

T1241



T.C.  
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON  
ANABİLİM DALI

**EPİDURAL UYGULANAN BUPİVAKAİN, BUPİVAKAİN + FENTANİL,  
BUPİVAKAİN + VERAPAMİL KOMBİNASYONLARININ  
NÖROENDOKRİN YANITA ETKİLERİ**

T1241/1-1

**(Uzmanlık Tezi)**

**Dr. Ayça ATAKLI**

**Tez Danışmanı : Prof.Dr. Ayten TRAKYA**

***“Tezinden Kaynakça Gösterilerek Faydalanılabilir”***

**2001-ANTALYA**

**AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ**  
Merkezi

## **TEŐEKKÜR**

*Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakóltesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon  
Anabilim Dalı' nda uzmanlık eğitimim süresince, eğitimime katkıda  
bulunan tüm hocalarıma ve arkadaşlarıma sonsuz teşekkürler ediyorum.*

**Dr. Ayça Ataklı**

**Antalya, 2001**

## İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
GİRİŞ	1 - 2
GENEL BİLGİLER	2 - 37
YÖNTEM VE GEREÇLER	38 - 40
BULGULAR	41 - 58
TARTIŞMA VE SONUÇ	59 - 65
ÖZET	66 - 67
KAYNAKLAR	68 - 73

## GİRİŞ

Eski Mısır, Hint, Çin ve Mezopotamya' da olduğu gibi eski Yunan Uygarlıklarında da çeşitli ağrı giderici yöntemler uygulanmıştır. Bugün bile modern tıbbın babası olarak kabul edilen Hipokrat (MÖ.460-360) daha o yıllarda klinik düzeydeki ağrıya önem vermiş ve çok sayıda analjezik ile ağrı kesici yöntemler geliştirmiştir. Hipokrat' ın tıba en büyük katkılarından biri de "primum non nocere" - önce zarar verme - ilkesini yerleştirmiş olmasıdır.

Ortaçağ tıbbının önde gelen isimlerinden İbn-i Sina, ağrı fizyolojisi ve ağrı dindirme yöntemleriyle ilgili bir yapıtında, öncelikle sebebin ortadan kaldırılması gerektiğini, ilaveten soğuk uygulayarak ve bazı ilaçların kullanılmasıyla iyi sonuç alınabileceğini bildirmiştir (1).

Travma ve cerrahi işlem sonrası organizmada gelişen strese yanıt da ağrı oluşumunda çok önemli bir faktör olarak rol oynamaktadır. Stres faktörün etkisiyle organizmada metabolik, hematolojik, immünolojik ve hormonal düzeyde bir takım adaptasyon bulguları ortaya çıkar.

İlk kez 1929' da Cannon, travmaya homeostatik cevapta otonom sinir sisteminin önemini vurgulamış ve « strese nöroendokrin yanıt » kavramını ortaya koymuştur. Bauer 1972' de bu cevabın bir bölümü olan artmış idrar nitrojen konsantrasyonuna dikkat çekmiştir. Selye 1946' da bu yanıtın adrenal korteks tarafından başlatılıp kontrol edildiğini ileri sürmüştür. Hume ve Egdahl 1959' da stres sırasında kortikosteroid salınımının arttığını göstererek Selye' yi desteklemişlerdir. Cuthbertson 1976' da travmadan 3 ila 8 gün sonra izlenen negatif nitrojen dengesini ve hipermetabolik dönemi tanımlamıştır. Yine Savage 1978' de stres yanıtı sempatik aktivasyonun doku hipoksisi, asidoz ve myokard iskemisine yol açtığını, artmış katabolizmanın ise doku iyileşmesini geciktirdiğini ve immün yanıtı baskıladığını bildirmiştir ( 2 )



Günümüzde çeşitli anestezi yöntemleri ile beraberinde farklı anestezi ve analjezik ilaçların kullanılmasıyla, intraoperatif ve postoperatif dönemde kaliteli analjezi sağlayarak olası zararlı yanıtları en aza indirmek mümkün hale gelmiştir.

Biz de çalışmamızda epidural anestezi yöntemiyle beraber, farklı yardımcı ilaçları üç ayrı hasta grubunda bolus tarzında, sadece bupivakain, bupivakain + fentanil ve bupivakain + verapamil kombinasyonlarını kullanmak suretiyle bu ilaçların intraoperatif ve postoperatif dönemde analjezi ve nöroendokrin stres yanıt üzerine etkilerini araştırmayı planladık.

## GENEL BİLGİLER

### STRESE NÖROENDOKRİN YANIT

Stresin türü ne olursa olsun organizmada, genel bir adaptasyon sendromuna yol açar. Travma ya da cerrahi işlem sonrası santral sinir sisteminin kontrolünde gelişen hormonal, metabolik, hematolojik ve immünolojik bir takım sistemik reaksiyonlara stres cevabı denilmektedir.

İlk kez 1929' da Cannon, travmaya karşı homeostatik cevapta otonom sinir sisteminin önemini vurgulamış ve « strese karşı nöroendokrin yanıt » kavramını ortaya koymuştur. Bauer 1972' de bu cevabın bir bölümü olan artmış idrar nitrojen konsantrasyonuna dikkat çekmiştir. Selye ise 1946' da bu yanıtın adrenal korteks tarafından başlatılıp kontrol edildiğini ileri sürmüştür. Hume ve Egdahl 1959' da stres sırasında kortikosteroid salınımının arttığını göstererek Selye' yi desteklemişlerdir. Cuthbertson 1976' da travmadan 3 ila 8 gün sonra izlenen negatif nitrojen dengesini ve hipermetabolik dönemi tanımlamıştır. Yine 1978' de Savage, stres yanıtına sempatik aktivasyonun doku hipoksisi, asidoz ve myokard iskemisine yol açtığını, artmış katabolizmanın ise, doku iyileşmesini geciktirdiğini ve immün yanıtı baskıladığını bildirmiştir.

Stres yanıtın 3 aşaması vardır:

- a) Artmış katekolaminlerle karakterize - " savaş veya kaçış „ (flight or flight) dönemi
- b) Kilo kaybı ve yorgunlukla seyreden - ara dönem
- c) Hipermetabolizma, negatif azot dengesi ve glukoz intoleransının görüldüğü - son dönem (2).

Cerrahi travma, minör elektif girişimler dahil sepsisle karakterize, komplike major girişimleri de içine alan bir hasarlanmadır. Organizma bu zararlı uyarılara karşı hem lokal hem de genel cevap oluşturur. Lokal cevap inflamatuvar reaksiyonları içerir. Genel cevap ise yaralanmanın şiddetine bağlı olarak değişen, hipermetabolizmaya yol açabilen endokrin ve metabolik aktivasyonları içerir.

Metabolik aktivite iki faza ayrılır:

- 1) Hipodinamik faz: ( Ebb - Şok fazı )
- 2) Hiperdinamik faz: ( Flow - Akım fazı )

**Hipodinamik faz :** Başlangıçtaki akut fazı ifade eden bu dönem, metabolik hızda azalma ve çoğu fizyolojik sürecin depresyonu ile karakterizedir.

**Hiperdinamik faz :** Cerrahi travmanın büyüklüğüne ya da komplikasyonların ortaya çıkmasına bağlı olarak birkaç gün ya da hafta sürebilir. Tipik bulgu olarak; metabolizma hızı ve kardiak output artar. Katabolik hormonlar yükselir, anabolik hormon düzeyleri düşer.

Cerrahiye stres cevabın yoğunluğu, doğrudan doku travmasının derecesine bağlıdır. Kısa süren diagnostik girişimlerde, göz ve kulak cerrahisinde, vücuttaki yüzeysel girişimlerde geçici yükselmeler olurken, toraks ve abdominal girişimlerde ise daha derin cevaplar oluşur ( 2 )

Cerrahiye yanıt olarak gelişen sistemik reaksiyonları şöyle sıralayabiliriz:

- 1) Sempatik sistemin aktivasyonu
- 2) Endokrin stres cevap
  - Pituitar hormon sekresyonu
  - İnsülin direnci
- 3) Metabolik Yanıt ( Karbonhidrat, protein, yağ, su ve elektrolit metabolizması ve diğer değişiklikleri kapsar )
- 4) Periferik ve Merkezi Sinir Sisteminin Etkisi
- 5) İmmünolojik ve hematolojik değişiklikler
  - Sitokin ve prostaglandin üretimi
  - Akut faz reaksiyonu
  - Nötrofil lökositozisi
  - Lenfosit proliferasyonu

Cerrahi stres cevap, sempatik sinir sisteminin aktivasyonu ve pituitar hormonların sekresyonlarında artışla karakterizedir

### I) SEMPATİK SİSTEMİN AKTİVASYONU

Sempatik otonomik sinir sisteminin hipotalamik aktivasyonu sonucu adrenal medulladan katekolamin salınımı ve presinaptik sinir uçlarından norepinefin salınımı artar. Sempatik sistem aktivasyonu ile kardiyovasküler sistemde hipertansiyon ve taşikardi gözlenir. Karaciğer, böbrek ve pankreas gibi viseral organların fonksiyonlarında da değişiklikler görülebilir.

## II ) ENDOKRİN YANIT

Cerrahi alandan salınan lokal endogen aljezik maddelerin etkisiyle afferent nosiseptif, sempatik afferent ve otonom afferent uyarılar, hipotalamohipofizer aksı uyararak bir seri hormonal yanıtı başlatmaktadır. Hipofiz hormonlarının sekresyonlarındaki artma şu şekilde olmaktadır :

### Ön Hipofizde :

Ön hipofiz hormon sekresyonları, hipotalamik salgılatıcı ( releasing ) faktörlerce uyarılır. Hipofiz, adrenokortikotropik hormonun (ACTH) prekürsör molekülünü sentezler ki bu pro-opiomelanokortindir. Bu prekürsör ACTH,  $\beta$  endorfin ve N-terminale metabolize olur. Growth hormon ve prolaktin de, cerrahi stimülusa yanıt olarak salınırlar. TSH, FSH, LH gibi diğer ön hipofiz hormonlarında ise belirgin değişiklikler gözlenmemektedir.

### Arka Hipofizde :

Buranın temel hormonu antidiüretik hormon = ADH (arginine vasopressin) olup ön hipofizden pro-opiomelanokortin sekresyonunu uyararak kortikotropin salınımını etkiler.

### Kortikotropin ( ACTH ) :

39 amino asitten oluşan bir peptiddir. ACTH, adrenal korteksi uyararak dolaşımdaki kortizol konsantrasyonunu artırır. Cerrahi, ACTH ve kortizol'ün en güçlü uyarıcısıdır. Dakikalar içinde plazma konsantrasyonlarında belirgin artışlar gözlenebilir.

### Growth hormon ( GH ) = Somatotrophin :

191 amino asitten oluşan peptid bir türüdür. Salınımını hipotalamusdan salınan growth hormone salgılatıcı faktör (GHRF) sağlar. Büyümenin düzenlenmesinde etkindir. Protein sentezini uyarır ve yıkımını ise azaltır, lipolizi arttırır, anti-insülin etki gösterir. Karaciğerde glikojenolizi uyarır. Cerrahi ve travmayla yaralanmanın şiddetine bağlı olarak hipofizden growth hormon sekresyonu artmaktadır.

### $\beta$ Endorfin :

Pro-opiomelanokortinden üretilen 31 amino asitten oluşan bir opioid peptiddir. Cerrahi sonrası dolaşımda artan  $\beta$  endorfin sekresyonları, hipofiz hormon sekresyonlarındaki artışı yansıtır. Büyük bir metabolik aktivitesi yoktur.

### **Prolaktin :**

Growth hormona benzer yapıda, 199 amino asitden oluşan bir hormondur. Eksersizle ve cerrahiyle ve gebelikde üretimi artar. Buna bağlı olarak memeden süt salınımı artar. Metabolik aktivitesi çok azdır.

### **Kortizol :**

Cerrahinin başlaması ve ACTH' nin uyarımı ile adrenal korteksten kortizol sekresyonu artar. Travmanın şiddetine bağlı olarak, 4 – 6 saat içinde 400 nmol / lt' den 1500 nmol/lt'ye ulaşabilir. Kortizol cevabı anestetik yöntemlerle değiştirilebilmektedir.

Genellikle, dolaşımda artmış olan kortizol, ACTH sekresyonunu inhibe etmek için bir negatif feed back mekanizması başlatır. Cerrahi sonrası her iki hormon düzeyinin yüksek kalmasıyla bu kontrol mekanizmasının etkisiz kaldığı görülebilir.

Kortizol, karaciğerde glukoneogenezi artırır. Glukozun hücreler tarafından kullanılmasını inhibe eder. Yine protein yıkımını trigliseridlerin gliserol ve yağ asidine yıkılmasından oluşan glukoneojenik prekürsörlerin üretiminde artırır.

Antiinflamatuvar etki göstererek inflamasyon bölgesinde, nötrofil ve makrofajların birikimini önler. Özellikle, prostaglandinler gibi inflamatuvar mediatör sentezine engel olur.

### **İnsülin :**

Anabolik bir hormon olup; yirmibir ve otuz amino asid içeren bir polipeptidir. Pankreasın  $\beta$  hücrelerince sentezlenir ve salınır. Kanın glukoz ve amino asid konsantrasyonu arttığında salınır. Glukozun kas hücrelerine ve adipoz dokuya girişini, glikojen ve trigliseridlere dönüşümünü artırır. Karaciğerde glukozdan glikojen yapımını uyarır. Protein katabolizmasını ve lipolizisi inhibe eder.

Anestezi indüksiyonundan sonra, insülin konsantrasyonları azalır. Cerrahi işlemler sırasında insülin sekresyonunda yetmezlik vardır. Buna bağlı olarak hiperglisemik cevap gelişir. Buna kısmen  $\beta$  hücre sekresyonuyla gelişen  $\alpha$ -adrenerjik inhibisyonda yardımcı olur. Perioperatif dönemde meydana gelen, insüline hücreysel cevapda bir azalma olur ki buna **insülin rezistansı** denir.

### **Glukagon :**

Pankreasın  $\alpha$  hücrelerinde üretilir. Karaciğerde glikojenolizisi ve amino asidden glukoneogenesis oluşumunu artırır. Lipolitik etkisi vardır. Major cerrahiden sonra plazma konsantrasyonunda geçici olarak artış göstermesine rağmen, hiperglisemi oluşumuna büyük bir katkısı yoktur.

### **Troid Hormonları :**

Troid stimüle eden hormon ( TSH ) etkisi altında troid bezinden (T<sub>4</sub>) thyroxine ve (T<sub>3</sub>) tri-iodothyronine salınır. Dokularda T<sub>4</sub> monodeiodinasyon ile T<sub>3</sub>'e döner. T<sub>3</sub> metabolik olarak T<sub>4</sub>' den 3-5 kez daha aktiftir. Plazmadaki serbest troid hormonları metabolik olarak aktiftirler. Plazmada, prealbümine, albümine ve troid bağlayan globüline bağlanırlar. Bundan dolayı dolaşımda serbest T<sub>3</sub> ve T<sub>4</sub> düşük konsantrasyonlarda bulunurlar. Aktive oldukları dokularda O<sub>2</sub> tüketimini arttırlar. Troid hormon aktivasyonu ile metabolizma hızlanır, ısı üretimi artar. Santral ve periferik sinir sistemini stimüle etme, barsaktan karbonhidrat absorpsiyonunu arttırma, büyüme ve gelişmeyi etkileme gibi görevlere sahiptir.

Cerrahi işlemler sonrası total ve serbest T<sub>3</sub> konsantrasyonları azalırsa da ancak birkaç gün sonra normale döner. TSH konsantrasyonları ise ilk 2 saatte azalır, sonra preoperatif düzeye döner.

### **Gonodotropinler :**

Lüteinizan hormon ( LH ) ve Folikül stimüle edici hormon ( FSH ) ön hipofizden salınırlar. FSH kadında ovaryumda folikül oluşumundan, erkekde ise spermatik epitelyumu düzenlemekten sorumludur. LH erkekde testesteron üreten Leydig hücrelerinin büyümesini ve gelişmesini, kadınlarda ise ovaryumda folikül olgunlaşmasını ve östrojen salınımını sağlar, ovulasyondan sonra ise foliküllerin corpus luteuma dönüşümünü uyarır. Cerrahi işlemler sonrasında testesteron konsantrasyonları birkaç gün süreyle düşer. Oysa LH düzeyleri değişkenlik gösterir. Kadınlarda östradiol konsantrasyonları postoperatif dönemde 5 günden fazla devam eden bir süreçte düşük seyredebilir ( 4 )

## **III ) METABOLİK YANIT**

### **A ) Karbonhidrat metabolizması :**

Cerrahiye karşı gelişen endokrin yanıtla, anabolik hormon sekresyonunda artma, katabolik hormon sekresyonunda ise azalma meydana gelir. Artmış kortizol ve katekolaminlerle beraber hepatik glikojenolizis ve glukoneogenezis sonucu glukoz üretimi artar. Bu nedenle kan glukozunda artış gözlenirken periferik kullanımında azalma gözlenir.

Kan glukoz düzeyi ile cerrahinin yoğunluğu arasında paralellik vardır. Örneğin : kardiak cerrahide kan-glukoz konsantrasyonları 10-12 mmol/l üzerinde artabilir, 24

saatden daha uzun bir süre böyle yüksek seyredebilir. Oysa küçük cerrahi girişimlerde bu değişiklikler daha az belirgindir.

Glukoz homeostasisini sağladığı bilinen mekanizmalar perioperatif dönemde etkisizdir. Gelişen **insülin rezistansı**yla beraber, aktivasyonunda gözlenen azalmaya paralel insülinde oluşan nisbi eksiklik, katabolik hormonların glukoz üretimini arttırması ve **glukoz intoleransı** sonucunda ısrarcı bir **hiperglisemi** gelişir ( 3, 4 ).

#### **B ) Protein metabolizması :**

Kortizoldeki yükselmeye beraber protein katabolizması uyarılır. Öncelikli olarak iskelet kasları yıkılır. Bunu bazı viseral kas proteinlerinin amino asit salınımı için katabolize olması izler. Ya da karaciğerde, özellikle akut faz proteini gibi yeni protein oluşumu için kullanılırlar. Amino asitler organizmanın ihtiyaç göstermesi halinde karaciğerde glukoz, yağ asitlerine veya keton cisimlerine dönüşebilirler. Büyük cerrahi ve travma sonrasında hastalarda, protein katabolizmasındaki artışa bağlı olarak belirgin kilo kaybı ve kas erimesi gözlenir. Protein kaybı, indirekt olarak, idrarda nitrogen atılımındaki artışla saptanabilir.

#### **C ) Yağ metabolizması :**

Cerrahi işlemler sırasında gözlenen hormonal değişiklikler sonucunda yağlar, trigliserid olarak depolanır. Lipolizis ile gliserol ve yağ asitlerine dönerler. Bunların plazma konsantrasyonlarında belirgin bir değişme olmamasına rağmen, trigliseridlerin serbestleşmesi sonucunda nisbi bir artış söz konusudur. Kortizol, katekolaminler ve growth hormon lipolizi arttırır diğer taraftan insülin lipolizi inhibe eder. Lipolizis ile oluşan gliserol ise karaciğerde glikoneogenesis için bir substrat görevini üstlenir. Yağ asitleri karaciğer ve kaslarda oksitlenerek ya keton cisimlerine dönerler ya da tekrar esterleşirler ( 4 )

#### **D ) Su ve elektrolit metabolizması :**

Meydana gelen hormonal değişikliklerle vücudun sıvı volümünün yeterli düzeyde kalması sağlanır. ADH doğrudan böbreklere etki ederek, su tutulmasını ve idrarın yoğunlaştırılmasını sağlar. Vasopresin sekresyonunda gözlenen artış 3-5 gün devam edebilir ki; bu cerrahi işlemin büyüklüğü ve komplikasyonların gelişmesi ile yakından ilişkilidir. Sempatik uyarıların artmasıyla, böbreklerin jukstoglomerüler hücrelerinden salınan renin, angiotensin II üretimini uyarır. Bu da adrenal korteksten aldosteron salınımını davet ederek, böbreğin distal tüblerinden Na ve su geri emilimine ve  $K^+$  atılımında artışa yol açar ( 3,4 )

#### **E ) Diğer Değişiklikler :**

##### **Oksijen Tüketimi:**

Cerrahi işlemler oksijen tüketimini artırır. Özellikle üst batin girişimlerinden sonra, %25 oranında artma olabilir.

##### **Vücut ısısı:**

İnterlökin - I aracılığıyla vücut ısısı 38° C' ye çıkabilir.

##### **İmmün yanıt:**

Cerrahi işlemlere bağlı olarak hem sellüler ve humoral immünite, hem de spesifik ve nonspesifik immün yanıtlar etkilenir. Sıklıkla lökosit ve lenfosit sayısı, antikor yanıtı, serum opsonin aktivitesi, fibronektin düzeyi ve interleukin - 2 etkinliğinde azalma yanında, nötrofil yapışkanlığında ve serum immünosupressif faktörlerde ise bozulma gözlenir ( 5 ).

##### **Koagülasyon:**

Cerrahi travma hem koagülasyonda hem de fibrinolitik sistemde değişiklikler meydana getirir. İntraoperatif olarak hem koagülasyonda hem de fibrinolitik aktivite de artma, postoperatif fibrinoliziste ise azalma meydana gelir. Trombosit sayısı ve yapışkanlığıyla beraber, faktör V ve VIII artar. Karaciğerde ise fibrinojen sentezi artar, fibrinolitik aktivite azalır ( 6 ).

##### **Laktat ve Ketonlar:**

Kan laktat düzeyi genel anestezi altında kısmen artar. Oysa sinir bloklarıyla kan laktatı düşer. Histerektomilerde; 3 - hidrosibütirat' ın intraoperatif artışı, sinir bloklarıyla önlenebilmiştir. Genel anestezi uygulanan histerektomi ve diz cerrahisi olgularında postoperatif dönemde 3 - hidrosibütirat düzeylerinde artış gözlenmiştir (3)

#### **IV ) PERİFERİK VE MERKEZİ SINIR SİSTEMİNİN ROLÜ**

Periferik ve merkezi sinir sistemi bilindiği üzere strese verilen cevapta en büyük rolü üstlenmektedir. Nosiseptif sinyaller, miyelinli (A ve δ) lifleri ve miyelinsiz (C) sensoryal afferent liflerle dorsal boynuzdaki substantia gelatinosaya iletilirler. Buradan santral sinir sistemine, talamusun ventral ve posterior nükleusuna kadar yayılırlar. Ağrının modülasyonu, orta beyin ve spinal kord' da inen inhibe edici sistem (descending inhibitör sistem) tarafından düzenlenmektedir.



Çeşitli nosiseptif uyarılara stres cevap meydana gelir. Yine travmatize bölgelerden salgılanan lokal doku faktörlerinin ( histamin, bradikinin, serotonin, kininler, substans P gibi ) etkisiyle de afferent nöral stimulus uyarılır. Somatosensoriyal ve sempatik yollar vasıtasıyla iletilen afferent stimuluslar bu cevabın oluşumunda temel rolü üstlenirler

Küçük cerrahi girişimlere karşı cevapta oluşan rol oynayan mekanizmaların temelinde endokrin metabolik cevap yatar. Büyük girişimlerde ise, diğer uyarılar da cevap oluşumunu potansiyelize ederler ki bunlar; akut faz protein sistemleri, sitokinler, koagülasyon sistemi ve fibrinolitik mekanizmalardır

Hipotansiyonun eşlik etmediği hemoraji, asidoz, hipoksi gibi cerrahi travmaya eklenmiş bir enfeksiyon da stres cevabı aktive edebilmektedir. Isı kaybı ise tek başına stres cevap nedeni olmayıp arttırıcı faktör olarak rol oynamaktadır ( 3 )

## V ) İMMÜNOLOJİK DEĞİŞİKLİKLER

Cerrahi alandan salınan lokal endogen aljezik maddelerin etkisiyle de nörohormonal aktivasyon uyarılmaktadır. Lokal olarak salınmak suretiyle etki gösteren diğer bazı maddeler ise sitokinler ve prostaglandinlerdir

### Sitokinler :

İnterleukin ve interferonları içeren düşük molekül ağırlıklı protein grubudur. Doku hasarına cevap olarak erken dönemde endotel hücrelerinin, fibroblastların ve lökositlerin aktivasyonu ile oluşurlar. Yangı ve bağışıklıkta büyük rol üstlenerek sistemik etkilerini gösterirler. Hedef hücrelerinin yüzey reseptörlerine yapışırlar ve bu hücrelerdeki protein sentezini etkilerler.

Major cerrahi sonrası salınan sitokinler esas sitokinlerdir. Bunlar İnterlökin-I, tümör nekroz faktör- $\alpha$  ( TNF- $\alpha$  ) ve interlökin-6 ( İL-6 )' dir. Akut faz cevabı olarak bilinen ve sistemik reaksiyonlara sebep olan sorumlu sitokin İL-6' dir ( 4 )

### İnterlökin - 6 :

26 kDa proteini dir. Dolaşımda ölçülemeyecek miktarda düşük bulunurlar. Cerrahi işlemin 30 ve 60 dakikalarında konsantrasyonu artmaya başlar. Sitokin üretimi travmanın derecesini yansıması bakımından önemlidir. Cerrahi işlemin 24 saatinde sitokin konsantrasyonları en yüksek değerine ulaşır ve 48 ila 72 saatler süresince de yüksek kalır.

İL-6' nın bir görevi de inflamatuvar mediatör ve anti-proteinaz olarak görev alan akut faz proteinlerinin karaciğerde üretiminden sorumlu olmasıdır. C-reaktif protein

(CRP), fibrinojen,  $\alpha_2$  makroglobülin ve diğer anti-proteinazlar da bu göreve iştirak ederler.

Akut faz cevabında, albumin ve transferrin gibi proteinlerin karaciğerde üretimi ise azalır. Dolaşımdaki çinko ve demir konsantrasyonları düşer.

Sitokinler invitro olarak isole-pituiter hücrelerden ACTH salınımını uyarırlar. Operasyon sonrası hastalarda önce pituiter ACTH daha sonra da kortizol salınımını arttırlar. Aynı zamanda (-) feedback mekanizması ile glukokortikoidler, sitokin sentezini inhibe ederler.

Laparoskopik cerrahide, doku hasarı konvensiyonel işlemlere göre daha azdır. O nedenle, akut faz proteinleri, İL-6 ve CRP konsantrasyonlarındaki artış çok fazla değildir. Anestezinin, cerrahi travmaya karşı gelişen sitokin cevabına etkisi yoktur. Steroidlerle sitokinler arasındaki etkileşmeden dolayı, yüksek doz steroid içeren kombine analjezik kullanımı, akut faz cevabında ve İL-6 konsantrasyonlarında azalma yapar (4).

#### **Prostaglandinler :**

Stres sonucu bir çok hücre tarafından salgılanır ve lokal hormon etkisi yaparlar. Prostanoik asitten oluşurlar. Eritrositler dışında tüm dokulardan izole edilmişlerdir. SSS'de depresyon / stimülasyon, uterus kontraksiyonlarının başlaması ve artması (prematür eylem), kapiller permeabilitede artış, lökosit kemotaksisi, alerjik reaksiyonlar ve ağrıda mediatörlük gibi çok çeşitli etkileri vardır. Adenilat siklaz aktivasyonu ile cAMP'de artış, hücre zarının depolarisasyonunda değişiklik ve düz kasdan kalsiyum salınması gibi etki mekanizmaları da vardır.

Prostaglandin  $E_2$  ( $PGE_2$ ) ve Prostaglandin  $I_2$  ( $PGI_2$ ) → koronerlerde vazodilatasyon yapar, renal antihipertansif düzenlenmeyi sağlar.

$PGE_2$  → Bronş düz kalarında genişlemeye yol açar.

$PGI_2$  → Trombosit agregasyonunu azaltır (4)

## CERRAHİYE STRES YANITI AZALTAN METODLAR

- 1) Genel Anestezi,
- 2) Bölgesel Anestezi,
- 3) Anabolik-katabolik hormonların harekete geçirilmesi,
- 4) Ağrı tedavisi,
- 5) Doku faktör modülasyonu, kişinin yaşı, substrat veilmesi, çevresel ısı gibi

### 1) Genel Anestezi :

Tüm intravenöz ajanların ve volatil anestetiklerin, küçük dozlarının bile cerrahi travmanın neden olduğu endokrin metabolik değişiklikler üzerine küçük de olsa bir etkileri vardır.

Eter ve siklopropan sempatik sinir sistemini ve adrenal korteksi uyarıcı etki yaparken, etomidat ve yüksek doz opioid anestezisi ise baskılayıcı bir etki göstermektedir ( 3 )

Etomidat, kortizol sentezini reversible inhibe ederek steroid sentezini önler. Böylece, kortizol ve aldosteron sentezini bloke eder. Etomidat' ın tek doz kullanımıyla bile 6-12 saatlik hormon üretimi baskılanabilir. 1-2 saatlik infüzyonuyla kortizol sentezini 24 saatden fazla bloke etmek mümkündür ( 4 )

Opioidler, hipotalamo-hipofizer hormon sekresyonunu baskırlar. Bent ve arkadaşları kardiopulmoner bypassda, yüksek dozlarda morfinin, growth hormon ve kortizol sekresyonunu bloke ettiğini; yine fentanil, sufentanil ve alfentanilin hipofizer hormon sekresyonunu suprese ettiğini göstermişlerdir ( 4 )

Alt abdominal cerrahide ise fentanilin operasyonun ilk 60 dakikasında growth hormon, kortizol ve glisemik değişiklikleri baskıladığı, bundan sonraki dönemde endokrin cevap üzerine önemli etki göstermediği bildirilmiştir ( 4 )

Üst abdominal cerrahide sistemik opioidler, stres cevabı önlemede yeterince etkili değildirler.

Benzodiazepinler, hem periferik hem de üst abdominal cerrahide, kortizol cevabını azaltır. Etki yerleri hipotalamik pituitar düzeydedir ( 4 )

Klonidine,  $\alpha_2$  adrenerjik reseptörleri aktive eden, santral etkili antihipertansifdir. Sempatolitik aktivite ile hemodinamik stabilite sağlar ve sedasyon yaparak analjezik ve

anestetik gereksinimi azaltır. Sempatetik sinir sistemi aracılığıyla stres cevabı baskılar (4).

## 2 ) Bölgesel Anestezi :

Hem operasyon sahasından santral sinir sistemine giren afferent yollar hem de karaciğer ve adrenal medullaya giden efferent otonomik nöronal yollar bölgesel anestezi ile bloke edildiğinden, cerrahi travmaya karşı oluşan adrenokortikal ve glisemik cevaplar önlenir. Sinir blokları daha sınırlı bir bölgeyi kapsadığından hormonal ve metabolik değişiklikleri ortadan kaldırmak mümkün olmaz.

Pelvis ve alt ekstremitelerde cerrahisinde, lokal anestetiklerle yapılan epidural analjezi, endokrin ve metabolik yanıtı önler. Torakal<sub>4</sub> (T<sub>4</sub>) ve Sakral<sub>5</sub> (S<sub>5</sub>) segmentlerini içeren epidural blok ise kortizol ve glukoz artışını engelleyebilir ( 4 ).

Üst abdomen ve torasik cerrahide, geniş bölgesel anestezi uygulansa bile pitüiter hormon cevabının tamamen önlenmesi olası değildir. Servikal<sub>6</sub> (C<sub>6</sub>) dermatomu üzerindeki epidural blokların, glisemik değişiklikleri inhibe ettiği, üst abdomen ve torasik cerrahiye cevap olarak kortizol konsantrasyonlarındaki artışı ise inhibe edemediği saptanmıştır ( 4 ).

Karaciğer ve adrenal medulladaki sinirlerin efferent blokajıyla hiperglisemik cevaplar inhibe olurken, yetersiz afferent somatik ve sempatik sinir bloğu ile hipofizer aktivasyon olmakta ve ACTH'nın etkisi altında adrenal korteksten kortizol salınımı artmaktadır ( 4 ).

Epidural analjezinin plazma kortizol ve growth hormon düzeylerine etkisi olmamasına rağmen plazma prolaktin, Luteinizan Hormon (LH) ve Folikül Stimüle Edici Hormon (FSH) düzeylerinde düşümlere neden olduğu gözlenmiştir. T<sub>4</sub>-S<sub>5</sub> epidural anestezisi uygulamalarının 20 ve 30 dakikalarında meydana gelen metabolik değişikliklere rağmen, kan glukozu, laktat, alanin, serbest yağ asitleri, gliserol ve ketonlarda da ise önemli değişiklikler olmamıştır ( 3 ).

Oysa, hiperbarik tetrakain ve bupivakain ile yapılan spinal çalışmalarda, sensoriyal analjezinin yayılmasıyla ilişkili olarak katekolamin düzeyinin düştüğü saptanmıştır. T<sub>9</sub> - T<sub>10</sub> düzeyindeki bloklarda, plazma katekolaminlerinde önemli değişiklikler olmazken, T<sub>2</sub>-T<sub>6</sub> dermatomlarının blokajında ise katekolamin düzeylerinde düşüş gözlenir ( 3 ). T<sub>2</sub>-T<sub>6</sub> dermatomlarının bloke edilmesiyle hiperglisemiye akut insülin cevabı inhibe edilir. Düşük seviyedeki blokların ise insülin sekresyonuna etkisi yoktur ( 3 ).

Hipoksemi ve hipotansiyon sırasında, regülatuar mekanizmalar lokal anestetiklerle bozulabilir. Bu nedenle epidural analjezi, hipotansiyona renin cevabını inhibe eder, vasopresinin konsantrasyonunu artırır.

Dolaşımdaki lokal anestezi düzeyinin endokrin metabolik fonksiyonlar üzerine etkileri tartışmalıdır. Son zamanlarda yapılan kontrol çalışmalarında ise, plazma bupivakain düzeyi 3-4 µg / lt'yi aşmadıkça kortizol, katekolamin ve çeşitli metabolitlerin plazma düzeylerinde değişiklik saptanmadığı bildirilmiştir ( 3 ).

Sinir bloklarıyla, plazma prolaktin'indeki artışlar önlenir. Pek çok genel anestezi, prolaktin sekresyonuna stimüle ettiğinden, genel anestezi ile kombine afferent sinir blokları uygulanmalıdır ( 3 )

Sinir bloklarıyla growth hormon, ACTH ve ADH cevapları inhibe olur. Beta-endorphine ve TSH' daki artışlar önlenir. Çeşitli çalışmalarda, spinal ve epidural ile yapılan sinir bloklarında kortizol cevabının inhibe olduğu gözlenmiştir. Bazı çalışmalarda ise, yeterli analjeziye rağmen, baskılayıcı etkisi önemsiz bulunmuştur. Kortizol cevabının inhibisyonundaki bu değişimler, yetersiz afferent sinir bloklarıyla açıklanabilmektedir. Sinir bloklarıyla, epinefrin ve norepinefrin cevapları da bloke olur. Sinir bloklarının plazma T<sub>4</sub> üzerine etkisi yoktur. Kombine genel anestezi ve sinir bloğuyla, çeşitli genel anestezi ajanları hepatic T<sub>4</sub> salınımına yol açtığından, intraoperatif ve erken postoperatif dönemde T<sub>4</sub>'de artma gözlenir. Kombine genel anestezi ya da sinir bloklarının plazma T<sub>3</sub> düzeyinde azalma yapmadıkları bildirilmiştir. Plazma insülin ve C-peptid düzeyleri genel anestezi altında değişmez ama sinir bloklarıyla azalabilir ( 3 )

Plazma Glukagonu ise genel anestezi, kombine genel-epidural anestezi ve epidural anestezi altında değişmez.

Cerrahi travmaya verilen hiperglisemik cevap sinir bloklarıyla azaltılabilir. Bunda artmış insülin sekresyonunun etkisi yoktur. Burada hepatic glikojenolitik inhibisyon söz konusudur. Glikojenolitik cevaba sinir bloklarının inhibitör etkisi, ya epinefrin cevabının azalmasıyla ya da karaciğere giden efferent sempatik sinir yollarının bloke olmasıyla ya da her ikisiyle birlikte olmaktadır ( 3 )

Rejyonel anestezi altında ingüinal herniotomi ve histerektomi vakalarında glukoz toleransı normal sınırlarda bulunmuş, genel anestezi altında ise, glukoz intoleransı gözlemlenmiştir. İntraoperatif glukoz toleransı üzerine sinir bloklarının etkisini, çeşitli faktörler etkilemektedir. Bu faktörlerden biri, hepatic glukoz salınımının

inhibisyonudur. İkincisi ise, cerrahi travmaya kortizol ve epinefrin cevabının inhibisyonudur. Ayrıca bu iki hormon periferik glukoz klirensini de inhibe etmektedir. Üçüncü bir faktör ise, sinir bloklarında glukoz normal insülin cevabının korunmasıdır. Ancak buna dair yapılan çalışmalar yetersizdir. Epidural anestezi altında herniotomi vakalarında, insülinin etkisinin ve klirensinin normal olduğu bildirilmiştir ( 3 ).

Rejyonal anestezinin, glukoz homeostazına, glukoz toleransına ve insülin cevabına etkisi karmaşıktır. T<sub>2</sub>T<sub>6</sub> gibi yüksek seviyedeki torasik bloklarda, pankreas hücrelerine giden afferent sempatik tonik aktivite inhibe olduğundan, glukoz insülin cevabında bozulma görülür ( 3 )

### **3 )Anabolik ve Katabolik Hormon Modülasyonu :**

Cerrahi travmaya bağlı olarak anabolik hormonların sekresyonunun (katekolaminler, kortizol, glukagon) arttığı, katabolik hormonların sekresyonunun (insülin, testosteron) ise bozulduğu bilinmektedir. Bu nedenle ya katekolaminler adrenerjik blokla antagonize edilerek ya da anabolik hormonlar verilerek postoperatif katabolizmanın anabolizmaya dönmesi sağlanır.

Metabolik cevaplar, adrenerjik blokerlerle değiştirilebilir.  $\beta$  adrenerjikler,  $\alpha$  adrenerjiklerden daha etkilidir. Postoperatif döneme ait metabolik değişimde, adrenerjik blokerlerin etki mekanizmalarıyla ilgili mevcut bilgiye henüz rastlanmadığı bildirilmektedir. İnsülin verilmesi, posttravmatik protein yıkımını azaltır. Growth hormon verilmesi, travmatize hastalarda nitrojen dengesini düzeltebilir. Çeşitli çalışmalarda, postoperatif nitrojen dengesinin düzeltilmesinde, anabolik steroidlerin etkili olduğu gösterilmiştir ( 3 ).

### **4 ) Ağrının Giderilmesi :**

a)  $\alpha_2$  agonistlerin verilmesi ve inen inhibitör yolların stimülasyonu ile ağrının giderilmesi :

Klonidin'in epidural, spinal ve sistemik verilmesiyle analjezi sağlanabilir. Sistemik ve epidural uygulanan klonidin postoperatif adrenerjik cevabı, vasopresin konsantrasyonunu, plazma kortizol ve beta-endorphine düzeylerini düşürmektedir. Cerrahi stres cevaba etkisi, epidural morfinin etkilerine benzemektedir ( 3 ).

**b) Sistemik opioid verilmesi :**

Opioid'lerin yüksek dozları kullanılmadıkça, endokrin metabolik yanıt üzerine etkileri ya hiç yoktur ya da çok azdır. Etkilerini plazmada katekolamin, kortizol ve glukoz düzeylerini etkilemeksizin yaparlar ( 3 ).

**c) Tens :**

İntraoperatif ve postoperatif dönemde oluşan endokrin ve metabolik değişikliklerin klinik bulgular üzerine etkileri önemsizdir.

**5) Doku Faktörlerinin Modülasyonu :**

**A) Yaş :**

Yaşlılarda cerrahi strese karşı endometabolik cevapta artış vardır. Bu açıdan yüksek risk taşırlar. Kortizol cevaplarında artış olmasına rağmen diğer cevaplar, genç hastalardaki gibidir.

**B) Substrat verilmesi :**

Travma, bazı substratların gereksiniminde artmaya yol açar. O nedenle bu gibi substratların verilmesi, stres cevabın önlenmesini ya da azaltılmasını sağlayabilir ( dallı zincirli amino asitler ve ketonlar gibi ).

**C) Isı kaybının azaltılması :**

Travmayla ısı üretimi artmasına rağmen, vücut ısısı düşer. Ancak bu açık kapatılmaya çalışılır. Stres cevabın uyarılmasıyla, hipotalamik bölgedeki ısı nötralizasyonu ihtiyaca göre değişir. Bu cevabı azaltmak için çevresel ısıyı arttırmak gerekir.

Son yıllardaki görüşlere göre IL-1'in etkisiyle kortizol, glukagon ve katekolaminlerin sinerjizm göstererek ısı üretimine ve vücut ısısının artmasına neden olurlar.

İntraoperatif ve postoperatif dönemde ısı kaybı artar ve vücut için ek bir stres faktörü oluşur. Isı kaybının azaltılması ve hastanın ısıtılması, plazma katekolamin cevabını ve O<sub>2</sub> tüketimini azalttığı gibi, kas glutamin konsantrasyonunu, nitrojen ve 3-metilhistidin' in üriner atılımını da azaltır. Postoperatif dönemde normal vücut ısısına yakın ( termonötral ) çevre ısısı sağlanarak, üriner nitrojen, epinefrin ve kortizol sekresyonu ve lösin'in oksidasyonu azaltılmaya çalışılır ( 3 ).



## EPİDURAL ANESTEZİ

Peridural boşluk, yukarıda foramen magnumdan aşağıda sakrokoksigeal membrana kadar uzanan paravertebral boşluk ile yanlarda vertebral pediküllerin periostu ve intervertebral foraminallerle önde ise, posterior longitudinal ligamen ve intervertebral disklerle, arkada ligamentum flavumla sınırlandırılmıştır.

Ligamentum flavum, sarı ligaman adıyla da bilinir. Elastik liflerden oluşur. Lomber bölgede oldukça serttir. Bu nedenle, iğne ile temasta bir direnç ile karşılaşılır. Bu direnç peridural aralığın saptanmasında kullanılır ( 7 ).

Peridural aralık mesafesi servikal bölgede 1 - 1,5 mm, üst torasik bölgede 2,5 - 3 mm, alt torasik bölgede 4 - 5 mm ve en geniş olduğu yer olan lumbal bölgede 5 - 6 mm genişliğindedir ( 6 ).

Peridural boşluk, yağ ve bağ dokusu ile dural kılıflarla beraber spinal sinirleri, kan damarlarını ve lenfatikleri içerir. Vertebral venler epidural aralığın ön-yan tarafında yer alırlar ve zengin bir plexus oluştururlar. Valvsiz olan bu venler aşağıda azigos venleri aracılığıyla abdominal venlerle, yukarıda ise bazivertebral venöz plexus aracılığıyla intrakraniyal venlerle bağlantılıdır. Peridural venlerle bunların uzantılarının epidural anestezi açısından iki önemli özelliği vardır :

A ) Gebelik, asit, batın içi yer kaplayan oluşumlar ya da V. cava obstrüksiyonu gibi durumlarda gelişen venöz dilatasyon, peridural aralığın daralmasına neden olur. Bu nedenle epidural aralığa orta hattan girilmeli, epidural venlerin dolgunluğunu arttıran kıcnma, öksürme gibi reflekslerin gelişmesinden sakınılmalı, daha düşük volüm ve konsantrasyonda ilaç kullanılmalıdır.

B ) İntervertebral venöz plexuslar, lokal anestetik ajanların absorpsiyonu için geniş bir yüzey oluştururlar. Bu geniş yüzey verilen maddenin difüzyon yolu ile sistemik dolaşıma geçmesini sağlar. Bu şekilde epidural enjeksiyonla kaza ile verilen hava veya yüksek doz lokal anestetik, bu venlere, oradan da kalbe ve beyne ulaşabilir.

Peridural aralık, intervertebral foramenler aracılığıyla paravertebral boşluk ve diğer dokularla da bağlantılıdır. Bu foramenler gençlerde açıkken, yaşlılarda kapanmaya meyillidir. Gençlerde solüsyonlar bu aralıklardan sızabilir. Yaşlılarda bu sızıntı olmayacağından daha az miktarda solüsyonla anestezi sağlanabilmektedir ( 7 ).



Epidural mesafeye ulaşabilmek için arka orta hattan yapılan girişimlerde sırasıyla cilt, cilt altı, supraspinöz ve interspinöz ligamanlar ile ligamentum flavum tabakaları geçilir. Cilt ve epidural boşluk arasındaki mesafe 4 - 6 cm kadardır. Bu mesafe zayıflarda 3 cm şişmanlarda 8 cm'e kadar değişebilmektedir.

Hastaların %80' inde epidural mesafede negatif bir basınç vardır. Epidural basınç lumbal bölgede - 0,5 ila - 1,0 cmH<sub>2</sub>O basıncı, torakal seviyede en fazla - 2,0, - 3,0 cmH<sub>2</sub>O ve sakral bölgede ise ya yokdur ya da çok azdır ( 6 ). Epidural aralıkdaki negatif basınç intraplevral negatif basıncın intervertebral foramenler yoluyla epidural mesafeye ulaşması sonucu ortaya çıkar. İntraplevral basıncın azalması ve subaraknoid basıncın artması epidural negatif basıncı azaltır. İntraplevral basıncın artması, BOS basıncının azalması epidural negatif basıncı artırır. Gebelikte ise venlerdeki dilatasyon sonucu basınç + 8 ila 15 cmH<sub>2</sub>O basıncına çıkabilmektedir.

Epidural aralığa verilen lokal anestezipler etkilerini şu şekilde gösterirler:

1. Epidural mesafeden geçen sinir kökleri üzerine,
2. Paravertebral aralıkdaki sinir kökleri üzerine ve onların dural kılıfları üzerine difüzyon yolu ile,
3. Duradan difüzyon yolu ile geçen ilaçların subaraknoid bölgedeki sinir kökleri üzerine,
4. Subperiostal ve subpial aralıklar içine difüzyon yolu ile geçerek

Epidural anesteziye sırasıyla; ön ve arka sinir kökleriyle onların gangliyonları, karışık spinal sinirler, beyaz ve gri rami kominikantlar, visseral sempatik afferentler ile spinal kordta inen yollar bloke olmaktadır.

Epidural blok, lokal anestezi ajanlarla sempatik blok yaparak motor, duyuşal blok ya da her ikisinin de eşlik ettiği somatik blokları oluşturur. Çoğu klinisyen major sempatik blokajdan sakınarak geniş bir güvenlik sınırı oluşturmayı tercih etmektedir. Bu nedenle analjezi düzeyini T<sub>10</sub> seviyesinde sınırlandırmaktadırlar ( 8 ). Başlıca sensoriyel ve semptomimetik lifler bloke olurken motor lifler kısmen ya da hiç bloke olmayabilir (8). Lokal anestezipler afferent sinir aktivitesini azaltırlar. Bu da motor blokaja sebep olur.

Epidural mesafeye verilen lokal anesteziğin esas etki yerleri; paravertebral yüzeydeki sinir gövdeleri, dorsal boynuz gangliası, arka-ön spinal boynuzlar, spinal kordun kendisi ve beyindir ( 8 ). Lokal anesteziplerin esas etki bölgesi spinal sinirlerin dural kılıflarını yitirdikleri intervertebral foramenlerden çıkmadan önceki bölümlerdir.

Burada lokal anesteziğin sinir gövdesine diffüzyonu daha kolay olmaktadır Bir kısmı duradan difüze olarak BOS içinde blok oluşturacak konsantrasyona ulaşabilmektedirler Epidural mesafede dural sinir kılıfı bölgesinde durayı penetre eden araknoid villusların bulunduğu alandan lokal anestetik ajanlar kolayca geçerek, bu seviyedeki kılıfsız sinir liflerini etkilemektedir

### **Nöroendokrin sisteme etkileri :**

Cerrahi travmanın neden olduğu metabolik ve endokrin değişiklikler, uygun seviyedeki sensoriyel blokajla önlenebilir. Epidural anestezinin endokrin ve metabolik değişiklikleri azaltmasının mekanizması, afferent ya da efferent veya her iki sinir demetinin yollaklarında yaptığı blokajla ilgilidir Cerrahi sahanın ve epidural boşluğun genişliği, cerrahiye karşı gelişecek stres cevabın derecesini de etkileyecektir T<sub>4</sub>-S<sub>5</sub> arasındaki mesafede uygulanacak epidural anestezi, alt batin ve alt ekstremitelerde operasyonlarında, gelişmesi olası hormonal ve metabolik cevabı önleyecektir Bununla beraber, üst abdomen ve torasik operasyonlarda oluşabilecek stres cevabı önlemede epidural anestezinin etkisi yetersiz kalmaktadır Bu da muhtemelen epidural anestetiklerin tüm nosiseptif afferent yolları tamamen bloke edememelerinden dolayıdır. Bu bağlamda açık afferent yolların rolü önemini yitirmiştir İnkomplet afferent somatik ve sempatetik blok bu mekanizmayı açıklamada en uygun örnektir Üst abdominal cerrahide yara kenarından salınan humoral faktörler ve sitokinler gibi afferent nöral impulsların hipotalamusda stres cevabı başlatması bunun en iyi kanıtıdır

Epidural opioidler, stres cevabın bloke edilmesinde lokal anestetiklerden daha az etkilidir. Oysa, epidural lokal anestetiklerin ve opioidlerin kombinasyonu nöroendokrin yanıt, sadece epidural opioidlerin kullanılmasından çok daha iyi sonuç verir ( 8 )

### **Kardiovasküler sisteme etkileri :**

T<sub>4</sub>'ün altındaki ( alçak ) bloklarda vasküler dilatasyonla beraber periferik sempatik blokta meydana gelir Arteriyel ve venöz dilatasyonla kan aşağıda ve splanik bölgelerde göllenir Venöz dilatasyon sonucu sağ atrium basıncı ve kardiyak output düşer, hipotansiyon gelişir Sağ atrium basıncındaki ani düşme refleks bradikardiye hatta kardiyak arreste neden olabilir. Kompansatuar mekanizmalar devreye girer. Bloke olmayan seviyelerin üst bölümünde efferent sempatik aktivasyonla vazokonstriksiyon oluşur

T<sub>4</sub>'ün üzerindeki ( yüksek ) bloklarda ise, kalbin sempatik sinirlerinin bloke olmasıyla kalp kontraksiyonu ve atım hızı azalır ve buna bağlı olarak hipotansiyon meydana gelir Myokardın oksijen tüketimi ve koroner kan akımı da azalır ( 8 )

### **Solunum sistemine etkileri :**

T<sub>5</sub> üzerindeki bloklarda solunumsal bir hastalığı olmayanlarda solunumu etkilemez. Ancak inspiratuar rezerv volümü azaltarak maksimum inspirasyon kapasitesini azaltır. Bu nedenle blok sonrası hem vital kapasite hem de fonksiyonel rezidüel kapasite azalır ( 7 )

### **Organ kan akımlarına etkisi :**

Kafa travmalarında intrakraniyal basınç arttığından hipotansiyon riski daha da artar. O nedenle epidural anestezi kontrendikedir. Yüksek bloklarla, hepatik kan akımı % 26, splanik kan akımı % 30, renal kan akımı da % 15 dolayında azalır. Ekstremitelerin cilt kan akımı artarken, kas kan akımı azalır. Derin ven trombozu da epidural bloklarda % 10' na kadar düşer. Gözlenen bu düşüş sadece venöz kan akımındaki artışa bağlı olmayıp, kan transfüzyonu gereksiniminde azlığına ve hastaların blok sonrasında erken mobilize edilmelerine bağlanmaktadır ( 7 )

### **Gastrointestinal sisteme etkisi :**

Epidural blokta parasempatik aktivasyondaki artma sonucu peristaltizm artar. Böylece postoperatif ileus gelişimi önlenmiş olur. Mesane tonusu kaybolur ve distansiyon gelişebilir.

Epidural blok sonrası gelişen periferik dilatasyon ve lokal anesteziklerin ısı merkezini etkilemesi sonucu spinal kordta afferent termoreseptörlerin inhibisyonu ile hipotermi ve titreme görülebilir. Hipotansiyonu önlemek için verilen yüksek volümlü ve düşük ısıdaki sıvı, hipotermiyi daha da derinleştirir ( 7 )

## EPİDURAL ANESTEZİ ENDİKASYONLARI

### A- Cerrahi endikasyonlar :

1. Üst ve alt batin cerrahisi
2. Ürolojik cerrahi
3. Pelvik cerrahi
4. Kalça ameliyatları
5. Alt ekstremitte damar cerrahisi

### B- Özel cerrahi endikasyonlar :

1. Feokromasitoma cerrahisi
2. Omurga cerrahisi
3. Mesane kanserleri cerrahisi
4. Litotripsi

### C- Obstetrik cerrahi endikasyonları :

- 1 Ağrısız eylem ve vajinal doğum
2. Sezeryan için anestezi
3. Preeklampsi olgularında

### D- Tedavi amaçlı endikasyonlar :

- 1) Postoperatif ağrı tedavisinde
- 2) Kronik ağrıda, kateter yerleştirilerek uzun süreli analjezi sağlanması
- 3) Periferik damar hastalıklarında
- 4) Postspinal baş ağrılarının tedavisinde
- 5) Lumbal siyatik sinir sendromunda
- 6) Akut pankreatit, dissekan aort anevrizması, mezenter trombozunda visseral ağrının giderilmesinde

## EPİDURAL ANESTEZİNİN KONTRENDİKASYONLARI

### A- Kesin kontrendikasyonları :

- 1) Sepsis
- 2) Bakteriyemi
- 3) Enjeksiyon yerinde cilt enfeksiyonu
- 4) Şiddetli hipovolemi
- 5) Terapotik antikoagülasyon
- 6) Artmış intrakraniyal basınç
- 7) Hasta onayının olmaması

### B- Nisbi kontrendikasyonları :

- 1) Periferik nöropati
- 2) Mini doz heparin kullanımı
- 3) Psikoz veya demans, psikolojik bozukluklar
- 4) Aspirin veya diğer antiplatelet ilaç kullanımı
- 5) Demyelinizan santral sinir sistemi hastalığı
- 6) Kooperasyon güçlüğü olan hastalar
- 7) Idiopatik subaortik stenoz ve aort stenozu gibi kardiyak lezyonların olması

## EPİDURAL ANESTEZİNİN KOMPLİKASYONLARI

### A- Anatomik ve teknik sorunlarla ilgili komplikasyonlar :

- 1) Yanlışlıkla duranın delinmesi ile spinal blok oluşması
- 2) Epidural venlere girilmesi
- 3) Epidural hematoma
- 4) Epidural abse
- 5) Masif subdural yayılım
- 6) Epidural aralıkda kateterin kopması
- 7) Lokal anesteiklerin toksik etkisi
- 8) Anterior spinal arter sendromu (Adamkiewics sendromu ): Yüksek doz adrenalini solüsyonların kullanılması, spinal kordun iskemisine ve kalıcı lezyonlara yol açabilir.

B- Hipotansiyon

C- Dura ponksiyonuna bağlı başağrısı

D- Mesane disfonksiyonu

E- Bulantı - kusma

F- Sistemik toksik reaksiyonlar

G- Lokal enfeksiyon

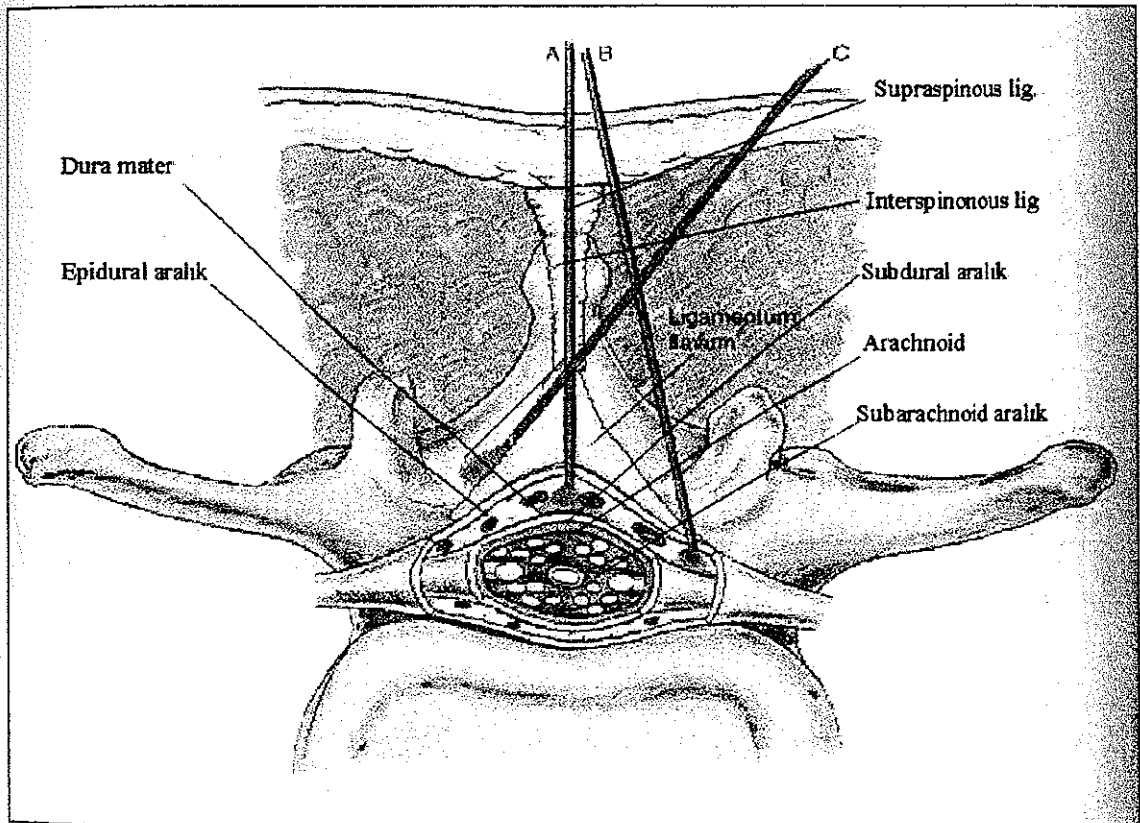
H- Bel ağrısı

I- Epidural blok sonrası nörolojik sekeller

a) Spinal kök ve sinirlere iğnenin direkt zarar vermesi

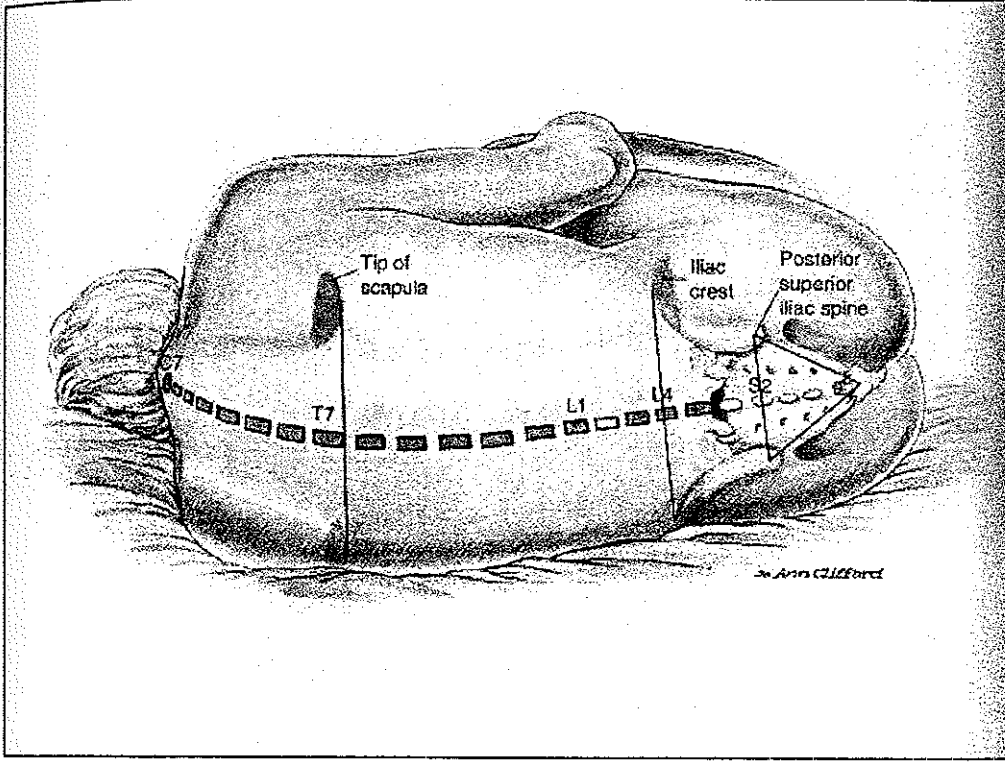
b) Spinal sinirlere ilaçların toksik ve nörolitik etkisi ile parezi ve parestezi oluşması

(6,9)

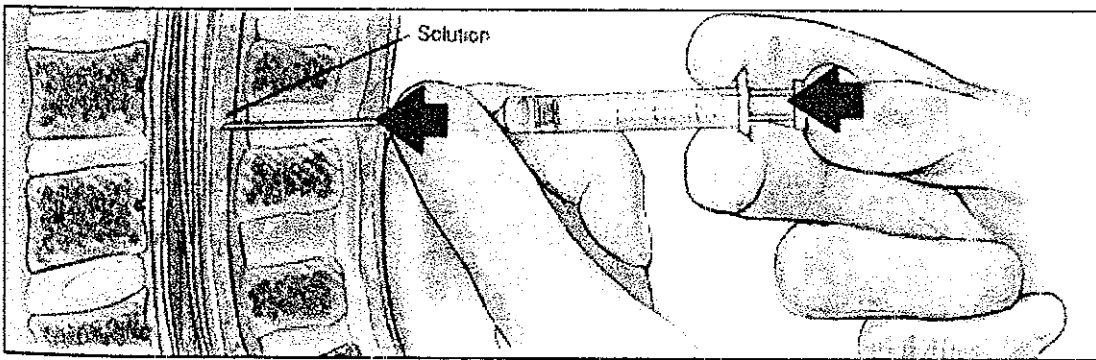


Resim 1: Arka orta hattın girişimde doku tabakaları ( Brown' dan )



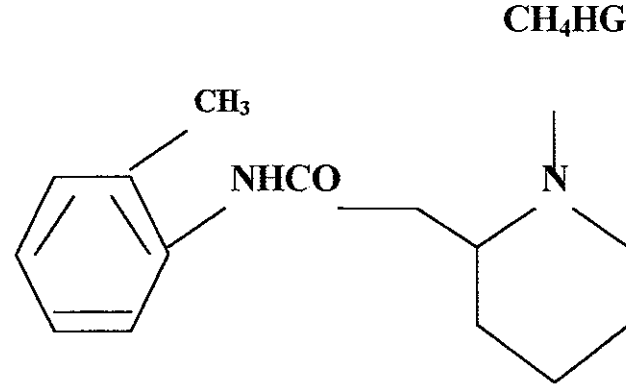


Resim 2: Yan yatar pozisyonda epidural mesafeye girişin saptanması ( Brown' dan )



Resim 3: Epidural mesafeye girişte direnç kaybı yönteminde, direncin algılandığı nokta ( Miller' dan )

## BUPIVAKAİN HİDROKLORÜR (MARCAİNE):



Kimyasal şekli bir bupivakain hidroklorid' tir. Amid grubunda yer alan güçlü ve uzun etkili bir lokal anestezikdir. Mepivakain'in kimyasal yapısına benzer. Ancak onun yan zincirindeki metil' in yerini bütül grubu almıştır. Kısa etkili ajanlara oranla lipofilik özelliği fazladır ( 7 ).

Etkisi diğer lokal anestezikler gibidir. Sinir membranındaki sodyum kanallarından iyon geçişini engeller ve sinir lifleri boyunca uyarıların iletilmesini reversible olarak bloke eder. Düşük yoğunlukta ise motor blok yapmadan analjezi sağlar.

Bupivakain infiltrasyon için %0,25'lik, periferik sinir blokları için % 0,25 - 0,5' lik, epidural blok için % 0,25, % 0,5 ve % 0,75' lik ve kaudal blok için ise % 0,25' lik konsantrasyonlarda kullanılır. Spinal anestezi için % 0,5 ila % 0,75' lik isobarik ve hiperbarik konsantrasyonları kullanılmaktadır. Topikal anestezi için ise kullanılmamaktadır. Turnike kafının erken dönemde indirilmesinden dolayı görülen kardiovasküler kollapslar nedeniyle intravenöz rejyonel anestezide kullanılması önerilmemektedir ( 10 ).

Etkisi prokainden 15 kat güçlüdür. Anestezik etkisi 5 - 10 dakikada başlar; plazmada en üst düzeye 30 - 45 dakika sonra ulaşır. Anestezi süresi ortalama 3 ila 10 saat arasında değişir. En uzun etki süresi brakial pleksus blokları gibi periferik sinir bloklarında görülür. Periferik bloklarda etkisinin 10 - 12 saate kadar uzadığını bildiren çalışmalar vardır. Spinal anestezide etkisi genellikle, 5 dakika içinde başlar ve 3 - 4 saat



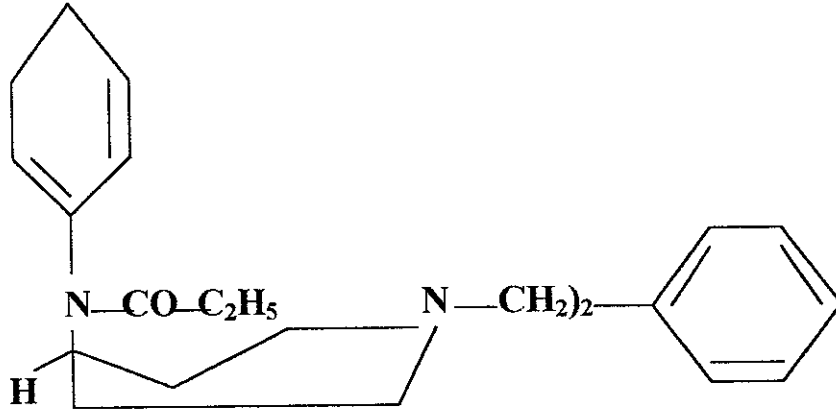
kadar devam eder. Hiperbarik solüsyonuna göre, isobarik formunda motor blok derecesi daha fazla olmaktadır (10). Epidural anestezide sensoryal blok, düşük konsantrasyonlarıyla sağlanırken, yüksek konsantrasyonun derecesine göre motor blok etkinliği de artar (11). Gebelerde, tekrarlanan % 0,125 ve % 0,5' lik konsantrasyonları ile enjeksiyon ihtiyacı azaltılırken, 2 - 3 saat gibi güvenilir bir analjezi süresi sağlanabilmektedir. Postoperatif analjezi ve kronik ağrı tedavisinde bupivakain'in yaygın kullanılmasının nedeni, motor ve sensoryal liflerde yaptığı blokajın farklı olmasıdır.

Önerilen tek dozluk maksimum miktarı 200 mg'dır. Eğer adrenaline kombine edilerek kullanılacaksa maksimum doz 250 mg'a çıkarılabilir. Bu doz 3-4 saatlik aralarla tekrarlanabilir. Genellikle, hedeflenen maksimum doz 3 mg / kg' dır (12). Karaciğerde, glukuronid konjugasyonu ile metabolize olur. İlacın yaklaşık % 10' u idrarla değişmeden atılır.

Düşük konsantrasyonları bile kalsiyum transportunu etkileyerek myokard kontraktilesini deprese eder. Kalp membranında, yavaş kalsiyum kanallarını ve hızlı sodyum kanallarını bloke ederek, ventriküler fibrilasyon gibi şiddetli kardiyak aritmilere neden olabilmektedir (13). Kaza ile intravasküler enjeksiyonuyla, hızla hipoksi, hiperkarbi, asidoz ve kardiovasküler kollaps gelişir. İnhibitör yollarda blokaj yaparak eksituar aktiviteyi artırır ve konvülzyonlara sebep olur (14).

Plazmada toksik etkiye yol açan konsantrasyonu 4 - 5 µg / ml' dir. Plazma düzeyi 1 - 2 µg / ml olduğunda kalp hızında belirgin artış olur. Kardiyak output % 20 oranında düşer. Ortalama arteriyel kan basıncı ise % 20 oranında artar.

## FENTANİL (FENTANYL CITRATE):



Opioidler etkilerini, endojen opioid sistemini aktive ederek gösterirler. Endojen opioid sistemi ( EOS ), merkezi ve periferik sinir sistemine yaygın olarak dağılan opioid reseptörleri, transmitterlerden ve endojen opioid peptidlerden meydana gelir. EOS sadece sinir sisteminde değil, üreme sistemi, kromafin hücreleri, immün sistem gibi diğer sistemlerde de bulunur

EOS değişik biçimde harekete geçirilir : 1 ) Endojen opioid peptidlerin salgılanması (elektriksel stimülasyonu ve plasebo verilerek) 2 ) Reseptör bölgelerinde endojen opioid peptid yoğunluğunun artırılmasıyla ( ankefalinaz inhibitörleri, kromafin hücre implantı ) 3 ) Opioid reseptörünün farmakolojik olarak aktivasyonu, opioid agonistlerin verilmesiyle.

Opioidler, etkilerini kendilerine özgü reseptörlere bağlanarak gösterirler Opioid reseptörlerin 5 tipi vardır :

- 1 ) Mü reseptörü : İki alt gruba ayrılır. Supraspinal analjezi, solunum depresyonu, öfori ve fiziksel bağımlılıktan sorumludur.
- 2 ) Kappa reseptörü : Spinal analjezi, miyosiz ve sedasyondan sorumludur
- 3 ) Sigma reseptörü : Disfori, halüsinasyon, solunum ve vazomotor stimülasyonun oluşmasını sağlar.
- 4 ) Delta reseptörü : İşlevleri kesin olarak bilinmemekle beraber, motor integrasyon ve idrar fonksiyonlarında rolleri olduğu düşünülmektedir
- 5 ) Epsilon reseptörü : Hormonal etkilerden sorumludur

Opioid ilaçlar ve endojen opioid peptidler, mü, kappa ve gamma reseptörlerine bağlanarak antinositif etki gösterirler ( 15 ). Hem opioid agonistler hem de antagonistler, opioid reseptörlere bağlanabilirler. Ancak, sadece agonistler reseptör aktivasyonu yapabilmektedir ( 16 )

Opioidler analjezik etkilerini santral sinir sisteminde hem spinal hem de supraspinal düzeyde bir çok bölgeyi etkileyerek gösterirler. Nositif mesajın santral sinir sisteminde iletisini bloke ederler. Medulla spinalisteki ağrıyı modüle eden nöronları etkileyerek primer afferent nosiseptörlerden duysal, dorsal boynuz projeksiyon hücrelerine olan iletiyi duraklatırlar. Afferent sinir uçlarında yer alan mü reseptörleri aracılığıyla nörotransmitterlerin ve P maddesinin saliverilmesini inhibe ederek nosiseptif uyarının üst merkeze gidişini önlerler ( 15 ). İntratekal ve epidural opioid verilmesi ile spinal kordun, dorsal boynuz seviyesinde, ağrının yayılmasına engel olurlar ( 16 )

### **Opioidlerin farmakolojik sınıflandırılması :**

**Saf agonistler :** Kodein, dihidrokodein, propoksifen, oksikodon, hidrokodon, morfin, hidromorfon, metadon, levorfanol ve meperidin' dir.

**Parsiyel agonist ve antagonistler :** Buprenorfin, pentazosin, butarfanol ve nalbufin' dir.

**Antagonistler :** Nalokson ve naltrekson' dur

Bir fenilpiperidin türevi olan fentanil (fentanyl citrate) güçlü bir opioid agonisttir. Analjezik olarak morfinden 75 ila 125 kez daha güçlüdür. Lipidte çözünürlüğü daha fazla olduğu için etkisi hızlı başlar ve kısa sürer ( 15 ). Karaciğerde metabolize olur. Yarılanma ömrü 2 ila 7 saat arasındadır. Dealkalisasyonla norfentanile döner. Metabolitlerinin analjezik özelliği yoktur ve idrarla atılırlar ( 17 )

Opioidler epidural bolus uygulandımda 50 – 100 µg dozunda uygulanır, 4 ila 10 dakikada etki gösterirler ve etkileri 1 – 2 saat kadar devam eder (15 )

Diğer opioidler gibi analjezi, sedasyon, doza bağımlı respiratuar depresyon, vagal stimülasyon, bulantı - kusma, konstipasyon, öfori / disfori, öksürük refleksinin baskılanması, miyosiz, kas rijiditesi, myoklonus, konfüzyon, idrar retansiyonu, terleme, kaşıntı, fiziksel ve psikolojik bağımlılık yaparlar (17).

Epidural kullanımında tek dozdan 8 saat sonra bile geç solunum depresyonu, kaşıntı, bulantı - kusma ve üriner retansiyon ortaya çıkabilir ( 15 ).

100 µg / kg dozda fentanil serebral kan akımında ve serebral metabolizma hızında azalmaya neden olur ( 13 )

Opioidler hipotalamusda, gonodotropin salan hormon ile kortikotropin salan faktörü inhibe ederler. Plazma LH, FSH, ACTH, beta-endorfin, kortizol ve testesteron düzeylerini düşürürlerken, plazma prolaktin ve growth hormon düzeyini yükseltirler. ADH salınımına direkt etkileri yoktur. Yüksek doz fentanil kullanılması, prolaktin düzeyini arttırırken, plazma katekolamin, kortizol, ADH, glukoz, insülin ve growth hormon konsantrasyonlarını azaltır (18).

Opioidler santral ileti aracılığıyla ve nosiseptif girişleri azaltarak, stres cevapta azalmaya sebep olurlar. 50 µg / kg' dan fazla dozda fentanil travmaya metabolik ve endokrin cevabı ortadan kaldırır ( 17 )

### **VERAPAMIL HİDROKLORİD ( İSOPTİN ) :**

Kimyasal yapısına göre fenilalkilamin grubunda yer alır. Selektif bir kalsiyum kanal blokeridir. Açık kimyasal yapısı 5-[ N-(3-4-dimetoksifenil)-N-metilamino]-2(3,4-dimetoksifenil)-2-isopropilvaleronitril hidroklorid' dir ( 17 ).

#### **Etki Mekanizması :**

Kalsiyum antagonistleri, damar düz kas ve myokard hücrelerinin membranlarındaki voltaja bağımlı kalsiyum kanallarından, hücre dışı kalsiyumun depolarisasyonda hücre içine girişini bloke eden ilaçlardır (19 )

Kalsiyum antagonistleri gibi verapamil de, kardiak hücelere  $Ca^{++}$  iyonlarının girişini seçici olarak bloke eder. Etkisi özellikle sinoatrial ve atrio-ventriküler nodda belirgindir. Negatif inotropizm yaparak kalbin kasılabilirliğini ve iletimini deprese ederler. Koroner dilatörü ve periferik vazodilatör etkili ilaçtır. Koroner kan akımını arttırır ve myokardın oksijen gereksinimini azaltır. Negatif inotrop etkisi, kan basıncını düşürmesinden doğan refleks sempatik etkisi ile kısmen tamponlanır. Doza bağımlı olarak, EKG'de PR intervalini ve atrioventriküler intervali uzatır. Class I-A antiaritmik ilaçların yaptığı gibi kinidin benzeri etki gösterirler ( 17,20 )

#### **Farmakodinamiği :**

%90 oranında plazma proteinlerine bağlanır. Gastrointestinal Sistem' den ( GİS ) tama yakın oranda absorbe edilir. Karaciğerde ilk geçişte eliminasyonuna uğrar. Oral yoldan kullanılan verapamil'in sistemik biyoyararlanımı düşük olup genellikle % 20 -

30 oranındadır. Bu nedenle antiaritmik olarak parenteral yoldan kullanılan dozu, oral dozun yaklaşık 1 / 10' udur. Uygulanımdan sonra eliminasyon yarılanma ömrü 3 ila 6 saattir.

### **Kullanıldığı Yerler :**

A-V nod iletimini inhibe ederek, özellikle supraventriküler taşikardinin tedavisinde kullanılmaktadırlar. Paroksizmal atrial taşikardide de etkilidir ( 17 ). Anjina profilaksisi ve hipertansiyon tedavisinde günde 3 defa 120 mg dozda oral olarak verilebilir. Anestezi sırasındaki disritmilerin tedavisinde İ.V 20 mg dozu yeterli olmaktadır. Etkisi 1,5 saat kadar sürer. İnhalasyon anestezikleriyle etkileşime girerek onların etki gücünü artırır (17,20 )

### **Yan Etkisi :**

En sık görülen yan etkisi konstipasyondur. Bulantı, , baş dönmesi, kulak çınlaması, tansiyonda düşme, kusma, baş ağrısı sedasyon, cilt döküntüleri, dişeti kalınlaşması, pareteziler ve bilek ödemi yapar. Nabızda düşme ve A-V blok oluşturabilir. Ayrıca, mide bozukluğu ve kaşıntı yapabilir. Pankreas beta hücrelerinden insülin salıverilmesinde rol oynayan  $Ca^{++}$  un girişini inhibe ederek, glukoz toleransını azaltabilir.

### **Kontrendikasyonu :**

Kalp bloklarında, bradikardi, hasta-sinüs sendromu ve dekompanze kalp yetmezliğinde kontrendikedir. Digoksin, kinidin ve  $\beta$ -adrenseptör antagonisti alanlarda kullanılmamalıdır. Çünkü kombine kullanımları komple bir kalp bloğuna sebep olabilir ( 17,21 ).

### **Kimyasal yapılarına göre kalsiyum antagonistlerinin sınıflandırılması :**

- I ) Fenilalkilaminler : Verapamil, gallopamil, anipamil, falipamil, tiapamil, ronipamil
- II ) Benzotiazepin türevleri : Diltiazem, Fostedil
- III ) Dihidropiridinler : Nifedipine, Nitrendipine, Amlodipine, Nicardipine, Nisoldipine, Nimoldipine, Isradipine, Felodipine, Ryosidine (22).

## **Diğer Etkileri :**

Kalsiyum kanal blokerleri ile nöromusküler blokerler arasında benzer etkileşimler olduğu gösterilmiştir. Kalsiyum kanal blokerleri hem depolarizan hem nondepolarizan kas gevşeticilerin etkilerini arttırmaktadırlar ( 21 )

Nosiseptif stimuluslar, nöronların sinaptik membranlarında voltaja bağımlı kalsiyum iletkenliğini aktive ederek nörotransmitter salınımına sebep olurlar. Hücrelere kalsiyum girişindeki bozulma, normal sensoriyal seyri ve antinosisepsiyona katkısı bozar. Periferik doku hasarı hem periferik hem de santral duyarlılığı uyarır. Periferik sensitizasyon, nosiseptör-afferent periferal terminallerin eşliğinin düşmesi, santral sensitizasyon ise spinal nöronların uyarılabilirliğindeki artışa bağlı aktivasyondur ( 23 )

Eksituar aminoasitler ve nöropeptidler, spinal kordun dorsal boynuzlarında nosiseptive iletide yer alırlar ( 24 ). Eksituar aminoasitlerin etkisi N-metil-D-aspartat (NMDA) reseptörü ve non-NMDA reseptörleri aracılığıyla olur. NMDA reseptörlerinin aktivasyonu  $Ca^{++}$ 'un hücre içine girişine yol açar. Ayrıca, uyarılara karşı spinal korddaki hücre cevabını uzun süre arttırma ya da sonlandırma gibi bir takım santral sensitizasyonları başlatır ( 25 ). Bu santral sensitizasyon sadece ketamin ve dextrometorphan gibi NMDA antagonistleriyle değil, beraberinde kalsiyum kanal blokerlerinin kullanımıyla önlenir ( 23 ).

Zararlı uyarıların neden olduğu duyuşal seyri ise dorsal boynuz nöronlarındaki eşğin düşmesi, C fibrillerin tekrarlamalı uyarılmasıyla dorsal boynuz nöronlarının cevaplarında artma (Wind-up fenomen) gözlenir ( 14 ).

Nosiseptif uyarı sonrası nörokinin-1 aktivasyonu, P maddesinin sentezini arttırarak ve depolarisasyonu uzatarak ekstraselüler  $Ca^{++}$ 'un hücre içine girişini arttırır. Yine C fibrillerinin tekrarlamalı uyarılmasıyla presinaptik sinir ucundan daha fazla glutamat ve taşıkininler salınır. Bunlar da  $\alpha$ -amino-3-hidroksi-5-metil-4-isoksazolepropionik asid (AMPA) reseptör aktivasyonu yaparak postsinaptik depolarisasyon yaparlar. Böylece NMDA reseptörleriyle ilgili kanallardan  $Ca^{++}$ 'un hücre içine girişi artar bu; fosfolipaz-C aktivasyonuna yol açar, bu ise second messenger enzimi katalize eder ve endoplazmik retikulumdan hücre içine  $Ca^{++}$  salınımında artmaya yol açarlar. İntraselüler  $Ca^{++}$ 'daki artma, hücre eksitabilitesinde, santral sensitizasyonda, artmayla sonuçlanır. Bu nedenle kalsiyum iletimi ağrı durumunda sinir sistemi için sinyal olarak görev yapar. Hücre içine kalsiyum girişinin bozulması durumunda, hem

normal sensoriyel seyir ve santral sensitizasyon önlenmiş olur hem de antinosisepsiyona da katkıda bulunmuş olunur ( 23 ).

Bu reaksiyonlar dizisi ya presinaptik olarak nörotransmitterlerin salınımlarının azaltılmasıyla ve postsinaptik olarak NMDA reseptörü gibi spesifik reseptörlerin bloke olmasıyla ya da her iki mekanizmanın birlikte işletilmesiyle birlikte önlenebilir. Opioid ve lokal anestezipler nörotransmitterlerin presinaptik salınımını önlerlerken, ketamin ve magnezyum'da NMDA antagonisti olarak postoperatif ağrıyı azaltırlar. Kalsiyum kanal blokerleri ve NMDA antagonistleri ağrıyı önlerler ve ağrı durumlarında saptanan tedaviyi hızlandırır ( 23 )

Harris ve arkadaşları, farelere intracerebroventriküler kalsiyum injekte ederek morfinin analjezik etkisinin antagonize edilebildiğini göstermişlerdir. Bu bulgular , kalsiyum kanallarının spinal ağrı mekanizmasının modülasyon ya da regülasyonunda rol oynadığını kanıtlamaktadır ( 26 ). Subkutan formalin enjeksiyonuyla oluşturulan hiperaljezi, L-tip kalsiyum kanal blokerleriyle baskılanabilmiştir ( 27 ). Morfinle beraber intratekal uygulanmaları halinde, analjezik etkiyi potansiyelize ettikleri gözlenmiştir. Bu sonuçlar L-tip kalsiyum kanal blokerlerinin spinal kordda antinosiseptif etkileri olduğunu gösterir. Omote ve arkadaşları, intratekal diltiazem, verapamil ve nikardipin'in tail flick (TF, kuyruk testi) ve hot plate (HP, sıcak uygulanım) testinde değişiklik yapmadığını bildirmişlerdir ( 28 ). Wong ise bunların aksine, epidural nifedipin'in TF ve HP testleriyle antinosiseptif etkisi olduğunu göstermiştir ( 29 )

## POSTOPERATİF ANALJEZİ

Postoperatif ağrı, cerrahi travmayla başlayan, giderek azalan ve doku iyileşmesi ile sonlanan akut bir ağrıdır. Postoperatif ağrının bir çok sistem üzerinde olumsuz etkileri vardır. Bu, özellikle major torasik ve abdominal operasyon geçiren hastalar için geçerlidir ( 7 )

### Solunum sistemi' ne etkileri :

Ağrı nedeniyle öksürük, sekresyonların birikmesine yol açar, bu vital kapasitenin, fonksiyonel rezidüel kapasitenin ve alveoler ventilasyonun azalmasına



neden olur. Bunların sonucunda hipoksi, intrapulmoner şantlar ve atelektazi gibi komplikasyonlar oluşabilir. Üst batin ve toraks ameliyatı geçiren hastalarda pulmoner işlevler, alt batin ve ekstremiteler ameliyatı geçiren hastalara nazaran daha fazla bozulur

### **Kardiyovasküler sisteme etkileri :**

Sempatik aktivasyondaki artışla katekolamin yanıtında artar. Buna bağlı olarak taşikardi, sistemik vasküler dirençde ve kalp yükünde artma görülür. Bu nedenle, myokardın oksijen tüketimi artar. Bu durum, koroner iskemisi olanlarda iskemiye belirginleştirir, hipertansiyona ve kardiyak aritmilere sebep olur

### **Gastrointestinal sisteme etkileri :**

Sempatik aktivasyonun artışı ile sfinkter tonusundaki artma, barsak hareketlerindeki azalma staza ve dilatasyona yol açabilir.

### **Kas ve iskelet sistemine etkileri :**

Sempatik aktivasyonla periferik nosiseptör duyarlılığı arttığından ağrı ve buna bağlı kas spazmı da artar. Sonuçta, ağrı - spazm - ağrı kısır döngüsü oluşur.

### **Tromboembolik komplikasyonlar :**

Şiddetli ağrı nedeniyle erken ayağa kalkamama tromboembolik komplikasyon riskini artırır. Dahası, artmış sempatik aktivite alt ekstremitelerde kan akımının azalmasına, derin ven trombozu riskinin artmasına neden olur.



## POSTOPERATİF ANALJEZİ YÖNTEMLERİ

### I) Opioid uygulaması

- İntramuskuler enjeksiyon ve
- Subkutan (intermittant bolus,sürekli infüzyon) enjeksiyon tarzında,
- Oral (tablet,karışım) uygulanım
- Hasta kontrollü analjezi (PCA)
- Rektal uygulama
- İntravenöz (intermittant bolüs,sürekli infüzyon ) uygulama
- Epidural (intermittant bolüs,sürekli infüzyon ) uygulama
- Sublingual uygulanım
- Oral transmukozal uygulama
- Transdermal (normal patch ya da iyontoforez patch) uygulama
- İntranazal uygulama

### II) Nonopioid analjezik uygulaması

- Parasetamol (oral veya rektal)
- Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar (oral,rektal,im,iv,intraartiküler)
- Metamizol (oral,rektal,im,iv)

### III) Bölgesel yöntemler

- Epidural (lokal anestezi ve / veya opioidler, ve / veya klonidine)
- Spinal (lokal anestezi ve / veya opioidler, ve / veya klonidine)
- Paravertebral blok
- Periferik sinir bloğu
- Yara infiltrasyonu
- İntralevral uygulama
- İntraartiküler (lokal anestezi ve /veya opioid) uygulamalar tarzında

### IV) Nonfarmakolojik yöntemler

- Transkutan elektriksel sinir stimülasyonu (TENS)
- Kriyoanaljezi
- Akupunktur

### V) Psikolojik yöntemler ( 15 )

## HASTA KONTROLLÜ ANALJEZİ (HKA)

Postoperatif dönemde ağrı giderilmesinde, hastanın analjezik dozunu kendi kendine aracısız alabilmesi ve ağrısını kontrol edebilmesi için geliştirilmiş bir sistemdir. Yüksek analjezik doza gerek kalmadan ağrının en iyi şekilde kontrol altına alınmasını sağlar. HKA'nin ; intravenöz, intramuskuler, epidural, subkutan, oral, intratekal, rektal, sublingual ve nazal uygulama şekilleri vardır. İlaç olarak sıklıkla tüm opioidler (morfin, fentanil, alfentanil, meperidine, tramadol, petidin) ve diğer analjezikler kullanılabilirler (30).

HKA' nin çeşitli uygulama programları vardır ( 31 ).

**Yükleme dozu ( loading doz ) :** HKA, sonuçta bir idame tedavidir. O nedenle yükleme dozu çok önemlidir. Yüklemeye dozunun yeterli olması, hastanın ağrısını hızla azaltır. Erken postoperatif dönemde ağrı düzeyi çok yüksektir. Dolayısıyla, yüklemeye dozu kullanılmadan idame doz kullanılırsa analjezik etkinin başlaması gecikir. İlacın analjezi sağlayan plazma düzeyi "Minimal Efektif Analjezik Konsantrasyonu" ( MEAK ) olarak ifade edilir.

**Bolus dozu ( Demand dose) :** Hastanın kendisine belli aralıklarla verdiği idame dozdur. Küçük miktarda ve sık enjekte edilen bolus dozun amacı, analjezik ilacın kan düzeyinin sedasyon oluşturmadan emniyetli bir şekilde idame ettirilmesidir. Hasta ağrıdan etkileniyor ve istek sayısı çoksa bolus dozu arttırmak gerekir.

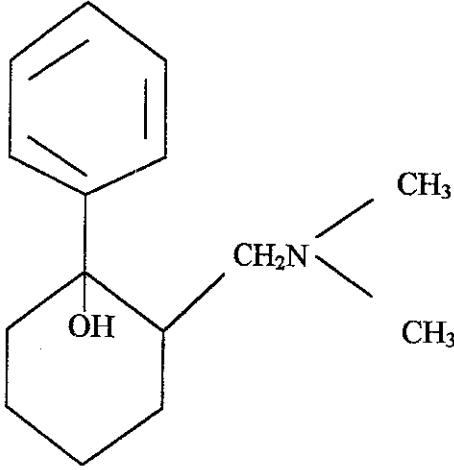
**Kilitli kalma süresi ( Lockout time ) :** Hastanın daha önce almış olduğu dozun etkisi tam olarak gözükünceye kadar yeni bir doz almasını engellemek için tasarlanmıştır. Yani, hastanın devam eden isteklerine cevap vermediği dönemdir. Doz aşımı riskini önler. Bolus doz yüksekse, bu süre uzayabilir. Bu süre hastaya, ajanın etki yerine , konsantrasyonuna ve etkisinin başlama hızına göre değişir ( 31 )

**Bazal infüzyon :** Bundan amaç, kanda MEAK' u veya buna yakın bir konsantrasyonu sağlayıp, eklenen boluslarla etkili bir analjezi elde etmektir. HKA' da sabit hızlı infüzyon önerilmektedir. Zira daha fazla opioid dozlarına çıkılması söz konusu olabilir. Bu durumda hastanın istek sayısı azalmakta, solunum depresyonu riski artmaktadır. Hastanın mutlaka pulse oksimetre ile monitorize edilmesi gerekir.

HKA' da sadece bolus doz, bolus doz + bazal infüzyon, tek başına bazal infüzyon ve bolus doz + ek doz şeklinde çeşitli doz uygulama seçenekleri vardır.

HKA uygulamaları sırasında kullanılan ajana bağı yan etkiler ve sisteme ait teknik komplikasyonlar görülebilmektedir. Özellikle, ilk opioid uygulamalarında opioidlere ait yan etkilerin görülme insidansı yüksektir ( 32 ).

### TRAMADOL HİDROKLORİD ( CONTRAMAL ) :



Tramadol, aminosikloheksanol grubunda yer alan S (+) ve R (-) izomerlerinin karışımı olan, enantiyomerlerden oluşan sentetik bir opioiddir. Açık kimyasal formülü, (1R,2S)-2-[(dimetilamino)metil]-1-(3-metoksifenil)-siklo-hekzanol hidroklorür'dür (33,34).

#### Etki Mekanizması :

Santral etkili bir analjeziktir. Mü ( $\mu$ ), kappa ( $\kappa$ ) ve delta ( $\delta$ ) reseptörlerini seçici olarak etkilemektedir. Yapılan çalışmalarda, mü ( $\mu$ ) reseptörüne ilgisinin daha fazla olduğu gösterilmiştir. Mü ( $\mu$ ) reseptörlerine afinitesi kodeine oranla 10 kez, morfine oranla 6000 kez daha zayıftır ( 33 )

Zayıf opioid ve monoaminerjik etki mekanizmalarının sinerjik kombinasyonu analjezik etki gösterir. Analjezik etkisi kodein ile morfin arasında olup, morfenden 5-10 kez daha az olmasına rağmen petidin' inkine eşittir ( 35 ).

Tramadol (+) ve (-) iki enantiyomerin karışımından oluşur. (+) tramadol,  $\mu$  opioid reseptörüne yüksek afinite gösterir. 5-HT geri alınımını inhibe eder. (-) tramadol ise, noradrenalin geri alınımını inhibe eder ve otoreseptör aktivasyonu ile salınımı arttırır. Bu iki enantiyomer, birbirini tamamlayan sinerjik etki gösterir ( 33 )

Santral sinir sistemindeki desendan inhibitör yollar, omirilikteki ikinci sıra nöronların afferent olumsuz uyarılara yanıtını düzenlemektedir. Bu inhibitör etkiler, 5-HT ve noradrenalin gibi monoamin grubu nörotransmitterleri de içine almaktadır. Tramadol, invitro olarak santral sinir sistemindeki 5-HT reseptörlerine ve  $\alpha_2$ -adrenoseptörlere, N-metil-D-aspartat veya benzodiazepin reseptörlerine bağlanmaz (36). In vivo ve invitro çalışmalarda tramadol  $\mu$  opioid reseptörlerine düşük aktivasyon gösterir, presinaptik salınımı ise, 5-HT ve noradrenalinin geri alınımına engel olmaktadır ( 33,37 ) Tramadol antinosiseptif etkisini inen monoaminerjik ağrı yollarını (noradrenerjik ve seratonerjik) aktive ederek gösterir ( 35 ). Rat' larda uygulanan tramadolün seratonerjik etkisi olan antinosisepsiyonun, seratonin antagonisti olan ritanserinin kullanılmasıyla antagonize edildiği gösterilmiştir ( 36 ).

### **Farmakodinamiği :**

Tramadol oral, rektal, parenteral veya epidural kullanılabilir. Oral alındığında biyoyararlanımı % 80' dir. Yarılanma ömrü 6 saattir. Karaciğerde metabolize olur. Tek doz alınımını takiben plazma pik seviyesine 2 saat sonra ulaşır. Tramadol ve metabolitlerinin % 90' ı idrarla atılır % 30' u değişikliğe uğramaz. İleri derecede karaciğer ya da böbrek yetmezliği olan hastalarda tramadol ve metabolitlerinin yarılanma ömrü uzar ( 33 ).

### **Yan Etkisi :**

Güçlü opioidlerle eşdeğer etkinliğe sahiptir. Ancak önemli bazı yan etkileri ise göstermez. Sık görülen bulantı, sersemlik, sedasyon, ağız kuruluğu, terleme ve baş ağrısı gibi yan etkiler genelde hafif seyrederek ( 33 ). Orta sıklıkta hipertansiyona sebep olabilir ( 35 ). Morfin ve petidin gibi opioidlerin neden olduğu solunum depresyonu, öfori, konstipasyon, bağımlılık ve tolerans gelişimi tramadolde daha az gözlenir ( 38 ). Bulantı ve kusma görülme sıklığı, diğer opioidlere benzer olsa da konstipasyon ve sfinkter rahatsızlıkları çok daha az gözlenir. Antinosiseptif ve analjezik etkisinin ancak %30' u naloksan ile antagonize edilebilir. Tramadol kullananlarda epilepsi görülebilir. Bunun nedeni ise önerilen dozun aşılması ya da önceden var olan ve epilepside kullanılan antikonvülzan ve antidepresanlarla etkileşime girmesidir ( 33 ).

## GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışmamızı etik komite izni ve hastaların onayı alındıktan sonra, Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı'nda, Temmuz 2000-Şubat 2001 tarihleri arasında 45 hastada yaptık. Olgularımızı 18 - 70 yaş arasında, kadın - erkek ayırımı yapmaksızın, ASA I-II grubunda yer alan hastalardan seçtik. Çalışmamıza transüretal rezeksiyon (TUR), üreterorenoskopi, üretra süspansiyonu geçiren hastalar ile tek ya da bilateral ingüinal herni onarımı yapılan olgular çalışmaya alındı. Toksik guatr, diyabet, sürrenal ve hipofiz disfonksiyonu olanlar ile ileri düzeyde kardiyak ve solunum problemi bulunanlar, aşırı obez ve kaşektikler, lokal anesteziklerin ve epidural bloğun uygun olmadığı hastalar, uzun süreli ilaç tedavisi görenler çalışmaya dahil edilmediler.

Çalışmamız üç grupta, rastgele örnekleme sistemiyle seçilmiş olgularda yapıldı. Birinci grupta yer alan 15 hastaya %0,5' lik bupivakain 1-2 µg / kg dozunda, ikinci grupta yer alan 15 hastaya 1-2 µg / kg' dan %0,5' lik bupivakain + 1-2 µg / kg dozunda fentanil, üçüncü gruptaki 15 hastaya ise 1-2 µg / kg' dan %0,5' lik bupivakain + 0,5 mg dozunda verapamil epidural yolla bolus olarak verildi. Olguların tümüne, direnç kaybı yöntemiyle, L<sub>3</sub>-L<sub>4</sub> seviyesinden epidural aralığa girilerek 18 - G numaralı epidural kateter yerleştirildi.

Tüm hastaların EKG, noninvaziv sistolik, diyastolik ve ortalama kan basınçları ile kalp hızı ve periferik oksijen saturasyonları ( SpO<sub>2</sub> ) monitorize edilerek sürekli izlendi.

Yine tüm olguların girişte, epidural kateter yerleştikten sonra intraoperatif 30 ve 60 dakikalarda, operasyon sonunda ve postoperatif 24 saatte kalp atım hızları, sistolik, diyastolik ve ortalama kan basınçları, SpO<sub>2</sub> ile ek analjezik ve sedasyon gereksinimleri kaydedildi. Sedasyon amacıyla midazolam 0,06-0,07 mg / kg' dan, hastanın ağrı duyması halinde ise epidural kateterden bupivakain 0,3 ila 0,5 mg / kg' dan verildi.

Epidural bloğun başlama zamanı ve derecesi aşağıdaki Bromage skalasına göre, duyuşal bloğun başlama zamanı ise aşağıdaki Pin - prick testine göre değerlendirilerek, total motor blok süresi ile duyuşal blok zamanları da kaydedildi.

### **Bromage Skalası' na göre değerlendirme kriterleri :**

0 = Blok yok : Diz ve bacakların tam fleksiyon durumu

1 = Parsiyel blok : Dizini ve ayaklarını hareket ettirebiliyor, bacağını düz olarak kaldıramıyor

2 = Tama yakın blok : Dizin bükülememesi, sadece ayağını oynatabilmesi, bacaklarını fleksiyona getirebilmesi

3 = Tam blok : Bacaklarını ve ayaklarını oynatamaması şeklinde değerlendirilir ( 6 )

### **Pin-prick testi ile duyuşal bloğun değerlendirme kriteri :**

İğne ile taktil uyarı verilerek, dermatomal duyuşal hassasiyetin değerlendirilmesidir (39).

Tüm hastaların intraoperatif 30, 60, 90 ve 180 dakikalardaki sedasyon durumları aşağıdaki Ramsey Sedasyon Skalasına göre değerlendirildi Buna göre;

0 = uyanık ( alert )

1 = zayıf ( uykuya meyilli, kolaylıkla uyandırılabilir )

2 = orta ( sıklıkla uyku halinde, kolaylıkla uyandırılabilir )

3 = şiddetli ( somnolans, güçlkle uyandırılıyor )

4 = uyumakta ve uyandırılmıyor olarak kabul edildi.

Hastalarda, hipotansiyon, bradikardi, bulantı, kusma, kaşıntı, öksürme ve yetersiz blok gibi yan etkiler görülmesi halinde kaydedildi.

Operasyon bitimini takiben, lokal anesteziğin ilk uygulanımı başlangıç kabul edilerek 24 saat devamlı infüzyonla verilen tramadol, IV - Hasta kontrollü analjezi (HKA) yöntemiyle aşağıdaki protokole göre uygulandı.

Yükleme dozu : 50 mg

Bazal infüzyon : 5 mg / saat

Bolus dozu : 20 mg / saat

Kilitli kalma süresi : 30 dakika

4 saat limiti : yok

Nöroendokrin yanıtı değerlendirmek için ise AKŞ, ACTH, Kortizol, İnsülin, Growth hormon (GH), Troid stimüle edici hormon (TSH) ve Prolaktin (PRL) ölçümleri yapıldı. Hastalardan epidural kateter takılmadan önce (1), epidural ilaç verilışinden sonraki intraoperatif 30 dakikada (2), intraoperatif 60 dakikada (3), operasyon sonunda (4) ve postoperatif 24 saatlerde (5) olmak üzere 2 ayrı tüpe kan örnekleri alındı. Alınan kan örnekleri 2000 devirde 5 dakika süre ile santrifüj edilip plazmadan ayrıldı. Plazma



örnekleri tamamlandıktan sonra ACTH'a, kortizole, insüline, growth hormona ve prolaktine de Immulite 2000 kitleri kullanılarak, Immulite 2000 sayacında chemiluminescence yöntemiyle immünometrik olarak hormon düzeyleri ölçüldü. Kan glukozuna ise Glucose GOD-PAP kiti ile Hitachi 911 sayacında glukoz oksidaz yöntemiyle bakıldı

Olgularımızın istatistiksel değerlendirilmesi hastanemiz Halk Sağlığı Ana Bilim Dalı' ında görevli Araş Gör.Dr.Yeşim Şenol tarafından yapıldı. Grup içi istatistiksel değerlendirmelerde Paired samples-t testi, gruplar arasındaki değerlendirmelerde ise independent-t test ve One Way ANOVA testleri kullanıldı. İstatistiksel olarak  $p < 0,05$  anlamlı kabul edildi.

### **Çalışmamızda kullandığımız ilaçlar :**

1. Fentanil sitrat / Fentanyl citrate enjeksiyon, 10 ml / 0,5 mg amp. Abbott lab. North Chicago. IL 60064 ABD, Abbott Lab. İth.İhr. ve Ltd. Şti. 81640 Beykoz - İSTANBUL
2. İsoptin / Verapamil hidroklorür, 2 ml / 5 mg amp. Knoll Alman İlaç Ecza Tic.Ltd.Şti.İST , Hoechst Marion Raussel San ve Tic.A.Ş. 34020 Topkapı-İSTANBUL
3. Marcaine %0,5 / Bupivacaine hidroklorür, 20 ml / 100 mg flakon. AstraZeneca PLC,İngiltere lisansı ile AstraZeneca İlaç San veTic Ltd Şti,İST , Eczacıbaşı İlaç San ve Tic.A.Ş. Küçükkarıştıran 39780 Lüleburgaz
4. Contramal / Tramadol hidroklorür, 2 ml / 100 mg amp. GRÜNENTHAL GmbH (Almanya) lisansı ile Abdi İbrahim İlaç San. Ve Tic.A.Ş. Zincirlikuyu-İST
5. Dormicum / Midazolam hidroklorid, 5 ml / 15 mg amp. F.Hoffmann-La Roche Ltd Basel İsviçre Roche Müstahzarları Sanayi A.Ş. , Levent, İST

### **Çalışmamızda kullandığımız araçlar**

1. Epidural minipack clear catheter, 3 lateral eyes, 18G, Apyrogenic, sterile. Portex Ltd. England CT21 6JL.
2. Abbott Pain Management Provider, Serial no: 96451427-101609. Abbott Laboratories, North Chicago, IL 60064, USA.

## BULGULAR

Çalışmamızı oluşturan gruplardan kontrol grubu ; bupivakain grubu (Grup 1), araştırma grubumuzu oluşturan gruplardan; bupivakain + fentanil grubu (Grup 2) ile bupivakain + verapamil grubundaki (Grup 3) hastaların 11' i kadın, 34'ü erkekti. Gruplar arasında yaş, kilo ve operasyon süreleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu

(  $p > 0,05$  ) ( Tablo:1 ).

**Tablo 1 : Grupların demografik özellikleri**

	Yaş (yıl)	Kilo(kg)	Cins (K/E)	Operasyon süreleri (dk)
<b>Grup 1</b>	63,00 ± 9,96	69,80 ± 10,73	4 / 11	91,33 ± 38,88
<b>Grup 2</b>	52,33 ± 19,12	80,33 ± 9,10	5 / 10	80,00 ± 32,23
<b>Grup 3</b>	53,93 ± 15,29	74,86 ± 11,57	2 / 13	83,00 ± 37,69
	$p > 0,05$	$p > 0,05$		$p > 0,05$

**15' er kişilik üç grubumuzda yer alan olguların sistolik, diyastolik ve ortalama arter basıncı değerleri :**

### **Sistolik Kan Basıncı Değerleri :**

Gruplara göre sistolik kan basıncı verileri tablo 2' de görülmektedir

Grup 1' deki (kontrol grubu) olgularda giriş değerine göre peroperatif dönemde, operasyon sonunda ve postoperatif 24. saatteki SKB değerlerinde düşüş gözlemlendi ve bu düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p < 0,001$ ).

Grup 2' de (araştırma grubu) peroperatuvar 30 ve 60. dakikalarda saptanan düşüşlerde giriş değerlerine göre herhangi bir anlamlılık saptanmazken ( $p > 0,05$ ), operasyon sonu ve postoperatif 24. saatlerde anlamlı düşüşler saptandı ( $p < 0,01$ ).

Grup 3' deki olguların ölçüm yapılan tüm parametrelerinde saptanan düşüşler, giriş değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlılık göstermekteydi ( $p > 0,05$ )



Her üç grupta da peroperatif 30 ve 60 dakikalarda, operasyon sonu ve postoperatif 24 saatlerde sistolik kan basıncı değerlerinde giriş değerlerine göre azalma olduğunu gözledik. Gruplar arası karşılaştırmada bu azalma, istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ( $p > 0,05$ ).

Bu ölçümlerin dışında kalan karşılaştırmalarda saptanan farklılıklar ise anlamsızdı ( $p > 0,05$ ).

**Tablo 2 : Gruplara göre sistolik kan basıncı değerleri**

	<b>Grup 1</b>	<b>Grup 2</b>	<b>Grup 3</b>
<b>Giriş</b>	144,73 ± 19,61	135,07 ± 19,93	145,53 ± 23,25
<b>Peroperatif 30.dk</b>	121,67 ± 20,68	124,20 ± 15,25	133,40 ± 26,77
<b>Peroperatif 60.dk</b>	117,13 ± 16,14	123,47 ± 17,30	130,93 ± 24,15
<b>Operasyon sonu</b>	116,87 ± 18,34	120,67 ± 21,72	120,07 ± 17,44
<b>Postoperatif 24.saat</b>	122,00 ± 11,46	114,33 ± 14,25	117,33 ± 12,23

#### **Diyastolik Kan Basıncı Değerleri:**

Diyastolik kan basıncı verileri tablo 3' de görülmektedir.

Grup 1' deki olguların diyastolik kan basıncı değerleri karşılaştırıldığında intraoperatif 30 dakikada saptanan düşüşler, giriş değerlerine göre anlamsızlık gösterirken ( $p > 0,05$ ), 60. dakika ve operasyon sonu değerleri anlamlı düşüşler göstermiştir ( $p < 0,01$ ) Postoperatif 24. saat ölçümlerinde bu düşüşler anlamlılık göstermemekteydi ( $p > 0,05$ )

Grup 2' de ise, peroperatuvar 60.dakikada ile operasyon sonu değerleri karşılaştırıldığında, herhangi bir farklılık saptanmazken, peroperatuvar 30. dakikalarda saptanan düşüşler giriş değerleriyle karşılaştırıldığında bir anlamlılık göstermemekteydi ( $p > 0,05$ ).

Grup 3' de ise peroperatif 30 ve 60 dakikalarda diyastolik kan basıncı ölçümlerinde giriş değerlerine göre bariz farklılıklar gözlenmezken, operasyon sonu ve postoperatif 24. saatlerde saptanan düşüşler ise anlamlılık göstermekteydi ( $p < 0,01$ )

Çalışmamızda yer alan 3 grubun DKB değerlerini karşılaştırdığımızda; sadece 2 ve 3 gruplar arasında, giriş değerlerinde ve peroperatuvar 30. dakikada saptanan değerlerde farklılıklar gözlemlendi. Saptanan bu düşüşlerdeki anlamlılığın özellikle 2 grupta daha fazla olduğu belirlendi ( $p<0,05$ )

**Tablo 3 : Gruplara göre diyastolik kan basıncı değerleri**

	<b>Grup 1</b>	<b>Grup 2</b>	<b>Grup 3</b>
<b>Giriş</b>	79,00 ± 10,96	70,87 ± 12,51	81,87 ± 10,89
<b>Peroperatif 30.dk</b>	72,20 ± 13,51	67,47 ± 11,22	81,13 ± 19,19
<b>Peroperatif 60.dk</b>	69,13 ± 11,13	70,00 ± 11,79	78,53 ± 15,53
<b>Operasyon sonu</b>	69,87 ± 11,10	70,00 ± 12,71	71,40 ± 11,20
<b>Postoperatif 24.saat</b>	75,33 ± 7,43	73,07 ± 9,91	75,33 ± 8,34

#### **Kalp Atım Hızı :**

Çalışma grupları arasında kalp atım hızı verileri tablo 4' de görülmektedir.

Grup 1' deki olguların KAH değerlendirildiğinde, giriş değerlerine göre intraoperatif 30 dakikadan başlayarak 60.dakikada ve operasyon sonunda da devam eden anlamlı bir düşüş saptandı ( $p<0,01$ ). Ancak bu düşüş postoperatif 24.saatte tekrar anlamsız bir yükseliş gösterdi.

Grup 2' de ise olguların kalp atım hızı değerleri yine intraoperatif 30 ve 60 dakikalarda ve operasyon sonunda giriş değerlerine göre anlamlı azalmalar gösterdi ( $p<0,01$ ). Postoperatif 24.saatte her ne kadar bir artış gözlemlense de bu istatistiksel olarak anlamlılık göstermiyordu ( $p>0,05$ ).

Grup 3' de yer alan olguların KAH giriş değerleriyle karşılaştırıldığında ise sadece 60.dakikada saptanan azalma anlamlılık göstermekteydi ( $p<0,05$ ). Postoperatif 24.saatte gözlenen artışlar anlamlılık göstermiyordu ( $p>0,05$ ).

Gruplar arasındaki karşılaştırmada ise istatistiksel yönden anlamlı farklılık bulunmadı ( $p>0,05$ ).

**Tablo 4 : Gruplara göre kalp atım hızı değerleri**

	<b>Grup 1</b>	<b>Grup 2</b>	<b>Grup 3</b>
<b>Giriş</b>	79,07 ± 13,69	76,87 ± 10,96	77,87 ± 12,52
<b>Peroperatif 30.dk</b>	70,87 ± 10,58	69,60 ± 10,38	75,60 ± 10,70
<b>Peroperatif 60.dk</b>	67,20 ± 8,30	67,93 ± 9,09	70,27 ± 9,54
<b>Operasyon sonu</b>	66,33 ± 11,23	70,13 ± 8,60	74,47 ± 12,33
<b>Postoperatif 24.saat</b>	82,40 ± 6,20	80,20 ± 4,72	80,40 ± 4,48

**Periferik Oksijen Satürasyonu ( SpO<sub>2</sub> ) :**

Her üç gruptaki periferik oksijen satürasyon değerleri tablo 5' de görülmektedir.

Grup 1' deki olguların spO<sub>2</sub> değerleri karşılaştırıldığında, intraoperatif 30 ve 60 dakikadaki değerlerin giriş değerlerine göre bir farklılık göstermediği saptandı. Ancak operasyon sonu değerlerinin giriş değerlerine göre anlamlı artış gösterdiği saptandı (p<0,01). Postoperatif 24 saatte ise tekrar giriş değerlerine yaklaştığı gözlemlendi.

Grup 2' deki olguların spO<sub>2</sub> değerleriyle grup 1' deki olguların spO<sub>2</sub> değerlerinin bütün parametrelerde benzerlik gösterdiği saptandı.

Grup 3' deki olguların spO<sub>2</sub> değerlerinde de ölçüm yapılan bütün parametrelerde giriş değerlerine göre anlamlı bir fark gözlenmedi ( p>0,05 ).

Gruplar arasındaki karşılaştırmada istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p>0,05).

**Tablo 5 : Gruplara göre SpO<sub>2</sub> değerleri**

	<b>Grup 1</b>	<b>Grup 2</b>	<b>Grup 3</b>
<b>Giriş</b>	96,80 ± 1,86	97,07 ± 1,67	98,00 ± 1,60
<b>Peroperatif 30.dk</b>	97,27 ± 2,34	96,93 ± 2,40	97,07 ± 2,37
<b>Peroperatif 60.dk</b>	97,60 ± 2,23	97,27 ± 1,83	97,53 ± 1,88
<b>Operasyon sonu</b>	98,33 ± 1,63	98,27 ± 1,49	98,00 ± 2,14
<b>Postoperatif 24.saat</b>	96,80 ± 1,86	96,93 ± 1,71	97,93 ± 1,62

## Üç Grubumuzda Yer Alan Olguların Stres Hormon Değerleri :

### Olguların ACTH Hormon Değerleri :

Gruplara göre saptanan ACTH değerlerinin sonuçları tablo 6' da ve grafik 1' de görülmektedir

Grup içi karşılaştırmada ise grup 1' de yer alan olgularda, peroperatif 60 dakikada ve postoperatif 24 saatteki ACTH değerlerinde giriş değerlerine göre anlamlı düşüşler saptandı ( $p < 0,01$ ), ( $p < 0,05$ )

Grup 2' de yer alan olgularda ise, aynı zaman dilimlerinde yapılan ölçümlerde istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ( $p > 0,05$ )

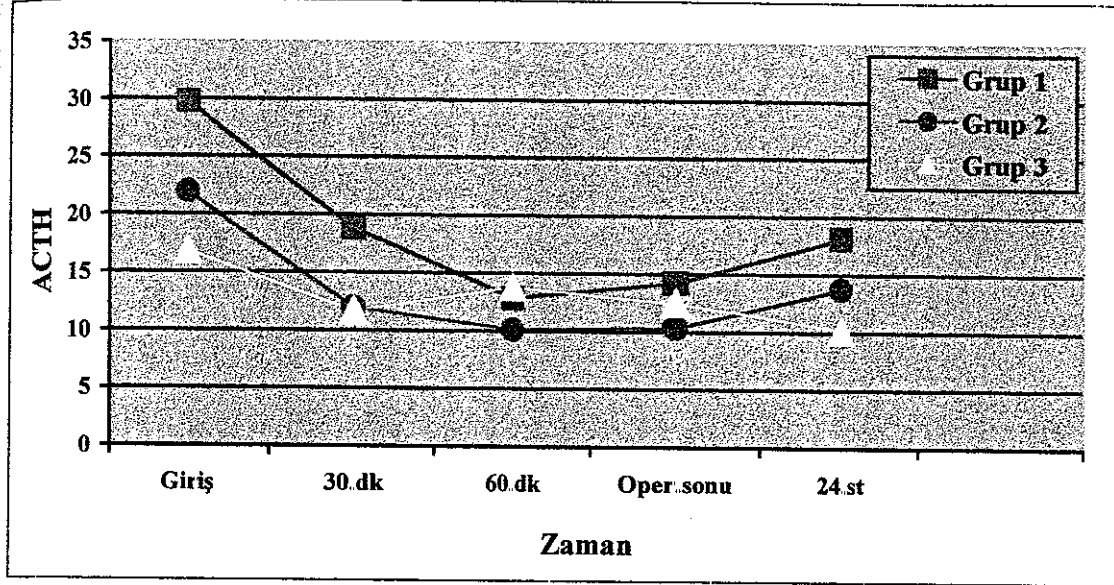
Grup 3' de ise sadece postoperatif 24 saatteki ACTH seviyelerinde azalma görüldü ve bu azalma istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi ( $p < 0,05$ ).

Yaptığımız gruplar arası karşılaştırmada istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ( $p > 0,05$ ).

**Tablo 6 : Grup içi ACTH değerlerinin seyri**

	Giriş	Peroperatif 30.dk	Peroperatif 60.dk	Oper.sonu	Postoperatif 24.saat
<b>Grup 1</b>	35,94 ± 25,79	27,38 ± 23,84	18,89 ± 11,27	50,61 ± 76,14	20,9 ± 15,78
<b>Grup 2</b>	25,00 ± 16,46	26,91 ± 50,73	28,14 ± 36,47	28,01 ± 26,85	19,52 ± 12,51
<b>Grup 3</b>	22,78 ± 18,38	48,03 ± 83,40	55,31 ± 119,54	52,45 ± 91,51	13,42 ± 7,00

**Grafik 1: Üç Grubun Adrenokortikotrop Hormon Değerleri**



### **Olguların Kortizol Hormon Değerleri :**

Gruplara göre kortizol hormonu değerleri tablo 7' de ve grafik 2' de görülmektedir. Grup 1' deki olguların hem intraoperatif hem operasyon sonu hem de postoperatif 24.saatlerdeki kortizol düzeyleri, giriş değerleriyle karşılaştırıldığında anlamlı düzeyde azalmalar saptandı

(  $p < 0,05$  ).

Grup 2 ve grup 3' de yer alan olguların grup içi karşılaştırmalarında postoperatif 24 saatte saptanan anlamlı düşmeler dışında, anlamlı bir farklılık gözlenmedi (  $p > 0,05$  ).

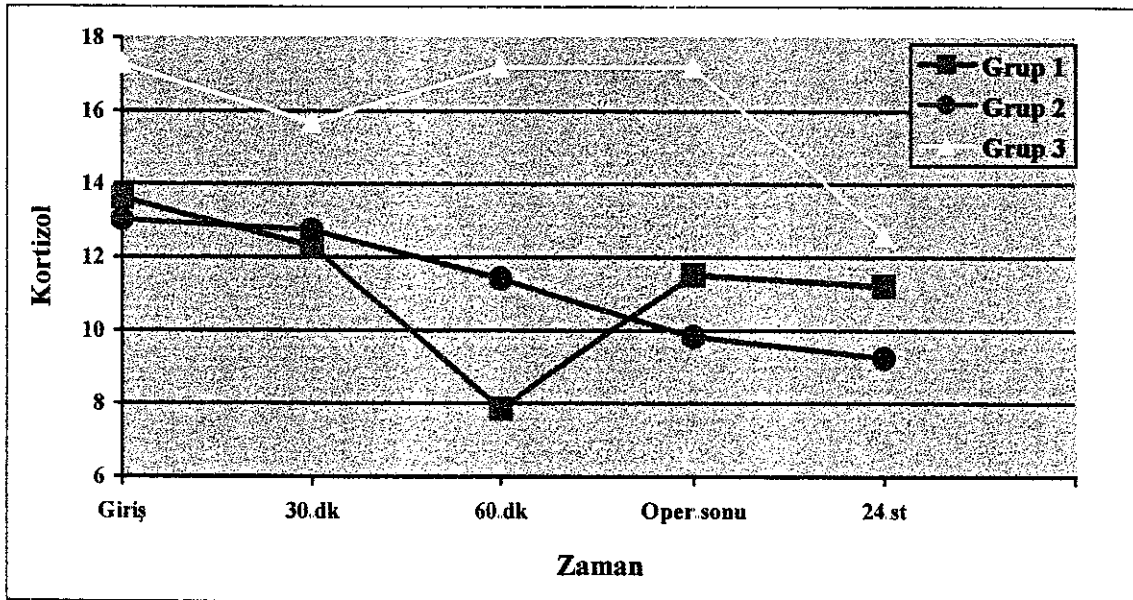
Gruplar arası karşılaştırmada grup 1' de yer alan olgular ile grup 2' de yer alan olguların saptanan kortizol düzeyleri hiçbir parametrede anlamlı bir farklılık göstermezken; grup 1 ve grup 3 karşılaştırıldığında ise operasyon sonu değerlerinin grup 3' de anlamlı şekilde arttığını

saptadık (  $p < 0,05$  ). Yine 60.dakikada saptanan kortizol değerlerinin de diğer iki gruba göre anlamlı olarak arttığını gözledik (  $p < 0,01$  ). Oysa grup 2 ve grup 3' teki kortizol değerleri karşılaştırıldığında, hiçbir parametrede anlamlı bir farklılık gözlenmedi (  $p > 0,05$  ).

**Tablo 7 : Grup içi Kortizol değerlerinin seyri**

	Giriş	Peroperatif 30.dk	Peroperatif 60.dk	Oper.sonu	Postoperatif 24.saat
<b>Grup 1</b>	16,14 ± 7,56	13,21 ± 4,24	10,02 ± 6,01	11,53 ± 6,29	11,44 ± 6,06
<b>Grup 2</b>	13,51 ± 6,65	13,46 ± 7,31	11,28 ± 4,09	12,48 ± 8,37	10,49 ± 5,73
<b>Grup 3</b>	27,21 ± 37,16	16,24 ± 5,79	16,83 ± 5,26	17,93 ± 7,26	13,25 ± 5,70

**Grafik 2: Üç Grubun Kortizol Hormon Değerleri**



### **Olguların Açlık Kan Şekeri (Glukoz) Değerleri :**

Açlık kan şekeri (AKŞ) değerlerinin gruplara göre seyri tablo 8' de ve grafik 3' de görülmektedir.

Her üç grupta da yapılan grup içi karşılaştırmalarda AKŞ' nin, preoperatif, intraoperatif, operasyon sonu değerlerine göre postoperatif 24. saatte plazmada saptanan glukoz düzeylerinde anlamlı artış saptandı ( $p < 0,05$ ). Ancak peroperatif AKŞ düzeylerinin giriş değerlerine göre anlamsız bir düşüş gösterdiği saptandı.

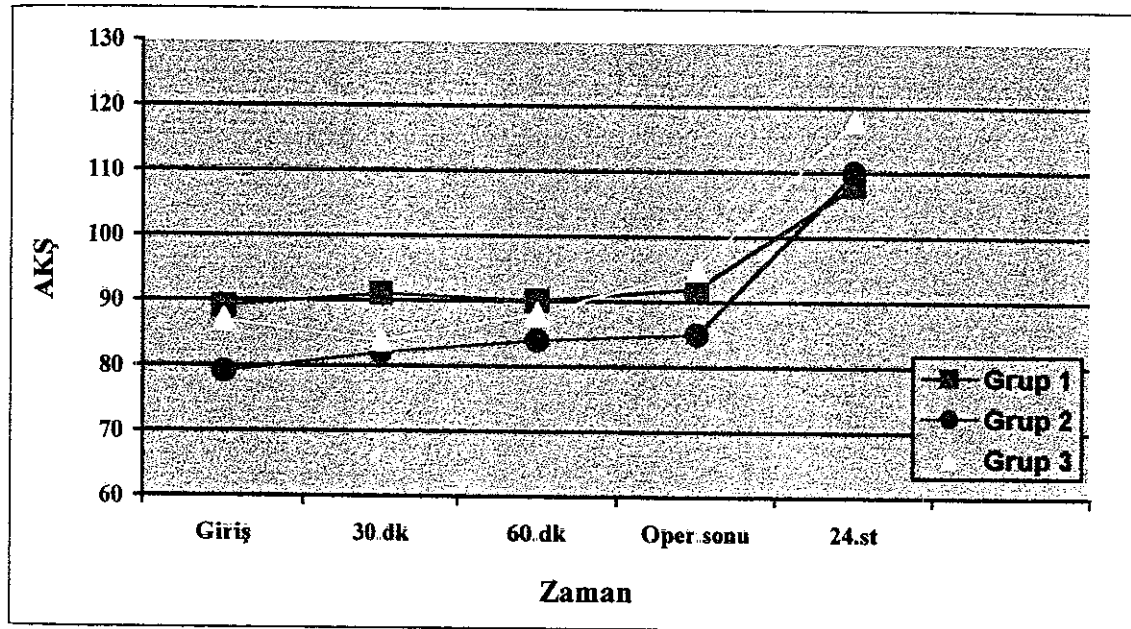
AKŞ ölçümlerinin gruplararası karşılaştırmasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı. ( $p > 0,05$ ).



Tablo 8 : Grup içi AKŞ değerlerinin seyri

	Giriş	Peroperatif 30.dk	Peroperatif 60.dk	Oper.sonu	Postoperatif 24.saat
Grup 1	91,00±16,86	86,33±18,24	88,53±13,73	90,53 ± 13,05	126,46±45,11
Grup 2	83,26±19,18	80,20±14,51	84,26±8,49	86,13 ± 14,48	119,4± 32,03
Grup 3	97,86±31,29	84,26±29,29	90,66±17,83	97,86 ± 25,68	126,13±31,26

Grafik 3: Üç Grubun Açlık Kan Şekeri Değerleri



### Olguların İnsülin Hormon Değerleri :

İnsülin hormonu değerlerinin gruplara göre seyri tablo 9 ve grafik 4' de görölmektedir.

Grup içi karşılaştırmalarda ; grup 1' de operasyon sonu saptanan değerlerde gözlenen düşme ( $p<0,05$ ) ile yine postoperatif 24 saatte saptanan değerlerde gözlenen artışlar giriş değerlerine göre anlamlıydı ( $p<0,01$ ). Diğer parametrelerde gözlenen düşüşler ise anlamlı bulunmadı ( $p>0,05$ ).

Grup 2' de yer alan olgularda ise intraoperatif 60 dakikada insülin değerinde saptanan düşüş ( $p<0,05$ ) ile postoperatif 24. saatte saptanan artışlar giriş değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p<0,01$ ).

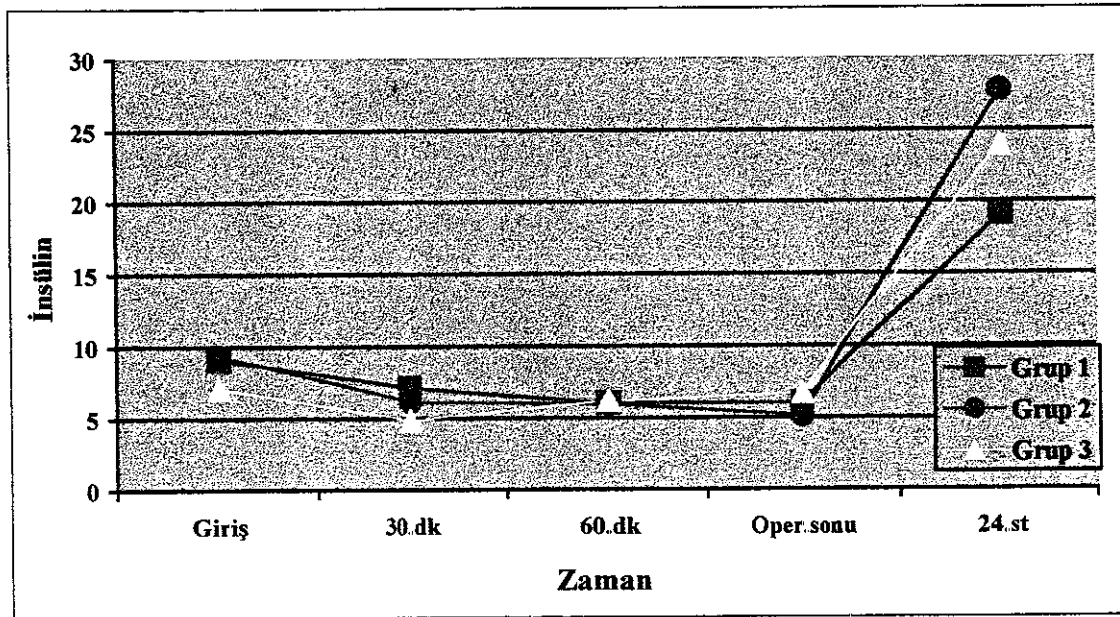
Grup 3' de yer alan olgularda ise sadece postoperatif 24. saatte insülin değerlerinde saptanan yükselmeler peroperatuvar ve operasyon sonu saptanan insülin değerlerine göre anlamlılık göstermekteydi ( $p<0,01$ ).

İnsülin ölçümlerinin yapılan gruplararası karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmedi ( $p>0,05$ ).

**Tablo 9 : Grup içi insülin değerlerinin karşılaştırılması**

	Giriş	Peroperatif 30.dk	Peroperatif 60.dk	Oper.sonu	Postoperatif 24.saat
Grup 1	17,07 ± 21,26	14,39±23,73	14,25 ± 23,70	12,80 ± 18,11	30,32 ± 25,63
Grup 2	10,42 ± 7,29	7,73 ± 4,34	6,91 ± 4,95	7,24 ± 5,41	48,48 ± 51,03
Grup 3	18,26 ± 30,81	6,23 ± 3,33	5,81 ± 2,52	7,52 ± 4,54	28,40 ± 24,30

**Grafik 4: Üç Grubun İnsülin Hormon Değerleri**





## Olguların Growth hormon (GH) Değerleri :

GH değerlerinin gruplara göre seyri tablo 10 ve grafik 5’de görülmektedir

Grup içi karşılaştırmalarda ise; grup 1’ de yer alan olgularda, peroperatuvar 30 ve 60 dakikada saptanan yükselmeler anlamlı bulundu ( $p<0,05$ ). Yine postoperatif 24 saatte saptanan düşüşler intraoperatif değerlere göre istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p<0,05$ ).

Grup 2’ de ise peroperatif 60 dakika ve operasyon sonu değerleriyle giriş değerleri karşılaştırıldığında, anlamlı yükselmeler gözlemlendi ( $p<0,01$ ). Ancak postoperatif 24 saatte saptanan artışlar anlamlı bulunmadı ( $p>0,05$ ).

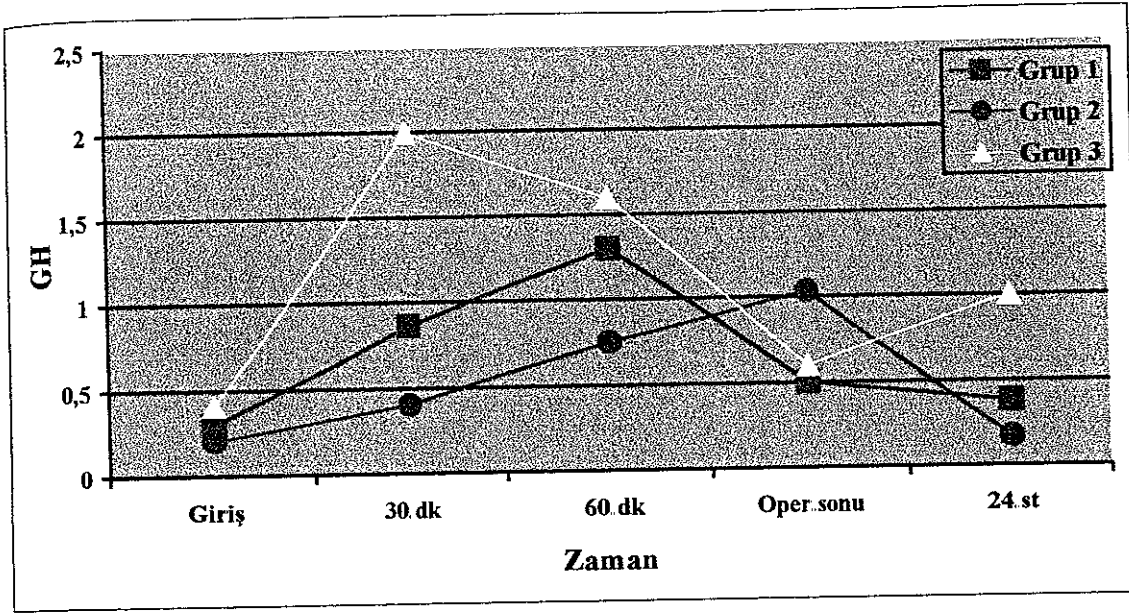
Grup 3’ de yer alan olgularda ise grup içi karşılaştırmalarda hiçbir parametrede anlamlı bir farklılık gözlenmedi ( $p>0,05$ ).

GH ölçümlerinin yapılan gruplar arası karşılaştırılmasında, istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmedi ( $p>0,05$ ).

**Tablo 10 : Grup içi GH seviyelerinin seyri**

	Giriş	30.dk	60.dk	Oper.sonu	24.saat
<b>Grup 1</b>	1,28 ± 1,64	2,15 ± 2,14	1,96 ± 1,99	1,57 ± 2,32	0,83 ± 1,26
<b>Grup 2</b>	0,43 ± 0,47	1,02 ± 1,23	1,75 ± 2,45	1,63 ± 1,51	1,19 ± 1,72
<b>Grup 3</b>	1,66 ± 2,92	3,62 ± 6,39	1,87 ± 1,83	1,50 ± 2,04	1,26 ± 1,14

**Grafik 5: Üç Grupta Growth Hormon Değerleri**



### **Olguların Troid Stimüle Edici Hormon (TSH) Değerleri :**

TSH değerlerinin gruplara göre seyri tablo 11 ve grafik 6' da görülmektedir.

Grup içi karşılaştırmada ise grup 1' de intraoperatif 30 ve 60 dakikalarda ve operasyon sonu değerlerinde saptanan düşüşlerin, giriş değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gösterdiği gözlemlendi ( $p < 0,05$ ).

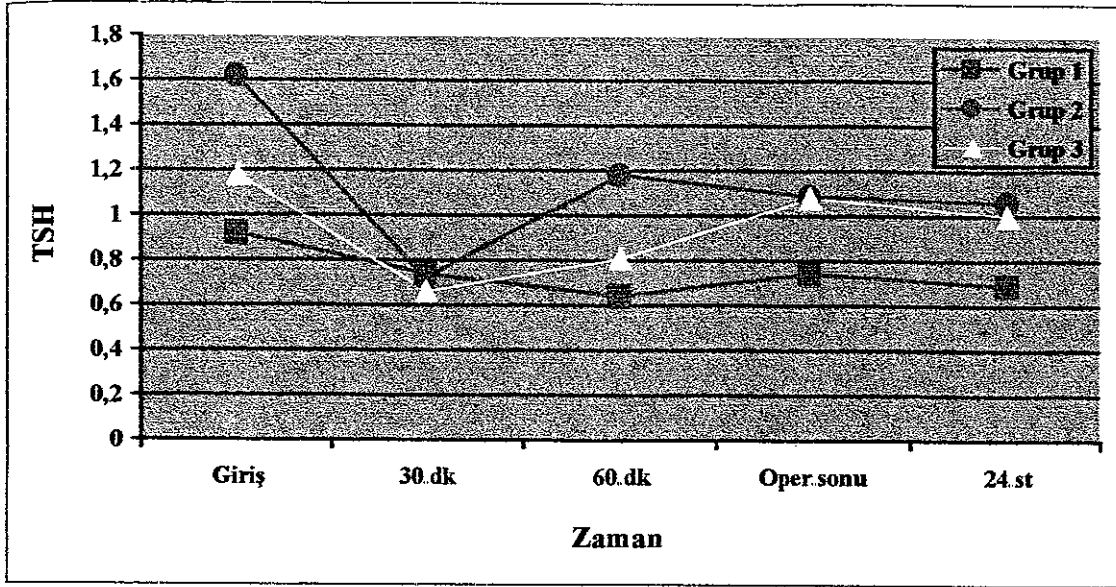
Grup 2 ve grup 3' de yer alan olguların grup içi değerlendirilmelerinde ise; her iki grupta da peroperatif, operasyon sonu ve postoperatif 24 saatlerde TSH düzeylerinde saptanan azalma giriş değerlerine göre anlamlılık göstermekteydi ( $p < 0,05$ ).

TSH ölçümlerinin yapılan gruplar arası karşılaştırılmasında grup 1 ve grup 3' ün operasyon sonu değerleri karşılaştırıldığında, grup 3' de saptanan TSH düzeyinde artışın, istatistiksel olarak anlamlı olduğunu gördük ( $p < 0,05$ ). Ancak diğer grupların karşılaştırılmalarında anlamlı bir farklılık görülmedi ( $p > 0,05$ ).

**Tablo 11 : Grup içi TSH düzeylerinin seyri**

	Giriş	30.dk	60.dk	Oper. sonu	24.saat
<b>Grup 1</b>	1,02 ± 0,80	0,91 ± 0,79	0,79 ± 0,64	0,78 ± 0,52	1,02 ± 1,00
<b>Grup 2</b>	1,44 ± 0,89	1,12 ± 0,75	1,08 ± 0,69	0,99 ± 0,65	1,11 ± 0,60
<b>Grup 3</b>	1,41 ± 0,85	0,89 ± 0,62	1,13 ± 0,77	1,37 ± 0,91	1,10 ± 0,70

**Grafik 6: Üç Grupta Troid Stimüle Edici Hormon Değerleri**



### **Olguların Prolaktin (PRL) Hormon Değerleri :**

PRL değerlerinin gruplara göre seyri tablo 12 ve grafik 7' de görülmektedir.

Yapılan grup içi karşılaştırmalarda grup 1' de hiçbir parametrede anlamlı bir farklılık gözlenmedi (  $p>0,05$  ).

Grup 2' de operasyon sonunda ve postoperatif 24.saatlerde saptanan prolaktin değerlerinde gözlenen artışlar hem giriş hem de intraoperatif dönem değerlerine göre anlamlı idi (  $p>0,05$  ).

Grup 3' de ise peroperatif 30 ila 60 dakikada ve operasyon sonunda saptanan PRL değerlerinin giriş değerlerine göre anlamlı artışlar gösterdiği; postoperatif 24.saatte gözlenen artışın ise giriş değerine göre anlamsız olduğu görüldü (  $p>0,05$  ).

PRL ölçümleri yapılan olguların gruplar arası karşılaştırılmasında; grup 1 ve grup 3' de yer alan olguların peroperatif 60 dakika ve operasyon sonu değerleri karşılaştırıldığında, PRL düzeyinde saptanan artışın grup 3' de istatistiksel olarak anlamlılık gösterdiğini saptadık (  $p<0,05$  ).

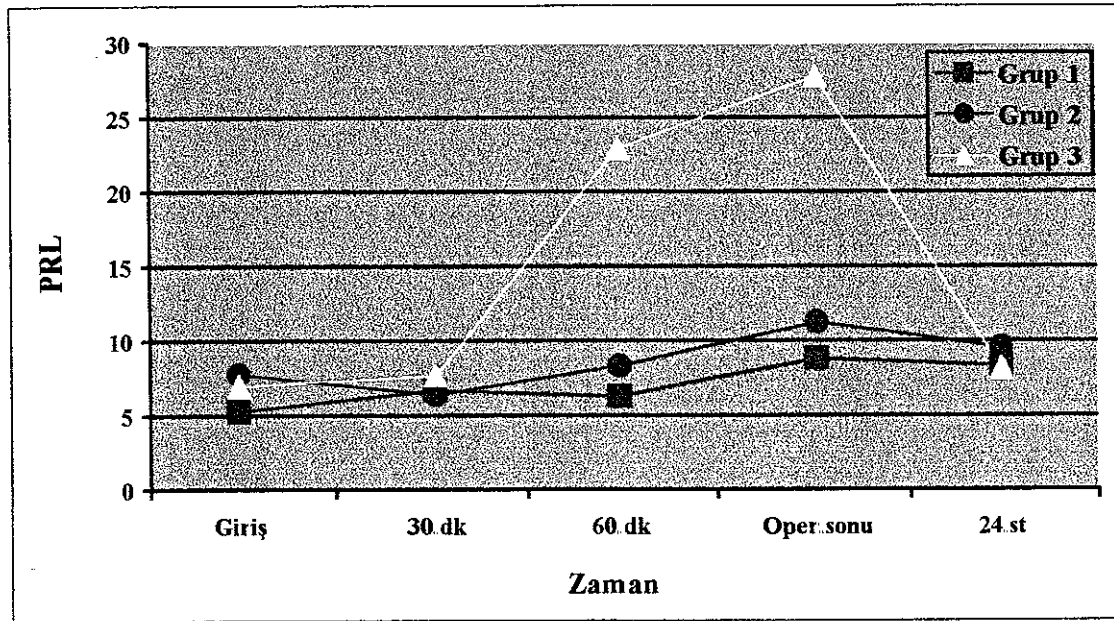
Grup 2 ve grup 3' de aynı değerler karşılaştırıldığında, yine grup 3' de saptanan PRL artışları yine anlamlı kabul edildi (  $p<0,01$  ).

Grup 1 ve grup 2 karşılaştırıldığında ise anlamlı bir farklılık saptamadık (  $p>0,05$  ).

Tablo 12 : Grup içi prolaktin düzeylerinin seyri

	Giriş	30.dk	60.dk	Oper.sonu	24.saat
Grup 1	7,75 ± 5,39	7,45 ± 4,76	8,75 ± 8,68	12,12 ± 12,21	10,46 ± 8,63
Grup 2	7,55 ± 3,91	7,09 ± 3,83	8,22 ± 3,38	13,75 ± 9,45	12,09 ± 10,00
Grup 3	7,22 ± 2,48	13,11 ± 24,44	24,53 ± 23,50	35,69 ± 29,74	10,21 ± 9,14

Grafik 7: Üç Grupta Prolaktin Hormon Değerleri



## Üç Grubumuzda Yer Alan ve Epidural Blok Uygulanan Olguların Motor Blok, Duyusal Blok Başlama ve Bitiş Süreleri ile Peroperatif ve Postoperatif Analjezi Gereksinimleri

### Motor Blok Değerlendirilmesi :

Bromage skalasına göre üç gruba ait motor blok başlama ve bitiş süreleri tablo 13' de görülmektedir

Motor blok başlama zamanı ve bitiş süresi bakımından grup 1 ve 2' de istatistiksel farklılık olmamıştır (  $p>0,05$  ) Grup 3' de ise motor blok başlama ve bitiş süresi açısından, diğer iki gruba göre belirgin azalma saptandı ve fark istatistiksel olarak anlamlıydı (  $p<0,01$  )

**Tablo 13 : Gruplar arasında motor blok başlama ve bitiş süreleri (dk)**

	Grup 1	Grup 2	Grup 3
Motor Blok Başlama Süresi(dk)	11,33 ± 7,89	11,53 ± 8,59	3,67 ± 6,40
Motor Blok Bitiş Süresi(dk)	274 ± 231,14	208,67 ± 196,60	64,67 ± 123,93

### Bromage Skalasına Göre Gruplar Arasında Saptanan Motor Blok Dereceleri :

Bromage skalasına göre 3 gruba ait motor blok derecelerinin değerlendirilmesi tablo 14' de görülmektedir.

Grup 1' de 8 olguda (%53,3) 1.derece, 2 olguda (%13,33) 2.derece motor blok oluştu. Beş olguda ise (%33,33) motor blok gelişmediği görüldü. Grup 2' de dokuz vakada (%60) 1.derece motor blok oluştu. Altı olguda ise (%40) motor blok oluşmadı. Grup 3' de ise dört vakada (%26,7) 1.derece motor blok meydana geldi. Onbir olguda ise (%73,34) motor blok oluşmadığını saptadık.

**Tablo 14 : Bromage skalasına göre gruplar arasında motor blok dereceleri**

	0	1	2	3
<b>Grup 1 (n=15)</b>	%33,33(5)	%53,33(8)	%13,33(2)	-
<b>Grup 2 (n=15)</b>	%40(6)	%60(9)	-	-
<b>Grup 3 (n=15)</b>	%73,34(11)	%26,7(4)	-	-

### **Duyusal Bloğun Değerlendirilmesi :**

Pin prick skalasına göre üç gruba ait duyuşal bloğun başlama ve bitiş süreleri tablo 15' te görölmektedir.

Duyusal blok başlama zamanı ve meydana gelen duyuşal bloğun süresi karşılaştırıldığında grup 1 ve 2 arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ( $p>0,05$ ). Duyusal blok oluşma zamanı ve bitiş süresi, grup 1' e göre grup 3' de daha kısa idi. Ve istatistiksel olarakda anlamlılık gösteriyordu ( $p<0,05$ ). Duyusal bloğun başlama zamanı bakımından grup 2 ve grup 3' de farklılık görölmezken, duyuşal bloğun bitiş süreleri bakımından grup 3' deki azalma istatistiksel olarak anlamlılık gösteriyordu ( $p<0,0001$ ).

**Tablo 15 : Gruplara göre duyuşal bloğun başlama ve bitiş süresi (dk)**

	Grup 1	Grup 2	Grup 3
<b>Duyusal Blok Başlama Zamanı (dk)</b>	12,73 ± 7,18	8,80 ± 4,96	6,93 ± 4,04
<b>Duyusal Blok Bitiş Zamanı (dk)</b>	370,13 ± 166,27	348,33 ± 116,68	186,60 ± 79,48

### **Peroperatif Analjezi Gereksiniminin değerlendirilmesi :**

Üç gruba ait peroperatuvar sedoanaljezi gereksinimleri tablo 16' da görölmektedir.

Sedasyon ihtiyacı 30 ve 60 dakikalarda 12 hasta ile %80 oranıyla en fazla grup 3' de görölmüştür. Operasyon sonunda sedoanaljeziye grup 1' de hiç ihtiyaç olmazken, grup 2' de iki hastada (%13,3), grup 3' de ise 4 hastada (%26,7) sedasyon ihtiyacı gözlemlendi.



**Tablo 16 : Gruplara göre peroperatif analjezi gereksinimleri**

	<b>Grup 1</b>	<b>Grup 2</b>	<b>Grup 3</b>
<b>30.dk</b>	%73(11)	%40(6)	%80(12)
<b>60.dk</b>	%26,7(4)	%26,7(4)	%80(12)
<b>Operasyon sonu</b>	-	%13,3(2)	%26,7(4)

### **Postoperatif Analjezi Gereksinimi :**

Üç gruba ait postoperatif analjezi gereksinimleri tablo 17' de görülmektedir.

En fazla postoperatif analjezi gereksinimi tablo 17' de de görüldüğü üzere grup 3' de olmuştur. Analjezi ihtiyacının en az görüldüğü grup ise grup 2' dir. Grup 1 ve grup 2 karşılaştırıldığında, grup 1' de daha fazla oranda tramadol (mg) kullanılmış olmasına rağmen anlamlı farklılık gözlenmemiştir (  $p>0,05$  ). Grup 2' de postoperatif analjezi amacıyla kullanılan tramadol miktarı grup 3' e göre anlamlı oranda azalmıştır (  $p<0,05$  ) Diğer gruplar arası karşılaştırmada ise anlamlı farklılık gözlenmemiştir (  $p>0,05$  ).

**Tablo 17 : Gruplara göre postoperatif analjezi gereksinimi**

	<b>Tramadol (m g)</b>	<b>PCA (mg)</b>
<b>Grup 1</b>	136,09 ± 45,14	27,70 ± 43,90
<b>Grup 2</b>	117,96 ± 44,46	10,66 ± 7,52
<b>Grup 3</b>	158,69 ± 36,76	33,22 ± 41,38

### **Olası Komplikasyonların Değerlendirilmesi :**

Kullandığımız ilaçlara bağlı olarak 3 grupta yer alan olgularda gelişen komplikasyonlar tablo 18' de görülmektedir

Hipotansiyon; grup 1' de 4 olguda, grup 2' de 3 olguda, grup 3' de ise 4 olguda gelişmiştir Bradikardi; tüm gruplarda sadece 2 vakada görülmüştür Bulantı - Kusma grup 1 ve grup 2' de hiç gelişmezken, grup 3' de 2 olguda gözlenmiştir. Kaşıntı, grup 1'

de gözlenmezken, grup 2' de 2 vakada, grup 3' de ise 1 vakada oluşmuştur. Öksürük grup 1 ve grup 3' de birer vakada ortaya çıkmıştır. Yetersiz Blok ise grup 3' de sadece bir vakada görüldü.

**Tablo18 : Komplikasyonların gruplara göre dağılımı**

	<b>Grup 1 n=15</b>	<b>Grup 2 n=15</b>	<b>Grup 3 n=15</b>
<b>Hipotansiyon</b>	%23,7(4)	%13,3(3)	%14,4(4)
<b>Bradikardi</b>	%10 (2)	%10(2)	%10(2)
<b>Bulantı-Kusma</b>	-	-	%5,5(2)
<b>Kaşıntı</b>	-	%10(2)	%13,3(2)
<b>Öksürme</b>	%6,3 (1)	-	%2,2(1)
<b>Yetersiz blok</b>	-	-	%8,9(2)

### **Sedasyon Skorlarının Değerlendirilmesi:**

Ramsey sedasyon skalasına göre üç gruba ait olguların sedasyon skorlarının değerlendirilmesi ; grup 1 = tablo 19, grup 2 = tablo 20 ve grup 3 = tablo 21' de görülmektedir

**Tablo 19 : Grup 1' de sedasyon skorlarına göre hasta dağılımı**

<b>Grup 1 (n=15)</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>
<b>Peroperatif 30.dak</b>	2	9	2	2	-
<b>Peroperatif 60.dak</b>	4	3	6	2	-
<b>Peroperatif 90.dak</b>	5	2	1	-	-
<b>Peroperatif 180.dak</b>	1	1	1	-	-



**Tablo 20 : Grup 2' de sedasyon skorlarına göre hasta dağılımı**

<b>Grup 2 (n=15)</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>
<b>Peroperatif 30.dak.</b>	4	10	1	-	-
<b>Peroperatif 60.dak.</b>	4	8	3	-	-
<b>Peroperatif 90.dak</b>	3	4	1	1	-
<b>Peroperatif 180.dak</b>	-	-	-	-	1

**Tablo 21 : Grup 3' de sedasyon skorlarına göre hasta dağılımı**

<b>Grup 3 n=15</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>
<b>Peroperatif 30.dak</b>	4	6	2	3	-
<b>Peroperatif 60.dak</b>	3	5	1	4	2
<b>Peroperatif 90.dak</b>	1	1	1	4	3
<b>Peroperatif 180.dak</b>	-	-	-	-	-

## TARTIŞMA VE SONUÇ

Biz bu çalışmamızda alt batin ve pelvik cerrahi geçirecek ASA I ve II grubunda yer alan toplam 45 olguda, lumbal epidural anestezi ile bupivakain, bupivakain + fentanil, bupivakain + verapamil kombinasyonlarının nöroendokrin yanıt üzerine etkilerini araştırmayı amaçladık.

Organizmanın travma ya da cerrahiye yanıtında, mekanizmaları faaliyete geçiren faktörlerden bazıları; hastanın fizyolojik durumu, cerrahi girişim, anestezi yöntemi ve postoperatif ağrının kontrolü gibi etkenlerdir. Günümüzde, olası zararlı yanıtları en aza indirmek amacıyla çeşitli anestezi yöntemleri ile beraberinde, farklı anestetik ve analjeziklerin kullanılmasıyla, intraoperatif ve postoperatif dönemde kaliteli analjezi sağlayarak zararlı stres yanıtlarının önlenmesine çalışılmaktadır.

Biz bu çalışmamızda bir taraftan epidural anestezi uygulayarak, diğer taraftan buna yardımcı opioid ve kalsiyum kanal blokeri gibi farklı iki analjezik kullanarak, bu ilaçların per ve postoperatif dönemde hemodinami, analjezi ve nöroendokrin yanıt etkilerini karşılaştırarak araştırdık.

Stres yanıtı gösteren hormonlardan biri olan ACTH' u değerlendirmek için yapılan bir çalışma da, epidural yoldan fentanil infüzyonunun uygulandığı torakotomi vakalarında, plazma ACTH konsantrasyonunun preoperatif değerlere göre postoperatif 24. saatte azalma gösterdiği bildirilmiştir ( 40 )

Fentanil'in intravenöz uygulandığı, jinekolojik vakalarda yapılan bir çalışmada ise; peroperatif ve bazende postoperatif dönemi de içine alan ilk 6. saate kadarki dönemde ACTH düzeyinde artış olmadığı bildirilmiştir ( 41 ).

Biz çalışmamızda her üç grupta da giriş değerlerine göre postoperatif 24 saatteki ACTH konsantrasyonlarında belirgin azalma saptadığımız gibi; grup 1' de (bupivakain grubunda) peroperatif 60. dakikada ACTH değerlerinde, preoperatif değere göre anlamlı azalmalar olduğunu gördük.

Bizim bulgularımızı Salomaki' nin ve Lacoumenta' nın çalışmaları ile karşılaştırdığımızda; Salomaki' nin postoperatif 24. saat bulgularıyla her üç grubumuzun sonuçları benzerlik göstermektedir.

Lacoumenta' nın çalışmasında fentanil I.V uygulandığı halde, bizim ACTH sonuçlarımızla yine de uyumluluk göstermektedir.

İntraoperatif serum kortizol seyrini araştırmak üzere yapılan iki çalışmada; total diz protezi ve abdominal histerektomi uygulanan vakalarda, lumbur epidural yolla %0,5 bupivakain' in bolus tarzında, gereksinim duyulan aralıklarla uygulandığında, serum kortizolünün peroperatif dönemde anlamlı olmayan değişmeler gösterdiği ve postoperatif dönemde ise bu azalmaların anlamlılık kazandığı saptanmıştır ( 42,43 )

Rao ve arkadaşları, alt ekstremite operasyonlarında epidural verdikleri %0,5 bupivakainle plazma kortizol düzeyinin peroperatif 60 dakikada ve postoperatif 2. saatte yükseldiğinin belirtirken, Kehlet ve arkadaşları torako-lumbur epidural anesteziyle opere edilen abdominal histerektomi vakalarında, per ve postoperatif kortizol cevabında yükselme olmadığını bildirmişlerdir ( 44,45 )

Buckley ve arkadaşları, %0,5 bupivakain kullanarak lumbur epidural anestezi ile opere ettikleri vakalarda, plazma kortizolünün cerrahinin başlamasından sonraki 2. saate kadar artmadığını, operasyonun devamında ise arttığı düzeylerde sebat ettiğini göstermişlerdir (46)

Scott ve arkadaşları ise üst batın operasyonlarında, torakal epidural mesafeden verilen bupivakainle postoperatif 2 saatte plazma kortizolünün yükseldiğini, 4 saatten sonra ise düşme eğilimi gözlediklerini bildirmişlerdir ( 47 )

Salomaki' nin fentanil infüzyonunu epidural yoldan uyguladığı torakotomi vakalarında, postoperatif plazma kortizol konsantrasyonlarında preoperatif değerlere göre artma olmadığını, Hendolin ve arkadaşları ise torakal epidural bupivakainle preoperatif değerlere göre peroperatif kortizol düzeyinin baskılandığını göstermişlerdir ( 40,49 )

Yine bir çok çalışmada postoperatif dönemde epidural opioidlerin plazma kortizolündeki artışı bloke ettikleri gösterilmiştir ( 48,50 )

Bizim alışmamızda, her üç grupta da postoperatif dönemde kortizol düzeyinde azalma oldu ve bu azalma özellikle grup 3' de daha belirgin olarak gözlendi.

Kehlet, Christensen, Salomaki ve Hendolin' in per ve postoperatif bulgularıyla bizim sonuçlarımız uyumluluk gösterirken, Rao ve arkadaşlarının 60 dakikada ve postoperatif 24 saatte saptadıkları bulgularıyla karşıtlık göstermektedir

Noreng, Kehlet, Christensen ve arkadaşlarının yaptıkları 4 ayrı çalışmada, %0,5 bupivakain' in alt batın ameliyatlarında, lumbur epidural yolla uygulanmasıyla postoperatif kan glukozunda preoperatif değerlere göre anlamlı yükselmeler gözlemediklerini bildirmişlerdir. Total diz protezi uygulanan olgularda da ve per ve

postoperatif kan glukoz düzeylerinde giriş değerine göre anlamlı bir farklılık saptamamışlardır (51,42, 43, 52)

Salomaki, torakotomi vakalarında, torakal epidural uyguladığı fentanil infüzyonuyla plazma glukozunun 30.dakikada arttığını, postoperatif 24. saatte ise anlamlı bir değişiklik göstermediğini bildirmiştir ( 40 ).

Rao ve arkadaşlarının alt ekstremitte operasyonlarında %0,5' lik bupivakain' in epidural kullanımıyla yaptığı bir çalışmada, kan glukozunda postoperatif dönemde anlamlı yükselmeler gözlediklerini bildirmişlerdir ( 45 ).

Biz çalışmamızda grup 3' de daha belirgin olmak üzere her üç grupta da peroperatif 30.dakikada kan glukozu seviyelerinde azalma olduğunu gördük.Yine postoperatif 24. saatte plazmada saptanan glukoz düzeylerinde anlamlı artışlar saptadık.

Bizim bulgularımızı Noreng, Kehlet ve Christensen' in sonuçlarıyla karşılaştırdığımızda, peroperatif kan glukoz düzeylerinde gözlenen anlamsız değişiklikler benzerlik gösterirken, postoperatif kan glukoz düzeylerinde saptadığımız artışlar benzerlik göstermemektedir

Yine Salomaki' nin yaptığı çalışmada, peroperatif 30.dakikada saptadığı artışlar bizim sonuçlarımızla uyumluluk göstermezken, Rao' nun yaptığı çalışmada postoperatif dönemde kan glukozunda saptadığı artışlar ise bizim bulgularımızla uyumluluk göstermektedir

Engquist' in üst batında torakolumbal epidural anesteziyle %0,5 bupivakain kullanarak yaptığı çalışmada, per ve postoperatif dönemde kan glukozunda saptadığı hiperglisemik blokajın, bizim sonuçlarımızla uyumluluk göstermediği oysa, Hendolin' in yaptığı çalışmada bizim verilerimize benzer bulgular saptadığını tespit ettik ( 44, 49 )

Asoh ve arkadaşları, erken postoperatif dönemdeki hiperinsülinemiye rağmen, insülin antagonistlerinde gözlenen artmalar nedeniyle ve hücre düzeyinde insüline karşı gelişen direncin bir taraftan glukoz toleransını azalttığını, diğer taraftan epidural analjezinin glukoz intoleransını önlediğini savunmuşlardır ( 53 ).

Asoh ve arkadaşları, torakoepidural yolla %0,5 bupivakain uygulayarak yaptıkları üst batın operasyonlarında, peroperatif insülin seviyelerinde önemli değişiklikler saptamazken; postoperatif 24. Saatte insülin seviyelerinde azda olsa artma tespit ettiklerini bildirmişlerdir (53).

Hücre membranındaki depolarizasyonla volataja bağımlı  $Ca^{++}$  kanallarından ekstraselüler  $Ca^{++}$  un hücre içine pasif diffüzyonu insülin salınımının esas basamağıdır

Kalsiyum blokleri ilaçların İ.V bolus tarzında kullanılmasıyla insülin salınımının azaltılabileceği kanıtlanmıştır. Meydana gelen insülin salınımındaki bu azalmanın, mutlaka glukoz toleransında bozulmaya yol açmayabileceği idda edilmektedir. Fulgheri ve arkadaşları kalsiyum antagonistlerinin glukagon, growth hormon ve kortizol gibi kontr-insülin hormonların salınımlarını etkileyebildiğini ileri sürmektedirler ( 54 ).

Bizde yaptığımız çalışmada grup 1 ile grup 3' ü karşılaştırdığımızda, giriş değerlerine göre operasyon bitiminde insülin seviyesindeki azalmanın grup 3' de daha fazla olduğunu belirledik

Buckley ve arkadaşları yaptıkları çalışmalarında, insülin sekresyonunda gözlenen inhibisyonun, epidural analjezinin uygulanımıyla peroperatif dönemde insülin salınımında yaptığı baskılamaya ve cerrahi işlem boyunca pankreas sempatik liflerinde gözlenen uyarılmaya bağlı olduğunu bildirmişlerdir. Bu araştırmacılar, operasyonun bitiminden sonraki 8. saatten itibaren insülin cevabının etkilenmediğini kanıtlamışlardır ( 55 ).

Bizim çalışma yaptığımız her üç grupta da peroperatif insülin seviyelerinde azalma gözledik. Bu azalma özellikle bupivakain uygulanan grup 1' de operasyon bitiminde ve fentanil uygulanan grup 2' nin peroperatuvar 60 dakikasında daha belirgin bir hal alırken, postoperatif 24 saatteki insülin konsantrasyonlarının tüm gruplarda anlamlı yükselmeler gösterdiğini tespit ettik

Lurd, Brandt ve Hagen' in abdominal histeroktomi uyguladıkları vakalarda, genel anesteziyle birlikte lumbar epidural yolla %0,5' lik bupivakain verdikleri olgularında, peroperatuvar dönemde growth hormon düzeylerinde küçük miktarlarda artışlar saptadıklarını bildirmişlerdir ( 56, 57, 58 )

Scheinin yaptığı çalışmada bir gruba genel anestezi ile beraber torakal epiduralden %0,5' lik bupivakain' i 5 ml / saat' den infüze ederek; bir başka gruba ise morfini epiduralden 4 mg / gün' den infüze ederek postoperatif analjezi sağlanmaya çalışmış. Her iki grupta da operasyon sonunda GH düzeylerinde pik tarzında yükselmeler gözlemiştir. Postoperatif 3. saatte ise çoğu vakada GH düzeylerinin normal seviyelerine indiğini bildirmiştir ( 59 )

Biz çalışmamızda Lurd, Brandt, Hagen ve Scheinin' in çalışmalarıyla uyumlu olarak, üç grup olgumuzda da peroperatif GH seviyelerinde geçici yükselmeler gözledik. Bu yükselmelerden 1 gruba ait olan peroperatif 60 dakikada saptanan artışlar

anlamli bulunmuştur Grup 2' de ise operasyon sonu ve postoperatif 24 saatteki GH düzeylerinde azalmalar gözlemledik.

Kalsiyumun, endokrin ve eksokrin bezlerden hormonların eksositozla salınımında önemli rolü olduğu bilinmektedir. Mittal ve arkadaşları verapamil'in bu etkisini, hipotalamo-pituite-troid aksını etkilemeksizin, troid hormonlarının salınımında veya düzenlenmesinde yaptıkları bloğa bağlamışlardır. Farelere oral yolla verilen verapamili takip eden bir ay sonunda, yapılan kontrol ölçümlerinde, tedavi sonrasındaki T<sub>3</sub> ve T<sub>4</sub> düzeylerinde azalma, TSH değerinde ise tedavi öncesi değerlere göre belirgin artma gösterdiğini bildirmişlerdir (60)

Abdominal histerektomi planladıkları hastalara genel anesteziyle birlikte lomber epidural mesafeden %0,5' lik bupivakain' i 4-7 ml / saat infüze eden Noreng ve arkadaşları, preoperatif ve postoperatif TSH (thyreotropin)' nin plasma seviyelerinde önemli farklılık olmadığını, insizyondan 2 saat kadar sonra plazma TSH düzeyinin en üst sınırlara ulaştığını ve preoperatif değerlerine ancak 6-8 saat sonra döndüğünü bildirmişlerdir ( 51 )

Kehlet ve Adaminet de yaptıkları çalışmalarda, erken postoperatif dönemde TSH düzeylerinde önemli yükselme saptamazken, Ruthberg ise çalışmasında TSH'nun yükseldiğini idda etmiştir ( 51, 48 ).

Biz de çalışmamızda grup 1' de anlamlı farklılık saptamazken, grup 2 ve grup 3' de peroperatif ve postoperatif 24 saatteki TSH düzeylerinin preoperatif değerlere göre anlamlı olarak azaldığını, kalsiyum kanal blokleri uyguladığımız grup 3' de operasyon sonu TSH düzeyinin 30 dakikadaki seviyesine göre belirgin arttığını tespit ettik.

PRL hormon seyrini araştırmak için Tarnessen' in üst batın ameliyatlarında olgulara, genel anesteziyle beraber %0,5' lik bupivakain torakoepidural yolla uygulamış. Yaptığı gözlemler sonucunda, peroperatif PRL düzeyinin geçen zamana paralel olarak yükseldiğini, postoperatif dönemde ise epidural yoldan uygulanan morfin'in PRL seviyelerinde düşüşe neden olduğunu iddia etmiştir ( 61 ).

Saolmaki elde edilen bu sonuçları, epidural uygulanan opioidlerin postoperatif PRL salınımını bütünüyle önleyememesine ve epidural blokla hipofiz-adrenal korteks aksının bazı fonksiyonlarının daha az stimüle edilebildiğine bağlamaktadır ( 40 ).

Bizim çalışmamızda operasyon sonunda ve postoperatif 24 saatte saptadığımız PRL düzeylerinin her 3 grupta da preoperatif değerlere göre arttığını, grup 3' de ise peroperatif 60.dakikadaki PRL düzeylerinde preoperatif dönemdeki düzeylere göre

anlamli bir artişlar gösterdiğini saptadık. Oysa, postoperatif değerlerinde operasyon sonu değerlerine göre anlamlı azalmalar saptadık.

Epidural opiatlar, spinal opioid reseptörleri bloke etmek suretiyle bazı hormonal ve metabolik değişiklikleri inhibe edebilmektedirler ( 40 ). Ancak, spinal kordtaki nosiseptif yolları inhibe etmelerine rağmen proprioseptif ve sempatik yolları bloke edememektedirler. O nedenle otonamik depresyon yapmadan analjezi sağlamaktadırlar. Nosiseptif yolların opiatlarca inhibisyonu endokrin yanıtı parsiyel suprese etmekle beraber metabolik cevabı minör derecede azaltarak postoperatif ağrıyı daha iyi önlemektedirler ( 62, 52 ). Moller ve arkadaşları, epidural opiatların metabolik cevaba daha az etki göstermelerini, yara bölgesinden kalkan afferent uyarıların bloke edilseler bile travmaya metabolik yanıtın ısrarla devam etmesine bağlayarak açıklarken, Salomaki ve arkadaşları ise yeterli epidural blokaja rağmen hipotalamo-hipofiz-adrenal aks stimülasyonunu sitokin üretimine bağlayarak bunu cerrahiye cevaptaki parsiyel inhibisyonun sebebi olarak değerlendirmişlerdir ( 63, 40 ).

Organizmanın travma ya da cerrahiye yanıtında, hastanın algıladığı ağrı duyusunun önemli rol oynadığı bilindiğinden, peroperatuvar ve postoperatuvar ağrıyı kontrol etmek amacıyla peroperatif sedoanaljezi için 0,06 - 0,07 mg / kg' dan midazolam, 0,3 - 0,5 mg / kg' dan bupivakain kullandık.

Kurt ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada, postoperatif dönemde İ.V fentanili HKA yöntemiyle uyguladıklarını ve iyi bir analjezi sağladıkları gibi solunum fonksiyonlarında da bir olumsuzluğa rastlamadıklarını bildirmektedirler ( 64 ).

Biz de, her ne kadar uyguladığımız teknik benzemese de, Kurt ve arkadaşları gibi fentanil uyguladığımız grup 2' de hem peroperatuvar hem postoperatuvar dönemde, analjezi gereksiniminin çok düşük olduğunu gözledik.

Schultz ve arkadaşları, epidural fentanil ve bupivakain' i olgulara, peroperatuvar dönemde olduğu gibi postoperatuvar dönemde de HKA yöntemiyle uygulamışlar. Hastaların % 75' de postoperatif dönemde yeterli analjezi sağladıklarını bildirmişlerdir ( 65 ).

Biz her ne kadar postoperatif dönemde İ.V HKA' de tramadol kullandıysak da onlar gibi biz de per ve postoperatuvar dönemde yeterli düzeyde analjezi sağladık.

Genel Cerrahi, Üroloji ve Obstetri kliniklerinde 300 hasta üzerinde ortak yapılan çalışmanın sonuçlarına göre, hasta kontrollü analjezi yöntemiyle İ.V kullanılan ilaçlardan biri olan tramadolle, ilk 24 saatte yeterli düzeyde postoperatif analjezi elde



edildiği gibi, bilinç durumlarının, sistolik ve diyastolik kan basınçlarının, kalp atım hızlarının normal düzeylerde seyrettiği bilinmektedir ( 66 ).

Biz de HKA' de kullandığımız tramadolle, hastalarımızın hemodinamisinde önemli bir fark gözlemediğimiz gibi güvenilir bir yöntem olduğu kanılarına katlıyoruz.

Verapamil kullandığımız grup 3' deki hastalarımızda, peroperatuvar dönemde en fazla sedasyona gereksinim duyulduğu gibi, postoperatuvar dönemde de en fazla analjezik talep eden grup olmuştur. Grup 1' de ise böyle bir taleple karşılaşmadık

**Sonuç olarak;** literatür bilgilerimize göre, epidural anestezinin intraoperatif ve erken postoperatif dönemde nöroendokrin yanıtı baskıladığı bilinmektedir. Çalışmamızın sonuçlarına ve literatürdeki mevcut bulgulara dayanarak, kalsiyum kanal blokerleri ve narkotik analjezik gibi bir takım yardımcı ilaçların eklenmesiyle nöroendokrin yanıtın daha etkin bir biçimde önlenebileceği kanısına vardık.



## ÖZET

Cerrahi girişim ve anestezi hemodinamik, metabolik ve nöroendokrin değişikliklere yol açabilmektedir. Çalışmamızda alt batin ve pelvik cerrahi uygulanan hastalarda, epidural yolla bolus olarak lokal anestezi, lokal anestezi + narkotik analjezik ve lokal anestezi + kalsiyum antagonisti ilaçlar kullanmak suretiyle intraoperatif ve postoperatif dönemde hemodinami, analjezi ve stres hormonlarının seyri üzerine olan etkilerini ve olası komplikasyonlarını araştırdık.

Çalışma üç grupta, toplam 45 hastada yapıldı. Birinci gruptaki 15 hastaya sadece bupivakain, ikinci gruptaki 15 hastaya bupivakain + fentanil kombinasyonu, üçüncü gruptaki 15 hastaya da bupivakain + verapamil kombinasyonunu bolus olarak uyguladık.

Her üç gruptaki olguların preoperatif, peroperatif ve postoperatif sistolik, diastolik, ortalama kan basınçları, kalp hızı,  $spO_2$  değerleri kaydedildi. Nöroendokrin yanıtı değerlendirmek için tüm olgularda preoperatif, intraoperatif 30 ve 60 dakika ile operasyon bitiminde ve postoperatif 24 saatteki AKŞ, ACTH, Kortizol, İnsülin, GH, TSH ve PRL ölçümleri yapıldı. Olgulara Bromage skalası ve Pin-prick testi uygulanarak, motor ve duyuşal blok başlama ve bitiş zamanları ile Ramsey sedasyon skalası kullanılarak peroperatif sedasyon derecelerini kaydettik.

İlaçlara bağılı olarak oluşan yan etkiler; hipotansiyon, bradikardi, bulantı – kusma, kaşıntı, yetersiz blok, öksürük kaydedildi.

Operasyon bitimini takiben IV-Hasta kontrollü analjezi (HKA) yöntemi önce yükleme dozunda, hemen ardından ise bazal infüzyon dozunda tramadol, lokal anesteziğin ilk uygulanımı başlangıç kabul edilerek 24 saat devamlı infüzyon şeklinde verildi.

Çalışmamızın sonuçlarına göre, gruplar arasında demografik veriler ve hemodinamik parametreler bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu ( $p>0,05$ ). Yine gruplar arasındaki karşılaştırmada ACTH, AKŞ, İnsülin ve GH düzeylerinde anlamlı farklılık saptamadık ( $p>0,05$ ). Grup 3' te 60 dakikadaki kortizol düzeyinin diğer iki gruba göre istatistiksel olarak anlamlı artış gösterdiği ( $p<0,01$ ), her üç grupta postoperatif 24 saatteki kortizol konsantrasyonlarının grup 3' te daha belirgin olarak azaldığı görüldü. TSH'nin grup 2 ve 3' te, intraoperatif ve postoperatif

24. saattlerde gösterdiği azalma ile grup 3' te operasyon bitimindeki artışı istatistiksel olarak anlamlıydı (  $p < 0,05$  ). Prolaktin düzeylerinde ise grup 1 ve grup 2 arasında saptanan fark anlamsız bulundu. Grup 3' te diğer iki gruba oranla intraoperatif 60. dakika ve operasyon sonunda gözlenen artışlar anlamlıydı (  $p < 0,05$  ). Postoperatif 24. saatte ise tüm gruplarda operasyon bitimine göre PRL düzeylerinde azalma olduğu ve bu azalmanın grup 3' te anlamlılık gösterdiği saptandı (  $p < 0,01$  ).

Motor ve duyuşal bloğun başlama ve bitiş süreleri bakımından grup 1 ve grup 2 arasında anlamlı bir fark yoktu (  $p > 0,05$  ). Grup 3' te motor blok başlama ve bitiş süresi diğer iki gruba göre kısalmıştı ve bu kısalma istatistiksel olarak anlamlıydı (  $p < 0,01$  ). Duyusal blok başlama süresi grup 3' te grup 1' e göre daha kısaydı ve bu istatistiksel olarak anlamlılık gösteriyordu (  $p < 0,05$  ). Duyusal bloğun bitiş süresi bakımından grup 3' te saptanan belirgin kısalma daha da anlamlıydı (  $p < 0,0001$  ).

Peroperatif ve postoperatif dönemde en fazla analjezi gereksinimi grup 3' te oldu. Grup 2' de ise analjezi gereksinimi en az düzeydeydi. Grup 1' de grup 2' ye göre daha fazla miktarda tramadol kullanılmasına rağmen anlamlı bir farklılık yoktu (  $p < 0,05$  ).

Komplikasyonlar bakımından hipotansiyon en sık gözlenen komplikasyondur. Hipotansiyon % 23,7 görülme sıklığıyla en fazla grup 1' de rastlandı. Bulantı – kusma grup 1 ve grup 2' de hiç görülmedi. Kaşıntı ise grup 2 ve grup 3' deki olgularda görüldü.

## KAYNAKLAR

1. Erdine S. Ağrı Nobel Tıp Kitapevleri İst-2000, Bölüm 1, S : 3-12
2. Başgül E. Adrenal Bez ve Anestezi. TARK' 99 Özet Kitabı. Mersin 1999, sayfa 32-62
3. Kehlet H. Modification of Responses to Surgery by Neural Blockade Ed : Cousins JM, Bridenbough P.O. Neural Blockade. 3<sup>rd</sup> Ed , Lippincott-Raven company, Philadelphia ; 1998, Chapter 5, p: 131-142
4. Desborough J.P. The stress response to trauma and surgery. Br.J. Anaesth 2000, 85:109-17
5. Kayhan Z. Klinik Anestezi. 2. Baskı, Logos Yayıncılık – Eylül 1997, Bölüm 15, S: 357-358
6. Kayhan Z. Klinik Anestezi. 2 Baskı, Logos Yayıncılık – Eylül 1997, Bölüm 20, S: 489-500
7. Erdine S. Sinir Blokları Emre Matbaacılık İstanbul - 1993, S : 326-329
8. Cousins M.J, Veering B T. Epidural Neural Blockade. Ed: Cousins M.J, Bridenbaugh P.O Neural Blockade 3<sup>rd</sup> Ed., Lippincott-Raven company, Philadelphia; 1998, Chapter 8, p: 260-262
9. Erdine S. Sinir Blokları Emre Matbaacılık İstanbul - 1993, S : 203-209
10. Cousins MJ, Veering BT. Clinical Pharmacology of Local Anesthetic Agents. Ed : Cousins MJ, Bridenbaugh P.O Neural Blockade. Third Edition . Lippincott-Raven company, Philadelphia; 1998, Chapter 4, p: 122-123
11. Brown D L. Atlas Of Regional Anesthesia. 2<sup>nd</sup> Ed , W B Saunders company, Philadelphia, 1999, p: 6
12. Kayhan Z. Klinik Anestezi. 2.Baskı, Logos Yayıncılık – Eylül 1997, Bölüm 19, S:447
13. Strichartz G.R, Berde C.B Local Anesthetics. Ed: Miller D. Ronald Anesthesia. Volume I. 4<sup>th</sup> , Ed , Churchill Livingstone, New York, 1994, Chapter 15, p 515

14. Bailey P L, Stanley T H Intravenous Opioid Anesthetics. Ed: Miller D. Ronald Anesthesia. Volume I. 4<sup>th</sup>, Ed., Churchill Livingstone, New York, 1994, Chapter 12, p: 306-307
15. Erdine S. Ağrı. Nobel Tıp Kitapevleri İstanbul-2000, Bölüm 5, S : 496-505
16. Morgan G. Edward, Mikhail S. Maged. Clinical Anesthesiology. 2<sup>nd</sup>, Ed., Appleton @ Lange, Stamford, 1996, Chapter 8, p: 137-141.
17. Vickers MD, Morgan M, Spencer PSJ. Drugs in Anaesthetic practice. Seventh edition. Butterworth – Heinemann International Editions, 1991, Chapter 13, p: 385
18. Murphy M R. Opioids. Ed: Barash GP, Cuilen BF, Stoelting RK. Clinical Anesthesia. Third edition, Lippincott company 1995, Chapter 3, p: 418
19. Kayaalp O. Farmakokinetik ve Farmakodinamik Açından Kalsiyum Kanal Blokerleri ve Antagonistleri Kalsiyum Biokimyasal ve Klinik Yaklaşımında Son Gelişmeler 29 Ekim-3 Kasım 1996 Çeşme
20. Kayaalp O. Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji. 5. Baskı, Cilt :2, Feryal Matbaacılık- Ankara 1990, s: 1191-1192
21. Barash GP, Cuilen BF, Stoelting RK. Clinical Anesthesia. 3<sup>rd</sup>, Ed., Lippincott Company, Philadelphia, 1995, Chapter 14, p: 371
22. Önder R. Kalp Hastalıklarında Kalsiyum Kanal Blokerleri/ Antagonistlerinin Klinik Kullanımı. Kalsiyum Biokimyasal ve Klinik Yaklaşımında Son Gelişmeler 29 Ekim-3 Kasım 1996 Çeşme
23. Huhn Choe, Jin-Song Kim, Seang-Hoon. Epidural Verapamil Reduces Analgesic Consumption After Lower Abdominal Surgery. Anesthesia-Analgesia 1998 ; 86(4) : 786-90
24. Besson JM, Chaouch A. Peripheral and spinal mechanism of nociception. Physiol Rev 1987, 67: 67-186.
25. Pockett S. Spinal cord synaptic plasticity and chronic pain. Anesth Analg 1995; 80: 173-9
26. Horris R A, Loh H H, Way E I. Effects of divalent cations, cation chelators and an ionophore on morphine analgesia and tolerance. J Pharmacol Exp Ther 1975; 195: 488-98

27. Malmberg A.B, Yaksh T.L. Voltage-sensitive calcium channels in spinal nociceptive processing: blockade of N - and P - type channels inhibits formalin - induced nociception. *J Neurosci* 1994 ; 14 : 4882-90
28. Omote K, Sonoda H, Kawamata M. Potentiation of antinociceptive effects of morphine by calcium channel blockers at the level of the spinal cord. *Anesthesiology* 1993 ; 79 : 746-52
29. Wang C.H, Dey P, Yormush J, et al. Nifedipine – induced analgesia after epidural injection in rats. *Anesth Analg* 1994 ; 79 : 303-6
30. Yücel Ayşen. Hasta Kontrollü Analjezi (Patient-Controlled Analgesia) PCA İkinci Basım, *Ufuk Reklamcılık ve Matbaacılık, İstanbul-1998, S: 40-44*
31. Önal S. A. Hasta Kontrollü Analjezi Uygulamaları. *Ağrı Dergisi* 1999 ; 11: 4 ; 63-66.
32. Yücel A. Hasta Kontrollü Analjezi (PCA) Erdine S. *Ağrı Nobel Tıp Kitapevleri İst-2000, Bölüm 3, S : 150-157.*
33. Bamigbade T.A, Langford R.M. *Ağrı Dergisi*. Nisan 1999 ; 11(2) ; 27-30
34. Lee C.R, McTavish D, Sorkin E.M. Tramadol. A Preliminary Review of its Pharmacodynamic Properties, and Therapeutic Potential in Acute and Chronic Pain States. *Drugs* 1993, 46(2): 313-340
35. Eggers K.A. Tramadol. *Br. J. Anaesth*. March 1995 : 74 (3) : 247-248
36. Raffa RB. Opioid and nonopioid components independently contribute to the mechanism of action of tramadol on atypical opioid analgesic. *J. Pharmacol Exp Ther* 1992, 260: 275-85
37. Driessen B. Effect of the central analgesic tramadol on the uptake and release of noradrenaline and dopamine in vitro. *Br. J. Pharmacol* 1993, 108: 806-811
38. Vickers M.D. Tramadol : Pain relief of by an opioid without depression of respiration. *Anaesthesia*. 47 (1992) : 291-296
39. Raj P.P. History and Physical Examination of the Pain Patient. Ed: Raj P P *Practical Management of Pain* 2<sup>nd</sup> Ed , Mosby-Year Book Inc. St. Louis; 1992, Chapter 6, P:82

40. Salomaki T E, Leppaluoto J, Laitinen J O. Epidural versus intravenous fentanyl for reducing hormonal, metabolic and physiologic responses after thoracotomy. *Anesthesiology* 1993, 79(4); 672-679
41. Lacoumenta S, Yeo T H, Burrin J M, Bloom S R, Paterson J L, Hall G M. Fentanyl and the  $\beta$ -Endorphine, ACTH and Glucoregulatory hormonal response to surgery. *BJA* 1987, 59, 713-720
42. Madsen S N, Brandt M R, Engqvist A, Kehlet H. Inhibition of plasma c AMP, glucose and cortisol response to surgery by epidural analgesia. *Brit J Surg* 1977, Vol : 64, 669-671
43. Christensen T, Wooben J, Lindeburg T, Vesterbera K, Vinnars E, Kehlet H. Effect of epidural analgesia on muscle amino acid pattern after surgery. *Acta Chir. Scand* 1986, 152: 407-411
44. Engqvist A, Brandt R, Fernandes A, Kehlet H. The blocking effect of epidural analgesia on the adrenacortical and hyperglycemic responses to surgery. *Acta Anaesth Scand* 1977, 21, 330-335
45. Veskata Rao M, Chari P, Malhotra S.K, Dash R.J. Role of epidural analgesia on metabolic responses to surgery. *Indian J. Med. Res* 1990 Feb, Vol : 92, 13-16
46. Buckley F P, Kehlet H, Brown N.S, Scott D.B. Postoperative glucose tolerance during extradural analgesia. *Br J Anaesth* 1982, 54, 325
47. Scott N.B, Mogensen T, Bigler D, Kehlet H. Comparison of the effects of continuous intrapleural vs epidural administration of 0,5 % bupivacaine on pain, metabolic response and pulmonary function following cholecystectomy. *Acta Anaesth.Scand* 1989 : 33 : 535-539
48. Rutberg H, Hakanson E, Anderberg B, Jarfeldt L, Martensson J and Schildt B. Effects of the extradural administration of morphine or bupivacaine on the endocrine response to upper abdominal surgery. *Br. J. Anaesth* 1984, 56, 233
49. Hendolin H, Lahtinen J, Lansimies E.L, Tuppurainen T T. The effect of thoracic epidural analgesia on postoperative stress and morbidity. *Annales Chirurgiae et Gynaecologia* 1987, 76: 234-240
50. Cowen M. J, Bullingham R E S, Paterson G M.C, Mc-Quay H J, Turner M, Allen M.C and Moore A. A controlled comparison of the effects of extradural

- diamorphine and bupivacaine on plasma glucose and plasma cortisol in postoperative patients. *Anesth. Analg* 1982, 61, 15
51. Noreng P, Jensen N.V, Jellden T. Perioperative and postoperative changes in the concentration of serum thyreotropin under general anesthesia, compared to general anesthesia with epidural analgesia. *Acta Anaesthesia Scand* 1987 ; 31 : 292-294
  52. Christensen P, Brandt M.R, Rem J, Kehlet H. Influence of extradural morphine on the adrenocortical and hyperglycaemic response to surgery. *Br. J Anaesth* 1982,54, 23
  53. Asoh T, Tsuji T, Shirasaka C, Takeuchi Y. Effect of Epidural Analgesia on Metabolic Response to Major Upper Abdominal Surgery. *Acta Anaesthesiol Scand* 1983, 27: 233-237
  54. Fulgheri P.D, Pacitica A, Bandiera F, Rubattu S, Tomasi P, Maioli, G. Delitala. Effect of nifedipine and verapamil on carbohydrate metabolism in hypertensive patients with impaired glucose tolerance. *Jour of Cardiovascular Pharma.* 1987, 10, 195-198
  55. Buckley F P, Kehlet H, Brown N. S, Scott D. B. Postoperative glucose tolerance during extradural analgesia. *Br J Anaesth* 1982 : 54 : 325-331
  56. Lurd J, Stjernström H, Jarfeldt L and Wiklund J. Effect of extradural analgesia on glucose metabolism and gluconeogenesis. *Br. J Anaesth* 1986, 58, 851-857
  57. Brandt M.R, Kehlet H, Binder C, Hagen C, McNeilly A.S. Effect of epidural analgesia on the glucoregulatory response to surgery. *Clin Endocrinol* 1976:5:107-114
  58. Hagen C, Brandt M.R, Kehlet H. Prolactin LH, FSH, GH and cortisol response to surgery and the effect of epidural analgesia. *Acta Endocrinol* 1980 : 94 : 151-154
  59. Scheinin B, Scheinin M, Asantila R, Lindberg R. and Vuonamäki O. Sympatho-adrenal and pituitary hormone responses during and immediately after thoracic surgery-modulation by four different pain treatments. *Acta Anaesthesiol Scand* 1987 : 31 : 762-767
  60. Covino B.G, Wildsmith J.A.W. *Clinical Pharmacology of Local Anesthetic Agents*. Ed: Cousins MJ, Bridenbaugh P.O. Neural Blockade. Third Edition Lippincott-Raven company, Philadelphia 1998, Chapter 4 ; p:122-123



61. Tarnessen E, Hüttel M S, Christensen N. J, Schmitz O Natural killer cell activity in patients undergoing upper abdominal surgery : Relationship to the endocrine stress response. *Acta Anaesth Scand*. 1984 : 28 : 654-660
62. Hakanson E, Rutberg H, Jarfeldt L, Martensson J. Effects of the extradural administration of morphine or bupivacaine on the metabolic response upper abdominal surgery. *Br. J Anaesth* 1985, 57, 394-399
63. Moller I, Rem W, Brandt J, Kehlet H. Effect of posttraumatic epidural analgesia on the cortisol and hyperglycaemic response to surgery. *Acta Anaesthesiol Scand* 1982, 26, 56
64. Kurt E, Aksoy M, Acar H.V, Güzeldemir M.E. Torakotomilerde postoperatif IV. Hasta kontrollü analjezide morfin ve fentanilin erken dönem solunum testlerine etkileri. *Ağrı Dergisi* 1998, 10(1):52-58
65. Schultz AM, Werba A, Ulbing S, Gollmann G, Lehofer F: Peri-operative thoracic epidural analgesia for thoracotomy. *Eur J Anaesthesiol* 1997, 14(6):660-3
66. Giannotti C, Lazzari A Postoperative analgesia with PCA in 300 patients. A comparison of therapeutic regims. *Minerva Anesthesiol* 1998, 64(3):89-97

AKDEMİR  
Lİ  
TİTİSİ