

KLİNİK ÇALIŞMA**BUPIVAKAİN İLE YAPILAN SPİNAL ANESTEZİYE
MORFİN İLAVESİNİN QT ARALIĞINA
ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI****Cevdet DÜĞER, Caner MİMAROĞLU, Kenan KAYGUSUZ,
İclal ÖZDEMİR KOL, Sinan GÜRSOY****Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon
TARD XLI. Ulusal Kongresinde poster bildirisi olarak sunulmuştur.****ÖZET**

Amaç: Bu çalışmanın amacı, bupivakain gibi kardiyak aritmojenik bir ajana, morfin ilave edilerek yapılacak spinal anestezinin QT intervaline olan etkilerini araştırmaktır.

Yöntem: Çalışma alt batin cerrahisi uygulanacak ASA I-II grubu, 30-60 yaş arası 60 hasta üzerinde prospektif, randomize ve çift kör olarak gerçekleştirildi. Hastalar rastgele 30' ar kişilik 2 gruba ayrıldı. Tüm hastalara intratekal alana 12,5 mg %0,5 hiperbarik bupivakain ile kontrol grubunda 0,3 mL %0,9 NaCl, morfin grubunda 0,3 mg morfin hidroklorür (0,3 mL) solusyonundan oluşan toplam 2,8 mL volümde enjeksiyon yapıldı. Çalışma boyunca ortalama arter basıncı, kalp atım hızı, duyuşal blok seviyesi, QT ve QTc intervalleri kaydedildi.

Bulgular: Spinal anestezi sonrası 5 ve daha sonraki dakikalardaki ortalama arter basıncı morfin grubunda kontrol grubundakilere göre anlamlı olarak düşük bulundu ($p<0,05$). Spinal sonrası 20, 25 ve 30. dakikalarda QTc mesafesi morfin grubunda kontrol grubuna göre daha kısa bulundu ($p<0,05$). Blok tepe dermatom seviyesi, bloğun T₁₀ dermatomuna ulaşma süresi morfin grubunda daha kısa bulunurken, iki seviye gerileme zamanları daha uzun bulundu ($p<0,05$). Postoperatif dönemde morfin grubundaki hastaların %20'sinde kaşıntı görülürken kontrol grubundaki hastaların hiçbirinde kaşıntı görülmedi.

Sonuç: Spinal anestezide, kardiyak aritmojenik bir ajan olan bupivakaine, kardiyoprotektif özelliklere sahip opioid prototipi morfinin eklenmesinin aritmi insidansını azaltabileceği kanısına varıldı.

ANAHTAR KELİMELE: Spinal anestezi; Bupivakain; Morfin; QT aralığı; Aritmi.

SUMMARY**THE INVESTIGATION OF THE EFFECTS OF MORPHINE ON QT INTERVAL AT SPINAL ANESTHESIA WITH BUPIVACAINE**

Objective: The aim of this study is to research the effects on QT interval of intrathecal morphine added to bupivacaine which is known as a cardiac arrhythmogenic agent.

Method: The study was performed on 60 patients that are scheduled to have lower abdominal surgery. The patients were randomized into two groups 30 of each. Solution of 12,5 mg 0,5 % hyperbaric bupivacaine and 0,3 mL 0,9 % NaCl at the control group, and 0,3 mg morphine hydrochlorur at the morphine group that have a volume of 2,8 mL were administered to the intrathecal area for spinal anesthesia. The mean arterial pressure, heart rates, sensorial block levels, QT and QTc intervals recorded during the study.

Results: The mean arterial pressures at the postspinal 5th minute and after were found lower at the morphine group ($p<0,05$). QTc values of the morphine group were found lower than the control group at 20th, 25th and 30th minutes ($p<0,05$). The peak sensorial block level was higher, time to reach the block to T₁₀ level was shorter, the two segment regressing time of sensorial block was longer at the morphine group ($p<0,05$). Itching were seen at 20% patients in morphine group, but no patients of control group ($p<0,05$).

Conclusion: Adding a prototype and cardioprotective opioid agent morphine to cardiotoxic agent bupivacaine for spinal anesthesia may decrease arrhythmia incidence.

KEYWORDS: Spinal anesthesia; Bupivacaine; Morphine; QT interval; Arrhythmia.

GİRİŞ VE AMAÇ

Kardiyak aritmiler, anesteziistlerin perioperatif dönemde sık rastladıkları ve cerrahi mortaliteden sıklıkla sorumlu tutulan komplikasyonlardır. Perioperatif dönemdeki aritmilere elektrolit dengesizlikleri, sempatik sinir sistemi aktivasyonu, uzamış konjenital ya da edinysel QT sendromu, genel ve lokal anestezikler gibi pek çok etken neden olabilmektedir (1, 2).

Edinsel QT uzaması, kalp veya sinir sistemi rahatsızlıkları, ısı, elektrolit, endokrin ve metabolik bozukluklar ve kullanılan farmakolojik ajanlarla gelişebilir (3, 4). QT aralığı, elektrokardiyogramda (EKG) ventriküler repolarizasyon zamanını gösterir. QT aralığındaki uzamalar ventriküler repolarizasyon anormallikleri ve aritmi riskinin belirlenmesinde bir yol gösterici olarak kullanılabilir (5). Uzun QT aralığının ventriküler aritmiler ve anestezi altındaki sebepsiz ani ölümlerden sorumlu olabileceği akıld tutulmalıdır (5).

Spinal anestezide sık kullandığımız bir lokal anestezik olan bupivakain, kardiyak aritmilere ve özellikle de EKG'de QT uzamasına sebep olabilen bir ajandır (6, 7). Spinal anestezi tekniğinde sıklıkla kullanılan adjuvan ajanlardan olan opioidlerin intratekal kullanımının, QT aralığını kısaltabildiğini, yani aritmi olasılığını azaltabildiğini gösteren sadece bir çalışma mevcuttur (8). Buna karşın pek çok çalışmada, opioidlerin intravenöz uygulanmasıyla QT aralığında uzama olabildiği gösterilmiştir (9, 10).

Bu çalışmanın amacı, bupivakain gibi kardiyak aritmijenik etki potansiyeli olabilecek bir ajana, morfin ilave edilerek yapılacak spinal anestezinin QT intervaline olan etkilerini araştırmaktır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışma etik kurul onayı ve hastaların da izni alındıktan sonra, alt batin cerrahisi uygulanacak ASA I-II grubu, 30-60 yaş arası 60 hasta üzerinde prospektif, randomize ve çift kör olarak gerçekleştirildi. Koagülasyon defekti olan, vertebra cerrahisi geçiren, koroner baypas cerrahisi geçiren, hipertansiyonu olan, antiaritmik ve antihipertansif ilaç kullanan, son 24 saat içinde opioid kullanan hastalar çalışma kapsamı dışında bırakıldı.

Hastalara operasyon sabahı sedasyon uygulanmadı. Hastalar operasyon odasına alındıktan sonra monitörize edildi ve tüm hastalara 10 mL kg⁻¹ dan Laktatlı Ringer infüzyonu 15 dk sürede yapıldı.

Hastalar kapalı zarf yöntemi ile 30'ar kişilik 2 gruba ayrıldı. Kontrol grubu (n=30) hastalarına yan yatar pozisyonunda, L₃₋₄ veya L₄₋₅ vertebra aralıklarından intratekal alana, 25 G spinal iğne ile 12,5 mg %0,5 hiperbarik bupivakain (2,5 mL) ile 0,3 mL %09 NaCl solusyonundan oluşan toplam 2,8 mL volümde enjeksiyon yapıldı. Mor-

fin grubu (n=30) hastalarına yan yatar pozisyonunda, L₃₋₄ veya L₄₋₅ vertebra aralıklarından intratekal alana, 25 G spinal iğne ile 12,5 mg %0,5 hiperbarik bupivakain (2,5 mL) ile 0,3 mg morfin hidroklorür (0,3 mL) solusyonundan oluşan toplam 2,8 mL volümde enjeksiyon yapıldı.

Hastaların ameliyat boyunca ortalama arter basıncı (OAB), kalp atım hızı (KAH), duyuşal blok seviyesi, Bromage skalası ve 12 derivasyonlu EKG kayıtları 1 mV yüksekliğinde ve 25 mm/s kayıt hızında, bazal, spinal sonrası 3. dakika ve sonrasında 30. dakikaya kadar 5 dakika aralıklarla ve postoperatif 30. dakika, 2. ve 6. saatlerde alındı. Verilerin kaydedilmesi hastaların hangi grupta olduğunu bilmeyen bir anesteziist tarafından gerçekleştirildi. Her kayıt anında incelenen EKG kayıtlarındaki tüm derivasyonlar arasından en uzun QT mesafesi gruplardan hebersiz 2 anesteziist tarafından ölçüldü ve aynı derivasyondaki RR mesafesi ölçülerek QTc (düzeltilmiş QT) mesafesi Bazzet formülüyle hesaplandı (QTc=QT intervali / $\sqrt{\text{RR intervali}}$). QTc değeri kalp hızından etkilenebilecek QT mesafesinin doğru değerlendirilmesi açısından hesaplandı. Hesaplanan QT ve QTc değerleri kaydedildi.

Çalışmadaki verilerin istatistiksel değerlendirilmesinde iki ortalama arasındaki farkın önemlilik testi, tekrarlı ölçümlerde varyans analizi ve Bonferroni testi, Ki-kare testi ve Fisher kesin ki-kare testi kullanıldı. Veriler ortalama $\pm$ standart sapma şeklinde belirtilip, p<0.05 olduğunda istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

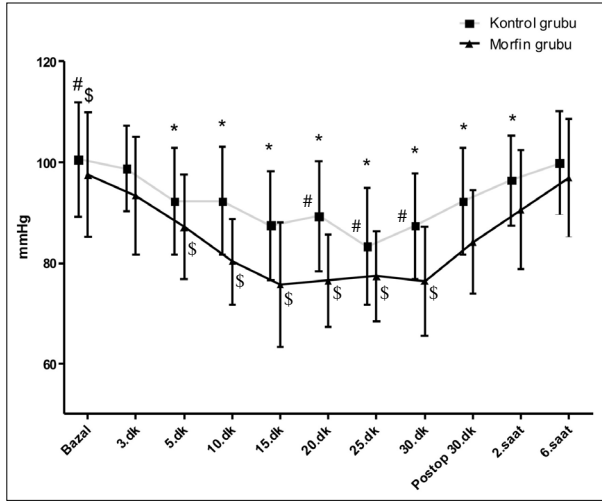
BULGULAR

Gruplar arasında yaş, cinsiyet, boy, ağırlık ve operasyon süresi yönünden fark yoktu (Tablo I).

Gruplar, ortalama kan basıncı açısından karşılaştırıldığında spinal sonrası 5. ve daha sonraki dakikalardaki ortalama kan basıncı morfin grubunda kontrol grubundakilere göre anlamlı olarak düşük bulundu (p<0.05). Postoperatif 6. saatteki ölçümlerde farklılık bulunmadı. Grup içi karşılaştırmada kontrol grubunda bazal ile 20, 25, 30 ve postoperatif 30. dakikalar arasında anlamlı farklılık bulundu (p<0.05). Morfin grubunda, bazal değer ile 5, 10, 15, 20, 25, 30. dakikalar arasında ölçümlerdeki farklılık önemli bulundu (p<0.05) (Şekil 1).

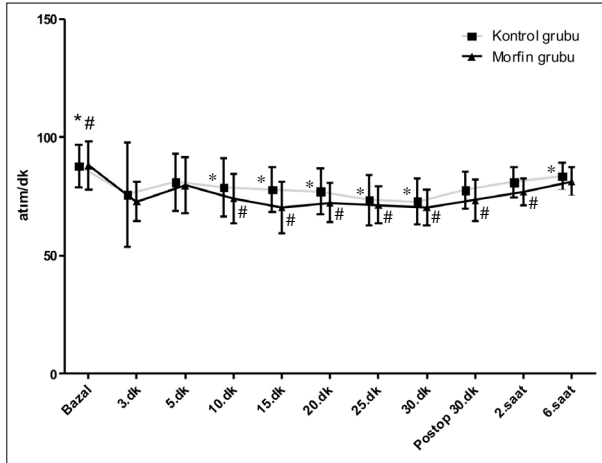
Tablo I. Çalışma gruplarının demografik verileri (ortalama $\pm$ standart sapma).

	Kontrol grubu (n=30)	Morfin grubu (n=30)
Yaş (yıl)	44.6 $\pm$ 10.54	47.4 $\pm$ 10.2
Boy (cm)	169.90 $\pm$ 5.47	169.0 $\pm$ 6.8
Ağırlık (kg)	81.16 $\pm$ 10.54	80.6 $\pm$ 13.2
Operasyon süresi (dk)	55.33 $\pm$ 17.02	53.1 $\pm$ 18.1
Cinsiyet (K/E)	8/22	9/21



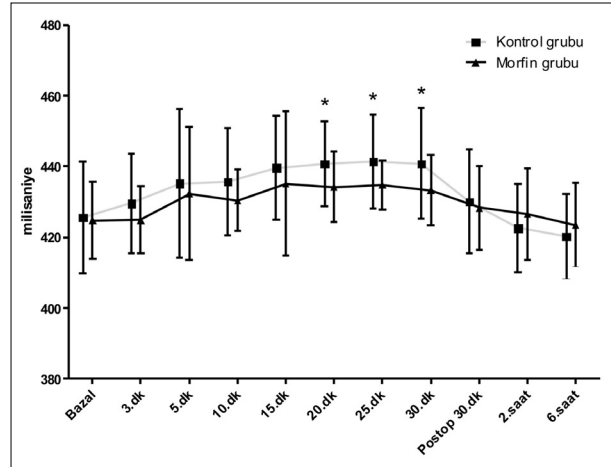
Şekil 1. Çalışma gruplarının ortalama arter basıncı ortalama değerleri.

*P<0.05; morfin grubu ile karşılaştırıldığında,
#P<0.05; kontrol grubunda bazal ile 20, 25, 30 ve postoperatif 30. dakikalar ile karşılaştırıldığında,
\$P<0.05; morfin grubunda bazal ile 5, 10, 15, 20, 25, 30. dakikalar ile karşılaştırıldığında.



Şekil 2. Çalışma gruplarının kalp atım hızı ortalama değerleri.
*P<0.05; kontrol grubunda bazal ile 10, 15, 20, 25, 30. dakika ve postoperatif 6. saat karşılaştırıldığında
#P<0.05; morfin grubunda bazal ile 10, 15, 20, 25, 30. dakika, postoperatif 30. dakika ve 2. saat karşılaştırıldığında.

Gruplar, kalp atım hızı açısından karşılaştırıldığında gruplar arası fark önemsiz bulundu ($p>0.05$). Grup içi karşılaştırmada kontrol grubunda bazal ile 10, 15, 20, 25, 30. dakika ve postoperatif 6. saat arasındaki farklılık önemli bulundu ($p<0.05$). Morfin grubunda bazal ile 10,



Şekil 3. Çalışma gruplarının QTc ortalama değerleri.
*P<0.05; morfin grubu ile karşılaştırıldığında.

15, 20, 25, 30. dakika, postoperatif 30. dakika ve 2. saat arasındaki farklılık önemli bulundu ($p<0.05$) (Şekil 2).

Gruplar QT mesafeleri yönünden karşılaştırıldığında gruplar arası fark yoktu. Gruplar QTc mesafesi yönünden karşılaştırıldığında spinal sonrası 20, 25 ve 30. dakikalarda morfin grubunda, kontrol grubuna göre daha kısa QTc değerleri olduğu görüldü ($p<0.05$) (Şekil 3). Blok tepe dermatom seviyesi, bloğun T10 dermatomuna ulaşma süresi morfin grubunda daha kısa bulunurken, iki seviye gerileme zamanları daha uzun bulundu ($p<0.05$) (Tablo II).

Hiçbir grupta tedavi gerektirecek kadar hipotansiyon görülmedi. Ancak postoperatif dönemde morfin grubundaki hastaların %20'sinde kaşıntı görülürken kontrol grubundaki hastaların hiçbirinde kaşıntı görülmedi.

TARTIŞMA

Bu çalışmadaki bulgularımıza göre aynı dozda bupivakaine 0.3 mg morfin ilavesi ile uygulanan spinal anestezi tek başına bupivakaine göre kan basıncı ve kalp hızını anlamlı olarak düşürürken spinal anestezinin QTc değerindeki uzama etkisini anlamlı olarak azalttığı bulundu. Morfin ilavesi ile kaşıntı görülürken hiçbir grupta tedavi gerektirecek hipotansiyon görülmedi.

Spinal anestezinin kardiyak aritmilere neden olabileceği ve QT aralığını uzattığı çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (11, 12). Üstelik lokal anesteziklerin kardiyovasküler sistem üzerine doza bağımlı olarak direkt depresan

Tablo II. Çalışma gruplarının spinal blok özellikleri (ortalama $\pm$ standart sapma).

	Kontrol grubu (n=30)	Morfin grubu (n=30)	Sonuç
Blok tepe dermatom seviyesi	6.9 $\pm$ 0.9	4.9 $\pm$ 0.8	$p<0.05$
T ₁₀ dermatoma ulaşma süresi (dk)	5.4 $\pm$ 1.1	4.3 $\pm$ 0.9	$p<0.05$
İki seviye gerileme zamanı (dk)	55.5 $\pm$ 7.7	64.9 $\pm$ 9.8	$p<0.05$

etkileri vardır (13). Owczuk ve ark.nın (11) 20 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada spinal anestezi öncesi ve sonrası ölçülen QTc değerinin bazal değerine üstüne çıktığı gözlenmiştir. Benzer olarak çalışmamızda QT ve QTc değerleri spinal anestezi sonrası her iki grupta da kontrol grubunda daha fazla olmak üzere bazal değerine üzerine anlamlı derecede çıkmıştır. Spinal anestezi yönteminin aritmilere sebep olabileceğini gösteren, 17000 hasta üzerinde 2000 yılında yapılmış çok merkezli bir çalışmada da spinal anestezinin aritmi yapıcı etkileri araştırılmıştır (12). Vakaların % 70,2'sinde taşikardi, bradikardi veya aritmi saptanmıştır. Bu aritmilerin çoğu spontan düzelen minör aritmilerdir ve % 30,3 hastada sinüzal aritmi, % 27,2 hastada prematür atımlar, % 13,8 hastada bradikardi saptanmıştır. Bizim çalışmamızda her iki grupta da kalp hızları kontrol değere göre anlamlı olarak düşmesine rağmen tedavi gerektirecek bradikardi gözlenmemiştir.

Kardiyak aritmojenik etkili olan bupivakainin EKG parametrelerinden QT mesafesinde uzama yaptığı bilinmektedir (14). Çalışmamızda bupivakain kullandığımız kontrol grubunda, QT ve QTc değerlerinin bazalden uzun olduğu görüldü. Bu şekilde bupivakainin kardiyotoksik etkisini gösteren pek çok çalışma vardır. Hasselstrom ve ark.nın (15) yaptığı çalışmada kardiyak debinin azalması ve santral sinir sistemi değişiklikleri ile karakterize sistemik komplikasyonların, bupivakainin $1 \mu\text{g mL}^{-1}$ plazma düzeylerinde dahi görüldüğü belirtilmiştir. Hotvedt ve ark.nın (16) yaptığı çalışmada 2000 ng mL^{-1} plazma seviyelerindeki bupivakainin kalp iletim zamanında uzama ve negatif inotrop etkiye sahip olduğunu vurgulamıştır. Bupivakainin meydana getirdiği aritminin re-entry mekanizmasıyla meydana geldiği gösterilmiştir. Bupivakain lidokaine göre 4 kat daha etkin ve 4 ile 17 kat daha fazla kardiyovasküler sistem toksisitesine neden olabilmektedir (17). Kasten ve ark. (18), bupivakain ve lidokainin hemodinamik ve elektrofizyolojik etkilerini araştırmışlar ve her iki ajanın benzer hemodinamik etkiler oluşturduğunu ancak EKG'deki etkilerinin farklı olduğunu saptamışlardır. Kontrol grubuyla karşılaştırıldığında lidokainin QT aralığını uzattığını ancak bupivakainin QT aralığını daha çok uzattığını bulmuşlar. Ayrıca efektif refrakter periyodun uzaması ile ventriküler aritmi arasındaki bağlantıyı vurgulamışlardır. Canbay ve ark. (7), 33 hastada yaptıkları çalışmada intratekal yolla verilen lidokain ve bupivakainin QT aralığına olan etkilerini araştırmışlardır. Bupivakain grubunda postoperatif QT aralığının preoperatif değerden uzun olduğunu bulmuşlar, ancak iki grup arasında anlamlı bir farklılık bulamamışlardır. Akçay ve ark. (19), volatil indüksiyon ve anestezi idamesiyle bupivakain ile

yapılan spinal anestezinin QT aralığına olan etkilerini karşılaştırmak için yaptıkları çalışmada her iki grupta QTc değerinin bazale göre uzadığını ancak gruplar arasında anlamlı fark olmadığını bulmuşlardır. Bizim çalışmamızda da benzer şekilde bupivakain grubunda QTc değerleri uzamış bulundu.

Çeşitli çalışmalarda farklı opioidlerin QT aralığını etkilediği gösterilmiştir (8-10, 20). Ancak intratekal morfinin QT üzerine nasıl bir etkisinin olduğu bilinmemektedir. Bizde çalışmamızda daha önceki klinik deneyimlerimizde analjezik etkinliğinin yeterli olduğu ve yan etki düzeyi kabul edilebilir bulunan 0.3 mg morfin dozunu seçtik. Pratik uygulamada kullandığımız bu dozun antiaritmik etkisini araştırmak istedik. Çalışmamızda opioid eklenen grupta QTc uzamasının daha az olduğu ve patolojik sayılan üst limite ulaşmadığı görüldü. Çeşitli çalışmalarda sentetik bir opioid olan metadonun QTc değerini çalışmamızın aksine uzattığını bildirmişlerdir (21-23). Krantz ve ark. (24) agonist-antagonist etkili bir opioid olan buprenorfinin, metadonun aksine QTc mesafesinde bir değişiklik yapmadığını belirtmişlerdir. Benzer şekilde Korpinen ve ark. (25) sentetik bir opioid olan alfentanil ile yaptıkları çalışmada intravenöz kullanımının QTc mesafesinde bir değişikliğe neden olmadığını belirtmişlerdir.

Opioidlerin intratekal veya epidural kullanımının kardiyak sistem üzerine etkilerinin koruyucu yönde olduğunu gösteren çalışmalar çalışmamızın sonuçlarını desteklemekle beraber, bu pozitif etkinin mekanizması hakkında da fikir vermektedir. Örneğin Groban ve ark. (26) iskemi-reperfüzyon hasarı oluşturulan ratlarda yaptıkları çalışmada intratekal uygulanan morfinin kalpte oluşan infarkt büyüklüğünü intravenöz morfenden daha fazla azalttığını saptamışlardır. Üstelik intravenöz morfin sonrası morfinin plazma seviyeleri intratekal morfine göre çok daha fazla olmuştur. Bütün bunlar intratekal morfinin kardiyoprotektif mekanizmasının analjezik etki yanında stres yanıtı baskılaması ve kardiyak sempatektomi olduğunu düşündürmüştür (26). Chauvin ve ark. (27) ve Nordberg' in (28) belirttiği gibi intratekal morfin sonrası plazma morfin konsantrasyonu, intravenöz morfenden sonraki plazma konsantrasyonlarından o kadar düşüktür ki morfinin kardiyoprotektif mekanizması için periferik mekanizma dışında bir mekanizmanın varlığı olasıdır. Gage ve ark. (29) pre ve postsinaptik nöronlarda μ ve δ opioid reseptörlerinin varlığını ve spinal yoldan uygulanan opioidlerin bulboşpinal inhibitör nöronları aktive ettiğini, bununda arka boynuzdaki eksitator nöronal trafiği azaltabileceğini belirtmişlerdir. Mori ve ark. (30) kedilerde epidural yoldan morfin uygulamışlar ve kardiyak efferent sempatik sinir aktivitesinin

doğrudan inhibisyonla beyin kökü ve spinal kord seviyesinde etkilendiğini bulmuşlardır.

Sonuç olarak, spinal anestezide, kardiyak aritmojenik etki potansiyeline sahip bir lokal anestetik ajan olan bupivakaine, kardiyoprotektif özelliklere sahip, opioid prototipi morfin eklenmesinin QTc mesafesinin uzamasını engelleyebileceği kanısına varılmıştır.

Yazışma Adresi: Dr. Cevdet Düger

Şerife Bacı Kadın Doğum ve Çocuk Hastanesi
37100 Merkez
KASTAMONU
Tel: 0505 5517144
e-posta: cevdetduger@gmail.com

KAYNAKLAR

- Kaplan JA, Thys DM. Electrocardiography. In: Miller RD Anesthesia Vol.1 3th ed. Churchill Livingstone 1990: 1101-1127.
- Davies JM. Complication of general anaesthesia. In: Nimmo WS, Smith G. Anesthesia Vol. 1 Blackwell Scientific Publications 1989: 502-521.
- Booker PD, Whyte SD, Ladusans EJ. Long QT syndrome and anaesthesia. Br J Anaesth 2003; 90: 349-66.
- Al-Refa'i A, Gunka V, Douglas J. Spinal anesthesia for Cesarean section in a parturient with long QT syndrome. Can J Anaesth 2004; 51: 993-6.
- Arildsen H, May O, Christian EH, et al. Increased QT dispersion in patients with insulin dependent diabetes mellitus. International Journal of Cardiology 1999; 71: 235-42.
- Scott DB, Lee A, Fagan D, Bowler GM, Bloomfield P, Lundh R. Acute toxicity of ropivacaine compared with that of bupivacaine. Anesth Analg 1989; 69: 563-9.
- Canbay Ö, Çelebioğlu B, Çeliker V, et al. Comparative arrhythmogenic effects of lignocaine and bupivacaine. Journal of Ankara Medical School 2003; 25: 27-34.
- Fujiwara Y, Kurokawa S, Asakura Y, Wakao Y. Spinal anaesthesia supplemented with intrathecal fentanyl shortens QT interval of the ECG. Anesthesiology 2006; 105: A1412.
- Kornick CA, Kilborn MJ, Santiago-Palma J, et al. QTc interval prolongation associated with intravenous methadone. Pain 2003; 105: 499-506.
- Blair JR, Pruett JK, Crumrine RS, et al. Prolongation of QT interval in association with large doses of opiates. Anesthesiology 1987; 67: 442-3.
- Owczuk R, Sawicka W, Wujtewicz MA, Kawecka A, Lasek J, Wujtewicz M. Influence of spinal anesthesia on corrected QT interval. Reg Anesth Pain Med 2005; 30: 548-52.
- Youngs PJ, Littleford J. Arrhythmias during spinal anesthesia. Can J Anaesth 2000; 47: 385-90.
- Tetzlaff JE. The Pharmacology of local anesthetics. Anesth Clin North Am 2000; 18: 217-233.
- Lefrant JY, Muller L, de La Coussave JE, et al. Hemodynamic and cardiac electrophysiologic effects of lidocaine-bupivacaine mixture in anesthetized and ventilated piglets. Anesthesiology 2003; 98: 96-103.
- Hasselstrom LJ, Mogensen T. Toxic reaction of bupivacaine at low plasma concentration. Anesthesiology 1984; 61: 99-100.
- Hotvedt R, Refsum H, Helgesen KG. Cardiac electrophysiologic and hemodynamic effects related to plasma levels of bupivacaine in the dog. Anesth Analg 1985; 64: 388-94.
- Kotelko DM, Shnider SM, Dailey PA, et al. Bupivacaine induced cardiac arrhythmias in sheep. Anesthesiology 1984; 60: 10-8.
- Kasten GW. Amide local anesthetic alterations of effective refractory period temporal dispersion: Relationship to ventricular arrhythmias. Anesthesiology 1986; 65: 61-66.
- Akçay M, Albayrak D, Akçay FK, Baydar M, Pehlivan V, Göğüş N. Sevofluran ile yapılan VİMA ve bupivakain ile yapılan spinal anestezi yöntemlerinin QT dispersiyonuna olan etkilerinin karşılaştırılması. Türkiye Klinikleri J Anest Reanim 2004; 2: 137-143.
- Wilton NC, Hantler CB. Congenital long QT syndrome: changes in QT interval during anesthesia with thiopental, vecuronium, fentanyl and isoflurane. Anesth Analg 1987; 66: 357-60.
- Ostfold C, Topper M. Methadone induced heart arrhythmia. Tidsskr Nor Laegeforen 2005; 125: 2021-2.
- Pearson EC, Woosley RL. QT prolongation and torsades de pointes among methadone users: reports to the FDA spontaneous reporting system. Pharmacoeconomics Drug Saf 2005; 14: 747-53.
- Martell BA, Arnsten JH, Krantz MJ, Gourevitch MN. Impact of methadone treatment on cardiac repolarization and conduction in opioid users. Am J Cardiol 2005; 95: 915-8.
- Krantz MJ, Garcia JA, Mehler PS. Effects of buprenorphine on cardiac repolarization in a patient with methadone related torsade de pointes. Pharmacotherapy 2005; 25: 611-4.
- Korpinen R, Saarnivaara L, Siren K. QT interval of the ECG, heart rate and arterial pressure during anesthetic induction: comparative effects of alfentanil and esmolol. Acta Anesthesiol Scand 1995; 39: 809-13.
- Groban L, Vernon JC, Butterworth J. Intrathecal morphine reduces infarct size in a rat model of ischemia-reperfusion injury. Anesth Analg 2004; 98: 903-9.
- Chauvin M, Samii K, Schermann JM, et al. Plasma morphine concentration after intrathecal administration of low doses of morphine. Br J Anaesth 1981; 53: 1065-7.
- Nordberg G. Pharmacokinetic aspects of spinal morphine analgesia. Acta Anesthesiol Scand 1984; 79(suppl): 1-38.
- Gage JC, Eisenach JC. New intra-axial agents and their safety issues. Anesthesiol Clin North Am 1997; 1: 65-102.
- Mori T, Nishikawa K, Terai T, et al. The effects of epidural morphine on cardiac and renal sympathetic nerve activity in alpha-chloralose-anesthetized cats. Anesthesiology 1998; 88: 1558-65.