

# Anestetik İlaçların Plasentadan Geçişleri ve Fötal Dokularda Yayılımları

Dr. Orhan TOYDEMİR (\*)

## ÖZET

Anne kanındaki ilaçların plasenta aracılığıyla fütusa geçişi ve fütus dolaşımındaki bir çok şant'lar nedeniyle dilüe edilmesi (sulandırılması) ve genel dolaşım-dan evvel fütus karaciğerinden süzülmesi ve buna bağlı olarak derin uyuyan anneden doğan çocuğun deprese olmayıp derin ve normal soluk alması ve apgar değerlerinin yüksek bulunması nedenleri ve bunun pratikteki uygulanışı tartışıldı.

## SUMMARY

We have discussed the reasons of new born baby's good Apgar's scores and satisfactorily breathing situation just after delivery from deeply anesthetised mother. We have also shown the different pattern of circulation in mother and fetus. In fetus side there are many shunts that cause considerable dilution of blood and break downs of drugs by fetus liver.

## GİRİŞ

İlaçların ve yabancı şimik maddelerin plasentadan geçmeleri, fötal dokulara yayılıp sonunda elimine edilmeleri bir çok faktörlerin etkisi altındadır. Şüphesiz adı geçen yabancı şimik maddelerin fiziko-

şimik özelliği en önemli faktördür. Bununla beraber anne, plasenta ve fütus dolaşımının anatomik, hemodinamik özelliği ile farmakokinetik olaylar da eşit derecede önemli faktörlerdir.

Hücrelerin çoğuna yabancı olan organik maddeler, hücreyi çevreleyen lipoid membranı geçerek girerler<sup>6</sup>. Bu membranlar elektrikle yüklü ve iyonize olmuş elementleri geçirmezken iyonize olmamış moleküllere oldukça geçirgendirler. Bunların geçiş hızı lipitlerdeki eriyebilirliklerine bağlıdır. Bu görüş, son zamanlarda ortaya atılan ve bütün organizmadaki hücreleri çevreleyen plazma membranların yağa benzediği ve üzerinde ufak delikler bulunan bir tabaka ile örtülü olduğu görüşüne uygundur<sup>7</sup>. Nitroz oksit gibi lipitlerde az eriyen çok ufak moleküller ihtimal ki bu ufak deliklerden kolaylıkla geçerler. Cisimlerin molekülleri büyüdükçe lipitlerde eriyebilme önem kazanır ve başa geçer<sup>15</sup>. Molekül büyüklüğü önemlidir. Yeterli olarak lipitlerde eriyen iyonize olmayan moleküllerden ağırlığı 600 den aşağı olanlar hücre zarını kolayca geçtikleri halde 1000 den fazla olanlar hiç geçemezler<sup>21</sup>.

(\*) Bursa Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kürsüsü Öğretim Üyesi

Anne dolaşımındaki ilaçlar ve yabancı şimik maddeler birincil olarak plasentayı basit diffüzyonla geçerler. Bu geçiş FICK kanunu gereğince genellikle fizikoşimik faktörlerin etkisiyle oluşur. Diffüzyon hızı, anne kanındaki maddelerle fötüs kanındaki maddelerin konsantrasyonlarıyla doğru orantılı olup ayrıca transfer yapabilen yüzeyin sahası ile membranın kalınlığına da bağlıdır.

Bu ilişki aşağıdaki formülle gösterilebilir:

$$\frac{O}{t} = K \frac{A (C_m - C_f)}{D}$$

$$\frac{O}{t} = \text{Diffüzyon Hızı } A = \text{Transfer yapabilen düzey}$$

$C_m$  = Anne kanındaki ilaç yoğunluğu

$C_f$  = Fetüs kanındaki ilaç yoğunluğu

$D$  = Membranın Kalınlığı

$K$  = İlacın membrandan geçiş konstantı

Gebelik boyunca uterus kan akımı devamlı artış gösterir. Ve ortalama olarak insanda tam miadında 500 ml/dk. değerine yükselirki bu istirahat halindeki kalp debisinin % 10 una eş değerdir<sup>20</sup>. Bu akımın çok az kısmı uterus kasına ve büyük kısmı plasentaya gider.

Doğum travayı esnasında uterus kasılması plasentanın perfüzyonunu geçici olarak engeller. Bu da anneye bir ilaç verilmişse, örneğin kasılma esnasında thio-pentol zerk edildiğinde plasentaya erişip çocuğa geçmeden annede tutulması sonucu çocuğa az geçebildiğini izah eder. Utero-Plasental kan akımı, kanama, spinal anestezi, sırt üstü yatışa bağlı hipotansiyon sendromu gibi nedenlerle annede oluşan hipotansiyona bağlı olarak azalır. Utero-plasental kan akımının azalması anne kanındaki ilaçların ve diğer maddelerin fötusa geçmesini azaltır. Vaginal

doğumların üçte birinde görülen göbek bağı sıkışması da ilacın fötusa geçmesini engeller.

## PLASENTA

### a) Anatomik Özellikleri:

Plasenta embriyolojik olarak anne ve fötüs dokularından oluşur ve sıvı, elektrolit, besin maddeleri, oksijen, karbondioksit, metabolizma artıkları ve tabiatıyla ilaçlar gibi her türlü maddenin anneye fötüs arasındaki değişimini sağlar. Plasenta, bu anatomik özelliği dolayısıyla hem anne hem de fötüs kanı tarafından perfüze edilir. Bu iki kan akımı bir siri doku tabakalarıyla ayrılmış olup plasenta zarları ve engelleri olarak isimlendirilir. Bu zarların sayısı hayvan cinslerine göre çok değişiktir. İnsan plasentası hemokorial'dır. Yani burada anne kanı korionik villuslarla direkt temastadır. Villuslar ağaca benzer yapıda olup korionik tabakadan menş almışlar ve pek çok sayıda branslara ayrılmışlardır. Bu branslar (dallar) intervillöz boşlukta dolaşan anne kanı içinde serbestçe yüzerler. Plasenta engeli insanda ve yüksek memelilerde fetal doku olarak şu 3 tabakadan ibarettir (Şekil: 1).

1. Villusları örten trofoblastik epitel
2. Korionik bağ dokusu
3. Kapiller endotelyomu

Bu engel domuz ve atlarda 6 tabaka, inek koyun ve keçide 5 tabaka, kedi ve köpekte 4 tabaka ve tavşanda 1 tabakadan oluşur<sup>3</sup>. Ayrıca bu tabakaların kalınlıkları da hayvandan hayvana 1-100  $\mu$  arada değişir. İnsanda tam miadındaki plasenta zarı 3.5  $\mu$  kalınlıkta olup takriben 11 m<sup>2</sup> bir yüzeye sahiptir<sup>1</sup>.

### b) Hemodinamik Özellikleri:

Anneden kan getiren uterus arterleri endometrial spiral arterleri besler. Bu arterler bazal membranı delerek intervillöz boşluğa açılırlar. Annenin arter kanı in-

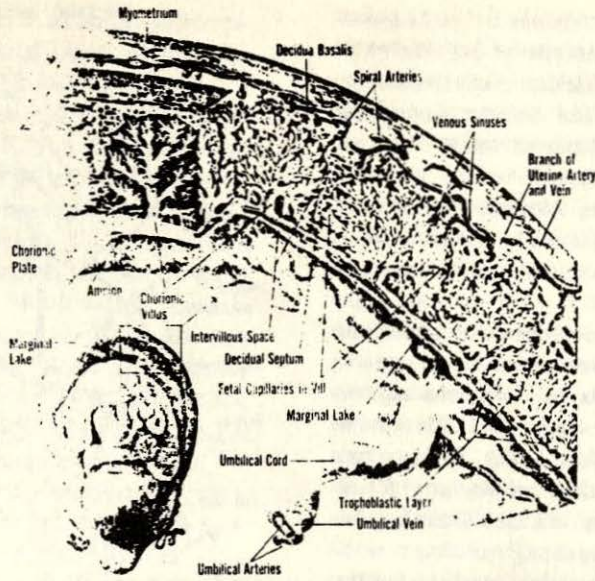


Fig. 1. Placental circulation. (From Nursing Education Aids 1969, #2 of the Series, with kind permission of Ross Laboratories, Columbus, Ohio.)

### III. The Placenta

#### I. Anatomic Considerations

##### Şekil 1

tervillöz boşluğa oldukça yüksek bir basınçla girer. Bu yüksek basınçlı kan akımı korionik membrana doğru fiskeye gibi akar ve kanı dağıtır. Bu olgu sineanjiyografik çalışmalarla hayvan deneylerinde gösterilmiştir<sup>24</sup>. Bu ilk giriş hızı, yanlara doğru yayılma ve villusların tampon görevi yapması sonucu yavaşlar ve kanın karışmasını sağlar. Sonunda kan, bazal membranın açıklıklarından ve kapiller dolaşımından geçmeden, doğrudan annenin venlerine geri döner. Intervillöz mesafedeki dolaşım her yerde aynı değildir. Yani bütün damarlar aynı zamanda açık ve aynı zamanda kanı boşaltır durumda olmazlar ve sinkronize olmayan tarzda açılır ve kapanırlar. Bu yüzden bazı intervillöz mesafede uzun süreli kan stazi sonucu fibrin pıhtıları oluşur<sup>24</sup>. Kanın bu değişik dağılımı koyunlarda  $I^{125}$  -  $I^{131}$  ile işaretlenmiş albumin ve plasentanın değişik yerlerindeki intervillöz aralıktan alınmış

kanlardaki  $PO_2$  ve  $PCO_2$  değerleriyle gösterilmiştir<sup>22-23</sup>. Fötüs tarafından fötüs kan akımı plasentaya umbilikal damarlar yoluyla girer ve çıkarlar. Bu akım 270 ml/dk. olarak hesaplanmıştır<sup>10</sup>. İnsanda 2 umbilikal arter ve 1 umbilikal ven vardır. Büyük damarlar korionik membranın üstünde seyrederken küçük damarlar bu membranı delip korionik villuslara girer ve villusların ucundaki kapiller ağını oluştururlar. Burada intervillöz mesafedeki anne kanıyla çok yakın temastadırlar. Bu suretle anneye fötüs arasındaki değişim kolayca oluşur. Ayrıca plasenta zarları dışında da bir kapiller ağı vardır. Ve burada da anne kanıyla değişim mümkündür ki buna Extravillüs kan adı verilir<sup>23</sup>. Yapı bakımından solunum gazlarının, ilaçların ve diğer maddelerin anne fötüs arasındaki etkin bir şekilde değişebilmesi zıt akımla sağlanmıştır ki bu yapısal bakımdan en uygun yoldur.

Fakat bu zıt akım sadece tavşanda gösterilebilmektedir. İnsanda bu zıt akım yerine multivillöz akımdan yararlanılmıştır. İntervillöz mesafede dolaşan anne kanı pek çok villusla kolayca temas kurar ve böylece değişim oluşur.

Yani anneden oksijen, besleyici ve yapı malzemeleriyle ilaçlar fütusa karbondioksit ve metabolizma artıkları da anneye geçer.

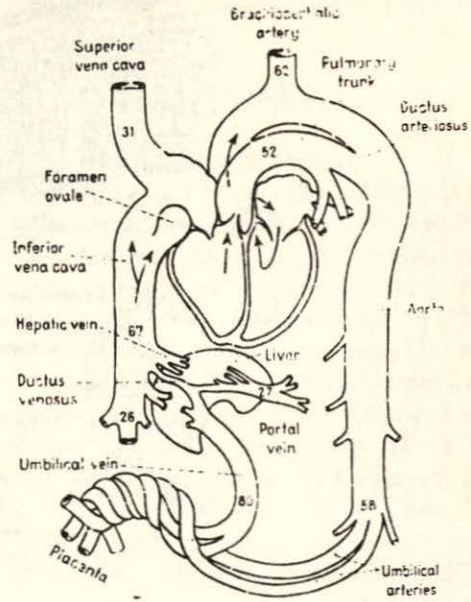
Thiopental ve lidocaine'in invitro olarak proteine bağlanma özellikleri anne ve fötüs plazmasında eşit olmasına rağmen Thiopental, Halothane ve Lidocaine'in plasenta tarafından alınıp metabolizma edildiğini varsayarak bu ilaçların fütusa daha az geçtiğini düşünebiliriz. Yapılan çalışmalarla thiopental, halothane ve lidocaine'in sınırlı olarak plasenta tarafından tutulduğu gösterilmiştir<sup>11 12 13</sup>.

## FÖTAL DOLAŞIM

Kan plasentadan fütusa umbilikal ven aracılığıyla döner. Umbilikal ven fötusun karaciğerine girer ve orada portal venle birleşir. Umbilikal ven yoluyla gelen kanın büyük bir kısmı karaciğer parankimasını perfüze ettikten sonra hepatic ven aracılığıyla vena kava inferiora, çok az kısmı da duktus venosus aracılığıyla - şant yaparak doğrudan vena kava inferiora dökülür (Şekil: 2). Koyun fötusunda bu oran 8/9 ilâ 1/9 olarak saptanmıştır<sup>2</sup>. Buna göre fötusun dolaşımına giren ilacın 8/9'u karaciğerden geçtikten sonra fütusa dağılmaktadır. Anestetik ilaçlardan thiopental, halothane ve lidocaine karaciğerde oldukça büyük miktarlarda tutulmaktadır<sup>1</sup>.  
13 15

Karaciğerin fötal dolaşımdaki önemi ve hayati yeri sonucunda lipitlerde eriyen ilaçların büyük bir kısmı karaciğer tarafından tutularak az miktarının fötusun merkezi sinir sistemiyle diğer hayati organlarına gittiği görülür. Şekil: 2'de görüldüğü

## The Fetal Circulation



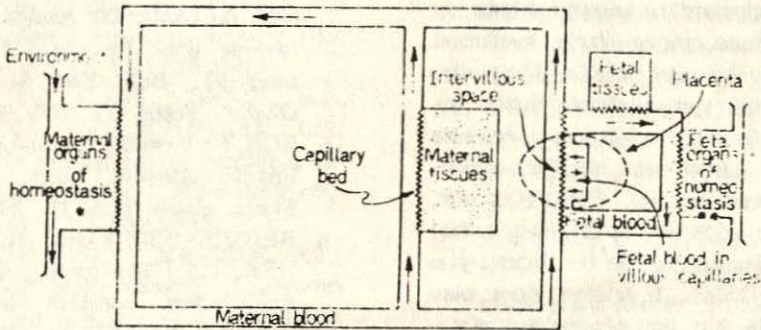
Şekil 2

gibi plasentadan umbilikal ven yoluyla fütusa getirilen arteriyel kan karaciğerden geçerek vena kava inferiora dökülür. Bu arteriyel kan fötusun alt ekstremitelerinden ve gastro intestinal organlarından gelen venöz kanla karışır. Bu karışmış vena kava kanı iki akıma ayrılır. Bu kanın % 40'ı sağ kalbe girer ve burada beyin, baş ve üst ekstremitelerden vena kava superior yoluyla gelen ven kanıyla tekrar karışır<sup>8</sup>. Bu kan sağ ventrikül tarafından pulmoner artere atılır. Bu kanın çok ufak bölümü fötal akciğeri perfüze eder. Büyük miktar duktus arteriozis aracılığıyla torasik aortaya atılır (şant edilir). Geri kalan % 60 kan foramen ovale aracılığıyla sol atriuma geçer. Orada fötal akciğerden gelen kanla karışarak sol ventrikül aracılığıyla aortaya atılır. Bu kan başı, alt ve üst ekstremiteleri perfüze eder ve umbilikal arterler aracılığıyla plasentaya gider. Burada görüldüğü gibi fötal dolaşımın özelliği dolayısıyla plasentayı geçen herhangi bir ilaç fötusun içinde devamlı olarak dölüye edilmekte ve

böylece fôtusun arter sistemine girmektedir. Fötâl kalp paralel olarak çalıştığında fôtâl organlara giden kanın her iki (sağ ve sol) kardiak debinin toplamı olarak hesaplanması doğaldır. Koyun fôtusunda total kardiak debinin % 57'si fôtus dokusunu perfüze etmeden plasentaya geri dönmektedir. Kardiak debinin % 10 unu alan fôtâl akciğeri çıkarırsak fôtusun ön kısmı kardiak debinin % 15 ini ve arka kısmında % 18 ini alır<sup>8</sup>. Başka bir çalışmada kan akımının plasentada 1.2 ml/gr. plasenta/dk. böbreklerde 1.5 ml/gr. böbrek/dk. kalpte 3.2 ml/gr kalp/dk. ve beyinde 1.6 ml/gr. beyin/dk. olduğu gösterilmiştir.<sup>14</sup> C karbonla işaretlenmiş antipyrine'le yapılan bir çalışmada köpek fôtusunun beyinde 0.5-0.7 ml/gr/dk. bulunan total kan akımına karşı işitmeye alakalı olan Nucleus Cochlea, lateral lemniscus, superior olive inferior colliculus'da kan akımı 1.5 ml/gr/dk. bulunmuştur. Ayrıca kan-beyin sedinde permeabilite yeni doğanda yetişkine nazaran daha fazladır. I<sup>131</sup> le işaretlenmiş insan serum albüminiyle yapılan bir çalışmada hipoksi ve hiperkapninin serebral perabiliteyi arttırdığı gösterilmiştir<sup>18</sup>.

### PRATİK UYGULAMA

Doğumda uygulanan anestezi ve anal-



- Active
- Mostly inactive

Şekil 3

jezinin daha emin olması araştırmaları thalidomide felaketinden sonra daha yoğunlaşmıştır. Doğum anestezi ve analjezisinde uygulanan hemen hemen bütün ilaçların plasentayı kolaylıkla geçtiği ve umbilikal ven kanında oldukça yoğun bulunduğu gösterilmiştir.

Bundan anne ve fôtusta verilen ilacın aynı yoğunlukla bulunacağı ve etkin olacağı düşünülmüştür. Pratik uygulamada ise bunun böyle olmadığı yaygın olarak gözlenmiş ve nedeni araştırılmıştır. Verilen ilaca bağlı olarak derin uyuyan bir anne çoğunlukla bağırarak, derin soluk alan uyanık bir çocuk doğurmuştur. Bu durum, basit olarak fôtus beyninin anneye verilen ilacı almada geciktiği sonucuna götürür. Şimdi bu durumu değerlendirelim. Anne dokuları -Beyin dokusu- anne kanyyla doğrudan ilişkilidir. Buna karşı fôtus dokuları -Beyin dokusu- anne kanında fôtâl kanla ayrılmıştır. Umbilikal ven kan plazması ile anne kanı plazmasında araştırılan mepivacaine, lidocaine, thiopental, methoxyflurane ve nitroz oksit yoğunlukları arasında büyük farklar bulunmuştur. Umbilikal ven kanındaki yoğunluk anne kanındaki yoğunluktan özellikle ilacın verilmesinden kısa bir süre sonra çok az bulunmuştur. Buna neden olarak intervillöz aralıktaki kanın homojen olarak yayılmaması ve plasenta

dolaşımının fetal kısmındaki extravillöz şant'lar gösterilebilir. Umbilikal ven ile arterleri arasındaki yoğunluk farkının uzun süre devam etmesi bize fötüs kanı ile fötüs dokularındaki eşitleme süresinin uzunluğunu gösterir. Bu gecikme thiopental<sup>9</sup>, lidocain<sup>10</sup> ve nitroz oksitde<sup>19</sup> gösterilmiştir. Son çalışmada anneye verilen % 80 oranındaki nitroz oksit 2-4 dakika sonra umbilikal arterlerde % 57 oranında bulunmuş, 5-9 dakika sonra bu % 72 ye, 10-14 dakika sonra % 79 a ve 15-19 dakika sonra % 87 ye yükselmiştir. Eşitlemedeki bu gecikme, daha evvel anlatılan ilacın doğrudan fötüs karaciğeri tarafından alınışı ve fötüs dolaşımının özelliklerine bağlı yaygın şant'ların yarattığı dilüsyonla açıklanabilir. Bu bulgular bazı deneylerde gösterilebilir. Placenta fonksiyonunu ölçmek için kullanılan atropin testi<sup>14</sup> buna bir örnektir. Annenin venine zerk edilen bir mg. atropin 1.5 dakika sonra annede taşikardi yaptığı halde fötusta taşikardi 11-15 dakika sonra oluşmaktadır. Thiopentalle yapılan çalışmalarda düşük doz (7 mg/kg anne) olarak verilen thiopentalden 3-7 dakika sonra doğan çocuklarda bir depressiyon ve soluk alma güçlüğü gözlenmemiştir. Anneye daha yüksek bir doz örneğin (8 mg/kg) verildiğinde aynı süre sonraki doğumlarda hafif bir depressiyon<sup>17</sup> görülmüştür.

Bu bulgulardan anlaşılmaktadır ki annede fötusa geçen ilacın gecikmesi sadece kısa bir süre içindir. Uzun süre anestezi veya verilen yüksek dozlar kaçınılmaz olarak çocuğun deprese doğmasına neden olur. Analjezi maksadıyla anneye kas içi, 50-70-100 mgr. meperidine dozunun verilışinden 1 saat sonra doğan çocuklarda bir depressiyon gözleendiği halde. 1 saatten önce olan doğumlarda hiç bir depressiyon görülmemiştir<sup>26</sup>. Genel anestezide siklopropan kullanıldığında çocuk depressiyonu anestezi başlangıcından 5-6 dakikadan sonra

olan doğumlarda görülmektedir. Bu süre nitroz oksit için 10 dakikadır. Fötusa geçen ilacın akıbeti büyük ölçüde placenta dolaşımına bağlıdır. Neonatal karaciğeri ilaç metabolize eden enzimlerden çok yoksundur<sup>16</sup>. Bu yüzden fötusa geçen ilaç umbilikal arterler yoluyla plasentaya, oradanda anne dolaşımına geçer ve sonunda anne karaciğeriince yıkılır ve metabolize edilir. Bu yüzden anneye kazara verilen yüksek doz herhangi bir ilaç fötustan ziyade yeni doğan çocuk için çok daha tehlikeli olduğundan bilhassa selektif sezeryanın zamanı anneye verilen ilaçlar dikkatlice araştırıldıktan sonra saptanmalıdır.

#### KAYNAKLAR

1. AHERNE, W., DUNNLILS, M.S.: Morphometry of the human placenta Brit. Med. Bull. 22, 5-8, 1966.
2. BARCLAY, A.E., FRANKLIN, K.J., PRICHARD, M.M.L.: The Foetal Circulation and Cardiovascular System, and the Changes That They Undergo at Birth. Oxford: Blackwell Scientific, Publications 1944.
3. BARCROFT, J.: Researches on Perinatal Life. Springfield, Illinois: Charles C. Thomas 1946.
4. BAUX, R., FERRIER, Y., BENNET, P.: A Propos du passage transplacentaire du pentothal: dosage du barbiturique dans les tissus foetaux et maternels. Bull. Fed. Soc. Gynec. Obstet. Franc 11, 559-562, 1959.
5. BOE, F.: Vascular morphology of the human placenta. Cold Spr. Harb. Symp. quant. Biol. 19, 29-35 1954.
6. BRODIE, B.B., KURZ, H., SCHANKER, L.S.: The importance of the dissociation constant and lipid-solubility in influencing the passage of drugs into cerebrospinal fluid. J. Pharmacol. Exp. Ther. 130, 20-25 1960.

7. DANIELLI, J.E.: in: DAVSON, H. and J.F. DANIELLI (Eds): *The Permeability of natural Membranes*-Cambridge, University Press 1952.
8. DAWES, G.S.: *Foetal and Neonatal Physiology*. Chicago, Year Book Medical Publishers Inc. 76, 101, 1968.
9. FINSTER, M., MORISHIMA, H.O., MOYA, F., PEREL, J.M., JAMES, L.S., DAYTON, P.G.: Plasma thiopental-nitrous oxide anesthesia. *Amer. J. Obstet. Gynec.* 95, 621-629 1966.
10. FINSTER, M., MORISHIMA, H.O., BOYES, R.N., COVINO, B.G.: Distribution of lidocaine in maternal and fetal tissues. *Abstracts of Scientific papers Amer. Soc. of Anest.* 1969.
11. FINSTER, M., PEREL, J.M., PAPPER, E.M.: Uptake of thiopental by fetal tissues and the placenta. *Fed. Proc.* 27, 706 1968.
12. FINSTER, M., POPPERS, P.J.: Safety of thiopental used for the induction of general anesthesia in elective cesarean section. *Anesthesiology* 29, 190 1968.
13. GEDDES, I.C., MARK, L.C., BRAND L., FINSTER, M.: Radiobromine studies of halothane. *Excerpta Medica* 388-393 1968.
14. HELLMAN, L.M., MORTON, G.W., TOLLES, W.E., FILLISTI, L.P.: A computer analysis of atropine test for placental function. *Amer. J. Obstet. Gynec.* 85, 610-618 1963.
15. HOGBEN, C.A.M., TOCCO, D.J., BRODIE, B.B., SCHANKER, L.S.: On the mechanism of intestinal absorption of drugs. *J. Pharmacol. exp. Ther.* 126, 275-282 1959.
16. JONDORÉ, W.R., MAICKEL, R.P., BRODIE, B.B.: Inability of newborn mice and guinea pigs to metabolize drugs. *Biochem. Pharmacol.* 1, 352-354 1958.
17. KOSAKA, Y., TAKAHASHI, T. MARK, L.C.: Intravenous thiobarbiturate anesthesia for cesarean section. *Anesthesiology* 31, 489-506 1969.
18. LENDING, M., SLOBDY, L.B., MESTERN, J.: Effect of hyperoxia, hypercapnia, and hypoxia on blood-cerebrospinal fluid barrier. *Amer. J. Physiol.* 200, 959-962 1961.
19. MARX, G.F.: Placental transfer and drugs used in anesthesia. *Anesthesiology* 22, 294-313 1961.
20. METCALFE, J., BARTELS, H. MOLL, W.: Gas exchange in the pregnant uterus. *Physiol. Rev.* 47, 782-838 1967.
21. MOYA, F., THORNDIKE, V.: Passage of drugs across placenta. *Amer. J. Obstet. Gynec.* 84, 1778-1798 1962.
22. POWER, G.G., LONGI, L.D., WAGNER, H.N., KUHL, D.A., FORSTER R.E.: Distribution of blood flow to the maternal and fetal portions of the sheep placenta using macroaggregates. *J. Clin. Invest.* 45, 1058 1966.
23. PRYSTOWSKY, H., VILIEE, C.A.: *The placenta and Fetal Membranes*. The Williams and Williams and Wilkins Co. 154 1960.
24. RAMSEY, E.M.: *The Placental circulation*. The Williams and Wilkins Co. 36-62 1960.
25. RUDOLPH, A.M., HEYMANN, M.A.: *The circulation of the fetus in utero*. *circulat. Res* 21 163-184 1967.
26. SHNIDER, S.M., MOYA, F.: Effects of meperidine on the newborn infant. *Amer. J. Obstet. Gynec.* 89, 1009-1015 1964.
27. WAELSCH, H.: *The turnover of components of the developing brain, the blood-brain barrier, Biochemistry of the developing nervous system*. 187 New York: Academic Press 1955.