

# Levobupivakainin ve Ropivakainin İzole İnsan Umbilikal Arter ve Veni Üzerine İn Vitro Vazoaktif Etkileri

## *In Vitro Vasoactive Effects of Levobupivacaine and Ropivacaine on the Isolated Human Umbilical Artery and Vein*

Alper Kılıçaslan<sup>1</sup>, Ateş Duman<sup>2</sup>, Ayşe Saide Şahin<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Dr. Faruk Sükan Kadın Doğum ve Çocuk Hastanesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği, Konya, Türkiye

<sup>2</sup>Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Konya, Türkiye

<sup>3</sup>Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi, Farmakoloji Anabilim Dalı, Konya, Türkiye

### ÖZET

**Amaç:** Levobupivakain ve ropivakainin endotelli ve endotelsiz insan umbilikal arteri ve umbilikal veni üzerindeki in vitro vazoaktif etkilerinin araştırılması amaçlanmıştır.

**Gereç ve Yöntemler:** Damar şeritleri, kasılma cevapları izometrik olarak poligrafa yazdırılmak üzere 37°C'de oksijen içinde %5 CO<sub>2</sub> karışımı ile sürekli olarak gazlandırılan organ banyosu içine yerleştirildi. Endotelini etkisini değerlendirmek amacıyla dokuların bir bölümünün endotelleri mekanik olarak sıyrıldı. Serotonin (10<sup>-6</sup> M 5-HT, n=7) ile önceden kasılma sağlandı. Maksimum kasılma cevapları elde edildikten sonra dokular yıkanarak dindendirildi. 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. Kasılma cevapları 5-HT ile alınan maksimum kasılma cevabının yüzdesi (%) şeklinde değerlendirildi.

**Bulgular:** Levobupivakain ve ropivakainin umbilikal arter ve ven düz kasında konsantrasyon bağımlı kontraksiyon meydana getirdikleri gözlemlendi. Levobupivakain ile maksimum kasılma (E<sub>max</sub>) cevapları hem umbilikal arter (79.2±2.5) hemde umbilikal vende (71.1±2.6) ropivakaine göre (68.4±2 ve 36.2±2.8) anlamlı olarak daha yüksekti. Ajanların E<sub>max</sub> cevapları umbilikal vene göre umbilikal arterde anlamlı olarak daha yüksekti. Endotelli ve endotelsiz dokular arasındaki kasılma cevaplarında istatistiksel olarak anlamlı fark belirlenmedi.

**Sonuç:** Yüksek doz levobupivakain ve ropivakain, umbilikal damarlarda gelişebilecek kontraksiyona bağlı olarak fetal kan akımını azaltabileceği sonucuna varılabilir.

**Anahtar Sözcükler:** Levobupivakain, ropivakain, vazokonstriksiyon, umbilikal kord

Geliş tarihi: 10.09.2009

Kabul tarihi: 05.01.2010

### ABSTRACT

**Objective:** In this in vitro study, we investigated the vasoactive effects of levobupivacaine and ropivacaine on vascular smooth muscle derived from human umbilical arteries and veins.

**Material and Methods:** 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 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. Contractions were expressed as the (% of 5HT maximal response) percentage of 5 HT's maximal response.

**Results:** Both levobupivacaine and ropivacaine induce a concentration-dependent contraction in the smooth muscle cells of umbilical arteries and veins. Maximum contractile response (E<sub>max</sub>) of levobupivacaine (79.2±2.5, 71.1±2.6) was higher than ropivacaine (68.4±2, 36.2±2.8) on both umbilical arteries and veins. There were no statistically significant differences between contraction responses of endothelium-intact and endothelium-denuded tissues.

**Conclusion:** 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.

**Key Words:** Levobupivacaine, ropivacaine, vasoconstriction, umbilical cord

Received: 10.09.2009

Accepted: 05.01.2010

### Giriş

Uteroplasental kan akımı fetüse oksijen ve besin transportunun ana belirleyicisidir. Anneye uygulanan lokal anesteziğin fetal etkileri merak konusu olmuş ve kapsamlı araştırmalara yol açmıştır. Bu ajanların plasental transferi umbilikal kord kanında varlıkları tespit edilerek ispatlanmıştır (1). Lokal anesteziğin vazoaktif ajanlardır (2, 3), bu nedenle fetal kan akımının düzenlenmesini etkileyebilirler.

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

Kimyasal yapısı itibariyle bupivakaine benzer olan ropivakain ve levobupivakain yakın tarihlerde klinik kullanıma girmiştir. Levobupivakain ve ropivakainin plasentaya geçtikleri bilinmektedir (6-8). Araştırmacılar lokal anesteziğin vasküler dokularda farklı etkilerinin olduğunu bulmuşlardır (9-11). Ropivakainin vasküler düz kasına direkt etkisi ile ilgili çalışmalar olsa da levobupivakainin umbilikal arter ve veni üzerine direkt etkisini araştıran karşılaştırmalı bir çalışma literatürde bulunmamaktadır (12, 13).

Bu çalışmada, yeni nesil amid tipi lokal anesteziğin 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.

## Gereç ve Yöntem

Çalışma, Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Dekanlığı Etik Kurulunun 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 yazılı onayları alındıktan sonra miyadında gerçekleşen normal vajinal doğum yapmış, sistemik hastalığı ve ilaç alım öyküsü olmayan sağlıklı annelerden temin edildi. Doğumdan hemen sonra, yenidoğan ve anne arasında yaklaşık olarak 10 cm ile 25 cm'lik kısımdan alınan umbilikal kord segmentleri, bekletmeden Krebs-Henseleit solüsyonu (KHS) içerisine alınıp, +4°C'de korunarak laboratuara getirildi. Krebs-Henseleit çözeltisi (mM): NaCl: 119, KCl: 4.7, Mg<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>: 1.5, KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>: 1.2, CaCl<sub>2</sub>: 2.5, NaHCO<sub>3</sub>: 25, glukoz: 11. Dokuların alınması sırasında zedelenmemiş olmasına dikkat edildi.

### Deneyde Kullanılan Sistem Biyolojik Preparatın Hazırlanması ve İzometrik Gerim Kaydı;

Deneyin gerçekleştirilmesinde, izole organ banyo su sistemi (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. 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 dokularını 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) (Asetilkolin, Sigma) ilave edilerek endotel bütünlüğü test edildi. Uygulanan ajanlara verilen cevaplar Grass FT. 03 gerim transdüseri aracılığı ile Grass Model 7 Poligraf'ta yazdırıldı.

### Deneysel Prosedür;

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

Çalışmanın ilk bölümünde, banyoya 10<sup>-6</sup> M 5-hidroksitriptamin (5-HT) (5-hydroxytryptamine, Sigma) ilave edilerek endotelli ve endotelsiz arter ve ven dokularının kasılma cevapları yazdırıldı. Kasılma cevabı maksimum düzeye ulaştığında ortama kümülatif tarzda levobupivakain (Chirocaine®/Abbott) veya ropivakain (Naropin®/Astra Zeneca) 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 5-HT ile kontrol kasılma cevapları alındıktan sonra dokular yıkılarak dinlendirildi. Banyo içine kümülatif tarzda levobupivakain (10<sup>-9</sup>-10<sup>-4</sup> M; n=7) veya ropivakain (10<sup>-9</sup>-10<sup>-4</sup> M; n=7) ilave edilerek konsantrasyon-cevap eğrileri elde edildi ve her grupta 7 farklı doku kullanıldı. Levobupivakain ve ropivakainin oluşturduğu kasılma cevapları 10<sup>-6</sup>M 5-HT ile alınan maksimum kasılma cevabının %'si olarak değerlendirildi. Levobupivakain ve ropivakain için % maksimum kasılma (E<sub>max</sub>) ve maksimum kasılmanın %50'sini oluşturan konsantrasyon (EC<sub>50</sub>) değerleri hesaplandı.

### İstatistiksel Değerlendirme

İstatistiksel analiz için, Windows için "SPSS 13.0" istatistik paket programı kullanıldı. Bulgular, ortalama±standart sapma (SD) şeklinde belirtildi. Hastaların özellikleri için ikili değişkenlerde *ki-kare* testi, sürekli değişkenlerde Kruskal Wallis varyans analizi yapıldı. İkili karşılaştırmalar için Bonferroni düzeltmeli Mann-Whitney U testi kullanıldı. p<0.05 anlamlı olarak kabul edildi.

## Bulgular

### Umbilikal Arter ve Ven Halkalarında Endotel Bütünlüğünün Belirlenmesi;

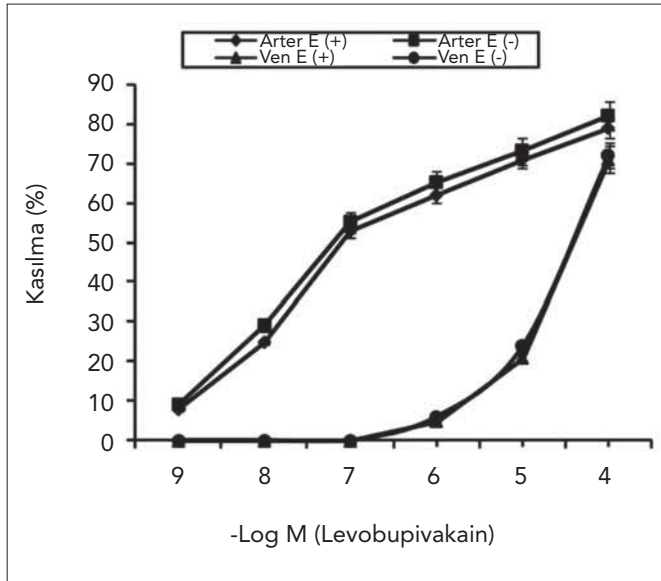
Banyoya ilave edilen 5-HT hem endotelli hem de endotelsiz umbilikal arter ve ven halkalarında kasılma cevapları oluşturdu. Endotel bütünlüğünü test etmek amacıyla ortama ilave edilen asetilkolin endotelli dokularda en az %50 oranında gevşeme oluşturdu. Endotelsiz dokularda ise asetilkolin ilavesinden sonra gevşeme gözlenmedi.

### 5-HT ile Kasılan Dokularda Levobupivakain ve Ropivakainin Etkileri;

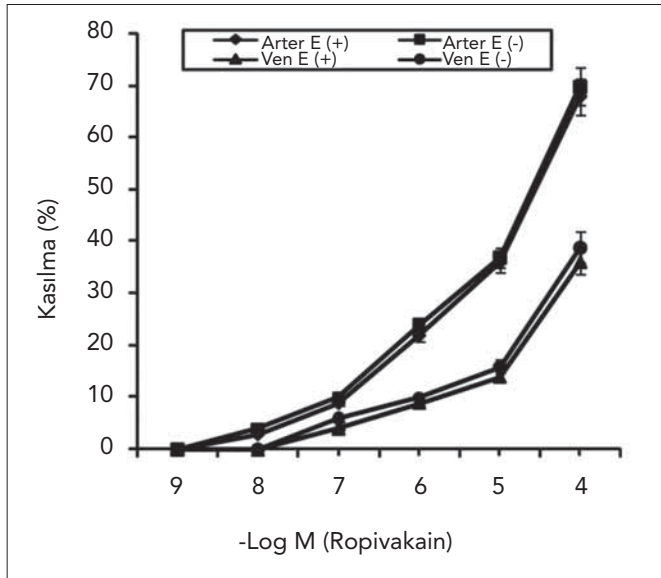
5-HT 'ye bağlı kasılma cevapları maksimuma eriştikten sonra banyoya kümülatif olarak ilave edilen levobupivakain (10<sup>-9</sup>-10<sup>-4</sup> M; n=7) ve ropivakain (10<sup>-9</sup>-10<sup>-4</sup> M; n=7) endotelli ve endotelsiz arter ve ven halkalarında gevşeme oluşturmadı.

### Basal Tonus Üzerine Levobupivakainin ve Ropivakainin Etkileri;

Bazal tonus düzeyinde kümülatif tarzda ortama ilave edilen levobupivakain ve ropivakain (10<sup>-9</sup>-10<sup>-4</sup> M; n=7) endoteli sağlam arter ve ven halkalarında konsantrasyona bağlı tarzda kasılma cevapları oluşturdu. Endotelli ve endotelsiz umbilikal arter ve ven dokularında 10<sup>-9</sup> M-10<sup>-4</sup> M konsantrasyon aralığında levobupivakain ve ropivakain ile elde edilen konsantrasyon-cevap eğrileri Şekil 1 ve Şekil 2'de gösterilmiştir. Endotelli ve endotelsiz umbilikal arter ve ven halkalarında levobupivakain ve ropivakain için Emax ve EC<sub>50</sub> değerleri hesaplanmış ve bul-



Şekil 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 değerlerinin (ortalama±SD) eğrileri. (Değerler  $10^{-6}$  M 5-HT ile alınan kasılma cevaplarının yüzdesi olarak hesaplanmıştır.)



Şekil 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 değerlerinin (ortalama±SD) eğrileri. (Değerler  $10^{-6}$  M 5-HT ile alınan kasılma cevaplarının yüzdesi olarak hesaplanmıştır.)

gular Tablo 1'de gösterilmiştir. Umbilikal arter ve ven halkalarında levobupivakain ve ropivakain için elde edilen  $E_{max}$  ve  $EC_{50}$  değerleri karşılaştırıldığında, endotelli ve endotelsiz dokular arasında istatistiksel olarak farklılık bulunmadı ( $p>0.05$ ). Her iki ajanın  $EC_{50}$  değerleri karşılaştırıldığında, ajanların arter preparatlarında ven preparatlarına göre daha güçlü etki oluşturdularını görüldü ( $p<0.05$ ). Her iki ajanın oluşturdıkları kasılma değerlerinin efikasitesi arter preparatlarında, ven preparatlarına

göre daha yüksek saptandı ( $p<0.05$ ). Endotelli ve endotelsiz umbilikal arter ve ven halkalarında levobupivakaine  $E_{max}$  cevapları ropivakaine göre daha yüksekti ( $p<0.05$ ), (Tablo 1).

## Tartışma

Bu çalışmada; yeni nesil amid tipi lokal anestetikler olan levobupivakainin ve ropivakainin uteroplasental kan akımı üzerine etkilerinin belirlenmesi amacıyla, izole insan umbilikal arter ve ven düz kasına direkt vazoaaktif etkileri ve bu etkilerin muhtemel mekanizmaları düşünülerek endotelin bu cevaptaki yeri araştırıldı. Çalışmanın sonucunda, levobupivakain ve ropivakainin umbilikal vasküler düz kasında konsantrasyon bağımlı kontraksiyon meydana getirdikleri gözlemlendi. Hem umbilikal arter hem de umbilikal venede levobupivakaine maksimum kasılma ( $E_{max}$ ) cevapları ropivakaine göre anlamlı olarak daha yüksekti. Hem levobupivakainin hem de ropivakainin umbilikal arterde maksimum kasılma ( $E_{max}$ ) cevapları umbilikal vene 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 hem de ropivakainin herhangi bir vazoaaktif etkisi belirlenmedi.

Umbilikal artere lokal anestetiklerin etkilerini tanımlayan çalışmalardan ilki Tuvemo ve ark. (14) 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 anestetik dozlarına maruz kalan paraservikal blok esnasında olabileceği gibi, prilokain ve bupivakainin insan umbilikal arterine kontraktıl etkisinin zararlı ve sakıncalı olabileceği sonucuna varmışlardır (14). Ancak söz konusu çalışma fetüse oksijene kanı taşıyan umbilikal veni içermemektedir.

Umbilikal artere lokal anestetiklerin etkileri ile ilgili yakın tarihte yapılan çalışmalarda daha ziyade bupivakainin etkileri ile ilgilidir. Monuszko ve ark. (5) insan umbilikal arter ve ven preparatları kullanarak yaptıkları *in vitro* çalışmada; lokal anestetiklerin insan umbilikal vasküler düz kası üzerinde vazoaaktif etkilerinin olduğunu, bupivakainin umbilikal damarlarda %90'ın üzerinde kontraksiyon oluştururken, 2-kloroprokainin sürekli olarak relaksasyon ve lignokainin %40 civarında kontraksiyon oluşturduğunu göstermişlerdir. Ayrıca bupivakainin arteriyel düz kaslarda ( $E_{max}$ : %28-%66) venöz düz kaslara ( $E_{max}$ : %13-%41) oranla daha fazla kasılma oluşturduğunu saptamışlardır. Noren ve ark.'nın (15) yaptıkları çalışmada insan umbilikal arter ve veni üzerine morfin ve bupivakainin etkisini araştırmışlardır. Bupivakain ile hem umbilikal arter hem de umbilikal venede konsantrasyona bağımlı tonus artışı olduğunu tespit etmişlerdir. Bu sonuçlar bupivakain izomeri kullanarak yaptığımız çalışmamızın sonuçlarıyla uyumludur.

Levobupivakainin umbilikal damarlar üzerine direkt etkisi ile ilgili *in vitro* çalışmaya literatürde rastlayamadık. Ropivakain ile ilgili yalnızca Barışkaner ve ark.'nın (13) yaptıkları çalışma mevcuttur. Barışkaner ve arkadaşları insan umbilikal arteri üzerine kümülatif konsantrasyonlarda uygulanan ( $10^{-9}$ - $10^{-4}$ M) ropivakainin kontraksiyon meydana getirdiğini, bupivakainin ise ben-

**Tablo 1. Levobupivakainin ve ropivakainin endotelli ve endotelsiz umblikal arter ve ven halkalarında E<sub>max</sub> ve EC<sub>50</sub> değerleri**

	E <sub>max</sub> (%)	EC <sub>50</sub> (M)
Levobupivakain Arter (Endotelli)	79.2±2.5 <sup>a,b</sup>	(8.5±1.6)×10 <sup>-9e</sup>
Levobupivakain Arter (Endotelsiz)	81.5±2.6	(6.5±1.9)×10 <sup>-8</sup>
Levobupivakain Ven (Endotelli)	71.1±2.6 <sup>c</sup>	(3.9±0.6)×10 <sup>-5</sup>
Levobupivakain Ven (Endotelsiz)	71.1±3.4	(3.7±0.6)×10 <sup>-5</sup>
Ropivakain Arter (Endotelli)	68.4±2.2 <sup>d</sup>	(6.8±1.6)×10 <sup>-6f</sup>
Ropivakain Arter (Endotelsiz)	68.4±3.5	(7.2±1.7)×10 <sup>-6</sup>
Ropivakain Ven (Endotelli)	36.2±2.8	(2.0±0.8)×10 <sup>-5</sup>
Ropivakain Ven (Endotelsiz)	37.8±2.9	(1.8±0.7)×10 <sup>-5</sup>

Sonuçlar ortalama±SD olarak verilmiştir. E<sub>max</sub>(%) için a; levobupivakain vene kıyasla p<0.05, b; ropivakain artere kıyasla p<0.05, c; ropivakain vene kıyasla p<0.05, d; ropivakain vene kıyasla p<0.05. EC<sub>50</sub> (M) için e; levobupivakain vene kıyasla p<0.05, f; ropivakain vene kıyasla p<0.05

zer konsantrasyonlarda (10<sup>-9</sup>-10<sup>-4</sup>M) relaksasyon ya da kontraksiyon cevabı oluşturmadığını göstermişlerdir. Ayrıca 5-HT ile önceden kasılmış umblikal damarlar üzerinde ropivakain herhangi bir vazoaktif etki meydana getirmeyen bupivakainin gevşeme cevabı oluşturduğunu yayınlamışlardır. Çalışmaları umblikal veni içermemektedir. Barışkaner ve ark. (13) vasküler cevapların muhtemel mekanizmalarını araştırmışlar; adrenajik reseptör bloajının, prostoglandin ve nitrik oksit sisteminin ayrıca endotelin uzaklaştırılmasının bu cevapları değiştirmediğini belirtmişlerdir. Bu çalışmadaki umblikal artere ropivakainin kasıcı etkileri ve endotelin kaldırılmasının kontraksiyon cevapları üzerinde etkisiz oluşu Barışkaner ve ark.'nın çalışmalarındaki bulgular ile benzerdi.

Endotel damar vasoreaktivitesinin düzenlenmesinde önemli modülatör rol oynamaktadır (16). Ancak Gherardini ve ark.'nın (17) yaptıkları çalışmada ropivakain ve Szocik ve ark.'nın (18) çalışmasında ise bupivakain ile alınan vasküler cevabın endotelin uzaklaştırılması ile değişmediği gösterilmiştir. Bu çalışmada da ropivakain ve levobupivakainle endotelli ve endotelsiz dokularda alınan kasılma ve gevşeme cevaplarında istatistiksel olarak fark olmadığı saptanmış ve önceki çalışmalarda belirtilen lokal anesteziye benzer etkileri olduğu sonucuna varılmıştır.

Lokal anesteziye obstetrik anestezi, analjezi ve postoperatif ağrının azaltılmasında rutin olarak kullanılan ajanlardır. Umblikal damarların intrafetal segment dışında otonom innervasyonu olmadığından lokal anesteziye gibi vazoaktif maddeler direkt vasküler düz kas üzerine olan etkileri ile fetal kan akımının düzenlenmesini etkileyebilirler. Her ne kadar bupivakain ile rejonel anestezi uygulaması sonucu elde edilen Apgar skorları, asid-baz durumları ve nöro-davranışsal skorları kullanılarak yapılan fetal incelemelerde olumlu sonuçlar alınmış olsa da (19, 20), bupivakain, 2-kloropropikain ve lignokain kullanılarak yapılan epidural anestezi uygulamaları kıyaslandığında bupivakainin diğerlerine göre önemli oranda daha fazla fetal bradikardiye neden olduğu görülmüştür (21). Bupivakainin *in vitro* çalışmalarda gösterilen vazoaktif etkileri, maternal ve fetal yan etkileri ile ilgili olabilir.

Lokal anesteziye vazoaktif etkileriyle ilgili farklı vasküler dokularda farklı konsantrasyonlar da birçok *in vivo* çalışma yapılmıştır. Aynı ilacın farklı türlerde veya aynı türde farklı do-

kularda bile farklı etkiler yaptığı bilinmektedir (10, 22-24). Bu farklı cevapların mekanizması net değildir. Dokunun innervasyonundan anatomik ve fizyolojik özelliklere kadar birçok faktör etkili olabilir. Bu nedenle lokal anesteziye vazoaktif özellikleri son derece değişken ve konsantrasyona, bölgesel vasküler yatağa ve hedef dokuya bağlıdır (13, 25). Bu çalışmada otonom innervasyonu olmadığı bilinen ve *in vivo* ortamdaki faktörlerden etkilenmeyeceğini düşündüğümüz izole umblikal damarlar kullanılmıştır. Umblikal arter ve vende levobupivakain ve ropivakain ile benzer vazoaktif yanıt elde etmemize karşın, bu ajanlara bağlı maksimum kasılma değerlerinin farklı olduğu görülmüştür.

Günümüz klinik pratiğinde kullanılan doz aralığında, lokal anesteziye plazma konsantrasyonu uterin kan akımında değişiklik yapmamaktadır (10). Bu çalışmada kullanılan lokal anesteziye konsantrasyonları bizden önce yapılan *in vitro* çalışmalarda olduğu gibi sezaryen ya da doğum için uygulanan lokal anesteziye konsantrasyonlarından daha yüksektir. Ancak paraservikal blok anesteziye yüksek dozda anesteziye uterin arterler etrafında birikmesi sonucu veya epidural anesteziye lokal anesteziye konsantrasyonları ya da kaza sonucu yapılan intravasküler enjeksiyonları plazma konsantrasyonlarını yükseltebilir ve bu umblikal damar konsantrasyonlarını artırarak fetal yan etkilere neden olabilir (26). 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 bulgular sonucunda; dikkatsizlik ya da kaza sonucu levobupivakain ve ropivakainin yüksek dozda intravasküler uygulanması ile ilaçların plazma konsantrasyonlarının yükselmesi ve umblikal damarlarda gelişecek kontraksiyona bağlı olarak uteroplasental kan akımını azalmasıyla fetal yan etkilerin meydana çıkabileceği sonucuna varılabilir. Çalışmada umblikal vende E<sub>max</sub> cevapları umblikal artere göre anlamlı olarak daha düşüktü. Umblikal ven fetüse oksijene kanı taşıdığından dolayı fetal yan etkiye neden olacak ilaç konsantrasyonlarının çok yüksek miktarda olması gerektiği görülmektedir.

Çalışmada kullanılan levobupivakain ve ropivakainin vazo-konstrüktör etki mekanizmalarının ortaya konulması için ileri çalışmaların gerektiği kanısındayız.

### Çıkar Çatışması

Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

### Kaynaklar

1. Salts, L, Ott M, Walson PD. Local anesthetic agents pharmacologic basis for use in obstetrics: a review. *Anesth Analg* 1976;55:829-38.
2. Aps C, Reynolds F. The effect of concentration on vasoactivity of bupivacaine and lignocaine. *Br J Anaesth* 1976;48:1171-4.
3. Willats DG, Reynolds F. Comparison of the vasoactivity of amide and ester local anaesthetics. An intradermal study. *Br J Anaesth* 1985;57:1006-11.
4. Hülsemann M. Innervation of the umbilical vessels. Electron microscope studies on the guinea pig. *Z. Zellforsch Anat* 1971;120:137-50.
5. Monuszko E, Halevy S, Freese K, Liu-Barnett M, Altura B. Vasoactive actions of local anaesthetics on human isolated umbilical veins and arteries. *Br J Clin Pharmacol* 1989;97:319-28.

6. Foster R, Markham A. Levobupivacaine, a review of its pharmacology and use as a local anesthetic. *Drugs* 2000;59: 551-79.
7. Mc Clellan KJ, Faulds D. Ropivacaine: An update of its use in regional anaesthesia. *Drugs* 2000;60:1065-93.
8. Santas AC, Finster M. Local anesthetics. in: Chesnut D.H editor. *Obstetric anesthesia: principles and practice*. 3rd ed. Philadelphia: Mosby. 2004;190-210.
9. Aps C, Reynolds F. An intradermal study of the local anaesthetic and vascular effects of the isomers of bupivacaine. *Br J clin Pharmacol* 1978;6:63-8.
10. Santos AC, Karpel B, Noble G. The placental transfer and fetal effects of levobupivacaine, racemic bupivacaine and ropivacaine. *Anesthesiology* 1999;90:1698-703.
11. 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;34:308-10.
12. 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.
13. Bariskaner H, Tuncer S, Taner A, Dogan N. Effects of bupivacaine and ropivacaine on the isolated human umbilical artery. *Int J Obstet Anesth* 2003;12:261-5.
14. 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.
15. 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.
16. Schneider M, Hilgers KF, Arnfried U. Plasma endothelin is increased in early essential hypertension. *Am J Hypertension* 2000;13:579-85.
17. 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;39:765-8.
18. Szocik JF, Gardner CA, Webb RC. Inhibitory effects of bupivacaine and lidocaine on adrenergic neuroeffector junctions in rat tail. *Anesthesiology* 1993;78:911-7.
19. Abboud TK, Kim KC, Noudher R. Epidural bupivacaine, chloroprocaine or lidocaine for cesarean section-maternal and neonatal effects. *Anesth Analg* 1983;62:914-9.
20. Kileff ME, James FM, Dewan DM, Floyd HM. Neonatal neurobehavioral responses after epidural anesthesia for cesarean section using lidocaine and bupivacaine. *Anesth Analg* 1984;63:413-7.
21. 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;61:638-44.
22. 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.
23. Duman A, Ogün CO, Sahin AS, Atalik KE, Erol A, Okesli S. Remifentanyl has different effects on thoracic aorta strips in different species, in vitro. *Acta Anaesthesiol Scand* 2004;48:390.
24. 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;106:1008-11.
25. 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;35:488-91.
26. Birnbach DJ, Ranasinghe JS. Anesthesia complications in the birthplace: is the neuraxial block always to blame? *Clin Perinatol* 2008;35:35-52.