

Dana kardiyak veninde bupivakainin etkileri: Endotelin rolü*

Oğuz Raşit Karakulak¹, Ayşe Saide Şahin²

¹SS Bursa Eczacılar Kooperatifi, Konya Şubesi Mesul Müdürü, Bursa

²Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, Konya

Öz

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

Gereç ve Yöntem: Dana kardiyak ven halkaları %95 O₂ ve %5 CO₂ ile gazlandırılan ve sıcaklığı 37°C'de sabit tutulan KHS içeren izole organ banyolarına alındı. Uygulanan ajanlara verilen yanıtlar izometrik olarak kaydedildi.

Bulgular: Bupivakain (10⁻⁸ – 10⁻⁴ M) endoteli ve endotelsiz ven halkalarının bazal tonusunu etkilemedi. 5-HT (10⁻⁵ M) ile maksimum kasılma cevabı alındıktan uygulanan bupivakain düşük konsantrasyonlarda (10⁻⁸ – 10⁻⁶ M) kasılma cevaplarını anlamlı olarak azalttı, yüksek konsantrasyonlarda (10⁻⁵ – 10⁻⁴ M) ise kardiyak ven halkalarında kasılma gözlemlendi. 10⁻⁴ M bupivakain ilavesinden sonra oluşan maksimum kasılma 5-HT ile elde edilen maksimum kasılma cevabına benzerdi. Dokuların L-NAME (10⁻³ M) ile inkübasyonu bupivakainin düşük konsantrasyonlarında oluşan gevşeme cevaplarını inhibe etti; 10⁻⁵ ve 10⁻⁴ M bupivakain varlığında ise ven halkalarının kasılma cevapları kontrol 5-HT kasılmalarına göre anlamlı olarak yüksekti. İndometazinle (10⁻⁵ M) inkübe edilen dokularda 10⁻⁸ – 10⁻⁶ M aralığında verilen bupivakain, kontrol dokulardakine benzer şekilde, doza bağlı olarak artan gevşeme cevapları oluşturdu. Bupivakainin yüksek dozlarında gözlenen kasılma cevapları ise indometazin varlığında inhibe edildi. Endotelsiz ven halkalarında ise banyoya bupivakain ilavesi (10⁻⁸ – 10⁻⁶ M) 5-HT'ye bağlı maksimum kasılma cevaplarını değiştirmede

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

Anahtar Kelimeler: Bupivakain, dana kardiyak ven, endotel

Abstract

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

Material and Methods: Calf cardiac vein rings were placed in tissue bath containing Krebs-Henseleit Solution gassed with %95 O₂ and %5 CO₂ at 37°C. Changes in tension produced by the agents recorded isometrically.

Results: Cumulative bupivacaine did not affect basal tonus of intact and endothelium denuded vein rings. After maximum contraction response taken with 5-HT (10⁻⁵ M), lower concentrations of (10⁻⁸ – 10⁻⁶ M) bupivacaine significantly reduced contraction responses precontracted with 5-HT. At higher concentrations (10⁻⁵ – 10⁻⁴ M) bupivacaine produced contraction. Incubation with 10⁻³ M L-NAME inhibited relaxation responses to low concentrations of bupivacaine. At higher concentrations (10⁻⁵ – 10⁻⁴ M) bupivacaine produced contraction significantly higher than control. Incubation with 10⁻⁵ M indomethacin produced dose dependent relaxation responses similar with control at low concentrations of (10⁻⁸ – 10⁻⁶ M) bupivacaine. Contraction response to higher concentrations (10⁻⁵ – 10⁻⁴ M) of bupivacaine inhibited by Indomethacin. At endothelium denuded rings cumulative bupivacaine did not alter maximum contraction response produced with 5-HT (10⁻⁵ M).

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

Key words: Bupivacaine, calf cardiac vein, endothelium

Genel Tıp Derg 2019;29(1):1-6

Alınan: 01.06.2018 / 26.06.2018 / Yayınlanma: 18.03.2019

Yazışma adresi: Ayşe Saide Şahin, Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, Konya

E-posta: aysesaide@gmail.com

Giriş

Lokal anestezi sinir liflerinde ve uyarılabilir diğer dokularda depolarizasyon oluşumunu ve yayılmasını engelleyen; geçici olarak duyu, motor ve otonomik fonksiyon kaybına neden olan maddelerdir (1). Başlıca kullanım yerleri lokal uygulama ile sınırlı bir bölgede anestezi oluşturmaktır. Ayrıca kronik ağrılarda ağrı kontrolünün sağlanması amacıyla sistemik uygulama da yapılmaktadır (2). Bu ilaçlar sinir lifleri dışında; çizgili kas, damar düz kası ve kalp kası gibi uyarılabilir tüm hücre membranlarını etkilemekte ve yüksek dozda lokal uygulama sonucu absorbe edilip dolaşıma fazla miktarda geçmeleri veya kazara damar içine enjekte edilmeleri sonucu kalp-damar sistemi ile ilgili toksik etkiler oluşmaktadır (3,4).

Bupivakain amid yapılı, uzun etkili ve potent bir lokal anesteziktir. S-enantiomeri ve R-enantiomeri olmak üzere iki aktif stereoizomeri vardır ve bupivakain müstahzarında rasemik karışım olarak bulunur. Uzun etkili oluşu ve duysal sinir liflerine motor sinir liflerine oranla daha seçici etki yapması nedeniyle sık kullanılan bir ilaçtır (5). Bupivakainin vazoaaktif etkileri ile ilgili insan umbilikal arteri, sıçan uterin arteri ve sıçan aortunda yapılan in-vitro çalışmalarda bupivakainin damarlar üzerine olan direkt etkilerinin çalışmanın yapıldığı damar yatağına ve uygulanan doza göre değiştiği, kasılma, gevşeme ya da bifazik nitelikte olan bu etkilerin damar endotel hücrelerinden salınan vazoaaktif maddeler tarafından da etkilendiği gösterilmiştir (6-8). Bu çalışmanın amacı in vitro dana kardiyak veninde bupivakainin vazoaaktif etkisini ve bu etkide endotel hücrelerinin rolünü araştırmaktır.

Gereç ve Yöntem

Torku-Panagro Tarım Hayvancılık Et Kombinasyonundan alınan dana kalpleri Krebs-Henseleit Solüsyonu (KHS) içinde farmakoloji laboratuvarına getirildi. Kardiyak ven izole edilerek KHS içine alındı ve 2-3 mm genişliğinde halka şeklinde preparatlar hazırlandı. Dokular %95 O₂ ve %5 CO₂ ile gazlandırılan ve sıcaklığı 37°C'de sabit tutulan KHS içeren izole organ banyolarına alınarak 2 g dinlenme gerilimi altında 60 dk süreyle dinlendirildi. Bu süre içinde dokular 15 dakika aralıklarla besleyici solüsyon ile yıkandı. Uygulanan ajanlara verilen cevaplar bir transdüser (BIOPAC MP36, California USA) yardımı ile izometrik olarak (Commat, Ankara, TÜRKİYE) kaydedildi.

Çalışmada endoteli ve endotelsiz kardiyak ven halkaları kullanıldı. Endotelsiz dokuları hazırlamak için, preparatların endotel tabakası pamukla hafifçe sürtülerek mekanik yolla tahrip edildi. Bu şekilde hazırlanan preparatlar da 5-HT ile alınan kasılma cevapları üzerine asetilkolin (10⁻⁶ M) ilave edilmesi gevşeme cevabı oluşturmadı.

Deneysel prosedür

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

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

Kullanılan Kimyasallar

Bupivakain: Marcaine Flakon (Astra Zeneca)

Serotonin (5-HT): SigmaAldrich, (St. Louis, MO, A.B.D);

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

Asetilkolin: SigmaAldrich, (St. Louis, MO, A.B.D);

İndometazin: SigmaAldrich, (St. Louis, MO, A.B.D);

Krebs-Henseleit Solüsyonu (KHS) [mM]: NaCl 118.3, KCl 4.69, KH₂PO₄ 1.18, CaCl₂ 1.25, MgSO₄ 1.17, NaHCO₃ 25.0, glikoz 11.1.; pH:7.4

İstatistiksel Analiz

Çalışmada kümülatif olarak uygulanan bupivakain'in her bir konsantrasyonundan sonra cevaplarda oluşan değişimler 5-HT ile alınan maksimum kasılma cevabının %'si

olarak ifade edildi. Verilerin özetlenmesinde aritmetik ortalama±standart sapma (Mean±SD) kullanıldı.

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

Bulgular

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

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

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

İndometazinle 10^{-5} M inkübe edilen dokularda 10^{-8} – 10^{-6}

M aralığında verilen bupivakain, kontrol dokulardakine benzer şekilde, doza bağlı olarak artan gevşeme cevapları oluşturdu. Bupivakainin yüksek dozlarında gözlenen kasılma cevapları ise indometazin varlığında inhibe edildi ($n=10$ $p<0.05$ Şekil 2, Tablo 1).

Endotelsiz ven halkalarında ise banyoya bupivakain ilavesi (10^{-8} – 10^{-6} M) 5-HT'ye bağlı maksimum kasılma cevaplarını değiştirmede ($p>0,05$ $n=6$).

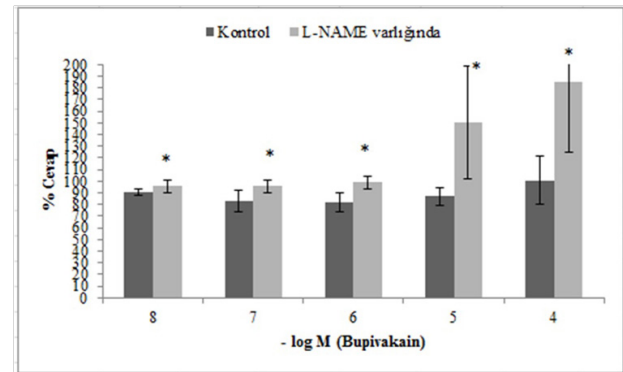
Tablo 1. 5-HT ile kasılan dana kardiyak veninde 10^{-6} ve 10^{-4} M bupivakain varlığında alınan cevaplar. (10^{-5} M 5-HT ile alınan maksimum kasılmanın yüzdesi olarak ifade edilmiştir.)

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

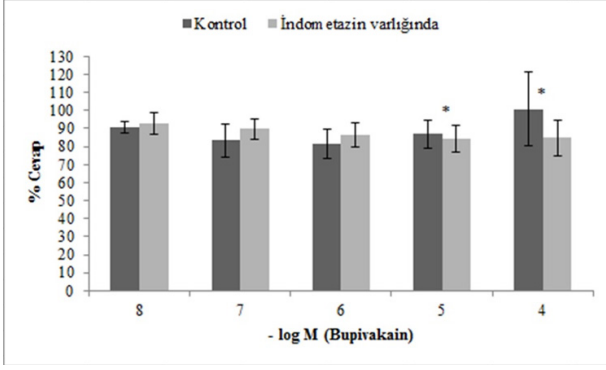
	Bupivakain 10^{-6} M	Bupivakain 10^{-4} M
Kontrol $n=10$	81,71±8,10*	100,57±20,46
İndometazin $n=10$	86,40±7,06*	84,80±9,98*
L-NAME $n=9$	98,78±5,72	185,44±60,27*
E(-) $n=6$	94,33±4,50	89,00±6,51

Şekil 1. L-NAME ile inkübe edilen dana kardiyak veninde bupivakain (10^{-8} – 10^{-4} M) ile alınan cevaplar. (Bupivakain cevapları 10^{-5} M 5-HT ile alınan maksimum kasılmanın %'si olarak ifade edilmiştir, $n=9$)

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



Şekil 2. İndometazin ile inkübe edilen dana kardiyak veninde bupivakain (10^{-8} – 10^{-4} M) ile alınan cevaplar. (Bupivakain cevapları 10^{-5} M 5-HT ile alınan maksimum kasılmanın %'si olarak hesaplanmıştır, N=10)* 10^{-5} M 5-HT kasılmasına göre $p < 0,05$.



Tartışma

Bu in vitro çalışmada; dana kardiyak ven preparatlarında bupivakainin etkileri bazal düzeyde ve serotonin ile önkasılma uygulanan dokularda çalışılmıştır. Kümülatif olarak uygulanan bupivakain, serotonin ile kasılan dana kardiyak ven halkalarında düşük dozlarda gevşeme, yüksek dozlarda ise kasılma tarzında konsantrasyona bağımlı bifazik cevaplar oluşturmuş ve ortama L-NAME ilavesi bupivakaine bağlı gevşemeleri azaltırken kasılma cevaplarını artırmıştır. İndometazin bupivakaine bağlı gevşeme cevaplarını etkilemeksizin sadece kasılma cevaplarını inhibe etmiş, endotelsiz dokularda ise bupivakain etki oluşturmamıştır. Bupivakain endotelli ve endotelsiz kardiyak ven halkalarının bazal tonusunu değiştirmemiştir.

Bupivakain ve diğer amid yapıları lokal anestetiklerin vazodilatör etkileri çalışılan dokuya, türe ve deneysel prosedüre göre farklılık göstermektedir. İzole sıçan aortunda kümülatif olarak uygulanan bupivakainin bazal tonusu doza bağımlı olarak artırdığı gösterilmiştir (9). İnsan mammarian ve radyal arterlerinde yapılan bir çalışmada ise amid grubu lokal anestetiklerden ropivakain ve lidokainin düşük konsantrasyonlarda kasılma oluşturduğu, yüksek konsantrasyonlarda ise maksimum kasılmanın azaldığı gösterilmiş ve endotel tabakasının zedelenmesi kasılma cevaplarını etkilememiştir (10). Levobupivakain ve ropivakainin insan umbilikal arter ve ven preparatlarında etkilerinin araştırıldığı diğer bir çalışmada da her iki lokal anestetik ilaç da dokularda kasılma oluşturmuş

ve endotelli ve endotelsiz dokularda kaydedilen kasılma cevapları arasında bir fark bulunmamıştır (11). Lokal anestetiklerin vasküler tonusu artırdığını gösteren bu çalışmalara karşın dana kardiyak veninde yaptığımız çalışmada kümülatif olarak uygulanan bupivakain endotelli ve endotelsiz dokuların bazal tonusunu değiştirmemiştir. Bulgularımızla uyumlu olarak Barışkaner ve ark. nın yaptıkları çalışmada da bupivakain insan umbilikal arter şeritlerinde bazal tonusu etkilememiştir (6).

Lokal anestetikler farklı kasıcı maddelerle tonusu artırılmış damar preparatlarında kasıcı ya da gevşetici etkiler oluşturmaktadır. Köpek femoral arter ve venlerinde bupivakain ve ropivakainin etkilerinin araştırıldığı bir çalışmada; her iki lokal anestetik de fenilefrinle kasılan arterlerde anlamlı kasılma oluşturduğu halde venlerde gevşeme yapmıştır (12). Sıçan mezenterik arterinde yapılan bir çalışmada ise fenilefrinle kasılan dokularda levobupivakain endotelden bağımsız tarzda gevşeme cevapları oluşturmuştur (13). Çalışmamızın diğer bölümünde 5-HT ile kasılmış endotelli ve endotelsiz kardiyak ven halkalarında bupivakainin etkileri araştırılmıştır. Endotelsiz ven halkalarında bupivakain 5-HT'ye bağlı kasılma cevaplarını etkilememiş, endoteli sağlam dokularda ise 5-HT'ye maksimum kasılma cevabı alındıktan sonra uygulanan bupivakain düşük konsantrasyonlarda (10^{-8} - 10^{-6} M) gevşeme, yüksek konsantrasyonlarda ise (10^{-5} - 10^{-4} M) ise kasılma oluşturmuştur. Bupivakaine bağlı kasılma cevapları ile 5-HT ile alınan maksimum kasılma cevapları arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır. Çalışmamızda düşük konsantrasyonlarda bupivakainin gevşeme oluşturmaya karşın; bir çalışmada insanlara intradermal uygulanan bupivakain ve lignokainin düşük konsantrasyonda kasılma yüksek konsantrasyonda ise gevşeme şeklinde bifazik etkileri oluşturduğu gösterilmiştir (14).

Damar endotel hücrelerinden salıverilen maddeler lokal anestetik ilaçların etkisini değiştirebilmektedir. Endotel hücrelerinde L-arjininden nitrik oksit sentaz enziminin etkimesiyle oluşan nitrik oksitin düz kas tabakasında guanilat siklazı aktive ederek gevşeme oluşturduğu ve nitrik oksit sentazı bloke eden maddelerin bu gevşeme cevaplarını inhibe ettiği bilinmektedir (15). Çalışmamızda, nitrik oksit sentaz inhibitörü L-NAME ile inkübe edilen kardiyak ven halkalarında bupivakain gevşeme oluşturmamış, yüksek bupivakain konsantrasyonlarında ise kasılma cevaplarında anlamlı artış olduğu saptanmış-

tır. Bu bulgu, bupivakainin etkilerinin endotele bağımlı olduğunu; endotel tabakasından salıverilen nitrik oksitin kümülatif olarak verilen bupivakainin düşük dozlarında oluşan gevşeme cevaplarına aracılık ettiğini ve yüksek dozlarında oluşan kasılma cevaplarını ise modüle ettiğini göstermektedir. Endotel hücrelerinde sentezlenen nitrik oksitin lokal anesteziklerin vasküler etkilerini değiştirdiği sıçan aortunda yapılan diğer bir çalışmada da gösterilmiştir. Araştırmacılar, dokuların endotel tabasının zedelenmesiyle veya ortama L-NAME ilavesiyle levobupivakaine bağlı kasılma cevaplarının arttığını yayınlamış ve endotel nitrik oksitin levobupivakaine bağlı kasılmaları azalttığını öne sürmüşlerdir (16). Buna karşın, noradrenalin ile kasılan tavşan mezenterik veninde yapılan diğer bir çalışmada ise bupivakain ve lidokain düşük konsantrasyonlarda kasılmalarda artış yüksek konsantrasyonda ise gevşeme oluşturmuş ve ortama L-NAME ilavesi bu etkileri değiştirmemiştir (17). Bupivakainin endotelsiz dokularda da gevşeme oluşturduğu gösterilmiştir. Ok ve ark. nın sıçan aortunda yaptığı bir çalışmada farklı önkasıcı maddeler uygulanarak kasılma oluşturulan endotelsiz dokularda bupivakain gevşeme oluşturmuş ve fenilefrine kıyasla KCl ile kasılan dokularda yüksek doz bupivakainin daha fazla gevşeme yaptığı yayınlanmıştır. Araştırmacılar, bu gevşeme cevaplarının kalsiyuma duyarlılığın azalması ve kısmen voltaja bağlı kalsiyum kanallarının inhibisyonu ile ilişkili olduğunu öne sürmüşlerdir (18).

Damar tonusunu etkileyen endotel kaynaklı diğer maddeler araziidonik asid metabolizmasının son ürünü olan prostanooidlerdir. Endotel hücrelerinde siklooksijenazın aktivasyonu ile oluşan prostasiklin gevşeme yaparken tromboksan damarlarda kasılma oluşturmaktadır (19). Çalışmamızda dana kardiyak veninde bupivakainin etkilerinde prostanooidlerin rolünü araştırmak için siklooksijenaz inhibitörü indometazin kullanılmıştır. Dokuların indometazin ile inkübe edilmesi bupivakaine bağlı gevşeme cevaplarını etkilememiş ancak kasılma cevaplarını inhibe etmiştir. Bupivakaine bağlı kasılma cevaplarının indometazin varlığında inhibe olması kasılma cevaplarına endotel hücrelerinde siklooksijenaz aktivasyonu ile oluşan ürünlerin aracılık ettiğini göstermektedir. Bulgularımızla uyumlu olarak; indometazin endoteli sağlam sıçan aortunda levobupivakaine bağlı kasılma cevaplarını azaltmıştır (20). Ayrıca amid yapılı lokal anesteziklerden olan mepivakainin sıçan aortunda (21), ropivakainin perfüze

fare mezenterik arterinde ve sıçan aortunda oluşturduğu kasılma cevaplarında da siklooksijenaz yolağının rol oynadığı gösterilmiştir (22,23).

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

Kaynaklar

1. Al Saffar, MT, AL-Sandook TA, & Mahmoud YA. Possible New Concept in the Mechanism of Action of Local Anesthesia. *American J Med Biol Res* 2013; 1: 134-7.
2. Becker DE, Reed KL. *Essentials of Local Anesthetic Pharmacology*. *Anesthesia Progress* 2006; 53: 98-109.
3. Zhang X, Zhang L, Zhang Y. Side Effects of Long-Acting Local Anaesthetics in Patients with Preexisting Cardiovascular Condition. *Cell Biochem Biophys* 2014; 69:405-9.
4. Süzer MA, Özhan MÖ, Eşkin MB ve ark. Lipit İnfüzyonu Kullanılarak Başarıyla Tedavi Edilen Bir Lokal Anestezi Toksikitesi. *Türk Anest Rean Der* 2011; 39:159-63.
5. Mclure HA, Rubin AP. Review of local anaesthetic agents. *Minerva Anesthesiol* 2005; 71: 59-74.
6. Barışkaner H, Tuncer S, Taner A, Dogan N. Effects of bupivacaine and ropivacaine on the isolated human umbilical artery. *Int J Obstet Anesth* 2003; 12: 261-5.
7. Noren H, Lindblom B, Källfelt B. Effects of bupivacaine and calcium antagonists on the rat uterine artery. *Acta Anaesthesiol Scand* 1991; 35: 77-80.
8. Guo H, Zhang H, Xu W et al. Differential effects of short- and long-term bupivacaine treatment on α 1-adrenoceptor-mediated contraction of isolated rat aorta rings and the reversal effect of lipid emulsion. *Acta Pharmacologica Sinica* 2015; 36: 976-86.
9. Mukozawa M, Takakura K, Mizogami M. Direct vasocontractile activities of bupivacaine enantiomers on the isolated rat thoracic aorta. *Anesthesiol Res Pract* 2010; 82:186-9.
10. Gherardini G, Samuelson U, Jernbeck J, Aberg B, Sjostrand N. Comparison of vascular effects of ropivacaine and lidocaine on isolated rings of human arteries. *Acta Anaesthesiol Scand* 1995; 39: 765-8.
11. Kılıçaslan A, Duman A, Sahin A S. In Vitro Vasoactive Effects of Levobupivacaine and Ropivacaine on the Isolated Human Umbilical Artery and Vein. *Balkan Med J* 2011; 28: 164-8.
12. Nakamura K, Toda H, Kakuyama M, et al. Direct vascular effect of ropivacaine in femoral artery and vein of the dog. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*. 1993; 37(3): 269-73.

13. Menezes LS, Souza MA, Santos MR et al. Levobupivacaine induces vasodilatation, but not vasoconstriction, in rat mesenteric artery. *Rev Odontol UNESP* 2016; 45: 258-64.
14. Aps C, Reynolds F . The effect of concentration on vasoactivity of bupivacaine and lignocaine. *Br J Anaesth* 1976; 48: 1171-4.
15. Ignarro L J, Lippton H, Edward JC. Mechanism of vascular smooth muscle relaxation by organic nitrates, nitrites, nitroprusside and nitric oxide: evidence for the involvement of S-nitrosothiols as active intermediates. *J Pharmacol Exp Ther* 1981; 218:739-49.
16. YS Choi, YS Jeong, SH Ok et al. The direct effect of levobupivacaine in isolated rat aorta involves lipoxygenase pathway activation and endothelial nitric oxide release, *Anesthesia and Analgesia* 2010; 110: 341-9.
17. Hogan QH, Stadnicka A, Bosnjak ZJ, Kampine JP. Effects of lidocaine and bupivacaine on isolated rabbit mesenteric capacitance veins. *Reg Anesth Pain Med* 1998; 23: 409-17.
18. Ok S H, Bae S, Kwon S C et al. Bupivacaine-induced Vasodilation Is Mediated by Decreased Calcium Sensitization in Isolated Endothelium-denuded Rat Aortas Precontracted with Phenylephrine. *Korean J Pain* 2014;27: 229-38.
19. Stankevicius E, Kevelaitis E, Vainorius E, Simonsen U. Role of nitric oxide and other endothelium-derived factors. *Medicina (Kaunas)*. 2003;39:333-41.
20. Y. S. Choi, Y. S. Jeong, S.-H. Ok et al., "The direct effect of levobupivacaine in isolated rat aorta involves lipoxygenase pathway activation and endothelial nitric oxide release," *Anesthesia and Analgesia* 2010; 110: 341-9.
21. Lee HM, Ok SH, Sung HJ, Eun SY, Kim HJ, Lee SH, et al. Mepivacaine-induced contraction involves phosphorylation of extracellular signalregulated kinase through activation of the lipoxygenase pathway in isolated rat aortic smooth muscle. *Can J Physiol Pharmacol* 2013; 91: 285-94.
22. Timponi CF, Oliveira NE, Arruda RM, Meyrelles SS, Vasquez EC. Effects of the local anaesthetic ropivacaine on vascular reactivity in the mouse perfused mesenteric arteries. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2006; 98: 518-20.
23. Ok SH, Han JY, Sung HJ, Yang SM, Park J, Kwon SC, Choi MJ, Sohn JT. Ropivacaine-induced contraction is attenuated by both endothelial nitric oxide and voltage-dependent potassium channels in isolated rat aorta. *Biomed Res Int* 2013; 13: 565.