

T.C
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ MERAM TIP FAKÜLTESİ
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON
ANABİLİM DALI

Prof. Dr. Şeref OTELCİOĞLU
ANABİLİM DALI BAŞKANI

GENEL ANESTEZİ VE EPİDURAL ANESTEZİ İLE BİRLİKTE UYGULANAN
GENEL ANESTEZİNİN HEMODİNAMİ STRES YANIT VE POSTOPERATİF AĞRI
ÜZERİNE ETKİLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

UZMANLIK TEZİ

Dr.Semra ÇALIMLI

TEZ DANIŞMANI

Yrd. Doç. Dr. Ahmet TOPAL

KONYA-2007

İÇİNDEKİLER

	Sayfa Numaraları
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. EPİDURAL ANESTEZİ	3
2.2. EPİDURAL ARALIĞIN ANATOMİSİ.....	3
2.3. EPİDURAL ANESTEZİ FİZYOLOJİSİ.....	7
2.4. EPİDURAL ANESTEZİ DÜZEYİNİ ETKİLEYEN FAKTÖRLER	8
2.5. EPİDURAL ANESTEZİNİN FİZYOLOJİK ETKİLERİ	9
2.5.1. Kardiyovasküler Etkiler.....	10
2.5.2. Solunum Sistemine Etkisi.....	11
2.5.3. Obstetrik Etkiler	12
2.5.4. Gastrointestinal Sisteme Etkisi.....	12
2.5.5. Mesane Fonksiyonuna Etkisi.....	12
2.5.6. Nöroendokrin Etkisi	12
2.5.7. Epidural blok sonrası hipotermi	13
2.6. EPİDURAL ANESTEZİNİN KOMPLİKASYONLARI.....	13
2.7. EPİDURAL BLOK ENDİKASYONLARI	15
2.8. EPİDURAL ANESTEZİNİN KONTRENDİKASYONLARI.....	16
2.9. EPİDURAL ANESTEZİDE BAŞARISIZLIK NEDENLERİ	17
2.10. LOKAL ANESTEZİKLER	17
2.10.1. Lokal Anesteziklerin Etki Mekanizması	18
2.10.2. Lokal Anesteziklerin Farmakokinetiği.....	19
2.10.3. Lokal Anesteziklere Bağlı Sistemik Reaksiyonlar	19
2.11. BUPİVAKAİN	20
2.11.1. Farmakokinetik Özellikleri.....	20
2.11.2. Farmakodinamik Özellikleri.....	21
2.11.3. Anestezik Etki	21
2.11.4. Metabolizması	21
2.11.5. Etki Mekanizması.....	21
2.11.6. Sistemik toksisite.....	22

2.11.7. Santral Sinir Sistemine Etkileri	22
2.11.8. Kardiyovasküler Sisteme Etkileri	22
2.12. LEVOBUPİVAKAİN	23
2.12.1. Farmakokinetik Özellikleri	23
2.12.2. Farmakodinamik Özellikleri	24
2.12.3. Anestezik Etki	24
2.12.4. Metabolizması	24
2.12.5. Etki Mekanizması	25
2.12.6. Kardiyovasküler Sisteme Etkileri	25
2.12.7. Santral Sinir Sistemine Etkileri	25
2.12.8. Vazoaktivite	25
2.12.9. Terapotik Kullanımı	25
2.12.10. Ağrı Tedavisinde Kullanım	26
2.13. REMİFENTANİL	29
2.14. SEVOFLURAN	31
2.15. STRESE ENDOKRİN YANIT VE ANESTEZİ	34
2.15.1. Stres Yanıtı Başlayan, Düzenleyen ve Sürdüren Etkenler	35
2.15.2. Endokrin Yanıtlar	36
2.15.3. İnflamatuar Yanıtlar	37
2.15.4. Stres Yanıtı Değiştiren Etkenler	37
2.15.5. Anestezinin Stres Yanıtına Etkisi	38
3. MATERYAL METOD	41
4. BULGULAR	45
5. TARTIŞMA	58
6. SONUÇ	69
7. ÖZET	71
8. SUMMARY	74
9. KAYNAKLAR	76
10. TEŞEKKÜR	86

1. GİRİŞ

Anestezi seçimi, operasyonun endikasyonuna, aciliyetine, hastanın yandaş hastalıklarına, hastanın ve anesteziistin isteğine göre değişir. Genel anestezi, induksiyonun hızlı olması istendiği durumlarda ve sempatik blokajın neden olacağı damar yatağındaki genişlemenin tehlikeli olduğu durumlarda tercih edilir. Rejyonel anestezide hastanın uyanık olması, aspirasyon riskinin minimal olması, öksürme, yutkunma gibi reflekslerin korunması, postoperatif bulantı-kusma insidansının düşük olması, postoperatif analjezi, hızlı mobilizasyon ve erken beslenmeye olanak sağlaması en önemli avantajlardır. Erken mobilizasyon ile derin ven trombozu ve pulmoner emboli insidansı en aza inerek erken taburculuğu sağladığı için epidural anestezi sıkça tercih edilmektedir. Bu tekniğin en önemli dezavantajı, lokal anesteziklerin yüksek dozda uygulanmasına ve tekniğin özelliğine bağlı olarak yan etki ve komplikasyon gelişebilme olasılığıdır.

Epidural ve genel anestezinin birlikte uygulanması ile analjezik ve anestezi ajan gereksiniminin azaldığı bildirilmektedir. İntraoperatif hemodinamik stabilite daha iyi sağlanabilmekte, cerrahiye karşı oluşan metabolik, endokrin ve immunolojik yanıtlar daha iyi baskılanabilmektedir. Bu yanıtların kontrol edilmesi, postoperatif morbidite ve mortaliteyi azaltmada önem taşır. Kombine epidural ve genel anestezi ile kan transfüzyonu gereksinimi, postoperatif ileus sıklığı azalmakta, derlenme daha hızlı olmakta, postoperatif dönemde daha kaliteli analjezi sağlanmakta ve daha erken mobilizasyona olanak sağlanmaktadır. Ancak yeni bir ajan olan levobupivakainle yeterli çalışma yoktur.

Major cerrahinin yarattığı stres yanıtı azaltan anestezi yöntemlerinin belirlenmesi ile ilgili bir çok çalışma yapılmıştır. Bu çalışmalarda; genel, epidural ve kombine genel-epidural anestezi yöntemlerinin, major cerrahide oluşan stres yanıt üzerine etkileri mortalite ve morbidite yönünden karşılaştırılmıştır. Bazı yazarlar kombine genel-epidural anestezi, bazıları ise sadece genel anestezi yöntemini önermişlerdir.

Geçen yüzyıl içinde pek çok lokal anestezi bulunmuşsa da bu ilaçların çok azı kullanıma girebilmiştir. Uzun etkili yeni bir lokal anestezi olan levobupivakainin epidural

anestezide uygulanması ile bupivakaine benzer şekilde etkili ve güvenli anestezi seviyesi sağladığı bildirilmektedir. Farmakolojik yapısı bupivakaine benzeyen levobupivakainin yapılan çalışmalarda güvenlik sınırının daha geniş, nörotoksik ve kardiyotoksik etkisinin daha az olduğu gösterilmiştir.

Bu çalışmada, total abdominal histerektomi-bilateral salpingooferektomi (TAH-BSO) yapılan hastalarda cerrahiye karşı oluşacak stres cevabın, kombine genel-epidural anestezi uygulanan gruplarda, genel anestezi uygulanan gruba göre baskılanıp baskılanamayacağını iki farklı lokal anestetik (bupivakain ve levobupivakain) kullanarak karşılaştırılması amaçlandı. Aynı zamanda kombine genel-epidural anestezi ile genel anestezinin intraoperatif hemodinami yönünden, intraoperatif analjezik ve anestetik ajan gereksinimine etkisi, postoperatif analjezi kalitesi ve postoperatif yan etkiler açısından karşılaştırılması amaçlandı.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. EPİDURAL ANESTEZİ

Epidural anestezi, spinal sinirlerin duradan çıkıp, intervertebral foramenlere uzanırken epidural aralıkta anestetize edilmesiyle meydana gelen anestezi yöntemidir. Başlıca sensoriyal semptomimetik lifler bloke olurken, motor sinirler de kısmen veya tamamen bloke olabilirler. Anestezik solüsyonun verilme yerine göre, torakal, lumbal veya kaudal epidural bloktan söz edilebilir.

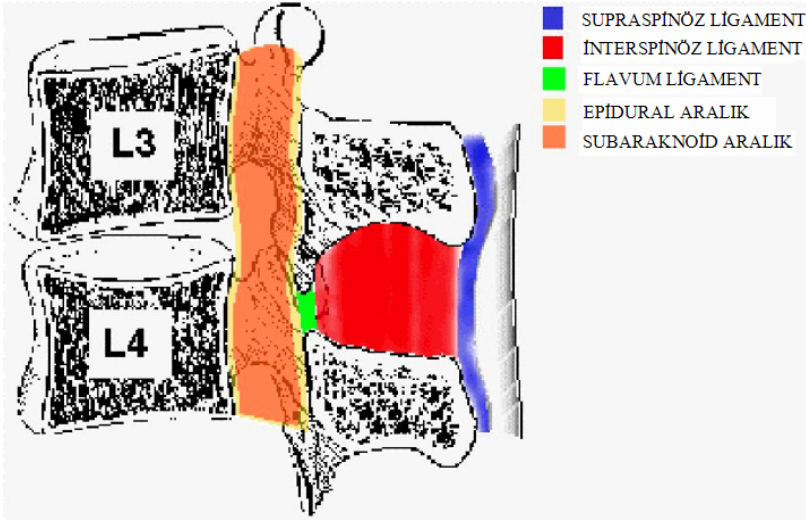
Epidural anestezi ilk kez 1895’de Cathelin tarafından sakral bölgede, 1921’ de de Pages tarafından lumbal bölgede yapılmıştır (1). Touhy’nin 1945 yılında spinal anestezi için geliştirdiği kateter tekniğinin Curbelo tarafından 1949 yılında epidural blok sırasında kullanılması epidural blokta önemli bir aşamadır (2).

2.2. EPİDURAL ARALIĞIN ANATOMİSİ

Vertebral kolon; 7 servikal, 12 torakal, 5 lomber, 5 sakral ve 4 koksigeal olmak üzere toplam 33 vertebradan oluşur. Tipik bir vertebranın anterior bölümü cisim (corpus), posterior bölümü arkus’dan oluşur. Pediküller ve vertebral arkusun birleşim yerinde processus transversuslar bulunur. Birleşen laminaların dorsal çıkıntısı processus spinosustur (3).

Vertebra cisminin arka yüzü, intervertebral diskler, vertebra arkusları ve bunları birleştiren bağlar spinal kanalı meydana getirirler. Spinal kanal, medulla spinalis ve onu örten zarları içerir. Spinal sinirlerin vertebral kanalı terk ettiği intervertebral foramenler, yanlarda vertebra arkusları üzerindeki çentiklerin birleşmesi ile meydana gelir (3). Arkada laminalar arasında oluşan interlaminal foramenler ise iğnenin epidural veya subaraknoid aralığa ulaşmasına olanak verir. Bu foramenler normalde üçgen biçiminde iken gövdenin öne fleksiyonu ile eşkenar dörtgen biçimini alırlar (4).

Vertebraların arasında intervertebral diskler vardır. Bu disklerin periferik bölümü annulus fibrosus, sakral bölümü ise nukleus pulposusdan oluşur.



Şekil 1: Vertebral kolon ve ligamentlerin sagittal planda görünümü

Sagittal planda orta hattan girildiğinde epidural aralığa ulaşmak için iğnenin geçtiği dokular sırasıyla; cilt-cilt altı, supraspinöz ligament, interspinöz ligament ve ligamentum flavumdur. Bu ligamentler lomber aralıkta daha kalındır. Epidural aralıktan sonra dura mater yer alır. Bu da geçildiğinde subaraknoid aralığa ulaşılır. Spinal kanalı saran zarlar; dura mater, araknoid ve pia materdir. Spinal kord foramen magnum hizasında başlar. Konus medullaris halinde sonlanır (1).

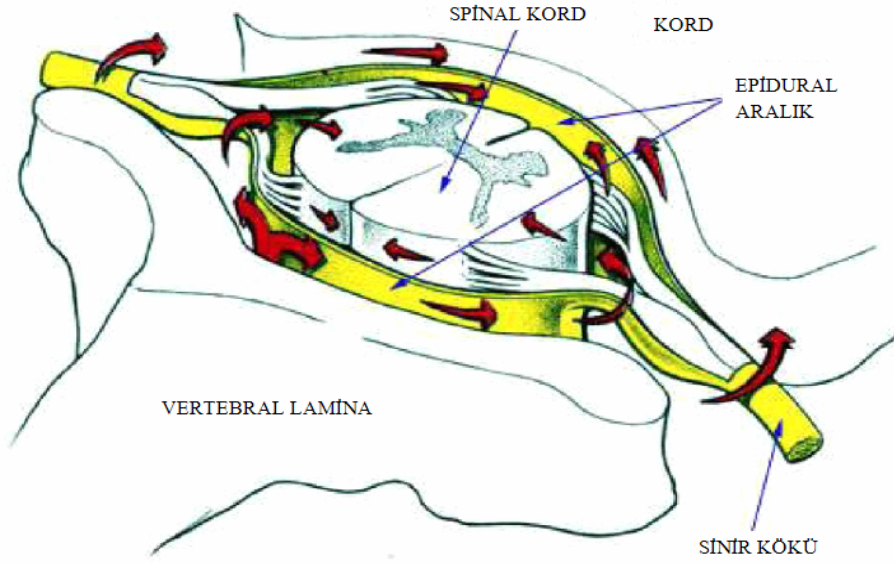
Spinal kordla vertebral kolon arasındaki farklı gelişim sonucu spinal segmentlerle vertebralar aynı seviyede bulunmaz. Ön ve arka köklerin birleşmesi ile 31 çift spinal sinir oluşur. Spinal kordun sonlanma hizasından sonra lomber ve sakral sinirler kauda equinayı oluştururlar. Dural kılıf 2. sakral segment hizasında sonlanır ve filum terminale olarak devam eder (1).

Epidural aralık, dural kılıf uzantılarını çevreleyen potansiyel bir boşluk olup, dura ile vertebral kanalı döşeyen periost ve bunun ligamentlere verdiği fibröz uzantılar arasında yer alır. Ventral olarak dura ile, dorsal olarak ligamentum flavum ile bağlanır, foramen magnumdan sakral hiatusa uzanır. Ponksiyon yapılırken ligamanların oluşturduğu farklı dirençler, epidural aralığın lokalizasyonu yönünden çok önemlidir (3, 5).

Tablo 1: Bloke olan spinal sinir liflerinin oluşturduğu klinik durum

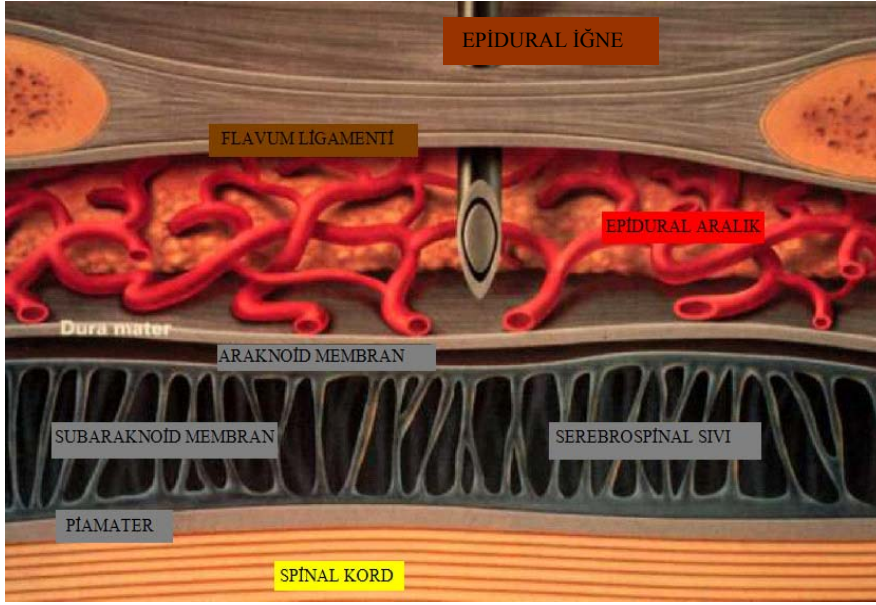
Bloke olan spinal lifler sırasıyla	-->	Klinik
Preganglionik sempatik lifler	-->	Hastanın ayakları ısınır
Isı duyusunu taşıyan duyuşal lifler	-->	Önce soğuşu sonra sıcakşı algılayamaz
Ağrı duyusunu taşıyan lifler	-->	İğne batmasını algılayamaz
Dokunma duyusunu taşıyan lifler	-->	Derin duyu kaybolur
Motor lifler	-->	İskelet kasında motor blok

Epidural boşluğun hemen yanında dural “cuft”larla karşılaşılr. Boşluk intervertebral foramenler yoluyla paravertebral alanla ilişkidedir. Lokal anestezi solüşyon, spinal sinirleri paravertebral alanda etkilemektedir (şekil 2) (1).



Şekil 2: Epidural mesafede lokal anesteziğin horizontal yayılımı

Böylece, epidural anestezide lokal anestezi maddeler nöral dokulara doğrudan enjekte edilmez, enjeksiyon noktasından diffüzyonu gerektirir. Bu nedenle enjekte edilen ilaç miktarı, her spinal segment için spinal anestezide olduğundan daha fazladır (6).



Şekil 3: Epidural aralıktaki yapılar

Bu potansiyel aralık; areolar adipöz bir doku içinde dural kılıfları ile birlikte spinal sinirleri, spinal arterleri, lenfatikleri ve oldukça geniş bir venöz pleksusu içerir (Şekil 3). Ven boşlukları dahil olmak üzere geri dönüşte herhangi bir engelle karşılaşılması kollateral akımdan kaynaklanan azigos sisteminin konjesyonuna neden olacaktır. Bu durum, intraabdominal basıncın arttığı (örn; asit, obez yapı, hamilelik v.b.) hastalarda meydana gelir. Kanamalardan ya da iğnelerin ve kateterlerin doğrudan epidural boşluktaki venlerin içerisine yerleştirilmesinden kaçınmanın en iyi yolu, epidural aralığa girişte mümkün olduğunca orta hatta yakın kalmaktır (7).

Ayrıca epidural aralıkta duramater ile posterior longitudinal ligaman ve ligamentum flavum arasında kuvvetli bantlar oluşturan bağ dokusu bulunur. Bu dorsomedian bantlar klinikte epidural anestezide, unilateral blokların oluşması ya da kateterin ilerleyememesi gibi sorunlar oluşturabilir (8, 9).

Ciltten epidural aralığa kadar olan mesafe genç erişkinlerde L₃₋₄ aralığından girildiğinde 4-7 cm arasında değişir. Epidural aralık lomber bölgede dorsomedian hatta en geniş (5-6 mm) iken, dura kalınlığı bu bölgede en azdır (0.66-0.33 mm) (1, 6).

Epidural aralıkta servikalden sakrale doğru azalan oranda bir negatif basınç vardır. Bu basınç, iğne etkisiyle duranın öne itilmesinden veya negatif intraplevral foramenler yoluyla oluşmaktadır.

Teknik olarak epidural aralığın tanınması için direnç kaybı ve negatif basınç (asılı damla tekniği) teknikleri kullanılmaktadır. Hastanın kendini sıkması, ıkınması, öksürmesi ve valsalva manevrası yapması intraplevral negatif basınçla birlikte epidural negatif basıncı da azaltmaktadır. Amfizem gibi akciğer hastalıklarında ise bu negatif basınç kaybolabilir. Doğum eylemi sırasında +8 / +15 cmH₂O'ya kadar çıkabilir (9). BOS basıncının düşmesi ve gövdenin öne fleksiyonu ile negatif basınç artar ve epidural mesafenin tanınması kolaylaşır.

Epidural basınç; torakal bölgede -2 ile -3 cmH₂O, lomber bölgede -0.5 ile -1 cmH₂O, sakral bölgede ise sıfırdır (1).

2.3. EPİDURAL ANESTEZİ FİZYOLOJİSİ

Epidural aralığa verilen lokal anesteziklerin çeşitli kaçış yolları vardır (10, 11). Bunlar;

1. İntravertebral foramina
2. İlacı absorbe ederek bölgeden uzaklaştıran kan damarları ve lenfatikler
3. Yarıgeçirgen membran görevi yaparak, ilacın serebrospinal sıvıya geçmesini sağlayan duramater,
4. İlacı absorbe eden epidural yağ dokusudur.

Epidural aralığa verilen lokal anestezikler etkilerini aşağıda sıralanan bölgelerde gösterirler:

1. Epidural aralıktaki sinir köklerinde,
2. Paravertebral alanda dural kılıfını kaybetmiş sinir köklerinde,
3. İntradural bölgedeki sinir köklerinde,
4. Subperinöral ve subpial boşluklara diffüze olarak, (12).

Bu yollar ile etkilenen sinirler; anterior kökler, posterior kökler ve ganglionları, miks spinal sinirler, ak ve gri kormünikan dallar, visseral afferent liflerdir (12).

L₅ ve S₁'deki çok büyük spinal sinirler, epidural boşlukta bloke edilmesi en zor sinirlerdir (6).

Epidural aralığa verilen lokal anestezi madde penetre olduğu nöral dokuda aksiyon potansiyelini konsantrasyona bağlı olarak bloke eder. Böylece periferden gelen afferent impulsların ilerlemesi engellenir.

Klinik olarak fonksiyon kaybı şu sırayı izler; ağrı, ısı, dokunma, proprioseptif duyu ve iskelet kası tonusu. Bloğun geri çekilmesi ise oluşma sırasının tam tersidir. Önce motor blok, sonra sensoryal blok, sonra da sempatik blok ortadan kalkar. Sempatik blok sensoryal bloktan 2-4 segment yukardadır. Motor blok ise sensoryal bloktan 2 segment aşağıdadır (13).

2.4. EPİDURAL ANESTEZİ DÜZEYİNİ ETKİLEYEN FAKTÖRLER

Epidural anestezi ile uygun anestezi koşullarının sağlanması için yeterli sayıda dermatomun etkilenmesi gerekir. Anestezi düzeyini etkileyen faktörler şunlardır:

2.4.1. Lokal anestezi solüsyonunun volüm ve konsantrasyonu

Uygun doz basitleştirilirse, anestezi uygulanacak her bir spinal segment için 1-2 mL anestezi madde olarak belirlenebilir .

2.4.2. Enjeksiyonun yeri

Anestetize edilmek istenen alanın orta kısmına uyan segment hizasına enjeksiyon en uygun yaklaşımdır (11, 12). Epidural aralığın genişliği kranial yöne doğru giderek azaldığından, aynı miktar lokal anestezi ile torasik bölgede, lomber bölgeye oranla daha fazla segment bloke olur.

2.4.3. Hastanın pozisyonu

Çalışmalarda enjeksiyon sırasında hasta duruşunun anestezi ajanının yayılımını etkilemediği gösterilmiştir (6). Büyük sinir köklerini (L₅-S₁-S₂) içeren işlemlerde oturur pozisyondaki doz enjeksiyonu hastalarda başarılı blok olasılığını artırmaktadır. Enjeksiyon sonrası hastanın pozisyonu ilgili tarafa yayılımı belirginleştirir (11, 14).

2.4.4. Hastanın yaşı

Yaş arttıkça bloke edilmek istenen segment başına verilen lokal anestezi miktarı azalır (10, 11, 12).

2.4.5. Hastanın boyu

Boy uzadıkça segment başına verilecek lokal anestezi gereksinimi artmaktadır (10, 12).

2.4.6. Hastanın kliniği

Gebelik, intraabdominal kitle ve asit gibi intraabdominal basıncın arttığı durumlarda alt bölgelerden venöz dönüş, vertebral ve epidural pleksuslara dağılır. Bunun sonucunda da epidural aralığın hacmi daralır ve ilacın yayılımı artar (10, 11, 12).

2.4.7. Lokal anesteziğin;

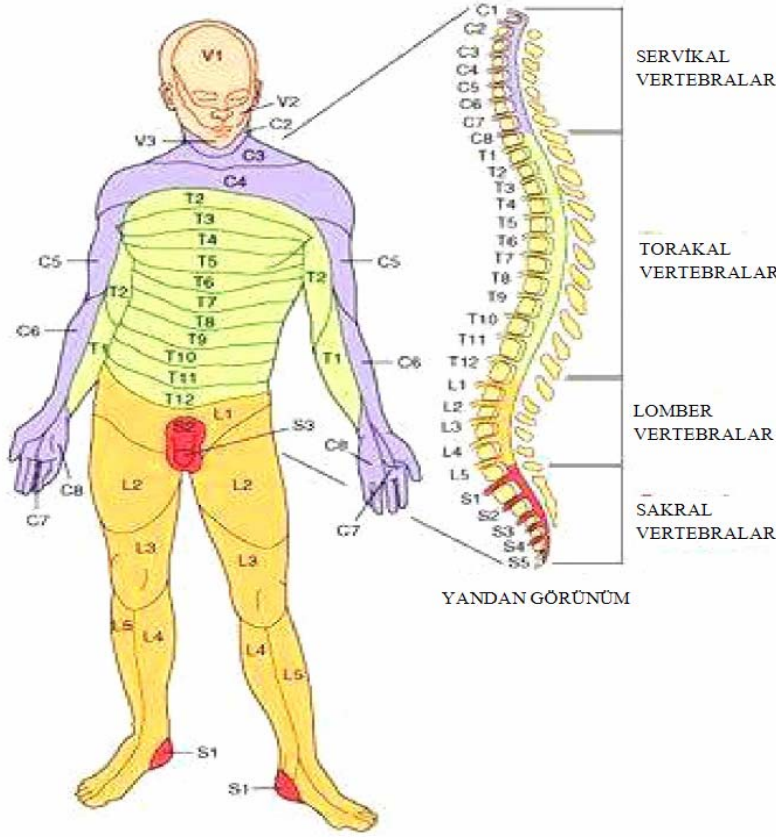
- Çeşidi; etki süre ve kaliteleri farklıdır.
- Lokal anesteziğe vazokonstriktör eklenmesi; blok süresi uzar, bloğun kalitesi artar.
- Lokal anesteziğin pH ayarı; lokal anesteziklerin ticari pH' sı 3,5-5,5'dur. Bu pH'da iyon halinde bulunurlar. Lokal anesteziğin ajanının enjeksiyondan hemen önce karbonasyon ve sodyum bikarbonat eklenmesi gibi işlemlerle fizyolojik pH'a yükseltilmesi, etki başlangıcını hızlandırabilir ve belki de ulaşılan blok yoğunluğunu artırabilir.
- Lokal anesteziğe opioid veya alfa 2 agonist (örneğin; klonidin) eklenmesi ile sensoryal blok daha iyi olur, anestezi alanı büyür, motor blokta değişiklik olmaz (9, 12).

2.5. EPİDURAL ANESTEZİNİN FİZYOLOJİK ETKİLERİ

Epidural anestezi bölgesel anestezi sağlamakla birlikte tüm sistemleri etkilemektedir. Spinal ve epidural anestezi insan fizyolojisinde meydana getirdiği değişikliklerin en önemli nedeni sempatik bloktur. Epidural aralığa verilen lokal anesteziğin dozu gözönüne alındığında, vasküler absorpsiyona bağlı sistemik etkilerinin de görülebileceği unutulmamalıdır.

Sempatik çekirdekler medulla spinalis üzerinde C₈-L₂ segmentleri arasında bulunurlar. Parasempatik çekirdekler ise sakral segmentlerde bulunurlar (S₂-S₄).

Dermatomlar: Vertebral kolonu terk eden spinal sinirler, deride belirli bir yayılım göstererek dermatomları oluştururlar. Epidural ve spinal anestezi gibi bölgesel yöntemlerin çoğunda, anestezi düzeyinin belirlenmesi, komplikasyonların değerlendirilebilmesi için dermatomların bilinmesi önemlidir (Şekil 4).



Şekil 4: Vücut dermatomları

2.5.1. Kardiyovasküler Etkiler

Epidural anestezinin yüksekliğine bağlı olarak bloke edilen sempatik liflerin sayısı ile orantılı olarak hipotansiyon gelişebilir. L₂'nin altında oluşan blok ile etkilenmezken, T₁₋₃ arasında tam sempatik denervasyon oluşur. Sempatik denervasyon bölgesinde arter ve arterioller dilate olmakta, total periferik direnç ve kan basıncı düşmektedir (9). Venöz dilatasyon ve kanın periferde göllenmesi ise venöz dönüşü azaltır böylece, kardiyak debi ve kan basıncı belirgin olarak düşer. Eğer olaya hipovolemi de eşlik ederse bu düşüş artar. İşlemden önce kan volümünün normal veya biraz fazla olması güvenliği arttıracaktır.

Pulmoner arter basıncı da düşer. Arteriyal basıncın düşmesi ve kanın operasyon sahasından diğer dokulara redistribüsyonu sonucunda, intraoperatif kan kaybı ve postoperatif tromboembolik komplikasyonlar azalır (15).

Kalbin sempatik innervasyonu T₁-T₅ düzeyinden, orta servikal, stellar ve ilk dört torasik gangliondan sağlanmaktadır. Bundan dolayı T₅ düzeyinin üzerindeki bloklar yüksek, altındaki bloklar ise alçak epidural blok olarak adlandırılmaktadır. Bromage'nin yaptığı sınıflamaya göre çeşitli kardiyovasküler etkileri sıralayabiliriz:

- Rezistans ve kapasitans damarlar üzerine vazomotor blok etkiler
- T₅ üzeri segmentlere yayılan sinir bloğu ile kardiyokselatör liflerin etkilenmesi
- Vazokonstriktörlerin sistemik etkileri
- Epidural bloğun visseral etkileri
- Lokal anesteziğin emilimi ve kardiyovasküler etkileri
- Hastanın kendi hemostatik mekanizmaları.

Epidural bloğun 4. torasik dermatomdan daha yukarı çıkması ile kardiyak efferent sempatik liflerin (kardio-akseleratör) bloke olması sonucunda bradikardi oluşur. Venöz dönüşün azalması ile sağ kalp basıncı düşer. Bu da refleks bradikardiye neden olur (Bainbridge refleksi). Hidrostatik karotik sinüs refleksi ve diğer baroreseptör mekanizmalar düşük kan basıncına taşikardi ile cevap verirlerse de bradikardi daha sıklıkla görülür. Zira Bainbridge refleksi baskındır (8).

Ortalama aort basıncı düşmesine bağlı olarak koroner perfüzyon da azalır. Afterload azalması, myokardın oksijen gereksinimini azaltacağından normal kişilerde perfüzyon yeterlidir ancak iskemik kalp hastalarında bu durum önemlidir (8, 15).

Anestezide olmayan vücut birimlerinde, periferik rezistansın düşmesine bağlı olarak kompensatuar vazokonstriksiyon olur. Anestezinin yüksekliği ile doğru orantılı olarak O₂ tüketimi azalır. Epidural blok sonrasında ekstremitelerde deri kan akımı artarken, kas kan akımı azalır (16).

Akım çalışmaları, periferik vasküler hastalığı olanlarda epidural anestezinin, alt ekstremitelerin vasküler rekonstrüksiyonu sırasındaki distal kan akışının daha fazla olmasıyla ve genel anesteziyle karşılaştırıldığında ameliyat sonrası vasküler greft oklüzyonunun daha az olmasıyla ilişkili olduğunu göstermektedir. Ayrıca yapılan çalışmalarda genel anestezi sırasında derin ven trombozu oranı % 33 iken epidural blokta % 10 olarak bulunmuştur (6).

2.5.2 Solunum Sistemine Etkisi

Anestezinin üst seviyesi T₇₋₁₀ arasında ise solunumda önemli bir değişiklik olmaz. Anestezi seviyesi torasik myotomları da kapsayacak şekilde yükseldikçe interkostal adelelerin assendan paralizisi başlar (8).

Sırtüstü yatan istirahat halindeki kişide T₄'e kadar olan bloklarda, innervasyonu n.frenikus ile olan diyafragmanın kompanzasyonu ile solunum fonksiyonları genellikle etkilenmez. Hatta bütün interkostal adaleler paralize olsa dahi diyafragmanın kompanzasyonunun respiratuar dengenin sağlanmasına yeteceği bildirilmiştir (17).

Akciğerlerin sempatik innervasyonunun T₂₋₄ spinal köklerden olduğu bilinmektedir.

Adrenal medulla ile birlikte sempatik stimülasyon bronşial dilatasyona ve pulmoner arter vazokonstriksiyonuna yol açmaktadır. Yüksek bloklarda bu liflerin kısmen ya da tamamen bloke olmaları ile vagal aktivitede artma ve bronşial spazm görülebilir. Solunum arresti daha çok hipotansiyon ve kardiak output düşmesi sonucu gelişen solunum merkezi iskemisine ve yüksek bloklarda n.frenikusun da tutulumuna bağlıdır (16).

Karın kaslarının ve interkostal kasların paralizisinden sonra kişi öksüremez. Aspirasyon riski göz önünde bulundurulmalıdır (8, 9).

2.5.3. Obstetrik Etkiler:

Hipotansiyon gelişirse uterus kan akımı azalabilir. Aktif eylem başladıktan sonra yapılan epidural anestezinin eylem seyrini değiştirmedeği gözlenmiştir. Annede oksijen tüketimini azaltması, daha iyi ve düzenli solunumla PaO₂'yi yükseltmesi, asidoz ve katekolamin salınımını önlemesi gibi nedenlerle fetus için daha iyi bir ortam yaratır (6, 18).

2.5.4. Gastrointestinal Sisteme Etkisi

Epidural blok sonrasında sempatik blok sonucu, parasempatik aktivite artışı ile peristaltik hareketler artar. Bu şekilde postoperatif dönemde ileus gelişmesi engellenmiş olur. Ancak peristaltizm artışı ve intraabdominal basınç artışı intestinal obstüksiyon halinde istenmeyen etkilerdir (19).

2.5.5. Mesane Fonksiyonuna Etkisi

S₂₋₃₋₄ düzeyinde blok sonucu geçici atoni gelişir. Bu atoni kısa süreli olup, lokal anestezinin etkisinin geçmesi ile mesane fonksiyonları normale döner (18).

2.5.6. Nöroendokrin Etkisi

Cerrahi travma, lokalize inflamatuvar yanıt ve somatik ve visseral afferent sinir liflerinin aktivasyonu ile nöroendokrin bir yanıt oluşturur. Bu yanıt adrenokortikotropik hormon (ACTH), kortizol, epinefrin ve norepinefrin, vazopressin düzeylerinde artışı ve renin-

angiotensin-aldesteron sisteminin aktivasyonunu içerir. Klinik bulgular intraoperatif ve postoperatif hipertansiyon, taşikardi, hiperglisemi, protein katabolizması, immün yanıtın baskılanması ve böbrek fonksiyonlarında değişiklikleri içerir.

Epidural anestezi, spinal korddan geçen ve travmaya karşı gelişen metabolik yanıtın kısmen sorumlu olan adrenokortikal ve sempatik deşarjı kısmen (major invaziv cerrahi sırasında) veya tamamen (alt ekstremite cerrahisinde) önleyebilir. Nöroaksiyal bloklar katekolamin salınımını azaltarak perioperatif aritmileri ve iskemi insidansını azaltabilir. Epidural blok, yeterli yükseklik ve sürede ise stres yanıtı en aza indirir, hatta ortadan kaldırabilir (19).

Nöroendokrin stres yanıtın baskılanmasını artırmak için nöroaksiyal blok insizyondan önce başlamalı ve postoperatif döneme uzanmalıdır.

2.5.7. Epidural Blok Sonrası Hipotermi

Sempatik blokaja bağlı periferik vazodilatasyon, dolaşıma geçen lokal anesteziğin ısı regülasyon merkezini etkilemesi, spinal kordda afferent termoreseptör liflerin inhibisyonuna bağlı periferik algılama bozukluğu, soğuk lokal anesteziğin kullanılması ile termosensitif yapıların etkilenmesi gibi nedenlerle epidural blok sonrasında hastalarda hipotermi ve titreme ortaya çıkabilir. Bunlar arasında en çok soğuk lokal anesteziğin kullanımı ön planda tutulmaktadır (16, 17).

2.6. EPİDURAL ANESTEZİNİN KOMPLİKASYONLARI

2.6.1. Anatomik ve Teknik Sorunlarla İlgili Komplikasyonlar

• Yanlışlıkla dura delinmesi ve total spinal blok:

İşlem sırasında gerekli koşullara uyulmaması ile ortaya çıkan bir komplikasyondur.

Mutlaka test doz olarak 1-2 ml lokal anesteziğin verildikten sonra 5 dk. beklenmeli ve spinal blok gelişmediği takdirde lokal anesteziğin solüsyonunun geri kalan miktarı verilmelidir. Kateter yerleştirilen hastalarda başlangıçta epidural aralıkta olursa bile duranın delinebileceği akıldan çıkarılmamalıdır. Total spinal blok oluştuğunda kardiyak ve respiratuar arrest gelişme olasılığı çok yüksektir. Bu durumda gerekli resüsitasyon uygulanmalıdır (20).

• Masif subdural yayılım:

Araknoid membran zedelenmeden asimetric bir analjezi gelişebilir.

- **Epidural venlere girilmesi:**

İntravasküler olarak lokal anestezi verilmesi halinde sistemik toksik reaksiyonlar gelişebilir (21).

- **Epidural hematoma:**

Kanama bozukluğu olanlarda ve antikoagülan tedavi görenlerde olası bir komplikasyondur. Spinal korda bası yapması halinde paralizisi gelişebilir.

- **Epidural apse:**

Genellikle endojen bir enfeksiyona bağlı olarak ortaya çıkar. Şiddetli sırt ağrısı, lokal hassasiyet, lökositoz, miyelogramda bası bulguları, yüksek ateş vardır. Acil cerrahi dekompresyon gerekir (21).

- **Anterior spinal arter sendromu (Adamkiewicz sendromu):**

Yüksek doz adrenalini solüsyonların kullanılması ve ani iskemiye bağlı olarak anterior spinal arterin vazokonstriksiyonu ile spinal kord iskemisi ve paralizisi gelişebilir (21).

- **Epidural aralıkta kateterin kopması:**

Kateterin ilerletilemediği durumlarda, iğne epidural boşlukta iken kateterin geri çekilmesi durumunda kopabilir. Laminektomi ile kopan parçanın çıkarılması gerekir (22).

- **Lokal anestezi ajanlarının toksik etkileri**

2.6.2. Dura Ponksiyonuna Bağlı Baş Ağrısı:

Özellikle 16-18 gauge gibi kalın iğnelerin durayı delmesine ve dışarı beyin omurilik sıvısı sızmasına bağlı olarak gelişir. İnsidansı % 40 ile % 80 arasında değişmektedir. Ponksiyondan 1-2 gün sonra da görülebilmektedir. Ağrı frontal ve oksipital bölgededir. Oturma, öksürme, ıkınma ile artar, yatınca azalır, ya da geçer. Yatak istirahati, 3 lt/gün intravenöz sıvı tedavisi ve analjezik uygulanır. Çok şiddetli ise aseptik teknikle aynı aralıktan girilerek yaklaşık 15 ml venöz kan ile epidural kan yaması yapılabilir (6).

2.6.3. Sırt ve Bel Ağrısı:

Genellikle kalın iğne kullanıldığında ve tekrarlayan iğne batmaları sonucunda gelişebilir.

2.6.4. Mesane Disfonksiyonu:

Özellikle sakral segmentlerin tutulması durumunda görülmektedir.

2.6.5. Nörolojik Sekeller:

En sık nörolojik sekel nedenleri :

- Spinal kord ve köklere iğnenin doğrudan zarar vermesi
- Spinal kord ve köklerin kompresyonu
- Nörotoksisite
- İskemi
- Anterior spinal arter spazmı ve trombozudur.

2.7. EPİDURAL BLOK ENDİKASYONLARI

2.7.1. Cerrahi Endikasyonlar

- Üst ve alt batin cerrahisi
- Ürolojik, pelvik cerrahi
- Kalça ve alt ekstremitte operasyonları
- Periferik damar hastalıklarında cerrahi
- Obez hastalarda cerrahi
- Toraks cerrahisi
- Bukkal pemfigus ve malign hipertermi öyküsü olan hastalardaki anestezi uygulaması
- Özel cerrahi girişimler; feokromasitoma gibi (1, 16).

2.7.2. Postoperatif ve Posttravmatik Ağrının Giderilmesi

Devamlı infüzyon teknikleri ve hasta kontrollü analjezi teknikleri.

2.7.3. Kronik Ağrının Teşhis ve Tedavisi

2.7.4. Obstetrik Girişimler

2.7.5. Acil Cerrahi Girişimler veya Ağrı Kontrolünün Gerekli Tok Hastalar

2.7.6. Yeni Epidural Teknikler (1, 16).

2.8. EPİDURAL ANESTEZİNİN KONTRENDİKASYONLARI

2.8.1. Kesin Kontrendikasyonlar

- Sistemik veya lokal enfeksiyon
- Kanama ve şok
- Kanama diyatezi ve antikoagülan tedavi
- Santral sinir sistemi hastalıkları
- Lokal anesteziye duyarlılık
- Hastanın yöntemi istememesi (1, 16).

2.8.2. Göreceli Kontrendikasyonlar

- Santral veya periferik nörolojik hastalık
- Mini doz heparin kullanımı
- Aspirin veya diğer antiplatelet etkili ilaçlar
- Kesin kardiyak patoloji (hipotansiyon kompanze edilemez)
 - Aort stenozu
 - Konjestif kalp yetmezliği
- Süresi belirsiz ve acil cerrahi
- Kooperasyon kurulamaması
- Psikoz veya demans
- Vertebral kolon deformiteleri, artrit, osteoporoz
- Ciddi baş ve bel ağrısı olanlar (1, 16).

2.9. EPİDURAL ANESTEZİDE BAŞARISIZLIK NEDENLERİ

- İlk doz ve volümün yetersiz olması
- Cerrahi insizyon öncesi yeterli süre beklenmemesi

- Epidural alanın orta hattında septa bulunması
- Kateterin 4 cm'den fazla ilerletilmesi
- Bilek ve ayak cerrahisi (L₅, S₁, S₂ sinirlerinin kalın olması nedeniyle tam olarak bloke edilememesi).
- Dura delinmesi
- Kateterin epidural vene girmesi
- Yalancı direnç kaybı; bazı genç erişkinlerde spinal ligamanlar yumuşaktır ve epidural alana girilmiş hissi verebilir, interspinöz ligamanlar arasında kistik dejenerasyon da buna neden olabilir (23, 24).

2.10. LOKAL ANESTEZİKLER

Bölgesel anestezi; vücudun belirli bölgesinde, sinir iletiminin geçici olarak durdurulması demektir. Lokal anestezipler ise uygun yoğunlukta verildiklerinde, uygulama yerinden başlayarak, sinir iletimini geçici olarak bloke eden maddelerdir (16).

Lokal anestezipler, anestezi ve analjezinin yoğunluğunu arttırmak, etki süresini uzatmak veya başlangıç hızını arttırmak için kombine edilebilir ve diğer adjuvan medikasyonlarla birlikte kullanılabilir. Kimyasal yapı bu ilaçların metabolizmasını ve vücuttan eliminasyonunu belirler (25).

Lokal anestezipler, alkoller ile aminler olmak üzere iki ana gruba ayrılmaktadır (1). Amin grubu da taşıdıkları bağlara göre ester ve amid olarak iki alt gruba ayrılır (1). Amino-esterler; paraamino benzoik asidin ester deriveleridir ve plazma kolinesterazı ile metabolize edilir. Metabolik ürünü allerjen olarak bilinen paraamino benzoik asid (PABA)'dir. Bu yüzden allerjik reaksiyonlar sıktır. Diğer yandan amino amidler; amid bağları olan bileşiklerdir ve karaciğer tarafından metabolize edilir. Allerjik reaksiyon potansiyeli oldukça azdır.

Lokal anestezipler, klinik özelliklerine göre üç temel kategoride sınıflandırılabilir:

- 1- Düşük potensli (kısa etki süreli); Prokain, 2-kloroprokain gibi,
- 2- Orta potensli (orta etki süreli); Lidokain, mepivakain, prilokain gibi,
- 3- Yüksek potensli (uzun etki süreli); Bupivakain, levobupivakain, tetrakain, etidokain, ropivakain gibi.

Lokal anesteziğin genel özellikleri Tablo 2’de verilmiştir (6, 26).

Tablo 2: Lokal anestetiklerin etki potansiyeli, etki başlangıçları, pKa değerleri, proteine bağlanma oranları

İLAC	Potansiyel	Başlangıç	pKa	Proteine bağlanma %
PROKAİN	1	Hızlı	8,9	5,8
TETRAKAİN	16	Yavaş	8,7	75,6
LİDOKAİN	1	Hızlı	7,9	64,3
MEPİVAKAİN	1	Orta	7,6	77,5
PRİLOKAİN	1	Hızlı	7,9	55
ETİDOKAİN	4	Hızlı	7,7	94
BUPIVAKAİN	4	Yavaş	8,1	95,6
ROPIVAKAİN	4	Orta	8,1	94
LEVOBUPİVAKAİN	4	Yavaş	8,1	97

2.10.1. Lokal Anesteziğin Etki Mekanizması

Sinir lifleri A, B ve C olmak üzere üç gruba ayrılırlar. A grubu lifler miyelinli somatik, B grubu lifler miyelinli preganglionik, C grubu lifler ise miyelinsiz sempatik postganglionik ve ağrıyı ileten liflerdir.

Periferik sinir iletisinde, sırasıyla polarizasyon, depolarizasyon ve repolarizasyon olayları meydana gelmektedir. Lokal anesteziğin etkisi altında sinir lifinde eksitasyon eşiği yükselir, impulsun iletim hızı azalır ve ileti tam olarak bloke edilir.

Lokal anesteziğin, sinir membranını stabilize ederek uyarılmasına engel olur. Lokal anesteziğin, zardaki fosfolipidlerle birleşerek sodyum, potasyum ve kalsiyum iyonlarının zardan geçişlerini engelledikleri, protein reseptörleri ile birleşerek uyarıların protein reseptörlerinin gözenek çapında yaptıkları genişlemeyi önledikleri veya sodyum reseptörleri ile birleşerek ya da membranın hidrokarbon bölgesine giderek, sodyum kanallarını tıkamaları sonucu membranı stabilize ettikleri ileri sürülmektedir (1).

Her tip sinir lifi lokal anesteziğinden etkilenir. Ancak bu etki, ince liflerde kalınlardan, miyelinsiz liflerde miyelinlilerden daha çabuk ve daha düşük lokal anestezi yoğunluklarında görülür (1).

2.10.2. Lokal Anesteziklerin Farmakokinetiği

Emilim: Lokal anesteziklerin uygulandıkları yerden emilerek sistemik dolaşıma geçişlerini, doz, enjeksiyonun yeri (bloğun tip), ilacın pH'ı, yağda erirliği ve vazokonstriktör madde eklenmesi ile fizikokimyasal ve farmakolojik özellikleri belirler. Yağda erirliği yüksek olan lokal anestezikler potenttir. Lokal anestezik emildikten sonra ilk karşılaştığı organ akciğerdir. Burada ilacın büyük kısmı geçici olarak tutulur ve diğer organların birdenbire büyük miktarda ilaçla karşılaşması engellenir (8, 16).

Dağılım: Ester grubu anestezikler, plazma kolinesterazları ile çok hızlı yıkıldıklarından plazma yarı ömürleri çok kısadır. Amid grubundakiler ise, vücutta yaygın olarak dağılırlar (8, 16).

Metabolizma ve Atılım: Ester grubu lokal anestezikler, plazma kolin esterazı ile hidrolize olarak suda eriyen alkol ve karboksilik asitlere dönüşürler. Bu ürünler, aktif olmayıp bazen antijenik özelliklerinden dolayı, hipersensitivite reaksiyonlarına yol açabilirler. Amid grubu lokal anestezikler, karaciğerde mikrozomal enzimler tarafından hidrolize edilirler. Amid grubunun metabolizması iki yönden önemlidir. Amid grubunun metabolizması sonucu ortaya çıkan anilin deriveleri methemoglobinemiye yol açabilirler. İkinci olarak, karaciğer hastalıklarında amid grubu ile yüksek plazma düzeylerine bağlı olarak toksisite artışı görülebilir (8, 16).

2.10.3. Lokal Anesteziklere Bağlı Sistemik Reaksiyonlar

Sistemik etkiler daha çok kardiyovasküler sistemde ve merkezi sinir sisteminde görülür. Lokal anesteziklere karşı gelişen reaksiyonların ancak %1'i aşırı duyarlılığa bağlı olup ilacın dozu önemli değildir. Daha çok ester grubuna karşı gelişir. Allerjik reaksiyonlar, ilacın verilmesinden birkaç dakika sonra ortaya çıkar ve yaygın anjionörotik ödem, ürtiker, hipotansiyon, eklem ağrıları, nefes darlığı, bulantı ve kusma ile kendini gösterebilir (26).

Lokal anesteziklere karşı gelişen reaksiyonların % 99'u ise yüksek kan düzeyine bağlı olan toksik reaksiyonlardır. Bu reaksiyonlar, ilacın yanlışlıkla damar içine verilmesi, damardan zengin bölgelerde uygulanan sinir blokları sonrası, inflamasyonlu bölgelere uygulandığında emilimin hızlı olması sonucu, tirotoksikoz, karaciğer yetersizliği, hipoproteinemi ve şiddetli anemi gibi detoksifikasyon mekanizmasının bozulduğu durumlarda ortaya çıkar (26).

Lokal anestezikler lipofilik özelliklerden dolayı kan-beyin engelini kolaylıkla aştıklarından, dolaşımdaki miktarlarının yükselmesine karşı beyin çok duyarlıdır. İlk olarak dilde ve ağız etrafında uyuşma, baş dönmesi, uyuklama, kulak çınlaması, nistagmus, bulantı ve kusma görülür. Daha sonra huzursuzluk, sinirlilik, titreme, kas seğirmeleri ve konvülzyon ortaya çıkar. En sonunda da apne, kardiyovasküller kollaps ve koma gelişir (1, 2).

Sistemik toksik reaksiyonlara ait belirtiler, ya ilacın verilmesini izleyen saniyeler içinde (erken reaksiyon) ya da 5-30 dakika sonra gelişen geç reaksiyonlar şeklindedir. Geç reaksiyonda, önce merkezi sinir sistemine ait kortikal belirtiler, daha sonra da kardiyovasküler kollaps belirtileri ortaya çıkar (1).

2.11. BUPİVAKAİN

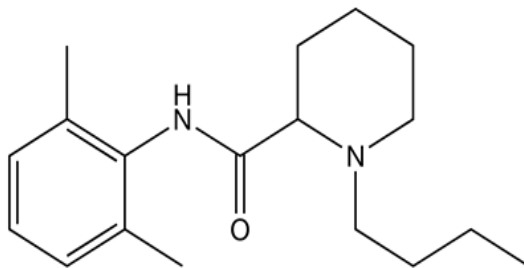
Bupivakain, aminoamid tipinde bir lokal anestezik olup, ilk kez 1957 yılında A. F. Ekanstein tarafından bulunmuş sentetik bir ilaçtır. Bupivakain R(+) ve S(-) enantiomerlerinden oluşan bir rasemik ajandır (27, 28).

Rasemik iki enantiomerin 50:50 oranında karışımı olarak belirlenmiş ve 1960 yılının başlarında klinik olarak pratiğe girmiştir.

Kimyasal adı: 1-butyl-N-(2,6-dimethylphenyl) piperidin-2-carboxamide

Bupivakain mepivakainin bir homologudur ve molekül formülü: $C_{18}N_2OH_{28}HCL$.

Mepivakainden farkı piperidin nitrojen atom molekülüne butil grubu gelmesidir (29).



Şekil 5: Bupivakain'in açık kimyasal formülü

2.11.1. Farmakokinetik Özellikleri:

Solüsyonun pH'sı 4.5-6.5 olup, molekül ağırlığı 288, pKa değeri 8.1, yağda çözünürlüğü oldukça yüksek, sistemik absorpsiyonu yavaş olan ve plazma proteinlerine % 95 oranında bağlanabilen potent bir lokal anesteziktir. Partisyon katsayısı 27.5'tir. Piyasada HCL tuzu olarak bulunur (27, 29).

Yağda çözünürlüğü lidokain ve mepivakainden 2 kat fazla olup dolayısıyla daha güçlü etkiye sahiptir. Tek doz epidural veya interkostal enjeksiyon sonrasında 1-2 saat içerisinde plazma konsantrasyonu (1-2 µg/ml) tepe plazma seviyesine ulaşmaktadır. Bupivakain infiltrasyondan sonra 5 dk içinde kanda tespit edilebilir. Plazma seviyesi total doz ile doğrudan ilişkilidir (27, 29, 30).

2.11.2. Farmakodinamik Özellikleri:

Epidural aralığa enjeksiyon sonrası etkinin başlama süresi 5-7 dk, anestezinin yerleşmesi ise 15-25 dk içinde olmaktadır. Periferik sinir bloklarında 5-6 saat, epidural blokta 3.5-5 saate kadar anestezi etki sürmektedir. Spinal anestezi amacıyla kullanımında ise anestezi etkinlik 3-4 dk içinde başlamakta ve 3.5-4 saat devam etmektedir. Periferik sinir bloklarında % 0.5 konsantrasyonda 35 ml volümde tam bir motor blok sağlanabilmektedir. Obstetrik analjezi ve perine cerrahisinde epidural uygulama için % 0.25 konsantrasyonda, alt ekstremité cerrahisinde % 0.5 konsantrasyonda ve batin operasyonlarında ise % 0.75 konsantrasyon 20 ml volüm olarak uygulanmaktadır (29, 30). Bupivakainin yüksek pKa değeri nedeniyle epidural ve majör pleksus bloklarında diğer lokal anesteziyelere oranla etki başlangıç süresi uzundur. Enjekte edildiği yerde vazodilatasyon oluşturmaz, kümülatif etkisi yoktur (27).

2.11.3. Anestezi Etki:

Bupivakain, lidokain ve mepivakainden yaklaşık olarak 3-4 kat daha potent olup etki süresi lidokain ve mepivakainden 2-3 kat daha uzundur. Uzun etki süresine karşın, motor blok yapıcı etkisinden daha fazla olarak duyuşsal blok meydana getirmektedir. Bu özelliğinden dolayı doğum analjezisi ve postoperatif analjezide popüler bir ajandır. Bupivakain; reyonel intravenöz anestezi (RIVA), presakral ve paraservikal boklar için uygun değildir (29, 31).

2.11.4. Metabolizması:

Amid yapılı olduğu için primer olarak karaciğerde metabolize edilir. N-dealkilasyona uğrar, ilacın çok küçük bir miktarı ise değişmeden idrarla atılır. Plasenta bariyerini pasif diffüzyonla geçer. Proteinlere yüksek oranda bağlanmasından dolayı plasental diffüzyonu düşüktür (29, 32).

2.11.5. Etki Mekanizması:

Uyarılabilir hücre membranlarında Na⁺ kanallarının açılmasını engelleyerek hücre içine yönelik hızlı Na⁺ akımını doza bağlı bir şekilde azaltır.

2.11.6. Sistemik Toksikite:

Bupivakainin akut toksisitesi (LD₅₀) yaklaşık olarak tetrakainle aynı fakat mepivakainden 3-4 kat yüksektir. Maksimum plazma konsantrasyonları nadiren toksik seviyeye ulaşır. Toksik doz konsantrasyonu 4-5 µg/ml' dir. Total dozu 2-2.5 mg/kg'ı geçmemelidir. Maksimum önerilen doz erişkin hasta için 200 mg'dır. Eğer epinefrin kullanılırsa 250 mg'ı geçmemelidir.

Tekrarlanan dozlar ilk dozun yarısı veya 1/4'ü kadar tekrarlanabilir, fakat 24 saatte maksimum 400 mg'ı geçmemelidir (27, 29, 30). Sistemik toksik etkisi, kardiyovasküler sistem (KVS) ve santral sinir sistemi (SSS) üzerinedir (29).

2.11.7. Santral Sinir Sistemine Etkileri:

SSS toksisitesi belirtileri; başlangıçta serebral korteksteki inhibitör yollar ve sonra tüm sistemler deprese olduğundan önce stimülasyon daha sonra depresyonla karakterizedir. Kortikal uyarılma ile heyecan, huzursuzluk, baş ağrısı, baş dönmesi, kulaklarda uğultu, niistagmus, ağız çevresinde ve dilde uyuşma, titreme ve kas seyirmeleri daha sonra da konvülzyon gelişir. Medüller merkezlerin uyarılmasıyla arteriyel kan basıncı ve kalp atım hızında artma ve kalp ritminde değişiklik, solunum sayısında artma, bulantı-kusma görülür. Depresyon belirtileri olarak da oryantasyon bozukluğu, sedasyon, bilinç kaybı, arteriyel kan basıncında düşme, kalp atım hızında azalma veya durma ve apne gelişir (29, 31, 32).

2.11.8. Kardiyovasküler Sisteme Etkileri:

Lokal anestezikler sinir hücre membranlarındaki iyon kanallarını bloke ettikleri gibi diğer uyarılabilir dokulardaki kanalları da bloke ettiklerinden potansiyel kardiyovasküler toksisiteleri vardır. Toksikite riski uzun etkili lokal anesteziklerde daha yüksektir. Kardiyotoksikite muhtemelen hem direkt hem indirekt kardiyak etkileri sonucudur. Direkt etkileriyle kardiyak debide azalma, hipotansiyon, kardiyak arreste yol açabilecek ventriküler taşikardi, bradikardi ve kalp bloğu göstergesi olan elektrokardiyografi (EKG) değişikliklerini de içeren kardiyotoksikite oluşur. İndirekt etkiler sempatik kardiyak innervasyonun blokajını veya diğer SSS ile ilgili mekanizmaları içerebilir. Myokardiyal Na⁺ kanallarının blokajı, iletim gecikmesine ve QRS uzamasına yol açar. K⁺ ve Ca⁺⁺ kanallarının blokajı da kardiyotoksikiteye neden olabilir. Yüksek dozda hızlı verildiğinde veya ven içine yanlışlıkla enjekte edildiğinde; önce atriyoventriküler ileti yavaşlar. EKG'de QRS kompleksinde genişleme, bradikardi, hipotansiyon gelişebilir ve oldukça sık olarak ventriküler taşikardi,

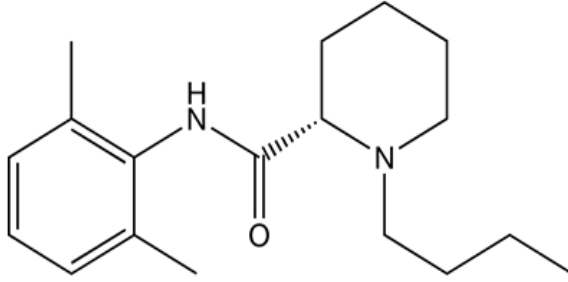
ventriküler fibrilasyon sonrası asistoli görülebilir. Bupivakain ile oluşan kardiyotoksisite resüsitasyona kolay cevap vermemektedir. Asidoz, hipoksemi ve hiperkapni bupivakainin kardiyotoksisitesini potansiyalize etmektedir (29, 31, 32).

2.12. LEVOBUPİVAKAİN

Levobupivakain, bupivakain hidrokloridin saf S(-) enantiomeri olan uzun etkili aminoamid yapıda lokal anesteziktir.

Kimyasal Adı :

(S) -1- butyl- N- (2, 6- dimetylphenyl) piperidine -2- carboxamide. Molekül formülü: $C_{18}H_{28}N_2O.HCl$. Kimyasal yapı formülü Şekil 6'da görülmektedir.



Şekil 6: Levobupivakainin açık kimyasal formülü

2.12.1. Farmakokinetik Özellikleri

Solüsyonun pH'sı 4.0-6.5 olup, moleküler ağırlığı 324.9'dur. Terapötik uygulamayı takiben, levobupivakainin plazma konsantrasyonu, doza ve uygulama yoluna bağlı olup uygulama yerindeki emilim, dokunun vaskülaritesi ile ilgilidir. % 0.5 veya % 0.75 'lik konsantrasyonlarından 15 ml levobupivakainin epidural enjeksiyonu sonrası pik plazma konsantrasyonları sırasıyla 0.582 ve 0.8-1 $\mu g/ml$ olup, bu konsantrasyonlara 0.37 ve 0.29 saatte ulaşıldığı bildirilmiştir (30, 33, 34).

Levobupivakain yüksek oranda plazma proteinlerine bağlanır (% 97). Dağılım volümü 66.9 L, ortalama yarılanma ömrü 1.423 saattir. Total plazma klirensi intravenöz infüzyondan 8 dk sonra 39 L/saattir. İnfüzyondan 15 dk sonra eliminasyon yarı ömrü 2.06 saattir (33, 34, 35).

2.12.2. Farmakodinamik Özellikleri

Levobupivakain bupivakaine benzer farmakodinamik özellikler gösterir. Toksik dozlarda erişilen kan konsantrasyonlarında kalpte iletim, eksitabilite, kontraktilite ve periferik vasküler dirençte değişimler yaptığı bildirilmiştir. Genelde invitro, invivo ve gönüllülerdeki sinir blok çalışmalarında levobupivakainin bupivakain kadar potent olduğu, benzer duyuşal ve motor blok oluşturduğu gösterilmiştir. Levobupivakainin bupivakainden daha uzun süreli duyuşal blok oluşturduğuna dair çalışmalar da mevcuttur (33, 34, 36).

Doğum sırasında epidural analjezi uygulanan kadınlarda % 0.25'lik konsantrasyonda levobupivakainin % 0.25'lik konsantrasyonda bupivakain kadar etkili olduğu rapor edilmiştir. Hayvan çalışmalarında, levobupivakainin bupivakainden daha az toksik etkiye sahip olduğu gösterilmiştir (33, 37).

2.12.3. Anestezi Etki

Levobupivakainin etkisi bupivakaine benzer. Hayvan çalışmalarında, levobupivakain ve bupivakain için duyuşal ve motor blok sürelerinin benzer olduğu gösterilmişse de (34, 35), klinik çalışmalarda epidural levobupivakainin bupivakaine kıyasla daha uzun süreli bir duyuşal blok yaptığı ve levobupivakainin düşük dozlarda da daha fazla vazokonstriktör etki yaptığı ileri sürülmüştür (33).

Klinik çalışmalarda levobupivakainin bupivakainde olduğu gibi benzer anestezi etkisinde olduğu teyit edilmiştir. Bununla beraber levobupivakain hayvanlarda bupivakainden daha az toksik olup letal doz levobupivakainde bupivakainden 1.3-1.6 kat daha yüksektir (35, 37).

2.12.4. Metabolizması

Levobupivakainin ana metaboliti olan 3-hidroksi levobupivakain, glukuronik asid ve sülfat ester konjugatlara çevrilir ve idrarla atılır. Böbrek yetmezliğinde levobupivakain plazmada birikmediği halde idrarla atılan metabolitleri birikebilir. Gönüllülerde yapılan çalışmalarda levobupivakainin iv uygulamadan sonra 48 saat içinde % 71'nin idrarla ve % 24'nün feçesle atıldığı gösterilmiştir (33, 35). Levobupivakain, sitokrom p450 (CYP) sistemi tarafından metabolize edilir. Hepatik disfonksiyonlu hastalarda eliminasyon uzar (30, 33, 35).

2.12.5. Etki Mekanizması

Levobupivakain nöronal membranlarda voltaj sensitif iyon kanallarının blokajıyla sinir impulslarının geçişini önleyerek etki gösterir. Na⁺ kanallarının açılmasını azaltarak lokalize ve geri dönüşlü anestezi oluşturur (30, 35).

2.12.6. Kardiyovasküler Sisteme Etkileri

İzole perfüze tavşan kalpleriyle yapılan çalışmalarda, levobupivakainin bupivakainden daha az toksik etkiye sahip olduğu, QRS genişlemesi ve aritmi görülme sıklığının daha düşük olduğu gösterilmiştir (37, 38). Toksikite durumlarında kardiyak Na⁺ ve K⁺ kanallarının blokajı, depolarizasyon hızını maksimal düzeyde azaltır, atriyoventriküler iletimi ve QRS interval süresini uzatır. Bu etkisi göz önüne alındığında levobupivakainin bupivakaine göre daha az toksik etkiye sahip olduğu belirtilmektedir (33, 37).

2.12.7. Santral Sinir Sistemine Etkileri

Gönüllülerde yapılan çalışmalarda, SSS toksisite riskinin levobupivakainde bupivakaine göre daha az olduğu gösterilmiştir (38, 39). Gönüllülerde iv 40 mg levobupivakain ve bupivakain verilmiş, levobupivakain verilen grupta daha az EEG depresyonu olduğu gösterilmiştir (40, 41). Hayvan çalışmalarında konvülzyon ve apne oluşturma olasılığının daha düşük olduğu gösterilmiştir (38, 42).

2.12.8. Vazoaktivite

Levobupivakainin vazokonstriktör etkisinin daha çok oluşu, ortaya çıkan duyuşal bloğun daha uzun sürmesini ve SSS toksisitesinin daha düşük olmasını açıklamaktadır (33).

2.12.9. Terapötik Kullanımı

Levobupivakain epidural yoldan verildiğinde etki başlangıcı 15 dk'dan kısa olan uzun etkili bir lokal anesteziktir. Etki süresi doza bağımlıdır ve anestezi tekniklere göre farklılık gösterir (33).

Epidural, periferik sinir bloğu, lokal infiltrasyon ve peribulbar yollardan verilen dozları içeren karşılaştırmalı çalışmalarda, levobupivakainin anestezi ve/veya analjezik etkilerinin aynı dozlardaki bupivakain ile büyük ölçüde benzerlikler gösterdiği belirtilmiştir (33, 34).

Levobupivakain duyuşal blok zamanını bupivakaine göre daha fazla uzatıyor gibi görünse de bu farklılık istatistiksel açıdan anlamlı bulunmamıştır. Levobupivakainin epidural yoldan verililişinden sonra duyuşal blok zamanı % 0.75 konsantrasyonda (112.2 ile 202.5 mg) 8-9 saat, % 0.5 konsantrasyonda (150 mg) 7.5 saat iken, % 0.25 konsantrasyondaki (75 mg) ile 6 saattir (25). 15 mg levobupivakainin intratekal verildikten sonra duyuşal blok zamanı 6.5 saattir. % 0.5'lik levobupivakainin (2 mg/kg) periferik sinir bloğunda verildikten sonra duyuşal blok zamanı 17 saattir. Levobupivakain epidural yoldan verildiğinde duyuşal bloktan daha kısa motor blok zamanı oluşturur. Bu farklılıklar periferik sinir bloklarında görülmez (33, 34, 43).

2.12.10. Ağrı Tedavisinde Kullanım

Doğum analjezisi için epidural yoldan verilen % 0.25'lik konsantrasyonda levobupivakain ve bupivakainin benzer şekilde analjezi oluşturduğu rapor edilmiştir (44).

Dozaj ve Veriliş

Levobupivakain için endikasyonlar, erişkin hastalarda epidural, intratekal, periferik sinir bloğu, peribulbar ve cerrahi anestezi için lokal infiltrasyon şeklinde veriliş yollarını içerir (33, 34). Çocuklarda, levobupivakain ilioinguinal ve iliohipogastrik sinir bloklarında endikedir (33, 45). Obstetrik hastalarda, sezaryen ameliyatlarında maksimum % 0.5'lik (150 mg) konsantrasyonda kullanılabilir (46, 47).

Yetişkinlerde cerrahi anestezi için önerilen maksimum tek doz genel olarak epidural yol ile 150 mg'dır. Maksimum 24 saatlik kullanım dozu 400 mg'dır. Ek dozlar uzun prosedürler için gerekli olabilir. İntratekal veriliş için maksimum tek doz 15 mg'dır. Doğum analjezisi için epiduralden maksimum 50 mg dozlarında verilebilir ve postoperatif analjezi için 5-12.5 mg/saat verilmelidir (33, 44, 48). Yetişkinlerde postoperatif ağrı tedavisi için doz 18.75 mg/saat'i geçmemelidir. İlioinguinal /iliohipogastrik blok yapılacak çocuklar için maksimum doz 1.25 mg/kg dır (33, 43).

Levobupivakainin % 0.75'lik konsantrasyonunun kontrendike olduğu durumlar:

- a. Obstetrik hastalar, sezeryan ameliyatları
- b. Amid tipi lokal anesteziyle bilinen hipersensitivite reaksiyonları
- c. Şiddetli hipotansiyonu olan hastalar

d. İntrevenöz rejjyonel anestezi

e. Obstetrik paraservikal blok

Levobupivakain kardiyovasküler fonksiyonu bozuk, karaciğer fonksiyonu bozuk veya azalmış karaciğer kan akımı olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır. Bütün lokal anesteziklerde olduğu gibi epidural levobupivakain hipotansiyon, bradikardi ve belki de kardiyak arreste neden olabilir (33, 34).

Levobupivakain için önerilen doz şeması Tablo 3'de verilmiştir.

Tablo 3 : Levobupivakain için önerilen doz şeması

Levobupivakain'in Dozaj Önerileri				
Cerrahi anestezi	Konsantrasyon %	Volüm (ml)	Doz (mg)	Motor blok
Cerrahi müdahale Epidural	0.5-0.75	10-20	50-150	Orta dereceli-tam
Sezaryen Epidural	0.5	15-30	75-150	Orta dereceli-tam
Periferik sinir	0.25-0.5	1-40	Max. 150	Orta dereceli-tam
İntratekal	0.5	3	15	Orta dereceli-tam
Oftalmik	0.75	5-15	37.5-112.5	Orta dereceli-tam
Lokal infiltrasyon -Erişkinler	0.25	60	150	
Lokal infiltrasyon -Çocuklar <12 yaş	0.5	0.25-0.50 ml/kg	1.25-2.5 mg/kg	
Dental	0.5-0.75	5-10	25-75	
Ağrı tedavisi ^{a, b}				
Doğum analjezisi (epidural bolus)	0.25	10-20	25-50	Minimal-Orta dereceli
Doğum analjezisi (epidural infüzyon)	0.125	4-10 ml/saat	5-12.5 mg/saat	Minimal-Orta dereceli
Postoperatif ağrı (epidural infüzyon)	0.125	5-7.5 ml/saat	12.5-18.75 mg/saat	Minimal-Orta dereceli
	0.25	10-15 ml/saat	12.5-18.75 mg/saat	
a Ağrı tedavisinde levobupivakain epidural olarak fentanil, morfin veya klonidin ile birlikte kullanılabilir.				
b Levobupivakainin başka ajanlarla örn. opioidlerle ağrı tedavisinde kullanılması durumunda kullanılacak dozlar.				

2.13. REMİFENTANİL

Klinik kullanımı 1996'da ABD'de onaylanan remifentanil, farmakodinamik özellikleri bakımından fentanil ve türevlerine benzer. İlacın üstünlüğü, klirensinin çok hızlı olmasında ve dolayısıyla etkinin çok hızlı bir şekilde ortadan kalkmasında yatmaktadır (49).

2.13.1. Fizikokimyasal Özellikleri

Remifentanil bir piperidin türevi, 3-(4-metoksi karbonil-4[(-akspopil)-fenilamina]-L piperidin) propanoik asit, metil esterdir. Hazırlandıktan sonra pH: 3.0 ve pKa: 7.07'dir. Lipidde çözünür. % 92 oranında proteine bağlanır. μ opioid reseptörüne afinitesi güçlüdür. Naloksan remifentanilin etkilerini kompetitif olarak antagonize eder (50).

2.13.2. Farmakokinetik Özellikleri

Remifentanilin nonspesifik esterazlarla metabolize edilmesine olanak tanıyan bir ester bağı vardır. Terminal eliminasyon yarılanma ömrü 3.8-8.3 dakikadır.

Remifentanilin etkisinin hızlı başlayıp hızlı kaybolması dozunun kolay titre edilebilmesini sağlar. Solunum depresyonu yapıcı etkisi hızla geri döner. Remifentanil infüzyonunun kesilmesinden sonraki 5-10 dakika içinde rezidüel analjezinin çok düşük düzeyde olması nedeniyle postoperatif ağrı olması beklenen durumlarda, analjezik önlemler daha erken alınmalıdır (51).

Geleneksel opioidler karaciğerde metabolize olur. Remifentanilin esteraza dayanan metabolizması sayesinde, karaciğer ya da böbrek yetersizliği olan hastalarda farmakokinetik özelliklerinin değişmediği gözlenmiştir.

Remifentanilin metabolizmasının hızlı olması, geleneksel opioidlere göre daha yüksek dozlarda verilmesine olanak sağlar (52). Yüksek doz analjezi, inhalasyon ya da intravenöz hipnotik gereksinimini azaltır ve anestezi sırasında dengeyi ayarlar. Klinik deneyimler göstermiştir ki, remifentanil birlikte kullanılan volatil ilaçların dozunu % 60, propofol dozunu da % 40-50 dolayında azaltabilmektedir (53, 54).

Pediyatrik hastalarda (2-12 yaş) yapılan bir çalışmada, remifentanilin farmakokinetik özellikleri erişkinler için bildirilene çok benzemektedir (55). Yaşlılarda ilacın etkisi daha yavaş başlamaktadır; daha küçük bir dağılım hacmi ve daha düşük klirens bulunma eğilimi vardır. Bu farklılıklardan dolayı yaş ilerledikçe doz azaltılmalıdır.

Remifentanil de diğer opioidler gibi plasentadan kolayca geçer. Fakat diğer opioidlerin aksine fetüste de hızla metabolize olmaya devam eder.

Günümüzde kullanılan remifentanil formülünde glisin mevcut olduğundan epidural yolla uygulama önerilmemektedir (56).

2.13.3. Farmakodinamik Özellikler

Remifentanilin analjezik etkisi doza bağlı artış gösterir. Gönüllülerde tek bir bolus uygulamasından sonra analjezi sağlama yeteneğine dayanılarak remifentanil, alfentanilden 20-30 kat güçlü bulunmuştur (57). İnfüzyon açısından gönüllülerdeki solunum depresyonu yapma yeteneğine bakılarak, remifentanilin alfentanilden 10 kat güçlü olduğu söylenebilir.

Yapılan bir araştırmada fentanil, remifentanil, sufentanil ve alfentanilin izofluran MAC'nı azaltma yetenekleri incelenmiştir. MAC'da % 50 azalma sağlayan opioid konsantrasyonu, eşdeğer güçte kabul edilebilir. Buna dayanılarak, remifentanilin gücü yaklaşık olarak fentanilinkine eşit ve sufentanilin de onda biri kadardır (58, 59).

2.13.4. Hemodinamik Etkiler

Remifentanilin hemodinamik değişkenlerdeki artış ya da azalışları doza bağlıdır. Kan basıncında düşüş olması büyük oranda belirgin bradikardiye bağlıdır ve hastalara önceden glikopirolat verilerek önlenir.

Remifentanil $5 \mu\text{g kg}^{-1}$ lık dozlarında histamin salınımına yol açmaz. Remifentanilin $1 \mu\text{g kg}^{-1} \text{ dk}^{-1}$ lık infüzyon hızlarının, sternotomiden sonra çıkan stres yanıtını ortadan kaldırdığı gösterilmiştir (60).

2.13.5. Solunuma Etkileri

Remifentanil doza bağımlı olarak solunum depresyonu yapar ancak infüzyon kesildikten sonraki 10 dakika içinde yeterli spontan solunum olanağı sağlar.

2.13.6. Santral Sinir Sistemi ve Kas-Sinir Kavşağı Üzerindeki Etkileri

Remifentanil, elektroensefalogram (EEG)'de doza bağlı baskılanmaya neden olur. Merkezi kan akışı, kafa içi basıncı ve serebral metabolizma hızı üzerindeki etkileri, diğer μ opioidlerine benzer. Ameliyat edilecek, kafa içi basıncı hafifçe artmış hastalarda başarıyla kullanılmıştır (61).

Diğer opioidler gibi remifentanil de, kas rijiditesi insidansı ve şiddetinde doza bağlı artışa neden olur. Hipnotik bir ilaç anestezi indüksiyonundan önce kullanıldığında, remifentanil uygulamasından sonraki 30-60 saniyede rijidite gözlemlenmemiştir (62).

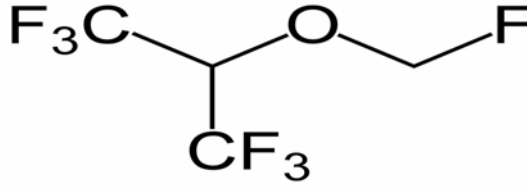
2.13.7. Farmakodinamik İlaç Etkileşimleri

Remifentanil etkisi çok hızlı başlayıp çok da hızlı kaybolduğundan, anestezi indüksiyonu için kullanılabilir. Remifentanil dozunun artırılması, bilinç kaybı için gereken tiyopental dozunu % 30 oranında azaltmıştır (63). Remifentanil kullanımı azot protoksit, propofol ya da izofluranla desteklenmelidir.

2.14. SEVOFLURAN

2.14.1. Fiziksel ve Kimyasal Özellikleri

Sevofluran [Florometil-2,2,2,-trifloro-1- (triflorometil) etileter], alev almayan patlamayan hoş kokulu bir inhalasyon ajanıdır (64).



Şekil 7: Sevofluranın açık kimyasal formülü

Kaynama noktası 58,6 °C molekül ağırlığı 200,05 daltondur. Doymuş buhar basıncı 157 mmHg (20 °C)'dir. Anestezi cihazlarında bulunan metallerin hiçbiri ile reaksiyona girmez. Erişkinde % 100 O₂ içinde MAC değeri % 2.05'dir (65).

Sevofluranın hoş ve nonirritan kokusu sayesinde maske ile indüksiyonu iyi tolere edilir. İndüksiyon sırasında apne, nefes tutulması, heyecanlanma, laringospazm, öksürük gibi solunum komplikasyonları görülme sıklığı azdır. Halotana göre indüksiyon zamanı daha kısadır (66).

Düşük kan-gaz ve doku-kan katsayıları, anestezi idamesi sırasında alveoler konsantrasyonunda hızlı değişikliklere izin verir, böylece anestezi derinliğinin kontrolü kolaylaşır, anesteziden sonra hızlı bir derlenmeye katkıda bulunur (65).

Klinikte CO₂ absorbanları ile temas sonucunda penta floro izopropenil florometil eter (PIFE) ve eser miktarda B bileşiği; penta florometoksi isopropil florometil eter (PFME) oluşmaktadır (67).

2.14.2. Metabolizma ve Eliminasyon

Sevofluran hepatic metabolizmaya uğrayarak organik Heksoflouroizoproponal (HFIP) ve inorganik flor metabolitlerine ayrışır. HFIP glukronik asit ile konjuge olur (Faz 2 metabolizma) ve idrarla atılır (68).

2.14.3. Toksikite

İnsanlarda düşük akımlı (>700 ml/dk.) uzamış sevofluran anestezisi sırasında CO₂ absorbanı olarak soda lime kullanıldığında oluşan bileşik A miktarı 7,6 ppm'in altında olup renal bozukluk bildirilmemiştir (69). Ancak sevofluran kullanıldığında taze gaz akımının 2 lt/dk üzerinde tutulması tavsiye edilmiştir.

2.14.4. Farmakodinami

Merkezi Sinir Sistemi Etkileri

Scheller ve arkadaşları sıçan ve kedilerde sevofluran verilmesinin EEG'de konsantrasyona bağlı değişimlere neden olduğunu saptamışlardır (70).

Normokapnide serebral kan akımını ve intrakraniyal basıncı biraz artırır. Serebral oksijen tüketimini azaltır. Epileptik etkisi yoktur (71).

Nöromuskuler Etkileri

Sevofluranın deneysel hayvan modellerinde malign hipertermiyi tetiklediği, ancak halotana göre daha zayıf bir tetikleyici olduğu gösterilmiştir (72).

Sevofluranın, cerrahi hastalarda vekuronyum ve pankuronyum ile nöromusküler blokajın şiddeti ve süresini etkilediği rapor edilmiştir. (73).

Solunumsal Etkileri

Bütün güçlü inhalasyon anesteziikleri doza bağımlı olarak solunum depresyonuna neden olur. Tidal volüm ve CO₂ cevap eğrisi düşer ve PaCO₂ yükselir. Solunum sayısı yüksek olmasına rağmen tidal volüm azalmasını kompanse edemez. Sonuçta sevofluran ile dakika ventilasyonu azalır (74).

Hayvan deneyleri, sevofluran ile indüksiyonun hızlı ve hava yolu irritasyonu yapmayan özelliğini göstermiştir (73). Sevofluranın özellikle tek nefes vital kapasite inhalasyon indüksiyonu için uygun olduğu gösterilmiştir. Kardiovasküler instabiliteye neden olmamaktadır. Havayolu irritasyonu yapmadığı ve öksürük refleksini uyarmadığı için, çocuklarda iyi bir inhalasyon indüksiyonu sağlayabilmektedir. Sevofluran bronkospazmın çözülmesinde, vagal refleks bağımlı bronkokonstriksiyonu önlemede etkilidir.

Kardiovasküler Etkileri

Çalışmalarda, sevofluran anestezisinin, izoflurana oranla daha sabit ve düşük kalp hızı ile seyrettiği bildirilmiştir (75).

İnhalasyon anestezikleri, epinefrinin potansiyalize ettiği kardiyak aritmi eşiğini değiştirmektedir. Aritmojenik etki açısından izofluran ile sevofluranın benzer olduğu, 5 µg/kg'lık dozun altındaki epinefrinin aritmojenik etki göstermediği bulunmuştur (76).

• Arteriyel kan basıncı

Volatil anesteziklerle kan basıncı; kardiyak output ve vasküler rezistans değişikliklerine bağlı olarak değişir. Sevofluran 1,2 MAC'da ortalama arter basınçlarında % 30'luk bir düşüş meydana getirir (77).

• Kardiyak output (CQ) ve sistemik vasküler rezistans (SVR)

CQ ve SVR değişiklikleri açısından sevofluran ile izofluran benzer bulunmuştur. 1,2 MAC'da her ikisinde de CQ'da değişiklik olmaz iken 2 MAC'da her ikisinde de CQ'da düşme gözlenmiştir (78).

• Bölgesel kan akımı

Yapılan çalışmalarda 2 MAC'ın üzerinde sevofluran ile portal venöz kan akımı korunmuştur. Renal kan akımı, 1 MAC sevofluran ile izoflurandan daha iyi korunmuştur (79).

Sevofluran ile izofluran 0.5-1 MAC'da serebral kan akımını etkilemez.

• Miyokard fonksiyonu

Sevofluran doza bağımlı bir şekilde kontraktiletiyi azaltmaktadır.

• Koroner kan akımı ve koroner damar direnci

Domuzlarda sevofluran koroner kan akımı, koroner damar direnci ve miyokard oksijen tüketimini doza bağımlı olarak azaltmaktadır (80). Sevofluran, halotan ve izoflurana göre daha az etkin bir koroner vazodilatatör etkiye sahiptir ve koroner vazodilatatör etkisi “koroner çalma” fenomenine neden olmaz.

Hepatik Etkileri

Sevofluran karaciğerde minimal (<%5) metabolize olur. Halotan ile karşılaştırıldığında sevofluranın hepatotoksik yanıt oluşturma kapasitesi daha azdır.

Renal Etkileri

Sevofluran uygulamalarından sonra idrar konsantrasyon yeteneğinde bir bozukluk meydana gelmediği görülmektedir. Sevofluran daha önceden var olan renal disfonksiyonu alevlendirmemektedir (81).

2.15. STRESE ENDOKRİN YANIT VE ANESTEZİ

Stres yanıt veya reaksiyon dendiğinde; çeşitli zararlı uyaranlar tarafından başlatılan ve vücudun homeostazını sağlamayı, dolayısıyla yaşamı sürdürmeyi hedefleyen bir seri otonom, nöroendokrin ve metabolik yanıt anlaşılmaktadır. Normal koşullarda homeostazda çok küçük değişiklikler olmakta ve bunlara yanıt da ancak küçük düzenlemeler şeklinde ve fizyolojik fonksiyonların bütünlüğünün korunmasına yönelik olmaktadır. Ancak büyük travma, sepsis veya açlık gibi durumlarda çok sayıda ve güçlü uyarılarla, kardiovasküler stabilite sağlanması, dokulara yeterli oksijen ulaştırılması, enerji maddelerinin mobilizasyonu, yara iyileşmesi ve ağrının azaltılmasına yönelik çok sayıda fizyolojik refleks uyarılmaktadır (82).

Stres yanıt oluşturan uyarılar arasında; dolaşım volümündeki değişiklikler, dokular veya kanın oksijen, karbondioksit veya hidrojen içeriğindeki değişiklikler, ağrı, emosyonel uyarılar, bazı maddelerin, özellikle glikozun kan düzeyindeki değişiklikler, vücut ısısında değişiklikler ve sepsis sayılabilir. Cerrahi veya kaza ile olsun travma, genellikle büyüklüğü ile orantılı olarak nöral, endokrin, metabolik ve humoral yanıtlar oluşturur. Bu yanıtların sonucunda da protein homeostazında değişme, hipermetabolizma, karbonhidrat

metabolizmasında değişiklik, sodyum, su retansiyonu ve lipolizde artma olur. Ancak bu yanıtlar uyanık birey için vital önem taşıırken, cerrahi hastada zararlı olabilmektedir (83).

Hayvan ve insanlar enerji depolarını mobilize ederek, kalp ve dolaşımı aktive ederek ve kanı vital organlara yönlendirerek stresle başa çıkmaya çalışır. Bu çaba bilinçli kişide kısa vadede fayda sağlayabilir. Ancak anestetize ve cerrahi girişim yapılacak kişide strese verilen yanıtlar bir fayda sağlamayacağı gibi, enerji tüketimini ve miyokardın işini artırarak zararlı da olabilir. Bu nedenle bu yanıtların kontrol edilmeleri postoperatif morbidite ve mortaliteyi azaltabilir (83).

2.15.1. Stres Yanıtı Başlatan Düzenleyen ve Sürdüren Etkenler

Bu etkenler henüz tam olarak belirlenememiştir. Ancak nöroendokrin sistem ve sempatik sinir sisteminin önemli rolü vardır. Girişim yerinden kalkan **somatik afferent uyarılar** ile birlikte başta sempatik afferent olmak üzere **otonom afferent uyarılar** hipotalamusu uyararak bir seri hormonal yanıtı başlatmaktadır. Ancak burada cerrahi alandan salınan bazı maddelerin de rolü olduğu ortaya çıkmıştır (84).

Son yıllarda, büyük cerrahi girişimler sırasında ortaya çıkan metabolik, hematolojik ve immunolojik değişikliklerin çokluğu ve çeşitliliği, bunlardan sadece konvansiyonel hormonlardaki artışın sorumlu olamayacağını ortaya koymuştur (85). Cerrahi alandan salınan bazı maddelerin varlığı konusu yeniden gündeme gelmiştir. Travma veya enflamasyonlu bölgede, makrofaj ve monositlerden salınan ve bir sitokin olan **interlökin-I** isimli polipeptid, cerrahiden sonra gelişen birçok değişiklikten sorumlu bulunmuştur. Bu maddenin başta immün yanıt ve doku tamiri üzerindeki etkileri olmak üzere çeşitli fizyolojik fonksiyonları mevcut olup, klasik hormonlara bağlanamayan etkilerin birçoğunda aracı rolü oynayabileceği düşünülmektedir. Etkileri arasında ateş, nötrofil lökositlerde artma, akut faz protein sentezi, karaciğerde demir ve çinko tutulması ile uyku üzerindeki etkileri sayılabilir. T ve B lenfositleri üzerindeki etkileri ile de immün yanıtı etkiler. Hiçbir anesteziik yöntem doku hasarını önleyemeyeceğine göre, interlokin-I'in aracı olduğu yanıtlar anesteziist için önem kazanmaktadır (86).

Yaralanma bölgesinde ortaya çıkan histamin, serotonin, prostaglandinler, kininler ve lökotrienler gibi **endojen aljezik maddeler** de afferent nosiseptif uyarıları artırarak, stres yanıtı katkıda bulunabilir (85).

2.15.2. Endokrin Yanıtlar

Cerrahi alandan kalkan uyarıların hipotalamik-hipofizer hormon sekresyonunu ve sempatik sistemi aktive etmesi ile kortizol ve katekolaminler gibi katabolik hormonların salımı artarken, insulin ve testosteron gibi anabolik hormonların salımı azalır (84).

Cerrahinin başlaması ile plazma **adrenalin ve noradrenalin** düzeyleri artar ve erken düzelme döneminde en yüksek değere ulaşır. Bu artış etkin bir postoperatif analjezi ile azaltılabilir, ancak tamamen önlenemez (87).

Plazma **kortizol** düzeyi de cerrahi uyarı ile hızlı bir şekilde ve uyarının şiddeti ile paralel olarak artar. Plazma kortizolü tek başına komplike olmayan pelvik cerrahiden 12 saat sonra normal düzeylere dönerken, kardiyak cerrahiden sonra günlerce yüksek kalabilmektedir (84). Kortizol artışı büyük ölçüde ACTH artışına bağlı olmakla birlikte, hipotalamus-hipofiz, hipofiz-adrenokortikal kontrol mekanizmaları iyi çalışmadığı için, ACTH ve kortizol düzeylerindeki artış birbirleriyle uyumsuzdur. Dışarıdan verilen steroidler de ACTH salınımını baskılayamaz. Kortizolün kendisi metabolik olayları çok fazla etkilemezken, diğer hormonların, özellikle de katekolaminlerin metabolik etkilerini artırmaktadır (84).

İnsülin düzeyi cerrahi sırası ve hemen sonrasında düşer, daha sonra normale gelir. Büyük cerrahi girişimlerden sonra normalin üzerine çıkabilir, ancak bu dönemde insülin metabolik olarak etkisiz olabilir. Bu ve cerrahinin neden olduğu hiperglisemik yanıt önemli sonuçlar doğurabilir. Anestezi, özellikle de inhalasyon ajanları glikozun yükselmesine karşı gelişen insülin yanıtını baskırlar. Cerrahi sırasında ve sonrasında insülin verilmesi kan glikoz düzeyini düşürmekte, serbest yağ asidi ve keton cisimlerini azaltmakta ve nitrojen dengesini düzeltmektedir (88).

Cerrahiye yanıt bakımından katekolaminler, kortizol ve insülin en önemli hormonlar olarak görülmüş olmakla birlikte diğer hormonların da etkisi yadsınmaz.

Büyüme hormonu (GH). Cerrahi uyarı ile GH Salınımı artar, ancak cerrahi girişim sonrasında bu durum kısa sürede normale döner; belirgin bir metabolik etkisi yoktur (83).

Testosteron. Cerrahi girişimle azalır ve bu azalmanın postoperatif dönemde iskelet kası protein kaybına katkısı olabilir (83).

Beta-endorfin. Ön hipofizden ve ACTH ile birlikte salınır. Dolaşımında 3-endorfin düzeyinin artmasının birçok metabolik, hormonal, kardiovasküler ve analjezik değişiklikler yapabileceği ileri sürülmekte ise de bu konuda kesin veri yoktur (89).

Tiroid hormonları. T4 düzeyi normal kalırken, T3 düzeyi düşer. Bu değişiklik, sempato-adrenal sistemin aktivasyonu ile gelişen oksijen tüketimindeki artmayı ve kas proteinindeki azalmayı kompanse etmeye yönelik olabilir.

Aldosteron. Cerrahiden hemen sonra, renin etkisiyle ve daha az olarak da ACTH etkisi ile artar ve postoperatif 12 saat içinde normalin 2–3 katına çıkabilir. Vazopressin artışı ise kan basıncında düşme, plazma osmolalitesinde artmanın sonucu olarak ve ayrıca cerrahi alandan kalkan direkt uyarıların etkisi ile olur (84).

2.15.3. İnflamatuar Yanıtlar

Cerrahi girişim, inflamatuvar cevabı ortaya çıkaran stres dolu bir uyarıdır ve bu haliyle bir çeşit travmadır. Akut faz proteinleri, karaciğerde sentezlenen, infeksiyon, travma durumu ve neoplaziye bağlı olarak seviyeleri değişen bir protein ailesidir. C-reaktif protein (CRP), serum amiloid A, fibrinojen ve alfa-1 antikimotripsin bu ailenin üyeleridir. CRP düzeylerindeki artış bir proinflamatuvar sitokin olan interlökin-6 (IL-6)'nın aracılığıyla olmaktadır (90). IL-6, hepatositlerde akut faz proteinlerinin üretimini uyarır ve bununla beraber ateş yükselmesine sebep olur (91). IL-6 ve CRP'nin, travmanın şiddeti ve cerrahi işlevin süresiyle uyumlu bir seyir izlediği gösterilmiştir (92). CRP, travma ve enflamasyonu takiben 12 saatte yükselmeye başlamakta, 48-72 saatte en üst seviyesine ulaşır, bir hafta sonra normal düzeye inmektedir (93).

2.15.4. Stres Yanıtı Değiştiren Etkenler

Strese yanıt; kişinin alkol ve diğer keyif verici maddeleri almış veya kronik kullanıyor olması, sürekli alınmakta olan ilaçların kesilmesi, yandaş hastalıklar ve yaş gibi önceden mevcut bazı etkenlerle değişebilir.

Anestezi ve cerrahi de organizma için bir stres yarattıkları gibi, vücudun strese yanıtını da değiştirebilirler. Yaralanma bölgesinden kalkan uyarıların algılanması için bilinç şart değildir. Genel anestezi altında da bu uyanlar fark edilerek yanıtlanabilir. Ancak bu yanıt bilinçli kişidekinden farklı olabilir. Böylece anestezik maddelerin kendilerine ait, nöroendokrin refleksleri başlatmak, inhibe etmek veya artırmak gibi özellikleri işe karışmakta,

“cerrahi travmaya alınan yanıt” kullanılan anestezi madde, anestezinin süre ve derinliği gibi etkenlerden soyutlanmamaktadır (83).

Ayrıca preoperatif olarak; dehidratasyon, açlık ve korku nedeniyle artan katabolik hormonlar, peroperatif olarak; kanama, hipotermi, hipoksi, hiperkapni, postoperatif olarak; ağrı, hareketsizlik, hipoksi, enfeksiyon, diurnal ritmin değişmesi gibi etkenler de stres yanıtı artırabilir (85).

Bütün bu etkilerin cerrahinin etkisine katılması ile her hasta için belirli bir stres yanıtı ortaya çıkmaktadır.

2.15.5. Anestezinin Stres Yanıtı Etkisi

Bu konunun değerlendirilmesi için yapılan çalışmaların çoğu kan şekeri ve kan kortizol düzeyi üzerindeki etkileri dikkate aldığından yetersiz kalmaktadır. Bu amaçla akut faz proteinleri ve nötrofil lokosit miktarının belirlenmesi dahil birçok parametrenin ölçülmesi gerekir (86).

Strese yanıt, sadece ameliyat sırası ve sonrasında değil öncesinde de ortaya çıkabilir ve anestezinin bu dönemlerde strese yanıtı azaltması istenir. Bunun için çeşitli yollara başvurulabilir. Sadece somatik blokajın katabolik hormonal yanıtı önlemekte yeterli olmadığı, otonom blokaj da sağlanması gerektiği unutulmamalıdır (94).

Premedikasyon. Trankilizanlar ve sedatif ilaçlarla yapılan premedikasyon preoperatif korku ve anksiyetenin neden olduğu plazma kortizol ve katekolamin düzeyindeki artışı biraz azaltabilir (95).

Bölgesel anestezi. Epidural ve spinal anestezi cerrahi strese yanıtı anestezi düzeyi ve cerrahi girişimin yerine göre azaltır. T₄-S₅ arası bir epidural blok alt karın bölgesindeki girişimlerde glikoz ve kortizol düzeyindeki artışı önleyebilmektedir. Üst karın girişimlerinde ise C₆ düzeyine kadar çıkan bloklar bile stres yanıtı önemli derecede azaltmakta ancak tam olarak önleyememektedir. Burada, vagal ve muhtemelen frenik afferent yolun bloke olmaması, sempatik blokajın yeterli olmaması, somatik blokajın yetersizliği, diyaframın ve peritondaki serbest sinir uçlarının uyarılması sorumlu olabilir (96). Ekstremitelerdeki girişimlerin doğurduğu metabolik ve endokrin yanıt ise bölgesel anestezi ile tam olarak önlenmektedir. Spinal anestezide T₂₋₆ düzeyinde, T₉₋₁₂ düzeyine göre plazma katekolamin düzeyini daha fazla, hatta istirahat değerlerinin altına düşürebilmektedir. Bunda bölgesel yöntemlerin afferent uyarıları bloke etmek yanında, adrenal beze giden efferent yolları (T₆-L₂)

bloke etmesinin de payı vardır. Epidural anestezinin etkili olabilmesi için cerrahiden önce yapılması ve bütün stres dönemini kapsayacak kadar sürmesi gerekir. Bu şekilde hem cerrahi sırasında hem de postoperatif dönemde stres yanıt kontrol edilebilmektedir. Daha sonra veya postoperatif dönemde yapılan epidural anestezi hipotalamik hipofizer adrenal hattın aktivasyonunu önleyemez (97). Epidural anestezi kan kaybı yanında, tromboembolik, pulmoner ve enfeksiyöz komplikasyonları da azaltır. Spinal anestezinin de benzer etkileri vardır. Ancak, tek doz spinal anestezi derin bir analjezi sağlasa da sınırlı süresi nedeni ile, strese yanıtı baskılamada sürekli epidural anestezi kadar etkin olmamaktadır (97).

Epidural anestezi doku hasarıyla oluşan süperoksit anyonları ve lizozomal enzimlerin salınımını önler, doku enflamasyonunu azaltabilir. Epidural kateterizasyon ile cerrahi stres yanıtın baskılanması, cerrahi girişim sonucunu olumlu olarak etkilemektedir (86, 87).

Opioidlerin epidural veya intratekal enjeksiyonu yeterli somatik afferent blokajla çok iyi analjezi sağlarken, sempatik blokaj yapmadığı için stres yanıtı kontrolde yetersiz kalmaktadır (98).

Genel anestezipler. Eter ve siklopropan katekolamin salınımını artırırken, modern inhalasyon anestezipleri tek başlarına katekolamin salgılanmasını azaltırlar. Cerrahi uyarının neden olduğu sempato-adrenal yanıtı ise doza bağımlı olarak azaltır, ancak tam olarak önleyemezler.

Yüksek doz opioid anestezisi doza bağımlı olarak katabolik yanıtı önler. Ancak bu dozlarda solunum depresyonu gelişir. Bunun sakıncalı olmadığı, solunumun postoperatif dönemde de kontrol edileceği durumlarda yüksek doz opioid anestezisi kullanılabilir. Bunun tercih edildiği uygulamaya örnek olarak sternotomi, ekstrakorporeal dolaşım ve hipotermi gibi önemli derecede stres oluşturan ve stresin ciddi kardiovasküler komplikasyonlara neden olabileceği kardiyak cerrahi verilebilir (99).

İntravenöz indüksiyon ajanları kortizol düzeyindeki artışı azaltmada inhalasyon ajanlarından daha etkilidir. Hatta etomidat adrenal supresyonla kortizol ve aldosteron yapımını inhibe etmektedir. Bu etki özellikle infüzyon şeklinde kullanıldığında önemli olup, 1-2 saat süren bir infüzyonun kesilmesinden sonra 24 saat süre ile kortizol yapımı inhibe olabilir. Ketamin bu yönden bir istisna oluşturarak plazma katekolamin ve kortizol düzeyini yükselterek, bilinen kardiovasküler değişikliklere neden olur (100).

Anestetiklerin kendileri dışında, anestezi sırasında yapılan bazı işlemler de stres yanıt oluşturabilir. Laringoskopi ve entübasyon, özellikle süksinilkolin kullanıldığında, katekolamin düzeyinde artışa neden olmaktadır (101). Sodyum nitroprussit ile sağlanan kontrollü hipotansiyon sırasında da baroreseptörler yolu ile uyarılan sempatik aktivite taşikardi ve plazma katekolamin düzeyinde yükselmeye neden olmaktadır (102).

Postoperatif dönem. Hastanın bilincini kazanmaya başlaması ile birlikte, cerrahinin büyüklüğü, anestezinin devam eden etkisi, vücut ısısı, titremenin derecesi ve analjezinin derecesine bağlı olmak üzere nöroendokrin aktivite artmaktadır. Bu dönemin bir özelliği de trakeal entübasyon döneminde olduğu gibi, katekolamin düzeyindeki artışın, kan basıncında oluşan artışla orantılı olmayışıdır. Bu dönemde katekolamin düzeyi iki kat arttığı halde kan basıncı normal sınırlar içinde olabilir (84). Geç postoperatif dönemde anesteziye ilişkin etkenler önemini kaybederken cerrahi etkenler ön plana çıkar. Ameliyattan sonraki 24 saat içinde katekolamin düzeyleri iki katına kadar çıkar ve 48 saat sonra düşmeye başlar (84).

Sonuç olarak, postoperatif mortalite ve morbiditeyi azaltacağından, cerrahiye metabolik ve endokrin yanıtı kontrol etmek anesteziistin beklentilerinden biri ise de bu konuda mutlak bir başarı sağlanamamaktadır (84).

3. MATERYAL METOD

Bu çalışma Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Etik kurulundan onay alındıktan sonra yapıldı. Çalışmaya, konu hakkında bilgilendirilerek yazılı onayları alınan, ASA I-II grubu, TAH-BSO yapılması planlanan ve yaşları 18-65 arasında değişen 54 hasta alındı. Ciddi derecede kalp, akciğer, karaciğer hastalığı, böbrek yetmezliği, kanama diyatezi, ateşi, enfeksiyonu olanlar ve kullanılacak ilaçlara alerjisi olduğu bilinen olgular çalışma dışı bırakıldı.

Olgular randomize olarak 3 gruba ayrıldı. Genel anestezi + epidural bupivakain uygulanan grup Grup I (n=18), genel anestezi + epidural levobupivakain uygulanan grup Grup II (n=18), genel anestezi uygulanan grup Grup III (n=18) olarak adlandırıldı.

Olgular EKG, non invaziv arteriyel basınç (NIBP) monitörizasyonu (Datex-Ohmeda S/5 ADU, SWEDEN), periferik oksijen saturasyonu (SpO₂), end-tidal CO₂, ısı monitörü ile monitörize edildiler. Operasyon odasında periferik bir vane 20 gauge iv kateter yerleştirilerek glikoz, kortizol, insülin, CRP analizi için preoperatif kan örneği alındıktan sonra 10 ml/kg ringer laktat infüzyonu başlandı ve kan örnekleri postoperatif 1. ve 24. saat tekrar alındı. Premedikasyon için iv 0,03 mg/kg midazolam (Dormicum ampul® Roche, France) bütün hastalara uygulandı. Premedikasyon sonrası tüm olguların kontrol sistolik kan basıncı (SKB), diastolik kan basıncı (DKB), ortalama kan basıncı (OKB), kalp atım hızı (KAH), periferik oksijen saturasyonu (SpO₂) değerleri kaydedildi.

Grup I ve Grup II 'deki olgulara ameliyat öncesi, oturur pozisyonda lumbal bölge asepsisi sağlandıktan sonra L₃₋₄ aralığından cilt-cilt altı lokal anestezi ile infiltrate edildi. 16 G'luk Tuohy epidural iğnesi ile direnç kaybı yöntemiyle epidural aralığa girdiğimiz anlaşılınca 18 G epidural kateter (Perifix, Braun, Germany) kraniyal yönde yaklaşık 4 cm epidural aralıkta olacak şekilde yerleştirildi. 3 ml % 2 lidokain (Jetmonal ampul® Adeka) ile test dozu uygulandı. Test dozu uygulandıktan 5 dakika sonra Grup I'e 5 ml % 0,25 bupivakain (Marcaine flakon® Eczacıbaşı, Türkiye), Grup II 'ye 5 ml % 0,25 levobupivakain (Chirocaine flakon® Abbott, USA) epidural kateterden verildi. Arkasından 5 dakika sonra Grup I'e 10 ml % 0,25 bupivakain , Grup II'ye 10 ml % 0,25 levobupivakain, epidural kateterden verildi. Duyusal blok düzeyi "pinprick testi" uygulanarak, motor blok düzeyi "Bromage Skalası" (Tablo 4) kullanılarak belirlendi. Maksimum duyusal blok seviyesi, duyusal bloğun T₆ dermatomuna ulaşma zamanı ve Bromage değerleri kaydedildi.

Grup III'e premedikasyondan 3 dakika sonra; Grup I ve Grup II'ye ise epidural lokal anestezi enjeksiyonundan sonra duyu blok seviyesi T₆ dermatomuna ulaştığında genel anestezi için indüksiyon uygulandı. Üç grupta da anestezi indüksiyonu 2 mg/kg propofol (Propofol® Fresenius kabi) ve ilk 60 sn için 0,5 µg/kg, sonrasında entübasyona kadar 0,2 µg/kg remifentanil (Ultiva® Glaxo Wellcome) infüzyonu ile sağlandı. Nöromuskuler blok için 0,6 mg/kg rokuronyum bromür (Esmeron® Organon) iv uygulandıktan 2 dakika sonra endotrakeal entübasyon yapıldı. Sonrasında 0,1 µg/kg remifentanil infüzyonu (Perfusor Compac-Braun) idame ettirildi.. Her 3 grupta da anestezi idamesi % 1 sevofluran (Sevorane® Abbott, USA) ve % 50 O₂ - % 50 hava karışımı ile sağlandı.

KAH ve OKB kontrol değerinin % 20'si azaldığında inhalasyon ajanının konsantrasyonu % 50 azaltıldı. 250 ml ringer laktat hızlı bir şekilde verildi. Düzelm olmazsa remifentanil dozu % 50 azaltıldı. Halen düşük seyrediyorsa ihtiyaca göre atropin veya efedrin ilave edildi. KAH ve OKB kontrol değerinin % 20'sini aştığında inhalasyon ajanının konsantrasyonu % 50 artırıldı. Halen yüksek seyrediyorsa remifentanil dozu % 50 artırıldı. Nöromuskuler blokajın devamı için gerektiğinde iv 0,15 mg/kg rokuronyum yapıldı. Ameliyat sonunda rezidüel nöromuskuler blok gerekirse antagonize edildi. 2 saatten fazla sürecek vakalarda Grup I'de 5 ml % 0,25 bupivakain, Grup II'de 5 ml % 0,25 levobupivakainin, epidural kateterden ilave edilmesi planlandı.

Hemodinamik parametreler (SKB, DKB, OKB ,KAH, SpO₂) premedikasyon sonrası, entübasyondan 2 ve 5 dakika (dk) sonra, cilt insizyonundan 2, 5, 10, 15, 30, 45, 60, 90 ve 120 dk sonra ve ekstübasyon sonrası kaydedildi.

Ameliyat sonrası derlenme; spontan solunum zamanı, ekstübasyon zamanı, spontan göz açma zamanı, Aldrete derlenme skoru ≥ 9 olma zamanı (Tablo 5) ile değerlendirildi. Kullanılan sevofluran miktarı (ml), total remifentanil dozu (mg), kas gevşetici ilavesi yapıp yapılmadığı, atropin ve efedrin ihtiyacı olup olmadığı belirtildi. Ağrı şiddeti visüel analog skala (VAS) (Tablo 6) ile, motor blok Bromage skalası (Tablo 4) ile değerlendirildi. Postoperatif ilk 24 saat içerisindeki yan etkiler (hipotansiyon, solunum depresyonu, motor blok, bulantı-kusma, kaşıntı, titreme) kaydedildi.

Ameliyat sonrası ağrı tedavisi için Grup III' te iv morfin ile hasta kontrollü analjezi (patient controlled analgesia = PCA) 1 mg/ml konsantrasyonda, bolus doz 1 mg , kilitli kalma süresi (lock out) 6 dk olacak şekilde hazırlandı. Grup I'de epidural PCA için % 0,125

bupivakain (1,25 mg/ml) + 0,025 mg/ml morfin , Grup II’de % 0,125 levobupivakain (1,25 mg/ml) + 0,025 mg/ml morfin , 5 ml/saat bazal infüzyon şeklinde ve her ikisinde de 1 ml bolus, 20 dk kilitli kalma süresi (lock out) olacak şekilde hazırlandı. Ameliyat sonrası ağrı şiddeti; derlenme odasında (Dönem 0), yarım saat sonra (Dönem ½), 2.saat (Dönem 2), 6.saat (Dönem 6) ve 24. saat (Dönem 24) VAS ile değerlendirildi. Kullanılan total lokal anestezi miktarı, DEL ve DEM değerleri kaydedildi. Hemodinamik değerler ve yan etkiler kaydedildi.

Tablo 4: Bromage Skalası

0	Bilateral olarak bacaklar düz şekilde kalçadan kaldırılabilir
1	Sadece kalça ve dize fleksiyon yaptırılabilir
2	Dizlere fleksiyon yaptırılabilir
3	Sadece ayak bileği veya ayağa hareket yaptırılabilir

Tablo 5: Modifiye Aldrete derlenme skoru

Aktivite (emirle veya serbest hareketle)	4 ekstremitte	2 puan
	2 ekstremitte	1 puan
	0 ekstremitte	0 puan
Solunum	Derin soluk alabilme ve rahat öksürebilme	2 puan
	Dispne, yüzeysel, sınırlı soluk alıp verme	1 puan
	Apneik	0 puan
Dolaşım	Kan basıncı \pm 20 mmHg preanesteziik dönem	2 puan
	Kan basıncı \pm 20-50 mmHg preanesteziik dönem	1 puan
	Kan basıncı \pm 50 mmHg preanesteziik dönem	0 puan
Şuur	Tam uyanık	2 puan
	Seslenilerek uyandırılıyor	1 puan
	Yanıt yok	0 puan
O₂ saturasyonu	Oda havasında > % 92	2 puan
	% 90 SpO ₂ için O ₂ inhalasyonu gerekli	1 puan
	O ₂ desteği ile < % 90	0 puan

Tablo 6: Vizüel Analog Skala (VAS)

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
0 = Ağrı Yok						10 = Dayanılmaz Ağrı				

Hastanın ağrısını 0'dan 10'a kadar numaralandırması istenir.

İSTATİSTİKSEL YÖNTEM

Çalışmaya alınan hastaların ölçüm parametreleri veri kodlama kağıdına kaydedildikten sonra bilgisayar ortamına aktarıldı. Hata kontrolleri yapılan verilerin SPSS for Windows 12.0 programı ile istatistiksel analizleri yapıldı. Veriler ortalama \pm standart sapma ve yüzde olarak özetlendi.

Üç grup arasındaki karşılaştırmalar parametrik şartların sağlanabildiği durumlarda tek yönlü varyans analizi (Anova), bu şartların sağlanamadığı durumlarda Kruskal Wallis varyans analizi ile değerlendirildi. Üç grup karşılaştırmasında anlamlı fark çıkan parametrelerde post hock Tukey- HSD testi ve Bonferroni düzeltmeli Mann- Whitney- U testi yapıldı. İki grup arası karşılaştırma t testi ile yapıldı. Kategorik (nominal) verilerin karşılaştırılması ki-kare testi ile yapıldı. Tekrarlayan ölçümlerin analizinde parametrik veriler için varyans analizi, parametrik şartların sağlanamadığı durumlarda ise Wilcoxon Signed Ranks testi Bonferroni düzeltmesi ile yapıldı. Parametreler arası ilişki Pearson korelasyon testi ile değerlendirildi. Anlamlılık seviyesi $p < 0.05$ olarak alındı.

4. BULGULAR

TAH-BSO uygulanan 54 olgu çalışmaya dahil edildi. Her 3 grupta da yaş, ağırlık, boy, ASA değeri, operasyon süresi ortalamaları benzerdi ($p > 0.05$) (Tablo 7).

Tablo 7: Hastaların demografik verileri

	GRUP I	GRUP II	GRUP III	P
	Ortalama \pm ss	Ortalama \pm ss	Ortalama \pm ss	
Yaş (yıl)	46.55 \pm 4.97	47.53 \pm 6,87	48.44 \pm 8.75	0.246
Ağırlık (kg)	70.88 \pm 8.58	75.50 \pm 15.27	79.55 \pm 8.05	0.075
Boy (cm)	160.55 \pm 5.29	162.16 \pm 5.95	160.27 \pm 4.61	0.520
Operasyon süresi (dk)	74.88 \pm 18.31	72.83 \pm 20.47	80.94 \pm 13.35	0.365
ASA I / II	11 / 7	13 / 5	10 / 8	0.574

Epidural anestezi yapılan gruplarda (Grup I ve II) duyusal blok seviyesinin T₆ dermatomuna ulaşma zamanı Grup II' de daha uzundu ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p > 0.05$). Maksimum duyusal blok seviyesinde her 2 grup arasında anlamlı fark yoktu ($p > 0.05$) (Tablo 8). Operasyon öncesinde grup I ve II' de Bromage skoru değerleri 0 idi ($p > 0.05$).

Tablo 8: Grup I ve II' de epidural anestezi seviyesinin T₆ dermatomuna ulaşma zamanı ve maksimum duyusal blok seviyeleri

	GRUP I	GRUP II	P
	Ortalama \pm ss	Ortalama \pm ss	
T ₆ zamanı (dk)	18.72 \pm 4.41	21.27 \pm 4.48	0.251
Maksimum duyusal blok seviyesi (dermatom)	5.66 \pm 0.68	5.88 \pm 0.32	0.480

Ameliyat esnasında anestezi indüksiyon ve idamesinde kullanılan remifentanil ve sevofluran toplam dozları Grup I ve II' de benzerdi ancak Grup III' te istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksekti ($p < 0.05$) (Tablo 9).

Ameliyat sonrası derlenme; spontan solunum zamanı, ekstübasyon zamanı, spontan göz açma zamanı, Aldrete derlenme skoru ≥ 9 olma zamanı açısından değerlendirildiğinde Grup I ve II arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu, Grup III' te Grup I ve II' ye göre anlamlı derecede daha uzundu ($p<0.05$) (Tablo 9).

Tablo 9: Operasyonda kullanılan ilaçların doz ortalamaları ve derlenmeyi gösteren değerler

	GRUP I	GRUP II	GRUP III	P
	Ortalama \pm ss	Ortalama \pm ss	Ortalama \pm ss	
Remifentanil (mg)	0.78 \pm 0.38	0.77 \pm 0.27	1.24 \pm 0.38 *	0.000
Sevofluran (ml)	21.38 \pm 7.63	21.94 \pm 8.93	44.44 \pm 14.84 *	0.000
Spontan solunum zamanı (dk)	4.58 \pm 2.46	4.11 \pm 1.17	7.58 \pm 2.68 *	0.000
Ekstübasyon zamanı (dk)	5.19 \pm 2.81	4.27 \pm 1.14	8.36 \pm 2.66 *	0.000
Spontan göz açma zamanı (dk)	6.36 \pm 3.27	5.16 \pm 1.79	9.80 \pm 3.79 *	0.000
Aldrete skoru ≥ 9 olma zamanı (dk)	7.91 \pm 3,19	7.75 \pm 2.49	13.11 \pm 3.67 *	0.000

* Gruplar arası karşılaştırmada anlamlı farklılık tespit edilen parametreler, ($p<0.05$)

Atropin, efedrin ve ilave kas gevşetici kullanımlarının gruplar arası karşılaştırılmasında; Grup I' de 1 hastada, Grup III' te 4 hastada atropin gereksinimi oldu, Grup II' de atropin gereksinimi olmadı. Grup I' de 1 hastada, Grup II' de 4 hastada efedrin gereksinimi oldu, Grup III' te efedrin gereksinimi olmadı. Atropin ve efedrin gereksinimi açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ($p>0.05$). Grup I' de 1, Grup II' de 2, Grup III' te 9 hastaya cerrahın isteği ve anesteziistin değerlendirmesine göre kas gevşetici ilavesi yapıldı. Kas gevşetici gereksinimi açısından gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık vardı ($p<0.05$) ve Grup III' te Grup I ve II'ye göre daha yüksekti (Tablo 10).

Tablo 10: Operasyon esnasında atropin, efedrin, ilave kas gevşetici yapılan hasta sayıları

	GRUP I	GRUP II	GRUP III	P
Atropin gereksinimi	1/18 (%5.6)	0/18 (%0)	4/18 (%22.2)	0.057
Efedrin gereksinimi	1/18 (%5.6)	4/18 (%22.2)	0/18 (%0)	0.057
Kas gevşetici gereksinimi	1/18 (%5.6)	2/18 (%11.1)	9/18 (%50.0)*	0.002

* Gruplar arası karşılaştırmada anlamlı farklılık tespit edilen parametreler, (p<0.05)

İNDÜKSİYON VE İNTRAOPERATİF DÖNEM

Hemodinamik veriler

Ölçümünü yaptığımız hemodinamik parametrelerden sistolik kan basıncı (SKB), diastolik kan basıncı (DKB), ortalama kan basıncı (OKB), kalp atım hızı (KAH) kontrol ölçüm ortalamaları her üç grupta da istatistiksel olarak benzerdi (p>0.05).

Hemodinamik parametrelerden **SKB**; insizyonun 5, 10, 15, 30, 45, 60. dakikalarında ve ekstübasyon sonrasında gruplar arasında anlamlı farklılık gösterdi (p<0.05). Bu ölçüm zamanlarında Grup III, Grup I ve II'ye göre daha yüksek ölçüm değerlerine sahipti (p<0.05). Diğer ölçüm zamanlarında ise gruplar arasında farklılık tespit edilmedi (p>0.05) (Tablo 11).

Grup içi istatistiksel değerlendirme sonucunda, SKB değerinde induksiyon sonrasında tüm gruplarda kontrol değerlerine göre anlamlı düşme görüldü (p<0.05). Entübasyon sonrasında grupların hiçbirinde SKB yükselmesi görülmedi. Üç grupta da değişik ölçüm zamanlarında kontrol değerlerine göre anlamlı düşüşler tespit edildi (p<0.05). Ekstübasyon sonrasında Grup I ve II'de SKB değerleri ile kontrol değerleri benzerdi (p>0.05), Grup III' te ise kontrol değerine göre anlamlı artış gözlemlendi (p<0.05) (Tablo 11).

Tablo 11: Tüm gruplarda SKB değerlerinin zaman içindeki değişimi

	GRUP I	GRUP II	GRUP III	P
SKB (mmHg)	Ortalama ± ss	Ortalama ± ss	Ortalama ± ss	
Kontrol	132.77 ± 10.22	134.88 ± 13.45	140.72 ± 13.92	0.159
İndüksiyon	115.50 ± 10.86 #	117.77 ± 14.73 #	112.61 ± 15.81 #	0.543
Entübasyon 2.dk	115.77 ± 11.02 #	124.16 ± 23.95	115.77 ± 19.61 #	0.318
Entübasyon 5.dk	107.83 ± 16.75 #	113.94 ± 19.62 #	109.55 ± 22.34 #	0.634
İnsizyon 2.dk	105.50 ± 15.28 #	113.61 ± 23.38 #	117.22 ± 21.30 #	0.217
İnsizyon 5.dk	102.22 ± 25.89 #	109.77 ± 17.11 #	122.88 ± 19.18 *	0.017
10 dk sonra	100.55 ± 24.73 #	108.33 ± 19.32 #	132.00 ± 13.83 *	0.000
15 dk sonra	101.00 ± 15.18 #	102.05 ± 14.53 #	124.55 ± 14.64 *	0.000
30 dk sonra	99.88 ± 7.11 #	104.22 ± 11.81 #	119.33 ± 12.09 # *	0.000
45 dk sonra	102.05 ± 10.05 #	105.94 ± 12.21 #	117.55 ± 15.10 # *	0.002
60 dk sonra	102.78 ± 7.66 #	112.07 ± 11.80 #	120.00 ± 16.88 *	0.003
90 dk sonra	114.71 ± 10.88 #	118.40 ± 18.64	135.42 ± 18,26	0.066
Ekstübasyon	139.94 ± 14.62	137.22 ± 15.88	154.16 ± 13.66 # *	0.002
P	P<0.05	P<0.05	P<0.05	

* Gruplar arası karşılaştırmada anlamlı farklılık tespit edilen parametreler, (p<0.05)

Grupların kendi içinde kontrol değerine göre anlamlı farklılık tespit edilen parametreler, (p<0.05)

Hemodinamik parametrelerden **DKB** değerleri; insizyonun 5, 10, 15, 30, 45, 60. dakikalarında ve ekstübasyon sonrasında gruplar arasında anlamlı farklılık gösterdi (p<0.05). Bu ölçüm zamanlarında Grup III, Grup I ve II'ye göre daha yüksek ölçüm değerlerine sahipti (p<0.05). Diğer ölçüm zamanlarında ise gruplar arasında farklılık tespit edilmedi (p>0.05) (Tablo 12).

Grup içi istatistiksel değerlendirme sonucunda, DKB değerinde indüksiyon sonrasında tüm gruplarda kontrol değerlerine göre anlamlı düşme görüldü (p<0.05). Entübasyon sonrasında grupların hiçbirinde DKB yükselmesi görülmedi. Üç grupta da değişik ölçüm zamanlarında kontrol değerlerine göre anlamlı düşüşler tespit edildi (p<0.05). Ekstübasyon sonrasında Grup I ve II'de DKB değerleri ile kontrol değerleri arasında

istatistiksel açıdan anlamlı farklılık yoktu ($p>0.05$), Grup III' te ise kontrol değerine göre anlamlı artış gözlemlendi ($p<0.05$) (Tablo 12).

Tablo 12: Tüm gruplarda DKB değerlerinin zaman içindeki değişimi

	GRUP I	GRUP II	GRUP III	P
DKB (mmHg)	Ortalama \pm ss	Ortalama \pm ss	Ortalama \pm ss	
Kontrol	82.16 \pm 7.38	85.66 \pm 12.00	88.55 \pm 9.31	0.155
İndüksiyon	70.55 \pm 7.97 #	73.61 \pm 13.18 #	70.77 \pm 13.26 #	0.686
Entübasyon 2.dk	75.44 \pm 12.56	78.16 \pm 17.23	74.83 \pm 14.61 #	0.776
Entübasyon 5.dk	66.66 \pm 10.83 #	72.55 \pm 15.94	68.00 \pm 15.08 #	0.430
İnsizyon 2.dk	65.38 \pm 15.45 #	69.61 \pm 16.76 #	75.05 \pm 14.65 #	0.188
İnsizyon 5.dk	68.22 \pm 11.14 #	68.16 \pm 14.00 #	80.44 \pm 14.81 *	0.010
10 dk sonra	66.44 \pm 11.41 #	67.33 \pm 16.92 #	86.00 \pm 10.63 *	0.000
15 dk sonra	60.83 \pm 12.11 #	62.66 \pm 15.21 #	83.22 \pm 9.39 *	0.000
30 dk sonra	60.61 \pm 5.92 #	63.77 \pm 11.87 #	77.38 \pm 10.67 # *	0.000
45 dk sonra	62.11 \pm 8.49 #	64.16 \pm 9.29 #	77.00 \pm 9.28 # *	0.000
60 dk sonra	67.71 \pm 7.79 #	71.78 \pm 10.64	81.16 \pm 10.70 *	0.001
90 dk sonra	72.85 \pm 9.94 #	77.60 \pm 14.15	88.85 \pm 13.87	0.082
Ekstübasyon	89.88 \pm 9.08	87.00 \pm 14.17	97.38 \pm 12.44 # *	0.036
P	P<0.05	P<0.05	P<0.05	

* Gruplar arası karşılaştırmada anlamlı farklılık tespit edilen parametreler, ($p<0.05$)

Grupların kendi içinde kontrol değerine göre anlamlı farklılık tespit edilen parametreler, ($p<0.05$)

OKB değerleri; insizyonun 5, 10, 15, 30, 45, 60. dakikalarında ve ekstübasyon sonrasında gruplar arasında anlamlı farklılık gösterdi ($p<0.05$). Bu ölçüm zamanlarında grup III en yüksek ölçüm değerlerine sahipti ($p<0.05$). Diğer ölçüm zamanlarında ise gruplar arasında farklılık tespit edilmedi ($p>0.05$) (Tablo 13).

Grup içi istatistiksel değerlendirme sonucunda, OKB değerinde indüksiyon sonrasında tüm gruplarda kontrol değerlerine göre anlamlı düşme görüldü ($p<0.05$). Entübasyon sonrasında grupların hiçbirinde OKB yükselmesi görülmedi. Üç grupta da değişik ölçüm zamanlarında kontrol değerlerine göre anlamlı düşüşler tespit edildi ($p<0.05$).

Ekstübasyon sonrasında Grup I ve II’de OKB değerleri ile kontrol değerleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık yoktu ($p>0.05$), Grup III’ te ise kontrol değerine göre anlamlı artış gözlemlendi ($p<0.05$) (Tablo 13).

Tablo 13: Tüm gruplarda OKB değerlerinin zaman içindeki değişimi

	GRUP I	GRUP II	GRUP III	P
OKB (mmHg)	Ortalama \pm ss	Ortalama \pm ss	Ortalama \pm ss	
Kontrol	98.50 \pm 8.00	102.00 \pm 12.18	103.22 \pm 10.38	0.371
İndüksiyon	83.11 \pm 8.85 #	85.88 \pm 13.62 #	82.94 \pm 13.67 #	0.722
Entübasyon 2.dk	85.94 \pm 12.51 #	92.66 \pm 18.94	85.61 \pm 16.22 #	0.341
Entübasyon 5.dk	77.27 \pm 13.19 #	85.50 \pm 16.64 #	79.11 \pm 15.48 #	0.243
İnsizyon 2.dk	77.44 \pm 15.90 #	83.88 \pm 18.57 #	86.77 \pm 15.32 #	0.237
İnsizyon 5.dk	78.88 \pm 10.97 #	80.44 \pm 13.99 #	92.27 \pm 15.17 *	0.008
10 dk sonra	77.16 \pm 11.0 #	79.33 \pm 16.57 #	98.61 \pm 11.10 *	0.000
15 dk sonra	73.44 \pm 12.19 #	73.66 \pm 14.85 #	94.22 \pm 11.76 *	0.000
30 dk sonra	72.55 \pm 5.62 #	75.94 \pm 11.62 #	89.27 \pm 11.61 # *	0.000
45 dk sonra	73.88 \pm 8.05 #	76.83 \pm 8.50 #	87.50 \pm 11.15 # *	0.000
60 dk sonra	77.71 \pm 8.09 #	83.92 \pm 9.56 #	91.05 \pm 12.43 *	0.003
90 dk sonra	85.14 \pm 11.88 #	89.80 \pm 15.67	101.57 \pm 15.40	0.119
Ekstübasyon	104.72 \pm 11.03	102.38 \pm 14.67	114.50 \pm 11.37 # *	0.013
P	P<0.05	P<0.05	P<0.05	

* Gruplar arası karşılaştırmada anlamlı farklılık tespit edilen parametreler, ($p<0.05$)

Grupların kendi içinde kontrol değerine göre anlamlı farklılık tespit edilen parametreler, ($p<0.05$)

Ölçümünü yaptığımız hemodinamik parametrelerden **KAH** değerleri; entübasyonun 2 ve 5. dakikalarında gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık gösterdi ($p<0.05$). Bu zamanlarda Grup III’ te KAH değerleri Grup I ve II’ den daha düşüktü ($p<0.05$). Diğer ölçüm zamanlarında ise gruplar arasında farklılık tespit edilmedi ($p>0.05$) (Tablo 14). İstatistiksel açıdan anlamlı olmamakla beraber Grup I’ de 1 hastaya, Grup III’ de 4 hastaya atropin yapıldı.

Grup içi istatistiksel değerlendirme sonucunda, KAH değerinde indüksiyon sonrasında tüm gruplarda kontrol değerlerine göre anlamlı düşme görüldü ($p<0.05$). Entübasyon sonrasında grupların hiçbirinde kontrol değerlerine göre KAH yükselmesi görülmedi. Üç grupta da değişik ölçüm zamanlarında kontrol değerlerine göre anlamlı düşüşler tespit edildi ($p<0.05$). Tüm gruplarda ekstübasyon sonrasında KAH değerleri ile kontrol değerleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık yoktu ($p>0.05$) (Tablo 14).

Tablo 14: Tüm gruplarda KAH değerlerinin zaman içindeki değişimi

	GRUP I	GRUP II	GRUP III	P
KAH	Ortalama \pm ss	Ortalama \pm ss	Ortalama \pm ss	
Kontrol	84.05 \pm 15.71	82.22 \pm 10.81	80.33 \pm 12.53	0.708
İndüksiyon	71.27 \pm 15.68 #	69.05 \pm 11.13 #	68.50 \pm 10.27 #	0.783
Entübasyon 2.dk	77.83 \pm 16.72	83.50 \pm 14.36	69.94 \pm 10.44 *	0.020
Entübasyon 5.dk	75.66 \pm 12.78	79.77 \pm 13.49	67.44 \pm 9.03 # *	0.011
İnsizyon 2.dk	73.61 \pm 12.35 #	76.77 \pm 16.28	68.16 \pm 9.20 #	0.141
İnsizyon 5.dk	71.61 \pm 12.96 #	73.05 \pm 14.44	66.55 \pm 9.62 #	0.271
10 dk sonra	69.44 \pm 11.99 #	69.83 \pm 11.75 #	69.33 \pm 10.74 #	0.991
15 dk sonra	65.66 \pm 9.63 #	67.22 \pm 12.84 #	71.38 \pm 14.03	0.361
30 dk sonra	61.22 \pm 11.11 #	62.61 \pm 9.12 #	68.77 \pm 13.31	0.113
45 dk sonra	60.94 \pm 9.22 #	62.05 \pm 8.75 #	64.33 \pm 11.74 #	0.587
60 dk sonra	58.28 \pm 7.92 #	64.71 \pm 8.70 #	67.16 \pm 16.57 #	0.131
90 dk sonra	68.14 \pm 9.54	73.80 \pm 12.51	64.14 \pm 15.96	0.464
Ekstübasyon	77.88 \pm 11.72	80.16 \pm 13,04	78,00 \pm 14.97	0.846
P	P<0.05	P<0.05	P<0.05	

* Gruplar arası karşılaştırmada anlamlı farklılık tespit edilen parametreler, ($p<0.05$)

Grupların kendi içinde kontrol değerine göre anlamlı farklılık tespit edilen parametreler, ($p<0.05$)

SpO₂ değerlerinde gruplar arasında tüm zamanlarda istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmedi ($p>0.05$). SpO₂ değerleri % 99-100 olarak kaydedildi.

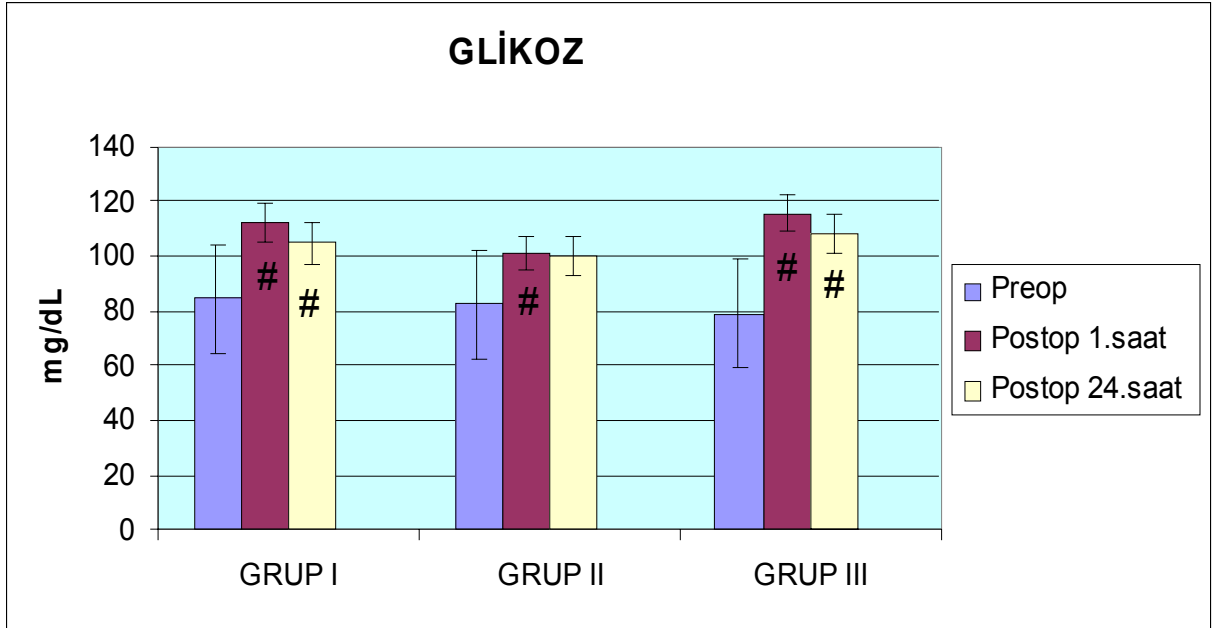
CERRAHİ STRESE NÖROENDOKRİN YANIT DEĞERLENDİRMESİ

Cerrahi strese nöroendokrin yanıtı değerlendirmede kullandığımız parametrelerden glikoz, insülin, kortizol ve CRP değerlerinin kontrol ortalamaları istatistiksel açıdan her üç grupta da benzerdi ($p>0.05$).

GLİKOZ

Cerrahi strese endokrin yanıtı değerlendirmede kullandığımız parametrelerden glikoz değerinin gruplar arası karşılaştırılmasında; postoperatif 1. saat ve 24. saat ölçümleri istatistiksel açıdan anlamlı farklılık olmamakla birlikte Grup III' te Grup I ve II' den daha yüksekti ($p>0.05$)

Grup içi karşılaştırmada tüm gruplarda postoperatif 1. saatte kontrol değerine göre anlamlı yükselme görüldü ($p<0.05$). Grup I ve III' te postoperatif 24. saat değerleri kontrol değerine göre anlamlı derecede yüksekti ($p<0.05$). Grup II' de postoperatif 24. saat değeri ile kontrol değeri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu ($p>0.05$) (Grafik 1).



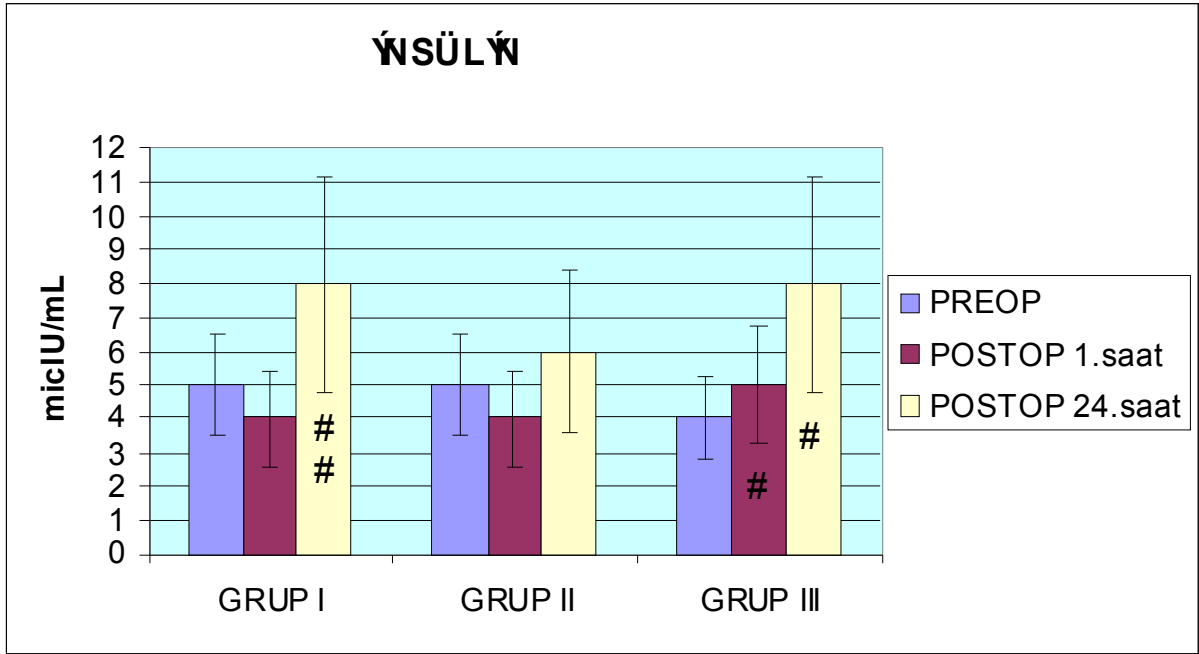
Grafik 1: Gruplarda glikoz değerlerinin zaman içindeki değişimleri

Grupların kendi içinde kontrol değerine göre anlamlı farklılık tespit edilen parametreler, ($p<0.05$)

İNSÜLİN

İnsülin değerinin preoperatif, postoperatif 1.saat, postoperatif 24.saat ölçümlerinde gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık görülmedi ($p>0.05$).

Grup içi karşılaştırmada Grup I' de postoperatif 1.saat ve 24. saat değerleri arasında anlamlı farklılık vardı ve 24. saat değerleri daha yüksekti ($p<0.05$). Grup II' de tüm zamanlarda anlamlı farklılık görülmedi ($p>0.05$). Grup III' te postoperatif 1. saat ve 24. saat ölçümlerinde kontrol değerine göre anlamlı yükselme görüldü ($p<0.05$) (Grafik 2).



Grafik 2: Gruplarda insülin değerlerinin zaman içindeki değişimleri

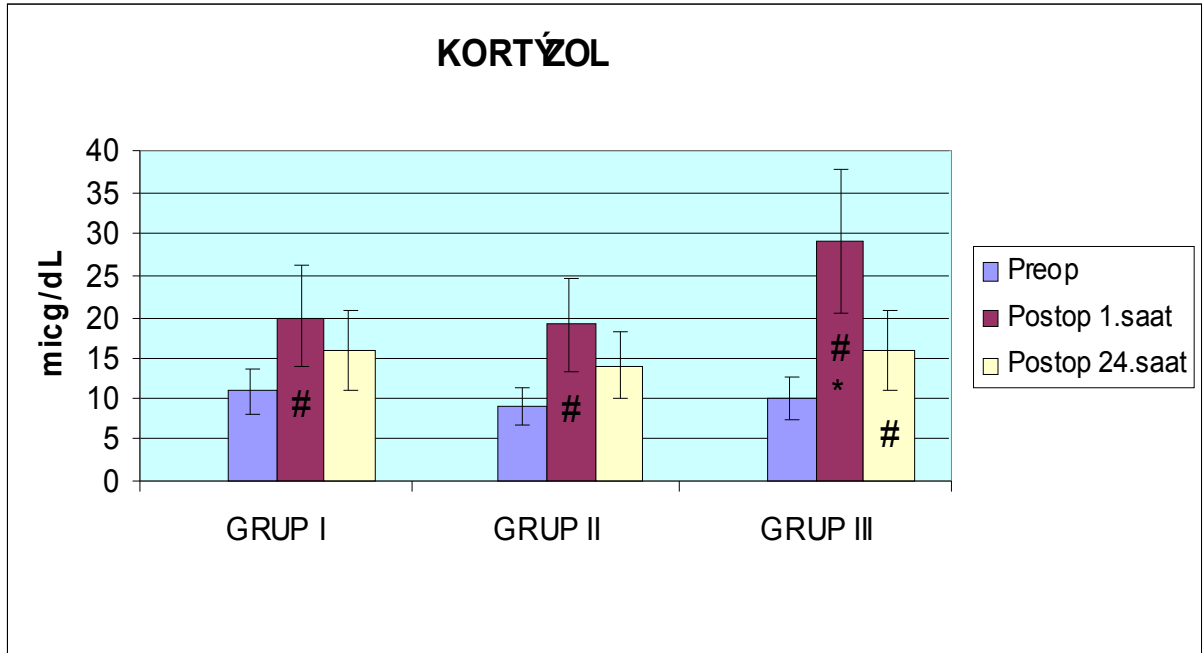
Kontrol değerine göre anlamlı farklılık tespit edilen parametreler ($p<0.05$)

Grup I 'de postoperatif 24. saat insülin değeri, postoperatif 1. saat değerinden anlamlı derecede yüksek ($p<0.05$)

KORTİZOL

Kortizol değerinin preoperatif ölçümlerinde gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık görülmedi ($p>0.05$). Postoperatif 1. saat değerlerinde gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık vardı ve grup III' te en yüksekti ($p<0.05$). Postoperatif 24. saat ölçümlerinde gruplar arasında anlamlı bir farklılık yoktu ($p>0.05$).

Grup içi karşılaştırmada tüm gruplarda postoperatif 1. saat ölçümleri kontrol değerine göre anlamlı derecede yüksekti ($p<0.05$). Postoperatif 24. saat kortizol değeri Grup III' te kontrol değerine göre anlamlı derecede yüksekti ($p<0.05$), Grup I ve II' de anlamlı farklılık yoktu ($p>0.05$) (Grafik 3).



Grafik 3: Gruplarda kortizol değerlerinin zaman içindeki değişimleri

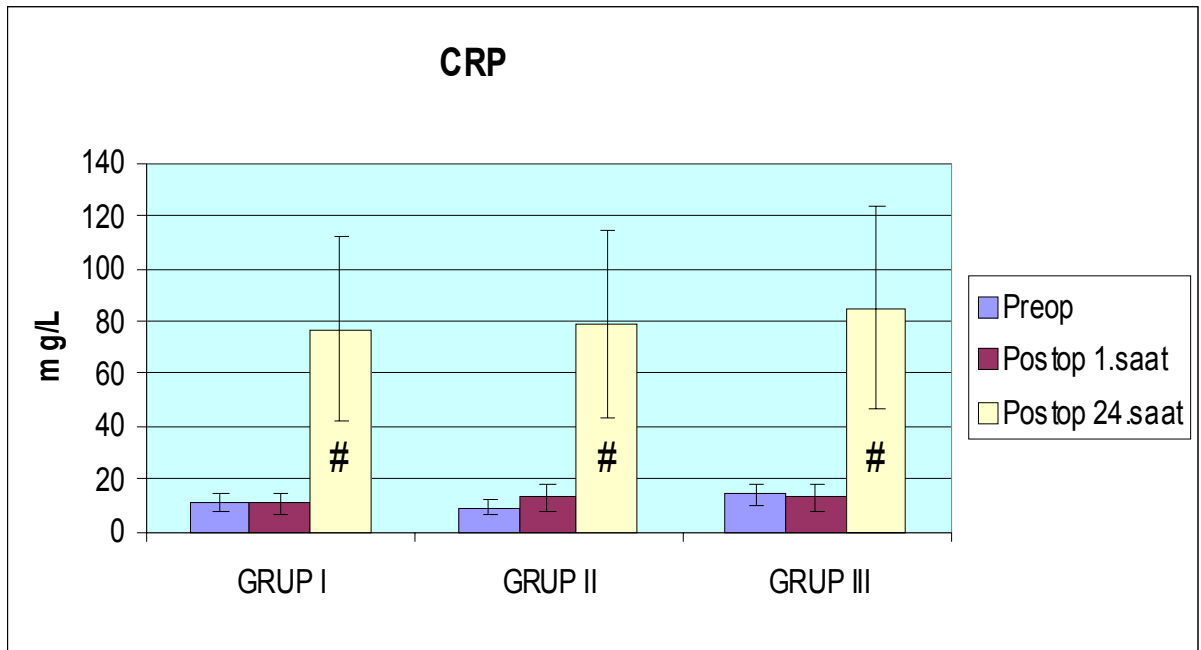
* Gruplar arası karşılaştırmada anlamlı farklılık tespit edilen parametreler, ($p<0.05$)

Grupların kendi içinde kontrol değerine göre anlamlı farklılık tespit edilen parametreler, ($p<0.05$).

CRP

CRP değerinin preoperatif, postoperatif 1. ve 24. saat ölçümlerinde gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık yoktu ancak Grup III'te değerler daha yüksekti ($p>0.05$).

Grup içi karşılaştırmada tüm gruplarda postoperatif 24. saat değerleri kontrol değerine ve postoperatif 1. saat değerine göre anlamlı derecede yüksekti ($p<0.05$) (Grafik 4).



Grafik 4: Gruplarda CRP değerlerinin zaman içindeki değişimleri

Grupların kendi içinde kontrol değerine göre anlamlı farklılık tespit edilen parametreler, ($p<0.05$)

POSTOPERATİF DÖNEM

Ağrı değerlendirilmesi

Postoperatif dönemde ağrı skorlarının gruplar arası karşılaştırmasında; 0. dakikada Grup III'te VAS değeri en yüksekti ve istatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0.05$). Diğer ölçüm zamanlarında gruplar arasında anlamlı bir farklılık tespit edilmedi ($p>0.05$) (Tablo 15).

Grup içi karşılaştırmada Grup I' de postoperatif 30. dk ve 2. saat VAS değerleri kontrol değerine göre anlamlı derecede yüksekti ($p<0.05$). Grup II' de postoperatif 30. dk VAS değeri kontrol değerine göre anlamlı derecede yüksekti ($p<0.05$). Grup III 'te ise postoperatif 2, 6, 12 ve 24. saat VAS değerlerinde kontrol değerine göre anlamlı düşme tespit edildi ($p<0.05$) (Tablo 15).

Tablo 15: Gruplarda VAS değerlerinin zaman içindeki değişimleri

	GRUP I	GRUP II	GRUP III	P
VAS	Ortalama \pm ss	Ortalama \pm ss	Ortalama \pm ss	
Postop 0. dk	0.38 \pm 1.14	1.33 \pm 2.02	5.88 \pm 1.99 *	0.000
Postop 30. dk	4.77 \pm 1.95 #	4.50 \pm 2.22 #	5.83 \pm 1.75	0.172
Postop 2. saat	3.77 \pm 2.21 #	3.22 \pm 2.43	2.55 \pm 1.72 #	0.388
Postop 6. saat	2.11 \pm 2.13	1.33 \pm 1.74	1.33 \pm 1.13 #	0.465
Postop 12. saat	0.38 \pm 0.69	0.50 \pm 1.42	0.77 \pm 1.16 #	0.325
Postop 24. saat	0.25 \pm 0.23	0.27 \pm 0.75	0.33 \pm 0.76 #	0.355
P	$P<0.05$	$P<0.05$	$P<0.05$	

* Gruplar arası karşılaştırmada anlamlı farklılık tespit edilen parametreler, ($p<0.05$)

Grupların kendi içinde kontrol değerine göre anlamlı farklılık tespit edilen parametreler, ($p<0.05$).

Hemodinamik verilerin değerlendirilmesi

Postoperatif hemodinamik verilerin karşılaştırmasında 0. dakikada OKB değeri Grup III'te en yüksekti ve bu fark istatistiksel açıdan anlamlı idi ($p<0.05$). Postoperatif 30. dakika, 2. ve 6. saat OKB değerleri Grup II'de Grup I ve III'e göre anlamlı derecede düşüktü ($p<0.05$). 12. saat gruplar arası farklılık yoktu ($p>0.05$). 24. saat ölçümlerde gruplar arası anlamlı farklılık vardı ve Grup III'te en yüksekti ($p<0.05$) (Tablo 16).

Tablo 16: Gruplarda postoperatif OKB değerlerinin zaman içindeki değişimleri

	GRUP I	GRUP II	GRUP III	P
OKB (mmHg)	Ortalama ± ss	Ortalama ± ss	Ortalama ± ss	
Postop 0. dk	104.94 ± 8.10	102.22 ± 12.65	115.50 ± 11.53 *	0.002
Postop 30. dk	93.83 ± 13.43	80.83 ± 9.32 *	101.94 ± 11.61	0.000
Postop 2. saat	91.16 ± 7.27	81.50 ± 6.45 *	95.94 ± 12.52	0.000
Postop 6. saat	91.72 ± 9.17	83.83 ± 10.68 *	90.94 ± 10.18	0.042
Postop 12. saat	89.22 ± 7.22	83.55 ± 6.53	89.77 ± 10.79	0.057
Postop 24. saat	84.55 ± 6.97	84.38 ± 7.36	91.44 ± 9.66*	0.016

* Gruplar arası karşılaştırmada anlamlı farklılık tespit edilen parametreler, (p<0.05).

Postoperatif yan etkilerin değerlendirilmesi

Postoperatif dönemde ilk 24 saat süresince hastalar hipotansiyon, solunum depresyonu, bulantı-kusma, motor blok, kaşıntı, titreme gibi yan etkiler açısından takip edildiler.

Her üç grupta da postoperatif hipotansiyon ve solunum depresyonu görülmedi.

Grup I' de 4 hastada bulantı, 5 hastada bulantı-kusma görüldü. Grup II' de 6 hastada bulantı, 4 hastada bulantı-kusma görüldü. Grup III'te 7 hastada bulantı, 4 hastada bulantı-kusma görüldü. Bulantı-kusma açısından karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık yoktu (p>0.05).

Motor blok açısından Grup I ve II arası karşılaştırmada; istatistiksel açıdan anlamlı farklılık olmamakla birlikte Grup I' de motor blok gelişen hasta sayısı daha fazla idi (p>0.05). Grup I' de 2 hastada 1. derece, 1 hastada 3. derece motor blok gelişti. İki hastada sol bacakta uyuşukluk gözlemlendi. Grup II' de 2 hastada 1. derece motor blok gelişti, 1 hastada sağ bacakta uyuşukluk gözlemlendi.

Kaşıntı Grup I' de 1 hastada, Grup III' te 3 hastada görülürken, Grup II' de kaşıntı görülmedi, gruplar arasında anlamlı farklılık yoktu (p>0.05).

Titreme Grup II' de 1 hastada (0. dk) görülürken, Grup I ve III' te titremeye rastlanılmadı, gruplar arasında anlamlı farklılık yoktu (p>0.05).

5. TARTIŞMA

TAH-BSO yapılan hastalarda cerrahiye karşı oluşacak stres cevabını; kombine epidural ve genel anestezi uygulanan gruplarda, sadece genel anestezi uygulanan gruba göre ne derece baskılanabileceğinin iki farklı lokal anestezi kullanılarak araştırıldığı bu çalışmada; aynı zamanda bu grupların intraoperatif hemodinami, intraoperatif anestezi ajan gereksinimine etkisi ve postoperatif analjezi kalitesi açısından karşılaştırması yapıldı.

Rejyonal anestezi uygulamaları oldukça güvenli kabul edilen anestezi yöntemleridir. Rejyonal anestezi blok oluşturmak için kullanılan lokal anestezikler uygun kullanıldıklarında oldukça düşük yan etki profiline sahiptirler (29, 33, 103).

Etkisinin uzun olması ve duyuşsal bloğun motor bloğa göre daha belirgin olması nedeniyle bupivakain epidural analjezide yaygın olarak kullanılmaktadır. Ancak levobupivakainin, klinik çalışmalarda bupivakaine benzer anestezi kalite göstermesi yanında SSS toksisitesi ve kardiyotoksisite açısından, sağlıklı gönüllülerde ve hayvan deneylerinde daha güvenli olduğu bildirilmiştir (34, 104). Preklinik çalışmalarda bupivakainin s(-) izomeri olan levobupivakainin klinik anestezi ve postoperatif ağrı kontrolünde kullanımı artmaktadır (33, 38, 40).

Epidural anestezinin kardiyovasküler sistem üzerinde temel etkisi T₁₋₅ sempatik sinir liflerinin blokajı yoluyla olmaktadır (105, 106). Epidural anestezi sırasında sıklıkla görülebilen hipotansiyonun başlıca nedeni sempatik sinir bloğu sonucu oluşan ven ve arter vazodilatasyonudur (106).

Bonica ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada analjezi seviyesinin T₅ olduğu epidural blokların dolaşım sistemine olan etkisini araştırmışlar; kalp atım hızının % 11 arttığını, atım hacminin % 5, total periferik rezistansın % 10, OAB'ın % 5 azaldığını tespit etmişler ve bloğun yerleşmesi için geçen sürede oluşan geniş vazomotor blokajın efektif homeostatik mekanizmalarla kompanse edilebileceğini söylemişlerdir (107). Yüksek spinal bloklarda profilaktik olarak vazopressör kullananlar olduğu gibi oluşan rölatif hipovolemiyi spinal ya da epidural anestezi öncesinde veya esnasında 500-1000 ml kristalloid vererek kompanse etmek gerektiğini söyleyenler de vardır (8, 9).

Bu çalışmada oluşturulacak sempatik blokajın büyüklüğü göz önüne alınarak Grup I ve II' deki hastalara epidural anestezi öncesinde 10 ml/kg ringer laktat infüzyonu uygulandı. Arteriyel hipotansiyonu önlemede kristalloid ön yüklemesi yararlı oldu.

Cox ve ark. (43) 88 hastada yaptıkları çalışmada epidural anestezi amaçlı uygulanan 15 ml % 0.5 ve % 0.75 levobupivakainin, % 0.5 bupivakain uygulanan hastalar kadar iyi tolere edildiğini, duyuşsal blok oluşma ve maksimal yayılma veya motor blok oluşum zamanı arasında farklılık olmadığını, aynı dozlardaki bupivakaine göre duyuşsal blok zamanının 32 veya 45 dk daha uzun olduğunu, levobupivakain uygulanan 29 hastadan 14'ünde, bupivakain uygulanan 29 hastadan ise sadece 9 tanesinde motor blok gelişmediğini bildirmişlerdir.

Yapılan çift kör klinik çalışmalarda levobupivakainin anestezi ve analjezik etkilerinin aynı dozdaki bupivakaine benzer genişlikte olduğu belirtilmiştir. Levobupivakainin epidural yoldan verilmesi sonrası duyuşsal bloktan daha kısa süreli motor blok oluşturduğu görülmüştür. Duyusal blok eğilimi levobupivakainde bupivakainden daha uzundur. Levobupivakainin genel olarak doğum sırasındaki ağrı tedavisinde ve postoperatif ağrı tedavisinin etkinliğinde özellikle morfin veya fentanille kombine edildiği zaman bupivakain kadar etkili olduğu bildirilmiştir (33).

Kopacz ve ark. (108) alt abdomen cerrahisi geçiren 56 hastada epidural anesteziyle 20 ml % 0.75'lik levobupivakain ile % 0.75'lik bupivakain verilmesiyle hastalarda duyuşsal blok başlama zamanının benzer olduğunu (yaklaşık 14 dk) ancak levobupivakain grubunda duyuşsal blokajın uzun süreli olduğunu, duyuşsal bloğun T₅ seviyesindeki en yüksek değerine ulaşma zamanının levobupivakain için 24.3 dk, bupivakain için 26.5 dk olduğunu bildirmişlerdir.

Bazı çalışmalarda bu çalışmayı destekler şekilde levobupivakainin bupivakaine göre duyuşsal blok zamanı açısından küçük artışlar gösterdiği bildirilmiştir. Limitli klinik etki derecesine sahip olmasına rağmen bu gözlem levobupivakainin bupivakaine göre göreceli artmış vazokonstriktör etkisine bağlanabilir. Levobupivakainin vazoktivitesi için daha fazla laboratuvar çalışmaya ihtiyaç olduğu bildirilmiştir (33, 36).

Bu çalışmada duyuşsal bloğun T₆' ya ulaşma zamanı Grup I'de ortalama 18.72 dk, Grup II'de 21.27 dk idi ancak aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı (p>0.05). Duyusal bloğun T₆ dermatomuna ulaşma zamanına kadar indüksiyon yapılmadan önce bakılan motor blok dereceleri açısından her 2 grupta istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık yoktu (p>0.05). Her 2 grupta da Bromage skoru 0 idi. Postoperatif 24 saat boyunca yapılan takiplerde istatistiksel olarak anlamlı olmamakla beraber levobupivakain kullanılan grupta motor blok gelişen hasta sayısı daha azdı (p>0.05).

Cox ve ark. (43) 88 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada, epidural yoldan % 0.5' lik 15 ml (75 mg) bupivakain, % 0.5' lik 15 ml (75 mg) levobupivakain veya % 0.75' lik 15 ml (112.5 mg) levobupivakain verilmesinden sonra, 18 hastada cerrahi boyunca rapor edilen en sık yan etkinin hipotansiyon olduğunu, kardiyovasküler sistem üzerine olan etkilerin (kalp hızı ve kan basıncı) gruplar arasında belirgin farklılık göstermediğini, hiçbir hastada ciddi aritmi oluşmadığını, levobupivakain kullanılan 59 hastadan sadece 3 hastada, bupivakain kullanılan 29 hastadan ise sadece 2 hastada minör EKG anormallikleri olduğunu bildirmişlerdir. Oluşan minör EKG anormalliklerinin sinüs taşikardisi, ektopik atımlı sinüs bradikardisi ve minör ters T dalgası ile olan sinüs taşikardisi olduğunu belirtmişlerdir.

Liem ve ark. (109) epidural kateterden bupivakain uyguladıkları hastalarda KAH' da anlamlı düzeyde azalma gözlemişlerdir.

Bader ve ark. (48) sezaryen ameliyatı olan kadınlarda epidural anestezi ile % 0.5 (150 mg) levobupivakain ve bupivakain uyguladıkları çalışmada, hipotansiyon insidansının levobupivakain alanlarda bupivakain alanlara göre daha düşük olduğunu görmüşlerdir (% 84.4 levobupivakain, % 100 bupivakain).

Gebe koyunlarda ropivakain, rasemik bupivakain ve levobupivakainin karşılaştırıldığı bir çalışmada bupivakainin kalp hızını, ropivakain ve levobupivakainden anlamlı olarak azalttığı, başlangıç değerlerine göre kan basıncında ve uterus kan akımında önemli değişiklik yapmadığı bildirilmiştir (111).

Bardsley ve ark. (40) ile Kopacz ve Allen (110) yaptıkları çalışmalarda hayvanlarda gözleendiği gibi insanlarda da levobupivakainin myokardiyal kontraktilitenin direkt depresyonunda bupivakainden daha güvenilir olduğunu bildirmişlerdir. Obstetrik girişimlerde yapılan çalışmalarda levobupivakain ve bupivakain kullanıldığında, fetal çıkışta levobupivakain verilen grupta daha az negatif inotropik etki ve daha az aritmojenik potansiyel (yüksek dozlarda QT aralığının daha az uzaması) görülmüştür (40, 44, 48).

Bu çalışmada ise istatistiksel açıdan anlamlı olmamakla beraber Grup I'de 1 hastada, Grup II'de 4 hastada intraoperatif efedrin gereksinimine neden olan hipotansiyona rastlanıldı. Grup III' te ise değişik ölçüm zamanlarında tansiyon arteriyel değerleri daha yüksek seyretti ve hemodinamik stabiliteyi sağlamak için daha yüksek anestezi dozlarına ihtiyaç duyuldu. Her üç grupta da EKG anormalliği görülmedi. Grup I ve II' de EKG anormalliğinin olmaması

epidural lokal anestezi konsantrasyonunun diğerk alışmalardakinden daha düşük olmasına bağlanabilir.

Luchetti M ve ark. (112) yaptıkları çalışmada laparoskopik kolesistektomi yapılan hastalarda kombine epidural + genel anestezi ile total intravenöz anesteziyi (TIVA) karşılaştırmışlar ve kombine epidural + genel anestezi uygulanan grupta intraoperatif opioid kullanımına gerek olmadığını, yan etkilerde artış olmadığını ve uyanmanın daha hızlı olduğunu belirtmişlerdir.

Lu CH ve ark. (113) kombine epidural ve genel anestezi ile sadece genel anestezi uygulamasını karşılaştırdıkları çalışmalarında; bu çalışmayı destekler şekilde kombine epidural ve genel anestezi yapılan grupta volatil anestezi ihtiyacının beklenenden daha az olduğunu bulmuşlardır.

Bu çalışmada hastaların derlenmeleri; spontan solunum zamanı, ekstübasyon zamanı, spontan göz açma zamanı ve Aldrete derlenme skoru ≥ 9 olma zamanı ile değerlendirildiğinde Grup III' te bu değerlerin istatistiksel olarak daha yüksek olduğu bulunmuştur ($p < 0.05$). Bu değerlerin Grup III' te daha yüksek olması kullanılan anestezi miktarının ve kas gevşetici ilavesinin daha fazla olmasına bağlanabilir.

Cerrahi ve postoperatif ağrı, stres yanıt olarak bilinen şiddetli nöroendokrin cevap ve sitokin aktivitesine yol açar (114). Hipotalamo-hipofizer-adrenal aksın uyarılması ile sempatik sinir sisteminin aktivasyonu ve glukagon salgılanmasındaki artış gibi nöroendokrin değişiklikler taşıkardi, hiperglisemi, protein yıkımı, lipoliz ve lipid oksidasyonu ile karşımıza çıkar (115). Postoperatif dönemde bu durum en şiddetli halini alır. Bu durum postoperatif morbiditeden de sorumludur. Değişik anestezi teknikleri ile bu postoperatif morbidite ve derlenme süresi olumlu bir şekilde etkilenebilir (116).

Cerrahiye karşı oluşan bu sistemik, endokrin ve metabolik yanıtın derecesinin, cerrahi insizyonun büyüklüğü, eşlik eden ağrı ve uygulanan anestezi yöntemi ile ilgili olduğu iddia edilmektedir (117). Sistemik ve epidural yoldan verilen opioidlerin cerrahi stres yanıt üzerine minimal etkilerinin olduğu ve bu yanıtın rejyonal anestezi ve analjezi uygulanması ile modifiye edilebileceği ileri sürülmektedir (118). Stres yanıtın genel anestezi uygulamaları ve yüksek doz opioid uygulamalarına karşın insizyon öncesi yeterli bir şekilde önlenemediği gösterilmiştir (119). Epidural lokal anesteziklerin uygulandığı durumlarda ise, stres yanıtın opioidlere göre daha belirgin azaldığı belirtilmektedir (120). Opioidler analjeziyi santral sinir

sistemi içindeki nosiseptif yolları etkileyerek oluştururken, lokal anesteziikler nonspesifik olarak hem nosiseptif hem de nosiseptif olmayan yolları bloke ederler.

Cerrahi stres yanıtın tam olarak baskılanmasında ağrının giderilmesi tek başına yeterli değildir, çünkü bu yolla yavaş ileti yapan C liflerinin yeterli blokajına karşın, hızlı ileti yapan afferent yollar yeterli bloke edilemezler. Bu eksikliği ancak farklı analjezi rejimlerinin kombinasyonunun giderebileceği açıktır.

Epidural anestezi ile alt batın girişimlerinde cerrahiye stres yanıtın baskılanmasının tam olarak sağlanabildiği ileri sürülmüştür (121, 122). Genel + epidural anestezi ile de stres yanıtın daha iyi kontrol edilebileceği gösterilmiştir (123). Torakal epidural anestezi, T₆₋₁₂ ve daha yukarı seviyelerdeki bloklarda, çölyak-splanknik gangliyonların preganglioner liflerinin ve sürrenalin tamamen veya kısmen blokajı ile nöroendokrin yanıt döngüsünü direkt olarak etkiler. Buna bağlı plazma katekolamin seviyesindeki düşmenin de hipotansiyona neden olabileceği ve mevcut hipotansiyona adrenerjik cevap verilemeyeceği bildirilmiştir (124). Stres yanıtın tam baskılanması epidural anestezi ile T₄-S₅ arasında tam sempatik ve somatik blok oluşması ile gerçekleşebilir. Daha düşük seviyelerde anestezi sağlasa bile, sempatik ve somatik uyarıların tam olarak baskılanamaması sonucu stres yanıt tam olarak önlenememektedir (125, 126).

Loughran ve ark. sezaryen yapılan hastalarda genel ve epidural anesteziyi karşılaştırmışlar ve en az T₆ dermatomuna ulaşan epidural bloğun kan basıncı, kalp hızı, plazma katekolamin, kortizol ve glikoz seviyelerindeki artışı körelttiğini bulmuşlardır (127).

Aguilar ve arkadaşlarının (128) yaptığı bir çalışmada preoperatif epidural bupivakain uygulanmasıyla daha iyi sonuçlar elde edilmiştir. Bu araştırmacılar, aynı zamanda afferent C liflerindeki aktivitenin operasyondan sonra inflamasyon ve yara bölgesinde hiperaljezi gibi nedenlerle oluşabileceğini bu durumda yeterli analjezik tedavinin optimal doz ve konsantrasyonda preoperatif olarak başlanması ve postoperatif devam etmesi gerektiğini savunmuşlardır.

Cerrahi uyarı öncesi uygulanan epidural anestezi ile stres yanıt önlenabilir ve mediatör düzeyleri preoperatif değerlerde tutulabilir (117). Bunlara ek olarak lokal anestetik veya opioidlerle sağlanan epidural analjezinin stres yanıtı maksimum düzeyde azaltabilmek için postoperatif dönemde de devam etmesi gerekir (129). Bu çalışmada da epidural anestezi ve genel anestezinin kombine uyguladığı gruplarda (Grup I ve II) operasyondan

yaklaşık 20 dakika önce epidural aralığa lokal anestezi solüsyonu verildi. Duyusal blok seviyesi T₆ dermatomuna ulaşınca operasyonun başlamasına izin verildi. Postoperatif epidural PCA takılarak analjezinin devam etmesi sağlandı. Genel anestezi grubunda ise (Grup III) postoperatif iv morfin PCA takılarak analjezinin devamı sağlandı.

Cerrahiye stres yanıt olarak gelişen hepatik glikojenolitik yanıtın inhibisyonu sonrası hiperglisemi açığa çıkar. Alt abdominal operasyonların yapıldığı girişimlerde epidural analjezi uygulaması ile glikoz homeostazının daha iyi korunduğu bildirilmiştir (130). Postoperatif dönemde izlenen hiperglisemik yanıt “postoperatif stres diyabet” olarak tanımlanmış ve buradaki hepatik glikoneogenesis ve artmış periferik insülin direncinden sempatik sinir sistemi ile hipotalamo-hipofizo-adrenal medullar aksın sorumlu olduğu ileri sürülmüştür (130). Abdominal histerektomilerde spinal anestezi ile kan glikoz seviyesi operasyonda düşük seyrederken, postoperatif dönemde düşmenin izlenmediği bildirilmiştir (131). Genel anesteziye ise glikoz toleransının bozulduğu veya azaldığı ileri sürülmüştür (132).

Plazma glikoz düzeyinin cerrahiye bağlı artışı cerrahinin başlamasından hemen sonra olmaktadır. Bunda kortizol ve katekolaminlerin glikoz üretimini artırması yanında, cerrahiye bağlı periferik dokularda glikoz kullanımının azalması da önemli bir faktördür (133). Lattermann ve ark. (134) epidural anestezi uygulanan hastalarda glikoz yanıtının, genel anestezi uygulanan gruba göre, daha sınırlı olduğunu bulmuşlardır. Lattermann ve ark. (149) kalça cerrahisinden sonra nöroaksiyal blokajın antikatabolik etkisini araştırdıkları başka bir çalışmada genel anestezi ve kombine spinal epidural anestezi yapılan iki grupta da postoperatif 1. günde glikoz üretim hızları arasında bir fark bulamamışlardır. Bu sonuçlar cerrahiye hiperglisemik reaksiyonun, stres cevabın akut fazında en belirgin olduğunu ve postoperatif periyotta azaldığını işaret etmektedir.

Bu çalışmada plazma glikoz değeri her 3 grupta da kontrol değere göre postoperatif 1. ve 24. saatlerde bir miktar artış gösterdi, bu artış Grup III’ te biraz daha fazla idi fakat gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık tespit edilmedi ($p>0.05$). Grupların hiçbirinde glikoz değeri 150 mg/dl’ nin üzerine çıkmadı.

Kan glikoz düzeyinin postoperatif epidural opioid uygulaması ile iv opioid uygulamasına göre daha düşük seyrettiği saptanmıştır (135). Yine genel anestezi sonrası postoperatif iv morfin uygulamasına karşın genel anestezi + paravertebral anestezi ve analjeziye bağlı olarak kan glikoz düzeyinin daha iyi baskılandığı görülmüştür (136). Bu

çalışmada postoperatif analjezi için Grup I ve II' de epidural opioid (morfin) ile lokal anestezi ajan kombine edilmiştir. Genel anestezi grubunda (Grup III) ise iv opioid (morfin) kullanılmıştır. Grup I ve II'de glikoz düzeyi Grup III'e göre daha iyi baskılanmıştır.

Kortizol, glukagon ve katekolaminlerin, travmalı hastalarda yükseldiği uzun süredir bilinmektedir. Genellikle, hem intraoperatif hem de postoperatif ACTH ve kortizol konsantrasyonları cerrahi travmanın derecesi ile yakından ilişkilidir. Genel anestezi ile yapılan operasyonlarda cilt kesisinden 2 saat sonra kortizol düzeyi en yüksek seviyeye ulaşır (135). Kortizol sekresyonu cerrahi travmanın şiddetine bağlı olarak 4-6 saat içerisinde bazal değer 3-4 katı yükselebilir (137). ACTH seviyeleri cerrahi sonrası 1. günde düşerken, kortizol seviyeleri 3. güne kadar yüksek kalır (138).

Yapılan araştırmalarda epidural anestezi yöntemi ile karşılaştırıldığında genel anestezi yönteminin, kortizol düzeyindeki artışı baskılamada daha yetersiz olduğu görülmüştür (139). Çalışmalarda, genel anestezi + epidural analjezi uygulanan olgularda kortizol düzeylerinin cilt kesisinden itibaren arttığı saptanmış, ancak genel anestezi uygulanan gruba göre genel anestezi + epidural analjezi grubunda kan kortizol düzeylerinde bir baskılanma olduğu bildirilmiştir (125, 140). Bir başka çalışmada (141) ise kan kortizol düzeyinin, epidural + genel anestezi ve postoperatif epidural morfin uygulamasının genel anestezi + postoperatif iv morfin uygulamasına oranla daha çok baskılandığı savunulmuştur.

Enquist ve ark. (142) histerektomi geçiren 35 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada, genel anestezi ile genel anestezi + epidural analjezi yapılan hastaları karşılaştırmışlar ve epidural analjezinin kortizol ve glikoz konsantrasyonlarındaki artmayı belirgin olarak engellediğini göstermişlerdir.

Kouraklis ve ark. (143) üst abdominal cerrahi uygulanan olgularda kombine genel ve epidural anestezi grubunda, genel anesteziye göre, kortizol ve glikoz düzeyindeki yükselmenin daha az olduğunu, ancak tamamen baskılanmadığını bulmuşlardır.

Norman JG ve ark. (144) epidural analjezinin cerrahiye stres yanıtı etkisinin çok fazla olmadığını bildirmişlerdir. Başka bir çalışmada da bu tür uygulamaların plazma kortizol seviyelerinde gruplar arasında bir fark oluşturmadığı gösterilmiştir (145).

Bu çalışmada Grup III' te postoperatif 1. saat kortizol değeri Grup I ve II' den daha yüksekti ve istatistiksel açıdan anlamlı idi ($p<0.05$). Tüm gruplarda postoperatif 1. saat kortizol değeri kontrol değere göre yüksekti, postoperatif 24. saat kortizol değeri ise yalnızca

Grup III' te anlamlı olarak artmıştı. Bu da epidural anestezi ve postoperatif epidural analjezi uygulanan gruplarda, kortizol yanıtının genel anestezi ve postoperatif iv analjezi uygulanan gruba göre kısmen de olsa daha iyi baskılandığını göstermektedir.

Asoh T ve ark. (146) epidural anestezi ve genel anesteziyi plazma glikoz, laktat, nonesterifiye yağ asitleri ve insülin konsantrasyonları açısından karşılaştırdıkları çalışmalarında epidural anestezi grubunda glikoz seviyesini anlamlı olarak düşük bulmuşlar, insülin/glikoz oranını postoperatif 1. günde epidural anestezi grubunda daha düşük bulmuşlar, insülin duyarlılığının daha iyi olduğunu belirtmişlerdir. Sonuçta üst abdominal cerrahilerde epidural anestezinin endokrin metabolik yanıtı inhibe edebileceği kanısına varmışlardır.

T. Schricher ve ark. (147) kolorektal cerrahi geçiren hastalarda kombine epidural ve genel anestezi ile genel anesteziyi karşılaştırdıkları çalışmalarında intraoperatif laktat, serbest yağ asitleri, insülin ve glukagonun her iki grupta da değişmediğini ancak kortizol ve glikoz konsantrasyonunun arttığını bulmuşlardır ($p<0.05$). Bunlar çalışmalarının sonucunda glikoz kullanımındaki intraoperatif azalmanın önlenmesinde her iki anestezi tipinin de yetersiz olduğu sonucuna varmışlardır.

Anabolik ve hipoglisemik bir hormon olan insülin, glikoz ve kortizolün aksine travma sonrasında azalır. Bu durum hipergliseminin devamına ve hayati organlarda metabolik durumun korunmasına yardımcı olur (148). Bu çalışmada preoperatif, postoperatif 1. ve 24. saat ölçümlerinde insülin değerleri açısından elde edilen sonuçlarda gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark tespit edilmedi.

Akut inflamatuvar durumlarda veya çeşitli doku hasarlarına ikincil olarak bazı proteinlerin plazma düzeyleri artar. Ameliyat sonrası plazma CRP seviyesi cerrahi travmaya karşı akut faz yanıtının şiddetini gösterir. CRP' deki yükselmeler % 50 kadar ufak bir miktardan 1000 katına kadar değişiklikler gösterebilir. CRP, travma ve inflamasyonu takiben 12 saatte yükselmeye başlamaktadır, 48-72 saatte en yüksek seviyesine ulaşır, bir hafta sonra normal düzeye inmektedir (93).

Genel anesteziye göre genel + epidural anestezi uygulaması ile olgularda TNF- α ve CRP düzeylerinde yükselmenin daha az görüldüğü saptanmıştır (150).

Postoperatif uygulanan epidural analjeziye bağlı olarak dolaşan interlökinler ve TNF- α , CRP ve kortizolün baskılandığı gözlenmiştir (151). Bir diğer çalışmada sezaryen operasyonlarında spinal ve epidural anestezi yöntemlerinde CRP düzeylerininin doğum

sonrası baskılandığı ve 24. saatte arttığı bildirilmiştir (152). Uygulanan anestezi tekniğinden çok, cerrahi süre ile orantılı olarak CRP düzeyinin arttığını bildiren çalışmalar vardır (141). Bunun yanı sıra epidural blok ve iv opioid ile postoperatif analjezi uygulanan olgularda, postoperatif CRP düzeyleri açısından anlamlı bir fark bulunamamıştır (130). Bu çalışmada da tüm gruplarda postoperatif 24. saat CRP değerleri kontrol değerlerine göre istatistiksel açıdan anlamlı artış gösterdi ($p<0.05$). Gruplar arasında anlamlı bir farklılık olmamakla birlikte Grup III' te değerler Grup I ve II'ye göre daha yüksekti ($p>0.05$).

Epidural yolla uygulanan ağrı tedavisinin abdominal cerrahi sonrası yararlarını gösteren pek çok çalışma vardır (153, 154).

% 0.5 bupivakain ile gerçekleştirilen epidural sezaryen vakalarında nitroz oksit veya opioid gereksinimi gösteren yetersiz bloklar % 20-30 oranlarında bildirilmiştir. Bu vakalarda araştırmacılar yetersiz anestezi problemini, kullandıkları lokal anestetik içine opioid ekleyerek çözmeye çalışmışlardır (155).

Çalışmalar postoperatif ağrı tedavisinin stres yanıtı belli bir ölçüde etkilediği yönündedir. Epidural opioidler postoperatif ağrı tedavisinde ya tek başlarına ya da küçük dozlarda lokal anestetiklerle kombine edilerek kullanılabilirler. Bu şekilde erken mobilizasyon ve iyi analjezi sağlamak mümkün olur.

Chu CPW ve ark. (156) genel anestezi ve takiben iv morfin kullanılan, kombine spinal epidural anestezi ve takiben epidural bupivakain ve fentanil kullanılan hastalarda yaptıkları karşılaştırmada; kombine spinal epidural anestezi ve postoperatif epidural analjezi (CSE/EA) uygulanan grupta, postoperatif 1, 12 ve 48. saatlerde VAS skorlarını daha düşük bulmuşlardır ($p<0.05$).

Bu çalışmada da epidural PCA kullanılan hastalarda düşük doz lokal anestetik ile birlikte opioid olarak morfin kombine edildi. Genel anestezi grubunda ise iv morfin PCA kullanıldı. Postoperatif ağrı tedavisinde iv morfin PCA takılan grubun (Grup III) VAS skorlaması, epidural PCA takılan gruplardan (Grup I ve II) ilk saatlerde daha yüksekti ($p<0.05$). Bu durum preoperatif olarak epidural anestezi uygulanan gruplarda postoperatif olarak analjezinin etkisinin devam ediyor olmasından kaynaklanmaktadır. 2. saatten itibaren iv morfin PCA takılan grupta VAS skorları giderek azaldı ve diğer gruplarla karşılaştırıldığında anlamlı bir farklılık görülmedi.

Breslow ve ark. (157) abdominal aort cerrahisi yapılan 24 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada epidural morfin verilen hastalarda, parenteral morfin verilen hastalardaki arteriyel basınç değişikliklerini karşılaştırmışlardır. Epidural morfinin sempatik tonusu azaltmak suretiyle hipertansiyonu daha etkili olarak kontrol ettiği sonucuna varmışlardır.

Enquist ve ark. (142) cerrahiye epidural analjezinin etkileri ile ilgili yaptıkları çalışmada, genel anestezi ile kombine olsun ya da olmasın, nöral afferent iletiyi bloke eden epidural anestezinin, cerrahiye kortizol cevabının baskılanmasına yol açtığını göstermişlerdir. Kan basıncı değerlerinin genel anestezi ve kombine epidural anestezi + genel anestezi uygulanan hastalarda, postoperatif ilk saatteki ölçümlerde genel anestezi grubunda daha yüksek olduğu, 3 saat sonunda gruplar arasında fark olmadığı tespit edilmiştir. Bu çalışmada da benzer şekilde postoperatif ilk 2 saat iv morfin PCA takılan grupta (Grup III) epidural PCA takılan gruplara (Grup I ve II) göre OKB daha yüksek seyretti.

Nabil W. Doss ve ark. (158) mastektomi yapılan hastalarda torasik epidural anestezi ve genel anestezi tekniklerini karşılaştırdıkları çalışmalarında; genel anestezi grubunda bulantı ve kusmaya daha fazla rastlamışlardır. Hemodinami açısından da hipertansiyon genel anestezi grubunda daha çok görülmüş, hipotansiyon, bradikardi, taşikardi her iki grupta da hafif problemler olarak kalmıştır. Postoperatif 1, 2 ve 3. saatlerde bakılan Aldrete derlenme skorlarında gruplar arasında sadece 1. saatte anlamlı farklılık görülmüştür ve torasik epidural anestezi grubunda daha iyidir.

Chu CPW ve ark. (156) genel anestezi ve takiben iv morfin kullanılan ve kombine spinal epidural anestezi ve takiben epidural bupivakain ve fentanil kullanılan hastalarda yaptıkları karşılaştırmada; bulantı-kusma, kaşıntı, üriner retansiyon, ve diğer cerrahi komplikasyonlar arasında fark bulamamışlardır.

Morfin; uzun etkili, hidrofilik, solunum depresyonu, üriner retansiyon, kaşıntı ve bulantı- kusmaya neden olabilen bir ajandır. Morfine bağlı postoperatif komplikasyonlar, diğer çalışmalarda da olduğu gibi, en çok bulantı-kusma şeklinde görülmüştür. Bulantı-kusma açısından postoperatif epidural lokal anestezi + morfin PCA takılan gruplar ile (Grup I ve II) iv morfin PCA takılan grup (Grup III) arasında anlamlı bir farklılık görülmemiştir. Ancak Grup III' te bulantı-kusma olan hasta sayısı daha fazladır. Grupların hiçbirinde postoperatif hızlı sıvı replasmanı ya da vazopressör ajan gerektiren hipotansiyona rastlanmamıştır. Yine grupların hiçbirinde solunum depresyonu izlenmemiştir. Kaşıntı açısından gruplar arasında

farklılık görülmemekle birlikte Grup III' te daha fazla hastada bu şikayete rastlanmıştır. Titreme açısından gruplar arasında anlamlı fark yoktur ve sadece Grup II' de bir hastada rastlanmıştır.

6. SONUÇ

TAH-BSO yapılan hastalarda cerrahiye karşı oluşacak stres cevabını; kombine epidural + genel anestezi uygulanan gruplarda, sadece genel anestezi uygulanan gruba göre ne derece baskılanabileceğini iki farklı lokal anestezi kullanarak araştırılan bu çalışmada; aynı zamanda bu grupların intraoperatif hemodinami, intraoperatif anestezi ajan gereksinimine etkisi ve postoperatif analjezi kalitesi açısından karşılaştırması yapıldı. Bu çalışmada elde edilen veriler istatistiksel olarak değerlendirildiğinde şu sonuçlar çıkmaktadır:

Kombine epidural + genel anestezi uygulanan gruplarda aynı volüm ve konsantrasyonda kullanılan lokal anestezi ajanları olan bupivakain ve levobupivakain arasında ;

- Duyusal bloğun T₆' ya ulaşma zamanı açısından
- Motor blok oluşması açısından
- İntraoperatif hemodinamiye etkileri açısından
- Ameliyat esnasında kullanılan anestezi gereksinimine etkileri açısından
- Stres hormonları baskılamadaki başarısı açısından
- Uyanma döneminde derlenme kriterleri açısından
- Postoperatif dönemdeki VAS değerleri ve yan etkiler açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık görülmemiştir.

Kombine epidural + genel anestezi uygulanan gruplarda (Grup I ve II) sadece genel anestezi uygulanan gruba (Grup III) göre intraoperatif hemodinami daha iyi korunmuştur. Genel anestezi uygulanan grupta intraoperatif hemodinamiyi devam ettirmek için daha fazla anestezi ajanı, opioid ve kas gevşetici kullanılmasına gereksinim olmuştur. Kombine epidural + genel anestezi uygulanan gruplarda (Grup I ve II) derlenme, genel anestezi grubuna (Grup III) göre daha hızlı ve hemodinamik açıdan daha iyi olmuştur. İlk saatlerde ağrı skorları genel anestezi grubunda anlamlı olarak daha yüksek iken daha sonraki saatlerde gruplar arasında farklılık görülmemiştir. Postoperatif yan etkiler açısından bakıldığında bulantı-kusma ve kaşıntı genel anestezi grubunda (Grup III) daha çok görülmesine rağmen istatistiksel açıdan anlamlı farklılık tespit edilmemiştir.

Cerrahiye stres yanıtı değerlendirmede kullanılan parametreler açısından kortizol değeri hariç gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık görülmemiştir. Tüm gruplarda postoperatif 1. saat kortizol değerinde kontrol değere göre anlamlı bir artış olmuştur ancak bu artış genel anestezi grubunda (Grup III) en yüksektir. Genel anestezi grubunda postoperatif 24. saat kortizol değeri de kontrol değere göre daha yüksek olarak kaydedilmiştir. Tüm gruplarda postoperatif glikoz ve CRP değerlerinde artış olmuş ancak istatistiksel açıdan anlamlı olmamakla beraber genel anestezi grubunda (Grup III) bu artış daha fazla olmuştur. İnsülin değerleri açısından gruplar arasında anlamlı bir farklılık görülmemiştir.

Stres cevabın önlenmesinde ağrının giderilmesinin tek başına yeterli olmadığı bilinmektedir. Anestezi yönteminin yanı sıra bireysel farklılıklar, cerrahinin tipi, süresi, kan kayıpları, büyük operasyonlarda doku hasarı, postoperatif analjezinin tipi ve kullanılan ilaçlar da önemlidir.

Buradan elde edilen verilerden yola çıkılarak; epidural anestezide kullanılan bupivakain ve levobupivakainin etkileri açısından benzer olduğu, kombine epidural + genel anestezinin, genel anesteziye göre intraoperatif daha iyi hemodinamik stabilite sağlayabildiği, anestezi ajan gereksinimini azalttığı, özellikle postoperatif ilk saatlerde daha iyi analjezi sağladığı kanaatine varıldı. Stres yanıtın farklı anestezi yöntemleri kullanılarak baskılanabileceği, bu baskılanmanın kombine epidural + genel anestezi uygulaması ile daha iyi olabileceği ancak tam olarak önlenemeyeceği kanısına varıldı.

7. ÖZET

Bu çalışmada, TAH-BSO yapılan hastalarda cerrahi travmaya karşı oluşacak stres cevabın, kombine epidural + genel anestezi uygulanan gruplarda, genel anestezi uygulanan gruba göre ne derece baskılanabileceğini 2 farklı lokal anestetik kullanarak araştırmayı amaçladık. Aynı zamanda bu grupların intraoperatif hemodinami yönünden, intraoperatif anestetik ajan gereksinimi, postoperatif derlenme ve analjezi kalitesi açısından karşılaştırılmasını amaçladık.

Çalışmaya ASA I-II grubu, TAH-BSO planlanan ve yaşları 18-65 arasında değişen 54 hasta alındı. Olgular randomize olarak 3 gruba ayrıldı. Genel anestezi + epidural bupivakain uygulanan grup; Grup I (n=18), genel anestezi + epidural levobupivakain uygulanan grup; Grup II (n=18), genel anestezi uygulanan grup; Grup III (n=18) olarak adlandırıldı. Olgular EKG, NIBP, SpO₂, end-tidal CO₂, ısı monitörü ile monitörize edildiler. Operasyon odasında iv yol açılarak glikoz, kortizol, insülin, CRP analizi için preoperatif kan örneği alındıktan sonra olgulara 10 ml/kg ringer laktat infüzyonu başlandı, postoperatif 1. saat ve 24. saatlerde kan örnekleri tekrar alındı. Premedikasyon için iv 0,03 mg/kg midazolam uygulandı. Premedikasyon sonrası tüm olguların kontrol SKB, DKB, OKB, KAH, SpO₂ değerleri kaydedildi. Grup I ve Grup II 'deki olgulara ameliyat öncesi, L₃₋₄ aralığından epidural kateter yerleştirildi. Test dozundan sonra Grup I'e 15 ml % 0,25 bupivakain, Grup II 'ye 15 ml % 0,25 levobupivakain epidural kateterden verildi. Maksimum duyusal blok seviyesi, duyusal bloğun T₆ dermatomuna ulaşma zamanı ve Bromage skoru değerleri kaydedildi. Grup III'e premedikasyondan 3 dakika sonra, Grup I ve Grup II'ye ise epidural lokal anestetik enjeksiyonundan sonra duyusal blok seviyesi T₆ dermatomuna ulaştığında genel anestezi için indüksiyon uygulandı. Üç grupta da anestezi indüksiyonu propofol, remifentanil infüzyonu ve rokuronyum ile yapıldı. Anestezi idamesi % 50 O₂-% 50 hava karışımı, % 1 sevofluran ve 0,1 µg/kg remifentanil infüzyonu ile sağlandı. Hemodinamik parametreler premedikasyon sonrası, entübasyondan 2 ve 5 dk sonra, cilt insizyonundan 2, 5, 10, 15, 30, 45, 60, 90 ve 120 dk sonra kaydedildi. Ameliyat sonrası derlenme kriterlerinden olan spontan solunum zamanı, ekstübasyon zamanı, göz açma zamanı, Aldrete derlenme skoru ≥ 9 olma zamanı kaydedildi. Kullanılan inhalasyon anestetik miktarı (ml), total remifentanil dozu (mg), kas gevşetici ilavesi yapılıp yapılmadığı, atropin ve efedrin ihtiyacı olup olmadığı belirtildi. Ağrı şiddeti VAS ile, motor blok Bromage skoru ile değerlendirildi. Ameliyat sonrası ağrı tedavisi için; Grup I'de epidural bupivakain + morfin , Grup II'de epidural levobupivakain + morfin ile

hazırlanan PCA, Grup III' te iv morfin PCA takıldı. Olgular postoperatif 24 saat boyunca hemodinamik parametreler, ağrı skorları ve yan etkiler açısından takip edildiler.

Verilerin istatistiksel analizinde anlamlılık seviyesi 0.05 olarak alındı.

Bütün gruplarda demografik verilerin ortalamaları benzerdi ($p>0.05$). Hemodinamik parametrelerin ve stres hormonların kontrol değerlerinde gruplar arasında farklılık yoktu ($p>0.05$). Grup I ve II arasında duyuşal bloğun T₆ dermatomuna ulaşma zamanı, maksimum duyuşal blok seviyesi, motor blok oluşumu açısından farklılık tespit edilmedi ($p>0.05$). Hemodinamik parametrelerden SKB, DKB, OKB değerleri insizyonun 5, 10, 15, 30, 45, 60. dakikalarında ve ekstübasyon sonrasında Grup III' te diğer gruplardan anlamlı olarak daha yüksekti ($p<0.05$). KAH değerleri entübasyonun 2 ve 5. dakikalarında Grup III' te daha düşüktü. Hemodinamik parametrelerin kontrol değerlerine göre değişimleri araştırıldığında tüm gruplarda değişik ölçüm zamanlarında anlamlı düşüşler tespit edildi ($p<0.05$). SpO₂ değerleri açısından gruplar arasında farklılık yoktu ($p>0.05$). Ameliyat esnasında kullanılan remifentanil ve sevofluran toplam dozları ve ilave kas gevşetici gereksinimi Grup III' te Grup I ve II' ye göre anlamlı derecede daha yüksekti ($p<0.05$). Ameliyat sonrası derlenme kriterleri olan spontan solunum zamanı, ekstübasyon zamanı, göz açma zamanı, Aldrete derlenme skoru ≥ 9 olma zamanı Grup III' te Grup I ve II' ye göre anlamlı derecede daha uzundu ($p<0.05$). Cerrahi travmaya stres yanıt karşılaştırmasında; gruplar arasında glikoz, insülin ve CRP değerlerinde tüm zamanlarda anlamlı farklılık görülmemiştir ($p>0.05$). Kortizol değeri postoperatif 1. saatte Grup III' te Grup I ve II' ye göre daha fazla artış göstermiştir ($p<0.05$). Grupların kendi içinde kontrol değerlerine göre karşılaştırılmasında; glikoz değeri postoperatif 1. saat tüm gruplarda yükselmiş, postoperatif 24. saat Grup I ve III' te yükselme görülmüştür. Kortizol değeri postoperatif 1. saat tüm gruplarda yükselmiş, postoperatif 24. saat ise sadece Grup III'te yükselme olmuştur. CRP değerleri ise üç grupta da postoperatif 24. saat anlamlı artış göstermiştir ($p<0.05$). Postoperatif dönemde ağrı skorlarının gruplar arası karşılaştırmasında; 0. dakikada Grup III'te VAS değeri en yüksekti diğer ölçüm zamanlarında anlamlı bir farklılık tespit edilmedi. Gruplar arasında postoperatif yan etkiler açısından yapılan karşılaştırmada Grup III' te bulantı-kusma ve kaşıntı daha fazla görülmesine karşın anlamlı farklılık tespit edilmedi ($p>0.05$).

Sonuç olarak buradan elde edilen verilerden yola çıkarak; epidural anestezide kullandığımız dozlarda bupivakain ve levobupivakainin etkileri açısından benzer olduğu, kombine epidural + genel anestezinin, genel anestezide göre intraoperatif daha iyi

hemodinamik stabilite sağlayabildiği, anestejik ajan gereksinimini azalttığı, özellikle postoperatif ilk saatlerde daha iyi analjezi sağladığı, stres yanıtın kombine epidural + genel anestezi uygulaması ile daha çok baskılanabileceği ancak tam olarak önlenemeyeceği kanaatine varıldı.

8. SUMMARY

In this study, we aimed to compare the effects of standart general anaesthesia and epidural anaesthesia, via two distinct local anaesthetics combined with general anaesthesia on the response of surgical stres. We also aimed to compare all groups according to, intraoperative hemodynamic values, intraoperative anaesthetic requirement, postoperative recovery and analgesia.

Fiftyfour patients, ASA I-II physical status, aged 18-65 years sheduled for TAH-BSO were divided into three groups, randomyly. General anaesthesia + epidural bupivacaine group, general anaesthesia + epidural levobupivacaine group and general anaesthesia group were assigned as Group I (n=18), Group II (n=18) and Group III (n=18), respectively. EKG, NIBP, SpO₂, end-tidal CO₂ and temparature were monitored. 10 ml/kg ringer lactad infusion starded after blood sample were obtained for glicose, cortisol, insülin, CRP measurements. Blood samples were then obtained at postoperative 1 sth and 24 th hours. 0.03 mg/kg midazolam were given for premedication, baseline SBP, DBP, OBP, HR, SpO₂ valves were recorded. Lomber epidural catheter placed to subjects in Group I and Group II. Following employment of test dose, % 0.25 bupivacaine 15 ml were given the patients in Group I and % 0.25 levobupivacaine 15 ml were given the patients in Group II. Maximum sensory block level, sensory block's reaching time to T₆ dermatoma and Bromage scores were recorded. Anaesthesia were induced in Group III, 3 minutes after premedication and in Group I and Group II, after T₆ sensorial block were achieved. Anaesthesia induction were performed with remifentanyl, propofol and rocuronium, in all groups. Anaesthesia maintainence were provided with in % 50 O₂ and air, % 1 sevoflurane and 0.1 µg/kg remifentanyl infusion. Hemodynamic parameters were recorded after premedication, 2 and 5 minutes after intubation, 2, 5, 10, 15, 30, 45, 60, 90, 120 minutes after skin incision. Spontan respiration time, extubation time, postoperative eye opening time and Aldrete score ≥ 9 time, total inhalation anaesthetic amount (ml), total remifentanyl amount (mg), whether additional neuromusculer blockers used or not were also recorded. Pain severity was evelaluate with VAS and motor block with Bromage score. Epidural bupivacaine + morphine PCA was used in Group I, epidural levobupivacaine + morphine PCA was used in Group II and iv morphine PCA was used in Group III, for postoperative pain management. All cases were followed up to 24 hours in terms of hemodynamic parameters, VAS scores and side effects.

In statistical analyses 0.05 values were defined as meaningful.

Demographic data were similar in all groups, ($p>0.05$). Baseline hemodynamic parameters and stress hormone levels were similar ($p>0.05$). There were any statistical difference between Group I and Group II in terms of ; time to reach to T_6 dermatom, maximum sensorial block level, and motor block occurrence ($p>0.05$). SBP, DBP, OBP values were statistically different 5, 10, 15, 30, 45, 60 minutes after skin incision and after extubation in Group III ($p<0.05$). HR values were lower in Group III, 2 and 5 minutes after intubation. All of the hemodynamic parameters were lowered in all groups compared to baseline values ($p<0.05$). SpO_2 values were similar among groups ($p>0.05$). Total remifentanyl, sevoflurane and neuromuscular blockers amounts were requirements were greater in Group III than other groups ($p<0.05$). Spontaneous respiration time, extubation time, eye opening time, Aldrete score ≥ 9 time were longer statistically in Group III than Group I and Group II. Glucose, insulin and CRP values were not different at all times, among groups ($p>0.05$). Cortisol values were more increased at 1 sth hour postoperatively in Group III than Group I and Group II ($p<0.05$). In group analyses, separately, glucose values were increased at the 1 st hour postoperatively in all groups, and 24 th hour postoperatively an increase was observed in Groups I ve III. Cortisol values were increased at the 1 st hour postoperatively in all groups, and at 24 th hour postoperatively only in Group III. CRP values were increased at 24 th hour postoperatively in all groups ($p<0.05$). VAS values were greatest at the 0. minutes in Group III, but there were no difference at other times. In terms of postoperative side effects, nausea-vomiting and pruritis were frequent in Group III, but this was not statistically significant ($p>0.05$).

Finally, according to these results, we concluded that bupivacaine's effects and levobupivacaine's effects were similar in our study doses and we also concluded that epidural anaesthesia combined with general anaesthesia; provide better hemodynamic stability than general anaesthesia; reduce anaesthetic agent requirement; provide better analgesia postoperatively; especially in first hours; blunt, but not completely suppress stress responses due to surgery.

9. KAYNAKLAR

1. Kayhan Z.: Klinik Anestezi. 2. baskı. Logos yayıncılık tic. A.Ş. İstanbul 1997; 489-91-98.
2. Meymaris M.: Chemistry and physiology of local anaesthesia. Br. J. Of Anaesth.; 1975; 47: pp: 164.
3. Katz J. Atlas of Regional Anesthesia. Spinal and Epidural anatomy. A publish division of Prentice –Hall United States of America, 1985.
4. Adriani JMD. Regional anesthesi techniques and clinical applications. 4th edition. Missouri Warren H. Gren Inc, 1985.
5. Macintosh R., Lee İ .A.: Lumbar Puncture and Spinal Analgesia, 3th Ed., Churchill Livingstone London, 15, 1973.
6. G. Edward Morgan, Jr Maged S. Mikhail: Clinical Anesthesiology, 2nd ed. Appleton Lange, USA, 1996; 214-124.
7. Bonica J.C.: The management of pain. 2nd. edition. Lea and Febriger. Philadelphia, 1990; 1878-1883.
8. Collins J.V.: Epidural anaesthesia. In: Principles of anaesthesiology. 3rd. edition. Lea and Febriger. Philadelphia: 1993; 1341-1571-1610.
9. Alfred L., Atkinson RS.: A Synopsis of Anaesthesia. 2nd. edition, Churchill livingstone, London, 1990; 465-476.
10. Bromage PR. Spread of analgesic solutions in the epidural space and their site of action: a statistical study. Br J Anaesth. 1962; 34: 161-78.
11. Curchill Davidson H.C.: A practice of anaesthesia, 5th ed., Lloyd-Luke, London, 1984; 857.
12. Atkinson R.S., Rushman G.B., Alfedlee J.: A synopsis of anaesthesia, 9th. Ed., Wright, Bristol. 1982; 758.
13. Bonica J.C: The management of pain. 2nd. Ed. Lea and febriger. Philedelphia, 1990; 1878-83.
14. Bromage PR. Ageing and epidural dose requirements: segmental spread and predictability of epidural analgesia in youth and extreme age. Br J Anaesth. 1969; 41: 1016-22.
15. Teager M.P.: The role of regional anaesthesia in improving surgical outcome. İnt Anaesth. Research Society Review Course Lectures. 1991; 22-28.
16. Erdine S.: Sinir blokları, 1. baskı, Emre matbaacılık, İst. 1993; 59-80, 187-9.
17. Terence M.: Spinal, epidural and caudal anaesthesia. In: Anaesthesia, 2nd. Ed. Miller RD., Churchill Livigsstone, London, 1986; 1061-106.
18. Mc Donald JS.: Obstetric analgesia and anaesthesia. Current therapy Obstetrics and Gynecology. Lange Med. Pup. P. 1987; 546.
19. Miller R.D.: Anaesthesia 1st. Ed. Churchill Livingstone, N.Y. 1981; pp: 1096.
20. Skowronski GA, Rigg JR. Total spinal block complicating epidural analgesia in labour. Anaesth Intensive Care. 1981; 9: 274-6.

21. Puke M., Arner S., Norlander O.: Complications of regional anaesthesia with special reference to epidural, spinal and caudal anaesthesia. *General Anaesthesia*. Nunn et al. London: Butterworth & Co Ltd. 1989; p: 1106
22. Brown M, Rein P. Securing the epidural catheter. *Anesthesiology*. 1985; 62: 373-4.
23. Macney DC. Physiologic effects of regional block. In brown DL (ed): regional anaesthesia and analgesia. Philadelphia, WD saunders, 1996; p: 397-422.
24. Raj PP, Knarr DC, Vigdorth E, Denson DD. et. al. Comparison of continuous epidural infusion of a local anesthetic and administration of systemic narcotics in the management of pain after total knee replacement surgery. *Anesth Analg*. 1987; 66: 401-6.
25. Williams MJ: Local anesthetics. In; Pain medicine a comprehensive review. Mosby Year Book St. Louis; 1996; p: 162-75.
26. Covino B. G.: Pharmacology of local anaesthetic agents. *General Anaesthesia*. Nunn et al. Butterword Co Ltd, London 1989; pp: 1011-36.
27. de Jong RH: Local anesthetic pharmacology: Regional Anesthesia and Analgesia. 1th edition. Brown DL (ed) WB Saunders. Philadelphia, 1996; p: 124-142.
28. Kayaalp SO: Lokal anestezikler: Tıbbi farmakoloji. Beşinci baskı. Kayaalp SO (ed) Feryal matbaacılık. Ankara 1990; p: 1691-1714.
29. Collins VJ: Local anesthetics: Principles of Anesthesiology. 3th edition. Collins VJ (ed) Lea & Febiger, Philadelphia, 1993; p: 1231-81.
30. Howe JP: Local anesthetics: in *Anesthetic Physiology and Pharmacology*. McCaughey W, Clarke RJS, Fee JPH, Wallace WFM (eds) Churchill Livingstone, New york. 1997; p: 83-100.
31. Kayhan Z: Lokal/Bölgesel anestezi yöntemleri: Klinik anestezi. İkinci baskı. Logos yayıncılık, İstanbul 1997; p: 270-73.
32. Tucker GT, Mather LE: Properties, absorption and disposition of local anesthetic agents: Neural Blockade in Clinical Anesthesia and Management of pain. 3th edition. Cousins MJ. Bridenbaugh PO (eds) Lippincott-Raven, Philadelphia, 1998; p: 55-95.
33. Foster RH, Markham A. Levobupivacaine: A review of its pharmacology and use a local anesthetics. *Drugs* 2000; 59: 531-579.
34. McCellan KJ, Spencer CM. Levobupivacaine. *Drugs* 1998; 56: 355-62.
35. Gristwood RW, Greaves JL. Levobupivacaine: a new safer long acting local anesthetic agent. *Expert Opin Invest Drug* 1999; 8: 861-76.
36. McLeod GA, Burke D. Review Article: Levobupivacaine. *Anaesthesia* 2001; 56: p: 331-41.
37. Bardsley H, Gristwood R, Watson N, et al. The local anaesthetic activity of levobupivacaine does not differ from racemic bupivacaine (Marcain): first clinical evidence. *Expert Opin Invest Drug*: 1997; 1883-5.
38. Huang YF, Pryor ME, Mather LE, et al. Cardiovascular and central nervous system effects of intravenous levobupivacaine and bupivacaine in sheep. *Anesth Analg* 1998; 86: 797-804.

39. Van F, Roln PE, Brennan N, et al. Differential effects of levo and racemic bupivacaine on the EEG in volunteers (abstract). *Region Anaest Pain Med Suppl.* 1998; 23: 48.
40. Bardsley H, Gristwood R, Baker H, et al. A comparison of the cardiovascular effects levobupivacaine and rac-bupivacaine following intravenous administration to healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol* 1998; 46: 245-9.
41. Vanhoutte F, Vereecke J, Verbeke N, et al. Stereoselective effects of the enantiomers of bupivacaine on the electrophysiological properties of the guinea-pig papillary muscle. *Br J Pharmacol* 1991; 103: 1275-81.
42. Aberg G. Toxicological and local anaesthetic effects of optically active isomers of two local anaesthetic compounds. *Acta Pharmacol et Toxicol* 1972; 31: 273-86.
43. Cox CR, Faccenda KA, Gilhooly C, et al. Extradural S(-) bupivacaine: comparison with racemic RS- bupivacaine. *Br J Anaesth* 1998; 80: 289-93.
44. Convery P, Burke D, Donaldson L, et al. Comparison of 0.125 % levobupivacaine and 0.125 % bupivacaine epidural infusions for labour analgesia (abstract). *Br J Anaesth* 1999; 82 Suppl.1: 163.
45. Gunter JB, Gregg T, Varughese AM, et al. Levobupivacaine for ilioinguinal / iliohypogastric nerve block in children. *Anaesth and Analg* 1999; 89: 647-9.
46. Cheek TG, Gutsche BB: Analgesia for labor. *Practical Obstetric Anaesthesia*. Dewan DM, Hood DD (eds) WB Saunders, New York 1997; p: 95-124.
47. Kopacz DJ, Allen HW, Thompson GE. A comparison of epidural levobupivacaine with 0.75 % racemic bupivacaine for peribulbar anaesthesia. *Anaesthesia* 1998; 53: 1160-4.
48. Bader AM, Tsen LC, Camann WR, et al. Clinical effects and maternal and fetal plasma concentrations of 0.5 % epidural levobupivacaine versus bupivacaine for cesarean delivery. *Anesthesiology* 1999; 90: 1596-601.
49. Hughes M. A, Glass P.S.A, Jacobs J.R: Context-sensitive halftime in multicompartiment pharmacokinetic models for intravenous anesthetic drugs. *Anesthesiology* 1992; 76: 334-341.
50. Amin HM, Sopchak AM, Esposito RN, Graham CL, et al. Naloxane, reversal of depressed ventilatory response to hypoxia during continuous infusion of remifentanyl. *Anesthesiology* 1993; 79: A 1203.
51. Hoke JF, Cunningham F, James MK, et al. Comparative pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanyl, its principle metabolite (GR 90291) and alfentanil in dogs. *J Pharmacol Exp Ther* 1997; 281: 226-232.
52. Cartwright DP, Kwalsuik O, Cassuto J, et al. *Anaesth Analg* 1997; 83: 1014-1019.
53. Lang E, Kapila A, Shlugman D, et al. *Anesthesiology* 1996; 85: 721-728.
54. Fragen RJ, Randel GI, Librojo ES, et al. *Anesthesiology* 1994; 81.
55. Davis PJ, Ross A, Stiller RL, et al. Pharmacokinetics of remifentanyl in anesthetised children 2-12 years of age (abstract) *Anaesth Analg* 1995; 80: 593.
56. Hughes SC, Kan RE, Rosen MA, et al. Remifentanyl: ultra-short acting opioid for obstetric anesthesia (abstract). *Anesthesiology* 1996; 85: A 894.

57. Glass PSA, Hardman D, Kamiyama Y, et al. Preliminary pharmacokinetics and pharmacodynamics of an ultrashort acting opioid, remifentanil (6187084B). *Anesth Analg.* 1993; 77: 1031-1040.
58. Mc Ewan AI, Smith C, Dyar O, et al. Isoflurane MAC reduction by fentanyl. *Anesthesiology* 1993; 78: 864-869.
59. Brunner MD, Breithwaite P, Jhaveri R, et al. The MAC reduction of isoflurane by sufentanil *Br. J. Anaesth* 1994; 72: 42-46.
60. Sebel PS, Hoke JF, Westmoreland C, et al. Histamine concentrations and hemodynamic responses after remifentanyl. *Anesth. Analg.* 1995; 80: 990-993.
61. Warner DS, Hindman BJ, Todd MM, et al. Intracranial pressure and hemodynamic effects of remifentanil versus alfentanil in patients undergoing supratentorial craniotomy. *Anaesth Analg* 1996; 83: 348-353.
62. Rayston D, Kirkham A, et al. Remifentanyl based total intravenous anesthesia (TIVA) in primary CABG surgery patients: use as a sole induction agent and hemodynamic responses through surgery (abstract) *Anesthesiology* 1996; 85: A 83.
63. Jhaveri R, Joshi P, Batenhorst RL, et al. Dose comparison of remifentanil and alfentanil for loss of consciousness. *Anesthesiology* 1997; 87: 253-259.
64. Richart İ.Mazze. Sevofluran Kompendiyum Deomet Med. Yay. 2001:1.
65. Targ AG, Yasuda N, Eger EI 2nd. Solubility of I-653, sevoflurane, isoflurane, and halothane in plastics and rubber composing a conventional anesthetic circuit. *Anesth Analg.* 1989 Aug; 69 (2): 218-25.
66. Doi M, Ikeda K. Airway irritation produced by volatile anaesthetics during brief inhalation: comparison of halothane, enflurane, isoflurane and sevoflurane. *Can J Anaesth.* 1993 Feb; 40 (2): 122-6.
67. Richart İ.Mazze. Sevofluran Kompendiyum Deomet Med. Yay. 2001:11.
68. Martis L, Lynch S, Napoli MD, Woods EF. Biotransformation of sevoflurane in dogs and rats. *Anesth Analg.* 1981 Apr; 60 (4): 186-91.
69. Frink EJ Jr, Malan TP, Atlas M, Dominguez LM, DiNardo JA, Brown BR Jr. Clinical comparison of sevoflurane and isoflurane in healthy patients. *Anesth Analg.* 1992 Feb; 74 (2): 241-5.
70. Scheller MS, Tateishi A, Drummond JC, Zornow MH. The effects of sevoflurane on cerebral blood flow, cerebral metabolic rate for oxygen, intracranial pressure, and the electroencephalogram are similar to those of isoflurane in the rabbit. *Anesthesiology.* 1988 Apr; 68 (4): 548-51.
71. Klinik Anesteziyoloji. G Edward Morgan, Jr Maged S. Michail S: 2002:123.
72. Williams C. Malign hyperthermia. Induction in susceptible swine following exposure to sevoflurane 15,9,7 (ph 20); data on file Abbott Lab., 2001.
73. Itagaki T, Tai K, Katsumata N, Suzuki H. [A clinical and experimental study on potentiation with sevoflurane of neuromuscular blocking effects of vecuronium and pancuronium] *Masui.* 1988 Aug; 37 (8): 943-54.
74. Doi M, Ikeda K. Postanesthetic respiratory depression in humans: a comparison of sevoflurane, isoflurane and halothane. *J Anesth.* 1987 Sep 1; 1 (2): 137-42.

75. Frink EJ Jr, Malan TP, Atlas M, Dominguez LM, DiNardo JA, Brown BR Jr. Clinical comparison of sevoflurane and isoflurane in healthy patients. *Anesth Analg*. 1992 Feb; 74 (2): 241-5.
76. Navarro R, Weiskopf RB, Moore MA, Lockhart S, Eger EI 2nd, Koblin D, Lu G, Wilson C. Humans anesthetized with sevoflurane or isoflurane have similar arrhythmic response to epinephrine. *Anesthesiology*. 1994 Mar; 80 (3): 545-9.
77. Kazama T, Ikeda K. The comparative cardiovascular effects of sevoflurane with halothane and isoflurane. *J Anesth*. 1988 Mar 1; 2 (1): 63-8.
78. Bernard JM, Wouters PF, Doursout MF, Florence B, Chelly JE, Merin RG. Effects of sevoflurane and isoflurane on cardiac and coronary dynamics in chronically instrumented dogs. *Anesthesiology*. 1990 Apr; 72 (4): 659-62.
79. Crawford MW, Lerman J, Saldivia V, Carmichael FJ. Hemodynamic and organ blood flow responses to halothane and sevoflurane anesthesia during spontaneous ventilation. *Anesth Analg*. 1992 Dec; 75 (6): 1000-6.
80. Manohar M, Parks CM. Porcine systemic and regional organ blood flow during 1.0 and 1.5 minimum alveolar concentrations of sevoflurane anesthesia without and with 50 % nitrous oxide. *J Pharmacol Exp Ther*. 1984 Dec; 231 (3): 640-8.
81. McGrath BJ, Hodgins LR, DeBree A, Frink EJ Jr, Nossaman BD, Bikhazi GB. A Multicenter Study Evaluating the Effects of Sevoflurane on Renal Function in Patients With Renal Insufficiency. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*. 1998 Jul; 3 (3): 229-234.
82. Derbyshire Dr, Smith G Sympathoadrenal responses to anaesthesia and surgery. *Br J Anaesth* 1984; 56: 725.
83. Gann D, Amaral S. Endocrine and metabolic responses to injury. In: Principles of surgery Schwats S et al., Mc Graw-Hill Back Co., Singapore, 1988; p: 1-68.
84. Weissman C. The metabolic response to stress: an overview and update *Anesthesiology* 1990; 73: 308-27.
85. Desborough JP The stres response to trauma and surgery *Br J Anaesth* 2000; 85: 109-17.
86. Salo M. Effects of anaesthesia and surgery on the immune response. *Acta Anaesth Scand*. 1992; 36: 201-220.
87. Schriker T, Carli F, Schriber M, et al. Propofol/Sufentanil anaesthesia supresses the metabolic and endocrine response during, not after, lower abdominal surgery. *Anesth Analg*. 2000; 90: 450-5.
88. Halter JB, Pflug AE. Effect of anaesthesia and surgical stress on insulin secretion in man. *Metabolism* 1980; 29: 1124.
89. Lacoumenta S, Yeo TH, Burrin M. et al. Beta-endorfin infusion fails to modulate the hormonal and metabolic response to surgery. *Clin Endocrinol* 1987; 26: 657.
90. Wigmore SJ, McMahan AJ, Sturgeon CM, et al. Acute-phase protein response, survival and tumour recurrence in patients with colorectal cancer. *Br J Surg*. 2001; 88: 255-60.
91. Hele M, Brakenhoff JP, De Grott ER, et al. Interleukin 6 is involved in interleukin-1-induced activities. *Eur J Immunol*. 1988; 18: 957-9.

92. Cruickshank AM, Fraser WD, Burns HJ, et al. Response of serum interleukin-6 in patients undergoing elective surgery of varying severity. *Clin Sci*, 1990; 79: 161-5.
93. Roumen RMH, van Meurs PA, Kuypers HHC, Kraak WAG, Saverwein RW. Serum interleukin-6 and C-reactive protein responses in patients after laparoscopic or conventional cholecystectomy. *Eur J Surg* 1992; 158: 541-4.
94. Houge CW, Talke P, Stein P. et al Autonomic Nervous System responses during sedative infusions of dexmedetomidine. *Anesthesiology* 2002; 97: 592-8.
95. Oyama O, Kimura K, Takasawa T. et al An objective evaluation of tranquilizers as preanaesthetic medication: effect on adrenocortical function. *Canad. Anaesth. Soc. J.* 1969; 16: 209.
96. Moller IW, Ren J, Branth MR et al. Effect of posttraumatic epidural analgesia on the cortisol and hyperglycaemic response to surgery. *Acta Anaesth. Scand.* 1982; 26: 56.
97. Tsuji H, Asoh T, Takeuchi Y et al. Attenuation of adrenocortical response to upper abdominal surgery with epidural blockade. *Br. J. Surg.* 1983; 122: 70.
98. Hakanson E, Rutberg H, Jorfeldt L et al. Effects of extradural admistration of morphine or bupivacaine on the metabolic response to upper abdominal surgery. *Br. J. Anaesth.* 1985; 57: 394.
99. Flacke JW, Bloor C, Flacke WE et al. Reduced narcotic requirement by clonidine with improved hemodynamic and adrenergic stability in patients undergoing coronary bypass surgery. *Anesthesiology* 1987; 67: 11-19.
100. Moore RA, Allen MC, Wood PJ et al. Perioperative endocrine effects of etomidate. *Anaesthesia* 1985; 40: 124.
101. Shirbman AJ, Smith G, Achola KS. Cardiovascular and catecholamine responses to laryngoscopy with and without tracheal intubation. *Br J Anaesth.* 1987; 59: 295-299.
102. Gaillot T, Beuchee A, Jaillard S, Storme L, Nuyt AM, Carre F, Pladys P. Influence of sympathetic tone on heart rate during vagal stimulation and nitroprusside induced hypotension in ovine fetus. *Auton Neurosci.* 2005; 123: 19-25.
103. Collins VJ: Epidural anesthesia: Principles of Anesthesiology. 3th edition. Collins VJ (ed) Lea & Febiger, Philadelphia, 1993; p: 1571-1611.
104. O' Sullivan EP. Comparison of 0.75 % levobupivacaine with 0.75 % racemic bupivacaine for peribulbar anaesthesia (letter). *Anaesthesia* 1999; 54: 610.
105. Feigl EO. Coronary Physiology. *Physiol Rev* 1983; 63: 1-205.
106. Watwill M, Sunderbeng A, Arvill A, Lennquist C. Circulatory changes during high thoracic epidural anesthesia influence of sympathetic block and of systemic effect of the local anesthetic. *Acta Anaesthesiol Scand* 1985; 29: 849-55.
107. Bonica JJ, Akamatsu TJ, Berges PU, Morikawa K, Kennedy WF Jr. Circulatory effects of peridural block. II. Effects of epinephrine. *Anesthesiology.* 1971; 34: 514-22.
108. Kopacz DJ, Allen HW, Thompson GE. A comparison of epidural levobupivacaine with 0.75 % racemic bupivacaine for Lower Abdominal Surgery. *Anesth Analg.* 2000; 90: 642-8.

109. Liem TH, Booijh LH, Hasenbos MA, Gielen MJ. Coronary artery bypass grafting using two different anesthetic techniques. Part 1. Hemodynamic results. *J Cardiothoracic Vasc Anesth* 1992; 6: 148-55.
110. Kopacz DJ, Allen HW. Accidental intravascular injection of 0.75 % levobupivacaine during lumbar epidural anaesthesia. *Anaesth Analg.* 1999; 89: 1027-9.
111. Santos AC, Karpel B, Noble G. The placental transfer and fetal effects of levobupivacaine, racemic bupivacaine, and ropivacaine. *Anesthesiology.* 1999; 90: 1698-703.
112. Luchetti M, Palamba R, Sica G, Massa G, Tufano R. Effectiveness and safety of combined epidural and general anesthesia for laparoscopic cholecystectomy. *Reg Anesth.* 1996 Sep-Oct; 21 (5): 465-9.
113. Lu CH, Borel CO, Wu CT et al. Combined general-epidural anesthesia decreases the desflurane requirement for equivalent A-line ARX index in colorectal surgery. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2005 Sep; 49 (8): 1063-7.
114. Kehlet H, Holte K: Effect of postoperative analgesia on surgical outcome. *Br J Anaesth* 2001; 87: 62-72.
115. Wilmore DW: Catabolic illness: Strategies for enhancing recovery. *N Engl J Med* 1991; 325: 695-702.
116. Hahnenkamp K, Herroder S, Hollmann MW. Regional anaesthesia, local anaesthetic and the surgical stress response. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2004; 18: 509-27.
117. Chernow B, Alexander HR, Smallridge RC et al. Hormonal responses to graded surgical stress. *Arch Intern Med.* 1987; 147: 1273-8.
118. Kehlet H: Epidural analgesia and the endocrine-metabolic response to surgery: Update and perspectives. *Acta Anaesthesiol Scand* 1984; 28: 125-7.
119. Ashburn MA, Lind GH, Stanley TH. Combined regional and general anesthesia: Is it really the answer? *J Cardiothorac Anesth* 1990; 4: 48-57.
120. Liu S, Carpenter RL, Neal JM. Epidural Anesthesia and Analgesia: Their role in postoperative outcome. Review Article. *Anesthesiology* 1995; 82: 1474-506.
121. Kehlet H. Modification of responses to surgery by neural blockade: Clinical implications. (In) Cousins MJ, Bridenbaugh PO (eds): *Neural blockade in clinical anesthesia and management of pain.* Lippincott, Philadelphia, 1987; 145-88.
122. Kehlet H. The stress response to surgery-release mechanisms and the modifying effect of pain. *Acta Chir Scand Suppl,* 1989; 550: 22-8.
123. Normann JG, Fink GW. The effects of epidural anesthesia on neuroendocrine response to major surgical stress: a randomized prospective trial. *Am Surg* 1997; 63: 75-80.
124. Tanaka K, Harada T, Dan K. Low dose TEA induces discrete thoracic anesthesia without reduction in cardiac output. *Regional Anesthesia* 1991; 16: 318-21.
125. Naito Y, Tamai S, Shingo K, et al. Responses of plasma adrenocorticotrophic hormone, cortisol and cytokines during and after upper abdominal surgery. *Anesthesiology* 1992; 77: 426-31.

126. Kudoh A, Katagai H, Takazawa T, Matsuki A. Plasma proinflammatory cytokine response to surgical stress in elderly patients. *Cytokine* 2001; 7; 15: 270-3.
127. Loughran PG, Moore J, Dundee JW. Maternal stress response associated with caesarean delivery under general and epidural anaesthesia. *Br J Obstet Gynaecol.* 1986 Sep; 93 (9): 943-9.
128. Aguilar JL, Rincon R, Domingo V, Espacd P, et al. Absence of an early pre-emptive ve effect after thorasic extradural bupivacaine in thorasic surgery. *Br J Anaesthesia* 1996; 76: 72-6.
129. Moller IW, Dinesen K, Sondergard S, Knigge U, Kehlet H. Effect of patient-controlled analgesia on plasma catecholamine, cortisol and glucose concenterations after cholecystectomy. *Br J Anaesth.* 1988; 61: 160-4.
130. Licker M, Suter PM, Krauert F, Rıfat NK. Metabolic response to lower abdominal surgery analgesia by epidural blockade compared with intravenous opiate infusion. *Eur J Anaesth.* 1994; 11: 193-9.
131. Moller IW, Hjortso E, Krantz T, Wandall E, Kehlet H. The modifying effect of spinal anaesthesia on intra- and postoperative adrenocortical and hyperglycaemic response to surgery. *Acta Anaesthesiol Scand* 1984; 28: 266-9.
132. Jensen CH, Berthelsen P, Kulh C, Kehlet H. Effect of epidural analgesia on glucose tolerance during surgery. *Acta Anaesthesiol Scand* 1980; 24: 472-4.
133. Desborough JP. The stress response trauma and surgery. *Br J Anaesth.* 2000; 85: 109-17.
134. Lattermann R, Carli F, Wykes L, Schricker T. Epidural Blockade Modifies Perioperative Glucose Production without Affecting Protein Catabolism. *Anesthesiology* 2002; 97: 374-81.
135. Salomaki TE, Leppahuoto J, Laitinen JO, Vuolteenaho O, Nuutinen DS. Epidural versus intravenous fentanyl for reducing hormonal, metabolic and physiologic responses after thoracotomy . *Anesthesiology* 1993; 79: 672-9.
136. Engquist A, Fog-Moller F, Christiansen C, Thode J, et al. Influence of epidural analgesia on the catecholamine and cyclic AMP responses to surgery. *Acta Anaesthesiol Scand* 1980; 24:17-21.
137. Nicholson G, Hall GM, Burrin JM. Peri-operative steroid supplementation. *Anaesthesia* 1998; 53: 1091-4.
138. Aydın Ö, Aldemir M, Taçyıldız İ, ve ark. Perioperatif İbuprofen tedavisinin cerrahi stres üzerindeki hormonal ve metabolik etkileri. *Ulus Travma Derg.* 2002; 8: 6-10.
139. Wanscher M, Antonsen S, Toft P, Knudsen F, Helbo-Hansen HS. Attenuation of intra-operative surgical stress response has no influence on post-operative degranulation of polymorphonuclear granulocytes. *Eur J Anaesthiol.* 1991; 8: 393-400.
140. Hase K, Meguro K. Perioperative stres response in elderly patients for elective gastrectomy the comparison between isoflurane anesthesia and sevoflurane anesthesia both combined with epidural anaesthesia. *Masui* 2000; 49: 121-9.
141. Qu DM, Jin YF, Ye TH, Cui YS, Li SQ, Zhang ZY. The effects of general anesthesia combined with epidural anesthesia on the stres response in thoracic surgery. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi.* 2003; 10; 83: 408-11.

142. Engquist A, Brant MR, Fernandez A. The blocking effect of epidural analgesia on the adrenocortical and hyperglycemic responses to surgery. *Acta Anaesthesiol Scand* 1977; 231: 330-5.
143. Kouraklis G, Glinavou A, Raftopoulos L, et al. Epidural analgesia attenuates the systemic stress response to upper abdominal surgery: a randomized trial. *Int Surg*. 2000; 85: 353-7.
144. Norman JG, Fink GW. The effects of epidural anesthesia on the neuroendocrine response to major surgical stress: A randomized prospective trial. *Am Surgeon* 1997; 63: 75-80.
145. Breslow MJ, Parker SD, Frank SM, et al. Determinants of catecholamine and cortisol responses to lower extremity revascularization. *Anesthesiology* 1993; 79: 1202-9.
146. Asoh T, Tsuji H, Shirasaka C, Takeuchi Y. Effect of epidural analgesia on metabolic response to major upper abdominal surgery. *Acta Anaesthesiol Scand*. 1983 Jun; 27 (3): 233-7.
147. Schrickler T, Galeone M, Wykes L, Carli F. Effect of desflurane/remifentanyl anaesthesia on glucose metabolism during surgery: a comparison with desflurane/epidural anaesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2004 Feb; 48(2): 169-73.
148. Christensen NJ, Hilsted J, Hegedus L, et al. Effects of surgical stress and insulin on cardiovascular function and norepinephrine kinetics. *Am J Physiol*. 1984; 247: E29-34.
149. Lattermann R, Belohlavek G, Wittmann S, et al. The anticatabolic effect of neuraxial blockade after hip surgery. *Anesth Analg*. 2005 Oct; 101 (4): 1202-8, table of contents.
150. Christopherson R, Beattie C, Frank SM, et al. Perioperative morbidity in patients randomized to epidural or general anesthesia for lower extremity vascular surgery. Perioperative ischemia randomized anesthesia trial study group. *Anesthesiology* 1993; 79: 422-34.
151. Beilin B, Shavit Y, Trabekin E, et al. The effects of postoperative pain management on immune response to surgery. *Anesth Analg*. 2003; 97: 822-7.
152. Volk T, Schenk M, Voigt LK, et al. Postoperative epidural anesthesia preserves lymphocyte, but not monocyte, immune function after major spine surgery. *Anesth Analg*. 2004; 98: 1086-92.
153. Gottschalk A, Freitag M, Burmeister MA, Becker C, Horn EP. Patient-controlled thoracic epidural infusion with ropivacaine 0.375% provides comparable pain relief as bupivacaine 0.125% plus sufentanil after major abdominal gynecologic tumor surgery. *Reg Anesth Pain Med*. 2002; 27: 367-73.
154. Cahill J, Murphy D, Brien D, Mulhall J, Fitzpatrick G. Epidural buprenorphine for pain relief after major abdominal surgery. A controlled comparison with epidural morphine. *Anaesthesia* 1983; 38: 760-4.
155. Howell P, Davies W, Wrigley M, Tan P, Morgan B. Comparison of four local extradural anaesthetic solutions for elective Caesarean section. *Br J Anaesthesia*, 1990; 65: 648-653.

- 156.** CPW Chu, JCCM Yap, PP Chen, HH Hung. Postoperative outcome in Chinese patients having primary total knee arthroplasty under general anaesthesia / intravenous patient-controlled analgesia compared to spinal-epidural anaesthesia / analgesia. *Hong Kong Med J.* 2006; 12: 442-7.
- 157.** Breslow MJ, Jordan DA, Christopherson R, et al. Epidural morphine decreases postoperative hypertension by attenuating sympathetic nervous system hyperactivity. *JAMA* 1989; 261: 3577-81.
- 158.** Doss NW, Ipe J, Crimi T, Rajpal S, et al. Continuous thoracic epidural anesthesia with 0.2 % ropivacaine versus general anesthesia for perioperative management of modified radical mastectomy. *Anesth Analg.* 2001 Jun; 92 (6): 1552-7.

10. TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimleriyle eğitimime olan katkılarından dolayı değerli hocalarım Prof. Dr. Şeref Otelcioğlu, Prof. Dr. Selmin Ökesli, Doç. Dr. Alper Yosunkaya, Doç. Dr. Sema Tuncer, Doç. Dr. Cemile Öztin Öğün, Doç. Dr. Ateş Duman, Doç. Dr. Ruhiye Reisli, Doç. Dr. Jale Bengi Çelik, Yrd. Doç. Dr. Aybars Tavlan, Yrd. Doç. Dr. Atilla Erol, Yrd. Doç. Dr. Gamze Sarkılar ve Yrd. Doç. Dr. Tuba Erdem, Yrd. Doç. Dr. Hale Borazan'a, bu çalışmanın yürütülmesinde yol gösterici, yardımcı ve destekleyici tutumlarından dolayı tez danışmanım, değerli hocam Yrd. Doç. Dr. Ahmet Topal' a, katkılarından dolayı Uzm. Dr. Fatih Kara'ya, Uzm. Dr. Murat Dursun ve Dr. Mürüvvet Dayıoğlu' na; ihtisasım süresince birlikte çalıştığım asistan ve anestezi teknisyeni arkadaşlarıma, reanimasyon ve ağrı ünitesi çalışanlarına ve ayrıca her zaman destekleriyle yanımda olan aileme teşekkürlerimi ve saygılarımı sunarım.

Dr. Semra ÇALIMLI