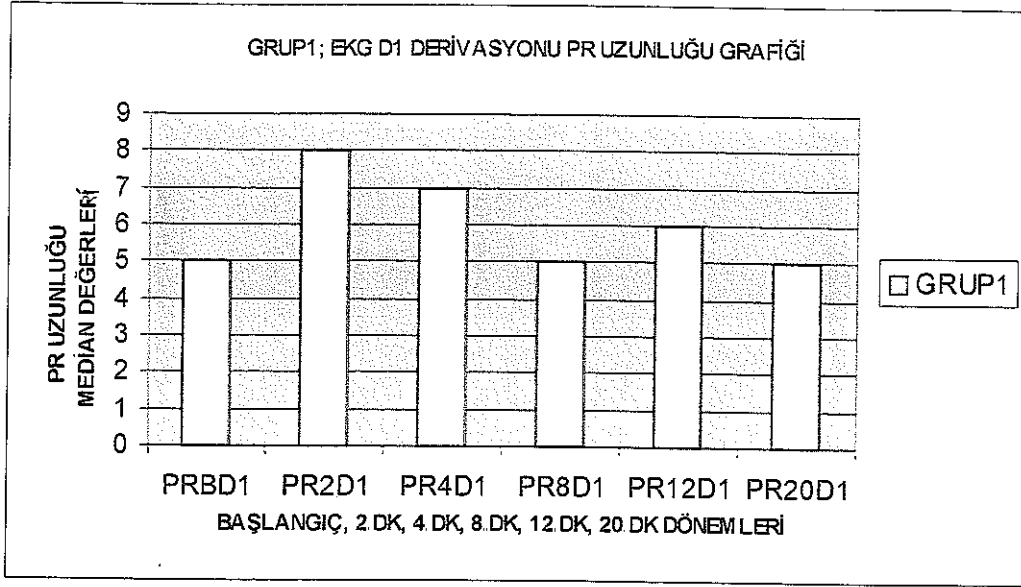
Grafik-36: Gruplar arası kalp hızı grafiği.

Anestezize edilmemiş sıçanlarda; İV. verilen bupivakainin, doza bağlı olarak ortalama arter basıncında artma ve bradikardiye neden olduğu, sodyum pentotal ile anestezize edilen sıçanlarda ise; aritmilere neden olduğu, ortalama arter basıncında herhangi bir değişikliğe neden olmadığı bildirilmiştir<sup>1</sup>. Bizim çalışmamızda, bupivakain verilmesi ile ortalama arter basıncında, başlangıç dönemine göre istatistiksel olarak anlamlı değişiklikler olmamasını, sıçanların ürethan ile anestezize edilmelerinin sonucu olarak değerlendirdik.(Grafik-37).

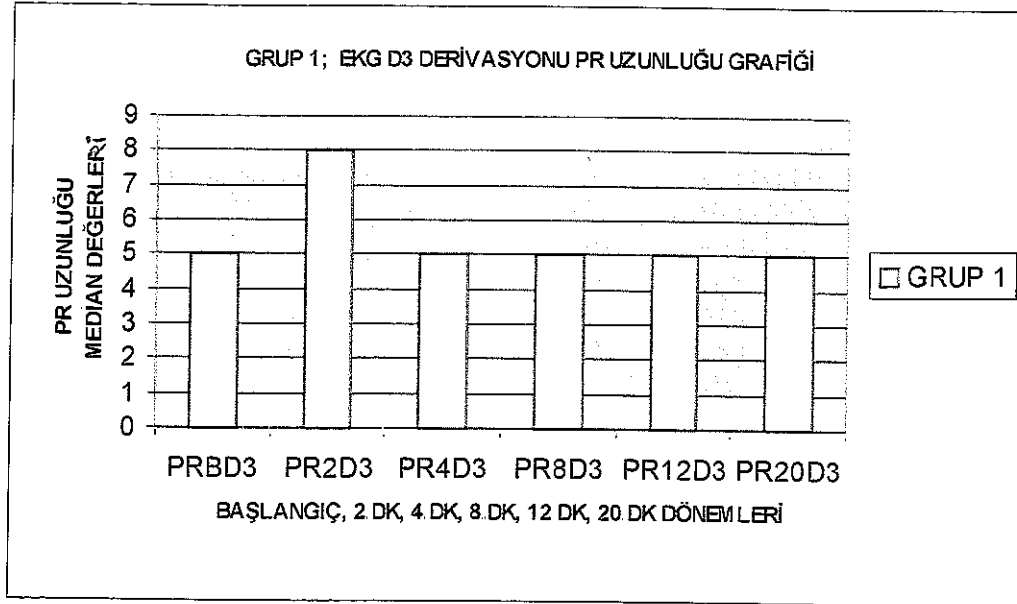


Grafik-37: Gruplar arası ortalama arter basıncı grafiği.

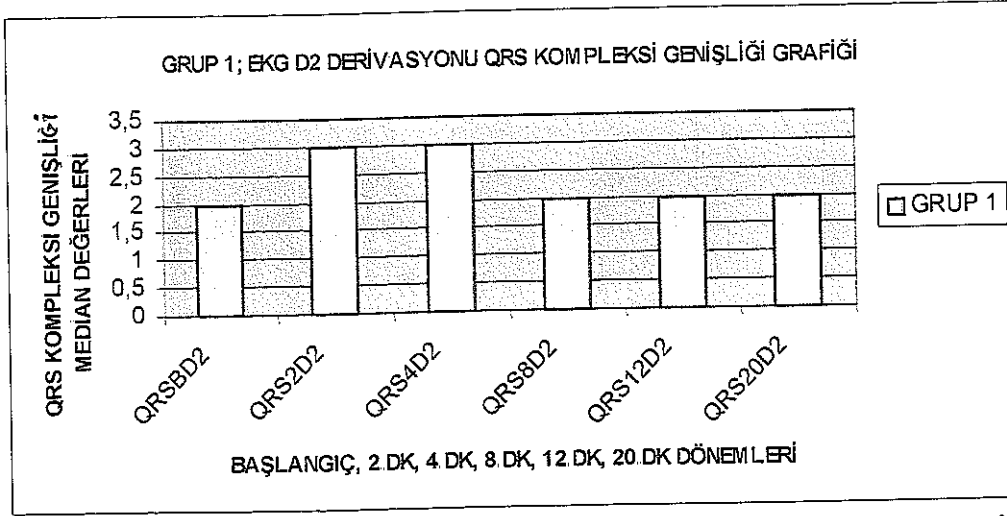
Grup 1'deki sıçanların, bupivakainin verildiği dönemde kaydedilen EKG'nin D1 ve D3 derivasyonları PR mesafesinde, başlangıç dönemine göre saptanan uzama ile D2 derivasyonu QRS kompleksinde gözlenen genişleme, istatistiksel olarak anlamlı bulundu. (Grafik-38,39,40).



Grafik 38: Grup 1; EKG D1 derivasyonu PR uzunluğu grafiği.



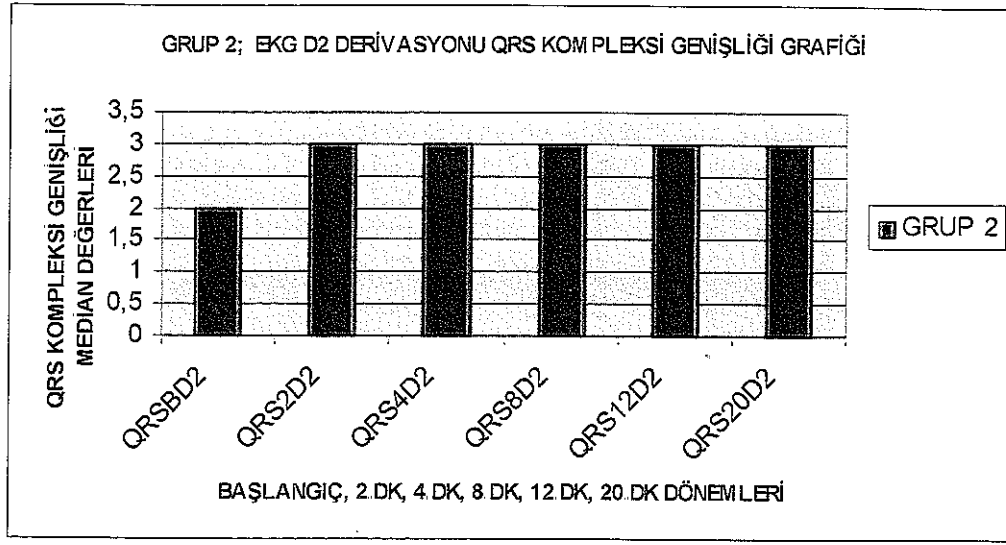
Grafik 39: Grup 1; EKG D3 derivasyonu PR uzunluğu grafiği.



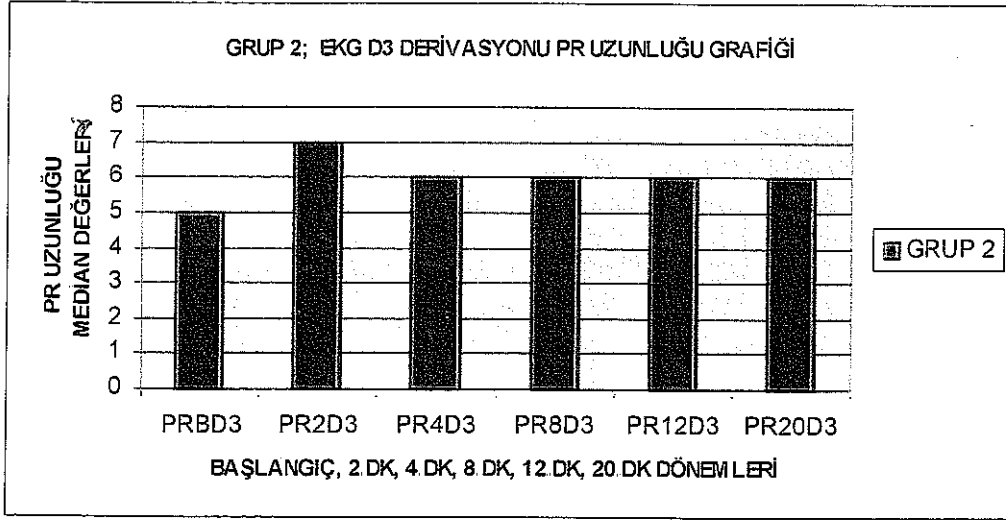
Grafik-40: Grup 1; EKG D2 derivasyonu QRS kompleksi genişliği grafiği.

Grup2'de; bupivakainin verildiği dönemde, başlangıç dönemine göre, D2 derivasyonu QRS kompleksinde saptanan genişleme ile, D3 derivasyonu PR mesafesindeki uzama, istatistiksel olarak anlamlı bulundu. (Grafik-41,42).



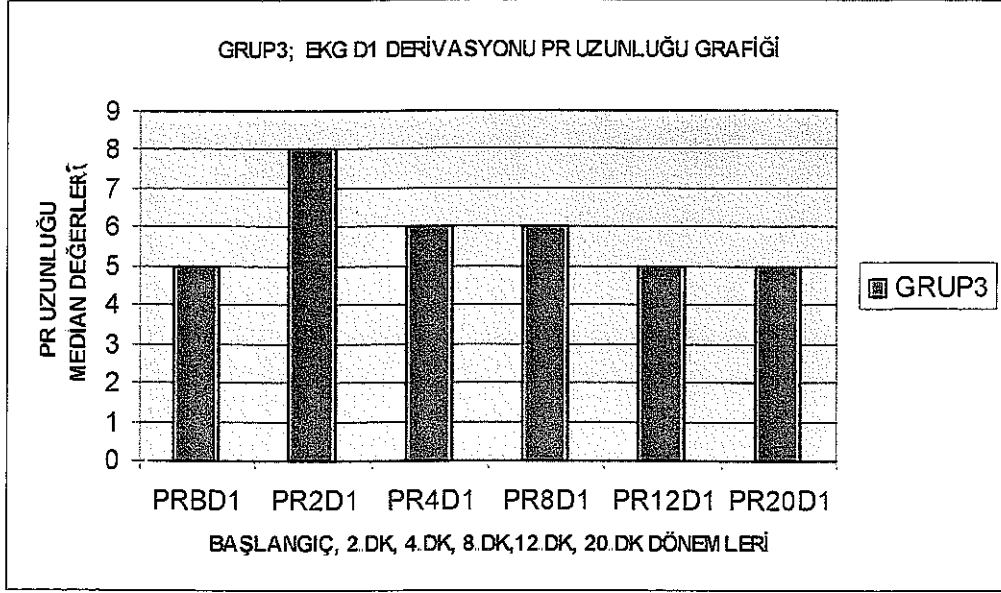


Grafik-41:Grup2; EKG D2 derivasyonu QRS kompleksi genişliği grafiği.

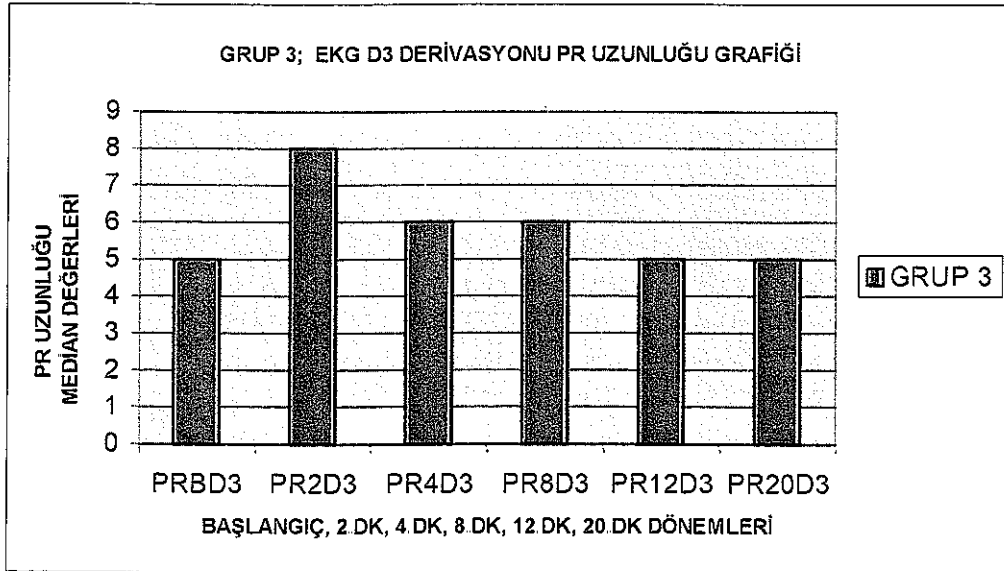


Grafik -42: Grup 2; EKG D3 derivasyonu PR uzunluğu grafiği.

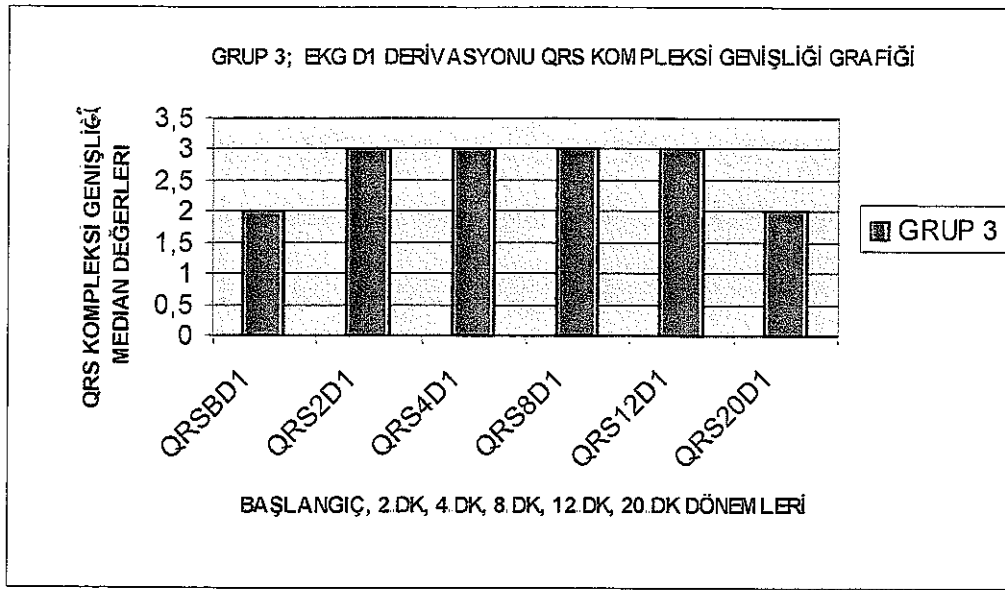
Grup 3'de; bupivakainin verildiği dönemde, başlangıç dönemine göre, D1 ve D3 derivasyonları PR mesafesindeki uzama ile, D1 derivasyonu QRS kompleksinde saptanan genişleme, istatistiksel olarak anlamlı bulundu. (Grafik -43,44,45).



Grafik -43: Grup 3; EKG D1 derivasyonu PR uzunluğu grafiği.



Grafik -44: Grup 3; EKG D3 derivasyonu PR uzunluğu grafiği.



Grafik -45: Grup 3; D1 derivasyonu QRS kompleksi genişliği grafiği.

Gerek Grup 1'de (Çalışma sonlandırılıncaya kadar), gerekse Grup 2 ve Grup 3'de bupivakainin verildiği dönemlerde elde ettiğimiz bulgular, bupivakain kardiyotoksitesi konusunda daha önceden yapılmış olan çalışmaların sonuçlarının desteklemiştir.

Bupivakainin yüksek konsantrasyonlarının inhibe ettiği L- tip  $Ca^{++}$  kanallarını<sup>16</sup>, verapamil, seçici olarak bloke etmektedir<sup>11</sup>.

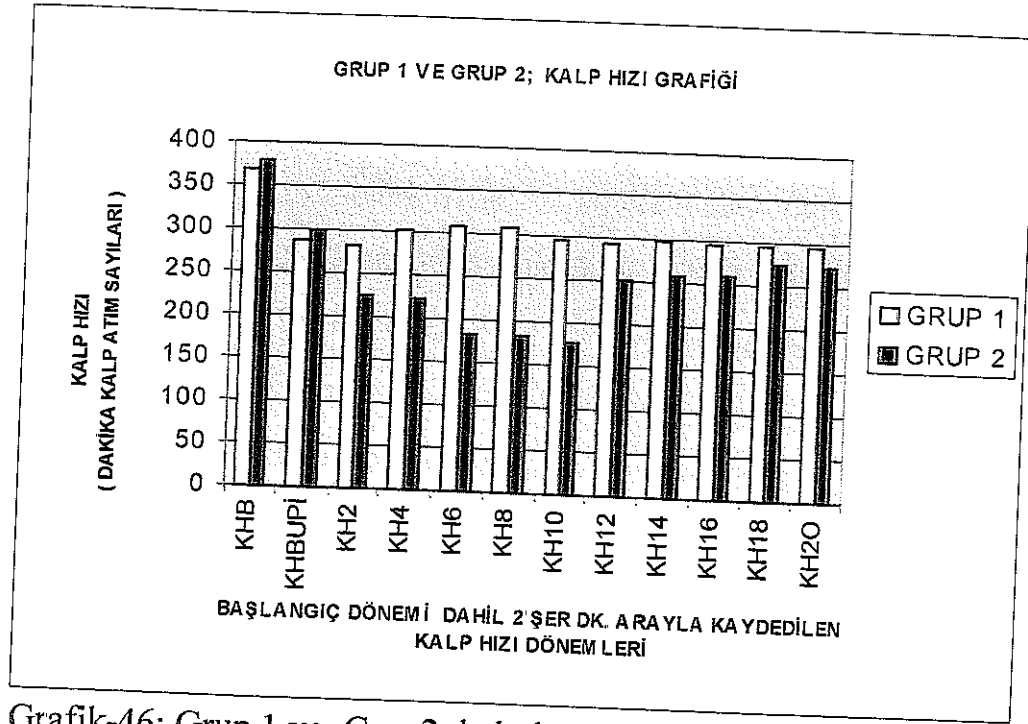
L- tip  $Ca^{++}$  kanalları; kalp kasında, arter - ven düz kaslarında, vasküler olmayan düz kaslarda (Bronşial, gastrointestinal, genitoüriner, uterus) ve kasılma özelliği olmayan dokularda (Pankreas, hipofiz bezi, mide mukozası, lökositler, trombositler, gözyaşı bezi, tükürük bezi) bulunur. L-tip  $Ca^{++}$  kanallarının blokajı; damarlarda dilatasyona, kalpte ise negatif inotropik etkiye neden olmaktadır. İnvitro çalışmalarda, verapamilin damar düz kaslarındaki ve kalpteki L-tip  $Ca^{++}$  kanallarını

bloke ettiği klinik kullanım dozlarında AV. iletimi geciktirdiği, invivo olarak da, miyokardın kasılma gücünü konsantrasyona bağlı olarak azalttığı gösterilmiştir. Tüm bu negatif inotropik ve kronotropik etkiler, verapamilin invivo kullanımında, vazodilatasyona yanıt olarak gelişen sempatik aktivasyon ile dengelenmektedir<sup>11</sup>. Bupivakain gibi diğer lokal anestezikler de, yüksek dozlarda kullanıldıklarında; kalsiyum kanallarını bloke edici etki gösterirler. Herzing ve arkadaşları Gine domuzu kalp kasında yaptıkları bir çalışmada; bupivakainin de içinde yer aldığı bazı lokal anesteziklerin negatif inotropik etkilerinin, bazı kalsiyum kanal blokerleri tarafından artırıldığını göstermişlerdir. Eduard ve arkadaşları bilinci açık köpeklere, önce bupivakain, takiben verapamil verdiklerinde, bupivakainin normal kalp kası üzerindeki depresif etkilerinin belirgin hale geldiğini gözlemlemişlerdir. Tallman ve arkadaşları ise LD<sub>50</sub> dozunda verdikleri bupivakainden sonra, 1,5 mg/kg dozunda verapamili farelere intraperitoneal olarak uyguladıklarında, mortalite hızında artış gözlemlemişlerdir.

Sıçanlarda etkili fakat toksik olmayan İV. verapamil dozu hala tartışmalıdır<sup>2</sup>. Biz, çalışmamızda Grup 2'deki sıçanlara 2 mg/kg İV. bolus bupivakain verdikten 2 dk. sonra, verapamili, 1 mg/kg İV. bolus tarzında uyguladık.

Grup 1'de; başlangıç dönemine göre, bupivakainin verildiği dönemdeki kalp hızında ( KHBUPİ ) istatistiksel olarak anlamlı bradikardi tespit etmiştik ( KHBUPİ < KHB ). Sonraki dönemlerde de kalp hızındaki azalma devam etmiş, ancak bu azalmayı istatistiksel olarak anlamlı bulmamıştık.

Grup 2'de; başlangıç dönemine göre, bupivakainin verildiği dönemde, Grup 1'de olduğu gibi yine istatistiksel olarak anlamlı bradikardi tespit ettik (  $KHBUPİ < KHB$  ). Ancak, Grup 1'den farklı olarak Grup 2'de; verapamilin verildiği ve sonrası dönemlerin (  $KH2-KH20$  ), başlangıç dönemi ile karşılaştırılmasında,  $KH2$  ile  $KH10$  dönemleri arasında da istatistiksel olarak anlamlı bradikardi vardı. Grup 1'de,  $KH2$  ile  $KH10$  dönemleri arasında gözlenen ve başlangıç dönemine göre istatistiksel olarak anlamlı olmayan kalp hızındaki azalma, verapamilin verilmesi ile istatistiksel olarak anlamlı bradikardiye dönüşmüştü. Verapamilin verildiği ve sonrası dönemlerdeki kalp hızlarının (  $KH2 - KH20$  ), bupivakainin verildiği dönemdeki kalp hızı ile karşılaştırılmasında, yine,  $KH2$  ile  $KH10$  dönemleri arasındaki kalp hızlarında azalma vardı ve bu, istatistiksel olarak anlamlıydı. (  $KH2$  ile  $KH10$  dönemleri  $< KHBUPİ$  ) Yani; bupivakain ve verapamilin aynı anda vasküler dolaşımında iken neden oldukları kalp hızındaki azalma, bupivakainin dolaşımında tek başına iken neden olduğu azalmadan daha fazlaydı. Bu nedenle, bupivakainin neden olduğu kalp hızındaki azalmayı, verapamilin derinleştirdiği kanaatine vardık. Yaptığımız literatür çalışması sonucunda, düşüncemizi tartışabileceğimiz benzer bir çalışmaya rastlamadık. (Grafik-46).

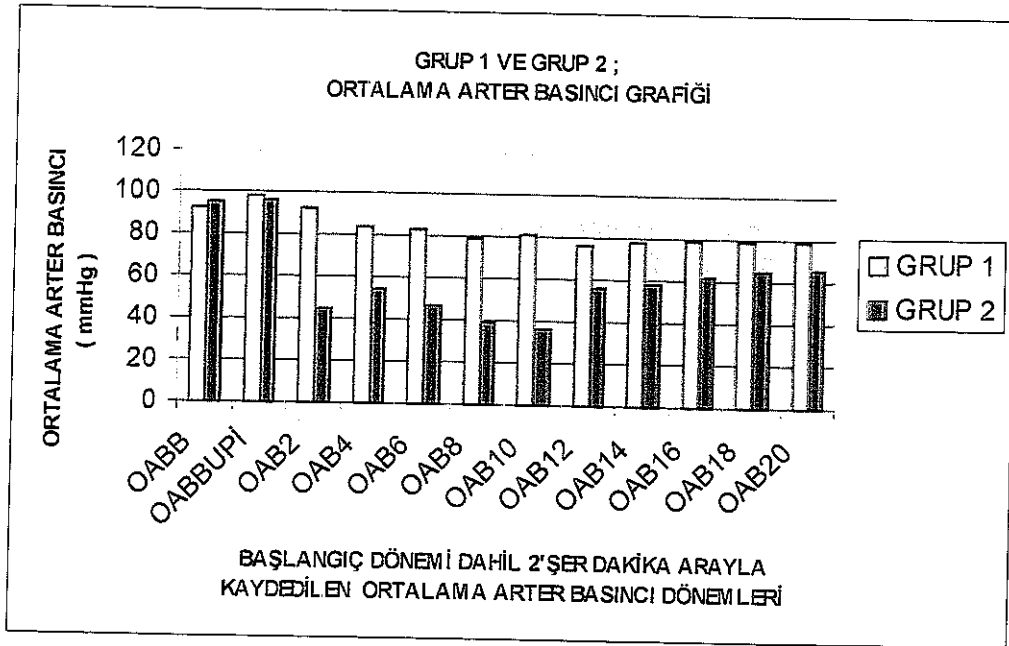


Grafik-46: Grup 1 ve Grup2; kalp hızı grafiği.

Grup 1'de başlangıç dönemine göre bupivakainin verildiği dönemdeki ortalama arter basıncında ( OABBUPİ ) istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştı.

Grup2'de; başlangıç dönemine göre, bupivakainin verildiği dönemdeki ortalama arter basıncında, Grup 1'de olduğu gibi yine istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Halbuki, verapamilin verildiği ve sonrası dönemlerin ( OAB2 - OAB20 ), başlangıç dönemi ile karşılaştırılmasında, OAB2 ile OAB10 dönemleri arasındaki ortalama arter basınçlarında, istatistiksel olarak anlamlı hipotansiyon tespit edildi ( OAB2 ile OAB10 dönemleri < OABB ). Grup 1'de başlangıç dönemine göre istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmayan, OAB2 ile OAB10 dönemleri arasındaki ortalama arter basınçlarını, Grup 2'de

verapamil verilmesi, istatistiksel olarak anlamlı hipotansiyona dönüştürmüştü. Verapamilin verildiği ve sonrası dönemlerdeki ortalama arter basınçlarının ( OAB2- OAB20 ), bupivakainin verildiği dönmedeki ortalama arter basıncı ile karşılaştırılmasında ise, OAB2 ile OAB10 dönemleri arasında, istatistiksel olarak anlamlı arter basıncı düşüklüğü saptandı Yani; bupivakain ve verapamilin aynı anda vasküler dolaşımında iken neden oldukları arter basıncındaki düşme, bupivakainin tek başına dolaşımında iken neden olduğu düşmeden daha fazlaydı. Bu nedenle; bupivakainin neden olduğu arter basıncındaki düşmeyi, verapamilin derinleştirdiği kanaatine vardık. Yaptığımız literatür çalışması sonucunda, görüşümüzü tartışabileceğimiz benzer bir çalışmaya rastlamadık. (Grafik-47).



Grafik-47: Grup 1 ve Grup 2; ortalama arter basıncı grafiği.



Verapamilin spontan sinüs ritmi baskıladığı ve bunun, atropinle geri döndürülebilen bir etki olduğu bilinmektedir. Ancak, invivo kullanımında, periferik vazodilatasyon etkisi ile oluşan hipotansiyon ve buna bağlı gelişen sempatik stimülasyon, verapamilin sinüs düğümü üzerine olan bu direkt etkisini hafifletmektedir<sup>10</sup>.

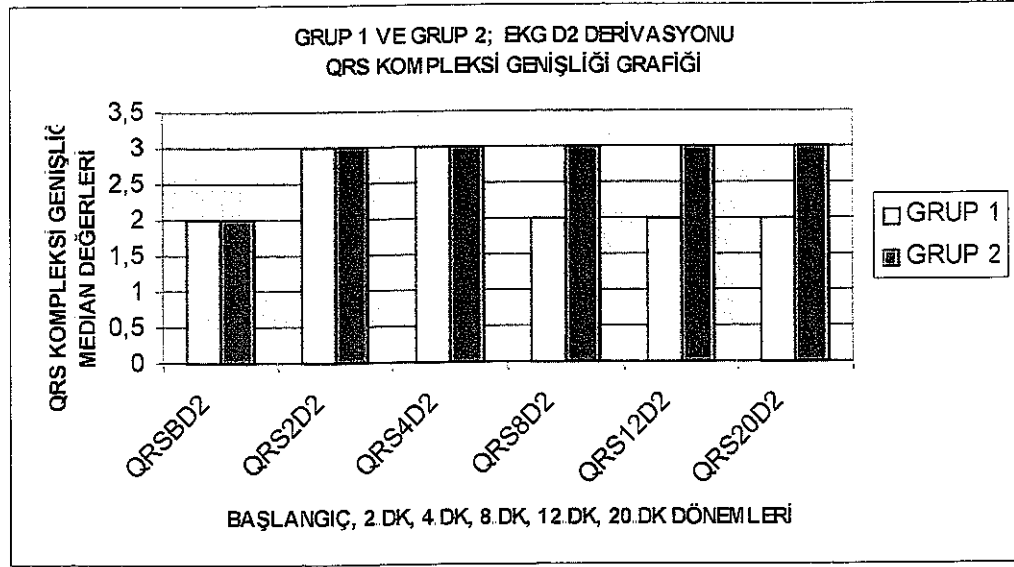
Biz, çalışma yaptığımız sıçanlar üzerinde verapamilin hipotansif etkisini saptadık. Ancak, bupivakainin neden olduğu bradikardiye verapamilin sinüs düğümü üzerine baskılayıcı etkisi de eklenince, hipotansiyona sekonder olarak gelişeceği öngörülen sempatik aktivasyona bağlı hafifletici etkiyi görmedik. Grup 2'de yer alan sıçanlardan ikisi, çalışmanın 12. dk.'sında ölmüşlerdi. Yaptığımız inceleme sonucunda ise bu durumun EKG kayıtlarına, sinoatriyal blok olarak yansıdığını tespit ettik.

Grup 1'de; başlangıç dönemine göre, bupivakainin verildiği dönemde D2 derivasyonu QRS kompleksinde, istatistiksel olarak anlamlı genişleme tespit etmiştik (  $QRS2D2 > QRSBD2$  ). QRS4D2 döneminde de genişleme devam etmiş, ancak istatistiksel olarak anlamlı bulmamıştık.

Grup 2'de; başlangıç dönemine göre, bupivakainin verildiği dönemde D2 derivasyonu QRS kompleksinde, Grup 1'de olduğu gibi yine istatistiksel olarak anlamlı genişleme tespit ettik (  $QRS2D2 > QRSBD2$  ). Ancak; Grup 2'de, Grup 1'den farklı olarak, verapamilin verildiği dönemde de, başlangıç dönemine göre istatistiksel olarak anlamlı genişleme vardı (  $QRS4D2 > QRSBD2$  ). Verapamilin verildiği dönem ve sonrası dönemlerdeki QRS kompleksi genişliklerinin (  $QRS4D2 - QRS20D2$  ), bupivakainin verildiği dönem

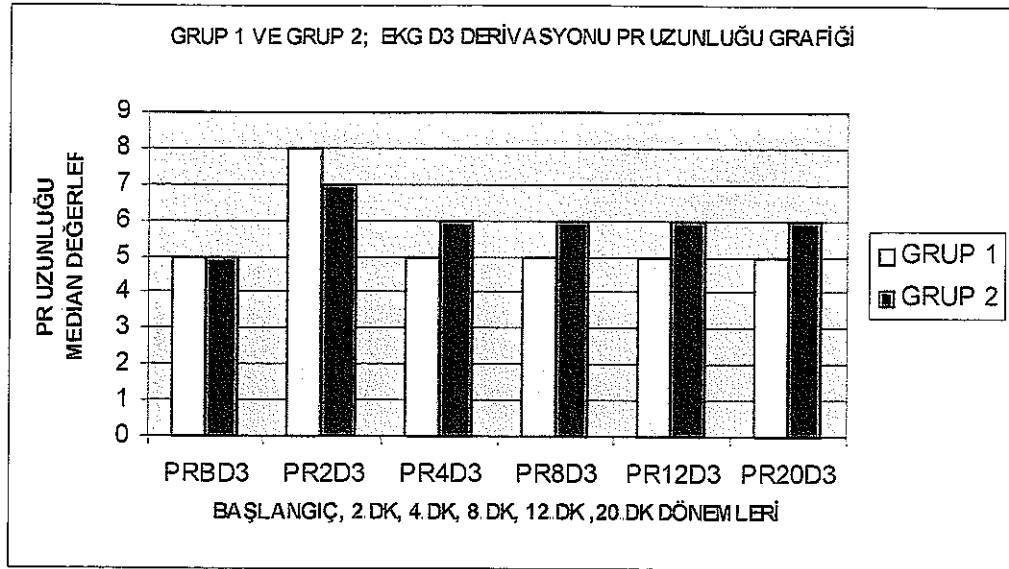


ile karşılaştırılmasında ise istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Bu durumda, bupivakainin neden olduğu QRS kompleksi genişlemesi üzerine verapamilin etkisinin olmadığını düşünebiliriz. Ancak; Grup 1'de başlangıç dönemine göre istatistiksel olarak anlamlı olmayan QRS4D2 dönemindeki QRS kompleksi genişliği, Grup 2'de, verapamilin verilmesi ile istatistiksel olarak anlamlı genişleme dönüşmüştü. Bu nedenle; bupivakainin neden olduğu D2 derivasyonu QRS kompleksindeki genişlemeyi, verapamilin derinleştirdiği kanaatine vardık. Yaptığımız literatür çalışması sonucunda, bu düşüncemizi tartışabileceğimiz benzer bir çalışmaya rastlamadık. (Grafik-48).



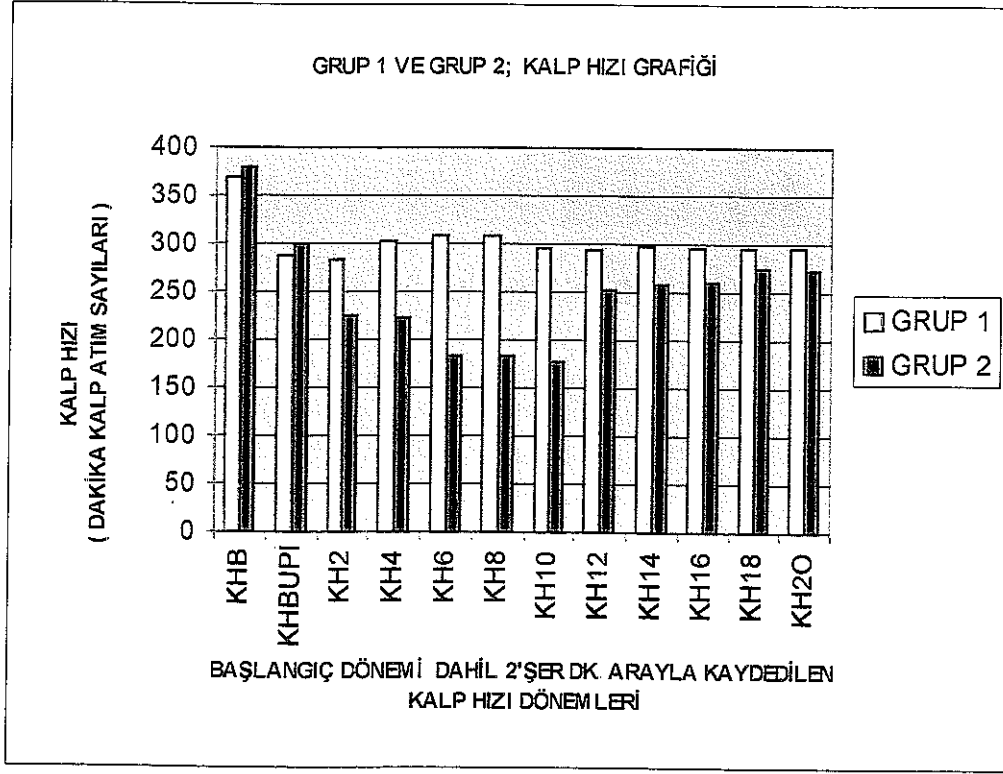
Grafik-48: Grup 1 ve Grup 2; EKG D2 derivasyonu QRS kompleksi genişliği grafiği.

Grup 1'de; başlangıç dönemine göre, bupivakainin verildiği dönemde, D3 derivasyonu PR mesafesinde istatistiksel olarak anlamlı uzama tespit etmiştik (  $PR2D3 > PRBD3$  ). Sonraki dönemlerde ise PR mesafeleri başlangıç dönemindeki uzunluğa dönmüştü. Grup 2'de; başlangıç dönemine göre, bupivakainin verildiği dönemde, D3 derivasyonu PR mesafesinde, Grup 1'de olduğu gibi, istatistiksel olarak anlamlı uzama tespit ettik. (  $PR2D3 > PRBD3$  ). Ancak, Grup 1' den farklı olarak; verapamilin verildiği ve sonrası dönemlerdeki PR mesafelerinde de (  $PR4D3$  ve  $PR8D3$  dönemleri ), başlangıç dönemine göre istatistiksel olarak anlamlı uzama vardı. Verapamilin verildiği dönem ve sonrası dönemlerdeki PR mesafelerinin (  $PR4D3 - PR20D3$  ), bupivakainin verildiği dönem ile karşılaştırılmasında ise, istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Bu durumda bupivakainin neden olduğu PR mesafesi uzaması üzerine, verapamilin etkisinin olmadığını düşünürüz. Ancak, Grup 1' de başlangıç dönemine dönmüş olan  $PR4D3$  ve  $PR8D3$  dönemlerindeki PR mesafelerini, Grup 2'de verapamilin verilmesi, istatistiksel olarak anlamlı uzamaya dönüştürmüştü. Bu nedenle; bupivakainin neden olduğu D3 derivasyonu PR mesafesi uzamasına, verapamilin olumsuz yönde katkıda bulunduğu kanaatine vardık. Yaptığımız literatür çalışması sonucunda, bu görüşümüzü tartışabileceğimiz benzer bir çalışmaya rastlamadık. (Grafik-49).

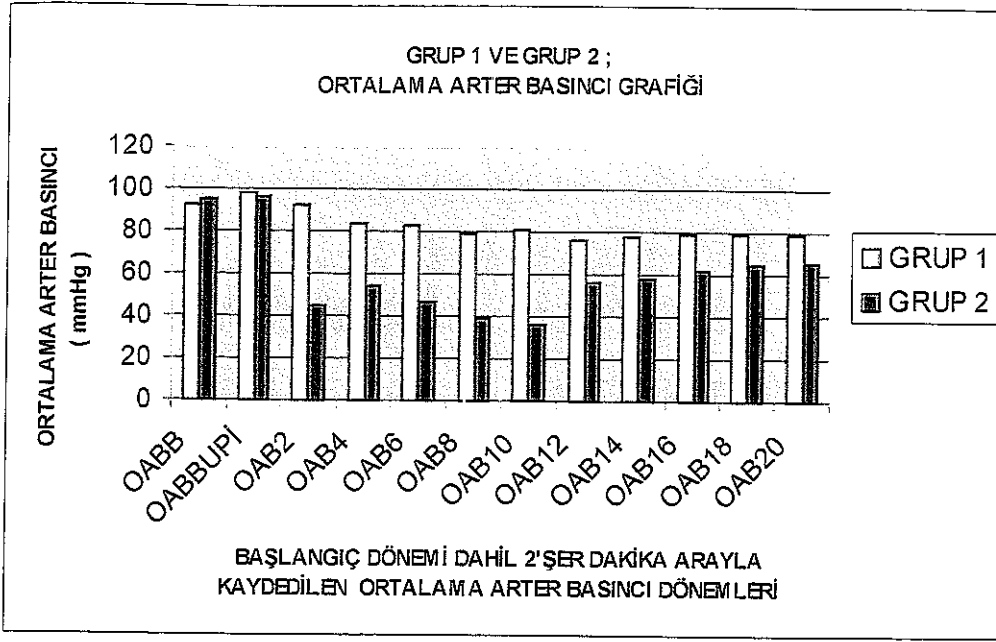


Grafik-49: Grup 1 ve Grup 2; EKG D3 derivasyonu PR uzunluğu grafiği.

Grup 1 ve Grup 2'nin istatistiksel karşılaştırılmasında ise; Grup 2'nin KH2 ile KH8 dönemleri arasındaki kalp hızlarının, Grup 1'in aynı dönemlerdeki kalp hızlarından daha düşük tespit edilmesi ve Grup 2'nin OAB2 ile OAB10 dönemleri arasındaki ortalama arter basınçlarının, Grup 1'in aynı dönemlerindeki arter basınçlarından daha düşük saptanması, istatistiksel olarak anlamlı bulmuştuk. Bu bulgular; Grup 2'yi kendi içinde tartışırken, ortalama arter basıncı ve kalp hızı konularında edindiğimiz kanaatleri doğrulamaktadır. (Grafik-50,51).



Grafik-50: Grup 1 ve Grup 2; kalp hızı grafiği.

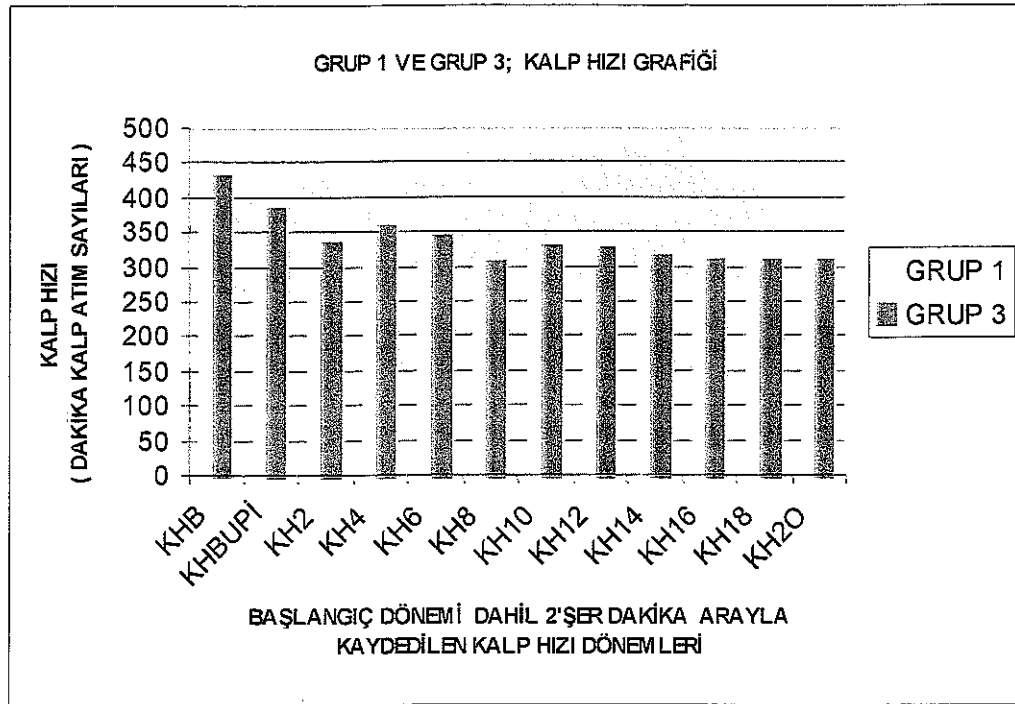


Grafik -51: Grup 1 ve Grup 2; ortalama arter basıncı grafiği.

Grup 2'deki çalışma sonuçlarımızdan elde ettiğimiz verilere dayanarak, verapamilin bupivakainin neden olduğu kardiyotoksik etkiyi arttırdığı kanaatine vardık. Bizim sonuçlarımız, literatürde var olan bulgularla uyumluluk göstermektedir.

Amiodaronun insanlarda 2,5 ile 10 mg / kg arasındaki dozlarının İV. bolus tarzında verilmesiyle, kalp hızında azalmaya , sistemik damar direncinde ve ventrikül kasılma gücünde düşmeye neden olduğu bildirilmektedir<sup>10</sup>. Grup 3'de; bupivakainin verildiği dönemdeki kalp hızında, başlangıç dönemine göre istatistiksel olarak anlamlı olmasa da azalma vardı. Amiodaronun verildiği dönemde ise istatistiksel olarak anlamlı bradikardi tespit ettik ( KH2 < KHB ). Amiodaronun insanlarda tek başına kullanıldığında oluşturduğu kalp hızındaki azalmayı, biz çalışma yaptığımız sıçanlarda saptadık. Amiodaronun verildiği ve sonrası dönemlerdeki kalp hızlarının ( KH2- KH20 ), bupivakainin verildiği dönem ile karşılaştırılmasında ise, sadece

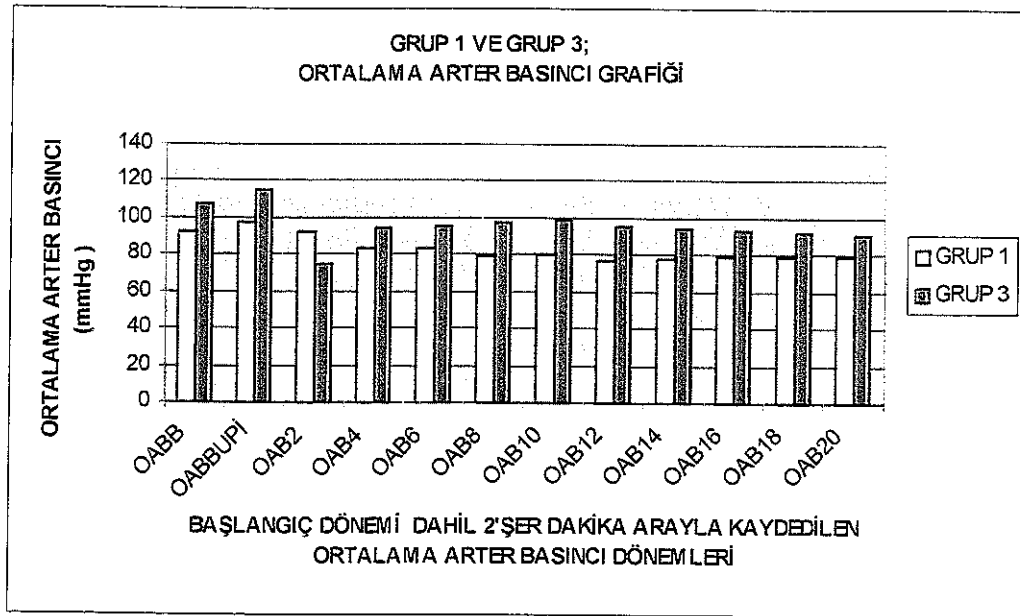
KH2 dönemindeki kalp hızında, istatistiksel olarak anlamlı azalma vardı (  $KH2 < KHBUPİ$  ). Yani; bupivakain ve amiodaronun aynı anda vasküler dolaşımında iken neden oldukları kalp hızındaki azalma, bupivakainin tek başına dolaşımında iken neden olduğu azalmadan daha fazlaydı. Bu nedenle; bupivakainin neden olduğu kalp hızındaki azalmayı, amiodaronun derinleştirdiği kanaatine vardık. Yaptığımız literatür çalışması sonucunda ise verilerimizi tartışabileceğimiz benzer bir çalışmaya rastlamadık. (Grafik-52).



Grafik-52: Grup 1 ve Grup 3; kalp hızı grafiği.

Bupivakainin verildiği dönemdeki ortalama arter basıncında, başlangıç dönemine göre istatistiksel olarak anlamlı fark toktu. Amiodaronun verildiği dönemde ise istatistiksel olarak anlamlı hipotansiyon tespit ettik (  $OAB2 < OABB$  ). Amiodaronun insanlarda tek başına kullanılması durumunda oluşturduğu vazodilatasyona bağlı

arter basıncı düşüklüğünü, çalışma yaptığımız sıçanlarda da gördük. Amiodaronun verildiği ve sonrası dönemlerdeki ortalama arter basınçlarının, bupivakainin verildiği dönem ile karşılaştırılmasında yine, OAB2 döneminde istatistiksel olarak anlamlı arter basıncı düşüklüğü saptadık (  $OAB2 < OABBUPİ$  ). Yani; bupivakainin ve amiodaronun aynı anda vasküler dolaşımında iken neden oldukları ortalama arter basıncındaki düşme, bupivakainin tek başına dolaşımında iken neden olduğu düşmeden daha fazlaydı. Bu nedenle bupivakainin neden olduğu arter basıncındaki düşmeyi, amiodaronun derinleştirdiği kanaatine vardık. Yaptığımız literatür çalışması sonucunda ise, verilerimizi tartışabileceğimiz benzer bir çalışmaya rastlamadık. (Grafik-53).

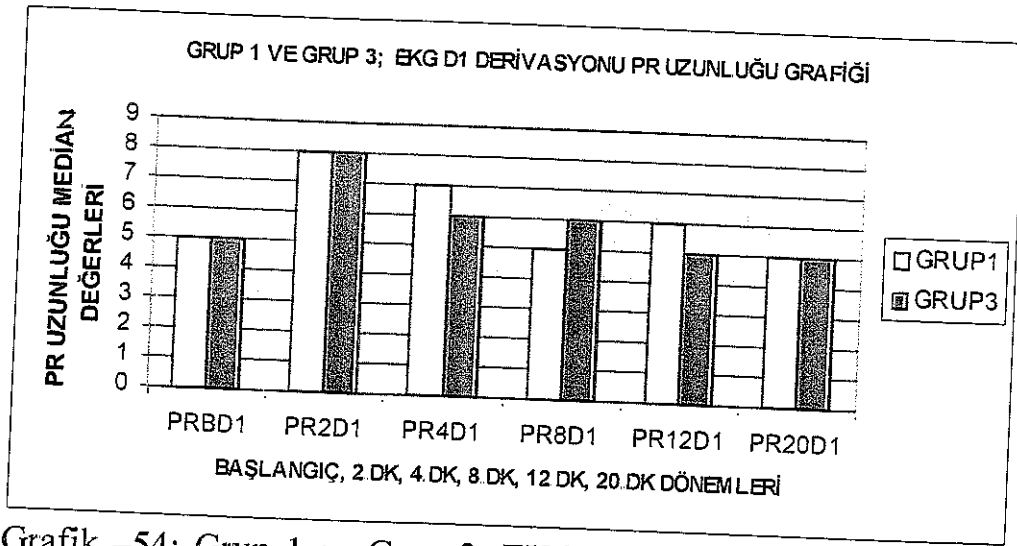


Grafik-53: Grup 1 ve Grup 3; ortalama arter basıncı grafiği.



Grup 1'de; bupivakainin verildiği ve sonrası dönemlerdeki D1 derivasyonu PR mesafelerinin ( PR2D1 - PR20D1 ), başlangıç dönemi ile karşılaştırılmasında sadece bupivakainin verildiği dönemde istatistiksel olarak anlamlı uzama tespit etmiştik ( PR2D1> PRBD1 ). PR4D1 ile PR20D1 dönemleri arasındaki PR mesafelerinde de başlangıç dönemine göre aralıklarla uzama saptamıştık. Ancak bunları istatistiksel olarak anlamlı bulmamıştık.

Grup 3'de; bupivakainin verildiği dönemdeki D1 derivasyonu PR mesafesinde başlangıç dönemine göre, yine istatistiksel olarak anlamlı uzama vardı ( PR2D1> PRBD1 ) Ancak; Grup 1'den farklı olarak, Grup 3'de, amiodaronun verildiği ve sonrası dönemlerdeki PR mesafelerinin de ( PR4D1 ve PR8D1 dönemleri ) başlangıç dönemine göre uzun olduğunu saptadık ve bunları istatistiksel olarak anlamlı bulduk. (Grafik-54).

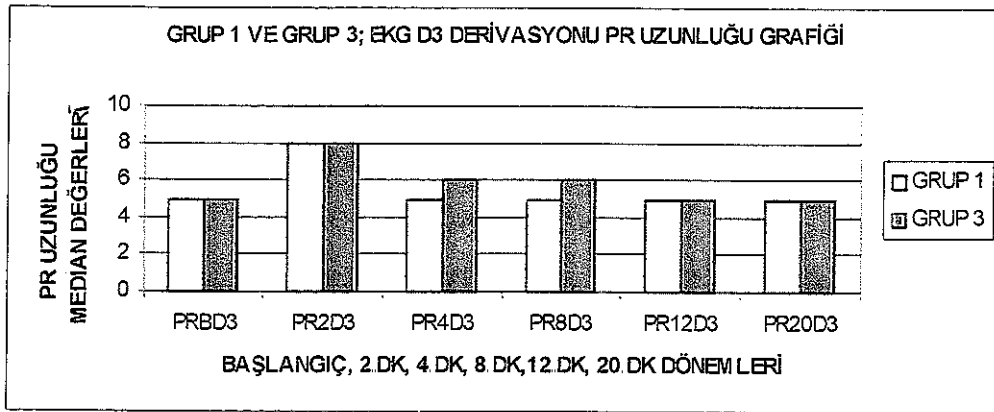


Grafik -54: Grup 1 ve Grup 3; EKG D1 derivasyonu PR uzunluğu grafiği.



İnsanlar üzerinde yapılan bir çalışmada amiodaronun 5 mg / kg İV. bolus tarzında verilmesinin, AH ( Atriyum- his demeti ) aralığındaki iletim zamanını uzattığı ve EKG'ye, PR mesafesinde uzanma şeklinde yansıdığı gösterilmiştir<sup>18</sup>. Öncelikle; aynı etkinin, çalışma yaptığımız sıçanlar üzerinde de oluştuğunu, Grup 3'ün PR4D1 ve PR8D1 dönemlerindeki PR mesafesi uzunluklarını, başlangıç dönemine istatistiksel olarak anlamlı bulmamızın bu etkiden kaynaklandığını düşündük. Ancak; bupivakainin verildiği dönemdeki D3 derivasyonu PR mesafesi uzunluğu, başlangıç dönemine göre istatistiksel olarak anlamlı iken ( PR2D3 > PRBD3 ), sonraki dönemlerdeki PR mesafesi uzunlukları istatistiksel olarak anlamlı değildi. Bu durumda; "Amiodaron vermesek de, PR4D1 ve PR8D1 dönemlerindeki PR mesafesi uzunluklarını, başlangıç dönemine göre istatistiksel olarak anlamlı bulabilir miydik?" sorumuza yanıt aradık. Yaptığımız inceleme sonucunda gördük ki; Grup 1'in derivasyonlarında tespit ettiğimiz ve başlangıç dönemine göre istatistiksel olarak anlamlı bulduğumuz, PR mesafesi uzunlukları ile QRS kompleksi genişliklerini sadece bupivakaini verdiğimiz dönemlerde saptamıştık. Bu nedenle; PR4D1 ve PR8D1 dönemlerindeki PR mesafesi uzunluklarının, başlangıç dönemine göre istatistiksel olarak anlamlı olmasının amiodaronun etkisinden kaynaklandığı ve bu etkinin D1 derivasyonuna yansıdığı kanaatine vardık. Amiodaronun verildiği ve sonrası dönemlerdeki D1 ve D3 derivasyonları PR mesafeleri uzunluklarının, bupivakainin verildiği dönemler ile karşılaştırılmasında, bupivakainin verildiği dönemlerdeki PR mesafelerinin daha uzun olduğunu tespit ettik ve bunu istatistiksel olarak anlamlı bulduk (PR2D1 > PR4D1 ile PR20D1 arası dönemleri

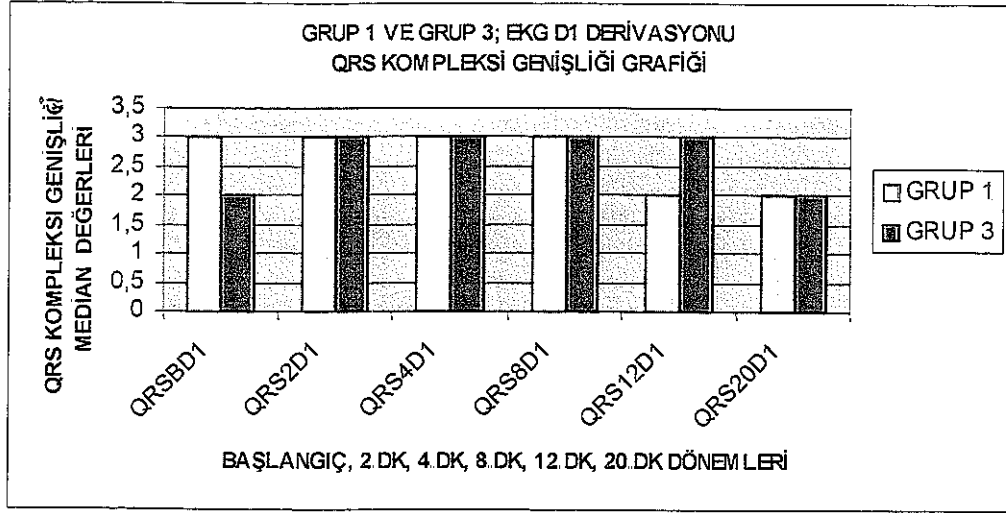
ve PR2D3 > PR4D3 ile PR20D3 arası dönemleri ). Yani; bupivakainin ve amiodaronun aynı anda vasküler dolaşımında iken neden oldukları PR mesafesi uzunlukları, bupivakainin tek başına dolaşımında iken neden olduğu PR mesafesi uzunluğundan daha kısa idi ve bu istatistiksel olarak anlamlıydı. Bu durum için; aynı anda vasküler dolaşımında bulunurlarken, bupivakainin veya amiodaronun ya da ikisinin birden, PR mesafesi üzerinde olan etkilerinin hafiflemiş olabileceği şeklinde bir yorum getirebiliriz. Ancak yaptığımız çalışma bu iki ilacın nasıl etkileştiğini açıklayabilecek kapsamda olmadığından, bu konuda kesin bir kanaate varamadık. Yaptığımız literatür çalışması sonucunda da, düşüncelerimizi tartışabileceğimiz bir çalışmaya rastlamadık.(Grafik -55).



Grafik-55: Grup 1 ve Grup 3; EKG D3 derivasyonu PR uzunluğu grafiği.

Grup 1'de; bupivakainin verildiği ve sonrası dönemlerdeki D1 derivasyonu QRS kompleksi genişliklerinin, başlangıç dönemi ile karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulmamıştık. Grup 3'de ise; bupivakainin verildiği dönemdeki QRS kompleksinde, başlangıç dönemine göre istatistiksel olarak anlamlı genişleme vardı

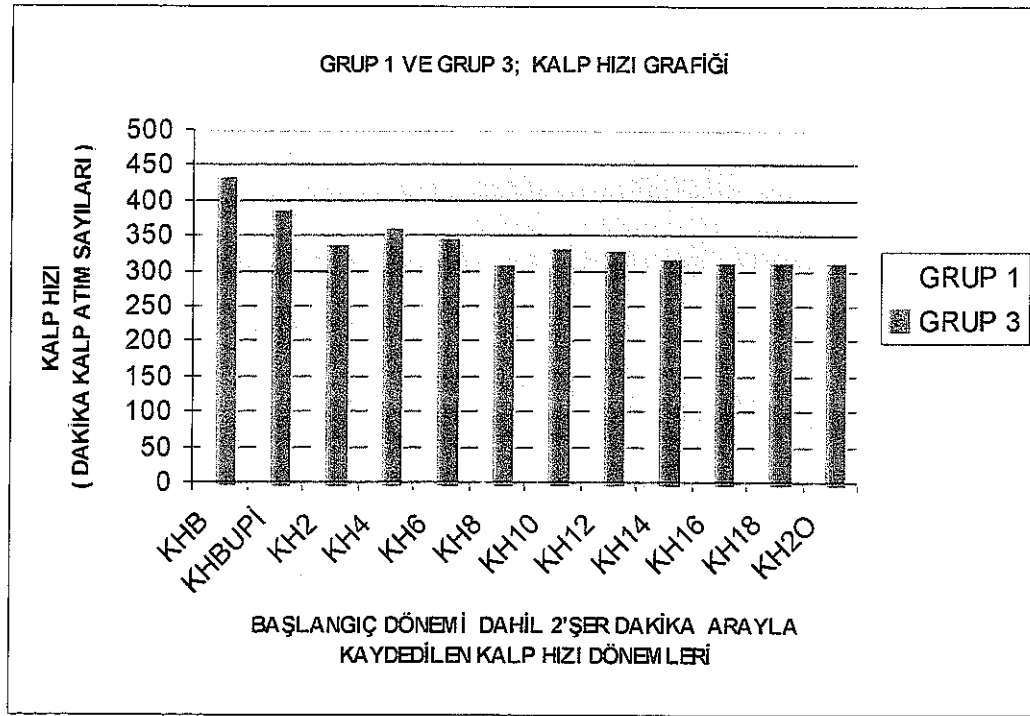
(  $QRS2D1 > QRSBD1$  ). Amiodaronun verildiği ve sonrası dönemlerdeki QRS kompleksi genişliklerini de (  $QRS4D1$ ,  $QRS8D1$  ve  $QRS12D1$  dönemleri ), başlangıç dönemine göre yine istatistiksel olarak anlamlı bulduk. Daha önce, başlangıç dönemine göre istatistiksel olarak anlamlı bulduğumuz QRS kompleksi genişliklerinin, sadece bupivakainin verildiği dönemde tespit ettiğimizi belirtmiştik. Aynı düşünceden hareketle,  $QRS4D1$  ile  $QRS12D1$  dönemleri arasındaki QRS kompleksi genişliklerinin, başlangıç dönemine göre istatistiksel olarak anlamlı bulmamızın nedeninin, amiodaronun etkisinden kaynaklandığı kanaatine vardık. Amiodaronun verildiği ve sonrası dönemlerdeki QRS kompleksi genişliklerinin (  $QRS4D1$ -  $QRS20D1$  ), bupivakainin verildiği dönem ile karşılaştırılmasında ise, istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Bu durum için; bupivakainin verildiği dönemde saptanan ve başlangıç dönemine göre istatistiksel olarak anlamlı bulunan D1 derivasyonu QRS kompleksi genişlemesine, amiodaronun bu genişlemeyi sonraki dönemlerde de devam ettirebilecek kadar katkıda bulunduğu şeklinde bir yorum getirebiliriz. Ancak, bupivakain ve amiodaronun aynı anda vasküler dolaşımında iken nasıl bir etkileşim içinde bulduklarını bilemediğimizden, bu konuda da kesin bir kanaate varamadık. Yaptığımız literatür çalışması sonucunda ise, görüşlerimizi tartışabileceğimiz bir çalışmaya rastlamadık. (Grafik-56).



Grafik-56: Grup 1 ve Grup 3; EKG D1 derivasyonu QRS kompleksi genişliği grafiği.

Grup 1 ile Grup 3'ün istatistiksel karşılaştırılmasında ise; Grup 3'ün bupivakainin ve amiodaronun verildiği dönemlerdeki kalp hızlarının ( KHBUPİ ve KH2 dönemleri ), Grup 1'in aynı dönemlerdeki kalp hızından daha yüksek tespit edilmesi, istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştu. Grup 1'de KHBUPİ dönemindeki kalp hızında, başlangıç dönemine göre istatistiksel olarak anlamlı bradikardi tespit etmiştik. Grup 3'de ise, aynı dönemdeki kalp hızında, başlangıç dönemine göre azalma vardı ama bu, istatistiksel olarak anlamlı değildi. Grup 3'ün KHBUPİ dönemindeki kalp hızının, Grup 1'in aynı dönemdeki kalp hızından daha yüksek olarak saptanmasını ve bunun istatistiksel olarak anlamlı bulunmasını, bu bulguların sonucu olarak değerlendirdik. Grup 1'de, bupivakainin verildiği dönemde saptadığımız ve başlangıç dönemine göre istatistiksel olarak anlamlı bulduğumuz bradikardi, KH2 döneminde, istatistiksel olarak anlamlı

olmasa da, kalp hızında azalan olarak devam etmişti. Grup3'de; amiodaronun verilmesi, başlangıç dönemine göre istatistiksel olarak anlamlı olmayan kalp hızındaki azalmayı, istatistiksel olarak anlamlı bradikardiye dönüştürse de ( KH2 dönemi), bu dönemde tespit ettiğimiz kalp hızı, Grup 1'in aynı dönemdeki kalp hızından daha yüksekti ve bu bulgu istatistiksel olarak anlamlıydı. Bu nedenle; klinikte bupivakain kardiyotoksitesine bağlı olarak gelişen ve istatistiksel olarak anlamlı bradikardinin toksisitenin başlıca faktörlerinden birisi olduğu kanaatine vardık. (Grafik-57).



Grafik-57: Grup 1 ve Grup 3; kalp hızı grafiği.

Grup 3'deki çalışma sonuçlarımızdan elde ettiğimiz verilere dayanarak, amiodaronun; 5 mg/kg İV. bolus tarzında uyguladığımızda, bupivakainin neden olduğu kardiyotoksiteyi olumsuz yönde etkilediği ve kliniği ağırlaştırdığı kanaatine vardık.

## SONUC :

Çalışmamızda, verapamil ve amiodaronun, bupivakain kardiyotoksitesisi üzerine olan etkilerini inceledik. Bu amaçla, 15 adet yetişkin dişi sıçan rastgele 3 eşit gruba ayrıldı.

Grup 1' e : Bupivakain HCl ( 2 mg/kg İV. bolus) uygulandı.

Grup 2' ye : Bupivakain HCl ( 2 mg/kg İV. bolus), 2 dk. sonra; verapamil ( 1 mg/kg İV. bolus ) uygulandı.

Grup 3'e : Bupivakain HCl ( 2 mg/kg İV. bolus ), 2 dk. sonra; amiodaron HCl ( 5 mg/kg İV. bolus ) uygulandı

Çalışma, başlangıç dönemi değerleri alındıktan 22 dk. sonra bitirildi.

Çalışma boyunca kaydedilen kalp hızı, ortalama arter basıncı ve EKG'nin D1, D2, D3 derivasyonlarında ölçülen PR mesafesi uzunluğu ve QRS kompleksi genişliği değerleri, istatistiksel değerlendirmeye alındı.

Sonuçta; 2 mg/kg İV. bolus verilen bupivakainin çalışma yaptığımız sıçanlarda kardiyotoksisiteye neden olduğunu, 1 mg/kg İV. bolus verilen verapamilin ve 5 mg/kg İV. bolus verilen amiodaronun, bupivakainin neden olduğu kardiyotoksisite kliniğine olumsuz yönde katkıda bulunarak klinik tabloyu ağırlaştırdığı kanaatine vardık. Bu nedenle; klinik uygulamada verilecek doz ve zaman açısından dikkatli olunması gerektiği sonucuna vardık.

## ÖZET:

Bupivakainin yanlılıkla intravenöz enjeksiyonu, ani kardiyovasküler kollopsa neden olabilmektedir. Böyle bir durumla karşılaşıldığında uygulanacak tedavi yaklaşımı ve ilaç seçimi konusunda, henüz bir uzlaşmaya varılamamıştır.

Çalışmamızda; tedavi dozunda olmayan (1 mg/kg İV.) verapamil ile tedavi dozunda (5 mg/kg İV.) verilen amiodaronun, bupivakain kardiyotoksitesisi üzerine olan etkilerini sıçanlar üzerinde incelemek istedik. Bu amaçla; Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı Hayvan Laboratuvarı Etik Kurul onayı ve çalışma izni alındıktan sonra, 15 adet yetişkin dişi sıçan rastgele 3 gruba ayrıldı. Sıçanlar, 1 gr/kg ürethan ile intraperitoneal anestetize edildikten sonra; kalp hızı, sistemik arter basıncı ve EKG kayıtlarının alınabilmesi için invaziv monitörize edildi. Her sıçanın ilaç vermeden önceki, kalp hızı, sistemik arter basıncı değerleri ve EKG'nin D1, D2, D3 derivasyonlarına ait kayıtları başlangıç dönemi olarak not edildi. Daha sonra; Grup 1'deki sıçanlara: 2 mg/kg İV. bolus tarzında bupivakain uygulandı. Grup 2'deki sıçanlara: 2 mg/kg İV. bolus bupivakain, 2 dk. sonra; 1 mg /kg İV. bolus verapamil uygulandı. Grup 3'deki sıçanlara: 2 mg/kg İV. bolus bupivakain, 2 dk. sonra 5 mg/kg İV. bolus amiodaron uygulandı.

Çalışma, başlangıcından 22 dk. sonra bitirildi. İstatistiksel değerlendirmeye, her sıçan için 2'şer dk. arayla kaydedilen kalp hızı ve ortalama arter basıncı değerleri ile EKG'nin D1, D2, D3



derivasyonlarında ölçülen PR mesafesi uzunlukları, QRS kompleksi genişlikleri, başlangıç dönemi de dahil 2. dk., 4.dk., 8.dk., 12.dk. ve 20.dk. değerleri alındı. İstatistiksel değerlendirme sonucunda:

Grup1'de; sıçanlara uygulanan 2 mg/kg İV. bupivakainin kardiyotoksik etkiye neden olduğunu gördük.

Grup 2'de; 1 mg/kg İV. verilen verapamilin, bupivakainin neden olduğu kardiyotoksisite kliniğini ağırlaştırdığını ve 2 sıçanın verapamil verildikten 8 dk. sonra, hızlı seyir gösteren hipotansiyon ve bradikardi nedeniyle öldüğünü, bu durumun da EKG kayıtlarına " Sinoatriyal blok" olarak yansıdığını saptadık.

Grup 3'de; 5 mg/kg İV. verilen amiodaronun da, bupivakainin neden olduğu kardiyotoksisite kliniğini ağırlaştırdığı gördük.

Sonuçta; çalışma yaptığımız sıçanlarda, 2 mg/kg İV. verilen bupivakaini takiben uygulanan 1 mg/kg İV. verapamil ve 5 mg/kg İV. amiodaronun, bupivakain kardiyotoksisitesi üzerine olumsuz yönde etkide bulunduğu ve kliniği ağırlaştırdığı sonucuna vardık



## KAYNAKLAR:

- 1-Chang K.S.K, Morrow D.R, Kuzume K, Andersen M.C.Bupivakaine inhibits baroreflex control of heart rate in concious rats. *Anesthesiology*. 2000; 92: 197-207.
- 2-Adsan H, Tulunay M, Onaran O. The effects of verapamil and nimodipine on bupivakaine- induced cardiotoxicity in rats: an invivo and in vitro study. *Anesth Analg*.1998;86:818-24.
- 3-Watanabe R. Sex and age differences in the effect of verapamil on rat cardiac function. *Nippon Yakurigaku Zasshi*. 1998 Apr.91:187-96.
- 4- Özdemir P, Güven A,Pekdemir H, Sezgin A, Bostan M, Gökçe M. Antiaritmik ilaçlar. İçinde: Klinik Kardioloji. Kumsuoğlu B.(Ed).Nobel Tıp Kitabevi Ltd.Şti.İstanbul.2000 s:383-404.
- 5-Ertem Ş. İnfraklaviküler ile aksiller yaklaşımda bupivakain ile bupivakain+klonidin kombinasyonunun karşılaştırılması.Akdeniz Üniv.Tıp.Fak. Uzmanlık Tezi.Antalya.2001.s:24-35.
- 6-Morrison S.G.Dominguez J.J, Frascarolo P, Reiz S. A comprasion of the electrocardiographic cardiotoxic effects of rasemic bupivacaine, levobupivacaine and ropivacaine in anesthetized swine. *Anesth Analg*.2000;90:1308-14.
- 7-Whiteside J.B, Wildsmith J.A.W. Developments in local anaesthetic drugs. *Br. J.Anaesth*.2001;87:27-35.
- 8-Catteral W, Mackiek K.Local anesthetics. In: Goodman and Gilman's. The Pharmacological Basis of Therapeutics. Molinoff P.B, Ruddon R.W(Eds).The Mc Graw-Hill Company.9.th.Edition 1996.pp:331-47.

- 9- Mather L.E. and Chang D.H.I. Cardiotoxicity with modern local anaesthetics. *Drugs*.2001;61(3):333-42.
- 10-Bristow M.R. Management of heart failure In: Braunwald E, Zipes D.P, Libby P.(Eds):Heart Disease a textbook of cardiovascular Medicine. W.B.Saunders Company 6.th.Edition.Philadelphia.2001. pp:635-58.
- 11-Abernethy D.R and Schwartz M.D. Calcium-antagonist drugs. *N.Engl.J.Medicine*.1999.341 (19):1447-57.
- 12-Kowey P.R,Marichak R.A,Rials S.J,Bharucha.B.Classification and pharmacology of antiarrhythmic drugs. *Am.Heart.J*.2000.140;1:12-20.
- 13-Balser J.R. The rational use of intravenous amiodarone in the perioperative period. *Anesthesiology*.1997;86:947-987.
- 14-Oram E .Elektrokardiyografi. Türkiye Klinikleri.Cilt 6.1986.s:9-15
- 15-Sonel A. Kalp hastalıklarının teşhis ve tedavisinde kullanılan laboratuvar metodları. *Kardiyoloji Türk Tarih Kurumu Basımevi. Ankara.1987.s:99-181.*
- 16-Zapata-Sudo G, Trachez M.M, Sudo R.T, Nelson T.E. Is comparative cardiotoxicity of S(-) and R(+) bupivacaine related to enantiomer-selective inhibition of L-type  $Ca^{2+}$  channels. *Anesth Analg* 2001;92:496-501.
- 17-Graf B.M, Martin E, Bosnjak Z.J, Stowed D.F. Stereospecific effect of bupivacaine isomers on atrioventricular conduction in isolated perfused guinea pig heart. *Anesthesiology* 1997;86:410-19.
- 18-Ikeda N, Nademance K, Kannan R, Singh BN.Electrophysiologic effects of amiodarone:experimental and clinical observation relative to serum and tissue drug concentrations. *Am.Heart.J* 1984.Oct;108. ( 4 Pt 1): 890-8