



İnguinal Herni Ameliyatlarında Epidural Bupivakain ve Levobupivakainin Otonom Sinir Sistemi ve Kalp Ritim Bozukluğu Parametreleri Üzerine Olan Etkilerinin Karşılaştırılması

The Comparison of the Effects of Epidural Bupivacaine and Levobupivacaine on the Autonomic Nervous System and Cardiac Arrhythmia Parameters in Inguinal Hernia Surgeries

Aynur Demir¹, Ayşe Günay Kaya¹, Bünyamin Yavuz², Çiğdem Ünal Kantekin³, Hülya Başar¹

¹Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği, Ankara, Türkiye

²Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği, Ankara, Türkiye

³Bozok Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Yozgat, Türkiye

Amaç: Bu çalışmanın amacı inguinal herni ameliyatlarında epidural anestezi oluşturmak için kullanılan bupivakain ile levobupivakain'in, kalp hızı değişkenliği ve kalp ritim bozukluğu üzerine olan etkilerinin araştırılmasıdır.

Yöntemler: Epidural anestezi ile inguinal herni ameliyatı yapılması planlanan American Society of Anesthesiology (ASA) I-II grubu 60 erkek hasta rastgele 2 gruba ayrıldı. Ameliyat günü, hasta hazırlık odasına alınan ve işlemden 1 saat önce 12 kanallı holter kayıt cihazı (Rozinn RZ153+12 -USA) takılmış ve operasyon sonuna kadar kayıt yapılması planlanmış hastalara epidural anestezi uygulandı. Grup L'de (n=30) 17 mL %0,5'lik levobupivakain (Chirocain %0,5- Abbott, El-verum, Norveç), grup B'de (n=30) 17 mL %0,5'lik bupivakain (Marcaïn %0,5, Astra Zeneca, İlaç Sanayi ve Tic. Ltd. Şti, İstanbul, Türkiye) 10 dakika içerisinde epidural aralığa verildi. Yeterli blok düzeyi sağlanan hastalarda 30.dakikada operasyonun başlamasına izin verildi. Anestetik işlemlerden bir saat önce başlayan ve girişim sonunda bitirilen Holter kayıtları, bilgisayar ortamına aktarıldı. Kayıtlar kardiyoloji uzmanı tarafından değerlendirildi.

Bulgular: Kalp hızı değişkenliğinin frekans etkili ölçüm sonuçları incelendiğinde her iki ilacın hem grup içi hem de gruplar arasında total, çok düşük frekans bandı VLF (very low frequency), düşük frekans bandı LF (low frequency), yüksek frekans bandı HF (high frequency) ve LF/HF oranı değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı sayılabilecek bir değişiklik meydana getirmedikleri görüldü. Yalnızca normalize edilmiş düşük frekans bandı grup L'de istatistiksel olarak anlamlı derecede düşüktü (p=0,013).

Sonuç: Çalışmamızda kullanılmış olan hacim ve konsantrasyonlarda levobupivakain ve bupivakain ortalama olarak aynı seviyelerde duyu bloğu oluşturmada ve bu blok seviyelerinde kalp hızı değişkenliğini azaltmamaktadırlar.

Anahtar Kelimeler: Epidural anestezi, levobupivakain, bupivakain, aritmi

Objective: The aim of this study is to investigate the effects of bupivacaine and levobupivacaine, used to create epidural anaesthesia in inguinal hernia operations, on heart rate variability and cardiac arrhythmia parameters.

Methods: Sixty male patients of the American Society of Anesthesiology (ASA) I-II group, scheduled to be operated on for inguinal hernia surgery with epidural anaesthesia, were randomly divided into two groups. The patients, with a 12-channel Holter recorder (Rozinn RZ153+12 -USA) attached 1 hour before the operation to record until the end of the surgery, were taken into the preparation room and anaesthetised. In group L (n=30), 17 mL of 0.5% levobupivacaine (Chirocain 0.5%-Abbot, El-verum, Norway) was given into the epidural space within 10 minutes, versus 17 mL of 0.5% bupivacaine in (Marcaïn 0.5%, Astra Zeneca, İstanbul, Turkey) group B (n=30). After 30 minutes, when there was enough block, the operation had been started. Holter recordings, starting 1 hour before the anaesthetic procedure and completed by the end of the operations, were transferred to the computer. The records were evaluated by the cardiologists.

Results: When analysing the frequency effect measurement results of the heart rate variability, it was seen that neither of the medications created any statistically significant change in or among the groups in total, very-low-frequency (VLF), low-frequency (LF), high-frequency (HF) and LF/HF ratio levels. Only normalised low-frequency band was significantly lower in Group L (p=0.013).

Conclusion: In the volumes and concentrations that were used in our study, levobupivacaine and bupivacaine created sensory blockade at the same level on average and did not reduce heart rate variability at the levels of these blockages.

Keywords: Anaesthesia, epidural, levobupivacaine, bupivacaine, arrhythmia

Giriş

Epidural anestezi ve analjezi yöntemleri son yıllarda gerek cerrahi ve obstetrik anestezide, gerekse akut ve kronik ağrı kontrolünde en sık kullanılan anestetik yöntemlerden birisidir. Daha az hipotansiyon oluşturmaması, lokal anestetiklerin titre edilebilmesi, kalp hastalığı olan veya yüksek riskli olgularda hemodinamik istikrarın daha iyi sağlanması epidural anestezinin avantajları arasındadır (1). Epidural bloğun kardiyovasküler sistem üstündeki temel etkisi sempatik sinir liflerinin blokajı yoluyla gerçekleşmektedir. Epidural bloğun neden olduğu değişiklikler öncelikle sempatik blokajın genişliğine bağlı olmakla beraber, lokal anestetik ajanın miyokard ve beyin sapındaki dolaşım merkezine doğrudan olan etkileri, lokal anestetik ajana eklenen epinefrinin etkileri ve kardiyovasküler refleksleri azaltan afferent liflerin blokajı gibi özelliklerden de etkilenebilmektedir. Bupivakain, anestezide uzun etki süresi nedeniyle tercih edilen, amid türevi bir lokal anestetiktir. Ancak kardiyotoksik etki potansiyeli kullanımını sınırlamaktadır. Malign aritmiler, ileti bozuklukları ve miyokard depresyonuna neden olabilmektedir. Levobupivakain, bupivakain'in S(-) enantiomeri olup ülkemizde rutin kullanıma yeni girmiştir. Birçok çalışmada levobupivakainin kardiyovasküler ve merkezi sinir sistemi yan etkilerinin bupivakainden daha az olduğu, etki başlangıç süresi ve etki süresinin ise aynı olduğu ileri sürülmektedir (2, 3). Yandaş kalp hastalığı olanlarda alternatif bir ajan olabileceği görüşü ağırlık kazanmaktadır.

Kalp hızının düzenlenmesi, sempatik ve parasempatik sistemler arasındaki dinamik karşılıklı etkileşimlerin bir sonucudur. Sinoatrial (SA) nodla ilişkili efferent sempatik ve vagal aktiviteler her kalp döngüsünde eş zamanlıdır. Sempatik ve parasempatik denge sürekli değiştiği için sinüs ritminde ortalama kalp hızı çevresinde dalgalanmalar olur. Kalp debisi denge durumunda olduğu zamanlarda bile bu iki birleşen tarafından kalp üzerine tonik etkiler vardır. Baskın olan birleşen, kişinin fizik ve duyu durumu tarafından belirlenir ve çok sayıda fizyolojik kontrol süreci ile özel olarak ilişkili olabilir. Sempatik-parasempatik denge hakkında bilgi veren kalp hızı değişkenliği (KHD), kalbin otonom tonusunun bir ölçüsü ve kardiyorespiratuvar sistemin bir göstergesi olarak kullanılmaktadır. Azalmış KHD, artmış sempatik, azalmış vagal modülasyon ile bağlantılıdır ancak bu otonom değişiklikler malign ventriküler aritmilerde artışla birlikte.

Bu çalışmada, inguinal herni ameliyatlarında epidural anestezi oluşturmak için kullanılan bupivakain ile levobupivakainin, kalp hızı değişkenliği ve kalp ritim bozukluğu parametreleri üzerine olan etkilerinin araştırılması amaçlanmıştır.

Yöntemler

Bu çalışma, Sağlık Bakanlığı Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği'nde, yerel etik kurul onayı ve hasta onamı alındıktan sonra, inguinal herni ameliyatı yapılması planlanan, fiziksel durumu American Society of Anesthesiology (ASA) I-II olan, 18-65 yaş arası 60 erkek hastada yapıldı. Boyu 145 cm'den kısa olan,

ağırlığı 100 kg'dan fazla olan, rejyonel anestezi için kontrendikasyonlar olan, amid tipi lokal anestetiklere alerjisi olan, nörolojik veya psikiyatrik hastalığı olan, preoperatif elektrokardiyografide (EKG) aritmisi bulunan veya girişim öncesi aritmi tedavisi uygulanan, elektrolit dengesizliği olan ve kalp hızı değişkenliğini etkileme ihtimali olan ilaçları kullanan hastalar çalışmaya alınmadı.

Hastaların ameliyattan bir gün önce preoperatif değerlendirilmesi yapıldı. Anestetik yöntemin uygulaması, yapılacak monitörizasyon anlatıldı ve yazılı onamları alındı. Ameliyat günü, premedikasyon uygulanmaksızın hasta hazırlık odasına alınan ve işlemden 1 saat önce 12 kanallı holter kayıt cihazı (Rozinn RZ153+12 -USA) takılmış ve girişim sonuna kadar kayıt yapılması planlanmış hastalara EKG, oksijen satürasyonu ve noninvazif kan basıncı monitörizasyonu yapıldı. Peroperatif EKG izlemi DII derivasyonunda yapıldı. Sol el sırtından 20 G kanül ile damar yolu açıldı ve 20 dakika içinde 7 mL kg⁻¹ olacak şekilde laktatlı Ringer çözeltisi verildi.

Epidural anestezi, gerekli hazırlık ve alan temizliği yapıldıktan sonra oturur pozisyonda, L₃₋₄ veya L₄₋₅ interspinöz aralıktan, 18 G epidural iğne (Braun, Germany) kullanılarak serum fizyolojik ile direnç kaybı yöntemiyle uygulandı. 20 G epidural kateter epidural aralık içinde 3-4 cm kalacak şekilde yerleştirildi. Hastalar yatar pozisyona alındı ve grup L: Levobupivakain grubu ve grup B: Bupivakain grubu olarak rastgele iki gruba ayrıldı. Çalışma ilacı 3 mL test dozu olarak kullanıldı ve 5 dakika beklenerek epidural kateterin intratekal aralıkta veya intravasküler olarak yerleşmediğinden emin olundu. Hastalara nazal kanül ile 3 L dk⁻¹ olacak şekilde oksijen verildi.

Grup L'de (n=30) 17 mL %0,5'lik levobupivakain (Chirocain %0,5, Abbott, El-verum, Norveç), Grup B'de (n=30) 17 mL %0,5'lik bupivakain (Marcaine %0,5, Astra Zeneca İlaç Sanayi ve Tic. Ltd. Şti, İstanbul, Türkiye) 10 dakika içerisinde epidural aralığa verildi. Enjeksiyonun bitim anı değerlendirmeler için sıfır dakika olarak kabul edildi. Duyu bloğu 22 G iğne ile iğne ucu testi kullanılarak değerlendirildi. Değerlendirmeler ilk 30 dakika için 5 dakikalık, daha sonraki zaman dilimlerinde 10 dakikalık aralıklarla yapıldı. Yeterli blok düzeyi sağlanan hastalarda 30. dakikada girişimin başlamasına izin verildi. Yeterli blok gelişmeyen hastalara ek lokal anestetik ve analjezik verildi ve miktarları kaydedildi. Duyu bloğunun maksimum duyu seviyeye ulaşma zamanı kaydedildi.

Hastaların hemodinamik değerlendirmeleri, sistolik (SAB), diyastolik (DAB), ortalama (OAB) arter basınçları, kalp atım hızları (KAH) ve oksijen satürasyonları (SpO₂) kullanılarak yapıldı. Bu parametreler işlem öncesi başlangıç değerleri de alınarak girişim boyunca 5 dakikalık, girişim sonrası dönemde 30 dakikalık aralıklarla kaydedildi.

Yan etki olarak ortaya çıkan hipotansiyon, desatürasyon, bradikardi, bulantı-kusma kaydedildi. Sistolik arter basıncında başlangıç değerine göre %30'dan fazla düşme ortaya çıktı ise hipotansiyon olarak değerlendirildi ve hızlı kristaloid çözeltisi ve/veya efedrin kullanılarak tedavi edildi. Kullanılan sıvı mik-

Tablo 1. Hemodinamik parametrelerin gruplar arası ve grup içi karşılaştırılması

	Grup B (n=30)			Grup L (n=30)			*p
	Anestezi öncesi	Anestezi sırasında	**p	Anestezi öncesi	Anestezi sırasında	**p	
SAB (mmHg)	132,8±14,1	124,0±26,3	0,058	136,6±14,6	126,8±12,7	0,001	0,151
DAB (mmHg)	80,9±9,9	77,4±8,9	0,027	85,1±12,5	77,7±8,5	<0,001	0,143
OAB (mmHg)	96,7±10,8	94,0±12,0	0,112	101±12,7	92,2±11,1	<0,001	0,027
KAH (atım dk ⁻¹)	73,8±11,7	74,0±11,9	0,681	81,3±13,7	77,8±12,1	0,030	0,050
SpO ₂ (%)	97,3±1,9	97,7±16,7	0,923	98,1±1,2	98,3±1,1	0,956	0,981

*p: Anestezi öncesi ve anestezi sırasında Bupivakain Levobupivakain grupları arasındaki farkın p değeri; **p: Anestezi öncesi ve anestezi sırasında grup içi farkın p değeri; Veriler ortalama±standart sapma olarak sunuldu. SAB: sistolik arter basıncı; DAB: diyastolik arter basıncı; OAB: ortalama arter basıncı; KAH: kalp atım hızı; SpO₂ (%): periferik oksijen satürasyonu

tarları ve efedrin miktarı kaydedildi. Kalp atım hızı 50 atım dk⁻¹ olduğunda bradikardi kabul edildi ve atropinle tedavi edildi. Kullanılan atropin miktarı kaydedildi.

Anestetik işlemlerden bir saat önce başlayan ve ameliyat sonunda bitirilen Holter kayıtları, bilgisayar ortamına aktarıldı. Kayıtlar, Rozinn for Windows® (H4W+ Version 10.00d) programı ile kardiyoloji uzmanı tarafından değerlendirildi. Kalp hızı değişkenliğinin zaman ve frekans etkili parametreleri ölçüldü. Kayıtlar anestezi öncesi dönem ve anestezi dönemi olarak değerlendirildi ve her dönemin ayrı ortalaması alındı. Ayrıca holter monitörizasyonu kayıtları aritmi açısından da tarandı.

Kalp hızı değişkenliği değerlendirmesinde; Zaman ölçümleri olarak; tüm normal iki vuru arasındaki standart sapma (SDNN), ardışık normal iki vuru aralıklarının arasındaki farklılıkların kareköklerinin toplamının ortalama değerinin karekökü (RMSSD) ve kayıt süresince aralarında 50 ms'den fazla fark olan komşu normal iki vuru aralıklarının sayısı (pNN50) kullanıldı. Frekans ölçümleri olarak; tüm normal iki vuru arasındaki aralıklardaki değişiklik (total), çok düşük frekans bandı (VLF), düşük frekans bandı (LF), yüksek frekans bandı (HF), LF/HF oranı, normalize edilmiş düşük frekans bandı (LF nu), normalize edilmiş yüksek frekans bandı (HF nu) kullanıldı.

İstatistiksel analiz

İstatistiksel analiz SPSS 10.0 istatistik programı (IBM SPSS Statistics, Chicago, IL, ABD) kullanılarak yapıldı. Numerik değişkenlerden normal dağılımlar ortalama±standart sapma olarak, normal dağılmayanlar medyan (minimum-maksimum) olarak, kategorik değişkenler yüzde olarak belirtildi. Gruplar arası kategorik değişkenlerin karşılaştırılması ve ilişkilerin belirlenmesi Pearson Ki kare testi ile yapıldı. Gruplar arası normal dağılım gösteren numerik değişkenlerin karşılaştırılmasında Student t testi, normal dağılım göstermeyen numerik değişkenlerin karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi kullanıldı. Grup içi değerlendirmelerde normal dağılım gösteren değişkenlerin karşılaştırılmasında paired T testi, normal dağılım göstermeyen değişkenlerin karşılaştırılmasında Wilcoxon testi kullanıldı. Tüm incelemelerde p<0,05 anlamlı olarak kabul edildi.

Bulgular

Gruplar arası değerlendirmede yaş, ağırlık, boy, girişim süresi ve ASA fiziksel durum açısından istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi. Maksimal duyu blok düzeyi açısından da istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Her iki grupta da ortalama T7 düzeylerinde maksimum blok düzeylerine erişildiği görüldü.

Sistolik arter basıncı (SAB) açısından gruplar arası karşılaştırmada anlamlı istatistiksel fark gözlenmedi (p=0,151). Grup içi değerlendirmelerde Grup B ve Grup L'de anestezi öncesi döneme göre SAB'de düşme gözlemlendi. Klinik olarak anlamlı olmayan bu düşme Grup L'de istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0,001) (Tablo 1).

Diyastolik arter basıncı (DAB) açısından gruplar arası karşılaştırmada anlamlı istatistiksel fark gözlenmedi (p=0,143). Grup içi değerlendirmelerde Grup B (p=0,027) ve Grup L'de (p<0,001) anestezi öncesi döneme göre DAB'de istatistiksel olarak anlamlı düşme gözlemlendi (Tablo 1).

Ortalama arter basıncı (OAB) açısından gruplar arası karşılaştırmada anlamlı istatistiksel fark gözlemlendi (p=0,027). Grup içi değerlendirmelerde Grup B ve Grup L'de anestezi öncesi döneme göre OAB'de düşme gözlemlendi. Klinik olarak anlamlı olmayan bu düşme Grup L'de istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0,001) (Tablo 1).

Kalp atım hızı ve periferik oksijen satürasyonu açısından, gruplar arası ve grup içi karşılaştırmada istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi (Tablo 1).

Aritmi parametreleri üzerine etkileri holter kayıtları ile incelendiğinde her iki grupta da aritmi ve iletim bozukluğuna rastlanmadı.

Kalp hızı değişkenliğinin zaman etkili ölçüm sonuçları incelendiğinde hem bupivakain hem de levobupivakainin SDNN değerlerini düşürdüğü, bu düşmenin bupivakain grubunda istatistiksel olarak anlamlı iken (p=0,047) levobupivakain grubunda istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü (p=0,232). Her iki grup arasında ise SDNN değerlerindeki düşme açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmedi (p=0,284).

Tablo 2. Kalp hızı değişkenliğinin zaman ölçümlerinin gruplar arası ve grup içi karşılaştırılması

	Grup B (n=30)			Grup L (n=30)			*p
	Anestezi öncesi	Anestezi sırasında	**p	Anestezi öncesi	Anestezi sırasında	**p	
SDNN (ms)	67,1±34,6	54,8±21,3	0,047	62,0±22,6	57,3±31,5	0,232	0,284
RMSSD (ms)	39,04±24,5	34,7±21,9	0,357	34,4±16,6	36,9±24,7	0,405	0,218
PNN50 (Medyan) (Minimum-Maksimum)	4,9 (0,57-47,66)	4,9 (0,1-34,3)	0,303	3,2 (0,39-36,5)	3,9 (0,1-44,9)	0,492	0,126

*p: Anestezi öncesi ve anestezi sırasında Bupivakain Levobupivakain grupları arasındaki farkın p değeri; **p: Anestezi öncesi ve anestezi sırasında grup içi farkın p değeri; Veriler ortalaması±standart sapma, PNN50 için Medyan (Min-Maks) olarak sunuldu. NN aralığı: SA noddan çıkan ardışık iki normal vuru arasındaki aralıklar. SDNN: bütün NN aralıklarının standart sapması; RMSSD: ardışık NN aralıkları arasındaki farklılıkların kareköklerinin toplamının ortalaması değerinin karekökü; pNN50: NN50 sayısının toplam tüm NN aralıkları sayısına oranı

Tablo 3. Kalp hızı değişkenliğinin frekans ölçümlerinin gruplar arası ve grup içi karşılaştırılması

	Grup B (n=30)			Grup L (n=30)			*p
	Anestezi öncesi	Anestezi sırasında	**p	Anestezi öncesi	Anestezi sırasında	**p	
Total (ms ²)	2479,4 (867,2-22311,9)	1965,1 (724,0-4627,0)	0,153	2244,5 (754,0-5816,6)	1875,4 (607,5-10565,9)	0,898	0,280
VLF (ms ²)	1857,7 (142,9-15237,9)	1548,5 (696,7-3484,5)	0,142	1522,8 (653,1-4980,8)	1459,0 (14,61-7233,2)	0,911	0,237
LF (ms ²)	418,6 (93,4-6122,0)	356,5 (22,3-1552,6)	0,156	558,3 (58,2-1253,7)	381,7 (16,8-2707,2)	0,779	0,525
HF (ms ²)	112,3 ms ² (24,5-951,4)	111,2 (5-699)	0,395	102,7 (15,0-473,6)	109,0 (2,9-767,8)	0,239	0,391
LF/HF oranı	3,6 (1,1-10,4)	2,5 (1,0-8,2)	0,053	3,6 (0,9-26,5)	3,2 (0,9-16,0)	0,189	0,813
LF nu	26,6 (7,9-58,5)	20,2 (3,1-66,8)	0,064	28,7 (6,9-62,8)	22,8 (2,0-60,3)	0,013	0,506
HF nu	7,2 (1,5-20,9)	7,8 (0,4-22,1)	0,453	5,2 (1,3-13,8)	6,7 (0,4-28,6)	0,169	0,988

*p: anestezi öncesi ve anestezi sırasında Bupivakain Levobupivakain grupları arasındaki farkın p değeri; **p: anestezi öncesi ve anestezi sırasında grup içi farkın p değeri. Veriler; ortalama (minimum değer- maksimum değer) olarak sunuldu. Total Power Tüm NN aralıklarındaki değişiklik, VLF: çok düşük frekans bandı (Very Low Frequency); LF: düşük frekans bandı (Low Frequency); HF: yüksek frekans bandı (High Frequency); LF/HF oranı: LF (ms²)/HF (ms²) oranı; LF nu: normalize edilmiş LF (LF normalized units); HF nu: normalize edilmiş HF (HF normalised units)

Her iki ilacın RMSSD ve PNN50 değerlerinde hem grup içi hem de gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik yapmadığı görüldü (Tablo 2).

Kalp hızı değişkenliğinin frekans etkili ölçüm sonuçları incelendiğinde her iki ilacın hem grup içi hem de gruplar arasında total, VLF, LF, HF ve LF/HF oranı değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı sayılabilecek bir değişiklik meydana getirmediği görüldü. Yalnızca normalize edilmiş düşük frekans bandı (LF nu) Grup L'de istatistiksel olarak anlamlı derecede düştü (p=0,013) (Tablo 3).

Tartışma

Lokal anestetikler sinir hücre membranlarındaki iyon kanallarını bloke ettikleri gibi diğer uyarılabilir dokulardaki kanalları da bloke ettiklerinden potansiyel kardiyovasküler toksisitele-ri vardır. Toksikite riski uzun etkili lokal anestetiklerde daha yüksektir. Kardiyotoksikite muhtemelen kalp üzerine hem doğrudan hem dolaylı (otonom sinir sistemi baskılanması)

etkilerinin sonucudur. Doğrudan etkileriyle kalp debisinde azalma, hipotansiyon, kalp durmasına yol açabilecek ventrikül taşikardisi ve kalp bloğu göstergesi olan EKG değişikliklerini de içeren kardiyotoksikite oluşur. Dolaylı etkiler sempatik kalp innervasyonunun blokajını veya diğer SSS ile ilgili mekanizmaları içerebilir. Miyokard Na⁺ kanallarının blokajı, iletim gecikmesine ve QRS uzamasına yol açar. Potasyum ve Ca⁺⁺ kanallarının blokajı da kardiyotoksikiteye neden olabilir.

Casati ve ark. (4), total kalça replasmanı yapılması planlanan 45 hastada epidural anestezi için %0,5 levobupivakain, bupivakain, ropivakain kullanmışlar; levobupivakain grubunda %26, bupivakain grubunda %46 ve ropivakain grubunda %33 hastada hipotansiyon, levobupivakain grubunda %20, bupivakain grubunda %13 ve ropivakain grubunda %26 bradikardiyle karşılaşmışlardır. Hipotansiyon ve bradikardi gelişimindeki bu yüksek oranları; seçilen hasta grubuna, epidural blok öncesi küçük hacimde kristalloid infüzyonu yapılmasına ve intraoperatif sedasyon uygulanmasına bağlamışlardır.

Çalışmamızda; özellikle levobupivakain kullanılan hastalarda istatistiksel olarak anlamlı, ancak klinik olarak anlamsız kan basıncı düşmeleri olmuştur. İki grup arasında anlamlı bir fark ortaya çıkmamıştır. Bu sonuç hasta gruplarının düşük riskli olmasına, epidural blok öncesi kristalloid infüzyonu yapılmış olmasına ve her iki ilacın yaklaşık aynı seviyede blok oluşturmalarına bağlanmıştır.

Denson ve ark. (5), farelerde levobupivakain ve deksbupivakainin kardiyovasküler sistem üzerine olan etkilerini (2 mg kg⁻¹ dozunda) karşılaştırmışlardır. Aynı farelerde beynin kalp işlevleri ile ilgili en önemli bölgesi olan Nucleus Traktus Solitariusdaki (NTS) hücrelerin ateşlenme oranı ölçülmüştür. Levobupivakain'in hayvanların %25'inde hafif bradikardi yaptığını, bu grupta hayvanların %85'inin sağ kaldığını, buna karşın deksbupivakainin ağır bradikardi ve ilerleyici hipotansiyon oluşturduğunu ve hayvanların tamamının öldüğü gösterilmiştir. Deksbupivakain verilen farelerin %25'inde malign ventriküler aritmiler gözlenmiştir. Wenkebach ritmi (ikinci derece kalp bloğu) deksbupivakain verilen farelerin tümünde görülürken, levobupivakainde %15 olarak ortaya çıkmıştır. NTS fonksiyonları üzerine ise levobupivakainin etkisi anlamlı olarak daha az bulunmuştur. Başka bir çalışmada, Valenzuela ve ark. (6), Gine domuzlarının kalplerinde levobupivakain'in, kalbin sodyum kanallarını bloke etme gücünün bupivakain ve deksbupivakain'in ikisinden de anlamlı bir şekilde az olduğunu göstermişlerdir.

İnsanlarda levobupivakain ile bupivakain'in intravenöz uygulanmalarının rölatif kardiyotoksik potansiyellerini değerlendirmek için yapılan bir çalışmada levobupivakain'in kardiyovasküler etkileri 14 sağlıklı erkek gönüllüde bupivakain'in takip eden İV uygulaması ile karşılaştırılmıştır (7). İlaçlar randomize, çift-kör, 10 mg dk⁻¹ dozunda infüzyonla, çapraz yöntemle ve uygulamalar arasında en az bir hafta temizlenme süresi bırakılarak verilmiş olup, levobupivakain ve bupivakain'in uygulanan toplam dozlarının ortalama değerleri sırasıyla 56,1 mg ve 47,9 mg ve bu değerlere karşılık gelen maksimum ortalama plazma konsantrasyonları 2,62 ve 2,25 µg mL⁻¹ olarak ölçülmüştür. Levobupivakain'in ortalama toplam dozu ve plazma konsantrasyonları daha yüksek olmasına rağmen, kalple ilgili değişkenlerde bupivakainden daha az ortalama değişiklikler oluşturmuştur. Atım indeksi, akselerasyon indeksi ve ejeksiyon fraksiyonundaki değişimler başlangıçtan infüzyonun bitimine kadar, levobupivakain ile karşılaştırıldığında bupivakainde anlamlı olarak daha büyük bulunmuştur. Hem levobupivakain grubunda (istatistik olarak anlamlı değil) hem de bupivakain grubunda (istatistiksel olarak anlamlı) infüzyon sonunda PR aralığı ve düzeltilmiş QT (QTc) aralığında önemsiz değişiklikler meydana gelmekle birlikte bupivakainin etkileri daha belirgin olmuştur.

Salomaki ve ark. (8), bir vakada; yanlışlıkla iv 125 mg levobupivakain verilmesini takiben kardiyovasküler kolaps geliştiği ve sekelsiz iyileştiğini bildirmişler ve bunu da levobupivakain'in kalbin potasyum kanallarına daha az etkili olmasına bağlamışlardır.

Yukarıda belirtilen hayvan ve insan çalışmalarında levobupivakain ve bupivakain'in kalp üzerine farklı etkileri nedeniyle çalışmamızda; %0,5'lik levobupivakain (100 mg) ve %0,5'lik

bupivakain (100 mg) epidural kullanımda kalp ritim bozuklukları, ileti değişikliği ve kalp hızı değişkenliğine olan etkileri açısından karşılaştırılmıştır. Preklinik ve deneysel çalışmalarda iki ilaç arasında gözlenen fark, klinik çalışmalarda gözlenmemiştir. Bizim çalışmamızda da hastaların hiç birinde aritmi ve iletim bozukluğuna rastlanmamıştır.

Kalp hızı değişkenliği, zaman içerisindeki sinüs hızındaki değişiklikler olarak tanımlanabilir. Sempatik-parasempatik denge sürekli değiştiği için ortalama kalp hızı çevresinde dalgalanmalar olur. Sempatik ve parasempatik denge hakkında bilgi veren KHD, kalbin otonom tonusunun bir ölçüsü ve kardiorespiratuvar sistemin bir göstergesi olarak kullanılmaktadır (9). Azalmış kalp hızı değişkenliği aritmi riskini artırmaktadır (10).

Farklı çalışmalar, ardi ardına gelen kalp atımları arasındaki aralığın yani R-R değişkenliğinin sağlıklı bireylerde değiştiğini göstermiştir (11-15). Malliani ve ark. (16), LF/HF oranının sempatovagal dengeyi ölçmede kullanılabileceğini belirtmişlerdir.

Fleisher ve ark. (17), genel ve rejyonal anestezinin periferik ve kalp otonom tonusu üzerindeki etkilerini belirlemek için radikal retropubik prostatektomi ameliyatı planlanan 20 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada; hastaları genel ve epidural anestezi uygulananlar olarak iki gruba ayırmışlar ve tipik R-R intervallerinin spektral güç analizini yapmışlardır. Sonuçta intraoperatif dönemde, ortalama duyuşal blok seviyesi T3 olan epidural anestezi grubunda LF/HF oranında anlamlı artış gözlenmiştir. Bu artış sempatik baskınlık lehinedir. Postoperatif dönemde epidural anestezi grubunda değişiklik gözlenmezken, genel anestezi grubunda sempatik tonusta anlamlı artış görülmüştür. LF/HF oranındaki bu artışın, HF gücünde azalmaya bağlı olduğunu düşünmüşlerdir. HF parasempatik sistemin bir göstergesidir. Epidural anestezi ile vagus lifleri bloke edilmediğine göre, bu sonuç bir refleks etkiyle açıklanmıştır. Şöyle ki, parasempatik sistem kan basıncındaki azalma sonucu değişen baroreseptör gerilimine çok hızlı cevap verir. Araştırmacılar, epidural anestezi altında normal kan basıncının korunmasının parasempatik tonusun geri çekilmesine bağlı olabileceğini belirtmişlerdir. Bu geri çekilme normal homeostaz mekanizmasının korunmasını sağlamaktadır. Sonuçta hem genel anestezi grubunda hem de epidural anestezi grubunda perioperatif dönemde sempatovagal dengenin değiştiği ve bu durumun özellikle iskemik kalp hastalığı olanlarda artmış perioperatif iskemi riskiyle bağlantılı olabileceği belirtilmiştir.

Tanaka ve ark. (18), 20 hastayı iki eşit gruba ayırarak servikal ve epidural anestezinin KHD ve spontan barorefleks duyarlılığı üzerine olan etkilerini incelemişlerdir. "Lomber epidural anestezi sempatik hakimiyete yol açabilir oysa servikal epidural anestezi kalpte sempatektominin bir sonucu olarak KHD'nin HF komponentini arttırabilir" hipotezinin doğruluğunu denemek için planlanan çalışmada; servikal C6-7 aralığından yerleştirilen epidural kateterden %1,5 plain lidokain verilerek C3/T8 ortalama duyuşal seviye elde edilmiştir. Sonuçta sistolik kan basıncı ve kalp hızında önemli azalma görülmüş fakat beklenenin tersine hem LF hem de HF birleşeni azalmış, LF/HF oranında değişiklik olmamıştır. Lomber epidural anestezide de aynı ilaç ve doz kullanılmış ve ortalama T10 düzeyinde blok elde edilmiştir. Sonuçta sistolik kan basıncında azalma ve kalp

hızında artma görülmüş, LF/HF oranında da sempatik baskınlığı düşündürecek şekilde artma izlenmiştir. Lomber epidural anestezi ile oluşan KHD değişiklikleri Fleisher ve ark. (17) çalışmalarında daha yüksek analjezi düzeyleri (T3) elde etmelerine rağmen, bupivakain ile yapılan lomber epidural anestezi sonrası spontan soluyan hastalarda LF/HF oranının arttığını bildiren çalışmaları ile tutarlılık göstermiştir.

Sonuç

Bizim çalışmamızda, bupivakain istatistiksel olarak anlamlı, levobupivakain ise istatistiksel olarak anlamlı olmayarak SDNN'yi düşürmüş yani kalp hızı değişkenliğini azaltmış ancak iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık ortaya çıkmamıştır. Zaman etkili diğer ölçümler açısından iki ilaç arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmiştir. Frekans etkili ölçüm sonuçlarında her iki ilaç da hem grup içi hem de gruplar arasında toplam, VLF, LF, HF ve LF/HF oranı değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı sayılabilecek bir değişiklik meydana getirmemişlerdir. Sonuç olarak, çalışmamızda kullanmış olan hacim ve konsantrasyonlarda levobupivakain ve bupivakain ortalama olarak aynı seviyelerde duyu blokajı oluşturmakta ve bu blokaj seviyelerinde kalp hızı değişkenliğini azaltmamaktadırlar.

Etik Komite Onayı: Bu çalışma için etik komite onayı Sağlık Bakanlığı Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nden alınmıştır.

Hasta Onamı: Yazılı hasta onamı bu çalışmaya katılan hastadan alınmıştır.

Hakem değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Yazar Katkıları: Fikir - A.D.; Tasarım - A.D., A.G.K.; Denetleme - H.B.; Kaynaklar - A.D., Ç.Ü.K.; Malzemeler - A.D.; Veri toplanması ve/veya işlemesi - A.D., Ç.Ü.K.; Analiz ve/veya yorum - B.Y., A.D., H.B.; Literatür taraması - A.D., Ç.Ü.K.; Yazıyı yazan - A.D., A.G.K.; Eleştirel İnceleme - A.D., A.G.K., B.Y., Ç.Ü.K., H.B.; Diğer - A.D., A.G.K.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

Ethics Committee Approval: Ethics committee approval was received for this study from the ethics committee of Ministry Health Ankara Training and Research Hospital.

Informed Consent: Written informed consent was obtained from patient who participated in this study.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Author Contributions: Concept - A.D.; Design -A.D., A.G.K.; Supervision - H.B.; Funding - A.D., Ç.Ü.K.; Materials - A.D.; Data Collection and/or Processing - A.D., Ç.Ü.K.; Analysis and/or Interpretation - B.Y., A.D., H.B.; Literature Review - A.D., Ç.Ü.K.; Writer - A.D., A.G.K.; Critical Review - A.D., A.G.K., B.Y., Ç.Ü.K., H.B.; Other - A.D., A.G.K.

Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.

Financial Disclosure: The authors declared that this study has received no financial support.

Kaynaklar

1. Erdine S. Rejyonel Anestezi. Nobel Tıp Kitabevleri 2005: 135-52.
2. McCellan KJ, Spencer CM. Levobupivacaine. Drugs 1998; 56: 355-62. [CrossRef]
3. Foster RH, Markham A. Levobupivacaine: A review of its pharmacology and use as a local anaesthetic. Drugs 2000; 59: 531-79. [CrossRef]
4. Casati A, Santorsola R, Aldegheri G, Ravasi F, Fanelli G, Berti M, et al. Intraoperative epidural anesthesia and postoperative analgesia with levobupivacaine for major orthopedic surgery: a double-blind, randomized comparison of racemic bupivacaine and ropivacaine. J Clin Anesth 2003; 15: 126-31. [CrossRef]
5. Denson DD, Behbehani MM, Gregg RV. Enantiomer-specific effects on an intravenously administered arrhythmogenic dose of bupivacaine on neurones of the nucleus tractus solitarius and the cardiovascular system in the anesthetized rat. Reg Anesth 1992; 17: 311-6.
6. Valenzuela C, Snyders D, Bennett P, Tamargo J, Hondeghem L. Stereoselective block of cardiac sodium channels by bupivacaine in guinea-pig ventricular myocytes. Circulation 1995; 92: 3014-24. [CrossRef]
7. Bardsley H, Gristwood R, Baker H, Watson N, Nimmo W. A comparison of the cardiovascular effects of levobupivacaine and rac-bupivacaine following intravenous administration to healthy volunteers. Br J Clin Pharmacol 1998; 46: 245-9. [CrossRef]
8. Salomaki TE, Laurila PA, Ville J. Successful resuscitation after cardiovascular collapse following accidental intravenous infusion of levobupivacaine during general anesthesia. Anesthesiology 2005; 103: 1095-6. [CrossRef]
9. Malik M. Heart rate variability. Curr Opin Cardiology 1998; 13: 36-44. [CrossRef]
10. Kleiger RE, Stein PK, Bigger JT Jr. Heart rate variability: measurement and clinical utility. Ann Noninvasive Electrocardiol 2005; 10: 88-101. [CrossRef]
11. Pagani M, Lombardi F, Guzzetti S, Rimoldi O, Furlan R, Pizzinelli P, et al. Power spectral analysis of heart rate and arterial pressure variabilities as a marker of sympatho-vagal interaction in man and conscious dog. Circ Res 1986; 59: 178-93. [CrossRef]
12. Hirsch J, Leibel RL, Mackintosh R, Aquirre A. Heart rate variability as a measure of autonomic function during weight change in humans. Am J Physiol 1991; 261: 1418-23.
13. Kleiger RE, Bigger JT, Bosner MS, Chung MK, Cook JR, Rolnitzky LM, et al. Stability over time of variables measuring heart rate variability in normal subjects. Am J Cardiol 1991; 68: 626-30. [CrossRef]
14. Murakawa Y, Ajiki K, Usui M, Yamashita T, Oikawa N, Inoue H. Parasympathetic activity is a major modulator of the circadian variability of heart rate in healthy subjects and in patients with coronary artery disease or diabetes mellitus. Am Heart J 1993; 126: 108-14. [CrossRef]
15. Pagani M, Mazzuero G, Ferrari A, Liberati D, Cerutti S, Vaitl D, et al. Sympathovagal interaction during mental stress. A study using spectral analysis of heart rate variability in healthy control subjects and patients with a prior myocardial infarction. Circulation 1991; 83(4 Suppl): II43-51.
16. Malliani A, Pagani M, Lombardi F, Cerutti S. Cardiovascular neural regulation explored in the frequency domain. Circulation 1991; 84: 482-92. [CrossRef]
17. Fleisher LA, Frank SM, Shir Y, Estafanos M, Kelly S, Raja SN. Cardiac sympathovagal balance and peripheral sympathetic vasoconstriction: epidural versus general anesthesia. Anesth Analg 1994; 79: 165-71. [CrossRef]
18. Tanaka M, Goyagi T, Kimura T, Nishikawa T. The effects of cervical and lumbar epidural anesthesia on heart rate variability and spontaneous sequence baroreflex sensitivity. Anesth Analg 2004; 99: 924-9. [CrossRef]