

## Köpeklerde Bupivakain ve Levobupivakainin Kardiovasküler Sistem Üzerine Etkileri

*The Effects of Bupivacaine and Levobupivacaine on Cardiovascular System in Dogs*

Özlem SAKA, Canan BALCI, Remziye SIVACI

*Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon A.D., Afyonkarahisar*

### ÖZET

**Amaç:** Bu çalışmamızda; bupivakain, levobupivakainin intravenöz uygulanması sonucu, her bir ilacın ortaya çıkan kardiyotoksik etkilerini ve kardiyotoksositeye neden olan toksik dozlarını karşılaştırmayı amaçladık.

**Gereç ve yöntem:** Ağırlıkları 20-25 kg. arasında 11 köpek denek çalışmaya alındı. Denekler rastgele 6'lı 2 gruba ayrıldı. Gruplar, bupivakain (Grup B) ve levobupivakain (Grup L) olarak belirlendi. Deneklerin elektrokardiyografisi (EKG) ve periferik oksijen saturasyonu (SPO2) münitörizasyonu yapıldı. Her grup için belirlenen lokal anestezipler deneklere intravenöz (İV) uygulanmaya başlandı. EKG değişiklikleri tespit edildiğinde infüzyon durduruldu ve gruplar için toplam ilaç toksik etki dozları hesaplandı.

**Bulgular:** Grup B için üçüncü dakikadan sonra 3.- 4. dakika periyodunda deneklerde EKG değişiklikleri tespit edildi ve bu sürede bupivakainin toksik dozu (etki dozu)  $111.83 \pm 2.22$  mg olarak hesaplandı. Grup L için üçüncü dakikadan sonra 3.- 4. dakika periyodunda deneklerde EKG değişiklikleri tespit edildi ve bu sürede levobupivakainin toksik dozu (etki dozu)  $125.83 \pm 8.01$  mg olarak hesaplandı. Grupların toksik etki dozları kendi aralarında istatistiksel olarak karşılaştırıldığında; Grup L'nin toksik etki dozu, grup B' den istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu ( $p < 0.01$ ).

**Tartışma ve sonuç:** Kardiyak sistem üzerine etkileri açısından bakıldığında levobupivakain, bupivakainden daha güvenli olarak görülmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Bupivakain, levobupivakain, kardiyotoksik doz.

### ABSTRACT

**Objective:** In this study, following the administration of bupivacaine, levobupivacaine compared the cardiotoxic dosages and cardiotoxic effects of each agent.

**Materials and methods:** Twelve dogs weighing 20-25 kg were included in the study. The subjects were divided randomly into two groups that each one containing six dogs. Bupivacaine (Group B), levobupivacaine (Group L) were chosen as local anesthetics. Anesthesia was supplied by administering of 100 mg ketamin and 5 mg midazolame before the study and intravenous catheter was placed. Electrocardiography (ECG) monitorizations, saturation of peripheric oxygene (SPO2) were performed. Local anesthetics were infused in each group. When ECG changed, drug administration was stopped and total effective toxic dosages for each group were identified.

**Results:** ECG changes after third minute between 3. and 4. minutes were determined in bupivacaine group and cardiotoxic dosage of bupivacaine was calculated as  $111.83 \pm 2.22$  mg. ECG changes after third minute between 3. and 4. minutes were determined in levobupivacaine group and cardiotoxic dosage of levobupivacaine was calculated as  $125.83 \pm 8.01$  mg. When effective dosages were compared statistically between groups, the effective dosage of levobupivacaine was found significantly higher than bupivacaine ( $p < 0.01$ ).

**Discussion and conclusion:** According to the cardiac effects were considered, levobupivacaine were more reliable than bupivacaine.

**Key Words:** Bupivacaine, levobupivacaine, cardiotoxic dosage

## GİRİŞ

Lokal anesteziye bağlı olarak gelişen sistemik toksisite nedeni genellikle yanlış yapılan intravasküler enjeksiyonlara ya da intratekal uygulamalarda toksik doz aşımına bağlıdır. Toksisitenin şiddeti de lokal anesteziğin plazma konsantrasyonuna bağlıdır.

Lokal anesteziğin sistemik toksik etkileri santral sinir sistemi ve kardiyovasküler sistem üzerinde daha belirgindir.(1) Bupivakain uzun yıllardan beri anestezi ve analjezi amaçlı kullanılan bir lokal anestezi ilaçtır.(2) Bupivakain özellikle obstetrik anestezi ve intravenöz rejeonal anestezi uygulamalarında uzun etkisinden dolayı tercih edilmiş, fakat kardiyak depresan etkileri nedeni ile rejeonal anestezi uygulamalarının zaman zaman kısıtlanmasına neden olmuştur. Tüm bu nedenlerden dolayı bupivakainden daha güvenli olduğu düşünülen, bupivakainin S (-) enantiyomerleri olan levobupivakain geliştirilmiştir.(3,4)

Çalışmamızda, uzun süredir anestezi pratiğinde kullanılmakta olan bupivakain ile levobupivakainden daha az toksik olduğu düşünülen levobupivakainin, toksik olduğu kabul edilen lokal anestezi dozlarının intravenöz uygulanması sonucu ortaya çıkan kardiyak toksisite bulgularını, kardiyotoksisiteye neden olan toksik dozlarını karşılaştırmayı amaçladık.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız, Afyon Kocatepe Üniversitesi Hayvan Etik Kurul onayı ile Afyon Kocatepe Üniversitesi Veterinerlik bölümünde gerçekleştirildi. Çalışma grubu ağırlıkları 20-25 kg arasında olan erişkin erkek 11 karışık cins köpekten oluşturuldu. Lokal anestezi ajanı olarak bupivakain (Grup B), levobupivakain (Grup L) çalışma ajanları olarak belirlendi ve gruplandırıldı. Her bir ilaç için rastgele seçilen deneklerden altılı iki grup oluşturuldu. Çalışma öncesi 6 saat aç bırakılan deneklere intramusküler (İM) 100 mg ketamin ve intramusküler 5 mg midazolam ile anestezi verildi. Anestezi sonrası deneklerin her birine sırasıyla elektrokardiyografi (EKG), periferik oksijen saturasyonu (SpO<sub>2</sub>) monitörizasyonu ve yapılarak intravenöz (İV) damar yolu açıldı. Her iki gruptaki her bir deneğe 5 dakika sonra ilaç infüzyonu vermeye başlandı. İlaç infüzyonları daha önce hesaplanan toksik etki dozlarında 50 cc'lik enjektörlere hazırlanarak ve perfüzör ile infüzyon şeklinde verildi (Braun, Almanya). Aritmi, ventriküler fibrilasyon ve asistoli EKG değişiklikleri

olarak kabul edildi. Tüm deneklerde İV ilaç uygulamasının başlanmasını takiben, uygulama sırasında ve ilaç

infüzyonları durdurulduktan sonraki dönemde SpO<sub>2</sub> değerleri 1., 2., 3., 4., 5., 10., 14., 20., 25. ve 30. dakika boyunca takip edilerek kaydedildi. Grup B için hesaplanan kardiyak toksik etki dozları sırası ile; 3 mg kg<sup>-1</sup> idi. Levobupivakain için literatürde belirlenen mg kg<sup>-1</sup> şeklinde bir toksik doz miktarı verilemediği için Grup L'de toksik dozun literatürler ışığında toplam toksik doz olarak çalışılması planlandı ve bu da 140 mg olarak belirlendi. Her iki ilaç için hesaplanan kardiyak toksik dozlar için insanlardaki belirlenen toksik dozlar referans alındı. Her bir ilaç için oluşturulan gruplarda çalışma ajanı olarak belirlenen, kardiyak toksik dozu hesaplanan ilaç, deneklere İV olarak 30 mg dk<sup>-1</sup> hızında infüzyon şeklinde vermeye başlandı. Deneklerde EKG değişiklikleri görüldüğünde eş zamanlı olarak ilaç infüzyonları durduruldu. İki gruptaki her bir deneğe verilen toplam doz kardiyak toksik etki dozu olarak belirlendi. İlaç infüzyonu sonrası belirlediğimiz EKG değişikliklerinden biri olan ventriküler fibrilasyona giren denekler defibrile edildi. Defibrilasyon sonrası sinüs ritmine dönen denekler çalışmaya dahil edildi. Hiçbir denekte çalışma süresince ve sonrasında ölüm olmadı. Denekler Veterinerlik Fakültesi Hayvan Barınagında bir gün süre ile takip edildi. Çalışmanın istatistiksel analizi Statistical Package for Social Sciences, 10.0 (SPSS, 10.0, Philadelphia, USA) kullanılarak yapıldı. Her ajanın kendi içinde belli zaman ve doz aralıkları ile ölçülen parametreleri, tekrarlayan değerlerinde Wilcoxon testi, ilaçların etki dozları ise Mann-Whitney U testi kullanılarak karşılaştırıldı. P<0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## BULGULAR

Ağırlıkları ortalama 20-25 kg arasında olan erişkin erkek 17 karışık cins köpek çalışmaya alındı. Grup B'deki deneklere bupivakain İV vermeye başlandıktan sonra üçüncü ve dördüncü dakika aralığında toplam verilen ilaç dozu 111.83 ± 2.22 mg'a ulaştığında deneklerde EKG değişiklikleri tespit edildi ve infüzyon durduruldu (Tablo 1).

Grup B'deki deneklerde İV bupivakain uygulanması sırasında kardiyak toksik etkiler (EKG değişiklikleri) gözlenip ilaç uygulanmasının sonlandırılmasından sonraki toplam 1., 2., 3., 4., 5., 10., 14., 20., 25. ve 30.dakika boyunca SpO<sub>2</sub>'lerinde anlamlı bir değişiklik gözlenmedi (Tablo 2). Grup L'deki deneklere, levobupivakainin İV vermeye başlandıktan sonra üçüncü ve dördüncü dakika aralığında toplam verilen

ilaç dozu  $125.83 \pm 8.01$  mg'a ulaştığında deneklerde EKG değişiklikleri tespit edildi ve infüzyon durduruldu (Tablo 3). Grup L'deki deneklerde İV levobupivakain uygulanması sırasında kardiyak toksik etkiler (EKG değişiklikleri) gözlenip ilaç uygulanma-

sının sonlandırılmasından sonraki toplam 1., 2., 3., 4., 5., 10., 14., 20., 25. ve 30.dakika boyunca SpO<sub>2</sub>'lerinde anlamlı bir değişiklik gözlenmedi (Tablo - 4).

**Tablo 1:** Bupivakain grubunun kontrol, 1., 2., 3., dakikalarda ve EKG değişikliklerinin oluştuğu toksik etki doz değerleri (Ort  $\pm$  SD)

GRUP B (n=6)	Ort $\pm$ SD	Minimum	Maximum
Doz K	0.00 $\pm$ 0.00	0.00	0.00
Doz 1	30.00 $\pm$ 0.00	30.00	30.00
Doz 2	60.00 $\pm$ 0.00	60.00	60.00
Doz 3	110.00 $\pm$ 0.00.	110.00	110.00
Kardiyak Toksik Etki Dozu	111.83 $\pm$ 2.22	110.00	114.00

**Tablo 2:** Bupivakain grubunun kontrol, 1., 2., 3., 4., 5., 10., 14., 20., 25. ve 30., dakikalarda periferik oksijen saturasyon değerleri (Ort  $\pm$  SD)

GRUP B (n=6)	Ort $\pm$ SD	Minimum	Maximum
SpO <sub>2</sub> K	97.66 $\pm$ 0.51	97.00	98.00
SpO <sub>2</sub> 1	94.33 $\pm$ 5.68	87.00	98.00
SpO <sub>2</sub> 2	97.66 $\pm$ 0.51	97.00	98.00
SpO <sub>2</sub> 3	97.66 $\pm$ 0.51	97.00	98.00
SpO <sub>2</sub> 4	97.66 $\pm$ 0.51	97.00	98.00
SpO <sub>2</sub> 5	94.33 $\pm$ 5.68	80.00	98.00
SpO <sub>2</sub> 10	97.66 $\pm$ 0.51	97.00	98.00
SpO <sub>2</sub> 14	97.66 $\pm$ 0.51	97.00	98.00
SpO <sub>2</sub> 20	97.66 $\pm$ 0.51	97.00	98.00
SpO <sub>2</sub> 25	97.66 $\pm$ 0.51	97.00	98.00

**Tablo 3:** Levobupivakain grubunun kontrol, 1., 2., 3. dakikalarda ve EKG değişikliklerinin oluştuğu toksik etki dozları değerleri (Ort  $\pm$  SD)

GRUP L (n=6)	Ort $\pm$ SD	Minimum	Maximum
Doz K	0.00 $\pm$ 0.00	0.00	0.00
Doz 1	30.00 $\pm$ 0.00	30.00	30.00
Doz 2	60.00 $\pm$ 0.00	60.00	60.00
Doz 3	110.00 $\pm$ 0.00	110.00	110.00
Kardiyak Toksik Etki Dozu	125.83 $\pm$ 8.01	120.00	140.00

Grup L'nin kardiyak toksik etki dozu, grup B'den istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu ( $p < 0.01$ ). (Tablo 5). \*Grup L'nin Grup B ile karşılaştırılması ( $p < 0.01$ ). Her iki grup için çalışma boyunca tespit edilen aritmi, ventriküler fibrilasyon ve asistoli

değerlendirildi. Grup B'de tüm deneklerde aritmi, 2 denekte ventriküler fibrilasyon gelişti. Ventriküler fibrilasyon gelişen deneklerde resüsitasyona cevap alındı. Grup L'de hiçbir denekte asistoli görölmedi ( $p < 0.01$ )

**Tablo 4:** Levobupivakain grubunun kontrol, 1., 2., 3., 4., 5., 10., 14., 20., 25. ve 30. Dakikalardaki periferik oksijen saturasyon değerleri (Ort  $\pm$  SD)

GRUP L (n=6)	Ort $\pm$ SD	Minimum	Maximum
SpO <sub>2</sub> K	97.83 $\pm$ 0.40	97.00	98.00
SpO <sub>2</sub> 1	95.83 $\pm$ 4.35	87.00	98.00
SpO <sub>2</sub> 2	97.50 $\pm$ 0.54	97.00	98.00
SpO <sub>2</sub> 3	97.50 $\pm$ 0.54	97.00	98.00
SpO <sub>2</sub> 4	97.66 $\pm$ 0.51	97.00	98.00
SpO <sub>2</sub> 5	93.50 $\pm$ 7.31	80.00	98.00
SpO <sub>2</sub> 10	97.50 $\pm$ 0.54	97.00	98.00
SpO <sub>2</sub> 14	97.60 $\pm$ 0.54	97.00	98.00
SpO <sub>2</sub> 20	97.50 $\pm$ 0.54	97.00	98.00
SpO <sub>2</sub> 25	97.80 $\pm$ 0.44	97.00	98.00
SpO <sub>2</sub> 30	97.50 $\pm$ 0.54	97.00	98.00

## TARTIŞMA

Lokal anesteziklerin klinik uygulamalarında karşılaşılan kardiyovasküler toksik etkiler daha çok yanlışlıkla intravasküler enjeksiyonlar sonrası veya spinal ve epidural anestezinin bir komplikasyonu olarak da nadir de olsa görülebilmektedir.(1,4) Bupivakain ve levobupivakain tedavi amacı ile intravenöz uygulanması kontrendike olan lokal anesteziklerdir. Bu iki lokal anestezi ajan yanlışlıkla intravenöz verildiğinde ya da çok yüksek volümlerde intratekal ya da infiltratif anestezisi amacı ile kullanıldığında absorpsiyon çok arttığından dolayı toksik etki oluşturmaktadırlar. Bu nedenle bu üç lokal anestezi ajanının insanlarda intravenöz kardiyak toksik etki dozu

bilinmemektedir ve intravenöz toksik dozları için hayvan çalışmaları yapılarak toksik etki dozları belirlenmeye çalışılmıştır. (5,7)

Albright ve ark. çalışması sonunda yanlışlıkla intravenöz bupivakain ve etidokain verildiğinde, bupivakain ve etidokainin lidokain gibi diğer lokal anestezi ajanlardan daha ciddi ve ölümcül miyokardiyal depresyona neden olduğunu rapor etmiştir. Albright tarafından yapılan bir çalışmada, özellikle bupivakainin kardiyovasküler toksisitesi üzerinde durulmuştur. Bu sonuçlardan sonra bupivakainin özellikle obstetrik ve intravenöz rejyonal anestezisi alanında kullanımını kısıtlanmıştır. (8) Bupivakainin kardiyovasküler toksik etkilerinin daha iyi anlaşılmasından sonra kardiyovasküler toksisitesinin daha az olduğu düşünülen levobupivakain geliştirilmiştir. (3)

**Tablo 5:** Grup B, Grup L, Grup R kardiyak toksik etki doz değerlerinin karşılaştırılması (Ort ± SD)

	EKG	p
<b>Grup B</b>	111.83 ± 2.22	0.009*
<b>Grup L</b>	125.83 ± 8.01	0.007#

Lokal anestezikler intratekal ve infiltratif olarak uygulandığında toksik olabilecek dozlar belirlenmiştir. Bupivakain için kabul edilen toksik dozlar sırası ile 3 mg kg<sup>-1</sup> dir. Levobupivakain için ise 14 mg kg<sup>-1</sup> (intratekal uygulama) dozu toksik kabul edilmektedir. Fakat, infiltratif ve intravenöz toksik dozu için literatürde bildirilen birkaç değerli çalışma bulunmaktadır.(2,3,9,10) Hazel ve ark. tarafından 10 mg/dk infüzyon dozunda bupivakain ve levobupivakain intravenöz olarak verilmiş, SSS bulguları izlendiğinde ya da sistolik kan basıncı 100 mm Hg'nın altına, kalp atım hızı 100 atım dk'nın altına düştüğünde santral sinir sistemi ya da kardiyak yan etkiler gözlemlendiğinde levobupivakainin toksik dozu kabul edilmiş ve infüzyon sonlandırılmıştır. Bu çalışmada toksik kabul edilen doz levobupivakain için 140 mg kg<sup>-1</sup> dir.(7) Buradan yola çıkarak, biz de bupivakain ve levobupivakain için kabul edilen toksik etki dozlarını sırası ile 3 mg kg<sup>-1</sup> ve 140 mg olarak belirledik. Ohmura S. ve ark. ratlarda yaptıkları bir çalışmada, bupivakain, ropivakain ve levobupivakainin intravenöz

uygulanması ile sistemik toksisitelerini ve resüsitasyona cevabını karşılaştırmışlar. Bu çalışmada, bupivakain ve levobupivakain için toksik dozlar sırası ile 9.3 mg kg<sup>-1</sup> ve 12.2 mg kg<sup>-1</sup> olarak belirlenmiştir.(11)

Bizim çalışmamızda, köpeklerde bupivakain ve levobupivakain için intravenöz olarak verildiğinde kardiyak toksik etki dozları her üç ilaç için sırası ile 111 mg ve 125 mg olarak belirlenmiştir. Mazoit ve ark. bupivakain enantiyomeri olan levobupivakain ile izole tavşan kalbinde farmakodinamik ve farmakokinetik olarak yaptıkları çalışmalarında levobupivakainin, bupivakainden daha az toksik olduğunu bildirmişlerdir. Eşit dozlarda bupivakain ve levobupivakain kullanıldığında levobupivakainin bupivakainden daha az EKG değişikliklerine neden olduğu tespit edilmiştir. Bupivakain ve levobupivakainin oluşturduğu EKG değişiklikleri; disritmi, QRS genişlemesi, P-R aralığında uzama, A-V blok, bradikardi, QT süresinin uzaması ve ventriküler aritmiler olarak bildirilmektedir. (12,13)

Biz de çalışmamızda, levobupivakainin bupivakainden daha yüksek dozlarda EKG değişikliklerine neden olduğunu tespit ettik. Bupivakain ve levobupivakain grublarına dahil olan tüm deneklerde aritmi tespit edildi. Bupivakain grubunda sadece iki denekte ventriküler fibrilasyon gelişti ve resüsitasyona cevap alındığı için ölümlerle sonuçlanmadı. Deneysel hayvan çalışmalarından Groban ve ark.(17) nin yaptığı; göğüsleri açılmış köpeklere kardiyovasküler kollaps oluşuncaya dek artan dozlarda bupivakain, levobupivakain, ropivakain ve lidokain infüzyonları uygulamışlardır. Çalışma süresince hipotansiyon ve aritmi tedavisi epinefrin ile yapılmış, kardiyak arrest gelişen hayvanlar açık göğüs masajı ve ileri yaşam desteği protokolleri ile tedavi edilmiştir. Bupivakain, levobupivakain, ropivakain ile başarısız resüsitasyon oranları sırası ile % 50, % 30, % 10 olarak rapor edilmiştir. Belirgin hipotansiyondan birincil olarak miyokard depresyonu sorumlu bulunurken, resüsitasyon öncesi oluşan ölümcül aritmilerin ortaya çıkışı açısından lokal anestezipler arasında anlamlı farklılıklar gözlenmemiştir.<sup>14</sup> Bizim çalışmamızda da bupivakain grubunda iki hayvanda ventriküler fibrilasyon gelişti ve sadece defibrilasyon ile normal ritim sağlandı.

Morrison ve ark. yaptığı başka bir deneysel çalışmada, domuzlarda bupivakain, levobupivakain ve ropivakainin direkt kardiyodepresif etkileri intravenöz infüzyon sonrası karşılaştırıldığında bupivakain ve levobupivakainin benzer şekilde kardiyak depresan etkili olduğu rapor edilmiştir.(15) Ohmura ve ark. ratlarda yaptığı bir çalışmada bupivakain, levobupivakain, ropivakainin sistemik toksisitesi ve kardiyak resüsitasyona yanıtları letal dozların intravenöz infüzyonu sonrasında karşılaştırılmıştır. Levobupivakainin, disritmi ve asistoli oluşturan kümülatif dozları, bupivakainin kümülatif dozlarından daha yüksek olarak belirlenmiştir. Aynı dozda uygulandığında başarılı resüsitasyon sayısında gruplar arasında farklı bulunmamıştır. Levobupivakainin sistemik toksisitesinin, ropivakain ve bupivakainin arasında olduğu sonucuna varılmıştır.(16) Bizim çalışmamızda da, levobupivakainin kardiyak toksik etki dozu bupivakainin kardiyak toksik etki dozundan yüksek bulunmuştur.

Mather ve ark. koyunlarda levobupivakain ve bupivakaini intravenöz uygulayarak sistemik ve bölgesel etkilerini karşılaştırdığında levobupivakainin daha az sistemik ve bölgesel toksik etki oluşturduğunu bildirmişlerdir.<sup>17</sup> Huang ve ark. benzer şekilde koyunlara kardiyovasküler ve santral sinir sistemi üzerine etkilerini araştırmak amacıyla levobupivakainin >100 mg ve bupivakainin >75 mg verildiğinde sürekli

konvülsiyon meydana geldiği, sol ventrikül sistolik kontraktilesinde depresyonun aniden olduğu gösterilmiştir. Subkonvülsif dozlarda kalp hızı ve kan basıncının çok az etkilendiği gösterilmiştir. Kardiyak atım ve miyokardiyal kan akımı her iki ilacın yüksek dozunda azalmış olarak rapor edilmiştir. Bupivakain için 75 mg, levobupivakainde ise 100 mg'dan büyük dozlarda QRS de genişleme ve ventriküler aritmiler gözlenmiştir. Çalışmanın sonunda levobupivakain ve bupivakain ile aritmi tespit edilmiştir.(19) Bupivakain ile yüksek dozlarda (140-200 mg) ölümcül aritmiler, levobupivakain ile aynı dozlarda kullanılmasına rağmen ölümcül olmayan aritmiler olduğu gösterilmiştir. Fakat, bu çalışmada levobupivakain ile meydana gelen aritmiler zararsız ve daha az önemli olarak kabul edilmiştir. Levobupivakainin ölümcül aritmi açısından bupivakaine göre daha güvenli olduğu ve eşit dozlarda levobupivakainin güvenlik sınırının bupivakainden daha geniş olduğu bildirilmektedir.(17,19) Bupivakain ve levobupivakainin intravenöz kardiyak toksik etkileri olarak tüm deneklerde aritmi saptandı. Bupivakain grubunda sadece iki denekte ventriküler fibrilasyon gelişti ve resüsitasyona cevap alındığı için ölümlerle sonuçlanmadı. Her iki ilacın EKG değişikliklerini oluşturduğu toksik ilaç dozlarını; bupivakainin 111 mg, levobupivakainin 125 mg olarak tespit ettik. Bizde çalışma sonuçlarımıza göre, levobupivakainin bupivakainden daha güvenli bir ajan olduğu kanısına vardık.

Sonuç olarak; çalışmamızda sedasyon amacı ile uygulanan ketaminin intrinsik sempatomimetik etkisi deneklerin kardiyak atım hızını etkilemiş olabileceği düşünülse de, kardiyovasküler sistem üzerine toksik etkileri açısından değerlendirildiğinde, levobupivakain bupivakainden daha güvenli olarak görülmektedir.

## KAYNAKLAR

1. Covino BG. Pharmacology of local anaesthetic agents. General Anaesthesia. İn: Nunn et al. Butterword Co Ltd, London. 1989;107-1036.
2. Morgan GA, Maged SM, Murray MJ. Local Anesthetics. Clinical Anesthesiology. The McGraw-Hill Companies Inc, NewYork. 2002; 233-241.
3. Rachel H, Markham A. Levobupivacaine: A Review of its Pharmacology and Use as a Local Anaesthetic. 2000;59:551-579.

4. Brown DL. Local anesthetic toxicity. In: Finucane BT. Complications of regional anesthesia. Churchill Livingstone, New York. 1999;567-580.
5. Kayhan Z. Lokal anestezi. Klinik Anestezi. 3. Baskı. Ankara:Logos Yayıncılık, 2004; 503-523.
6. Markham A, Fauld D. Ropivacaine. A review of its pharmacology and therapeutic use regional anaesthesia. *Anesth. Analg.* 1996;52:429-449.
7. Bardsley H, Gristwood R, Baker H, Watson N, Nimmo W. A comparison of the cardiovascular effects of levobupivacaine and racbupivacaine following intravenous administration to healthy volunteers. *Br. J. Clin Pharmacol.* 1998;46:245-249.
8. Albright GA. Cardiac arrest following regional anesthesia with etidocaine or bupivacaine. *Anesthesiology.* 1979;51:285-286.
9. Per H, Rosenberg MD, Bernadette TH, Veering MD and William F, Urmey MD. Maximum recommended doses of local anesthetics. A multifactorial concept. 2004; 4: 511-520.
10. Groban L. Central nervous system and cardiac effects from longacting amide local anesthetic toxicity in the intact animal model. *Reg. Anesth.* 2003;28:3-7.
11. Ohmura S, Kawada M, Ohta T, Yamamoto K, Kobayashi T. Systemic toxicity and resuscitation in bupivacaine, levobupivacaine, or ropivacaine infused rats. *Anesth. Analg.* 2001;93:743-748.
12. Mazoit JK, Boico O, Samu K. Myocardial uptake of bupivacaine: II. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of bupivacaine enantiomers in the isolated perfused rabbit heart. *Anesth. Analg.* 1993;77:477-482.
13. Bloc A, Covino BG. Effect of local anesthetics on cardiac conduction and contractility. *Reg. Anesth.* 1982;6:55-61.
14. Groban L, Deal DD, Vernon JC ve ark. Cardiac resuscitation after incremental overdosage with lidocaine, bupivacaine, levobupivacaine and ropivacaine in anesthetized dogs. *Anesth. Analg.* 2001;92:37-43
15. Morrison SG, Dominguez JJ, Frascarolo P, ve ark. Cardiotoxic effects of levobupivacaine, bupivacaine and ropivacaine an experimental study in pentobarbital anesthetized swine. *Region Anesth Pain Med.* 1998;24; 23:50.
16. Ohmura S, Kawada M, Ohta T, Yamamoto K, Kobayashi T. Systemic toxicity and resuscitation in bupivacaine, levobupivacaine, or ropivacaine infused rats. *Anesth. Analg.* 2001;93:743-748.
17. Mather LE, Huang YF, Veering B ve ark. Systemic and regional pharmacokinetics of levobupivacaine and bupivacaine enantiomers in sheep. *Anesth. Analg.* 1998;86:805-87.
18. Huang YF, Pryor ME, Mather LE ve ark. Cardiovascular and central nervous system effects of intravenous levobupivacaine and bupivacaine in sheep. *Anesth. Analg.* 1998;86:797-804.

