

## BAZI YEREL ANESTEZİK İLAÇLARIN (LİDOKAİN, BUPİVAKAİN, PRİLOKAİN) RATLARDA MESANE KASLARI ÜZERİNE İN VİTRO ETKİSİ

### In Vitro Effects of Some Local Anesthetic Drugs (Lidocaine, Bupivacaine, Prilocaine) on the Rat Urinary Bladder Muscles

Fikret ÇELEBİ\*

Abdullah DOĞAN\*\*

Geliş Tarihi 0 26.05.2000

#### ÖZET

Bu çalışmada bazı yerel anestetik (lidokain, bupivakain, prilokain) ilaçların ratlarda mesane üzerine in vitro etkileri araştırıldı. Denemeler izole organ banyosu ortamında gerçekleştirildi. Lidokain, bupivakain ve prilokain'in 6 farklı dozu denendi. Lidokainin 2. dozu (0.6 µg/ml) hariç diğer bütün dozları (1. doz: 0.2 µg/ml, 3. doz: 2 µg/ml, 4. doz: 6 µg/ml, 5. doz: 20 µg/ml, 6. doz: 60 µg/ml) mesane kaslarında gevşemeye neden oldu. Lidokainin 3. dozunun (p<0.05) ve 4. ve 6. dozlarının (p<0.01) gevşetici etkileri istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Bupivakainin 1. (0.25 µg/ml), 5. (15 µg/ml) ve 6. (30 µg/ml) dozları gevşeme, 2. (0.5 µg/ml), 3. (1.5 µg/ml) ve 4. (5 µg/ml) dozları ise mesane kaslarında kasılma oluşturdu (p<0.01). Prilokainin bupivakain gibi 1. (0.5 µg/ml), 5. (320 µg/ml) ve 6. (60 µg/ml) dozları gevşeme oluştururken, 2. (1 µg/ml) ve 3. (3 µg/ml) dozları mesane üzerinde kasıcı etki gösterdi (p>0.05). Bu ilacın 4. (10 µg/ml) dozu mesane kasları üzerinde kasılma ve gevşeme bakımından herhangi bir değişikliğe neden olmadı. İstatistiksel olarak prilokainin sadece 6. dozunun oluşturduğu gevşetici etki önemli bulundu (p<0.01).

**Anahtar Sözcükler:** Mesane, Düz kas, Lidokain, Prilokain, Bupivakain

#### SUMMARY

In this study, in vitro effects of lidocaine, bupivacaine and prilocaine on the urinary bladder muscle in rats were examined. The experiments were performed in isolated organ-bath. Six different doses were tried for each local anesthetic. All doses of lidocaine (1. doz: 0.2 µg/ml, 3. doz: 2 µg/ml, 4. doz: 6 µg/ml, 5. doz: 20 µg/ml, 6. doz 60 µg/ml) except 2<sup>nd</sup> dose (0.6 µg/ml) caused relaxation on bladder muscles. The relaxation effects of the third (p<0.05), 4<sup>th</sup> and 6<sup>th</sup> (p<0.01) doses of the lidocaine were significant. It was observed that first (0.25 µg/ml), 5<sup>th</sup> (15 µg/ml) 6<sup>th</sup> (30 µg/ml) doses of bupivacaine showed relaxation, whereas 2<sup>nd</sup> (0.5 µg/ml), 3<sup>rd</sup> (1.5 µg/ml) and 4<sup>th</sup> (5 µg/ml) doses of this drug caused contractions on urinary bladder muscles. While first (0.5 µg/ml), 5<sup>th</sup> (30 µg/ml) and 6<sup>th</sup> (60 µg/ml) doses of prilocaine showed relaxation, 2<sup>nd</sup> (1 µg/ml) and 3<sup>rd</sup> (3 µg/ml) doses caused contractions. The 4<sup>th</sup> doses of this drug showed no signs of either relaxation or contraction. Only 6<sup>th</sup> doses of the prilocaine showed statistically significant relaxation (p<0.01).

**Key Words:** Urinary bladder, Smooth muscle, Lidocaine, Bupivacaine, Prilocaine.

#### GİRİŞ

Yerel anestetikler etkili yoğunluklarda sinir dokusuyla temas ettiklerinde iletimi dönüşümlü olarak engelleyen maddelerdir. Sinir hücrelerinin zarında bulunan sodyum kanallarının açılmasını engelleyerek iletileri bloke ederler (1). Gerek insan ve gerekse veteriner hekimliğinde yaygın olarak kullanılırlar. Operasyon alanını anestezisinde tercih edilirler. Günümüzde çok sayıda yerel anestetik ilaç geliştirilerek ekimliğin hizmetine sunulmuştur. Bunlar çeşitli kimyasal yapıya sahip ilaçlardır. Kokain, prokain, tetrakain, tutakain, butakain ester, lidokain, prilokain, bupivakain, me-pivakain amid, fenokain ve dipiridon farklı kimyasal yapıya sahip anestetik amaçla kul-

lanılabilen ilaçlardandırlar (2,3).

Bu grup ilaçlar yerel anestezi oluşumunda kullanılırlar. Yerel anestezi yüzeysel veya bölgesel, infiltratif, sinir bloku ve damar içi diye ayrılır. Yüzeysel anestezide bu ilaçların mukosa ve zarlar üzerine uygulanması söz konusu olduğu halde infiltrasyon anestezide ilaçlar, deri altına ve kaslar içerisine uygulanır. Sinir blokunda anestetik madde sinir köküne ve damar içi yolla belli bir bölgeye uygulanan regional anestezide ise ilaçlar, anestezisi istenen bölgeden geçen venalar içerisine verilir ve venanın üst kısmına ligatür atılarak ilaçların do-laşım sistemine geçmeleri yavaşlatılır (2-4).

\* Kafkas Üniversitesi Veteriner Fakültesi Fizyoloji Bilim Dalı, Kars-TÜRKİYE

\*\* Kafkas Üniversitesi Veteriner Fakültesi Farmakoloji ve Toksikoloji Bilim Dalı, Kars-TÜRKİYE.



Yerel anesteziğin uygulamayı takiben üç önemli etkisi görülür. Bu etkilerden ilki yerel etkileridir. Sinir blokuna bağlı olarak ortaya çıkar ve ilacın ana etkilerini kapsamaktadır. İkinci etkileri ise bölgeseldir. Uygulandıkları bölgede ağrı, ısı, basınç duyuları azalır veya kaybolur. Sinir blokuna bağlı olarak vazomotor tonus düşer. Yerel anesteziğin üçüncü etkileri ise sistemik etkileridir. İlaçlar emildikten sonra ortaya çıkarlar. Bu etkiler arasında kalp ve sinir sistemi üzerine olan toksisite önemlidir. Damar düz kasları üzerine kokain kasıcı, prokain gevşetici etkilidir. Ayrıca aşırı duyarlılık reaksiyonlarına da neden olabilirler. Ancak bu etkileri doza bağlı olarak değişkenlik arz eder (1).

Lidokain, prilokain ve bupivakain yerel anesteziğin periferik sinir bloklarında, infiltratif ve bölgesel anestezide kaudal ya da epidural anestezide sıkça kullanılmaktadırlar (2). Genelde amid grubu anesteziğin düşük yoğunluklarda kasıcı, yüksek yoğunluklarda ise gevşetici etkinlik gösterdikleri bildirilmektedir (5,3). Düz kaslar üzerinde görülen bu etkileri, özellikle kalp, damar ve bronş kaslarının etkileyebildiğinden önemle üzerinde durulmuştur (5). Bu amaçla düz kaslı birtakım doku ve organlar üzerinde çeşitli yerel anesteziğin kasılmalarına olan etkileri araştırılmıştır (6-9).

Yerel anesteziğin uygulamalarından sonra özellikle sistemik etkilere bağlı olarak istenmeyen durumlarla karşılaşılabilir. Bunlardan bir tanesi yerel anesteziğin uygulamalarından sonra mesane düz kaslarında meydana gelebilecek gergi azalmasının neden olabileceği düşünülen, idrar retensiyonu ile ilgili şikayetlerdir (10). Morfin uygulamasının da ratlarda idrar retensiyonuna neden olduğu bildirilmektedir (11).

Bu çalışmada lidokain, bupivakain ve prilokainin mesane duvarı düz kasları üzerine doğrudan olan etkilerinin in vitro koşullarda araştırılması amaçlanmıştır.

#### MATERYAL ve METOT

Çalışmada erişkin 250-300 g ağırlıklarında ve sağlıklı 50 adet erkek Sprag-Dowley ırkı

albino rat kullanıldı. Enselerine küt bir cisimle vurularak öldürülen ratların mesaneleri, seri bir şekilde karın boşluğu açılarak çıkarıldı. İçerisinde Krebs solüsyonu bulunan bir petri kutusu içerisine alınan mesane, bağ dokusu ve mukoza tabakasından arındırıldı. Mesanenin üst kısmından alt ucuna doğru 8-10 mm boyunda ve 1.5-2 mm eninde kas kesitleri hazırlandı. Hazırlanan preparatın alt ucu organ banyosunun tabanına tesbit edilmek üzere, üst ucu ise Grass FT1 force displacemet model bir transdüserle bağlanarak, 1 gr gerim altında, 37 °C ısı ve % 95 O<sub>2</sub>, % 5 CO<sub>2</sub> gaz karışımı ile havalandırılan 10 ml hacimli olan Hugo-Sag model organ banyosuna yerleştirildi. Hazırlanan preparat bu şekilde bir saat süresince içinde Krebs solüsyonu bulunan organ banyosunda inkübasyona bırakıldı. Krebs solüsyonunun içeriği mM olarak; NaCl: 120.7, KCl: 5.9, CaCl<sub>2</sub>: 1.25, MgCl: 1.2 NaHCO<sub>3</sub>: 15.5, NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>: 1.2 ve glikoz 11.5 şeklinde hazırlandı (12).

Mesane kaslarının denenecek olan ilaçlara karşı göstereceği kasılma veya gevşeme yanıtlarını değerlendirebilmek için referans olarak KCl'e karşı mesanenin vereceği en üst düzeye yakın kasılma cevapları temel alındı. Yapılan denemelerde ratların idrar kesesi için 80 mM KCl standart olarak en üst düzeye yakın kasılmalara neden oldu ve 80 mM KCl referans olarak kabul edildi. Deneylerde elde edilen tüm cevaplar Grass FT1 force displacemet model transdüser aracılığı ile San-ei model poligraf aletiyle kaydedildi.

Çalışmada Eczacıbaşı İlaç Firması'ndan temin edilen ilaçlar kullanıldı. Lidokain, bupivakain ve prilokainin organ banyosundaki son yoğunlukları lidokain için; 1. doz: 0.2 µg/ml, 2. doz: 0.6 µg/ml, 3. doz: 2 µg/ml, 4. doz: 6 µg/ml, 5. doz: 20 µg/ml, 6. doz: 60 µg/ml, bupivakain için; 1. doz: 0.25 µg/ml, 2. doz: 0.5 µg/ml, 3. doz: 1.5 µg/ml, 4. doz: 5 µg/ml, 5. doz: 15 µg/ml, 6. doz: 30 µg/ml ve prilokain için; 1. doz: 0.5 µg/ml, 2. doz: 1 µg/ml, 3. doz: 3 µg/ml, 4. doz: 10 µg/ml, 5. doz: 30 µg/ml, 6. doz: 60 µg/ml olmak üzere 6 farklı düzü distile suda sulandırılarak hazırlandı. Hazırlanan her dokuda denenecek olan ilaç dozlarından önce



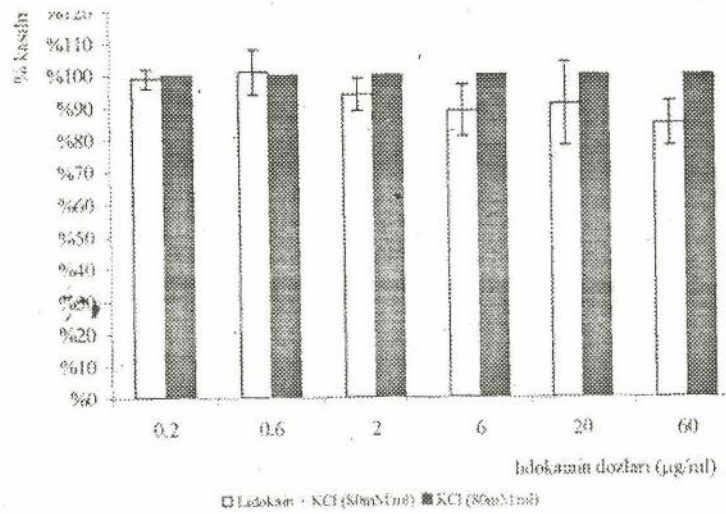
80 mM KCl'e karşı her seferinde en üst düzeye yakın cevap alındıktan sonra 80 mM KCl+ ilaç kombinasyonu aynı anda doku üzerine bir pipet aracılığı ile verilerek en üst düzeye yakın kasılmada oluşan değişiklikler belirlendi. Organ banyosu ortamına verilen referans ve ilaçların doz volümü 0.5 ml idi. Gerek referans madde ve gerekse referans + ilaç kombinasyonu deneylerinde oluşan kasılmanın en üst düzeye ulaşmasından hemen sonra denenen ilaçların dokuyla olan maruziyetlerine, banyo ortamı boşaltılarak son verildi. Bu şekilde banyo her 30 sn'de bir olmak üzere, arka arkaya üç kez yıkılarak ilaçlar ortamdaki uzaklaştırıldı. 80 mM KCl'in oluşturduğu en üst düzeye yakın kasılma üzerine uygulanan ilaçların farklı dozlarının en üst düzeye yakın kasılmayı artırıcı ya da azaltıcı etkileri belirlendi. Sonuçlar, 80 mM KCl'in oluşturduğu kasılmalar % 100 kabul edilip buna göre % değişiklikler şeklinde belirlendi (13). İstatistik olarak student-t testi uygulanarak her ilacın kendi farklı dozları arasında oluşan farklı cevapların anlamlılıkları değerlendirildi (14).

## BULGULAR

Deneylerden elde edilen verilerin değerlendirilmesi Şekil 1, Şekil 2 ve Şekil 3'te verilmiştir.

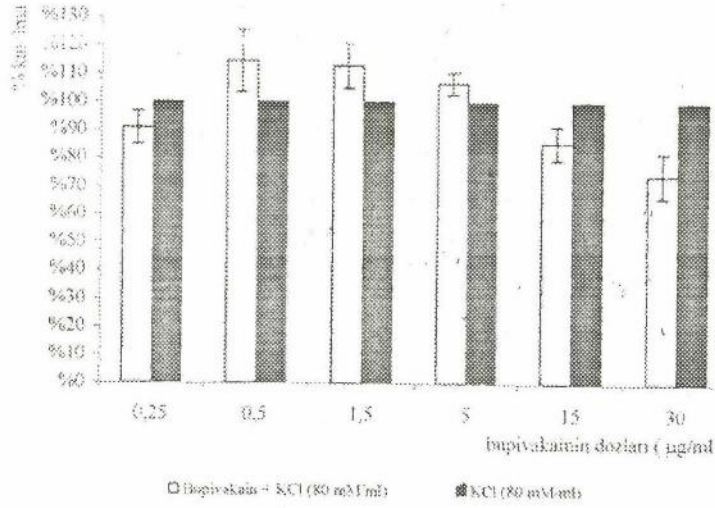
Ayrıca ilaçların farklı dozlarının mesane düz kasları üzerinde oluşturduğu kasılmaların istatistiksel önemlerinin gösterildiği bulgular Tablo 1'de sunulmuştur.

Lidokainin 2. dozu (0.6  $\mu\text{g/ml}$ ) hariç denenen bütün dozlarında ( 1. doz: 0.2  $\mu\text{g/ml}$ , 3. doz: 2  $\mu\text{g/ml}$ , 4. doz: 6  $\mu\text{g/ml}$ , 5. doz: 20  $\mu\text{g/ml}$ , 6. doz: 60  $\mu\text{g/ml}$ ) mesane kasları üzerine herhangi bir kasıcı etkisi görülmedi. 2. dozda istatistiksel önemi olmayan küçük bir kasılma belirlendi. Lidokainin 1. ve 2. dozları dışında diğer bütün dozlarının mesane kaslarının KCl ile olan kasılmalarını azalttığı tespit edildi. Bupivakainin etkisi düşük olan 0.25  $\mu\text{g/ml}$ 'lik 1. dozunda ve yüksek olan 15  $\mu\text{g/ml}$ 'lik 5. doz ile 30  $\mu\text{g/ml}$ 'lik 6. dozlarında kasılmayı inhibe edici, orta düzeyde olan 2. doz: 0.5  $\mu\text{g/ml}$ , 3. doz: 1.5  $\mu\text{g/ml}$  ve 4. doz: 5  $\mu\text{g/ml}$ , dozlarında ise kasılmayı artırıcı yönde olduğu görüldü. Prilokainin 1. (0.5  $\mu\text{g/ml}$ ), 5. (30  $\mu\text{g/ml}$ ) ve 6. (60  $\mu\text{g/ml}$ ) dozları mesane kaslarında kasılmayı baskılayıcı etki gösterdi. 2. (1  $\mu\text{g/ml}$ ) ve 3. (3  $\mu\text{g/ml}$ ) dozlarında ise bupivakaindeki kadar olmayan bir kasılma belirlendi. Prilokainin 4. (10  $\mu\text{g/ml}$ ) dozunda ise mesane düz kaslarının KCl ile oluşturulan kasılmalarına karşı herhangi bir aktive edici ya da baskılayıcı etkisi görülmedi.

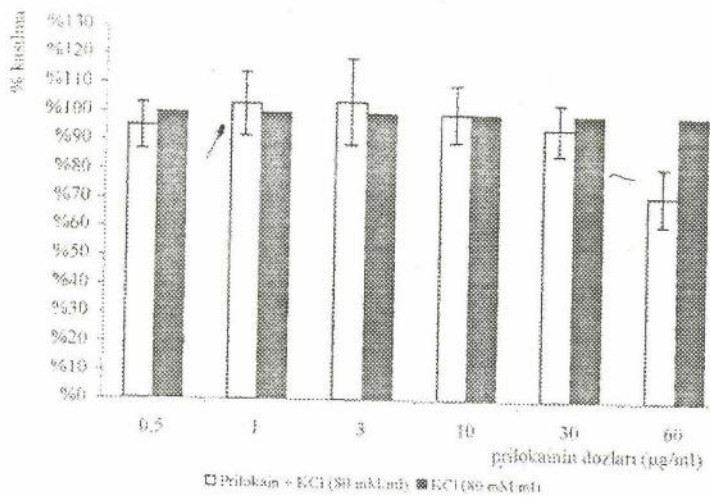


Şekil 1. Lidokainin izole edilmiş rat mesanesi kaslarının kasılması üzerine in vitro etkileri. Sonuçlar aritmetik ortalama ve standart hata şeklinde gösterilmiştir.

Figure 1. In vitro effects of the lidocaine on the contractions of the isolated urinary bladder muscles in rat. Results were plotted as mean  $\pm$ SE.



**Şekil 2.** Bupivakainin izole edilmiş rat mesanesi kaslarının kasılması üzerine in vitro etkileri. Sonuçlar aritmetik ortalama ve standart hata şeklinde gösterilmiştir.  
**Figure 2.** In vitro effects of the bupivacaine on the contractions of the isolated urinary bladder muscles in rat. Results were plotted as mean  $\pm$ SE.



**Şekil 3.** Prilokainin izole edilmiş rat mesanesi kaslarının kasılması üzerine in vitro etkileri. Sonuçlar aritmetik ortalama ve standart hata şeklinde gösterilmiştir.  
**Figure 3.** In vitro effects of the prilocaine on the contractions of the isolated urinary bladder muscles in rat. Results were plotted as mean  $\pm$ SE.



**Tablo 1.** Lidokain, bupivakain ve prilokainin altı farklı dozunun izole edilmiş rat mesanesi kasları üzerinde oluşturdukları kasılmalar (80 mM KCl'e karşı % kasılma değerleri).

**Table 1.** The contractions caused by six different doses of lidocaine, bupivacaine and prilocaine on isolated urinary bladder muscles in rats (The contractions values (9) against 80 mM KCl).

| Dozlar | 80 mM KCl<br>(referans) | Lidokain + 80 mM KCl<br>X ± S $\bar{x}$ | (n)  | Bupivakain + 80 mM KCl<br>X ± S $\bar{x}$ | (n)  | Prilokain + 80 mM KCl<br>X ± S $\bar{x}$ | (n)  |
|--------|-------------------------|---|------|---|------|--|------|
| 1. Doz | 100                     | 99±3                                    | (9)  | 91±6**                                    | (11) | 95±8                                     | (10) |
| 2. Doz | 100                     | 101±7                                   | (8)  | 115±11**                                  | (11) | 103±11                                   | (16) |
| 3. Doz | 100                     | 94±5*                                   | (8)  | 113±8**                                   | (12) | 104±15                                   | (12) |
| 4. Doz | 100                     | 89±8**                                  | (8)  | 107±4**                                   | (12) | 100±10                                   | (11) |
| 5. Doz | 100                     | 91±13                                   | (10) | 85±6**                                    | (14) | 95±9                                     | (10) |
| 6. Doz | 100                     | 85±7**                                  | (14) | 74±8**                                    | (6)  | 72±10**                                  | (7)  |

Her doz grubu için - p<0.05, \*\* p<0.01 değerlerini ifade eden dozlar ile kontrol (referans) grubu değerleri arasındaki farklar istatistiksel olarak anlamlıdır.

## TARTIŞMA ve SONUÇ

Beşeri ve veteriner hekimlikte yerel anestetiklerin yaygın kullanım alanları mevcuttur. Bazı cerrahi girişimler yerel anestezi ile yapılabilir. Bu nedenle yerel anestetiklerin diğer ilaçlarda olduğu gibi yan ve istenmeyen etkisinin olmaması veya en az düzeyde olması istenir. Özellikle cerrahi girişimlerde uygulandıklarında alerjik etkileri ve düz kaslar üzerine istenmeyen etkileri önemlidir. Örneğin bronş düz kaslarının kasılması solunum güçlüğüne, damar düz kaslarının gevşemesi hipotansiyona neden olur (20). Bu etkilerin iyi bir şekilde araştırılarak ortaya konması, yeni yerel anestetiklerin geliştirilmesi için de şarttır.

Lidokain, bupivakain ve prilokainin sidik kesesi düz kaslarına olan etkilerinin farklı olduğu, araştırmanın bulguları incelendiğinde görülmektedir. Aynı zamanda her anestetik ilacın kendi farklı dozları arasında da etki bakımından farklılıklar gözlemlenmiştir.

Lidokainin düz kaslar üzerine etkileriyle ilgili olarak daha önceleri yapılan çalışmalarda, örneğin in vitro olarak miyometrium kontraksiyonlarının frekansını ve tonusunu inhibe ettiği belirtilmektedir (15). Bu inhibisyonun bupivakain ve prilokainin inhibisyon etkisinden daha kuvvetli olduğu yine aynı çalışmada bildirilmektedir.

Ratlarda işeme refleksi üzerine anestetiklerin etkisi araştırılmış, in vitro olarak % 75'lik bupivakainin 10 µl'sinin mesane içine uygulan-

ması volüme bağlı işeme refleksini tamamen ortadan kaldırmıştır (10).

Yapılan başka bir çalışmada da lidokainin düşük ve yüksek yoğunluklarda kolinerjik etkili trakeal düz kasların kasılmalarını inhibe ettiği belirlenmiştir (7). Söz konusu çalışmada kullanılan anestetikler arasında bupivakain ve lidokain, elektriksel stimülasyonla elde edilen kolinerjik kasılmaların azaltılmasında mepivakain, prilokain ve etidokainin oluşturduğu etkilerden daha güçlü etkinlik gösterdikleri ifade edilmektedir. Sonuçta lidokain ve diğer yerel anestetiklerin trakheal düz kaslar üzerine antispazmodik etkili oldukları bildirilmektedir (7).

Wali FA (6), V. saphena ve kroner arterde prilokain, mepivakain ve bupivakainin kasılma oluşturduklarını, lidokain ve etidokainin ise gevşemeye neden olduklarını ifade etmektedir. Söz konusu ilaçların yoğunlukları artırılınca damarlarda gevşemeye neden oldukları gözlemlenmiştir. V. saphena'da kolinerjik, adrenerjik ve histaminerjik etkinliğin kontraktıl etki, koroner arterlerde kolinerjik ve histaminerjik aktivite kontraktıl, adrenerjik aktivite ise gevşetici etkinlik göstermektedir. Yapılan çalışmada lidokainin koroner arterlerde adrenerjik etkinliği artırırken, V. saphena ve koroner arterlerdeki kolinerjik ve histaminerjik etkiyi azalttığı yorumu yapılmaktadır.

Lidokainin böbrek fonksiyonları üzerine olan etkilerini araştırmak için Kover G ve ark 0.5 mg/kg sol böbrek arteri içerisine lidokain enjekte etmiş, sonuçta sol böbrekte lidokain



sempatik sinirleri bloke ederek renal medullar damarları etkileyip kan akımını artırması gerekirken, glomerular süzülme oranında, böbrek kan akımında, Na ekskresyonunda ve idrar miktarında azalma gözlemlenmiştir (16). Bu şekilde lidokainle oluşturulan farmakolojik denervasyon (simpatotektomi) kortikal medullada damar daraltıcı, medullar bölgede ise damar genişletici etki oluşturduğu kanısı uyandırmıştır. Başka bir çalışmada da köpeklerde böbrek medullasının membranlarında Na, K-ATPaz aktivitesi üzerine anesteziklerin etkileri araştırılmış, benzokain hariç lidokain, prokain, tetrakain, bupivakain, prilokain ve prokaiamidin Na, K+ATPaz aktivitesini baskıladıkları görülmüştür (17).

Lignokain (lidokain), prilokain, etidokain, mepivakain, bupivakain gibi yerel anesteziklerin hücrede Ca<sup>2+</sup> geçişiyle ilgili olarak antagonistik özelliklerinin olup olmadıkları araştırılmıştır (8). Çalışmada rat ileumu, rat diyaframı ve izole edilmiş insan V. saphena'sı olmak üzere üç farklı kas kullanılmıştır. Elde edilen sonuçlara göre yerel anesteziklerin orta ve yüksek dozlarda (~100 µM) hücrelerin Ca<sup>2+</sup> alımını baskıladıkları Na<sup>+</sup> ve K<sup>+</sup> için de membran geçişlerinde inhibisyon etki oluşturdukları bildirilmektedir. Yerel anesteziklerin düşük dozlarında (1-100 µM) hücrelerin Ca<sup>2+</sup> alımına etkilerinin yok denecek kadar az, fakat Na<sup>+</sup> ve K<sup>+</sup> geçişini hala anlamlı bir şekilde baskıladıkları ifade edilmektedir. Bu üç kas türünde Ca<sup>2+</sup>, Na<sup>+</sup> ve K<sup>+</sup>'un hücreye geçişlerinin uygulanan lokal anesteziklerin dozuna bağlı olarak değiştiği, ancak yüksek dozlarda kaslarda kalsiyum anatagonizasyonuna neden oldukları bildirilmektedir (8).

EMLA (lignokain + prilokain karışımı topikal krem)'nin deride ilk 1.5 saatlik bir sürede damar daralmasına, 3 saatten daha uzun süren uygulamalarında ise damar genişlemesine neden olduğu bildirilmektedir (18). Prilokain ve bupivakainin bölgesel damar içi anestezisinde bölgenin hiperemik durumunun azaldığı, yani bölgesel kan akımında bir azalmanın söz konusu olduğu bildirilmektedir (19).

Yukarıda söz konusu edilen çalışmalardan da anlaşılacağı üzere yerel anesteziklerin oluşturdukları etkilerin uygulandıkları doza bağlı olarak değişiklikler sergiledikleri görülmektedir.

Yaptığımız çalışma da bariz olarak göstermektedir ki lidokain, bupivakain ve prilokainin rat mesanesi düz kaslarına olan etkileri gerek uygulanan ilaçların farklılığı ve gerekse ilaçların farklı dozları ile değişiklik göstermektedir. Lidokainin rat mesanesi düz kaslarına olan etkileri daha ziyade gevşetici yönde olmuştur. Lidokainin bu etkileri istatistiksel olarak 3. dozda (p<0.05) ve 4. ve 6. dozlarda (p<0.01) anlamlı bulunmuştur. Lidokainin bu etkisi miyometrial kaslarda, koroner arterlerde, V.saphena'da trakheal düz kaslarda yaptığı etkilere benzemektedir (6,8,15). Trakheal düz kaslara lidokainin düşük ve yüksek dozlarının gevşetici etkisi (7) benzer şekilde mesane düz kaslarında da gözlemlenmiştir. Prilokainin ve bupivakainin yüksek ve düşük dozlarının mesane düz kaslarında oluşturduğu gevşetici etki de, diğer çalışmalarda farklı kaslarda oluşturulan etkilere benzemektedir (5-9,15). Bupivakainin 1, 5 ve 6. dozlarının neden olduğu gevşetici etkiler ile 2, 3 ve 4. dozlarının oluşturduğu kasıcı etkiler istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p<0.01). Prilokainin bupivakain gibi 1, 5 ve 6. dozları gevşemeye neden olmuştur; ancak istatistiksel olarak sadece 6. dozda anlamlı farklılık bulunmuştur (p<0.01). Yine prilokainin bupivakaine benzer şekilde 2 ve 3. dozlarında görülen kasıcı etkilerine rağmen istatistiksel açıdan bu etkiler anlamlı bulunmadı. Lidokainden başka yüksek dozlarda bupivakain ve prilokainin mesanede oluşturdukları gevşetici etki, rat ileumu, rat diyaframı, insan V.saphena'sında olduğu gibi rat mesanesi ve düz kaslarında da bu anesteziklerin hücresel iyon geçişlerinde oluşturulan bir inhibisyonu düşündürmektedir. Ancak gerek bupivakainin 2. doz (0.5 µg/ml) 3. doz (1.5 µg/ml) ve 4. doz (5 µg/ml) ve gerekse prilokainin 2. doz (1 µg/ml) ve 3. dozları (3 µg/ml) gibi orta düzeydeki dozlarında mesane düz kaslarında oluşturulan kasılmanın, Wali (6)'nın V.saphena ve koroner arterlerde bildirdiği bupivakainin ve prilokainin etkilerine benzemektedir. Söz konusu bu etkinin mesane düz kaslarında kolinerjik aktivite artışına bağlı olabileceği düşünülebilir.

Cerrahi girişimlerden sonra yerel anestezik ilaca bağlı idrar retensiyonu önemlidir. Bu durumun ortaya çıkarılması yerel anestezik seçiminde ve uygulanacak dozun belirlenmesinde yararlı olacaktır. Bu çalışmada



yaygın olarak kullanılan lidokain, bupivakain ve prilokainin mesane düz kaslarına belirli dozlarda kasıcı ve özellikle yüksek dozlarda ise gevşetici etkilerinin olabileceği ortaya çıkarılmıştır.

Sonuç olarak lidokainin 2. dozu hariç diğer bütün dozları mesane düz kaslarında gevşemeye yol açmıştır. Bupivakainin ise 1, 5 ve 6. dozları mesane düz kaslarında gevşemeye neden olurken; 2, 3 ve 4. dozları kasılmaya neden olmuştur. Prilokainin ise bupivakainde olduğu gibi düşük olan 1. dozu ile yüksek olan 5. ve 6. dozlarında mesane düz kaslarını gevşettiği, 2 ve 3. dozunun kasılmaya neden olduğu ve 4. dozunun ise kasılma ve gevşeme açısından belirgin bir etkisinin olmadığı görülmüştür.

Lokal anestetik uygulamaları ve seçiminde, elde edilen bu bulguların yararlı olabileceği düşünülmektedir.

#### KAYNAKLAR

1. Kaya S, Pirinçi İ, Traş B, Bilgili A, Baydaş E, Akın F, Doğan A: Veteriner Uygulamalı Farmakoloji. Medisan Yayınları, Ankara, 1998.
2. Erengül A: Lokal Anestezi. İstanbul Üniv Cerrapaşa Tıp Fak Yay, Yayın No: 78, İstanbul, 1980.
3. Doğan A: Farmakoloji ve Toksikoloji. KAÜ Sağlık Yüksekokulu Yay, No: 1, Kars, 1999.
4. Dökmeci İ: Farmakoloji. DÜ Tıp Fak Yay, Diyarbakır, 1979.
5. Schafer MK, Eberle B, Otto S, Jantzen JP, Dick W: [Hemodynamic effects of a ventriculo-cisternal perfusion of bupivacaine]. *Anaesthetist*, Apr; 48(4): 218-23, 1999.
6. Wali FA: Effects of local anaesthetics on responses of human saphenous vein and bovine coronary artery to neurotransmitters, acetylcholine, noradrenaline and 5-hydroxytryptamine. *Gen Pharmacol*, 17(4): 405-11, 1986.
7. Wali FA: Local anaesthetics inhibit cholinergic and non-cholinergic neural and muscular contractions in avian tracheal smooth muscle. *Acta Anaesthesiol Scand*, Feb; 31(2): 148-53, 1987.
8. Wali FA, Suer AH, Greenidge E, Tugwell AC, Hayter A: Local anaesthetics inhibit influx of calcium, sodium and potassium into rat ileum, diaphragm and human isolated saphenous vein. *Gen Pharmacol*, 18(4): 1-5, 1987.
9. Tuvemo T, Willdeck-Lund G: Smooth muscle effects of lidocaine, prilocaine, bupivacaine and etiodocaine on the human umbilical artery. *Acta Anaesthesiol Scand*, Apr; 26(2): 104-107, 1982.
10. Yaksh TL, Durant PA, Brent CR: Micturition in rats: a chronic model for study of bladder function and effect of anesthetics. *Am J Physiol*, Dec; 251(6 Pt 2): R1177-85, 1986.
11. Kontani H, Kawabata Y: A study of morphine-induced urinary retention in anesthetized rats capable of micturition. *Jpn J Pharmacol*, Sep; 48(1): 31-6, 1988.
12. Ordway GA, Kolta MG, Gerald MC, Wallace LJ: Age-Related Change in «Adrenergic Responsiveness of the Urinary Bladder of the Rat is Regionally Specific. *Neuropharmacology*, Vol 25, No 12, pp 1335-1340, 1986.
13. Üstünes L: İzole Kobay İleumu Prepararı. Bökesoy TA (Ed): İzole Organ Preparatları 1: Düzkas Preparatları. Türk Farmakoloji Derneği Yayınları, Ankara, 1993.
14. Heperkan Y: Tıpta İstatistik Yöntem ve Uygulamaları, Ankara Üniv Tıp Fak Yay, Yay No: 415, Ankara, 1981.
15. Willdeck-Lund G, Nilsson BA: The effect of local anaesthetic agents on the contractility of human myometrium in late pregnancy. An in vitro study. *Acta Anaesthesiol Scand*, Feb; 23(1): 78-88, 1979.
16. Kover G, Herceg R, Tost H: The effect of lidocaine on the renal function. *Acta Physiol Hung*, 75(3): 237-46, 1990.
17. Kutchai H, Geddis LM, Farley RA: Effects of local anaesthetics on the activity of the Na, K, ATPase of canine renal medulla. *Pharmacol Res*, Jan; 41(1): 1-7, 2000.
18. Bjerring P, Andersen PH, Arendt-Nielsen L: Vascular response of human skin after analgesia with EMLA cream. *Br J Anaesth*, Dec; 63(6): 655-60, 1989.
19. Drummond GB: Effects of regional intravenous anaesthesia on blood flow. *Br J Anaesth*, Feb; 47 suppl: 237-40, 1975.
20. Stratmann D, Gotte A, Meyer-Hamme K, Watermann WF: [Spinal anaesthesia using bupivacaine-clinical experience of more than 6000 cases]. *Anaesthetist*, Aug; 28(8): 49-56, 1979.