



Özgün Araştırma / Original Article

Epidural anesteziye kullanılan Levobupivakain veya Bupivakain Hemoreoloji ve Koagülasyon faktörlerini etkiler mi?

Abdulmenap Güzel¹

1 Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon AD, Diyarbakır, Türkiye, ORCID: 0000-0003-2261-0072

Geliş: 10.08.2018, Revizyon: 07.09.2018, Kabul Tarihi: 20.09.2018

Öz

Amaç: Lokal anestezi ajan olan levobupivakain ve bupivakainin hemoreoloji ve koagülasyon faktörleri üzerindeki etkilerini araştırmayı amaçladık.

Yöntemler: Epidural anestezi planlanan ASA I-II grubu, yaşları 18–64 arasında değişen 40 hasta çalışmaya alındı. Hastalar rastgele 2 gruba ayrılarak epidural anestezi için levobupivakain (Grup1) ve bupivakain (Grup2) uygulandı. Kan basıncı, periferik oksijen saturasyonu ve vücut ısısı sürekli monitörize edildi. Motor blok ve duyu seviyelerine bakıldı. Hemoreoloji ve koagülasyon parametreleri için alınan kan örnekleri çalışıldı.

Bulgular: Gruplar arasında hemodinamik, kan ve plazma viskozitesi, onkotik basınç ve osmolalite değerleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. Fibrinojen değerleri Grup 1’de Grup 2’ye göre daha fazla azalma saptandı ($p=0.015$). aPTT değeri Grup 1’de Grup 2’ye göre anlamlı bir artış görüldü ($p=0.017$). FVIII açısından gruplar arasında fark bulunmamasına rağmen Grup 2’de daha fazla artış saptandı. Total protein, Hb, Hct, PT ve INR parametreleri açısından gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmadı.

Sonuç: Levobupivakain ve bupivakain ile yapılan epidural anesteziye; hemoreolojik açıdan gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmadı. Koagülasyon parametreleri normal sınırlar içerisinde olmasına rağmen, grup 1 ile kıyaslandığında grup 2 de aPTT değerleri düşük, fibrinojen ve FVIII düzeyleri ise daha yüksek saptandı. Sonuç olarak epidural anestezi için kullanılan levobupivakain ve bupivakainin hemoreoloji ve koagülasyon faktörleri üzerine benzer etkiler gösterdiğini ve anestezi ajan seçiminde her ikisinin de tercih edilebileceği kanaatindeyiz.

Anahtar Kelimeler: Hemoreoloji, viskozite, lokal anestezi ajanları

DOI: 10.5798/dicletip.468043

Yazışma Adresi / Correspondence: Abdulmenap Güzel, Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon AD Diyarbakır/Türkiye
e-mail: dr.amenap@gmail.com

Levobupivacaine Or Bupivacaine Used In Epidural Anesthesia Affecting The Haemorheology And Coagulation Factors?

Abstract

Objective: We aimed to investigate the effects of local anesthetic agents' levobupivacaine and bupivacaine on hemorheology and coagulation factors.

Methods: Patients were randomly divided into 2 groups and levobupivacain (Group 1) and bupivacaine (Group 2) were administered for epidural anesthesia. Blood pressure, peripheral oxygen saturation and body temperature were constantly monitored. The motor block and sense levels were checked. Blood samples taken for hemorheology and coagulation parameters were studied.

Findings: There was no statistically significant difference between hemodynamic, blood and plasma viscosity, oncotic pressure and osmolality values among the groups. Fibrinogen values were decreased in Group 1 compared to Group 2 ($p = 0.015$). aPTT value was significantly increased in Group 1 compared to Group 2 ($p = 0.017$). Although there was no difference between the groups in terms of FVIII, a further increase in Group 2 was observed. Although there was no difference between the groups in terms of FVIII, a further increase in Group 2 was observed. Total protein, Hb, Hct, PT and INR parameters were not significantly different between the groups.

Conclusion: Epidural anesthesia with levobupivacaine and bupivacaine; There was no significant difference between groups in terms of hemorheological. Although the coagulation parameters were within normal limits, aPTT values were lower and fibrinogen and FVIII levels were higher in group 2 compared to group 1. We conclude that levobupivacaine and bupivacaine applied for epidural anesthesia show similar effects on hemorheology and coagulation factors, and that both may be preferred in the choice of anesthetic agent.

Keywords: Hemorrhology, viscosity, Anesthetics, Local

GİRİŞ

Epidural anestezi cerrahi işlemlere karşı oluşan 'stres yanıtı' baskılayan; intraoperatif kanama riskini, postoperatif tromboemboli insidansını, yüksek riskli hastaların morbiditesini azaltan ve postoperatif dönemde analjeziyi sağlayan yararlı bir yöntemdir¹.

Bir akışkanı harekete geçirmek için gereken kayma kuvveti "shear stres", bu kuvvetin oluşturduğu hız ise "shear rate" olarak adlandırılabilir². Kan ve heterojen elemanlara sahip çoğu biyolojik sıvı, Newtoniyen olmayan akışkanlar sınıfına girerler ve viskoplastik davranış gösterirler. Plazma ise Newtoniyen bir akışkan özelliğine sahiptir^{3,4}. Newtoniyen akışkanlarda viskozite, shear stress ya da shear rate'deki değişimlerden bağımsızdır ve dolayısıyla viskozite de sabittir. Newtoniyen olmayan akışkanlarda, viskozite sabit değildir⁴.

Kanın hemoreolojik özellikleri kan viskozitesi, plazma viskozitesi, eritrosit agregasyonu, eritrosit deformabilitesi, hematokrit ve trombosit agregasyon kavramlarını içermektedir³. Hemoreoloji canlılarda kanın, kan hücrelerinin ve damarların işlevlerini ve birbirleriyle olan ilişkilerini inceler. Kapillerlerle taşınan oksijenin miktarı; kandaki oksihemoglobin miktarı ile doğru orantılı iken kanın akışkanlığını belirleyen kan viskozitesi ile ters orantılıdır. Normal durumda kanın viskozitesini belirleyen en önemli faktör içerdiği eritrositlerdir. Eritrositler küçük çaplı damarlardan geçebilmek için şekil değiştirebilirler (deformabilite). Ayrıca düşük akım bölgelerinde agregat oluştururlar. Deformabilite ve agregasyon davranışları viskoziteyi etkileyen çok önemli özelliklerdir.

Hemoreolojik özelliklerin bozulması doku düzeyinde hipoksilere yol açar⁵. Plazma proteinleri (Albumin, globulin ve fibrinojen)

plazmanın viskozitesini etkiler. Özellikle fibrinojen seviyesi, eritrositler arasındaki agregasyonu artırarak kan viskozitesini artırır⁶. Kan aracılığı ile hedef organa taşınan anestezi ajanların, hem bu taşınma esnasında plazma viskozitesinde değişiklik yaparak, hem de damar düz kasına etki edip vazodilatasyon yaparak, kan viskozitesi üzerine etkilerinin olduğu çeşitli yayınlarda gösterilmiştir^{7,8}.

Hemoreolojik faktör değişiklikleri, birçok hastalığın patofizyolojisinde veya seyrinde önemli rol üstlenmektedir. Epidemiyolojik çalışmalar, hematokrit artışının ve hiperviskozitenin angina pectoris, miyokard enfarktüsü⁹ ve periferik damar hastalıklarında¹⁰, serebrovasküler hastalıklarda¹¹, kanserli hastalarda¹², diyabetik ayak etyolojisinde¹³, risk faktörü olduğunu ve prognozu kötüleştirdiğini bildirmektedir.

Regionel anestezide levobupivakain ile bupivakain sıklıkla kullanılan ilaçlardır. Bu ilaçların; hemoreolojik parametreleri etkileyerek mikrodolaşım açısından sıkıntılı hastalarda, kanama diatezi veya koagulopatiye eğilimli olan hastalarda kullanımı önem arz etmektedir. Literatürde bupivakainin hemoreoloji üzerine etkilerini araştıran yayımlar bulunmasına karşın levobupivakainin hemoreoloji ve koagülasyon faktörleri üzerine olan çalışmalar sınırlı sayıda olduğu görülmüştür¹⁴. Çalışmamızın bu konuda yol gösterici olacağını düşünmekteyiz.

YÖNTEMLER

Etik Kurul izni, yazılı ve sözlü hasta onamı alındıktan sonra Amerikan Anestezistler Derneği (ASA) I-II risk grubundan, 18-64 yaş arası, 40 hasta dahil edilerek randomize, prospektif ve tek kör olarak yapıldı. Kan transfüzyonu gerektiren durumlar, elektrolit imbalansı, anemi, polisitemi, trombositopeni, lökopeni, lökositoz, hipertermi ve hipotermi mevcudiyeti (35 °C altı, 38 °C üstü),

antikoagülan, antiagregan ilaç kullananlar, uzun süre aç kalan hastalar, dehidrate veya aşırı hidrate olan hastalar, rejyonel anestezi için kontrendikasyon oluşturan olgular çalışma dışı bırakıldı.

Hastalar operasyona alınmadan önce, elektrokardiyogram (EKG), oksijen saturasyonu (SpO₂), non-invaziv kan basıncı, vücut ısısı açısından monitörize edildi. Operasyondan önce olgulara 0.03 mg/kg midazolam verilerek premedikasyon sağlandı. Tüm hastalara Allen testi yapıldıktan sonra 22G nolu intraketle dominant olmayan elde radial arter kanülasyonu yapıldı. İlk kan örnekleri alındıktan sonra hastaya 500 mL %0,9'luk NaCl infüze edildi. Asepsi ve antisepsiye riayet edilerek lumbal bölgeden L3-4 veya L4-5 intervertebral aralığından epidural katater yerleştirildi. Verilen toplam sıvı, ihtiyaca ve kanama miktarına göre %0,9 luk NaCl ile karşılandı.

Hastalar geliş sırasına göre rastgele (kapalı zarf yöntemi) iki gruba ayrıldı. Birinci gruba 3 mL Levobupivakain ile test dozu yapıldıktan sonra 1 mL fentanil+ 14-16 mL %0,5'lik levobupivakain verildi. İkinci gruba ise 3 mL bupivakain ile test dozu yapıldıktan sonra 1 mL fentanil+ 14-16 mL %0,5'lik bupivakain verildi.

Çalışmamızda, hemogram, kan ve plazma viskozitesi, plazma onkotik basıncı, osmolarite, fibrinojen, INR, PT ve aPTT, albumin ve total protein için operasyondan önce, operasyonun 60. dakikasında ve 120. dakikasında olmak üzere üç farklı zamanda kan alındı. Faktör 8 için ameliyattan hemen önce ve ameliyat sonrası 6. saatte kan alındı. Duyu ve motor blok seviyesi başlangıçta 3 dakikada bir ve anestezi seviyesi pik yaptıktan sonra 5 dakikada bir bakıldı. Duyusal blok seviyesi pin-prick testi ile ve motor blok seviyeleri ise Bromage ölçeği ile değerlendirildi.

Kan ve plazma viskozitesi örnekleri "Wells-Brookfield cone-plate rotasyonel viskozimetre (Brookfield DV-II + pro serisi viskozimetre);

Broofield Engineering Laboratories, Inc. USA)) ile ölçüldü. Kan reolojisini değerlendirmek için üç farklı çaptaki (Büyük-K1, Orta-K2, kapiller - K3) damarlarda, kan viskozitesini ifade eden farklı kayma hızlarındaki kan viskoziteleri ölçüldü. Plazma viskozitesi ölçümü için kan numuneleri 3000 rpm'de 15 dk santrifüj edilerek şekilli elemanları ayrıldı. Tüm kan viskozite sonuçları K1(243), K2(110) ve K3(23) hematokrit faktörü açısından istatistiksel olarak standartize edildi. Plazma viskozitesi için örnekler üç farklı zamanda çalışıldı. Her kayma hızında üçer defa çalışıldı ve çıkan sonuçların aritmetik ortalaması alınarak plazma viskozitesi saptandı. Kan ve plazma viskozite ölçümleri 37 oC de yapıldı ve centipoise (c.p.) cinsinden ifade edildi. Plazma onkotik basıncı "Osmomat 050 Colloid Osmometer Viskozimetresi (Gonotec GmbH, Almanya)" ile mmHg, serum osmolaritesi ise "Mikro-ozmometre Model 3320 (Advanced Instruments, Inc. USA)" ile mosmol/kg cinsinden ölçüldü.

İstatistik Yöntemi

Sürekli değişkenler için tanımlayıcı istatistikler; ortalama ve standart sapma, kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak ifade edilmiştir. Sürekli değişkenler için ilaçlar ve ölçüm zamanları arasında fark olup olmadığını belirlemek amacıyla iki faktörlü ve faktörlerden biri tekrarlanan ölçümlü varyans analizi yapılmıştır. Ayrıca, hematokrit için kan viskozitesi değerleri kovaryet değişken alınarak; tekrarlanan ölçümlü kovaryans analizi ile istatistik düzeltme yapılmıştır. Yapılan varyans analizini takiben, farklı ölçüm zamanlarını belirlemek amacıyla Tukey çoklu karşılaştırma testi kullanıldı ve %5 ve %1 anlamlılık düzeyi alındı.

BULGULAR

Gruplar arasında demografik veriler açısından anlamlı bir fark saptanmadı (Tablo 1). Hastaların duyuşal blok seviyeleri Grup 1'de T4-T10, Grup 2'de T4-T8 arasında seyretti ve

gruplar arasında anlamlılık saptanmadı. Gruplar arası karşılaştırmada kalp atım hızı (KAH) açısından Grup 2'de Grup 1'e göre preoperatif, 3.dk ve 15.dk anlamlı derecede yüksek bulundu ($p=0.041$). Ortalama kan basıncı, SpO₂, kanama miktarı ve verilen toplam sıvı açısından gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmadı.

Tablo 1: Hastaların demografik verileri (Ort ± SD)

	Grup I (n=20)	Grup II (n=20)
Yaş (yıl)	34.15 ± 13.65	36.15 ± 12.19
Cinsiyet (erkek/kadın)	13/7	10/10
ASA I/II	13/7	11/9
Ağırlık (kg)	72.38 ± 8.31	70.69 ± 9.05
Boy (cm)	166.69 ± 8.40	164.50 ± 9.30

ASA: American Society of Anesthesiology n: hasta sayısı kg: kilogram cm: santimetre

Plazma viskozitesi açısından gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmadı ($p=0.226$). Grup içi karşılaştırmalarda ise her iki grup içerisinde 60. ve 120. dakikalardaki plazma viskozite değerleri preoperatif değerlere göre anlamlı derecede azalma saptandı ($p=0.001$). Gruplar arasında farklı zamanlardaki K1, K2 ve K3 kan viskozite değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. Grup içi karşılaştırmalarda her iki grupta 60. dk ve 120. dk K1, K2 ve K3 kan viskozite değerleri preop K1, K2, K3 kan viskozite değerlerine göre anlamlı düşme saptandı ($p=0.001$) (Tablo 2).

Gruplar arasında onkotik basınç değerleri açısından gruplar arasında anlamlı bir fark yoktu ($p=0.226$). Grup içi karşılaştırmalarda her iki grupta preoperatif onkotik basınç değerlerine göre 60.dk. ve 120. dk. ileri derecede azalma saptandı ($p= 0.001$). Osmolalite değerlerinde ise hem grup içinde ($p=0.459$) ve hem de gruplar arasında ($p=0.794$) anlamlı bir değişiklik saptanmadı (Şekil 1).

Tablo 2: Grupların tam kan ve plazma viskoziteleri (Ort ± SD)

Viskozite (cP)		Grup 1 (n=20)	Grup 2 (n=20)
K1 Tam kan viskoziteleri	Preop.	4,37 ±0.65 [§]	4,43± 0.58*
	60. dk	3,89± 0.49 [§]	3,74±0.44*
	120. dk	3,84±0.45 [§]	3,77±0.41*
K2 Tam kan viskoziteleri	Preop.	4,89±0.65 [§]	4,95 ±0.60*
	60. dk	4,36 ±0.55 [§]	4,12±0.52*
	120.dk	4,32± 0.55 [§]	4,16±0.47*
K3 Tam kan viskoziteleri	Preop.	6,91±1.01	6,88±1.103
	60. dk	5,93± 1.00	5,38±1.104
	120. dk	4,32± 0.55 [§]	4,16±0.47*
Plazma viskoziteleri	Preop.	1.77 ±0.35	1.59 ±0.32
	60. dk	1.50 ±0.19 [§]	1.46 ±0.25*
	120.dk	1.43 ±0.24 [§]	1.46 ±0.24*

Shear Rate = Kayma hızı, Yüksek Shear Rate (K1), Orta Shear Rate (K2), Küçük Shear Rate (K3), dk: dakika cP: centipoise viskozite

§p<0.01: Grup içi karşılaştırma, *p<0.01: Grup içi karşılaştırma

aPTT değerleri açısından gruplar arası karşılaştırmada Grup 1'de Grup 2'ye göre preoperatif, 60. ve 120. dk değerlerinin daha yüksek olduğu saptandı (p=0.017). Grup içi karşılaştırmalarda anlamlı bir fark bulunmadı (p=0.464). PT, INR ve FVIII değerleri açısından her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla, p=0.423, p=0.412, p=0.391). Grup içi karşılaştırmalarda her iki grupta 60.dk ve 120.dk PT ve INR değerleri preop. PT ve INR değerlerine göre istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı bir artma saptandı (p=0.001). Gruplar kendi içerisinde FVIII açısından karşılaştırıldığında her iki grupta da postop 6.saat FVIII değeri preop. FVIII 'e göre anlamlı derecede artmış olarak saptandı (p=0.018). Fibrinojen değerleri açısından gruplar karşılaştırıldığında preoperatif, 60. ve 120. dk değerlerinin Grup 1'de Grup 2'ye göre daha fazla azaldığı saptandı (p=0.015). Grup içi karşılaştırmalarda her iki grupta da 60. ve 120. dk fibrinojen değerleri preoperatif değerlere göre anlamlı derecede azalma saptandı (p=0.01) Gruplar karşılaştırıldığında trombosit değerleri Grup 2'de preop ve 120. dk'da anlamlı

bir azalma saptandı (p=0.039). Grup içi karşılaştırmalarda her iki grupta da 60. ve 120. dk trombosit değerleri preop. trombosit değerlerine göre ileri derecede anlamlı azalma saptandı (p=0.001) (Tablo 3).

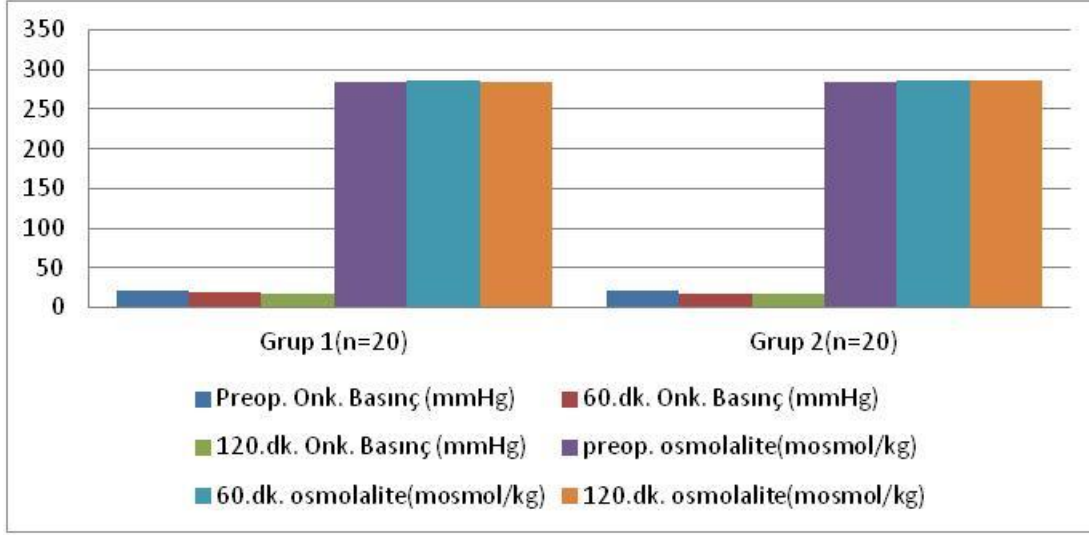
Tablo 3: Grupların aPTT, PT, INR, FVIII, Fibrinojen ve trombosit değerleri (Ort ± SD)

	Grup 1(n=20)	Grup 2(n=20)
Preop. aPTT (sn)	31.98 ±1.74*	30.00 ±1.05
60.dk. aPTT(sn)	32.29±4.20*	28.81±4.49
120.dk. aPTT(sn)	32.29 ±5.86*	30.69 ±4.73
Preop. PT(sn)	13.11 ±0.63	13.05 ±1.00
60.dk. PT(sn)	14.01±0.82 [§]	13.79 ±0.91*
120.dk. PT(sn)	14.21±0.68 [§]	13.92 ±0.96*
Preop. INR	0.99 ±0.07	0.99±0.13
60.dk INR	1.09 ±0.09 [§]	1.07±0.09*
120.dk INR	1.12 ±0.07 [§]	1.08 ±0.10*
Preop. FVIII	59±55	57 ±62
Postop. 6.saat FVIII	60±30 [#]	67±66 [^]
Preop. Fibrinojen	318.20 ± 115.87* [§]	337.95 ± 156.66*
60.dk. Fibrinojen	275.20 ± 92.67* [§]	312.85 ± 173.07*
120.dk. Fibrinojen	263.10 ± 77.87* [§]	309.05 ±1 59.19*
Preop. Plt. sayısı	266.75 ±53.09	252.30 ±83.95*
60.dk. Plt. sayısı	238.90 ±75.78 [§]	227.70 ±73.53*
120.dk. Plt. sayısı	239.10 ±55.75 [§]	225.00 ±73.07**

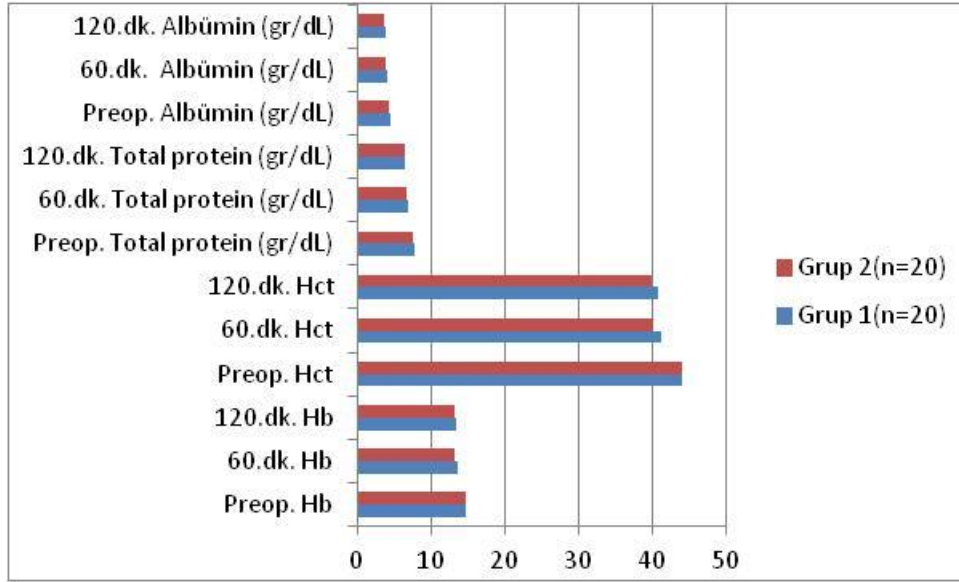
n: hasta sayısı, preop: preoperatif, postop: postoperatif, PT: protrombin zamanı, aPTT: aktive parsiyel tromboplastin zamanı, INR: International normalized ratio, sn: saniye dk: dakika, Plt.: trombosit

*p<0.05: Gruplar arası karşılaştırma, §p<0.01: Grup içi karşılaştırma; #p<0.01: Grup içi karşılaştırma, #p<0.05: Grup içi karşılaştırma, ^p<0.05: Grup içi karşılaştırma

Hemoglobin (p=0.794) ve hematokrit değerleri (p=0.651) açısından gruplar arasında anlamlı bir fark yokken her iki grup içi karşılaştırmalarda 60. ve 120. dk hemoglobin ve Htc değerleri preop. Hemoglobin ve Htc değerlerine göre anlamlı derecede bir azalma saptandı (p=0.001) (Şekil 2).



Şekil 1. Grupların onkotik basınç ve osmolalite değerleri
preop: preoperatif, dk: dakika, Onk: Onkotik basınç, mmHg: Milimetre civa, mosmol/kg: miliosmol/ kilogram



Şekil 2. Grupların hemogram ve biyokimyasal verileri (Ort ± SD)
n: hasta sayısı, preop: preoperatif, Hb: hemoglobin, Hct: Hematokrit

Grupların total protein ve albumin değerleri bakımından gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmadı. Grup içi karşılaştırmada ise her iki grupta da 60.ve 120. dk. total protein değeri preop total protein değerine göre anlamlı derecede azalma saptandı (p=0.001). Gruplar arası karşılaştırmada albümin değerleri Grup 1'de Grup 2'ye göre preop ve 60. dk albümin

değerleri anlamlı derecede yüksek olarak saptandı (p=0.041). 120.dk. da anlamlı bir fark bulunmadı. Gruplar kendi içerisinde karşılaştırıldığında her iki grupta da 60. ve 120. dk albümin ve protein değerleri preop değerlerine göre anlamlı olarak azalmış saptandı (p=0.001).

Grupların korelasyon karşılaştırmalarında; Grup 1'de plazma viskozitesi ile total serum proteini arasında pozitif korelasyon varken ($p<0.05$), Grup 2'de ise korelasyon bulunmadı. Grup 1'de fibrinojen seviyesi ile plazma viskozitesi arasında korelasyon yokken, Grup 2'de fibrinojen seviyesi ile plazma viskozitesi arasında pozitif korelasyon saptadık ($p<0.01$). Plazma viskozitesi ile kan basıncı arasında her iki grupta da pozitif korelasyon saptandı. Her iki grupta tam kan viskozitesi; hemoglobin ve hematokrit ile pozitif yönde korelasyon saptandı ($p<0.05$). Kan viskozitesi ile kan basıncı arasında Grup 2'de daha fazla olmak üzere pozitif korelasyon saptandı ($p<0.05$). Tüm zamanlarda Yaş ile Hb ve Hct arasında pozitif korelasyon saptandı ($p<0.05$). Yaş ile kan viskozitesi ve plazma viskozitesi arasında korelasyon saptanmadı.

TARTIŞMA

Hemoreolojik özellikler birçok faktör tarafından etkilenmektedir^{2,6,15}.

Çalışmamızda Hemodinamik parametreler, plazma ve kan viskoziteleri, onkotik basınç ve osmolalite açısından gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmadı.

Rejyonel yöntemler ile gerçekleştirilen ameliyatlarda sırasında anestezi seviyesi ile ilişkili olarak hemodinamik parametreler etkilenmektedir. Özellikle alt batin girişimleri ve alt ekstremitelerde operasyonlarında T6-8 seviyesini geçmeyen epidural anestezi yeterli olmakta ve hemodinami oldukça az etkilenmektedir. Koch ve ark.'nın¹⁶ yaptığı çok merkezli bir çalışmada, diz cerrahisi için yapılan epidural levobupivakain, bupivakain veya ropivakain anesteziinde duysal blok seviyesi T11-T2 arasında tutularak hemodinamik parametrelerin başlangıç değerine göre grup içinde fark olmadığı gösterilmiştir. Levobupivakain ile yapılan bazı çalışmalarda hemodinaminin daha stabil seyrettiği bildirilmiştir¹⁷. Çalışmamızda duysal blok seviyesi T10-T4 arasında sağlandı ve

hemodinamik ölçüler açısından gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmadı.

Periferik vasküler hastalığı olan hastalarda yapılan akım çalışmaları sonucunda epidural anestezinin genel anesteziye göre daha avantajlı olduğu gösterilmiştir¹⁸. Epidural anestezi grubunda genel anestezi grubuna göre tam kan viskozitesinde, eritrosit agregasyonunda ve fibrinojen seviyelerinde daha az artış olduğu saptanmıştır⁸. Odoom ve ark.'ları¹⁹, epidural ve spinal anestezi bupivakainin hemoreolojiye etkisini genel anestezi ile karşılaştırdıkları çalışmalarında; epidural ve spinal yapılan her iki grupta da, kan viskozitelerinde genel anestezi grubuna göre azalma olduğu, farkın sempatik bloktan kaynaklandığını düşünmüşlerdir. Sempatik aktivite, hemokonsantrasyon ve hiperviskozite oluşmasına sebep olur. Sempatik blok ise periferik dilatasyon yaparak damar içi volümü artırır ve hematokriti düşürür. Hematokrit kan viskozitesinin önemli bir parametresi olduğu bildirilmiştir¹⁹.

Kan basıncı ve kan akımı kan viskozitesi ile indirekt olarak orantılıdır. Shear rate arttıkça viskozite azalır²⁰. Arteriyel kan basıncı oluşumunda hemoreolojik faktörlerin rol oynadığı bildirilmiştir. Çünkü bu faktörlerden biri olan kan viskozitesi direk olarak hematokrite bağlı değişim göstermekte ve arteriyel kan basıncını etkileyebilmektedir²¹. Koenig ve ark.²² geniş bir yaş popülasyonunda (25-64 yaş) plazma viskozitesi, total serum proteini ve hemoglobin parametrelerini çalışmışlardır. Her iki cinsiyette de sistolik-diastolik kan basıncı ve hipertansiyon yaygınlığı ile plazma viskozitesi arasında pozitif korelasyon saptamışlardır. Plazma viskozitesinin hipertansiyonla ilişkisinin nedeni plazma proteinlerinin (özellikle fibrinojen artışı) artışı olabileceğini belirtmişlerdir. Yaş, vücut kitle indeksi ve toplam serum proteini bu ilişki üzerine pozitif yönde bir etki oluşturduğunu fakat Hb, sigara içimi ve alkol tüketimi bu ilişki üzerine

herhangi bir etki oluşturmadığını bildirmişler. Çalışmamızda literatürle uyumlu olarak plazma viskozitesi ile kan basıncı arasında her iki grupta da pozitif anlamlı bir korelasyon saptandı. Kan viskozitesi ile kan basıncı arasında Grup 2'de daha fazla olmak üzere anlamlı derecede pozitif korelasyon saptandı. Bowdler ve ark.²³ yaptığı çalışmada kan viskozitesi ile yaş arasındaki ilişkiyi araştırmışlar. Plazma viskozitesi yaş ile önemli bir değişiklik göstermediği fakat kan örneklerinin hücre volümü %45'e standartize edildiğinde kan viskozitesi ile yaşın pozitif korelasyon gösterdiğini bildirmişlerdir. Jung ve ark.²⁴ 639 sağlıklı gönüllü hastada yaş, cinsiyet, sigara kullanımı ve vücut ağırlığının plazma viskozitesi üzerine herhangi bir ilişki saptamamışlar. Çalışmamızda Grup1'de yaş ile diastolik basınç, kan viskozitesi ve plazma viskozitesi ile pozitif anlamlı korelasyon saptandı. Yaş ile Hb ve Hct arasında pozitif korelasyon saptandı. Gordon ve ark.'ları;² altmış sağlıklı gönüllü üzerinde yaptığı çalışmada 37 °C' de yüksek kayma hızında hematokrit değeri %40'tan %60'a çıkarıldığında viskozitenin %71 arttığını bildirmişlerdir. Ancak, hematokritteki bu değişiklik, daha ziyade geniş damarlarda kan viskozitesini arttırmaktadır. Yüz mikrometre'den daha küçük arteriol, kapillerlerde büyük damarlara göre viskozite daha az artmaktadır. Çalışmamızda sıcaklık sabit tutularak farklı shear rate'lerde plazma ve kan viskozitesi ölçüldü. Yüksek shear rate'lerde plazma ve kan viskozitesi düşük olarak saptandı. Bu da literatür ile uyumluluk gösterdi.

Başka bir çalışmada Hct'nın azalması özellikle %22,5'in altına inmesi viskoziteyi düşürdüğünü bildirmişlerdir^{19,20}. Çalışmamızda tam kan viskozitesi; hemoglobin ve hematokrit ile pozitif yönde direkt ilişkili olarak saptandı ve bu sonuç literatürle uyumluluk göstermektedir.

Plazma, kandaki hücresel elemanlardan uzaklaştırılmış bir fazdır ve böylece plazma viskozitesindeki bir değişiklik, hematokrit ve

hücresel elemanların özelliklerine bakılmaksızın direkt olarak kan viskozitesini etkilemektedir⁴. Albümin, globülin ve fibrinojen gibi plazma proteinleri, plazmanın viskozitesini etkiler. Özellikle fibrinojen seviyesi, eritrositler arasındaki agregasyonu artırarak kan viskozitesini artırır⁶. Daha az küremsi yapı, daha yüksek molekül ağırlığı, daha yüksek agregasyon kapasitesi, daha yüksek sıcaklık veya pH hassasiyeti bir proteinin plazma viskozitesini yükseltir⁹. Albümin ve total protein konsantrasyonu plazma viskozitesi ile doğru orantılı olarak ilişkili bulunmuştur. İlginç olarak bu çalışmada fibrinojen seviyesi ile plazma viskozitesi arasında herhangi bir korelasyon bulunmamıştır⁹. Bunun aksine başka bir çalışmada ise nefrotik sendromlu hastalarda plazma viskozitesi ve kan viskozitesi özellikle fibrinojen seviyesindeki artışla ilişkilendirilmiştir²⁵. Bizim çalışmamızda Grup 1'de plazma viskozitesi ile total serum proteini arasında pozitif korelasyon saptadık. Grup 2'de ise böyle bir korelasyon bulunmadı.

Fibrinojen kan viskozitesini belirleyen önemli bir protein olup akut faz reaktanı olarak cerrahi girişimlerden sonra yükseldiği gösterilmiştir²⁶. Postoperatif bakılan fibrinojen düzeyleri trombozun varlığı hakkında bilgi vermezken, fibrinojen konsantrasyonunun yükselmesi, viskoziteyi ve trombosit agregasyonunu artırarak derin ven trombozu gelişimini kolaylaştırdığı belirtilmiştir²⁷. Yaptığımız çalışmada Grup 1'de fibrinojen seviyesi ile plazma viskozitesi arasında herhangi bir korelasyon yokken Grup 2'de fibrinojen seviyesi ile plazma viskozitesi arasında ileri derecede anlamlı pozitif korelasyon saptadık.

David ve ark.²⁰ yaptığı çalışmada; vücut ısısı 37 °C'den 22 °C' ye düşürüldüğünde kan viskozitesinin %50'den %300'e kadar yükselbildiğini, 15 °C' nin altında ve düşük shear rate'te viskozite değerleri yüksek olduğunu bulmuşlardır. Shear rate arttıkça viskozitenin azaldığını göstermişlerdir. Bizim çalışmamızda sıcaklık sabit tutularak farklı

shear rate'lerde plazma ve kan viskozitesi ölçüldü. Yüksek shear ratelerde plazma ve kan viskozitesi düşük olarak saptandı. Bu da literatür ile uyumluluk gösterdi.

Rejyonel anesteziye lokal anesteziklerin trombosit agregasyonuna neden olduğu ancak intratekal verilen lokal anesteziklerin platelet agregasyonunu çok çok az etkilediği bildirilmiştir. %0,75'lik 1.5 mL bupivakain ile yapılan spinal anesteziye platelet agregasyonun çok az etkilendiği rapor edilmiştir²⁸. Çeşitli çalışmalarda amid yapılı lokal anesteziklerin trombosit fonksiyonlarını inhibe ettiği gösterilmiştir^{29,30}. Leonard ve arkadaşlarının³⁰ yaptığı çalışmada; LA'lerin trombosit agregasyonunu ve trombaksan A2'nin etkisini bloke ettiğini göstermişlerdir. Levobupivakain grubunda kontrol gruba göre fibrinojen azalmasına, platelet sayı veya fonksiyon bozukluğuna bağlı olarak pıhtının maksimum amplitüdünü azalmış olarak bulmuşlardır. Epidural anestezi sonrasında intravasküler lokal anestezik seviyeleri epidural anestezinin koagülasyon üzerine olan etkilerine katkıda bulunduğunu belirtmişlerdir. Başka bir çalışmada, levobupivakainin, maksimum amplitüdde doza bağlı bir azalma şeklinde trombosit fonksiyonlarının güçlü bir inhibitörü olduğunu bildirilmiştir^{14,30}. Bizim çalışmamızda levobupivakain grubunda fibrinojen değerleri bupivakain grubuna göre daha fazla azalma görülürken, her iki grupta da trombosit sayısında düşme saptanması bu bulguları desteklemektedir.

Sempatik stimülasyon Faktör VIII ve VonWillebrand faktör (vWF)'ünde belirgin bir artış sağlar, ayrıca antitrombin III'ü azaltır ve platelet agregasyonunu tetikler³¹. Katekolamin artışı trombosit agregasyonuna bu da artmış koagülabiliteye sebep olabileceği bildirilmiştir²⁸. Total kalça replasmanı yapılan bir çalışmada; anestezi tekniğinin koagülasyon ve fibrinolitik faktörleri üzerine olan etkileri araştırılmıştır. Bütün gruplarda ATIII seviyesi cerrahiden sonra hızla düşmüş ve epidural

anestezi yapılan grupta hızla normale geldiği gözlenmiştir³². Abdominal histerektomi planlanan 20 premenapozal hastaya genel veya epidural anestezi yapılmış ve epidural anestezi uygulanan olgularda sadece FVIII kompleksinde bir artış olduğu rapor edilmiştir³³. Çalışmamızda FVIII açısından gruplar arası karşılaştırmada anlamlı bir fark saptanmadı. Gruplar kendi içerisinde FVIII aktivitesi bakımından kıyaslandığında Grup 2'de daha fazla olmak üzere operasyon sonrası 6. saat FVIII aktivite değeri preoperatif değerine göre anlamlı derecede artmış olarak bulundu. Çalışmamızda daha az sempatik aktivasyon etkisi olan epidural anestezi tekniğini uyguladık. Plazma viskozitesi, tam kan viskozitesi, hematokrit ve hemoglobin parametreleri yönünden epidural anesteziye levobupivakain ve bupivakain grupları arasında fark olmadığını saptadık. Ancak her iki grup kendi içinde başlangıç ölçüm değerlerine göre anestezi sırası ve sonrasında anlamlı derecede düştüğünü bulduk. Bunun sebebini sempatik blokaj ve anestezi sırasında sağlanan hidrasyonun etkisi olarak yorumladık.

Sonuç olarak levobupivakain ve bupivakain ile yapılan epidural anesteziye; hemoreolojik faktörler iki grupta da benzer şekilde etkilenmektedir. Koagülasyon parametreleri normal sınırlar içerisinde olmasına rağmen bupivakain grubunda aPTT değerleri düşük, fibrinojen ve FVIII düzeyinin ise daha yüksek olduğu saptandı.

Teşekkür: Bu çalışmanın planlaması ve gerçekleştirilmesi sırasında değerli katkılarda bulunan Prof. Dr.İsmail Katı'ya teşekkür ederim.

Çıkar Çatışması Beyanı: Çıkar çatışması yoktur.

Finansal Destek: Bu çalışma Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Araştırma fonu tarafından desteklenmiştir.

Declaration of Conflicting Interests: There is no conflict of interest.

Financial Disclosure: This study was supported by Research Fund of Van Yüzüncü Yıl University.

KAYNAKLAR

1. Rawal SN. Postoperatif Ağrı Tedavisi. Ağrı. İstanbul, Nobel Tıp Kitapevleri 2000; 124-41.
2. Gordon RJ, Ravin MB. Rheology and anesthesiology. *Anesth Analg* 1978; 57: 252-61.
3. Kim, S. A Study of Non-Newtonian Viscosity and Yield Stress of Blood in a Scanning Capillary-Tube Rheometer. A Doctor of Philosophy Thesis Submitted to the Faculty of Drexel University, 2002; 1-49.
4. Baskurt OK, Meiselman HJ. Blood rheology and hemodynamics. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*. 2003; 29: 435-50.
5. Bediz Cem Ş, Topçu A. Arlab IV. Hücresel, Moleküler ve Analitik Teknikler Kursu. Eritrosit Deformabilitesi ve Agregasyonunun Ölçülmesi. 2007; 15-6.
6. Mokken FC, Henny CP, Gelb AW, et al. The effects of propofol compared to high-dose fentanyl anesthesia on rheologic parameters in coronary artery surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 1993; 7: 10-6.
7. Reinhart WH. Hemorheology: Blood flow hematology. *Schweiz Med Wochenschr*. 1995;125: 387-95.
8. Beilin B, Mayburd E, Yardeni IZ, Hendel D, Robinson D, Bessler H. Blood Rheology in PCA and PCEA After Total Knee Arthroplasty. *J Arthroplasty*. 2006; 21: 179-84.
9. Késmárky G, Kenyeres P, Rábai M, Tóth K. Plasma viscosity: a forgotten variable *Clin Hemorheol Microcirc*. 2008; 39: 243-6
10. Khodabandehlou T, Boisseau MR, Le Devehat C. Blood rheology as a marker of venous hypertension in patients with venous disease. *Clin Hemorheol Microcirc*. 2004; 30: 307-12.
11. Beridze M, Momtselidze N, Shakarishvili R, McHedlishvili G. Effect of nitric oxide initial blood levels on erythrocyte aggregability during 12 hours from ischemic stroke onset. *Clin Hemorheol Microcirc*. 2004; 30: 403-6.
12. Von Tempelhoff GF, Heilmann L, Pollow K, Hommel G. Monitoring of rheologic variables during postoperative high-dose brachytherapy for uterine cancer. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2004; 10: 239-48.
13. Pargalava N, Mantskava M, McHedlishvili G. Regional and systemic hemorheological disorders during feet diabetic gangrene. *Clin Hemorheol Microcirc*. 2004; 30: 457-9.
14. Liou JT, Mao CC, Liu FC, et al. Levobupivacaine differentially suppresses platelet aggregation by modulating calcium release in a dose-dependent manner. *Acta Anaesthesiol Taiwan*. 2012; 50: 112-21.
15. Binici O, Kati I, Goktas U, Soyaral L, Aytekin OC. Comparing effects of low and high-flow anesthesia on hemorheology and coagulation factors. *Pak J Med Sci*. 2015; 31: 683-7.
16. Koch T, Fichtner A, Schwemmer U, Standl T. Levobupivacaine for epidural anaesthesia and postoperative analgesia in hip surgery. *Anaesthesist* 2008; 57: 475-82.
17. Herrera R, De Andrés J, Estañ L, et al. Hemodynamic impact of isobaric levobupivacaine versus hyperbaric bupivacaine for subarachnoid anesthesia in patients aged 65 and older undergoing hip surgery. *BMC Anesthesiol*. 2014; 14: 97.
18. Morgan GE, Jr Maged SM: *Clinical Anesthesiology*, 2nd Ed. Appleton Lange, USA. 1996; 200-11.
19. Odoom JA, Bovill JG, Hardeman MR, Oosting J, Zuurmond WA: Effects of epidural and spinal anesthesia on blood rheology. *Anesth Analg* 1992; 74: 835-40.
20. David M. Eckmann, Shelly Bowers. Hematocrit, Volume Expander, Temperature, and Shear Rate Effects on Blood Viscosity. *J Trauma*. 1991; 31: 8-14.
21. Wysocki M, Persson B. Haemodynamic and haemorheological effects of hypervolaemic haemodilution in men with primary hypertension. *J Hypertens*. 1987; 5: 185-9.
22. Koenig W, Sund M. Association between plasma viscosity and blood pressure. Results from the Monica-project Augsburg. *Am J Hypertens*. 1991; 4: 529-36.
23. Bowdler AJ, Foster AM. The effect of donor age on the flow properties of blood. Part I: Plasma and whole blood viscosity in adult males. *Exp Gerontol*. 1987; 22: 155-64
24. Jung F, Roggenkamp HG. Effect of sex, age, body weight, and smoking on plasma viscosity. *Klin Wochenschr*. 1986; 64: 1076-81.
25. McGinley E, Lowe GD. Blood viscosity and haemostasis in the nephrotic syndrome. *Thromb Haemost*. 1983; 49: 155-7.
26. Richard LC, Büller HR, Bovill J, Ten Cate JW. Influence of anaesthesia on coagulation and fibrinolytic proteins. *Br J Anaesth* 1983; 55: 869-72.
27. Rosenfeld BA, Beattie C, Christopherson R, Norris EJ, Frank SM. The effects of different anesthetic regimens on fibrinolysis and the development of postoperative arterial thrombosis. *Anesthesiology* 1993; 79: 435-43.
28. Sharma SK, Philip J. The effect of anesthetic techniques on blood coagulability in parturients as measured by thromboelastography. *Anesth Analg*. 1997; 85: 82-6.

29. Kohrs R, Hoenemann CW. Bupivacaine inhibits whole blood coagulation in vitro. *Reg Anesth Pain Med.* 1999; 24: 326-30.
30. Leonard SA, Walsh M. Evaluation of the effects of levobupivacaine on clotting and fibrinolysis using thromboelastography. *Eur J Anaesthesiol.* 2000; 17: 373-8.
31. Kohrs R, Hoenemann CW, Feirer N, et al. Bupivacaine inhibits whole bloods coagulation in vitro. *Reg Anesth.* 1996; 21: 13-7.
32. Donadoni R, Baele G. Coagulation and fibrinolytic parameters in patients undergoing total hip replacement: influence of the anaesthesia technique. *Acta Anaesthesiol Scand.* 1989; 33: 588-92.
33. Bredbacka S, Blombäck M. Per- and postoperative changes in coagulation and fibrinolytic variables during abdominal hysterectomy under epidural or general anaesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand.* 1986; 30: 204-10.