



T.C.  
DÜZCE ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI

**BUPİVAKAİN VE LEVOBUPİVAKAİNİN GEBE RAT MYOMETRİMUNA  
ETKİLERİNİN İNVİVO OLARAK ELEKTROHİSTEROGRAMLA  
KARŞILAŞTIRILMASI**

**Dr.Gürsel KAYNAK**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**Tez Danışmanı: Yrd. Doç. Dr. Abdulkadir İSKENDER**

**DÜZCE – 2010**

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince eğitimime katkıda bulunan, tecrübelerinden faydalandığım değerli hocam Prof. Dr. Y.Okan BALCIOĞLU'na, bizlere çok iyi bir çalışma ortamı sağlayan, Anabilim Dalı başkanımız Doç.Dr. Yavuz DEMİRARAN'a her konuda desteğini ve yardımlarını esirgemeyen tez hocam Yrd. Doç.Dr. Abdulkadir İSKENDER'e ve değerli hocalarım, Doç.Dr. Buket KOCAMAN AKBAY ve Yrd. Doç.Dr. Gülbin YALÇIN SEZEN'e,

Tezimin her aşamasında birlikte çalıştığım ve yoğun desteğini yakından hissettiğim Yrd. Doç.Dr. Şerif DEMİR, Yrd Doç.Dr. Seyit ANKARALI, veri toplama ve istatistik aşamasında her konuda yardımcı olan Doç.Dr. Handan ANKARALI ve İngilizce çevirisinde yardımcı olan Yrd. Doç.Dr. Mustafa ALBAYRAK'a,

Eğitimim süresince birlikte çalıştığım teknisyen, hemşire ve personel arkadaşlarıma, her zaman beni destekleyen ve yanımda olan Sevgili Eşim Dilek ERDEM KAYNAK'a,

Beni yetiştiren ve bugünlere gelmemde katkıları olan, manevi desteklerini her daim yanımda hissettiğim Sevgili Annem ve Babama,

Sonsuz Teşekkürlerimle...

Dr. Gürsel KAYNAK  
DÜZCE – 2010

## SİMGE VE KISALTMALAR

ASA	Amerikan Anesteziyologlar Derneđi
AST	Aspartat amino transferaz
ALT	Alanin amino transferaz
ATP	Adenozin trifosfat
BOS	Beyin omurilik sıvısı
BUN	Kan üre nitrojeni
CYP1A2	Sitokrom A2
CYP3A4	Sitokrom A4
FRK	Fonksiyonel rezidüel kapasite
hCS	Human koryonik somatomammotropin
Hz	Hertz
KO	Kardiyak output
KVS	Kardiyovasküler sistem
LA	Lokal anestezi
MAC	Minimal alveoler konsantrasyon
NSAID	Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar
PABA	Paraaminobenzoikasit
PaCO <sub>2</sub>	Parsiyel Karbondioksit Basıncı
PaO <sub>2</sub>	Parsiyel Oksijen Basıncı
RİVA	Rejyonel intravenöz anestezi
SD	Standart Sapma
SPSS	Statistical Package for Social Sciences
SSS	Santral sinir sistemi
TENS	Transkutanöz elektriksel stimülasyon
VKİ	Vena Kava Inferior

## İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	ii
SİMGE VE KISALTMALAR.....	iii
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1 Gebelik Fizyolojisi.....	2
2.2 Uteroplasental Fizyoloji.....	6
2.3 Normal Doğum ve Travay.....	9
2.4 Doğum Analjesinde Nonfarmakolojik Yöntemler.....	10
2.5 Ağrısız Doğumda Parenteral Analjezikler ve İnhalasyon Analjezisi.....	11
2.6 Lokal Anestezikler.....	14
3. MATERYAL METOD.....	24
4. SONUÇLAR .....	26
5. TARTIŞMA .....	29
6. SONUÇ .....	31
7. ÖZET .....	32
8. ABSTRACT .....	34
9. KAYNAKLAR .....	35
10. RESİMLER .....	41
11. RESİMLER VE TABLOLAR LİSTESİ.....	43
12. ÖZGEÇMİŞ .....	44

# 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Doğum ağrısını gidermek amacıyla lokal anestezi maddeleri obstetrik anestezi ve analjezide yaygın olarak kullanılmaktadır. Fakat lokal anestezi maddelerinin gebe uterusundaki spontan kontraksiyonlara olan etkileri zaman zaman kullanımlarını sınırlayan önemli faktörlerden biri olarak karşımıza çıkmaktadır. Önceki çalışmalarda lokal anestezi maddelerinin uterin kaslarındaki kontraktileteye olan etkileri invitro olarak çeşitli yöntemler yardımıyla araştırılmıştır.<sup>1</sup>

Epidural ve spinal anestezinin doğum anestezisinde tercih edilmesinin yaygınlaşmasının ardından lokal anestezi maddelerinin de uterus düz kası üzerine olan etkileri de araştırılmaya başlanmıştır. Lokal anestezi maddeleri her ne kadar epidural veya subaraknoid aralığa verilse de sistemik absorpsiyon sonrası genel dolaşıma katılır ve uterus düz kaslarını da etkilerler.<sup>2</sup> Bu konuda lidokainle ve bupivakainle yapılan çalışmalarda lidokain ve bupivakainin düz kaslardaki kontraksiyonlarda azalma meydana getirdikleri gösterilmiştir.<sup>3,4</sup> Bupivakain ve yeni bir ajan olan levobupivakain obstetrik prosedürlerde yaygın olarak kullanılan lokal anestezi maddeleridir. Direkt etkiler sadece lokal anestezi maddelerinin toksik sistemik düzeylerinde görülür ve tetanik kontraksiyonlar oluşturur. İndirekt etkiler ise doğum süresine ve uterin kontraksiyonlara bağlı olan maternal atıcı gayretlerin etkinliğine yöneliktir. Bu doğum sonrası annenin sahip olması gereken bir durumdur. Lokal anestezi maddelerinin bu durumu uterus düz kasını etkileyerek postpartum olumsuz bir etki oluşturup oluşturmadıkları tam olarak bilinmemektedir.<sup>5</sup>

Bu çalışmanın amacı levobupivakain ve bupivakainin gebe rat uterusundaki etkilerini invivo ortamda elektrohisterogram yardımıyla karşılaştırılmasıdır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1 GEBELİK FİZYOLOJİSİ

Gebelikte oluşan değişikliklerin asıl nedeni anne adayında meydana gelecek olan değişimin daha kolay tolere edilip, yeni duruma daha kolay adapte olmasını sağlamaya yöneliktir.<sup>1,2</sup> Bu değişiklikleri daha kolay irdeleyebilmek için sistemlerin her birinin gözden geçirilmesinde fayda bulunmaktadır.

#### 2.1.1 Solunum Sistemi

Gebelik sırasında akciğer volüm ve kapasiteleri çok büyük bir değişiklik göstermemekle beraber büyük değişiklik fonksiyonel rezidüel kapasitede (FRK) olmaktadır. FRK yaklaşık olarak %10–25 oranında azalma gösterir. Gebelik süresince büyüyen uterus diyafragmayı 4 cm kadar yükseltir.<sup>3</sup> Bu değişim fonksiyon bozukluğu oluşturmaz. Göğüs kafesinin anteroposterior ve transfer çaplarındaki yaklaşık 2 cm'lik artışla beklenen fonksiyon bozukluğu anatomik değişim ile kompanse edilir. Abdominal solunum, torasik solunum değişimi oluşmaya başlar. Karın kaslarındaki tonus ve aktivite azalması bunda etkilidir. Kosta ligamentlerindeki gevşemede subkostal açıda %50 artışa yol açar.<sup>6</sup> Bu açı değişimi haricindeki tüm değişiklikler gebelik sonrasında normale dönmektedir. Ekspiratuar rezerv volüm %8–40, rezidüel volüm %7–22 arasında değişir, gebeliğin altıncı ayında FRK 'de %10–25 azalma görülür.<sup>6</sup> Anatomik değişiklikler sonucu vital kapasite ve total akciğer kapasitesinde kayda değer bir değişiklik görülmemekle beraber total akciğer kapasitesinde üçüncü trimesterde hafif azalma görülebilir. Kapanma volümleri ölçümlerinde, supin pozisyonda gebelerin 1/3'ünde tidal ventilasyonda hava yolları kapanma eğilimi gösterir. Bu nedenle atelettazi olasılığı daha yüksektir. Gebelikte tidal volüm %30–40 artarak 450 mL den yaklaşık 600 mL'ye yükselmektedir.<sup>6</sup> Bu solunum uyarısındaki artış ve göğüs kafesindeki hacim değişikliği nedeniyle oluşabilmektedir. Termde dakika ventilasyonu, esas itibarıyla tidal volümdeki artış olmak üzere ventilasyon sayısındaki hafif artış ile yaklaşık %50 oranında artırılmıştır. PaCO<sub>2</sub> genellikle 28–32 mmHg ya kadar azalabilir.<sup>7,8</sup> Ancak arteriyel pH serum bikarbonatındaki 4 mEq/L lik kompensatuar azalmadan dolayı (solunumsal alkaloz) kompanse edilmiş durumdadır. Gebeler

kontraksiyon ağrılarının yoğunlaşması nedeni ile dakika ventilasyonlarını normale oranla %300 arttırarak, hipokarbi ( $\text{PaCO}_2$ :20 mmHg veya daha az) ve alkalemiye (pH:7.55'den yüksek) neden olabilirler. Alkalemi nedeniyle kontraksiyonlar arasında hipoventilasyon atakları görülebilir.

### **2.1.2 Kardiyovasküler Sistem**

Gebelikte kardiyak output (KO) ve kan volümü anne ve fetusun artan metabolik gereksinimini karşılamak için artmıştır. Gebeliğin 1. ve 2. trimestirinde KO yaklaşık olarak %30–40 artar. Ağrı ve doğum endişesi de atım volümü ve KO'yu gebelik öncesine oranla %45 oranında arttırmaktadır. Uterin kontraksiyonlar ilave stres oluşturarak kalbe ulaşan kan volümünde ve KO'da yaklaşık olarak %10–25 oranında artışlar oluşturmaktadır. Doğumdan sonra kalbe ulaşan kan volümü artmaya devam eder. Uterusun boşalması vena kava ve aorta üzerindeki baskıyı azaltarak atım volümünde belirgin artışa (doğum öncesi değerlerin %80'ine kadar) neden olabilmektedir. Doğumdan sonra kardiyak debi 2 haftadan daha uzun bir sürede doğum öncesi değerlere geri dönmektedir.<sup>7-12</sup> Normal gebelerde arterial kan basıncının artmaması periferik vasküler rezistansdaki azalmanın göstergesidir. Yapılan çalışmalarda vasküler rezistansda %90'lara kadar ulaşan bir azalma bildirilmiştir.<sup>13</sup> Plazma volümü gebelik öncesinde 40 mL/kg iken geç gebelik döneminde 70 mL/kg 'a kadar ulaşır. Eritrositlerin göreceli olarak %25'den %30'a ulaşmasına rağmen artmış plazma volümüne bağlı olarak dilüsyonel anemi gözlenebilir. Hemogloblin düzeyi genellikle 11 g/dL'nin üzerindedir. Gebelikteki dilüsyonel anemi oksijen taşıma kapasitesini düşürse de birçok faktörün bunu kompanse ederek önemli organlara oksijen transportunu arttırdığı tespit edilmiştir. Hiperventilasyon normal maternal  $\text{PaO}_2$ 'yi arttırır. Hemodilüsyon nedeniyle azalmış vizkozite, hormonların neden olduğu vazodilatasyon ve artmış KO kan akımını arttıran faktörlerdir. Ayrıca oksihemogloblin eğrisinin sağa şift yapması dokuya  $\text{O}_2$  ekstraksiyonunu kolaylaştırır. Termdeki gebelerde faktör 7, 8, 10 ve plazma fibrinojeninin artması nedeniyle hiperkoagülasyon mevcuttur. Bu nedenle doğumda nadiren fazla kan kaybı oluşur. Gebelerde kan volümü terme yakın zamanlarda yaklaşık olarak %35–40 (ortalama 1000-1500 mL) artmaktadır. Total kan volümü, miyadda yaklaşık 90 mL/kg'dır ve kolaylıkla tolere edilebilir.

Kan volümü ve KO'daki artışa rağmen miyadında gebelerin %10–20'sinde hipotansiyon, bulantı-kusma ve bilinç durumunda değişiklik oluşturabilecek şok belirtileri ile karakterize “Supine Hipotansif Sendrom” gelişebilir. Bu sendromun nedeni, büyümüş uterusun vena kava inferior (VKİ)'u tam veya kısmi olarak obstrüksiyona uğratmasıdır. Ayrıca uterus aortaya bası yapar ve bunun sonucu alt ekstremité dolaşımı ve özellikle utero-plasental dolaşım bozulur. Aorta-kaval bası, fetal distresin en önemli nedenidir. Sistemik hipotansiyon (venöz dönüşün azalmasına bağlı olarak), artmış uterus venöz basıncı ve uterin arter hipotansiyonuna bağlı olarak, uterin ve plasental kan akımında azalmaya neden olur. Venöz dönüş ve kardiyak debideki düşme yaklaşık olarak %25–30 oranlarındadır.<sup>8</sup> Aortakaval kompresyon sendromu ve bu etkileri arttırabilen anestezinin potansiyel etkileri iyi bilinmelidir. Vazodilatasyon oluşturan ilaçlar, epidural veya spinal anestezi gibi sempatik blok oluşturan anestezi teknikleri vena kava üzerine uterusun neden olduğu basıya ilaveten kalbe dönen venöz kanı daha da azaltarak KO'yu düşürürler. Aortakaval kompresyon çeşitli yollarla önlenabilir. Aorta veya vena kava basısı manuel olarak uterusun sola yatırılması ile ortadan kaldırılabilir. Doğum eylemi başladığında hasta sol tarafa yatırılabilir.<sup>4</sup> Doğum gerçekleştirilirken operasyon veya doğum masası sola deviyeye edilebilir veya küçük bir yastık veya kauçuk, hastada sağ kalçanın hemen altına yerleştirilerek uterusun deviasyonuna yardımcı olabilir.<sup>7</sup>

### **2.1.3 Sinir Sistemi**

Minimal alveoler konsantrasyonun gebelikte termde belirgin olarak azalması sonucu, termdeki gebede genel anestezi gereksinimi %40 oranında azalmıştır. Bunun nedeni, annede hormonal ve endojen opioid düzeylerinde meydana gelen değişikliklerdir. Progesteron termde yaklaşık 20 kat artmış olup, bu düzeydeki dozlar normal kişilerde sedasyon oluşturmaktadır. Doğum travayında ve çıkış esnasında beta-endorfin düzeylerindeki yükselmenin diğer bir temel etken olduğu düşünülmektedir.

Gebelerde tam ve yeterli bir epidural blok için kullanılacak lokal anestezi (LA) gereksinimi, artmış intraabdominal basınç, epidural aralığın daralması, intervertebral foramenden kaçışın azalması, beyin omurilik sıvısındaki (BOS) progesteron düzeyinin artışı, asit-baz değişimleri, LA ilaçlara sinir liflerinin duyarlılığının ve membran



reseptör bölgelerine LA difüzyonunun artması nedeniyle %30–50 oranında azalmıştır.<sup>14,15</sup>

Uterus basısına bağlı olarak VKİ obstrüksiyonu, epidural kan volümünü artırır. Buna bağlı olarak epidural venöz pleksus genişler. Gebelikte ayrıca, epidural aralıkta, epidural boşluğun volümü azalmış, epidural basınç artmış ve ligamanlar yumuşamıştır. BOS ve epidural boşluğun azalması nedeniyle gebelikte spinal ve epidural anestezi sırasında LA daha çok başa doğru yayılır.<sup>16</sup> Epidural boşluğun volümü azaldığı için de epidural anestezi sırasında dural delinmeye sıklıkla neden olunabilir.<sup>16</sup> Ayrıca epidural venlerdeki genişleme sonucu epidural kataterin kazara ven içerisine yerleştirilip intravasküler enjeksiyon yapılabileceği akıldan çıkarılmamalıdır.<sup>17,18</sup>

#### **2.1.4 Böbrekler**

Böbrek kan akımı ve glomeruler filtrat hızı, ilk trimesterde %50–150 oranında artabilmektedir. Üçüncü trimesterde bu artış normal düzeye dönmeye başlar. Kreatinin klirensi genellikle artar bu nedenle serum kreatinin (0,5–0,6 mg/dL) ve BUN (8-9 mg/dL) azalmıştır. Büyüyen uterus idrar akımını obstrükte edebilir veya empedansını etkileyebilir, renal pelvisin dilate olmasına neden olabilir. Düşmüş glukoz ve aminoasit eşiği nedeniyle hafif glukozüri veya proteinüri sıklıkla gözlenir.

#### **2.1.5 Gastrointestinal sistem**

Gastroözefageal reflü ve özefajit gebelikte oldukça sık karşılaşılan rahatsızlıklardandır. Artmış progesteron düzeyi, pilorun büyümüş olan uterus tarafından yerinin değiştirilmiş olması, ağrı, anksiyete ve narkotikler nedeniyle, gastrik motilite ve gastroözefajial sfinkter basıncı azalmıştır. Narkotikler ile atropin ve glikopirolat gibi antikolinergik ilaçlar alt özefajial sfinkter basıncını daha da azaltırlar. Plasental gastrin sekresyonu, gastrik asidin hipersekresyonuna neden olur. Bu nedenlerle, son trimesterde intragastrik basınç artar. Tüm bu değişiklikler şuur bozukluğu ve genel anestezi gibi nedenlerle gebeleri regürjitasyon ve pulmoner aspirasyona riskli hale getirir. Hemen hemen bütün gebelerde, gastrik pH 2.5 altında ve gebelerin %60 'ında gastrik volüm 25 mL'den daha fazladır. Her iki faktör nedeniyle ciddi aspirasyon pnömonisi riski artmıştır. Bu nedenle tüm gebelerde preoperatif aspirasyon profilaksisi yapılması önerilmektedir.

### **2.1.6 Karaciğer**

Karaciğer fonksiyonları ile karaciğer kan akımı değişmemiştir. Plasentadan salgılanan serum alkalen fosfataz ise yüksektir. Serum psödokolinesteraz aktivitesi %25–30 azaldığından nadiren süksinilkolin etkisinde önemli bir uzama gözlenebilir. Psödokolinesteraz düzeyi doğumdan 6 hafta sonra normale döner.

Yüksek progesteron düzeyleri kolesistokinin salgılanmasını belirgin olarak inhibe eder, bunun sonucunda safra kesesinin boşalması uzar.

Bilirubin seviyesi değişmez fakat AST ve ALT, alkalen fosfataz düzeyleri minimal yükselir.

### **2.1.7 Hematolojik Değişiklikler**

Gebelikte kan volümü ilk trimestirden itibaren artmaya başlar. Doğuma yakın dönemde %30–45 oranındadır. Kan volümündeki bu artış gebenin doğum veya sezeryan sırasındaki kan kaybını kolayca tolere etmesini sağlar. Bu adaptasyonda koagülasyon faktörlerindeki artış fibrinolizisdeki azalmada rol oynar. Gebelikte fibrinojen, faktör VII, VIII ve X konsantrasyonları artmıştır. Eritrosit sayısı artmış ancak plazma volümü daha çok arttığı için dilüsyonel anemi gelişmektedir. Lökositoz (21000 U/L) ve trombosit sayısında %20 azalma da gözlenmektedir.

## **2.2. UTEROPLASENTAL FİZYOLOJİ**

### **2.2.1 Uteroplental Dolaşım**

Uteroplental dolaşım iki faktöre bağlıdır; bunlar yeterli uterus kan akımı ve normal plasental fonksiyondur. Uteroplental dolaşım yetersizliği önemli olup, intrauterin fetal büyümede gecikmeye, eğer yetersizlik ciddi boyutlardaysa fötusun ölümüne neden olur. Uterus kan akımı KO'un %10'unu alır. Diğer bir deyişle gebede uterus kan akımı 600–700 mL/dk'dır (gebe olmayan uterus ise 50 mL/dk). Uterus kan akımının %80'i plasentaya giderken, %20'si myometriuma gider. Gebelikte uterus damarları maksimal dilate olup, otoregülasyon yoktur. Sadece alfa adrenerjik agonistlere duyarlı kılar. Uterus kan akımı, solunum gaz basıncından etkilenmez. Sadece ciddi hipokapni ( $\text{PaCO}_2 < 20$  mmHg) uterin kan akımını azaltır ve fetal hipoksi

ve asidoza neden olur.<sup>9</sup> Uterustaki kan akımı, uterin arter ve venöz kan basınçları arasındaki farkla doğru, uterus vasküler direnci ile ters orantılıdır. Gebelikte uterus kan akımını 3 önemli faktör azaltır. Hipotansiyon (aortakaval bası, hipovolemi veya rejyonel blok sonrası gelişen hipotansiyon), vazokonstriksiyon ve uterus kontraksiyonu. Obstetrik anestezi perfüzyon basıncını (uterusun arteriyel ve venöz basıncını değiştirerek) veya uterusun vasküler rezistansını değiştirerek (doğrudan uterusun vasküler tonusunu etkileyerek veya dolaylı olarak uterus kontraksiyonlarını veya kas tonusunu etkileyerek) uterus kan akımını değiştirebilir. Fenilefrin gibi ilaçlar küçük dozlarda (100 mg) epidural veya spinal anestezi sonrasında hipotansiyonu düzeltmek için kullanıldıklarında efedrine benzer şekilde etki gösterir. Her iki ajan venöz dönüşü arttırarak perfüzyon basıncını arttırmaları ve bu yüzden uterus kan akımını ve neonatal durumu etkilemezler.

### **2.2.2 Plasental Fonksiyon**

Fötusun solunumsal gaz değişimi, beslenmesi ve atık eliminasyonu plasentaya bağımlıdır. Miadda fetal O<sub>2</sub> tüketimi yaklaşık 20 mL/dk olup, fetal O<sub>2</sub> deposunun yaklaşık 42 mL olduğu hesap edilmiştir.<sup>6</sup> Bu durumda 2 dk O<sub>2</sub> yetersizliğine (anoksiye) dayanması umulan fetus, çeşitli uyum mekanizmaları ile 10 dk yaşamını sürdürebilmektedir.<sup>3</sup>

Kısmi veya tam O<sub>2</sub> yokluğunun nedenleri, göbek kordonunun kompresyonu veya prolapsusu, plasenta dekolmanı, annenin ciddi hipoksisi veya hipotansiyonudur. Bu durumlardaki kompensasyon mekanizmaları şunlardır:

- (1) Kanın başlıca beyin, kalp veya plasentada redistribisyonu,
- (2) Azalmış O<sub>2</sub> tüketimi,
- (3) Anaerobik metabolizma.

İyi oksijenize fetal kanda PaO<sub>2</sub> 40 mmHg civarındadır. Fetal hemoglobinin O<sub>2</sub> disosiyasyon eğrisi sola kaymış olup, fetal hemoglobinin O<sub>2</sub>'ne afinitesi anne hemoglobinine göre daha çoktur.

### **2.2.3 Anestezik Ajanların Plasental Transferi**

Gebeye uygulanan medikasyonlar primer olarak pasif difüzyon yolu ile fetal sirkülasyona geçmekle birlikte, ilacın fetüse transferi ve etkileri pek çok faktöre

bağlıdır. Bunlar ilacın verilmiş yolu (intramusküler, intravenöz, epidural, intratekal), dozu, verilmiş zamanı, fetustaki hemodinamik değişiklikler ve fôtusun gelişimidir.

İlacın fetusa etkisi; postpartum APGAR skoru veya nörolojik muayene ile anlaşılır. Doğumda anestezi uygulamasında esas olan, plasental geçişi olan ilacın fetusta minimal etkiye sahip olmasıdır. Bütün inhalasyon ajanları ve birçok IV ajan kolayca plasentayı geçer. Genel olarak 0,75 MAC değerinde inhalasyon ajanlarıyla (halotan, izofluran, enfluran) teratojen etki gözlenmediği belirtilmektedir. Bu ajanlar ve N<sub>2</sub>O yalnız veya birlikte doğumun 1.evresinin aktif fazında ve 2.evresinde kullanılabilir.<sup>21,22</sup> Sevofluran ve desfluran ile klinik konsantrasyonlarda toksisite gözlenmediği tespit edilmiştir.<sup>8</sup> Tiopental, ketamin, propofol ve benzodiyazepinler kolayca plasentayı geçer fôtal dolaşımında bulunabilir.<sup>21,22</sup> Opioidlerden meperidin, fentanil, sufentanil, alfentanil, buterfenol ve nalbufin plasentadan geçebilir.<sup>23</sup> Morfinin yeni doğanda solunum depresyonu etkisi, diğer narkotiklere göre daha çok olduğu için gebelerde kullanılmaması önerilmektedir.

Düşük lipid eriyebilirlikleri ve yüksek iyonizasyon özelliklerinden dolayı nöromusküler blokörler klinik olarak anlamlı düzeyde plasentayı geçmezler. Kas gevşeticilerin fôtal kan konsantrasyonu anne kanının yalnızca %10–20'sidir. Maternal ilaç konsantrasyonunu arttırmaya eğilimli faktörler yüksek total dozlar, yavaş metabolize olan ilaçlar ve yüksek vasküler alanlar içersine ilaç uygulamalarıdır. İlaç bir kez plasentayı geçtiğinde fetus ve neonatlardaki etkileri ilacın fôtustaki alınımına, dağılımına, metabolize edilmesine ve eliminasyonuna bağlıdır.

LA'ler zayıf bazik ilaçlar olup, başlıca alfa-asid glikoproteine bağlanırlar. Plasental transfer 3 faktöre bağlıdır: pKa, maternal ve fôtal pH ve proteine bağlanma derecesi. Yüksek düzeyde proteine bağlanan ajanların plasentadan difüzyonu kötüdür.

Fetüste hepatik enzim aktivitesi genellikle erişkinlerden daha düşüktür. Bununla birlikte fetusun mikrozomal enzim aktivitesinde sitokrom P-450 ve nikotinamid dinükleotid fosfat, sitokrom c redüktaz enzim düzeyleri 14. gestasyon haftasında genellikle yeterli düzeydedir. Bu enzim düzeyleri erişkinlere oranla düşük olsa da prematür insan fetusunun birçok LA ajanı içeren fazla sayıda ilacı metabolize edebileceği bildirilmiştir.

## 2.3.NORMAL DOĞUM VE TRAVAY

Normal doğum ya da diğer adıyla vajinal doğum; fetus ve eklerinin doğum kanalı yoluyla vücut dışına çıkmasıdır. Bu süreç gebeliğin 37. haftasından önce gerçekleşirse erken doğum, 42. haftadan sonra gerçekleşirse geç doğum olarak adlandırılmaktadır.

### 2.3.1 Doğum Eyleminin Başlaması

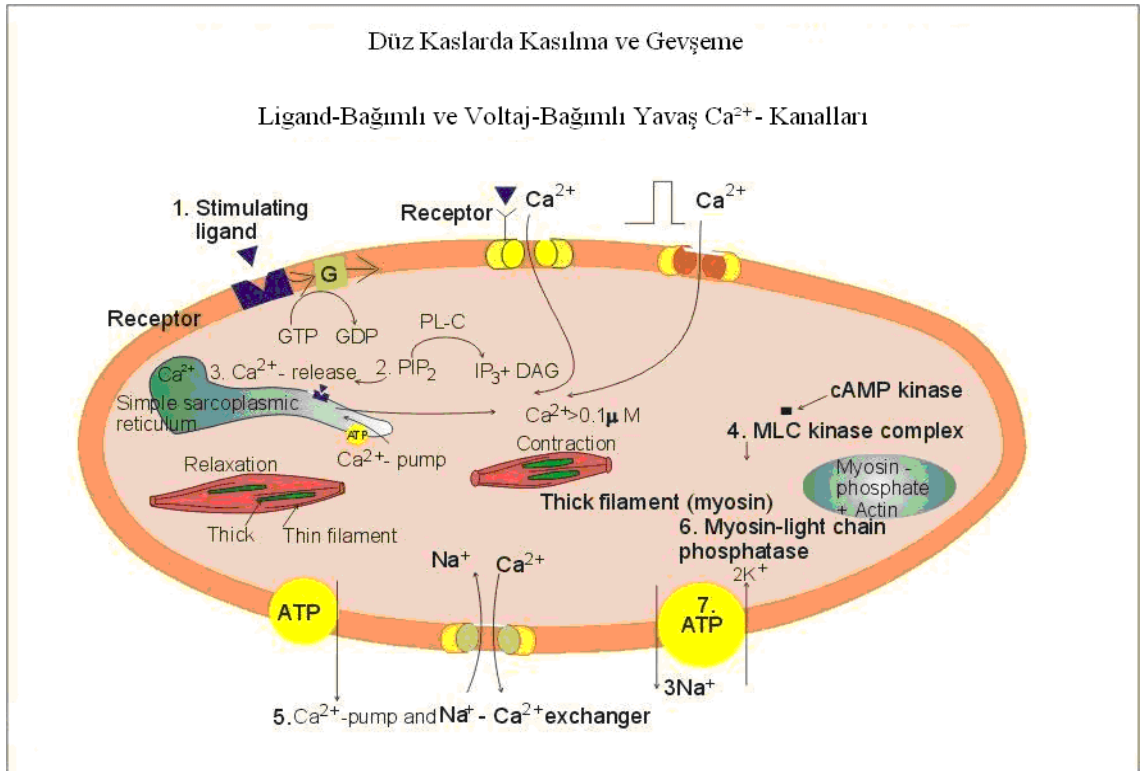
Özellikle gebeliğin ikinci yarısında olmak üzere, gebeliğin herhangi bir döneminde uterin kontraksiyonlar görülebilir. Servikal dilatasyona yol açmayan bu kontraksiyonlar değişik şiddette kendini gösterebilir. Bazen son derece belirgin olup yalancı doğum eylemi adını alabilir.<sup>5</sup> Normal doğum eyleminin başlaması kimi zaman bu kontraksiyonların regüler hale gelmesine müteakip gerçekleşebilirken kimi zaman da hiç bir uyarı olmadan aniden başlayabilmektedir.

Doğum eylemini başlatan mekanizmalar günümüzde net olarak aydınlatılamamıştır. Muhtemelen fetoplental ünitenin düzenlediği ve kontrol ettiği olaylar zinciri neticesinde gerçekleşmektedir. Gebelik süresince uterin aktivite mevcut olmakla birlikte minimal düzeydedir. Gebeliğin sonunda uterus ve serviksi inaktif tutan faktörler göreceli olarak azalırken prokontraktıl etkilerin arttığı düşünülmektedir.

Hücresel düzeyde, çizgili kas hücreleriyle kıyaslandığında miyometrial kasların bazı farklı özellikleri vardır. Miyometriumda ince kalın lifler, hücreler içinde uzun ve rastgele demetler halinde bulunurlar ve bu özellik kasa daha fazla kasılma ve kuvvet uygulama kapasitesi kazandırır. Çizgili kaslarda kontraksiyon kuvveti kas liflerinin ekseni doğrultusunda, düz kaslarda herhangi bir yönde kuvvet uygulanabilir.

Doğum eylemi sırasında miyometrial kas hücreleri çizgili kaslardan farklı olarak kontraksiyon sonrası kısalırlar ve eski uzunluklarına geri dönmezler. Hücreler arası bağlantı bölgeleri (gap junctions) hücreler arası iletişimi sağlayarak koordineli kontraksiyonlara imkan sağlamaktadır. Kas kontraksiyonu aktin ve myozinin etkileşmesi sonrası gerçekleşmektedir. Kalsiyum iyon kanallarından hücre içine giren kalsiyum iyonları, kalsiyum düzenleyici bir protein olan kalmodulin ile bağlanır. Bu kompleks miyozin hafif zincir kinazı aktive eder. Miyozinin 20 kilodaltonluk hafif zincirinin fosforilasyonu neticesi aktin ve myozin etkileşerek kontraksiyon gerçekleşir.

Hücre içi kalsiyum iyon konsantrasyonlarını arttıran ajanlar kontraksiyonu teşvik ederken, iyonize kalsiyumu azaltan durumlar gevşemeyi kolaylaştırır. Siklik adenozin monofosfat veya siklik guanozin monofosfat konsantrasyonlarını arttıran ajanlar uterusu gevşemeyi sağlamaktadır. Kesin mekanizma net olarak bilinmemekle beraber siklik adenozin mono fosfat veya siklik guanozin mono fosfatın iyonize kalsiyumda azalmaya yol açtığı düşünülmektedir.<sup>25</sup>



**Şekil-1** Düz kas kasılması

## 2.4 DOĞUM ANALJEZİSİNDE NONFARMAKOLOJİK YÖNTEMLER

Doğum eylemi, çoğu kadın için hayatının en güzel ama en acı verici deneyimidir. Ağrı şiddetinin değerlendirilmesinde hayatta çekilen en şiddetli ağrıyı tarif etmek için kullanılacak kadar şiddetli bir ağrıya sebep olur. Bu ağrı deneyimi, bireysel olarak farklılıklar gösterebildiği için ağrı kontrol yöntemleri de çeşitlilik göstermekte ve yöntem seçimi hastaya göre değerlendirilmektedir.

Doğum analjezisinin temeli bölgesel yöntemler olmakla beraber rejyonel olmayan yöntemlerde farmakolojik ve farmakolojik olmayan metotlar olarak ayrılabilir. Nonfarmakolojik yöntemler şunlardır:

- (1) Duygusal destek ve hazırlanılmış doğum
- (2) Transkutanöz elektriksel stimülasyon
- (3) Hipnoz
- (4) Akupunktur
- (5) Relaksasyon teknikleri
- (6) Sıcaklık modülasyonu
- (7) Aromaterapi ve masaj

## **2.5 AĞRISIZ DOĞUMDA PARENTERAL ANALJEZİKLER VE İNHALASYON ANALJEZİSİ**

Doğum ağrısı, doğum sırasında hissedilen ve genellikle hamilenin psikolojik, emosyonel, sosyal, kültürel ve fiziki durumundan etkilenen en önemli deneyimlerden bir tanesidir. Doğum analjezisinde psikoproflaksi, TENS, parenteral tedavi, inhalasyon teknikleri ve nöroaksiyal blok gibi çok farklı seçenekler mevcuttur. Bu seçeneklerden herhangi birinin tercih edilmesinde hastanın isteği, tıbbi endikasyonlar ve teknik olanakların yeterliliği önemli etkenlerdir. Doğan bebeğin, bilinçli ve doğum eyleminde ağrı hissetmemiş ve halihazırda ağrısı olmayan annenin kollarına verilmesi şüphesiz tıbbin en heyecan verici ve değerli anlarından birisidir. Bu amaç için parenteral analjezikler ve inhalasyon teknikleri uzun zamandır kullanılmaktadır.

### **2.5.1 Parenteral İlaçlar**

Doğum analjezisi amacıyla parenteral ilaçlar verilmeden gerekli emniyet tedbirleri alınmalıdır.<sup>32</sup> Daha önemlisi resüsitasyon ilaçları ve gereçleri hazır bulundurulmalıdır. Hasta monitörizasyon protokolleri oluşturulmalı ve uygulanmalıdır.

Sistemik analjeziklerin avantajı, verilme yollarının hasta tarafından kabul edilebilirliğinin kolay olmasıdır. İlaç dozları, zamanı, verilme yolu maternal ve neonatal depresyondan kaçınmak için dikkatlice seçilmelidir. Genellikle sistemik analjezi amacıyla kullanılan ilaçlar; opioidler, sedatif ve trankilizanlar, bazen de ketamindir.<sup>30</sup>

Opioidler doğum ağrısının giderilmesinde en yaygın olarak kullanılan parenteral ilaç grubudur.<sup>34,35</sup> Sistemik opioidlerin solunum depresyonu, bulantı, kusma, gastrik boşalmada gecikme ve öforiden aşırı sedasyona kadar mental durum değişiklikleri gibi farklı yan etkileri vardır.<sup>34,36</sup> Doğum sırasında gastrik asit sekresyonunun artması ve gastrointestinal motilitenin azalması regürjitasyon ve pulmoner aspirasyon riskini arttırabilir. Tüm opioidler fizikokimyasal yapıları nedeniyle plasentayı kolaylıkla geçerler ve yeni doğanlarda solunum depresyonuna neden olabilirler.<sup>34</sup> Bununla beraber uygun kullanımda, sistemik verilen narkotik analjezikler kısa süreli doğum ağrısının giderilmesinde oldukça etkilidirler.<sup>5</sup> Amerika’da yapılan anket çalışmasında doğum ünitelerinde doğum analjezisi sağlamak amacıyla hastaların %39–56’sında parenteral opioidlerin kullanıldığı bildirilmiştir.<sup>34</sup>

### **2.5.2 İnhalasyon Analjezisi**

Doğum ağrısının giderilmesi amacıyla inhalasyon anesteziğinin subanesteziğinin konsantrasyonda verilmesi ile sağlanan analjezi yöntemidir. Bu yöntem inhalasyon anesteziğinden farklıdır. İnhalasyon anesteziğinde hasta bilincini kaybeder ve koruyucu larinks refleksi ortadan kalkar.<sup>34</sup> İnhalasyon analjezisinde ideal olan, bilincin yerinde olması, iletişimin devam etmesi ve laringeal reflekslerin korunuyor olmasıdır.<sup>37</sup> Bu amaçla volatil anesteziğiler, nitroz oksit (N<sub>2</sub>O), izofluran, enfluran, halotan sevofluran kullanılabilir. İnhalasyon analjezisi sınırlı oranda doğum ağrısını giderse de, annelerin çoğunda yeterli analjezi sağlayamamaktadır.<sup>6</sup> Ancak uterus kontraksiyonlarına dayanma sınırını arttırmaktadır.<sup>13</sup> Özellikle nöroaksiyal tekniklerin etkinliğini arttırmada rejyonel analjezi tekniklerinin uygulanmasının olası olmadığı gebelerde oldukça yararlıdır.<sup>34</sup> İnhalasyon analjezisi aralıklı (kontraksiyonlar sırasında) ya da sürekli olarak uygulanabilir. İnhalasyon analjeziğinin kendine özel avantajı analjezinin istenen düzeye hızla getirilebilmesidir.<sup>38</sup> Konfüzyon, uyuklama ve eksitasyon doz aşımının belirtileridir ve konsantrasyonun azaltılmasını gerektirir.

Nitroz oksidin oksijen ile karışımı (%50/50 N<sub>2</sub>O/O<sub>2</sub>) Entonox adı ile Amerika Birleşik Devletleri’nde Nitronox adı ile İngiltere’de bilinmektedir.<sup>39</sup> Doğum anında gebeler yüz maskesi ile şiddetli kontraksiyonlar başlamadan yaklaşık 1 dk önce solumaya başlarlar ve ağrıları geçene kadar soluma işlemine devam ederler.<sup>36</sup> Maksimum analjezik etki 45–60 sn de başlar.<sup>6,22</sup> Hepatik, renal, kardiyak ve solunum



sistemi üzerine olumsuz etkisi yoktur.<sup>34</sup> Uterus tonusu ve aktivitesini etkilemez. Klinik olarak fetus ve yenidoğan üzerine yan etkileri yoktur.<sup>23</sup> Hamile de olası yan etkileri; baş dönmesi, bulantı, disfori ve kooperasyon kaybıdır.<sup>34</sup> En büyük dezavantajı ortam kirliliğine neden olması nedeniyle atık gazları uzaklaştıracak sistemlere gereksinim duyulmasıdır.<sup>35</sup>

Desfluran (%0.2), enfluran ( %0,25–1) ve izofluran (%0,2–0,7) doğum analjezisi amacıyla başarıyla kullanılmışlardır.<sup>34–37</sup> Bu konsantrasyonlarda yeni doğan üzerinde olumsuz etkileri saptanmamıştır.<sup>40</sup> %1–4,5 oranında kullanılan desfluran, Entonox ile karşılaştırılabilir bir analjezi sağlarken olguların bir kısmında amneziye neden olmuştur.<sup>41</sup> %0.8 konsantrasyonda sevofluran optimal doğum analjezisi, minimum düzeyde sedasyon sağlamaktadır.<sup>41</sup> Ancak sedasyon etkisi entonoksdan daha etkindir ve bazı hastalar için tercih nedeni olabilir.<sup>42</sup> Ancak inhalasyon analjeziklerinin kullanımı, uyku oluşturmaları, rahatsız edici kokuları ve pahalı olmaları nedeniyle sınırlıdır.<sup>34</sup> Volatil analjeziklerin kullanılmasındaki en büyük risk kazayla aşırı doz verilmesi ve koruyucu reflekslerin ortadan kalkmasıdır.

### **2.5.3 Ağrısız Doğumda Rejyonel Analjezi /Anestezi**

Ağrısız doğum için ilk anestezi uygulaması, 1847’de Simpson tarafından, kloroform kullanılarak uygulanmıştır.<sup>43</sup>

Doğumda ideal bir analjezi için<sup>44</sup>:

- (1) Seçilen yöntem doğumun tüm evrelerinde hızlı, etkin ve güvenli olmalıdır.
- (2) Annenin vital fonksiyonları ve bilinci etkilenmemelidir.
- (3) Fetusun vital fonksiyonları etkilenmemelidir.
- (4) Gebeliğin normal gidişi etkilenmemelidir.
- (5) Yöntem gerektiğinde kolayca operasyon içinde kullanılabilmelidir.

Bu amaçla genel anestezi uygulamasından, rejyonel analjezi yöntemlerine kadar değişen birçok tedavi protokolü ortaya çıkarılmıştır. Ancak en yaygın olarak kullanılanları rejyonel analjezi yöntemleri olmuştur. Çünkü yukarıda sayılan istemlerin karşılanmasında bölgesel teknikler daha avantajlı gözükmektedir.<sup>2</sup> Doğum analjezisi ve anestezisi amacıyla uygulanan rejyonel analjezi/anestezi yöntemleri olarak epidural, spinal ve devamlı olarak spinal-epidural anestezi uygulamaları sayılabilir. Alternatif

rejyonel anestezi teknikleri olarak ise paravertebral blok, lomber sempatik blok, pudental sinir bloğu, perineal infiltrasyon bloğu ve kaudal blok sayılabilirler.

Rejyonel bloklar; annenin bilincini etkilemeden doğum ağrısını gidererek annenin eyleme katkısını sağlarlar. Parenteral veya inhalasyon anestezi tekniklerine oranla, fetusta ilaca bağlı depresyon ve annede aspirasyon pnömonisi riski çok azdır. İyi organize edilmiş bir rejyonel analjezi/anestezi yöntemiyle uygulanan küçük dozlardaki lokal anesteziklerin maternal kan seviyeleri dolayısıyla fetal dağılımı çok düşük olacaktır.<sup>48</sup>

Doğumun ilk evresindeki ağrı; ilerleyen servikal genişleme ve ritmik uterin kontraksiyonlardan kaynaklanan, T<sub>10</sub>-L<sub>1</sub> segmentleri ile medulla spinalise iletilen bir visseral ağrıdır. II. evredeki ağrı ise daha kısa ancak daha yoğun, somatik karakterli, S<sub>2</sub>-S<sub>4</sub> seviyesinde iletilen ve vajinanın gerilmesine bağlı bir perineal ağrıdır. Dolayısıyla doğum ağrısı T<sub>10</sub>-S<sub>4</sub> arasında yapılacak bir sensoryal blokajla giderilebilecek nitelikte bir ağrıdır.

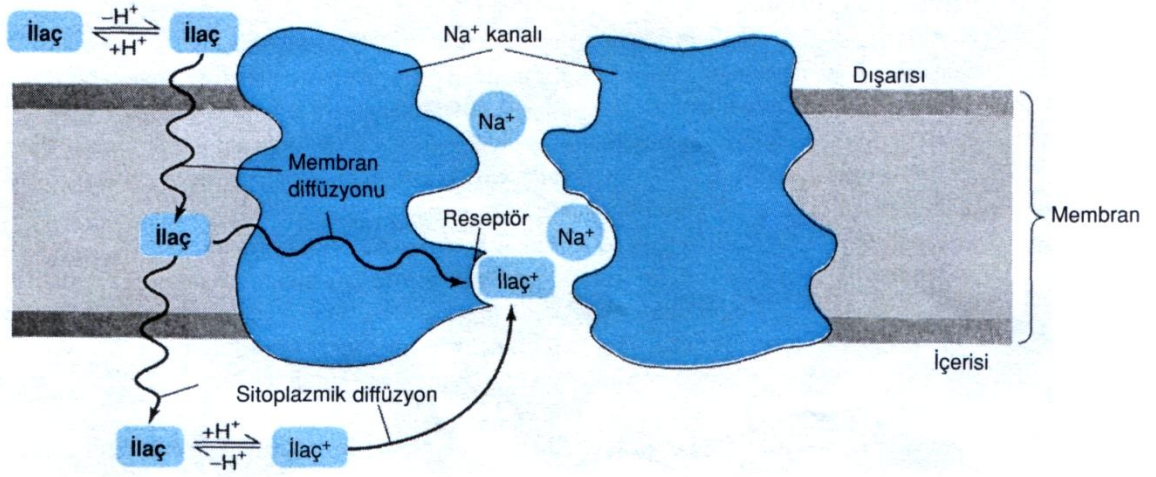
## **2.6. LOKAL ANESTEZİKLER**

### **2.6.1 Lokal Anesteziklerin Tanımı**

Lokal anestezikler, tüm sinir liflerinde nöronlarda ve diğer uyarılabilir dokularda depolarizasyon dalgasının oluşumunu ve yayılımını engelleyerek bu yapılarda geçici duyu, motor ve otonomik fonksiyon kaybına yol açan ilaçlara denir. Rejyonel anestezi oluşturan ajan dokularda kalıcı hasar oluşturmamalı ve duyu fonksiyonundaki bu kesinti geri dönüşlü olmalıdır.<sup>2,47,48</sup>

### **2.6.2 Lokal Anesteziklerin Etki Mekanizmaları**

Uyarılabilir hücre membranlarında sodyum (Na) kanallarının açılmasını engelleyerek hücre içine yönelik hızlı Na akımını doza bağlı bir şekilde azaltırlar. (Şekil-2). Tüm bu etkiler için lokal anesteziklerin Na<sup>+</sup> kanalları içindeki özel bir reseptöre bağlandıkları düşünülmektedir.<sup>2, 47,48</sup>



**Şekil-2.** Uyarılabilir membranda sodyum kanalının şematik gösterimi ve lokal anesteziğin bu yol ile kendi reseptörüne ulaştığını gösteren şema. İlaç reseptöre bağlandığında sodyum iyonları kanalı geçme yeteneğinde değillerdir. Lokal anestetikler membranda yüksüz olarak dağılırlar. Aköz ekstrasellüler ve intrasellüler boşluklarda yüklü ilaç (ilaç +) bulunmaktadır.

Buna bağlı olarak sinir lifleri ve diğer uyarılabilir hücrelerde;

(1) Aksiyon potansiyelinin yükseliş hızını yani depolarizasyon hızını yavaşlatırlar

(2) Aksiyon potansiyelinin amplitüdünü azaltırlar veya ortadan kaldırırlar

(3) Refraktör periyodu uzatırlar.

(4) Eksitasyon eşliğini yükseltirler.

(5) İletim güvenlik faktörünü azaltırlar.

(6) İmpuls iletim hızını düşürürler ve iletimi tam bloke ederler.

Lokal anestetiklerin etkileri lokal ve sistemik olup, lokal etkileri sinirlerin yayılım alanında görülürken, sistemik etkileri doza bağımlı olarak ilacın enjekte edildiği yerden emilimiyle veya sistemik olarak verilmesiyle ortaya çıkar.<sup>45</sup>

### 2.6.3 Lokal Anestetiklerin Farmakolojisi

Lokal anestetikler, ana zincirine ester veya amid bağı gelmesiyle aminoesterler ve aminoamidler olarak iki gruba ayrılır.

Aminoamid yapılı lokal anestetikler karaciğerde mikrozomal enzimlerce yıkılmaktadırlar ve aminoester grubu ilaçlara göre daha stabildirler. Alerjik reaksiyon geliştirme potansiyelleri çok nadirdir.

Aminoester yapıllılar paraaminobenzoikasit (PABA) türevleridirler ve plazma kolinesterazı tarafından metabolize edilirler. Metabolik yan ürünü olan PABA, alerjen bir üründür ve bunlarda alerjik reaksiyonlar daha sık görülür. Lokal anesteziğin değişik klinik etkileri ancak fizikokimyasal özellikleri ile açıklanabilir.<sup>2,47</sup>

#### **2.6.4 Lokal Anesteziğin Farmakokinetiği**

##### **(1) Emilim**

LA'lerin uygulandıkları yerden emilerek sistemik dolaşıma geçişlerini, doz, enjeksiyonun yeri (bloğun tipi), ilacın pH'ı, yağda erirliği ve vazokonstriktör madde eklenmesi ile fizikokimyasal ve farmakolojik özellikleri belirler.

LA emildikten sonra ilk karşılaştığı organ akciğerdir. Burada ilacın büyük kısmı geçici olarak tutulur ve diğer organların birdenbire büyük miktarda ilaçla karşılaşması engellenir.

##### **(2) Dağılım**

Ester grubu lokal anesteziğin, plazma kolin esterazları ile çok hızlı yıkıldıklarından plazma yarı ömürleri çok kısadır. Amid grubundakiler ise, vücutta yaygın olarak dağılırlar.

##### **(3) Metabolizma ve Atılım**

Ester grubu LA'ler, plazma kolin esterazı ile hidrolize olarak suda eriyen alkol ve karboksilik asitlere dönüşürler. Bu ürünler, aktif olmayıp bazen antijenik özelliklerinden dolayı, hipersensitivite reaksiyonlarına yol açabilirler. Amid grubu LA'ler, karaciğerde mikrozomal enzimler tarafından hidrolize edilirler. Amid grubunun metabolizması iki yönden önemlidir. Amid grubunun metabolizması sonucu ortaya çıkan anilin deriveleri metemoglobinemiye yol açabilirler. İkinci olarak, karaciğer hastalıklarında amid grubu ile yüksek plazma düzeylerine bağlı olarak toksisite artışı görülebilir.<sup>47,49</sup>

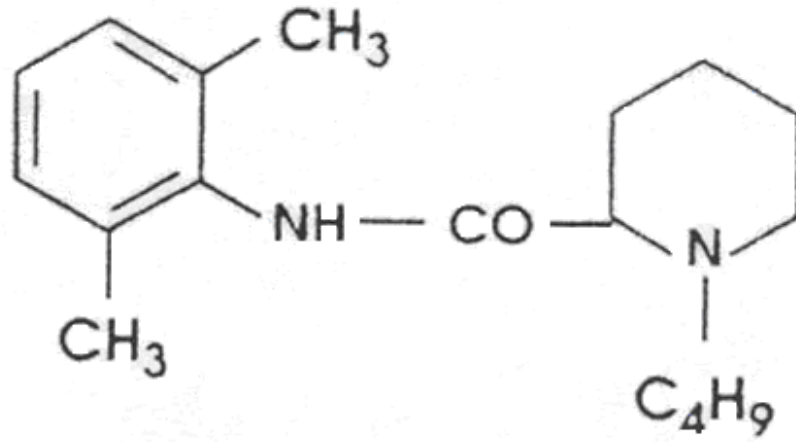
#### **2.6.6 Bupivakain (MARCAINE®)**

Bupivakain, aminoamid tipinde bir LA ilaçtır. Bupivakain R(+) ve S(-) enantiomerlerinden oluşan bir rasemik ajandır. Rasemik iki enantiomerin 50:50 oranında karışımı olarak belirlenmiş ve 1960 yılının başlarında klinik olarak pratiğe

girmiştir. Bir bileşik eşit miktarda enantiomerlerin karışımını içeriyorsa genelde “rac” terimi (rasemik karışım) olarak adlandırılır.<sup>47,50</sup>

### 2.6.6.1 Kimyasal adı

L.butil-ol-piperidin-2-karboksilikasit-2-6-olimetil anilid hidroklorid. Molekül formülü: C<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>H<sub>28</sub>Cl. Kimyasal yapı formülü; Şekil-3’de görülmektedir.<sup>50</sup>



Şekil-3 Bupivakainin açık formülü

### 2.6.6.2 Farmakokinetik Özellikler

Solüsyonun pH’sı 4.5–6.5, molekül ağırlığı 288, pKa değeri 8.1, yağda çözünürlüğü oldukça yüksek, sistemik absorpsiyonu yavaş, plazma proteinlerine % 95 oranında bağlanabilen potent bir LA’tir. Partisyon katsayısı 27.52 dir. Piyasada HCl tuzu olarak bulunur.<sup>51</sup>

Yağda çözünürlüğü lidokain ve mepivakainden iki kat fazla olup dolayısıyla daha güçlü etkiye sahiptir. Tek doz epidural veya interkostal enjeksiyon sonrasında 1–2 saat içinde plazma konsantrasyonu (1–2 µg/mL) tepe plazma seviyesine ulaşmaktadır. Bupivakain infiltrasyondan sonra 5 dk içinde kanda tespit edilebilir. Plazma seviyesi total doz ile doğrudan ilişkilidir.<sup>52</sup>

### **2.6.6.3 Farmakodinamik Özellikler**

Epidural aralığa enjeksiyon sonrası etkinin başlama süresi 5–7 dk, anestezinin yerleşmesi ise 15–20 dk içinde olmaktadır. Periferik sinir bloklarında 5–6 saat, epidural blokta 3,5–5 saate kadar anestezik etki sürmektedir. Spinal anestezide ise anestezik etkinlik 3–4 dk içinde başlamakta ve 3,5–4 saat devam etmektedir. Periferik sinir bloklarında % 0,5 konsantrasyonda 35 mL volümde tam motor blok sağlayabilmektedir. Obstetrik analjezi ve perine cerrahisinde epidural uygulama için % 0.25 konsantrasyonunda, alt ekstremitte cerrahisinde % 0.5 konsantrasyonunda ve batin operasyonlarında ise % 0.75 konsantrasyonda 20 mL volüm olarak uygulanmaktadır.<sup>52,53</sup>

Bupivakainin, yüksek pKa değeri nedeniyle epidural ve major pleksus bloklarında diğer LA'lere oranla etki başlangıç süresi uzundur. Enjekte edildiği yerlerde vazodilatasyon meydana getirmeyen ve birikici etkisi yoktur.<sup>51</sup>

### **2.6.6.4 Anestezik Etki**

Bupivakain yaklaşık olarak lidokain ve mepivakainden 3–4, prokainden ise 8 kat daha etkili olup etki süresi mepivakainden ve lidokainden 2–3 kat daha uzundur. Uzun etki süresine karşın, motor blok yapıcı etkisinden daha fazla olarak duyu blok meydana getirmektedir. Bu özelliğinden dolayı doğum analjezisi ve postoperatif analjezide popüler bir ajan haline gelmiştir. Bupivakain; rejyonel intravenöz anestezi (RİVA), presakral ve paraservikal bloklar içinde uygun değildir.<sup>2</sup>

### **2.6.6.5 Metabolizması**

Amid yapılı olduğu için primer olarak karaciğerde metabolize edilir. N-dealkalizasyona uğrar, ilacın çok küçük bir miktarı ise değişmeden idrarla atılır. Plasenta bariyerini pasif diffüzyonla geçer. Proteinlere yüksek oranda bağlanması nedeni ile plasental diffüzyonu da düşüktür. Fetus üzerindeki etkilerine ait kesin sonuçlar bildirilmemiştir.<sup>2,48,49</sup>

### **2.6.6.6 Etki Mekanizması**

Uyarılabilir hücre membranlarında Na<sup>+</sup> kanallarının açılmasını engelleyerek hücre içine yönelik hızlı Na<sup>+</sup> akımını doza bağlı bir şekilde azaltır. Doza bağlı olarak

kalpte Na<sup>+</sup> kanallarını bloke ederek aksiyon potansiyelini uzatır ve miyokardın kontraksiyonunu deprese eder. Bu etki, bupivakainde diğerlerine göre daha belirgindir.  
2,47,50

#### **2.6.6.7 Sistemik Toksikite**

Bupivakainin akut toksisitesi (LD50) yaklaşık olarak tetrakainle aynı fakat mepivakainden 3–4 kat yüksektir. Maksimum plazma konsantrasyonları nadiren toksik seviyeye ulaşır ve toksik doz konsantrasyonu 4–5 µg/mL'dir. Total dozu 2–2,5 mg/kg'dır. Eğer epinefrin kullanılırsa 250 mg'ı geçmemelidir. Tekrarlanan dozlar ilk dozun yarısı veya ¼'ü kadar tekrarlanabilir fakat 24 saatte maksimum 400 mg'ı geçmemelidir. Sistemik toksik etkisi, KVS ve SSS üzerine olmaktadır.<sup>51,54</sup>

#### **2.6.6.8 Santral Sinir Sistemine Etkileri**

Bupivakain ile oluşan SSS toksisitesinde, başlangıçta serebral korteksteki inhibitör yollar ve sonra tüm sistemler deprese olduğundan belirtiler önce stimülasyon daha sonra depresyonla karakterizedir. Kortikal uyarılma ile heyecan, huzursuzluk, baş ağrısı, baş dönmesi, kulaklarda uğultu, nistagmus, ağız çevresinde ve dilde uyuşma, titreme ve kas seyirmeleri daha sonra da konvülzyon gelişir.<sup>2,54</sup>

Medüller merkezin uyarılmasıyla arter kan basıncı ve kalp atım hızında artma, solunum sayısında artma ve ritminde değişiklik, bulantı kusma görülür. Depresyon belirtileri olarak da oryantasyon bozukluğu, sedasyon, bilinç kaybı, arteriyel kan basıncında düşme, kalp atım hızında azalma veya durma ve apne gelişir.<sup>2,54</sup>

#### **2.6.6.9 Kardiyovasküler Sisteme Etkileri**

Lokal anestezikler sinir hücre membranlarındaki iyon kanallarını bloke ettikleri gibi diğer uyarılabilir dokulardaki kanalları da bloke ettiklerinden potansiyel kardiyovasküler toksisiteleri vardır. Toksikite riski uzun etkili LA'lerde daha yüksektir.<sup>47,49</sup>

Doğrudan etkileriyle kardiyak debide azalma, hipotansiyon, kardiyak arreste yol açabilecek ventriküler taşikardi ve kalp bloğu göstergesi olan EKG değişikliklerini de içeren kardiyotoksikite oluşur. Dolaylı etkiler sempatik kardiyak uyarılmanın blokajını veya diğer SSS ile ilgili mekanizmaları içerebilir.<sup>2</sup>

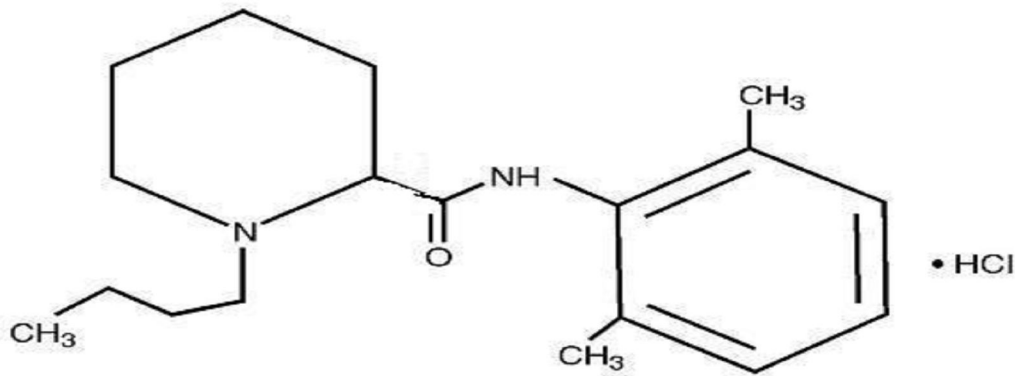
Miyokardiyal Na<sup>+</sup> kanallarının blokajı, iletim gecikmesine ve QRS uzamasına yol açar. K<sup>+</sup> ve Ca<sup>++</sup> kanallarının blokajı da kardiyotoksisiteye neden olabilir. Bupivakain, Na<sup>+</sup> kanalına hızlı bağlandığı halde yavaş terk eder ve miyokardın izometrik kontraksiyonunu %33 oranında düşürür. Yüksek dozda hızlı verildiğinde veya ven içine yanlışlıkla enjeksiyon yapıldığında; önce atriyoventriküler ileti yavaşlar. EKG’de QRS kompleksinde genişleme, PR uzaması, AV blok, QT uzaması, ventriküler aritmi (ventriküler taşikardi, ventriküler fibrilasyon sonrası asistoli) görülebilir ve hipotansiyon, bradikardi gelişebilir. Bupivakain ile oluşan kardiyotoksisite resüsitasyona kolay cevap vermemektedir. Asidoz, hipoksemi ve hiperkapni bupivakainin kardiyotoksisitesini potansiyelize etmektedir.<sup>2,47,55</sup>

### 2.6.7 Levobupivakain (CHIROCAINE ®)

Levobupivakain, bupivakain hidroklorid’in saf S (-) enantiomeri olan uzun etkili aminoamid yapıda bir LA’tir. Levobupivakain duyu-motor blok ayırımını iyi gösterir ve epinefrinle etkinin uzaltılmasına ihtiyaç göstermez.<sup>56</sup>

#### 2.6.7.1 Kimyasal Adı

S-1-butil-N-(2-6 dimetilfenil) piperidin-2-karboksamid. Molekül formülü; C<sub>18</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O. Kimyasal yapı formülü Şekil-4’de görülmektedir.<sup>57</sup>



Şekil-4 Levobupivakainin açık formülü



### **2.6.7.2 Farmakokinetik Özellikler**

Solüsyonun pH'sı 4.0–6.5, molekül ağırlığı 324,9'dur. Terapötik uygulamayı takiben, levobupivakainin plazma konsantrasyonu, doza ve uygulama yoluna bağlı olup, uygulama yerindeki emilim, dokunun vaskülaritesiyle ilgilidir. Levobupivakainin % 0,5 veya % 0,75'lik konsantrasyonlarından 15 mL epidural enjeksiyonu sonrası pik plazma konsantrasyonları sırasıyla 0,582 ve 0,8–1 mg/L olup, bu konsantrasyonlara 0.37 ve 0.29 saatte ulaşıldığı bildirilmiştir. Levobupivakain yüksek oranda plazma proteinlerine bağlanır (% 97). Dağılım ve volümü 66,9 L, ortalama yarılanma ömrü 1.423 saattir. Total plazma klirensi intravenöz infüzyondan 8 dk sonra 39 L/saattir. İnfüzyondan 15 dk sonra eliminasyon yarı ömrü 2.06 saattir.<sup>56–58</sup>

### **2.6.7.3 Farmakodinamik Özellikler**

Levobupivakain rasemik bupivakainin S (-) izomeri olan amid tipte uzun etkili bir lokal anestezi olup bupivakaine benzer farmakodinamik özellikler gösterir. Toksik dozlarda erişilen kan konsantrasyonlarında kalpte iletim, eksitabilite, kontraktilite ve periferik vasküler dirençte değişimler yaptığı bildirilmiştir. Genelde invitro, invivo ve gönüllülerdeki sinir blok çalışmalarında levobupivakainin bupivakain kadar potent olduğu, benzer duyuşal ve motor blok oluşturduğu gösterilmiştir. Levobupivakainin bupivakainden daha uzun süreli duyuşal blok oluşturduğuna dair çalışmalarda mevcuttur.<sup>58,59</sup>

### **2.6.7.4 Anestezi Etki**

Hayvan çalışmalarında levobupivakain ve bupivakain için duyuşal ve motor blok sürelerinin benzer olduğu gösterilmişse de, klinik çalışmalarda epidural ve levobupivakainin bupivakaine kıyasla daha uzun süreli bir duyuşal blok yaptığı ve levobupivakainin düşük dozlarda da daha fazla vazokonstriktör etki yaptığı ileri sürülmüştür. Klinik çalışmalarda levobupivakainin bupivakaine benzer anestezi etkisinde olduğu doğrulanmıştır.<sup>56,58</sup>

### **2.6.7.5 Metabolizması**

Levobupivakainin ana metaboliti olan 3-hidroksi levobupivakain, glukuronik asid ve sülfat ester konjugatlara çevrilir ve idrarla atılır. Böbrek yetmezliğinde

levobupivakain plazmada birikmediği halde idrarla atılan metabolitleri birikebilir. Gönüllülerde yapılan çalışmalarda levobupivakainin iv uygulamadan sonra 48 saat içinde %71'inin idrarla, %24'ünün feçesle atıldığı gösterilmiştir.<sup>54</sup> Hepatik disfonksiyonlu hastalarda eliminasyonu uzar. Levobupivakain, sitokrom p 450 sistemi tarafından metabolize edilir. Esas olarak CYP1A2 ve CYP3A4 izoformları tarafından metabolize edilir.<sup>58</sup>

#### **2.6.7.6 Etki Mekanizması**

Levobupivakain nöronal zarlarda voltaj duyarlı iyon kanallarının blokajıyla sinir uyarılarının geçişini önleyerek etki gösterir. Na<sup>+</sup> kanallarının açılmasını azaltarak lokalize ve geri dönüşlü anestezi oluşturur.<sup>56,58</sup>

#### **2.6.7.7 Kardiyovasküler Sisteme Etkileri**

LA'lerle kardiyovasküler toksisite potansiyeli vardır çünkü bunlar yalnızca sinir hücresi membranlarında değil aynı zamanda kalp gibi uyarılabilir dokularda da iyon kanallarını bloke ederler. Uzun etkili LA'ler için toksisite riski daha büyüktür.<sup>42</sup> Bupivakainle, kardiyotoksisite genel olarak kardiyak aritmiler (ventriküler fibrilasyon ve taşikardi dahil) ve hızlı, geri dönüşsüz ve ölümcül olabilen şiddetli kardiyak kollapsla kendini belli eder.<sup>55,58</sup>

İzole perfüze tavşan kalpleriyle yapılan çalışmalarda, levobupivakainin bupivakainden daha az toksik etkiye sahip olduğu, QRS genişlemesi ve aritmi görülme sıklığının daha düşük olduğu gösterilmiştir.<sup>60</sup> Toksikite durumlarında kardiyak Na<sup>+</sup> ve K<sup>+</sup> kanallarının blokajı, depolarizasyon hızını maksimal düzeyde azaltır, atriyoventriküler iletimi ve QRS interval süresini uzatır. Bu etkisi göz önüne alındığında levobupivakaininin daha az toksik etkiye sahip olduğu belirtilmektedir.<sup>60,61</sup>

#### **2.6.7.8 Terapötik Kullanımı**

Levobupivakain etki başlangıcı epidural yoldan verildiğinde 15 dk'dan kısa olan uzun etkili bir LA'tir. Etki süresi doz bağımlıdır ve anestezi tekniklerine göre farklılık gösterir. Epidural, periferik sinir bloğu (supraklaviküler, aksiler, brakial pleksus), lokal infiltrasyon ve peribulber yollardan verilen dozları içeren karşılaştırmalı

çalışmalarda, levobupivakainin anestejik ve/veya analjezik etkilerinin aynı dozlardaki bupivakain ile büyük ölçüde benzerlikler gösterdiği belirtilmiştir.<sup>2,45</sup>

Levobupivakain duysal blok zamanını bupivakaine göre daha fazla uzatıyor gibi görünse de bu farklılık istatistiksel açıdan anlamlı bulunmamıştır. Levobupivakain epidural yoldan verildikten sonra duysal blok zamanı % 0.75 konsantrasyonda (112,5 ile 202,5 mg) 8–9 saat, % 0,5 konsantrasyonda (150 mg) 7,5 saat iken % 0,5 konsantrasyondaki (75 mg) bupivakain ile 6 saattir.<sup>56,57</sup>

Levobupivakain 15 mg intratekal verildikten sonra duysal blok zamanı 6,5 saattir, % 0,5'lik levobupivakainin (2 mg/kg) periferik sinir bloğunda verildikten sonra ise duysal blok zamanı 17 saattir. Levobupivakainin epidural yoldan verildiğinde duysal bloktan daha kısa motor blok zamanı oluşturur. Bu farklılıklar periferik sinir bloklarında görülmez.<sup>57,58</sup>

#### **2.6.7.9 Ağrı tedavisinde Kullanımı**

Doğum sırasında epidural analjezi gerektiren kadınlarda % 0,25'lik konsantrasyonda levobupivakainin % 0,25'lik bupivakain kadar etkili olduğu rapor edilmiştir. Hayvan çalışmalarında, levobupivakainin bupivakainden daha az toksik etkiye sahip olduğu gösterilmiştir.<sup>57</sup> Ağrı hafiflemesinin ortalama 12 dk da başladığı ve ağrının hafifleme süresinin yaklaşık olarak 5 dk sürdüğü ve sonlandığı bildirilmiştir.<sup>62,63</sup>

#### **2.6.7.10 Dozaj ve Veriliři**

Levobupivakain için endikasyonlar; erişkin hastalarda epidural, intratekal, periferik sinir bloğu, peribulber ve cerrahi anestezi için lokal infiltrasyon şeklinde veriliş yollarını içerir. Levobupivakain aynı zamanda erişkinlerde doğum analjezisi ve postoperatif ağrı tedavisi için epidural yoldan kullanılır.<sup>45</sup> Çocuklarda levobupivakain ilioinguinal ve iliohipogastrik sinir bloklarında endikedir.<sup>64,65</sup> Diğer hastalarda ve sezeryan ameliyatlarında maksimum % 0,5'lik (150 mg) konsantrasyonda kullanılır.<sup>56</sup>

### 3.MATERYAL METOT

Bu çalışma, Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi DETAM (Deneysel Tıp Araştırma Merkezi) laboratuvarında gerçekleştirildi. Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Etik Kurulu bu deneysel çalışmayı No:100 sayı:01 ve 02.03.2009 tarih ile onayladı.

**Eksperimental Prosedür:** Çalışmada ağırlığı 200±20 gr arasında olan erişkin dişi Albino Wistar sıçanlar kullanıldı. Sıçanlar çiftleştirildikten sonra her bir sıçan oda sıcaklığında 12 saat aydınlık karanlık döngüsüne sahip üzeri tulle kapatılmış ayrı bir kafese alınmak üzere 23 gün takip edildi. Hamile kalan 40 rat Bupivakain(B) ve Levobupivakain(L) grupları olmak üzere 20'şer rattan oluşan iki gruba ayrıldı. Gruplardaki hamile sıçanlara ketamin 50 mg/kg kuyruk veninden uygulandıktan sonra sırt üstü yatırılarak operasyon masasına tespit edildi. Karın bölgesi rostro-kaudal istikamette kesilerek uterus açığa çıkarıldı ve dikkatli bir şekilde etraf konnektif dokudan temizlendi ve mezenterik sınır boyunca longitudinal olarak açıldı (Resim 1). Bipolar kayıt elektrotları (iğne elektrot) orta hattın sağ ve soluna 2 mm aralıklı olmak kaydıyla uterus fundusuna batırıldı (Resim 2) ve uterusun elektriksel aktivitesi elektrohisterogram kaydı olarak Powerlab izole biyoamplifikatörü (BIOamp, ADInstruments, Australia) aracılığı ile alınmaya başlandı (Resim 3). Deney hayvanları iki gruba ayrıldı. Bir gruba levobupivakain(Chirocaine® amp. Nycomed Pharma AS No-2418 Elverum, Norveç) ve diğer gruba bupivakain(Marcaine® Flakon. AstraZeneca PLC, İngiltere) 2 mg/kg intraperitoneal olarak uygulandı. Gruplarda elektrohisterogram kaydı başladıktan sonraki 5 dakika kontrol kaydı olarak alındı (Resim-4). Maddeler uygulandıktan sonra ise 30 dk boyunca maddelerin etkilerini görmek amacıyla kayıtlara devam edildi. Toplam 35 dakikalık kayıt 5'er dakikalık dilimlere ayrıldı ve her beş dakikalık dilimde elektrohisterogram kaydının dalga frekansı ve genliği hesaplandı. Bupivakain ve levobupivakain gruplarında kontrole göre değişimler karşılaştırıldı.

### 3.1 İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Her bir ölçüm döneminde bupivakain ve levobupivakain gruplarının frekans değerleri bakımından karşılaştırılmasında Mann-Whitney testi kullanılmıştır. Ayrıca her bir grupta ayrı ayrı ölçüm yapılan dönemlerdeki frekans değerlerinin kontrol değerleri ile karşılaştırılmasında Wilcoxon Signed Rank test kullanılmıştır. Kontrol ölçümlerine göre meydana gelen değişim bakımından iki grubun karşılaştırılmasında Mann-Whitney testi kullanılmıştır. İstatistik testlerde anlamlılık düzeyi olarak  $P < 0.05$  kabul edilmiştir.

İstatistiksel analizlerde SPSS (V.10.0) paket programı kullanılmıştır.

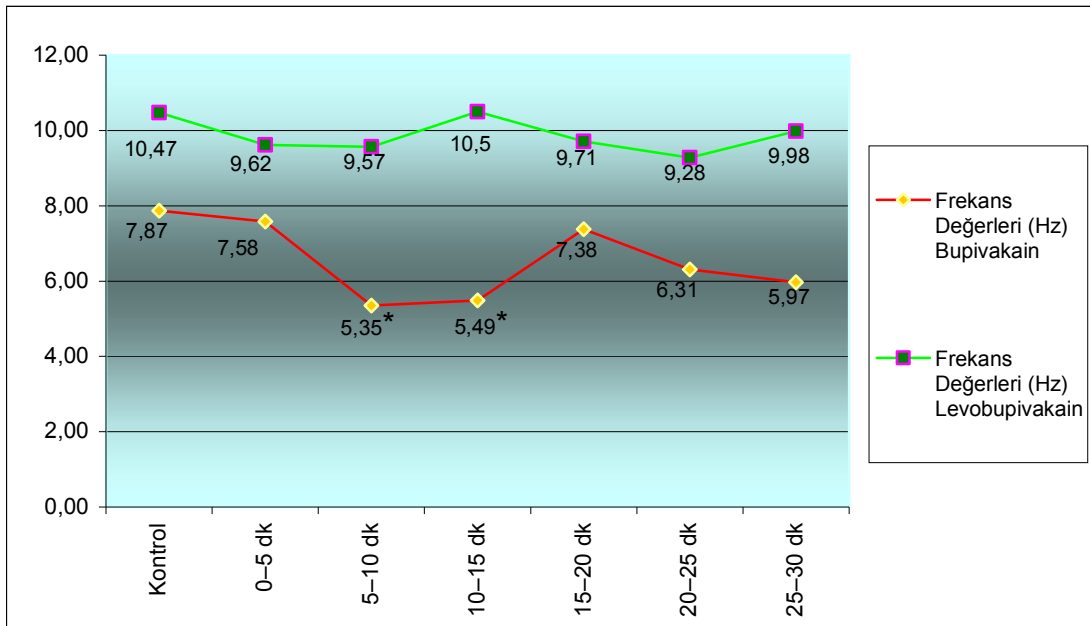
#### 4. SONUÇLAR

Farklı gruplar ve ölçüm dönemlerindeki frekans ölçümlerine ait ortalama  $\pm$ SD değerleri Tablo-1 de verilmiştir.

Öncelikle her bir ölçüm döneminde bupivakain ve levobupivakain gruplarının frekans değerleri karşılaştırılmış ve her bir dönemde de 2 grup arasında anlamlı fark bulunmamıştır.

Zaman	Frekans Değerleri (Hz)		P değeri
	Bupivakain N=20	Levobupivakain N=20	
Kontrol	7,87 $\pm$ 0.84	10,47 $\pm$ 4.46	0,151
0-5 dk	7,58 $\pm$ 1.16	9,62 $\pm$ 6.27	0,69
5-10 dk	5,35 $\pm$ 1.52	9,57 $\pm$ 9.78	0,69
10-15 dk	5,49 $\pm$ 1.56	10,5 $\pm$ 13.2	0,917
15-20 dk	7,38 $\pm$ 3.56	9,71 $\pm$ 9.68	0,841
20-25 dk	6,31 $\pm$ 2.71	9,28 $\pm$ 7.06	0,548
25-30 dk	5,97 $\pm$ 2.30	9,98 $\pm$ 6.54	0,421

**Tablo-1.** Bupivakain ve Levobupivakain gruplarının elektrohistogram kayıtlarının frekans (Hz) değerlerinin karşılaştırılması (Ortalama $\pm$ SD).



**Şekil-5** Bupivakain ve Levobupivakain gruplarının elektrohistogram kayıtlarının frekans (Hz) değerlerinin karşılaştırılması. \*  $p=0,043$

Ayrıca her bir grupta ayrı ayrı ölçüm yapılan dönemlerdeki frekans değerleri kontrol değerleri ile karşılaştırılmış ve aşağıdaki sonuçlar elde edilmiştir.

#### **4.1 Bupivakain Grubu:**

5 ile 10. dakika aralığında alınan frekans değerleri ile 10 ile 15 dakika aralığında alınan frekans değerleri kontrol değerlerinden anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur (P değerleri sırasıyla 0.043 ve 0.043). Bunun dışında kontrol değerlerine göre diğer değerlerin anlamlı farklılık göstermediği tespit edilmiştir (Şekil-5).

#### **4.2 Levobupivakain Grubu**

Levobupivakain grubunda kontrol değerlerine göre diğer değerlerin anlamlı farklılık göstermediği belirlenmiştir ( $P > 0.05$ , Tablo-2).

Ayrıca kontrol ölçümlerine göre meydana gelen değişim bakımından iki grup karşılaştırılmış ve aşağıdaki sonuçlar elde edilmiştir.

Her iki grupta da kontrol değerlerine göre diğer dönemlerdeki frekans değerlerinin düştüğü gözlenmiş ve bu düşüşün iki grupta da benzer düzeyde olduğu belirlenmiştir.

Ölçüm dönemlerindeki frekans değerlerinin kontrol değerlerine göre değişimlerine ait ortalamalar ve SD'ler aşağıdaki tabloda verilmiştir. Mesela birinci ölçüm periyodundaki (ilk beş dakikada) frekans değerlerinin kontrol değerlerine göre değişimi bupivakain grubunda ortalama -0,1212, levobupivakain grubunda ortalama -0,8497 dir. Bu iki değişim arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Diğerleri de benzer şekilde yorumlanmaktadır.

Gruplar		N	Ortalama	Standart Sapma	Standart Ortalama Hata	P değeri*
1. Periyot Kontrol	<i>Bupivakain</i>	20	-0,1212	0,53307	0,2384	0,69
	<i>Levobupivakain</i>	20	-0,8497	3,00943	1,34586	
2. Periyot Kontrol	<i>Bupivakain</i>	20	-2,5283	1,83677	0,82143	1
	<i>Levobupivakain</i>	20	-0,9051	5,91497	2,64525	
3. Periyot Kontrol	<i>Bupivakain</i>	20	-2,3795	1,94781	0,87109	0,421
	<i>Levobupivakain</i>	20	-0,0257	9,02985	4,03827	
4. Periyot Kontrol	<i>Bupivakain</i>	20	-0,4926	3,8822	1,73617	0,548
	<i>Levobupivakain</i>	20	-0,7624	5,47628	2,44907	
5. Periyot Kontrol	<i>Bupivakain</i>	20	-1,5600	3,18278	1,42338	0,548
	<i>Levobupivakain</i>	20	-1,1901	2,89187	1,28328	
6. Periyot Kontrol	<i>Bupivakain</i>	20	-1,9083	2,9455	1,31727	0,548
	<i>Levobupivakain</i>	20	-0,4935	2,58816	1,15746	

**Tablo-2.** Bupivakain ve Levobupivakain gruplarının değişim miktarları açısından karşılaştırılması

\* İki Grubun karşılaştırılmasına ait P değeri.



## 5. TARTIŞMA

Biz çalışmamızda günümüzde doğum anesteziğinde en çok tercih edilen bupivakain ve levobupivakainin intraperitoneal verilmeleri sonucu myometriyum üzerine yaptıkları kontraktıl aktiviteye olan etkisini ratlarda araştırdık. Çalışmamızın sonucunda bupivakain ve levobupivakainin gebe rat uterus kasında kasılmayı inhibe ettikleri tespit edildi. Bupivakain ve levobupivakainin miyometriuma olan etkileri kendi aralarında karşılaştırıldıklarında anlamlı bir fark bulunmadı.

Lokal anesteziğler, inhalasyon anesteziğleri, intravenöz anesteziğler ve opioidler doğum anesteziği ve analjeziğinde uzun zamandır kullanılmaktadır. Bu ilaçların doğumdan sonra uterus kası üzerine yaptıkları etkiler üzerine araştırmalar hala güncelliğini korumaktadır.<sup>69</sup> Willdeck-Lund ve arkadaşları tarafından yapılmış olan invivo çalışmalarda bupivakainin uterin kontraktılıteyi azalttığı bulunmuştur.<sup>67</sup> Arıcı ve arkadaşları bupivakain, ropivakain, mepivakainin miyometrial kontraktıl aktiviteye etkilerini karşılaştıran çalışmasında bupivakain ve ropivakainin anlamlı derecede miyometrial aktiviteyi inhibe ettiği bulunmuş, yine aynı çalışmada benzer konsantrasyonlarda mepivakainin kontraktıl aktiviteyi arttırdığı bulunmuştur.<sup>3</sup> Kao ve arkadaşları yaptıkları izole rat trakeal düz kasında lidokain etkilerini araştırdıkları çalışmada düşük doz ilaçların kasılmada azalma yaptığını, daha yüksek dozların çok daha hızlı gevşeme meydana getirdiğini göstermişlerdir. Aynı çalışmada lidokainin metakolinin indüklediği kontraksiyonları azalttığı bulunmuştur.<sup>4</sup> Lautner ve arkadaşları trakeal düz kas kasılması üzerine lidokain, bupivakain ve izomerlerinin etkilerini araştırdıkları çalışmada bu ilaçların çeşitli düzeylerde kasılmayı inhibe ettiklerini göstermişlerdir.<sup>68</sup> İzole gebe insan miyometrimunda yapılan bir çalışmada Fanning ve arkadaşları bupivakain ve levobupivakainin kontraksiyonlara inhibitör etkilerini karşılaştırmışlar ve her iki ilacında kasılmaları azalttığını göstermişlerdir.<sup>69</sup>

Li ve arkadaşları rat miyometriyumunda yaptıkları çalışmada levobupivakain ve bupivakainin her ikisinin de miyometrial kontraksiyonlarda inhibisyon yaptıklarını bulmuşlardır. Yine aynı çalışma da gebe rat miyometrimunda levobupivakainin bupivakaine göre daha pozitif etkilerinin olduğu gösterilmiştir.<sup>70</sup> Karslı ve arkadaşları gebe uterin rat miyometriyumunda yaptıkları çalışmalarında, prilokain, bupivakain ve

artikainin her üçünün kas kontraksiyonlarında azalma yaptıklarını tespit etmişlerdir.<sup>71</sup> Bunun yanısıra Guidozzi ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada bupivakainin uterin kontraktıl aktiviteye bir etkisi olmadığı gösterilmiştir.<sup>66</sup> Bu çalışmada ilaç dozlarının düşük tutulduğunu düşünüyoruz. Bizim çalışmamızda, bupivakain ve levobupivakainin miyometriuma olan etkileri kendi aralarında karşılaştırıldıklarında anlamlı bir fark bulunmadı. Ancak, bupivakain grubunda gebe rat uterus kasında kontrole göre kasılmayı inhibe ettiği tespit edildi.

Bupivakain ve levobupivakainin membran geçirgenliğinde artış meydana getirerek ve mitokondrial enzim komplekslerine etkiyle ATP sentezinde azalma yaparak düz kas hücrelerinin kasılmasını inhibe ettikleri düşünülmektedir.<sup>3</sup> Lautner ve arkadaşları lokal anesteziğin düz kasları gevşetici etkisini lokal vazodilatatör salınımını arttırarak yaptığını iddia etmişlerdir.<sup>68</sup> Ayrıca lokal anesteziğin relaksasyon etkilerini kalsiyum salınımı ve depolarizasyonunu inhibe ederek gösterdikleri de belirtilmiştir.<sup>69</sup>

Lokal anesteziğin her ne kadar epidural veya subaraknoid aralığa verilse de bu ilaçlar venöz emilim sonrası genel dolaşıma katılır ve uterus düz kaslarını da etkilerler. Bu etkinin yapılan çalışmalar ve bizim yaptığımız çalışmada genellikle inhibitör olduğu gösterilmiştir. Uterus kaslarında gevşemeye yol açtığına doğum sonrası uterusun atonisine neden olacak ve dolayısıyla kanamayı arttıracaktır. Bu inhibitör etki dikkate alındığında doğum anesteziğinde lokal anesteziğin kullanımında çok dikkatli olunmalıdır. Özellikle normal dozların üzerine çıkılmamalıdır. Bu konuda daha detaylı ve ileri çalışmalarla lokal anesteziğin doğum anesteziğinde kullanıldıklarında miyometriuma yaptıkları etkiler daha iyi anlaşılacaktır.

## 6. SONUÇ

Bupivakain ve levobupivakaini karşılaştırdığımız çalışmamızda bupivakainin uterin kontraksiyonlarda anlamlı derecede inhibisyon meydana getirdiğini tespit ettik. Levobupivakainde bu etkinin istatistiksel olarak anlamlı düzeyde olmadığı bulunmuştur.

Bizce yeni invivo çalışmalarla da desteklenmesi kaydıyla levobupivakainin doğum anlajesinde diğer anestezik maddeleri de düşürsek ön plana geçeceği ve iyi bir seçenek olacağı kanaatindeyiz.

## 7. ÖZET

Doğum ağrısını gidermek amacıyla lokal anestezi maddeleri obstetrik anestezi ve analjezide yaygın olarak kullanılmaktadır. Fakat lokal anestezi maddelerinin gebe uterusundaki spontan kontraksiyonlara olan etkileri zaman zaman kullanımlarını sınırlayan önemli faktörlerden biri olarak karşımıza çıkmaktadır.

Bupivakain ve yeni bir ajan olan levobupivakain obstetrik prosedürlerde yaygın olarak kullanılan lokal anestezi maddeleridir. Bizde bu çalışmamızda bu ilaçların rat uterusundaki etkilerini *invivo* ortamda elektrohisterogram yardımıyla karşılaştırmayı amaçladık.

**Gereç ve yöntem:** Çalışmada ağırlığı 150–200 gr arasında olan erişkin dişi Albino Wistar sıçanlar kullanıldı. Sıçanlar çiftleştirildikten sonra hamile kalan her bir sıçan oda sıcaklığında 12 saat aydınlık karanlık döngüsüne sahip üzeri tulle kapatılmış ayrı bir kafese alınmak üzere 23 gün takip edildi. 23 günlük hamile sıçanlar ketamin 50 mg/kg kuyruk veninden uygulandıktan sonra sırt üstü yatırılarak operasyon masasına tespit edildi. Karın bölgesi rostro-kaudal istikamette kesilerek uterus açığa çıkarıldı. Bipolar kayıt elektrotları (iğne elektrot) orta hattın sağ ve soluna 2 mm aralıklı olmak kaydıyla uterus fundusuna batırıldı ve uterusun elektriksel aktivitesi elektrohisterogram kaydı olarak Powerlab izole biyoamplifikatörü (BIOamp, ADInstruments, Australia) aracılığı ile alınmaya başlandı.

**Bulgular:** Öncelikle her bir ölçüm döneminde bupivakain ve levobupivakain gruplarının frekans değerleri karşılaştırılmış ve her bir dönemde de 2 grup arasında anlamlı fark bulunmamıştır.

Bupivakain grubunda 5–10 dakikada alınan frekans değerleri ile 10–15 dakikada alınan frekans değerleri kontrol değerlerinden anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur (P değerleri sırasıyla 0.043 ve 0.043). Bunun dışında Bupivakain grubunda kontrol değerlerine göre diğer değerlerin anlamlı farklılık göstermediği belirlenmiştir.

Levobupivakain grubunda kontrol değerlerine göre diğer değerlerin anlamlı farklılık göstermediği belirlenmiştir.

Her iki grupta da kontrol değerlerine göre diğer dönemlerdeki frekans değerlerinin düştüğü gözlenmiş ve bu düşüşün iki grupta da benzer düzeyde olduğu belirlenmiştir.

**Sonuç:** Elde edilen veriler değerlendirildiğinde yeni invivo çalışmalarla da desteklenmesi kaydıyla levobupivakainin doğum analjezisinde diğer anestezi maddeleri de düşünürsek n plana geeceği ve iyi bir seenek olacağı kanaatindeyiz.

**Anahtar Kelimeler:** Doğum analjezisi, bupivakain, levobupivakain

## 8. ABSTRACT

### *Summary*

Local anesthetic agents are used commonly in order to relief pain of labor. But affects which the pregnant uterus leads spontaneous contractions of the local anesthetics is one of the important factors that limit to use of them.

Bupivacain and levobupivacain, which is newer local anesthetic agents, are being used for the obstetric procedures commonly. We aimed to compare with the effects in the uterus of these agents in invivo environment via electrohisterogram these agents in this study.

**Material and method:** In the study 150–200 g weight adult female albino wistar rats have been used. Following rats have been conceived, pregnant rats have been kept under lightness-darkness cycle condition within the room temperature in the cage which is covered by wire. Ketamin 50 mg/kg was applied by the vein of rat's tail. Rats which are pregnant for 23 days have been fixed in the supine position. Followed by rostro-kaudal abdominal incision; uterus has been exposed. Bipolar electrodes placed on both sides of the midline of the uterus and electric activity (as electrohisterogram) of the uterus measured by the Powerlab isole bioamplifikator.

**Results:** Firstly at the every measuring time; frequency measures of the bupivacain and levobupivacain groups have been compared; and couldn't have been any differences for even every both measure time.

In the group of bupivacaine, frequency measures for every 5–10 minutes and 10–15 minutes have been found low significantly than control group (p measures 0,043 and 0,043 consecutively). It is determined that is no other important differences in the bupivacaine group comparing with the control group.

It is determined that is no significant differences between group of Levobupivakain and control group.

We have observed that frequency measures decreased smilarly at both of the groups comparing of control groups.

**Conclusion:** We think of levobupivacain at the labor analgesia could be good alternative if the other data and new invivo experiments supported in the other hand.

**Key words:** Labor analgesia, bupivacain, levobupivacain

## 9. KAYNAKLAR

- [1] The effects of bupivacaine, ropivacaine and mepivacaine on the contractility of rat myometrium, G.Arici, B.Karsli, N.Kayacan, M.Akar *International Journal of Obstetric Anesthesia* (2004)13,95–98
- [2] Kayhan Z. editör. Lokal anestezi. Klinik Anestezi. İstanbul. 2004; 503–523-946.
- [3] G Arici, B. Karsli, N. Kayacan, M. Akar The effect of bupivacaine, ropivacaine and mepivacaine on the contractility of rat myometrium *Int J Obstet Anesth*, 2004 Apr;13(2):95-98
- [4] Kao CH, Chu YH, Wang HW. Effect of lidocaine on rat's isolated tracheal smooth muscle. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2009 Aug 28
- [5] G. Edward Morgan, Jr., Maged S. Mikhail, Michael J. Murray *Maternal ve Föetal Fizyoloji ve Anestezi Klinik Anesteziyoloji* 2008;883
- [6] Tetikkurt C. Gebelikte Solunum Fizyolojisi. *Cerrahpaşa Tıp Dergisi* 2000;31.118–22.
- [7] Penning D. Trauma in pregnancy. *Can J Anaesth* 2001;48:R1–4
- [8] Cohen SE. Nonobstetric surgery during pregnancy. In Chesnut Dh, *Obstetric Anesthesia* 2nd ed. Missouri; Mosby Inc St Louis; 1999. p.216–99.
- [9] Morgan GE, Mikhail MS. Maternal and föetal physiology and anesthesia. Morgan GE, Mikhail MS, eds. *Clinical Anesthesiology*, London: Prentice Hall International (UK) Limited; 1996. p.692–704
- [10] Conklin KA, Backus MA, Eisenach JC, et al. Maternal and föetal physiology, Labour and vaginal delivery Chestnut DH, eds. *Obstetric Anesthesia*, London: Mosby Inc; 1999. p.17–42,337–86.
- [11] Camann WR, Ostheimer GW. Physiological adaptations during pregnancy. *Int Anesthesiol Clin* 1990;28: 2–10
- [12] Lapinsky S, Kruczynski K, Slutsky AS Critical care in the pregnant patient. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152: 427–55.
- [13] Capeless EL, Clapp JF. Cardiovascular changes in early phase of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1989;161: 1449–53
- [14] Lowensohn RI, Paul RH, Fales S, Yeh SY, Hon EH. Intrapartum epidural anaesthesia. An evaluation of effects on uterine activity. *Obstet Gynecol* 1974;44.388–93

- [15] Newton ER, Scroeder BC, Knape KG, Bennet BL. Epidural analgesia and uterin function. *Obstet Gynecol* 1995;85: 749–55.
- [16] Rawal N, Van Zundert A, Holmstrom B, Crowthurst JA. Combined spinal-epidural tecnique. *Reg Anesth* 1997;22: 406–23.
- [17] Stone PA, Kilpatrick AW, Thornburn J. Posture and epidural catheter insertion, The relationship between skill, experience and maternal Posture on the outcome of epidural catheter insertion. *Anaesthesia* 1990; 45: 920–3
- [18] Crosby ET. Epidural catheter migration during labour. An Hypothesis for inadequate analgesia. *Can J Anaesth* 1990;37: 789–93.
- [19] Lubenow T, Keh-Wong E, Kristof K, Ivankovich O, Ivankovich AD. Inadvertend subdural injection. A complication of an epidural block. *Anesth Analg* 1998; 67: 175–9
- [20] Brudenell JP, Beard R. Diabetes in pregnancy. *Clin Endocrinol Metab* 1972; 673–95.
- [21] Spielman FJ. Systemic analgesics during labor. *Clin Obstet Gynecol* 1987; 30: 495–504.
- [22] Levinson G, Shnider SM, DeLorimier AA, Steffenson JL. Effects of maternal hyperventilation on uterine blood flow and fötal oxygenation and asid base status. *Anaesthesiology* 1974;40: 340–7
- [23] Wilson CM, McClean E, Moore J, Dundee JW. A double-blind comparison of intramuscular pethidine and nalbuphine in labour. *Anaesthesia* 1986;41: 1207–13
- [24] Symonds E, Symonds IM. Normal labour. In: Symonds E, Symonds IM, eds *Essential Obstetrics and Gynaecology*. Int 4th ed. Spain: Churchill Livingstone; 2004. p.151–70
- [25] Cunningham FG, Gant NF, Leveno KJ, Gilstrap III. LC, Hauth JC, Wenstrom KD. Normal Doğum Eylemi ve Doğum Çeviri Editörü: Cengiz Akman A. *Williams Doğum Bilgisi* 21. Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi s.249–423
- [26] Boylan PC, Parisi VM. Effect of active management on latent phase labor. *Am J Perinatol* 1990;7: 363–5.
- [27] Lopez - Zeno JA, Peaceman AM, Adashek JA, Socol MI. A controlled trial of a program for the active management of labor. *N Engl J Med* 1992; 326: 450–4.
- [28] Archie CL, Biswas MK. The Course & Conduct of Normal Labor & Delivery. In: DeCherney AH, Nathan L, eds. *Current Obstetric & Gynecologic Diagnosis & Treatment*. 9th ed. California: McGraw-Hill; 2003. p.213–21.



- [29] Gatt SP, Lacy L. Analgesia and anaesthesia in obstetrics In: Leader L, Bennett M, Wong F, eds. Handbook of Obstetrics and Gynaecology. 4th ed. Chapter 8, Chapman and Hall Medical; 1996. p. 755–879
- [30] Cyna M, McAuliffe GL, Andrew MI. Hypnosis for pain relief in labour and childbirth: A systematic review. *Br J of Anaesth* 2004; 93: 505–11.
- [31] Chamberlain G, Wraight A, Steer P. Pain and its relief in labour. London Parthenon Press; 1997. p. 435–41.
- [32] Campbell DC. Parenteral opioids for labor analgesia. *Clin Obstet Gynecol* 2003; 46: 616–22.
- [33] Santos AC, Braveman FR, Finster M. Obstetric Anaesthesia. In: Barash PG, Cullen BF, Stoelting RK. *Clinical Anaesthesia*. 5th ed. New York. Lippincott Williams & Wilkins, 2006, 1160–81.
- [34] Birnbach DJ, Browne IM. Anaesthesia for obstetrics. In: Miller RD. *Miller's Anaesthesia*. 6th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2005; 2307–45
- [35] Creehan PA. Pain relief and comfort measures during labor. In: Simpson KR, Creehan PA. *AWHONN'S Perinatal nursing*. 2nd ed. Lippincott Williams & Wilkins, 2001; 417–45
- [36] Tsui MH, Ngan Kee WD, Ng FF, Lau TK. A double blinded randomised placebo-controlled study of intramuscular pethidine for pain relief in the first stage of labour. *BJOG* 2004; 111: 648–55.
- [37] Morgan GE, Mikhail MS, Murray MJ. *Clinical Anaesthesiology*. 3<sup>rd</sup> ed. New York: McGraw-Hill 2002, 819–48.
- [38] Hawkins JL. Obstetric Analgesia and Anaesthesia. In: Scott JR, Gibbs RS, Karlan BY, Haney AF. *Danforth's Obstetrics & Gynecology*. 9<sup>th</sup> ed. New York: Lippincott Williams & Wilkins 2003; 57–74
- [39] Rooks JP. Nitrous oxide for pain in labor – why not in the United States *Birth* 2007; 34: 3–5
- [40] Esener Z. *Klinik Anestezi* 1. basım, İstanbul. Logos yayıncılık 1991; 527–40
- [41] Yeo ST, Holdcroft A, Yentis SM, Stewart A. Analgesia with sevoflurane during labour: i. Determination of the optimum concentration. *Br. J Anaesth* 2007; 98: 105–9

- [42] Yeo ST, Holdcroft A, Yentis SM, Stewart A, Bassett P. Analgesia with sevoflurane during 1 Labour: ii. Sevoflurane compared with Entonox for labour analgesia Br J Anaesth 2007;98: 110–5
- [43] Uyar M, Karaman S. Doğumda rejyonel anestezi uygulamaları. Süleyman Özyalçın editör. Akut Ağrı. Ankara Güneş Kitabevi; 2005.s.161–76.
- [44] Glosten B. Local anesthetic techniques. In: Chestnut DH, ed. Obstetric anesthesia: Principles and practice. St. Louis: Mosby Year Book; 1994.p.354.
- [45] Hawkins JL, Gibbs CP, Orleans M, Martin –Salvaj G, Beaty B. Obstetric anaesthesia work force Survey, 1981 versus 1992. Anaesthesiology 1997;87: 135–43.
- [46] Weeks SK. Postpartum headache. In: Chestnut DH, ed. Obstetric anaesthesia: Principles and practice. St. Louis: Mosby-Year Book; 1994. p.606–20.
- [47] Kayaalp SO, editör. Lokal anestezipler. Tıbbi Farmakoloji. Ankara.2000; 789–820.
- [48] Chester C, Bleckner L.L: Anaesthetic Agents for Advanced Regional Anaesthesia. Drug 2005;65: 745–759.
- [49] Morgan G.E. Jr, Maged S.M. Lokal Anestezipler. Klinik Anestezioloji. İstanbul. 2004; 233–241.
- [50] Kocamanoglu İ.S, Sarıhasan B, Lokal Anestezipler. O.M.Ü. Tıp Dergisi.2007;24: 27–36.
- [51] Mather LE, Huang YF, Veering B et al: Systemic and regional pharmacokinetics of levobupivacaine and bupivacaine enantiomers in sheep. Anesth and Analg 1998;86: 80–811.
- [52] Becker E.D, Leed L.K: Esansiel of Local Anesthetic Pharmacology. Anesth Prog.2006; 53: 98–109.
- [53] Ronald D. Miller, editör. Local Anesthetics. Anesthesia. Philedelphia. 2000; 491–522.
- [54] Collins VJ. Editör, Local anesthetics: Principles of Anesthesiology. Philedelphia 1993; 1232–1281.
- [55] Bardlesy H, Gristwood R, Baker H et all: Reduced cardiotoxicity of levobupivacaine Compared with racemic bupivacaine new clinical evidence Expert Opin Invest Drugs.1994;3: 1209–1212.
- [56] Abbot Laboratories. Chirocaine 5mg/mL: summary of product characteristics. Cambridge. UK,1999.

- [57] McLeod GA, Burke D. Review Article: Levobupivacaine. *Anaesthesia*. 2001;56: 331–341.
- [58] Snehal H.B, Levobupivacaine. *Journal of the Pharmacy Society of India*. Mar/Apr 2001; 28–31.
- [59] McLeod G.A, Gennery B.A, Brennan N.E: Levobupivacaine: Improved Safety for Obstetric Anesthesia. *Advances in Anesthesia* 2001; 18: 55–89.
- [60] Heavner E.J, Cardiac Toxicity of Local Anesthetics in the Intact Isolated Heart Model: a Review. *Regional Anesthesia and Pain Medicine* 2002;27: 545–555.
- [61] Groban L. Central Nervous System and Cardiac Effects From Long-Acting Amid Local Anesthetic Toxicity in the Intact Animal Model. *Regional Anesthesia and Pain Medicine* 2003;28: 3–11.
- [62] Convery P, Burke D, Donaldson L et al: Comparison of 0.125% levobupivacaine and 0.125% bupivacaine epidural infusions for labor analgesia (abstract) *Br J Anesth*. 1999; 82:Suppl. 1–163.
- [63] Lyons G, Mirakhur RK, McCaughey W et al: Epidural pain relief in labour: Potencies of levobupivacaine and racemic bupivacaine. *Br J Anaesth*. 1998; 81: 899–901.
- [64] Gunter JB, Gregg T, Varughese AM et al: Levobupivacaine for ilioinguinal/iliohypogastric Nerve block in children. *Anaesth and Analg*. 1999; 89: 647–649.
- [65] Davandra P, Epidural analgesia for children. *Critical Care and Pain* 2006; 6:63–66.
- [66] Guidozzi F, Graham K M, Buchmann E J, Christophers G J. The effect of continuous low-dose epidural analgesia on uterine work during the active phase of the first stage of labor. *S Afr Med J* 1992;81:361-362
- [67] Willdeck-Lund G, Nilsson B A. The effect of local anaesthetic agents on the contractility of human myometrium in late pregnancy. *Acta Anaesth Scand* 1979;23: 78–88
- [68] Lautner RQ, Zapata –Sudo G, Sudo RT Relaxation of tracheal smooth muscle independent on functional epithelium cells induced by lidocaine, bupivacaine and isomers in rats. *Eur J Pharmacol*. 2009 May 21;610 (1–3): 93–8. Epub 2009 Mar 19.
- [69] Fanning RA, Champion DP, Collins CB, Keely S, Briggs LP, O’Connor JJ, Carey MFA comparison of inhibitory effects of bupivacaine on isolated human pregnant myometrium contractility. *Anesth Analg*. 2008 Oct;107(4): 1303–7

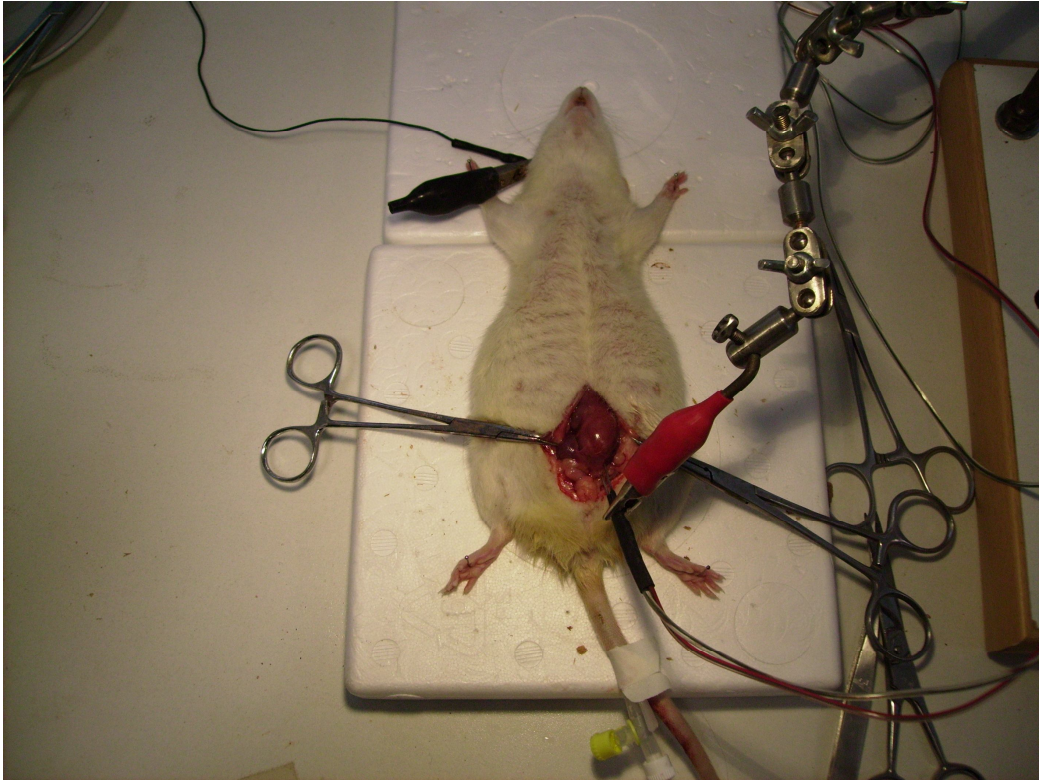
[70] Li ZG, Zhou L, Tang HF. Effects of levobupivacaine and bupivacaine on rat myometrium. *J Zhejiang Üni Scib* 2006 Sep;7(9):752–62.

[71] Karsli B, Kayacan N, Kucukyavuz Z, Mimaroglu C. Effects of local anesthetics on pregnant uterine muscles. *Pol J Pharmacol*. 2003 Jan-Feb;55(1):51–6.

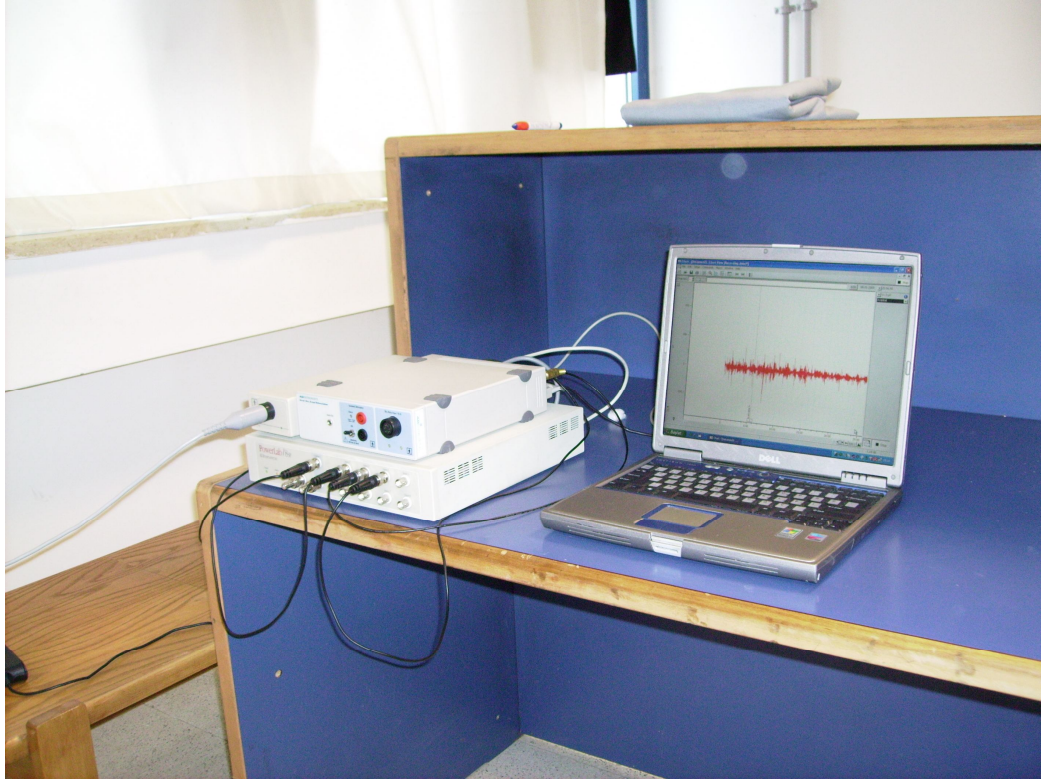
## 10. RESİMLER



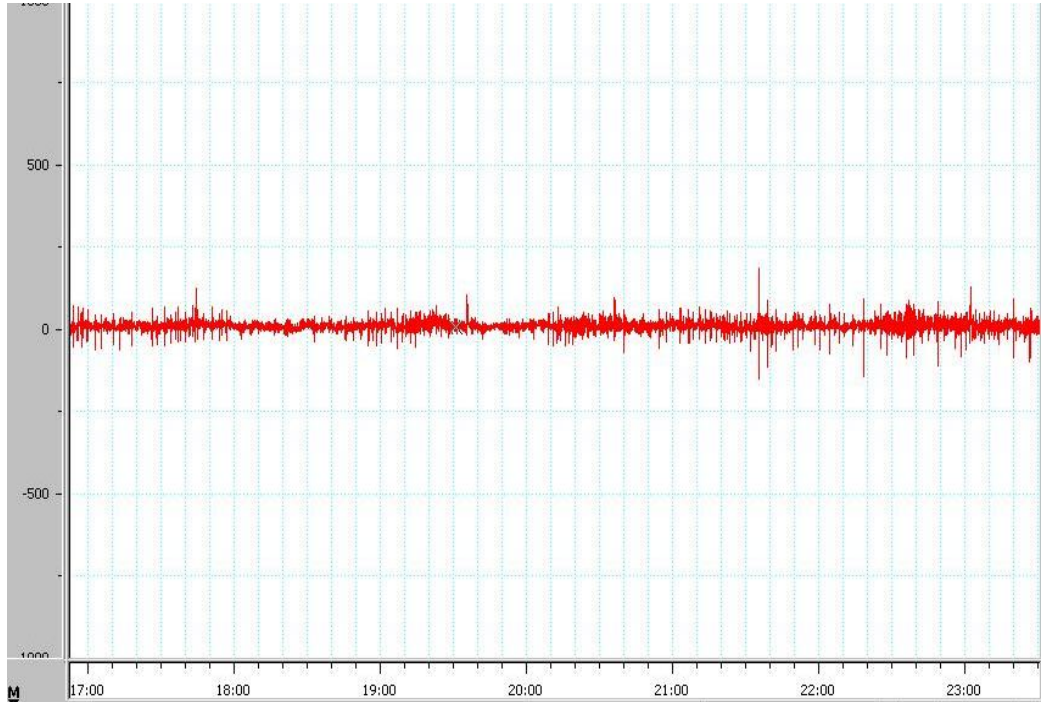
Resim-1 Uterusun ortaya çıkarılması



Resim-2 İğne elektrodların uterusa yerleştirilmesi



Resim-3 Powerlab izole biyoamplifikatörü (BIOamp, ADInstruments, Australia)



Resim-4 Elektrohisterogram kayıt örneği

## 11. RESİMLER ve TABLOLAR LİSTESİ

- Resim-1** Uterusun ortaya çıkarılması
- Resim-2** İğne elektrodların uterusu yerleştirilmesi
- Resim-3** Powerlab izole biyoamplifikatörü (BIOamp, ADInstruments, Australia)
- Resim-4** Elektrohisterogram kayıt örneği
- 
- Şekil-1** Düz kas kasılması
- Şekil-2** Uyarılabilir membranda sodyum kanalının şematik gösterimi ve lokal anesteziğin bu yol ile kendi reseptörüne ulaştığını gösteren şema.
- Şekil-3** Bupivakainin açık formülü
- Şekil-4** Levobupivakainin açık formülü
- Şekil-5** Bupivakain ve Levobupivakain gruplarının ortalama  $\pm$  SD açısından karşılaştırma sonuçları
- 
- Tablo-1** Bupivakain ve Levobupivakain gruplarının frekans değerlerinin karşılaştırılması
- Tablo-2** Bupivakain ve Levobupivakain gruplarının değişim miktarları açısından karşılaştırılması

## 12. ÖZGEÇMİŞ

**Adı Soyadı** : Gürsel Kaynak

**Doğum Yeri ve Yılı** : Lüleburgaz – 1974

**Medeni Durumu** : Evli

**Eğitimi** :

**2004–** Uzmanlık eğitimi – Araştırma Görevlisi  
Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Anesteziyoloji ve Reanimasyon AD/Düzce

**2000–2004** : Pratisyen Hekim

**1992–1999** : İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi

**1988–1991** : Kabataş Erkek Lisesi