

**T.C.  
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ  
MERAM TIP FAKÜLTESİ  
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON  
ANABİLİM DALI**

**Prof. Dr. Şeref OTELCİOĞLU  
ANABİLİM DALI BAŞKANI**

**LEVOBUPİVAKAİNİN VE ROPİVAKAİNİN  
İZOLE İNSAN UMBİLİKAL ARTER VE VENİ ÜZERİNE  
İN VİTRO VAZOAKTİF ETKİLERİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**DR. ALPER KILIÇASLAN**

**TEZ DANIŞMANI**

**DOÇ. DR. ATEŞ DUMAN**

**KONYA 2008**

## İÇİNDEKİLER

<b>İÇİNDEKİLER</b> .....	ii
<b>KISALTMALAR</b> .....	iii
<b>1. GİRİŞ VE AMAÇ</b> .....	1
<b>2. GENEL BİLGİLER</b> .....	3
<b>2.1. LOKAL ANESTEZİKLERİN YAPISI VE ETKİLERİ</b>	3
2.1.1. Lokal anesteziğin farmakokinetiği.....	4
2.1.2. Levobupivakain.....	7
2.1.3. Ropivakain.....	9
<b>2.2. PLASENTA</b> .....	11
2.2.1. Anatomi .....	12
2.2.2. Fizyoloji .....	12
2.2.3. ilaçların plasental geçişi.....	12
<b>2.3. UMBİLİKAL KORD</b> .....	13
2.3.1. Anatomi.....	13
2.3.2. Vasküler Yapı.....	14
2.3.2.1. Endotel: .....	14
2.3.2.2. Musküler Tabaka:.....	15
2.3.2.3. Adventisiya: .....	15
<b>2.4. UTEROPLASENTAL KAN AKIMI VE ANESTEZİKLERİN ETKİLERİ</b> .....	16
2.4.1. Rejyonel Anestezi.....	17
2.4.2. Genel Anestezi.....	18
<b>3. GEREÇ VE YÖNTEM</b> .....	19
3.1. Deneyde kullanılan sistem, biyolojik preparatın hazırlanması ve izometrik gerim kaydı.....	20
3.2. Deneysel Prosedür.....	21
3.1. İstatistiksel Değerlendirme.....	22
<b>4. BULGULAR</b> .....	23
<b>5. TARTIŞMA</b> .....	33
<b>6. SONUÇLAR</b> .....	39
<b>7. ÖZET</b> .....	40
<b>8. SUMMARY</b> .....	41
<b>9. KAYNAKLAR</b> .....	42

## KISALTMALAR

<b>E<sub>max</sub></b>	:% maksimum kasılma
<b>C<sub>max</sub></b>	:Maksimum plazma konsantrasyonu
<b>KHS</b>	:Krebs-Henseleit solüsyonu
<b>M</b>	:Molar
<b>İv</b>	:İntravenöz
<b>İm</b>	:İntramüsküler
<b>SS</b>	:Standart sapma
<b>PABA</b>	:Paraaminobenzoik asit
<b>KVS</b>	:Kardiyovasküler sistem
<b>LA</b>	:Lokal anestezikler
<b>KAH</b>	:Kalp atım hızları
<b>OAB</b>	:Ortalama arter basıncı
<b>SAB</b>	:Sistolik ortalama arter basıncı
<b>DAB</b>	:Diastolik arter basıncı
<b>Vk</b>	:Vazokonstrüksiyon
<b>ASA</b>	:American Society of Anesthesiologists (Amerikan Anestezistler Birliği)
<b>5-HT</b>	:5-hidroksitriptamin
<b>L-NAME</b>	:L-nitro-N-Arginin metilester

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Uteroplental kan akımı fötusa oksijen ve besin transportunun ana belirleyicisidir. Umbilikal kan akımının sağlıklı bir fötüs için önemi, gebelikte kullanılan ilaçların umbilikal/plasental vaskülarite üzerine yapısal etkilerinin bilinmesini gerektirir.

Lokal anestezipler kullanılarak uygulanan rejyonel anestezi teknikleri obstetrik pratikte rutin olarak kullanılmaktadır. Anneye uygulanan lokal anesteziplerin fetal etkileri merak konusu olmuş ve kapsamlı araştırmalara açmıştır. Bu ajanların plasental transferi umbilikal kord kanında varlıkları tespit edilerek ispatlanmıştır (1). Lokal anestezipler vasoaktif ajanlardır (2, 3). Bu nedenle vasoaktif olduğu bilinen lokal anestezipler fetal kan akımının düzenlenmesini etkileyebilirler.

Umbilikal kordun vasküler düz kası umbilikal-plasental dolaşımın düzenlenmesinde ana komponenttir. Yapılan mikroskobik çalışmalarda, umbilikal kordun intraföetal segment dışında otonom innervasyonunun olmadığı gösterilmiştir (4). Bu nedenle, vasoaktif ajanların umbilikal damarlara olan direkt etkileri önemlidir. Umbilikal damar preparatları vasoaktif maddeler kullanılarak yapılan çalışmalarda kullanılabilir. İnsanlarda lokal anesteziplerin umbilikal kordun düz kasına direkt etkisinin *in vivo* geniş olarak değerlendirilmesi zordur (5). İzole edilen damar şeritleri ile yapılan *in vitro* çalışmaların sonuçları *in vivo* çalışma yapılamayan alanlarda değerli kabul edilmektedir.

Uzun etkili ve potent bir lokal anestezi olmasına rağmen, bupivakain rejyonel ve diğer ağrı tedavisine yönelik girişimlerde giderek daha çok tercih edilen ilaç olmuştur. Bununla birlikte; potansiyel kardiyotoksitesi bupivakainin dezavantajıdır (6). Bupivakainin yararlı blok özelliklerinin yanında daha az kardiyotoksik etkileri ve geniş güvenlik sınırları olan amid lokal anestezi ihtiyacı duyulmuştur. Bu ihtiyaçları iki ilaç karşılayabilmiştir. Kimyasal yapısı itibarıyla bupivakaine benzer olan ropivakain ve levobupivakain yakın tarihlere klinik kullanıma girmiştir. Levobupivakain ve ropivakainin plasentaya geçtikleri bilinmektedir (7, 8, 9).

Araştırmacılar lokal anesteziplerin vasküler dokularda farklı etkilerinin olduğunu bulmuşlardır (10, 11, 12). Ropivakainin vasküler düz kasına direkt etkisi ile ilgili çalışmalar olsa da levobupivakainin umbilikal arter ve veni üzerine direkt etkisini araştıran karşılaştırmalı bir çalışmaya literatürde rastlayamadık (13, 14). Her ne kadar bu iki ilaç benzer klinik profile sahip olsa da daha önce yapılan çalışmalarda kardiyovasküler etkilerinin farklı olduğu görülmüştür (15, 16).

Bu çalışmada, yeni nesil amid tipi lokal anestezikler olan levobupivakain ve ropivakainin insan umbilikal arter ve veninden elde edilen endotelli ve endotelsiz vasküler düz kasına *in vitro* vazoaktif etkilerinin araştırılması ve bu iki ilacın etkilerinin karşılaştırılması amaçlanmıştır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. LOKAL ANESTEZİKLERİN YAPISI VE ETKİLERİ

Uygun yoğunlukta verildiklerinde sinir liflerinde, nöronlarda ve uyarılabilir dokularda depolarizasyon oluşumu ve yayılımını engelleyen, geçici duyu, motor ve otonomik fonksiyon kaybına yol açan maddelerdir (17, 18). Lokal anestezi duysal sinir impulslarının iletilmesini rejyonel ve geri dönüşlü biçimde inhibe ederek merkezi sinir sistemine duysal bilgilerin iletilmesine bilinç kaybı olmadan engel olmaktadır. Lokal anestezi ağrıyı hafifletmek, cerrahi sırasında cerrahi stres yanıtını azaltmak ve postoperatif analjezi sağlamak için tek başına ya da genel anestetiklerle kombine olarak kullanılabilir (19).

Klinikte lokal anestezi olarak kullanılan ajanlar ya aminoesterler ya da aminoamidlerdir. Lokal anestezi blok yapan diğer ajanlardan temel farkı blokajın geri dönüşlü olması ve sinir lifi veya hücrelerinde hiç bir hasar oluşturmamasıdır. Lokal anestezi sistemik olarak verilirse santral sinir sisteminde impulsların iletimi (kardiyovasküler fonksiyon, iskelet ve düz adaleler) ve kalbin özel iletim sistemi etkilenebilir (19).

Bir lokal anestezi molekülü 3 ana yapıdan oluşur (17, 18, 19).

- Anestezik aromatik lipofilik grup: Moleküle lipofilik karakter verir.
- Ara zincir: Ester -CO- veya amid -CNH- bağı içerir. Lokal anestezi bu kimyasal yapılarına göre ester veya amid bileşikler olarak sınıflandırılır.
- Tersiyer veya sekonder aminlerden oluşan hidrofilik grup: Amin grubu hidrofilik özellik gösteren zayıf bir bazdır (proton alıcısıdır), fizyolojik pH'da kısmen yüklenerek (proton alarak) yüklü grubu (iyonize şekli) oluşturur.
- *Ester Grubu Lokal Anestezi*: Kokain, Prokain, Klorprokain, Tetrakain, Benzokain
- *Amid Grubu Lokal Anestezi*: Lidokain, Mepivakain, Prilokain, Bupivakain, Etidokain, Dibukain, Ropivakain, Levobupivakain

Her iki gruptaki lokal anestezi arasında kimyasal stabilite, metabolizma ve alerji oluşturma potansiyelleri bakımından farklılıklar bulunmaktadır. Ester bağı esterazlarla hidrolize uğrar. Metabolizma sonucu ortaya çıkan paraaminobenzoik asit (PABA) nadir de olsa alerjik reaksiyon yapabilir. Amid grubundaki lokal anestezi'deki amid bağı ise karaciğerde mikrozomal enzimlerce yıkılır. Amid grubundaki ilaçlar diğer gruba göre daha stabil olup alerjik reaksiyonlar daha nadir görülmektedir.

Membran proteinleri sodyum ve potasyumun membrandan geçmesi için gerekli olan kanalların çatısını oluştururlar ve spesifik lokal anestezi reseptörleri bu kanallarda yer alır. İstirahat halindeki sinirde hücre zarının içi ile dışı arasında (-60) - (-90) mV' luk bir potansiyel farklılık vardır. Bu potansiyel farklılık Na<sup>+</sup>- K<sup>+</sup> pompası tarafından Na<sup>+</sup> un hücre dışına atılmasıyla sağlanır. Depolarizasyon devresinde, sinirin uyarılmasıyla birlikte istirahat potansiyeli -90 mV' dan -50 mV' a değişir ve Na<sup>+</sup> a karşı geçirgenlik hızla artar, Na<sup>+</sup> iyonlarının hücre içine hızla girişi sonunda membran potansiyeli +30 ile +40 mV arasına çıkar. Bu durumda aksiyon potansiyeli oluşur (18).

Lokal anestezi membran stabilizasyonu sağlayarak etki ederler, istirahat potansiyeli devam ederken uyarılara karşı cevap inhibe edilmiştir. Temel etkileri; hücre membranında bulunan sodyum kanallarının açılmasını engelleyerek, hücre içine hızlı sodyum akımını konsantrasyona bağlı olarak azaltmaktır. Bunun sonucu olarak sinir liflerinde ve diğer uyarılabilir hücrelerde aksiyon potansiyelinin yükseliş hızı yavaşlar. Aksiyon potansiyelinin amplitüdü azalır veya tamamen ortadan kalkar, refraktör periyod uzar, uyarı iletim hızı düşer ve iletim tam olarak bloke olur (18, 20, 21). Lokal anestezi; ağrı, ısı, propriyoseptif duyu ve iskelet kas tonusuna sırasıyla fonksiyon kaybı oluştururlar. Lokal anesteziğin lokal etkileri sinirlerin yayılım alanlarında görülürken, sistemik etkileri doza bağımlı olarak enjekte edildiği yerden emilimi veya sistemik dolaşıma verilmesiyle ortaya çıkar (18).

### **2.1.1. Lokal Anesteziğin Farmakokinetiği**

*Absorbsiyon:* Lokal anesteziğin sağlam ciltten absorbe olmazlar, emilebilmeleri için lokal anesteziğin içerdiği su konsantrasyonunun yüksek olması, analjezi sağlamaları için de lipid çözünürlüğü yüksek olan bir baz içermesi gereklidir. Müköz membranlara topikal olarak çeşitli dokulara enjekte edilerek kullanılabilirler. Birçok müköz membran lokal anesteziğin geçişine karşı zayıf bariyer oluşturur, bu durum da hızlı etki başlangıcına yol açar. Uygulanan anesteziğin sistemik absorpsiyonu kan akımına bağlıdır. Absorpsiyonu etkileyen diğer faktörler (17, 22) ;

●*Enjeksiyon yeri:* Uygulanan bölgenin kanlanması arttıkça lokal anesteziğin emilimi artar. Buna göre emilim, çoktan aza doğru; intravenöz, trakeal, interkostal, kaudal, paraservikal, epidural, brakial pleksus, intratekal, siyatik, subkutanöz yollar şeklinde sıralanır.

• *Vazokonstriktör ilaçların eklenmesi:* Epinefrin ya da daha az sıklıkla fenilefrin, norepinefrin eklenmesi vazokonstriksiyon yaparak absorpsiyonu azaltır. Böylece nöronal alım artar, analjezi kalitesi yükselir, etki süresi uzar ve toksik yan etkiler sınırlanır. Vazokonstriktör ajanlar lipid eriyebilirliği daha fazla olan uzun etkili lokal anesteziğin (levobupivakain, ropivakain gibi) etkisini çok az uzatırlar. Çünkü bunlar yüksek lipid eriyebilirlikleri nedeniyle enjekte edildikleri yerde büyük oranda dokuya bağlanırlar.

• *Lokal anesteziğin tipi:* Daha çok lipofilik olan lokal anesteziğin enjeksiyon yerinde dokuya daha çok bağlanarak daha az absorbe olurlar.

• *Lokal anesteziğin dozu:* Uygulanan doz ve tepe kan düzeyi arasında lineer bir ilişki vardır (23, 24).

*Dağılım:* Lokal anesteziğin büyük bir kısmı plazmada proteinlere bağlanarak, bir kısmı da eritrositlere girerek dokulara dağılır ve tutulur. Plazma proteinleri ile eritrositlere bağlanma arasında ters bir ilişki vardır. Lokal anesteziğin alfa-1 asit glikoprotein ve albümine bağlanırlar. Bu proteinler kanser, kronik ağrı, travma, enflamasyon, üremi, ameliyat ve infarktüs sonrası dönemde artarken, yenidoğanda erişkine göre daha düşüktür. Kan-beyin bariyerini kolayca aşarken midede absorbe olmazlar (20, 21). Lokal anesteziğin organ dağılımını etkileyen diğer faktörler ise doku perfüzyonu, kan / doku dağılım katsayısı ve doku kitlesidir (21).

*Metabolizma ve Atılımları:* Lokal anesteziğin metabolizması ve atılımları ester grubu veya amid yapılı olmalarına göre değişiklik gösterir:

• *Amid grubu lokal anesteziğin:* Karaciğer mikrozomal enzimleri tarafından hidrolize edilir. Metabolizma hızları; Prilokain > etidokain > Lidokain > mepivakain > Bupivakain şeklinde sıralanabilir. Karaciğer hastalığı olanlarda amid lokal anesteziğin metabolizması azalır ve bu nedenle karaciğer hastalarında sistemik toksik etki ihtimali artar (17, 21).

• *Ester grubu lokal anesteziğin:* Plazma kolinesterazı tarafından hidrolize edilerek suda eriyebilir amino alkollere veya karboksilik asite dönüştürülür. Ester hidrolizi çok hızlıdır, suda eriyen metabolitleri idrar ile atılır. Bu metabolitler farmakolojik olarak inaktif olmakla birlikte bir karboksilik asit olan paraamino-benzoik asit allerjik reaksiyonlardan sorumludur. Metabolizma hızları şu şekilde sıralanabilir; Klorprokain > Prokain > tetrakain. Atipik plazma kolinesterazı olan homozigot hastalar ester grubu ajanları çok yavaş metabolize ederler. Kan seviyesi kolaylıkla yükselen bu hastalarda sistemik toksik reaksiyon ihtimali yüksektir (17, 21).



Lokal anesteziğin etki güçleri yapılarına göre değerlendirildiğinde şu kriterler önemlidir; sinir membranı lipoprotein yapısında olduğundan lokal anesteziğin etkinliğini belirleyen en önemli özelliği yağda eriyebilirliğidir (17, 21).

Sodyum kanallarının blokajı bütün organizmada aksiyon potansiyellerinin dağılımını etkilediğinden lokal anesteziğin sistemik etkileri ve buna bağlı olarak toksisitelerinin de olması beklenir:

1) *Kardiyovasküler sistem*: Genel olarak lokal anesteziğin miyokardın otomatik aksiyonunu inhibe eder (spontan IV. faz depolarizasyonu) ve refrakter periyodu kısaltır. Yüksek konsantrasyonları miyokard kontraktilesini ve iletim hızını inhibe eder. Bu etkiler kalp kası membranındaki direkt etkiye (kardiyak sodyum kanal blokajı) ve otonom sinir sistemi inhibisyonuna bağlıdır. Düz kas gevşemesi bir ölçüde arteriyel dilatasyona neden olur. Bradikardi, kalp bloğu ve hipotansiyonun üst üste gelişi ile kardiyak arrest olabilir. Lokal anesteziğin doz aşımında kalp aritmileri ve dolaşım kollapsı izlenebilir (17, 21).

2) *Solunum sistemi*: Lokal Anesteziğin bronş düz kasını gevşetirler. Lidokain solunumun hipoksik uyarılışını inhibe eder (21).

3) *Santral sinir sistemi*: Kan-beyin bariyerini kolayca aştıkları için beyin, dolaşımdaki lokal anesteziğin düzeyinin yükselmesine çok duyarlıdır. Doz aşımının belirtileri; ağız çevresinde uyuşukluk, dilde parestezi, baş dönmesi, tinnitus, bulanık görme, sedasyon, nistagmus, bulantı, kusma, huzursuzluk, titreme ve kas seğirmeleridir. Ayrıca medular depresyon sonucu konvülsiyonlar, bilinç kaybı, apne, kollaps ve koma gelişebilir (17, 21).

4) *İmmünolojik*: Lokal anesteziğe karşı gerçek aşırı duyarlılık çok nadirdir. Esterler paraamino-benzoik asit metabolitleri nedeniyle allerjik reaksiyon yapabilirler. Amid preparatları çoğunlukla metilparaben içerirler. Bu maddenin kimyasal yapısı paraamino-benzoik aside benzer. Bu koruyucu madde de nadiren allerjik reaksiyona neden olabilir (17).

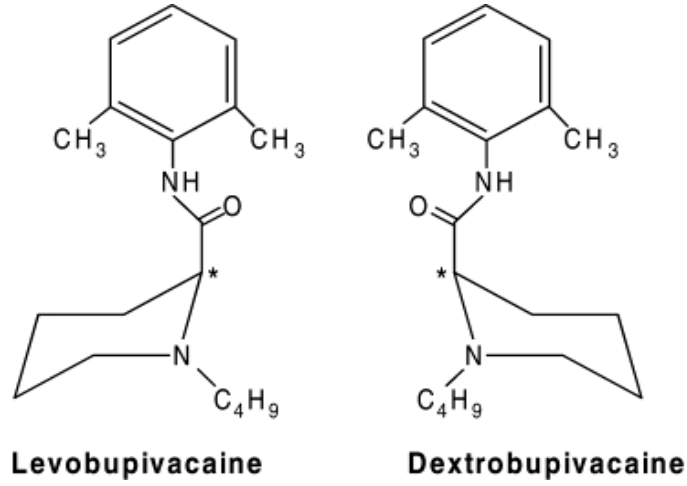
Lokal Anesteziğin ağrı tedavisinde; İnfiltrasyon, pleksus blokajları, interkostal blok, interplevral blok, epidural blokaj, subaraknoid blokaj amacı ile kullanılabilir (22).

*Kiralite (Chirality)*: Kiral bir bileşik kimyasal olarak dört atom veya kimyasal grubun bağlandığı en az bir karbon atomu içeren bileşiktir. Böyle asimetric bir karbon atomu içeren molekül için birbirinin ayna hayali olan iki tamamen farklı uzaysal yerleşim söz konusu olur. Bunlara stereo-izomer denir ve benzer atomik kompozisyon ve kimyasal özelliktedirler. Ancak atomlarının uzaysal yerleşimindeki farklılık nedeniyle üst üste konduklarında çakışmazlar. Böyle çift stereo-izomere “enansiyomer” denir ve polarize ışığı aynı oranda ancak aksi yönde kırarlar. Bir bileşik iki enansiyomeri eşit miktarda

içerdiğinde buna “rasemik” solüsyon denir. pKa ve lipit solübiliteyi aynı olmakla birlikte, üç boyutlu yapılarındaki farklılık nedeniyle enansiyomerlerin farmakokinetik ve farmakodinamik özellikleri farklıdır. Merkezdeki kiral atoma bağlanan dört grup yada atomun uzaysal sıralanışı saat yönünde sağa doğru ise “R”, saat yönünün aksi ise “S” izomer denir. Polarize ışığı döndürme yönlerine göre dextrorotary (D) veya levorotary (L) izomer olarak ayrılırlar. Kiralite lokal anesteziğin istenmeyen etkileri açısından önemlidir. Örneğin, bupivakainin R(-) formu, S(-) formundan daha toksiktir (24).

### 2.1.2 Levobupivakain

Uzun etkili ve potent bir lokal anesteziğin olması nedeniyle, bupivakain rejyonel ve diğer ağrı tedavisine yönelik girişimlerde yıllarca en çok tercih edilen ilaç olmuştur. Bununla birlikte; potansiyel kardiyovasküler ve/veya SSS toksisitesine bağlı ölümler nedeniyle güvenilirlik kaygıları ortaya çıkmıştır (6, 9, 25). Bupivakainin toksisitesi araştırılırken steryokimyası ön plana çıkmıştır. Rasemik bupivakain karışımında iki enantiyomer (ortalama 50:50) bulunur. Lidokain istisna tutulursa, genellikle kullanılan amid grubu lokal anesteziğin kiral bileşikler olarak bilinir çünkü amino grubuna bitişik tek asimetric karbon vardır ve böylece birbirinin ayna imajı olan izomerik formlar ortaya çıkar. Rasemik karışımında R(+) ve S(-) olarak adlandırılan iki adet enantiyomer mevcuttur (Şekil 1). R(+) enantiyomer D-Bupivakain (D=Dextrorotatory), S(-) enantiyomer L-Bupivakain olarak adlandırılmıştır. Geçmişte tek izomer formülasyonu üretmek pahalı olduğundan, D ve L formları birlikte olan rasemik karışımlar kullanılırdı. Tekniğin ilerlemesi ile tek izomer formları kullanılabilir hale gelmiştir. Bupivakain rasemik (R ve S enantiyomer) karışım yapısında olmasına karşılık levobupivakain ve ropivakain yalnız S (-) enantiyomer yapısındadır. Her ne kadar enantiyomerler aynı fiziko-kimyasal özellikleri paylaşmaktaysa da, biyolojik aktiviteleri reseptörün kompleks çevresi bağlamında değişiklik gösterebilir: biri aktif iken, diğeri kısmen aktif veya inaktif olabilir. S-enantiyomer lokal anestetikler, R-enantiyomer lokal anesteziğe göre daha az kardiyotoksik etkiye sahiptir. Yapılan hayvan deneylerinde rasemik karışım bupivakain verilenlere göre sadece S (-) enantiyomer verilenlerde ölüm oranı anlamlı azalmıştır. L izomer D'ye göre büyük vazokonstriktif etki ve uzun etki süresi ile birlikte düşük potansiyel sistemik toksisite göstermektedir. (9, 25, 26).



**Şekil 1.** Rasemik bupivakainin kimyasal içeriği.

Levobupivakain, bupivakainin saf S (-) enantiomeri olan uzun etkili amino amid yapıda bir lokal anestetikdir. Kimyasal adı (S)-1-butil-2-piperidylformo-2', 6'xylidide hidroklorid ve molekül formülü  $C_{18}H_{28}N_2O \cdot HCl$ 'dir. Solüsyonun pH'sı 4,0-6,5 olup moleküler ağırlığı 324,9 ve pKa'sı 8,09' dur (27, 28). Ticari ismi "Chirocaine®" dir.

Diğer lokal anestetikler gibi periferel sinirlerdeki voltaj kapılı sodyum kanallarını bloke ederler. Levobupivakainin *in vivo*, *in vitro* ve gönüllü insan çalışmalarında bupivakain kadar duysal ve motor blok açısından potent olduğu gösterilmiştir. Bazı hayvan çalışmalarında bupivakaine göre daha uzun süren duysal blok olduğu tespit edilmiş bu da levobupivakainin intrensek vazokonstriktör etkisine bağlanmıştır. Levobupivakain ropivakaine göre daha etkili ve uzun süren duysal ve motor blok yapmaktadır. İnaktif durumdaki sodyum kanallarını daha az bloke ettiği için bupivakaine göre kardiyovasküler sistem (KVS) üzerinde daha az toksik etkiler oluşturmaktadır. Her iki ilaç aynı dozda uygulandıkları zaman levobupivakainin, maksimal depolarizasyon oranını düşürme, QRS aralığını genişletme ve aritmojenik potansiyeli daha düşük olduğu için KVS yan etkileri daha düşüktür. Ropivakain ile karşılaştırıldığında KVS yan etkileri açısından fark gözlenmemiştir. Santral sinir sisteminde iyon kanal blokajı inaktif durumdakilerde daha az olduğu için daha az deprese edici etki ve daha düşük konvülsojenik durum yaratmaktadır. Levobupivakainin vazokonstriktör etkisinin daha çok oluşu, ortaya çıkan duysal bloğun daha uzun sürmesini ve santral sinir sistemi toksisitesinin daha düşük olmasını açıklamaktadır (7, 28).

Terapotik uygulamayı takiben, levobupivakainin plazma konsantrasyonu doza ve uygulama yerine bağlıdır çünkü uygulama yerindeki emilim, dokunun vaskülaritesinden etkilenir. Plazmada % 97 oranında proteinlere bağlanır. Metabolizması karaciğerde CYP1A2 ve CYP3A4 sitokromları tarafından yapılmaktadır. Desbütıl ve 3-hidroksi-levobupivakain derivelelerine dönüştürülen metabolitleri daha sonra glukoronid ve sülfat konjügelere metabolize edilerek % 71 oranında idrar ile % 24 oranında feçes ile atılır.

Etki başlangıç süresi 5-7 dakika arasındadır ve maksimum anestezi 20-25 dakika arasında sağlanır. Anestezi süresi bloğun tipine göre değişir; epidural blokta 3,5- 5,5 saat iken sinir bloklarında 6,5 saate kadar çıkar. Erişkinlerde uygulanan tek seferlik dozu 2,5 mg/kg' ı, günlük verilen toplam miktar 695 mg'ı geçmemelidir. Bu dozların üstü toksiste belirtilerine yol açabilir (7, 27).

Bupivakainin levo ve dextro enantiyomerlerinin vazoaktif etkileri farklıdır; bazı damar yataklarında vazokonstriksiyon oluşturan lokal anestetikler uteroplasental kan akımını da azaltabilir ve potansiyel olarak fötüsü olumsuz etkileyebilir. Levobupivakain plasentayı geçer. Levobupivakainin terme yakın gebe koyunlara klinik dozlarda verilmesi uterin kan akımını veya intraamniyotik basıncı olumsuz etkilememiştir ve levobupivakainin etkileri bupivakaine ve ropivakaine benzer bulunmuştur (11). Levobupivakainin uygulama yerinden absorpsiyonunu doku vaskülaritesi belirler. Bu nedenle, plazma konsantrasyonları aynı zamanda uygulama yolundan etkilenmekle birlikte epidural uygulama veya brakriyel pleksus bloğundan farklı dokularda yaklaşık 75 ile 150 mg uygulamadan sonra maksimum plazma konsantrasyonu ( $C_{max}$ ); 0,4 ile 1,02 mg/L ye ulaştığı bilinmektedir (29).

### **2.1.3. Ropivakain**

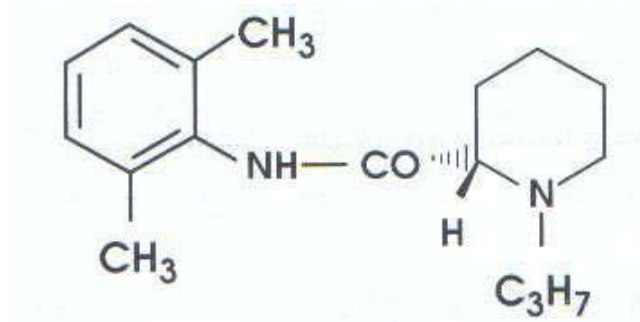
Ropivakain amid yapılı, uzun etkili, Propyl-2,6-pipecoloxylidid hydrochloride monohydrate yapısında, saf S(-) enantiomer bir lokal anestetik ajandır. Ropivakain, bupivakaine alternatif olarak geliştirilen, 1986 yılından bu yana kullanımda olan, yan etkilerinin daha düşük, güvenlik indeksinin geniş olduğu öne sürülen bir lokal anestetiktir. Ropivakain; moleküler ağırlığı 329'dur ve pKa'sı 8,1 olup plazma proteinlerine, temel olarak  $\alpha$ 1-asit glikoproteine yüksek oranda bağlanır (%90-95), böylece uzun etki potansiyeli taşır (8, 30). Ticari ismi "Naropin<sup>®</sup>" 'dir.

Bupivakain ve mepivakainin homologudur fakat onlara benzemez. Bupivakain gibi rasemik (R ve S enantiomer) bir karışım olmayıp tek levorotary izomer olarak formüle edilmiştir. Yalnız S-enantiomer yapısında olmasından dolayı daha az kardiyotoksik etkiye

sahiptir. Bir propil grup (pipechol halka) üstündeki bupivakainden (butil grup) ve mepivakainden (metil grup) ayırır (Şekil 2). Bu yüzden fizikokimyasal yapısının mepivakain ve bupivakain arasında olması şaşırtıcı değildir. Proteine bağlanması bupivakain’le hemen hemen aynıdır. Ropivakain bupivakainden daha az lipofilik ve miyokard sodyum kanallarına karşı daha düşük afiniteye sahiptir. Bu iki nedenle önemlidir; birincisi geniş, ağır myelinli motor nöronlara yavaş penetrasyona neden olur. Böylece bupivakaine göre daha az kısa süreli motor blok yapar. İkincisi; bupivakain ile spinal enjeksiyon sonrası gelişen duyu ve motor blok için ropivakainin yüksek dozlarına ihtiyaç vardır. Ropivakain hem epidural hem de rejyonel anestezinin diğer türleri için bupivakaine eşdeğer analjezi sağlamakta, daha az santral sinir sistemi ve kardiyak toksik etkileri ile daha az yan etkiye yol açmaktadır (8, 9, 31).

Ropivakainin kardiyak Na ve L-tipi Ca kanallarını deprese etmesi kardiyak toksisite etkisiyle ilişkilendirilmiştir (32). Transmembran aksiyon potansiyel parametreleri üzerine ropivakainin etkileri eşit konsantrasyondaki bupivakainden daha azdır (33).

Ropivakainin kardiyotoksitesitesi bupivakainin aksine gebelerde artmamaktadır. Bu özelliği ropivakainin plazmada serbest kalan miktarının gebelikten etkilenmemesine bağlanmaktadır (34).



Şekil 2. Ropivakainin kimyasal yapısı.

Krinstensen ve arkadaşlarının Ropivakain’in spinal kan akımı üzerine olan nörotoksik etkisini araştırmak için yaptıkları bir çalışmada, spinal kord akımında normal dozlarda minimal değişiklikler olurken, yüksek dozlarda %45 oranında 20-40 dakika içinde normale dönen azalma bulmuşlardır. Uygun dozlarda intratekal ropivakainin klinik olarak önemli değişikliklere neden olmadan ve güvenle uygulanabileceği sonucuna varmışlardır (35).

Ropivakainin hamilelik sırasındaki plazma konsantrasyonları elektif sezaryen seksiyon uygulanan 30 kadında incelenmiştir. Her kadına epidural enjeksiyon olarak 150 mg

Ropivakain dozu (20 ml, 7,5 mg/ml) uygulanmıştır. Bağlanmamış ropivakainin plasentadan geçip hızla dengeye ulaşarak, maternal ve fetal dolaşımında hemen hemen eşit bağlanmamış ilaç konsantrasyonlarına yol açtığı bulunmuştur. Bununla beraber ropivakainin toplam plazma konsantrasyonları, fetal plazmada alfa-1 asit glikoprotein düzeylerinin daha düşük olmasına bağlı olarak, maternal dolaşıma göre fetal dolaşımda daha düşük olmuştur (36).

Sezeryan yapılacak hastalarda %0,5-0,75 'lik 20-28 mL ropivakain epidural yolla verildikten sonra ortalama  $C_{max}$  değeri 1,1-1,6 mg mg/L ye ulaştığı bildirilmektedir. Sirkülasyondaki ropivakainin yalnızca bir fraksiyonun serbest olması ve  $C_{max}$  değerlerinin rapor edilen eşik değerin altında kalması (serbest arteriyel plazma ropivakain konsantrasyonları; 0,6 mg/L) ropivakainin düşük santral sinir sistemi (SSS) toksisitesinin muhtemel nedenidir (32, 37). Ropivakainin değişik vasküler yataklarda vazokonstriksiyon yaptığı gösterilmiştir (13, 38).

## **2.2. PLASENTA**

### **2.2.1. Anatomi**

Fetal bir yapı olan plasenta, fetal koryonik villusların maternal desiduaya derin invazyonu sonucu oluşur. Intervillöz boşluk ile birbirinden ayrılan, bazal ve koryonik olmak üzere iki tabaka içerir.

1) Bazal tabaka; desidua bazalis, desidua kapsülaris ve desidua pariyetalis olmak üzere 3 yapıdan oluşur. Desidua bazalis uterin damarların son dalları olan ve intervillöz boşluğa açılan spiral arterleri içerir. Kapsüler tabaka fötusu örterken, pariyetal tabaka amniyokoryonik tabaka ile birleşir.

2) Koryonik tabaka; umbilikal arter ve venin dallarından oluşan koryonik villierden oluşur.

Normal bir uteroplazental dolaşım sağlıklı bir fötüs gelişimi için önemlidir. Uteroplazental yetmezlik, intrauterin gelişme geriliğinin önemli nedenlerinden biridir ve ileriye fetal ölümle sonuçlanabilir. Bu dolaşımın bütünlüğü yeterli uterin kan akımına ve normal plasental fonksiyona bağlıdır.

Gebelik sonunda uterus kan akımı kardiyak outputun %10'u veya 600-700 ml/dk'dır (gebe olmayan uterus 50 ml/dk). Bunun % 80' i plasentaya, geri kalanı ise miyometriyuma gider. Gebelik uterus damarlarını maksimal dilate eder, yani otoregülasyonu yoktur fakat  $\alpha$ -adrenerjik agonistlere sensitiftir.

Plasental kan akımı, intervillöz boşlukta perfüzyon basıncı ile uterin vasküler direnç arasındaki dengeye bağlıdır. Dolayısıyla gebelikte üç faktör uterus kan akımını azaltır (1) sistemik hipotansiyon (2) uterin vazokonstriksiyon (3) uterin kontraksiyonlar. Maternal hipotansiyon veya uterin hipertensiyon plasenta perfüzyonunu azaltarak, fetal hipoksiye neden olur (39).

### **2.2.2. Fizyoloji**

Plasenta anne ile fötüs arasında anatomik ve immünolojik bir bariyer oluşturarak maternofetal alışverişin gerçekleştirildiği yapı olmasının yanı sıra endokrin bir bez olarak da görev alır. Gebelik dönemi boyunca O<sub>2</sub>, CO<sub>2</sub>, besin maddeleri ve toksik atıkların plasenta yoluyla değişimi membran bozukluklarına bağlı yırtıklardan geçiş haricinde normal yollarla 4 mekanizma aracılığıyla gerçekleşir.

1) Diffüzyon: Solunum gazları ve küçük iyonlar difüzyonla taşınırlar. Anesteziye kullanılan ilaçların çoğunun moleküler ağırlığı 1000'in altındadır ve plasentayı difüzyonla geçerler.

2) Kütle Akımı: Hücre tabakasının iki yüzü arasındaki hidrostatik ve/veya ozmotik basınç farkı, hücreler arasındaki porların arasından su kitlesinin, içinde çözülmüş moleküllerle akmasına (kütle akımı) neden olur. Su bu mekanizma ile plasentayı geçer.

3) Aktif Transport: Aminoasitler, vitaminler ve bazı iyonlar ( kalsiyum ve demir) bu mekanizmayı kullanır.

4) Pinositoz: Proteinler, immünoglobülinler gibi büyük molekül ağırlıklı maddeler pinositozla taşınır (40).

### **2.2.3. İlaçların Plasental Geçişi**

Gebelik, eylem sırası ve sonrasında fötüsün, anneye verilen ilaçlardan zarar görmesi olasılığı, ilaçların plasental geçişlerine önem kazandırır. Sağlıklı bir fötüs gelişimi normal bir gebelik seyri yanında, doğum eylemi sırasında ve sonrasında anneye uygulanan anestezi tekniğinin ve verilen ilaçların fötüsü en az düzeyde etkilemesine de bağlıdır. Plasenta, çok geniş bir geçiş yüzeyi sağlayan yarı-geçirgen bir membran olarak kabul edilebilir. Miyadında bir gebede plasenta, pulmoner alveollerin 1/5' i kadar bir yüzey sağlar. İlaçların çoğu çeşitli etkenlere bağlı olarak bu membrandan geçer. Plasentanın geçirgenliği, yüzey alanı ile doğru, kalınlığı ile ters orantılıdır.

1) Utero-plasental kan akımı: Kanın plasentadan geçişini sağlayan uteroplazental perfüzyon basıncı, maternal ortalama arter basıncı (80 mmHg) ile uterusun venöz basıncı (8 mmHg) arasındaki fark olup yaklaşık 70 mmHg kadardır. Doğrudan veya dolaylı olarak perfüzyon basıncını dolayısıyla uterin kan akımını azaltan nedenler ilaçların plasental geçişini de azaltır. Bu nedenler arasında umbilikal kord basısı, aortakaval bası, bölgesel anestezinin neden olduğu sempatik blokaj gibi maternal hipotansiyona neden olan olaylar, uterus tonusunu artıran ketamin ve oksitoksikler, tetanik uterus kontraksiyonlarına neden olan plasenta ayrılması, vasküler direnci artıran endojen ve ekzojen katekolaminler; maternal hipoksi, hipokapni ve hiperkapni gibi utero-plasental perfüzyonu azaltan etkenler sayılabilir.

2) İlacın Yoğunluğu: Plasental membranla temas eden ilacın yoğunluğu ne kadar fazla ise geçiş o kadar fazla olur. Bu da, ilacın enjeksiyon hızı ve proteine bağlanmayan serbest kısmının miktarına bağlıdır. Anestezide kullanılan ilaçların hemen hepsi proteine bağlandığından, hastanın protein düzeyi önemlidir.

3) İlacın Molekül Ağırlığı: İlacın molekül ağırlığı ne kadar büyükse geçiş o kadar az olur. Molekül ağırlığı 1000 Dalton üzerinde olan heparin, insülin gibi maddeler, plasentayı hemen hemen hiç geçmezken, yağda eriyen ve düşük molekül ağırlıklı maddeler (<600 dalton) plasentayı hızla geçer.

4) İyonizasyon derecesi: Yüksek oranda iyonize olan ilaç plasentayı güç geçer. İlacın pKa' sı fizyolojik pH'ya ne kadar yakınsa iyonizasyonu o kadar fazladır.

5) Yağda erirlik: Yağda eriyen ilaçlar, lipoprotein yapıdaki zardan daha kolay geçerler.

6) Membranın iki tarafındaki parsiyel basınç farkı: Basınç farkının artışı, ilaçların geçişini arttırır. İnhalasyon ajanları açısından önem taşır.

7) Proteine bağlanma: Proteine bağlanmayan kısım plasentayı geçebileceğinden, bupivakain gibi proteine yüksek oranda bağlanan ilaçların geçişi güçtür (41).

## **2.3. UMBİLİKAL KORD**

### **2.3.1. Anatomi**

Umbilikal kord, koryonik tabaka veya plasentanın fetal yüzüne dek uzanmaktadır. Dış kısmı mat beyaz ve nemlidir ve amniyon ile örtülmüştür, içinde üç umbilikal damar görülebilir. Termde bir umbilikal kord, iki umbilikal arter ve bir umbilikal venden oluşur. Çapı 0,8-2 cm arasında değişmektedir ve ortalama uzunluğu 30-100 cm arasında değişmekle kabul birlikte 55 cm'dir. 30 cm'den kısa olan kordon uzunluğu anormal kabul



edilmektedir. Özellikle bir bağ dokusu olan ekstraselüler matriks Wharton jölesi denilen kalın, mukoid bir amniyon zarıyla örtülüdür.

Fötusa oksijenli kan umbilikal ven aracılığıyla taşınır, her iki tarafında ise fötustan plasentaya oksijenlenmemiş kanı taşıyan umbilikal arterler bulunmaktadır ve çapları venden küçüktür.

Umbilikal venden kan akımı, direkt inferior vena kava içine boşalan ve fetal hepatik dolaşım içine birçok küçük girişi olan duktus venosus ve daha sonra vena kava inferiora boşalan hepatik ven aracılığıyla iki ayrı yol izlemektedir (39).

### **2.3.2. Vasküler Yapı**

Umbilikal damar duvarı sistemik damar yapısında olduğu gibi intima (endotel), media (musküler tabaka) ve adventisiya (konnektif tunika eksterna) olmak üzere üç tabakadan meydana gelir. Fetal vasküler dokuların vazokonstriktör veya vazodilatör maddelere cevaplılığında, özellikle endotel ve muskuler tabaka önemli role sahiptir (17).

#### **2.3.2.1. Endotel**

Yapılan mikroskopik çalışmalarda, umbilikal kordun intraföetal segment dışında otonom innervasyonunun olmadığı gösterilmiştir (4). Bu nedenle, primer olarak endotel kaynaklı vazokonstriktör ve vazodilatör maddeler, fötoplasental vasküler tonusun kontrolünde önemli role sahiptir. Fetal vasküler dokuların prostasiklin, TxA<sub>2</sub>, endotelin I, endotel kaynaklı gevşetici faktör (NO), serotonin, histamin gibi vazoaktif maddeleri aktif olarak salgıladıkları gösterilmiştir. Umbilikal kord kan akımı ile prostasiklin üretimi arasında önemli bir korelasyon mevcuttur. Umbilikal ve plasental damarlarda yer alan mast hücreleri, serotonin ve histamin deposu olarak davranır. Her iki amin de doğumda umbilikal kord vasküler tonusunu etkileyecek kadar yüksek seviyede bulunmaktadır (42).

- *Endotelyal reseptörler:* Umbilikal arter ve venin, lokal sentez edilen ve dolaşımdaki maddelere cevabında, endotel tabakasında bulunan reseptörler aracılık etmektedir.

- *P<sub>2x</sub> ve P<sub>2y</sub> reseptörleri:* P<sub>2x</sub> reseptörleri hızlı ligand aracılı katyon kanallarıdır. Aktivasyonları depolarizasyon ve düz kas kontraksiyonuna neden olur. Plasental ve umbilikal vasküler yapıların düz kas hücrelerinde de P<sub>2x</sub> reseptörlerinin bulunduğu gösterilmiştir (43).

- *Endotelin reseptörleri:* Damar düz kaslarındaki endotelde yapılan parakrin ve otokrin etki gösteren, 21 aminoasitli, bilinen en potent vasokonstriktör bir polipeptiddir (44).

Üç farklı endotelin geni tarafından (farklı kromozomlarla) kodlanmaktadır. Endotelin-1 (ET-1), Endotelin-2 (ET-2), Endotelin-3 ET-3.ET<sub>A</sub>, ET<sub>B</sub> ve ET<sub>C</sub> olmak üzere 3 tip reseptör üzerinden etki gösterirler (45).

### **2.3.2.2. Musküler Tabaka**

Endotel kökenli ve fütal dolaşımında bulunan vazoaaktif maddelerin hedefi, fetal vasküler dokuların muskuler tabakasıdır.

Fetoplasental damar duvarı kontraktıl protein izoformları açısından, doğumda erişkinlere göre farklılık göstermektedir. Aktinin rölatif olarak fazlalığından dolayı, fütoplasental damarlarda aktin/miyozin oranı yüksektir.

Umbilikal damarların ince kas flamanlarında aktinle birlikte düzenleyici protein olarak yer alan tropomiyozinin Tm<sub>1</sub> ve Tm<sub>2</sub> olmak üzere iki formu izole edilmiştir. Miyozin hafif zinciri ise gebeliğin 18-20. haftasında elektroforetik ve immünhistokimyasal tekniklerle, umbilikal damar düz kasında saptanmıştır (46).

### **2.3.2.3. Adventisiya**

Fetal gelişim süresince meydana gelen morfolojik değişim; umbilikal damar duvarında, adventisiyayı oluşturan media tabakasında genişleme, elastik lamellerin sayısı ve kalınlığında ve kollajen içeriğinde artıştır. Gebelik döneminin sonuna kadar da umbilikal arterde kollajen/elastin oranı progresif bir artış gösterir (47).

## **2.3.3. Umbilikal Kordun Vasküler Tonusu Üzerinde Etkili Olan Faktörler**

### **2.3.3.1. Umbilikal Arter ve Vende Vasküler Tonusun Oksijen Bağımlı Regülasyonu**

Plasentadan fütusa kan akımı; fetal aortik kan akımı ile umbilikal ven kan basıncı arasındaki farkla belirlenir: bu da umbilikal venin vasküler tonusuna bağımlıdır. Umbilikal damarların otonom innervasyonu olmadığından, istirahatte maksimum dilatedirler. Sistemik vasküler yapılarda lokal PO<sub>2</sub> artışında gözlenen vazokonstriksiyon ve tam tersi olan durumda ortaya çıkan vazodilatasyon, plasental damarlar ve umbilikal arterde de saptanmıştır. Umbilikal ven hipoksik koşullarda vazodilatör bir rezerve sahiptir. Lokal PO<sub>2</sub> artışı vasküler tonusu artırırken; PO<sub>2</sub>'nin azalması tonusu azaltmaktadır. Endoteli sıyrılmış izole umbilikal ven segmentleri ile yapılan çalışmalarda, hipoksik hiperpolarizasyon ve vazodilatasyonun ortadan kalktığı gözlenmiştir.

Endoteli sağlam olan preparatlarda hipoksik hiperpolarizasyon ve vazodilatasyon; prostasiklin, NO, endotel kaynaklı hiperpolarizan faktör, endotelin (endotelin-B reseptörleri aracılığıyla) gibi endotelyal maddelere bağlı olarak ortaya çıkabilir. Endoteli sıyrılmış preparatlarda yapılan çalışmalarda, sadece vazodilatör cevabın ortadan kalkmadığı, aynı zamanda düşük PO<sub>2</sub> değerlerinde izometrik gerimin de arttığı gözlenmiştir (48). Bu nedenle, yeterli plasental ve umbilikal kan akımı, fetal vazodilatör ve vazokonstrüktör maddelerin dengeli üretimi, normal bir gebelik dönemi ve sağlıklı bir fötüs gelişiminde hayati önem taşır.

### **2.3.3.3. Vasküler Tonusu Etkileyen Diğer Faktörler**

Vasküler tonusun kontrolünde sinaps öncesi nörotransmisyonun inhibisyonu veya transmitter salınımının artırılması; substans P, asetilkolin, prostaglandinler, ATP, serotonin, histamin, nitrik oksit gibi lokal olarak sentez edilen çok sayıda putatif nörotransmitter maddenin veya mekanik uyarıların (basınç, gerim veya bası) önemli rol oynadığını göstermiştir. Organizmamızı oluşturan hücrelerin çoğunda Na<sup>+</sup>, Ca<sup>++</sup> ve K<sup>+</sup> iyonları ve bu iyonların değişimini sağlayan iyon kanalları, birçok fizyolojik olayın kontrolünde rol alır. Vasküler dokunun, intrinsek salgılanan nörotransmitterler ve ekstemal uygulanan maddelere cevabında bu iyonların aracılık ettiği mekanizmalar yer almaktadır (49, 50).

## **2.4. UTEROPLASENTAL KAN AKIMI VE ANESTEZİKLERİN ETKİLERİ**

### **2.4.1. Uteroplazental Kan Akımı**

Uterin kan akımı gebelik boyunca dramatik olarak artar. Gebelik öncesi kan akımı 50-100 ml/dk iken termde 700-900 ml/dk'ya çıkar. Bu artış gebeliğe bağlı kardiyovasküler adaptasyon mekanizmaları sonucu olmaktadır. Gebelik boyunca vasküler reaktivitede sistemik ve bölgesel değişimler olmaktadır. Bunlar;

- 1- Reseptör sayısı ve fonksiyonundaki değişim
- 2- İlaçların metabolizmasında değişim
- 3- Endojen vasodilatör ve vasokonstrüktör salınımında değişim
- 4- Endojen vasodilatör ve vasokonstrüktör duyarlılığında değişimlerdir.

Gebelik boyunca uterusun anjiotensin II, endotelin gibi endojen vazokonstrüktörlere vasküler duyarlılığı azalır. Bazı araştırmacılar; anjiotensin II konsantrasyonunun gebelik boyunca artmasına rağmen uterin damarların sistemik damarların aksine anjiotensin II'ye

duyarlılığındaki azalmasının kardiyak outputun yeniden dağılımında ve uteroplental kan akımındaki artışta önemli nedenlerinden biri olduğuna inanmaktadırlar.

Özet olarak gebelikte kardiyovasküler adaptasyon mekanizmaları lokal hormonal olaylar ve vasküler endotel aktivitesinden kaynaklanır.

Uterin arter relaksasyonu şunlara bağlı olabilir.

- 1- Vasküler endotel tarafından PGI<sub>2</sub> ve Nitrik Oksid gibi vazodilatörlerin salınımında artma
- 2- Yüksek lokal östrojen konsantrasyonu vazokonstrüktörlere aracılık eden intraselüler enzimlerin aktivitesini engellemesi
- 3- Reseptör aracılı G-protein bağlanmasında değişim (51).

#### **2.4.2. Rejyonel Anestezi**

Epidural ve spinal anestezi değişik mekanizmalarla uteroplental kan akımını etkiler. Ağrının dindirilmesi, sempatik aktivitenin azalması, maternal hiperventilasyonun azalması gibi nedenler uteroplental kan akımını artırırken, hipotansiyon, istenmeden yapılan intravenöz lokal anestezi veya epinefrin enjeksiyonu ve lokal anesteziğin absorpsiyonu (az etkili) uteroplental kan akımını azaltır (52).

Lokal anestezikler alfa-1 asit glikoprotein ve albümine bağlanan zayıf bazik ilaçlardır. Plasental transferleri; pKa, maternal ve fetal pH ve proteine bağlanma derecesine bağlıdır. Yüksek konsantrasyonda proteine bağlanan ilaçlar, plasentayı daha az geçerler. Bu yüzden levobupivakain ve ropivakainin proteine bağlanma oranı lidokaine kıyasla daha fazla olduğu için, plasental geçişi daha az olacaktır (40). Lokal anestezikler uteroplental kan akımını azaltabilirler. Lokal anestezi ajanları, yüksek plazma konsantrasyonlarında, fetal miyokard ve santral sinir sistemi üzerinde direkt toksik etki göstermektedir. Fetal ve neonatal toksisite; taşikardi, bradikardi, asidoz, apne, konvülsiyonlar ve ölümle karşımıza çıkmaktadır. Bu nedenle obstetrisyenler ve anestezistler için, fetal asidoza neden olacak faktörleri ortadan kaldırmak sağlıklı bir neonatal gelişimde önemli olmaktadır. İstenmeden yapılan intravenöz 25 mg bupivakain geçici uterin hipertansiyon ve fetal bradikardi yapmıştır (53). *In vitro* çalışmalar bazı lokal anesteziklerin arterleri direkt olarak konstrükte ettiğini ve endotel aracılı vazodilatasyonu inhibe ettiğini göstermiştir (54). Ropivakain bupivakaine yapı olarak benzerdir ve bir çalışma domuzlarda bupivakainden daha çok periferik vazokonstriksiyon yaptığını göstermiştir. Ancak gebe kadınlara

uygulanan epidural anestezi için 115 ve 140 mg % 0,5 ropivakain kullanılmış ve uteroplasental kan akımında bir etkisi görülmemiştir (55).

Gebelik periferal sinirlerin lokal anesteziyelere olan nöral sensitivitesini artırır. Hayvanlarda yapılan çalışmalarda gebe olmayanlara göre nöral blokaj için daha düşük dozlarda lokal anesteziyelere gerekir (56).

Santos ve arkadaşlarının yaptığı geniş *in vivo* çalışmada bupivakain, levobupivakain ve ropivakain uygulanan gebe koyunlarda gebe olmayanlara göre ventriküler aritmi, hipotansiyon, apne, sirkülasyon kollaps gibi ciddi toksik etkilerde artış olmadığı görülmüştür. Yalnızca nöbet eşiğinde %10-15 gibi bir azalma saptanmıştır. Equimolar dozlarda sistemik toksisite riski bupivakainde en çok, levobupivakainde orta seviyede, ropivakainde ise en az olarak saptanmıştır (16).

İyatrojenik intravasküler enjeksiyon yada uterin arterin proksimaline yakın olduğu paraservikal uygulamadan başka epidural anestezi için uygulanan dozlarda lokal anesteziyelere uterin arteriyel vazokonstriksiyon yapması beklenmez. Epidural anestezi için uygulanan bupivakain emildikten sonra uteroplasental kan akımında %5'den az bir azalma yapmıştır (52).

### **2.4.3.Genel Anestezi**

Genel anesteziyelere diğer hastalarda görülebilen sistemik yan etkileri dışında, gebede ilave olarak plasental geçişleri nedeniyle fetal depresyon oluşturabilirler. Bütün inhalasyon ajanları ve i.v. anesteziyelere çoğu plasentalı geçerler. Anneye uygulanan anesteziyelere maddeler, fetal dolaşıma primer olarak pasif diffüzyonla geçer. İlaçların fötüs üzerindeki etkisi, uygulanma şekli, dozu, uygulanma süresi ve fetal dokuların matürasyonu gibi çok sayıda faktöre bağlıdır. Dolayısıyla, doğumdan önceki saatlerde ilaç uygulanması veya uterin kontraksiyonların olduğu dönemde tek bolus enjeksiyon, yüksek fetal kan düzeylerine neden olur. Anesteziyelere maddelerin fötüs üzerindeki etkisi, intrapartum dönemde fetal kalp hızında ve asit baz dengesinde değişikliklerle karşımıza çıkarken, doğumdan sonra Apgar skorunda azalma ve uyanlara nörolojik yanıtların değişmesi ile görülmektedir. İlaçların etkisi direkt veya annede yaptıkları değişiklikler aracılığıyla olabilir. Uteroplasental kan akımını azaltan intravenöz anesteziyelere ajanlar, fetal plasental kan akımının ve O<sub>2</sub> sunumunun azalmasıyla fetal asidoz nedeni olabilir (18).

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma, Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Etik Kurul onayı alındıktan sonra, Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı Araştırma Laboratuvarında gerçekleştirildi. Deneyde kullanılan umbilikal kordlar Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'nda miyadında gerçekleşen normal vajinal doğum yapmış, sistemik hastalığı ve ilaç alım öyküsü olmayan sağlıklı annelerden alındı. Gebelerin ve yenidoğan bebeklerin demografik özellikleri Tablo 1' de gösterilmiştir.

**Tablo 1:** Gebelere ve yenidoğan bebeklere ait demografik ve klinik özellikler.

n = 7	Ort±SD
Yaş (yıl)	23.42±0.97
Ağırlık (kg)	76.2±4.2
Boy (cm)	163±2.9
Gravite	1.5±0.5
Parite	0.57±0.53
Gebelik haftası	38.7±0.75
Sistolik kan basıncı (mmHg)	
Doğum öncesi	122±6.1
Doğum sonrası	113±4.9
Diastolik kan basıncı (mmHg)	
Doğum öncesi	76.2±5.5
Doğum sonrası	70.5 ±4.7
Apgar skoru (1.dk)	8.7±0.48
Apgar skoru (5.dk)	9.8±0.38
Doğum boyu (cm)	50.4±1.13
Doğum ağırlığı (g)	3157±99.1

Sonuçlar ortalama ± standart sapma olarak verilmiştir.

Doğumdan hemen sonra, yenidoğan ve anne arasında yaklaşık olarak 10 cm ile 25 cm'lik kısımdan alınan umbilikal kord segmentleri, derhal Krebs-Henseleit solüsyonu (KHS) (Tablo 2) içerisine alınıp, +4 °C'de korunarak laboratuara getirildi. Dokuların alınması sırasında zedelenmemiş olmasına dikkat edildi.

**Tablo 2.** Krebs-Henseleit solüsyonu içeriği.

Madde	Konsantrasyon (mM)
NaCl	119
KCl	4.7
NaHCO <sub>3</sub>	25
Glukoz	11
KH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub>	1.2
MgSO <sub>4</sub>	1.5

### **3.1. Deneyde Kullanılan Sistem Biyolojik Preparatın Hazırlanması ve İzometrik Gerim Kaydı**

Deneyin gerçekleştirilmesinde, izole organ banyo su sistemi (Şekil 3) (Grass FT 03 gerim transdüseri), % 95 O<sub>2</sub> + % 5 CO<sub>2</sub> karışımı içeren tüp kullanıldı. Umbilikal arterlerden bir tanesi ve ven, çevre dokulardan tamamen temizlenerek izole edildi ve 2x3 mm uzunluğundaki halkalar halinde kesildi. Dokular 37 °C' de Krebs-Henseleit solüsyonu içeren ve % 95 O<sub>2</sub> - % 5 CO<sub>2</sub> karışımı ile sürekli olarak gazlandırılan 10 ml hacminde organ banyosu içine alındı. Preparatlar 2 g istirahat gerilimi uygulanarak 60 dakika süreyle dinlendirildi. Bu süre boyunca dokular her 15 dakikada bir besleyici solüsyon (KHS) ile yıkandı.

Çalışmada bir bölümünde endotelsiz arter ve ven halkaları kullanıldı. Endotelsiz dokuları hazırlamak amacıyla, preparatların endotel tabakası pamukla hafifçe sürtülerek mekanik yolla tahrip edildi. Bu şekilde hazırlanan preparatlarda kasıcı ajan olarak serotonin (5-HT, 10<sup>-6</sup>M) uygulanmasından sonra banyoya asetilkolin (10<sup>-6</sup>M) ilave edilerek endotel bütünlüğü test edildi. Uygulanan ajanlara verilen cevaplar Grass FT. 03 gerim transdüseri aracılığı ile Grass Model 7 Poligraf'ta yazdırıldı.



**Şekil 3.** İzole Organ Banyosu Sistemi, Grass FT. 03 gerim transdüseri ve Grass Model 7 Poligraf.

### **3.2. Deneysel Prosedür**

Tüm dokularda önce endotel bütünlüğü araştırıldı. Dokular 60 dakika süreyle dinlendirildikten sonra aşağıdaki prosedürler uygulandı.

Çalışmanın ilk bölümünde, banyoya  $10^{-6}$  M 5-hidroksitriptamin (5-HT) ilave edilerek endotelli ve endotelsiz arter ve ven dokularının kasılma cevapları yazdırıldı. Kasılma cevabı maksimum düzeye ulaştığında ortama kümülatif tarzda levobupivakain veya ropivakain ilave edilerek konsantrasyon-cevap eğrileri kaydedildi. Her grupta 7 farklı doku kullanıldı.

Çalışmanın ikinci bölümünde, levobupivakain ve ropivakainin endoteli sağlam veya endotelsiz arter ve ven halkalarında bazal tonus üzerine olan etkileri araştırıldı. Bu amaçla banyo içine kümülatif tarzda levobupivakain ( $10^{-9}$ - $10^{-4}$  M; n=7) veya ropivakain ( $10^{-9}$ - $10^{-4}$  M; n=7) ilave edilerek konsantrasyon-cevap eğrileri elde edildi. Levobupivakain ve ropivakain ile elde edilen % maksimum kasılma ( $E_{max}$ ) cevapları  $10^{-6}$ M 5-HT ile alınan maksimum kasılma cevabının yüzdesi (%) şeklinde değerlendirildi. Çalışmada her dokuda levobupivakain veya ropivakain ile bir konsantrasyon-cevap eğrisi alındı ve her grupta 7 farklı doku kullanıldı.



Kullanılan ilaçlar ve kaynakları: levobupivakain (Chirocaine® / Abbott), ropivakain (Naropin® /Astra Zeneca), Serotonin creatine sulfat (5- hydroxytryptamine / Sigma), Asetilkolin (Sigma).

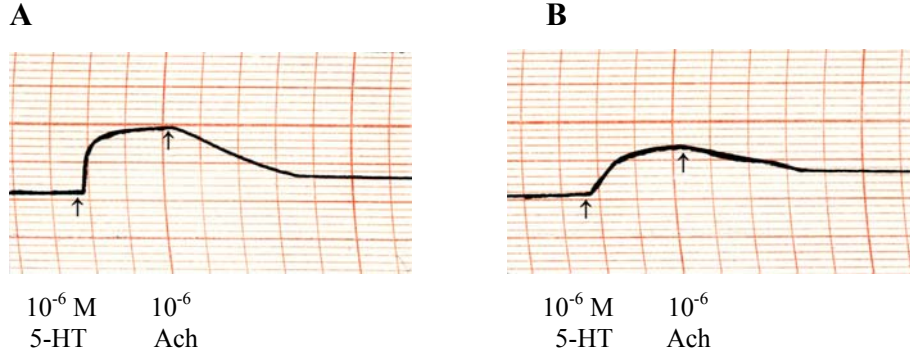
### 3.3. İstatistiksel Değerlendirme

İstatistiksel analiz için, Windows için “SPSS 13,0” istatistik paket programı kullanıldı. Hastaların özellikleri için ikili değişkenlerde *ki-kare* testi, sürekli değişkenlerde *tek yönlü varyans analiz (ANOVA)* testi yapıldı. Çalışmada levobupivakain ve ropivakain ile elde edilen kasılma cevapları  $10^{-6}$  M 5-HT ile alınan maksimum kasılma cevabının yüzdesi (%) şeklinde değerlendirildi. Her bir grupta levobupivakain ve ropivakain için % maksimum kasılma ( $E_{max}$ ) değerleri hesaplandı. Aynı gruptaki değerlerin ortalamaları hesaplandı ve tanımlayıcı bulgular, ortalama  $\pm$  standart sapma (SD) şeklinde belirtildi. Elde edilen bulgular tablo ve grafikler yardımıyla gösterildi. Gruplar arasındaki karşılaştırma istatistiksel analizi için *Student's T Test* kullanıldı.  $p < 0.05$  anlamlı olarak kabul edildi.

#### 4. BULGULAR

Umbilikal arter ve ven halkalarında endotel bütünlüğünün belirlenmesi:

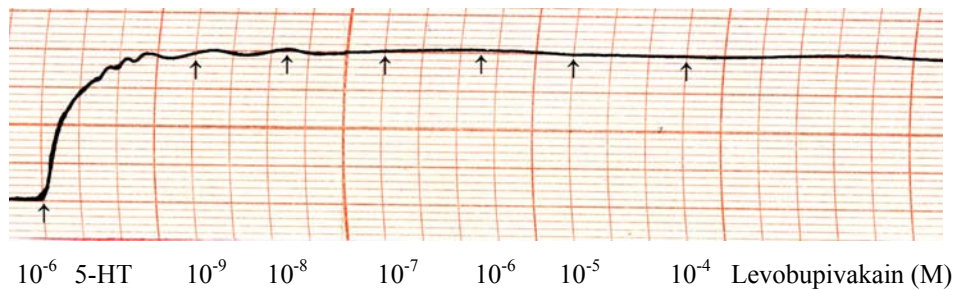
Dinlenme peryodunun bitiminde banyoya ilave edilen 5-HT hem endotelli hem de endotelsiz umbilikal arter ve ven halkalarında kasılma cevapları oluşturdu. Endotel bütünlüğünü test etmek amacıyla ortama ilave edilen asetilkolin ( $10^{-6}$  M) endotelli dokularda en az %50 oranında gevşeme oluşturdu (Şekil 4). Endotelsiz dokularda ise asetilkolin ilavesinden sonra gevşeme gözlenmedi.



**Şekil 4:** Serotonin ( $10^{-6}$  M 5-HT) ile kasılan (A) Endotelli umbilikal arter; (B) Endotelli umbilikal ven halkalarında asetilkoline (Ach) gevşeme cevapları

5-HT ile kasılan dokularda levobupivakain ve ropivakainin etkileri:

5-HT ( $10^{-6}$ M) 'ye bağlı kasılma cevapları maksimuma eriştikten sonra banyoya kümülatif olarak ilave edilen levobupivakain ( $10^{-9}$ – $10^{-4}$  M; n=7) endotelli ve endotelsiz arter ve ven halkalarında gevşeme oluşturmadı (Şekil 5). Benzer şekilde, 5-HT ile önceden kasılmış endotelli ve endotelsiz dokularda ropivakain ( $10^{-9}$ - $10^{-4}$  M; n=7) ilavesiyle de gevşeme gözlenmedi.

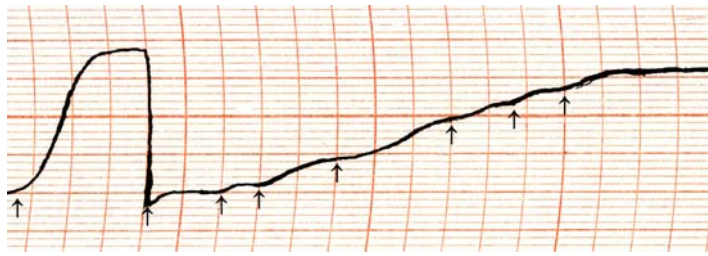


**Şekil 5:** 5-HT ile kasılan umbilikal arter halkasında levobupivakain'e konsantrasyon cevap eğrisi.

Basal tonus üzerine levobupivakainin etkileri:

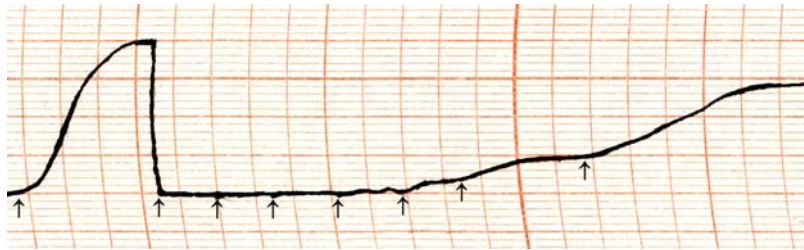
5-HT ile kontrol kasılma cevapları alındıktan sonra dokular yıkanarak dinlendirildi. Bazal tonus düzeyinde kümülatif tarzda ortama ilave edilen levobupivakain ( $10^{-9}$ - $10^{-4}$  M;  $n=7$ ) endoteli sağlam arter ve ven halkalarında konsantrasyona bağlı tarzda kasılma cevapları oluşturdu (Şekil 6).

**A**



$10^{-6}$  M W  $10^{-9}$   $10^{-8}$   $10^{-7}$   $10^{-6}$   $10^{-5}$   $10^{-4}$  Levobupivakain (M)  
5-HT

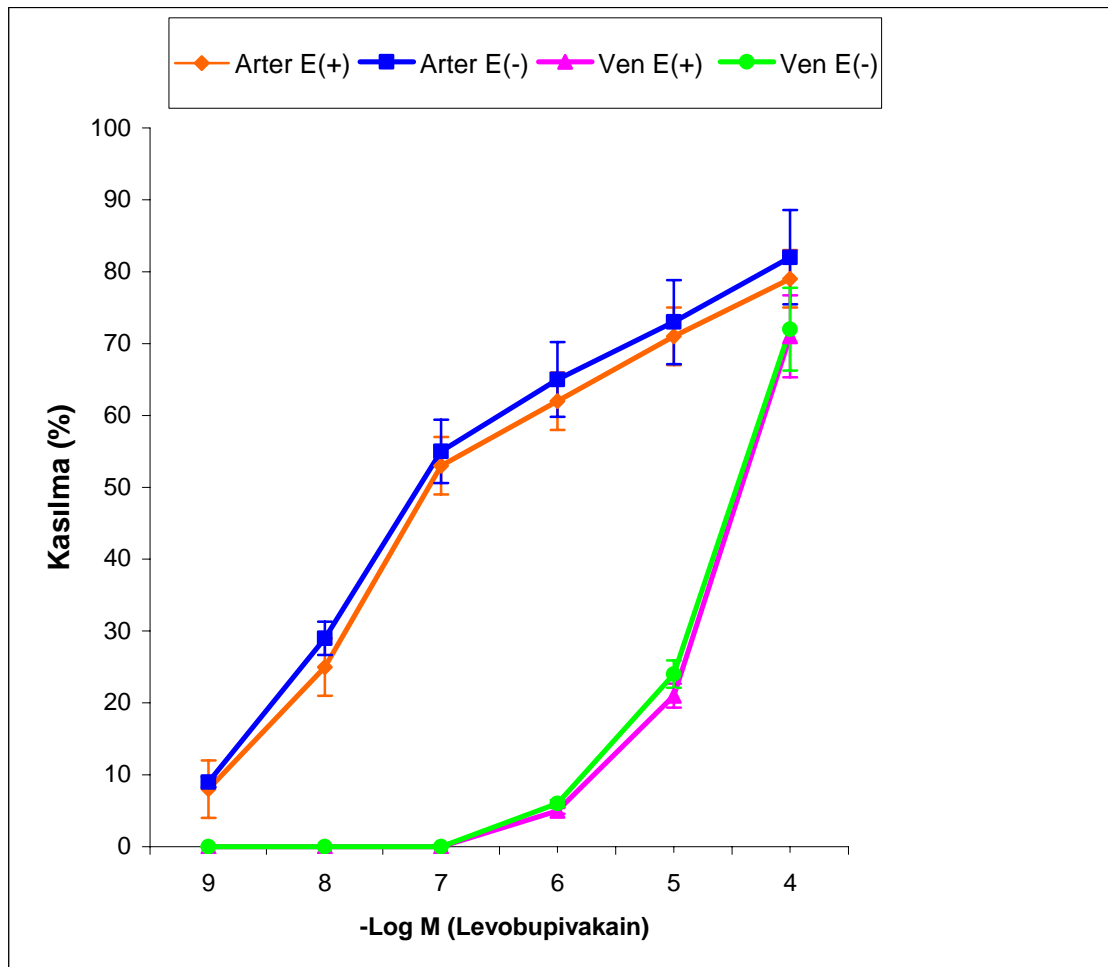
**B**



$10^{-6}$  M W  $10^{-9}$   $10^{-8}$   $10^{-7}$   $10^{-6}$   $10^{-5}$   $10^{-4}$  Levobupivakain (M)  
5-HT

**Şekil 6:** Bazal tonus düzeyinde ortama ilave edilen levobupivakain endoteli sağlam umbilikal arter (A) ve ven (B) halkalarında konsantrasyona bağlı tarzda kasılma cevapları.

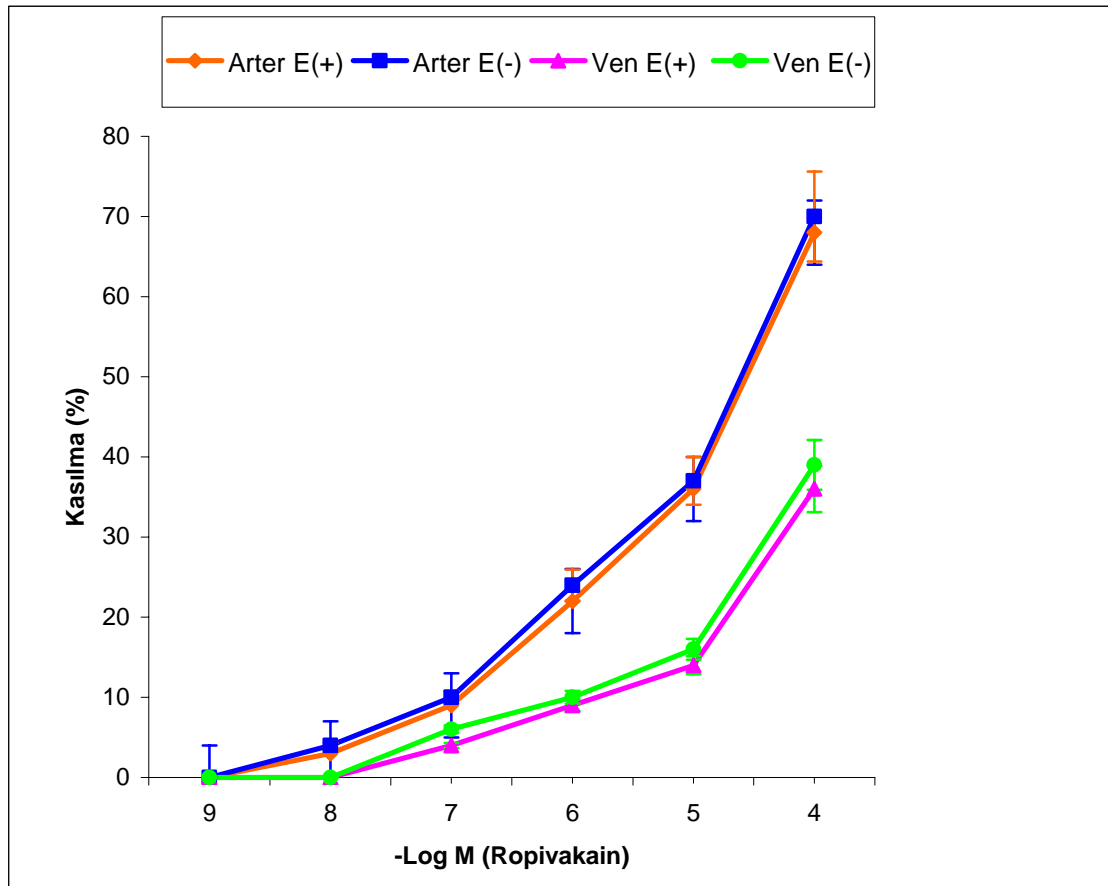
Endotelli umbilikal arter dokusunda  $10^{-4}$  M levobupivakain varlığında  $E_{max}$  %79,2±2,5 olarak hesaplandı. Endotel tabakasının zedelenmesi sonucu elde edilen endotelsiz umbilikal arter dokusunda  $10^{-4}$  M levobupivakain varlığında  $E_{max}$  %81,5±2,5 olarak hesaplandı. Endotelli umbilikal ven halkalarında ise  $10^{-4}$  M levobupivakain varlığında  $E_{max}$  %71,1±2,6 olarak hesaplandı. Endotel tabakasının zedelenmesi sonucu elde edilen endotelsiz umbilikal ven dokusunda  $10^{-4}$  M levobupivakain varlığında  $E_{max}$  %71,1±3,4 olarak hesaplandı. Endotelli ve endotelsiz umbilikal arter ve ven halkalarında levobupivakain ile elde edilen konsantrasyon-cevap eğrileri Grafik 1’de gösterilmiştir.



**Grafik 1:** Endotelli E(+) ve endotelsiz E(-) umbilikal arter ve ven halkalarında levobupivakain ile elde edilen kümülatif ( $10^{-9}$ - $10^{-4}$  M; n=7) konsantrasyon-cevap eğrileri. (Değerler  $10^{-6}$  M 5-HT ile alınan kasılma cevaplarının yüzdesi olarak hesaplanmıştır.)

Basal tonus üzerine ropivakainin etkileri:

5-HT ile kontrol kasılma cevapları alındıktan sonra dokular yıkanarak dinlendirildi. Bazal tonus düzeyinde ortama ilave edilen ( $10^{-9}$ –  $10^{-4}$  M; n=7) ropivakain endoteli sağlam arter halkalarında konsantrasyona bağlı tarzda kasılma cevapları oluşturdu. Endoteli sağlam umbilikal arter şeritlerinde  $10^{-4}$  M ropivakain varlığında  $E_{max}$  %68,4±3,5 olarak hesaplandı. Endotel tabakasının zedelenmesi sonucu elde edilen endotelsiz umbilikal arter dokusunda  $10^{-4}$  M ropivakain varlığında  $E_{max}$  %68,4±2,2 olarak hesaplandı. Endotelli umbilikal ven halkalarında  $10^{-4}$  M ropivakain varlığında  $E_{max}$  %36,28±2,8 olarak hesaplandı. Endotel tabakasının zedelenmesi sonucu elde edilen endotelsiz umbilikal arter dokusunda  $10^{-4}$  M ropivakain varlığında  $E_{max}$  %37,8±2,9 olarak hesaplandı. Endotelli ve endotelsiz umbilikal arter ve ven halkalarında ropivakain ile elde edilen konsantrasyon-cevap eğrileri Grafik 2’de gösterilmiştir.



**Grafik 2.** Endotelli E(+) ve endotelsiz E(-) umbilikal arter ve ven halkalarında ropivakain ile elde edilen kümülatif ( $10^{-9}$ - $10^{-4}$  M; n=7) konsantrasyon-cevap eğrileri (Değerler  $10^{-6}$  M 5-HT ile alınan kasılma cevaplarının yüzdesi olarak hesaplanmıştır).

Levobupivakainin endotelli ve endotel tabakasının zedelenmesi sonucu elde edilen endotelsiz umbilikal arter halkalarında  $E_{max}$  açısından dokular arasında istatistiksel olarak farklılık bulunmadı ( $p>0,05$ ) (Tablo 3).

**Tablo 3:** Levobupivakainin endotelli ve endotelsiz umbilikal arter halkalarında maksimum kasılma ( $E_{max}$ ) değerleri (Ort $\pm$ SD).

	$E_{max}(\%)$
Levobupivakain Arter (Endotelli)	79.2 $\pm$ 2.5
Levobupivakain Arter (Endotelsiz)	81.5 $\pm$ 2.6

Levobupivakainin endotelli ve endotel tabakasının zedelenmesi sonucu elde edilen endotelsiz umbilikal ven halkalarında  $E_{max}$  açısından dokular arasında istatistiksel olarak farklılık bulunmadı ( $p>0,05$ ) (Tablo 4).

**Tablo 4.** Levobupivakainin endotelli ve endotelsiz umbilikal ven halkalarında  $E_{max}$  değerleri (Ort $\pm$ SD).

	$E_{max}(\%)$
Levobupivakain Ven (Endotelli)	71.1 $\pm$ 2.6
Levobupivakain Ven (Endotelsiz)	71.1 $\pm$ 3.4

Levobupivakainin endotelli umbilikal arter ve ven halkalarında maksimum kasıcı etkileri değerlendirildiğinde; arterde vene oranla daha güçlü kasılma oluşturduğu saptandı. Aralarındaki fark istatistiksel olarak önemli bulundu ( $p<0,05$ ) (Tablo 5).

**Tablo 5:** Levobupivakainin endotelli umbilikal arter ve ven halkalarında  $E_{max}$  değerleri (Ort $\pm$ SD).

	$E_{max}(\%)$
Levobupivakain Arter (Endotelli)	+ 79.2 $\pm$ 2.5
Levobupivakain Ven (Endotelli)	+ 71.1 $\pm$ 2.6

\* $P<0,05$  (Gruplar arası karşılaştırma)

Levobupivakainin endotel tabakasının zedelenmesi sonucu elde edilen endotelsiz umbilikal arter ve ven halkalarında maksimum kasıcı etkileri değerlendirildiğinde; arterde vene oranla daha güçlü kasılma oluşturduğu saptandı. Aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p<0,05$ ) (Tablo 6).

**Tablo 6:** Levobupivakainin endotelsiz umbilikal arter ve ven halkalarında  $E_{max}$  değerleri (Ort $\pm$ SD).

	$E_{max}(\%)$
Levobupivakain Arter (Endotelsiz)	+ 81.5 $\pm$ 2.6
Levobupivakain Ven (Endotelsiz)	+ 71.1 $\pm$ 3.4

\* $P<0,05$  (Gruplar arası karşılaştırma)

Ropivakainin endotelli ve endotel tabakasının zedelenmesi sonucu elde edilen endotelsiz umbilikal arter halkalarında  $E_{max}$  açısından dokular arasında istatistiksel olarak farklılık bulunmadı ( $p>0,05$ ) (Tablo 7).

**Tablo 7:** Ropivakainin endotelli ve endotelsiz umbilikal arter halkalarında  $E_{max}$  (Ort $\pm$ SD) ve ED50 değerleri.

	$E_{max}(\%)$
Ropivakain Arter (Endotelli)	68.4 $\pm$ 2.2
Ropivakain Arter (Endotelsiz)	68.4 $\pm$ 3.5

Ropivakainin endotelli ve endotel tabakasının zedelenmesi sonucu elde edilen endotelsiz umbilikal ven halkalarında  $E_{max}$  açısından dokular arasında istatistiksel olarak farklılık bulunmadı ( $p>0,05$ ) (Tablo 8).

**Tablo 8:** Ropivakainin endotelli ve endotelsiz umbilikal ven halkalarında  $E_{max}$  değerleri (Ort $\pm$ SD).

	$E_{max}(\%)$
Ropivakain Ven (Endotelli)	36.2 $\pm$ 2.8
Ropivakain Ven (Endotelsiz)	37.8 $\pm$ 2.9



Ropivakainin endotelli umbilikal arter ve ven halkalarında maksimum kasıcı etkileri değerlendirildiğinde; arterde vene oranla daha güçlü kasılma oluşturduğu saptandı. Aralarındaki fark istatistiksel olarak önemli bulundu ( $p<0,05$ ) (Tablo 9).

**Tablo 9:** Ropivakainin endotelli umbilikal arter ve ven halkalarında  $E_{max}$  değerleri (Ort $\pm$ SD).

	$E_{max}(\%)$
Ropivakain Arter (Endotelli)	+ 68.4 $\pm$ 2.2
Ropivakain Ven (Endotelli)	+ 36.2 $\pm$ 2.8

\* $P<0,05$  (Gruplar arası karşılaştırma)

Ropivakainin endotel tabakasının zedelenmesi sonucu elde edilen endotelsiz umbilikal arter ve ven halkalarında maksimum kasıcı etkileri değerlendirildiğinde; arterde vene oranla daha güçlü kasılma oluşturduğu saptandı. Aralarındaki fark istatistiksel olarak önemli bulundu ( $p<0,05$ ) (Tablo 10).

**Tablo 10:** Ropivakainin endotelsiz umbilikal arter ve ven halkalarında  $E_{max}$  değerleri (Ort $\pm$ SD).

	$E_{max}(\%)$
Ropivakain Arter (Endotelsiz)	+ 68.4 $\pm$ 3.5
Ropivakain Ven (Endotelsiz)	+ 37.8 $\pm$ 2.9

\* $P<0,05$  (Gruplar arası karşılaştırma)

Endotelli umbilikal Arter halkalarında levobupivakaine  $E_{max}$  cevapları ropivakaine göre daha yüksekti. Aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $P<0,05$ ) (Tablo 11).

**Tablo 11:** Levobupivakainin ve Ropivakainin endotelli umbilikal arter halkalarında  $E_{max}$  değerleri (Ort $\pm$ SD).

	$E_{max}(\%)$
Levopivakain Arter (Endotelli)	+ 79.2 $\pm$ 2.5
Ropivakain Arter (Endotelli)	+ 68.4 $\pm$ 2.2

\* $P<0,05$  (Gruplar arası karşılaştırma)

Endotel tabakasının zedelenmesi sonucu elde edilen endotelsiz umbilikal halkalarında halkalarında levobupivakaine  $E_{max}$  cevapları ropivakaine göre daha yüksekti. Aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $P<0,05$ ) (Tablo 12).

**Tablo 12:** Levobupivakainin ve Ropivakainin endotelsiz umbilikal arter halkalarında  $E_{max}$  değerleri (Ort $\pm$ SD).

	$E_{max}(\%)$
Levobupivakain Arter (Endotelsiz)	+ 81.5 $\pm$ 2.6
Ropivakain Arter (Endotelsiz)	+ 68.4 $\pm$ 3.5

\* $P<0,05$  (Gruplar arası karşılaştırma)

Endotelli umbilikal ven halkalarında levobupivakaine  $E_{max}$  cevapları ropivakaine göre daha yüksekti. Aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $P<0,05$ ) (Tablo 13).

**Tablo 13:** Levobupivakainin ve Ropivakainin endotelli umbilikal ven halkalarında  $E_{max}$  değerleri (Tablo 13) (Ort $\pm$ SD).

	$E_{max}(\%)$
Levopivakain Ven (Endotelli)	+ 71.1 $\pm$ 2.6
Ropivakain Ven (Endotelli)	+ 36.2 $\pm$ 2.8

\* $P<0,05$  (Gruplar arası karşılaştırma)

Endotel tabakasının zedelenmesi sonucu elde edilen endotelsiz umbilikal ven halkalarında levobupivakaine  $E_{max}$  cevapları ropivakaine göre daha yüksekti. Aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $P<0,05$ ) (Tablo 14).

**Tablo 14:** Levobupivakainin ve Ropivakainin endotelsiz umbilikal ven halkalarında  $E_{max}$  değerleri (Ort $\pm$ SD).

	$E_{max}(\%)$
Levobupivakain Ven (Endotelsiz)	+ 71.1 $\pm$ 3.4
Ropivakain Ven (Endotelsiz)	+ 37.8 $\pm$ 2.9

\* $P<0,05$  (Gruplar arası karşılaştırma)

## 5.TARTIŞMA

Obstetrik anestezinin ve analjezinin amacı annenin ağrısını optimal düzeyde dindirirken anneye ve fôtusa zarar vermemektir. Fôtusun sağlıklı olması plasentanın fôtal perfüzyonunun yeterli olmasına bağlıdır. Lokal anestezi obstezikler obstezik anestezisi, analjezi ve postoperatif ağrının azaltılmasında rutin olarak kullanılan ajanlardandır. Umbilikal damarların intrafôtal segment dışında otonom innervasyonu olmadığından lokal anestezi gibi vasoaktif maddeler direkt vasküler düz kas üzerine olan etkileri ile fetal kan akımının düzenlenmesini etkileyebilirler. Lokal anesteziğin vasoaktif etkilerinin mekanizması tam olarak açıklanamamıştır. Bupivakainin tek levo-izomeri olan levobupivakain ve ropivakain rasemik bupivakainin yararlı blok özelliklerini taşımalarıyla birlikte daha az kardiyotoksik olmaları nedeniyle klinik kullanıma girmişlerdir (9). Bilgilerimize göre levobupivakainin ve ropivakainin umbilikal damarlar üzerine etkileriyle ilgili çalışmalar yetersizdir. Levobupivakain ve ropivakainin çeşitli vasküler dokularda vasoaktif oldukları belinmektedir (10, 13). Bu çalışmada; yeni nesil amid tipi lokal anesteziğin olan levobupivakainin ve ropivakainin uteroplental kan akımı üzerine etkilerinin belirlenmesi amacıyla, izole insan umbilikal arter ve ven düz kasına direkt vasoaktif etkileri ve bu etkilerin muhtemel mekanizmaları düşünülerek endotelin bu cevaptaki yeri araştırıldı.

Bu *in vitro* çalışmada levobupivakain ve ropivakainin hem umbilikal arter hemde ven düz kasında ( $10^{-9}$ - $10^{-4}$  M konsantrasyon aralığında) konsantrasyon bağımlı kontraksiyon meydana getirerek; umbilikal damar düz kas preparatlarında vasoaktif etkili oldukları gösterildi. Endotelin zedelenmesi sonucu elde edilen dokularda kasılma cevaplarının değişmediği görüldü. 5-HT ile önceden kasılmış olan umbilikal damarlar üzerinde hem levobupivakainin hemde ropivakainin herhangi bir vasoaktif etkisi belirlenmedi. Levobupivakain ve ropivakain ile elde edilen  $E_{max}$  cevapları  $10^{-6}$ M 5-HT ile alınan maksimum kasılma cevabının yüzdesi (%) şeklinde değerlendirildiğinde, hem umbilikal arter hemde umbilikal vende levobupivakaine  $E_{max}$  cevapları ropivakaine göre anlamlı olarak daha yüksekti.

Lokal anesteziğin vasküler yatak üzerine etkileri ilk önceleri umbilikal damarların dışındaki damarlarda çalışılmıştır. Altura ve arkadaşları yaptıkları çalışmada prokain ve lignokainin vasküler düz kası üzerinde kontraktıl etkileri olduğunu göstermişlerdir (2). Cibils ve arkadaşları mepivakain ve lidokaine yüksek konsantrasyonda maruz kalmış gebelerde sezeryan ameliyatlarında insan uterin arter segmentlerinin konstrikte olduğu

görmüşler; yüksek konsantrasyonda lidokainin ve mepivakainin vasküler düz kası üzerinde kontraktil etkileri olduğunu göstermişlerdir (57).

Umbilikal artere lokal anesteziğin etkilerini tanımlayan çalışmalardan ilki Tuvemo ve arkadaşları tarafından yapılmıştır. Tuvemo ve arkadaşları, insan umbilikal arterini kullandıkları çalışmalarında etidokain ve lidokainin gevşeme oluşturduğunu, prilokainin ve bupivakainin sürekli olarak kontraksiyon meydana getirdiğini ancak çok düşük ve yüksek konsantrasyonlarda tutarsız cevaplar verdiklerini göstermişlerdir. Yüksek lokal anesteziğin dozlarına maruz kalınan paraservikal blok esnasında olabileceği gibi, prilokain ve bupivakainin insan umbilikal arterine kontraktil etkisinin zararlı ve sakıncalı olabileceği sonucuna varmışlardır (58). Ancak söz konusu çalışma fötusa oksijene kanı taşıyan umbilikal veni içermiyordu.

Umbilikal artere lokal anesteziğin etkileri ile ilgili yakın tarihte yapılan çalışmalar daha ziyade bupivakainin etkilerini ve diğer lokal anesteziğinlerle karşılaştırılmasını içermektedir. Monuszko ve arkadaşlarını insan umbilikal arter ve ven preparatları kullanarak yaptıkları *in vitro* çalışmada; bu lokal anesteziğin insan umbilikal vasküler düz kası üzerinde vazomotor etkilerinin olduğunu, bupivakainin dinlenmiş umbilikal damarlarda %90' ın üzerinde kontraksiyon oluştururken, 2-kloroprokainin sürekli olarak relaksasyon ve lignokainin %40 civarında kontraksiyon oluşturduğunu göstermişlerdir. Ayrıca KCl ile önceden kontraksiyon oluşturulmuş umbilikal damarların %50' sinde bupivakainin daha fazla kontraksiyon oluştururken, 2-kloroprokain ve lignokaininin tüm kontrakte olmuş damarlarda relaksasyon oluşturduğu gösterilmiştir. 2-kloroprokainin hem dinlenmiş hemde önceden kasılmış damarlarda sürekli olarak relaksasyon meydana getirmesinin; bu ajanın yüksek maternal konsantrasyonlarında direkt vasküler etkisiyle umbilikal kan akımını azaltmayabileceği sonucuna varmışlardır. Bupivakainin maksimum konsantrasyonda KCl ile oluşturulmuş maksimal konsantrasyon ile karşılaştırıldığında venöz düz kasta %13-%41 oranında ve arteriyel düz kasta %28-%66 oranında kasılma cevabı elde etmişlerdir (5). Noren ve arkadaşları yaptıkları çalışmada insan umbilikal arter ve veni üzerine morfin ve bupivakainin etkisini araştırmışlardır. Bupivakain ile hem umbilikal arter ve hemde umbilikal veninde  $10^{-9}$ - $10^{-6}$  g/ml konsantrasyonlarında etki görülmezken,  $10^{-5}$ - $10^{-4}$  g/ml konsantrasyonlarında konsantrasyon bağımlı tonus artışı olduğunu tespit etmişlerdir. Bu sonuç Tuvemo ve arkadaşlarının çalışmasıyla benzerdi (59). Bu çalışmada bupivakainin tek levo-izomeri olan levobupivakain ve ropivakain, hem umbilikal arter hemde ven düz kasında konsantrasyon bağımlı kontraksiyon meydana getirerek Monuszko ve arkadaşlarının çalışmalarındaki bupivakain cevaplarına benzer

sonuçlar alınmıştır. Ayrıca bu çalışmada, hem levobupivakainin hemde ropivakainin umbilikal arterde  $E_{max}$  cevapları umbilikal vene göre anlamlı olarak daha yüksekti. Bu bulgularda, Monuzsko ve arkadaşlarının çalışmalarındaki arter düz kasında ven düz kasına göre yüksek oranda kasılma cevabı oluşturması ile benzerdi.

Her ne kadar bupivakain kullanılarak yapılan rejyonel anestezi uygulaması sonucu Apgar skorları, asid-baz durumları ve nöro-davranışsal skorları kullanılarak yapılan fetal incelemelerde olumlu sonuçlar alınmış olsa da (60, 61), bupivakain, 2-kloroprokain ve lignokain kullanılarak yapılan epidural anestezi uygulamaları kıyaslandığında bupivakainin diğerlerine göre önemli oranda daha fazla fetal bradikardiye neden olduğu görülmüştür (62). Bupivakainin *in vitro* alışmalarda gösterilen vazoaaktif etkileri, maternal ve fetal yan etkileri ile ilgili olabilir.

Levobupivakainin umbilikal damarlar üzerine direkt etkisi ile ilgili *in vitro* alışmaya literatürde rastlayamadık. Ropivakain ile ilgili yalnızca Barışkaner ve arkadaşlarının yaptıkları çalışma mevcuttur. Barışkaner ve arkadaşları insan umbilikal arteri üzerine kümülatif konsantrasyonlarda ( $10^{-9}$ - $10^{-4}$ M) ropivakainin kontraksiyon meydana getirdiğini, bupivakainin benzer konsantrasyonlarda ( $10^{-9}$ - $10^{-4}$  M) relaksasyon yada kontraksiyon cevabı oluşturmadığını göstermişlerdir. Kuvvetli bir kasıcı madde olan 5-HT ile önceden kasılmış olan umbilikal damarlar üzerinde ropivakain herhangi bir vazoaaktif etki meydana getirmezken bupivakainin gevşeme meydana getirdiğini görmüşlerdir. alışmaları umbilikal veni içermemektedir. Barışkaner ve arkadaşları vasküler cevapların muhtemel mekanizması üzerinde durmuşlardır. Bu amaçla NO sentetaz inhibitörü (L-NAME), prostaglandin sentezi inhibitor indometazin, adrenerjik reseptör blokörleri prazosin ( $\alpha_1$  reseptör antagonisti), yohimbin( $\alpha_2$  reseptör antagonisti) ve propranolol ( $\beta_1$  ve  $\beta_2$  reseptör antagonisti) kullanmışlardır. L-NAME, indometazin, prazosin, yohimbin ve propranololün lokal anesteziklerin vasküler cevabını değiştirmediğini göstermişler ve bu mekanizmada adrenerjik reseptörlerin, prostoglandin ve nitrik oksid (NO) sisteminin ayrıca endotelin uzaklaştırılmasının bir rolü olmadığını belirtmişlerdir. Bupivakain ve ropivakainin insan umbilikal arterinde oluşturduğu farklı cevapların mekanizmasının net olmadığını ve ileri çalışmalara ihtiyaç olduğu sonucuna varmışlardır (14). Bu çalışmadaki umbilikal artere ropivakainin kasıcı etkileri ve endotelin kaldırılmasının kontraksiyon cevapları üzerinde etkisiz oluşu Barışkaner ve arkadaşlarının çalışmalarındaki bulgular ile benzerdi.

Endotel damar vasoreaktivitesinin düzenlenmesinde önemli modülatör rol oynamaktadır (44). Ancak Gherardini ve arkadaşları yaptıkları çalışmada ropivakainin ve Szocik ve arkadaşlarının çalışmasında ise bupivakainin indüklediği vasküler cevabın endotelin

uzaklaştırılması ile değişmediği görülmüştür (63, 64). Bu çalışmada da ropivakainin ve levobupivakainin endotelli ve endotelsiz dokular arasında kasılma ve gevşeme cevaplarında istatistiksel olarak fark olmadığı görülmüş ve önceki çalışmalardaki lokal anesteziyelere benzer etki gösterdiği sonucuna varılmıştır.

Lokal anesteziyelere vazoaktif etkileriyle ilgili farklı vasküler dokularda farklı konsantrasyonlar da birçok *in vivo* çalışma yapılmıştır. Aynı ilacın farklı türlerde veya aynı türde farklı dokularda bile farklı etkiler yaptığı bilinmektedir (65). Alahuhta ve arkadaşları sezeryan operasyonunda epidural anestezi sırasında bupivakain ve ropivakain kullanmışlar ve uteroplasental ve fetal arterlerin doppler akım çalışmalarını yürütmüşlerdir. Epidural bupivakainin uteroplasental yatakta ropivakaine göre pulsatil indeksde daha çok artışa (vasokonstriksiyon) neden olduğu, fakat fetal orta serebral arterde pulsatif indekste azalma yaptığı görülmüştür. Her iki ilaçta umbilikal arter pulsatif indeksi etkilememiş ve neonatal durumda kötüleşmeye neden olmamıştır (56). Buna karşın Dahl ve arkadaşları çok yüksek konsantrasyonlarda epidural uygulama sonrası epidural boşlukta bupivakainin epidural kan akımında artışa, ropivakainin ise kan akımında azalmaya neden olduğunu göstermişlerdir (12). Santos ve arkadaşları ropivakain gibi tek levo-izomer olan levobupivakainin vazokonstriktif etkisine bağlı olarak uteroplasental kan akımında azalma yapabileceği hipotezi ile başladıkları çalışma sonucunda; terme yakın gebe koyunlarda klinikte kullanılan dozlara yakın dozlarda uterin kan akımını veya intraamniyotik basıncı olumsuz etkilemediğini göstermişlerdir (11). Royse ve arkadaşları tavşanlarda yaptıkları *in vivo* çalışmada insanlarda kullanılan klinik uygulamalardaki ilaç konsantrasyonlarına yakın dozlarda levobupivakainin bupivakain ile aynı derecede miyokardiyal kontraktileti azalttığını, düşük dozlarda maksimal vazodilatasyon yaparken daha sonra vasküler rezistansta artışa neden olarak bifazik vasküler cevap oluşturduğunu öne sürmüşlerdir. Ropivakain ise miyokardiyal kontraktileti azaltmamış, kardiyak outputu bozmamış ejeksiyon fraksiyonunun azalmasından sorumlu olan hafif bir vazokonstriksiyona neden olmuştur (15). Newton ve arkadaşları laser doppler görüntüleme yöntemi kullanarak intradermal levobupivakain ve bupivakainin deri kan akımındaki değişikliklerini saptadıkları çalışmalarında levobupivakainin %0,25' in altındaki dozlarda vazokonstriktif etki yaptığını göstermişlerdir (66). Demiraran ve arkadaşları nazal cerrahide lokal olarak infiltre edilen %0,25 levobupivakainin vazokonstriktif ve analjezik etkinliğini değerlendirdikleri çalışmada ; %0,25 levobupivakainin epinefrin eklenmiş %2 lidokainden daha potent ve uzun süreli etkili olduğunu göstermişlerdir (67). Yukardaki çalışmalarda görüldüğü gibi lokal anesteziyelere farklı vasküler dokularda farklı vazoaktif yanıtlar

verdikleri görülmüştür. Bu farklı anormal sonuçlar yalnızca ilaç konsantrasyonlarının farklı olmasıyla açıklanamaz. Bu farklı cevapların mekanizması net değildir. Dokunun innervasyonundan anatomik ve fizyolojik özelliklere kadar birçok faktör etkili olabilir. Bu nedenle lokal anesteziğin vazoaktif özellikleri son derece değişken ve konsantrasyona, bölgesel vasküler yatağa ve hedef dokuya bağlıdır (14, 68). Bu çalışmada otonom innervasyonu olmadığı bilinen ve *in vivo* ortamdaki faktörlerden etkilenmeyeceğini düşündüğümüz izole umbilikal damarları kullandık. Bu çalışmada umbilikal arter ve vena benzer vazoaktif yanıt elde etmemize karşın kontraktıl etkilerinin farklı olduğunu gördük.

Günümüz klinik pratiğinde kullanılan lokal anesteziğin plazma konsantrasyonu uterin kan akımında değişiklik yapmazlar (11). Bu çalışmada kullanılan lokal anesteziğin konsantrasyonları bizden önce yapılan *in vitro* çalışmalarda olduğu gibi sezeryan ya da doğum için uygulanan lokal anesteziğin maternal plazma konsantrasyonlarından daha yüksek idi. Ancak paraservikal blok anesteziğinde yüksek dozda anesteziğin uterin arterler etrafında birikmesi sonucu veya epidural anesteziğinde lokal anesteziğin dikkatsizlik ya da kaza sonucu yapılan intravasküler enjeksiyonları plazma konsantrasyonlarını yükseltebilir ve bu umbilikal damar konsantrasyonlarını artırarak fetal yan etkilere neden olabilir (6). Ayrıca bozulmamış *in vivo* mikrosirkülasyon ilaçlara karşı deneylerde kullanılan büyük izole damarlara göre 10.000'den 100.000 kata kadar daha duyarlı olduğu gösterilmiştir (5).

Bu *in vitro* çalışmada levobupivakain ve ropivakainin umbilikal vaskülarite üzerine vazokonstriktör etki yaptığı görülmüştür. Levobupivakain ile ortaya duysal bloğun daha uzun sürmesi ve santral sinir sistemi toksisitesinin daha düşük olması vazokonstriktör etkisinin daha çok oluşu ile ilgilidir. Lokal anesteziğin vazokonstriktör etkileri duysal blok zamanlarının süresiyle direkt ilişkilidir (7, 8). Casati ve arkadaşları total kalça protezi yapılacak hastalara levobupivakain, bupivakain ve ropivakainin %0,5'lik konsantrasyonları ile aynı volümlerde epidural anestezi uygulamışlar, bloğun başlangıç süresi, kalitesi ve etki süresini üçünde de benzer bulmuşlardır. Sadece %0,5 ropivakainle motor blok süresi diğerlerine göre daha az olmuştur (69). Kanai ve arkadaşları ratlarda yaptıkları çalışmada levobupivakainin ropivakaine göre daha uzun süreli duysal ve motor blok yaptığını belirtmişlerdir (70). Çalışmamızın sonuçlarına göre levobupivakainin ropivakainden daha uzun etkili olabileceği sonucu çıkarılabilir ancak bu çalışmadaki vazoaktivite cevapları  $E_{max}$  cevaplarıdır ve lokal anesteziğin farklı dozlarda farklı dokularda farklı vazoaktif yanıtlar verdikleri unutulmamalıdır.

Bu bulgular sonucunda; dikkatsizlik ya da kaza sonucu levobupivakain ve ropivakainin yüksek dozda intravasküler uygulanması ile ilaçların plazma konsantrasyonlarının



yükselebileceği durumlarda, umbilikal damarlarda geliŖecek kontraksiyona bağlı olarak uteroplakental kan akımı azalarak fetal yan etkilerin meydana çıkabileceği sonucuna varılabilir. alıŖmada umbilikal vende  $E_{max}$  cevapları umbilikal artere göre anlamlı olarak daha dŖkt. Umbilikal ven ftusa oksijene kanı taŖıdıđından dolayı fetal yan etkiye neden olacak ilaç konsantrasyonlarının çok yüksek miktarda olması gerektiği görülmektedir.

alıŖmada ortaya konulan vazokonstrüktör etkilerin mekanizmalarının ortaya konulması için ileri alıŖmaların gerektiği kanısındayız.

## 6. SONUÇLAR

1. Çalışmada yeni nesil amid tipi lokal anestezipler olan levobupivakain ve ropivakain izole insan umbilikal arterinden ve veninden elde edilen vasküler düz kasına *in vitro* direkt etki ile konsantrasyon bağımlı kontraksiyon meydana getirdiği belirlendi.

2. Levobupivakain ve ropivakain kuvvetli kasıcı bir madde olan “5-HT” ile önceden kasılmış olan umbilikal damarlar üzerinde herhangi bir vazoaaktif etki oluşturmadı.

3. Bazal tonus düzeyinde levobupivakain ve ropivakain ile elde edilen  $E_{max}$  cevapları  $10^{-6}M$  5-HT ile alınan maksimum kasılma cevabının yüzdesi (%) şeklinde değerlendirildiğinde, hem umbilikal arter hem de umbilikal venede levobupivakainin  $E_{max}$  değerleri ropivakaine göre anlamlı olarak yüksekti.

4. Hem levobupivakainin hem de ropivakainin umbilikal arterde  $E_{max}$  değerleri umbilikal venede göre anlamlı olarak yüksekti.

5. Levobupivakain ve ropivakainin endotelli ve endotelsiz dokular arasındaki kasılma cevaplarında istatistiksel olarak anlamlı fark belirlenmedi.

## 7. ÖZET

Bu in vitro çalışmada, yeni nesil amid tipi lokal anestezipler olan levobupivakain ve ropivakainin endotelli ve endotelsiz insan umbilikal arter ve veninden elde edilen vasküler düz kasına vazoaaktif etkileri araştırılmıştır.

Umbilikal arter ve ven segmentleri 2x3 mm halkalar halinde kesildi. Damar şeritleri kontraktıl cevapları izometrik olarak poligrafa yazdırılmak üzere 37°C'de %95 O<sub>2</sub>-%5 CO<sub>2</sub> karışımı ile gazlandırılan organ banyosu içine alındı. Çalışmanın bir bölümünde endotelin kasılma cevabı üzerindeki etkisini değerlendirmek amacıyla dokuların bir bölümünün endotelleri mekanik olarak sıyrıldı. Çalışmanın ilk bölümünde, banyoya serotonin (10<sup>-6</sup>M 5-HT; n=7) ilave edilerek endotelli ve endotelsiz arter ve ven dokularının kasılma cevapları yazdırıldı. Kasılma cevabı maksimum düzeye ulaştığında ortama kümülatif tarzda levobupivakain veya ropivakain ilave edilerek konsantrasyon-cevap eğrileri kaydedildi. İkinci bölümde, levobupivakain ve ropivakainin endoteli sağlam veya endotelsiz arter ve ven halkalarının bazal tonusu üzerine olan etkileri araştırıldı. Bu amaçla banyo içine kümülatif tarzda levobupivakain (10<sup>-9</sup>-10<sup>-4</sup> M; n=7) ve ropivakain (10<sup>-9</sup>-10<sup>-4</sup> M; n=7) ilave edilerek konsantrasyon-cevap eğrileri elde edildi. Levobupivakain ve ropivakain ile elde edilen kasılma cevapları 10<sup>-6</sup> M 5-HT ile alınan maksimum kasılma cevabının yüzdesi (%) şeklinde değerlendirildi.

Bu çalışmada levobupivakain ve ropivakainin umbilikal vasküler düz kasında konsantrasyon bağımlı kontraksiyon meydana getirdikleri gözlemlendi. Hem umbilikal arter hemde umbilikal vena levobupivakaine maksimum kasılma (E<sub>max</sub>) cevapları ropivakaine göre anlamlı olarak daha yüksekti. Hem levobupivakainin hemde ropivakainin umbilikal arterde maksimum kasılma (E<sub>max</sub>) cevapları umbilikal vena göre anlamlı olarak daha yüksekti. Endotelli ve endotelsiz dokular arasındaki kasılma cevaplarında istatistiksel olarak anlamlı fark belirlenmedi. 5-HT ile önceden kasılmış olan umbilikal damarlar üzerinde hem levobupivakainin hemde ropivakainin herhangi bir vazoaaktif etkisi belirlenmedi.

Bu bulgular sonucunda; yüksek doz levobupivakain ve ropivakain, umbilikal damarlarda gelişebilecek kontraksiyona bağılı olarak fetal kan akımını azaltabileceği sonucuna varılabilir. Bu vazokonstrüktör etkilerin mekanizmalarının ortaya konulması için ileri çalışmaların yapılması gerekmektedir.

## 8. SUMMARY

In this *in vitro* study, we investigated the vasoactive effects of levobupivacaine and ropivacaine, the new amid type local anesthetics, on vascular smooth muscle derived from endothelium-intact and endothelium-denuded human umbilical arteries and veins.

Artery and vein segments were cut into helical strips 2x3 mm. The strips were mounted in tissue baths at 37 °C continuously gassed with 5% CO<sub>2</sub> in oxygen for isometric recording of contractile activity on a polygraph. The endothelium of some tissues was mechanically removed to assess the influence of the endothelium on contractility. The first phase of the experiment the strips were precontracted with serotonin (10<sup>-6</sup>M 5-HT; n=7). After obtaining the maximal contraction, responses obtained by adding levobupivacaine and ropivacaine (10<sup>-9</sup>–10<sup>-4</sup> M; n=7) cumulatively were recorded. In the second phase of the experiment levobupivacaine and ropivacaine in concentrations of (10<sup>-9</sup>–10<sup>-4</sup> M; n=7) was administered alone on the endothelium-intact and endothelium-denuded preparations. Levobupivacaine and ropivacaine-induced contractions were expressed as the (% of 5HT maximal response) percentage of 5 HT's maximal response.

Our results show that, both levobupivacaine and ropivacaine induces a concentration-dependent contraction in the smooth muscle cells of umbilical arteries and veins. Maximum contractile response ( $E_{max}$ ) of levobupivacaine was higher than ropivacaine on both umbilical arteries and veins. Maximum contractile response ( $E_{max}$ ) of levobupivacaine and ropivacaine on umbilical artery was higher than the umbilical vein. There were no statistically significant difference between contraction responses of endothelium-intact and endothelium-denuded tissues. Neither levobupivacaine nor ropivacaine had any vasoactive effects on umbilical vasculature precontracted with 5-HT.

The results suggest that, in high concentrations levobupivacaine and ropivacaine may affect umbilical blood flow by contracting the umbilical artery and vein thus reducing fetal blood flow. Further studies should be made to denote the mechanisms of vasoconstrictive effects discussed in this study.

## 9. KAYNAKLAR

1. Ralston DH, Shnider SM: The fetal and neonatal effects of regional anesthesia in obstetrics. *Anesthesiology* 1978; 48: 34-64.
2. Altura BM, Altura BT: Effects of local anesthetics, antihistamines and glucocorticoids on peripheral blood flow and vascular smooth muscle (Abstract). *Anesthesiology* (1974a); 41: 197-214.
3. Willats DG, Reynolds F: Comparison of the vasoactivity of amide and ester local anaesthetics. An intradermal study. *British Journal of Anesthesia* 1985; 57(10): 1006-11.
4. Hülsemann M: Innervation of the umbilical vessels. Electron microscope studies on the guinea pig. *Z. Zellforsch Anat* (1971);120:137-150.
5. Monuszko E, Halevy S, Freese K: Vasoactive actions of local anaesthetics on human isolated umbilical veins and arteries. *British Journal of Pharmacology* 1989; 97: 319-28.
6. Albright G.A: Cardiac arrest following regional anesthesia with etidocaine or bupivacaine. *Anesthesiology* 1979; 51: 285-287.
7. Foster R, Markham A: Levobupivacaine, a review of its pharmacology and use of local anesthetics. *Adis Drug Evaluation Drugs* 2000 March; 59 (3): 551-579.
8. Mc Clellan KJ, Faulds D: Ropivacaine: An update of its use in regional anaesthesia. *Drugs* 2000; 60: 1065-93.
9. David H. Chesnut: *Local Anesthetics. Obstetric anesthesia: principles and practice* 3rd ed. Elsevier Mosby. 2004: 190-210.
10. Aps C, Reynolds F: An intradermal study of the local anaesthetic and vascular effects of the isomers of bupivacaine. *British Journal of Clin. Pharma.* 1978; 6: 63-8.
11. Santos AC, Karpel B, Noble G: The placental transfer and fetal effects of levobupivacaine, racemic bupivacaine and ropivacaine. *Anesthesiology* 1999; 90: 1698-703.
12. Dahl J B, Simonsen L, Mogensen T, Henriksen JH, Kehlet H: The effect of 0.5% ropivacaine on epidural blood flow. *Acta Anaesthesiol Scand* 1990; 34: 308-310.
13. Lida H, Watanabe Y, Dohi S, Ishiyama T: Direct effects of ropivacaine and bupivacaine on spinal pial vessels in canine. *Anesthesiology* 1997; 87: 75-81.
14. Bariskaner H, Tuncer S, Taner A, Dogan N: Effects of bupivacaine and ropivacaine on the isolated human umbilical artery. *International Journal of Obstetric Anesthesia* 2003; 12: 261-265.
15. Royse FC, Royse AG: The Myocardial and Vascular Effects of Bupivacaine, Levobupivacaine and Ropivacaine Using Pressure Volume Loops. *Anesth Analg* 2005; 101: 679-87.
16. Santos AC, DeArmas PI: Systemic Toxicity of levobupivacaine, bupivacaine and ropivacaine during continuous intravenous infusion to non-pregnant ewes. *Anesthesiology* 1995:1256-64.

17. Pertunen K, Nilsson E, Heionen J, Hirvasolo E, Salo J, Kalso E: Extradural paravertebral and intercostal nerve blocks for postthoracotomy pain. *British Journal of Anesthesia* 1995; 75: 541-47.
18. Collins VJ: *Local anesthetics: Principles of Anesthesiology*. 3. edition. Collins VJ (ed.). Lea and Febiger Philadelphia 1993. 1232-81.
19. King M: *An introduction to local anaesthesia: Primary Anaesthesia*. 2nd edition. King M (ed.). Oxford University Press 1993. 23-9.
20. Berde CB, Strichartz GR: Local anesthetics: In *Anesthesia*. 5th edition. Miller RD (ed.) Churchill Livingstone 2000: 491-521.
21. Morgan GE, Mikhail MS, Murray MJ (ed.). *Local Anesthetics. Clinical Anesthesiology*. 3rd edition Appleton & Lange Los Angeles 2002: 233-41.
22. Kayaalp SO: *Lokal Anestezikler: Tıbbi farmakoloji*. Dokuzuncu baskı. Kayaalp SO (ed.) Feryal Matbaacılık. Ankara 2000: 789-803.
23. Mather L, Copeland S, Clintsud M, Leigh A: Acute toxicity of local anesthetics: underlying pharmacokinetic and pharmacodynamic concepts. *Reg Anesth Pain Med* 2005; 30: 553-66.
24. Kayhan Z: *Lokal Anestezikler. Klinik Anestezi*. Genişletilmiş 3. baskı. Logos yayıncılık. İstanbul 2004: 503-524.
25. Burke D, Henderson D. J, Simpson A: Comparison of 0.25% S(-) bupivacaine with 0.25% RS-bupivacaine for epidural analgesia in labour. *British Journal of Anaesthesia*; 1983 (5): 750-755.
26. Covino BG, Vassallo HG. In: *Local Anesthetics: Mechanisms of Action and Clinical Use*: Grune and Stratton. New York 1976.
27. McCellan KJ, Spencer CM: Levobupivacaine. *Drugs* 1998; 56: 355-362.
28. Gristwood RW, Greaves JL: Levobupivacaine: a new safer acting local anaesthetic agent. *Expert Opin Investig Drugs*. 1999 Jun; 8(6): 861-876.
29. Bader AM, Tsen LC, Camann WR: Clinical effects and maternal and fetal plasma concentrations of 0.5% epidural levobupivacaine versus bupivacaine for ceserian delivery. *Anesthesiology* 1999 Jun; 90: 1596-1601.
30. Kazak Z, Ökten F: Ropivakain ve klinik kullanımı. *Türkiye klinikleri J Anest Reanim* 2006; 4: 18-25.
31. D'Angelo R, James RL: Is ropivacaine less potent than bupivacaine? *Anesthesiology* 1999; 90: 941-3.
32. Ding HL, Zeng YM, Li XD: Effects of Ropivacaine on Sodium, Calcium, and Potassium Currents in Quinea Pig Ventricular Myocytes. *Acta Pharmacologica Sinica* 2002; 23 (1): 50-4.
33. Moller RA, Covino B: Effect of progesterone on the cardiac electrophysiologic alterations produced by ropivacaine and bupivacaine. *Anesthesiology*. 1992 Oct;77(4):735-41.

34. Santos AC, Arthur GR, Pederson H: Systemic Toxicity of Ropivacaine During Ovine Pregnancy. *Anesthesiology* 199; 75: 137-41.
35. Kristensen JD, Karlsten R, Gordh T: Spinal cord blood flow after intrathecal injection of ropivacaine a screening for neurotoxic effects. *Anesth Analg* 1996; 82: 636-40.
36. Emanuelson BM, Persson J, Alm C: Systemic Absorption and Block After Epidural Injection of Ropivacaine in Healthy Volunteer. *Anesthesiology* 1997; 87: 1309-1317.
37. Emanuelson BM, Zaric D, Nydahl PA. Pharmacokinetics of ropivacaine and bupivacaine during 21 hours of continuous epidural infusion in healthy male volunteers. *Anesth Analg* 1995; 81: 1163-8.
38. Kopacz DJ, Carpenter RL, MacKey DC: Effect of ropivacaine on cutaneous capillary blood flow in pigs. *Anesthesiology* 1989; 71: 69-74.
39. Cunningham F, Gant FN, Leveno KJ, Gilstrap LC, Hauth JC, Wenstrom KD. *Williams Doğum Bilgisi*. 21. baskı. (Çev: Akman AC) Nobel tıp kitabevleri 2005; 85-129.
40. Morgan GE, Mikhail MS, Murray MJ. *Local Anesthetics. Clinical Anesthesiology*. 3rd edition. Appleton & Lange Los Angeles 2002; 804-819.
41. Kayhan Z: *Obstetric ve jinekolojik girişimlerde anestezi. Klinik Anestezi*. Genişletilmiş 3. baskı. Logos yayıncılık. İstanbul 2004; 742-43.
42. Okatanin Y, Taniguchi K, Sagara Y: Amplifying effect of endothelin-1 on serotonin induced vasoconstriction of human umbilical artery. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 1995; 172: 1240-5.
43. Bo X, Sexton A, Xiang Z, Nori LS: Pharmacological and histochemical evidence for P<sub>2</sub>X reseptörs in human umbilical vessels. *European Journal of Pharmacology* 1998; 353: 59-65.
44. Schneider M, Hilgers KF, Arnfried U: Plasma endothelin is increased in early essential hypertension. *Am J Hypertension* 2000;13;579-585.
45. Rubin SA, Levir ER: The endocrinology of vasoactive peptides: Synthesis to function. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 78(1): 6-10.
46. Cavaille F, Kacemi A, Mondon F: Contractile proteins in human fetoplacental vessels. *American journal of Obstetrics and Gynecology* 1995; 173: 1083-88.
47. Bertrand C, Duperron L, Louis SJ: Umbilical and plasental vessels : Modifications of their mechanical properties in preeclampsia. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 1993; 68: 1537-46.
48. Mildenberger E, Siegel G, Hans TV: Oxygen dependent regulation of membran potential and vascular tone of human umbilical vein. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 1999; 181: 696-700.
49. Burnstock G: Integration of factors controlling vascular tone. *Anesthesiology* 1993; 79: 1368-80.
50. Adams DJ: Ionic channels in vascular endothelial cells. *Trends Cardiovasc Med* 1994; 4: 18-26.

51. David H. Chesnut: Uteroplacental Blood flow. *Obstetric anesthesia: principles and practice* 3rd ed. Elsevier Mosby. 2004: 37-48.
52. Salts L, Ott M, Walson PD: Local anesthetic agents pharmacologic basis for use in obstetrics: a review. *Anesth Analg* 1976; 55: 829-838.
53. Fishburne JI Jr, Greiss FC Jr, Hopkinson R, Rhyne AL: Responses of the gravid uterine vasculature to arterial levels on local anesthetic agents. *Am J Obstet Gynecol* 1979; 133:753-61.
54. Johns RA: Local anesthetics inhibit endothelium dependent vasodilation. *Anesthesiology* 1989; 70: 805-11.
55. Alahuhta S, Rasanen J, Jouppila P: The effects of epidural ropivacaine and bupivacaine for cesarean section on uteroplacental and fetal circulation. *Anesthesiology* 1995; 83: 23-32.
56. Popitz-Bergez FA, Leeson S, Thalhammer JG, Strichartz GR: Intraneural lidocaine uptake compared with analgesic differences between pregnant and nonpregnant rats. *Regional Anesth* 1997; 22: 363-71.
57. Cibils LA. Response of human uterine arteries to local anesthetics. *Am J Obstet Gynecol* 1976; 126:202-10.
58. Tuvemo T, Willdeck-Lund G. Smooth muscle effects of lidocaine, prilocaine, bupivacaine and etidocaine on the human umbilical artery. *Acta Anaesthesiol Scand* 1982; 26: 104-7.
59. Noren H, Kallfelt B, Lindblom B: Influence of bupivacaine and morphine on human umbilical arteries and veins in vitro. *Acta Obstetrics and Gynecology Scandinavica* 1990; 69: 87-91.
60. Abboud TK, Kim KC, Noudher R: Epidural bupivacaine, chloroprocaine or lidocaine for cesarean section-maternal and neonatal effects. *Anesth Analg* (1983a); 62: 914-919.
61. Kileff ME, James FM, Dewan DM, Floyd HM: Neonatal neurobehavioral responses after epidural anesthesia for cesarean section using lidocaine and bupivacaine. *Anesth Analg* 1984; 63: 413-417.
62. Abboud TK, Khoo SS, Miller F, Doan T, Henriksen E: Maternal, fetal and neonatal responses after epidural anesthesia with bupivacaine, 2-chloroprocaine or lidocaine. *Anesth Analg* 1982; 61: 638- 644.
63. Gherardini G, Samuelson U, Jernbeck J, Aberg B, Sjostrand N: Comparison of vascular effects of ropivacaine and lidocaine on isolated rings of human arteries. *Acta Anaesthesiol Scand* 1995; 39: 765-768.
64. Szocik JF, Gardner CA, Webb RC: Inhibitory effects of bupivacaine and lidocaine on adrenergic neuroeffector junctions in rat tail. *Anesthesiology* 1993; 78: 911-917.
65. Duman A, Ogün CO, Sahin AS, Atalik KE, Erol A, Okesli S: Remifentanil has different effects on thoracic aorta strips in different species, in vitro. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2004 Mar; 48(3): 390.
66. Newton DJ, Burke D, Khan F, McLeod GA, Belch JJ, McKenzie M, Bannister J: Skin blood flow changes in response to intradermal injection of bupivacaine and levobupivacaine, assessed by laser Doppler imaging. *Reg Anesth Pain Med* 2000; 25: 626 –31.



67. Demiraran Y, Ozturk O, Guclu E, Iskender A, Ergin MH, Tokmak A: Vasoconstriction and analgesic efficacy of locally infiltrated levobupivacaine for nasal Surgery. *Anesth Analg* 2008 March; 106(3): 1008 - 1011.
68. Noren H, Lindblom B, Kallfelt B: Effects of bupivacaine and calcium antagonists on human uterine arteries in pregnant and non-pregnant women. *Acta Anaesthesiol Scand* 1991; 35: 488-491.
69. Casati A, Santorsola R, Aldegheri G: Intraoperative epidural anesthesia and postoperative analgesia with levobupivacaine for major orthopedic surgery: a double-blind, randomized comparison of racemic bupivacaine and ropivacaine. *J Clin Anesth* 2003; 15: 126-31.
70. Kanai Y, Tateyama S, Nakamura T: Effects of levobupivacaine, bupivacaine, and ropivacaine on tail-flick response and motor function in rats following epidural or intrathecal administration. *Region Anesth Pain Med* 1999 Sep-Oct; 24: 444-52

## TEŞEKKÜR

Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon ABD' daki eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım değerli öğretim üyelerim; Prof. Dr. Şeref OTELCİOĞLU, Prof.Dr. Selmin ÖKESLİ, Doç.Dr. Sema TUNCER, Doç. Dr. Alper YOSUNKAYA, Doç.Dr. Cemile ÖZTİN ÖĞÜN, Doç.Dr. Ruhiye REİSLİ, Doç.Dr. Jale Bengi ÇELİK, Doç.Dr. Aybars TAVLAN, Yrd.Doç.Dr. Atilla EROL, Yrd.Doç.Dr. Ahmet TOPAL, Yrd.Doç.Dr. Gamze SARKILAR, Yrd.Doç.Dr. Tuğba Bera Erdem, Yrd.Doç.Dr. Hale Borazan'a, bu çalışmanın yürütülmesinde yol gösterici ve destekleyici tutumlarından dolayı tez danışmanım Doç. Dr. Ateş DUMAN'a, tezin gerçekleşmesinde büyük emekleri olan Farmakoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Doç. Dr. Ayşe Saide ŞAHİN'e yardımlarından dolayı teşekkür eder saygılarımı sunarım.

Uzmanlık eğitimim süresince uzunca bir süreyi beraber paylaştığımız araştırma görevlisi doktor arkadaşlarıma, Ameliyathane, Reanimasyon Servisi ve Ağrı Bilim Dalı' nda görevli hemşire, teknisyen, personel arkadaşlarıma ve aileme teşekkürlerimi borç bilirim.

**Dr.Alper KILIÇASLAN**