



**T.C.  
MERSİN ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ**

**ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI**

**GENEL ANESTEZİ ALTINDA EPİDURAL ROPİVAKAİN  
VE ROPİVAKAİN - MORFİN UYGULAMASININ  
HEMODİNAMİK DEĞİŞİKLİKLER, ANESTEZİ DERİNLİĞİ  
VE STRES HORMONLARI ÜZERİNE ETKİSİNİN  
KARŞILAŞTIRILMASI**

**DR. ÖZDEM NARAS  
UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN  
DOÇ. DR. ALİ AYDIN ALTUNKAN**

**MERSİN-2006**



**T.C.  
MERSİN ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ**

**ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI**

**GENEL ANESTEZİ ALTINDA EPİDURAL ROPİVAKAİN,  
VE ROPİVAKAİN - MORFİN UYGULAMASININ  
HEMODİNAMİK DEĞİŞİKLİKLER, ANESTEZİ DERİNLİĞİ  
VE STRES HORMONLARI ÜZERİNE ETKİSİNİN  
KARŞILAŞTIRILMASI**

**DR. ÖZDEM NARAS  
UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN  
DOÇ.DR. ALİ AYDIN ALTUNKAN**

**MERSİN-2006**

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerini her zaman bize aktarmaktan mutluluk duyan, sevgisi ve şefkatini hep hissettiğim saygıdeğer hocam Ana Bilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Uğur Oral'a, tez danışmanım Doç. Dr. Ali Aydın Altuncan'a ve değerli hocalarıma teşekkür ederim.

Tez dönemimdeki yardımlarından ötürü Biyokimya Bölümünden Doç. Dr. Lülüfer Tamer, Biyoistatistik Bölümünden Yrd. Doç. Dr. Bahar Taşdelen'e ve asistanlarına teşekkür ederim.

Eğitimim süresince bana sonsuz sabır ve hoşgörü gösteren aileme, ayrıca birçok güzel anıyı paylaştığımız asistan arkadaşlarıma, anestezi teknikerlerine, reanimasyon hemşirelerine ve bütün klinik personeline teşekkür ederim.

## İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
1. ÖZET	5
2. İNGİLİZCE ÖZET	7
3. GİRİŞ VE AMAÇ	9
4. GENEL BİLGİLER	10
4.1A. Cerrahi Strese Nörohumoral Yanıt ve Komponentleri	10
4.1B. Glukoz	11
4.1C. Kortizol	12
4.1D. Genel Anesteziklerin Stres Yanıtına Etkileri	13
4.1E. Bölgesel Anestezinin Stres Yanıtına Etkisi	14
4.2. EPİDURAL ANESTEZİ	15
4.2A. Epidural Aralığın Anatomisi	15
4.2B. Epidural Aralıktaki Direnç	16
4.2C. Epidural Anestezi Düzeyini Etkileyen Faktörler	16
4.2D. Uygulama	17
4.3. LOKAL ANESTEZİKLER	19
4.3A. Ropivakain	20
4.4. OPIOİD ANALJEZİKLER	21
4.4A. Etki Mekanizmaları	21
4.4B. Opioidlerin Spinal Ve Epidural Etki Mekanizmaları	22
4.4C. Morfin	23
4.5. BİSPEKTRAL İNDEKS (BİS) MONİTORİZASYONU	23
4.6. İNHALASYON ANESTEZİKLERİ	26
4.6A. Desfluran	27
5. GEREÇ VE YÖNTEMLER	30
6. BULGULAR	33
7. TARTIŞMA	40
8. SONUÇ	47
9. YAYINLAR	48
10. SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	56
11. ŞEKİLLER VE RESİMLER DİZİNİ	57
12. TABLOLAR DİZİNİ	58

## ÖZET

Çalışmamızda genel+epidural anestezi uygulamasının anestezi derinliği, stres hormon düzeyi ve hemodinamik değişiklikler üzerine etkileri ile genel anestezi miktarındaki farklılıkları araştırmayı amaçladık.

ASA I-III grubundan, 20-60 yaş arası 60 hasta rastgele 3 gruba ayrıldı. I. Gruba genel anestezi (grup G), II. Gruba genel+epidural anestezi; [%1 ropivakain (10mg/ml) (grup G-EpiR)] ve III. Gruba genel+epidural anestezi [%1 ropivakain (10mg/ml)+morfin 2 mg (grup G-EpiRM)] uygulandı. Anestezi indüksiyonunda tiyopental, vekuronyum ve fentanil, idamesinde % 60 azotprotoksit + % 40 oksijen ve Desfluran (BİS=40-50) kullanıldı. Kalbin Elektrokardiografik (EKG) değerlendirmesi yanında, periferik oksijen satürasyonu, non-invaziv kan basıncı, kalp atım hızı (KAH), Bispektral indeks (BİS), Desfluran inspirasyon ve ekspirasyon konsantrasyon ( $F_{IDES}/E'_{DES}$ ) değerleri endotrakeal entübasyondan sonra 5,15,30,60,90,120. dakikalarda kaydedildi. Preoperatif, insizyondan 30 dakika, 2 ve 24 saat sonra kortizol ve glukoz plazma düzeyleri ölçüldü.

Gruplarda KAH ve BİS değerleri benzer bulundu. Sistolik kan basıncı (SKB), Grup G ile Grup G-EpiR ve Grup G-EpiRM arasında entübasyonun 60., 90. ve 120. dk'larında, Diastolik Kan Basıncı (DKB) ise Grup G ile Grup G-EpiR ve Grup G-EpiRM arasında entübasyonun 60. ve 90. dk'larında istatistiksel anlamlı farklılık gösterdi ( $p<0,05$ ). Grup G-EpiR ile Grup G-EpiRM arasında SKB ve DKB benzerlik gösterdi.  $F_{IDES}$  Grup G ile Grup G-EpiR arasında entübasyonun 60. ve 90. dk'sında, Grup G-EpiRM ile entübasyonun 60., 90. ve 120. dk'larında istatistiksel olarak farklı bulundu.  $E'_{DES}$  Grup G ile Grup G-EpiR ve G-EpiRM arasında entübasyonun 60., 90. ve 120. dk'larında istatistiksel olarak anlamlı saptandı. Grup G-EpiR ile Grup G-EpiRM arasında  $F_{IDES}/E'_{DES}$  değerlerinde farklılık saptanmadı.

Plazma glukoz düzeyi gruplar arasında farklılık göstermedi. Kortizol düzeyi tüm gruplarda operasyonun ilk 30.dk'sında artarken, Grup G ile Grup G-EpiR arasında 30. ve 120., Grup G ile Grup G-EpiRM arasında ise sadece 120.dk'sında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ( $p<0,05$ ). Grup G-EpiR ile Grup G-EpiRM'de veriler benzerdi.

Sonuçta, Grup G-EpiR ve G-EpiRM daha stabil bir hemodinami, daha az anestezi ajan tüketimi sağlamakta, cerrahi stresi daha iyi baskılamaktadır.

**Anahtar Kelimeler:** BIS, Desfluran, epidural anestezi, lokal anestezi, stres yanıt.

## SUMMARY

We aimed to compare the effects of general anaesthesia and general anaesthesia with epidural anaesthesia on the depth of anaesthesia, the levels of stress hormones, the hemodynamics parameters and requirement of the anaesthetic agent.

Our study included sixty patients. The age range was 20-60 years. The patients were allocated into three groups randomly. For the first group, general anaesthesia (group G), for the second group, general anaesthesia with epidural anaesthesia (group G-EpiR) (%1 ropivacaine 10mg/ml ) and for the third group general anaesthesia with epidural anaesthesia (group G-EpiRM) (%1 ropivacaine 10mg/ml+ 2mg morphine) were performed. The induction of anaesthesia was performed with thiopenthal, vecuronium and fentanyl for all patients. 60 % N<sub>2</sub>O + 40 % O<sub>2</sub> + desfluran (BIS=40-50) were used for the maintenance of anaesthesia. Heart rate, arterial blood tension, peripheral O<sub>2</sub> saturation, BIS values, desflurane concentration (both inspirium and expirium) were recorded intermittantly.

Blood samples were taken to compare all groups' parameters at preoperative period, 30. minute, 2. and 24. hours and cortisol and glucose levels were determined from this samples.

No significant difference was found on heart rate and BIS values among groups ( $p < 0.05$ ). Significant difference was determined on systolic blood pressure at 60.,90.,120. minute between group G and group G-EpiR, group G-EpiRM, diastolic pressure at 60., 90.minutes between group G and group G-EpiR, group G-EpiRM. There was no significant difference on systolic-diastolic blood pressure between group G-EpiR and group G-EpiRM. Desflurane concentrations inspired were significant different in group G according to group G-EpiR at only 60. and 90. minutes, significant difference was determined at 60., 90. and 120. minutes between group G and group G-EpiRM. Desflurane concentrations expired were significantly different both between group G and group G-EpiR and group G-EpiRM at 60., 90. and 120. minutes. No significant difference was determined on  $F_{IDES}$  and  $E'_{DES}$  values between group G-EpiR and group G-EpiRM.

Among the groups no significant difference was determined for glucose levels. Cortisol levels increased at the first 30 minutes of the operation.

Significant difference was determined on the cortisol levels between. Group G and group G-EpiR at 30., 120. minutes and group G-EpiR and G-EpiRM. at only 120. minute. The cortisol levels were similar between group G-EpiR and group G-EpiRM.

As a result of these findings; we can say that, group G-EpiR and group G-EpiRM provide more stabil hemodynamic parameters, less anaesthetic agent requirement and more effective control on the stress of the surgical operation.

**Key words:** BIS, Desflurane, epidural anaesthesia, local anesthesia, stres response



## GİRİŞ VE AMAÇ

Stres yanıt, çeşitli zararlı uyarılar tarafından başlatılan ve bu uyarılara karşı vücudun homeostazisini sağlamayı amaçlayan bir seri otonom, nöro-endokrin, metabolik ve immün yanıtların bir bütünüdür<sup>1</sup>. Anestezi ve cerrahi uygulandığında yanıt oluşturması açısından, endokrin sistem özellikle de hipofiz, tiroid, paratroid, pankreas ve böbrek üstü bezlerinin salgıladıkları hormonlar önemlidir<sup>2</sup>. Anestezi ve cerrahi uygulamaları, tek başlarına stres oluşturarak endokrin ve metabolik değişikliklere neden olabilirse de, uygulanan farklı anestezi yöntemleri ile bu yanıt azaltılabilir, hatta önlenir. Bu amaçla stres yanıtı azaltmak için değişik yöntemler geliştirilmiştir. Bu yöntemlerden epidural ve genel anestezi kombinasyonu major abdominal, ortopedik ve torasik cerrahi girişimlerde son on yıldır geniş ölçüde kullanılmaktadır.

Genel anestezi, cerrahi uyarının neden olduğu simpato-adrenal yanıtı doza bağımlı olarak azaltır, ancak tam olarak önleyemez<sup>2</sup>. Ancak spinal ve epidural anestezi, cerrahi alandan kaynaklanan nörojenik uyarıların plazma katekolamin, adrenokortikotropik releasing hormon (ACTH), aldosteron, kortizol, renin, growth hormon (GH), prolaktin ve antidiüretik hormon (ADH) artışını baskıladığı gösterilmiştir<sup>1,3</sup>.

Anestezi derinliğinin belirlenmesi en önemli sorunlardan birisidir. EEG (Elektroensefalogram) ve BIS son dönemlerde, anestezi derinliğinin belirlenmesinde kullanım alanı bulmuş yöntemlerdir. Daha önceki klinik çalışmalar kullanılan anestezi ajanına bağlı olsa da BIS'in cerrahi süresince anestezi derinliğini ortaya koyabildiği yönündedir.

Bizim çalışmamızda genel anestezi uygulaması esnasında %1'lik ropivakain ile aynı konsantrasyonda ropivakain'e 2 mg morfin eklenerek uygulanacak epidural anestezinin hemodinamik değişiklikler, stres hormon cevapları üzerine etkileri, BIS düzeyi izlemi ile sabit anestezi derinliğinin sağlanması sırasında  $F_{DES}/E'_{DES}$  konsantrasyonları arasındaki farkın tespiti amaçlandı.

## GENEL BİLGİLER

### 4.1A-CERRAHİ STRESE NÖROHUMORAL YANIT VE KOMPONENTLERİ

Stres yanıtları; vücut homeostazisini sağlamak ve sürdürmek amacıyla uyarılara karşı verilen otonom, endokrin, metabolik ve immünolojik yanıtlardır<sup>4</sup>. Oluşan bu yanıtta travma ile beraber kullanılan anestezi ajanlarının direkt farmakolojik etkisi, anestezi uygulamasının şekil, süre ve derinliği gibi faktörlerde etkili olmaktadır<sup>5</sup>.

Cerrahi alandan kalkan uyarılar hipotalamo-hipofizer hormon sekresyonunu ve sempatik sistemi aktive etmesi ile kortizol ve katekolaminler gibi katabolik hormonların salınımını artırır. Ayrıca hipofiz ön ve arka lobdan beta-endorfin, ACTH, GH, prolaktin, arginin-vasopressin (AVP) de salgılanır. Bunları dolaşımdaki aldosteron ve renin değerlerindeki artış takip eder. Hormonlar, cerrahinin kaçınılmaz sonucu olan su ve sodyum retansiyonundan sorumludur<sup>2,6,7,8</sup>.

Anestezi uygulaması, cerrahi girişim, sıvı-elektrolit değişiklikleri, hemoraji, hipoksi ve ağrı gibi faktörler vücut için stres yaratıcı nitelikte olup, nöro-immüno-endokrin sistemlerinden değişik yanıtların ortaya çıkmasına neden olmaktadır.

Anestezi yöntemleri arasında stres yanıtı en iyi baskılayan ve dolayısıyla en çok araştırılan yöntem rejyonel bloklardır. George Crile'in 1910 yılında ileri sürdüğü teoriye göre nöral blokaj ile nosiseptif uyarının engellenmesi travma sonrası sonucu olumlu etkileyecektir. Bu süreç içerisinde nöral blokajın potansiyel yararı ilgi odağı olmuş, birçok yöntem ve ilaç kullanılarak stres yanıtının bu yolla engellenmesinin sonucu nasıl etkileyeceği araştırılmıştır<sup>9</sup>. İntratekal veya epidural anestezi cerrahi girişimlerde stres yanıtı elektif olarak inhibe ederler. Lokal anesteziğin stres yanıtı önlemedeki etkinliği opioidlerden daha fazladır. Bunun nedeni; opioidler analjezik etkilerini SSS'deki 'nociceptive' yol üzerinden gösterirken, lokal anesteziğin hem 'nociceptive' hem de 'nonnociceptive' yolları kullanarak blok oluşturmaktadır<sup>10</sup>.

**Tablo 1. Cerrahiye stres yanıtın komponentleri<sup>11</sup>**

Yanıt	Sonuç	Sorumlu mekanizma
<b>Nöroendokrin</b>		
<b>Hipotalamik-hipofizer</b>	ACTH,GH,ADHdüzeyleri artar	Adrenokortikal hormonların aktivasyonu
<b>Adrenal aks</b>	Beta-endorfin,prolaktindüzeyleri artar	Glikoz depolarının kullanılması Su retansiyonu Protein katabolizması Glikoneogenez
<b>Sempatik Sinir Sistemi</b>		
<b>Aktivasyonu</b>	Katekolamin düzeyi artar	Kalp hızı ve kardiyak output artar SVR ve arteryel basınç artar
Hipotalamik-hipofizer- adrenal düzeyi artar		Adrenokortikal hormonların aktivasyonu; glukoz depolarının kullanılması Su retansiyonu, Protein katabolizması glukoneogenez
Renin-anjiyotensin-Aldosteron düzeyi artar		SVR artar, sodyum ve su retansiyonu
Glukagon düzeyi artar		glukoz artar, lipoliz, insülin rezistansı
İnsülin, testosteron düzeyi azalır		Hiperglisemi, katabolik durum
Akut faz protein düzeyleri artar		KC'den albümin sentezi azalır

ACTH: Adrenokortikotropik hormon, GH: Büyüme hormonu, ADH: Antidiüretik hormon, SVR: Sistemik vasküler rezistans

#### **4.1B-GLUKOZ**

Glukoz dolaşımdaki major karbonhidrat yakıtını temsil eder. Glukoz, merkezi ve periferik sinir sistemi, kan hücreleri ve iyileşmekte olan dokuların temel maddesi dahil, vücudun birçok hücresi tarafından kullanılır. İstirahat durumunda beyin glukoz tüketimi enerji tüketiminin büyük bir kısmını oluşturur. Glukoz, karaciğer ve iskelet kasında glikojen olarak depo edilir. Bununla birlikte karaciğer rezervleri sınırlıdır ve 24-36 saatte tükenir. Bu rezervler tüketildiğinde glukoz glikoneogenez yoluyla aminoasitler, gliserol ve laktattan üretilir. Plazma glukoz konsantrasyonu, uygulanan cerrahi işlemin boyutuna göre değişik derecelerde artış gösterir. Stres koşullarında glukoz dönüşümü belirgin olarak 2-3 kat artar<sup>12</sup>.

Major cerrahi girişimlerde plazma glukoz düzeyi 180-210 mg/dl seviyelerine kadar artar<sup>2</sup>. Minör cerrahide ise bu değişiklik daha düşük

seviyelerde kalır. Perioperatif dönemde glukoz homeostazisi efektif olarak sürdürülemez ve persistan bir hiperglisemi söz konusudur. Çünkü bu dönemde katabolik hormonlar glukoz üretimini aktive ederler. Periferde oluşan insülin rezistansına bağlı olarak relatif insülin yetersizliği söz konusudur<sup>13</sup>.

#### **4.1C-KORTİZOL**

Kortizol, 2 karbonlu steroid yapıda bir glukokortikoiddir ve salgılanması doğumda başlar. Böbrek üstü bezi korteksinden zona retikularis ve zona fasikülata tabakalarından salgılanır. ACTH tarafından kontrol edilir. Cerrahi, ACTH ve kortizolün en potent aktivatörlerinden biridir ve her iki hormonun artışı cerrahinin başladığı dakikalarda başlar<sup>14</sup>. ACTH'nın salgılanması ise hipotalamustan salınan Kortikotropin Releasing Faktör (CRF) tarafından düzenlenir. Kortizol, kanda kortizol bağlayan protein yada alfa-2 globülin yapısında transkortine, daha az olarak da albümine bağlanır. Normalde % 94'ü bağlı, % 6'sı serbest olarak bulunur.

Günlük ortalama kortizol salgılanma hızı 31.7 mmol /m<sup>2</sup>/gün dür. Kortizol salınımı gün içerisinde değişkenlik gösterir. Diürnal ritm olarak adlandırılan bu siklusta, kortizol düzeyi sabah pik yaparken, gece minimum seviyeye düşer.

Stres ortaya çıkaran durumlar (travma, cerrahi girişim, şok, ağır enfeksiyon, anksiyete, hipoglisemi gibi) beyindeki belirli sinirsel yollar ile ACTH salgılanmasını artırarak, kortizol salgılanmasını 10 katına kadar yükseltebilirler<sup>15</sup>.

Kortizolün plazma yarılanma ömrü 90 dakikadır. Kortizol düzeyi pelvik cerrahiden sonra 12 saat içinde normale dönerken, kardiyak cerrahiden sonra günlerce yüksek kaldığı bildirilmektedir<sup>16</sup>.

ACTH'a paralel kortizol artış, hiperglisemiye katkıda bulunmakta, sodyum ve su retansiyonuna yol açmaktadır. Kortizolün kendisi metabolik olayları pek fazla etkilemezken, diğer hormonların özellikle de katekolaminlerin metabolik etkilerini artırır. Stres karşısında salınan kortizol, aminoasitler, gliserol, laktat gibi substratların mobilizasyonuna yol açar. Bunlar hepatik glukoneogenez ve hemoraji sonucu gelişen sıvı kaybına kompanzatuvar yanıtın gelişmesinde gereklidir. Ancak, cerrahi sırasındaki kortizol artışının stabilite sağlanmasında gerekli olmadığı ve hatta kortizol ile tetiklenen yağ asidi artışının özellikle indüksiyonda toksik etki ile ventriküler aritmi riskini artırdığı ortaya konulmuştur<sup>7,17,18,19</sup>.

Ayrıca kortizol DNA sentezini inhibe ederken kas, deri, adipöz doku, lenf dokusu ve fibroblastlar gibi periferik dokularda yıkımı artırır. Cildi inceltir, yara iyileşmesini güçleştirir ve periferik subkutanöz dokuyu azaltır<sup>20,21,22,23</sup>.

#### **4.1D-GENEL ANESTEZİNİN STRES YANITA ETKİLERİ**

Genel anestezi uygulamasında indüksiyon fazında, laringoskopi ve trakeal entübasyon girişimi esnasında, katekolamin salınması sonucunda hemodinamik aktivite artışı, arter kan basıncı ve kalp atım hızında yükselişe neden olmaktadır. Çeşitli hasta gruplarında risk oluşturduğu için (hipertansiyon, koroner arter hastalığı, serebrovasküler hastalık vb.) bu cevabın önlenmesi gereklidir. Ayrıca bu sırada bir seri metabolik ve hormonal değişiklikler gelişir. Vital organların fonksiyonlarının korunmasına yönelik bu değişikliklerin aşırı gelişmesi organizma için oldukça zararlıdır. Hormon rezervleri aşırı şekilde mobilize olur, metabolizma katabolik hale geçer, oksijen tüketimi artar. Oluşan taşikardi kalbe, kan basıncı artışına göre daha fazla yük oluşturmaktadır. Taşikardi kalbin miyokard oksijen tüketimini artırırken, diyastolik dolumu da azaltmakta, bu da etkili koroner akımı engellemektedir.

Anestezi uygulamasında laringoskopi, trakeal entübasyon ve cerrahi işlem sırasında oluşan stres cevap narkotik analjezikler, inhalasyon yoluyla sağlanan derin anestezi, lokal anestezikler ve operasyon yerine göre bölgesel anestezi ile baskılanmaya çalışılmaktadır.

Genel anestezi uygulaması ağrı veya travmanın algılanmasını sınırlayabilmekte, ama buna rağmen uyarıların hipotalamusa iletilmesini ve stres cevap tetiğinin çekilmesini önleyememektedir. Genel olarak tüm intravenöz ve inhalasyon anestetik ajanlarının klinik dozlarda endokrin-metabolik fonksiyonlara bağlı değişiklikler üzerinde ihmal edilebilir etkileri olduğu kabul edilmektedir<sup>24</sup>.

İntravenöz indüksiyon ajanları kortizol düzeyindeki artışı azaltmada inhalasyon ajanlarına göre daha etkilidir. Özellikle etomidat adrenal supresyonla kortizol ve aldosteron yapımını inhibe etmektedir<sup>25,26,27,28,29</sup>. Bu etki özellikle infüzyon şeklinde kullanıldığında önemli olup 1-2 saat süren infüzyonun kesilmesinden sonra 24 saat süre ile kortizol yapımı inhibe olabilir<sup>2,29</sup>.

Ketamin diğer intravenöz ajanlardan farklı olarak plazma katekolamin ve kortizol düzeyini yükselterek bilinen kardiovasküler etkilere neden olur<sup>30,26</sup>.

Opioidler (özellikle fentanil grubu), cerrahi stres yanıtı (katekolamin, antidiüretik hormon ve kortizol artışı) volatil anesteziyelere oranla daha iyi inhibe ederler. Bu etkilerinin özellikle iskemik kalp hastalığı olanlarda yararlı olduğu düşünülmektedir<sup>31</sup>.

İnhalasyon ajanlarından siklopropan, katekolamin salınımını artırırken, izofluran, desfluran gibi modern inhalasyon anesteziyelere tek başlarına katekolamin salınımını azaltırlar. Cerrahi uyarının neden olduğu yanıtı ise doza bağımlı olarak azaltmasına rağmen tam olarak önleyemezler<sup>32,17</sup>.

Anesteziyelere kendileri dışında anestezi sırasında yapılan bazı işlemlerde stres yanıtı oluşturabilir. Laringoskopi ve entübasyon özellikle süksinilkolin kullanıldığında katekolamin düzeyinde artışa neden olmaktadır<sup>26,33</sup>.

#### **4.1E-BÖLGESEL ANESTEZİNİN STRES YANITA ETKİSİ**

Lokal anestetiklerle elde edilen epidural analjezi, pelvis ve alt ekstremitelerde operasyonlarındaki endokrin ve metabolik yanıtı önlemektedir. Epidural anestezi ve analjezinin cerrahi strese bağlı nöroendokrin cevabı azalttığı gösterilmiştir<sup>34</sup>.

Epidural anestezi ve spinal anestezi cerrahi strese olan yanıtı anestezi düzeyine ve cerrahi girişimin yerine göre azaltır. T<sub>4</sub>-S<sub>5</sub> arası bir epidural blok alt karın bölgesindeki girişimlerde, glukoz ve kortizol düzeyindeki artışı önlerken; T<sub>6</sub>-S<sub>5</sub> bloğu bunu önleyememektedir<sup>35</sup>. Üst karın girişimlerinde ise C<sub>6</sub> düzeyine kadar çıkan bloklar bile stres yanıtı önemli derecede azaltmakta ancak tam olarak önleyememektedir. Burada vagal ve frenik efferent yolun bloke olmaması, somatik ve sempatik blokajın yeterli olmaması, diyafragma ve peritondaki serbest sinir uçlarının uyarılması sorumlu olabilir. Ekstremitelerdeki girişimlerin neden olduğu metabolik ve endokrin yanıt ise bölgesel anestezi ile tam olarak önlenmektedir. Spinal anestezide T<sub>2</sub>-6 düzeyinde, T<sub>9</sub>-12 düzeyine göre plazma katekolamin düzeyini daha fazla, hatta istirahat değerlerinin altına düşürebilmektedir.

Epidural anestezinin önemi, özellikle hipertansiyon, koroner arter hastalığı ve diabetes mellitus gibi eşlik eden hastalıkları olan yüksek riskli hastalarda, gizli endokrin stres yanıtının en aza indirgenmesinde ortaya çıkmaktadır<sup>36</sup>.

#### **4.2-EPİDURAL ANESTEZİ**

Spinal sinirlerin duradan çıkıp, intervertebral foramenlere uzanırken epidural aralıkta anestezize edilmesi ile meydana gelen bir tür bölgesel anestezi

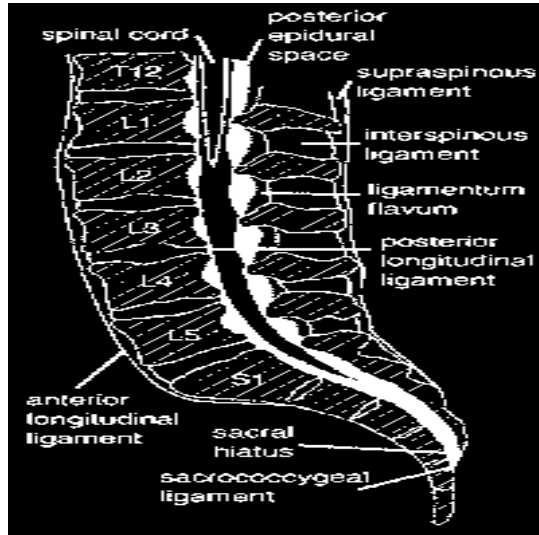
yöntemidir. Başlıca sensorial ve semptomimetik lifler bloke olurken, motor sinirler de kısmen veya tamamen bloke olabilirler. Anestezik solüsyonun verilme yerine göre, torakal, lumbal veya kaudal epidural bloklardan söz edilir<sup>37</sup>.

#### 4.2A-Epidural Aralığın Anatomisi

Epidural aralık, dural kılıf ve uzantılarını çevreleyen potansiyel bir aralık olup, dorsalde ligamentum flavum, kraniyalde foramen magnum, kaudalde hiatus sacralis, ventralde dura ile sınırlıdır. Epidural aralığın genişliği bölgelere göre değişir: Servikal bölgede 1-1.5, üst torasik bölgede 2.5-3, alt torasik bölgede 4-5 ve en geniş olmak üzere lumbal bölgede 5-6 mm genişliğindedir.

Epidural ven pleksusu ventral ve lateralde daha sık, orta hat üzerinde daha seyrek. Valvsiz olan bu venler, yukarıda intrakraniyal venöz sinüslere, aşağıda sakral pleksusa, ventralde torasik ve abdominal vena kava ve azigos sisteme açılır<sup>37</sup>.

Epidural aralıktaki arter yoktur fakat anterior spinal arterin kollateralleri, epidural aralığın lateralinde duraya yakın seyrederek<sup>38</sup>.



Şekil 1. Epidural aralığın anatomisi

#### 4.2B-Epidural Aralıktaki Direnç

İspanya'da Pages, Amerika'da Nansen epidural aralıkta negatif basınç olduğunu bildirmişlerdir. İtalya'da Dogliotti halen kullandığımız "direnç kaybı" tekniğini uygulamış ve adı epidural anesteziyle beraber anılmaya başlanmıştır<sup>39</sup>.

Epidural aralıkta, torasik bölgede en fazla, sakralde en az olmak üzere, hastaların %80'inde negatif bir basınç mevcut olup, bu durum iki şekilde açıklanmaktadır.

1. Epidural aralığa giren iğnenin etkisi ile duranın öne itilmesi, epidural aralığı genişletmekte ve bir artefakt olarak negatif basınç oluşmaktadır.

2. Negatif intraplevral basınç, intervertebral foramenler yolu ile epidural alana yansımaktadır. İntraplevral basınçta meydana gelen değişikliklerin, epidural negatif basıncı etkilemesi, bunu destekleyen bir olgudur. Örneğin hastanın kendini sıkması, ıkınması, öksürmesi ve valsalva manevrası yapması intraplevral negatif basınçla birlikte epidural negatif basıncı da azaltmaktadır.

#### **4.2C-Epidural Anestezi Düzeyini Etkileyen Faktörler**

A- **Doz:** Her spinal segment için 1-2 ml lokal anestetik ajan verilir<sup>40</sup>. Volüm ne kadar fazla ise, bloke edilen alan o kadar geniş olur. Uygulanan anestetik maddenin volümü yanında konsantrasyonu da önemlidir. Verilecek volüm bloke edilecek segment sayısına göre hesaplanmalıdır. Alt lomber ve sakral bölgede, epidural alanın daha geniş olması nedeniyle segment başına daha fazla solüsyon vermek gerekir. Torasik segmentler için 2 ml, lomber ve sakral segmentler için 2.5 ml hesaplanır. 10-15 ml'lik bir volümün enjeksiyon yerinin iki tarafında dörder segmenti etkilediği kabul edilmektedir.

B- **Enjeksiyon Hızı:** Hızlı ve kuvvetli enjeksiyon daha iyi bir dağılım sağlamaz. Test dozundan sonra total doz 1 ml/sn hızda uygulanmaktadır<sup>41</sup>.

C- **Enjeksiyon Yeri:** Anestetize edilmek istenen alanın orta kısmına uyan segment hizasında enjeksiyon en uygundur.

D- **Hastanın Pozisyonu:** Anestetik ajanın yayılımı yerçekiminden etkilenir. Supin pozisyonda aşağı ve yukarı yayılım eşittir. Baş aşağı pozisyonda sefalik, baş yukarı pozisyonda kaudal, yan yatar pozisyonda ise ilgili tarafa yayılım belirgindir<sup>42</sup>.



E- **Hastanın Yaşı:** Hem intervertebral foramenlerin giderek kapanmasından, hem de epidural damarların arteriosklerozundan dolayı epidural alanda yayılım yaşla artar. Bu nedenle, volümün 40 yaşından sonraki her 10 yıl için segment başına 0.1 ml azaltılması önerilmektedir<sup>37</sup>.

F- **Hastanın Ağırlığı ve Boyu:** Erişkinlerde ağırlıkta anestezi ajanının etkinliği arasındaki bağlantı minimaldir. Boy uzadıkça segment başına verilecek lokal anestezi miktarı artar<sup>37</sup>.

G- **Klinik Etkenler:** Gebelik ve intraabdominal kitleler, vena kava basısı nedeniyle epidural venöz pleksuslarda dolgunluk ve epidural alanda daralmaya neden olurlar. Dozun azaltılması gerekir. Dehidratasyon, şok ve kaşekside yayılım azalır, etki geç görülür. Ateroskleroz ve tıkaçıcı damar hastalıklarında yayılım ve etki artar<sup>31,37</sup>.

H- **Lokal anestezi ilaçlar**

- Çeşidi; etki süre ve kaliteleri farklıdır.
- Vazokonstriktör eklenmesi; blok süresi uzar. Bloğun kalitesi artar.
- pH ayarı; lokal anestezi ajanlarının ticari pH' sı 3,5-5,5'dur. Bu pH'da iyon halinde bulunurlar. Lokal anestezi ajanının enjeksiyondan hemen önce sodyum bikarbonat eklenmesi gibi işlemlerle fizyolojik pH'a yükseltilmesi, etki başlangıcını hızlandırabilir ve belki de ulaşılan blok yoğunluğunu artırabilir.

#### 4.2D-Uygulama

**Epidural Aralığın Saptanması:** Bu amaca yönelik pek çok yöntem tanımlanmış olup, hepsi de epidural aralıktaki negatif basınç veya ligamentum flavum'un geçilmesinden sonra duyulan direnç kaybına dayanmaktadır.

##### A-Negatif Basınç Yöntemleri:

1. Asılı Damla Yöntemi:
2. Kapiller Tüp (Odom) Yöntemi:
3. Manometrik (Dogliotti) Yöntemi:

##### B-Direnç Kaybı Yöntemleri:

1. Enjektör Yöntemi:
2. Balon (Macintosh) Yöntemi:

#### 4.2E-Lokal Anesteziğin Etki Yeri ve Mekanizması

Epidural aralığa verilen lokal anestezi solüsyonu, volüme bağımlı olarak, yukarı ve aşağı doğru yayılır. Lokal anesteziğin bir kısmı vasküler absorpsiyonla sistemik dolaşıma katılır ve sistemik etkilere yol açabilir. Kandaki lokal anestezi miktarı, enjeksiyonu izleyen 20-30 dakika içinde en üst düzeye ulaşır. Bu dönemde hastanın, sistemik etkiler yönünden yakından izlenmesi gerekir.

Lokal anesteziğin etkisinin üç yerde gerçekleştiği kabul edilmektedir:

1. İntervertebral foramen bölgesi
2. Dural diffüzyon
3. Paravertebral alan

#### **4.2F-Endikasyonları**

##### **A-Cerrahi endikasyonlar:**

- Alt karın, pelvis, perineal bölge ve alt ekstremitte operasyonları vb.
- Genel veya spinal anestezi kontrendike olduğu durumlar.
- Yüzeysel genel anestezi ile birlikte.

##### **B-Obstetrik endikasyonlar:**

- Ağrısız eylem, vaginal doğum ve sezaryen anestezi vb.
- Pre-eklampsi ve eklampsi olgular.

##### **C-Terapötik endikasyonlar:**

- Postoperatif ağrının, periferik damar hastalıklarında spazmı çözmek vb.

#### **4.2G-Epidural Anestezi Kontrendikasyonları**

1. **Kesin kontrendikasyonlar:** Sepsis, bakteriyemi, enjeksiyon yerinde cilt enfeksiyonu, ağır hipovolemi, koagülopati, antikoagülan tedavi, intrakranial basınç artışı ve sebep olan durumlar, hastanın kabul etmemesi.

2. **Rölatif kontrendikasyonlar:** Aspirin ve diğer antitrombositik ilaçlar, düşük doz heparin, periferik nöropati, psikoz veya demans, demiyelizan santral sinir sistemi hastalıkları, bazı kalp hastalıkları (idiyopatik hipertrofik subaortik stenoz, aort stenozu), fizyolojik veya emosyonel labilite, uzun süreli cerrahi girişim, koopere olmayan hasta, cerrahi ekibin uyanık hasta ile çalışamaması ve vertebral kolon deformitesi.

#### **4.2H-Epidural blok komplikasyonları**

## **A-Erken komplikasyonlar**

**Manüplasyona bağlı:** Oturur pozisyonda postural hipotansiyon, parestezi ve kas çekilmeleri, ven perforasyonu (kanama), dura perforasyonu, kateterin laterale kayması, medulla spinalis veya kauda equina zedelenmesi, kateterin kopması.

**Lokal anesteziğe bağlı:** Kurallara uygun yapılmasına rağmen anestezinin yeterli olmaması, sempatik bloğa bağlı hipotansiyon, bradikardi, vazokonstrüktör ilavesine bağlı hipertansiyon, total spinal-epidural anestezi, üşüme, titreme, iv-intraarteriyel enjeksiyon veya fazla doza bağlı toksik reaksiyon.

## **B-Geç komplikasyonlar**

Baş ağrısı, sırt ağrısı, akut idrar retansiyonu, epidural hematoma, radiküler ağrı, anterior spinal arter sendromu (Adam Kiewichz Sendromu), Kauda Equina sendromu, taşiflaksi, epidural apse.

### **4.3-LOKAL ANESTEZİKLER**

Lokal anestezikler uygun yoğunlukta verildiklerinde uygulama yerinden başlayarak sinir iletimini geçici olarak bloke eden maddelerdir<sup>43</sup>.

Lokal anestezikler, bir karboksilik veya heterosiklik aromatik halka ile bir tersiyer amin grubunu birleştiren 2-3 karbonlu ara zincirden oluşmakta ve alkoller ile aminler olmak üzere iki ana gruba ayrılmaktadır.

Amin grubu da taşıdıkları bağlara göre ester ve amid olarak iki alt gruba ayrılır. Amino-esterler; paraamino benzoik asidin (PABA) ester deriveleridir ve plazma kolinesterazı ile metabolize edilir. Metabolik ürünü allerjen olarak bilinen PABA'dır. Bu yüzden allerjik reaksiyonlar sıktır.

Amino amidler amid bağları olan bileşiklerdir ve karaciğer tarafından metabolize edilir. Allerjik reaksiyon potansiyeli oldukça azdır.

Lokal anestezikler, klinik özelliklerine göre üç temel kategoride sınıflandırılabilir:

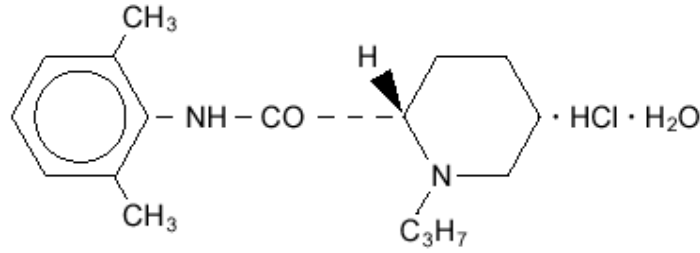
1-Düşük potensli (kısa etki süreli): Prokain, 2-kloroprokain vb

2-Orta potensli (orta etki süreli): Lidokain, mepivakain, prilokain vb

3-Yüksek potensli (uzun etki süreli): Bupivakain, tetrakain, etidokain, ropivakain vb

#### **4.3A-Ropivakain (Naropin).**

Ropivakain, bupivakaine alternatif olarak geliştirilen, 1996 yılından bu yana kullanımda olan, yan etkilerinin daha düşük, güvenlik indeksinin geniş olduğu öne sürülen, uzun etkili amid yapıları bir lokal anesteziktir. Yapısal olarak bupivakain ve mepivakaine benzemektedir. Yağda erirliği düşük, proteine bağlanması bupivakain'le hemen hemen aynıdır<sup>44,45,46,47</sup>.



**Şekil 2. Ropivakainin kimyasal yapısı**

Ropivakainin epidural uygulama sonrasındaki emilimi bifaziktir. Başlangıçtaki hızlı fazı (yarı ömür yaklaşık 14 dakika), daha yavaş faz izler (terminal yarı-ömür  $[t_{1/2}]$  yaklaşık 4.2 saat). Ropivakainin toplam sistemik emilimi % 98'dir. Ropivakain proteinlere yüksek oranda bağlanır (plazmada %90-95) ve uzun etki potansiyeli taşır.

Lokal infiltrasyon, sinir bloğu ve santral bloklarda kullanılabilir. İntrensek vazokonstriktör etkisi nedeniyle, kesin veriler olmamakla birlikte beslenmenin bozulabileceği uç bölgelerde kullanılmaması uygun olur. Sinir bloklarında bupivakainden daha hızlı etki yapar. %0.5-1 yoğunlukta ve 200 mg'ı geçmemek üzere epidural anestezi de kullanılmıştır. Etki süresi doza bağımlı olarak 250-350 dk civarındadır. Gerek obstetrik gerekse diğer hastalarda kullanıldığında etkinliği, etki hızı ve sensoriyal blok süresi bupivakainle benzer bulunurken motor blok süresi daha kısa ve derecesi daha az bulunmuştur.

Ropivakain anestezi ve analjezik özelliklerin her ikisine de sahiptir. Yüksek konsantrasyonlarda belirgin kas gevşemesi ile birlikte mükemmel anestezi sağlar. Daha düşük konsantrasyonlarda kesin bir duyu-motor ayırım gösterir, bu da sınırlı ve ilerleyici olmayan motor blok ile iyi analjezi sağlar.

Ropivakainin farmakokinetik özellikleri Tablo 3'de verilmiştir.

**Tablo 2. Ropivakainin farmakokinetik özellikleri**

<b>Farmakokinetik parametre</b>	<b>Değer</b>
Plazma klirensi	440 ml/dak
Bağlanmış plazma klirensi	8 litre/dak
Renal klirens	1 ml/dak
Kararlı durumda dağılım hacmi	41 litre
Kararlı durumda bağlanmamış dağılım hacmi	819 litre
Terminal yarılanma ömrü ( $t_{1/2}$ )	1.8 saat
Bağlanmamış fraksiyon	0.06
Hepatik atılım oranı	0.4
Major metabolit	3'-hidroksi-ropivakain

Ropivakain'in hayvanlardaki farmakokinetik ve farmakodinamik özellikleri bupivakaine benzerdir. Gönüllü hastalarda ropivakainin intravasküler uygulanması sonrası santral sinir sistemi ve kardiovasküler sistem üzerine olan etkileri bupivakainden daha az olarak bulunmuştur<sup>48,49</sup>.

Krinstensen ve arkadaşlarının Ropivakain'in spinal kan akımı üzerine olan nörotoksik etkisini araştırmak için yaptıkları bir çalışmada spinal kord akımında normal dozlarda minimal değişiklikler olurken, yüksek dozlarda % 45 oranında 20-40 dakika içinde normale dönen azalma bulmuşlardır. Bu da göstermiştir ki uygun dozlarda intratekal ropivakain klinik olarak önemli değişikliklere neden olmamaktadır ve güvenle uygulanabilir<sup>50</sup>.

#### **4.4-OPİOİD ANALJEZİKLER**

Opioid, narkotik analjezik, narkotik anestezi terimleri; spesifik opioid reseptörlerine bağlanan ve bazı opioid agonist etkileri gösteren ilaçları tanımlamak için kullanılır.

##### **4.4A-Etki Mekanizmaları**

Opioidler, Santral Sinir Sistemi (SSS) ve periferik dokuda reseptörlere bağlanır. Analjezik etkileri tamamıyla SSS üzerindeki etkilerinin sonucudur ve periferik bir etkiye bağlı değildir. Bu etkisini nöronlarda nöromediatör olarak görev yapan endojen opioid peptitlerin etkilediği opioid reseptörler aracılığı ile ağrı impuls aşımını bloke etmek suretiyle yaparlar<sup>51</sup>.

**Tablo 3. Opioid reseptörleri**

<b>Reseptör</b>	<b>Klinik etki</b>	<b>Agonistler</b>
Mü( $\mu$ )	Supra spinal analjezi Respiratuar depresyon Kas rijiditesi Fiziksel bağımlılık	Morfin Met-enkefalin Betaendorfin
Kapa	Respiratuar depresyon Spinal analjezi sedasyon	Morfin Nalbufin Butorfanol Dinorfin
Delta	Analjezi Davranışsal Respiratuar depresyon Epileptojenik etki	Lö-enkefalin Beta-endorfin
Sigma	Disfori, deliryum, midriazis Taşikardi, hipertansiyon Halüsinasyonlar Respiratuar stimülasyon	Pentazosin Nalorfin
Epsilon	Stres cevap	Beta-endorfin

#### **4.4B-Opioidlerin Spinal ve Epidural Etki Mekanizmaları**

Opioidlerin medulla spinalisin dorsal boynuzundaki opioid reseptörlere bağlanması ile segmental analjezi oluşur. Bu bölge opioid reseptörlerince zengindir. Segmental analjezinin oluşumu beyin omurilik sıvısında ve dolayısıyla dorsal boynuzda minimal opioid konsantrasyonu gerektirir. Analjezi, ilacın dorsal boynuz üzerindeki etkisi sonucu, sistemik düzeyinin katkısı olmadan veya çok düşük bir katkısıyla oluşur.

Opioidlerin spinal analjezi oluşturma etkisine molekül ağırlığı, büyüklüğü, reseptörlere bağlanma afinitesinin de katkıları olmasına rağmen bu etkiyi esas belirleyen faktör lipid çözünürlüğüdür.

Opioidler, epidural aralıkta extra dural yağ dokusuna bağlanabilirler, epidural venöz sisteme ve dolayısıyla sistemik dolaşıma katılabilirler. Posterioradiküler spinal arterlere girerek doğrudan dorsal boynuza ulaşabilirler, araknoid granülasyonlarda difüzyon ile durayı geçerek beyin omurilik sıvısına girebilirler<sup>37,43,7,52,53</sup>.

#### **4.4C-MORFİN**

Morfin, vücudun her yerindeki mü<sub>1</sub>( $\mu_1$ )-ve mü<sub>2</sub>( $\mu_2$ ) opioid reseptörlerinde agonist bir etki göstererek endojen opioidlerin etkilerini taklit eder ve diğer mü agonistlerinin kıyaslanmasında kıstas olarak kabul edilir.

Opioidler esas olarak analjezik etkileri için kullanılırlar. Morfin analjezisi; beyin, medulla spinalis ve belli koşullarda periferik dokulardaki bir takım kompleks etkileşmelerin sonucudur ve hem  $\mu_1$  hem de  $\mu_2$  opioid etkilerini içerir. Supraspinal opioid analjezisi periakvaduktal gri cevherde, lokus seruleus ve medulla içindeki nukleuslarda oluşur; primer olarak  $\mu_1$  opioid reseptörlerini kapsar.

### **Dispozisyon Kinetiği**

İntramüsküler yolla uygulanmasından 20 dakika sonra morfinin plazma konsantrasyonu zirveye ulaşır.

Morfinin majör metabolik yolu karaciğerdir. Morfin-3-glukuronide (M3G) ve morfin-6-glukuronide (M6G) dönüşür.

Morfin, hidrofilik özelliği nedeniyle kan-beyin bariyerini nispeten yavaş geçer. İlave anestezi ajan olarak kullanılması halinde morfinin titre edilmesi, geç başlayan etkisi nedeniyle, hızlı etkili opioidlere kıyasla güç olabilir<sup>54</sup>.

### **Volatil Anesteziklerin MAC Değeri Üzerine Opioidlerin Etkisi**

Mü agonistleri sıklıkla "dengeli anestezi" oluşturacak şekilde, inhalasyon anestezikleri ile veya onlar söz konusu olmaksızın azot protoksit ile kombine edilerek uygulanırlar.

% 60 oranında inhale edilen azot protoksit ile birlikte uygulanan morfin (1mg/kg İV), hastaların % 50'sinde cerrahi cilt kesisine karşı oluşan adrenerjik yanıtı bloke eder.

Nöraksiyal uygulanan morfin de MAC değerini azaltır<sup>54</sup>.

### **4.5-BİSPEKTRAL İNDEKS MONİTORİZASYONU**

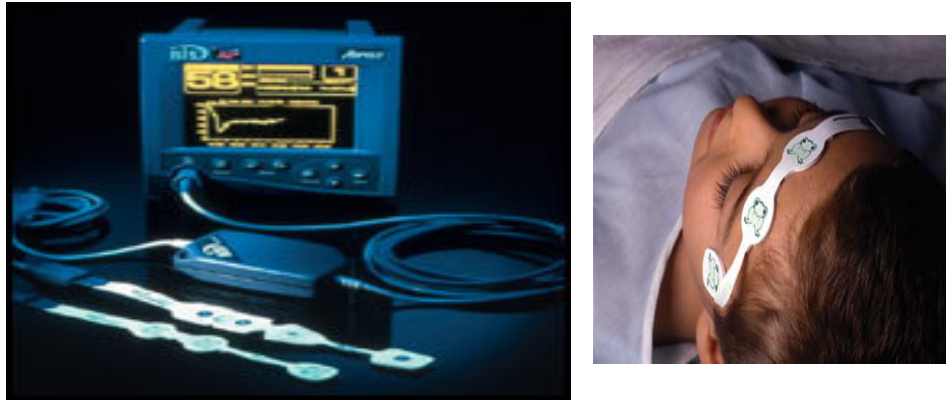
Dengeli anestezinin bileşenleri analjezi, hipnoz ve kas gevşekliliğidir. Anestezi derinliğinin ölçülmesi için, uzun zamandır anestezi bileşenlerinin ayrı ayrı değerlendirilmesi yoluna gidilmiştir. Bu nedenle anestezi yeterliliğinin monitorizasyonunda operasyon sırasında farkında olmanın önlenmesi özel önem taşır<sup>55,56</sup>.

Anestezi madde dozu arttıkça, ilerleyen bilinç kaybı ve uyarılara karşı somatik ve otonomik yanıtlarda azalma ortaya çıkar. Bu nedenle, anestezi derinliğinin monitörü olarak kullanılabilecek bir merkezi sinir sistemi (MSS)

ölçümü aranması mantıklıdır. Bispektral indeks için, EEG dalgalarında “burst supresyon” oranı, göreceli alfa-beta oranı ve EEG bikoheransı analiz edilmiştir. Regresyon analiziyle her özellik eklenerek 0 ile 100 arasında doğrusal sayısal bir indeks oluşturulmuştur.

Buna göre, %50 olgunun sözel uyarıya yanıt vermesini engelleyen bispektral indeks değeri 67-79'dur. Bispektral indeks 50'nin altındayken, olgunun uyanık olma ihtimali oldukça düşüktür. 90 civarında ise bilincin geriye dönmesi beklenir. 60'ın altındaki değerlerde, sözlü uyarana yanıt verme olasılığı çok azalmaktadır. Bispektral indeks 60-90 arası olduğunda, sözcük ve resim hatırlama kaybolur; bu da hafızadaki bozulmanın bilinç kaybından önce ortaya çıktığını gösterir<sup>56</sup>.

Rutin anestezi pratiğinde EEG monitorizasyonun kullanılabileceğini ispatlayan ilk monitör Bispektral indeks'tir. Bispektral analiz, sinüs dalga bileşenleri arasındaki çiftleşme yada ilişkiyi araştırır. EEG'deki amplitüd ve frekans değişkenleriyle senkronizasyon düzeyini bildirir. Gelişmiş bir algoritmayla, elde edilmiş karışık verilerin beyin durumundaki değişiklikleri yansıtan sayısal bispektral indeksi oluşturması sağlanır. Bispektral indeks, sedatif ve anestezikler verilirken olgunun yanıtını ölçmek amacıyla EEG'den türetilmiş bir değişkendir<sup>56</sup>.



Şekil 3. BIS monitörü ve sensörü

Tablo 4. Sedatif ve hipnotik ajanlarla klinik kullanım, EEG paterni ve buna karşılık gelen BIS arasındaki ilişki



BİS düzeyi	Klinik durum	EEG'deki özellik
90-100	Uyanık, sözel uyarıya uygun yanıt veriyor	Normal uyanık
70-80	Yüksek sesli sözel ve sınırlı dokunma uyarısına yanıt	Senkronize,yüksek frekanslı aktivite
60-70	Yüksek sesli sözel ve güçlü dokunma uyarısına giderek azalan yanıt	Beta artımı
40-60	Derin sedasyon, sözel uyarıya yanıt yok,hatırlama riski düşük	Normalize düşük frekanslı aktivite
<40	Derin hipnotik durum,uyarıya yanıt verebilir,koruyucu refleksler muhtemelen korunmuş	Süprese aktivite oranında artış
<20	Solunum rezervi sınırlı,koruyucu refleksler muhtemelen korunmuş	Süpresyonda artma
0	Uyarıya yanıt yok	İzoelektrik

Bispektral indeks monitörü, ekran, açma-kapama ve ayar düğmelerinden oluşan bir monitör kısmı ile dijital sinyal verici içeren olgu ara kablosu, bispektral indeks algılayıcısı ve elektrik kablosundan oluşur. Sonuçlar, bispektral indeks uyumlu yazıcı ile dokümanete edilebilmektedir. Algılayıcı, olguların alın ve şakak bölgesine uygulanan 3 elektrot bölümü taşır. Kablo bağlantıları yapıldıktan sonra bispektral indeks algılayıcısı uygulandıktan sonra monitör açılır. EEG sinyalinin algılanabilmesi için düşük empedanslı elektrotların kafa derisiyle çok iyi teması gereklidir. Bispektral indeks monitörün ekranında, bispektral indeksin rakamsal bölgesi, mesaj bölümü, sinyal kalitesi ve grafik bölümleri mevcuttur. Sinyal kalitesi bölümünde, bar grafik şeklinde sinyal kalite indeksi (SQI), elektromyogram (EMG), EEG dalga şekli ve rakamsal olarak supresyon oranı (SR), grafik bölümünde ise BİS eğrisi ve 'density spectral array' (DSA) izlenir<sup>57</sup>.

Bispektral indeks, hareket monitörü değildir; ama olgunun insizyona hareket yanıtı için bir belirleyici olabilir. Ancak bu, uygulanan anestezi tekniğine bağlıdır. Propofol ya da izofluran gibi hipnotik ajanlar kullanıldığında, Bispektral indeks ve cilt insizyonuna yanıt arasında korelasyon gözlenirken, opioid analjezikler eklendiğinde korelasyon azalır ve yüzeysel EEG profiline, yani yüksek bispektral indeks değerlerine rağmen, olgularda insizyona yanıt görülmez. İnsizyona hareket yanıtı spinal kord aracılığıyla gerçekleştiğinden, EEG yada bilinç ve hafıza gibi daha yüksek kortikal fonksiyonlarda anesteziklerin etkisiyle korelasyon göstermeyebilir<sup>58</sup>. Tiyopental, propofol,

midazolam yada izofluran kullanıldığında bispektral indeksin iyi bir bilinç kaybı monitörü olduğu gösterilmiştir<sup>55</sup>. Ketamin ve N<sub>2</sub>O ile bispektral indeks korelasyonu ise tartışmalıdır<sup>59</sup>.

Bispektral indeksinin performansını çevresel ve fizyolojik faktörler etkileyebilir<sup>60</sup>. Serebral iskemi, global EEG yavaşlaması yada baskılanmasına yol açacak kadar yaygınrsa bispektral indekste düşmeye neden olur. Hipotermi de, beynin daha yavaş çalışması dolayısıyla bispektral indeksi düşürür.

Operasyon sırasında farkında olmayı önlemek için, göreceli olarak yüksek dozda anestezi ilaçları uygulanmakta ve bu da derlenmenin uzamasına neden olmaktadır. Bispektral indeks monitörüyle, kullanılan ilaç dozu ve operasyon sırasında farkında olma azaltılabilir. Bispektral indeksin, bilincin operasyon sırasında geriye dönmesini belirlemesi, hipnotikleri kişisel gereksinimlere göre titre edilmesi, uygun anestezinin seçiminde yardımcı olması (örn: hipnotik, analjezik, vazodilatör ilaçlar) ve hızlı derlenme sağlanması gibi faydaları gösterilmiştir<sup>56</sup>. Bispektral indeks monitörü kullanılırken, operasyonun laringoskopi, entübasyon, insizyon, sternotomi gibi farkında olmaya neden olabilecek dönemlerine özellikle dikkat edilmelidir. Bispektral indekste 3 dakikadan fazla 60'ın üzerinde değerler izlenmesi elektromiyografik aktiviteye bağlı değilse, hipnotik ilaç verilmelidir. Yine de bispektral indeks düşmezse, ilacın yerine ulaşmamış olabileceği akla gelmeli ve başka bir hipnotik verilmelidir<sup>61</sup>.

#### 4.6-İNHALASYON ANESTEZİKLERİ

Bilinen ilk inhalasyon anestezisi olan "diethyl eter"1772'de sentez edilmiş, anestezisi amacıyla 1840'lı yıllarda kullanılmıştır. 1950'li yıllardan önce kullanılmakta olan anestezi maddelerinin çoğu patlayıcı özelliğe sahipti. II.Dünya savaşı sırasında halojenlendirmenin maddelerinin patlayıcı özelliğini kaldırdığı anlaşılmış ve halotan bulunmuştur. İnhalasyon anestezikleri, oda ısı ve basıncındaki fizik durumlarına göre gaz ve sıvı olarak ikiye ayrılabilir: **Gaz anestezikler:** siklopropan, etilen, azotprotoksit; **sıvı inhalasyon anestezikleri:** kloroform, eterler, trilen, etil klorür, fluoroksen, halotan, metoksifluran, enfluran, izofluran, sevofluran, desfluran.

**Azot Protoksit (N<sub>2</sub>O):** Anestezide kullanılan tek inorganik bileşiktir. Basıncı silindirlerde sıvı halde bulunur. İyi bir analjezik, zayıf bir anesteziktir. Solübilitesi azottan 35 kez daha fazla olduğu için kapalı boşluklara süratle

geçerek basıncı artırır. Anestezi sonlandırılırken difüzyon hipoksisine neden olabilir.

**Halotan:** Kimyasal olarak 2-bromo-2-kloro-1,1,1-trifloroetan'dır. Vücuda giren halotanın % 60-80'i 24 saat içinde solunum yolu ile atılır. Geri kalan kısmı oksidatif metabolizmaya uğrar ve idrarla atılır. Halotan alan hastaların % 4-20'sinde karaciğer enzimlerinde hafif yükselme, 1:6.000-22.000 olguda ise masif, hepatik nekroz gelişebilir.

**Metoksifluran:** Bilinen en potent ve uçucu inhalasyon anesteziğidir. Yapısal olarak bir dimetil eterdir. En önemli sakıncası nefrotoksitesidir.

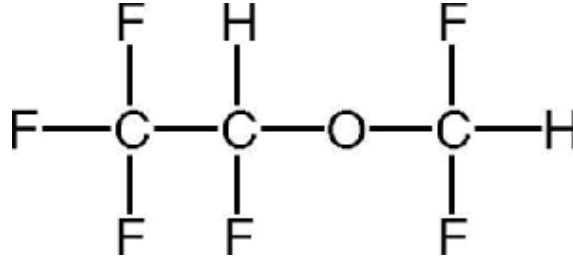
**Enfluran:** Kimyasal olarak metil etil eter (2 klorürlü 2-trifloroetil-difluorometil-eter)'dir. %2.5-8.5 oranında oksidatif yolla metabolize olur. Açığa çıkan florür miktarı; halotan ve izofluran ile ortaya çıkan florür miktarının 10 katıdır.

**İzofluran:** Enfluran'ın izomeridir. (1-klorür-2,2,2-trifluoroetil-difluorometil eter). Uyuma ve uyanma, halotan ve enfluran'dan hızlıdır. Bu ajanın en önemli sakıncası maliyetinin yüksekliğidir. Sadece % 0,2'si metabolize olur.

**Sevofluran:** 1975'te ilk kez kullanılmış bir metil propileterdir. Mevcut inhalasyon anesteziklerinden daha hızlı etkili, kardiyovasküler ve solunum sistemine istenmeyen etkileri daha azdır. Pahalılığı nedeniyle ABD'de kullanımından vazgeçilmiştir.

#### **4.6A-DESFLURAN**

Kimyasal yapı olarak izofluran ile aynıdır, bir metil-etil-eterdir. Tek farkı klorür atomu yerine florür atomu bulunmasıdır. Oda sıcaklığında kuvvetli kokusu olan yanmaz bir gazdır. Kan-gaz partisyon katsayısı 0,42'dir ve en az çözünürlüğe sahip inhalasyon ajanıdır. Desfluranın biyolojik aktivitesi aynı olan iki farklı izomeri mevcuttur. Tadı acı ve iritan olduğu için indüksiyonda kullanmaya uygun değildir. İndüksiyonda kullanılırsa öksürük, salivasyon ve bronkospazma neden olabilir.



Şekil 4. Desfluran kimyasal yapısı

## SİSTEMLER ÜZERİNE ETKİSİ

### Kardiyovasküler Sisteme Etkileri:

İki şekilde etki eder.

- 1- Geçici sempatik sinir sistemi aktivasyonu
- 2- Direkt etki

Sempatik stimülasyonun derecesi desfluranın emilim hızına ve konsantrasyonuna bağlıdır<sup>62</sup>.

Desfluranın direkt etkisi izoflurana benzer<sup>63</sup>. Minimal kardiyak depresyona neden olur. Desfluran myokardı epinefrine karşı sensitize etmez<sup>64</sup>. Ancak atrioventriküler iletimi yavaşlatarak junctional bradikardiye neden olur. Doza bağımlı olarak sistemik vasküler direnç, sol ventrikül fonksiyonu ve dolayısıyla kan basıncı düşer<sup>65</sup>.

### Solunum Sistemine Etkileri:

Desfluran tidal volüm ve solunum hızında doza bağımlı bir azalmaya neden olur<sup>66</sup>. Net etki dakika alveoler ventilasyonunda azalmadır<sup>67</sup>. Arteriyel karbondioksit (CO<sub>2</sub>) düzeyinde artma ve CO<sub>2</sub>'e ventilatör yanıtta azalma mevcuttur. Desfluran havayoluna iritandır. %6 üzerindeki konsantrasyonlarda öksürük, nefes tutma ve laringospazma neden olur.

### Nörolojik Etkileri:

Desfluranın serebral damarları genişletir, serebral kan akımını ve intrakraniyal basıncı artırır. Serebral oksijen tüketimini azaltır.

### Nöromuskuler Etkileri:

Desfluran, periferik sinir stimülasyonuna train-of-four ve tetanik yanıtı doz bağımlı olarak azaltır.

**Klinik Kullanımı:**

**Anestezi İndüksiyonu:** Hava yoluna iritan olduğu için indüksiyonda uygun değildir. Desfluran ile indüksiyon yapılan çalışmalarda oldukça çabuk anestezi indüksiyonu sağlanmakla beraber nefes tutma, öksürük ve laringospazm sıklığı yüksektir.

**Anestezi İdamesi:** Doku ve kan çözünürlüğü düşük olduğu için alveol ve kan konsantrasyonu arasındaki dengenin daha çabuk kurulması beklenir. Anestezi derinliğinin kontrolü kolaylaşır. Uyanmayı hızlandırır. İzofluran ile karşılaştırıldığında inspire ve ekspire edilen gaz konsantrasyonları arasındaki dengenin desfluranda daha çabuk kurulduğu saptanmıştır<sup>68</sup>.

## GEREÇ VE YÖNTEMLER

Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul Başkanlığı'ndan onay alındıktan sonra, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı'nda elektif kalça ve alt ekstremitte cerrahisi uygulanacak ASA I-III grubundan 20-60 yaş arası olan 60 olgu çalışmaya alındı.

Çalışma kapsamına endokrin ve metabolik bozukluğu, hipertansiyon, kanama diyatezi, antikoagülan kullanımı, santral sinir sistemi hastalığı, lokal anestezi duyarlılığı ve herhangi bir ilaç bağımlılığı olmayan hastalar dahil edildi.

Operasyon süresi ortalama 120 dakika olan hastalara, premedikasyon uygulanmadı. Epidural anestezi uygulaması nedeniyle oluşabilecek hipotansiyonu önlemek için tüm olgulara 10 ml/kg'dan izotonik verildi. Hastalar operasyon masasına alındıktan sonra Elektrokardiyografi (EKG), non-invaziv kan basıncı, Pulse oksimetri (Drager, Cicero EM) ve Bispektral indeks (BİS) sensörü takılarak monitörize edildi. Ameliyat öncesi değerleri kaydedildi. BİS 'Aspect Medical System A-2000 Bispectral index monitörüyle izlendi.

Hastalar rastgele 20'şerli 3 gruba ayrıldı.

I. grup: Genel anestezi (Grup G),

II.grup:Genel ve epidural anestezi (Grup G-EpiR), %1 Ropivakain (50 mg, 10mg/ml) 10 ml volümde bolus uygulandı ve kateterden % 0,1 Ropivakain (1mg/ml) 10 ml/saat hızında operasyon boyunca infüzyon uygulandı.

III.grup:Genel ve epidural anestezi (Grup G-EpiRM) %1 Ropivakain (50 mg,10mg/ml) + 2 mg Morfin 10 ml volümde bolus uygulandı ve % 0,1 Ropivakain (1mg/ml)+0,1 mg Morfin 10 ml/saat hızında operasyon boyunca infüzyon uygulandı.

Tüm hastaların anestezi indüksiyonu Tiyopental sodyum 5 mg/kg, veküronyum 0,1 mg/kg ve Fentanil 0,05-0,1 mg ile gerçekleştirildi. Hastaların tamamına endotrakeal entübasyon uygulandı. Anestezi idamesi %60 Azotprotoksit ve %40 Oksijen ve Desfluran ile sağlandı. Desfluran konsantrasyonu hastanın BİS düzeyi 40-50 arasında olacak şekilde ayarlandı. Endotrakeal entübasyonu takiben tidal volüm 8-10 ml/kg, solunum frekansı 12/dak ayarlanarak mekanik ventilasyon uygulandı.

Endotrakeal entübasyon uygulandıktan sonra Grup G-EpiR ve Grup G-EpiRM'deki hastalara lateral pozisyon verildi. Epidural anestezi girişimi

yapılacak bölgeye steril şartlarda cilt temizliği yapıldı. Uygun bir intervertebral aralık (L3-4 veya L4-5) tespit edildi. Cilt, cilt altı geçildikten sonra supraspinöz ligament içinde iken 18-gauge Touhy iğnesinin mandreni çıkarılıp içinde 10 ml salin bulunan 10 ml'lik enjektör takıldı. Orta hattan yaklaşım ile kanül ilerletilirken enjektörün pistonuna sürekli ve sabit basınç uygulandı. İnterspinöz ligament ve ligamentum flavum içinde iken duyulan direnç ligamentum flavum geçildikten sonra aniden kayboldu ve piston ilerleyerek enjektörün içindeki salinin bir kısmının boşalması ile epidural aralık tespit edildi. Epidural aralık tespit edildikten sonra enjektör çıkarılıp kateter sefalik yönde epidural aralıktaki 5 cm ilerletildi. Kateter yerinde bırakılarak iğne çıkarıldı ve cilde tespit edildikten sonra ucuna bakteri filtresi takılarak supraspinöz çukura yerleştirildi. Hasta supin pozisyona alınarak başı 30° yukarı kaldırıldı.

Monitorize edilmiş EKG, non-invaziv kan basıncı, kalp atım hızı (KAH), periferik oksijen satürasyonu (SpO<sub>2</sub>), end-tidal karbondioksit basıncı (ETCO<sub>2</sub>), BIS ve Desfluran inspirasyon ve ekspirasyon konsantrasyon (F<sub>IDES</sub>/E'<sub>DES</sub>) değerleri, preoperatif döneme ek olarak entübasyondan sonra belli aralıklarla (5,15,30,60,90,120.dak) kaydedildi.

Anestezi öncesinde, cilt insizyonundan 30 dakika, 2 saat ve 24 saat sonra olmak üzere gruplar arası karşılaştırma için 4 defa kan örnekleri alındı. Bu örneklerden kortizol ve glukoz ölçümü yapıldı.

Ameliyat sonunda nöromüsküler blok 0,05 mg/kg Neostigmin ve 0,015 mg/kg atropin ile antagonize edildi. Hastalar spontan olarak solumaya başladıklarında ve larengeal refleksleri tam olarak döndüğünde ekstübe edildi.

Alınan kan örnekleri Biyokimya Anabilim Dalı laboratuvarlarında analiz edildi. Kan glukoz düzeyleri enzimatik kolorimetrik yöntem (COBAS İNTEGRA 800), kortizol ise elektrokemiluminesans yöntemi ile ("ECLIA", Roche Elecsys 2010) tayin edildi.

### **İSTATİSTİKSEL METOT**

Plazma glukoz, kortizol, sistolik kan basıncı, diastolik kan basıncı, kalp atım hızı, BIS, F<sub>IDES</sub>, E'<sub>DES</sub> değişkenlerinin farklı zamanlarda ve farklı anestezi yöntemlerinde farklılık gösterip göstermediğini test etmek amacı ile tekrarlanan ölçümlü varyans analizi (variance analysis of repeated measurements) uygulandı ve alt grup karşılaştırmalarında Tukey HSD testi kullanıldı.

Analizlerde STATİSTİCA 6.1 paket programı kullanıldı.

P<0.05 değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.



## BULGULAR

### A-DERMOGRAFIK VERİLER

Gruplar arasında yaş, cinsiyet ve operasyon süreleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ( $p>0.05$ ).

Tablo 5. Dermografik veriler

	Yaş(yıl)	Cinsiyet(K/E)	Ameliyat süresi (saat)
Grup G	39,7±8,9	8/12	1.9±0.7
Grup GEpiR	38,2±9,4	9/11	2.0±0.9
Grup GEpiRM	37±8,3	8/12	2.2±0.9

### B-KALP ATIM HIZI (KAH) (atım/dk)

Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmazken ( $p>0.05$ ), tüm gruplarda preop ve entübasyonun 5.dk'sına göre entübasyonun 15, 30, 60, 90 ve 120. dk kalp atım hızı değerleri istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p<0,05$ ).

Tablo 6. Dönemlere göre kalp atım hızı

Kalp atım hızı /dk	Grup G	Grup G-EpiR	Grup G-EpiRM
Preop	90,15±20,428	85,95±8,787	85,65±11,212
Entb 5 dk	88,45±16,656	85,00±14,309	81,75±12,418
Entb 15 dk	78,15±13,990	77,40±8,666	74,95±11,596
Entb 30 dk	72,25±12,367	67,20±7,675	68,10±7,305
Entb 60 dk	71,20±10,904	62,95±5,652	66,00±7,064
Entb 90 dk	72,10±10,857	62,75±6,180	64,40±5,942
Entb 120 dk	74,20±11,741	66,40±6,361	66,55±6,802

**Preop:** Ameliyat öncesi, **Ent 5 dk:** Entübasyondan itibaren beşinci dakika, **Ent 15 dk:** Entübasyondan itibaren onbeşinci dakika, **Ent 30 dk:** Entübasyondan itibaren otuzuncu dakika, **Ent 60 dk:** Entübasyondan itibaren altmışıncı dakika, **Ent 90 dk:** Entübasyondan itibaren doksanıncı dakika, **Ent 120 dk:** Entübasyondan itibaren yüzüymüncü dakika.

### C-SİSTOLİK KAN BASINCI (SKB) (mmHg)

Sistolik kan basıncı(SKB) değerleri bakımından Grup G ile G-EpiR ve Grup G ile Grup G-EpiRM arasında entübasyonun 60, 90 ve 120 dk'larında istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardı. Ancak Grup G-EpiR ile Grup G-EpiRM arasında SKB yönünden istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı.

Tablo 7. Gruplara göre zamansal sistolik kan basıncı

Sistolik kan basıncı(mmHg)	Grup G	Grup G-EpiR	Grup G-EpiRM
Preop	137,75±14,853	135,45±18,763	133,30±17,499
Entb 5.dk	126,95±14,777	127,05±20,554	121,65±16,168
Entb 15.dk	120,65±12,983	116,45±13,555	114,60±12,882
Entb 30.dk	113,95±12,475	109,00±8,163	109,30±9,532
Entb 60.dk	121,85±15,435	105,65±7,949*	109,35±8,622 <sup>#</sup>
Entb 90.dk	125,60±18,057	103,55±7,466*	110,45±9,589 <sup>#</sup>
Entb 120.dk	127,05±15,466	111,45±6,386*	113,15±10,966 <sup>#</sup>

\*p<0,05 Grup G ile Grup G-EpiR, <sup>#</sup>p<0,05 Grup G ile Grup G-EpiRM

**Preop:** Ameliyat öncesi, **Ent 5 dk:** Entübasyondan itibaren beşinci dakika, **Ent 15 dk:** Entübasyondan itibaren onbeşinci dakika, **Ent 30 dk:** Entübasyondan itibaren otuzuncu dakika, **Ent 60 dk:** Entübasyondan itibaren altmışıncı dakika, **Ent 90 dk:** Entübasyondan itibaren doksanıncı dakika, **Ent 120 dk:** Entübasyondan itibaren yüzüymüncü dakika.

### D-DİASTOLİK KAN BASINCI (DKB) (mmHg)

Diastolik Kan Basıncı (DKB) değerleri açısından Grup G ile Grup G-EpiR ve Grup G ile Grup G-EpiRM arasında entübasyonun 60. ve 90. dk'larında istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcuttu (p<0,05). Grup G-EpiR ile Grup G-EpiRM arasında ise DKB yönünden anlamlı fark yoktu (p>0,05).

**Tablo 8. Gruplara göre zamansal diastolik kan basıncı**

Diastolik kan basıncı(mmHg)	Grup G	Grup G-EpiR	Grup G-EpiRM
preop	78,25±10,078	77,50±9,731	80,55±11,105
Entb 5.dk	77,70±11,837	74,25±18,685	75,00±14,198
Entb 15.dk	70,80±9,742	70,40±11,518	68,05±10,724
Entb 30.dk	66,65±9,472	62,50±10,739	65,25±8,220
Entb 60.dk	72,60±12,197	59,20±9,076*	65,15±7,956 <sup>#</sup>
Entb 90.dk	73,60±12,403	58,50±9,456*	63,35±9,455 <sup>#</sup>
Entb 120.dk	73,45±11,029	63,45±8,198	68,05±9,976

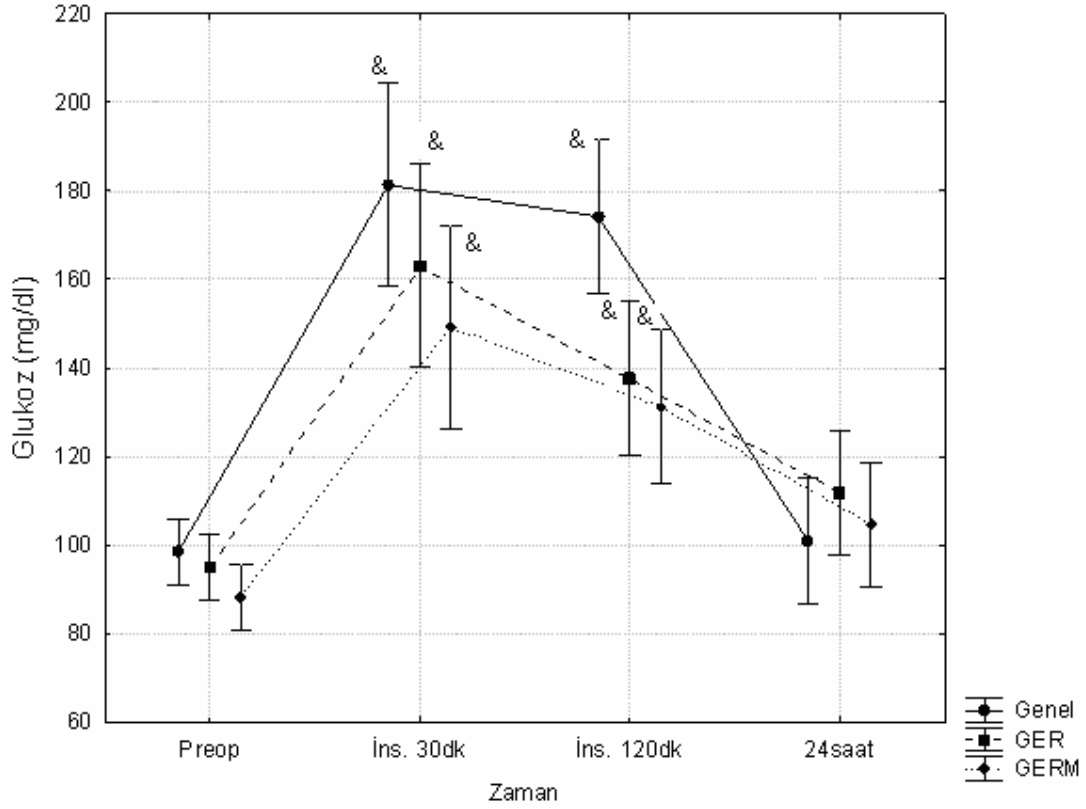
\*p<0,05 Grup G ile Grup G-EpiR, <sup>#</sup>p<0,05 Grup G ile Grup G-EpiRM

**Preop:** Ameliyat öncesi, **Ent 5 dk:** Entübasyondan itibaren beşinci dakika, **Ent 15 dk:** Entübasyondan itibaren onbeşinci dakika, **Ent 30 dk:** Entübasyondan itibaren otuzuncu dakika, **Ent 60 dk:** Entübasyondan itibaren altmışıncı dakika, **Ent 90 dk:** Entübasyondan itibaren doksanıncı dakika, **Ent 120 dk:** Entübasyondan itibaren yüzüymüncü dakika.

### E- PLAZMA GLUKOZ DÜZEYLERİ

Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p>0,05).

Tüm gruplarda dönemler arasında insizyonun 30. dk ve insizyonun 120. dk'sı preoperatif ve 24.saat dönemine göre anlamlı bulundu (p<0,05).



**Şekil 5. Gruplara göre zamansal plazma glukoz düzeyleri**

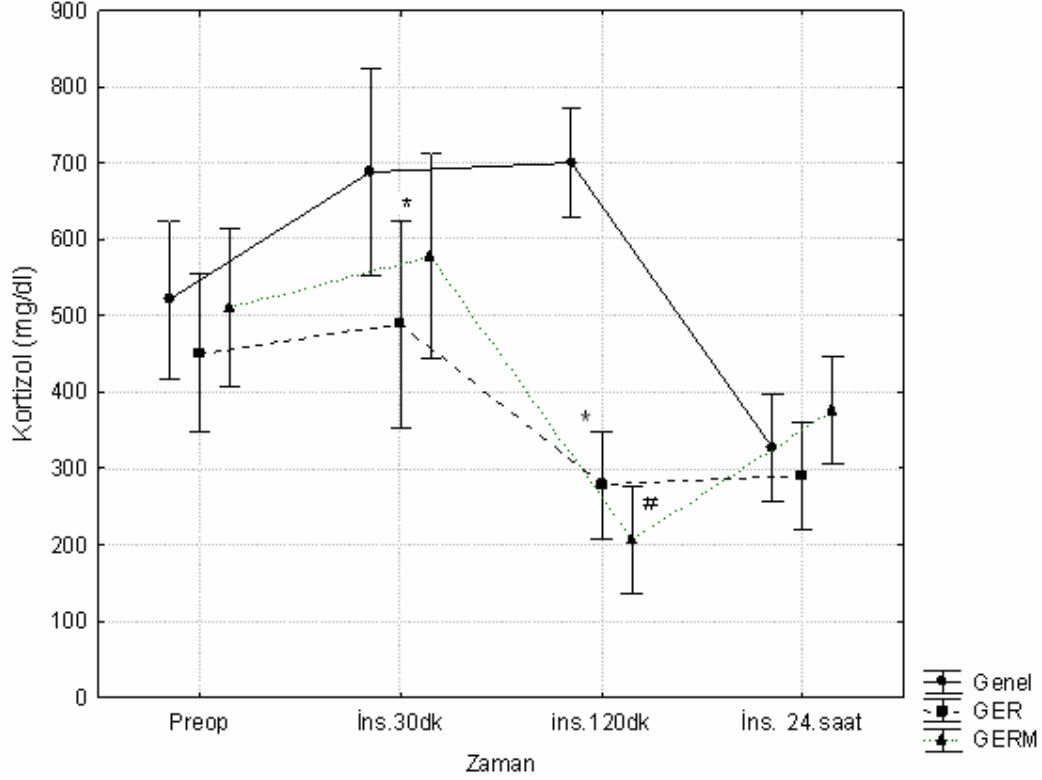
<sup>&</sup>p<0,05 preop ve 24 saat'e göre anlamlı

**Preop:** Ameliyat öncesi, **İns 30 dk:** Cilt insizyondan itibaren otuzuncu dakika, **İns 120 dk:** Cilt insizyondan itibaren yüzyirminci dakika, **24. saat:** Cilt insizyonundan itibaren yirmidördüncü saat.

## F- PLAZMA KORTİZOL DEĞERLERİ

İnsizyonun 30.dk ve 120.dk kortizol değerleri bakımından Grup G ile Grup G-EpiR arasında ve insizyonun 120.dk kortizol değeri bakımından Grup G ile Grup G-EpiRM arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardı (p<0,05). Ancak 24. saat kortizol değerleri bakımından her üç grupta istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi.

Grup G-EpiR ile Grup G-EpiRM arasında kortizol değerleri bakımından insizyonun 30.dk, 120.dk ve 24.saatinde anlamlı fark saptanmadı (p>0,05).



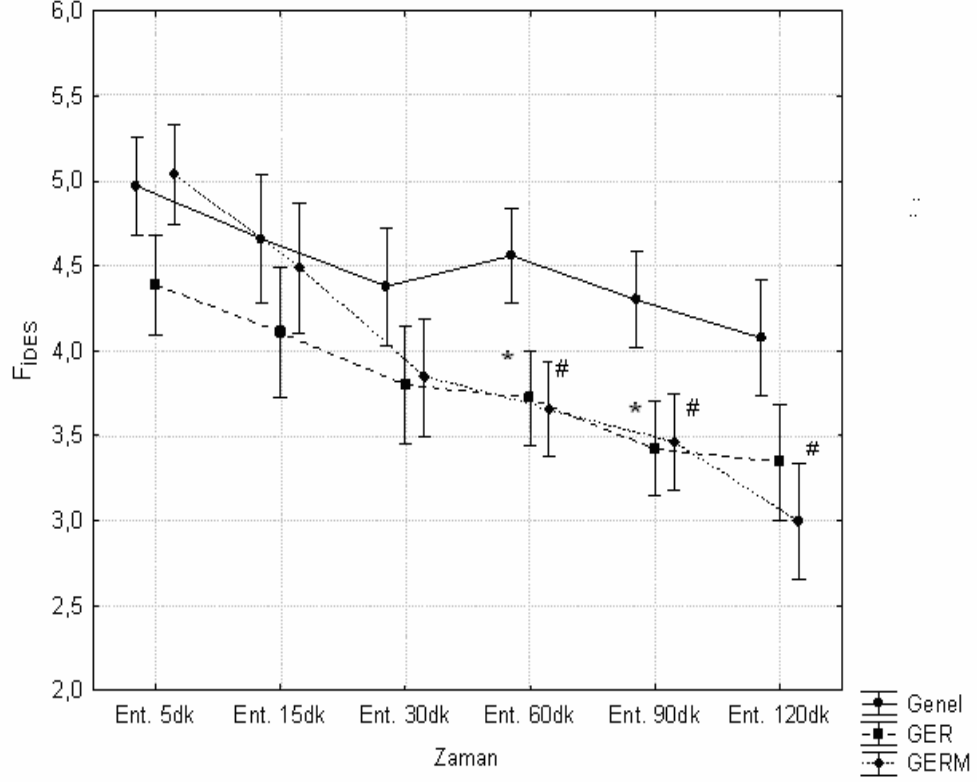
**Şekil 6. Gruplara göre zamansal plazma kortizol seviyeleri**

\* $p < 0,05$  Grup G ile Grup G-EpiR, # $p < 0,05$  Grup G ile Grup G-EpiRM

**Preop:** Ameliyat öncesi, **İns 30 dk:** Cilt insizyondan itibaren otuzuncu dakika, **İns 120 dk:** Cilt insizyondan itibaren yüzyirminci dakika, **24. saat:** Cilt insizyonundan itibaren yirmidördüncü saat.

### **G- İNSPIRE EDİLEN DESFLURAN KONSANTRASYONU ( $F_{IDES}$ )**

İnspire edilen Desfluran konsantrasyon ( $F_{IDES}$ ) değerleri Grup G ile Grup G-EpiR arasında entübasyonun 60 ve 90. dk'sında istatistiksel olarak anlamlı farklılık varken, Grup G ile Grup G-EpiRM arasında entübasyonun 60, 90 ve 120. dk'larında istatistiksel olarak anlamlılık mevcuttu. Grup G-EpiR ile Grup G-EpiRM arasında  $F_{IDES}$  yönünden istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ( $p > 0,05$ ).



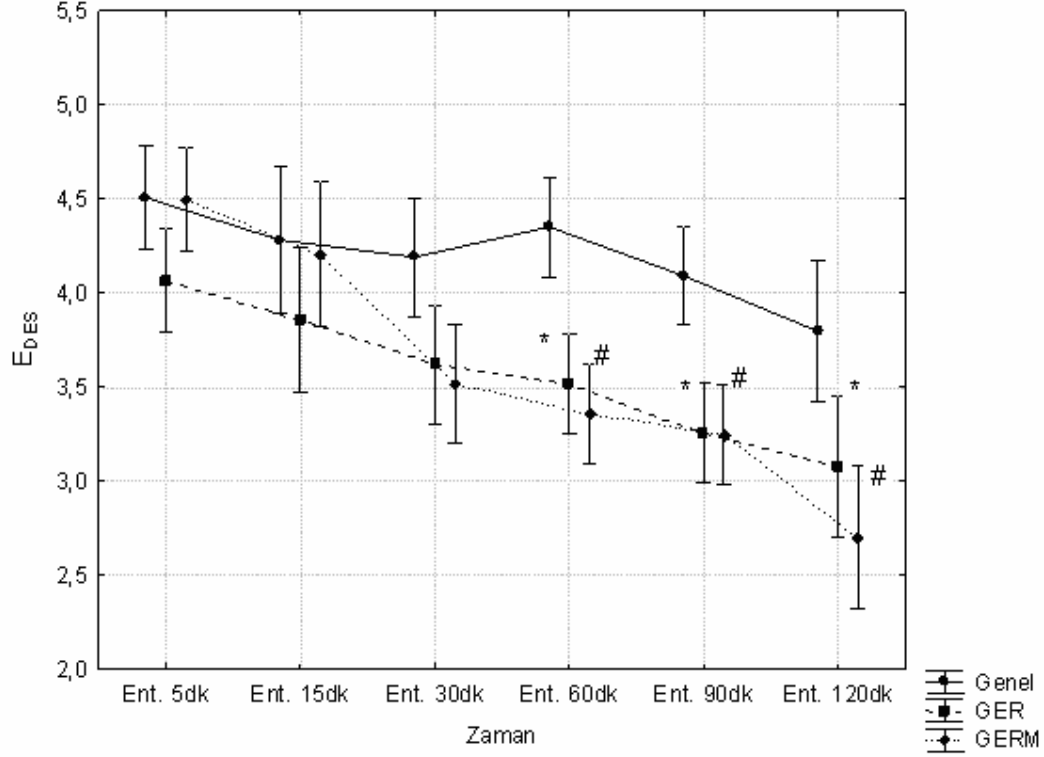
**Şekil 7. Gruplara göre zamansal inspire edilen Desfluran konsantrasyonu**

\* $p < 0,05$  Grup G ile Grup G-EpiR, # $p < 0,05$  Grup G ile Grup G-EpiRM

**Preop:** Ameliyat öncesi, **Ent 5 dk:** Entübasyondan itibaren beşinci dakika, **Ent 15 dk:** Entübasyondan itibaren onbeşinci dakika, **Ent 30 dk:** Entübasyondan itibaren otuzuncu dakika, **Ent 60 dk:** Entübasyondan itibaren altmışıncı dakika, **Ent 90 dk:** Entübasyondan itibaren doksanıncı dakika, **Ent 120 dk:** Entübasyondan itibaren yüzüymüncü dakika.

#### **H- EKSPİRE EDİLEN DESFLURAN KONSANTRASYONU ( $E'_{DES}$ )**

Ekspire edilen Desfluran konsantrasyon ( $E'_{DES}$ ) değerleri bakımından Grup G ile Grup G-EpiR ve Grup G ile G-EpiRM arasında entübasyonun 60, 90 ve 120. dk'larında istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardı ( $p < 0,05$ ). Grup G-EpiR ile Grup G-EpiRM arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ( $p > 0,05$ ).



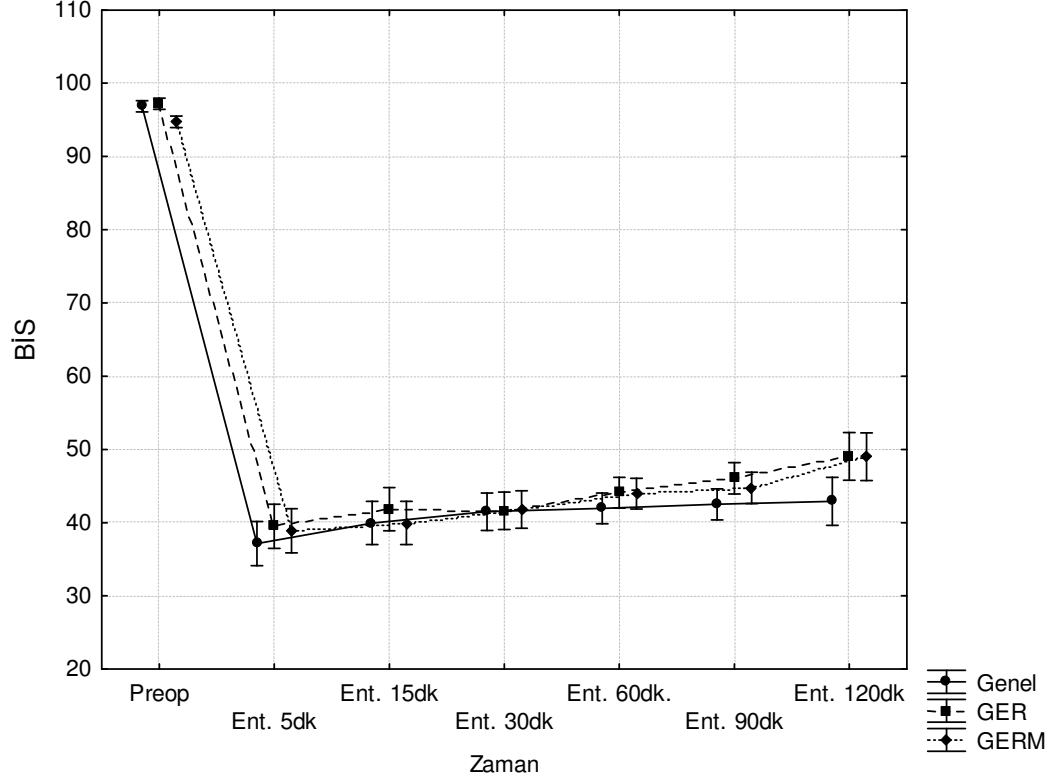
**Şekil 8. Gruplara göre zamansal ekspire edilen Desfluran konsantrasyonu**

\* $p < 0,05$  Grup G ile Grup G-EpiR, # $p < 0,05$  Grup G ile Grup G-EpiRM

**Preop:** Ameliyat öncesi, **Ent 5 dk:** Entübasyondan itibaren beşinci dakika, **Ent 15 dk:** Entübasyondan itibaren onbeşinci dakika, **Ent 30 dk:** Entübasyondan itibaren otuzuncu dakika, **Ent 60 dk:** Entübasyondan itibaren altmışıncı dakika, **Ent 90 dk:** Entübasyondan itibaren doksanıncı dakika, **Ent 120 dk:** Entübasyondan itibaren yüzüymüncü dakika.

### I-BİSPEKTRAL İNDEKS (BİS)

BİS düzeyi 40-50 değerleri arasında sabit tutulduğu için gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ( $p > 0,05$ ).



**Şekil 9. Gruplara göre zamansal Bispektral indeks**

**Preop:** Ameliyat öncesi, **Ent 5 dk:** Entübasyondan itibaren beşinci dakika, **Ent 15 dk:** Entübasyondan itibaren onbeşinci dakika, **Ent 30 dk:** Entübasyondan itibaren otuzuncu dakika, **Ent 60 dk:** Entübasyondan itibaren altmışıncı dakika, **Ent 90 dk:** Entübasyondan itibaren doksanıncı dakika, **Ent 120 dk:** Entübasyondan itibaren yüzüymüncü dakika.

## TARTIŞMA

Anestezi uygulamalarında, hemodinamik yanıtlar anestezi derinliği ile değişkenlik göstermektedir. Genel anestezinin tek başına yada epidural anestezi gibi rejyonel yöntemle kombine edilmesi bu yanıtları değiştirebilmektedir. SKB, DKB ve kalp atım hızındaki değişiklikler, sempatik tonustaki azalmaya sekonder gelişen sempatik denervasyon bölgesindeki venöz kapasitans damarların, arter ve arteriollerin dilate olmasına, sistemik vasküler direncin düşmesine bağlıdır<sup>37</sup>.

Çalışmamızda Grup G (genel anestezi), Grup G-EpiR (genel anestezi + epidural % 1 ropivakain) ile Grup G-EpiRM (genel anestezi + epidural % 1 ropivakain + morfin) arasında kalp atım hızları açısından, gruplar arasında fark olmasa da Grup G-EpiR ve Grup G-EpiRM'de kalp atım hızı değerlerinin daha iyi kontrol altına alındığını belirledik. Bunun yanı sıra, Sistolik kan basıncı(SKB) değerleri bakımından Grup G ile G-EpiR ve Grup G ile Grup G-EpiRM arasında entübasyonun 60., 90. ve 120. dk'larındaki, Diastolik Kan Basıncı (DKB) değerlerinde ise Grup G ile Grup G-EpiR ve Grup G ile Grup G-EpiRM arasında entübasyonun 60. ve 90. dk'larındaki istatistiksel olarak anlamlı farklılığın nedenini epidural anesteziye bağlı sempatik tonustaki azalmayla ilişkili olduğu sonucuna vardık.

Breslow ve ark.<sup>69</sup> abdominal aort cerrahisi yapılan hipertansif 24 hastada epidural morfin uygulamasının arter kan basıncı üzerine değişikliklerini inceledikleri çalışmada, epidural morfin (6mg/ml) uygulanan grupta, epidural serum fizyolojik (6 ml) uygulanan gruba göre, epidural morfinin sempatik tonusu azaltmak suretiyle hipertansiyonu daha etkili olarak kontrol ettiği sonucuna varmışlardır.

Engquist ve ark.<sup>70</sup> ise histerektomi yapılan 12 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada arter kan basıncı değerlerinin genel anestezi ve kombine genel+epidural anestezi (% 0,5 bupivakain ile) uygulanan hastalarda, ilk saatteki ölçümlerde genel anestezi grubunda daha yüksek olduğunu, üç saat sonra gruplar arasında fark olmadığını tespit etmişlerdir.

Moore ve ark.<sup>71</sup> abdominal histerektomi yapılan 16 hastaya, % 0,5 bupivakain ile epidural anestezi uygulamışlar, Engquist ve ark.'nın çalışmasına benzer sonuçlar elde etmişlerdir.



Özdilmaç ve ark<sup>72</sup> alt batin cerrahisi yapılan 30 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada kalp atım hızı ve ortalama arter basıncı değerlerinde genel+epidural anestezi grubunda anlamlı azalma olduğunu saptamışlardır.

Shono ve ark<sup>73</sup> alt batin cerrahisi geçirecek 33 hastaya sevofluran ile genel anestezi uygulamasına ek olarak epiduralden % 1 ve % 2 lidokain uygulamışlar ve her iki grupta da kalp hızı ve kan basıncı değerleri arasında fark olmadığını tespit etmişlerdir.

Yapılan çalışmalarda epidural anestezi uygulamaları ile ortaya konulan bulgular, bizim çalışmamızda elde ettiğimiz hemodinamik verilerle (SKB, DKB ve kalp atım hızı) benzerlik göstermektedir. Epidural anestezi uygulamasında, sempatik tonus azalmasının, hemodinamik bulgularda ortaya çıkan değişikliklerin temel belirleyicisi olduğu aşikardır.

Bilindiği gibi cerrahi stres, lokal travmaya bağlı olarak sempatik ve somatik sinir sisteminin aktive olmasıyla sürekli bir metabolik yanıt gelişmesine bağlıdır<sup>74</sup>. Cerrahi strese yanıt nöroendokrin hormonların ve lokal sitokinlerin salınımına bağlıdır<sup>75</sup>. Stres yanıtın genel anestezi uygulamaları ve yüksek doz opioid uygulamalarına karşın insizyon öncesi iyi bir şekilde önlenemediği gösterilmiştir. Tersine lokal anestetik yada opioidlerle yapılan epidural uygulamalarının cerrahi stres yanıtı elektif olarak önlediği gösterilmiştir<sup>76,3</sup>. Özellikle lokal anesteziklerin uygulandığı durumlarda stres yanıtın opioidlere göre daha belirgin azaldığı belirtilmektedir<sup>10</sup>.

Çalışmamızda, cerrahi strese yanıtı değerlendirirken izlediğimiz kan glukoz verilerinde, her üç grupta da preoperatif değerlerine göre yükselme tespit edildi Ancak Grup G-EpiR ve Grup G-EpiRM'de kan glukoz değerlerindeki yükselmeler Grup G'ye göre daha düşük kalmıştır. Kortizol değerleri bakımından cerrahi insizyonun 30. ve 120. dak'ları Grup G ile Grup G-EpiR, insizyonun 120.dak'sı Grup G ile Grup G-EpiRM arasında anlamlı fark tespit edildi. Ameliyatın 120.dak ve 24.saat kortizol değerleri preoperatif ve ameliyatın 30.dk'sına göre epidural gruplarında daha düşük bulunmuştur. Epidural anestezi uygulanan gruplar arasında kortizol değeri bakımından kendi aralarında anlamlı farklılık saptanmasada lokal anestezi uygulanan grupta insizyonun 30.dak'sındaki artış lokal anestezi + morfin uygulanan gruba göre daha az olmuştur. Diğer çalışmalarda da belirtildiği gibi kombine genel+epidural anestezi uygulamaları cerrahiye bağlı stres yanıtı tam olarak baskılamamakla

birlikte daha iyi kontrol altına almaktadır. Bu yolla cerrahiye uyarıya yanıt olarak ortaya çıkan adrenokortikal ve glisemik yanıtlar ortadan kalkmaktadır. Bunun sebebi epidural bloğun hem cerrahi alandan SSS ve hipotalamo-hipofizer aksa ulaşan afferent yolların hem de karaciğer ve adrenal medullaya gelen efferent otonomik yolların bloke edilmesine bağlı olduğunu düşünmekteyiz.

Kehlet ve ark.<sup>77,78</sup> alt abdominal cerrahiye endokrin yanıtın ekstradural blokla önlendiğini, üst abdominal cerrahide ise adrenokortikal yanıtın etkilenmediğini yada hafif azaldığını, hiperglisemik yanıtın ise her iki grupta da kontrol edildiğini göstermiştir.

Lattermann ve ark.<sup>79</sup> yaptıkları çalışmada epidural anestezi uygulanan hastalarda glukoz yanıtının genel anestezi uygulanan gruba göre daha sınırlı olduğunu ortaya koymuşlardır.

Bizim çalışmamızda da gruplar plazma glukoz değerleri bakımından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmaması literatürle uyum göstermektedir.

Rutberg ve ark.<sup>80</sup> yaptıkları çalışmada plazma kortizol düzeylerini kontrol grubuna göre epidural blokta daha düşük bulmuşlardır. Engquist ve ark.<sup>70</sup> ise cerrahiye epidural analjezinin etkileri ile ilgili yaptıkları çalışmada genel anestezi ile kombine olsun yada olmasın, nöral afferent iletiyi bloke eden epidural anestezinin, cerrahiye kortizol cevabının baskılanmasına yol açtığını göstermişlerdir.

Diğer bir çalışmada Moore ve ark.<sup>71</sup> abdominal histerektomi yapılan 16 hastada, % 0,5 bupivakain ile epidural + genel anestezi kombinasyonu ile genel anestezi uygulamalarını karşılaştırmışlardır. Her iki grupta serum kortizol konsantrasyonunun artmasına rağmen, bu artış sadece genel anestezi alanlarda cerrahiden bir saat sonra başlamıştır. Glukoz değerleri, genel anestezi uygulananlarda cerrahinin başlamasından bir saat sonra kontrol değerine göre belirgin olarak artmaya başlamıştır. Epidural + genel anestezi kombinasyonu uygulanan hastalarda kan glukoz konsantrasyonları kontrol değerine göre anlamlılık göstermemiştir.

Özer ve ark.<sup>81</sup> artroskopi operasyonu yapılan 28 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada, % 0,5 bupivakain + fentanil ile epidural anestezi ve genel anestezi uygulamalarını karşılaştırmışlardır. Epidural grubunda kortizol düzeylerini daha düşük bulmuşlardır.

Alt batin cerrahisi uygulanan vakalarda yapılan bir çalışmada<sup>72</sup>, % 0,25 bupivakain ile epidural + genel anestezi kombinasyonu ile genel anestezi uygulamaları karşılaştırılmış ve her iki gruptaki hastalarda ameliyat sırası ve sonrasında plazma kortizol ve glukoz konsantrasyonları preoperatif değerlerinden daha yüksek bulunmuş olup ameliyatın 24. saatinde azalmaya başladığını bildirilmiştir.

Çalışmamızda strese hormonal cevabın değerlendirilmesinde izlenen kortizol, anestezi ve cerrahiye endokrin yanıtın değerlendirilmesinde en fazla seçilen parametredir. Anesteziden ziyade cerrahinin yeri ve büyüklüğünün kortizol cevabını büyük ölçüde değiştirdiği özellikle üst batin ve toraks cerrahisinde hipofizer cevap göstergesi olarak bilinen kortizolün daha fazla arttığı bildirilmektedir<sup>18,19</sup>.

Kortizol sekresyonu cerrahinin başlamasıyla birlikte ACTH stimülasyonu sonucu hızlı bir şekilde yükselir. Cerrahi travmanın şiddetine bağlı olarak kortizol 4-6 saat süresinde bazal değerın 3-4 katı kadar yükselebilir<sup>82</sup>. Bizim çalışmamızda elde ettiğimiz preoperatif kortizol değerlerinin normale göre yüksek olmasının sebebi, kortizol salınımının diüurnal ritm göstermekte olup, sabah pik yaparken, gece minimum seviyeye düşmesidir. Ameliyat sırasında cerrahi strese bağlı kortizol artışı ve bunun epidural blokla kontrol altında tutulması diğer çalışmalarla uyum göstermektedir.

Genel anestezi uygulaması sırasında anestezi derinliğinin belirlenmesi süregelen bir problemdir ve oldukça kompleks bir konudur. Kalp hızı, kan basıncı, indirekt hemodinamik ölçümler, anestezi derinliğini belirlemede yaygın olarak kullanılan parametrelerdir<sup>83</sup>. Son yıllarda EEG'nin bu amaçla kullanımına olan ilgi artmıştır. 1931 yılında Berger'in insan EEG'sini tanımlamasını takiben başlattığı dalga frekanslarının sayısal analizine ilgi zamanla artmıştır. BIS ampirik ve istatistiksel olarak elde edilmiş bir parametre olup anestezi derinliğini saptamadaki değeri pek çok çalışmada desteklenmiştir. Ağrılı stimulusa stres yanıtı ve anestezi derinliğinin yeterli olup olmadığını değerlendirmede hemodinamik değişiklikler, otonomik ve somatik yanıtların yanı sıra BIS gibi EEG parametreleri de kullanılmaktadır<sup>83</sup>.

McGregor ve ark<sup>84</sup>. variköz ven cerrahisi uygulanacak hastalarda remifentanil-isofluran ile remifentanil-propofol kombinasyonunu karşılaştırırken uyarılabilir evoked potensiyelleri değerlendirmişler, 0.5 µg/kg/dk remifentanil +

propofol kombinasyonunun cerrahi insizyon ile ortaya çıkan cevabı deprese ettiği sonucuna varmışlardır. Strachan ve Hogue tarafından yapılan iki çalışmada da remifentanil'in 0.1 µg/kg/dk'lık infüzyonunun BIS skorlarını azalttığını ayrıca remifentanilin artırılarak yapılan infüzyonun da BIS skorlarında daha fazla azalmaya neden olduğunu tespit etmişlerdir.

Operasyon sırasında farkında olmayı önlemek için, göreceli olarak yüksek dozda anestezi ilaçları uygulanmakta ve buna derlenme uzamasına neden olmaktadır. Bispektral indeks monitörüyle, kullanılan ilaç dozu ve operasyon sırasında farkında olma azaltılabilir. Bispektral indeksin, bilincin operasyon sırasında geriye dönmesini belirlemesi, hipnotiklerin kişisel gereksinimlere göre titre edilmesi, uygun anestezinin seçiminde yardımcı olması (örn: hipnotik, analjezik, vazodilatör ilaçlar) ve hızlı derlenme sağlanması gibi faydaları gösterilmiştir<sup>55</sup>.

Yapılan çalışmalarda<sup>85,86</sup> BIS'in anestezinin derinliğinin belirlenmesinde hemodinamik verilerden çok daha geçerli bir parametre olduğu ve BIS 50'nin altında iken cerrahi uyarana muhtemel cevapsızlık meydana geldiği gösterilmiştir.

Hudgson<sup>87</sup> ve ark. yaptıkları çalışmada genel anestezinin uygulaması esnasında (BIS 35-50 arasında), epidural lidokain epidural uygulamasının sevofluran MAC değerini % 34 oranında azalttığını belirtilmiştir. Bu etkiyi lokal anestezi solüsyonunun serebrospinal sıvı içerisinde rostral yayılımına yada spinal anestezinin deafferantasyonuna bağlarken, epidural lidokain uygulamasının inhalasyon anestezinin gereksinimini azalttığını bildirmişlerdir.

Çalışmamızda da BIS 40-50 değerleri arasında tutulurken, Desfluran % konsantrasyonlarında % 0.25 oranında değişiklikler uyguladık. Elde ettiğimiz verilerde ( $F_{IDES}/E'_{DES}$ ) konsantrasyonlarını epidural gruplarda daha düşük tespit ettik. Ancak genel anestezinin ek olarak epidural anestezinin uyguladığımız gruplarda inspire ve ekspire edilen Desfluran konsantrasyonları ( $F_{IDES}/E'_{DES}$ ) yönünden anlamlı farklılık tespit etmedik. Gerek  $F_{IDES}$  gerekse  $E'_{DES}$  değerlerinin her iki epidural uygulanan grupta, salt genel anestezinin uygulanan grubu göre düşük bulunmasının nedenini ropivakainin BOS içerisinde yayılımı ile, genel anestezi madde ihtiyacını azalttığı sonucuna ulaştık.

Shono ve ark<sup>73</sup> alt batin cerrahisi uygulanacak hastalara genel + epidural anestezinin kombinasyonu uyguladıkları çalışmada, bir gruba % 1 lidokain diğer

gruba % 2 lidokain 10 ml bolus ve 10 ml/saat hızında epidural kateterden infüzyon kullanmışlar ve BIS 40-50 arasında olacak şekilde sevofluran konsantrasyonunu ayarlamışlardır. Her iki grupta kalp atım hızı, kan basıncı ve BIS arasında farklılık olmadığını, ancak % 1 lidokain uygulanan grupta inspire ve ekspire sevofluran konsantrasyon değerleri % 2 lidokain uygulanan gruba göre daha yüksek olduğunu belirlemişlerdir.

Koo ve ark<sup>88</sup> ise elektif kolorektal cerrahi uygulanacak 40 hastada yaptıkları çalışmada, genel + torakal epidural anestezi kombinasyonunda, epidural bupivakain % 0,25 (10ml) ve salin (2ml) bolus uygulandıktan sonra % 0,25 bupivakain (5ml/saat) infüzyon, diğer gruba ise bupivakain % 0,25 (10ml) + morfin % 0,1 (2ml) bolus uygulandıktan sonra bupivakain % 0,25 + morfin % 0,025 (5ml/saat) infüzyon uygulamışlar ve Sevofluran konsantrasyonunu BIS 40-50 arasında olacak şekilde ayarlamışlardır. Sonuçta gruplar arasında end-tidal sevofluran konsantrasyonu, BIS ve hemodinamik değerleri bakımından farklılık olmadığını ancak morfin + bupivakain kombinasyonunun postoperatif analjezide daha etkili olduğunu ortaya koymuşlardır.

Hans ve ark<sup>89</sup> genel anestezi uygulamasında epidural salin ve bupivakain kullandıkları BIS ve end-tidal Desfluran konsantrasyonu arasındaki ilişkiyi karşılaştırdıkları çalışmada, Desfluran konsantrasyonundaki artış (% 3, % 6, % 9) ile BIS değerinin azaldığını ortaya koymuşlardır. Bu etkinin artırılan Desfluran konsantrasyonuna yanıt olarak sempatik aktivitede artış ve buna sekonder yükselmiş plazma epinefrin konsantrasyonuna bağlı olarak, muhtemelen trakeapulmoner ve sistemik reseptörlerdeki aktivasyonun etkili olduğunu, artan katekolamin düzeyinin beyinde elektriksel aktiviteyi etkilediğini belirtmişlerdir.

Yapılan çalışmalarda<sup>90,91</sup> BIS monitörize hastalarda uyanmanın daha hızlı, ekstübasyonun daha kolay ve derlenme odasında oryantasyonun daha çabuk olduğu gösterilmiştir. Ayrıca bu hastaların derlenme odasından transportu BIS takılmayan hasta grubuna göre % 16 oranında daha hızlı olduğu bildirilmiştir.

Epidural lokal anestezik uygulamasının BIS üzerine etkisinin araştırıldığı bir diğer çalışmada<sup>92</sup>, genel anesteziye ek olarak epidural ropivakain ve epidural salin infüzyonu uygulamasında trakeal entübasyondan sonra 1 dakikalık aralıklarla 10 dakika süreyle kaydedilen BIS değerlerinde epidural ropivakain

uygulanan grupta, epidural salin uygulanan gruba göre BIS deęerleri daha dūřuk bulunmuřtur.

Casati ve ark<sup>93</sup> ise kombine genel + epidural anestezi altında elektif kolon rezeksiyon yapılacak hastalarda BIS 50-60 arasında tutularak, ortalama kan basıncı (MAP) ve izofluran gereksinimini değerlendirmişler, epidural bupivakainin (% 0,125 ve % 0,0625) uygulanan her iki grupta da izofluran konsantrasyonunun, epidural anestezi de salin uygulanan gruba göre daha dūřuk ve gereksinimin az olduğunu ortaya koymuşlardır.

Çalışmamızda elde ettiğimiz  $F_{IDES}$  /  $E'_{DES}$  değerleri BIS 40-50 arasında tutulurken, epidural anestezi uyguladığımız her iki grupta da benzerlik gōstermektedir.  $F_{IDES}$  ve  $E'_{DES}$  değerlerindeki istatistiksel anlamlı farklılığın, uyguladığımız epidural anestezinin etkisi olduğunu ve literatürle uyumluluk gōsterdięini dūřünmekteyiz.

## SONUÇ

Anestezi yöntemleri arasında cerrahi uyarana stres yanıtı en iyi baskılayan ve dolayısıyla en çok araştırılan yöntem rejyonel anestezi bloklarıdır. Özellikle uzun süreli alt batin ve alt ekstremitte operasyonlarında, genel anestezinin epidural anestezi ile kombine edilmesi stres yanıtı kontrol etmekte daha başarılıdır. Bizim çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçlarda bu doğrultudadır.

Düşük konsantrasyonlarda inhalasyon ajanı kullanabilmek ve erken derlenme sağlayabilmek için anestezi derinliğinin tespiti önem taşımaktadır. Bu çalışmada seçtiğimiz volatil ajan Desfluran'ın, yüksek konsantrasyonlarda kullanıldığı da bilinen bir gerçektir. Bugün için, BIS monitorizasyonu kullanmak, günlük pratikte birçok vakada uygun olmasa da, anestezi derinliğinin stabil olarak sürdürülmesinde gerekli bir monitörizasyon biçimidir. Ayrıca stabil BIS düzeyi sağlayarak, kullanılacak anestezi ajan miktarını belirlemekte mümkün olabilecektir.

Sonuçta, uygun vakalarda genel anestezi ile kombine edilecek epidural anestezi gibi bir rejyonel yöntemin, stres cevabı kontrol etmede, anestezi ajan miktarını azaltmada ve BIS uygulaması ile de yeterli anestezi derinliğini kontrol etmede daha başarılı sonuçlar alınacağını düşünmekteyiz.

## YAYINLAR

1. Kehlet H, Holte K. Effect of post-operative analgesia on surgical outcome. Br J Anaesth 2001;87:62-72.
2. Kayhan ZY. Metabolik-Endokrin Sistem ve Anestezi. Klinik Anestezi. Logos Yayıncılık 2003: 406-415.
3. Kehlet H. Epidural analgesia and the endocrine-metabolic response to surgery. Update and perspectives. Acta Anaesthesiol Scand 1984;28:125-7.
4. Kurşun S, Çelebi H, Bozkırlı F, Elbek Ş. Midazolam-Alfentanil ile TİVA ve Halotan ile İnhalasyon Anestezisinin Stresle Oluşan Endokrin ve Metabolik Yanıt Üzerine Etkileri. Türk Anestezi Reanimasyon Cemiyeti Mecmuası. 1999;27:164-170.
5. Demirbilek S, Erk G, Reıslı R, Postacı A, Gögüş N. Sevofluran ve propofol'ün stres endokrin yanıtta etkileri. Türk Anestezi Reanimasyon Cemiyeti Mecmuası 1999;27:564-68.
6. Guyton AC. Textbook of medical physiology. Seventh Ed. Philadelphia, WB Saunders. 1986.
7. Hall GM, Young C, Holdcroft A, Zadeh AJ. Substantial mobilization during surgery; A comparison between halothane and fentanyl anesthesia. Anesthesia, 1978;34:924-930.
8. Kayalp O. Tıbbı Farmakoloji. Cilt 3. 1998:2751-2755.
9. Kayhan Z. Bölgesel (torasik epidural) anestezi ve stres yanıt. TARK Özet Kitabı 2000: 74-8.
10. Liu S, Carpenter RL, Neal JM. Epidural anesthesia and analgesia: their role in postoperative outcome. Anesthesiology 1995;74:846-59.
11. Buggy D, editors. Metabolism, the stress response to surgery and perioperative thermoregulation. 4th ed. Toronto: Harcourt Publishers Limited; 2001:297-304.
12. Carpentier Y, Yentür E. Parenteral ve enteral nütrisyonunda kullanılan substratlar. Klinik Nütrisyon Temel Kavramlar, 2.baskı, Logos Yayıncılık, 2002:45-6.
13. Desborough JP. The stress response to trauma and surgery. BrJ Anaesth 2000;85:109-17.
14. Kehlet H; The stress response to surgery; release mechanics and the modifying effect of pain relief. Acta Chir Scand 1988;550:22-8.



15. Kay NH, Allen MC, Bullingham RES, Baldwin D. Influence of meptazinol on metabolic and hormonal responses following major surgery. *Anesthesia* 1985;40:223-228.
16. Fernante FM. Opioids. *Postoperative Pain Management*, 1993:145-210.
17. Holter JB, Pflug AE. Relationship of impaired secretion during surgical stress to anesthesia and catecholamine release. *J.Clin Endoc Metab* 1980; 51:1093.
18. Laucoumenta S, Paterson JL, Burrin J. Effects of two different halothane concentrations on the metabolic and endocrine response to surgery. *Br J Anesthesia* 1986;58:844.
19. Malatinsky J, Vigos M, Jurcovicova J. The patterns of endocrine responses to surgical stress during different types of anesthesia and surgery in man. *Acta Anesthesia Belg.* 1986;37:23.
20. Downing R, Dawis I, Black J. Effect of intrathecal morphine on the adrenocortical and hyperglycemic responses to upper abdominal surgery. *Br J Anesthesia* 1986;58:858-861.
21. George JM, Reler EC, Lanese CF. Morphine anesthesia blocks cortisol and growth hormone responses to surgical stress in humans. *J. Clin Endoc Metab* 1974:736-41.
22. Walsh ES, Paterson JL, Oriordan JBA, Hall GM. Effect of high-dose Fentanyl anesthesia on the metabolic and endocrine response to cardiac surgery. *Br J Anesthesia* 1981;53:1155-1165.
23. Yen SC et al. Prolactin human reproduction. In: Boyd S, ed. *Reproductive Endocrinology*, Philadelphia. Saunders Company, 1986: 237-257.
24. Atalay H, Tanrıverdi B. Postoperatif analjezide epidural morfin, fentanil ve intramüsküler dipiranonun değerlendirilmesi. *Ağrı* 1995; 7(2):22-31.
25. Criado A et al. Induction of anesthesia with etomidate: Haemodynamic study of 36 patients. *Br J Anesthesia* 1980;52(8):1200-11.
26. Hall GM. Effects of anesthesia on the endocrine and metabolic stress response to surgery. *General Anesthesia 5<sup>th</sup> Ed. Vol.1* 1989: 252-259.
27. Kahraman S, Ataç B, Beksaç S, Erdem K. Midazolam, Fentanil, Tiopental, Halothan anesteziklerinde cerrahi strese karşı oluşan kortizol cevabının karşılaştırılması. *Türk Anestezi ve Reanimasyon Cemiyeti Mecmuası* 1991;19:146.

28. Ökenli S, Özmen S, Otelcioğlu Ş ve diğeri. IV anesteziye etomidat ve tiopental kullanımının kan şekeri, insülin ve kortizol düzeylerine etkisi. Türk Anestezi ve Reanimasyon Cemiyeti Mecmuası 1991;19:177.
29. Trakya A, Pamukçu Z, Erman M. Anestezi indüksiyonunda Etomidat ve Tiyopentalin karşılıklı değerlendirilmesi. Türk Anestezi ve Reanimasyon Cemiyeti Mecmuası 1988;16:296.
30. Beray F, Gidener C, Özçelik B, Gürses N. Ketamin anestezisi altında cerrahiye kortizol yanıtına Bupivakain ve Narkotik analjezinin etkisi. Türk Anestezi Mecmuası 1991;19(2): 140-144.
31. Lüleci Nurettin. Klinik Anesteziyoloji Nobel Tıp Kitabevi. İstanbul.2002.
32. Derbyshire DR, Smith G. Sympathoadrenal responses to anesthesia and surgery. Br J Anesthesia 1986;58:858.
33. Traynor C, Hall GM. Endocrine and metabolic changes during surgery. Anesthetic Implications. Br J Anesthesia 1981;53:153.
34. Wasnick J, Hurford W. Epidural opioid analgesia does not alter the neuroendocrine response to thoracotomy. Anesth Analg 1990;70:422-3.
35. Powell H, Ross PL, Simpson PJ. Stress Response to Trauma and Surgery. Br J Anaesth 2000;85(1):109-117.
36. Adams HA, Saatweber P, Schmitz CS, Hecker H. Postoperative pain management in orthopedic patients: no differences in pain score, but improved stress control by epidural anaesthesia. Eur J Anaesthesiol 2002;19:658-65.
37. Kayhan ZY. Lokal ve bölgesel anestezi yöntemleri. Klinik Anestezi. Logos Yayıncılık. 3. baskı. 2003;552-585.
38. John ET, editors. Rejyonel Anestezi ve Ağrı Tedavisi. 2. baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi. 2002;230-39.
39. Önal SA. Epidural Anestezi. Türk Anesteziyoloji Reanimasyon Cemiyeti Mecmuası. 2000;28:110-117.
40. Morgan, Mikhail MS, Murray MS et al. Spinal, epidural and caudal blocks in. Clinical Anesthesiology eds. 3<sup>th</sup> ed. 2002:253-83.
41. Nydhal PA, Philipson L, Axelsson, et al. Epidural anesthesia with 0,5 % bupivacaine: influence of age on sensory and motor blockade. Anesth Analg 1991;7:595-609.

42. O'Connor J. Thoracic epidural analgesia. Clinical effects and clinical applications. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anaesthesia* 1993;7:595-609.
43. Erdine S. Sinir Blokları, 1. baskı. Emre matbaacılık İstanbul 59-80, 187-9, 2004.
44. Sandler AN, Arlander E, Finucane BT, Taddio A, et al. Pharmacokinetics of three doses of epidural ropivacaine during hysterectomy and comparison with bupivacaine. *Can J Anaesth* 1998;45:843-9.
45. Benhanmou D, Hazma J, Eledjam JJ, Dailland P, Palot M, et al. Continuous extradural infusion of ropivacaine 2 mg/ml for pain relief during labour. *Br J Anaesth* 1997;78:748-50.
46. D'Angelo R, James RL. Is ropivacaine less potent than bupivacaine? *Anaesthesiology* 1999;90:941-3.
47. Stienstra R, Jonker TA, Bourdrez P, Kuijpers JC, Van Kleef JW. Ropivacaine 0,25% versus bupivacaine 0,25% for continuous epidural analgesia in labour; a double-blind comparison. *Anesth Analg* 1995;80:285-9.
48. Emanuelsson BM, Persson J, Alm C, Heller A, Gustafsson LL. Systemic absorption and block after epidural injection of ropivacaine in healthy volunteers. *Anesthesiology* 1997;87:1309-17.
49. Knudsen K, Beckman Suurkura M, Blomberg S, Sjovall J, Edvardson N. Central nervous and cardiovascular effects of i.v. infusions of ropivacaine, bupivacaine and placebo in volunteers. *Br J Anaesth* 1997;78:507-14.
50. Kristensen JD, Karlsten R, Gordh T. Spinal cord blood flow after intrathecal injection of ropivacaine a screening for neurotoxic effects. *Anesth Analg* 1996;82:636-40.
51. Bailey PL, Stanley TH. Intravenous opioid anesthetics. In Miller RD. 5<sup>th</sup> ed. New York. Churchill Livingstone. 2000:273-376.
52. Brown DL. Spinal, Epidural and Caudal Anesthesia. In Miller RD. Anesthesia. 5<sup>th</sup> Ed. Volume I, Philadelphia: Churchill Livingstone. 2000:1491-1519.
53. Sover RB, Phelps RW. Opioid and Nonopioid Analgesics. In: Brown DL. Regional Anesthesia and Analgesia. Philadelphia; 1996:319-359.
54. Paul G. Barash, Bruce F. Cullen, Robert K. Stoelting. Klinik Anestezi El Kitabı. 3. baskı. 1999:117-118.

55. Kisin I. Depth of anesthesia and bispectral index monitoring. *Anesth Analg*. 2000;90:1114-7.
56. Rosow C, Manberg PJ: Bispectral index monitoring. *Anesthesiology Clin North America*. 2001;19:947-966.
57. Aspect Medical System A-2000™ Bispectral index® (BIS®) monitoring System Operating Manual. S; 2-5,2-6.
58. Sebel PS, Lang E, Rampil IJ, White PF, Cork R, Jopling M, Smith NT. A multicenter study of bispectral electroencephalogram analysis for monitoring anesthetic effect. *Anesthesia and Analgesia* 1997;84:891-899.
59. Kurehara K, Asano N, Iwata T, Yamaguchi, Kawano Y, Furuya H. The influence of ketamine on the bispectral index, the spectral edge frequency 90 and the frequency bands power during propofol anesthesia. *Masui*.1999;48:611-616.
60. Chan MTV, Gin T. What does bispectral index monitor? *Eur J Anaesth* 2000;17:146-148.
61. Luginbühl M, Schnider T. Detection of awareness with the bispectral index. Two case reports. *Anesthesiology* 2002; 96; 241-243.
62. Weiskopf RB, Eger EI, Noorani M, Daniel M. Reperative rapid increases in desflurane concentration blunt transient cardiovascular stimulation in humans. *Anesthesiology* 1994;81:843-9.
63. Weiskopf RB, Holmes MA, Eger EI, Johnson BH, Rampil IJ, Brown JG. Cardiovascular effects of I-163 in swine. *Anesthesiology* 1988;69:303-9.
64. Moore MA, Weiskopf RB, Eger EI, Wilson C, Lu G. Arrhythmogenic doses of epinephrine are similar during desflurane or sevoflurane anesthesia in humans. *Anesthesiology* 1993;79:943-947.
65. Weiskopf RB, Cahalan MK, Eger E, et. al. Cardiovascular actions of desflurane in normocarbic volunteers. *Anesth Analg* 1991a;73:143-156.
66. Lochart SH, Rampil IJ, Yasuda N, Eger E, Weiskopf RB. Depression of ventilation by desflurane in humans. *Anesthesiology* 1991;74:484-488.
67. Jones RM, Cashman JN, Mant TGK. Clinical impressions and cardiorespiratory effects of a new fluorinated inhalation anaesthetic, desflurane (I- 653) in volunteers. *Br J Anaesth* 1990;64:11-15.

68. Lee C, Tsai SK, Kwan WF, Chen BJ, Cheng M. A clinical assessment of desflurane anaesthesia and comparison with isoflurane. *Can J. Anaesth* 1993;40:487-494.
69. Breslow MJ, Jordan DA, Christopherson R. et al. Epidural morphine decreases postoperative hypertension by attenuating sympathetic nervous system hyperactivity. *Jama* 1989; 261: 3577-81.
70. A. Engquist, F. Fog-Möller, C. Christiansen. Influence of epidural analgesia on the catecholamine and cyclic AMP responses to surgery. *Acta Anaesth Scand* 1980;24:17-21.
71. Moore CM, Desborough JP, Powell H, Burrin JM, Hall GM. Effects of extradural anaesthesia on the interleukin-6 and acute phase response to surgery. *Br J Anaesth* 1994;72:272-9.
72. İ. Özdilmaç, F. Altıntaş, Z. Salihoğlu, Ş. Demiroglu, H. Uzun. Alt batin cerrahisinde genel anestezi ile epidural+genel anestezi uygulamasının stres yanıtı etkileri. *Anestezi Dergisi* 2003;11(3):195-200.
73. A. Shono, S. Sakura, Y. Saito, K. Doi, T. Nakatani. Comparison of 1% and 2% lidocaine epidural anaesthesia combined with sevoflurane general anaesthesia utilizing a constant bispectral index. *Br J Anaesth* 2003;91:825-9.
74. Weissman C. The metabolic response to stress: An overview and update. Review. *Anesthesiology* 1990;73:308-27.
75. Smiley RM, Pantuck CB, Morelli JJ. Alterations of the beta-adrenergic receptor system after thoracic and abdominal surgery. *Anesth Analg* 1994;79:821-28.
76. Ashburn MA, Lind GH, Stanley TH. Combined regional and general anaesthesia: Is it really the answer? *J Cardiothorac Anesth* 1990;4:48-57.
77. Kehlet H. Stress free anaesthesia and surgery. *Acta Anesthesiol Scand* 1979;23:503.
78. Kehlet H. The modifying effect of general and regional anaesthesia on the endocrine-metabolic response to surgical operation. *Regional Anaesthesia* 1982;7:538.
79. Lattermann R, Carli F, Wykes L, et al. Epidural Blockade Modifies Perioperative Glucose Production without Affecting Protein Catabolism *Anesthesiology* 2002;97:374-81.

80. Rutberg H, Andersberg B, Hakanson E, et al. Influence of extradural blockade on serum thyroid hormone concentrations after surgery. *Acta Chir Scand* 1985;151:97-103.

81. Özer Z. Anestezi teknikleri ve immün sistem. *Mersin Ün. Tıp Fak Dergisi* 2003;1:69-75.

82. Nicholson G, Hall GM, Burrin JM. Peri-operative steroid supplementation. *Anaesthesia* 1998;53:1091-4.

83. Altuncan AA, Özge A, Atıcı Ş, Çömelekoğlu Ü, Özer Altuncan Z. Total İntravenöz Anestezide Anestezi Düzeyini Saptamada EEG'de Spektral Analiz ve Frekans Analizinin Duyarlılığı. *Türk Anest Rean Cem Mecmuası* 2001;29:266-270.

84. Altuncan AA, Özge A, Özer Altuncan Z, Çömelekoğlu Ü, Atıcı Ş. An Alternative Method for Determination of Anesthesia Depth. *The Journal of Applied Research* 2005;5:3

85. Glass PSA, Bloom M, Kearse LAJ, Rosow CE, Sebel PS, Manberg P. Bispectral analysis measures sedation and memory effects propofol, midazolam, isoflurane and alfentanil in healthy volunteers. *Anesthesiology*. 1997;86:836-47.

86. Katoh T, Suzuki A, Ikeda K. Electroencephalographic derivatives as a tool for predicting the depth of sedation and anesthesia induced by sevoflurane. *Anesthesiology*. 1998; 88: 642-50.

87. Hudgson PS, Liu SS. Epidural lidocaine decreases sevoflurane requirement for adequate depth of anesthesia as measured by Bispectral index monitoring. *Anesthesiology*. 2001;94:799-803.

88. Koo M, Sabate A, Dalmau, Camprubi J. Sevoflurane requirements during coloproctologic surgery: difference two between epidural regimens. *J Clin Anesth* 2003;15(2):97-102.

89. P. Hans, J. Lecoq, F. Brichant, Y. Dewandre, M. Lamy. Effect of epidural bupivacaine on the relationship between the bispectral index and end-expiratory concentrations of desflurane. *Anaesthesia* 1999;54:899-908.

90. Gan TJ, Glass PS, Windsor A, Payne F, Rosow C, et al. Bispectral index monitoring allows faster emergence and improved recovery from propofol, alfentanil and nitrous oxide anesthesia. *Anesthesiology* 1997;87(4):808-815.

91. Mayfield JB, Quigley JD. BIS monitoring reduces phase-I PACU admissions in an ambulatory surgical unit (ASU). *Anesthesiology* 1999;91(3A):A28.

92. Ishiyama T, Kashimoto S, Oguchi T, Yamaguchi T, Okuyama K. Epidural ropivacaine anesthesia decreases the bispectral index during the awake phase and sevoflurane anesthesia. *Anesth Analg* 2005 Mar; 100(3):728-32.

93. Luis Casati, Susana Fernandez-Galinski, Enriqueta Barrera, Olga Pol, Margarita M. Puig. Isoflurane requirements during combined general/epidural anesthesia for major abdominal surgery. *Anesth Analg* 2002;94:1331-1337.

## **SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ**

<b>ACTH</b>	<b>Adrenokortikotropik Hormon</b>
<b>ADH</b>	<b>Antidiüretik hormon</b>
<b>AVP</b>	<b>Arjinin-vazopressin</b>
<b>BOS</b>	<b>Beyin omurilik sıvısı</b>
<b>BİS</b>	<b>Bispektral indeks</b>
<b>EEG</b>	<b>Elektroensefalografi</b>
<b>EMG</b>	<b>Elektromyografi</b>
<b>GH</b>	<b>Growth hormon</b>
<b>CRF</b>	<b>Kortikotroik releasing faktör</b>
<b>MAC</b>	<b>Minimum alveoler konsantrasyon</b>
<b>MSS</b>	<b>Merkezi sinir sistemi</b>
<b>SVR</b>	<b>Sistemik vasküler rezistans</b>
<b>SSS</b>	<b>Santral Sinir Sistemi</b>



## ŞEKİLLER VE RESİMLER DİZİNİ

Şekiller	Sayfa No
Şekil 1 (Epidural aralığın anatomisi).....	15
Şekil 2 (Ropivakain'in kimyasal yapısı).....	20
Şekil 3 (BİS monitörü ve sensörü).....	24
Şekil 4 (Desfluran kimyasal yapısı).....	28
Şekil 5 (Gruplara göre zamansal plazma glukoz düzeyleri).....	35
Şekil 6 (Gruplara göre zamansal plazma kortizol düzeyleri).....	36
Şekil 7 (Gruplara göre zamansal inspire edilen Desfluran konsantrasyonu) .....	37
Şekil 8 (Gruplara göre zamansal ekspire edilen Desfluran konsantrasyonu).....	38
Şekil 9 (Gruplara göre zamansal Bispektral indeks).....	39

## TABLolar DİZİNİ

Tablolar	Sayfa No
Tablo 1 (Cerrahiye stres yanıtın komponentleri).....	11
Tablo 2 (Ropivakainin farmakokinetik özellikleri).....	21
Tablo 3 (Opioid reseptörleri).....	22
Tablo 4 (Sedatif ve hipnotik ajanlarla klinik kullanım, EEG paterni ve buna karşılık gelen BİS arasındaki ilişki).....	25
Tablo 5 (Dermografik veriler).....	33
Tablo 6 (Dönemlere göre kalp atım hızı).....	33
Tablo 7 (Gruplara göre zamansal sistolik kan basıncı).....	34
Tablo 8 (Gruplara göre zamansal diastolik kan basıncı).....	34