

**DENEYSEL ÇALIŞMA****GEBE TAVŞANLARDA BUPİVAKAİNİN OLUŞTURDUĞU  
EPİLEPTİFORM EEG AKTİVİTESİ ÜZERİNE EFEDRİNİN ETKİSİ****Petek ÖYEKÇİN ALP, Semih KÜÇÜKGÜÇLÜ, Mustafa AKHİSAROĞLU, Atalay ARKAN****DEÜTF Anesteziyoloji ve Reanimasyon (PÖA, SK, AA) ve Fizyoloji (MA) Anabilim Dalları, İzmir****ÖZET**

**Amaç:** Bu çalışmanın amacı gebe tavşanlara toksik dozlarda uygulanan bupivakaine eklenen efedrinin konvülsiyon eşiği üzerine etkisini araştırmaktır.

**Yöntem:** Araştırmaya 21 adet gebe tavşan alındı. Araştırmanın birinci günü, deneklerin her iki hemisferine EEG monitörizasyonu için soket yerleştirildi. İkinci gün uyanık ve spontan soluyan denekler randomize 3 gruba ayrıldı ve Grup 1'e (n=7) 1.5 mg kg<sup>-1</sup>dk<sup>-1</sup> bupivakain; Grup 2'ye (n=7) 1.5 mg kg<sup>-1</sup>dk<sup>-1</sup> bupivakain ile 50 µg kg<sup>-1</sup>dk<sup>-1</sup> efedrin; Grup 3'e (n=7) 1.5 mg kg<sup>-1</sup>dk<sup>-1</sup> bupivakain ile 100 µg kg<sup>-1</sup>dk<sup>-1</sup> efedrin intravenöz infüzyonlar şeklinde uygulandı. Bupivakain verilmesinden EEG'ye ait ilk diken-dalga kompleksinin oluşmasına kadar geçen süre ve verilen toplam ilaç dozları hesaplandı. Bazal, EEG'deki diken kompleksi oluşma sırasında ve 5 dakika sonrasındaki glukoz, Na<sup>+</sup> ve K<sup>+</sup> değerleri ölçüldü.

**Bulgular:** Diken kompleksi gelişinceye kadar geçen ortalama süre Grup 1'de 31.30 sn, Grup 2'de 24.53 sn ve Grup 3'de 10.37 sn olup tüm gruplarda anlamlı farklı bulundu (p<0.01). Uygulanan toplam bupivakain dozları grup 1, 2 ve 3 için sırasıyla 2.28, 1.6 ve 0.7 mg olarak saptandı ve aradaki fark anlamlıydı (p<0.01). Her iki grupta kullanılan toplam efedrin dozları arasında anlamlı bir fark yoktu.

**Sonuç:** Çalışmada gebe tavşanlarda intravenöz olarak uygulanan bupivakaine eklenen efedrinin konvülsiyon eşiğini düşürdüğü bulundu.

**ANAHTAR KELİMELEER:** Bupivakain; Efedrin; Konvülsiyon

**SUMMARY****THE EFFECT OF EPHEDRINE SULFATE ON INTRAVENOUS BUPIVACAINE-INDUCED EPİLEPTİFORM  
ELECTROENCEPHALOGRAM ACTİVİTY IN PREGNANT RABBİTS**

**Objective:** To examine the role of ephedrine on the effects of convulsion thresholds caused by toxic doses of bupivacaine.

**Methods:** 21 pregnant rabbits were included in this study. On the first day of the study, sockets were placed on both hemispheres of all rabbits for monitoring the EEG signals. On the second day, the awake spontaneously breathing animals were divided into three groups randomly. Group 1 (n=7) was given 1.5 mg kg<sup>-1</sup>min<sup>-1</sup> of bupivacaine; Group 2 (n=7) was given 1.5 mg kg<sup>-1</sup>min<sup>-1</sup> of bupivacaine with 50 µg kg<sup>-1</sup>min<sup>-1</sup> of ephedrine sulfate; and Group 3 (n=7) was given 1.5 mg kg<sup>-1</sup>min<sup>-1</sup> of bupivacaine with 100 µg kg<sup>-1</sup>min<sup>-1</sup> of ephedrine sulfate as intravenous infusions. The time to appearance of spikes, the total drug doses with serum glucose, Na<sup>+</sup> and K<sup>+</sup> levels were measured at baseline, at the time of first EEG spike appearance and at 5 minutes later.

**Results:** The spike times were measured as 31.30, 24.53 and 10.37 sec in Group 1, 2 and 3 respectively and the differences among them were statistically significant (p<0.01). Total bupivacaine doses were 2.28, 1.6 and 0.7 mg in the groups respectively and the difference between the groups were significant (p<0.01). There were no differences in total ephedrine doses between the groups.

**Conclusion:** The result of our study showed that ephedrine decreases the threshold of convulsion in pregnant rabbits receiving toxic doses of bupivacaine.

**KEYWORDS:** Bupivacaine; Ephedrine; Convulsion

**GİRİŞ**

Bupivakain uzun etkili amid tipi bir lokal anesteziyektir. Diğer lokal anesteziyektikler gibi sinir membranından sodyum iyonlarının geçişini önleyerek sinir lifleri boyunca uyarıların iletilmesini geri dönüşümlü olarak bloke eder. Bupivakain toksik etkisi belirgin olmasına karşın proteinlere bağlanabilirliğinin yüksek olması ve plasentadan geçişinin çok az olması nedeniyle obstetrik analjezi ve anestezide en yaygın kullanılan lokal anesteziyektir (1).

Lokal anesteziyektik ajanların insanlarda yanlılıkla ve hayvanlarda deneysel olarak intravenöz enjeksiyonları santral sinir sistemi ve kardiyovasküler sistem üzerine toksik etkiler oluşturabilir (2-4). Santral sinir sistemi toksisite belirtileri daha düşük konsantrasyonlarda ortaya çıktığından genellikle kardiyovasküler toksik etkilerden daha önce görülür.

Lokal anesteziyektiklere eklenen vazodilatör ajanlar; lokal anesteziyektiklerin maksimum plazma konsantrasyonlarını azaltmak, yanlılıkla intravenöz enjeksiyonları saptat-

Gönderilme tarihi : 10.10.2007

Kabul tarihi : 11.01.2008

mak, blok süresini artırmak ve blok kalitesini iyileştirmek gibi amaçlar doğrultusunda kullanılmaktadır (5). Ancak eklenen bu vazoaaktif ajanların lokal anestezi toksisitesine bağlı EEG'deki diken komplekslerinin görülme eşiğini azalttığı bazı çalışmalarda saptanmıştır (6,7). Obstetrik rejyonel anestezi uygulamalarında sempatik bloğa bağlı oluşan hipotansiyonun önlenmesi ve tedavisinde en yaygın kullanılan sempatomimetik ajan efedrin sülfattır (8-10). Uterin arterlerde vazokonstriksiyon oluşturmaksızın sistemik kan basıncını artırması en önemli olumlu etkisidir. Bu amaçla Fong ve ark (9), intravenöz (15 mg), intramüsküler (50 mg), intratekal ve epidural (35 mg) yolla efedrin sülfat uygulamışlar, anne ve fetusta güvenli kullanılabileceğini bildirmişlerdir.

Bu çalışmanın amacı, termde gebe tavşanlarda intravenöz olarak uygulanan bupivakaine eklenen iki farklı efedrin dozunun EEG'deki diken kompleksinin oluşma eşiği üzerine etkisini araştırmaktır.

## GEREÇ ve YÖNTEM

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Deneysel Tıbbi Araştırmalar Etik kurulu izni alındıktan sonra ağırlıkları 2.5-3.2 kg arasında değişen 21 adet termde gebe tavşan (gebeliğinin 25-28.günleri arasında) Ege Üniversitesi Veteriner Araştırma Enstitüsü'nden temin edilerek araştırmaya alındı. Denekler araştırmadan en az 3 gün önce deneysel araştırma merkezine getirildi.

### *Kronik EEG elektrotlarının yerleştirilmesi:*

Araştırmanın ilk günü Fizyoloji Anabilim Dalı Elektrofizyoloji laboratuvarında 50 mg kg<sup>-1</sup> im ketamin ile yapılan genel anestezi altında deneklerin saçlı derileri tıraşlandı ve aseptik koşullarda skalp insizyonu yapıldı. Kanama kontrolü yapıp periost künt diseksiyon ile geçildi ve kafa kemikleri temizlenip bregma ve lambda açığa çıkarıldı. Her iki hemisferde bregmada 2 mm ve 10 mm kaudalde, orta hattan 4 mm her iki yanda dört adet 1 mm çaplı delikler açıldı. Bu deliklere önceden uygun kablolarla lehimlenmiş paslanmaz çelik vidalar yerleştirildi. Vidalara önceden lehimlenmiş ara kabloların diğer uçları uygun bir sokete lehimlendi. Skalp kesisi uçlarından geçirilen ipek ile askıya alındı ve bir cep oluşturularak içine vidaları ve soketi tespit etmek için dental akrilik materyali döküldü ve kuruması beklendi. Skalp kesisinin uçları dental akrilik kurumadan yakınlaştırıldı. Kurumanın ardından skalp kesisi kapatıldı.

Her iki hemisferde yerleşik bulunan 2 vida elektrodu (bipolar) ile bir kayıt kanalına giriş yapıldı. Elektrot yerleştirme yerlerine göre beynin pariyeto-pariyetal EEG kayıtlarının elde edilmesi amaçlandı. Çünkü elektrotla-

rın konumuna yakın beyin alanları arasında somatosensoryal korteks ve motor korteks bulunmaktadır. Tüm hayvanın topraklaması oksipital bölgeye (lambdanın 2 mm kaudali) yerleştirilen elektrot ile gerçekleştirildi.

### *Monitörizasyon:*

İkinci araştırma gününde sıvı tedavisi ve ilaç uygulamaları için kulak venine 22G branül yerleştirildi. Diğer kulaktan arteriyel kan basıncı monitörizasyonu ve kan gazı örnekleri almak için 20G branül ile arteriyel kanülasyon yapıldı. İşlemler sırasında rektal sıcaklık ölçümü referans alınarak infrared ışık kaynağı ile deney hayvanlarının vücut sıcaklığı 38.2-39.5°C arasında tutuldu. Buruna yerleştirilen kanül ile 2 L dk<sup>-1</sup> oksijen verildi. Venöz yolla 10 mL kg<sup>-1</sup>sa<sup>-1</sup> serum fizyolojik verildi.

### *Deney grupları ve ilaç dozları:*

Deney hayvanları araştırmanın ikinci günü rastlantısal olarak 7'şerli üç gruba ayrıldı. Eş zamanlı olarak iki farklı perfüzör ile % 0.5 bupivakain ve % 0.0125 efedrin sülfat infüzyonları uygulanmıştır.

Grup 1= 1.5 mg kg<sup>-1</sup>dk<sup>-1</sup> bupivakain IV (11)

Grup 2= 1.5 mg kg<sup>-1</sup>dk<sup>-1</sup> bupivakain ile 50 µg kg<sup>-1</sup>dk<sup>-1</sup> efedrin IV

Grup 3= 1.5 mg kg<sup>-1</sup>dk<sup>-1</sup> bupivakain ile 100 µg kg<sup>-1</sup>dk<sup>-1</sup> efedrin IV

Venöz ve arteriyel kanülasyon uygulanıp deney hayvanları stabil hale getirildikten sonra arteriyel kan basıncı, EEG ve rektal vücut sıcaklığı Biopac marka 30 model bilgisayar kontrollü poliyograf düzeneği ve BIOPAC BSL pro v.3.6 bilgisayar programı kullanılarak kaydedildi. Arteriyel kan basıncı üzerinden BIOPAC BSL pro v.3.6 programı kullanılarak kalp atım hızı hesaplandı. Her iki hemisferden ayrı ayrı (2 kanaldan) kaydedilen EEG sinyalinde, ilaç uygulamasının başlangıç anı bilgisayar programı araçları ile işaretlendi. Deney sonunda, ilaç enjeksiyonunun başlangıç anından ilk diken dalga kompleksinin oluşmasına kadar geçen süre bilgisayar programı araçları ile ölçüldü.

### *Ölçülen Parametreler:*

1. İlaç uygulamasından EEG'deki diken kompleksinin oluşmasına kadar geçen süre
2. EEG'deki diken kompleksinin görülmesine kadar verilen toplam ilaç dozları
3. İlaç uygulamalarından önce, EEG'de diken kompleksinin görülmesi sırasında ve EEG'de diken kompleksinin görülmesinden 5 dakika sonra olacak şekilde toplam 3 kez arteriyel kan örnekleri alındı ve sodyum, potasyum, glukoz, pH, PaCO<sub>2</sub>, ve PaO<sub>2</sub> düzeylerine bakıldı.

**İstatistik Yöntem:**

Zaman ve ilaç dozlarının karşılaştırılmasında Kruskal Wallis analizi kullanıldı. Kan gazı örneklerindeki parametrelerin grup içi tekrarlayan ölçümleri Wilcoxon Signed Rank testi kullanılarak karşılaştırıldı. Aynı parametrelerin gruplar arasındaki karşılaştırmasında Kruskal Wallis analizi ve Mann Whitney-U testi kullanıldı. Sistemik arter basıncı ve kalp atım hızlarının bazal ve konvülsiyon anında karşılaştırmasında Wilcoxon Signed Rank testi kullanıldı.

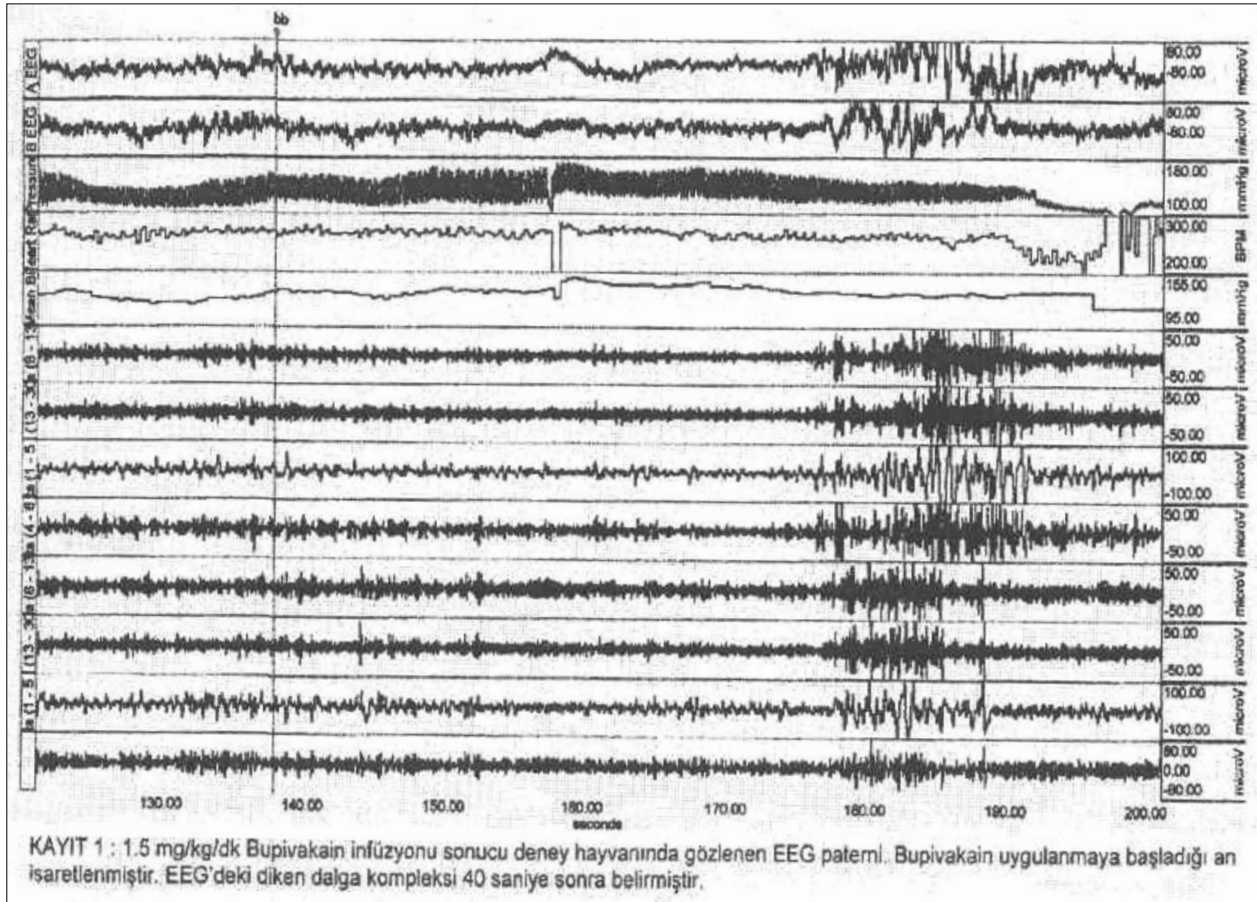
**BULGULAR**

Araştırma toplam 21 gebe tavşanla gerçekleştirildi. Ağırlık ortalamaları Grup 1, Grup 2 ve Grup 3'te sırasıyla  $2.86 \pm 0.46$ ,  $2.71 \pm 0.31$  ve  $2.74 \pm 0.51$  kg olarak saptandı. Ağırlık ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı.

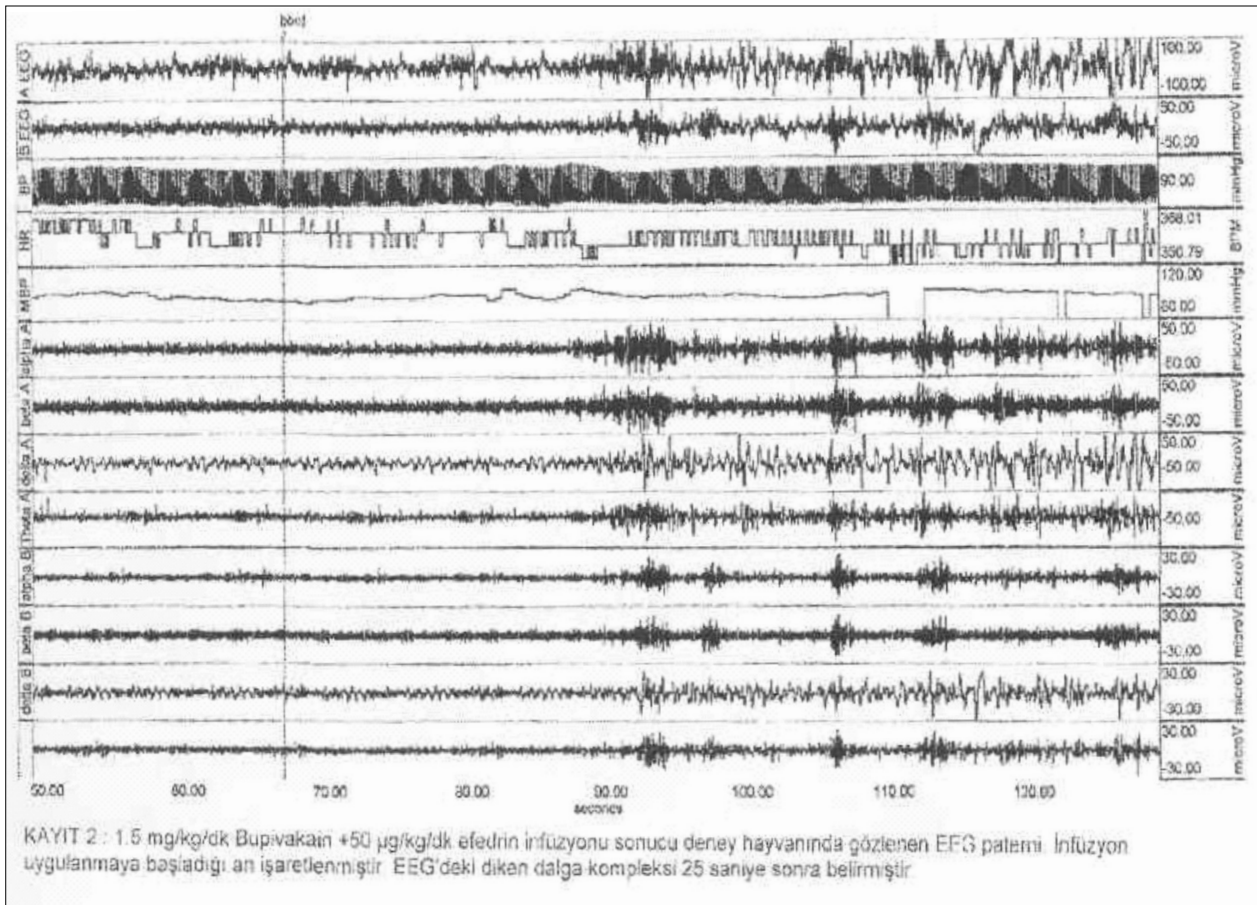
Diken kompleksi oluşma süreleri Grup 1'de  $31.30 \pm 3.83$  sn, Grup 2'de  $24.53 \pm 2.69$  sn ve Grup 3'de  $10.37 \pm 1.83$  sn olarak bulundu (Resim 1 ve 2). Diken kompleksi oluşma süresi ortalamaları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ( $p=0.001$ ).

Diken kompleksi oluştuğunda uygulanan toplam bupivakain dozu ortalamaları Grup 1'de  $2.28 \pm 0.64$  mg, Grup 2'de  $1.60 \pm 0.28$  ve Grup 3'de  $0.70 \pm 0.20$  mg olarak bulundu. Bupivakain toplam dozu ortalamaları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p=0.001$ ). Diken kompleksi meydana gelinceye kadar verilen efedrin dozu Grup 2'de  $53.44 \pm 9.17$  µg ve Grup 3'de  $47.39 \pm 12.87$  µg olarak bulundu. Gruplar arası karşılaştırmada istatistiksel anlamlı fark bulunmadı ( $p=0.225$ ).

Deney hayvanlarının bazal ve EEG'de oluşan diken kompleksi anındaki ortalama arter basıncı değerleri Grup 1'de  $107.02 \pm 19.44$  ve  $105.5 \pm 8.21$ , Grup 2'de  $95.44 \pm 13.88$  ve  $99.26 \pm 14.43$  ve Grup 3'de ise  $90.09 \pm 8.75$  ve  $91.71 \pm 9.90$  mmHg olarak kaydedildi. Grup içi ve gruplar arası yapılan istatistiksel karşılaştırmada anlamlı fark saptanmadı. Aynı şekilde bazal ve diken kompleksi anında elde edilen kalp atım hızı değerleri Grup 1'de  $253.46 \pm 24.47$  ve  $250.70 \pm 22.21$ , Grup 2'de  $277.87 \pm 40.62$  ve  $279.77 \pm 40.94$  ve Grup 3'de ise  $230.13 \pm 12.87$  ve  $235.49 \pm 15.34$  atım  $dk^{-1}$  olarak bulundu. Gruplar arası ve grup içi ortalamaların karşılaştırılmasında istatistiksel anlamlı fark bulunmadı.



Resim 1: Bupivakain infüzyonu yapılan deneyin EEG örneği



**Resim 2: Bupivakain ile efedrin ( $50 \mu\text{g kg}^{-1}\text{dk}^{-1}$ ) infüzyonu yapılan deneğin EEG örneği**

Tüm gruplardaki ortalama pH, pCO<sub>2</sub>, pO<sub>2</sub>, sodyum, potasyum ve kan glukoz düzeyleri ortalamaları Tablo I’de gösterilmiştir. Konvülsiyon öncesi, anında ve 5 dakika sonrasında elde edilen değerlerin istatistiksel karşılaştırılmasında anlamlı fark saptanmadı.

## TARTIŞMA

Lokal anestezi toksisitesinin araştırıldığı birçok hayvan çalışması vardır. Domuzlara 2 mg kg<sup>-1</sup>dk<sup>-1</sup> bupivakain ile birlikte 5 µg kg<sup>-1</sup> epinefrin (12), koyunlara 0.5 mg kg<sup>-1</sup> dk<sup>-1</sup> bupivakain (13,14), köpekler 0.5 mg kg<sup>-1</sup>dk<sup>-1</sup> bupivakain ve 3 mg kg<sup>-1</sup>dk<sup>-1</sup> lidokain (15), ratlara %0.125 bupivakain 20 mL sa<sup>-1</sup> hızda (16,17), tavşanlara 4 mg kg<sup>-1</sup>dk<sup>-1</sup> lidokain ve 1.5 mg kg<sup>-1</sup>dk<sup>-1</sup> bupivakain birlikte uygulanmıştır (6,11). Ayrıca, lokal anesteziğin fatal dozları da araştırılmıştır. Örneğin koyunlarla yapılan bir çalışmada, lidokainin 30.8±5.8 mg kg<sup>-1</sup>, bupivakainin 3.7±1.1mg kg<sup>-1</sup>, ropivakainin 7.3±1.0 mg kg<sup>-1</sup> olarak bulunmuştur (14).

Yukarıdaki çalışmaların tamamı gebe olmayan deneklerde yapılmıştır. Ancak, gebeliğin lokal anesteziyle sistemik toksisitesini değiştirip değiştirmediği tartış-

malı bir konudur (1,18). Buclin ve ark (19), 21 erkek 19 gebe olmayan dişi ve 23 gebe fareye  $2.3 \text{ mg kg}^{-1} \text{ dk}^{-1}$  hızda intravenöz lidokain uygulamışlar ve EEG kaydı ile gözlenen konvülziyon oluşma zamanları arasında fark saptamamışlardır. Bunu da lidokainin gebe ve gebe olmayanlarda protein bağlanabilirliğinin benzer olmasından kaynaklandığını ifade etmişlerdir. Ayrıca nöbetin başında gaz kromatografi ile ölçülen plazma ve beyin lidokain konsantrasyonlarında fark bulmamışlardır. Gebe ve gebe olmayan koyunlarda yapılan bir çalışmada da mepivakain  $2 \text{ mg kg}^{-1} \text{ dk}^{-1}$  hızda uygulanarak toksisitesi araştırılmış, konvülziyon anında mepivakain konsantrasyonu gebe olmayanlarda  $17.4 \pm 7 \text{ } \mu\text{g mL}^{-1}$  ve gebelerde  $19.5 \pm 0.7 \text{ } \mu\text{g mL}^{-1}$  olarak bulunmuştur (1). Ropivakain ve bupivakainin gebe ve gebe olmayan koyunlarda toksisitesinin araştırıldığı bir başka çalışmada, ropivakain bupivakaine göre daha toksik bulunmuş ve bu durumun gebelikten bağımsız olduğu saptanmıştır (18). Koyunlarda yapılan bir başka çalışmada ise, juguler venden  $0.5 \text{ mg kg}^{-1} \text{ dk}^{-1}$  hızda bupivakain verilmiş ve gebe olmayanlarda  $2.7 \pm 0.4 \text{ mg kg}^{-1}$  ve gebelerde ise  $1.9 \pm 0.6 \text{ mg kg}^{-1}$  dozunda konvülziyon izlenmiştir (20). Araştırmamızda

Tablo I: Arteriyel kan gazı ve biyokimya değerleri (Ortalama±SD)

|                                    | Grup 1 (n=7) | Grup 2 (n=7) | Grup 3 (n=7) | P     |
|------------------------------------|--------------|--------------|--------------|-------|
| <b>pH</b>                          |              |              |              |       |
| KÖ                                 | 7.41±0.07    | 7.33±0.07    | 7.41±0.13    | 0.182 |
| KA                                 | 7.43±0.04    | 7.35±0.07    | 7.43±0.11    | 0.059 |
| KS                                 | 7.41±0.06    | 7.35±0.07    | 7.43±0.10    | 0.213 |
| <b>PaCO<sub>2</sub> (mHg)</b>      |              |              |              |       |
| KÖ                                 | 28.37±4.1    | 27.31±4.94   | 23.88±5.28   | 0.413 |
| KA                                 | 29.01±3.64   | 25.77±4.93   | 25.36±4.40   | 0.316 |
| KS                                 | 29.50±4.64   | 26.77±5.72   | 27.04±4.55   | 0.647 |
| <b>PaO<sub>2</sub> (mHg)</b>       |              |              |              |       |
| KÖ                                 | 114.14±15.0  | 129.1±30.97  | 124.82±34.16 | 0.414 |
| KA                                 | 105.91±19.81 | 105.8±35.82  | 104.80±8.94  | 0.995 |
| KS                                 | 101.19±25.98 | 108.7±42.72  | 93.34±32.48  | 0.917 |
| <b>Na (mEq/L<sup>-1</sup>)</b>     |              |              |              |       |
| KÖ                                 | 138.86±0.97  | 141.00±4.86  | 138.80±2.17  | 0.718 |
| KA                                 | 138.29±3.55  | 140.71±4.96  | 138.20±1.64  | 0.488 |
| KS                                 | 137.71±3.55  | 141.43±6.73  | 137.80±2.17  | 0.404 |
| <b>K (mEq/L<sup>-1</sup>)</b>      |              |              |              |       |
| KÖ                                 | 3.67±0.62    | 3.37±0.39    | 2.80±0.40    | 0.06  |
| KA                                 | 4.03±0.78    | 3.47± 0.47   | 3.00±0.33    | 0.036 |
| KS                                 | 3.73±0.79    | 3.37±0.41    | 2.98±0.31    | 0.135 |
| <b>Glukoz (mg/dL<sup>-1</sup>)</b> |              |              |              |       |
| KÖ                                 | 139.00±44.10 | 140.0±42.07  | 152.0±57.83  | 0.914 |
| KA                                 | 146.14±44.47 | 136.43±33.37 | 153.60±43.15 | 0.868 |
| KS                                 | 151.29±5.11  | 137.29±37.28 | 159.60±44.26 | 0.810 |

KÖ: konvülsiyon öncesi; KA: konvülsiyon anı; KS: konvülsiyon sonrası

klirik pratiğe benzetilmek amacıyla termde gebe tavşanlar seçilmiş ve bunlara yanlışlıkla intravenöz bupivakain verilmiştir. Oluşan hipotansiyonun tedavisinde en yaygın kullanılan sempatomimetik ajan olan efedrin iv uygulanmıştır. Biz de araştırmamızda gebe tavşanlara bupivakaini 1.5 mg kg<sup>-1</sup>dk<sup>-1</sup> hızda uyguladık. Ancak efedrin dozu ile ilgili literatürde benzer bir çalışmaya rastlamadığımız için klinikte uyguladığımız dozları örnek aldık ve iki farklı doz uygulamasını seçtik.

Son yıllarda yapılan çalışmalarda lokal anesteziye eklenen vazokonstriktif ajanların konvülsiyon eşiğini düşürdüğü de gösterilmiştir (7,12,21,22). Vazokonstriktif ajanlar birçok mekanizma ile nörotoksosite riskini artırabilir. Bernards ve ark (12), epinefrinin lokal anesteziye eklenmesi kan klirensini azalttığını ve bu etkisini primer olarak karaciğer kan akımını azaltarak yaptığını bildirmişlerdir. Epinefrin sistemik vasküler rezistansı artırarak refleks yanıt olarak kalp debisini düşürmekte, böylece karaciğerde metabolize olan bupivakainin plazma konsantrasyonu azalmaktadır. Benzer şekilde Momota ve ark (21), lidokaine eklenen epinefrinin lidokainin sistemik dağı-

lım hacmini azaltarak ya da kandan klirensini geciktirerek nörotoksosite yaptığını bildirmişlerdir. Böylece lidokain SSS'de nöbet oluşturmak için gereken kritik konsantrasyonlara daha kısa sürede ulaşmaktadır. Bir başka mekanizma da katekolaminlerin oluşturduğu akut hipertansiyona sekonder gelişen kan beyin bariyerinin geçirgenliğinin artmasıdır. Johansson ve ark (23), katekolaminler ile oluşturdukları akut hipertansiyon ile kan beyin bariyerinin geçirgenliğinin arttığını hayvanlarda göstermişlerdir. Ayrıca oluşan arteriyel hipertansiyon ile baroreseptörler gibi periferik reseptörler uyarılabilir ve santral sinir sistemine giden afferent uyarılar değişebilirler. Bu da lidokainin indüklediği nöbet eşiğini azaltabilir (7). Takahashi ve ark (24), ratlarda epinefrinin beyinde lidokainin ekstrasellüler konsantrasyonunu artırarak SSS toksisitesi oluşturduğunu göstermişlerdir.

Lokal anesteziye eklenen nörotoksosite ile disritmiler oluşturur (11,14). Koyunlara subkonvülsif dozlarda (<75 mg) bupivakain verilen bir çalışmada EKG'de QRS genişlemesi, QT uzaması ve ventriküler aritmi gözlenmiştir (13). Lokal anesteziye eklenen kardiyak toksisi-

tesisi, santral sinir sistemi ile birlikte direkt miyokardiyal etkilerini içeren multifaktöriyel bir olaydır. Kardiyak dokuda sodyum, potasyum ve kalsiyum kanallarının blokajı ile lokal anestezikler kardiyak toksisite yaratabilir. Huang ve ark (13), lokal anesteziklerin kardiyovasküler etkilerinin santral sinir sisteminin stimülasyonu ile oluştuğunu düşünmektedir. Çalışmamızda EKG ile ritim monitörizasyonu yapılmadı, invaziv arteriyel basınç monitörizasyonundan kalp atım hızları hesaplandı. Bu nedenle oluşabilecek aritmiler de kaydedilmedi. Bupivakaine epinefrin ilavesinin etkilerinin araştırıldığı bir çalışmada epinefrin ilavesinin bupivakaine bağlı oluşan kardiyak disritmi için gereken bupivakain dozunu azalttığı ve epinefrin grubunda ilk ortaya çıkan disritminin ikinci derece kalp bloğu olduğu, sadece bupivakain uygulanan deneklerde ise atriye ve ventriküler erken vuru olduğu gösterilmiştir (12). Araştırmamızda ise efedrin eklenmiş gruplarda konvülsiyon sırasında kalp atım hızı ve kan basıncı çok fazla değişmedi. Toksisite için hedefimiz olan EEG'de diken aktivitesi görüldüğünde bupivakain ve efedrin infüzyonu kesildiği için çalışmamızda hiçbir denekte kardiyovasküler kollaps oluşmadı.

Araştırmamızda konvülsiyon eşiği üzerine olası etkisi olan pH, PaCO<sub>2</sub>, ve PaO<sub>2</sub>'nin konvülsiyon anında elde edilen ölçümlerinde gruplar arasında istatistiksel fark bulunmamıştır. Ancak klinik olarak nöbet oluşmasının beklediği bazı çalışmalarda kan gazlarında anlamlı değişiklikler olduğu bildirilmiştir (1,13,20). Morishima ve ark (20), gebe olmayan koyunlarda PaCO<sub>2</sub> ve PaO<sub>2</sub>'de düşme olduğunu ve alkoloz olduğunu bildirmişlerdir. Spiegel ve ark (17), ratlarda yaptıkları bir çalışmada kan gazlarında herhangi bir değişiklik saptamamışlardır. Ayrıca gebe ratlarda yapılan bir çalışmada da kan gazları değişmemiştir (19). Araştırmamızda kan gazları dışında konvülsiyon eşiğini etkileyebileceği düşünülen elektrolit ve kan glukoz düzeyleri de tüm gruplarda benzer bulunmuş ve olası diken kompleksinin sadece bupivakain-efedrin uygulamasına ve doz değişikliklerine bağlı olarak ortaya çıkması sağlanmıştır. Bu konuda literatür bilgileri ile tam uyumlu olmamamız belki de araştırmamızda EEG'deki ilk diken kompleksinin SSS toksistesinin göstergesi olarak tanımlanması olabilir. Ancak benzer şekilde Momota ve ark (21), konvülsiyon anını EEG'de diken görüntüsü ile belirlemiştir. Bazı araştırmalarda ise konvülsiyon tonik-klonik hareketlerin gözlenmesi (4, 22) ile belirlenirken, Avery ve ark (15), deneklerde EEG kaydı yapmışlardır.

Araştırmanın sonucunda gebe tavşanlarda İV olarak uygulanan 1.5 mg kg<sup>-1</sup>dk<sup>-1</sup> hızında uygulanan bupivakaine eklenen 50 µg kg<sup>-1</sup>dk<sup>-1</sup> ve 100 µg kg<sup>-1</sup>dk<sup>-1</sup> hızlarındaki efedrinin konvülsiyon eşiğini doza bağlı olarak azalttığı bulunmuştur.

**Yazışma Adresi: Dr. Semih KÜÇÜKGÜÇLÜ**

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı  
35340 İnciraltı / İZMİR  
Tel: 232 4122808  
e-posta: semih.kucukguclu@deu.edu.tr

#### KAYNAKLAR

1. Santos AC, Arthur GR, Wlody D, De Armas P, Morishima HO, Finster M. Comparative systemic toxicity of ropivacaine and bupivacaine in nonpregnant and pregnant ewes. *Anesthesiology* 1995; 82: 734-40.
2. Dony P, Dewinde V, Vanderick B ve ark. The comparative toxicity of ropivacaine and bupivacaine at equipotent doses in rats. *Anesth Analg* 2000; 91: 1489-92.
3. Murao K, Shingu K, Tsushima K, Takahira K, Ikeda S, Nakao S. The anticonvulsant effects of volatile anesthetics on lidocaine-induced seizures in cats. *Anesth Analg* 2000; 90: 142-7.
4. Rutten AJ, Nancarrow C, Mather LE, Ilsley AH, Runciman WB, Upton RN. Hemodynamic and central nervous system effects of intravenous bolus doses of lidocaine, bupivacaine, and ropivacaine in sheep. *Anesth Analg* 1989; 69: 291-9.
5. Robinson J, Fernando R, Sun Wai WY, Reynolds F. Chemical stability of bupivacaine, lidocaine and epinephrine in pH-adjusted solutions. *Anaesthesia* 2000; 55: 853-8.
6. Momota Y, Artru AA, Powers KM, Mautz DS, Ueda Y. Posttreatment with propofol terminates lidocaine-induced epileptiform electroencephalogram activity in rabbits: effects on cerebrospinal fluid dynamics. *Anesth Analg* 1998; 87: 900-6.
7. Yokoyama M, Hirakawa M, Goto H. Effect of vasoconstrictive agents added to lidocaine on intravenous lidocaine-induced convulsions in rats. *Anesthesiology* 1995; 82: 574-80.
8. Burns SM, Cowan CM, Wilkes RG. Prevention and management of hypotension during spinal anaesthesia for elective Caesarean section: a survey of practice. *Anaesthesia* 2001; 56: 794-8.
9. Fong J, Gurewitsch ED, Press RA, Gomillion MC, Volpe L. Prevention of maternal hypotension by epidural administration of epinephrine sulfate during lumbar epidural anesthesia for cesarean section. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 175: 985-90.
10. Ngan Kee WD, Khaw KS, Lee BB, Lau TK, Gin T. A dose-response study of prophylactic intravenous ephedrine for the prevention of hypotension during spinal anesthesia for cesarean delivery. *Anesth Analg* 2000; 90: 1390-5.
11. Bernards CM, Artru AA. Effect of intracerebroventricular picrotoxin and muscimol on intravenous bupivacaine toxicity. Evidence supporting central nervous system involvement in bupivacaine cardiovascular toxicity. *Anesthesiology* 1993; 78: 902-10.
12. Bernards CM, Carpenter RL, Kenter ME, Brown DL, Rupp SM, Thompson GE. Effect of epinephrine on central nervous system and cardiovascular system toxicity of bupivacaine in pigs. *Anesthesiology* 1989; 71: 711-7.
13. Huang YF, Pryor ME, Mather LE, Veering BT. Cardiovascular and central nervous system effects of intravenous levobupivacaine and bupivacaine in sheep. *Anesth Analg* 1998; 86: 797-804.
14. Nancarrow C, Rutten AJ, Runciman WB ve ark. Myocardial and cerebral drug concentrations and the mechanisms of death after fatal intravenous doses of lidocaine, bupivacaine, and ropivacaine in the sheep. *Anesth Analg* 1989; 69: 276-83.
15. Avery P, Redon D, Schaenzer G, Rusy B. The influence of serum potassium on the cerebral and cardiac toxicity of bupivacaine and lidocaine. *Anesthesiology* 1984; 61: 134-8.

16. Skeie B, Meidell NK, Steen PA. Long-term bupivacaine infusion does not alter the acute seizure threshold to bupivacaine in rats. *Anesth Analg* 1988; 67: 61-3.
17. Spiegel DA, Dexter F, Warner DS, Baker MT, Todd MM. Central nervous system toxicity of local anesthetic mixtures in the rat. *Anesth Analg* 1992; 75: 922-8.
18. Santos AC, Pedersen H, Harmon TW ve ark. Does pregnancy alter the systemic toxicity of local anesthetics? *Anesthesiology* 1989; 70: 991-5.
19. Bucklin BA, Warner DS, Choi WW, Todd MM, Chestnut DH. Pregnancy does not alter the threshold for lidocaine-induced seizures in the rat. *Anesth Analg* 1992; 74: 57-61.
20. Morishima HO, Pedersen H, Finster M ve ark. Bupivacaine toxicity in pregnant and nonpregnant ewes. *Anesthesiology* 1985; 63: 134-9.
21. Momota Y, Artru AA, Powers KM, Mautz DS, Ueda Y. Concentrations of lidocaine and monoethylglycine xylidide in brain, cerebrospinal fluid, and plasma during lidocaine-induced epileptiform electroencephalogram activity in rabbits: the effects of epinephrine and hypocapnia. *Anesth Analg* 2000; 91: 362-8.
22. Torbiner ML, Yagiela JA, Mito RS. Effect of midazolam pretreatment on the intravenous toxicity of lidocaine with and without epinephrine in rats. *Anesth Analg* 1989; 68: 744-9.
23. Johansson BB, Martinsson L. Blood-brain barrier to albumin in awake rats in acute hypertension induced by adrenaline, noradrenaline or angiotensin. *Acta Neurol Scand* 1979; 60: 193-7.
24. Takahashi R, Oda Y, Tanaka K, Morishima HO, Inoue K, Asada A. Epinephrine increases the extracellular lidocaine concentration in the brain: a possible mechanism for increased central nervous system toxicity. *Anesthesiology* 2006; 105: 984-9.