



**T.C.
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**TORAKAL EPİDURAL ANALJEZİNİN OLGULARDA
MORFOLOJİK, BİYOKİMYASAL DEĞİŞİMLER ile
POSTOPERATİF PULMONER FONKSİYONLAR ve AĞRI
KONTROLÜNDEKİ ETKİNLİĞİNİN ARAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

**Dr. Filiz SARİMEHMETOĞLU
ANESTEZİYOLOJİ ve REANİMASYON ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI
Yrd. Doç. Dr. Lutfiye PİRBUĞAK**

Temmuz– 2006

**T.C.
GAZIANTEP ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**TORAKAL EPİDURAL ANALJEZİNİN OLGULARDA
MORFOLOJİK, BİYOKİMYASAL DEĞİŞİMLER ile
POSTOPERATİF PULMONER FONKSİYONLAR ve AĞRI
KONTROLÜNDEKİ ETKİNLİĞİNİN ARAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Filiz SARİMEHMETOĞLU

ANESTEZİYOLOJİ ve REANİMASYON ANABİLİM DALI

TEZ DANIŞMANI

Yrd. Doç. Dr. Lütfiye PİRBUDAK

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi, deneyim, meslek sevgisi ve azmiyle örnek aldığım, yetişmemde büyük emeği olan kıymetli hocam Prof. Dr. Ünsal ÖNER'e teşekkür eder, saygılarımı sunarım.

Uzmanlık eğitimim süresince değerli bilgi ve deneyimleriyle eğitimime olan katkıları ile tez çalışmamda yardım ve desteklerinden dolayı hocam Yrd. Doç. Dr. Lutfiye PİRBUDAK'a teşekkürlerimi sunarım. İhtisasım süresince bana bilgi ve becerilerini aktaran değerli hocalarım Prof. Dr. Nursan TAHTACI, Doç. Dr. Sıtkı GÖKSU, Doç. Dr. Hasan KOÇOĞLU ve Doç. Dr. Süleyman GANİDAĞLI ve Yrd. Doç. Dr. Senem KORUK'a teşekkürlerimi sunarım.

Eğitimim süresince birlikte çalışmaktan mutluluk ve onur duyduğum bütün uzman, asistan ve anestezi hemşiresi arkadaşlarıma teşekkürlerimi sunarım.

Tez çalışmamın yürütülmesinde yol gösterici ve destekleyici tutumlarından dolayı Göğüs Cerrahisi AD. Başkanı Prof. Dr. Levent ELBEYLİ şahsında bütün Göğüs Cerrahisi ekibine teşekkürlerimi sunarım.

Biyokimyasal ve morfolojik parametrelerin ölçülmesi ve değerlendirilmesindeki titiz ve özverili yardımlarından ötürü Patoloji AD. Başkanı Prof. Dr. Kemal BAKIR'a, Farmakoloji AD. Başkanı Prof. Dr. Tuncay DEMİRYÜREK ile Dr. Şeniz DEMİRYÜREK'e (Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji AD.), Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü öğretim üyelerinden Yard Doç Dr. Naciye KURTUL'a teşekkürlerimi sunarım. Tezimin istatistik aşamasında özverili yardımlarından ötürü Yard. Doç. Dr. İbrahim ERKUTLU'ya teşekkürlerimi sunarım.

Hayatımın her döneminde olduğu gibi asistanlık eğitimimde de büyük destekleri olan aileme, eşim Akın ve oğlum Semih Kaan'a teşekkür eder, sevgilerimi sunarım.

Dr. Filiz SARİMEHMETOĞLU

Gaziantep – 2006

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ.....	I
İÇİNDEKİLER.....	II-III
ÖZET.....	IV
ABSTRACT.....	V
KISALTMALAR LİSTESİ.....	VI
TABLO LİSTESİ	VII-VIII
ŞEKİL VE RESİM LİSTESİ.....	IX
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. EPİDURAL ANALJEZİ.....	3-12
2.2. POSTOPERATİF AĞRI.....	13-22
2.3. SEVOFLURAN.....	23-26
2.4. AKCİĞER SAVUNMA MEKANİZMALARI.....	27-29
2.5. OKSİDATİF STRES.....	30-32
2.6. NİTRİK OKSİT.....	33-35
3. GEREÇ ve YÖNTEM.....	36-41

4. BULGULAR.....	42-59
5. TARTIŞMA.....	60-67
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER.....	68
7. KAYNAKLAR.....	69- 78

ÖZET

TORAKAL EPİDURAL ANALJEZİNİN OLGULARDA MORFOLOJİK, BİYOKİMYASAL DEĞİŞİMLER İLE POSTOPERATİF PULMONER FONKSİYONLAR VE AĞRI KONTROLÜNDEKİ ETKİNLİĞİNİN ARAŞTIRILMASI

Dr. Filiz SARİMEHMETOĞLU

Uzmanlık tezi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı

Tez yöneticisi: Yrd. Doç .Dr. Lütfiye PİRBUĞAK

Temmuz 2006, 78 Sayfa

Genel anesteziye eklenen torakal epidural (EP) analjezi ile sağlanan preemptif analjezinin ağrı kontrolündeki etkinliği ve postoperatif pulmoner fonksiyonlara etkisini, plazma ve BAL'da MDA, NO düzeyleri ile BAL materyallerinde hücre sayı ve morfolojisindeki değişimi araştırdık.

Elektif AC Cerrahisi olacak ASA I -III, 18-80 yaş grubundaki 30 hasta randomize iki gruba ayrıldı. Grup1: Genel Anestezi, Grup 2: Genel + Torakal EP analjezi. Hastalara preop torakal EP kateter (TEK) takıldı (T4-6). Standart genel anestezi uygulanan hastalar tek AC ventilasyonu için çift lümenli tüp ile entübe edildi. 2. grup hastaya BAL örneği alındıktan sonra TEK'den bolus doz bupivakain ve fentanil (%0.175 bupivakain ve 15 µg/ml fentanilden 0.1 ml/kg) verildi, idamede % 0.125 bupivakain ve 10 µg/ml fentanilden 0.1 ml/kg/saat kullanıldı. 1.grup hastaya postoperatif dönemde yoğun bakıma alınıncaya kadar TEK'den %0.1 bupivakain + 5 µg/ml fentanil kombinasyonundan 8 ml yükleme dozu verildi, her iki grupta infüzyona 0.1 ml/kg/saat ile başlandı. İndüksiyon sonrası ilk, 150. dk'da 2. kan ve BAL örneği alındı. Perop sevofluran gereksinimi, perop ve postop hemodinamik veriler ile analjezik gereksinimi, postoperatif ağrı skorları, postop 3. gün solunum fonksiyon testi değerleri ile yan etkiler kaydedildi.

BAL'da 2. grupta lenfosit % değeri anlamlı olarak azaldı, diğer hücrelerde anlamlı bir farklılık bulunmadı. Her iki grupta plazma MDA düzeyinde artış ile NO düzeyindeki azalma anlamlı bulundu. BAL MDA düzeyinde 1. grupta anlamlı bir değişiklik saptanmazken, 2. gruptaki artış istatistiksel olarak anlamlı bulundu. BAL NO değerlerinde iki grupta da anlamlı bir değişiklik olmadı. 2. grupta perop sevofluran ve fentanil gereksinimi, postop ağrı skorları, total analjezik gereksinimi ile yoğun bakım ve hastanede kalış süreleri anlamlı olarak azaldı.

Çalışmamızda; torakal EP analjezi ile sağlanan preemptif analjezinin daha efektif olduğunu saptadık. Kombine anestezinin daha stabil hemodinami sağlaması ve inhaler anestezik gereksinimini azaltması nedeniyle avantaj taşıdığı kanısındayız.

Cerrahi anestezi ile oksidatif stresin arttığını, genel + torakal EP analjezi ile bu artışta anlamlı bir değişiklik olmadığını, bu yanıtın gösterilmesinde MDA'nın duyarlı bir gösterge olduğunu saptadık.

Anahtar kelimeler:Torakal epidural analjezi, BAL, MDA, NO, Preemptif analjezi

ABSTRACT

THE EFFICIENCY OF THORACIC EPIDURAL ANALGESIA ON MORPHOLOGICAL, BIOCHEMISTRICAL CHANGES, ON POSTOPERATIVE PULMONER FUNCTIONS AND PAIN MANAGEMENT

Dr. Filiz SARIMEHMETOĞLU

Residency thesis, Department of Anesthesiology and Reanimation

Supervisor: Asist. Prof. Dr. Lütfiye PİRBUDAK

July 2006, 78 page

We investigated the efficiency of preemptive analgesia achieved by thoracic epidural (EP) analgesia on pain management and its effects on postoperative pulmoner functions. We searched the levels of MDA, NO in plasma and BAL; also investigated the number of cells in BAL.

18-80 years old and ASA I-III 30 patients who would have thoracic surgery were randomically seperated in to two groups. Group I: General anesthesia. Group II: General + Thoracic epidural analgesia. Thoracic EP catheter was applied (T4-T6) preoperatively. General anesthesia was given to the patients. They were entubated with double lumen tubes for one lung ventilation.

Bolus dose bupivacaine and fentanyl (% 0.175 bupivacaine and 15 µg/ml fentanyl 0.1 ml/kg) were applicated via TEK to the patients in group II after taking BAL examples and maintance was obtained with % 0.125 bupivacaine + 10 µg/ml fentanyl 0.1 ml/kg/h. To the patients in group I 8 ml of % 0.1 bupivacaine + 5 µg/ml fentanyl combination were applied via TEK until they were transported to ICU. In both of the groups infusion was started as 0.1 ml/kg/h.

After entubation first, and at the 150. minutes of the operation second blood and BAL samples were taken. Perioperative and postoperative hemodynamic parameters were measured and noted. Peroperative IV analgesic, sevoflurane requirement, postop pain scala and side effects, postop thirth day respiratory function test values were recorded.

In group II, the percentage of lymphocytes was lower, there was no difference between the percantages of the other cells. In the two groups; MDA levels increased and NO levels decreased. In group II the levels of MDA in BAL increased and it was statistically marked. In group II the used amount of sevoflurane and perop IV fentanyl requirement were lower. Postoperative pain scores were significantly lower in group II. Postop analgesic requirement and the time for staying at ICU and at the hospital were lower in group II.

In our study, we determined that preemptive analgesia achieved by EP analgesia is more effective. We think that combined general and EP analgesia provides a more stabil hemodynamics and the requirement of inhalation anesthetics is lower; so that combined general and EP analgesia is better than only general anesthesia. We determined that oxidative stress increased by surgical anesthesia and MDA is a sensitive indication to show stress response.

Key words: Thoracic epidural analgesia, BAL, MDA, NO, Preemptive analgesia

KISALTMALAR

AC	:Akciğer
ASA	:Amerikan Anesteziyolojistler Derneği
BAL	:Bronkoalveolar Lavaj
DAB	:Diastolik Arter Basıncı
EKG	:Elektrokardiyografi
EP	:Epidural
ETCO ₂	:Endtidal Karbondioksit
FRK	:Fonksiyonel Rezidüel Kapasite
FVC	:Zorlu Vital Kapasite
FEV ₁	:1. sn. Zorlu Ekspiratuar Volüm
HKA	: Hasta Kontrollü Analjezi
İ.M.	:İntramüsküler
İ.V.	:İntravenöz
KAH	:Kalp Atım Hızı
KC	:Karaciğer
LA	:Lokal Anestezik
MAC	:Minimum Alveolar Konsantrasyon
MDA	:Malondialdehit
NO	:Nitrik oksit
OAB	:Ortalama Arter Basıncı
PCO	:Parsiyel karbondioksit basıncı
PEF	:Pik Ekspiratuar Akım Hızı
PMNL	:Polimorfonükleer lökosit
SAB	:Sistolik Arter Basıncı
SFT	:Solunum Fonksiyon Testi
SpO ₂	:Periferik arteriyel oksijen satürasyonu
TEK	:Torakal epidural kateter
VAS	:Visüel Analog Skala
VK	:Vital Kapasite

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Opioid reseptörlerinin farmakolojik profilleri.....	15
Tablo 2. Grupların demografik verileri.....	42
Tablo 3. Grupların anestezi ve operasyon süreleri.....	43
Tablo 4. 1.grup hastaların peroperatif hemodinamik verileri.....	44
Tablo 5. 2.grup hastaların peroperatif hemodinamik verileri.....	45
Tablo 6. Grup I hastaların peroperatif KAH, SpO ₂ , ETCO ₂ değerleri.....	47
Tablo 7. Grup II hastaların peroperatif KAH, SpO ₂ , ETCO ₂ değerleri.....	48
Tablo 8. Her iki grup hastaların T ₀ ve T ₁ zamanlarında BAL'da alveolar makrofaj, lenfosit, PMNL, eosinofil % değerlerinin karşılaştırılması.....	49
Tablo 9. Her iki grup hastaların T ₀ ve T ₁ zamanlarında plazma ve BAL'da MDA değerleri.....	50
Tablo 10. Her iki grup hastaların T ₀ ve T ₁ zamanlarında plazma ve BAL'da NO değerleri.....	51
Tablo 11. Grup I hastaların postoperatif hemodinamik verileri ve solunum hızı değerleri	52
Tablo 12. Grup II hastaların postoperatif hemodinamik verileri ve solunum hızı değerleri.....	53
Tablo 13. Her iki grup hastanın postoperatif 2. ve 12. saatteki P _a CO ₂ değerleri.....	55
Tablo 14. Grup I hastaların preoperatif ve postoperatif 3.gün SFT değerleri.....	55

Tablo 15. Grup II hastaların preoperatif ve postoperatif 3.gün SFT değerleri.....	55
Tablo 16. Her iki grup hastanın perop ve postop analjezik gereksinimi.....	57
Tablo 17. Grup I hastalarda postoperatif komplikasyon sonuçları.....	57
Tablo 18. Grup II hastalarda postoperatif komplikasyon sonuçları.....	58

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Torakal vertebralar.....	4
Şekil 2. Torasik vertebranın yandan ve üstten görünüşü.....	4
Şekil 3. Ligamentlerin anatomik yerleşimi.....	5
Şekil 4. Epidural aralık.....	7
Şekil 5. MDA'nın molekül yapısı.....	2
Şekil 6. Visuel Ağrı Skalası (VAS).....	1
Şekil 7. Grupların peroperatif SAB ve DAB değerleri.....	46
Şekil 8. Grupların peroperatif OAB değerleri.....	46
Şekil 9. Grup I ve Grup II'de tüketilen sevofluran miktarı.....	4
Şekil 10. Grupların dinlenme esnasında VAS değerleri.....	56
Şekil 11. Grupların öksürme esnasında VAS değerleri.....	56
Şekil 12. Her iki grup hastanın yoğun bakım ve hastanede kalma süreleri.....	59

RESİM LİSTESİ

Resim 1. Torakal epidural blok için hasta pozisyonu.....	8
Resim 2. Hasta kontrollü analjezi cihazı.....	41

1. GİRİŞ VE AMAÇ

İnsan vücudunun cerrahi ya da başka yollarla travmaya uğraması vücutta hormonal ve metabolik değişikliklere sebep olur. Vücut, zararlı uyarılara karşı vücut homeostazisini sağlamak ve sürdürmek amacıyla otonom, endokrin, metabolik ve immünolojik yanıtlar verir. Bunlar vücudun verdiği stres yanıtlardır. Anestezi, cerrahi girişim, sıvı-elektrolit değişiklikleri, hemoraji, hipoksi ve ağrı gibi faktörler vücut için stres yaratır (1).

Stres yanıtının ortaya çıkardığı serbest oksijen radikalleri ve reaktif oksijen türevleri vücutta dopamin ve adrenalin oksidasyonu, pürin yıkımı, aerobik metabolizma ile üretilen toksik ürünlerdir. Serbest radikaller, savunma mekanizmalarının kapasitesini aşacak oranda oluştukları zaman organizmada çeşitli bozukluklara yol açarlar. Vücut bu serbest radikaller tarafından etkilenir; en çok etkilenen biomolekül lipidlerdir. Lipid peroksidasyonu sonucu malondialdehit (MDA) açığa çıkar. Bunun sonucu vücudun birçok sistemi olumsuz etkilenir ve vücudun homeostazisi bozulur (2).

Nitrik oksit (NO), solunum sisteminde pulmoner vasküler tonus ve solunum yolları fonksiyonunun endojen düzenlenmesi, patofizyolojik olaylarda ise proinflamatuvar ve immünomodülatör olarak görev yapmaktadır. Cerrahi ve anestezi birlikte, vücutta NO düzeyinde azalmaya yol açar. Solunum sistemi bu değişiklikten olumsuz etkilenir (3).

Cerrahi girişime karşı intraoperatif dönemde başlayan stres yanıtının postoperatif dönemde de devam ettiği bilinmektedir. Bu durum major üst abdominal ve toraks cerrahileri sırasında daha fazladır. Bu yanıtta travma ile beraber kullanılan anestezi maddelerinin direkt farmakolojik etkisi, anestezinin şekil, süre ve derinliği gibi faktörler de etkili olmaktadır. Uygulanan farklı anestezi yöntemleri ve ajanları ile bu yanıt azaltılabilmekte veya önlenilmekte sonuçta postoperatif morbidite ve mortalite oranları değişmektedir (4).

Günümüzde anestezi yöntemleri arasında stres yanıtı en iyi baskılayan yöntemlerin bölgesel yöntemler olduğu bilinmektedir. Bu teknikler arasında epidural anestezinin, hemodinamik stabilitesi, postoperatif ağrı kontrolünü

sağlaması, kan kaybını azaltması, derin ven trombozu riskini azaltması gibi özellikleriyle ön plana çıktığı bildirilmektedir (5).

Posttorakotomi ağrısı; yumuşak doku, kas ve visseral hasar, kemik-eklem travması, inflamasyon gibi iatrojenik nedenlerle oluşan, en üst düzeye yakın ciddi bir ağrı olarak tanımlanmıştır (6). Bu ağrı ile pulmoner fonksiyonlar önemli derecede etkilenir. Torakotomi sonrası oluşan ağrının, kısıtlı öksürük ve solunum derinliğinde azalmaya sebep olarak atelektazi ve postoperatif pulmoner enfeksiyona yatkınlık ile solunum sıkıntısına zemin hazırladığı, hastada anksiyeteye neden olduğu bilinen bir gerçektir (7).

Posttorakotomi ağrısının etkili bir analjezi ile giderilmesi ile postoperatif komplikasyon oranı azaltılabilir. Böylece hastanın erken mobilizasyonu ile hastanede kalış süresinde de kısalma sağlanabilir (6).

Amacımız torakotomi yapılacak hastalarda, inhalasyon anestezi ajanlarının peroperatif istenmeyen etkilerini azaltmak ve hastalarda postoperatif etkin analjezi ile akciğer (AC) fonksiyonlarının korunması amacıyla inhalasyon anestezisine ilave olarak torakal epidural (EP) analjezi uygulamayı planladık

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Epidural analjezi

Sinir bloklarını, periferik ve santral olarak iki grupta toplama eğilimi vardır. Buna göre; periferik sinir, gangliyon ve plexus blokları periferik sinir bloğu, spinal ve EP bloklar da santral sinir bloğu olarak kabul edilmektedir (8).

EP analjezi, genel anestezi ile eş zamanlı olarak veya sonrasında postoperatif analjezi, kronik ağrı tedavisinde kullanılabilir (9).

EP analjezi, spinal sinirlerin duradan çıkıp, intervertebral foramenlere uzanırken EP aralıkta anestezize edilmesiyle meydana gelen bir tür analjezi yöntemidir. Başlıca sensoriyal semptomatik lifler bloke olurken, motor sinirler de kısmen veya tamamen bloke olabilirler.

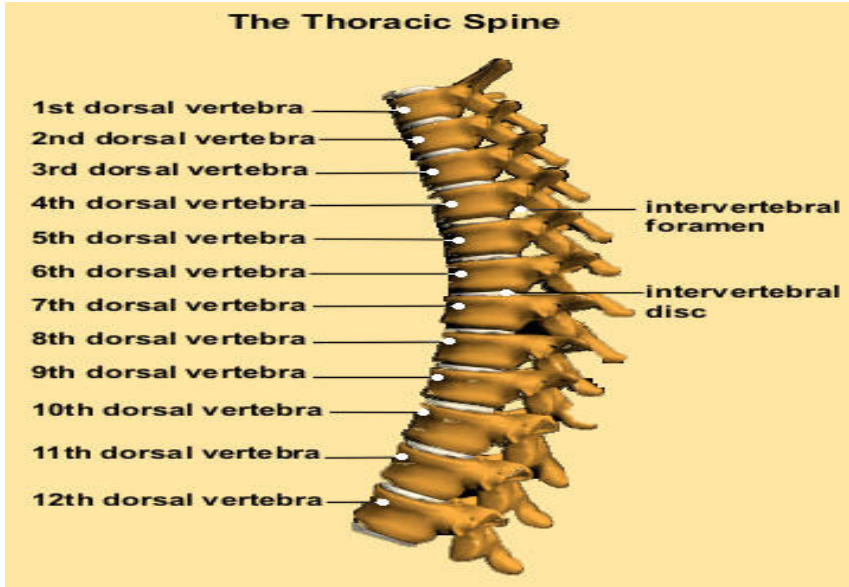
Anestezik solüsyonun verilme yerine göre, torakal, lumbal veya kaudal EP analjeziden söz edilebilir (8).

EP analjezi ilk kez 1895'te Cathelin tarafından sakral bölgede, 1921'de Pages tarafından lumbal bölgede yapılmıştır. İlk EP kateter 1949'da Curbelo tarafından yerleştirilmiştir (2). Touhy'in subaraknoid iğneyi EP analjezide kullanılmak üzere 1949'da geliştirmesi ile EP analjezi yaygınlaşmıştır (10).

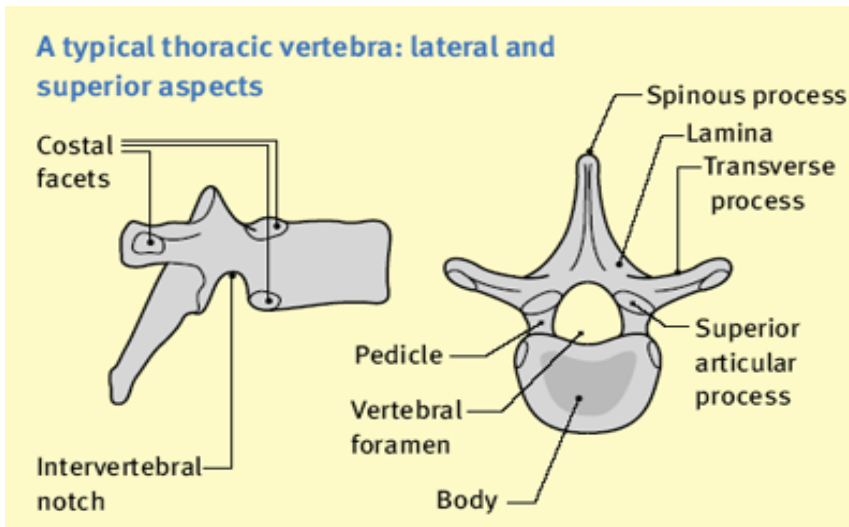
2.1.1. Anatomik ve fizyolojik özellikler

Vertebral kolon 7'si servikal, 12'si torakal, 5'i lumbal, 5'i sakral ve 4'ü koksigeal olmak üzere 33 vertebradan oluşur. Bu vertebraların arka yüzü, intervertebral diskler, vertebra arkusları ve bunları birleştiren bağlar, M.Spinalis ve onu örten zarları içeren spinal kanalı meydana getirir. Bu kanal yanlarda intervertebral, arkada interlaminal foramenlerle dışarı açılır. (8).

Spinal kord normalde erişkinlerde foramen magnumdan L1-2 diski seviyesine kadar uzanır. Çocuklarda ise yaşa göre farklı olmak üzere L3 vertebra hizasında sonlanır, yaşla yukarı hareket eder. Dural sak ile subaraknoid ve subdural boşluklar erişkinlerde S2 çocuklarda ise sıklıkla S3 seviyesine kadar uzanır. Pia materin bir uzantısı olan filum terminale durayı penetre eder ve spinal kordun terminal ucuna, koksiksin periostuna tutunur (konus medullaris) (9).



Şekil 1. Torakal vertebralar



Şekil 2. Torasik vertebranın yandan ve üstten görünüşü

Vertebral kolonun bütünlüğünü sağlayan ve spinal kordun korunmasına yardımcı olan ligamentler, blok sırasında iğnenin geçtiği katların bir kısmını oluştururlar. Bunlar önden arkaya doğru sırası ile:

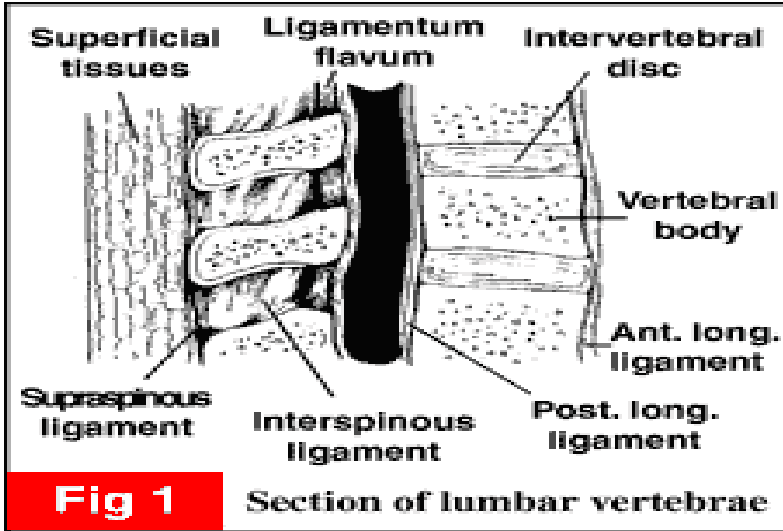
Anterior longitudinal ligament: Vertebra cisimlerini önden birleştirir.

Posterior longitudinal ligament: Vertebra cisimlerini arkadan birleştirir.

Ligamentum flavum: Vertebraların arkusunu birleştiren, sağlam, kalın, sarı fibröz bantlardan oluşur. İğneye gösterdiği direnç ve geçilmesi ile hissedilen direnç kaybı, lokalizasyon bakımından önemlidir.

İnterspinöz ligament: Spinoz çıkıntılar arasında yer alır.

Supraspinöz ligament: C7-sakrum arasında spinoz çıkıntıların uçlarını birleştiren kuvvetli bir fibröz kordondur. C7'den yukarıda lig.nuchae olarak devam eder (8).



Şekil 3. Ligamentlerin anatomik yerleşimi.

Blok işlemi sırasında iğne sırası ile; cilt, ciltaltı, supraspinöz ve interspinöz ligamentler ve lig. flavum'u geçerek EP alana, ulaşmaktadır (8).

EP aralığının saptanması için kranyalden kaudale belirli anatomik noktalar vardır:

- C7 spinöz çıkıntısı boyun fleksiyonu sırasında en belirgin spinöz çıkıntıdır.
- T7 vertebra korpusu skapulanın alt açılardan geçen hayali çizgiye denk gelir.
- L1 vertebra 12. kaburgaların alt kenarlarından çizilen çizgiye denk gelir.
- İliyak kristalardan çizilen çizgi L4 vertebraına denk gelir (10).

Spinal kord ve EP aralığının kanlanması: tek bir anterior spinal arter ve bir çift posterior spinal arterden olur. Anterior ve posterior spinal arterler toraksda interkostal arterlerden abdomende ise lumbar arterden ek kan alırlar. Bu radiküler arterlerden biri olan Adamkiewicz arteri, aorttan kaynaklanır, zedelenmesi durumunda anterior spinal arter sendromu ortaya çıkabilir (9).

Spinal venler spinal arterlere benzer dağılım gösterir. Kordun ön yüzünde antero-medial ve anterolateral venler anterior radiküler vene, posteromedial ve posterolateral venler posterior radiküler vene açılır. Radiküler venler ise epidural venöz pleksusa direne olmaktadır. Epidural venöz pleksus (internal vertebral venöz sistem), eksternal vertebral venöz sisteme, oradan da kaval venlere açılmaktadır. Epidural venlerin lokalizasyonu (lateralde daha çok) nedeniyle median yaklaşım tercih edilmektedir. Epidural sistemdeki venlerde valv bulunmamaktadır. Bu venler, aşağıda pelvik, yukarıda intrakranial venler ve intervertebral foramenler yolu ile torasik ve abdominal venlerle doğrudan bağlantılıdır (8).

Epidural aralık, yukarıda foramen magnum, aşağıda sakrokoksigeal membran ile sınırlıdır. Yanlarda vertebra pediküllerinin periostu ve intervertebral foraminalar, önde ise posterior longitudinal ligaman ve intervertebral diskler ve vertebralardan çıkan sinir kökleriyle, arkada ligamentum flavumla sınırlanmıştır (10).

Anatomik olarak epidural aralık ile subaraknoid aralığı birbirinden ayıran en önemli engel duradır (10).

Lumbar bölgede epidural aralık en geniştir (5-6 mm). Yukarıya doğru gittikçe genişlik azalır. Epidural aralığın genişliği toraks bölgesinde 3-5 mm'ye, servikotorasik bölgede 2-3 mm'ye düşer (10).

Epidural aralık yağ ve bağ dokusundan zengin bir aralıktır. Bu nedenle yağda erirliği yüksek olan bupivakain ve etidokainin etkisi uzun sürer (10).

Son floroskopik çalışmalar epidural aralıkta bağ dokusu bantları veya septaların bulunduğunu göstermektedir (9).

Batın ve toraks basınç farklılıkları intervertebral foramenler ile epidural aralığa yansır. Negatif intraplevral basınç üst ve orta torasik epidural aralığa, özellikle oturur pozisyonda üst ve orta torasik aralığa yansır. Bu etki kaudale doğru gittikçe azalır. Lumbar bölgede basınç 14 cm H₂O'ya kadar ulaşabilir. Lumbar bölgedeki negatif basınç iğnenin dura ile oluşturduğu çadır olgusuna bağlanmaktadır.

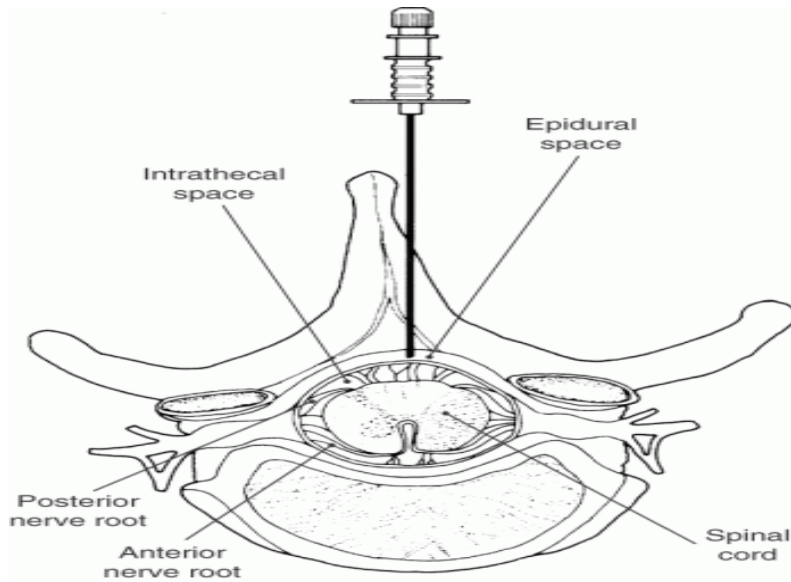
EP analjezide; hastanın boyu, yaşı, gebelik, postürü, lokal anestezi ajanının volümü ve konsantrasyonu tekrarlanan enjeksiyonlarda önemli rol oynayan faktörlerdir (10).

2.1.2. EP analjezi tekniği.

Torakal EP blok, lumbar bloktan teknik olarak daha zordur ve iyi tekniklerle her ne kadar azaltılabilse de, spinal kord hasarı riski vardır. Orta hattan veya paramedian yaklaşımla yapılabilir (9).

İşlem bakımından önemli bir özellik, spinoz çıkıntıların, servikal ve lumbar bölgelerde horizontale yakınken, torasik bölgede, özellikle, T4-T9 hizasında dikeye varacak şekilde eğimli olmalarıdır (8). Başlangıçta dik girilen iğne laminaya dokunduktan sonra parasagittal planla 45 derece aksiyel planla 15-20 derece açı ile ilerletilir. Lamina üzerinde iğne medial ve sefale doğru kaydırılır. Direnç kaybı yöntemi ile EP aralığa girilir (10).

Standart EP iğne tipik olarak 17-18 gauge'dır, 3 veya 3.5 inch uzunlukta ve künt uçludur, ucunda 15-30 °C'lik hafif bir eğim mevcuttur. En sık Tuohy iğnesi kullanılır. Künt ve kıvrık uçludur. Kıvrık ucu olmayan düz iğnelerde (Crawford iğneleri) dural ponksiyon insidansı yüksek, fakat EP kateterin geçirilmesi daha kolaydır. İğne ucunun açıklığı sefale veya kaudale yönlendirilir ve kateter EP aralığa 2-6 cm kadar ilerletilir (9).



Şekil 4. Epidural aralık.



Resim 1. Torakal epidural blok için hasta pozisyonu

EP blok yan yatar veya oturur pozisyonda yapılabilir. EP aralığın saptanmasında kullanılan teknikler:

1. EP aralıktaki negatif basınçtan yararlanmak üzere geliştirilen teknikler.
 - a) Asılı damla tekniği (Gutterez)
 - b) Kapiler tüp tekniği (Odom)
 - c) Manometre tekniği (Dogliotti, Zelenka)
2. Ligamentum flavumun direnci ve bu direncin geçilmesine dayanan yöntemler.
 - a) Enjektör tekniği (Dogliotti, Lund) Bugün en sık kullanılan yöntemdir.
 - b) Yaylı şırınga tekniği (Brunner ve Ikle)
 - c) Balon tekniği (Macintosh)
 - d) Brooke tekniği
 - e) Dawkins'in dikey tüpü

EP aralığa median, orta hattan girmenin zor olduğu durumlarda ise paramedian veya lateral yaklaşımla girilebilir (10).

2.1.3. EP analjezi endikasyonları.

- EP girişimler cerrahi sırasında anestezi sağlamak
- Cerrahi sırasında anestezi/analjezi amaçlı genel anestezi ile kombine şekilde

- Postoperatif analjezi, preemptive analjezi sağlamak
- Kronik ağrı tedavisi (10).

2.1.4. EP analjezi kontrendikasyonları.

2.1.4.1. Kesin kontrendikasyonlar. Sistemik (septisemi, bakteriyemi) veya lokal enfeksiyon, kanama ve şok, kanama diatezi ve antikoagülan tedavi, SSS hastalıkları, KİBAS, LA maddeye duyarlılık.

2.1.4.2. Göreceli kontrendikasyonlar. Vertebral kolon deformitesi, artrit ve osteoporoz, geçirilmiş laminektomi, ciddi kardiyovasküler hastalıklar (8).

2.1.5. EP analjezinin sistemlere etkileri.

2.1.5.1. Kardiyovasküler sistem.

Temel etkisi sempatik blokaj yolu ile gerçekleşmektedir. EP analjezide kullanılan ajanın miktarı ve volümü fazla olduğu için toksik düzeylere ulaşma insidansı spinal anesteziye göre daha yüksektir (10).

Kalbin sempatik innervasyonu T1-T5 düzeyinden, orta servikal, stellar ve ilk 4 torasik gangliyondan sağlanmaktadır. Üst torasik segmentin blokajı, alt torasik ve lumbar segment blokajından farklı etki gösterir. Klinikte hastalarda görülen etki kan basıncında düşmedir. Fakat kan basıncındaki bu düşmenin nedenleri farklıdır. Kalbin sempatik sinirlerinin blokajı sonucu kardiyak output, kalp atım sayısı ve kasılmasının azalması nedeniyle kan basıncı düşebilir. Alt torasik EP ya da lumbar EP analjezi sonucunda ise periferik sempatik blokaj vasküler dilatasyona, özellikle alt ekstremiteler ve pelviste göllenmeye yol açar. Splanchnik bölgelerde de göllenme oluşur. Kan volümünün aşağı bölgelerde göllenmesi yani venöz dilatasyon, venöz dönüşte değişikliğe, sağ atrium basıncında azalmaya ve buna bağlı olarak kardiyak output azalması sonucunda hipotansiyona yol açar (10).

2.1.5.1.1. Koroner dolaşım:

Koroner kan akımıyla kardiyak oksijen kullanımı birbirine paralel azaldığından miyokard gelişen hipotansiyonu tolere edebilir. Fakat, EP analjezi sırasında kalp frekansının azalması dolaşımı olumsuz yönde etkiler.

2.1.5.1.2. Serebral dolaşım:

Kafa içi basınç artışı durumunda yeterli serebral perfüzyon ancak ortalama kan basıncı ile sağlandığı için EP analjezi kontrendikedir.

2.1.5.1.3. Hepatik ve splanknik kan akımı:

Hepatik arter kan akımı arteryel basınç ve kardiyak outputa bağlı olduğu için hipotansiyonda karaciğer (KC) perfüzyonu bozulabilir. Sempatik sinir sistemi aktivitesinin artışı hepatic arter ve arteriyollerden ile intrahepatik portal ven dallarında da vazokonstriksiyona yol açmaktadır.

EP analjezi adrenal medulladan epinefrin ve norepinefrin salgılanmasını artırır. Epinefrin beta adrenoreseptörleri uyararak splanknik vasküler direnci azaltmaktadır.

2.1.5.1.4. Böbrek kan akımı:

T5 düzeyine çıkan EP analjeziden sonra böbrek kan akımı da etkilenmektedir. Ayrıca EP bloğa bağlı hipotansiyon böbrek kan akımını azaltır.

2.1.5.1.5. Ekstremitelerde kan akımı:

EP analjezi sonrasında ekstremitelerde derin kan akımı artarken, kas kan akımı azalır. Derin ven trombozu oranını düşüren etkenler arasında; EP analjezi sırasında kan transfüzyonu gereksiniminin daha az olması, lidokainin antitrombotik etkisi ve epidural analjezideki erken mobilizasyon sayılabilir.

2.1.5.1.6. EP bloğun vagal etkisi:

Sağ atriyum basıncında ani düşme refleksi vagal aktiviteye yol açarak bradikardi veya kardiyak arreste neden olabilir.

2.1.5.2. Solunum sistemi.

Adrenal medulla ile birlikte sempatik stimülasyon bronşiyal dilatasyona ve pulmoner arter vazokonstriksiyonuna yol açar. Batın alt bölgesinin motor blokajında diafragma bloke olmadığı için, solunum etkilenmez. Üst torasik segmentin blokajı inspiratuar rezerv volümü azaltarak, maksimum inspirasyon kapasitesini ve vital kapasiteyi etkileyebilir.

2.1.5.3. Gastrointestinal sistem.

Sempatik aktivite artışı barsak kontraktilite ve motilitesini inhibe ederek barsak distansiyonuna yol açar. Bu da intestinal anastomozların artmasına, yara eviserasyonuna ve AC bazallerinde ventilasyon azalmasına yol açabilir (10).

EP analjezi sonrasında parasempatik aktivite artışı ile peristaltik hareketler artar, postoperatif dönemde ileus gelişmesi önlenmiş olur (10).

Katekolaminlerin uyarılması ile insülin sekresyonu artar. T8-L1 sempatik blokaj ile adrenal medulladan katekolamin sekresyonu ve β adrenoreseptör uyarısı ile KC glikojenolizinde artış olur (10).

2.1.5.4. Diğer etkiler.

EP analjezi cerrahiye karşı endokrin metabolik cevabı değiştirir. Normalde postoperatif dönemde artan antidiüretik hormon, katekolaminler, kortizol, aldosteron, renin düzeylerinde düşme görülür. Postoperatif azot dengesindeki negatiflik azalır.

Sempatik blokaj ile oluşan periferik vazodilatasyon, ısı regülasyonunun azalması, afferent termoreseptör liflerin inhibisyonuna bağlı periferik algılama bozukluğu ve soğuk LA'lerin kullanılması ile hipotermi ve titreme oluşabilir (10).

2.1.6. EP analjezi komplikasyonları.

2.1.6.1. Kullanılan ilaçlarla ilgili komplikasyonlar.

Anestezik ajanların kan damarlarına verilmesi ve sistemik absorpsiyonu sonucu oluşur. Merkezi sinir sistemi toksisitesinin en erken semptomları baş dönmesi, kulak çınlaması, şakaklarda uyuşukluk, dilde uyuşukluk ve görme bozukluğudur. Generalize semptomlar, ekstremitelerde kaslarında tremor, bilinç kaybı, solunum depresyonu ve arrest gelişebilir (10). Yüksek dozda prilokain methemoglobinemiye yol açabilir (10).

2.1.6.2. Anatomik ve teknik sorunlarla ilgili komplikasyonlar.

- a) Yanlışlıkla duranın delinmesi ve total spinal blok
- b) Masif subdural yayılım
- c) EP venlere girilmesi
- d) EP hematom
- e) EP abse
- f) Anterior spinal arter sendromu
- g) Nörolitik ajanlarla kontamine olmuş lokal anesteziik solüsyon verilmesi
- h) EP aralığa yanlış ilaç verilmesi
- i) Kateter uygulamalı epidural anestezide katetere bağlı olarak gelişen sorunlar
(Kateterin vene girmesi, peridural aralıktan çıkması, kopması vb.)

2.1.6.3. Diğer komplikasyonlar.

Sırt ağrısı, postdural ponksiyon baş ağrısı, mesane disfonksiyonu, nörolojik sekeller, aseptik veya pürülan menenjit, araknoidit.

2.2. Postoperatif ağrı mekanizması ve ağrı tedavisi

Uluslararası Ağrı Araştırmaları Teşkilatı'na göre ağrı: Var olan veya olası doku hasarına eşlik eden veya bu hasar ile tanımlanabilen, hoşla gitmeyen duysal ve emosyonel deneyimdir. Ağrı, çok boyutlu bir deneyimdir. Nörofizyolojik, biyokimyasal, psikolojik, etnokültürel, dinsel, bilişsel, ruhsal ve çevresel bir durumdur (7).

Akut ağrı; duysal, algısal ve emosyonel deneyimlere verilen otonomik, psikolojik emosyonel ve davranışsal cevapları içerir (7).

Akut ağrı sonrası fizyopatolojik değişiklikler:

1. Doku hasarının olduğu ve komşu bölgelerde ağrı algılanmasında nörohumoral değişiklikler,
2. M.Spinalis arka boynuzundaki sinaptik fonksiyonlarda ve nosiseptif değerlendirmede değişiklikler,
3. Hiperglisemiye ve negatif azot dengesine yol açan nöroendokrin değişiklikler,
4. Kalp atım hızı ve kan basıncında artmaya ve rejyonel kan akımında azalmaya yol açan sempatoadrenal sistem değişiklikleri (7).

Yeterli ağrı kontrolü sağlanamayan hastalarda mobilizasyon gecikir, taşipneik ve yüzeysel solunum oluşur. Sonuçta, doku oksijenasyonunda bozulma, derin ven trombozu gibi komplikasyonlar ortaya çıkabilir (11,12).

Akut ağrı nedeniyle pulmoner fonksiyonlar önemli ölçüde etkilenir. VK, postoperatif dönemde ilk olarak düşen parametredir. Azalan solunum hareketleri, öksürememe; atelektazi ve postoperatif pulmoner komplikasyonları tetikleyebilir. Postop ilk 3 saat içinde başlangıç değerinin %40-60'ı kadar düşer. VK'nin düşmesine etki yapan diğer faktörler; anestezinin süresi, diafragmatik hasar ve kronik obstrüktif akciğer hastalığıdır. FRK azalması AC fonksiyonundaki bozulmayı gösteren en değerli parametredir (7).

Postoperatif dönemde, ağrı nedeniyle öksürmenin ve derin solunumun engellenmesi küçük hava yollarının kapanması ile intrapulmoner şantların oluşmasına ve hipoksiye neden olur. Bu değişiklikler postoperatif ilk 2 günde çok belirgindir ve ancak 1 hafta içinde ameliyat öncesi duruma döner (13).

Şiddetli ağrı, artmış katekolamin yanıtına neden olarak, sistemik vasküler direncin, kalp yükünün ve myokard oksijen tüketiminde artışa neden olur. Ağrı kontrolünün yetersiz olması, kardiyak aritmilere, hipertansiyona ve myokard iskemisine yol açar. Gastrointestinal motilite ve splanknik dolaşımda azalma da ağrı nedeniyle oluşan katekolamin yanıtına bağlıdır (7).

Cerrahi insizyon sonrası akut ağrı nedeniyle sekonder hiperaljezi, göğüs duvarı kaslarının refleks spazmı ve göğüs duvarı kompliansında azalma gelişir.

Merkezi sinir sisteminde yüksek kortikal merkezlerden ve limbik sistemden gelen cevaplar sonucu ağrı şiddeti modüle edilir, emosyonel stres ve anksiyete artar. Akut ağrı kontrolü yetersiz kalırsa uykusuzluk, moral bozukluğu gibi davranış bozuklukları gelişir (7).

2.2.1. Preemptif analjezi: Travma veya cerrahi girişim öncesinde tedaviye başlayarak ağrıyı önleme anlamına gelir. Nörofizyolojik hayvan deneylerinin verileri temel alınmaktadır. Bazı klinik çalışmalar, hayvan deneylerinden elde edilen etkileyici sonuçları desteklemişse de preemptif analjezinin postoperatif ağrı veya hiperaljeziyi azaltabileceği hipotezi genelde hayal kırıklığı yaratmıştır. Preemptif analjezi, klinik olarak sadece cerrahi girişimden önce başlanırsa ve yara yerindeki nosiseptörlerin uyarılması boyunca sürerse anlam taşır (14).

2.2.2. Postoperatif ağrı tedavisinin farmakolojisi

Postoperatif ağrıyı kontrol etmek için üç ilaç grubu kullanılmaktadır: Opioidler, nonopioid analjezikler, bölgesel teknikler ile uygulanan lokal anestezipler.

2.2.2.1. Opioid analjezikler

Orta veya şiddetli ağrının tedavisinde kullanılan en önemli ilaçlardır. Papaver somniferum'dan elde edilen opioid deriveleri yüzlerce yıldan beri, başta ağrı

giderilmesi olmak üzere birçok nedenle kullanılmaktadır. Esas aktif madde olan morfin 1806'da izole edilmiş olup, halen bu grubun prototipidir (15).

Opioidlerin farmakodinamik özellikleri hangi reseptöre bağlandığına, bağlanma affinitesine ve reseptörün aktivasyonuna bağlıdır. Yağda çözünen opioidlerin önemli miktarları AC'de tutulur (ilk geçiş tutulumu) ve daha sonra sistemik dolaşıma diffüze olurlar. Opioidlerin bir çoğunun biyotransformasyonu KC'de olur. Klirensleri KC kan akımına bağlıdır. Morfin ve meperidin biyotransformasyonu son ürünlerinin %10'dan azı bilier yolla atılırken, diğer kısmı böbrekler yolu ile atılır. Morfinin %5-10'u idrarla değişmeden atıldığından renal yetmezlikli hastalarda morfin 3-glukuronid ve morfin 6-glukuronid gibi morfin metabolitlerinin birikimi narkoz ve solunum depresyonuna yol açar. Normeperidin toksik etkileride renal disfonksiyonla artar. Sufentanil metabolitleri idrar ve safra ile atılır. Remifentanilin ana metaboliti renal yolla atılır (16).

Opioidler, etkilerini beyin, omurilik ve vücudun diğer bölgelerindeki özgün opioid reseptörlerine bağlanarak gösterirler (26). Bu reseptörler mü (μ), kappa (κ), delta (δ), , sigma (σ) ve epsilon (ϵ)' dur. Bu reseptörlerinde kendi alt grupları vardır. Epsilon reseptörü hormonal etkilerden, sigma ise disfori ve halusinasyonlardan sorumludur (17).

Tablo 1. Opioid reseptörlerinin farmakolojik profilleri.

Mü-1 (μ_1)	Mü-2(μ_2)	Kappa (κ)	Delta(δ)
Analjezi	Analjezi	Analjezi	Analjezi
Supraspinal	–	Supraspinal	Supraspinal
Spinal	Spinal	Spinal	Spinal
–	Solunum depresyonu	Sedasyon	Solunum dep
Öfori	–	Disfori	–
Düşük potansiyel	Bağımlılık riski	Düşük potansiyel	Bağımlılık riski
–	Konstipasyon	–	Konstipasyon
Bradikardi	–	–	–
Hipotermi	–	–	–
Üriner retasyon	–	Diürez	–

2.2.2.1.1. Sistemlere etkileri:

Solunum Sistemi: Beyin sapında solunum merkezlerini deprese ederek, karbondioksit ve hipoksiye duyarlılığı azaltırlar. Depresyon derecesi doz, kişisel özellikler ve çevresel etkenlere bağlıdır.

Hemodinamik etkileri: Doza bağımlı ve morfin ile daha belirgin olmak üzere histamin salınması, sempatik tonusta azalma, vagal uyarı, myokard depresyonu ve solunumdaki değişikliklerin sonucu olarak oluşur. Meperidin hariç (taşikardi yapar) genellikle hipotansiyon ve bradikardi yaparlar. Fentanil hemodinamik stabiliteyi bozmaz.

Kas Rijiditesi: Santral bir mekanizma ile iskelet kasında, toraks kompliyansında azalma, glottisin kapanması, ekstremitelerin tonik, el ve ayakların klonik hareketi ile kendini gösteren rijidite yaparlar. En belirgin olarak fentanilde gözlenir.

Bulantı, öğürme, kusma: Kemo reseptör trigger zone'un uyarılması ile oluşur.

Myozis: Anestezi derinliği hakkında bilgi verir.

Gastrointestinal Sisteme Etkileri: Mide boşalmasını ve barsaklardan geçişi geciktirirler. Aspirasyon ve postoperatif ileus olasılığı artar.

İdrar Retansiyonu: Genitoüriner düz kaslarda kasılmaya neden olurlar. Detrusor kası ve sfinkter tonusunun artması ile oluşur.

Cerrahi Stres Yanıt: Doza bağımlı olarak modifiye ederler. Ancak morfin plazma katekolamin, antidiüretik hormon ve renin salınımını artırır (15).

Serebral Etkileri: Genel olarak serebral oksijen tüketimini, serebral kan akımını ve intrakranial basıncı azaltırlar.

İlaç Etkileşimleri: Opioidler ile özellikle meperidin monoaminoksidaz inhibitörlerinin kombinasyonu solunum arresti, hipertansiyon veya hipotansiyon, koma ve hiperpireksi ile sonuçlanabilir (16). İnhalasyon anesteziklerinin minimum alveolar konsantrasyon (MAC) değerini düşürürler. Uzun süreli kullanımla derece ve hızı doza bağımlı olmak üzere tolerans gelişir (15). Barbitüratlar, benzodiazepinler ve diğer merkezi sinir sistemi depresanlarının opioidlerle sinerjistik kardiyovasküler, respiratuar ve sedatif etkileri olabilir (16).

2.2.2.1.2. Fentanil

Fentanil, fenilpiperidinin sentetik bir derivesi olup, analjezik etkinliği morfinden 80-100 kat daha güçlüdür (18). Büyük dozlarda (0.05-0.1 mg/kg) yavaş verildiğinde, derin analjezi ve bilinç kaybı oluşur. Hızlı verildiğinde kas rijiditesi yapabilir. Yavaş injeksiyon veya süksinilkolinle kas rijiditesi ortadan kaldırılabılır. Etkisi 1-2 dk içinde maksimum düzeye ulaşır ve bu düzeyde 20-30 dk sürer. Tekrarlanan dozları, birikici etki ile uzun süreli sedasyon ve solunum depresyonu yapabilir. Solunum depresyonu etkisinin morfine göre kısa olması ve hemodinamik etkilerinin daha az olması nedeniyle anestezide sık kullanılmaktadır. Az da olsa oluşan bradikardi atropinle tedavi edilebilir. Özellikle kardiyovasküler cerrahide kullanılmaktadır. KC'de oksidatif dealkilasyonla yıkılır ve yıkım ürünleri böbreklerle atılır (15).

2.2.2.2. Nonopioid analjezikler

Parasetamol, aspirin, metamizol ve nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar, hafif ya da orta dereceli postoperatif ağrıyı tedavi etmek için tek başına veya opioidler gibi diğer analjeziklerle veya EP, periferik sinir bloğu gibi tekniklerle, yaygın olarak kullanılır (19).

2.2.2.3. Lokal anestezikler

LA, uygun yoğunlukta verildiklerinde, uygulama yerinden başlayarak, sinir iletimini geçici olarak bloke eden maddelerdir (20). LA sadece sinir dokusunda değil, myokard, beyin, çizgili ve düz kaslar gibi uyarılabilen diğer dokularda da iletiyi bloke edebilirler (21).

2.2.2.3.1. LA'in farmakolojik özellikleri

LA'in etkileri lokal ve sistemik olup, lokal etkileri sadece etkiledikleri sinirlerin yayılım alanında görülürken, sistemik etkileri ilacın enjekte edildiği yerden absorpsiyonu veya sistemik olarak verilmesi ile oluşur (20).

2.2.2.3.1.1. Etki mekanizması. LA sinir membranının depolarizasyonunu engel olur. Elektrik uyarılma eşiği yükselir, aksiyon potansiyeli oluşumu yavaşlar. Bunun sonucunda iletim yavaşlar ve tamamen durur. Bundan sonraki uyarılar permeabilite artışına neden olamaz, dolayısıyla anestezi meydana gelmiş olur (20).

İnce sinir lifleri kalınlardan, myelinsiz liflerde myelinlilerden daha çabuk ve daha düşük konsantrasyonlarda etkilenir. Myelinli sinirlerde, aksiyon potansiyeli oluşumu ve iletim Ranvier düğümlerinde olmaktadır. Belli çaptaki her sinir lifinde iletimi durduracak, minimum bir ilaç yoğunluğu olup, sinir lifinin çapı, ortamın pH'sı, kalsiyum konsantrasyonu ve sinir uyarı hızı gibi faktörlerden etkilenir.

LA etkinin gelişimi; LA ilacın enjeksiyonundan sonra solüsyonun kitle etkisi ile dağılımı ve lokal anesteziğin dokular içindeki yoğunluk farkı ile diffüzyonu sonucu gerçekleşir (20).

Klinik olarak fonksiyon kaybı şu sırayı izler; ağrı, ısı, dokunma, proprioseptif duyu ve iskelet kas tonusu. Duyu modalitelerinin normale dönüş sırası da bunun tersidir (20).

2.2.2.3.1.2. LA'in yapısı. LA'in hepsi yağda eriyen alkaloidlerin, suda eriyen tuzlarıdır. LA şu formülü taşır.

Aromatik (lipofilik grup)-----Ara zincir ester veya amid-----hidrofilik grup (sekonder veya tersiyer amin).

Aromatik lipofilik grup, (-) yüklü olup, paraaminobenzoik asit (prokain, tetrakain), benzoik asit (kokain), veya anilin (lidokain, etidokain, mepivakain, bupivakain) olabilir.

Hidrofilik grup, (+) yüklü olup, sekonder (prilokain) veya tersiyer (mepivakain, bupivakain) amin yapısındadır.

Aromatik grupla ara zincir arasındaki bağ ester veya amid tipte olabilir. Bu bağ prokain, klorprokain, ve ametokainde ester, lidokain, prilokain, mepivakain, bupivakain ve etidokainde amid tiptedir. Ester bağı, esterazlarca hızla hidrolize uğrarken, amid bağı karaciğerde mikrozomal enzimlerce yıkılmaktadır. Ester tipi ilaçların metabolizması sonucu ortaya çıkan para-aminobenzoik asit, az da olsa allerjik reaksiyona neden olabilmektedir. Amid tipi ilaçlara allerjik reaksiyon nadirdir (20).

2.2.2.3.1.3. LA'in metabolizması.

Sağlam ciltten absorbe olmazlar. Mukozalara topikal uygulama ile hızla absorbe olurlar. Enjekte edilen LA'in tamamı, enjeksiyonun yeri (bloğun tipi), solüsyonun

pH'sı, yağda erirliği, dokunun kanlanması, vazokonstriktör eklenmesi gibi etkenlere göre değişen hızla sistemik dolaşıma absorbe olur (20).

Büyük kısmı plazmada proteinlere bağlanarak, bir kısmı da erositlere girerek dokulara dağılır.

Ester tipi olanlar, plazma eritrosit içindeki kolinesterazlarca hızla hidrolize uğrarken, amid tipi olanlar KC'de aromatik hidroksilasyon, dealkilasyon ve amid hidrolizi yolu ile yıkılır, yıkım ürünleri böbreklerle atılır (20).

2.2.2.3.1.4. LA, anestezi etkinliği ve etki sürelerine göre;

- **Zayıf güçte, kısa etkili ilaçlar.** Prokain, klorprokain
- **Orta etkinlikte, orta etki süreli ilaçlar.** Lidokain, mepivakain, prilokain
- **Güçlü ve uzun etkili ilaçlar.** Ametokain, bupivakain, etidokain.

2.2.2.3.2. Bupivakain (Marcaine, Carbostesin, Sensorcaine, 1963)

Amid tipi bir LA'tir. 1963 yılında Ekenstom ve ark. tarafından bulunmuştur (22). Güçlü ve uzun etkili bir LA'tir. Bütün bloklarda kullanılabilir. Düşük yoğunluklarda motor blok yapmadan analjezi sağlar (20). Proteinlere % 95 oranında bağlanır. Yağda erirliği yüksek olduğu için sistemik absorpsiyonu yavaştır (20). Birikici etkisi yoktur. Böbreklerle atılan az bir kısmı doğrudan KC'de yıkılır. Etkisi 5-10 dk'da başlar, fakat bu süre kaudal ve peridural injeksiyonda 20 dakikadır (18). % 0.125, 0.25, 0.50 ve 0.75'lik solüsyonları vardır. EP (% 0.25-0.50), spinal (% 0.75), paraservikal (% 0.25) blok için uygundur. Total doz 150 mg veya 2 mg/kg 'ı geçmemelidir (20).

2.2.3. LA'e karşı gelişen sistemik reaksiyonlar

2.2.3.1. Allerjik reaksiyonlar

% 1'i aşırı duyarlılığa bağlı olup burada ilacın dozu önemli değildir. Amid grubuna karşı reaksiyon nadirdir. Ya sistemik allerjik reaksiyonlar ya da dermatit şeklinde olur. Yaygın allerjik reaksiyonlar; ilacın verilmesinden birkaç dakika sonra ortaya çıkar, anjionöritik ödem, ürtiker, kaşıntı, hipotansiyon, eklem ağrıları, nefes darlığı, bulantı

ve kusma görülür. Hafif reaksiyonlarda, oral veya intramuskuler (İ.M.) olarak antihistaminik, şiddetli olgularda adrenalin, kalsiyum glukonat veya klorür, solunum güçlüğü varsa ek olarak oksijen, aminofilin, hidrokortizon verilir, larenks ödemi varsa entübasyon yapılır (20).

2.2.3.2. Yüksek kan düzeyine bağlı toksik reaksiyonlar (sistemik toksisite)

LA'e karşı gelişen reaksiyonların % 99'u bu tiptedir. Belirtiler ya enjeksiyonu izleyen saniyeler içinde gelişen erken veya 5-30 dk sonra gelişen gecikmiş tiptedir. Erken tiptekiler, ilacın damar içine verilmesinden veya fazla miktarda ilacın kısa sürede absorpsiyonundan sonra görülür. Hızla total kollaps gelişerek, tedaviye fırsat olmadan hasta kaybedilir. Gecikmiş tipte önce kortikal belirtiler, sonra solunum, daha sonra da kardiyovasküler kollaps belirtileri gelişir (20).

2.2.4. Postoperatif analjezi yöntemleri

- | | |
|---|------------------------|
| * İ.M. enjeksiyon | * Oral Uygulama. |
| * İntravenöz (İ.V.) Analjezik Uygulaması. | * Subkütan Uygulama. |
| * Rektal Uygulama. | * Dilaltı Uygulama. |
| * Oral Transmukozal Uygulama. | * İntranazal Uygulama. |

***Postoperatif Analjezide Bölgesel Teknikler:**

- **Ep Analjezi - Yara infiltrasyonu - Periferik sinirbloğu**
Paravertebral blok - İnterkostal blok - Kaudal blok
Transkütan elektriksel sinir stimülasyonu - Kriyoanaljezi.

2.2.5. Hasta kontrollü analjezi

HKA, hasta kontrolünün temel alındığı; hasta, hemşire, doktor işbirliği ile sürdürülen bir sistem olarak planlanmış, mikroçip teknolojisindeki hızlı gelişmelerle kullanımı kolay cihazlara dönüşmüştür. HKA, belirli bir grup analjezik veya belirli bir verilmiş yolu ile sınırlı değildir. Hastanın analjezik ilacı kendi kendisine verebilmesi ve

ağrısını kontrol edebilmesi, postoperatif ağrıda major etken olan anksiyete ve stresi azaltmaktadır. Bugün birçok merkezde rutin olarak kullanılmaktadır (23).

2.2.5.1. HKA'de kullanılan kavramlar:

Yükleme Dozu (Loading dose): Sistem çalışmaya başladığında hastanın ağrısını hızla azaltmak amacıyla verilen analjezik miktarıdır.

Bolus Doz (Demand Dose): HKA cihazları, hastanın kendisine belirli aralıklarla verebildiği bir bolus dozu içerir. İstek/bolus oranı hastanın ağrı düzeyi, HKA'yı anlama düzeyi ve anksiyete derecesi hakkında bilgi verir.

Kilitli kalma süresi (Lockout Time): HKA cihazının hastanın devam eden yeni isteklerine cevap vermediği dönemdir.

Limitler: Emniyeti sağlamak için kullanılır. Bir veya dört saatlik doz sınırına ulaşıldığında devreye girerler.

Bazal infüzyon: HKA'nın sabit hızlı bir infüzyonla desteklenmesi önerilmektedir. Sabit hızlı infüzyon + HKA seçeneğinde bazal infüzyona ek olarak aralıklı bolus dozları kullanılır. Amaç, bolus doza küçük miktarda bazal infüzyonun eklenmesi ile ilacın plazma konsantrasyonundaki flüktüasyonun azaltılması ve daha iyi bir analjezi elde edilmesidir (23).

2.2.5.2. HKA kontrendikasyonları

- Allerji hikayesi
- İlaç bağımlılığı hikayesi
- Mental ya da fiziki nedenlerle cihazı kullanamayacak hastalar
- Psikiyatrik hastalar
- Deneyimsiz sağlık personeli
- Hastanın reddetmesi

HKA uygulama yolları; İ.V., İ.M., Subkutan, Oral, Rektal, EP, İntranazal, Diğer (Sublingual, Transdermal) olarak sayılabilir (23).

2.2.5.3. HKA'de kullanılan ajanlar

- Opioidler
Morfin – Fentanil – Petidin – Metadon – Hidromorfon – Nalbupin – Sufentanil – Butorfanol – Buprenorfin - Tramadol
- EP

- LA: Lidokain, Bupivakain, Ropivakain
- Opioid: Fentanil, Sufentanil, Alfentanil
- Subkutan: Morfin – Hidromorfon - Oksimorfon
- İntranazal: Butorfanol – Fentanil – Sufentanil – Midazolam – Ketamin - Nitrogliserin
- Rektal: Morfin – Diklofenak – İbuprofen – Naproksen – Parasetamol

2.2.5.4. Hasta Kontrollü Epidural Analjezi : Bu teknik ile hastanın EP opioidi veya opioid-LA kombinasyonunu kendi başına titre ederek analjeziyi istenen düzeyde tutmasını sağlar (23). Hasta kontrollü epidural analjezi uygulamasını ilk kez 1988'de Gambling ve arkadaşları bupivakain kullanarak yapmıştır. LA'in kullanımı esnasında ambulasyonun engellenmesi ve taşiflaksi açısından kullanımın postoperatif ilk 12 – 24 saat ile sınırlandırılması uygundur.

2.2.6. VAS

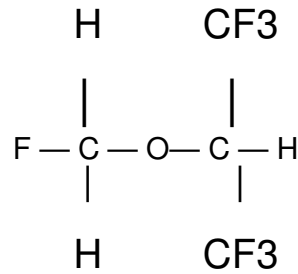
Basit, etkin, tekrarlanabilen ve minimal araç gerektiren ağrı şiddeti ölçüm yöntemidir. VAS, horizontal veya vertikal olarak çizilmiş 10 cm uzunluğunda bir çizgiden oluşur. Çizginin iki ucunda sübjektif kategorinin iki ekstrem tanımlayıcı kelimesi bulunur (ağrı yok, olabilecek en kötü ağrı, ya da hayal edilebilen en kötü ağrı). Hastaya bu çizgi üzerinde ağrısının şiddetine uyan yere çizgiyi kesecek şekilde işaret koyması söylenir. İşaret koyamayacak kadar düşkün veya yaşlı hastalarda, bir kalem VAS'ın en düşük düzeyinden diğer ucuna doğru ilerletilirken hastanın başı ile onayladığı noktaya işaret konularak hastanın ağrı şiddeti ölçülebilir (24).

2.3. Sevofluran (Sevoflurane, Sevorane)

İdeal bir inhalasyon anesteziği bulma konusundaki çalışmalar sonucunda 1970'te izole edilmiş bir metil propil eterdir. 1975'te ilk klinik uygulaması bildirilmiştir. Pahalılığı ve yıkımı ile ilgili belirsizlikler nedeniyle Amerika Birleşik Devletleri'nde kullanımından vazgeçilmiş, ancak 1987'de Japonya'da tekrar kullanılmaya başlanmıştır (15). 1992'de Abbott laboratuvarları sevofluranın lisansını Maruishi Pharmaceuticals firmasından almıştır. Bugün pek çok ülkede yapılan geniş ölçekli çalışmalar sevofluranın kullanılan diğer inhaler anestezi ajanlara iyi bir alternatif olduğunu göstermektedir (25).

2.3.1. Sevofluran'ın fiziksel ve kimyasal özellikleri.

- Açık kimyasal formülü:



- Florometil - 2, 2, 2 – trifloro – 1 - (triflorometil) etil eter: (CH₂F-O-CH-(CF₃)₂)
- Molekül ağırlığı: 200.05, Özgül ağırlığı: 1.53
- Renksizdir, hoş kokuludur,irritan değildir.
- Yanıcı ve patlayıcı değildir.
- Ultraviyole ışığında stabildir, metallerle reaksiyona girmez.
- Kaynama Noktası (760 mmHg'de): 58.5 C°
- Buhar basıncı (20 C°de): 160 mmHg dir.
- Partisyon katsayıları: Kan:gaz için 0.69, Yağ:gaz için 47.2'dir.
- MAK değeri: Oksijen içinde 2, %60 azot protoksit içinde 0.66 olarak bulunmuştur (15).

2.3.2. Metabolizma ve toksisitesi.

KC mikrozomal enzim P-450 (özellikle 2E1 izoform) sevofluranı metabolize eder (16). % 3 oranında hepatik biyotransformasyona uğrar (26). Organik ve inorganik florür metabolitlerine dönüşür. Geri kalan kısım hızla AC'ler yolu ile atılır (27).

Sevorane'in sınırlı biotransformasyonunun ürünleri sadece hexafluoroisopropanol ve inorganik florüddir. Dolaşımında, yalnızca çok küçük konsantrasyonlarda hexafluoroisopropanol mevcuttur; çünkü hızlı bir şekilde glukronize edilir ve idrarla eliminasyona uğrar. Hızlı eliminasyon, düşük biotransformasyon ve renal defluorinizasyonun önemli derecede olmaması, organ toksisitesini sınırlayan faktörlerdir (28).

Deney hayvanlarında sodalime ve baralime ile etkileşmesi sonucu renal, pulmoner ve serebral toksisitesi olan yıkım ürünleri (olefin) oluşur. Ancak insanda kullanıldığı yoğunluklarda henüz bu tür toksik etkiler bildirilmemiştir (15).

Sevofluran imalat ekipmanı, cam şişede ambalajlama ve anestezi makinelerinde bulunan metal ve çevresel kirlilikler tarafından da hidrojen florüre indirgenebilir. Hidrojen florür respiratuar mukoza ile temasta asid yanığı oluşturabilir. Hastanın hasarlanma riski, üretim işlemleri sırasında sevoflurana su eklenerek ve özel plastik kaplarda ambalajlanması ile önemli derecede azaltılır (16).

2.3.3. Sistemlere etkileri:

2.3.3.1. Kardiovasküler sistem üzerine etkisi.

Sevofluran, miyokardiyal kontraktileti hafifçe deprese eder (16). Normal konsantrasyonlarda kullanıldığında kardiyak debi korunur, fakat doz arttırılırsa myokard depresyonu gelişir (27). Sistemik vasküler rezistans ve arteriyel kan basıncı izofluran ve desfluranla olandan biraz daha az düşer. Sevofluran kalp atım hızı (KAH)'nda çok az artışa yol açtığından kardiyak output izofluran ve desfluran anestezisinde olduğu kadar iyi korunmaz. Sevofluran ile koroner steal sendromu olduğuna dair delil yoktur. Sevofluran QT intervalini uzatabilir, bunun klinik önemi bilinmemektedir (16).

2.3.3.2. Solunum sistemi üzerine etkisi.

Sevofluran, kanda düşük eriyebilirliğe sahip olduğu için indüksiyon ve uyanma hızlı olur (26,29). Sevofluran; çocuklarda ve zor hava yolu olanlarda, kan/gaz

çözünürlüğünün düşük, kokusunun ise iritan olmaması nedeniyle inhalasyon yoluyla indüksiyonda sık kullanılır (30,31). % 50 nitroz oksit ve oksijen karışımı içinde % 4-8 sevofluran ile tek nefes indüksiyonu yaklaşık olarak 1-2 dakika içinde gerçekleştirilir (16).

Sevofluran, doza bağlı olarak solunum depresyonuna neden olur (32).

Inhalasyon anesteziikleri dozla ilişkili olarak VK'de azalma ve solunum hızında artmaya neden olurlar (33). Sevofluran solunumu deprese eder ve bronkospazmı izoflurana benzer derecede düzeltir (16).

2.3.3.3. MSS üzerine etkisi.

Sevofluran normokarbide serebral kan akımı ve intrakraniyal basıncı önemsiz derecede artırır. Sevofluranın yüksek konsantrasyonları (>1.5 MAK) serebral kan akımının otoregülasyonunu bozabilir, bu da hemorajik hipotansiyon sırasında CBF serebral kan akımında düşüşe yol açabilir (16).

2.3.3.4. Nöromusküler Sistem üzerine etkisi.

Sevofluran inhalasyonu ile yapılan indüksiyondan sonra çocukların entübasyonu için yeterli kas gevşemesi sağlanır (16). Diğer inhalasyon ajanları gibi malign hipertermiyi tetiklediği bildirilmektedir (34).

2.3.3.5. KC üzerine etkileri.

Sevofluran portal ven akımını azaltır, fakat hepatik kan akımını artırır, böylece total KC kan akımı ve oksijen sunumu korunur (16). Sevofluran trifluoroasetik asid oluşturmadığı için immünolojik hepatotoksositeye neden olmaz (35).

2.3.3.6. Böbreklere etkisi.

Sevofluran renal kan akımını önemsiz derecede düşürür (16). Uzun süre sevofluran anestezisi alıp, serum florid düzeyi yükselen hastalarda renal fonksiyon bozukluğu ve renal hasar oluşmadığı saptanmıştır (36).

Sevoflurane'in CO₂ absorbanlar (soda lime, baralyme) ile direk teması, Bileşik A (pentafluoroisopropenyl fluoromethyl ether) ve çok az miktarlarda Bileşik B (pentafluoromethoxy isopropyl fluoromethyl ether) meydana getirebilir. Bileşik A'ya degradasyonunun doza bağlı, konsantrasyonunun temiz gaz akımı ile ters ilişkili olduğu gösterilmiştir (28).

Sodalime ile etkileşmesi sonucu yıkım ürünü olarak Compound A oluşur (15). Solunum sisteminde bulunan Compound A 20 ppm'in altında olmalıdır (37). FDA, sevofluran'ın 2 MAK/saat'ın üzerinde, 2L/dk'dan düşük taze kan akımı ile kullanıldığında glukozüri ve proteinüri yapabileceğini ve Compound A'nın renal hasar yapabileceğini bildirmiştir. 2 MAK/saat 'ın üzerinde ve 1L/dk'dan düşük taze gaz akımı ile kullanılmamasını önermiştir (38).

Sevofluran kullanımı sırasında inorganik florid düzeyi artar. Fakat böbrekte defluorinizasyonun az olmasından dolayı nefrotoksisiteye sebep olmadığı bildirilmektedir (28). Florid iyonu için kritik sınır >50 mmol/L olarak bildirilmektedir (39).

Postoperatif dönemde geçici albuminüri, glukozüriye yol açtığı, ve idrarda alfa-glutasyon-S-transferaz (α -GST) ve δ -GST seviyesinin arttığı gösterilmiştir(40,41).

Sevofluran, doza bağlı ve reversibl olarak N-asetil- β -D-glukozaminidaz (NAG) artışına sebep olur. Fakat vazopressin resistance high-output renal yetersizliğe sebep olmaz (42).

2.3.3.7. Ameliyat sonrası etkileri.

Düşük kan erirliği, alveolar anestezi konsantrasyonunun hızla azalması çabuk uyanmaya neden olur. Ancak, bu postanestezi bakım ünitesinden daha hızlı taburculuğu sağlamaz. Desfluranda olduğu gibi hızlı uyanma, bazı pediatrik hastalarda deliryum insidansının daha yüksek olmasına yol açmıştır (16).

2.3.4. Kontrendikasyonları.

Kontrendikasyonları; ciddi hipovolemi, malign hipertermi kuşkusu ve intrakranial hipertansiyondur (16).

2.3.5. İlaç etkileşimleri.

Diğer volatil anestezi gibi, sevofluran nondepolarizan kas gevşeticilerin etkilerini artırır. Kalbi katekolamin kökenli disritmilere hassaslaştırmaz (16).

2.4. Akciğerlerin savunma mekanizmaları

Solunum yollarındaki silialı epitel , silyaların hareketi ve mukus salgısı ile beraber, yabancı partiküllerin vücut dışına atılmasını sağlar (43). Silyalı epitel hücreleri burun ve daha aşağı solunum yollarını kaplar ve farinkse doğru saniyede 10-20 vuruş yaparlar. Burundan terminal bronşiolle kadar solunum yolları mukus (müsin) tabakası ile nemli tutulur. Mukus salgısının kaynağı, epiteldeki goblet hücreleri ve submukozadaki küçük bezlerdir (33,44).

Havayı ilk filtre eden burun kılları ve sonraki anatomik yapılar, bronş ağacının dallanması, bronşların daralma ve genişleme yeteneği, öksürük - aksırık refleksleri mekanik bariyer oluşturmaktadır. Ayrıca çeşitli fagositik hücrelerin yanı sıra bronş salgıları içinde bulunan lizozim, laktoferrin, transferin, fibronektin, kompleman ve immünglobulinler mikroorganizmalara karşı nonspesifik immün yanıtta rol alır (43).

Özellikle mekanik ventilasyon uygulanan hastalarda mukosilyer fonksiyonu pek çok faktör etkilemektedir. İnspire edilen gazların kuru olması, oksijen konsantrasyonunun fazla olması, endotrakeal tüp kafının şişirilmesi ve pozitif basınçlı ventilasyon mukus hareketlerini azaltır. Bu yüzden inspire edilen gazların nemlendirilmesi gerekmektedir. 38 °C de % 100 nemlendirilme sağlanmalıdır (44).

Trakeal tüp, aspirasyon sondaları, bronkoskopi, hava yollarının cerrahi işlemleri, öksürük, solunum yolu mukozasında mekanik hasarlanma iskemi ile mukosilier klirensi azaltırlar. İnflamatuvar mediatörler, bakteriyel toksinler, benzodiazepinler, barbitüratlar ve atropin mukosilier klirensi azaltır. β adrenerjik agonistler, metilksantinler, glukokortikosteroidler, amilorine ve guaifenesin ise mukosilier klirensi artırır (45).

Eter dışındaki tüm inhalasyon ajanları ve narkotik analjezikler doza bağlı olarak, mukosilyer fonksiyonu deprese ederler. Adrenerjik (sempatomimetik) ajanlar mukosilyer aktiviteyi artırırken kolinerjik ajanlar hem silyer hızı hem de mukus yapımını artırır. Uzun süren anestezi, mukus birikimine yol açarak, atelektaziye veya respiratuar enfeksiyonlara neden olabilir. Kronik bronşit, astım, solunum yolu enfeksiyonu gibi anormal veya aşırı mukus yapımı olan hastalar daha büyük risk taşır (46).

2.4.1. İmmünolojik savunma mekanizmaları

2.4.1.1. Lokal humoral immünite:

Humoral immüniteden sorumlu B lenfositleri, antijenik uyarı ile immünoglobulinleri salar. Solunum yollarında esas olarak bulunan immünglobulinler Ig A ve Ig G'dir. Ig A üst solunum yollarında, Ig G ise alt solunum yollarında daha fazla bulunur. Lokal immünitede salgısal Ig A önemlidir. Normalde BAL'da Ig A ve Ig G eşit olarak bulunurken, atopik kişilerde ve ekstresek astımlılarda Ig E daha fazla bulunur (47).

2.4.1.2. Lokal hücresel immünite:

T lenfositlerinin lenfokinler aracılığı ile antijenle etkileşimi ile karakterizedir. Yardımcı T lenfositlerin Th-1 alt grubu, interlökin-2 (IL-2), interlökin-3 (IL-3) ve gama interferon (IFN- γ) salgılar. Bu sayede uyarılan B lenfositlerinden Ig G salgılanır. Th-2 alt grubu, interlökin-4 (IL-4), interlökin-5 (IL-5), interlökin-10 (IL-10) salgılar. Bunun sonucunda da B lenfositlerinden Ig E salınır.

2.4.2. Bronkoalveolar hücreler

Bronkoalveolar hücrelerin % 80-85'ini makrofaj, % 10-15'ini lenfosit, % 5 veya daha az oranını da nötrofil ve eosinofiller oluşturmaktadır. Bronkoalveolar hücrelerin sayısı ve oranları inflamasyonda değişir. Bronkoalveolar lavaj (BAL) ile alınırlar. Bu hücreler alveoller ile periferel bronşiolde bulunan hücrelerin temsilcisi sayılırlar (48). BAL, 1974 yılından beri uygulanmaktadır. Hücresel ve biyokimyasal yapıları göstermek, proteinleri tespit edip, hümmoral içerikleri göstermek için faydalı ve güvenli bir yöntemdir. Tanısal, prognostik ve terapötik amaçlarla kullanılabilir, sellüler ve çözünebilir komponentlerinin konsantrasyon ve fonksiyonları hakkında bilgi verir. BAL; pulmoner hastalıkların kronik ve akut formlarında alt solunum yollarının inflamatuvar ve immün seyrini karakterize edilmesinde, patogenez, evrelendirme ve terapi kararının verilmesinde en önemli metodlardan biridir (49).

BAL işlemi sırasında 20 ml veya üç porsiyonda 60 ml sıvı kullanılabileceği gibi astımlı hastalarda bu sıvının hacmi daha düşük tutulabilir. Sıvı geri alındıktan sonra en hızlı şekilde uygun medium ve ısıda laboratuara ulaştırılarak analizi yapılmalıdır. BAL sıvısında öncelikle total hücre sayımı, hücre canlılığının değerlendirilmesi, diferansiyel hücre dağılımının belirlenmesini izleyen süreçte immünohistokimya veya flowcytometric analiz ile BAL sıvısı hücrelerinin, örneğin lenfositlerin tiplenmesi ve alt gruplarına ayrılması tamamlanır. BAL, bağışıklığı baskılanmış hastaların AC

infeksiyonlarında etkenin saptanmasında, interstisyel AC hastalıklarının tanı ve izleminde, primer ve metastatik AC malignitelerinin araştırılmasında kullanıldığı zaman bu amaçlara yönelik diğer işlem basamaklarından geçirilir (50).

2.4.2.1. Bronkoalveolar Makrofajlar. Hava yolları yüzeylerinde intraalveoller ve peribronşiyoller bölgede, perivasküler interstisyumda bulunurlar. İnterstisyumda bulunan makrofajlar burada aylarca kalabilir (51). Alveolar makrofajlardaki lizozomlarda asit fosfataz, katepsin, β glukuronidaz, arisülfataz gibi hidrolitik enzimler bulunur. Bu enzimler fagolizozomal füzyon sırasında fagozomlara girerler. Makrofajların yaptığı O_2 bağımlı öldürme myeloperoksidaz ile değil superoksit anyon, hidroksil radikalleri ve hidrojen peroksit gibi oksijen radikalleri ile olmaktadır (52).

İnhalasyon ajanları, AC'lerin savunma mekanizmalarını anestezi ve cerrahi sırasında zayıflatan faktörlerin en başta gelenlerindedir. İnhalasyon anestezipler alveolar makrofajların immün fonksiyonlarını etkilemekte, sitotoksik ve fagositik cevaplarını baskılamaktadır. Alveolar makrofajlar, alveolar hücrelerin % 85'ini oluşturup, inhalasyon yolu ile alınan yabancı maddeleri fagosite ederek ve sitokinler salgılayarak postoperatif infeksiyonları önlemede önemli göreve sahiplerdir (53).

Endotrakeal entübasyon, pozitif basınçlı mekanik ventilasyon, volatil anestezi ajanlarla anestezi alveolar makrofajlar üzerinde etkili olmaktadır. Cerrahinin tipi, süresi, vücut ısısı, kan ve plazma infüzyonları, koter, doku ve organ manüplasyonuna bağlı cerrahi travma, cerrahiye endokrin yanıt, önceki immünolojik durumu ve beslenme de immün yanıtta değişikliklere neden olmaktadır (54-57).

2.4.2.2. Bronkoalveolar Lenfositler. Hem B hem de T lenfositlerinden oluşur. BAL'daki lenfositlerin anlamlılık derecesi tam olarak belli değildir. Bu lenfositler ya AC'deki normal lenfosit düzeyini yansıtabilir ya da inhalasyon ile alınan antijenlere bağlı immün efektör hücreleri gösterir. Lenfositik infiltrasyon ile karakterize AC hastalıklarında sayıları artar (58). BAL'da lenfositlerin % 50'si T lenfosit, % 50'si B lenfositidir. BAL'da T hepler lenfositlerin, T supresor lenfositlere oranı yaklaşık 1'dir (47).

2.5. Oksidatif stres

2.5.1. Serbest radikaller.

Serbest radikaller, bir veya daha fazla ortaklanmamış elektron ihtiva eden atom veya moleküllerdir. Bu maddeler ortaklanmamış elektronlarından dolayı oldukça reaktiftirler.

Oksidatif hasar ile önce hücre, daha sonra doku ve organ sistemlerinde yapısal ve fonksiyonel bozukluklar ortaya çıkar (59).

Oksidan – antioksidan sistemler arasındaki dengenin oksidatif yönde bozulması oksidatif stres olarak tanımlanır (60). Oksidatif stres, artmış oksidana maruz kalma veya azalmış antioksidan kapasite olarak tanımlanabilir (61).

2.5.2. Serbest radikallerin etkileri

Serbest radikaller, hücrelerin lipid, protein, DNA, karbonhidrat ve enzim gibi tüm önemli bileşiklerine etki ederler (3).

- DNA/RNA üzerine etki; deoksiriboz halkası parçalanır, baz hasarı oluşur. Buda mutasyonlar, translasyon hataları, protein sentezi inhibisyonu ile sonuçlanabilir.
- Proteinler üzerine etki; agregasyon, çapraz bağlanma, parçalanma, kırılma ve tiyol grupları modifikasyonu ile enzim aktivitesinde, iyon transportunda değişiklik ve hücre içine Ca^{+2} girişinde artış oluşur.
- Poliansatüre yağ asitlerine etki; lipid peroksidasyon ürünleri ile membran akışkanlığında azalma, membran permeabilitesi ve membrandaki enzim aktivitelerinde değişiklik oluşur.
- Karbonhidratlara etki; monosakkaritlerin otooksidasyonu ile H_2O_2 , peroksitler ve oksoaldehitler oluşur. Oksoaldehitler, antimitotik özellik gösterir, karsinogenez ve yaşlanmada önemli rolleri vardır (59).

2.5.2.1. Membran lipidlerine etkileri (lipid peroksidasyonu)

SOR'leri ve proteolitik enzimler, hücre membranlarında zedelenmeye yol açan lipid peroksidasyonunu başlatırlar (3).

Lipid peroksidasyonu, organizmada oluşan bir serbest radikal etkisi sonucu membran yapısında bulunan poliansatüre yağ asidi zincirinden bir hidrojen atomu uzaklaştırılması ile başlar. Bunun sonucu yağ asidi zinciri bir lipid radikali

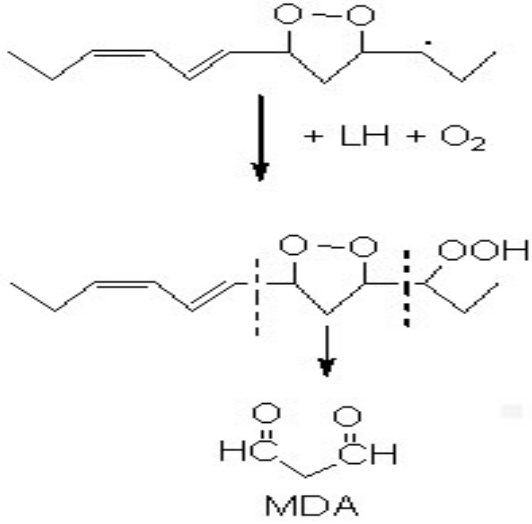
niteliği kazanır. Oluşan lipid radikali dayanıksız bir bileşiktir ve bir dizi değişikliğe uğrar. Molekül içi çift bağların pozisyonlarının değişmesiyle dien konjugatları ve daha sonra lipid radikalının moleküler oksijenle etkileşmesi sonucu lipid peroksil radikali meydana gelir (3). Hücre membranları ve mitokondri, endoplazmik retikulum gibi hücre içi organeller membran fosfolipidlerinde bulunan doymamış yağ asitlerinden dolayı oksidatif hasarlara çok duyarlıdır (62). Lipid peroksil radikalleri, membran yapısındaki diğer poliansatüre yağ asitlerini etkileyerek yeni lipid radikallerinin oluşumuna yol açarken, kendileri de açığa çıkan hidrojen atomlarını alarak lipid peroksidlerine dönüşürler. Böylece olay kendi kendine katalizlenerek devam eder (3). Bu reaksiyonlara “serbest radikal otooksidasyonu” denir, bu zincirleme reaksiyonun başlatılabilmesi için gerekli faktörün OH⁻ radikali olduğu kabul edilmektedir (62).

Lipid peroksidasyonu ile lipid peroksitler, MDA, alkoller, etan, pentan, 4-hidroksinonetal gibi aldehit ve karbonil bileşiklerine dönüşür (63,64).

Sonuçta oluşan fonksiyonel değişiklikler şunlardır:

- 1) Plazma membranı akışkanlığının azalması, permeabilitesinin değişmesi, membran potansiyelinin azalması, membrandaki Na⁺-K⁺ATPaz gibi enzimlerde aktivitenin azalması (65).
- 2) Membran permeabilitesinin bozulması ile birlikte K⁺ ve Mg⁺² konsantrasyonlarının değişmesi ile birlikte protein sentezinin inhibisyonu (66).
- 3) Normalde lizozomlar içinde tutulan lizozomal proteolitik enzimlerin sitoplazmaya saliverilmesi ile beraber hücre içi proteolizin hızlanması ve doku hasarının artması (67).

Üç veya daha fazla çift bağ ihtiva eden yağ asitlerinin peroksidasyonunda tiobarbütirik asitle ölçülebilen MDA meydana gelir. Bu metod lipid peroksid seviyelerinin ölçülmesinde sıklıkla kullanılır. MDA, yağ asid oksidasyonunun spesifik ya da kantitatif bir indikatörü değildir fakat lipid peroksidasyonunun derecesiyle iyi korelasyon gösterir (3).



Şekil 5. MDA'nın molekül yapısı.

2.5.3. Serbest radikaller ve akciğerler

Sebest radikallerin amfizem, bronkopulmoner displazi, pnömokoniozis, bleomisin toksisitesi, parakuat toksisitesi, bütihidroksitoluen toksisitesi, mineral tozu toksisitesi, sigara dumanı toksisitesi, respiratur distres sendromu ve astım bronşiale gibi birçok AC hastalıklarının patogenezinde rol aldıkları kaydedilmiştir.

Serbest radikaller hücre zarındaki araşidonik asid metabolizmasını etkilerler. Özellikle H₂O₂, araşidonik asitten prostaglandin, prostasiklin, tromboksan ve lökotrien sentezini artırır. AC'ler açısından bu ürünlerin en önemlisi tromboksan A₂ (TXA₂)'dır. TXA₂ vazokonstriksiyona sebep olur. Bu yüzden AC'lerin O₂⁻ ve H₂O₂'ye maruz kalması sonucu vazokonstriksiyon, bronkokonstriksiyon ve ödem gelişir (3).

2.6. NO

1987 yılında Salvador Moncada grubu NO'nun L-Arginin aminoasidinden sentezlendiğini ve bu sentezin basamaklarını ortaya koymuştur. NO'un biyolojik bir molekül olduğu ve vücutta önemli fizyolojik olaylara katkı sağladığını bulan araştırmacılara 1998 yılında Nobel Tıp/Fizyoloji ödülü verilmiştir (68).

2.6.1. NO nedir?

- Güçlü bir vazodilatör
- Önemli bir hücre içi sinyalleme aracı
- Atipik bir nörotransmitter
- İmmünolojik sataşmada rol oynayan non-spesifik sitotoksik bir mediyatör
- Çevresel bir toksin
- Biyolojik bir ulak olarak fonksiyon gören gaz yapısında ilk molekül

NO'un birçok biyokimyasal sistemde kimyasal aracı olarak rol oynadığı ortaya konmuştur. NO, kardiyovasküler tonusun, trombosit regülasyonunun ve santral sinir sisteminin aktivitesinin sürdürülmesinde önemli bir rol oynadığı gibi gastrointestinal sistemde düz kas gevşemesinde ve immün sistemin düzenlenmesinde de görev yapmaktadır (69).

2.6.2. Fizikokimyasal özellikleri. Molekül ağırlığı 30 olup gaz tabiyatındadır. Yağda çözünür, biyolojik membranlardan kolaylıkla geçer. Hemoglobinle hızla etkileştiği için kısa yarılanma ömrüne sahip (1-5 sn), eşleşmemiş bir elektronu olan bir serbest radikaldir (68).

NO, L- arjinin amino asitindeki terminal guanidinium nitrojen'in beş elektron oksidasyonu ile oluşur. Bu reaksiyon oksijen ve nikotinamid adenin dinükleotid fosfata bağlıdır ve nitroksil (NO^\cdot) ile L- sitrulin oluşmasıyla sonuçlanır (70). Yarılanma ömrü çok kısa olduğu için inaktif yapıdaki nitrit (NO_2^-) ve nitratlara (NO_3^-) dönüşür (71,72).

NO, biyolojik aktivitesini 2 mekanizma ile yapar. 1) NO aracılı siklik guanozin monofosfat (cGMP) bağımlı 2) cGMP bağımsız mekanizmalar. Yapılan araştırmalar NO'nun solunum yolu düz kas gevşemesi gibi biyolojik aktivitelerinin birçoğunda her iki mekanizmayı da kullandığını desteklemektedir (73).

Nitrik oksit sentetaz (NOS)ın üç farklı izoformu bulunmaktadır. Bu üç formda solunum yollarında bulunmaktadır:1.Yapısal nöronal NOS (NOS I veya nNOS) 2.İndüklenebilir NOS (NOS II veya iNOS),3.Yapısal endotelyal NOS (NOS III veya eNOS) (74,75).

2.6.3. Nitrik oksitin fizyolojik etkileri.

2.6.3.1. NO'nun kardiyovasküler sistem üzerine etkileri.

Güçlü bir damar düz kas gevşeticisidir. Kalp kasılmasını inhibe etme yönünde hareket eder. Myositlerin mitokondriyel solunumunu inhibe ederek kalbin oksijen tüketimini azaltır. NO, trombositlerde sGMP düzeylerini yükselterek hem invivo hem de invitro olarak trombosit adezyon ve agregasyonunu inhibe eder.

2.6.3.2. NO'nun gastrointestinal sistem üzerine etkileri

NO, mide kan akımını artırır. Mide tonus ve motilitesini baskılar, duodonal mukus sekresyonunu artırarak gastrik aside karşı mukozal koruma sağlar. NO, midenin besin alımı sırasında minimum basınç ve maksimum gevşeme yanıtı olan adaptif gevşeme fenomeninde en önemli rolü oynayan nörotransmitterdir (76).

2.6.3.3. NO'nun üriner sistem üzerine etkileri.

Renal kan akımı, renal otoregülasyon, glomerüler filtrasyon, renin salgılanması ve tuz itrahi gibi renal fonksiyonların kontrolünde en önemli parakrin modülatör ve mediyatördür. Renin salgılanmasını güçlü bir şekilde uyarır (76).

2.6.3.4. NO'nun SSS üzerine olan etkisi.

Beyinde eksitator aminoasitlerin beyin gelişimi, öğrenme ve hafıza üzerine olan etkilerine NO'nun önemli ölçüde aracılık ettiği gösterilmiştir (76).

2.6.3.5. NO'nun f3tal yaşamdan yenidoğana geçişteki kritik rolü.

Doğumdan hemen sonra yenidoğanın AC'lerine ilk oksijeni inhale etmesiyle sentezi artar, mitokonriyel solunumun olgunlaşmasında kritik role sahip olduğu g3sterilmiştir (76).

2.6.3.6.NO'nun solunum sistemi üzerine olan etkileri.

Solunum sisteminde NO, epitel hücresi, inflamatuvar hücreler (n3trofil, makrofaj, mast hücreleri), solunum yolu sinirleri, damar endotel ve düz kas hücreleri, tip II alveolar hücrelerinde sentezlenmektedir (76).

Pulmoner hipertansiyonlu hastalarda solunum havasındaki NO düzeyinin sağlıklı bireyler ile benzer olması, bazal salınımın patolojik durumlarda da devam ettiğini g3stermektedir. Sekonder olarak gelişen pulmoner hipertansiyonda ise NO oluşumu hem istirahat hem de egzersiz durumunda azalır (77). Pulmoner hipertansiyonlu hastalarda NO vasküler rezistans ile negatif korelasyon g3stermektedir (78).

2.6.3.7. NO'nun genital sistem üzerine etkiler.

Erektile dokulardaki nitrerjik n3rotransmisyonunda rol oynar.

2.6.3.8. NO'nun hücre solunumu ve mitokondriyel elektron transport zinciri üzerine etkisi.

NO, sitokrom oksidaz enzimini inhibe ederek bir anlamda metabolik hipoksi oluşurmaktadır (68).

2.6.4. NO ve İnflamasyon

NO'nun inflamatuvar yanıtta major mediyat3r olabileceğine dair gcl kanıtlar mevcuttur. NO'nun fizyolojik etkisi esasında koruyucu ve antiinflamatuvar y3ndedir. Ancak yüksek miktarda salıveridiği zaman ve ortamın redoks ve oksijenasyon durumuna bağlı olarak hedef hücrelerde peroksinitrit oluşumu üzerinde moleküler hedeflerin nitrozilasyonu/nitrasyonuna neden olabilir (68).

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışma Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı'nda, yerel etik kurulu onayı alınarak planlandı.

Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı tarafından torakotomi ile elektif AC cerrahisi uygulanacak yaşları 18-80 arası olan ve ASA I-III risk grubunda bulunan 30 hastanın çalışmaya alınması planlandı. Hastalar randomize iki gruba ayrıldı:

Grup I: Genel Anestezi (n=15)

Grup II: Genel + Torakal EP analjezi (n=15)

Vücut kitle indeksi 30 kg/m^2 den fazla olanlar, LA veya opioid allerjisi olanlar, opioid kullanımı devam edenler, aktif infeksiyonu olanlar, nörolojik hastalığı olanlar, anormal koagülasyon testleri olanlar, renal veya hepatik yetmezlikli hastalar, koopere olamayan hastalar ile fiziksel ve verbal performans ile karşılaştırma yetisi olmayan hastalar çalışmaya alınmadı.

Hastalara yapılacak işlem hakkında ayrıntılı ve anlaşılır bilgi verilip yazılı onayları alındı. Hastalara, hasta kontrollü analjezi (HKA) pompasının (Abbott Pain Management Provider, Donegal, Ireland) kullanılması öğretildi. Ayrıca postoperatif dönemde ağrı şiddetini değerlendirecekleri VAS hakkında bilgi verildi.

Hastaların demografik verileri ve preoperatif solunum fonksiyon testi (SFT) ölçümlerinden 1.sn. zorlu vital kapasite (FVC_1), 1. sn. Zorlu Ekspiratuar Volüm (FEV_1) ve pik ekspiratuar akım (PEF) (%) değerleri kaydedildi.

Hastalara premedikasyon uygulanmadı. Ameliyat masasına alınan hastalara antekübital fossa veni seçilerek 18G branül ile damar yolu açıldıktan sonra 5-10 ml/kg/saat hızında %0.9'luk NaCl infüzyonu başlandı. Hastalara elektrokardiyografi (EKG), KAH, periferik oksijen satürasyonu (SpO_2), sistolik arter basıncı (SAB), diastolik arter basıncı (DAB), ortalama arter basıncı (OAB) ve ısı monitorizasyonu yapıldı.

Torakal EP kateter (TEK) takılması için oturur pozisyon seçildi. Preop, antiseptik solüsyon ile cilt dezenfeksiyonu sağlandıktan sonra, T4-6 intervertebral aralık seviyesinde cilt ve cilt altına lokal anestezi için 20 mg lidokain infiltrasyonu

yapıldı. 18 G Touhy EP iğnesi ile (Perifix Set, Braun Melsungen AG, Germany) direnç kaybı tekniği kullanılarak T4-6 intervertebral aralıktan EP aralığa ulaşıldıktan sonra, 20 G EP kateter Touhy iğnesi içinden geçirilerek kaudale doğru yönlendirildi. Negatif aspirasyonla intravasküler ve intratekal yerleşim olmadığı tespit edilerek, santimetre hesabı ile kateter ucu 3 cm. EP aralıkta olacak şekilde yerleştirilerek tespit edildi. Test dozu için 3 ml %2'lik lidokain EP kateterden verildi.

Her iki grupta kullanılmak üzere, 100 ml %0.9'luk NaCl medifleks içerisinde protokolde belirtilen dozda bupivakain ve fentanil içeren EP infüzyon solüsyonları hazırlandı. Hazırlanan solüsyonlar, HKA cihazlarına uygun setleri ile (Abbott Provider Pump Set, Donegal, Ireland) takıldı. Setler içerisindeki hava alındıktan sonra, EP kateterlere bağlandı.

Test dozu ile kateterin intratekal yerleşimli olmadığı anlaşıldıktan sonra genel anesteziye geçildi. Genel anestezi indüksiyonundan önce bütün hastalara 5 dakika süreyle preoksijenasyon uygulandı. İndüksiyonda I.V. 3 mg midazolam (Dormicum, Roche, Switzerland), propofol (1-2 mg/kg) (Propofol, Fresenius Kabi, Hamburg) ve fentanil (2 µg/kg) (Fentanyl, Abbott, Chicago) verilmesini takiben kirkik refleksinin kaybolmasından sonra I.V. vekuronyum bromid (0,1 mg/kg) ile kas gevşemesi sağlandı. Tek AC ventilasyonu için bütün hastalar, uygun boyutta sol çift lümenli tüp ile entübe edildi. Fiberoptik bronkoskop ile tüp pozisyonu doğrulandıktan sonra mekanik ventilasyona başlandı. Santral venöz basınç monitorizasyonu için sağ internal juguler vane kateter konuldu. İnvaziv kan basıncı monitorizasyonu ve kan gazı analizi için sol radial arter seçildi. Elin kanlanması kollateral dolaşımın yeterliliği Allen testi ile değerlendirildikten sonra sol radial artere 20 G kanül yerleştirildi. Arteriye basınç invaziv yöntemle ölçüldü. Bütün hastalara idrar sondası takıldı ve idrar çıkışı takip edildi. Hastalar lateral dekübitus pozisyonuna alındıktan sonra fiberoptik bronkoskop ile tekrar tüp pozisyonu doğrulandı ve ilk BAL ile kan örneği alındı (T₀).

1. grup hastaya (Grup I, n=15); anestezi idamesinde, %50 O₂, %50 hava karışımı içerisinde, % 2-4 konsantrasyonda sevofluran kullanıldı. Hastaya gerektiği zaman ek doz vekuronyum bromid ve fentanil verildi.

2. grup hastaya (Grup II, n=15); BAL örneği alındıktan sonra EP kateterden bolus doz bupivakain ve fentanil (%0.175 bupivakain ve 15 µg/ml fentanilden 0.1 ml/kg)

verildi, idame % 0.125 bupivakain ve 10 µg/ml fentanil'den 0.1 ml/kg/saat ile sürdürüldü. Genel anestezi idamesinde %50 O₂, %50 hava karışımı içerisinde, düşük konsantrasyonda (% 1-2) sevofluran kullanıldı. Hastaya gerektiği zaman ek doz vekuronyum bromid ve fentanil verildi.

Her iki grup hastada mekanik ventilasyona 8-10 ml /kg tidal volüm ve 12/dk solunum frekansı ile başlandı. Tek AC ventilasyonuna geçildikten sonra hava yolu tepe basınçları <30 cmH₂O ve P_aCO₂: 35-40 mmHg olacak şekilde, dakika volümü sabit tutulmak şartı ile tidal volüm azaltılıp solunum frekansı arttırıldı.

Cerrahi operasyonun 150. dakikasında 2. BAL ve kan örneği alındı (T₁).

BAL örneği için aspirasyon sondası ucundan her seferinde 10 ml %0.9'luk NaCl verilerek toplam 20 ml ile irrigasyon yapıldı ve lavaj sıvısı hafif emilim ile hazneli aspiratör tüpüne alındı. Laboratuvara gönderilene kadar aspirat sıvıları buzdolabında saklandı. Operasyon bittikten sonra BAL örnekleri steril tüplere konularak patoloji laboratuvarına gönderildi. Patoloji Anabilim Dalı'nda gönderilen örneklerden 6'ar adet lama yayma yapıldı. Örneklere ışık mikroskopu ile bakılarak, T₀ ve T₁ preparatlarındaki immatür ve matür alveolar makrofajlar, Polimorfnüveli lökosit (PMNL) ve bronş epitel hücreleri sayı ve morfolojik yapı açısından değerlendirildi.

Alınan BAL ve kan örnekleri santrifüje edilip (5 000 rpm'de 4°C'de 15 dak) serumu ayrılarak MDA ve NO düzeylerine bakılmak üzere derin dondurucuda -84 C° de saklandı.

BAL ve plazmada NO düzeyleri ölçümü için, alınan materyallere 1:2 v/v oranında soğutulmuş (0°C) absolu etanol eklenerak deproteinizasyon sağlandı. Örnekler 30 dak 0°C'de inkübe edildikten sonra 14 000 rpm'de 5 dak santrifüj edildi. Süpernatant NO ölçümü için kullanıldı. Süpernatant 95°C'deki vanadyum (III) – HCl (indirgeyici ajan) içine enjekte edildi ve nitrat, nitrit ve S-nitroso bileşiklerinin NO'ya indirgenmesi sonucu oluşan NO'nun ölçümü, NO/ozon kemiluminesans tekniği ile NOA 280i (Sievers Instruments, Boulder, CO, A.B.D.) analizörü kullanılarak yapıldı (79). Bütün örnekler iki kez çalışıldı. Standart eğri NaNO₃'ün dilüsyonları (0.1-100 µM) kullanılarak gerçekleştirildi. Örneklerdeki NO metabolitlerinin konsantrasyonu standart eğri ile kullanılarak belirlendi ve değerler µM olarak hesaplandı. Ölçümlerde ve analizde NOAnalysis™ (version 3.21, Sievers, Boulder, CO, A.B.D.) programı kullanıldı.

MDA düzeyleri MDA'nın TBA ile reaksiyonu sonucu kırmızı renkli bileşik oluşturması esasına dayanarak ve oluşan rengin 535 nm'de verdiği absorbansın ölçüm esasına dayanarak, Buege ve Aust'un yöntemiyle saptandı (80).

Operasyon bitiminde rezidüel nöromuskuler blok 0.06 mg/kg neostigmin (Neostigmin, Adeka, Samsun) ve 0.02 mg/kg atropin (Atropin, Biosel, İstanbul) ile antagonize edildi. Spontan solunum yeterli olduğunda hastalar ekstübe edildi.

1. grup hastaya (Grup I, n=15); postoperatif dönemde yoğun bakıma alınıncaya kadar torasik EP kateterden %0.1 bupivakain + 5 µg/ml fentanil kombinasyonundan 8 ml yükleme doz verildi ve infüzyona 0.1 ml/kg/saat olacak şekilde başlandı.

2.grup hastaya (Grup II, n=15); postoperatif dönemde yoğun bakıma alınıncaya kadar torasik EP kateterden %0.1 bupivakain + 5 µg/ml fentanil kombinasyonundan 0.1 ml/kg/saat olacak şekilde infüzyona başlandı. Her iki grup hastada da kullanılan HKA pompası bolus doz 4 ml, kilitli kalma süresi 15 dk olarak ayarlandı.

Analjezik etkinliğin değerlendirilmesi için VAS kullanıldı. VAS cetveli ile hastaların ağrılarını 0 ile 10 puan arasında değerlendirmeleri istendi (0 puan hiç ağrı yok, 10 puan dayanılmaz ağrı olarak tarif edildi).

Anafilaktik, allerjik reaksiyon geliştiğinde temel yaşam desteği sağlanıp İ.V. metil prednizolon 1 mg/kg dozunda uygulanması, antihistaminik (Avil ampul, her ampulde (2 ml); feniramin hidrojen maleat 45.5 mg) İ.V. 1 ampul verilmesi planlandı.

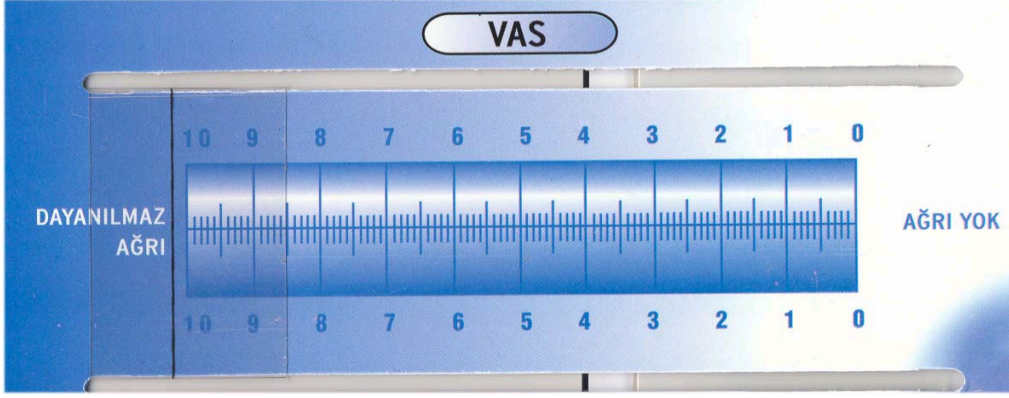
Sistolik arter basıncının 90 mmHg'nın altına düşmesi ya da bazal değerinden %30 düşüş göstermesi hipotansiyon olarak değerlendirildi. Peroperatif ve postoperatif hipotansiyon geliştiğinde: hipotansiyon nedeni cerrahi kanamaya bağlı hipovolemi ise, kaybın kristaloid, kolloid infüzyon sıvıları, gerekirse kan ve plazma ile replase edilmesi; torakal EP kateterden verilen LA ve analjezik kullanımına bağlı ise, bu ilaçlar ve/veya inhaler anestezi ajan dozunun azaltılıp gerektiğinde İ.V. 5-10 mg efedrin (Efedrin, Biosel, İstanbul) verilmesi, cevap alınamazsa dozun tekrar edilmesi planlandı.

Perop SAB, DAB, OAB, KAH, SpO₂, endtidal karbondioksit (ETCO₂) değerleri giriş, indüksiyon öncesi, indüksiyon sonrası, insizyon, insizyon sonrası 5., 10., 15., 30. ve 60. dakikalarda ve operasyon süresince her yarım saatte bir kaydedildi.

Perop analjezik ihtiyacı, postoperatif 48 saatlik ağrı skorları dinlenme ve öksürme esnasında (VAS, Visüel Analog Skala, Şekil 9) kaydedildi, KAH, kan basıncı, solunum hızı değerleri kaydedildi. Bulantı, kusma, kaşıntı, sedasyon yan etkileri değerlendirildi. Postoperatif 2. ve 12. saatlerde P_aCO₂ ölçümleri yapıldı. Postoperatif 3. gün SFT yapıldı, FVC₁, FEV₁ ve PEF % değerleri kaydedildi.

Kullanılan sevofluran (Sevorane; Abbott, ABD) tüketimini belirlemek için : Operasyon başlamadan önce sevofluran vaporizatörü tam olarak dolduruldu ve giriş ağırlığı kaydedildi. Operasyon esnasında vaporizatöre hiçbir şekilde sevofluran ilave edilmedi. Operasyon bitiminde vaporizatör tekrar tartılarak çıkış ağırlığı belirlendi. Giriş ve çıkış ağırlıkları arasındaki fark tüketim miktarı olarak değerlendirildi ve kaydedildi. Vaporizatörü tartmak için maksimum 10 kilogram ve 1 gram hassasiyetine kadar ölçebilen, dijital hassas terazi (CAS, AD 10, Kore) kullanıldı.

Çalışılan parametrelerin değerlendirilmesinde SPSS for Windows 10.0 istatistik programı kullanıldı. Veriler ortalama \pm standart sapma olarak belirtildi. Deneklerin gruplar arası karşılaştırılmasında Mann Whitney –U testi ve deneklerin tekrarlayan ölçümlerinin karşılaştırılmasında ise Wilcoxon işaret testi, grup içi değerlendirmelerde bivariate korelasyon testi kullanıldı. P<0.05 değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.



Şekil 6. Visüel Analog Skala (VAS).



Resim 2. Hasta kontrollü analjezi cihazı

4. BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 30 hasta rasgele olarak 15'er kişilik 2 gruba ayrıldı. Demografik özellikler açısından gruplar arasında anlamlı farklılık yoktu ($p>0.05$)(Tablo 2).

Tablo 2. Grupların demografik verileri (aritmetik ortalama \pm standart sapma)

	GRUP I	GRUP II
Hasta Sayısı (n)	15	15
Yaş (yıl)	40.80 \pm 15.11	46.13 \pm 14.14
Cinsiyet (K/E)	6/9	4/11
Boy (cm)	166.20 \pm 8.31	170.86 \pm 5.85
Kilo (kg)	70.33 \pm 12.55	69.26 \pm 13.87
ASA (I / II/III)	3/8/4	2/8/5
Operasyon		
▪ Lobektomi	3	5
▪ Pnömonektomi	2	3
▪ Kistektomi	3	2
▪ Diğer	7	5

Hastaların anestezi ve operasyon süreleri arasında anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p>0.05$) (Tablo 3).

Tablo 3. Her iki gruptaki hastaların anestezi ve operasyon süreleri (aritmetik ortalama \pm standart sapma)

	GRUP I	GRUP II
Operasyon Süresi (dk)	182.93 \pm 31.62	208.26 \pm 38.27
Anestezi Süresi (dk)	186.73 \pm 33.07	212.33 \pm 32.65

1.grup hastada SAB, DAB, OAB'da giriş değerlerine göre, indüksiyon öncesi, indüksiyon sonrası ve insizyonda meydana gelen artış istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.05$). Diğer perop ölçümlerde grup içi ve gruplar arası değerlendirmede istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p>0.05$) (Tablo 4,5) (Şekil 7,8).

KAH'da 1. grupta insizyon sonrası ve 5. dk ölçümlerinde giriş değerlerine göre anlamlı bir artış bulundu. Gruplar KAH bakımından mukayese edildiğinde 1. grupta giriş, indüksiyon öncesi, indüksiyon sonrası, 60. ve 90. dakikalarda KAH istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu ($p<0.05$). İki grubun SpO₂ ve ETCO₂ değerleri grup içi ve gruplar arası karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p>0.05$) (Tablo 6,7).

Hiçbir olguda operasyon esnasında preoperatif değerlerin \pm % 20'sini aşan hemodinamik değişimler olmadı.

Tablo 4. 1.grup hastaların peroperatif hemodinamik verileri

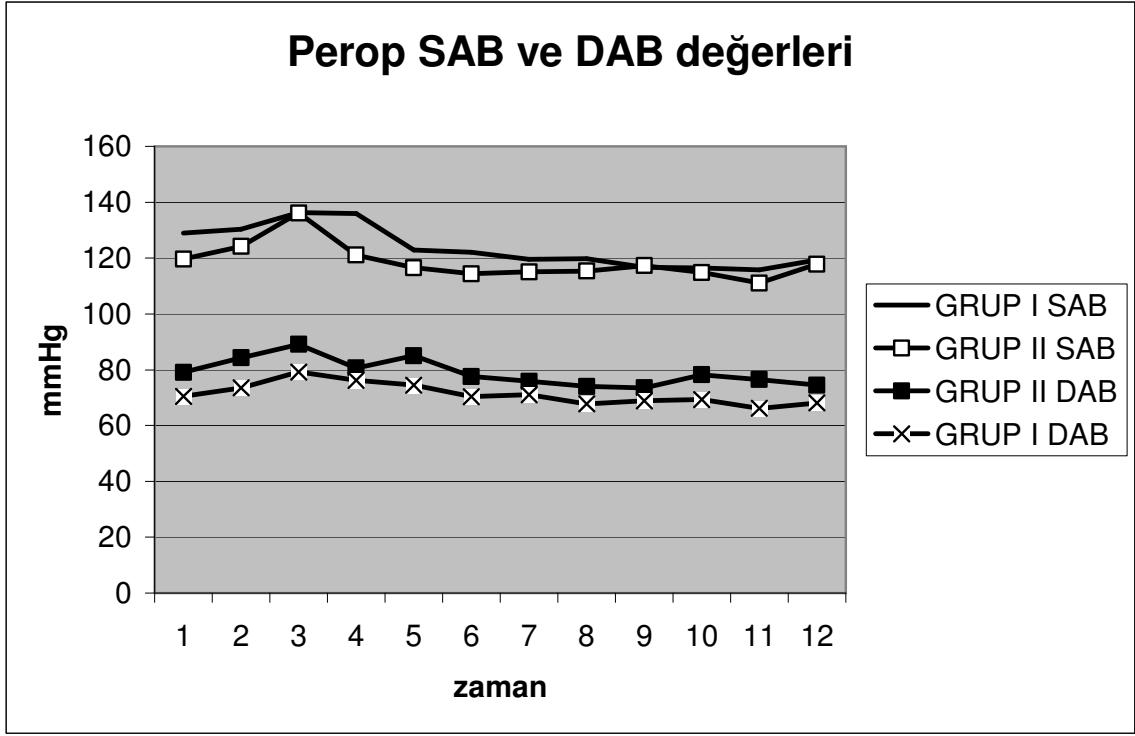
	SAB (mmHg)	DAB (mmHg)	OAB (mmHg)
Giriş	128.86±14.11	68.46±8.60	96.80±10.86
İndüksiyon öncesi	130.33±11.68 *	74.46±8.34 *	99.06±10.10 *
İndüksiyon sonrası	140.33±12.02 *	81.20±9.24 *	105.26±11.76 *
İnsizyon	135.86±15.55 *	76.13±10.42 *	102.60±12.65 *
5.dk	122.86±12.48	74.46±8.34	100.46±11.08
10.dk	122.00±9.07	70.33±8.06	98.46±8.69
15.dk	119.53±9.36	71.00±8.04	97.40±7.55
30.dk	119.73±10.29	67.80±8.96	96.53±8.31
60.dk	116.60±13.57	68.86±5.84	95.33±8.06
90.dk	116.46±11.52	69.26±8.93	95.53±8.23
120.dk	115.73±13.10	66.20±8.94	96.46±8.27
150.dk	119.33±12.88	68.13±8.01	97.00±6.95

(SAB: Sistolik arter basıncı, DAB: Diastolik arter basıncı, OAB: Ortalama arter basıncı)

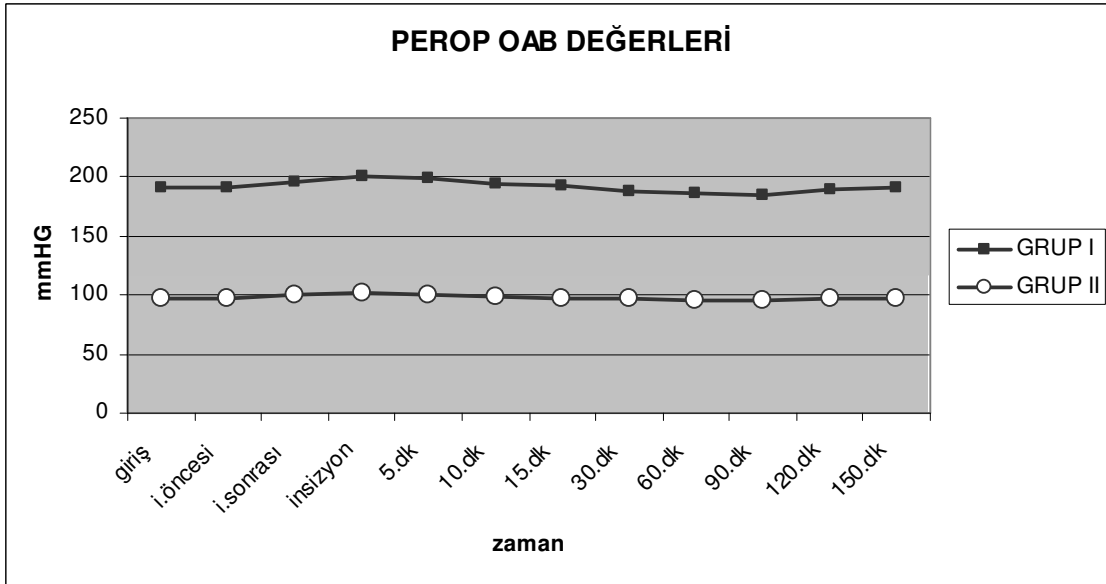
* p< 0.05

Tablo 5. 2.grup hastaların peroperatif hemodinamik verileri

	SAB (mmHg)	DAB (mmHg)	OAB (mmHg)
Giriş	119,66±15.21	79.06±9.01	94.13±10.41
İndüksiyon öncesi	124.13±13.88	84.26±9.19	93.93±12.27
İndüksiyonsonrası	126.06±12.27	89.13±10.04	96.00±13.87
İnsizyon	121.00±14.29	80.60±6.34	97.73±15.58
5.dk	116.53±14.10	76.83±7.47	99.06±11.56
10.dk	114.40±13.74	75.86±7.08	95.20±8.51
15.dk	115.00±13.30	74.06±8.24	95.13±5.90
30.dk	115.40±15.57	73.53±9.39	92.13±6.51
60.dk	117.26±13.10	78.20±9.25	90.60±4.64
90.dk	114.80±11.44	76.53±8.34	89.53±5.96
120.dk	111.06±13.31	74.46±7.72	93.20±6.27
150.dk	117.80±12.97	75.46±8.19	93.86±6.39



Şekil 7. Grupların peroperatif SAB ve DAB değerleri



Şekil 8. Grupların peroperatif OAB değerleri

Tablo 6. Grup I hastaların peroperatif KAH, SpO₂, ETCO₂ değerleri.

	KAH	SpO₂	ETCO₂
Giriş	77.26±7.06	97.66±2.94	40.80±3.93
İndüksiyon öncesi	82.60±7.22	98.66±1.67	40.80±3.93
İndüksiyon sonrası	80.20±6.16	99.73±0.59	38.13±3.39
İnsizyon	90.13±5.92*	99.80±0.41	38.26±3.34
5.dk	113.80±10.97*	99.93±0.25	38.33±3.22
10.dk	74.80±7.84	99.93±0.25	37.60±2.79
15.dk	74.66±7.48	97.26±1.94	37.8±2.54
30.dk	82.73±9.64	96.80±2.07	38.46±2.03
60.dk	87.66±9.78	96.60±2.02	38.60±2.06
90.dk	86.00±11.25	96.93±1.70	39.66±2.28
120.dk	101.06±10.35	96.73±2.05	39.53±2.06
150.dk	109.86±10.71	97.73±1.57	37.06±2.18

(KAH: Kalp atım hızı, SpO₂ : Periferik oksijen satürasyonu, ETCO₂ : End tidal CO₂ konsantrasyonu)

* p< 0.05

Tablo 7. Grup II hastaların peroperatif KAH, SpO₂, ETCO₂ değerleri.

	KAH	SpO₂	ETCO₂
Giriş	71.80±9.56	97.06±2.86	40.06±4.26
İndüksiyon öncesi	74.60±10.23	98.73±1.33	40.06±4.26
İndüksiyon sonrası	74.46±10.92	99.66±0.61	38.06±2.86
İnsizyon	77.66±7.88	99.73±0.45	38.26±2.34
5.dk	76.40±6.00	99.80±0.41	37.93±2.63
10.dk	75.13±6.27	99.93±0.25	36.80±2.36
15.dk	77.45±6.30	97.20±1.97	37.33±1.87
30.dk	78.60±10.91	96.33±1.44	38.06±1.98
60.dk	79.20±11.73	96.06±1.38	38.60±1.63
90.dk	75.93±6.31	96.33±1.63	38.73±2.68
120.dk	75.80±6.40	95.93±1.90	38.93±2.52
150.dk	78.20±7.35	97.13±1.68	36.06±2.25

Her iki grupta başlangıç (T_0) ve sonuç (T_1) alveolar makrofaj, PMNL, eosinofil, bronş epitel hücresi % değerleri açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0.05$). Fakat lenfosit % değerleri açısından karşılaştırıldığında 1. grupta anlamlı bir değişiklik olmazken, 2. grupta lenfosit % değerleri anlamlı olarak azaldı ($p<0.05$).

Gruplar arasında alveolar makrofaj, lenfosit, PMNL, eosinofil, bronş epitel hücresi % değerleri açısından anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p>0.05$) (Tablo 8).

Tablo 8. Her iki grup hastaların T_0 ve T_1 zamanlarında BAL'da alveolar makrofaj, lenfosit, PMNL, eosinofil % değerlerinin karşılaştırılması.

	1. GRUP	2. GRUP
T_0 makrofaj	56.00±28.23	60.66±27.04
T_1 makrofaj	59.00±27.52	57.66±29.81
T_0 lenfosit	17.66±21.20	18.33±11.90
T_1 lenfosit	12.00±12.78	10.00±8.66 *
T_0 PMNL	13.33±29.68	0.66±2.58
T_1 PMNL	7.00±21.85	3.00±8.40
T_0 eosinofil	12.33±20.51	10.33±15.05
T_1 eosinofil	22.00±27.76	16.00±18.82

* $p < 0.05$ (grup içi karşılaştırmada)

Her iki grupta plazma MDA düzeyi başlangıç (T_0) zamanına oranla, sonuç (T_1) zamanında istatistiksel olarak anlamlı şekilde artmış bulundu ($p<0.05$). BAL MDA düzeyinde 1.grupta istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik saptanmazken ($p>0.05$), 2. grupta anlamlı bir artış tespit edildi ($p<0.05$).

Gruplar arası karşılaştırıldığında plazma MDA düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu ($p>0.05$), fakat T_1 zamanında 2.grupta BAL örneklerindeki MDA düzeyi anlamlı olarak yüksek bulundu ($p<0.05$) (Tablo 9).

Tablo 9. Her iki grup hastaların T_0 ve T_1 zamanlarında plazma ve BAL'da MDA değerleri

	T_0 plazma MDA	T_1 plazma MDA	T_0 BAL MDA	T_1 BAL MDA
1. GRUP	4.80±0.54	5.52±0.44 *	2.99±0.49	3.20±0.50
2. GRUP	4.99±0.44	5.53±0.37 *	3.32±0.29	3.79±0.59 *

* $p< 0.05$ (grup içi karşılaştırmada)

Her iki grupta plazma NO düzeyi başlangıç (T_0) zamanına oranla, sonuç (T_1) zamanında istatistiksel olarak anlamlı şekilde azalmış bulundu ($p<0.05$). BAL NO düzeyinde her iki grupta anlamlı bir değişiklik saptanmadı ($p>0.05$).

Gruplar arasında T_0 ve T_1 zamanlarında plazma ve BAL örneklerinde NO değerleri açısından, istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$) (Tablo 10).

BAL ve plazma örneklerinde MDA ve NO düzeyleri açısından; gruplar içi ve gruplar arasında yapılan bivariate korelasyon testinde (-) veya (+) korelasyon saptanmadı ($p>0.05$).

Tablo 10. Her iki grup hastaların T₀ ve T₁ zamanlarında plazma ve BAL'da NO değerleri

	T ₀ plazma NO	T ₁ plazma NO	T ₀ BAL NO	T ₁ BAL NO
1. GRUP	72.43±45.28	44.19±17.77 *	46.36±35.50	36.30±13.43
2. GRUP	70.47±51.86	36.16±21.65 *	62.84±42.76	47.77±27.13

* p<0.05 (grup içi karşılaştırmada)

Her iki grupta, grup içi karşılaştırılmada postoperatif dönemde 1., 2., 4., 8.,12.,16., 20., 24., 36. ve 48. saatte ölçülen SAB, DAB, OAB, KAH değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı (p>0.05). Gruplar arası karşılaştırma yapıldığında SAB'ında anlamlı bir farklılık saptanmazken (p>0.05), 1. grupta 1., 12., 20. ve 36. saatlerdeki DAB istatistiksel olarak anlamlı düşük, 20., 24. ve 36. saatlerdeki OAB anlamlı olarak yüksek bulundu (p<0.05).

Postoperatif solunum hızı, 1., 2., 4., 12., 24. ve 48. saatlerde 2.Grupta anlamlı olarak azdı (p<0.05). Postoperatif dönemde gruplar arasında KAH bakımından anlamlı bir farklılık saptanmadı (p>0.05) (Tablo 11,12).

Tablo 11. Grup I hastaların postoperatif hemodinamik verileri ve solunum hızı değerleri

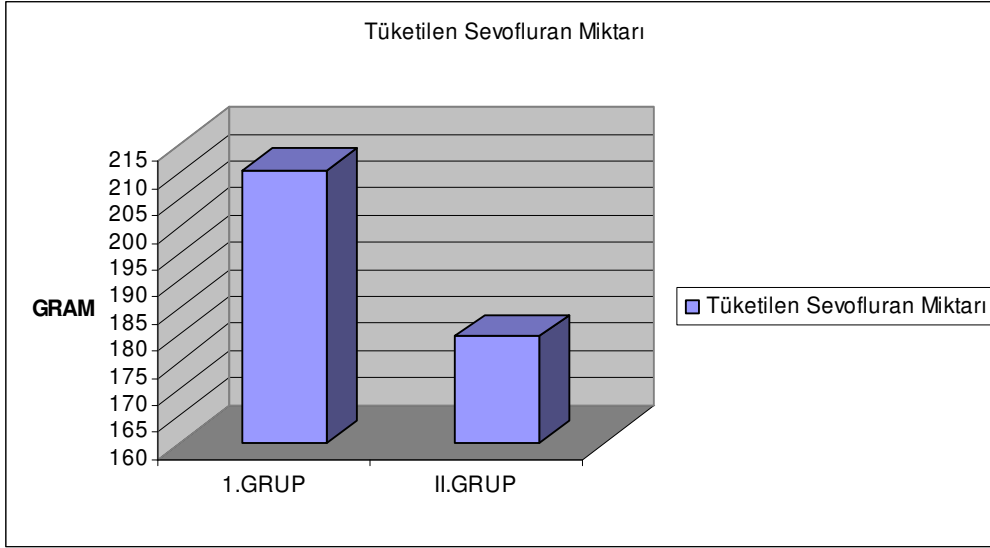
	SAB (mmHg)	DAB (mmHg)	OAB (mmHg)	KAH	Sol. Hızı
1.saat	111.33±11.86	68.00±6.98	97.33±4.71	82.60±8.30	19.60±2.79
2.saat	113.66±9.12	70.40±5.86	95.60±5.34	82.53±10.21	20.53±2.66
4.saat	114.93±6.62	71.13±7.98	94.60±7.41	76.86±6.67	20.26±2.40
8.saat	115.93±7.90	72.66±7.04	94.53±6.66	76.40±21.68	19.53±3.68
12.saat	119.26±4.77	68.86±6.50	94.73±8.00	81.26±12.09	20.26±2.40
16.saat	116.60±7.41	72.00±6.62	95.06±8.37	78.40±6.26	19.33±2.60
20.saat	117.73±11.44	70.40±6.45	95.46±7.91	75.93±6.18	20.06±3.28
24.saat	116.66±12.19	71.00±8.06	95.00±5.73	82.40±7.46	19.93±3.28
36.saat	116.66±12.05	69.00±6.86	96.00±5.94	133.73±19.64	19.06±2.31
48.saat	122.66±8.63	74.66±6.39	96.00±5.14	79.40±7.49	19.86±3.29

Tablo 12. Grup II hastaların postoperatif hemodinamik verileri ve solunum hızı değerleri

	SAB (mmHg)	DAB (mmHg)	OAB (mmHg)	KAH	Sol. Hızı
1.saat	118.06±13.78	75.46±8.19	96.20±3.78	81,53±10.24	16,40±2.38*
2.saat	116.86±14.89	73.53±9.84	95.20±2.95	78,20±12.31	17,20±2.98*
4.saat	114.00±14.39	74.06±7.94	92.06±4.87	129,13±200.91	16,60±2.55*
8.saat	116.33±12.21	74.26±8.16	92.06±4.96	81,73±11.81	17,80±2.07
12.saat	117.80±11.00	75.53±7.46	91.20±6.78	77,26±7.50	18,13±1.99*
16.saat	120.40±12.32	75.86±5.69	91.06±8.09	78,13±201.16	18,26±1.79
20.saat	121.33±11.56	77.73±8.90	90.73±5.86	79,33±7.84	17,93±2.43
24.saat	123.00±11.14	77.00±10.14	90.93±3.28	78,26±9.10	17,60±2.19*
36.saat	122.00±12.78	77.33±7.03	91.93±3.80	83,40±9.95	17,60±1.88
48.saat	122.33±10.83	74.66±8.54	95.13±5.02	80,53±6.40	16,53±2.26*

* p < 0.05

1. Grupta tüketilen sevofluran miktarı 210,33±34.92 gr, 2.Grupta 179.66±38.47 gr idi. 2.Grupta tüketilen sevofluran miktarı istatistiksel olarak anlamlı şekilde az bulundu (p<0.05) (Şekil 9).



Şekil 9. Grup I ve Grup II'de tüketilen sevofluran miktarı

Postoperatif 2. ve 12. saatlerdeki P_aCO_2 değerleri karşılaştırıldığında iki grup arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı (Tablo 13).

Her iki grupta postoperatif 3. gün yapılan SFT ölçümlerinde 1.sn. zorlu vital kapasite (FVC_1), 1. sn. Zorlu Ekspiratuar Volüm (FEV_1) ve pik ekspiratuar akım (PEF) (%) değerleri, preoperatif dönemdeki ölçümlere göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde azalmış bulundu ($p < 0.05$) (Tablo 14,15).

Tablo 13. Her iki grup hastanın postoperatif 2. ve 12. saatteki P_aCO_2 değerleri (aritmetik ortalama \pm standart sapma)

	2h P_aCO_2	12h P_aCO_2
1.GRUP	45.40 \pm 13.38	36.00 \pm 9.53
2.GRUP	37.73 \pm 9.47	30.26 \pm 8.43

Tablo 14. Grup I hastaların preoperatif ve postoperatif 3.gün SFT değerleri

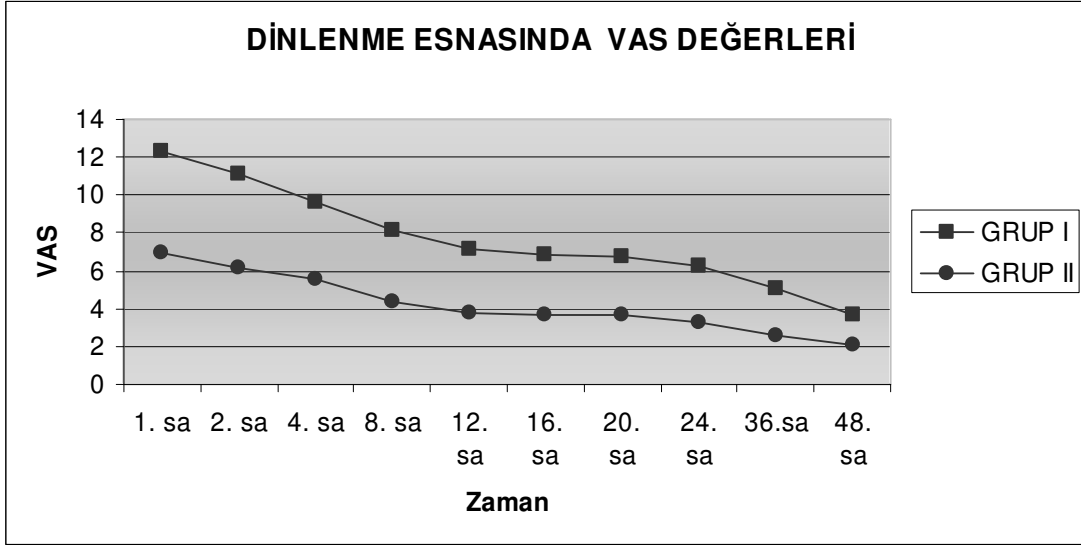
	FVC	FEV ₁	PEF
Preoperatif	87.60 \pm 13.48	81.33 \pm 11.22	78.80 \pm 9.58
Postoperatif 3.gün	69.06 \pm 10.20 *	66.73 \pm 7.50 *	59.13 \pm 7.80 *

* p < 0.05

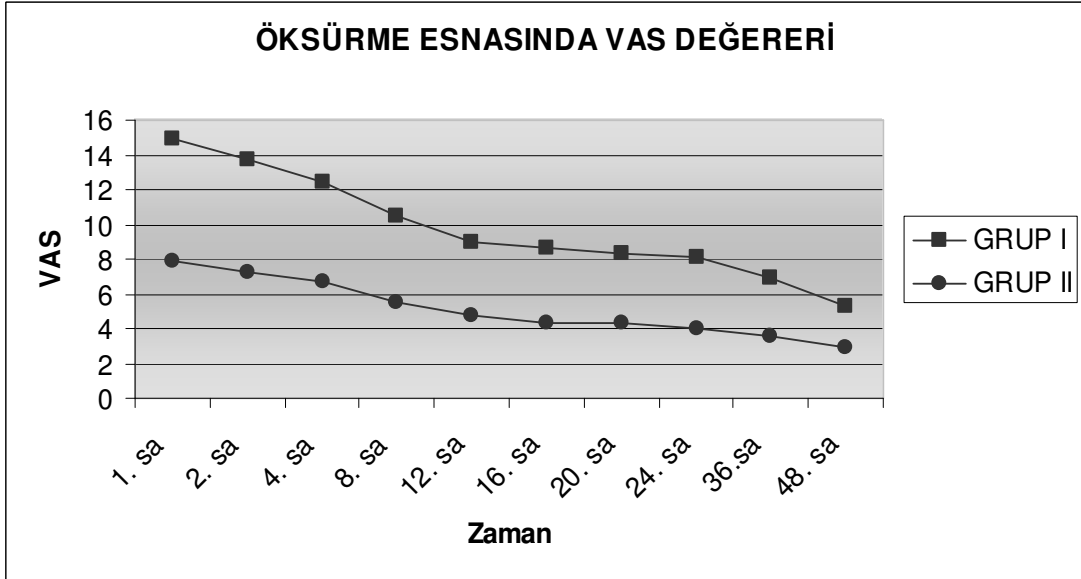
Tablo 15. Grup II hastaların preoperatif ve postoperatif 3.gün SFT değerleri

	FVC	FEV ₁	PEF
Preoperatif	81.13 \pm 11.90	80.46 \pm 13.79	83.33 \pm 12.03
Postoperatif 3.gün	72.66 \pm 7.72 *	70.46 \pm 9.75 *	76.60 \pm 8.97 *

* p < 0.05



Şekil 10. Grupların dinlenme esnasında VAS değerleri



Şekil 11. Grupların öksürme esnasında VAS değerleri

Gruplar arasında postoperatif dinlenme ve öksürük esnasındaki VAS değerleri karşılaştırıldığında, 2. grupta VAS skorları ilk 48 saatteki tüm ölçümlerde istatistiksel olarak anlamlı düşük bulundu ($p < 0.05$) (Şekil 10,11).

Tablo 16. Her iki grup hastanın perop ve postop analjezik gereksinimi

	Perop İ.V.fentanil(μg)	Postop total HKA (ml)	Postop HKA istek sayısı	Postop HKA giden sayısı
GRUP I	253.33 \pm 48.05	286.66 \pm 34.36	62.33 \pm 8.24	41.06 \pm 2.63
GRUP II	143.33 \pm 37.16*	205.66 \pm 32.45*	42.46 \pm 6.11*	23.93 \pm 6.38*

* p < 0.05

Tablo 17. Grup I hastalarda postoperatif komplikasyon sonuçları

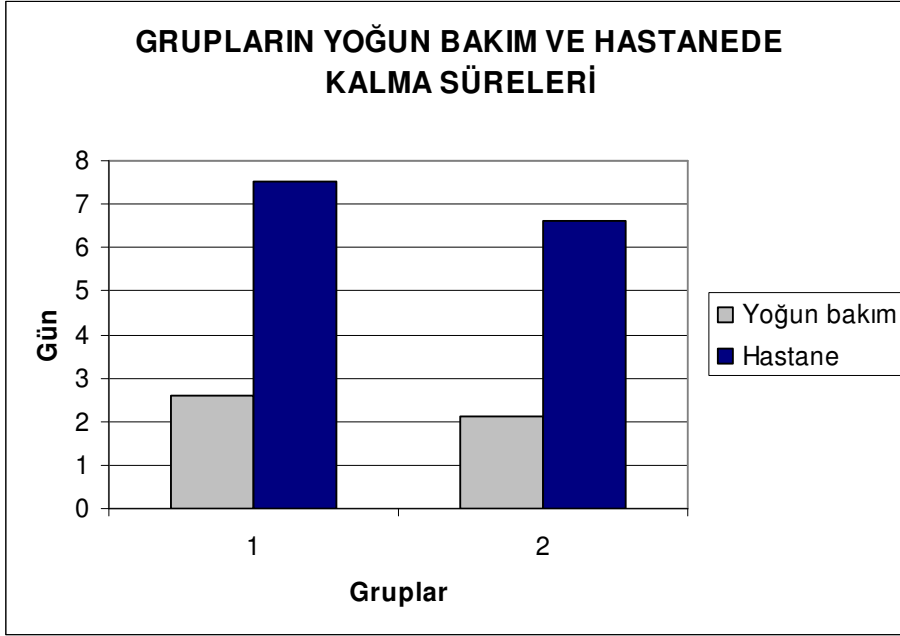
	Bulantı	Kusma	Kaşıntı	Sedasyon
1.saat	8/15	3/15	0/15	15/15
2.saat	8/15	2/15	0/15	12/15
4.saat	6/15	1/15	0/15	5/15
8.saat	3/15	0/15	0/15	1/15
12.saat	1/15	0/15	0/15	4/15
16.saat	0/15	0/15	1/15	4/15
20.saat	0/15	0/15	1/15	2/15
24.saat	1/15	0/15	0/15	0/15
36.saat	0/15	0/15	0/15	0/15
48.saat	0/15	0/15	0/15	0/15

Tablo 18. Grup II hastalarda postoperatif komplikasyon sonuçları

	Bulantı	Kusma	Kaşıntı	Sedasyon
1.saat	8/15	0/15	0/15	15/15
2.saat	5/15	0/15	0/15	8/15
4.saat	2/15	0/15	1/15	6/15
8.saat	2/15	0/15	1/15	3/15
12.saat	2/15	0/15	0/15	4/15
16.saat	1/15	0/15	1/15	3/15
20.saat	3/15	0/15	1/15	3/15
24.saat	0/15	0/15	1/15	0/15
36.saat	0/15	0/15	0/15	0/15
48.saat	0/15	0/15	0/15	0/15

II.Grupta peroperatif total analjezik gereksinimi, HKA istek ve giden bolus doz sayısı I.Gruba kıyasla anlamlı az bulundu ($p<0.05$) (Tablo 16).

Hastaların postoperatif komplikasyon sonuçları Tablo 17 ve 18'de verilmiştir. Hastalarda bulantı, kusma, kaşıntı ve sedasyon sıklığı açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p>0.05$).



Şekil 12. Her iki grup hastanın yoğun bakım ve hastanede kalma süreleri.

II.Grupta hastanede ve yoğun bakımda kalış süresinde istatistiksel olarak anlamlı azalma bulundu ($p < 0.05$) (Şekil 12).

5. TARTIŞMA

Volatil anesteziğin alveolar makrofajların sitotoksik ve fagositik cevabını suprese ettiğini gösteren in vivo ve in vitro çalışmalar mevcuttur. Normal konsantrasyonlarda kullanılan halotan, izofluran ve enfluranın reversibl olarak alveolar makrofajların mikrosidal oksidatif aktivitesini inhibe ettiği gösterilmiştir (81). Anestezi ve cerrahi sırasında % 100 oksijen inhalasyonu proinflamatuvar sitokinleri (İL-1 β , İL-8, TNF- α ve İFN- γ) artırır, bu da alveolar makrofajların fagositik ve mikrobisidal aktivitesinde azalmaya sebep olur (82). Biz bu çalışmada % 100 oksijen ve azot protoksitin olası immünsupresif etkilerini önlemek amacıyla % 50 O₂ - % 50 hava karışımını kullandık. Sonuçları az etkilemesi için cerrahi tipi ve 2. örnek zamanını standart tuttuk.

AC hastalıklarının immunolojik ve moleküler düzeydeki araştırmalarında bronkoalveolar lavaj son 30 yıldır yaygın olarak kullanılmaktadır (83). 1980'li yıllardan beri lokal konak immünitesi, inflamasyon, fibrozis gelişimi, akciğer infeksiyonunun tanısı gibi bir çok AC hastalığının tanı ve tedavisinde kullanılmaktadır (84).

Güngör ve ark. (85), halotan ve izofluran anestezisinin alveolar makrofaj sayı ve morfolojisi üzerine olan etkilerini incelemişler, her iki ajanın immatür alveolar makrofajların sayısında anlamlı bir artışa neden olduğunu tesbit etmişlerdir. Fakat her iki ajanın birbirine üstünlüklerini saptamamışlardır. Bu değişikliklerin hiçbir hastada postoperatif pulmoner komplikasyona sebep olmadığını bildirmişlerdir.

Stevenson ve ark. (86), halotan ve sevofluran anestezisinin alveolar makrofajların olgunlaşma ve göçünü inhibe ettiğini göstermişlerdir.

El-Sayed ve ark. (87), farelerde halotan anestezisi ile alveolar makrofajların bakterisidal aktivitesinin baskılandığını göstermişlerdir.

Kotani ve ark. (54), propofol ve izofluran anestezisinde 4. saatten sonra bronkoalveolar makrofajların azaldığını, PMNL'lerin ise arttığını fakat fagositik ve mikrobisidal aktivitelerinin azaldığını göstermişlerdir. İzofluran grubunda % 30-35, propofol grubunda % 10-15 oranında azalma saptamışlardır.

Çiçekçi ve arkadaşları (88), desfluran, sevofluran ve propofol anestezisinin BAL materyallerinde alveolar makrofaj, PMNL ve bronş epitel hücre sayısı ve morfolojik

yapısı üzerindeki etkisini araştırmışlardır. Her üç grupta uygulanan anestezi yöntemlerinin 2 saatlik anestezi ve cerrahi süresince alveolar lavaj hücrelerinde değişikliğe yol açmadığını, dolayısıyla üç grubun birbirine üstünlüğü olmadığını, zaman içerisinde olan PMNL artışının artan alveolar enflamasyonu gösterdiğini bildirmişlerdir. Operasyon sonunda bronş epitel hücre sayılarında istatistiksel olarak anlamlı bir azalma olduğunu göstermiş, bu bulguyu ilk BAL örneği alındıktan sonra bronş epitelinde reepitelizasyonun hemen olmamasına bağlamışlardır.

Anestezik ajanların PMNL'in fagositoz ve kemotaksis fonksiyonu üzerine etkisi hususunda yapılan çalışmalar arasında görüş birliği yoktur. Farklı anestezik ajanların ve laboratuvar tekniklerinin kullanılmasının sebep olabileceği üzerinde durulmaktadır (89).

Pulmoner infeksiyonlar, postoperatif morbidite ve mortalitenin en önemli nedenidir (90). Genel anestezi ile volatil ajanların kullanımı, alveolar makrofajlarda inflamatuvar reaksiyona neden olarak immünolojik defans mekanizmasını bozar. Lökositlerin üretimini geciktiren generalize inflamatuvar reaksiyonlarda, serbest radikaller ve inflamatuvar mediatörlerin salındığı açıkça gösterilmiştir (91). KOAH, ARDS ve astımlı hastalarda havayolu inflamasyonu santral patofizyolojik süreçte rol oynamaktadır. Bu hastaların plazma ve BAL'ında oksidatif stresin arttığı gösterilmiştir (90,92, 93).

Çalışmamızda her iki grupta başlangıç (T_0) ve sonuç (T_1) alveolar makrofaj, PMNL, eosinofil, bronş epitel hücresi % değerleri açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. Teknik olanaksızlıklar nedeniyle hücrelerin fonksiyonel durumlarını değerlendiremedik. Lenfosit % değerleri ise 2. grupta anlamlı olarak azaldı. Bulgularımız Kotani ve ark. (54)' nın 2. saatteki sonuçları ile uyumlu bulundu. Sonuçta sevofluran anestezisinin 2.saatte alveolar makrofaj yapısını değiştirmede sonucuna vardık. Anestezi süresinin daha uzun olduğu veya daha potent inhalasyon anestezisi kullanılan çalışmalarda alveolar makrofaj sayı ve fonksiyonlarının, dolayısıyla immün sistemin daha çok etkilenebileceğini düşünüyoruz.

BAL sıvısında bulunan epitelyayı saptayan bir belirleyici yoktur ve sonuçta sıvıya uzanan epitelya volümünü tahmin etmede güvenilir bir metod bulunamamıştır (43). Bizim çalışmamızda preop ve operasyonun 150. dakikasında alınan BAL'da mikroskopla sayılan bronş epitel hücre sayısında istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik olmadı.

Major cerrahinin yarattığı stres cevabı azaltan anestezi yöntemlerinin belirlenmesi için çeşitli çalışmalar mevcuttur ve bu çalışmalarda; genel, EP ve kombine genel-EP analjezi yöntemlerinin oluşturduğu stres yanıt üzerine etkileri mortalite ve morbidite yönünden karşılaştırılmıştır. Bazı çalışmalar kombine genel-EP analjezi, bazıları ise sadece genel anestezi yönteminin daha etkin olduğunu savunmaktadır (1,94,95).

MDA, lipid peroksidasyonundaki yıkım ürünlerinin sonucusudur ve düzeyi doku hasarı ile koreledir (96).

AC'ler, oksidatif strese karşı gerekli antioksidan sistemlere sahiptir, ancak SOR'lerinin aşırı üretiminde bu savunma sistemi yetersiz kalmakta ve oksidan hasar oluşmaktadır (97).

Dikmen ve ark. (98), "Propofol / Remifentanil Anestezisi İle Sevofluran Anestezisinin İnsan Eritrositlerindeki Oksidan Ve Antioksidan Sistem Üzerine Etkileri"ni araştırdıkları çalışmalarında klinik uygulama dozlarında propofol/remifentanilin oksidatif strese etkisinin olmadığı, sevofluranın eritrositleri oksidatif strese karşı koruyabileceği sonucuna varmışlardır.

Özdilmaç ve ark. (99), alt batın cerrahisinde genel anestezi ile EP + genel anestezi uygulamasının stres yanıt etkilerini araştırdıkları çalışmalarında büyük batın cerrahisi uygulanacak 30 olguyu rasgele iki gruba ayırmış, ilk gruba standart genel anestezi uygulanırken diğer gruba TEK ile anestezi indüksiyonundan önce 10 ml % 0.25 bupivakain uygulamışlardır. Stres yanıt belirteçleri olarak ameliyattan önce ve ameliyattan 2, 6, 24 saat sonra serum kortizol, glukoz, IL-6, C- reaktif protein, MDA, NO ve süperoksit dismutaz seviyelerine baktıkları hastalarda IL-6 ve NO seviyelerini her iki grupta artmış olarak saptamış, bu artışın genel + EP analjezi uygulanan grupta anlamlı olarak daha az olduğunu bulmuşlardır. Diğer stres yanıt belirteçlerinde gruplar arasında anlamlı bir farklılık bulmamışlardır. Büyük alt batın cerrahisi geçiren olgularda EP + genel anestezi kombinasyonu ile stres yanıtın genel anesteziye göre kısmen azaldığı sonucuna varmışlardır.

Çalışmamızda MDA düzeyinin zamana bağlı olarak değişimini araştırdığımızda; 1. ve 2. grupta plazma MDA düzeyini istatistiksel olarak anlamlı şekilde artmış bulduk. BAL MDA düzeyinde ise 1. grupta istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik saptanmazken , 2. grupta anlamlı bir artış bulundu. Bu sonuçlar ile oksidatif stresin perop dönemde arttığını, bunun da plazma MDA düzeyindeki artışla gösterilebileceğini teyid ettik.

Nitrit ve nitrat, NO'nun başlıca oksidasyon ürünü olduğu için, doku homojenatlarındaki ve plazmadaki nitrit/nitrat düzeyleri NO oluşumunun bir göstergesi olarak kullanılabilir (79).

Delagu ve ark. (100), cerrahi altında IL-10 ve NO'un plazma düzeylerini araştırdıkları çalışmalarında uygulanan iki farklı anestezi tekniğinin (total intravenöz anestezi, TIVA ve inhalasyon anestezi) bu değerler üzerindeki etkisini incelemişlerdir. Elektif major cerrahi olacak hastalarda bir gruba total intravenöz anestezi, diğer gruba inhalasyon anestezi uygulamış, operasyondan önce, operasyon sonunda ve operasyondan 24 saat sonra alınan kan örneklerinde her iki grupta cerrahi sonunda plazma NO miktarında istatistiksel olarak anlamlı bir azalma görmüşlerdir. Postoperatif 24. saatte ise değerlerin değişmediğini söylemişlerdir.

Takala ve ark. (101), domuzlarda sevofluran ve tiopentan anestezisinden sonra BAL'da pulmoner inflamatuvar mediyatörleri değerlendirdikleri çalışmalarında 6 saat boyunca bir gruba tiopentan infüzyonu, diğer gruba % 4 konsantrasyonda sevofluran uygulamışlardır. Sonuçta, tiopentan anestezisi ile karşılaştırıldığında, sevofluran grubunda BAL'da $C_4(LTC_4)$, NO_3^- ve NO_2^- düzeylerinin istatistiksel olarak anlamlı şekilde arttığını gözlemlemiş, ek olarak sevofluran uygulanan grupta total kan lökosit sayısının belirgin olarak azaldığını saptamışlar, bu artışların da inflamatuvar yanıtı gösterdiğini bildirmişlerdir.

Çalışmamızda preemptif analjezi ile sağlanan düşük inhalasyon anestezi ajanı (sevofluran) kullanımının plazma ve BAL'daki NO düzeyine etkisini araştırdık. Her iki grupta plazma NO düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı bir azalma bulundu. BAL NO değerlerinde her iki grupta anlamlı bir değişiklik saptanmadı. Bu sonucun anestezi süresiyle korele olduğunu, anestezi süresinin daha uzun tutulduğu çalışmalarla BAL NO düzeyinde de değişiklik olabileceğini düşünüyoruz. BAL hücre sayı ve fonksiyonlarının, BAL NO düzeyi ile korele olduğunu düşünüyoruz.

Cerrahi operasyonlarda genel anestezinin EP analjezi ile kombine edilmesi sık kullanılan bir yöntemdir. Bu kombinasyon afferent uyarıların iletimi ile cerrahiye hormonal ve otonom yanıtı suprese ederek anestezi ihtiyacını azaltmaktadır (102). Böylece düşük konsantrasyonda kullanılan inhalasyon anestezi ile hipoksik pulmoner vazokonstriksiyon daha az inhibe olmakta, ayrıca ekstübasyon ve derlenme süratli olmaktadır (103).

Torakotomi olacak hastalarda preoperatif dönemde, oksijenasyon bozuktur. Çoğunluğu sigara kullanan hastalarda genelde obstrüktif ve restriktif tipte solunum

bozukluđu bulunmaktadır. Perop dönemde tek AC ventilasyonu, lateral dekubitis pozisyonu ve volatil anestezi ajanlarının hipoksik pulmoner vazokonstriksiyonu inhibe etmesi nedeniyle oksijenasyon biraz daha bozulmaktadır. Perop EP analjezinin genel anesteziye eklenmesi ile, kullanılan volatil ajan MAC deđerinin dűşürűldűđű bildirilmektedir (104,105). Dűşűk volatil anestezi ajan kullanımı ile myokardiyal depresyonun daha az olması, hipoksik pulmoner vazokonstriksiyonun daha az inhibe olması nedeniyle oksijenasyonda iyileşme olmaktadır (106). Ek olarak cerrahiye stres yanıt azalmakta, koopere ve minimal ađrı ile uyanan hastada derin soluk alabilmek ve efektif öksűrűk műmkűn olabilmektedir (107-109).

Çalışmamızda genel + torakal EP analjezi verilen grupta peroperatif dönem daha stabil seyretti. Entűbasyona karşı oluşan hemodinamik yanıtta azalma bulundu. Erken postop dönemde de ağrı nedeni ile oluşan solunum sayısı artışı daha az bulundu.

Hiçbir hastada peroperatif ve postoperatif dönemde, preoperatif deđerlerin % 20'sini ařan hemodinamik deđişimler gözlenmedi. Olgularımızda sürekli EP analjezinin postoperatif dönemin daha stabil geçmesine katkıda bulunduđunu dűşűnűyoruz.

Peroperatif dönemde her iki grup hastada oksijenasyon iyi seyretti. Gruplar arasında anlamlı bir farklılık bulunamadı. Bunu perop dönemde oksijenasyon üzerinde primer AC patolojisinin daha etkili olduğu, şeklinde yorumladık.

Neustein ve ark. (110), preemptif torakal EP analjezi uygulanan hastalarda peroperatif tüketilen isofluran miktarının istatistiksel olarak daha dűşűk olduğunu saptamışlardır. Biz de çalışmamızda genel + torakal EP analjezi uygulanan grupta peroperatif sevofluran tüketimi ve İ.V. fentanil gereksinimi anlamlı olarak azalmış bulduk.

Torakotomi sonrası oluşan şiddetli ağrı solunum mekaniğinde değişiklikler meydana getirir. Özellikle FRK azalır. Sınırlı solunum; alveolar kollapsa, hava yollarında daralmaya, atelektaziye, sekresyon birikimine ve enfeksiyona yol açar (6).

Her iki grupta postoperatif 3. gün yapılan solunum fonksiyon testi ölçűmlerinde FVC₁, FEV₁ ve PEF (%) değerleri, preoperatif dönemdeki ölçűmlere göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde azalmış bulundu. Postoperatif 2. ve 12. saatlerdeki P_aCO₂ değerleri karşılaştırıldığında iki grup arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı.

Erken postoperatif dönemde solunum fonksiyon testi yapılamadı. 3. gün yapılan SFT ölçümlerindeki sonuçların, hastaların primer AC patolojisine bağlı olduğunu düşünüyoruz.

Torakotomi sonrası peroperatif ve postoperatif ağrı kontrolü için etkin bir analjezi gerekmektedir. Torakotomi ağrısının giderilmesinde birçok metodların yanında en efektif olanının, torakal EP analjezi yöntemi olduğu bildirilmektedir (111). Diğer bir araştırmacı, cerrahi girişim öncesi analjezinin EP yolla sağlanması (preemptif analjezi) ve perop devam etmesi ile postoperatif ağrının daha az olduğunu bildirmiştir (108).

Başka araştırmacılar da, preemptif analjezi uygulanan hastalarda akut postoperatif ağrının azaldığını bildirmektedirler. Cerrahiden önce uygulanan EP opioid veya rejyonal anestezinin, cerrahi uyarıların hassaslaştırdığı etkileri bloke ettiği gösterilmiştir (112,113).

Hayvan çalışmaları preemptif analjezinin kesi sonrası ağrının azaltılmasında potansiyel bir rolü olduğunu göstermektedir (114). Fakat insanlarda yapılan çalışmalarda çelişkili sonuçlar bulunmaktadır (110,112).

Literatürde preemptif torakal EP analjezinin postorakotomi ağrısını azalttığını gösteren birçok çalışma bulunmaktadır (115,116). Ayrıca preemptif torasik analjezinin 2 veya 3 gün için ağrı şiddetini azalttığını ileri sürenler de vardır; Obata ve ark. (116), posttorakotomi ağrısının uzun dönemde azaltılmasında cerrahiden önce mepivakain ile yapılan EP bloğun etkili olduğunu bildirmektedirler.

Neustein ve ark. (110), torakotomi insizyonundan önce uygulanan preemptif EP analjezinin perop ve postop dönemde etkinliğini araştırmışlardır. İnhalasyon anestezi ajanı olarak isofluran kullandıkları plasebo kontrollü çalışmalarında; cilt insizyonundan önce TEK ile % 0.25 8 ml bupivakain ile 2 ml fentanil (50 mikrogram/ml) verdikten sonra, % 0.1 bupivakain ve 10 mikrogram/ml fentanil infüzyonuna 6 ml/saat hızında başlamışlardır. Preemptif analjezi uygulanan hastalarda ilk 6 saatteki maksimum ağrı skorlarının istatistiksel olarak daha düşük olduğunu göstermişlerdir. 6 saatten sonraki ağrı skorlarında ise belirgin bir farklılık saptamamışlardır.

Biz çalışmamızda, inhalasyon anestezi ajanı olarak sevofluran kullandık. Bulgularımız Neustein ve ark. (110)'nın ilk 6 saatteki sonuçları ile uyumlu bulundu. Biz farklı olarak 6. saatten sonraki 48 saatlik tüm ağrı skorlarını genel + torakal EP analjezi uygulanan grupta anlamlı olarak daha düşük bulduk.

Yeğin ve ark. (117), preop ve postop EP analjezinin torakotomi sonrası erken postoperatif dönemdeki etkinliğini araştırmışlardır. Bir gruba, TEK ile anestezi indüksiyonundan 30 dk önce 8 ml 0.25% bupivakain ve 2 ml içinde 50 µg fentanil verilmiş, her iki grup hastaya epidural HKA ile postop % 0.125 bupivakain içinde 2 µg/ml fentanil kombinasyonunda 4 ml/saat uygulamışlardır. Sonuçta, preop-TEA verilen grupta ilk 12 saatte dinlenme ve öksürük esnasında VAS skorlarını anlamlı olarak düşük, ilk 24 saatte postop-TEA grubunda HKA ile tüketilen fentanil miktarını da anlamlı olarak yüksek bulmuşlardır.

Şentürk ve arkadaşları (118), preoperatif ve postoperatif başlatılan torakal EP analjezi ve İ.V. HKA'nın akut ve kronik posttorakotomi ağrısındaki etkinliğini karşılaştırdıkları çalışmalarında, preoperatif torakal EP analjezi verilen grupta akut ve kronik ağrının azaldığını saptamışlardır.

Çalışmamızda preemptif torakal epidural analjezi uygulanan grupta postop total analjezik gereksinimi, HKA istek ve giden bolus sayısı ile 48 saat içindeki tüm takiplerinde öksürük ve dinlenme esnasındaki VAS skorlarını anlamlı olarak düşük bulduk.

Fakat Aguilar ve ark. (115), karşıt olarak torasik cerrahide torasik ekstradural bupivakainin erken preemptif etkisinin bulunmadığını, postoperatif analjezik tüketimini azaltmadığını bildirmektedirler.

Aida ve ark. (119), göğüs cerrahisi ve mastektomi operasyonlarında preemptif analjezinin efektif olduğunu, gastrektomi, histerektomi ve apendektomiyi içeren laparotomilerde ise etkisinin bulunmadığını söylemektedirler.

Yeğin ve ark (117), toraks cerrahisi sonrası erken postoperatif ağrı tedavisinde TEK yolu ile LA'le opioidlerin tek başlarına veya kombine edilerek kullanılmasının etkin bir analjezi sağladığını bildirmektedirler.

Çalışmamızda epidural HKA yöntemi ile torakotomi sonrası ağrıda iyi bir analjezi sağladık. Epidural HKA ile bupivakain ve fentanil kombinasyonunu kullandık. Literatürde bu yöntem uygulanarak başarılı sonuçlar alındığını bildiren pek çok çalışma vardır. Bunlar arasında bupivakain ve morfinin (120), bupivakain ve fentanilin (121), bupivakain ve sufentanilin (122) devamlı EP infüzyonu ve EP morfinin bolus infüzyonu (123) sayılabilir.

Çalışmamızda erken postoperatif periodda, torasik EP kateterizasyon nedeniyle hiçbir hastada nörolojik hasar oluşmadı. Yeğin ve ark. (117) da yaptıkları

çalışmalarında erken postoperatif dönemde nörolojik bir sorunla karşılaşmamışlardır.

Epidural HKA ile verilen lokal anestezi ve opioidlerin ideal kombinasyonu hususunda görüş birliği bulunmamaktadır. Fentanilin hızlı etki başlama özelliği olduğu ve gecikmiş respiratuar depresyon riskinin nispeten az olduğu bildirilmektedir (124). Biz fentanili 5 µg/ml konsantrasyonunda kullandık. Yeğin ve ark. (117) ise, fentanili 2 µg/ml konsantrasyonunda kullanmışlardır. Daha önce yapılan çalışmalarda da, fentanilin benzer dilüsyonlarda hızlı etki başlama ve uzun süreli analjezi sağladığı gösterilmiştir (125).

Çalışmamızda % 0.125 bupivakain ile fentanil kombinasyonunu tercih ettik. Önceki çalışmalarda da yaklaşık % 0.125 bupivakain ile fentanilin analjeziyi iyileştirdiği, EP fentanil kullanımını azalttığı bildirilmektedir (125).

Postoperatif dönemde HKA yöntemi yüksek bir analjezi kalitesi sağlar, ağrı şiddeti ile orantılı olarak analjezik dozların titrasyonuna imkan verir (126).

Cuschieri ve ark. (127), İ.M. opioid uygulanan hastalarda % 64, EP analjezi uygulanan hastalarda ise % 24 oranında postoperatif pulmoner komplikasyonların geliştiğini bildirmişlerdir.

Schultz ve ark. (128), preoperatif, peroperatif ve postoperatif dönemde EP kateterden verilen bupivakain ve fentanilin postoperatif ağrı kontrolündeki etkinliğini araştırmışlardır: Sonuçta, hastaların % 70.05'inde cerrahi gününde, % 78'inde cerrahiden 1 gün sonra, % 91'inde ise cerrahiden 2 gün sonra mükemmel (VAS skoru 0 ile 2 arasında) analjezi sağlamışlardır. Erken postoperatif dönemde hiçbir hastada nörolojik defisit saptamamışlardır.

6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

1. Erken posttorakotomi ağrısının azaltılmasında postoperatif HKEA'ya preop ve perop dönemde torakal EP analjezi eklenmesi ile sağlanan preemptif analjezinin postoperatif dönemde daha efektif bir analjezi sağladığını saptadık.
2. Torasik EP analjezinin postoperatif torakotomi analjezisi için, etkin, güvenli, postoperatif solunum mekaniğinde düzelme sağlayabilen bir yöntem olduğunu düşünmekteyiz.
3. Postoperatif bupivakain ve fentanil kombinasyonunun güvenli ve yeterli analjezi sağladığını gördük.
4. Kombine anestezinin (genel ve torakal EP analjezi) daha stabil hemodinami sağlaması, anestezik gereksinimini azaltması, cerrahi stresi daha iyi baskılayabilmesi ile bu yönlerden tek başına genel anestezi uygulamasına göre avantaj taşıdığı kanısındayız.
5. Genel anesteziye torakal EP analjezi eklenmesiyle BAL hücrelerinin sayı ve morfolojisi ile BAL NO değerlerinde anlamlı bir değişiklik saptamadık. Anestezi süresinin daha uzun tutulduğu çalışmalarla alveolar makrofaj sayı ve fonksiyonlarının, dolayısıyla immün sistemin daha çok etkilenebileceği, komplikasyonlarla arasındaki ilişkinin daha iyi açıklanacağına inanıyoruz.
6. Cerrahi anestezi ile oksidatif stresin arttığını, genel + torakal EP analjezi ile bu artışta anlamlı bir değişiklik olmadığını, stres yanıtının gösterilmesinde lipid peroksidasyon ürünlerinden MDA'nın oldukça duyarlı bir gösterge olduğunu düşünmekteyiz.

7. KAYNAKLAR

1. Hall GM. Effects of anesthesia on the endocrine and metabolic stress response to surgery. In: Nunn JF, Utting JE, Brown BR (eds). General Anesthesia (5th ed). London, Butterworth, 1989: 252-259.
2. Akkuş İ. Serbest Radikaller ve Fizyopatolojik Etkileri. Konya, Mimoza Yayınları, 1995:1-132.
3. Barnes PJ. Airway neuropeptides. In: Busse WW, Holgate S (eds). Asthma and Rhinitis (2nd ed) Boston, Blackwell Science, 1995: 667-685.
4. Demirbilek S, Erk G, Reisli R, Postacı A, Göğüş N. Sevofluran ve propofolün stres endokrin yanıtı etkileri. Türk Anestezi ve Reanimasyon Cemiyeti Mecmuası 1999; 27: 564-568.
5. Block BM, Liu SS, Rowlingson AJ, Cowan AR, Cowan JA Jr, Wu CL. Efficacy of postoperative epidural analgesia a meta-analyse. JAMA 2003; 290: 2455-2463.
6. Benumof JL. Management of postoperative pain. In: Benumof JL, ed. Anesthesia for Thoracic Surgery. (2nd ed). Philadelphia, W.B. Saunders Company, 1995: 756-774.
7. Aldemir T. Akut Ağrı Fizyopatolojisi. Ağrı. Ed: Serdar Erdine S. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri, 2000: 111-119.
8. Kayhan Z. Lokal/Bölgesel Anestezi Yöntemleri. Klinik Anestezi. İstanbul, Logos Yayıncılık, 2004: 552-589.
9. Morgan GE Jr, Mikhail MS, Murray MS, Larson CP Jr. Spinal, Epidural ve Kaudal Bloklar. Klinik Anesteziyoloji. (Çev Ed: Tulunay M, Cuhruh H) 3. baskı. Ankara, Güneş Kitabevi, 2004: 253-280.
10. Erdine S. Santral Sinir Blokları. Rejyonal Anestezi. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri, 2005: 135-159.
11. Babacan A, Günaydın B, Akçabay M, Günaydın S, Kaya K, Karadenizli Y. Torakotomi sonrası analjezide intramüsküler sürekli ketorolak infüzyonu. GKD Anest Yoğ Bak Dern Derg 1995; 1:66-70.
12. Dağlı G, Süer HA, Koşar A, Ergin A, Kurt E. Torakotomi uygulana olgularda intraplevral bupivakain ile bupivakain+morfin uygulamalarının analjezi kalitesinin değerlendirilmesi. Türk Anest Cem Mecmuası 1995; 23:491-496.

13. Aşık İ, Demiralp S. Akut ağrı tedavisi. Ed: Ökten İ. Göğüs Cerrahisi. Ankara, Sim Matbaacılık, 2003: 261-276.
14. Rawal N. Postoperatif Ağrı Tedavisi. Ağrı. Ed: Serdar Erdine S. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri, 2000: 124-141.
15. Kayhan Z. Genel Anestezi. Klinik Anestezi. İstanbul, Logos Yayıncılık, 2004: 65-125.
16. Morgan GE Jr, Mikhail MS, Murray MS, Larson CP Jr. Sp. Klinik Farmakoloji. Klinik Anesteziyoloji. (Çev.Ed: Tulunay M, Cuhruh H) 3. baskı. Ankara, Güneş Kitabevi, 2004: 127-169.
17. Kehlet H. Postoperative Pain Relieve 7th. International Syposium Pain Clinic. İstanbul, 1996: 193-194.
18. Stoelting RK. Opioid Agonist and Antagonist. Pharmacology Physiology in Anesthetic Practise. (3rd ed). Philadelphia, Lippincott-Raven, 1999: 77-111.
19. Savage C, McQuitty C, Wang D, Zwischenberger JB. Postthoracotomy pain management. Chest Surg Clin N Am. 2002: 12:251-263.
20. Kayhan Z. Lokal Anestezikler. Klinik Anestezi. İstanbul, Logos Yayıncılık, 2004: 503-523.
21. Erdine S. Periferik Sinir Fizyolojisi ve Lokal Anestezik Ajanlar. Sinir blokları. 1. baskı. İstanbul, Emre matbaacılık, 1993: 49-80.
22. Kayaalp O. Lokal Anestezikler. Tıbbi Farmakoloji. 6.baskı, Ankara, Feyal Matbaası, 1992: 1761-2018.
23. Yücel A. Hasta Kontrollü Analjezi. Ağrı. Ed: Serdar Erdine S. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri, 2000: 150-163.
24. Tulunay M, Tulunay C. Ağrının Değerlendirilmesi ve Ağrı Ölçümleri. Ağrı. Ed: Serdar Erdine S. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri, 2000: 98-100.
25. Frink EJ Jr, Malan TP, Atlas M, Dominguez LM, DiNardo JA, Brown BR Jr. Clinical comparison of sevoflurane and isoflurane in healthy patients. Anesth Analg 1992; 74:241-245.
26. Baden JM, Rice SA. Metabolism and Toxicity of Inhaled Anesthetics. In: Miller RD, ed. Anesthesia. (5th ed). Piladelphia, Churchill Livingstone, 2000:147-173.
27. Eger II E I. New Inhaled Anesthetics. Anesthesiology 1994; 80:906-922.
28. Sevorane ürün monografisi. İstanbul,Logos yayıncılık ,1996:3

29. Smith H, M.B. General anesthesia: intravenous and inhalational agents. In: Craig CR, Stitzel RE (eds). *Modern Pharmacology With Clinical Applications*. (6th ed). Lippincott Williams & Wilkins, 2003: 291-309.
30. Tarazi EM, Philip BK. A comparison of recovery after sevoflurane or desflurane in ambulatory anesthesia. *J Clin Anesth* 1998; 10:272-277.
31. Sloan MH, Conard PF, Karsunky PK, Gross JB. Sevoflurane versus isoflurane: induction and recovery characteristics with single-breath inhaled inductions of anesthesia. *Anesth Analg* 1996; 82:528-532.
32. Frink EJ, Brown BR. Sevoflurane. *Bailliere's Clinical Anaesthesiology* 1993; 4:899-913.
33. Işık G. (09.05.2006) Solunum Sistemi. Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji Anabilim Dalı. <http://lokman.cu.edu.tr/anestezi/anestezi-not/solunum.htm>. (25.05.2006).
34. Ducart A, Adnet P, Renaud B, Riou B, Krivosic-Horber R. Malignant hyperthermia during sevoflurane administration. *Anesth Analg* 1995; 80:609-611.
35. Keller KA, Callan C, Prokocimer P, Delgado-Herrera L, Friedman MB, Hoffman GM et al. Inhalation toxicity study of a haloalkene degradant of sevoflurane, Compound A (PIFE), in Sprague-Dawley rats. *Anesthesiology* 1995; 83:1220-1232.
36. Higuchi H, Sumikura H, Sumita S. Renal function in patients with high serum fluoride concentrations after prolonged sevoflurane anesthesia. *Anesthesiology* 1995; 83:149-158.
37. Anders MW. Formation and Toxicity of Anesthetic Degradation Products. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2005; 45:147-176.
38. Sevoflurane. (09.06.2005) http://www.fda.gov/medwatch/SAFETY/2005/June/PI/Ultane_PI.pdf (25.05.2006)
39. Kharasch ED, Hankins DC, Thummel KE. Human kidney methoxyflurane and sevoflurane metabolism. Intrarenal fluoride production as a possible mechanism of methoxyflurane nephrotoxicity. *Anesthesiology* 1995; 82:689-699.
40. Eger II E I, Koblin DD, Bowland T, Ionescu P, Laster MJ, Fang Z et al. Nephrotoxicity of Sevoflurane Versus Desflurane Anesthesia in Volunteers. *Anesth Analg* 1997; 84:160-168.
41. Eger II E I, Gong D, Koblin DD, Bowland T, Ionescu P, Laster MJ et al. Dose – Related Biochemical Markers of Renal Injury After Sevoflurane Versus Desflurane Anesthesia in Volunteers. *Anesth Analg* 1997; 85:1154-1163.

42. Bito H, Ikeuchi Y, Ikeda K. Effects of low-flow sevoflurane anesthesia on renal function: comparison with high-flow sevoflurane anesthesia and low-flow isoflurane anesthesia. *Anesthesiology* 1997; 86:1231-1237.
43. Uzaslan EK. Solunum Sistemi Savunma Mekanizmaları, Editörü: Özyardımcı N.; Nonspesifik Akciğer Hastalıkları. Bursa, Uludağ Üniversitesi Basımevi, ,1999.
44. Miller RD. Pulmonary Pharmacology.In: Miller RD (ed). *Miller's Anesthesia*. (6th ed). Philadelphia, Elsevier Churchill Livingstone, 2005:155-180.
45. Toews GB. Host defense. In: Albert RK, Spiro SG, Jett JR (eds). *Comprehensive Respiratory Medicine* (1st ed). London, Mosby, 1999: 511-512.
46. Oba S. Anestezik ilaçlar ve havayolu. Türk Anesteziyoloji Ve Reanimasyon Derneği 39. Ulusal Kongresi konuşma özetleri Antalya, 23-27 Kasım 2005. S:149.
47. Sibille Y, Nicod LP, Holt PG. Pulmonary Immunology and Therapeutic Interventions on the Mucosal Defence Mechanisms. *European Respiratory Review* 1996; 36:127-162.
48. Helmers RA, Pisani RJ. Bronchoalveolar lavage In: Prakash UBS (ed). *Bronchoscopy*. New York, Mayo Foundation, 1994:155-182.
49. Özyardımcı N (ed). *Akciğer Hastalıkları El Kitabı*. Bursa, Uludağ Üniversitesi Basımevi, 2001 :127-139
50. Uzaslan E. Göğsün Allerjik Hastalıklarında Bronkoalveolar Lavajın (BAL) Yeri. *Akciğer Arşivi* 2002; 3:140-154.
51. Harada RN, Repine JE. Pulmonary Host Defense Mechanisms. *Chest* 1985; 87:247-252.
52. Rooth RK, Cohen MS. Microbicidal Mechanisms of Human Neutrophils and Eosinophils. *Rev Infect Dis* 1981; 3:565-598.
53. Kotani N, Hashimomto H, Sesler DI, Yatsu Y, Muraoka M, Matsuki A. Volatile Anaesthetics Augment Expression of Proinflammatory Cytokines in RAT Alveolar Macrophages During Mechanical Ventilation. *Anaesthesiology* 1999; 91:187-197.
54. Kotani N, Hashimomto H, Sesler DI, Yatsu Y, Muraoka M, Matsuki A. Intraoperative modulation of Alveolar Macrophage Function During Isofluran and Propofol Anaesthesia. *Anaesthesiology* 1998; 89:1125-1132.
55. Kotani N, Hashimomto H, Sesler DI, Yatsu Y, Muraoka M, Matsuki A. Expression of Genes for Proinflammatory Cytokines in Alveolar Macrophage Function During Propofol and Isofluran. *Anaesth Analg* 1999; 89:1250-1256.

56. Kotani N, Hashimomto H, Sesler DI, Yatsu Y, Muraoka M, Matsuki A. A Loss of Alveolar Macrophages During Anaesthesia and Operation in Humans. *Anaesth Analg* 1995; 81:1255-1262.
57. Kotani N, Hashimomto H, Sesler DI, Yatsu Y, Muraoka M, Matsuki A. Smoking Decreases Alveolar Macrophages Function During and Surgery. *Anaesthesiology* 2000, 92:1268-1277.
58. Lawrence EC, Marti RR, Blase RM, Teague RB, Awe RJ, Wilson RK et al. Increased Bronchoalveolar Ig G-Secreting Cells in Intertitial Lung Diseases. *N Engl J Med* 1980; 302:1186-1188.
59. Smith C, Marks AD, Lieberman M. Marks Basic Medical Biochemistry (2nd ed). Philadelphia, Lippincott Williams and Wilkins, 2005; 439-457.
60. Sies H. Oxidative stress: Oxidants and antioxidants. *Exp Physiol* 1997; 82: 291-295.
61. Horvath I, Donnelly LE, Kiss A et al. Combined use of exhale hydrogen peroxide and nitric oxide in monitoring asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158:1042-1046.
62. Mechanisms of fatty acid oxidation. (09.05.2006)
<http://www.cyberlipid.org/perox/oxid0006.htm-11k>. (28.06.2006).
63. Bunnell ER, Pacht ER. Oxidized glutathione is increased in alveolar fluid of patients with adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Dis* 1993; 148: 1174-1180.
64. Uysal M. Serbest radikaller, lipid peroksitleri ve organizmada peroksidan-antioksidan dengeyi etkileyen koşullar. *Klinik Gelişim* 1998; 11:336-340.
65. Esterbauer H, Schaur RJ, Zollner H. Chemistry and biochemistry of 4-hydroxynonenal in in situ perfused rat kidney. *J Lipid Res* 1997; 38:1660-1665.
66. Krause GS, Joyce KM, Nayini RN, Zonia CL, Garritano AM. Cardiac arrest and resuscitation: Brain iron delocalization during reperfusion. *Ann Emerg Med* 1985; 14:1037-1043.
67. İşlekel H, İşlekel S, Güner G, Özdamar N. Evaluation of lipid peroxidation cathepsin L and acid phosphatase activities in experimental brain ischemia-reperfusion. *Brain Res* 1999; 843:18-24.
68. Nitrik oksidin farmakolojisi. Türk Farmakoloji Derneği. Farmakoloji Eğitim Sempozyumları Programı. 27 Mayıs 2005, Mersin.
69. Karakaya D, Barış S, Tür A. Nitrik Oksit. *Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Dergisi* 2000; 17:139-148.

70. Hobbs AJ, Ignarro LJ. The nitric oxide- cyclic GMP signal transduction system. In: Zapol WM, Bloch KD, eds. Nitric Oxide and the Lung. Newyork, Marcel Dekker, 1997:1-57.
71. Mizutani T, Layon AJ. Clinical applications of nitric oxide. Chest 1996; 110: 506-524.
72. Barnes PJ, Belvisi MG. Nitric oxide and lung disease. Thorax 1993; 48: 1034-1043.
73. Janssen LJ, Premji M, Lu-Chao H, Cox G, Keshavjee S. NO but not NO radical relaxes airway smooth muscle via cGMP- independent release of internal Ca^{+2} . Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 2000; 278:899-905.
74. Robbins RA, Barnes PJ, Springal DR, Warren JB, Kwon OJ, Buttery LD et al. Expression of inducible nitric oxide in human lung epithelial cells. Biochem Biophys Res Commun 1994; 203:209-218.
75. Shaul P, North AJ, Wu LC, Wells LB, Brannon TS, Lau KS, Michel T et al. Endothelial nitric oxide synthase is expressed in cultured human bronchiolar epithelium. J Clin Invest 1994; 94:2231-2236.
76. Gaston B, Drazen JM, Loscalzo J, Stamler JS. The biology of nitrogen oxides in the airways. Am J Respir Crit Care Med 1994; 149:538-551.
77. Cline E, Volterrani M, Pagani M et al. Endogenous nitric oxide in patients with chronic heart failure : relation to functional impairment and nitrate- containing therapies. Intern J Cardiol 2000; 28:123-130.
78. Sumino H, Sato K, Sakamaki T et al. Decreased basal production of nitric oxide in patients with heart disease. Chest 1998; 113:317-322.
79. Braman RS, Hendrix SA. Nanogram nitrite and nitrate determination in environmental and biological materials by vanadium (III) reduction with chemiluminescence detection. Anal Chem 1989; 61:2715-2718.
80. Buege JA, Aust SD. Microsomal lipid peroxidation. Methods Enzymol 1978;52:302-10.
81. Welch WD. Enflurane and Isoflurane Inhibit the Oxidatif and Activity of Pulmonary Alveolar Macrophages. Respiration 1985; 47:24-29.
82. Kotani N. Supplemental Intraoperative Oxygen Augments Antimicrobial and Proinflammatory Responses of Alveolar Macrophages. Anaesthesiology 2000; 93:15-25.
83. Reynolds HY. Use of bronchoalveolar lavage in humans-past necessity and future imperative. Lung 2000; 178:271-293.

84. Godard P, Chaintreuil J, Damon M, et al. Functional assesment of alveolar macrophages; comrasion of cells from asthmatics and normal subjects. *J Allergy Clin Immunol* 1982; 70:88-93.
85. Güngör H, Durak P, Erdemli Ö, Kobat İ, Ayoğlu F, Ebil S. Halotan ve izofluranın alveoler makrofaja etkisi. *Anestezi Dergisi* 1999; 7:71 – 76.
86. Stevenson GW, Hall SC, Rudnick S. The Effect of Anaesthetic Agents on the Human Immune Response. *Anaesthesiology* 1990; 72:542-552.
87. El Sayed H, Matulionis DH. Pulmonary Macrophage Mobilization in Cigarette Smoke-Exposed Mice after Halothane Anaesthesia. *Anaesth Analg* 1986; 65:37-45.
88. Çiçekçi F, Reisli R, Toy H, Sarkılar G, Otelcioğlu Ş. Propofol, Desfluran ve Sevofluran Anestezisinin Bronkoalveolar Lavaj Hücreleri Üzerine Etkisi. *Anestezi Dergisi* 2005; 13:165-168.
89. Galley H, Dubbles AM, Webster NR. The Effect of Midazolam and Propofol on Interleukin-8 from Human Polymorphonuclear Leucocytes. *Br J Anaesth* 1998; 86:1289-1293.
90. Hall JC, Tarala RA, Hall JL, Mander J. A multivariate analysis of the risk of pulmonary complications after laparotomy. *Chest* 1991; 99:923-927.
91. Goode HF, Cowley HC, Walker BE, Howdle PD, Webster NR. Decreased antioxidant status and increased lipid peroxidation in patients with septic shock and secondary organ dysfunction. *Crit Care Med* 1995; 23:646-651.
92. Baldwin SR, Simon RH, Grum CM, Ketai LH, Boxer LA, Devall LJ. Oxidant activity in expired breath of patients with adult respiratory distress syndrome. *Lancet* 1986; 1:4-11.
93. Dohlman AW, Black HR, Royall JA. Expired breath hydrogen peroxide is a marker of acute airway inflammation in pediatric patients with asthma. *Am Rev Respir Dis* 1993; 148:955-960.
94. Handley GH, Silbert BS, Mooney PH, Schweitzer SA, Allen NB. Combined general and epidural anesthesia versus general anesthesia for major abdominal surgery: postanesthesia recovery characteristics. *Reg Anesth* 1997; 22:435-441.
95. Hogevoid HE, Lyberg T, Kahler H, Haug E, Reikeras O. Changes in plasma IL-1beta, TNF-alpha and IL-6 after total hip replacement surgery in general or regional anaesthesia. *Cytokine* 2000; 12:1156-1159.
96. Cross CE, Haliwell B, Borish ET, Pryor WA, et al. Oxygen radicals and human disease (Davis Conference). *Ann Int Med* 1987; 107: 526-545.

97. Vural H, Uzun K, Erel Ü. Antioxidant status and lipid peroxidation in asthma. *Solunum Hastalıkları* 1999; 10:77-83.
98. Dikmen B, Erk G, Et G, Köş T, Horasanlı E, Kılıcı O ve ark. Propofol / Remifentanil Anestezisi İle Sevofluran Anestezisinin İnsan Eritrositlerindeki Oksidan Ve Antioksidan Sistem Üzerine Etkileri. *Türkiye Klinikleri J Anest Reanim* 2005; 3:15-20.
99. Özdilmaç İ, Altıntaş F, Salihoğlu Z, Demiroglu Ş, Aydın S, Uzun H. Alt batin cerrahisinde genel anestezi ile epidural + genel anestezi uygulamasının stres yanita etkileri. *Anestezi Dergisi* 2003; 11:195-200.
100. Delogu G, Antonucci A, Signore M, Marandola M, Tellan G, Ippoliti F. Plasma levels of IL-10 and nitric oxide under two different anaesthesia regimens. *Eur J Anaesthesiol* 2005; 22:462-466.
101. Takala RS, Soukka HR, Salo MS, Kirvela OA, Kaapa PO, Rajamaki AA et al. Pulmonary inflammatory mediators after sevoflurane and thiopentone anaesthesia in pigs. *Acta Anaesthesiol Scand* 2004; 48:40-45.
102. O'Connor CJ. Thoracic epidural analgesia: physiologic effects and clinical applications. *J Cardiothorac Vasc Anest* 1993; 7:595-609.
103. Tuman KJ, McCarthy RJ, March RJ, DeLaria GA. Effects of epidural anesthesia and analgesia on coagulation and outcome after major vascular surgery. *Anesth Analg* 1991; 73:696-704.
104. Grant GJ, Ramanathan S, Turndorf H. Epidural fentanyl reduces isoflurane requirements during thoracotomy. *Anesthesiology* 1989; 71:668.
105. Drasner K, Bernardis CM, Ozanne GM. Intrathecal morphine reduces the minimum alveolar concentration of halothane in humans. *Anesthesiology* 1988; 69:310-312.
106. Neustein SM, Cohen E. Intrathecal morphine during thoracotomy, Part II: Effect on postoperative meperidine requirements and pulmonary function tests. *J Cardiothorac Vasc* 1993; 7:157-159.
107. Flisberg P, Tornebrandt K, Walther B, Lundberg J. A comparison of the effects on postoperative pain relief of epidural analgesia started before or after surgery. *Eur J Anaesthesiol* 2000; 17:627-633.
108. Coe A, Sarginson R, Smith MW, Donnelly RJ, Russell GN. Pain following thoracotomy. A randomised, double-blind comparison of lumbar versus thoracic epidural fentanyl. *Anaesthesia* 1991; 46:918-921.
109. Grant GJ, Zakowski M, Ramanathan S, Boyd A, Turndorf H. Thoracic versus lumbar administration of epidural morphine for postoperative analgesia after thoracotomy. *Reg Anesth* 1993; 18:351-355.

110. Neustein SM, Kreitzer JM, Krellenstein D, Reich DL, Rapaport E, Cohen E. Preemptive epidural analgesia for thoracic surgery. *Mt Sinai J Med* 2002 ; 69:101-104.
111. Conacher ID Pain relief after thoracotomy. *Br J Anaesth* 1990; 65:806-812.
112. Subramaniam B, Pawar DK, Kashyap L. Pre-emptive analgesia with epidural morphine or morphine and bupivacaine. *Anaesth Intensive Care* 2000; 8:392-398.
113. Katz J, Kavanagh BP, Sandler AN, Nierenberg H, Boylan JF, Preemptive analgesia. Clinical evidence of neuroplasticity contributing to postoperative pain. *Anesthesiology* 1992; 77:439-446.
114. Troncy E, Junot S, Keroack S, Sammut V, Pibarot P, Genevois JP et al. Results of preemptive epidural administration of morphine with or without bupivacaine in dogs and cats undergoing surgery: 265 cases (1997-1999). *J Am Vet Med Assoc* 2002; 221:666-672.
115. Aguilar JL, Rincon R, Domingo V, Espachs P, Preciado MJ, Vidal F. Absence of an early pre-emptive effect after thoracic extradural bupivacaine in thoracic surgery. *Br J Anaesth* 1996; 76:72-76.
116. Obata H, Saito S, Fujita N, Fuse Y, Ishizaki K, Goto F. Epidural block with mepivacaine before surgery reduces long-term post-thoracotomy pain. *Can J Anaesth* 1999; 46:1127-1132.
117. Yegin A, Erdogan A, Kayacan N, Karsli B. Early postoperative pain management after thoracic surgery; pre- and postoperative versus postoperative epidural analgesia: a randomised study. *Eur J Cardiothorac Surg* 2003; 24:420-424.
118. Senturk M, Ozcan PE, Talu GK, Kiyan E, Camci E, Ozyalcin S et al. The effects of three different analgesia techniques on long-term postthoracotomy pain. *Anesth Analg* 2002; 94:11-15.
119. Aida S, Baba H, Yamakura T, Taga K, Fukuda S, Shimoji K. The effectiveness of preemptive analgesia varies according to the type of surgery: a randomized, double-blind study. *Anesth Analg* 1999; 89:711-716.
120. De Leon-Casasola OA, Parker B, Lema MJ, Harrison P, Massey J. Postoperative epidural bupivacaine-morphine therapy. Experience with 4,227 surgical cancer patients. *Anesthesiology* 1994; 81:368-375.
121. Scott DA, Beilby DS, McClymont C. Postoperative analgesia using epidural infusions of fentanyl with bupivacaine. A prospective analysis of 1,014 patients. *Anesthesiology* 1995; 83:727-737.

122. Broekema AA, Gielen MJ, Hennis PJ. Postoperative analgesia with continuous epidural sufentanil and bupivacaine: a prospective study in 614 patients. *Anesth Analg* 1996; 82:754-759.
123. Ready LB, Loper KA, Nessly M, Wild L. Postoperative epidural morphine is safe on surgical wards. *Anesthesiology* 1991;75:452-456.
124. Coda BA, Brown MC, Schaffer R, Donaldson G, Jacobson R, Hautman B et al. Pharmacology of epidural fentanyl, alfentanil, and sufentanil in volunteers. *Anesthesiology* 1994; 81:1149-1161.
125. Birnbach DJ, Johnson MD, Arcario T, Datta S, Naulty JS, Ostheimer GW. Effect of diluent volume on analgesia produced by epidural fentanyl. *Anesth Analg* 1989; 68:808-810.
126. Abrams B, Benzon H, Hahn M, Niv D. Nerve block: continuous regional analgesia. In: Raj PP (ed.) *Practical Management of Pain*. (3rd ed). Missouri, Mosby; 2000; 710-722.
127. Cuschieri RJ, Morran CG, Howie JC, McArdle CS. Postoperative pain and pulmonary complications: comparison of three analgesic regimens. *Br J Surg* 1985; 72:495-498.
128. Schultz AM, Werba A, Ulbing S, Gollmann G, Lehofer F. Peri-operative thoracic epidural analgesia for thoracotomy. *Eur J Anaesthesiol* 1997; 14:600-603.