

T.C.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**DANA KARDİYAK VENİNDE BUPİVAKAİNİN ETKİLERİ :
ENDOTELİN ROLÜ**

Oğuz Raşit KARAKULAK

YÜKSEK LİSANS TEZİ

TIBBİ FARMAKOLOJİ ANABİLİM DALI

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Ayşe Saide ŞAHİN

KONYA 2017

T.C.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**DANA KARDİYAK VENİNDE BUPİVAKAİNİN ETKİLERİ :
ENDOTELİN ROLÜ**

Oğuz Raşit KARAKULAK

YÜKSEK LİSANS TEZİ

TIBBİ FARMAKOLOJİ ANABİLİM DALI

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Ayşe Saide ŞAHİN

KONYA 2017

TEZ ONAY SAYFASI

Necmettin Erbakan Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı Yüksek Lisans Öğrencisi **Oğuz Raşit KARAKULAK**'ın “**DANA KARDİYAK VENİNDE BUPİVAKAİNİN ETKİLERİ : ENDOTELİN ROLÜ**” başlıklı tezi tarafımızdan incelenmiş; amaç, kapsam ve kalite yönünden Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

KONYA, 25/5/17



Tez Danışmanı

Prof. Dr. Ayşe Saide ŞAHİN

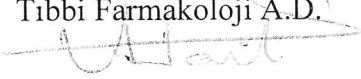
N.E.Ü. Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji A.D.

Jüri Üyesi

Prof. Dr. Ayşe Saide ŞAHİN

N.E.Ü. Tıp Fakültesi

Tıbbi Farmakoloji A.D.



Jüri Üyesi

Prof. Dr. Hülagu BARIŞKANER

S.Ü. Tıp Fakültesi

Tıbbi Farmakoloji A.D.

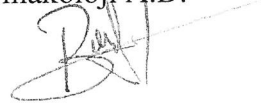


Jüri Üyesi

Doç. Dr. Burak Cem SONER

N.E.Ü. Tıp Fakültesi

Tıbbi Farmakoloji A.D.



Yukarıdaki tez, Necmettin Erbakan Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulunun 25/5/17 tarih ve 11/03 sayılı kararı ile onaylanmıştır.



Prof. Dr. Kısmet Esra NURULLAHOĞLU ATALIK

Enstitü Müdürü

APPROVAL

We certify that we have read this dissertation entitled "*EFFECTS OF BUPIVACAINE ON CALF CARDIAC VEIN : ROLE OF ENDOTHELIUM*" by "*Oğuz Raşit KARAKULAK*" that in our opinion it is fully adequate, in scope and quality, as dissertation for the degree of *Master of Science* in department of "*Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı*", Institute of Health Sciences, University of Necmettin Erbakan.

KONYA, 9/5/17



Principal Advisor

Prof. Dr. Ayşe Saide ŞAHİN

N.E.Ü. Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji A.D.

Examination Committee Member

Prof. Dr. Ayşe Saide ŞAHİN

N.E.Ü. Tıp Fakültesi

Tıbbi Farmakoloji A.D.



Examination Committee Member

Prof. Dr. Hülagu BARIŞKANER

S.Ü. Tıp Fakültesi

Tıbbi Farmakoloji A.D.



Examination Committee Member

Doç. Dr. Burak Cem SONER

N.E.Ü. Tıp Fakültesi

Tıbbi Farmakoloji A.D.



This thesis has approved for the University of Necmettin Erbakan Institute of Health Sciences.

Prof. Dr. Kısmet Esra NURULLAHOĞLU ATALIK

Director of Institute of Health Sciences



BEYANAT

Bu tezin tamamının kendi çalışmam olduğunu, planlanmasından yazımına kadar hiçbir aşamasında etik dışı davranışımın olmadığını, tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, tez çalışmasıyla elde edilemeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları kaynaklar listesine aldığımı, tez çalışması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.



Oğuz Raşit KARAKULAK

DANA KARDİYAK VENİNDE BUPİVAKAİNİN ETKİLERİ ENDOTELİN ROLÜ

ORIJINALLIK RAPORU

%3

BENZERLİK ENDEKSİ

%3

İNTERNET
KAYNAKLARI

%0

YAYINLAR

%0

ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1

www.slideshare.net

İnternet Kaynağı

%2

2

www.istanbulsaglik.gov.tr

İnternet Kaynağı

%1

3

AKTAŞ, Hikmet, KILIÇTURGAY, A. Sadık,
ÖZTÜRK, Ersin, IŞIK, Özgen and
ŞEHİTOĞLU, İbrahim. "Parsiyel hepatektomi
uygulanmış sıçanlarda enteral glutaminin
karaciğer rejenerasyonu, karaciğer
fonksiyonları ve bakteriyel translokasyona
etkisi", Türk Cerrahi Derneği, 2010.

Yayın

<%1

4

www.konya.edu.tr

İnternet Kaynağı

<%1

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitimimin başlangıcından tezimin tamamlanma sürecine kadar her aşamasında değerli vaktini, bilimsel desteğini sunan, bana yol gösteren Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı Başkanı ve tez danışmanım Sayın Prof. Dr. Ayşe Saide ŞAHİN'e teşekkürlerimi sunarım. Eğitimim süresince bilimsel destekleri için Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı öğretim üyeleri Prof. Dr. Kısmet Esra NURULLAHOĞLU ATALIK'a, Doç. Dr. Burak Cem SONER'e, Yrd. Doç. Dr. Salim Yalçın İNAN'a teşekkür ederim. Anlayış ve sabırlarından ötürü sevgili aileme sonsuz teşekkürler.

Oğuz Raşit KARAKULAK

İÇİNDEKİLER

<i>İç Kapak</i>	<i>i</i>
<i>Tez Onay Sayfası</i>	<i>ii</i>
<i>Approval</i>	<i>iii</i>
<i>Tez Beyan Sayfası</i>	<i>iv</i>
<i>Teşekkür</i>	<i>v</i>
<i>İçindekiler</i>	<i>vi</i>
<i>Şekiller Listesi</i>	<i>vii</i>
<i>Tablolar Listesi</i>	<i>viii</i>
<i>Özet</i>	<i>ix</i>
<i>Abstract</i>	<i>x</i>
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1 Lokal Anesteziklerin Yapısı ve Etkileri.....	2
2.2 Amid Yapılı Lokal Anesteziklerin Etkileri ve Kullanım Alanları.....	3
2.3 Amid Yapılı Lokal Anesteziklerin Diğer Organ ve Dokulara Etkileri/ Yan etkileri.....	4
2.4. Vasküler Yapılar.....	5
2.5. Amid Yapılı Lokal Anesteziklerin Damar Preparatlarına Etkileri.....	7
2.6. Bupivakain.....	8
3. GEREÇ VE YÖNTEM	10
3.1. Deneysel Prosedür.....	10
3.2. Kullanılan Kimyasallar.....	11
3.3. İstatistik.....	11
4. BULGULAR	12
5. TARTIŞMA	15
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	18
7. KAYNAKLAR	19

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. Lokal anestezi genel formülü	2
Şekil 2. Bupivakainin kimyasal yapısı.....	8
Şekil 3. L-NAME ile inkübe edilen dana kardiyak veninde bupivakain ($10^{-8} - 10^{-4}$ M) ile alınan cevaplar.....	13
Şekil 4. İndometazin ile inkübe edilen dana kardiyak veninde bupivakain ($10^{-8} - 10^{-4}$ M) ile alınan cevaplar.....	14

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 1. 5-HT ile kasılan dana kardiyak veninde 10^{-6} ve 10^{-4} M bupivakain varlığında alınan cevaplar.....	12
---	----

ÖZET

T.C.

NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Dana Kardiyak Veninde Bupivakainin Etkileri : Endotelin Rolü

Oğuz Raşit KARAKULAK

TIBBİ FARMAKOLOJİ ANABİLİM DALI

YÜKSEK LİSANS TEZİ/ KONYA 2017

Bu in vitro çalışmada uzun etkili ve potent bir lokal anestezi olan bupivakainin endoteli ve endotelsiz dana kardiyak ven düz kası üzerine etkileri araştırılmıştır.

Dana kardiyak ven halkaları %95 O₂ ve %5 CO₂ ile gazlandırılan ve sıcaklığı 37°C’de sabit tutulan KHS içeren izole organ banyolarına alındı. Uygulanan ajanlara verilen yanıtlar izometrik olarak kaydedildi. Bupivakain (10⁻⁸ – 10⁻⁴ M) endoteli ve endotelsiz ven halkalarının bazal tonusunu etkilemedi. 5-HT (10⁻⁵ M) ile maksimum kasılma cevabı alındıktan sonra uygulanan bupivakain düşük konsantrasyonlarda (10⁻⁸ – 10⁻⁶ M) kasılma cevaplarını anlamlı olarak azalttı, yüksek konsantrasyonlarda (10⁻⁵ – 10⁻⁴ M) ise kardiyak ven halkalarında kasılma gözlemlendi. 10⁻⁴ M bupivakain ilavesinden sonra oluşan maksimum kasılma 5-HT ile elde edilen maksimum kasılma cevabına benzerdi. Dokuların L-NAME (10⁻³ M) ile inkübasyonu bupivakainin düşük konsantrasyonlarında oluşan gevşeme cevaplarını inhibe etti; 10⁻⁵ ve 10⁻⁴ M bupivakain varlığında ise ven halkalarının kasılma cevapları kontrol 5-HT kasılmalarına göre anlamlı olarak yüksekti. İndometazinle (10⁻⁵ M) inkübe edilen dokularda 10⁻⁸ – 10⁻⁶ M aralığında verilen bupivakain, kontrol dokulardakine benzer şekilde, doza bağlı olarak artan gevşeme cevapları oluşturdu. Bupivakainin yüksek dozlarında gözlenen kasılma cevapları ise indometazin varlığında inhibe edildi.

Bu sonuçlar; dana kardiyak veninde bupivakainin bazal tonusunu etkilemediğini, 5-HT ile önkasılma yapılan dokularda ise gevşeme ve kasılma tarzında bifazik cevap oluşturduğunu endotelden salıverilen NO’nin bupivakainin gevşetici etkilerinde, siklooksijenaz ürünlerinin ise kasıcı etkilerinde rol oynadığını göstermektedir.

Anahtar sözcükler: bupivakain, dana kardiyak ven, endotel

ABSTRACT

T.C.

NECMETTIN ERBAKAN UNIVERSITY

INSTITUTE OF HEALTH SCIENCES

Effects of Bupivacaine on Calf Cardiac Vein: Role of Endothelium

Oğuz Raşit KARAKULAK

DEPARTMENT OF MEDICAL PHARMACOLOGY

MSc THESIS/ KONYA 2017

In this in vitro study, effects of long acting and potent local anesthetic bupivacaine at intact and endothelium denuded calf cardiac vein were investigated.

Calf cardiac vein rings were placed in tissue bath containing Krebs-Henseleit Solution gassed with %95 O₂ and %5 CO₂ at 37°C. Changes in tension produced by the agents recorded isometrically. Cumulative bupivacaine did not affect basal tonus of intact and endothelium denuded vein rings. After maximum contraction response taken with 5-HT (10⁻⁵ M), lower concentrations of (10⁻⁸ – 10⁻⁶ M) bupivacaine significantly reduced contraction responses precontracted with 5-HT. At higher concentrations (10⁻⁵ – 10⁻⁴ M) bupivacaine produced contraction. Incubation with 10⁻³ M L-NAME inhibited relaxation responses to low concentrations of bupivacaine. At higher concentrations (10⁻⁵ – 10⁻⁴ M) bupivacaine produced contraction significantly higher than control . Incubation with 10⁻⁵ M indomethacin produced dose dependent relaxation responses similar with control at low concentrations of (10⁻⁸ – 10⁻⁶ M) bupivacaine. Contraction response to higher concentrations (10⁻⁵ – 10⁻⁴ M) of bupivacaine inhibited by Indomethacin.

Results demonstrate that bupivacain did not affect basal tonus of calf cardiac vein rings and produced biphasic effects, from relaxation to contraction at 5-HT precontracted rings. Endothelium derived NO seems to have role on bupivacaine induced relaxation and cyclooxygenase products seems to have role on bupivacaine induced contraction.

Key words: bupivacaine, calf cardiac vein, endothelium.

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Lokal anestezikler sinir liflerinde ve uyarılabilir diğer dokularda depolarizasyonun oluşumunu ve yayılmasını engelleyen; geçici olarak duyu, motor ve otonomik fonksiyon kaybına neden olan maddelerdir. Hücre membranında bulunan sodyum kanallarından hücre içine hızlı sodyum akımını konsantrasyona bağlı olarak azaltırlar ve eksitabl hücrelerde impuls iletimini reversibl olarak bloke ederler. Kimyasal yapılarında lipofilik özellikte aromatik grup ve hidrofilik özellik gösteren amino grubu bulunur. Bu iki grup arasında bulunan ara zincirin yapısına bağlı olarak ester veya amid yapılı lokal anestezikler olarak iki gruba ayrılırlar. Bu gruplar arasında biyotransformasyon özellikleri ve sistemik toksik etkileri açısından farklılıklar bulunmaktadır.

Lokal anestezikler ağrıyı hafifletmek, cerrahi sırasında cerrahiye stres yanıtını azaltmak ve postoperatif analjezi sağlamak amacıyla kullanılırlar. Yüksek dozda lokal uygulama sonucu absorbe edilip dolaşıma fazla miktarda geçmeleri veya kazara damar içine enjekte edilmeleri nedeniyle santral sinir sistemi ve kalp-damar sistemi ile ilgili toksik etkiler oluşturabilirler. Bu maddelerin damarlar üzerine olan etkileri ilacın türüne göre farklılık göstermektedir.

Bupivakain amid yapılı, uzun etkili ve potent bir lokal anesteziktir. İnfiltrasyon anestezisi, sinir bloku, epidural ve kaudal anestezi için kullanılmaktadır. Duyusal sinir lifleri üzerinde motor sinir liflerine oranla daha belirgin etki oluşturması nedeniyle obstetrikte epidural anestezi için tercih edilmektedir.

Bupivakainin damarlar üzerine olan direkt etkileri çalışmanın yapıldığı damar yatağına ve uygulanan doza göre değişmektedir. İn vitro ortamda doza bağlı olarak kasılma veya gevşeme ya da bifazik nitelikte olan bu etkiler damar endotel hücrelerinden salıverilen vazoaktif maddeler tarafından da etkilenmektedir. Bu çalışmanın amacı in vitro dana kardiyak veninde bupivakainin vazoaktif etkisini ve bu etkide endotel hücrelerinin rolünü araştırmaktır. Bupivakainin vazoaktif etkilerinin damar yatağına göre değişmesi ve literatürde kardiyak ven üzerine olan direkt etkileri ile ilgili bilgilerin yetersiz olması nedeniyle çalışmanın orijinal nitelikte olacağı ve literatüre katkı sağlayacağı düşünülmektedir.

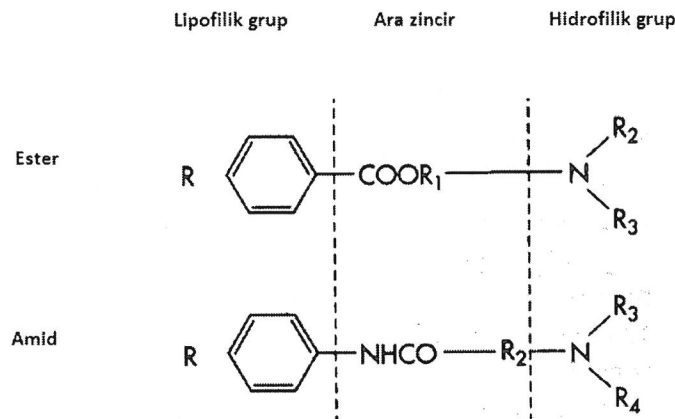
2.GENEL BİLGİLER

2.1 Lokal Anesteziklerin Yapısı ve Etkileri

Lokal anestezikler, sinir lifi membranında voltaj bağımlı sodyum kanallarını bloke ederek depolarizasyonu ve depolarizasyon dalgasının yayılmasını reversibl olarak bloke ederler. Bu etkileri nedeniyle ağrılı uyarıların periferden santral sinir sistemine iletimini geçici olarak engelleyebilirler. Başlıca kullanım yerleri lokal uygulama ile sınırlı bir bölgede anestezi oluşturmaktır. Ayrıca kronik ağrılarda ağrı kontrolünün sağlanması amacıyla sistemik uygulama da yapılmaktadır. Bu ilaçlar sinir lifleri dışında; çizgili kas, düz kas ve kalp kası gibi uyarılabilir tüm hücre membranlarını etkileyebilirler (1).

Lokal anesteziklerin bir sinir gövdesi veya dalı üzerine uygulandığında bu yapılarda bulunan sinir liflerini bloke etme gücü ve hızı farklılık gösterir. Çeşitli çaptaki sinir lifleri farklı duyuların iletimi ile ilgili olduğu için lokal anestezik uygulaması sonucu duyuların iletimi belirli bir sıraya göre bloke edilir (1). İlk etkilenen ağrı duyusudur. Sonra sırasıyla sıcaklık, dokunma, basınç duyusu ve en son motor fonksiyon bloke olur (2).

Lokal anestezik ilaç molekülleri çoğunlukla aromatik yapıdaki lipofilik grup ile süstitüe sekonder veya tersiyer amin yapısındaki hidrofilik grup ve bu ikisini bağlayan amid veya ester yapısındaki bir ara zincir olarak 3 kısımdan oluşur (3). Ara zincir yapısına göre kimyasal olarak sınıflandırma yapılır (1).



Şekil 1.Lokal anestezik genel formülü (4).

Kimyasal yapılarına göre lokal anestezikler:

I) Ester yapılı: kokain, prokain, tetrakain, benzokain

II) Amid yapılı: lidokain, mepivakain, prilokain, bupivakain, etidokain, ropivakain, levobupivakain, kartikain, dibukain

Bu iki grup arasında stabilite, metabolizma ve alerjik potansiyel açısından farklılıklar bulunmaktadır. Ester yapılı lokal anesteziklerde ester bağı plazma psödokolinesterazları ve karaciğerde esterazlarla kısa sürede hidrolize olurken, amid yapılı olanlar hidrolize daha dayanıklıdır ve karaciğerde mikrozomal enzimlerle yavaş bir şekilde metabolize olurlar. Bu sebeple amid yapılı lokal anesteziklerin daha uzun etkili oldukları söylenebilir (1,3).

2.2 Amid Yapılı Lokal Anesteziklerin Etkileri ve Kullanım Alanları

Yüzeysel anestezi için lokal anestezikler mukoz membranlara çözelti veya süspansiyon şeklinde uygulanabilirler (2). Amid yapılı lokal anestezik olan lidokain yüzeysel anestezi için en çok tercih edilen maddedir (5). Anestezisi 2-5 dakika içinde başlar ve 45 dakika kadar sürer. Belirgin vazodilatör etkisi olmadığı için vazokonstriktör ilavesine gerek yoktur. İntakt cilde nüfuz etmesini ve preparat stabilitesini artırmak için % 2,5'lik prilokain ile hazırlanmış ötektik karışım formu da yüzeysel anestezik olarak kullanılmaktadır (6).

İnfiltrasyon anestezisinde lokal anestezik solüsyonu direkt olarak dokuya uygulanmaktadır. Sadece cerrahi işlem uygulanacak cilt bölgesini hedeflemek mümkündür. İnfiltrasyon için düşük konsantrasyonda ve yüksek hacimde solüsyon kullanılır. İnfiltrasyon anestezisinde lidokain % 0,5-1'lik, bupivakainin % 0,125-0,25'lik ve levobupivakainin % 0,25'lik solüsyonları kullanılmaktadır (1,3).

Sinir bloku için cerrahi girişim yapılacak bölgeyi inerve eden sinir gövdesinin yakınına lokal anestezik ilaç küçük hacimde ve yüksek konsantrasyonda uygulanır. Sinir bloku periferik ve santral blok olarak iki tiptir. Periferik blok için periferdeki büyük sinirlere, sinir dallarına veya bunların yakınına ilaç solüsyonu enjekte edilmektedir. Prilokainin % 2'lik solüsyonu periferik blok için kullanılabilir. Santral blok ise omurilik veya omurilikten çıkan kökler ve spinal sinirler düzeyindeki bloktur. Epidural anestezide solüsyon lomber veya torasik bölgede cerrahi girişim

yapılacak bölgeye uyan segment hizasındaki dura dışı alana enjeksiyon veya kateter ile tekrarlanarak kısa etkili ilaç verilmesi şeklinde uygulanmaktadır (1,3). Lokal anesteziklerin sakral hiatustan sakral kanal içine uygulandığı kaudal anestezi epidural anestezinin özel bir şeklidir. Pediatrik anestezi pratiğinde sıklıkla kullanılmaktadır (7). Bier bloğu olarak da adlandırılan intravenöz rejyonel anestezide ise turnike ile dolaşımı bloke edilen ekstremitelerde ven içine lokal anestezi uygulanmakta ve uygulanan lokal anestezi damar yatağından difüze olarak etki göstermektedir (8).

Spinal anestezide, lokal anestezi lomber bölgede serebrospinal sıvıya uygulanır. Spinal anestezide lokal anestezinin uygulanan bölgenin dışına yayılması solunum merkezini ve vazomotor merkezi deprese edebilir. Hasta pozisyonu ve solüsyon dansitesi ayarlanarak yayılma önlenir. Bupivakainin % 0,5'lik hiperbarik solüsyonu bu amaçla kullanılmaktadır (1,3).

2.3 Amid Yapılı Lokal Anesteziklerin Diğer Organ ve Dokulara Etkileri/ Yan etkileri

Lokal anesteziklerin yüksek dozda kullanılmasının veya yanlışlıkla damar içine verilmesinin toksik reaksiyonlar için risk oluşturduğu bilinmektedir.

Sinirsel iletim blokajı ile birlikte lokal anestezikler impuls iletiminin olduğu tüm organ fonksiyonlarını etkileyebilirler. Santral sinir sistemi (SSS), otonomik gangliyon, nöromusküler kavşak ve tüm kas tipleri üzerinde etkileri görülebilir. Bu tip yan etkiler dolaşımdaki lokal anestezi konsantrasyonu ile doğru orantılıdır (3).

Lokal anestezi ilacın plazma konsantrasyonu verilen doza, absorpsiyon oranına, uygulanan bölgeye, vazokonstriktör kullanımına, ilacın biyotransformasyon ve eliminasyonuna bağlı olarak değişmektedir. Lokal anesteziklerin artan dozları ile önce SSS ile ilgili yan etkiler görülür. Başlangıçta anksiyete, görsel disoryantasyon, kulak çınlaması, ağız çevresinde uyuşukluk ve tremor gibi SSS'in uyarımına bağlı etkiler ortaya çıkmaktadır. Doz artışına bağlı olarak tonik-klonik konvülsiyonlar gözlenir. Stimülasyonun beyin korteksi üzerinde inhibitör etkinliğin deprese edilmesine bağlı olduğu düşünülmektedir. Doz yükseldikçe bu stimülasyonu santral depresyon takip eder. Deney hayvanlarında ve gönüllülerde yapılan çalışmalara göre

ropivakain ve levobupivakainin bupivakaine göre daha az SSS toksisitesi gösterdiği bulunmuştur (9,10).

Kardiyovasküler toksisitenin ilk belirtileri SSS'in eksitasyon fazı ile ilişkilidir (11). Santral stimülasyona bağlı etkiler ilacın neden olduğu direkt kardiyak depresyonu maskeleymektedir. Lokal anesteziklerin kardiyovasküler sistemde esas etkilediği yapı miyokarddır. Miyokardda eksitabilite, iletim ve kasılma gücünü azaltırlar. Kardiyovasküler etkiler santral etkilere göre daha yüksek lokal anestezik konsantrasyonlarında görülmektedir. Bu ilaçların kazara dolaşıma girmesi istenmeyen kardiyovasküler yan etkilere neden olabilir (10). Lokal anesteziklerin doza bağlı olarak neden olduğu kardiyak iletimdeki azalma QRS uzamasına bağlıdır. Ayrıca lokal anestezikler potasyum kanalları üzerine de etkilidirler. Kardiyak adenozin trifosfat (ATP) bağımlı potasyum kanallarını, vasküler ATP bağımlı potasyum kanallarına göre daha selektif bir biçimde inhibe ederler. Lokal anesteziklerin kardiyak kontraktileteye etkileri molekülün lipofilikliği ve sinir blokaj gücü ile doğru orantılıdır (11).

2.4.Vasküler yapılar

Vasküler yapılarda düz kas ve endotel hücreleri olmak üzere başlıca iki tip fonksiyonel hücre bulunmaktadır. Endotel hücreleri çeşitli kasıcı ve gevşetici faktörleri damar düz kas dokusuna salıvererek damar tonusunu kontrol etmektedir (12). Endotel hücrelerinden salıverilen nitrik oksit (NO), endotel kaynaklı hiperpolarizan faktör, prostasiklin ve bradikinin, vazodilatör etkili iken; endotelinler, anjiotensin II, Tromboksan A₂ (TXA₂) , araşidonik asit (AA) ve prostaglandin H₂ (PGH₂) vazokonstriktör etki oluşturmaktadır (13).

Furchgott ve Zawadzki 1980 yılında ilk kez endotele bağlı gevşeme yanıtını göstermiş ve bu maddeye "Endothelium Derived Relaxant Factor-EDRF" adını vermişlerdir (14). Daha sonra yapılan çalışmalarda bu maddenin NO olduğu kabul edilmiştir. NO kolaylıkla difüze olabilen, lipofilik, yarı ömrü 5 saniye kadar olan güçlü bir vazodilatördür (15,16). NO endotelde nitrik oksit sentaz enzimi ile L-arjininden sentezlenir ve vasküler düz kas tabakasına difüze olur. Burada guanilat siklaz enziminin hem grubuna bağlanır ve enzimi aktive ederek siklik guanozin monofosfat (cGMP) düzeyini yükseltir. cGMP direkt ve dolaylı olarak protein kinaz

G, fosfolipaz C, fosfodiesterazlar ve iyon kanalları gibi birçok yolağı modüle etmektedir. cGMP'nin düz kasta ana etkisi ise miyozin hafif zincir fosfataz aktivasyonu üzerinden düz kas miyozininin defosforilasyonu ve vasküler düz kasın gevşemesidir (15). Nitrik oksit sentaz enziminin 3 izoformu bulunmaktadır. Bunlar nöronal NO sentaz (nNOS), indüklenebilir NO sentaz (iNOS) ve endotelial NO sentaz (eNOS)'dır. Nitro-L-arjinin metil ester (L-NAME) endotelial ve nöronal nitrik oksit sentazın potent inhibitörüdür (17). Bu nedenle endotel kaynaklı NO'ya bağlı gevşeme yanıtları L-NAME ile inhibe edilmektedir. Araşidonik asit metabolitlerinden prostasiklin ve PGE₂ de vazodilatör etkili maddelerdir. NO etkinliğinin azaldığı durumlarda prostasiklinin NO'ya benzer etkiler oluşturduğu düşünülmektedir. Prostasiklinin vazodilatör etkisinin inozitol fosfat (IP) reseptörü aracılığıyla olduğu gösterilmiştir (12).

Endotel kaynaklı mediyatörlerden arşidonik asit metaboliti PGH₂ ve TXA₂ endoperoksidaz ve tromboksan (TP) reseptörlerini etkileyerek vazokonstriktör etki oluşturur (12,13). Fizyolojik koşullarda TXA₂'nin vazokonstriktör etkisi NO tarafından baskılanmaktadır (18). Endotelin-1 de endotelden sentezlenen diğer bir vazokonstriktör etkili maddedir (13). Endotelinler ETA ve ETB olmak üzere G-proteini ile kenetli iki reseptörü aracılığıyla hücre içi kalsiyum düzeyini artırarak vazokonstriktör etkiye neden olmaktadır (19).

Damar düz kasında hücre içi kalsiyum konsantrasyonunun artışı kasılma oluşturmaktadır. Kalsiyum bir uyaran etkisi ile voltaj/ligand kapılı kalsiyum kanalları aracılığıyla hücre dışından hücre içine girebileceği gibi ikincil ulaklar vasıtasıyla sarkoplazmik retikulumdan da salıverilebilir. Serbest kalsiyumun ATP varlığında spesifik proteini kalmodulin ile kalsiyum-kalmodulin kompleksi oluşturması ile miyozin hafif zincir kinaz aktive olur. Aktive olan bu enzim miyozin hafif zincirinin fosforilasyonuna ve kasılmaya neden olmaktadır. Kasılmanın sona ermesi miyozin hafif zincir fosfataz enziminin miyozini defosforile etmesi ile gerçekleşir (20).

2.5. Amid Yapılı Lokal Anesteziklerin Damar Preparatlarına Etkileri

Lokal anestezikler ile yapılan in-vitro çalışmalarda genellikle bu maddelerin kasıcı ve/veya gevşetici etkisi ve bu etkide endotel kaynaklı NO ve AA türevi mediyatörlerin rolü araştırılmıştır.

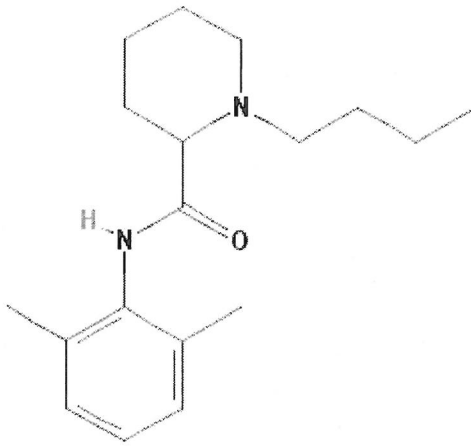
Sung ve arkadaşları (2012-1) mepivakain ile elde edilen kasılma cevapları üzerine vasküler tonusu düzenleyici endotel kaynaklı vazodilatörlerin etkisini araştırmışlardır. Mepivakain 1×10^{-3} - 3×10^{-3} M konsantrasyonlarda kasılma ve 1×10^{-2} M konsantrasyonda ise gevşeme oluşturmıştır. Kasılma cevaplarının endotelsiz dokuda endotelli dokuya göre daha güçlü olduğu tespit edilmiş ve endotel kaynaklı nitrik oksit siklik guanozin monofosfat yolağının mepivakaine bağlı kasılmalar üzerine baskılayıcı etkisi olduğu gösterilmiştir. Ayrıca bu çalışmada mepivakain ile alınan kasılma cevaplarında siklooksijenaz yolağı ve voltaj bağımlı kalsiyum kanallarının rol oynadığı yayınlanmıştır (21). Tokinaga ve arkadaşlarının (2007) izole sıçan aortunda ropivakainin etkilerini araştırdıkları bir çalışmada ropivakain 3×10^{-5} - 3×10^{-4} M konsantrasyonlarda kasılma ve hücre içi kalsiyum düzeyinde artış; 10^{-3} - 3×10^{-3} M gibi daha yüksek konsantrasyonda ise gevşeme ile hücre içi kalsiyum düzeyinde azalma oluşturmıştır. Ropivakaine bağlı bu kasılma cevaplarının kalsiyum kanal blokerleri ile ve kalsiyumsuz krebs solüsyonu varlığında önemli bir şekilde baskılandığı gösterilmiştir. Araştırmacılar ropivakaine bağlı kasılmalarda L-tipi kalsiyum kanalı aracılığı ile ekstraselüler ortamdan hücre içine giren kalsiyumun ve IP_3 reseptörü aracılı sarkoplazmik retikulumdan salıverilen kalsiyumunun rol oynadığını öne sürmüşlerdir (22). İzole sıçan aortunda ropivakain ile yapılan bir başka çalışmada ise doza bağımlı bifazik kasılma cevaplarında protein kinaz C, rho-kinaz ve mitojen aktive edici protein kinazı kapsayan kalsiyum sensitizasyon mekanizmalarının rol aldığı gösterilmiştir (23). Aynı dokuda ropivakainin etkilerinin araştırıldığı başka bir in vitro çalışmada benzer şekilde bifazik cevaplar alınmış ve kasılmalar endotelli dokuda endotelsiz dokuya göre daha zayıf bulunmuştur. Endotelial nitrik oksit ve voltaj bağımlı potasyum kanallarının bu kasılmayı baskılayıcı etkileri olduğu yayınlanmıştır (24). İzole sıçan torasik aortunda levobupivakainin etkilerinin araştırıldığı bir çalışmada ise levobupivakain doza bağımlı kasılma cevabı oluşturmuş ve endotelsiz dokularda kasılmalar endotelli dokulara göre daha yüksek bulunmuştur. Bu kasılma cevaplarında esasen

lipoksijenaz yolağının kısmen de siklooksijenaz yolağının rolü olduğu ve endotelial nitrik oksitin bu kasılma cevaplarını baskıladığı gösterilmiştir (25).

Sung ve arkadaşları (2012-2) izole sıçan aortunda yaptıkları bir çalışmada amid tipi lokal anesteziklerin vazokonstriktör etki güçlerini kıyaslamışlardır. Endotelli ve endotelsiz dokularda levobupivakain, ropivakain, lidokain ve mepivakain doza bağlı olarak kasılma ile başlayan gevşeme ile devam eden bifazik cevaplar oluşturmuştur. Araştırmacılar vazokonstriktör etki gücünün esas olarak molekülün yağda çözünürlüğü ile arttığını ve kısmen de molekülün diğer fizikokimyasal özellikleri ile ilişkili olduğunu öne sürmüşlerdir (26).

Bazı önkasıcı ajan uygulanmış dokularda ise amid yapılı lokal anesteziklerin gevşeme cevapları oluşturduğu gözlenmiştir. Lin ve arkadaşları (2007) yaptıkları bir çalışmada intravasküler ropivakain cevapları üzerine endotelden salıverilen maddelerin rolünü araştırmışlardır. İntakt izole kobay aortunda ropivakain 3×10^{-4} - 10^{-2} M konsantrasyonunda kasılma oluşturmuş, fenilefrin ile önceden kasılmış dokuda ise aynı dozlarda gevşeme yaptığı gösterilmiştir. İndometazin, L-NAME, metilen mavisi ve guanilil siklaz inhibitörü ODQ bu cevapları anlamlı bir şekilde azaltmıştır. Çalışma sonucunda ropivakaine bağlı gevşeme cevaplarına nitrik oksit ve prostaglandin yolağının aracılık ettiği yayınlanmıştır. (27).

2.6. Bupivakain



Şekil 2. Bupivakain'in kimyasal yapısı (28).

Amid yapılı uzun etkili bir lokal anestezi olan bupivakain 1957 yılında sentezlenmiştir (29). Kimyasal yapısı 1-bütıl-N-(2-6-dimetilfenil)piperidin-2-karboksamiddir. Piperidin halkası üzerinde bulunan kiral merkezi nedeniyle iki optik olarak aktif stereoizomeri vardır. Bupivakain müstahzarında rasemik karışım olarak bulunur. Rasemik bupivakain düşük konsantrasyonda vazokonstriksiyon ve yüksek konsantrasyonda vazodilatasyon şeklinde bifazik vazoaktif özellikler göstermektedir (30). S-enantiomeri yani levobupivakain rasemik karışım ile aynı etki gücünde olması ile birlikte R enantiomere göre daha az kardiyotoksiktir (31, 32). S-enantiomerin kardiyak sodyum kanallarına daha az afinitesi olması nedeniyle daha az kardiyotoksik olduğu kobay ventrikül miyozitlerinde yapılan başka bir çalışmada da gösterilmiştir (33). Bupivakainin vazoaktif etkileri üzerine insan umbilikal arteri, sıçan uterin arteri, insan uterin arteri ve sıçan aortunda yapılan çeşitli in-vitro çalışmalar mevcuttur (34-37). Lokal anestezi etkisi bakımından mepivakain ve lidokainden 4 kat daha güçlüdür (1). İnfiltrasyon anestezisi, sinir bloku, epidural ve kaudal anestezide kullanılmaktadır. Uzun etkili oluşu ve duysal sinir liflerine motor sinir liflerine oranla daha seçici etki yapması sebebiyle sık kullanılan bir ilaçtır (3). Yüzeysel anestezide kullanılmamaktadır.

3.GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışma Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı Araştırma Laboratuvarında gerçekleştirildi. Torku-Panagro Tarım Hayvancılık Et Kombinasından alınan dana kalpleri Krebs-Henseleit Solüsyonu (KHS) içinde laboratuvara getirildi. Kardiyak ven izole edilerek KHS içine alındı ve 2-3 mm genişliğinde halka şeklinde preparatlar hazırlandı. Dokular %95 O₂ ve %5 CO₂ ile gazlandırılan ve sıcaklığı 37°C’de sabit tutulan KHS içeren izole organ banyolarına alınarak 2 g dinlenme gerilimi altında 60 dakika süreyle dinlendirildi. Bu süre içinde dokular 15 dakika aralıklarla besleyici solüsyon ile yıkandı. Uygulanan ajanlara verilen cevaplar bir transdüser (BIOPAC MP36, California USA) yardımı ile izometrik olarak (Commat, Ankara, TÜRKİYE) kaydedildi.

Çalışmada endotelli ve endotelsiz kardiyak ven halkaları kullanıldı. Endotelsiz dokuları hazırlamak için, preparatların endotel tabakası pamukla hafifçe sürtülerek mekanik yolla tahrip edildi. Bu şekilde hazırlanan preparatlarda 5-HT ile alınan kasılma cevapları üzerine asetilkolin (10⁻⁶ M) ilave edilmesi gevşeme cevabı oluşturmadı. Endotelli dokularda ise asetilkolin ilavesinde serotonin kasılma yanıtına göre % 50’den fazla gevşeme cevabı gözlemlendi.

3.1. DeneySEL prosedür:

İlk çalışma grubunda bupivakainin endoteli sağlam ve endotelsiz kardiyak ven halkalarında bazal tonus üzerine etkileri araştırıldı. Bu amaçla 5-HT ile kasılma cevapları alındıktan sonra asetilkolin ilavesiyle dokuların endotel bütünlüğü test edildi. Dokular yıkanarak dinlendirildikten sonra bazal tonus düzeyinde kümülatif tarzda ilave edilen bupivakain (10⁻⁸ – 10⁻⁴ M) ile konsantrasyon-cevap eğrileri elde edildi.

Çalışmanın diğer bölümünde 5-HT ile kasılan endoteli sağlam kardiyak ven halkalarında bupivakainin etkileri araştırıldı. Banyoya 10⁻⁵ M 5-HT ilave edilerek kasılma cevapları alındı. Kasılma cevapları maksimum düzeye ulaştığında ortama kümülatif tarzda bupivakain (10⁻⁸ – 10⁻⁴ M) ilave edilerek konsantrasyon-cevap eğrileri kaydedildi. Diğer çalışma gruplarında kümülatif bupivakain ilavesinden önce dokular 20 dk süreyle nitrik oksit sentaz inhibitörü N ω -nitro-L-argininemethyl ester

(L-NAME, 10^{-5} M) veya siklooksijenaz inhibitörü indometazin (10^{-5} M) ile inkübe edildi. Ön çalışmalarda indometazin çözeltisi hazırlamak için kullanılan etanol konsantrasyonunun etkisiz olduğu gözlemlendi.

3.2. Kullanılan Kimyasallar:

Bupivakain: Marcaine Flakon (Astra Zeneca)

Serotonin (5-HT): Sigma Aldrich, (St. Louis, MO, A.B.D); distile suda çözüldü.

L-NAME: Sigma Aldrich, (St. Louis, MO, A.B.D); distile suda çözüldü.

Asetilkolin: Sigma Aldrich, (St. Louis, MO, A.B.D); distile suda çözüldü.

İndometazin: Sigma Aldrich, (St. Louis, MO, A.B.D); etanolde çözüldü.

Krebs-Henseleit Solüsyonu (KHS) [mM]: NaCl 118.3, KCl 4.69, KH_2PO_4 1.18, CaCl_2 1.25, MgSO_4 1.17, NaHCO_3 25.0, glikoz 11.1; pH:7.4 ; kimyasallar Sigma Aldrich, (St. Louis, MO, A.B.D).

3.3. İstatistik:

Çalışmada kümülatif olarak uygulanan bupivakain'in her bir konsantrasyonundan sonra cevaplarda oluşan değişimler 5-HT ile alınan maksimum kasılma cevabının %'si olarak ifade edildi. Verilerin özetlenmesinde aritmetik ortalama±standart sapma (Mean±SD) kullanıldı.

Analizler bilgisayar ortamında SPSS 17.0 paket programı yardımıyla yürütüldü. Verilerin normal dağılıma uygunluğunu belirlemek için tüm gruplara Shapiro-Wilk testi uygulandı. Bu test sonucuna göre tüm grup verilerinin normal dağılıma uygun olduğu görüldü. Her bir gruptaki verilerin farklı konsantrasyonlar yönünden karşılaştırılmasında tekrarlayan ölçümlerde ANOVA (Repeated Measures of ANOVA), bu testin ikincil (post-hoc) testi olarak Bonferroni düzeltmeli bağımlı gruplarda Student t testi (Bonferroni-adjusted Paired Samples Student t Test) kullanıldı. Tekrarlayan ölçümlerde ANOVA analizlerinde $p<0.05$ olduğunda, Bonferroni düzeltmesi uygulanan bağımlı gruplarda Student t testi analizlerinde ise $p<0.017$ olduğunda aradaki farkın istatistiksel olarak önemli olduğu kabul edildi.

4.BULGULAR

5-HT (10^{-5} M) kardiyak ven halkalarında tekrarlanabilir nitelikte ve zamana bağılı değişim göstermeyen kasılma cevapları oluşturdu. Ven halkalarının bazal tonusu üzerine bupivakainin etkilerinin araştırıldığı bölümde, kümülatif tarzda banyoya uygulanan bupivakain (10^{-8} – 10^{-4} M) dokuların bazal tonusunu etkilemedi. Benzer şekilde endotel tabakası tahrip edilen dokularda da kümülatif bupivakain ilavesi dokuların bazal tonusunu değiştirmede.

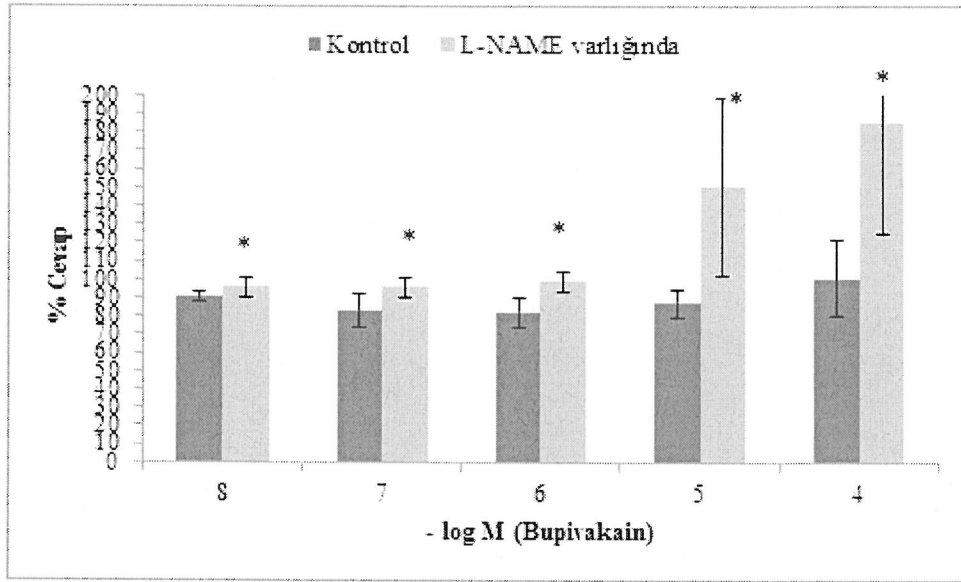
5-HT (10^{-5} M) ile maksimum kasılma cevabı alındıktan sonra kümülatif olarak uygulanan bupivakain düşük konsantrasyonlarda (10^{-8} – 10^{-6} M) 5-HT'ye bağılı kasılma cevaplarını anlamlı olarak azalttı ($p<0,05$). Bupivakain konsantrasyonu (10^{-5} – 10^{-4} M) artırıldığında ise kardiyak ven halkalarında kasılma gözlemlendi. 10^{-4} M bupivakain ilavesinden sonra oluşan maksimum kasılma 10^{-5} M 5-HT ile elde edilen maksimum kasılma cevabına benzerdi ($p>0,05$ $n=7$; Şekil 3; Tablo 1).

	Bupivakain 10^{-6} M	Bupivakain 10^{-4} M
Kontrol $n=10$	81,71 $\pm$ 8,10 *	100,57 $\pm$ 20,46
İndometazin $n=10$	86,40 $\pm$ 7,06	84,80 $\pm$ 9,98 *
L-NAME $n=9$	98,78 $\pm$ 5,72 *	185,44 $\pm$ 60,27 *

Tablo 1. 5-HT ile kasılan dana kardiyak veninde 10^{-6} ve 10^{-4} M bupivakain varlığında alınan cevaplar. (10^{-5} M 5-HT ile alınan maksimum kasılmanın yüzdesi olarak ifade edilmiştir.)

* 10^{-5} M 5-HT kasılmasına göre $p<0,05$

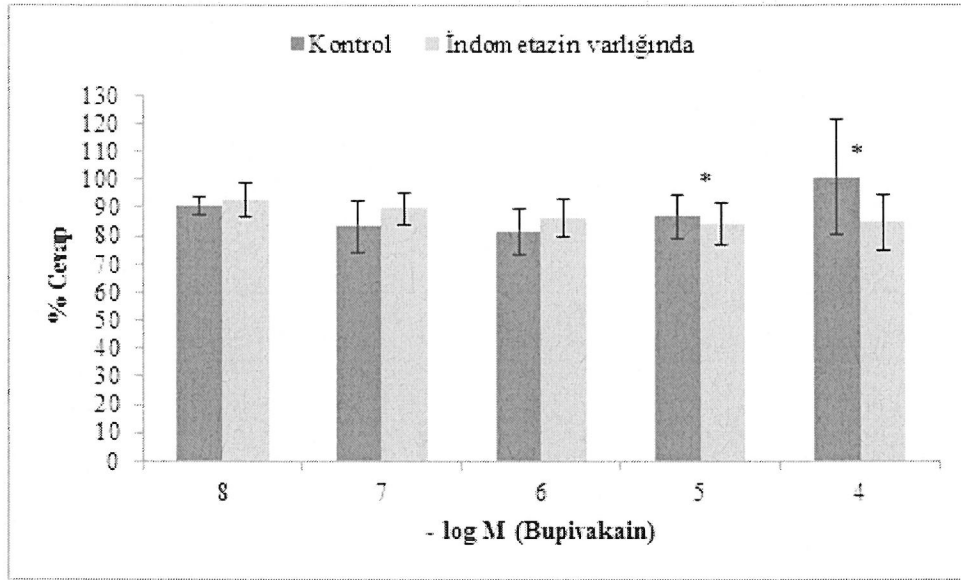
Organ banyosuna 10^{-3} M L-NAME ilavesi bupivakainin düşük konsantrasyonlarında (10^{-8} – 10^{-6} M) oluşan gevşeme cevaplarını inhibe etti; 10^{-5} ve 10^{-4} M bupivakain varlığında ise ven halkalarında kasılma meydana geldi ve bu cevaplar kontrol 5-HT kasılmalarına göre anlamlı olarak yüksekti (Şekil 3, Tablo 1).



Şekil 3.L-NAME ile inkübe edilen dana kardiyak veninde bupivakain ($10^{-8} - 10^{-4}$ M) ile alınan cevaplar. (Bupivakain cevapları 10^{-5} M 5-HT ile alınan maksimum kasılmanın %'si olarak ifade edilmiştir, n=9)

* 10^{-5} M 5-HT kasılmasına göre $p < 0,05$

İndometazinle 10^{-5} M inkübe edilen dokularda $10^{-8} - 10^{-6}$ M aralığında verilen bupivakain, kontrol dokulardakine benzer şekilde, doza bağlı olarak artan gevşeme cevapları oluşturdu. Bupivakainin yüksek dozlarında gözlenen kasılma cevapları ise indometazin varlığında inhibe edildi (n=10 $p < 0.05$ Şekil 4, Tablo 1).



Şekil 4. İndometazin ile inkübe edilen dana kardiyak veninde bupivakain ($10^{-8} - 10^{-4}$ M) ile alınan cevaplar. (Bupivakain cevapları 10^{-5} M 5-HT ile alınan maksimum kasılmanın %'si olarak hesaplanmıştır, n=10) * 10^{-5} M 5-HT kasılmasına göre $p < 0,05$

5. TARTIŞMA

Bu in vitro çalışmada; dana kardiyak ven preparatlarında bupivakainin etkileri bazal düzeyde ve serotonin ile önkasılma uygulanan dokularda çalışılmıştır. Triptofan aminoasidinin triptofan hidroksilaz enzimi ile katalizlenmesi sonucu oluşan 5-HT, damar düz kas hücrelerindeki 5-HT reseptörlerini etkileyerek kasılma oluşturur ve buna en duyarlı damar segmenti ven ve venüllerdir.

Kümülatif olarak uygulanan bupivakain, serotonin ile kasılan dana kardiyak ven halkalarında düşük dozlarda gevşeme, yüksek dozlarda ise kasılma tarzında konsantrasyona bağımlı bifazik cevaplar oluşturmuş ve ortama L-NAME ilavesi bupivakaine bağılı gevşemeleri azaltırken kasılma cevaplarını artırmıştır. İndometazin bupivakaine bağılı gevşeme cevaplarını etkilemeksizin sadece kasılma cevaplarını inhibe etmiş, endotelsiz dokularda ise bupivakain etki oluşturmamıştır. Bupivakain endotelli ve endotelsiz kardiyak ven halkalarının bazal tonusunu değiştirmemiştir.

Bupivakain ve diğer amid yapılı lokal anesteziklerin vazoaktif etkileri çalışılan dokuya, türe ve deneysel prosedüre göre farklılık göstermektedir. İzole sıçan aortunda kümülatif olarak uygulanan bupivakainin bazal tonusu doza bağımlı olarak artırdığı gösterilmiştir (38). İn vivo sıçan kremaster kas arteriyollerinde ise bupivakain düşük dozlarda kasılma yüksek dozlarda ise gevşeme cevapları oluşturmıştır (39). Gherardini ve arkadaşlarının (1995) insan mamarian ve radyal arterlerinde yaptıkları bir çalışmada da amid grubu lokal anesteziklerden ropivakain ve lidokainin düşük konsantrasyonlarda kasılma oluşturduğu, yüksek konsantrasyonlarda ise maksimum kasılmanın azaldığı gösterilmiş ve endotel tabakasının zedelenmesi kasılma cevaplarını etkilememiştir (40). Levobupivakain ve ropivakainin insan umbilikal arter ve ven preparatlarında etkilerinin araştırıldığı bir çalışmada her iki lokal anestezik ilaç da dokularda kasılma oluşturmuş ve endotelli ve endotelsiz dokularda kaydedilen kasılma cevapları arasında bir fark bulunmamıştır (41). Lokal anesteziklerin vasküler tonusu artırdığını gösteren bu çalışmalara karşın dana kardiyak veninde yaptığımız çalışmada kümülatif olarak uygulanan bupivakain endotelli ve endotelsiz dokuların bazal tonusunu değiştirmemiştir. Bulgularımızla uyumlu olarak Barışkaner ve arkadaşlarının (2003) yaptıkları çalışmada da bupivakain insan umbilikal arter şeritlerinde bazal tonusu etkilememiştir (36).

Lokal anestezikler farklı kasıcı maddelerle tonusu artırılmış damar preparatlarında kasıcı ya da gevşetici etkiler oluşturmaktadır. Köpek femoral arter ve venlerinde bupivakain ve ropivakainin etkilerinin araştırıldığı bir çalışmada; her iki lokal anestezik de fenilefrinle kasılan arterlerde anlamlı kasılma oluşturduğu halde venlerde gevşeme yapmıştır (42). Çalışmamızın diğer bölümünde 5-HT ile kasılmış endotelli ve endotelsiz kardiyak ven halkalarında bupivakainin etkileri araştırılmıştır. Endoteli sağlam dokularda 5-HT'ye maksimum kasılma cevabı alındıktan sonra uygulanan bupivakain düşük konsantrasyonlarda (10^{-8} - 10^{-6} M) gevşeme, yüksek konsantrasyonlarda ise (10^{-5} - 10^{-4} M) ise kasılma oluşturmuştur. Bupivakaine bağlı kasılma cevapları ile 5-HT ile alınan maksimum kasılma cevapları arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır. Çalışmamızda düşük konsantrasyonlarda bupivakainin gevşeme oluşturmamasına karşın; bir çalışmada insanlara intradermal uygulanan bupivakain ve lignokainin düşük konsantrasyonda kasılma yüksek konsantrasyonda ise gevşeme şeklinde bifazik etkileri oluşturduğu gösterilmiştir (30).

Damar endotel hücrelerinden salıverilen maddeler lokal anestezik ilaçların etkisini değiştirebilmektedir. Endotel hücrelerinde L-arjininden nitrik oksit sentaz enziminin etkimesiyle oluşan nitrik oksitin düz kas tabakasında guanilat siklazı aktive ederek gevşeme oluşturduğu ve nitrik oksit sentazı bloke eden maddelerin bu gevşeme cevaplarını inhibe ettiği bilinmektedir (16). Çalışmamızda, nitrik oksit sentaz inhibitörü L-NAME ile inkübe edilen kardiyak ven halkalarında bupivakain gevşeme oluşturmamış, yüksek bupivakain konsantrasyonlarında ise kasılma cevaplarında anlamlı artış olduğu saptanmıştır. Buna karşın, endotelsiz dokularda bupivakain 5-HT'ye bağlı kasılma cevaplarını etkilememiştir. Bu bulgu, bupivakainin etkilerinin endotele bağımlı olduğunu; endotel tabakasından salıverilen nitrik oksitin kümülatif olarak verilen bupivakainin düşük dozlarında oluşan gevşeme cevaplarına aracılık ettiğini ve yüksek dozlarında oluşan kasılma cevaplarını ise modüle ettiğini göstermektedir. Endotel hücrelerinde sentezlenen nitrik oksitin lokal anesteziklerin vasküler etkilerini değiştirdiği sıçan aortunda yapılan diğer bir çalışmada da gösterilmiştir. Araştırmacılar, dokuların endotel tabasının zedelenmesiyle veya ortama L-NAME ilavesiyle levobupivakaine bağlı kasılma cevaplarının arttığını yayınlamış ve endotelyal nitrik oksitin levobupivakaine bağlı kasılmaları azalttığını öne sürmüşlerdir (25). Buna karşın, noradrenalin ile kasılan tavşan mezenterik veninde yapılan diğer bir çalışmada ise bupivakain ve lidokain

düşük konsantrasyonlarda kasılmalarda artış yüksek konsantrasyonda ise gevşeme oluşturmuş ve ortama L-NAME ilavesi bu etkileri değiştirmemiştir (43). Bupivakainin endotelsiz dokularda da gevşeme oluşturduğu gösterilmiştir. Ok ve arkadaşlarının (2014) sıçan aortunda yaptığı bir çalışmada farklı önkasıcı maddeler uygulanarak kasılma oluşturulan endotelsiz dokularda bupivakain gevşeme oluşturmuş ve fenilefrine kıyasla KCl ile kasılan dokularda yüksek doz bupivakainin daha fazla gevşeme yaptığı yayınlanmıştır. Araştırmacılar, bu gevşeme cevaplarının kalsiyuma duyarlılığın azalması ve kısmen voltaja bağlı kalsiyum kanallarının inhibisyonu ile ilişkili olduğunu öne sürmüşlerdir (44).

Damar tonusunu etkileyen endotel kaynaklı diğer maddeler araziidonik asit metabolizmasının son ürünü olan prostanooidlerdir. Endotel hücrelerinde siklooksijenazın aktivasyonu ile oluşan prostasiklin gevşeme yaparken tromboksan damarlarda kasılma oluşturmaktadır (13). Çalışmamızda dana kardiyak veninde bupivakainin etkilerinde prostanooidlerin rolünü araştırmak için siklooksijenaz inhibitörü indometazin kullanılmıştır. Dokuların indometazin ile inkübe edilmesi bupivakaine bağlı gevşeme cevaplarını etkilememiş ancak kasılma cevaplarını inhibe etmiştir. Bupivakaine bağlı kasılma cevaplarının indometazin varlığında inhibe olması kasılma cevaplarına endotel hücrelerinde siklooksijenaz aktivasyonu ile oluşan ürünlerin aracılık ettiğini göstermektedir. Bulgularımızla uyumlu olarak; indometazin endoteli sağlam sıçan aortunda levobupivakaine bağlı kasılma cevaplarını azaltmıştır (25). Ayrıca amid yapılı lokal anesteziklerden olan mepivakainin sıçan aortunda, ropivakainin perfüze fare mezenterik arterinde ve sıçan aortunda oluşturduğu kasılma cevaplarında da siklooksijenaz yolağının rol oynadığını gösterilmiştir (24, 45, 46).

6.SONUÇ ve ÖNERİLER

Sunulan bu çalışmada bupivakainin dana kardiyak ven preparatlarının bazal tonusunu etkilemediği, 5-HT ile önkasılma uygulanan dokularda ise gevşeme ve kasılma tarzında bifazik cevap oluşturduğu gözlenmiş, endotelden salıverilen NO'in bupivakainin gevşetici etkilerinde, sikloooksijenaz ürünlerinin ise kasıcı etkilerinde rol oynadığı saptanmıştır.

Endojen olarak bulunan diğer vazokonstriktör ajanlar varlığında bupivakainin etkileri ve etki mekanizmalarının incelenmesi amacıyla yeni çalışmalar yapılabilir.

7. KAYNAKLAR

1. Kayaalp SO. Lokal Anestezikler. Akılcı Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji. Hacettepe Taş Yayıncılık. 2002, 10. Baskı, Ankara, Türkiye. s: 792-806.
2. Brunton LL, Lazo Js, Parker KL. Local Anesthetics. In: Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis Of Therapeutics. McGraw-Hill Companies Inc. 2005, 11th Edition, New York, USA, p:367-384.
3. Katzung BG, Masters SB, Trevor AJ. Local Anesthetics. In: Basic and Clinical Pharmacology. McGraw-Hill Companies Inc. 2009, 11th Edition, New York, USA, p:439-450.
4. Al Saffar MT, AL-Sandook TA, Mahmoud YA. Possible New Concept in the Mechanism of Action of Local Anesthesia. American Journal of Medical and Biological Research. 2013; 1(4): 134-37.
5. Becker DE, Reed KL. Essentials of Local Anesthetic Pharmacology. Anesthesia Progress. 2006; 53(3): 98-109.
6. Mclure HA, Rubin AP. Review of local anesthetic agents. Minerva Anesthesiol. 2005; 71(3): 59-74.
7. Silvani P, Camporesi A, Agostino MR, Salvo I. Caudal anesthesia in pediatrics: an update. Minerva Anesthesiol. 2006; 72: 453-59.
8. Brill S, Middleton W, Brill G, Fisher A. Bier's block; 100 years old and still going strong! Acta Anaesthesiologica Scandinavica. 2004; 48: 117-22.
9. Knudsen K, Beckman Suurküla M, Blomberg S, Sjövall J, Edvardsson N. Central nervous and cardiovascular effects of i.v. infusions of ropivacaine, bupivacaine and placebo in volunteers. Br J Anaesth. 1997 May; 78(5): 507-14.
10. Leone S, Di Cianni S, Casati A, Fanelli G. Pharmacology, toxicology, and clinical use of new long acting local anesthetics, ropivacaine and levobupivacaine. Acta Biomed. 2008; 79(2): 92-105.
11. Ökten F, Hasdoğan M, Tarhan A. Bupivakain kardiyotoksitesisi neden önemlidir? Anestezi Dergisi. 2010; 18(4): 189-93.
12. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK57147/> (13 Ekim 2015).
13. Stankevicius E, Kevelaitis E, Vainorius E, Simonsen U. Role of nitric oxide and other endothelium-derived factors. Medicina (Kaunas). 2003; 39(4): 333-41.
14. Furchgott RF, Zawadzki JV. The obligatory role of the endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. Nature 1980; 288: 373-6.
15. Kang KT. Endothelium-derived Relaxing Factors of Small Resistance Arteries in Hypertension. Toxicol Res. 2014; 30(3): 141-8.
16. Atalık KE, Doğan N. Nitrik oksit ve fizyolojik etkileri. Genel Tıp. 1997; 7(3): 167-9.
17. Pfeiffer S, Leopold E, Schmidt K, Brunner F, Mayer B. Inhibition of nitric oxide synthesis by NG-nitro-L-arginine methyl ester (L-NAME): requirement for bioactivation to the free acid, NG-nitro-L-arginine. British Journal of Pharmacology. 1996; 118(6): 1433-40.
18. Moncada S, Palmer RMJ, Higgs EA. Nitric oxide: physiology, pathophysiology and pharmacology. Pharmacol Rev. 1991; 43: 109-34.
19. Horinouchi T, Terada K, Higashi T, Miwa S. Endothelin receptor signaling: new insight into its regulatory mechanisms. J Pharmacol Sci. 2013; 123: 85-101.
20. Kim HR, Appel S, Vetterkind S, Gangopadhyay SS, Morgan KG. Smooth muscle signalling pathways in health and disease. Journal of Cellular and Molecular Medicine. 2008; 12(6a): 2165-80.

21. Sung HJ, Choi MJ, Ok SH, Lee SH, Hwang IJ, Kim HS, Chang KC, Shin IW, Lee HK, Park KE, Chung YK, Sohn JT. Mepivacaine-induced contraction is attenuated by endothelial nitric oxide release in isolated rat aorta. *Can J Physiol Pharmacol*. 2012; 90: 863–72.
22. Tokinaga Y, Ogawa K, Yu J, Kuriyama T, Minonishi T, Hatano Y. Mechanism of the ropivacaine-induced increase in intracellular Ca^{2+} concentration in rat aortic smooth muscle. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*. 2007; 51(9): 1155–60.
23. Yu J, Tokinaga Y, Kuriyama T, Uematsu N. Involvement of Ca^{2+} sensitization in ropivacaine-induced constriction of rat aortic smooth muscle. *Anesthesiology*. 2005; 103: 548–55.
24. Ok SH, Han JY, Sung HJ, Yang SM, Park J, Kwon SC, Choi MJ, Sohn JT. Ropivacaine-induced contraction is attenuated by both endothelial nitric oxide and voltage-dependent potassium channels in isolated rat aortae. *Biomed Res Int*. 2013; 2013: 565271.
25. Choi YS, Jeong YS, Ok SH, Shin IW, Lee SH, Park JY, Hwang EM, Hah YS, Sohn JT. The direct effect of levobupivacaine in isolated rat aorta involves lipoxygenase pathway activation and endothelial nitric oxide release. *Anesthesia and Analgesia*. 2010; 110(2): 341–49.
26. Sung HJ, Ok SH, Sohn YH, Kim JK, Lee SH, Han JY, Lim DH, Shin IW, Lee HK, Chung YK, Choi MJ, Sohn JT. Vasoconstriction Potency Induced by Aminoamide Local Anesthetics Correlates with Lipid Solubility. *Journal of Biomedicine and Biotechnology*. 2012; 2012: 170958.
27. Lin PL, Huang HH, Fan SZ, Tsai MC, Lin CH, Huang CH. Effect of ropivacaine on endothelium-dependent phenylephrine-induced contraction in guinea pig aorta. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*. 2007; 51(10): 1388–93.
28. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/2474#section=Top> (2 Nisan 2017).
29. Af Ekenstam B, Egner B, Petersson G. Local anaesthetics: 1.N-alkyl pyrrolidine and N-alkyl piperidine carboxylic amides. *Acta Chemica Scandinavica*. 1957; 11: 1183-90.
30. Aps C, Reynolds F. The effect of concentration on vasoactivity of bupivacaine and lignocaine. *Br J Anaesth*. 1976; 48(12): 1171-4.
31. Foster, RH, Markham A. Levobupivacaine: a review of its pharmacology and use as a local anesthetic. *Drugs*. 2000; 59: 551-79.
32. Morrison S, Dominquez J, Frascarolo P, Reiz S. A comparison of the electrocardiographic cardiotoxic effects of racemic bupivacaine, levobupivacaine, and ropivacaine in anesthetized swine. *Anesth and Analg*. 2000; 90: 289–93.
33. Valenzuela C, Snyders DJ, Bennett PB, Tamargo J, Hondeghem LM. Stereoselective block of cardiac sodium channels by bupivacaine in guinea pig ventricular myocytes. *Circulation*. 1995; 92(10): 3014–24.
34. Noren H, Lindblom B, Källfelt B. Effects of bupivacaine and calcium antagonists on the rat uterine artery. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*. 1991; 35: 77–80.
35. Tuvemo T, Willdeck-Lund G. Smooth muscle effects of lidocaine, prilocaine, bupivacaine and etidocaine on the human umbilical artery. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*. 1982; 26(2): 104–107.
36. Barışkaner H, Tuncer S, Taner A, Doğan N. Effects of bupivacaine and ropivacaine on the isolated human umbilical artery. *Int J Obstet Anesth*. 2003; 12: 261-5.
37. 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.
38. Mukozawa M, Takakura K, Mizogami M. Direct vasocontractile activities of bupivacaine enantiomers on the isolated rat thoracic aorta. *Anesthesiol Res Pract*. 2010; 2010: 820186.

39. Johns RA, Seyde WC, DiFazio CA, Longnecker DE. Dose-dependent effects of bupivacaine on rat muscle arterioles. *Anesthesiology*. 1986; 65(2): 186–91.
40. 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 Anaesthesiologica Scandinavica*. 1995; 39: 765–8.
41. Kılıcaslan A, Duman A, Sahin AS. In Vitro Vasoactive Effects of Levobupivacaine and Ropivacaine on the Isolated Human Umbilical Artery and Vein. *Balkan Med J*. 2011; 28: 164-68.
42. Nakamura K, Toda H, Kakuyama M, Nishiwada M, Yamamoto M, Hatano Y, Mori K. Direct vascular effect of ropivacaine in femoral artery and vein of the dog. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*. 1993; 37(3): 269–73.
43. Hogan QH, Stadnicka A, Bosnjak ZJ, Kampine JP. Effects of lidocaine and bupivacaine on isolated rabbit mesenteric capacitance veins. *Reg Anesth Pain Med*. 1998; 23(4): 409-17.
44. Ok SH, Bae SI, Kwon SC, Park JC, Kim WC, Park KE, Shin IW, Lee HK, Chung YK, Choi MJ, Sohn JT. Bupivacaine-induced Vasodilation Is Mediated by Decreased Calcium Sensitization in Isolated Endothelium-denuded Rat Aortas Precontracted with Phenylephrine. *Korean J Pain*. 2014; 27(3): 229-38.
45. Lee HM, Ok SH, Sung HJ, Eun SY, Kim HJ, Lee SH, Kang S, Shin IW, Lee HK, Chung YK, Choi MJ, Bae SI, Sohn JT. Mepivacaine-induced contraction involves phosphorylation of extracellular signal regulated kinase through activation of the lipoxygenase pathway in isolated rat aortic smooth muscle. *Can J Physiol Pharmacol*. 2013; 91(4): 285–94.
46. Timponi CF, Oliveira NE, Arruda RM, Meyrelles SS, Vasquez EC. Effects of the local anaesthetic ropivacaine on vascular reactivity in the mouse perfused mesenteric arteries. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2006; 98: 518–20.

ÖZGEÇMİŞ

1983 yılında Çorlu'da doğdum. İlk ve orta öğrenimimi Denizli ve Mardin'de, liseyi Polatlı'da okudum. 2002 yılında Ege Üniversitesi Eczacılık Fakültesinde lisans eğitimime başladım. 2006 yılında mezun olup 2007-2010 yılları arasında Muğla ili Milas ilçesinde Oğuz Eczanesi adı altında serbest eczacılık yaptım. 2010-2011 yıllarında Maltepe Askeri Lisesi'nde askerlik vazifemi Eczacı Yedek Subay olarak tamamladım. 2011 yılından beri S.S. Bursa Eczacılar Kooperatifi Konya Şubesi'nin mesul müdürlüğünü üstlenmekteyim. Selçuk Üniversitesi'nde başladığım Tıbbi Farmakoloji yüksek lisans eğitimimi üniversitelerin ayrılması nedeniyle nakil olarak Necmettin Erbakan Üniversitesi'nde 2017 yılında tamamladım.