

KLİNİK ÇALIŞMA

EPİDURAL ANESTEZİDE %0.5 BUPİVAKAİN VE %0.5 LEVOBUPİVAKAİN KULLANIMININ QT DISPERSİYONU VE HEMODİNAMİK ETKİLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Yaşar ÖZDEMİR (YÖ), Gülbin YALÇIN SEZEN (GYS), Yavuz DEMİRARAN YD), Mehmet YAZICI (MY), Abdulkadir İSKENDER (Aİ), İsteml YÜCEL (İY)

(YÖ, GYS YD, Aİ) Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon AD
(MY) Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji AD
(İY) Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ortopedi ve Travmatoloji AD

ÖZET

Amaç: Bu çalışmanın amacı, epidural yolla uygulanan %0.5 bupivacain ile %0.5 levobupivacainin; hemodinamik ve QT dispersiyonu etkilerinin değerlendirilmesidir.

Yöntem: Epidural anestezi ile operasyon planlanan 60 hasta çalışmaya dahil edildi. Randomize olarak 2 gruba ayrıldı; Grup B' de (n=30) 15 mL %0.5' lik bupivacain, Grup L' de (n=30) 15 mL %0.5' lik levobupivacain epidural yoldan uygulandı. Peroperatif dönemde sistolik kan basıncı (SKB), diyastolik kan basıncı (DKB), ortalama kan basıncı (OKB), kalp atım hızı (KAH), periferik oksijen satürasyonu (SpO₂), solunum sayısı ve yan etkiler kaydedildi. Postoperatif dönemde motor blok geri dönüş süreleri 30 dk.'lık periyotlarla değerlendirildi ve total blok süreleri kaydedildi. Preoperatif, ilk epidural anestezi uygulamasından 30 dk. sonra ve postoperatif 24. saatte EKG çekildi ve bir kardiyolog tarafından değerlendirildi.

Bulgular: Motor blok gelişimi ve total blok süreleri Grup B' de yüksekti (p<0.05) ve 180. dk. OKB Grup B' de azalmıştı (p<0.05). En uzun düzeltilmiş QT zamanı ve en kısa düzeltilmiş QT zamanı Grup B' de uzamıştı (p<0.05). Hipotansiyon görülme sıklığında ise Grup B' de artış saptandı (p<0.05).

Sonuç: Kardiyak problemleri olan, daha az motor blokaj istenen hastalarda levobupivacainin bupivacaine iyi bir alternatif olabileceğini düşünmekteyiz.

ANAHTAR KELİMELELER: Bupivacain; Levobupivacain; Hemodinami; Elektrokardiyografi Paterni.

SUMMARY

COMPARISON OF THE EFFECTS OF %0.5 BUPIVACAINE AND %0.5 LEVOBUPİVACAINE USED FOR EPIDURAL ANESTHESIA ON QT DISPERSION AND HAEMODYNAMY

Objective: The aim of this study was to compare the hemodynamic variables and QT dispersion effects of 0.5% bupivacaine and 0.5% levobupivacaine using epidural via.

Methods: Sixty patients scheduled for operation under epidural anesthesia were included to this study. The patients were randomized into two groups; 15 mL of 0.5% bupivacaine was given to Group B patients (n=30) and 15 mL of 0.5% levobupivacaine was given to Group L patients (n=30). Systolic blood pressure, diastolic blood pressure, mean blood pressure, heart rate, saturation of peripheral oxygen, respiratory rate and side-effects were recorded during perioperative period. Postoperatively, motor blockade recovery time was assessed at 30-minute intervals and total motor blockade time was recorded. ECG was recorded at preoperatively, at 30 minutes after first epidural anesthetic and postoperatively 24-hour and was assessed by a cardiologist.

Results: Motor blockade and total blockage time were found to be longer in Group B (p<0.05). Mean blood pressure at the 180th minute was found to be decreased in Group B (p<0.05). The longest corrected QT interval and the shortest corrected QT interval were increased in Group B (p<0.05). Incidence of hypotension was higher in Group B (p<0.05).

Conclusion: Levobupivacaine can be preferred to bupivacaine in patients having cardiac problem and when less motor blockade is desired.

KEYWORDS: Bupivacaine; Levobupivacaine; Hemodynamics; Electrocardiogram Pattern.

GİRİŞ

Lokal anestezikler, sinir lifleri ile uygun konsantrasyonlarda temasa geçtiklerinde bu liflerdeki uyarı iletimini geri dönüşümlü olarak bloke eden ilaçlardır. Genel olarak bütün uyarılabilir hücrelerde (çizgili kas, miyokard, düz kas vb.) depolarize edilebilme özelliğini ve depolarizasyon dalgasının yayılmasını geri dönüşümlü bir şekilde kısmen veya tamamen bozabilirler ve bu özelliklerinden dolayı potansiyel kardiyotoksik olarak kabul edilirler (1). Miyokardiyal sodyum (Na) kanallarının blokajı, iletinin gecikmesine ve QRS'in uzamasına yol açar (2).

QT intervali, QRS kompleksinin başlangıcından T dalgasının sonuna kadar olan mesafedir ve ventriküler repolarizasyonu içeren elektrokardiyografik bir parametredir. QT intervali sağlıklı kişilerde 30-60 msn arasında değişmektedir. QT intervalinin derivasyonlar arasındaki farkı, bölgesel repolarizasyon farklılığını gösterir. QT dispersiyonu ise 12 derivasyonlu EKG'de ölçülen en uzun QT mesafesi ile en kısa QT mesafesi arasındaki farktır. QT dispersiyonundaki artış, ventriküler aritmilerin ve ani kardiyak ölümlerin önemli bir göstergesi olarak kabul edilmektedir (3).

Bupivakain, Na kanallarına hızlı bağlanır, yavaş terker ve miyokardın izometrik kontraksiyonunu %33 oranında düşürebilir. EKG'de QRS kompleksinde genişleme, PR mesafesinde uzama, AV blok, ventriküler aritmi, hipotansiyon ve bradikardi gelişebilir. Bupivakain ile oluşan kardiyovasküler kollapsın resüsitasyona cevabı kötüdür (4).

Levobupivakain ise bupivakainin saf S (-) enantiomeri olan bir lokal anesteziktir. Levobupivakainle ilgili prelinik veriler miyokardiyal Na kanallarında oluşturduğu blokajın daha az potente olduğu ve aritmi insidansının daha zayıf olabileceği yönündedir (5,6).

Çalışmamızda, epidural yolla uygulanan eşit doz ve volümdeki %0.5 bupivakain ile %0.5 levobupivakainin hemodinami ve QT dispersiyonu üzerine olan etkilerini karşılaştırarak potansiyel kardiyotoksik etkilerini değerlendirmeyi amaçladık.

GEREÇ ve YÖNTEM

Yerel Etik Kurul onayı ve aydınlatılmış hasta onamları alındıktan sonra, prospektif, randomize ve çift kör olarak planlanan çalışmaya, ASA I-II, 20-60 yaşları arası, epidural anestezi ile artroskopi operasyonu uygulanacak 60 hasta dahil edildi. Preoperatif değerlendirmede; kardiyak bir hastalık mevcudiyeti, EKG'de aritmi saptanması, QT intervalini etkileyen ilaç kullanımı, elektrolit dengesizliği, alkol ve sigara kullanımı, diyabetes mellitus, rutin biyokimya ve hemogramda bozukluk,

önceden bilinen lokal anestezik madde duyarlılığı ve rejyonal anestezi uygulamasına kontrendikasyon teşkil edebilecek durumu olan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Ameliyathane hazırlık odasına alınan hastaların başlangıç EKG'leri alındıktan sonra, 20 G intravenöz (i.v.) kanül kullanılarak açılan damar yolundan, 20-30 dk.'da 8 mL kg⁻¹ %0.9'luk NaCl solüsyonu verildikten sonra operasyon odasına alındı. Hastalar monitörize edilerek, sistolik kan basıncı (SKB), diyastolik kan basıncı (DKB), ortalama kan basıncı (OKB), kalp atım hızı (KAH), periferik oksijen saturasyonu (SpO₂) ölçümleri ve solunum sayıları noninvazif olarak kaydedildi. Zarf randomizasyonu tekniği kullanılarak hastalar iki gruba ayrıldı; Grup B %0.5'lik bupivakain (n=30), Grup L %0.5'lik levobupivakain (n=30). Epidural yöntemi uygulayan ve sonuçları kaydeden anesteziist ile EKG'yi değerlendiren kardiyolog grup dağılımını bilmiyordu.

Epidural kateter; oturur pozisyonda, L₃₋₄ veya L₄₋₅ intervertebral aralıktan 16 G Tuohy iğne ile direnç kaybı yöntemi kullanılarak bulunan epidural aralıkta 3 cm'de tespit edildi. Her gruba test dozu olarak 3 mL %2'lik lidokain (60 mg), 15 sn. içinde verildi. Üç dk. beklendikten sonra kateterin intratekal yerleşimine dair belirti saptanmaması üzerine Grup B'de %0.5'lik bupivakain (15 mL, 75 mg), Grup L'de %0.5'lik levobupivakain (15 mL, 75 mg) ortalama 90 sn. içinde verildi. Duyusal blok düzeyi "pinprick" testi ile dermatom düzeyi olarak, motor blok ise Bromaj Skalası epidural enjeksiyon sonrası başlangıçta, 10, 20 ve 30. dakikalarda değerlendirildi. Otuzuncu dakikada 2. EKG çekilip, blok seviyesi T₁₀ ve üzeri olan hastalarda operasyon başlangıcına izin verildi. Hastalara operasyon boyunca 2-4 L dk⁻¹ O₂ nazal maske ile verildi.

Peroperatif dönemde SKB, DKB, OKB, KAH, SpO₂ ölçümleri ve solunum sayısı 5 dk.'lık periyotlarla kaydedildi. Duyusal ve motor blok geri dönüşü 15'er dk. aralarla takip edildi, iki segment gerileme süresi tespit edilip ilk ilaç dozunun 1/3'ü (5 mL) epidural yoldan uygulandı.

Operasyon sırasında OKB'de, preoperatif değerlere göre %20'den fazla düşme hipotansiyon olarak kabul edildi, 200 mL %0.9 NaCl 10 dk.'da hızlı verildi, etki görülmezse 5 mg efedrin i.v. uygulandı. Kalp hızının 50 vuru dk⁻¹'nin altına düşmesi bradikardi olarak kabul edilerek atropin 0.5 mg i.v. yapılarak tedavi edildi. Tüm hastalar, hipotansiyon, bradikardi, dispne, bulantı, kusma, kaşıntı, ajitasyon, titreme gibi yan etkiler açısından takip edildi.

Postoperatif 30 dk. aralarla motor blok kalkış süreleri kaydedilerek, total blok süreleri tespit edildi. Postoperatif 24. saatte 3. EKG'leri çekildi. Bütün EKG'ler stan-

dart 12 derivasyonlu ve kağıt hızı 50 mm sn⁻¹ olacak şekilde alındı. Her bir EKG aynı kardiyolog tarafından okunarak değerlendirildi.

Tüm derivasyonlarda QRS kompleksinin izoelektrik çizgiden ayrıldığı başlangıç noktası ile T dalgasının izoelektrik çizgiye dönüş noktası belirlenip klinik durumdan habersiz kardiyolog tarafından ölçüldü. Eğer U dalgası varsa, T ile U dalgasının birleşme noktalarının en alt noktası T'nin bitimi olarak kabul edildi. En az üçü göğüs derivasyonu olmak üzere en az 7 derivasyonda ölçüm yapılabilen hastalar çalışmaya dahil edildi. En uzun QT zamanı (QT maks), en kısa QT zamanı (QT min), QT dispersiyonu (QTd), kalp hızına göre düzeltilmiş en uzun QT zamanı (QTc maks), en kısa düzeltilmiş QT zamanı (QTc min) ve düzeltilmiş QT dispersiyonu (QTcd) değerlendirildi. QT aralığının hızla göre düzeltilmesinde "Bazett formülü" kullanıldı (7).

(QTd = QTmaks – QTmin, QTc = QT / $\sqrt{RR_1}$, QTcd = QTmaks – QTcmin)

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package For Social Sciences for Windows 10.0) programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (Ortalama, Standart Sapma) yanı sıra niceliksel verilerin karşılaştırılmasında normal dağılım gösteren parametrelerde Student t testi; normal dağılım göstermeyen parametrelerde ise Mann Whitney U testi kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Ki-Kare Testi ve Fisher's exact Ki Kare testi kullanıldı. İki'den fazla tekrarlayan niceliksel ölçümlerin karşılaştırılmasında Friedman testi kullanıldı. Sonuçlar %95'lik güven aralığında anlamlılık p<0.05 düzeyinde değerlendirildi.

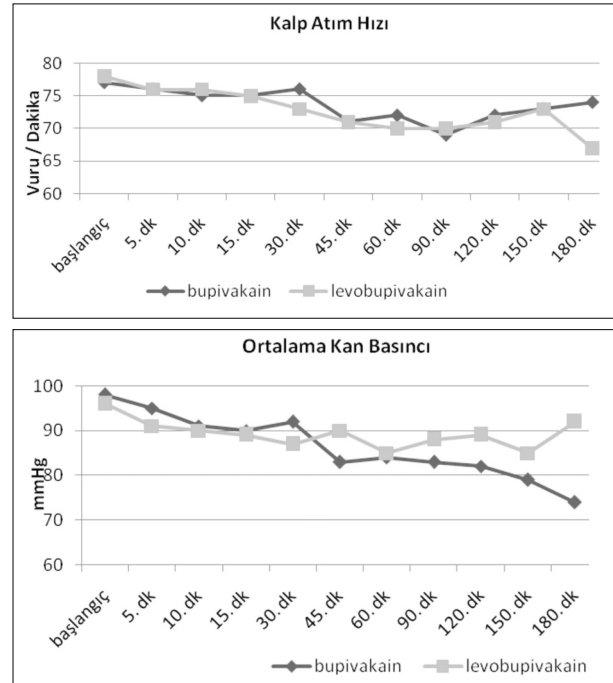
BULGULAR

Yaş, boy, ağırlık, cinsiyet ve ASA skorları açısından karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmedi (Tablo I).

Tablo I. Demografik özelliklerin gruplara göre dağılımı (Ortalama \pm Standart Sapma)			
	Bupivakain (n=30)	Levobupivakain (n=30)	P değerleri
Yaş (yıl)	40.2 \pm 10.7	36.7 \pm 10.7	p>0.05
Kilo (kg)	75.2 \pm 13.0	79.1 \pm 12.0	p>0.05
Boy (cm)	169.5 \pm 7.5	172.2 \pm 6.6	p>0.05
Cinsiyet (Kadın/Erkek)	9/21	5/25	p>0.05
ASA I/II	9/21	12/18	p>0.05

Epidural ilaç uygulamasını takiben başlangıçtan 150. dk.'ya kadar geçen sürede gruplar arasında OKB ölçümlerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı

(p>0.05), ancak 180. dk.'da OKB ölçümü Grup B'de istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük saptandı (p<0.05). Grup içi karşılaştırmada da Grup B'de OKB ölçümlerinde istatistiksel olarak anlamlı azalma saptandı (p<0.05). Grup L'nin grup içi karşılaştırılmasında OKB ölçümlerinde istatistiksel olarak anlamlı değişiklik bulunmadı (p>0.05). KAH açısından değerlendirildiğinde gruplar arası ve grup içi karşılaştırmalarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı (p>0.05) (Şekil 1).



Şekil 1. Epidural enjeksiyonu takiben her iki grupta ortalama kan basıncı değerleri ve kalp atım hızlarının seyri

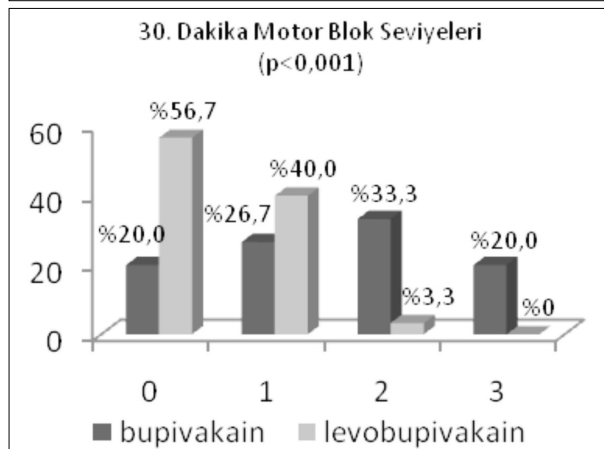
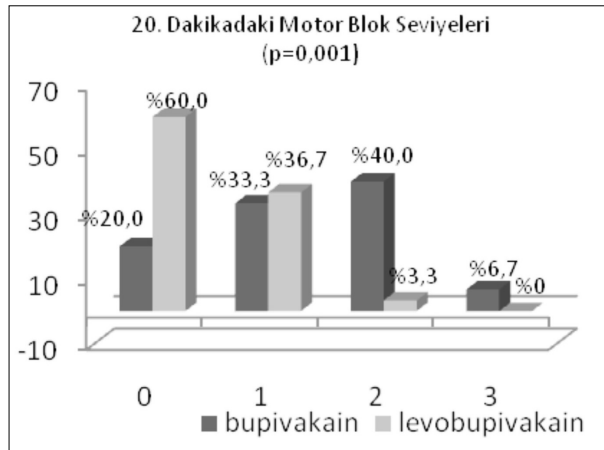
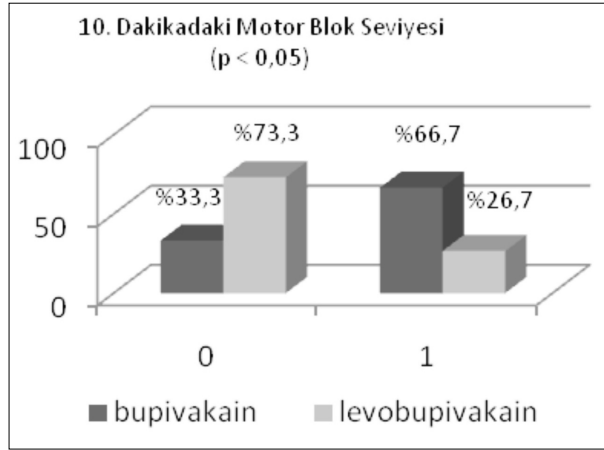
Oksijen saturasyonu ve solunum sayıları açısından değerlendirildiğinde gruplar arası ve grup içi karşılaştırmalarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı (p>0.05).

Duyusal blok ölçümlerinde; ortalama total blok süresi Grup B'de Grup L'ye göre anlamlı olarak uzun bulundu (p<0.05) ancak Grup B'de 4 hastaya, Grup L'de 2 hastaya ek doz (5'er mL) lokal anestezi uygulanmıştır. Bloğun iki segment gerileme süresi, bloğun T₁₀ dermatom düzeyine ulaşma süresi ve ameliyat süresi ortalama değerlerinde gruplara göre anlamlı farklılık saptanmadı (p>0.05) (Tablo II). Motor blok seviyeleri Bromaj açısından karşılaştırıldığında 10, 20 ve 30. dakikalarda gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p<0.05) (Şekil 2).

Yan etki insidansları karşılaştırıldığında, aritmi, dispne ve ajitasyon hiçbir hastada gözlenmedi. Bradikardi, bulantı-kusma ve titreme ise her iki grupta da görüldü ancak istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulun-

Tablo II. Duyusal blok ölçümleri ve ameliyat süresinin gruplara göre değerlendirilmesi (Ortalama ± Standart Sapma)

	Bupivakain (n=30)	Levobupivakain (n=30)	P değerleri
Bloğun T ₁₀ 'a Ulaşma Süresi (dk)	15.8 ± 1.8	14.5 ± 1.8	p>0.05
Bloğun 2 Segment Gerileme Süresi (dk)	103.7 ± 11.8	98.7 ± 10.9	p>0.05
Total Blok Süresi (dk)	302.0 ± 34.3	243.0 ± 29.7	p<0.05
Ameliyat Süresi (dk)	96.6 ± 31.1	92.6 ± 32.3	p>0.05

**Şekil 2. Gruplar arası 10, 20 ve 30. dakikalardaki motor blok seviyesi karşılaştırması**

madı (p>0.05). Hipotansiyon, Grup B'de 16 olguda, Grup L'de ise sadece 3 olguda görüldü ve istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı (p<0.05) (Tablo III). Hipotansiyon görülen tüm olgularda sıvı tedavisine cevap alındı.

Tablo III. Komplikasyonlara göre grupların değerlendirilmesi

	Bupivakain (n=30)	Levobupivakain (n=30)	P değerleri
Aritmi	0	0	p>0.05
Hipotansiyon	16	3	p<0.05
Bradikardi	3	0	p>0.05
Bulantı-Kusma	2	2	p>0.05
Dispne	0	0	p>0.05
Kaşıntı	0	1	p>0.05
Ajitasyon	0	0	p>0.05
Titreme	5	9	p>0.05

EKG başlangıç parametreleri açısından karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı (p>0.05). Otuzuncu dakika EKG parametreleri değerlendirildiğinde; kalp hızı, en uzun QT zamanı, en kısa QT zamanı, QT dispersiyonu ve düzeltilmiş QT dispersiyonu açısından karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p>0.05). Ancak en uzun düzeltilmiş QT zamanı ve en kısa düzeltilmiş QT zamanının gruplar arası karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı (p<0.05). Yirmi dördüncü saat EKG parametreleri değerlendirildiğinde; kalp hızı, en uzun QT zamanı, en kısa QT zamanı, QT dispersiyonu, en uzun düzeltilmiş QT zamanı ve düzeltilmiş QT dispersiyonu açısından karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı (p>0.05). Ancak en kısa düzeltilmiş QT zamanının gruplar arası karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı (p<0.05) (Tablo IV).

TARTIŞMA

Lokal anesteziğin kardiyovasküler sisteme etkisi, direkt olarak periferel hızlı voltaj kapılı Na kanallarının blokajına bağlanmıştır. Bu etkiye bağlı olarak kardiyak iletim yavaşlar, geniş QRS komplekslerine, PR uzamasına, AV blok ve fatal aritmilerin gelişmesine neden olur. Ayrıca indirekt olarak santral sinir sistemini (SSS) etkileyerek kardiyak depresyona da neden olabilmektedirler. Gerçekte ise etyolojide direkt ve indirekt etkilerin (SSS aracılı) her ikisi de düzenleyici rol oynar (8).

Bupivakain kardiyotoksitesinin hayvan çalışmaları ve insanlarda hızlı intravenöz enjeksiyon ile oluştuğu görülmüştür (9-12). Tavşanlarda ve farelerde beyine lokalize enjeksiyonla ventriküler aritmileri de içeren an-

Tablo IV. EKG parametrelerinin gruplara göre değerlendirilmesi (Ortalama±Standart Sapma)

	Bupivakain (n=30)	Levobupivakain (n=30)	P değerleri
EKG parametreleri başlangıç			
Kalp hızı EKG (dakikada)	75.5 ± 10.9	74.1 ± 17.3	p>0.05
En uzun QT zamanı (msn)	375.3 ± 21.4	372.0 ± 39.5	p>0.05
En kısa QT zamanı (msn)	346.6 ± 24.5	340.3 ± 36.7	p>0.05
QT dispersiyonu (msn)	28.6 ± 15.4	31.6 ± 14.8	p>0.05
En uzun düzeltilmiş QT zamanı (msn)	420.8 ± 33.0	407.0 ± 30.9	p>0.05
En kısa düzeltilmiş QT zamanı (msn)	388.2 ± 28.3	373.5 ± 32.0	p>0.05
Düzeltilmiş QT dispersiyonu (msn)	32.5 ± 19.5	34.0 ± 14.7	p>0.05
EKG parametreleri 30. dakika			
Kalp hızı EKG (dakikada)	77.6 ± 13.1	73.5 ± 14.7	p>0.05
En uzun QT zamanı (msn)	374.3 ± 23.7	374.3 ± 38.2	p>0.05
En kısa QT zamanı (msn)	343.0 ± 24.6	341.6 ± 34.2	p>0.05
QT dispersiyonu (msn)	31.3 ± 15.9	32.6 ± 17.6	p>0.05
En uzun düzeltilmiş QT zamanı (msn)	422.7 ± 24.9	406.9 ± 27.0	p<0.05
En kısa düzeltilmiş QT zamanı (msn)	387.5 ± 28.0	371.4 ± 27.4	p<0.05
Düzeltilmiş QT dispersiyonu (msn)	35.1 ± 17.9	35.3 ± 18.9	p>0.05
EKG parametreleri 24. saat			
Kalp hızı EKG (dakikada)	82.6 ± 13.8	77.6 ± 14.2	p>0.05
En uzun QT zamanı (msn)	360.3 ± 22.5	359.6 ± 36.4	p>0.05
En kısa QT zamanı (msn)	336.0 ± 26.9	330.0 ± 32.7	p>0.05
QT dispersiyonu (msn)	23.6 ± 10.3	29.6 ± 14.0	p>0.05
En uzun düzeltilmiş QT zamanı (msn)	415.7 ± 46.9	404.5 ± 26.7	p>0.05
En kısa düzeltilmiş QT zamanı (msn)	388.0 ± 49.6	371.3 ± 26.3	p<0.05
Düzeltilmiş QT dispersiyonu (msn)	27.7 ± 12.1	33.1 ± 14.6	p>0.05

lamlı kardiyovasküler değişiklikler olmuştur (13-16). İzole kalp preparatları kullanılarak kalp üzerindeki direkt etkileri de çalışılmıştır. Bu etkiler miyokardiyal kontraktilitede azalma, EKG değişiklikleri, aritmiler ve elektrofizyolojik değişiklikleri içermektedir. Miyokardiyal kontraktilitede azalmanın mekanizması tam olarak açıklanamamıştır, fakat indirekt etkiyle oluşan miyokardiyal aksiyon potansiyeli süresindeki değişiklikler, kalsiyum (Ca) akımı üzerindeki direkt etkiler ve azalmış hücre içi cAMP konsantrasyonlarına bağlanmaktadır (17-18). Mazoit ve ark. (17) izole tavşan kalplerinde QRS süresini uzatan bupivakain, levobupivakain ve ropivakain oranlarını 1: 0.4: 0.3 olarak bulmuşlardır. Ohmura ve ark. (11) anestezi altındaki ratlarda yaptıkları çalışmada disritmiye yol açan bupivakain, levobupivakain ve ropivakain kümülatif dozlarının oranını sırasıyla 1: 3.3: 6.9 olarak bulmuşlardır ve bu sonuçlarla levobupivakainin disritmojenik potansiyelinin ropivakain ve bupivakain arasında olduğunu göstermişlerdir. Ek olarak disritmi sırasında levobupivakainin plazma konsantrasyonunu ropivakain ve bupivakainin arasında bulmuşlardır. Groban ve ark. (12) anestezi altındaki köpeklerde yüksek doz bupivakain ve levobupivakain verdikten

sonra programlanabilir elektriksel stimülasyonla ekstrasistollerini indüklemişler ve bupivakain grubunda, levobupivakaine oranla daha sık ekstrasistol oluştuğunu gözlemlemişlerdir. Morrison ve ark. (15) anestezi altındaki domuzların koroner arterlerine direkt olarak bupivakain, levobupivakain ve ropivakain enjekte etmiş ve kardiyotoksikite potenslerinin sırasıyla 2.1: 1.2: 1 olarak bildirmişlerdir. Sağlıklı erkek gönüllülerde levobupivakain ve bupivakain intravenöz verilerek kardiyovasküler sistem (KVS) ve SSS etkileri karşılaştırılmış ve levobupivakainin ortalama total dozu ve plazma konsantrasyonu bupivakainden daha fazla olmasına rağmen, daha az kardiyak değişikliklere yol açtığı bulunmuştur (L: 54 mg - B: 45.6 mg) (19). Başka bir çalışmada epidural levobupivakain %0.5 (75 mg) veya %0.75 (112.5 mg) uygulamasından sonra ortaya çıkan minör EKG anormallikleri birer hastada sinüs taşikardisi, atriyal ektopik vurulu sinüs bradikardisi ve minör T dalga inversiyonu olan sinüs taşikardisi olarak gösterilmiştir (20).

Amerika Birleşik Devletleri'nde 1839 gönüllü Amerikan yerlisini içeren "Strong Heart" adlı çalışmada QTcd'nin QTd'nin kardiyovasküler mortalite için anlamlı bir öngörücüsü olduğu gösterilmiş ve QT dispersi-

yonunun ölçümü miyokardiyal repolarizasyonun homojenitesini gösterdiği için gelişebilecek ventriküler taşiaritmilerin ve ölümün saptanmasında prognostik bir araç olarak kullanılabilmesi belirtilmiştir (21). Perkiomaki ve ark. (22) ise QTd uzamasının ventriküler disfonksiyondan bağımsız olarak miyokard infarktüsü öncesi re-entry ventriküler taşiaritmilere hassasiyetle bağlantılı olduğunu göstermişlerdir. Bu nedenle bizim çalışmamızda olduğu gibi, anesteziğin potansiyel iskemik değişikliklerinin ve fatal aritmojenik etkilerinin belirlenmesinde QTd kullanılmıştır. Guinet ve ark. (23) çalışmalarında koyunlarda i.v. yüksek doz bupivakain, ropivakain, levobupivakain ve lidokain infüzyonu ile EKG ve hemodinamik etkilerini karşılaştırmışlar ve bupivakainde daha fazla RR, QT, QTc'de uzama, SKB ve miyokardiyal kontraktilitede azalma yarattığını, en az değişikliklerin lidokain grubunda olduğunu göstermişlerdir. Bizim çalışmamızda QTc maks ve QTc min ölçümlerinde 30. dk.'da başlangıç değerlerine göre bupivakain grubunda istatistiksel olarak anlamlı uzama tespit edilirken ($p<0.05$), 24. saatte çekilen EKG'de sadece QTc min'de anlamlılık devam etmekte idi. QT intervali, QTd ve QTcd ölçümlerinde ise istatistiksel anlamlılık tespit edilmedi.

Pehlivan'ın (24) spinal levobupivakain ve bupivakain uygulamasının karşılaştırıldığı tez çalışmasında, QTc, QTd ve QTcd'de bupivakain grubu lehine istatistiksel olarak anlamlı uzama tespit edilmiştir. Bupivakain ve levobupivakainin PR ve QT intervallerinde uzamaya neden olduğu, ancak istatistiksel olarak anlamlı olmadığı bulunmuştur. Benzer şekilde Düger ve ark. (25) bupivakainin spinal anestezide kullanımında QTc'de anlamlı uzama tespit ederek morfin ilavesinin bu uzamış etkiyi azalttığını göstermişlerdir.

Levobupivakain ve bupivakainin hemodinamik verilerinin karşılaştırıldığı çalışmalarda genellikle anlamlı farklılık tespit edilememiştir (26,27). Bizim çalışmamızda da, her iki grup arasında OKB düzeyleri 180. dk.'ya kadar istatistiksel olarak anlamlı değildi ancak 180. dk.'da istatistiksel olarak anlamlı fark gözlemlendi. Bupivakain grubunda 180. dk.'daki OKB değerlerinde düşüş halen devam ederken, levobupivakain grubunda minimal düşüş olduğu için aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı hale gelmiştir. Bazal değerlere göre epidural blok sonrası bupivakain uygulanan hastalarda OKB'de başlangıca göre anlamlı düşüş gözlenirken, levobupivakain grubunda ise OKB düzeyleri daha stabil seyretmiştir. Bu parametrelerde azalma saptanmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Çalışmamızda iki grup arasında T_{10} dermatom düzeyine ulaşma süresi, tepe noktası dermatomu (her iki

grup içinde T_6), bloğun iki segment gerileme süresi benzer olarak değerlendirildi. Ancak total blok süresi bupivakain için 302.0 ± 34.3 dk. ve levobupivakain için ise 243.0 ± 29.7 dk. olup anlamlı farklılık bulundu. Motor blok düzeyleri levobupivakain grubunda istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşük olarak izlendi. Kocpacz ve ark. (20) elektif alt abdomen cerrahisi planlanan 56 hastada %0.75'lik 20 mL levobupivakain ile %0.75'lik 20 mL bupivakain kullanarak epidural anestezi başlama zamanını, devamlılık süresini, duyuşal ve motor blok derecesini karşılaştırmışlar ve benzer olarak değerlendirmişlerdir. Bader ve ark. (27), 18-40 yaşındaki elektif sezaryen ameliyatı geçirecek 60 kadın hastaya epidural yoldan 30 mL %0.5 bupivakain ile 30 mL %0.5 levobupivakain uygulayarak karşılaştırdıklarında duyuşal blok başlama, T_{10} 'a gerileme ve duyuşal bloğun tamamen kaybolma zamanı açısından bir farklılık oluşmadığını, tüm hastalarda epidural enjeksiyon tamamlanmasından 30 dk. sonra motor blok geliştiğini ve motor bloğun kaybolma zamanının levobupivakain için 241 dk., bupivakain için 265 dk. olduğunu saptamışlardır.

Çalışmamızda perioperatif dönemde görülebilen yan etkilerden aritmi, dispne ve ajitasyona her iki grupta da rastlanmadı. Bradikardi, kaşıntı, bulantı-kusma ve titreme her iki grupta da görülmesine rağmen istatistiksel olarak anlamlılık bulunmadı. Ancak hipotansiyon görülme sıklığı ise bupivakain grubunda anlamlı şekilde fazla bulundu. Cox ve ark. (26) yaptıkları çalışmada, cerrahi boyunca rapor edilen en sık yan etkinin hipotansiyon olduğunu bildirmişlerdir. Ayrıca, hiçbir hastada ciddi aritmi oluşmadığını, levobupivakain kullanılan 59 hastadan sadece 3 hastada, bupivakain kullanılan 29 hastanın ise sadece 2'sinde minör EKG anormallikleri olduğunu bildirmişlerdir. Bader ve ark. (27) çalışmalarında hipotansiyon insidansının levobupivakain alanlarda bupivakain alanlara göre daha düşük olduğunu görmüşlerdir.

Sonuç olarak, epidural anestezide levobupivakain ve bupivakain kullanıldığında, her iki ilaçla da hemodinaminin fazla etkilenmediği, ancak levobupivakainin daha stabil hemodinami sağladığı, daha az motor bloğa neden olduğu, EKG'de QT dispersiyonunu ve QTc min ve QTc maks'ı daha az etkilediği ve daha az hipotansiyon yaptığı, diğer yan etkilerinin ise benzer olduğu saptandı. Bu nedenle klinik kullanımında levobupivakainin kardiyak problemleri olan ve daha az motor blokaj istenilen hastalarda bupivakaine daha iyi bir alternatif olabileceğini düşünmekteyiz.

Yazışma Adresi: Dr. Gülbin YALÇIN SEZEN

Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Anesteziyoloji ve Reanimasyon AD
81620, Beçi Yörükler Kampüsü,
Konuralp/DÜZCE
Tel: 0 380 542 1390-Dâhili; 5237, 5801
Faks: 0 380 542 1387
e-posta: gysezen@hotmail.com

KAYNAKLAR

- Feldman HS. Toxicity of local anaesthetic agents. In: Rice SA, Fish KJ (eds). Anaesthetic toxicity. New York, Raven Press 1994; 107-33.
- Buckenmaier CC 3rd, Bleckner LL. Anaesthetic agents for advanced regional anaesthesia: a North American Perspective. *Drugs* 2005; 65: 745-59.
- Kautzner J, Malik M. QT interval dispersion and its clinical utility. *Pacing Clin Electrophysiol* 1997; 20: 2625-40.
- Clarkson CW, Hondeghem LM. Mechanism for bupivacaine depression of cardiac conduction: fast block of sodium channels during the action potential with slow recovery from block during diastole. *Anesthesiology* 1985; 62: 396-405.
- Vanhoutte F, Vereecke J, Verbeke N, Carmeliet E. Stereoselective effects of the enantiomers of bupivacaine on the electrophysiological properties of the guinea-pig papillary muscle. *Br J Pharmacol* 1991; 103: 1275-81.
- Mazoit JX, Boico O, Samii K. Myocardial uptake of bupivacaine: II. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of bupivacaine enantiomers in the isolated perfused rabbit heart. *Anesth Analg* 1993; 77: 477-82.
- Indik JH, Pearson EC, Fried K, Woosley RL. Bazett and Fridericia QT correction formulas interfere with measurement of drug-induced changes in QT interval. *Heart Rhythm* 2006; 3: 1003-7.
- Veering BT. Complications and local anaesthetic toxicity in regional anaesthesia. *Curr Opin Anaesthesiol* 2003; 16: 455-9.
- Zavisca FG, Kytta J, Heavner JE, Badgwell JM. A rodent model for studying four well defined toxic endpoints during bupivacaine infusion. *Reg Anesth* 1991; 16: 223-7.
- 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.
- Ohmura S, Kawada M, Ohta T, Yamamoto K, Kobayashi T. Systemic toxicity and resuscitation in bupivacaine-, levobupivacaine-, or ropivacaine-infused rats. *Anesth Analg* 2001; 93: 743-8.
- Groban L, Deal DD, Vernon JC, James RL, Butterworth J. Ventricular arrhythmias with or without programmed electrical stimulation after incremental overdosage with lidocaine, bupivacaine, levobupivacaine, and ropivacaine. *Anesth Analg* 2000; 91: 1103-11.
- Heavner JE. Cardiac dysrhythmias induced by infusion of local anesthetics into the lateral cerebral ventricle of cats. *Anesth Analg* 1986; 65: 133-8.
- Bernards CM, Artu AA. Hexamethonium and midazolam terminate dysrhythmias and hypertension caused by intracerebroventricular bupivacaine in rabbits. *Anesthesiology* 1991; 74: 89-96.
- Morrison SG, Dominguez JJ, Frascarolo P, Reiz S. A comparison of the electrocardiographic cardiotoxic effects of racemic bupivacaine, levobupivacaine, and ropivacaine in anesthetized swine. *Anesth Analg* 2000; 90: 1308-14.
- 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.
- Mazoit JX, Decaux A, Bouaziz H, Edouard A. Comparative ventricular electrophysiologic effect of racemic bupivacaine, levobupivacaine, and ropivacaine on the isolated rabbit heart. *Anesthesiology* 2000; 93: 784-92.
- Kawano T, Oshita S, Takahashi A, et al. Molecular mechanisms of the inhibitory effects of bupivacaine, levobupivacaine, and ropivacaine on sarcolemmal adenosine triphosphate-sensitive potassium channels in the cardiovascular system. *Anesthesiology* 2004; 101: 390-8.
- McLeod GA, Burke D. Levobupivacaine. *Anaesthesia* 2001; 56: 331-41.
- Kopacz DJ, Allen HW, Thompson GE. A comparison of epidural levobupivacaine 0.75% with racemic bupivacaine for lower abdominal surgery. *Anesth Analg* 2000; 90: 642-8.
- Okin PM, Devereux RB, Howard BV, Fabsitz RR, Lee ET, Welty TK. Assessment of QT interval and QT dispersion for prediction of all-cause and cardiovascular mortality in American Indians: The Strong Heart Study. *Circulation* 2000; 101: 61-6.
- Perkiomaki JS, Koistinen J, Yli-Mayry S, Huikuri HV. Dispersion of QT interval in patients with and without susceptibility to ventricular tachyarrhythmias after previous myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26: 174-9.
- Guinet P, Estebe JP, Ratajczak-Enselme M, et al. Electrocardiographic and hemodynamic effects of intravenous infusion of bupivacaine, ropivacaine, levobupivacaine, and lidocaine in anesthetized ewes. *Reg Anesth Pain Med* 2009; 34: 17-23.
- Pehlivan VF. Spinal anesteziye kullanılan bupivakain ve levobupivainin QT dispersiyonuna olan etkilerinin karşılaştırılması (uzmanlık tezi), Ankara 2006.
- Düger C, Mimaroglu C, Kaygusuz K, Özdemir Kol İ, Gürsoy S. Bupivakain ile yapılan spinal anesteziye morfin ilavesinin QT aralığına etkilerinin araştırılması. *Anestezi Dergisi* 2008; 16: 201-5.
- Cox CR, Faccenda KA, Gilhooly C, Bannister J, Scott NB, Morrison LM. Extradural S(-)-bupivacaine: comparison with racemic RS-bupivacaine. *Br J Anaesth* 1998; 80: 289-93.
- Bader AM, Tsen LC, Camann WR, Nephew E, Datta S. Clinical effects and maternal and fetal plasma concentrations of 0.5% epidural levobupivacaine versus bupivacaine for cesarean delivery. *Anesthesiology* 1999; 90: 1596-601.