

BEYİN KORTEKSİNE LOKAL OLARAK UYGULANAN LİDOKAİNİN EPİLEPTİK AKTİVİTESİ VE BUNUN BETA-BLOKERLER TARAFINDAN ANTAGONİZE EDİLMESİ

Dr. Nergiz KÜÇÜK*
Dr. Üner TAN**

ÖZET:

Lokal anesteziklerin santral sistemi toksisiteleri, her zaman kardiovasküler sistem toksisitelerinden önce ortaya çıkar. Tedavi konvülziyonların kontrolü ve oksijen verilmesine yönelik olmalıdır. Konvülziyonlara karşı beta-bloker ilaçların etkili olabileceğini hipotez olarak önerdik. Anestezi almayan, yüksek servikal transseksiyon yapılmış kedilerde serebral kortekse lokal olarak uygulanmış lidokainin elektrokortigografik değişikliklerini araştırdık. % 10'luk lidokain uygulamasından sonra yüksek amplitüdü, keskin dalgalar ortaya çıktı. Bu etki aynı yolla uygulanan metoprolol ile antagonize edildi.

Anahtar Kelimeler: Epileptik aktivite, Lidokain, Beta bloker, Metoprolol.

GİRİŞ VE AMAÇ

Lokal anesteziklerin santral sinir sistemi toksisiteleri, her zaman kardiovasküler sistem toksisitesinden önce ortaya çıkar (1). Benzodiazepinlerle premedike edilen farelerde konvülziyon ve ölümlerin azaldığı gösterilmiştir (2,3). Ancak antikonvülzan olarak önerilen benzodiazepinler, lokal anestezik olarak kullanılan bupivacainin serum seviyesini yükseltmektedir (9). Farelerde yapılan başka bir çalışmada aminophylline bağlı konvülziyon ve letalitenin ancak benzodiazepinle bir beta-bloker olan atenololun kombine kullanılmasıyla azaltılabilmektedir (3). Bu çalışmada diazemin tek başına le-

* Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon ABD Öğretim Üyesi, Yard. Doç.

** Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji ABD Başkanı, Prof.

Yazışma Adresi:

Yard. Doç. Dr. Nergiz KÜÇÜK
Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi
Anesteziyoloji ve Reanimasyon ABD
25240 ERZURUM

taliteyi azaltmadığı belirtilmiştir. Biz yaptığımız bu çalışmayla öncelikle beta-blokerlerin lokal anesteziye bağlı konvülsiyonlarda etkili olup olmayacağını araştırmayı amaçladık.

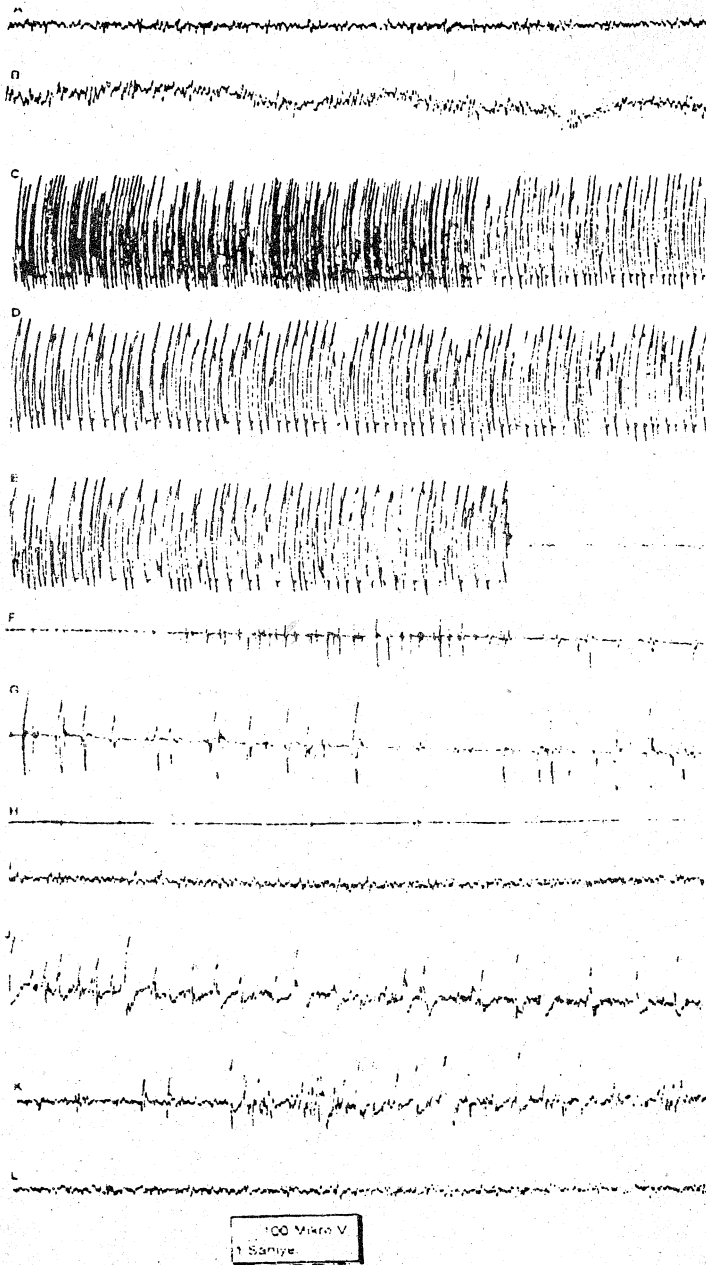
MATERYAL VE METOD

Deneyler 4 yetişkin kedi (2.5-3.0 kg) üzerinde gerçekleştirildi. Hayvanlar küçük cerrahi girişimler için başlangıçta eter ile anestetize edildiler. Femoral arter ve ven kanüle edildi. Femoral arterden kan basıncı monitörize edildi ve ortalama 100 mmHg civarında tutulmaya çalışıldı. Femoral venden % 0.9 NaCl infüzyon solüsyon olarak kullanıldı. Deneklerin sıcaklığı ısıtıcı yoluyla 36.5-37.5 arasında tutuldu. Eter anestezisi devam ederken trakeostomi yapılarak, trakeaya kanül konuldu. Kraniotomi yapılarak sol serebral korteks ortaya çıkarıldı. Dura ayrıldı. Bu alan 37C Sıcaklıkta parafinle dolduruldu. Denekler periferik uyarılarda korunmak ve hayvanın anestetize olmaması nedeniyle ortaya çıkabilecek ters etkileri önlemek amacıyla C1 seviyesinden spinal transeksiyon yapıldıktan sonra hayvan ventilatörü ile ventile edildiler. Basınç noktaları veya uçlarına ağız odağı oluşturmamak için procaine hydrochloride enjekte edildi.

Kanamalarla kaybedilen volüm eşit miktarda dextran ile karşılandı. Eter anestezisi kesildi. Ortalama 90 dakika sonra deneylere başlandı. Elektrokortigografi parietal lobtaki serebral kortekse yerleştirilen altın uçlu elektrotlarla unipolar olarak kaydedildi. Referans elektrod kulağa tespit edildi. 2x2 mm²'lik absorban materyale emdirilmiş lidokain serebral korteks üzerine parafin ortamda uzaklaştırıp, serum fizyolojikle yıkandıktan sonra kaydedici elektrotların yanına yerleştirildi. 10 dakika sonra kayıtlar monopolar olarak 10 milisaniyede'de yapıldı EEG'de fasyal gerilmelerle birlikte olan 10 microvolttan yüksek keskin dalga ve spike'lar epileptik aktivite olarak kabul edildi. Lidokain uygulanan bölümden epileptik uyarılar kaydedildikten sonra bölge izotermik-izotonik solüsyonla yıkandı ve en az 10 dakika sıvı parafinle doldurularak beklendi. Metoprolol emdirilmiş materyal aynı bölgeye 10 dakika süreyle uygulandı. EEG kayıtları alındıktan sonra tekrar lokal anestezi kondu. 10 dakika sonra oluşan epileptik aktivite EEG'de normal aktivite başlayıncaya kadar kaydedildi.

BULGULAR

Lidokain aplikasyonundan sonra serebral korteste epileptik deşarjlar oluştu. Metoprololdan sonra ise bu deşarjlar kayboldu. İkinci lidokain uygulaması ile oluşan epileptik aktivite daha az belirgindi. Bu metoprolol ile antaganize edildi (Şekil 1).



Şekil 1 Deney süresince kaydedilen EEG traseleri.
A) Kontrol, B) 1. Lidokain, C-D) 1. Lidokain'in devamı,
E) 1. Metoprolol, F-G-H) 1. Metoprolol'un devamı, I) Kontrol,
J) 2. Lidokain, K) 2. Metoprolol, L) 2. Metoprolol'un devamı

TARTIŞMA VE SONUÇ

Lokal anesteziplerin oluşturduğu konvülsiyon şekli ve toksik dozları değişiklik çalışmalarla ortaya konmuştur (6,7). Lokal anesteziplere bağlı santral sinir sistemi toksisitesi klinik olarak uyku hali, konuşma bozukluğu ile başlayan tonik, klonik konvülsiyonlara kadar varabilen belirtilerle ortaya çıkar.

Yapılan son deneysel çalışmalarda bupivacaine gibi potent lokal anesteziplerin serebral hemisferlerden çok beynin diğer bölümlerini etkilediği ortaya konmuştur. Nucleus amygdale ve 4. ventrikülün tabanındaki vazopressör bölgenin etkilenmesi ortaya çıkan aritmi ve hipotasyonun nedeni olabilir. Eğer bu doğru ise tedavi mutlaka bir antikonvülzan içermelidir (8).

Lokal anesteziplere karşı antikonvülzan olarak önerilen benzodiazepinlerin, kendileri uzamış koma ve kardiyovasküler depresyona yol açmakta, lokal anesteziplerin serum seviyesini yükseltmektedirler (9).

Ayrıca alfa-2 agonist olan dexmedetomidine ve clonidine'in ratlarda lidocaine'e bağlı konvülsiyon eşiğini düşürmekte etkili olmadıkları, bunun yanı sıra prokonvülzif etkileri de olmadığı gösterilmiş (10,11).

Çok kısa etkili beta-bloker ilaç olan esmolol elektrokonvülzif tedavi sırasında kullanılmış. Orta ve yüksek dozlardaki esmolol infüzyonunun klinik olarak tesbit edilen konvülsiyon süresini anlamlı olarak kısalttığı tesbit edilmiş (4) Ratlarda hipokampus içine 100-200 U penicilline uygulaması ile epileptik fokus oluşturulan bir çalışmada; intraperitoneal beta-adrenerjik reseptör antagonisti propranolol'dan sonra Locus coeruleus uyarılarına alınan epileptik deşarjların sıklığında belirgin azalma tesbit edilmiştir (5). Bizim çalışmamızda şimdiye kadar elde ettiğimiz sonuçlara göre beta-blokerlerin lokal anesteziplere bağlı santral sinir sistemindeki epileptik aktiviteleri antagonize etmede etkili olduğunu tesbit ettik.

SUMMARY

EPILEPTIC ACTIVITIES ON CERABRAL CORTEX INDUCED BY TOPICALLY APPLIED LIDOCLAININE AND ANTAGONISM WITH BETA-BLOCKER DRUG METOPROLOL

Local anesthetic drugs in clinical use cause central nervous system toxicity at smaller plasma concentrations than those which cause significant cardiovascular depression. Treatment must be directed to the rapid control of convulsions and the administration of oxygen. We hypothesized that beta-blocker drugs might antagonize local anesthetic induced seizures. The electrocortigographic effects of topically applied lidocaine were investigated in unanesthetized cats with high cervical transection. After topically administered lidocaine in concentration % 10, large amplitude intermittent sharp waves appeared in the electrocortigogram. This effect was antagonized by metoprolol which applied in the same way.

Key words: Epileptic activity, Lidocaine, Beta blocker, Metoprolol.

KAYNAKLAR

- 1- Scott DB: Toxicity caused by local anaesthetic drugs. *B J Anaesth* 1981; 53: 553-554.
- 2- De Jong RH, Bonin JD: Benzodiazepines protect mice from local anesthetic convulsions and deaths. *Anest Analg* 1981;60: 385-389
3. Chugh Y, Chakrabarti A, Sharma PL: Diazepam-Atenolol combination antagonizes aminophylline-induced convulsions and lethality in mice. *Eur J Pharmacol* 1991: 135-137
- 4.Howie MB, Hiestand Dc,Svara DA et al: Defining the dose range for esmolol used in electroconvulsive therapy hemodynamic attenuation. *Anest Anlg* 1992; 75: 805,810.
5. Ferraro G, Sardo P, Sabatino M et al: Anticonvulsant activity of the noradrenergic locus coeruleus system: Role of beta mediation. *Neurosci* 1994; 93-96-Summ in Engl
6. Shibata M, Shinfu K, Murakawa M et al: Tetraphasic actions of local anesthetics on central nervous system electrical activities in cats. *Regional anesthesia* 1994; 19: 255-263
7. Liu, PL, Feldman HS, Giasi R et al: Comparative CNS toxicity of lidocaine, etidocaine, bupivacaine and tetracaine in awake dogs following rapid intravenous administration. *Anest Analg* 1983; 62: 375-379
8. Le Pouleuf N, Manelli JC, Bimar J: Central toxicity of local anesthetics. New data. *Ann Fr Anest Reanim* 1988; 7: 198-203.
9. Quist CL, Bonde J, Kapmann JP: Drug interactions with intravenous and local anesthetics. *Acta Anaest Scandt* 1994; 38: 15-29
10. Yokoyama M, Hirakawa M, Goto H: Clonidine dose not affect lidocaine seizure threshold in rats. *Can J Anaest* 1993; 40: 1205-1209
11. Rossel LA, McPherson RW, Mirski MA: Proconvulsant action of Dexmedetomidine dose not effect seizure threshold of local anesthetics. *Anesthesiology* 1994; 81: A1059