

T.C.
SÜLEYMAN DEMİREL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**MAJÖR ALT EKSTREMİTE CERRAHİSİNDE
EPİDURAL YOLLA UYGULANAN LEVOBUPİVAKAİN
İLE BUPİVAKAİN'İN PEROPERATİF VE
POSTOPERATİF NÖROENDOKRİN YANIT ÜZERİNE
ETKİLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

DR. MEHMET TOPAL

**ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON
ANABİLİM DALI**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Yrd.Doç.Dr. Berit GÖKÇE CEYLAN

**Bu Tez Süleyman Demirel Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Yönetim
Birimince 1596-TU-07 No'lu Proje Numarası İle Desteklenmiştir.**

2009-İSPARTA

TEŞEKKÜR

Asistanlığım süresince bilgi ve tecrübeleri ile bana yol gösteren ve tezimin hazırlanma aşamasında gerekli zamanı ayırmamda destek sağlayan Anabilim Dalı Başkanımız Doç. Dr. Füsun EROĞLU'na, tezimde büyük emeği olan danışmanım Yrd. Doç. Dr. Berit Gökçe CEYLAN'a;

Tezimin hazırlanmasında ve eğitimimde büyük katkıları olan Doç. Dr. Lütfi YAVUZ hocam'a;

İhtisasım süresince bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım hocalarım Doç. Dr. Sadık ÖZMEN, Doç. Dr. Pakize KIRDEMİR, Yrd.Doç.Dr. Tülay Tunçer PEKER, Yrd.Doç.Dr. Dilek KARAASLAN'a,

Tezimin uygulamasında büyük yardımları olan Ortopedi Anabilim Dalı öğretim üyeleri Doç. Dr. Barbaros BAYKAL, Yrd.Doç.Dr. Tolga ATAY'a ve asistan arkadaşlarıma sonsuz minnet ve saygılarımı sunarım.

Ameliyathanenin yoğun iş ortamında birlikte çalışmaktan her zaman zevk aldığım asistan, teknisyen arkadaşlarıma ve tüm yoğun bakım çalışanlarına teşekkür ederim.

Asistanlık eğitimim boyunca maddi-manevi desteği ile daima yanımda olan, aynı zamanda meslektaşım, sevgili eşim Dr. Saniye TOPAL ile kızım Şevval Beyza ve oğlum Ahmet Hakan'a şükranlarımı sunarım.

Tezimin malzeme alımında maddi destek sağlayan Süleyman Demirel Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimine teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	ii
İÇİNDEKİLER	iii
1- GİRİŞ	1
2- GENEL BİLGİLER	3
2.1. STRES YANIT	3
2.1.1. Stres Yanıtın Afferent Yolu	4
2.1.2. Stres Yanıtın Efferent Yolu	4
2.1.3. Cerrahiye Nöroendokrin Stres Yanıt	5
2.1.4. Cerrahiye Nöroendokrin Stres Yanıtın Fonksiyonel	
Sonuçları	7
2.2. STRES HORMONLARI	8
2.2.1. Kortizol	8
2.2.2. Tiroid Hormonları	10
2.2.3. Growth Hormon	11
2.3. ANESTEZİNİN STRES YANITA ETKİSİ	12

2.3.1. Genel Anestezi	12
2.3.2. Rejyonel Anestezi	13
2.4. EPİDURAL ANESTEZİ	14
2.4.1. Tanım ve Tarihçesi	14
2.4.2. Anatomi	15
2.4.3. Epidural Anestezi Fizyolojisi	18
2.4.4. Epidural Anestezi Düzeyini Etkileyen Faktörler	18
2.4.5. Epidural Anestezinin Sistemler Üzerine Etkileri	20
2.4.5.1. Kardiyovasküler Etkiler	21
2.4.5.2. Solunum Sistemine Etkisi	23
2.4.5.3. Obstetrik Etkiler	23
2.4.5.4. Gastrointestinal Sisteme Etkisi	24
2.4.5.5. Mesane Fonksiyonuna Etkisi	24
2.4.5.6. Nöroendokrin Etkisi	24
2.4.5.7. Vücut Isısına Etkisi	25
2.4.6. Epidural Anestezinin Komplikasyonları	25
2.4.6.1. Anatomik ve Teknik Sorunlarla İlgili Komplikasyonlar	25
2.4.6.2. Dura Ponksiyonuna Bağlı Baş Ağrısı	26

2.4.6.3. Sırt ve Bel Ağrısı	27
2.4.6.4. Mesane Disfonksiyonu	27
2.4.6.5. Nörolojik Sekeller	27
2.4.7. Epidural Anestezi Endikasyonları	27
2.4.8. Epidural Anestezinin Kontrendikasyonları	28
2.4.8.1. Kesin Kontrendikasyonlar	28
2.4.8.2. Göreceli Kontrendikasyonlar	28
2.4.9. Epidural Anesteziye Başarısızlık Nedenleri	29
2.5. LOKAL ANESTEZİKLER	29
2.5.1. Lokal Anesteziklerin Etki Mekanizması	31
2.5.2. Lokal Anesteziklerin Farmakokinetiği	31
2.5.3. Lokal Anesteziklere Bağlı Sistemik Reaksiyonlar	32
2.6. BUPİVAKAİN	33
2.6.1. Farmakokinetik Özellikleri	34
2.6.2. Farmakodinamik Özellikleri	34
2.6.3. Anestezik Etki	35
2.6.4. Metabolizması	35
2.6.5. Etki Mekanizması	35
2.6.6. Sistemik Toksikite	36

2.6.7. Santral Sinir Sistemine Etkileri	36
2.6.8. Kardiyovasküler Sisteme Etkileri	36
2.7. LEVOBUPİVAKAİN	37
2.7.1. Farmakokinetik Özellikleri	38
2.7.2. Farmakodinamik Özellikleri	38
2.7.3. Anestezik Etki	39
2.7.4. Metabolizması	39
2.7.5. Etki Mekanizması	39
2.7.6. Kardiyovasküler Sisteme Etkileri	40
2.7.7. Santral Sinir Sistemine Etkileri	40
2.7.8. Vazoaktivite	40
2.7.9. Terapötik Kullanımı	40
2.7.10. Ağrı Tedavisinde Kullanımı	41
2.7.11. Dozaj ve Verilişi	41
3- MATERYAL VE METOD	43
3.1. Hasta seçimi	43
3.2. Premedikasyon ve prehidrasyon	44
3.3. Monitorizasyon	44
3.4. Epidural Anestezi Uygulama ve Değerlendirmesi	44

3.5. Hemodinamik Takip	46
3.6. Biyokimyasal verilerin takibi	46
3.7. Biyokimyasal Analiz	47
3.8. İstatistik analiz	47
4- BULGULAR	48
5- TARTIŞMA	59
6- SONUÇ	70
ÖZET	71
SUMMARY	72
KAYNAKLAR	73

GİRİŞ

Stres yanıt, organizmanın travma ve enfeksiyona verdiği endokrin, metabolik ve inflamatuvar proseslerin meydana getirdiği fizyolojik değişimler bütünüdür. Bu yanıt hayatın esasını oluşturan koruyucu bir işlevdir.

Cerrahiye stres yanıt ise; cerrahi alandan kalkan uyarıların hipotalamo-hipofizer hormon sekresyonunu ve sempatik sistemi aktive etmesi sonucunda kortizol ve katekolaminler gibi katabolik hormonların salınımı ile karakterize olaylar bütünüdür.

Cerrahi strese yanıt olarak nöroendokrin hormonlar ve sitokinlerin plazma konsantrasyonu yükselir (1,2,3). Hipotalamus, anterior ve posterior hipofiz, tiroid, paratiroidler, pankreas, adrenal korteks, adrenal medulla ve gonadlar endokrin sistemin ana komponentleridir (2). Endokrin sistemin anestezi öncesi ayrıntılı incelenmesi bu sisteme ait hastalıkların ameliyat öncesi özel hazırlık gerektirmesinden dolayı önemlidir.

Stres hormonlarının cerrahiye yanıt olarak bir miktar yükselmesi normal adaptif mekanizmanın bir parçası olup bu yükselmenin ne zaman tehlikeli sınırlara ulaştığı bilinmemektedir. Organizmayı korumaya yönelik gelişen ve cerrahi travmanın şiddetine paralel olarak artan bu endokrin yanıt aşırı düzeylere çıktığında birçok istenmeyen sonuçlar meydana gelebilir. Hatta bu yanıtın uzaması ve şiddetinin artması durumunda tromboembolizm, stres ülserleri, kalbin artan oksijen ihtiyacı ve yükü sonucu kalp yetersizliği, infarkt ve pulmoner yetersizlik gibi bir takım komplikasyonlar gelişebilir (4).

Cerrahi strese intraoperatif dönemde başlayan yanıtın postoperatif dönemde de devam ettiği bilinmektedir. Vücudun stres yanıtını önlemek veya azaltmak suretiyle postoperatif morbidite ve mortaliteye etki etmek olasıdır (5). Anestezi uygulamasının intraoperatif ve postoperatif stres yanıtı önemli miktarlarda azaltılabileceği ve dolayısıyla hastanın prognozunu olumlu yönde etkileyebileceği bilinmektedir.

Anestezi yöntemleri arasında stres yanıtı en iyi baskılayan ve dolayısıyla en çok araştırılanlar bölgesel yöntemlerdir. Nosiseptif uyarı, hücresel değişikliklerin tek başlatanıdır. Nöral blokaj ile nosiseptif uyarının engellenmesi travma sonrası sonucu olumlu etkileyecektir. Anestezi ve anestezik ajanlarla birlikte cerrahi girişim, sıvı ve elektrolit değişiklikleri, hemoraji, hipoksi ve daha birçok faktör vücut için bir stres olup, sonuçta hipotalamo-hipofizer aktivitenin artışına yol açar (6). Günümüze kadar nöral blokajın bu potansiyel yararı ilgi odağı olmuş, bir çok yöntem ve ilaç kullanılarak stres yanıtın bu yolla engellenmesinin sonucu nasıl etkileyeceği araştırılmıştır. Burada kullanacağımız anestezi türünün önemi ortaya çıkmaktadır. Genelde bölgesel tekniklerin, özelde de epidural anestezinin stres yanıtı kontrol etmesi, çok yönlü etkilerinden kaynaklanmaktadır. Bu etkiler cerrahinin tipi, bloğun tipi, seviyesi ve derinliğiyle ilgilidir. Alt karın, pelvis ve alt ekstremitte cerrahilerinde lokal anestezik ajanlarla yapılan geniş alanlı ve derin epidural anestezi bu tip girişimlerde endokrin metabolik yanıtları engelleyebilmektedir. Epidural anestezi, hemodinamik stabilitesi, postoperatif ağrı kontrolünü sağlaması, kan kaybını azaltması, derin ven trombozu riskini aza indirmesi gibi özellikleriyle de uygun cerrahi girişimlerde giderek daha fazla tercih edilmektedir.

Biz çalışmamıza Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Ortopedi ve Travmatoloji Kliniği tarafından majör alt ekstremitte cerrahisi planlanan ASA I-III arası toplam 43 hastayı aldık. Epidural anestezi ile iki farklı lokal anestetik (bupivakain ve levobupivakain) ajanın cerrahiye nöroendokrin stres yanıt ve hemodinamik stabilite açısından farklı olup olmadığını araştırmayı planladık.

GENEL BİLGİLER

2.1. STRES YANIT

Organizmanın travma ve enfeksiyona verdiği fizyolojik değişikliklerle sonuçlanan endokrin, metabolik ve inflamatuvar prosesler stres yanıt başlığı altında değerlendirilirler. Burada söz konusu olan çeşitli zararlı uyarılar tarafından başlatılan ve vücudun homeostazını sağlamayı, dolayısıyla yaşamını sürdürmeyi hedefleyen bir seri otonom, nöroendokrin ve metabolik yanıtıdır. Zararlı uyarı ne olursa olsun, ortaya çıkan yanıtlar derecesi dışında birbirine benzer. Normal koşullarda homeostazda çok küçük değişiklikler olmakta ve bunlara yanıt da ancak küçük düzenlemeler şeklinde ve fizyolojik fonksiyonların bütünlüğünün korunmasına yönelik olmaktadır. Ancak büyük travma, açlık gibi durumlarda çok sayıda ve güçlü uyarılarla, kardiovasküler stabilite sağlanması, dokulara yeterli oksijen ulaştırılması, enerji maddelerinin mobilizasyonu, yara iyileşmesi ve ağrının azaltılmasına yönelik çok sayıda refleks uyarılmaktadır.

Stres yanıt oluşturan uyarılar arasında; dolaşım volümündeki değişiklikler, dokular veya kanın oksijen, karbondioksit veya hidrojen içeriğindeki değişiklikler, ağrı, emosyonel uyarılar, bazı maddelerin; özellikle glikozun kan düzeyindeki değişiklikler, vücut ısısı değişiklikleri ve sepsis sayılabilir.

Stres yanıt iki fazda incelenir; başlangıçtaki "akut ebb fazı" nda (şok fazı) metabolizma hızının yavaşlaması ve tüm fizyolojik süreçlerin depresyonu ile karakterize bir hipodinamizm durumu hakimdir. Cerrahi travmada bu faz yoktur veya geçici ve kısa sürelidir. Hiperdinamizmin hakim olduğu ikinci faz (akış fazı) ise cerrahi travmanın boyutuna ve komplikasyonların ortaya çıkışına göre günler ve hatta haftalar boyunca devam edebilir. Bu dönem metabolizma hızının ve kardiyak outputun artmasıyla karakterizedir.

2.1.1. Stres Yanıtın Afferent Yolu

Periferik sinir sistemi ve medulla spinalis ağrılı uyarılar ve doku hasarı için majör afferent yolu oluştururlar. Travma bölgesinde ağığa çıkan histamin, serotonin, kininler, prostoglandinler ve substans-P afferent nöral stimulusun başlamasını kolaylaştırıcı etki yaparlar. Hipotalamus da hem otonom sinir sisteminin nörolojik efektör mekanizmalarını (açlık, susuzluk, ısı regölasyonu) hem de hipofizin endokrin efektör mekanizmalarını (ACTH, TSH, GH, PRL, LH, FSH, ADH salgısı) kontrol ederek afferent yolun bir parçasını oluşturur. Afferent visseral duyu yolları da stres yanıtın afferent yoluna katılır. Bir başka afferent sistem hücrese düzeyde salgılanıp santral sinir sisteminde (SSS) bir çok reseptörle etkileşen polipeptid sitokinlerdir. Cerrahi girişim veya enfeksiyon bölgesinde lökositlerce salgılanan sitokinlerin hem lokal hem de sistemik etkileri vardır. Hem sitokinler hem de afferent sinir sistemi strese metabolik yanıtı etkileyen nöroendokrin değişikliklere neden olma kapasitesine sahiptirler. Her iki sistem de kısmen hipotalamus tarafından kontrol edilen kalitatif olarak benzer bir yanıtı yol açarlar.

2.1.2. Stres Yanıtın Efferent Yolu

Stres varlığında değişik seviyelerde afferent sinyaller alan SSS, hipotalamus tarafından entegre edilen bir deşarj hazırlar. Stresin tipine, şiddetine ve süresine paralel olarak birbirlerinden bağımsız şekilde adrenal medulladan salgılanan epinefrin ve sempatik sinir uçlarından salgılanan norepinefrin stres yanıtın boyutunu belirleyen iki ana mediatördür. Başlangığa kardiovasküler sistemi, gastrointestinal sistemi ve santral sinir sistemini etkileyerek vital organları koruyucu mekanizmaları devreye sokan artmış plazma katekolaminleri, daha sonra strese metabolik yanıtı başlatırlar.

Stres yanıtın birinci efferent mediatörü metabolik yanıtın ilk basamağını da oluşturan insülin salgısı ve insülinin hücrese alınımının azalması ile ortaya çıkan hiperglisemidir. Glukagon ise katekolaminlerin etkisiyle salgısı artan ve iskelet

kasından proteinleri mobilize ederek hepatik glikoneojenezi ve dolayısıyla hiperglisemiye arttıran bir diğer stres hormonudur.

Stres yanıtın ikinci efferent mediatörü ise hipotalamus-hipofiz kontrollü ön hipofiz hormonlarıdır. Artan ACTH'a paralel olarak yükselen adrenal glikokortikoidler ekstrasellüler ve intrasellüler mesafeler arasında sıvı geçişine neden olurken, substrat üretimine de yol açarlar. Kortizol, direk olarak yağ dokusu üzerindeki etkisiyle lipolize ve serbest yağ asitlerinin salınımına neden olurken iskelet kasından aminoasitlerin mobilizasyonuna, glukagon salgısında artışa ve katekolaminlere bağlı hepatik glikolizde artışa yol açarak da hiperglisemiye etkiler. Strese metabolik yanıtta stresin şiddetine paralel olarak kısa süreli bir artış gösteren GH direkt olarak veya somatomedinler yoluyla insülin etkisini inhibe ederken lipolizi de stimüle eder. FSH, LH ve PRL düzeylerinde ise stres sonrası anlamlı değişiklik gösterilememiştir. TSH ve T₄ seviyelerinde değişiklik olmazken esas aktif hormon olan T₃ de supresyon görülebilse de strese metabolik yanıtta bir hipermetabolizma hali söz konusudur.

Hipofiz arka lobundan salgılanan ADH ise strese metabolik yanıtın bir diğer önemli komponentidir; renal su emilimini arttırmak yanında pankreas adacık hücrelerine direkt sempatik etkiyle glukagon salınımına ve insülin baskılanmasına sebep olur.

Strese metabolik yanıtta somatik sinir sisteminin aktive ettiği renin-anjiotensin-aldosteron aksı da, normalde kan basıncı, vasküler volüm ve sodyum dengesince belirlenen feed-back mekanizmalarının kontrolünden çıkarak hipermetabolizmayı arttırır.

2.1.3. Cerrahiye Nöroendokrin Stres Yanıt

Cerrahiye stres yanıtı esas olarak hipotalamik, hipofizer ve adrenal sistemlerinin aktivasyonu ile karakterizedir (6). Girişim yerinden kalkan somatik afferent uyarılar ile birlikte başta sempatik afferent olmak üzere otonom afferent

uyarılar hipotalamusu uyararak bir seri hormonal yanıtı başlatmaktadır. Ancak burada cerrahi alandan salınan bazı maddelerin de rolü olduğu ortaya çıkmıştır. Son yıllarda büyük cerrahi girişimler sırasında ortaya çıkan metabolik, hematolojik ve immünolojik değişikliklerin çokluğu ve çeşitliliği bunlardan sadece konvansiyonel hormonlardaki artışın sorumlu olamayacağını ortaya koymuştur. Cerrahi alandan salınan bazı maddelerin (yara hormonları) de varlığı konusu yeniden gündeme gelmiştir (7). Travma veya enflamasyonlu bölgede makrofaj ve monositlerden salınan ve bir sitokin olan interlökin-1 isimli polipeptid, cerrahiden sonra gelişen birçok değişiklikten sorumlu bulunmuştur. Bu maddenin başta immün yanıt ve doku tamiri üzerindeki etkileri olmak üzere çeşitli fizyolojik fonksiyonları mevcut olup, klasik hormonlara bağlanamayan etkilerin birçoğunda aracı rolü oynayabileceği düşünülmektedir. Etkileri arasında ateş, nötrofil lökositlerde artma, akut faz proteini sentezi, karaciğerde demir ve çinko tutulması ile uyku üzerindeki etkileri sayılabilir (8). İnterlökin-1 T ve B lenfositleri üzerindeki etkileri ile de immün yanıtı etkiler.

Yaralanma bölgesinden ortaya çıkan histamin, serotonin, prostoglandinler, kininler ve lökotrienler gibi endojen aljezik maddeler de afferent nosiseptif uyarıları arttırarak, stres yanıtı katkıda bulunabilir. Örneğin; kortikotropin salınımı adrenal korteksten kortizol salınımını stimüle eder. Arginin ve vazopressin arka hipotalamustan salınır ve böbrek üzerine etkileri vardır. Pankreastan glukagon salınır ve insülin sekresyonu azalır. Hormonal değişikliklerin metabolik etkileri artmış katabolizma ve buna bağlı enerji kaynağı arttırmaya dayalıdır. Ayrıca kardiovasküler homeostazisi sağlamak için su ve tuz tutup sıvı volümünü koruma eğilimi vardır (7).

Stres yanıtın şiddeti direkt olarak doku travmasının boyutuna bağlıdır; küçük cerrahi girişimler sonrasında hafif şiddette ve geçici bir cevap gözlenirken, majör cerrahi girişimler sonrasında postoperatif morbidite ve mortaliteyi olumsuz yönde etkileyebilen şiddette endokrin metabolik bir yanıt ortaya çıkabilir (9).

2.1.4. Cerrahiye Nöroendokrin Stres Yanıtın Fonksiyonel Sonuçları

Sistemik stres yanıtının net majör etkisi, stresin tipine ve şiddetine paralel olarak artan metabolizmadır.

Hepatik glikoz üretimi, artan glikoneojenez ve glikojenoliz nedeniyle hızlanarak hiperglisemiye yol açar. İnsülin salgısında azalma ve periferik dokularda gelişen insülin rezistansı nedeniyle vücut glikoz klirensi de yavaşlar.

Yağ metabolizmasında artmış lipolizin sonucu olarak plazma serbest yağ asitleri ve gliserol düzeyi yükselir, bunlar da lipid oksidasyonu ile ana yakıt olarak kullanılmaya başlarlar.

Protein metabolizmasında ise bir katabolizma durumu hakimdir. Stresin boyutuna göre protein yıkımı iki katına çıkabilir. Strese metabolik yanıtta sentezi artan proteinler genellikle spesifik yapıya sahip akut faz proteinleridir. Bunlar karaciğerde ve lökositlerde interlökin-1 aracılığıyla sentezlenen C-reaktif protein, alfa₁ asit glikoprotein, haptoglobulin, alfa₁ antitripsin, serüloplazmin ve fibrinojendir. Transferrin ve albümin seviyeleri ise azalmış sentez, artmış yıkım ve interlökin-1 ile kaşektinin neden olduğu vasküler permeabilite artışı nedeniyle düşer.

Bir başka fonksiyonel sonuç ise azalan konak direncine bağlı enfeksiyon riskinin artmasıdır. İmmün sistemin hem hücresel hem de humoral komponentleri etkilenir. İmmün aktiviteyi baskılama özelliğine sahip c-AMP düzeyinin kortikosteroidler, katekolaminler, tiroid hormonları, insülin, GH, prostoglandin E₂ ve histamin gibi endojen maddelerce arttırılması strese bağlı immün disfonksiyonda önemli rol oynar. Stres yanıt koagülasyonun aktive, fibrinolizin inhibe olmasına bağlı olarak tromboemboli riskini arttırır.

2.2. STRES HORMONLARI

2.2.1. Kortizol

Kortizol; elektrolit, karbonhidrat, protein ve lipid metabolizmasını etkileyerek fizyolojik dengelerdeki herhangi bir değişime karşı organizmayı koruyan defans hormonudur. Steroid yapıda bir glikokortikoiddir. Böbrek üstü bezi korteksinde, zona retikularis ve zona fasikülata tabakalarından salgılanır. Sekresyonu hipofiz ön lob hormonu olan ACTH tarafından kontrol edilir. ACTH 39 amino asitli bir peptittir ve pro-opiomelanokortin denen bir büyük molekülden sentezlenir. Prekürsör; ACTH, β endorfin ve bir N-terminal prekürsöre metabolize olur.

ACTH glikokortikoidlerin adrenal korteksten salınımını stimüle eder ve dolaşan kortizol konsantrasyonu artır. Cerrahi, ACTH ve kortizolün en potent aktivatörlerinden biridir ve her iki hormonun artışı cerrahinin başladığı dakikalarda başlar. ACTH'ın salınması ise hipotalamustan salınan CRF (Kortikotropin releasing faktör) tarafından düzenlenir. Plazma kortizolü negatif feed-back mekanizması ile ACTH ve CRF düzeyini kontrol eder (10).

Kortizol adrenal kortekste mitokondri ve endoplazmik retikulumda kolesterolden sentezlenir. Günde 10-20 mg kadar üretilir. Normal değerleri 94-260 ng/mL arasında değişir. Kortizol kanda kortizol bağlayan protein ya da transkortin adı verilen α -globuline, daha az olarak da albümine bağlanır. Normalde % 94 bağlı, % 6 serbest olarak bulunur. Kortizol başlıca karaciğerde yıkılarak böbreklerle atılır (10).

Kortizol salınımında günlük değişim gösteren bir ritim vardır. Buna "diürnal ritim" denir. Günlük en yüksek hormon düzeylerine saat 06⁰⁰, en düşük düzeylere ise saat 22⁰⁰ dolaylarında erişilir. Diürnal ritim beynin intrinsek bir kontrolüdür(11).

Diürnal ritmin bozulduğu durumlar: Fiziksel stres (majör hastalık, cerrahi travma ve açlık), ciddi anksiyete, endojen depresyon, pitüiter bozukluk, cushing

sendromu, karaciğer hastalıkları, kronik böbrek yetmezliği, alkolizm ve plazma ACTH-kortizol sekresyonu karakteristik biçimde strese yanıt olarak oluşur (12).

Kortizol artışına neden olan durumlar: Strese yol açan durumlar, her tip travma, enfeksiyon, aşırı sıcak veya soğuk, norepinefrin ve diğer semptomimetiklerin enjeksiyonu, cerrahi prosedürler ve travmatizan hastalıklar neden olur.

Kortizolün etkileri:

a. Karbonhidrat metabolizması üzerine etkileri:

Glikoneojenezi stimüle eder. Hücrelerin glikoz kullanımını azaltır.

b. Protein metabolizması üzerine etkileri:

Proteolizi artırır.

c. Lipid metabolizması üzerine etkileri:

Lipolizi artırır.

d. İmmünolojik etkileri:

Lizozomal membran stabilizasyonu yapar. Vasküler membran geçirgenliğini azaltır. Enfeksiyonlara direnci azaltır. Bağışıklık sistemini zayıflatır.

e. Dolaşım üzerine etkileri:

Kardiak outputu ve myokardın katekolaminlere yanıtını artırır.

f. Böbrekler üzerine etkileri:

Renal kan akımı ve glomerüler filtrasyon hızını artırır.

g. Ca^{++} ve kemik üzerine etkileri:

Serum kalsiyumunu azaltır. Osteoporozu kolaylaştırır.

h. Santral sinir sistemi üzerine etkileri:

Öfori yapar. Psikoza yol açabilir.

i. Diğer etkileri:

İskelet gelişimini inhibe eder. Eozinofil ve lenfosit sayısını azaltır (11).

2.2.2. Tiroid Hormonları

Tiroid hormon sekresyonunu kontrol eden başlıca etki glikoprotein yapısında hipofizer bir hormon olan tirotropindir (TSH). TSH' nin salınımından primer olarak tirotropin releasing hormon (TRH) sorumludur. Tiroksin (T_4) ve triiyodotronin (T_3) TSH sekresyonunun negatif feed back inhibisyonunda rol oynar. Ayrıca kortizol ve diğer glikokortikoidler, dopamin ve somatostatin de TSH salınımını inhibe eder. TSH, tiroid follikül hücrelerinin bir plazma membran reseptörü aracılığıyla iyot uptake'ini, tiroid hormon sentezini ve sekresyonunu stimüle eder. Normal şartlar altında TSH; T_4 ve T_3 'ün fizyolojik sınırlar içindeki seviyelerini sürdürür. T_4 'ün tümü tiroid dokusu tarafından sentezlenir ve salınır. Üretilen miktar günde 90 μg dır. Bunun yanında dolaşımdaki T_3 'ün yalnızca % 20 si tiroid dokusu tarafından yapılır. Geri kalanı T_4 'ün 5-deiodinaz enzimi tarafından deiodinizasyonu ile elde edilir. Bu süreç özellikle karaciğer ve böbrek olmak üzere periferik dokularda gerçekleşir.

Tiroid hormonları dolaşımda 3 proteine bağlanırlar: tiroksin bağlayıcı globülin, transthyretin ve albümin. T_4 'ün dolaşımda yalnızca % 0.03 lük kısmı, T_3 'ün ise % 0.3 lük kısmı serbesttir (12). Özellikle T_3 başta olmak üzere hormonların bu çok az miktardaki kısmı hücrelere geçer ve çok sayıda etkiye sebep olur.

Tiroid hormonları beyin, dalak ve hipofizin ön kısmı hariç bir çok dokunun O_2 tüketimini arttırlar. Tiroid hormon aktivitesinin bir sonucu olarak metabolik hız ve ısı üretimi artar. Diğer etkileri; bağırsaklardan karbonhidrat emilimini arttırmak,

santral ve periferik sinir sistemini stimüle etmek ve uzun dönemde büyüme ve gelişmeyi etkilemektedir.

Tiroid hormonları ve katekolaminlerin aktivitesi arasında sıkı bir ilişki vardır. Genel anlamda epinefrin ve norepinefrin metabolik hızı artırır ve sinir sistemini stimüle eder. Tiroid hormonları kalpteki β -adrenoreseptörlerin sayısını ve etkinliğini artırır, myokardı katekolaminlerin etkilerine duyarlı hale getirir.

Serbest T_3 ve total T_3 konsantrasyonları cerrahiden sonra azalır ve günler içinde normal sınırlarına döner. TSH konsantrasyonları ilk 2 saat içinde azalır ve preoperatif değerlerine döner. Bu değişikliğin sebebi belli değildir ama tiroid hormonlarıyla katekolaminler ve kortizol arasındaki sıkı ilişkiye bağlı olabilir. Ekzojen steroidler T_3 'ü suprese eder, böylece cerrahiden sonraki hiperkortizolemi de T_3 konsantrasyonlarını deprese ediyor olabilir (7).

2.2.3. Growth Hormon

Ön hipofizden salınan, 39 amino asit peptitten oluşan protein yapısında bir hormondur. Salınımı hipotalamustan salınan Growth Hormon Releasing Hormon (GHRH) tarafından indüklenir. Growth hormon (GH) aynı zamanda somatotropin olarak da bilinir. Perinatal ve çocukluk çağında daha çok olmak üzere büyüme regülasyonunda büyük rol oynar. Bu hormonun bir çok etkisi insülin-like growth faktör (IGF) olarak bilinen küçük protein yapısında hormonlar tarafından yönlendirilir. En göze çarpanı IGF_1 dir. Karaciğer, kas ve diğer dokularda growth hormon stimülasyonuna bağlı olarak üretilir.

Growth hormonun aynı zamanda metabolizma üzerine de etkileri vardır. Protein sentezini stimüle, yıkımını inhibe eder. Lipolizi, yani trigliseridlerin yağ asitleri ve gliserollere yıkımını indükler. Anti insülin etkisi vardır; karaciğerde glikojenolizisi stimüle eder.

Travma ve cerrahi uyarı ile travmanın şiddetine bağlı olarak growth hormonun hipofizden salınımı artar, girişim sonrasında kısa sürede normale döner.

2.3. ANESTEZİNİN STRES YANITA ETKİSİ

2.3.1. Genel Anestezi

Genel anestezi ağrı veya travmanın algılanmasını sınırlayabilmekte, buna rağmen uyarıların hipotalamusa iletilmesini ve stres yanıt tetiğinin çekilmesini önleyememektedir. Genel olarak tüm intravenöz ve inhalasyon anestetik ajanlarının klinik dozlarda stres yanıtına bağlı endokrin – metabolik değişiklikler üzerinde ihmal edilebilir etkileri olduğu kabul edilmektedir.

Preoperatif korku ve anksiyetenin neden olduğu kortizol ve katekolamin düzeyindeki artış, trankilizan ve sedatifler ile premedikasyon yapılarak azaltılabilir (13). IV indüksiyon ajanları kortizol düzeyindeki artışı azaltmada inhalasyon ajanlarından daha etkilidir. Etomidat adrenal supresyon ile kortizol ve aldosteron yapımını inhibe etmektedir. Bu etki özellikle infüzyon şeklinde kullanıldığında daha belirgindir. Bu nedenle genel durumu düşkün yoğun bakım hastalarına sedasyon amacı ile etomidat verilmesi sakıncalı olabilir. Ketamin plazma katekolamin ve kortizol düzeyini yükselterek kardiovasküler etkiler yapar (14). Tiopental ve propofol adrenal yanıt üzerinde belirgin etki yapmazlar. İnhalasyon ajanlarından eter, siklopropan katekolamin salınımını artırırken, isoflurane ve enflurane azaltır. Yüksek doz opioid anestezisi doza bağımlı olarak katabolik yanıtı önler, ancak bu dozlarda solunum depresyonu gelişir, solunumun postoperatif dönemde de kontrol edilebileceği durumlarda kullanılabilir. Sternotomi, ekstrakorporal dolaşım, hipotermi gibi önemli derecede stres oluşturan durumlarda kullanımı faydalıdır.

Anesteziklerin dışında anestezi esnasında yapılan bazı işlemler de stres yanıtı yol açabilir. Laringoskopi ve entübasyon özellikle süksünilkolin kullanıldığında katekolamin düzeyinde artışa neden olur (14).

2.3.2. Rejyonel Anestezi

Ağrı ve cerrahinin bizzat kendisi sempatik aktivasyona ve bir dizi hormonal ve metabolik değişikliklere neden olur. Santral bloklar bu metabolik ve endokrin yanıtları değiştirebilir.

Nöral bloğun tek başına endokrin-metabolik fonksiyonlar üzerine etkisi sınırlıdır. Epidural ve spinal anestezi cerrahi strese olan yanıtı anestezi düzeyi ve cerrahi girişimin yerine göre azaltır. T₄-S₅ arası bir epidural blok alt karın bölgesindeki girişimlerde glikoz ve kortizol düzeyindeki artışı önlerken, T₆-S₅ bloğu bu artışı önleyememektedir. Üst karın girişimlerinde ise C₆ düzeyine kadar çıkan bloklar bile stres yanıtı önemli derecede azaltmakta ancak tam olarak önleyememektedir. Burada vagal ve olasılıkla frenik efferent yolun bloke olmaması, somatik blokajın yetersizliği, sempatik blokajın yeterli olmaması, diyafram ve peritondaki serbest sinir uçlarının uyarılması sorumlu olabilir. Ekstremitelerdeki girişimlerin oluşturduğu metabolik ve endokrin yanıt ise bölgesel anestezi ile tam olarak önlenabilmektedir. Bölgesel yöntemlerin afferent uyarıları bloke etmek yanında adrenal beze giden efferent yolları (T₆-L₂) bloke etmesinin de payı vardır. Anestezi stres yanıtından sorumlu olan afferent iletimi bloke ederek, adrenokortikal ve sempatik deşarjı travmanın kaynağına göre tamamen veya kısmen önleyebilir. Bu etki alt karın girişimlerinde daha belirgindir (14).

Epidural anestezi adrenal yanıtı baskılayarak hipertansiyonu, miyokardial stresi önler ve hiperglisemiye engel olur. Epidural anestezinin etkili olabilmesi için girişimin cerrahiden önce gerçekleştirilmesi ve anestezik etkinin strese neden olan tüm süreci kapsamaması gereklidir. Stres yanıt oluştuktan sonra gerçekleştirilen epidural anestezi hipotalamik – hipofizer – adrenal hattın aktivasyonunu önleyemez. Epidural anestezi aşırı kan kaybını, tromboembolik, pulmoner ve enfeksiyöz komplikasyonları azaltır. Doğumda katekolaminlerin epidural anestezi ile salınımının azalması uterus kan akımında artmaya ve yeni doğanda asit-baz dengesinde iyileşmeye neden olur.

Spinal anestezi derin bir analjezi sağlasa da sınırlı süresi nedeniyle stres yanıtı önlemede epidural analjezi kadar etkin olmaz.

Epidural anestezi girişimlerinde lokal anestetiklerin kullanımı metabolik ve endokrin stres yanıtı tamamen önlemektedir. Fakat opioitler sempatik blokaj yapmadığından bu konuda yetersiz kalır.

2.4. EPİDURAL ANESTEZİ

2.4.1. Tanım ve Tarihçesi

Epidural anestezi, lokal anestezi ilaçlarının epidural aralığa enjekte edilmesiyle, sinir lifleri boyunca aksonal iletinin belirli bir süreyle engellenmesi olarak tanımlanabilir. Bu da, spinal sinirlerin duramateri delerek intervertebral foraminallara doğru uzandıkları epidural aralıkta bloke edilmeleriyle sağlanır. Epidural anestezide başlıca duyuşal ve sempatik lifler bloke olurken, motor lifler kısmen ya da tamamen bloke olurlar. Anestetik solüsyonun verilme yerine göre, torakal, lumbar veya kaudal epidural bloklardan söz edilir (15).

Epidural aralığa verilen lokal anestezi solüsyonu, volüme bağımlı olarak, aşağı ve yukarı doğru yayılır. Lokal anestezinin bir kısmı vasküler absorpsiyonla sistemik dolaşıma katılır ve sistemik etkilere yol açabilir. Enjeksiyon yerine yakın segmentlerde etki en hızlı olarak ortaya çıkar. Ancak; L5 ve S1 segmentleri, muhtemelen bu köklerin daha kalın olması nedeniyle daha yavaş olarak etkilenir. Epidural anestezide etkinin başlamasını hızlandırmak için yüksek yoğunlukta ilaç kullanılması, ilacın alkalize veya karbonize edilmesi gibi yollara başvurulabilir (1,16). Epidural anestezi ilk kez 1895’de Cathelin tarafından sakral bölgede, 1921’de de Pages tarafından lumbar bölgede yapılmıştır (17). Touhy’nin 1945 yılında spinal anestezi için geliştirdiği kateter tekniğinin Curbelo tarafından 1949 yılında epidural blok sırasında kullanılması epidural blokta önemli bir aşamadır (18).

2.4.2. Anatomi

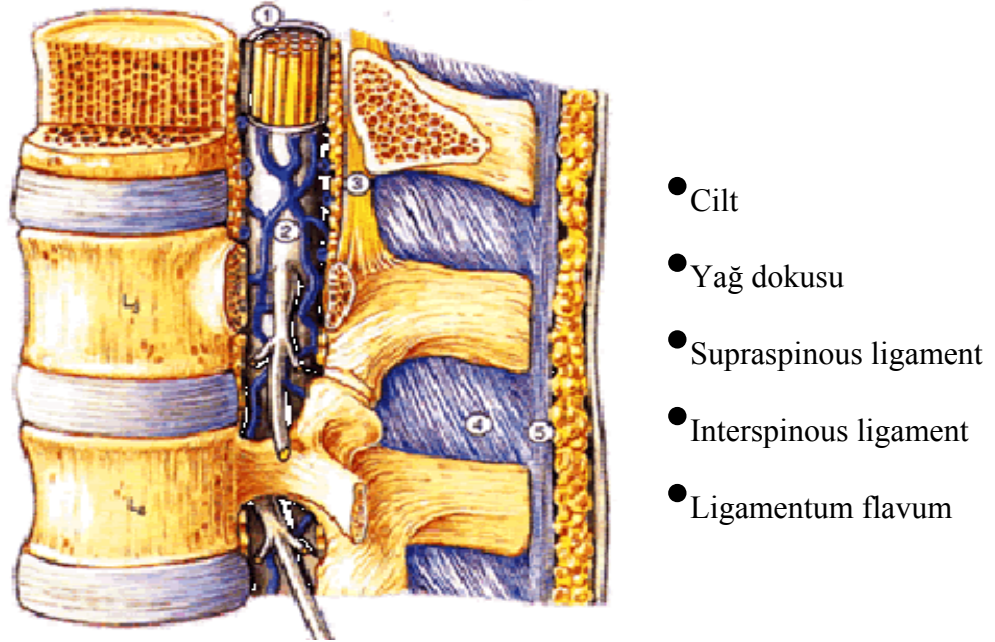
Kolumna vertebralis 33 ayrı vertebranın üstüste sıralanması ve birbirine bağlanması sonucu meydana gelen bir sütundur. Bu sütun 7 servikal, 12 torakal, 5 lumbar, 5 sakral ve 4 koksigeal vertebradan oluşur. Bu 33 vertebranın 24 tanesi birbirine eklemler aracılığıyla bağlanmıştır. Bunlara presakral vertebralar denilir. Kalan 9 vertebradan 5 tanesinin birleşmesinden sakrum meydana gelmiştir. En altta bulunan küçük ve tam gelişmemiş 4 vertebranın birleşmesinden koksiks denilen kemik meydana gelmiştir.

Tipik bir vertebranın anterior bölümü cisim (corpus), posterior bölümü arkus'dan oluşur. Pediküller ve vertebral arkusun birleşim yerinde processus transversuslar bulunur. Birleşen laminaların dorsal çıkıntısı processus spinosustur (19). Epidural aralık duramater ile vertebral kanal arasında foramen magnumdan sakrokoksigeal membrana kadar uzanan potansiyel bir aralıktır. Bu aralık ventralde duramater, dorsalde ligamentum flavum, kraniyalde foramen magnum, kaudalde sakrokoksigeal membran ile sınırlıdır. Foramen magnum hizasında periostla birleşerek devamlılığı sona erer, intrakraniyal boşlukta devamlılığı yoktur. Bu nedenle epidural aralığa verilen solüsyon C1 segmentinden yukarı çıkamaz (20,21,22,23).

Anatomik olarak epidural aralık ile subaraknoid aralığı birbirinden ayıran en önemli engel duramaterdir. Ciltten epidural mesafeye kadar olan uzaklık ortalama 4-6 cm arasındadır. Bu mesafe zayıflarda 3 cm, şişmanlarda 8 cm'ye kadar değişebilmektedir.

Epidural aralık genişlikleri değişik bölgelerde farklılık gösterir. Servikal bölgede 1,0-1,5 mm, üst torasik bölgede 2,5-3,0 mm, lomber bölgede 5,0-6,0 mm olup, dura kalınlığı alt torasik bölgede en kalın, lomber bölgede ise en incedir. Epidural aralıkta, torasik bölgede en fazla, sakralde en az olmak üzere hastaların % 80'inde negatif basınç mevcut olup bu negatif basınç iki şekilde açıklanmaktadır (20,21,22,24,25).

Orta hat sagittal plan üzerinde epidural aralığa ulaşmak için geçilmesi gereken yapılar şunlardır: Cilt ve cilt altı dokular, supraspinöz ve interspinöz ligament, ligamentum flavum (Şekil 1).



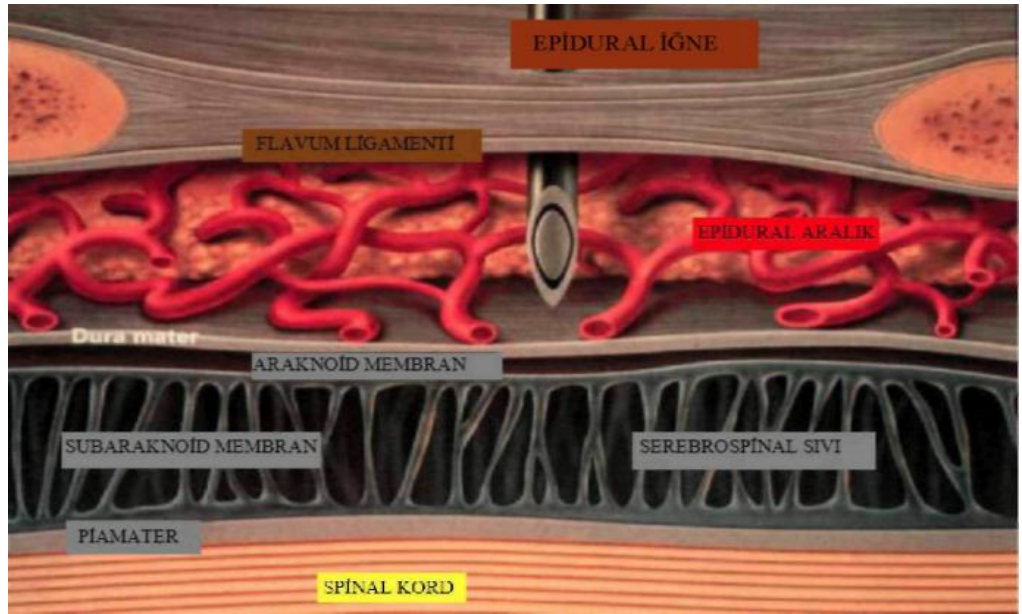
Şekil 1. Vertebral Kolon Ligamentler

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

b. Negatif intraplevral basınç, intervertebral foramenler yolu ile epidural alana yansımaktadır. Amfizem gibi akciğer hastalıklarında, özellikle yatar pozisyonda negatif basınç kaybolabilir. Epidural venlerde distansiyona yol açan gebelik gibi etkenler de negatif basıncı ortadan kaldırabilir, hatta pozitifleştirir. Doğum eylemi sırasında epidural basınç + 8 ile + 15 cm H₂O'ya kadar çıkabilir. Epidural basınç, lumbar bölgede - 0,5 ile - 1,0, torakal bölgede - 2,0 ile - 3,0 cm H₂O kadar, sakral bölgede ise sıfırdır.

Epidural aralık, gevşek bağ doku, yağ dokusu, dural kılıfları ile birlikte spinal sinirler, damarlar ve lenfatikler içerir (Şekil 2). Epidural ven pleksusu ventral ve lateralde daha sık, orta hat üzerinde ise daha seyrek. Vertebral kanalın venleri, internal vertebral venöz pleksusun bir parçası olup, büyük kısmı epidural aralığın

anterolateralinde yer alan geniş ve zengin venöz pleksuslar oluşturur. Valvsiz olan bu venler aşağıda pelvik, yukarıda intrakraniyal venler ve intervertebral foramenler yolu ile de torasik ve abdominal venlerle doğrudan bağlantılıdır. Ayrıca bu venler bazı özel durumlarda (öksürme, ıkınma, abdominal kitle, gebelik) vena kava obstruksiyonu nedeniyle genişleyerek epidural aralığı daraltırlar. Bu sakıncaları en aza indirmek için, epidural aralığa orta hattan girilmeli, epidural venlerin dolgunluğunu artıran durumlar sırasında enjeksiyon yapılmamalıdır. Yukarıda belirtilen özel durumlarda ilacın dozu azaltılmalı ve ilaç çok dikkatli aspirasyondan sonra verilmelidir. Epidural aralıkta arter yoktur, anterior spinal arterin kollateralleri epidural aralığın lateralinde duraya yakın seyrederek. Epidural kanül orta hattan saparsa bunları da zedeleyebilir. Lumbal ve torasik bölgeleri besleyen unilateral Adamkievitz arterinin de uygulama esnasında orta hattan sapan kanül tarafından zedelenmesi olasıdır. Epidural yağ dokusu en çok arkada olmak üzere vertabral kanalın her tarafında bulunur ve kapillerlerden oldukça zengindir. Miktarı, kişinin toplam yağ miktarı ile orantılıdır. Yaş ilerledikçe yağ dokusunun miktarı da azalmaktadır (20,22,25).



Şekil 2. Epidural aralıktaki yapılar

2.4.3. Epidural Anestezi Fizyolojisi

Epidural aralığa verilen lokal anestetikler etkilerini; spinal sinirlerin koruyucu kılıflarını kaybettikleri intervertebral foramina bölgesinde, intervertebral foramenlerden sızarak paravertebral bölgede, duradan difüzyonla, spinal ön ve arka kökleri ve hatta spinal kordu subaraknoid alanda bloke ederek gösterirler.

Lokal anestetiklerin epidural aralıkta çeşitli kaçış yolları vardır (26,27):

- a. İntravertebral foramina,
- b. İlacı absorbe ederek bölgeden uzaklaştıran kan damarları ve lenfatikler,
- c. Yarıgeçirgen membran görevi yaparak, ilacın serebrospinal sıvıya geçmesini sağlayan duramater,
- d. İlacı absorbe eden epidural yağ dokusudur.

L₅ ve S₁'deki çok büyük spinal sinirler, epidural boşlukta bloke edilmesi en zor sinirlerdir (28). Epidural aralığa verilen lokal anestetik solüsyon, volum, uygulanan doz ve kontrasyona bağlı olarak penetre olduğu nöral dokuda aksiyon potansiyelini bloke eder. Böylece periferden gelen afferent impulsların ilerlemesi engellenir. Klinik olarak fonksiyon kaybı şu sırayı izler; ağrı, ısı, dokunma, proprioseptif duyu ve iskelet kası tonusu. Bloğun geri çekilmesi ise oluşma sırasının tam tersidir. Önce motor blok, sonra sensoryal blok, sonra da sempatik blok ortadan kalkar. Sempatik blok sensoryal bloktan 2-4 segment yukardadır. Motor blok ise sensoryal bloktan 2 segment aşağıdadır (29).

2.4.4. Epidural Anestezi Düzeyini Etkileyen Faktörler

- a. Lokal anestetik solüsyonun volüm ve konsantrasyonu:

Anestezi uygulanacak her bir spinal segment için 1-2 mL anestetik madde uygun doz olarak belirlenebilir .

- b. Enjeksiyonun yeri:

Anestelize edilmek istenen alanın orta kısmına uyan segment hizasına enjeksiyon en uygun yaklaşımdır (27,30). Epidural aralığın genişliği kraniyal yöne doğru giderek azaldığından, aynı miktar lokal anestezi ile torasik bölgede, lomber bölgeye oranla daha fazla segment bloke olur.

c. Hastanın yaşı:

Epidural alanın genişliğinin ve kompliansının yaşla birlikte azalmasına bağlı olarak verilecek doz da azalır (26,27,30). Ayrıca yaşlılarda verilen volümün daha çok sefalik yayılımı olacağı için titre edilerek verilmesi en doğrusu olacaktır.

d. Hastanın boyu:

Boy sefalet doğru yayılmayı etkilediği için boy uzadıkça segment başına verilecek lokal anestezi dozu da artmaktadır (26,30).

e. Hastanın pozisyonu:

Çalışmalarda enjeksiyon sırasında hasta pozisyonunun anestezi ajanın yayılımını etkilemediği gösterilmiştir (28). Büyük sinir köklerini (L₅-S₁-S₂) içeren işlemlerde oturur pozisyondaki doz enjeksiyonu hastalarda başarılı blok olasılığını artırmaktadır. Enjeksiyon sonrası hastanın pozisyonu ilgili tarafa yayılımı belirginleştirir (27,31).

f. Hastanın kliniği:

Gebelik, intraabdominal kitle ve asit gibi intraabdominal basıncın arttığı durumlarda alt bölgelerden venöz dönüş, vertebral ve epidural pleksuslara dağılır. Bunun sonucunda da epidural aralığın hacmi daralır ve ilacın yayılımı artar (26,27,30).

g. Lokal anestezi ilaçlar:

Çeşidi; etki süre ve kaliteleri farklıdır.

Epidural anestezide vazokonstriktör ilavesinin etkisi tam olarak

belirlenememiştir. Bupivakainde vazokonstrüktör ilavesi iki segment gerileme zamanını etkilemezken lidokainde ve mepivakainde bir çok klinisyen sürenin uzadığını belirtmektedirler (32). Fakat lokal vazokonstrüktör ilavesinin ek bir avantajı vasküler absorpsiyonu ve pik plazma seviyesini azaltması sonucu epidural anestezide büyük volümlerde kullanılan ajanların artmış toksisite riskini azaltmasıdır.

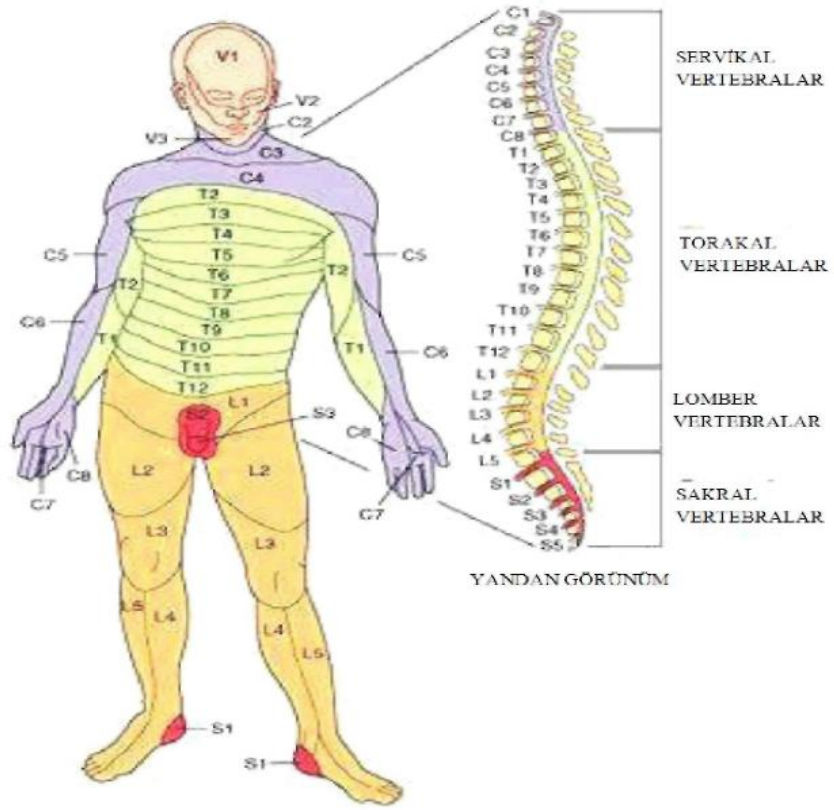
Lokal anestezinin pH ayarı; Günümüzde kullanılan ajanlar kimyasal stabilite ve bakteriostaz için daha çok 3,5-5,5 pH da saklanır. Bu pH da iyonik formda bulunurlar. Fakat etkinin başlaması için gereken sinir hücre membranına lokal anestezinin penetre olması delinmesi işlemi daha çok ajanın non iyonik formunda olduğundan enjeksiyon öncesi sodyum bikarbonat ilavesi pH' ı fizyolojik pH' ya yaklaştırarak non iyonik formun konsantrasyonunu arttırarak etkinin başlama zamanını hızlandırıp bloğun yoğunluğunu arttırabilir.

Lokal anestezige opioid veya alfa 2 agonist (örneğin; klonidin) eklenmesi ile sensoryal blok daha iyi olur, anestezisi alanı büyür, motor blokta değişiklik olmaz (30,33).

2.4.5. Epidural Anestezinin Sistemler Üzerine Etkileri

Epidural anestezinin sistemler üzerindeki temel etkisi sempatik sinir liflerinin blokajı yoluyla gerçekleşmektedir. Sempatik çekirdekler medulla spinalis üzerinde C₈-L₂ segmentleri arasında bulunurlar. Parasempatik çekirdekler ise sakral segmentlerde bulunurlar (S₂-S₄). Bu nedenle, epidural anestezisi yöntemiyle kimyasal bir sempatektomi yapıldığı düşünülebilir. Epidural aralığa verilen lokal anestezik dozu da dikkate alındığında, vasküler emilime bağlı sistemik etkiler de görülebilir (34).

Vertebral kolonu terk eden spinal sinirler, deride belirli bir yayılım göstererek dermatomları oluştururlar. Epidural ve spinal anestezisi gibi bölgesel yöntemlerin çoğunda, anestezisi düzeyinin belirlenmesi, komplikasyonların değerlendirilebilmesi için dermatomların bilinmesi önemlidir (Şekil 3).



Şekil 3. Vücut dermatomları

2.4.5.1. Kardiyovasküler Etkiler

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

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

Epidural anestezinin yüksekliğine bağı olarak bloke edilen sempatik liflerin sayısı ile orantılı olarak hipotansiyon gelişebilir. L₂' nin altında oluşan blok ile hipotansiyon gelişmemekle birlikte, T₁₋₃ arasında tam sempatik denervasyon oluşur. Sempatik denervasyon bölgesinde arter ve arterioller dilate olmakta, total periferik direnç ve kan basıncı düşmektedir (33). Venöz dilatasyon ve kanın periferde göllenmesi ile venöz dönüş azalır böylece, kardiyak debi ve kan basıncı belirgin olarak düşer. Eğer olaya hipovolemi de eşlik ederse bu düşüş artar. İşlemden önce kan volümünün normal veya biraz fazla olması güvenliği artırır.

Sempatik denervasyon sonucu pulmoner arter basıncı düşer. Kanın operasyon sahasından diğer dokulara redistribüsyonu sonucunda da, intraoperatif kan kaybı ve postoperatif tromboembolik komplikasyonlar azalır (35).

Epidural bloğun 4. torasik dermatomdan daha yukarı çıkması ile kardiyak efferent sempatik liflerin (kardio-akseleratör) bloke olması sonucunda bradikardi oluşur. Venöz dönüşün azalması ile sağ kalp basıncı düşer. Bu da bain-bridge refleksi ile bradikardiye neden olur. Hidrostatik karotik sinüs refleksi ve diğer baroreseptör mekanizmalar düşük kan basıncına taşikardi ile cevap verirlerse de Bain-bridge refleksi daha baskın olduğundan bradikardi daha sık görülür (36).

Ortalama aort basıncı düşmesine bağı olarak koroner perfüzyon da azalır. Afterload azalması, myokardın oksijen gereksinimini azaltacağından normal kişilerde perfüzyon yeterlidir ancak iskemik kalp hastalarında bu durum önemlidir (35,36).

Anestelize olmayan vücut birimlerinde, periferik rezistansın düşmesine bağı olarak kompensatuar vazokonstriksiyon olur. Anestezinin yüksekliği ile doğru orantılı olarak O₂ tüketimi azalır. Epidural blok sonrasında ekstremitelerdeki kan akımı artarken, kas kan akımı azalır (34).

Periferik vasküler hastalığı olanlarda epidural anestezinin genel anesteziyle karşılaştırıldığı akım çalışmalarında; alt ekstremitelerin vasküler rekonstrüksiyonu sırasındaki distal kan akımının daha fazla olduğu ve postoperatif vasküler greft

oklüzyonunun daha az olduğu gösterilmiştir. Ayrıca genel anestezi sırasında derin ven trombozu oranı % 33 iken epidural blokta % 10 olarak bulunmuştur (28).

2.4.5.2. Solunum Sistemine Etkisi

Akciğerlerin sempatik innervasyonunun T₂₋₄ spinal köklerden olduğu bilinmektedir.

Anestezinin üst seviyesi T₇₋₁₀ arasında ise solunumda önemli bir değişiklik olmaz. Anestezi seviyesi torasik myotomları da kapsayacak şekilde yükseldikçe interkostal adelerin assendan paralizisi başlar (36).

Sırtüstü yatan istirahat halindeki kişide T₄'e kadar olan bloklarda, innervasyonu n.frenikus ile olan diyafragmanın kompanzasyonu ile solunum fonksiyonları genellikle etkilenmez. Hatta bütün interkostal adeler paralize olsa dahi diyafragmanın kompanzasyonunun respiratuar dengenin sağlanmasına yeteceği bildirilmiştir (37).

Adrenal medulla ile birlikte sempatik stimölasyon bronşial dilatasyona ve pulmoner arter vazokonstriksiyonuna yol açmaktadır. Yüksek bloklarda bu liflerin kısmen ya da tamamen bloke olmaları ile vagal aktivitede artma ve bronşial spazm görülebilir. Solunum arresti daha çok hipotansiyon ve kardiak output düşmesi sonucu gelişen solunum merkezi iskemisine ve yüksek bloklarda n.frenikusun da tutulumuna bağlıdır (34).

Karın kaslarının ve interkostal kasların paralizisinden sonra kişi öksüremez. Aspirasyon riski göz önünde bulundurulmalıdır (33, 36).

2.4.5.3. Obstetrik Etkiler

Hipotansiyon gelişirse uterus kan akımı azalabilir. Aktif eylem başladıktan sonra yapılan epidural anestezinin eylem seyrini değiştirmediği gözlenmiştir. Annede

oksijen tüketimini azaltması, daha iyi ve düzenli solunumla PaO₂'yi yükseltmesi, asidoz ve katekolamin salınımını önlemesi gibi nedenlerle fetus için daha iyi bir ortam yaratır (36,38).

2.4.5.4. Gastrointestinal Sisteme Etkisi

Epidural blok sonrasında sempatik blok sonucu, parasempatik aktivite artışı ile peristaltik hareketler artar. Bu şekilde postoperatif dönemde ileus gelişmesi engellenmiş olur. Ancak peristaltizm artışı ve intraabdominal basınç artışı intestinal obstüksiyon halinde istenmeyen etkilerdir (39).

2.4.5.5. Mesane Fonksiyonuna Etkisi

S₂₋₃₋₄ düzeyinde blok sonucu geçici atoni gelişir. Bu atoni kısa süreli olup, lokal anesteziğin etkisinin geçmesi ile mesane fonksiyonları normale döner (38).

2.4.5.6. Nöroendokrin Etkisi

Epidural anestezi, spinal korddan geçen ve travmaya karşı gelişen metabolik yanıtın kısmen sorumlu olan adrenokortikal ve sempatik deşarjı kısmen (major invaziv cerrahi sırasında) veya tamamen (alt ekstremitte cerrahisinde) önleyebilir. Nöroaksiyal bloklar katekolamin salınımını azaltarak perioperatif aritmileri ve iskemi insidansını azaltabilir. Epidural blok, yeterli yükseklik ve sürede ise stres yanıtı en aza indirir, hatta ortadan kaldırabilir (39).

Bu yanıtın baskılanmasını artırmak için nöroaksiyal blok cerrahi insizyondan önce başlatılmalı ve etkisi postoperatif döneme kadar uzatılmalıdır.

2.4.5.7. Vücut Isısına Etkisi

Sempatik blokaja bağlı periferik vazodilatasyon, dolaşıma geçen lokal anesteziğin ısı regülasyon merkezini etkilemesi, spinal kordda afferent termoreseptör liflerin inhibisyonuna bağlı periferik algılama bozukluğu, soğuk lokal anesteziğin kullanılması ile termosensitif yapıların etkilenmesi gibi nedenlerle epidural blok sonrasında hastalarda hipotermi ve titreme ortaya çıkabilir. Bu faktörler arasında en çok soğuk lokal anesteziğin kullanımının etkisi ön planda tutulmaktadır (34,37).

2.4.6. Epidural Anesteziğin Komplikasyonları

2.4.6.1. Anatomik ve Teknik Sorunlarla İlgili Komplikasyonlar

a. Yanlışlıkla dura delinmesi ve total spinal blok: İşlem sırasında gerekli koşullara uyulmaması ile ortaya çıkan bir komplikasyondur. Mutlaka test doz olarak 1-2 mL lokal anesteziğin verildikten sonra 5 dk. beklenmeli ve spinal blok gelişmediği takdirde lokal anesteziğin solüsyonun geri kalan miktarı verilmelidir. Yerleştirilen kateterin lokalizasyonu başlangıçta epidural aralıkta olsa bile duranın delinebileceği akıldan çıkarılmamalıdır. Total spinal blok oluştuğunda kardiyak ve respiratuar arrest gelişme olasılığı çok yüksektir. Bu durumda gerekli resüsitasyon uygulanmalıdır (40).

b. Masif subdural yayılım: Araknoid membran zedelenmeden asimmetrik bir analjezi gelişebilir.

c. Epidural venlere girilmesi: İntravasküler olarak lokal anesteziğin verilmesi halinde sistemik toksik reaksiyonlar gelişebilir (41).

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

e. Epidural apse: Genellikle endojen bir enfeksiyona bağlı olarak ortaya çıkar. Şiddetli sırt ağrısı, lokal hassasiyet, lokositoz, miyelogramda bası bulguları, yüksek ateş vardır. Acil cerrahi dekompresyon gerekir (41).

f. Anterior spinal arter sendromu (Adamkiewicz sendromu): Yüksek doz adrenalini solüsyonların kullanılması ve ani iskemiye bağlı olarak anterior spinal arterin vazokonstriksiyonu ile spinal kord iskemisi ve paralizisi gelişebilir (41).

g. Epidural aralıktaki kateterin kopması: Kateterin ilerletilemediği durumlarda, iğne epidural boşlukta iken kateterin geri çekilmesi durumunda kopabilir. Laminektomi ile kopan parçanın çıkarılması gerekir (42).

h. Lokal anestezi ajanlarının toksik etkileri: Lokal toksisite olarak klinikte kullanılan konsantrasyonların üzerindeki konsantrasyonlarda (rneğin: periferik bloklarda % 10 konsantrasyonda) kullanılmaları halinde irreversible sinir hasarı ve kas içine enjeksiyonlarında reversibl myojenik toksisite gelişebilir. Sistemik toksisite olarak ise lokal anesteziyi yüksek kan pik konsantrasyonunda santral sinir sistemi ve kardiyovasküler sistemde önce stimlasyon sonra da depresyon fazları gelişebilir.

2.4.6.2. Dura Ponksiyonuna Bağlı Baş Ağrısı

Özellikle 16-18 gauge gibi kalın iğnelerle dura delmesine bağlı dıŐarı beyin omurilik sıvısı sızması sonucu gelişir. İnsidansı % 40 ile % 80 arasında deėiŐmektedir. Ponksiyondan 1-2 gün sonra da görülebilmektedir. Ağrı frontal ve oksipital bölgededir. Oturma, öksürme, ıkınma ile artar, yattınca azalır, ya da geçer. Yatak istirahati, 3 L/gün intravenöz sıvı tedavisi ve analjezik uygulanır. Çok Şiddetli ise aseptik teknikte aynı aralıktan girilerek yaklaşık 15 mL venöz kan ile epidural kan yaması yapılabilir (28).

2.4.6.3. Sırt ve Bel Ağrısı

Genellikle kalın iğne kullanıldığında ve tekrarlayan iğne batmaları sonucunda gelişebilir.

2.4.6.4. Mesane Disfonksiyonu

Özellikle sakral segmentlerin tutulması durumunda görülmektedir.

2.4.6.5. Nörolojik Sekeller

En sık nörolojik sekel nedenleri :

- a. Spinal kord ve köklere iğnenin doğrudan zarar vermesi
- b. Spinal kord ve köklerin kompresyonu
- c. Nörotoksisite
- d. İskemi
- e. Anterior spinal arter spazmı ve trombozudur.

2.4.7. Epidural Anestezi Endikasyonları

- a. Cerrahi Endikasyonlar:
 - a1. Üst ve alt batin cerrahisi
 - a2. Ürolojik, pelvik cerrahi
 - a3. Kalça ve alt ekstremitte operasyonları
 - a4. Periferik damar hastalıklarında cerrahi
 - a5. Obez hastalarda cerrahi
 - a6. Toraks cerrahisi
 - a7. Bukkal pemfigus ve malign hipertermi öyküsü olan hastalardaki anestezi

uygulaması

- a8. Özel cerrahi girişimler; feokromasitoma gibi (17,43).
- b. Postoperatif ve Posttravmatik Ağrının Giderilmesi: Devamlı infüzyon teknikleri ve hasta kontrollü analjezi teknikleri.
- c. Kronik Ağrının Teşhis ve Tedavisi
- d. Obstetrik Girişimler
- e. Acil Cerrahi Girişimler veya Ağrı Kontrolünün Gerekli Tok Hastalar
- f. Yeni Epidural Teknikler (17,43).

2.4.8. Epidural Anestezinin Kontrendikasyonları

2.4.8.1. Kesin Kontrendikasyonlar

- a. Sistemik veya lokal enfeksiyon
- b. Kanama ve şok
- c. Kanama diyatezi ve antikoagülan tedavi
- d. Santral sinir sistemi hastalıkları
- e. Lokal anestetik maddeye duyarlılık
- f. Hastanın yöntemi istememesi (17,43).

2.4.8.2. Göreceli Kontrendikasyonlar

- a. Santral veya periferik nörolojik hastalık
- b. Mini doz heparin kullanımı
- c. Aspirin veya diğer antiplatelet etkili ilaçlar
- d. Kesin kardiyak patoloji (hipotansiyon kompanze edilemez); Aort stenozu, konjestif kalp yetmezliği
- e. Süresi belirsiz ve acil cerrahi
- f. Kooperasyon kurulamaması

- g. Psikoz veya demans
- h. Vertebral kolon deformiteleri, artrit, osteoporoz
- i. Ciddi baş ve bel ağrısı olanlar (17,43).

2.4.9. Epidural Anestezide Başarısızlık Nedenleri

- a. İlk doz ve volümün yetersiz olması
- b. Cerrahi insizyon öncesi yeterli süre beklenmemesi
- c. Epidural alanın orta hattında septa bulunması
- d. Kateterin 4 cm'den fazla ilerletilmesi
- e. Bilek ve ayak cerrahisi (L₅, S₁, S₂ sinirlerinin kalın olması nedeniyle tam olarak bloke edilememesi).
- f. Dura delinmesi
- g. Kateterin epidural vene girmesi
- h. Yalancı direnç kaybı; bazı genç erişkinlerde spinal ligamanlar yumuşaktır ve epidural alana girilmiş hissi verebilir, interspinöz ligamanlar arasında kistik dejenerasyon da buna neden olabilir (44,45).

2.5. LOKAL ANESTEZİKLER

Bölgesel anestezi; vücudun belirli bölgesinde, sinir iletiminin geçici olarak durdurulması demektir. Lokal anestetikler ise uygun yoğunlukta verildiklerinde, uygulama yerinden başlayarak, sinir iletimini geçici olarak bloke eden maddelerdir (43).

Lokal anestetikler, anestezi ve analjezinin yoğunluğunu arttırmak, etki süresini uzatmak veya başlangıç hızını arttırmak için kombine edilebilir ve diğer adjuvan medikasyonlarla birlikte kullanılabilir. Kimyasal yapı bu ilaçların metabolizmasını ve vücuttan eliminasyonunu belirler (46).

Lokal anestezipler, alkoller ile aminler olmak üzere iki ana gruba ayrılmaktadır (17). Amin grubu da taşıdıkları bağlara göre ester ve amid olarak iki alt gruba ayrılır (17). Amino-esterler; paraamino benzoik asidin ester derivelileridir ve plazma kolinesterazı ile metabolize edilir. Metabolik ürünü allerjen olarak bilinen paraamino benzoik asid (PABA)'dir. Bu yüzden allerjik reaksiyonlar sıktır. Diğer yandan amino amidler; amid bağları olan bileşiklerdir ve karaciğer tarafından metabolize edilir. Allerjik reaksiyon potansiyeli oldukça azdır.

Lokal anestezipler, klinik özelliklerine göre üç temel kategoride sınıflandırılabilir:

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

Lokal anesteziplerin genel özellikleri Tablo 1'de verilmiştir (28,47).

Tablo 1. Lokal anestetiklerin etki potansiyeli, etki başlangıçları, pKa değerleri, proteine bağlanma oranları.

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

2.5.1. Lokal Anesteziklerin Etki Mekanizması

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

Lokal anestezikler sinir lifleri ve diğer uyarılabilir hücrelerde;

- a. Aksiyon potansiyelinin yükseliş hızını yani depolarizasyon hızını yavaşlatırlar.
- b. Aksiyon potansiyelinin amplitüdünü azaltırlar veya ortadan kaldırırlar.
- c. SSS'de eksitasyon eşiğini azaltırlar.
- d. İmpuls iletim hızını düşürürler ve iletimi tam bloke ederler.

Sinir membranını stabilize ederek uyarılmasına engel olur. Zardaki fosfolipidlerle birleşerek sodyum, potasyum ve kalsiyum iyonlarının zardan geçişlerini engelledikleri, protein reseptörleri ile birleşerek uyarıların protein reseptörlerinin gözenek çapında yaptıkları genişlemeyi önledikleri veya sodyum reseptörleri ile birleşerek ya da membranın hidrokarbon bölgesine giderek, sodyum kanallarını tıkamaları sonucu membranı stabilize ettikleri ileri sürülmektedir (17).

Her tip sinir lifi lokal anesteziklerden etkilenir. Ancak bu etki, ince liflerde kalınlardan, miyelinsiz liflerde miyelinlilerden daha çabuk ve daha düşük lokal anestezi yoğunluklarında görülür (17).

2.5.2. Lokal Anesteziklerin Farmakokinetiği

Emilim: Lokal anesteziklerin uygulandıkları yerden emilerek sistemik dolaşıma geçişlerini etkileyen faktörler; doz, enjeksiyonun yeri (bloğun tip), ilacın pH'ı, yağda erirliği ve vazokonstriktör madde eklenmesi ile ajanın fizikokimyasal ve farmakolojik özellikleridir. Yağda erirliği yüksek olan lokal anestezikler potenttir. Lokal anestezik sistemik olarak emildikten sonra ilk karşılaştığı organ akciğerdir.

Burada ilacın büyük kısmı geçici olarak tutulur ve diğer organların birdenbire büyük miktarda ilaçla karşılaşması engellenir (36,43).

Dağılım: Ester grubu anestezipler, plazma kolinesterazları ile çok hızlı yıkıldıklarından plazma yarı ömürleri çok kısadır. Amid grubundakiler ise, vücutta yaygın olarak dağılırlar (36,43).

Metabolizma ve Atılım: Ester grubu lokal anestezipler, plazma kolin esterazı ile hidrolize olarak suda eriyen alkol ve karboksilik asitlere dönüşürler. Bu ürünler, aktif olmayıp bazen antijenik özelliklerinden dolayı, hipersensitivite reaksiyonlarına yol açabilirler. Amid grubu lokal anestezipler, karaciğerde mikrozomal enzimler tarafından hidrolize edilirler. Amid grubunun metabolizması iki yönden önemlidir. Amid grubunun metabolizması sonucu ortaya çıkan anilin deriveleri methemoglobinemiye yol açabilirler. İkinci olarak, karaciğer hastalıklarında amid grubu ile yüksek plazma düzeylerine bağlı olarak toksisite artışı görülebilir (36,43).

2.5.3. Lokal Anesteziplere Bağlı Sistemik Reaksiyonlar

Sistemik etkiler daha çok kardiyovasküler sistemde ve merkezi sinir sisteminde görülür. Lokal anesteziplere karşı gelişen reaksiyonların ancak %1'i aşırı duyarlılığa bağlı olup ilacın dozu önemli değildir. Daha çok ester grubuna karşı gelişir. Allerjik reaksiyonlar, ilacın verilmesinden birkaç dakika sonra ortaya çıkar ve yaygın anjionörotik ödem, ürtiker, hipotansiyon, eklem ağrıları, nefes darlığı, bulantı ve kusma ile kendini gösterebilir (47).

Lokal anesteziplere karşı gelişen reaksiyonların % 99'u ise yüksek kan düzeyine bağlı olan toksik reaksiyonlardır. Bu reaksiyonlar, ilacın yanlışlıkla damar içine verilmesi, damardan zengin bölgelerde uygulanan sinir blokları sonrası, inflamasyonlu bölgelere uygulandığında emilimin hızlı olması sonucu, tirotoksikoz, karaciğer yetersizliği, hipoproteinemi ve şiddetli anemi gibi detoksifikasyon mekanizmasının bozulduğu durumlarda ortaya çıkar (47).

Lokal anestezikler lipofilik özelliklerden dolayı kan-beyin bariyerini kolaylıkla geçtiklerinden, dolaşımdaki miktarlarının yükselmesine karşı beyin çok duyarlıdır. İlk olarak dilde ve ağız etrafında uyuşma, baş dönmesi, uyuklama, kulak çınlaması, nistagmus, bulantı ve kusma görülür. Daha sonra huzursuzluk, sinirlilik, titreme, kas seğirmeleri ve konvülziyon ortaya çıkar. En sonunda da apne, kardiyovasküller kollaps ve koma gelişir (17,18).

Sistemik toksik reaksiyonlara ait belirtiler, ya ilacın verilmesini izleyen saniyeler içinde (erken reaksiyon) ya da 5-30 dakika sonra gelişen geç reaksiyonlar şeklindedir. Geç reaksiyonda, önce merkezi sinir sistemine ait kortikal belirtiler, daha sonra da kardiyovasküler kollaps belirtileri ortaya çıkar (17).

2.6. BUPİVAKAİN

Bupivakain, aminoamid tipinde bir lokal anestezik olup, ilk kez 1957 yılında A. F. Ekanstein tarafından bulunmuş sentetik bir ilaçtır. Bupivakain R(+) ve S(-) enantiomerlerinden oluşan bir rasemik ajandır (48,49).

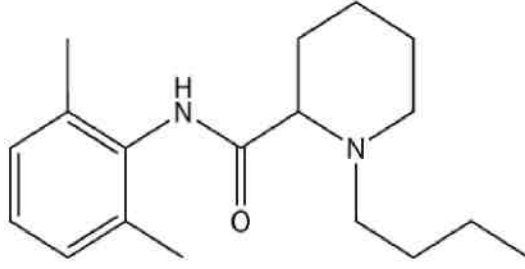
Rasemik iki enantiomerin 50:50 oranında karışımı olarak belirlenmiş ve 1960 yılının başlarında klinik olarak pratiğe girmiştir.

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

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

Mepivakainden farkı piperidin nitrojen atom molekülüne butil grubu gelmesidir (25).

Kimyasal yapı formülü Şekil 4’de görülmektedir.



Şekil 4. Bupivakain’in açık kimyasal formülü

2.6.1. Farmakokinetik Özellikleri

Solüsyonun pH’sı 4,5-6,5 olup, molekül ağırlığı 288, pKa değeri 8,1, yağda çözünürlüğü oldukça yüksek, sistemik absorpsiyonu yavaş olan ve plazma proteinlerine % 95 oranında bağlanabilen potent bir lokal anesteziktir. Partisyon katsayısı 27,5’tir. Piyasada HCl tuzu olarak bulunur (25,48).

Yağda çözünürlüğü lidokain ve mepivakainden 2 kat fazla olup dolayısıyla daha güçlü etkiye sahiptir. Tek doz epidural veya interkostal enjeksiyon sonrasında 1-2 saat içerisinde plazma konsantrasyonu (1-2 µg/mL) tepe plazma seviyesine ulaşmaktadır. Bupivakain infiltrasyondan sonra 5 dk içinde kanda tespit edilebilir. Plazma seviyesi total doz ile doğrudan ilişkilidir (25,48,50).

2.6.2. Farmakodinamik Özellikleri

Epidural aralığa enjeksiyon sonrası etkinin başlama süresi 5-7 dk, anestezinin yerleşmesi ise 15-25 dk içinde olmaktadır. Periferik sinir bloklarında 5-6 saat, epidural blokta 3,5-5 saate kadar anestezi etki sürmektedir. Spinal anestezi amacıyla kullanımında ise anestezi etkinlik 3-4 dk içinde başlamakta ve 3,5-4 saat devam etmektedir. Periferik sinir bloklarında % 0,5 konsantrasyonda 35 mL volüm ile tam bir motor blok sağlanabilmektedir. Obstetrik analjezi ve perine cerrahisinde epidural

uygulama için % 0,25 konsantrasyonda, alt extremite cerrahisinde % 0,5 konsantrasyonda ve batin operasyonlarında ise % 0,75 konsantrasyonda 20 mL volüm olarak uygulanmaktadır (25,50). Bupivakainin yüksek pKa değeri nedeniyle epidural ve majör pleksus bloklarında diğer lokal anesteziyelere oranla etki başlangıç süresi uzundur. Enjekte edildiği yerde vazodilatasyon oluşturmaz, kümülatif etkisi yoktur (48).

2.6.3. Anestezik Etki

Bupivakain, lidokain ve mepivakainden yaklaşık olarak 3-4 kat daha potent olup etki süresi lidokain ve mepivakainden 2-3 kat daha uzundur. Uzun etki süresine karşın, motor blok yapıcı etkisinden daha fazla olarak duyuşsal blok meydana getirmektedir. Bu özelliğinden dolayı doğum analjezisi ve postoperatif analjezide popüler bir ajandır. Bupivakain; rejyonel intravenöz anestezi (RIVA), presakral ve paraservikal boklar için uygun değildir (22,25).

2.6.4. Metabolizması

Amid yapılı olduğu için primer olarak karaciğerde metabolize edilir. N-dealkilasyona uğrar, ilacın çok küçük bir miktarı ise değişmeden idrarla atılır. Plasenta bariyerini pasif diffüzyonla geçer. Proteinlere yüksek oranda bağlanmasından dolayı plasental diffüzyonu düşüktür (25,51).

2.6.5. Etki Mekanizması

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

2.6.6. Sistemik Toksikite

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

Tekrarlanan dozlar ilk dozun yarısı veya 1/4'ü kadar olabilir, fakat 24 saatte toplam doz maksimum 400 mg'ı geçmemelidir (25,48,50). Sistemik toksik etkisi, kardiyovasküler sistem (KVS) ve santral sinir sistemi (SSS) üzerinedir (25).

2.6.7. Santral Sinir Sistemine Etkileri

SSS toksisitesi belirtileri; başlangıçta serebral korteksteki inhibitör yollar ve sonra tüm sistemler deprese olduğundan önce stimülasyon daha sonra depresyonla karakterizedir. Kortikal uyarılma ile heyecan, huzursuzluk, baş ağrısı, baş dönmesi, kulaklarda uğultu, nistagmus, ağız çevresinde ve dilde uyuşma, titreme ve kas seyirmeleri daha sonra da konvülziyon gelişir. Medüller merkezlerin uyarılmasıyla arteriyel kan basıncı ve kalp atım hızında artma ve kalp ritminde değişiklik, solunum sayısında artma, bulantı-kusma görülür. Depresyon belirtileri olarak da oryantasyon bozukluğu, sedasyon, bilinç kaybı, arteriyel kan basıncında düşme, kalp atım hızında azalma veya durma ve apne gelişir (22,25,51).

2.6.8. Kardiyovasküler Sisteme Etkileri

Lokal anestezikler sinir hücre membranlarındaki iyon kanallarını bloke ettikleri gibi diğer uyarılabilir dokulardaki kanalları da bloke ettiklerinden potansiyel kardiyovasküler toksisiteleri vardır. Toksikite riski uzun etkili lokal anesteziklerde daha yüksektir. Kardiyotoksikite muhtemelen hem direkt hem indirekt kardiyak etkileri sonucudur. Direkt etkileriyle kardiyak debide azalma, hipotansiyon, kardiyak

arreste yol açabilecek ventriküler taşikardi, bradikardi ve kalp bloğu göstergesi olan elektrokardiyografi (EKG) değişikliklerini de içeren kardiyotoksisite oluşur. İndirekt etkiler sempatik kardiyak innervasyonun blokajını veya diğer SSS ile ilgili mekanizmaları içerebilir. Myokardiyal Na^+ kanallarının blokajı, iletim gecikmesine ve QRS uzamasına yol açar. K^+ ve Ca^{++} kanallarının blokajı da kardiyotoksisiteye neden olabilir. Yüksek dozda hızlı verildiğinde veya ven içine yanlışlıkla enjekte edildiğinde; önce atriyoventriküler ileti yavaşlar. EKG’de QRS kompleksinde genişleme, bradikardi, hipotansiyon gelişebilir ve oldukça sık olarak ventriküler taşikardi ve ventriküler fibrilasyon sonrası asistoli görülebilir. Bupivakain ile oluşan kardiyotoksisite resüsitasyona kolay cevap vermemektedir. Asidoz, hipoksemi ve hiperkapni bupivakainin kardiyotoksisitesini potansiyalize etmektedir (22,25,51).

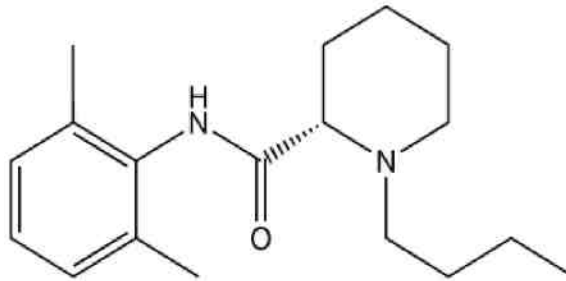
2.7. LEVOBUPİVAKAİN

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

Kimyasal Adı: (S) -1- butyl- N- (2, 6- dimetylphenyl) piperidine -2- carboxamide.

Molekül formülü: $\text{C}_{18}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O} \cdot \text{HCl}$.

Kimyasal yapı formülü Şekil 5’de görülmektedir.



Şekil 5. Levobupivakainin açık kimyasal formülü

2.7.1. Farmakokinetik Özellikleri

Solüsyonun pH'sı 4,0-6,5 olup, moleküler ağırlığı 324,9'dur. Terapötik uygulamayı takiben, levobupivakainin plazma konsantrasyonu, doza ve uygulama yoluna bağlı olup uygulama yerindeki emilim, dokunun vaskülaritesi ile ilgilidir. % 0,5 veya % 0,75 'lik konsantrasyonlarından 15 mL levobupivakainin epidural enjeksiyonu sonrası pik plazma konsantrasyonları sırasıyla 0,582 ve 0,8-1 µg/mL olup, bu konsantrasyonlara 0,37 ve 0,29 saatte ulaşıldığı bildirilmiştir (50,52,53).

Levobupivakain yüksek oranda plazma proteinlerine bağlanır (%97). Dağılım volümü 66,9 L, ortalama yarılanma ömrü 1,423 saattir. Total plazma klirensi intravenöz infüzyondan 8 dk sonra 39 L/saattir. İnfüzyondan 15 dk sonra eliminasyon yarı ömrü 2,06 saattir (52,53,54).

2.7.2. Farmakodinamik Özellikleri

Levobupivakain bupivakaine benzer farmakodinamik özellikler gösterir. Toksik dozlarda erişilen kan konsantrasyonlarında kalpte iletim, eksitabilite, kontraktilite ve periferik vasküler dirençte değişimler yaptığı bildirilmiştir. Genelde invitro, invivo ve gönüllülerdeki sinir blok çalışmalarında levobupivakainin bupivakain kadar potent olduğu, benzer duyuşal ve motor blok oluşturduğu gösterilmiştir. Levobupivakainin bupivakainden daha uzun süreli duyuşal blok oluşturduğuna dair çalışmalar da mevcuttur (52,53,55).

Doğum sırasında epidural analjezi uygulanan kadınlarda % 0,25'lik konsantrasyonda levobupivakainin % 0,25'lik konsantrasyonda bupivakain kadar etkili olduğu rapor edilmiştir. Hayvan çalışmalarında, levobupivakainin bupivakainden daha az toksik etkiye sahip olduğu gösterilmiştir (52,56).

2.7.3. Anestezik Etki

Levobupivakainin etkisi bupivakaine benzer. Hayvan çalışmalarında, levobupivakain ve bupivakain için duyuşal ve motor blok sürelerinin benzer olduğu gösterilmişse de (53,54), klinik çalışmalarda epidural levobupivakainin bupivakaine kıyasla daha uzun süreli bir duyuşal blok yaptığı ve levobupivakainin düşük dozlarda da daha fazla vazokonstriktör etki yaptığı ileri sürülmüştür (52).

Klinik çalışmalarda levobupivakainin bupivakainde olduğu gibi benzer anestezi etkisinde olduğu teyit edilmiştir. Bununla beraber levobupivakain hayvanlarda bupivakainden daha az toksik olup letal doz levobupivakainde bupivakainden 1,3-1,6 kat daha yüksektir (54,56).

2.7.4. Metabolizması

Levobupivakainin ana metaboliti olan 3-hidroksi levobupivakain, glukuronik asid ve sülfat ester konjugatlara çevrilir ve idrarla atılır. Böbrek yetmezliğinde levobupivakain plazmada birikmediği halde idrarla atılan metabolitleri birikebilir. Gönüllülerde yapılan çalışmalarda levobupivakainin iv uygulamadan sonra 48 saat içinde % 71'nin idrarla ve % 24'ünün feçesle atıldığı gösterilmiştir (52,54). Levobupivakain, sitokrom p450 (CYP) sistemi tarafından metabolize edilir. Hepatik disfonksiyonlu hastalarda eliminasyon uzar (50,52,54).

2.7.5. Etki Mekanizması

Levobupivakain nöronal membranlarda voltaj sensitif iyon kanallarının blokajıyla sinir impulslarının geçişini önleyerek etki gösterir. Na⁺ kanallarının açılmasını azaltarak lokalize ve geri dönüşlü anestezi oluşturur (50,54).

2.7.6. Kardiyovasküler Sisteme Etkileri

İzole perfüze tavşan kalpleriyle yapılan çalışmalarda, levobupivakainin bupivakainden daha az toksik etkiye sahip olduğu, QRS genişlemesi ve aritmi görülme sıklığının daha düşük olduğu gösterilmiştir (56,57). Toksikite durumlarında kardiyak Na⁺ ve K⁺ kanallarının blokajı, depolarizasyon hızını maksimal düzeyde azaltır, atriyoventriküler iletimi ve QRS interval süresini uzatır. Bu etkisi göz önüne alındığında levobupivakainin bupivakaine göre daha az toksik etkiye sahip olduğu belirtilmektedir (52,56).

2.7.7. Santral Sinir Sistemine Etkileri

Gönüllülerde yapılan çalışmalarda, SSS toksisite riskinin levobupivakainde bupivakaine göre daha az olduğu gösterilmiştir (57,58). Gönüllülerde iv 40 mg levobupivakain ve bupivakain verilmiş, levobupivakain verilen grupta daha az EEG depresyonu olduğu gösterilmiştir (59,60). Hayvan çalışmalarında konvülziyon ve apne oluşturma olasılığının daha düşük olduğu gösterilmiştir (57,61).

2.7.8. Vazoaktivite

Levobupivakainin vazokonstriktör etkisinin daha çok oluşu, ortaya çıkan duyusal bloğun daha uzun sürmesini ve SSS toksisitesinin daha düşük olmasını açıklamaktadır (52).

2.7.9. Terapötik Kullanımı

Levobupivakain epidural yoldan verildiğinde etki başlangıcı 15 dk'dan kısa olan uzun etkili bir lokal anesteziiktir. Etki süresi doza bağlıdır ve anesteziik tekniklere göre farklılık gösterir (52).

Epidural, periferik sinir bloğu, lokal infiltrasyon ve peribulbar yollardan verilen dozları içeren karşılaştırmalı çalışmalarda, levobupivakainin anestezi ve/veya analjezik etkilerinin aynı dozlardaki bupivakain ile büyük ölçüde benzerlikler gösterdiği belirtilmiştir (52,53).

Levobupivakain duysal blok zamanını bupivakaine göre daha fazla uzatıyor gibi görünse de bu farklılık istatistiksel açıdan anlamlı bulunmamıştır. Levobupivakainin epidural yoldan verilmesinden sonra duysal blok zamanı %0,75 konsantrasyonda (112,2 ile 202,5 mg) 8-9 saat, % 0,5 konsantrasyonda (150 mg) 7,5 saat iken, % 0,25 konsantrasyonda (75 mg) 6 saattir (25). 15 mg levobupivakainin intratekal verildikten sonra duysal blok zamanı 6,5 saattir. % 0,5'lik levobupivakainin (2 mg/kg) periferik sinir bloğunda verildikten sonra duysal blok zamanı 17 saattir. Levobupivakain epidural yoldan verildiğinde duysal bloktan daha kısa motor blok zamanı oluşturur. Bu farklılıklar periferik sinir bloklarında görülmez (52,53,62).

2.7.10. Ağrı Tedavisinde Kullanımı

Doğum analjezisi için epidural yoldan verilen % 0,25'lik konsantrasyonda levobupivakain ve bupivakainin benzer şekilde analjezi oluşturduğu rapor edilmiştir (63). Posoperatif ağrı tedavisinde de kullanılmaktadır.

2.7.11. Dozaj ve Verilişi

Levobupivakain için endikasyonlar, erişkin hastalarda epidural, intratekal, periferik sinir bloğu, peribulbar ve cerrahi anestezi için lokal infiltrasyon şeklinde veriliş yollarını içerir (52,53). Çocuklarda, levobupivakain ilioinguinal ve iliohipogastrik sinir bloklarında endikedir (52,64). Obstetrik hastalarda, sezaryen ameliyatlarında maksimum % 0,5'lik (150 mg) konsantrasyonda kullanılabilir (65,66).

Yetişkinlerde cerrahi anestezi için önerilen maksimum tek doz genel olarak epidural yol ile 150 mg'dır. Maksimum 24 saatlik kullanım dozu 400 mg'dır. Ek dozlar uzun prosedürler için gerekli olabilir. İntratekal veriliş için maksimum tek doz 15 mg'dır. Doğum analjezi için epiduralden maksimum 50 mg dozlarında verilebilir ve postoperatif analjezi için 5-12,5 mg/saat verilmelidir (52,63,67). Yetişkinlerde postoperatif ağrı tedavisi için doz 18,75 mg/saat'i geçmemelidir. İlioinguinal/iliohipogastrik blok yapılacak çocuklar için maksimum doz 1,25 mg/kg dır (52,62).

Tablo-2. Bupivakain ve Levobupivakainin fizikokimyasal özellikleri.

ÖZELLİKLER	BUPIVAKAİN	LEVOBUPIVAKAİN
Moleküler ağırlık	288	324,9
pKa	8,1	8,0
pH (plain solüsyon)	4,5- 6,5	4- 6,5
Lipid çözünürlüğü	30	30
Partisyon katsayısı	27,5	27,5
Proteine bağlanma	%95- 96	%97
Etki süresi	4- 12 saat	4- 12 saat
Maksimum tek doz (plain)	2 mg/kg	2 mg/kg
Günlük maksimum doz	225 mg/kg	150 mg/kg
Atılım şekli	%70 idrar, %24 gaita	%71 idrar, %24 gaita
Dağılım volümü	59,9 L	66,9 L
Yarılanma ömrü	1,56 saat	1,42 saat
Klirensi	38,12± 12,64	39,06± 13,29
Veriliş yolu	Epidural, spinal, sinir bloğu, Lokal infiltrasyon	Epidural, spinal, sinir bloğu, Lokal infiltrasyon
Klinik çalışmalarda dozu	10-30 mL %0,25, %0,5, %0,75	10-30 mL %0,25, %0,5, %0,75
Endikasyonları	Cerrahi esnasında major ve minör sinir bloğu, Postoperatif ağrı tedavisi, Obstetrik	Cerrahi esnasında major ve minör sinir bloğu, Postoperatif ağrı tedavisi, Obstetrik
Yan etkileri	İntraoperatif hipotansiyon	İntraoperatif hipotansiyon

MATERYAL VE METOD

Bu çalışma, Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalında, Fakülte Etik Kurulu izni alınarak Ortopedi Kliniği tarafından majör alt ekstremitte operasyonu planlanan, ASA I-III grubu 43 hasta da yapıldı.

Tablo 3. Amerikan anestezi birliği (ASA) klinik skorlaması:

ASA-I	Elektif cerrahi uygulanan sağlıklı hastalar
ASA-II	Tek bir sistem ya da günlük yaşamını etkilemeyen kontrol altında hastalığı olanlar
ASA-III	Multisistem ya da günlük aktivitelerini kısıtlayan kontrol altında major sistem hastalığı olanlar
ASA-IV	Ağır, kontrol altında olmayan ya da son dönem hastalığı olanlar
ASA-V	Ölüm riski olan ya da 24 saatten kısa yaşam beklentisi olan hastalar
ASA-VI	Organ alınmaya uygun, beyin ölümü gelişmiş hastalar

Acil cerrahi girişim gerektiğinde hastanın sınıflama numarasından sonra “E” harfi eklenmektedir.

3.1. Hasta Seçimi

Çalışmaya alınacak hastalarla önceden görüşülerek, çalışmanın amacı ve yapılacak işlemler anlatıldı, yazılı onay alındı. Kortizolün diüurnal ritme etkisini en aza indirmek amacıyla hastaların operasyonun günün ilk saatlerinde alınmasına dikkat edildi. Koroner arter hastalığı, konjestif kalp yetmezliği, pulmoner, hepatik ve renal problemi, koagülasyon bozukluğu, kollajen doku hastalığı, steroid kullanım öyküsü, endokrin problemi, ilaç veya alkol bağımlılığı olan, lokal anestetik ajanlara bilinen allerjisi olan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

3.2. Premedikasyon ve Prehidrasyon

Tüm olgular ameliyattan önceki gece saat 24⁰⁰ den itibaren aç bırakıldı. Hipotalamik merkezlerin preoperatif depresyonunu önlemek açısından olguların hiçbirisine premedikasyon uygulanmadı. Tüm hastalar öncelikle derlenme odasına alındılar, tercihen sol el dorsalinden 18 Gauge intravenöz kateter takıldıktan sonra 500 mL dengeli elektrolit solüsyonuyla prehidrasyon yapıldı. Daha sonra 2 mL/kg dozunda dengeli elektrolit solüsyonuyla devam edildi.

3.3. Monitorizasyon

Ameliyat salonuna alınan hastaların EKG, non invaziv arteriyel kan basıncı, periferik oksijen saturasyonu monitorizasyonları yapılarak, sistolik arter basıncı (SAB), diastolik arter basıncı (DAB), ortalama arter basıncı (OAB) ve kalp atım hızı (KAH) ölçülüp kontrol değerleri olarak kaydedildi.

3.4. Epidural Anestezi Uygulama ve Değerlendirmesi

Hastalar tercihen oturur pozisyonda ponksiyon bölgesi % 10 povidone iodine poly iyot kompleksi ile dezenfekte edildi, steril delikli kompres ile örtüldü. Lokal anestezi amacıyla % 2 lidokain 2 mL (40 mg) L₄-L₅ aralığından cilt ciltaltına uygulandı. Tuohy iğneli Braun Perifix 18 G disposable kit kullanarak direnç kaybı yöntemiyle L₄-L₅ aralığından epidural alana girildi, aspire edilip kan veya BOS gelmediğinden emin olunduktan sonra kateter epidural aralık sefalik yönde 3-4 cm ilerletilerek cilde tespit edildi. Kateter ucuna bakteri filtresi takılarak tercihen sol supraklavikular çukura tespit edildi.

Girişim yeri steril şartlarda örtülerek hasta sırtüstü pozisyona getirildi. Hastaya yüz maskesi ile 2-3 L/dk'dan nazal oksijen verilmeye başlandı. % 2 lidokain (Aritmal®, Biosel, Türkiye) 3 mL ile test dozu yapıldı. Beş dakika sonra subjektif

semptomların yokluğu, kateterden aspirasyonla kan veya BOS gelmediğinden emin oldu.

Grup L hastalara % 0.5'lik levobupivakain (Chirocaine flakon % 0,5 10 mL enjektabl solüsyon, Abbott, USA) 15 mL çekilip 5 mL SF, Grup B hastalara % 0,5'lik bupivakain (Marcaine flakon % 0,5 20 mL enjektabl solüsyon, Eczacıbaşı, Türkiye) 15 mL çekilip 5 mL SF eklenerek epidural anestezi uygulandı. 1 dakika sonra ve 5 dakika aralıklarla duyuşal bloğun seviyesi pinprick testiyle kontrol edildi (Tablo 5). Duyusal bloğun en üst seviyesinin T₈-T₁₀ arasında olması planlandı. Duyusal blok seviyesi T₁₀' un altında ise çalışma ilacından 5 mL eklendi.

Tablo 4. Pinprick testi skalası

Seviye	Lokalizasyon
T ₁ -T ₂	El iç yüzü
T ₃	Aksilla apeksi
T ₄	Meme başı
T ₆ -T ₇	Ksifoid
T ₁₀	Göbek
L ₁	İnguinal

Motor bloğun derecesi ise Broomage skoru kullanılarak saptandı (Tablo 5). Ameliyat sahasında duyuşal blok oluştuğundan sonra operasyon için izin verildi.

Tablo 5. Broomage skorlaması

Skor	Blok değerlendirilmesi
0	Blok yok, ayağımı kaldırabilir.
1	Parsiyel blok, ayağımı kaldıramaz ancak dizini ve ayağımı hareket ettirebilir.
2	Totale yakın blok, dizini fleksiyona getiremez, ayak bileğini oynatabilir.
3	Total blok, bacaklarını ve ayaklarını hareket ettiremez.

3.5. Hemodinamik Takip

Her iki grupta hastalar ameliyat salonuna alınır alınmaz SAB, DAB, OAB, KAH verilerinin ilk değerleri ölçülerek kontrol değerleri olarak kaydedildi. Hemodinamik veriler epidural anestezi sonrası 1. ve ilk yarım saatte 5 dakikada bir, sonrasında 140. dakikaya kadar 10'ar dakika aralıklarla ölçüldü ve kaydedildi. Operasyon esnasında SAB değeri kontrol değerine göre % 30'dan fazla azaldıysa veya SAB <90 mmHg ise efedrin 5-10 mg IV, kalp hızı <50 atım/dk ise atropin 0,5 mg IV uygulandı.

3.6. Biyokimyasal Verilerin Takibi

Tüm hastalardan;

a. Ameliyat salonuna gelir gelmez (preoperatif)

b. İnsizyondan yarım saat sonra (peroperatif)

c. Ameliyat bitiminden sonraki 24. saatte (postoperatif 24. saat) venöz kan örnekleri alındı. Alınan kan örneklerinde; Growth Hormon (GH), serbest triiyodotiroksin hormonu (sT3), tiroid stimulan hormon (TSH) ve kortizol düzeyleri ölçüldü.

Hastalar uygulanan epidural anesteziye ait olası komplikasyonlar yönünden değerlendirildi (başarısız girişim, sistemik toksik reaksiyon, bulantı, kusma, hipotansiyon, baş ağrısı, hipotermi, enfeksiyon ve nörolojik sekel). Rejyonel anestezinin uygulamasının herhangi bir aşamasında allerjik veya anaflaktik reaksiyon, solunum ve kardiyak arrest gelişen hastalar o aşamadan sonra çalışmadan çıkartıldı.

3.7. Biyokimyasal Analiz

Çalışmamızda; G.H testi DPC İmmulite 2000 cihazında, sT₃ ve TSH testleri Beckman coulter uniceL TM DXI 800 Acces Immunoassay system cihazında ve Kortizol testi ise Eleccsyc 2010 cihazında chemiluminescent tekniği kullanılarak çalışıldı.

3.8. İstatistik Analiz

İstatistiksel değerlendirmede; çalışmaya alınan hastaların ölçüm parametreleri veri kodlama kağıdına kaydedildikten sonra bilgisayar ortamına aktarıldı. Hata kontrolleri yapılan verilerin SPSS for Windows 15.0 programı ile istatistiksel analizleri yapıldı. Veriler ortalama ± standart sapma ve yüzde olarak özetlendi.

Yaş, kg, boy ve operasyon sürelerinin gruplar arası karşılaştırımı independent samples T-test, cinsiyet dağılımı ve bromage skalası Mann-whitney U-test, hemodinamik verilerin kontrol değerleriyle karşılaştırımı paired samples t-test ve biyokimyasal verilerin kontrol değerleriyle karşılaştırımı One Way ANOVA testi ile gerçekleştirildi; p>0,05 anlamsız, p<0,05 anlamlı, p<0,0001 çok anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya toplam 43 hasta dahil edildi. Gruplar arasında yaş, boy, kilo, operasyon süresi ve cinsiyet dağılımı açısından anlamlı fark gözlenmedi ($p>0.05$). Grupların demografik özellikleri Tablo 6’de gösterildi.

Tablo 6. Gruplara göre hastaların demografik özelliklerinin karşılaştırılması. Değerler ortalama \pm standart sapma olarak verilmiştir.

	Grup L (Ortalama \pm SS)	Grup B (Ortalama \pm SS)	p değeri
Yaş (Yıl)	57,18 \pm 21,64	58,61 \pm 15,44	0,809
Ağırlık (Kg)	72,04 \pm 11,42	75,23 \pm 12,42	0,396
Boy (cm)	163,09 \pm 7,95	165,00 \pm 8,91	0,473
Operasyon Süresi (dk)	95,22 \pm 21,79	100,00 \pm 14,83	0,408
Cinsiyet (K/E)	10/12	8/13	0,629

Olgulara uygulanan operasyon türlerinin gruplara göre dağılımı Tablo 7’de gösterildi.

Tablo 7. Operasyon türlerinin gruplara göre dağılımı.

	Grup L (n=22)	Grup B (n=21)
Diz Protezi	5	2
Kalça Protezi	9	10
Femur intramedüller çivileme	6	5
Tibia intramedüller çivileme	2	4

Çalışma kapsamına alınan tüm hastalara ameliyat salonuna alındıkları andan ameliyat bitimine kadar her grupta aralıkları değişmek üzere hemodinamik stabiliteyi değerlendirmek açısından SAB, DAB, OAB ve KAH ölçümleri yapıldı. Her grup

için her bir parametrenin kontrol değerine göre değişimi ve anlamlılık oranları hesaplandı.

Grup L olgularda; SAB değerleri 1. ve 15. dakika hariç tüm zaman aralıklarında kontrol değerine göre anlamlı düşme gösterdi. DAB değerleri operasyon bitimine kadar tüm zaman aralıklarında kontrol değerine göre 1., 5., 60., 80. ve 90. dakika ölçümleri hariç istatistiksel olarak anlamlı oranda düşük bulundu. OAB, operasyon boyunca ölçüm yapılan tüm zaman aralıklarında 1., 5. ve 110. dakika ölçümleri hariç kontrol değerine göre istatistiksel olarak anlamlı oranda azaldı. KAH değerlerinde; kontrol değerine göre operasyon süresince yapılan tüm ölçümlerde anlamlı fark gözlenmedi.

Grup L olgularda SAB, DAB, OAB, KAH, değer ortalamaları ve kontrol değerine oranla değişimlerinin istatistiksel karşılaştırılması Tablo 8’da gösterilmiştir.

Grup B olgularda; SAB değerleri 1. dakika hariç ölçümlerde tüm zaman aralıklarında anlamlı düşme gösterdi. DAB değerleri operasyon bitimine kadar tüm zaman aralıklarında kontrol değerine göre 1. dakika ölçümleri hariç istatistiksel olarak anlamlı oranda düşük bulundu. OAB, operasyon boyunca ölçüm yapılan tüm zaman aralıklarında 1. dakika ölçümleri hariç kontrol değerine göre istatistiksel olarak anlamlı oranda azaldı. KAH değerleri kontrol değerine göre operasyon süresince yapılan tüm ölçümlerde; 1., 5., 10. 20., 25., 100., 120. dk ölçümleri hariç tüm zaman aralıklarında istatistiksel olarak anlamlı oranda azaldı.

Grup B olgularda SAB, DAB, OAB, KAH, değer ortalamaları ve kontrol değerine oranla değişimlerinin istatistiksel karşılaştırılması Tablo 9’da gösterilmiştir.

Tablo 8. Grup L olgularda SAB, DAB, OAB, KAH, değer ortalamaları ve kontrol değerine oranla değişimlerinin istatistiksel karşılaştırılması.

	SAB	p^a	DAB	p^b	OAB	p^c	KAH	p^d
Kontrol	138,40 ±18,15	-	81,09 ±14,84	-	97,77 ±14,26	-	85,81 ±11,08	-
Epdural sonrası 1. dk	138,36 ±20,61	0,990	81,50 ±14,40	0,838	98,59 ±14,62	0,740	86,31 ±12,91	0,792
5.dk	131,18 ±20,23	0,047	77,54 ±14,88	0,208	92,86 ±16,19	0,108	86,13 ±12,27	0,872
10. dk	130,09 ±20,37	0,019	72,54 ±11,55	0,001	90,31 ±13,31	0,009	86,27 ±13,99	0,806
15. dk	132,27 ±15,39	0,088	74,63 ±12,94	0,021	89,54 ±13,93	0,009	87,27 ±13,46	0,475
20. dk	128,27 ±17,09	0,025	73,90 ±13,91	0,010	89,22 ±13,82	0,010	86,59 ±12,27	0,689
25. dk	129,00 ±16,76	0,020	73,63 ±12,74	0,008	90,77 ±13,64	0,034	86,45 ±13,53	0,734
30. dk	124,31 ±15,09	<0,0001	72,81 ±11,79	0,003	86,86 ±12,88	0,001	84,13 ±15,73	0,400
40. dk	122,72 ±14,88	<0,0001	73,86 ±12,62	0,013	88,50 ±16,27	0,016	85,22 ±17,33	0,829
50.dk	119,86 ±16,15	<0,0001	72,77 ±14,17	0,002	88,27 ±14,97	0,008	87,18 ±16,70	0,593
60.dk	119,81 ±18,98	0,001	76,22 ±14,67	0,128	88,95 ±16,08	0,040	87,04 ±18,40	0,683
70.dk	122,27 ±22,69	0,002	74,72 ±17,98	0,050	88,81 ±17,54	0,011	87,31 ±18,08	0,629
80.dk	122,23 ±18,74	0,001	75,80 ±15,13	0,076	88,71 ±17,56	0,009	87,14 ±17,01	0,418
90.dk	126,00 ±23,26	0,020	76,28 ±18,05	0,079	88,71 ±18,51	0,014	88,66 ±16,51	0,152
100.dk	123,15 ±15,48	0,009	74,78 ±16,59	0,024	87,57 ±15,38	0,025	88,26 ±16,01	0,260
110.dk	121,76 ±18,73	0,025	74,76 ±14,54	0,032	89,58 ±17,51	0,100	86,70 ±15,14	0,551
120.dk	119,81 ±15,90	0,005	73,56 ±15,79	0,028	87,00 ±17,90	0,049	86,58 ±15,45	0,460
130.dk	116,76 ±14,79	0,003	70,38 ±8,79	0,002	81,46 ±13,51	0,007	82,38 ±14,39	0,761

p^a SAB değerlerinin kontrol değerine göre değişiminin istatistiksel karşılaştırılması.

p^b DAB değerlerinin kontrol değerine göre değişiminin istatistiksel karşılaştırılması.

p^c OAB değerlerinin kontrol değerine göre değişiminin istatistiksel karşılaştırılması.

p^d KAH değerlerinin kontrol değerine göre değişiminin istatistiksel karşılaştırılması.

Tablo 9. Grup B olgularda SAB, DAB, OAB, KAH, değer ortalamaları ve kontrol değerine oranla değişimlerinin istatistiksel karşılaştırılması.

	SAB	p^a	DAB	p^b	OAB	p^c	KAH	p^d
Kontrol	140,00 ±18,20	-	80,90 ±14,74	-	100,71 ±16,03	-	84,04 ±11,39	-
Epidural sonrası 1. dk	136,61 ±14,16	0,321	75,47 ±12,21	0,054	97,04 ±12,99	0,122	83,61 ±10,13	0,785
5.dk	127,42 ±12,71	0,002	70,80 ±8,57	0,001	90,14 ±11,19	0,003	81,00 ±12,58	0,124
10. dk	121,19 ±13,18	<0,0001	69,42 ±12,44	0,006	87,85 ±13,26	0,003	79,66 ±12,24	0,121
15. dk	121,09 ±17,12	0,001	69,00 ±10,32	0,002	84,09 ±11,78	<0,0001	77,00 ±13,03	0,047
20. dk	119,04 ±17,16	<0,0001	69,85 ±11,59	0,003	84,09 ±14,09	<0,0001	77,95 ±13,38	0,073
25. dk	120,95 ±16,65	<0,0001	69,90 ±10,19	0,004	81,38 ±11,56	<0,0001	78,14 ±15,04	0,127
30. dk	119,66 ±16,85	<0,0001	68,90 ±12,57	0,006	85,00 ±13,89	0,004	77,09 ±11,61	0,029
40. dk	117,76 ±17,48	<0,0001	67,71 ±11,71	0,004	85,76 ±12,56	0,003	76,38 ±12,91	0,015
50.dk	119,04 ±19,57	0,001	67,52 ±12,13	0,003	83,38 ±15,06	0,002	76,28 ±14,06	0,015
60.dk	117,19 ±21,43	<0,0001	70,90 ±13,76	0,018	85,00 ±14,94	0,001	75,95 ±13,08	0,018
70.dk	115,76 ±18,01	<0,0001	66,00 ±7,96	<0,0001	80,90 ±13,25	<0,0001	73,66 ±11,60	0,002
80.dk	115,04 ±16,05	<0,0001	65,71 ±6,55	<0,0001	83,57 ±10,65	<0,0001	75,57 ±13,61	0,004
90.dk	117,04 ±16,40	<0,0001	69,23 ±8,89	0,002	84,14 ±12,30	<0,0001	77,47 ±14,42	0,034
100.dk	119,57 ±18,41	<0,0001	71,38 ±10,23	0,008	85,85 ±12,12	0,001	77,76 ±14,95	0,063
110.dk	119,47 ±21,15	0,002	70,28 ±12,58	0,008	83,90 ±13,68	0,001	76,71 ±13,33	0,035
120.dk	121,05 ±20,84	0,002	68,95 ±12,57	0,006	83,95 ±15,35	0,001	78,30 ±13,79	0,062
130.dk	125,00 ±25,36	0,025	70,56 ±14,57	0,028	85,68 ±16,65	0,005	73,43 ±10,39	0,004

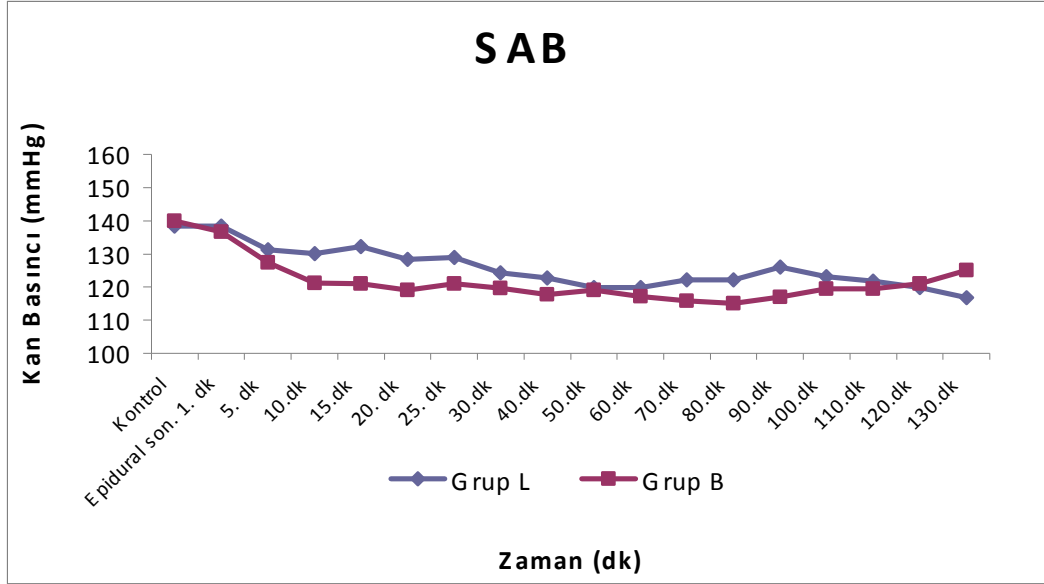
p^a SAB değerlerinin kontrol değerine göre değişiminin istatistiksel karşılaştırılması.

p^b DAB değerlerinin kontrol değerine göre değişiminin istatistiksel karşılaştırılması.

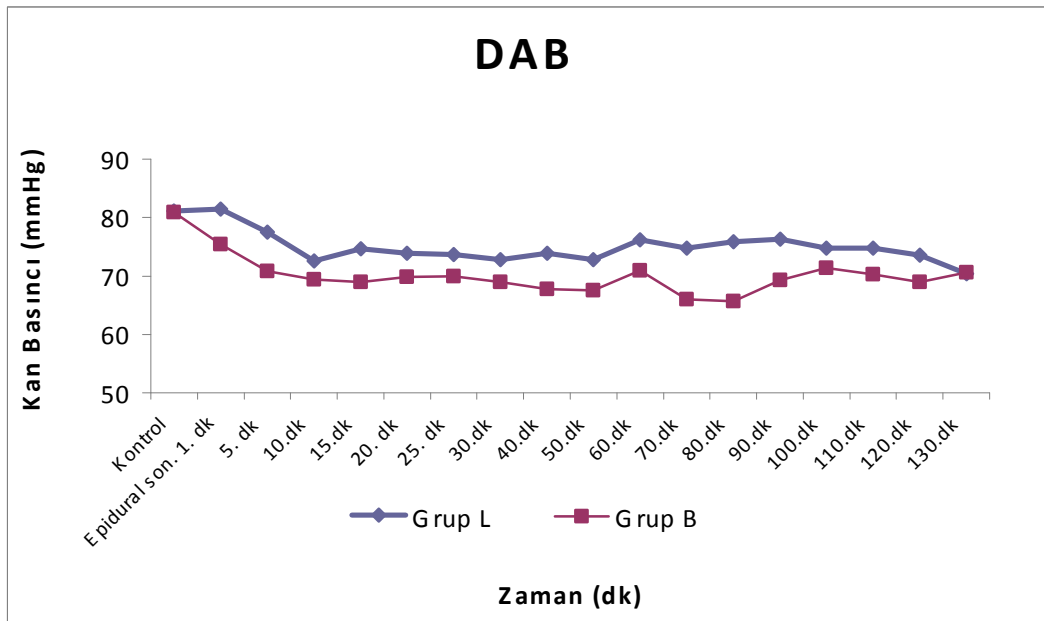
p^c OAB değerlerinin kontrol değerine göre değişiminin istatistiksel karşılaştırılması.

p^d KAH değerlerinin kontrol değerine göre değişiminin istatistiksel karşılaştırılması.

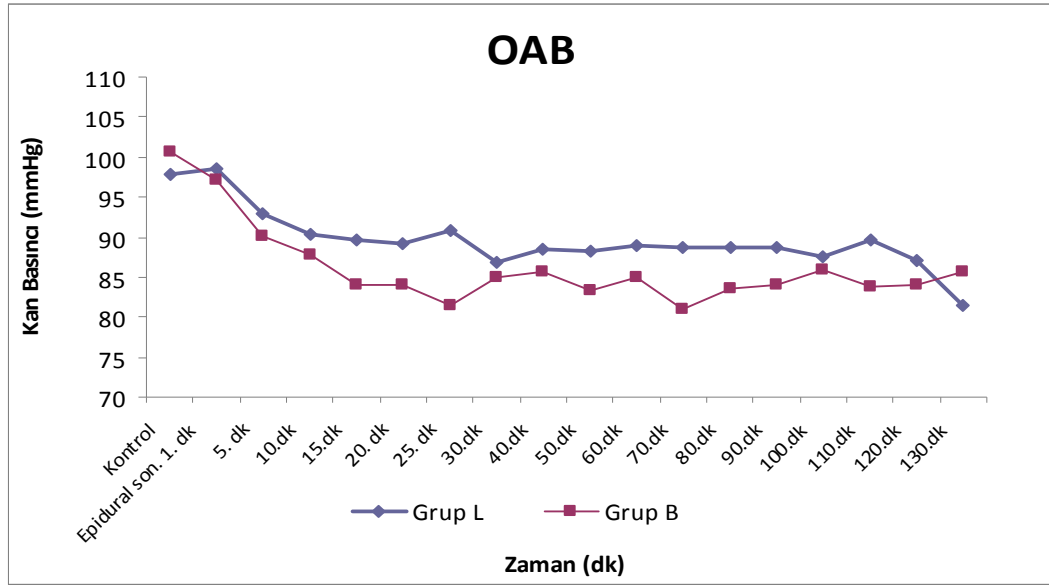
Grup L ve Grup B olguların peroperatif SAB, DAB, OAB ve KAH değerleri tüm zaman aralıklarındaki dağılımı Grafik 1, 2, 3, 4' de gösterilmiştir.



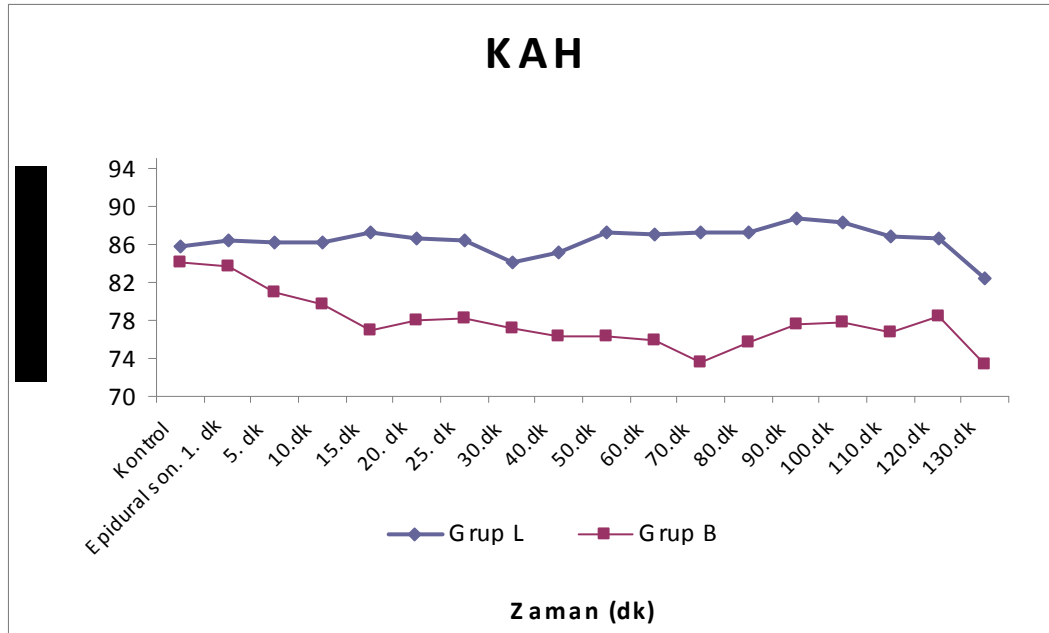
Grafik 1. Grup L ve Grup B olguların peroperatif SAB değer değişimleri.



Grafik 2. Grup L ve Grup B olguların peroperatif DAB değer değişimleri.



Grafik 3. Grup L ve Grup B olguların peroperatif OAB değer değişimleri.



Grafik 4. Grup L ve Grup B olguların peroperatif KAH değer değişimleri.

Tüm hastalarda cerrahi travmaya bağlı stresin uygulanan lokal anesteziğe ajana gösterdiği farklılıkları belirlemek amacıyla preoperatif, peroperatif, postoperatif 24. saatlerde stres faktörüyle değişim gösterdiği bilinen biyokimyasal parametrelerden GH, sT₃, TSH ve kortizol düzeylerine bakıldı. Preoperatif ölçümler kontrol değerleri olarak kaydedilerek her grupta kontrol değerlerine göre diğer zaman aralıklarındaki ölçümlerin değişim oranları istatistiksel olarak değerlendirildi.

Grup L olgularda, GH değerleri kontrol değerine oranla peroperatif anlamsız artış ($p=0,222$) gösterdi, peroperatif dönemdeki artış istatistiksel açıdan anlamsız olmasına rağmen aritmatiksel olarak anlamlı tesbit edildi. Kontrol değerine oranla postoperatif 24. saatte ileri derecede anlamlı artış ($p<0,0001$), peroperatif değere oranla postoperatif 24. saat değerlerinde ise anlamlı artış görüldü ($p=0,007$). sT_3 değerleri kontrol değerine oranla peroperatif anlamsız azalma ($p=0,426$), postoperatif 24. saatte kontrol değerine oranla ileri derecede anlamlı azalma görüldü ($p<0,0001$). Peroperatif değere oranla postoperatif 24. saat değerlerinde de ileri derecede anlamlı azalma tesbit edildi ($p<0,0001$). TSH değerleri kontrol değerine oranla peroperatif ve postoperatif 24. saatte anlamsız azalma gösterdi ($p=0,577$, $p=0,218$). TSH peroperatif değerine oranla postoperatif 24. saat değerleride anlamsız azalma gösterdi ($p=0,497$). Azalmalar istatistiksel açıdan anlamsız olmasına rağmen aritmatiksel olarak anlamlı tesbit edildi. Kortizol değerleri kontrol değerine oranla peroperatif ve postoperatif 24. saatlerde anlamsız artış gösterdi ($p=0,774$, $p=0,576$). Peroperatif değere oranla postoperatif 24. saat değerleride anlamsız artış gösterdi ($p=0,784$).

Grup L olguların peroperatif ve postoperatif 24. saat GH, sT_3 , TSH ve kortizol değerlerinin kontrol değerlere göre değişimi tablo 10'de gösterildi.

Tablo 10. Grup L peroperatif ve postoperatif 24. saat GH, sT_3 , TSH ve kortizol değerlerinin kontrol değerlere göre değişimi (Ortalama \pm SS).

	GH	sT_3	TSH	Kortizol
Kontrol	0,78 \pm 0,84	2,13 \pm 0,53	1,04 \pm 0,82	526,05 \pm 191,84
Peroperatif	1,39 \pm 1,14	2,02 \pm 0,42	0,92 \pm 0,70	529,91 \pm 220,97
Postoperatif 24. saat	2,77 \pm 2,39	1,47 \pm 0,37	0,77 \pm 0,55	573,88 \pm 173,60
<i>Kontrol-Peroperatif</i> p^a	0,222	0,426	0,577	0,774
<i>Kontrol-Postoperatif 24</i> p^b	<0.0001	<0.0001	0,218	0,576
<i>Peroperatif-Postoperatif 24</i> p^c	0,007	<0.0001	0,497	0,784

p^a GH, sT_3 , TSH ve kortizol değerlerinin kontrol değerlere göre peroperatif değişiminin istatistiksel karşılaştırılması.

p^b GH, sT_3 , TSH ve kortizol değerlerinin kontrol değerlere göre postoperatif 24. saat değişiminin istatistiksel karşılaştırılması.

p^c GH, sT_3 , TSH ve kortizol değerlerinin peroperatif değerlere göre postoperatif 24. saat değişiminin istatistiksel karşılaştırılması.

Grup B olgularda, GH değerleri kontrol değerine oranla peroperatif anlamsız artış ($p=0,450$), postoperatif 24. saatte anlamlı artış gösterdi ($p=0,003$). Peroperatif değere oranla postoperatif 24. saat değerlerinde de anlamlı artış görüldü ($p=0,023$). sT_3 değerleri kontrol değerine oranla peroperatif anlamsız azalma ($p=0,334$), postoperatif 24. saatte ise ileri derecede anlamlı azalma gösterdi ($p<0,0001$). Peroperatif değere oranla postoperatif 24. saat değerlerinde de anlamlı azalma görüldü ($p=0,002$). TSH değerleri kontrol değerine oranla peroperatif ve postoperatif 24. saatte anlamsız azalma gösterdi ($p=0,354$, $p=0,427$). Peroperatif değere oranla postoperatif 24. saat değerlerinde ise anlamsız artış görüldü ($p=0,894$). Kortizol değerleri kontrol değerine oranla peroperatif ve postoperatif 24. saatlerde anlamsız artış ($p=0,555$, $p=0,576$) ve yine peroperatif değere oranla postoperatif 24. saat değerlerinde ise anlamsız artış görüldü ($p=0,924$).

Grup B olguların peroperatif ve postoperatif 24. saat GH, sT_3 , TSH ve kortizol değerlerinin kontrol değerlere göre değişimi tablo 11’de gösterildi.

Tablo 11. Grup B Peroperatif ve postoperatif 24. saat GH, sT_3 , TSH ve kortizol değerlerinin kontrol değerlere göre değişimi (Ortalama \pm SS).

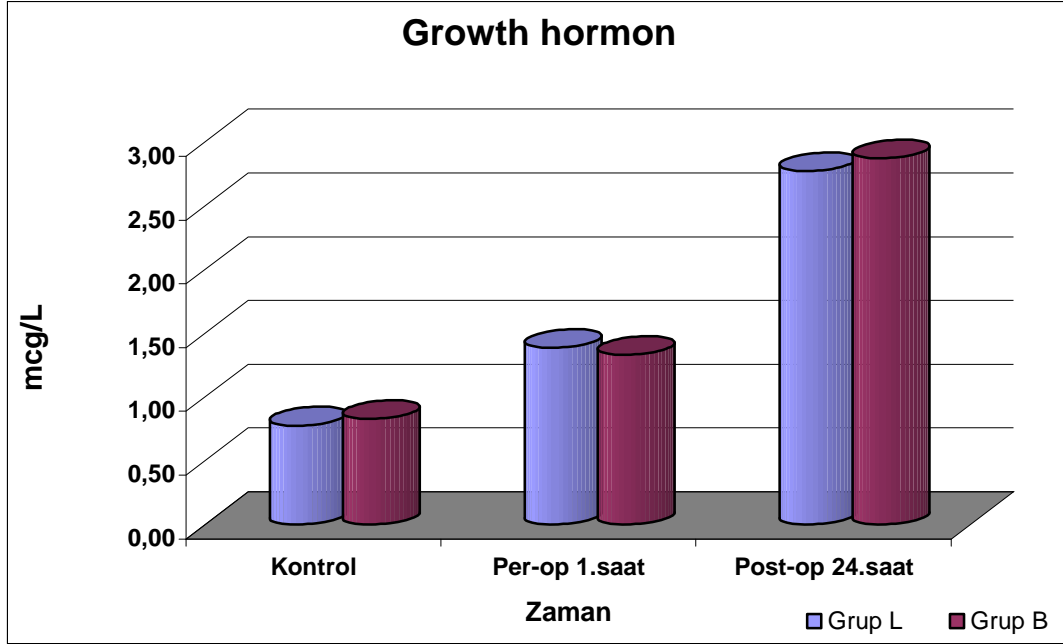
	GH	sT_3	TSH	Kortizol
Kontrol	0,83 \pm 1,01	2,07 \pm 0,42	1,15 \pm 0,73	514,32 \pm 177,21
Peroperatif	1,33 \pm 1,17	1,95 \pm 0,41	0,93 \pm 0,81	553,35 \pm 221,71
Postoperatif 24. saat	2,87 \pm 3,27	1,56 \pm 0,33	0,96 \pm 0,76	559,65 \pm 221,97
<i>Kontrol-Peroperatif p^a</i>	0,450	0,334	0,354	0,555
<i>Kontrol-Postoperatif 24 p^b</i>	0,003	<0.0001	0,427	0,493
<i>Peroperatif-Postoperatif 24 p^c</i>	0,023	0.002	0,894	0,924

p^a GH, sT_3 , TSH ve kortizol değerlerinin kontrol değerlere göre peroperatif değişiminin istatistiksel karşılaştırılması.

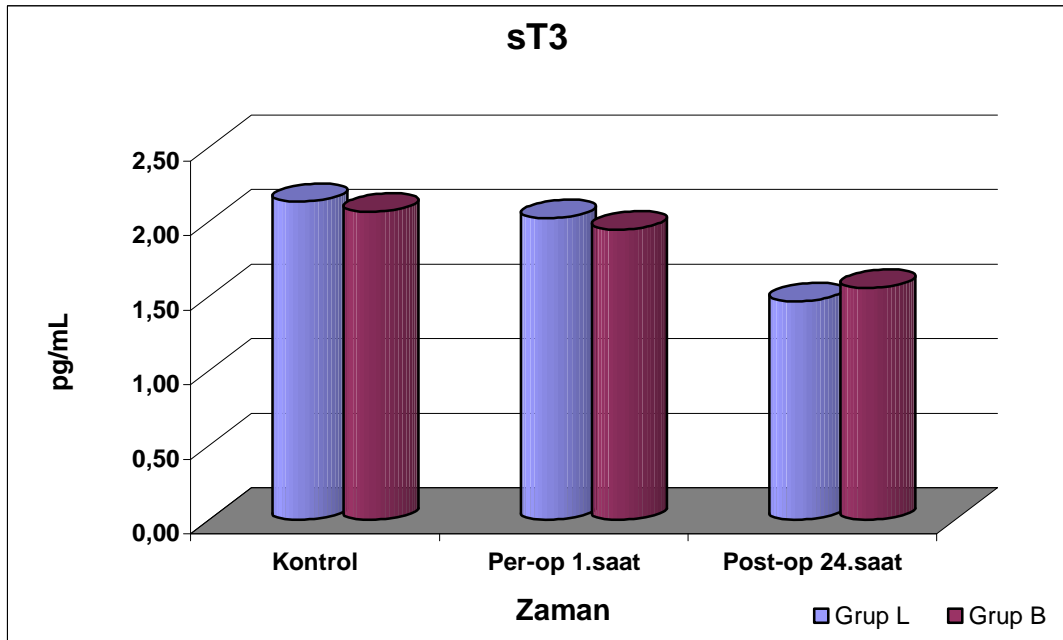
p^b GH, sT_3 , TSH ve kortizol değerlerinin kontrol değerlere göre postoperatif 24. saat değişiminin istatistiksel karşılaştırılması.

p^c GH, sT_3 , TSH ve kortizol değerlerinin peroperatif değerlere göre postoperatif 24. saat değişiminin istatistiksel karşılaştırılması.

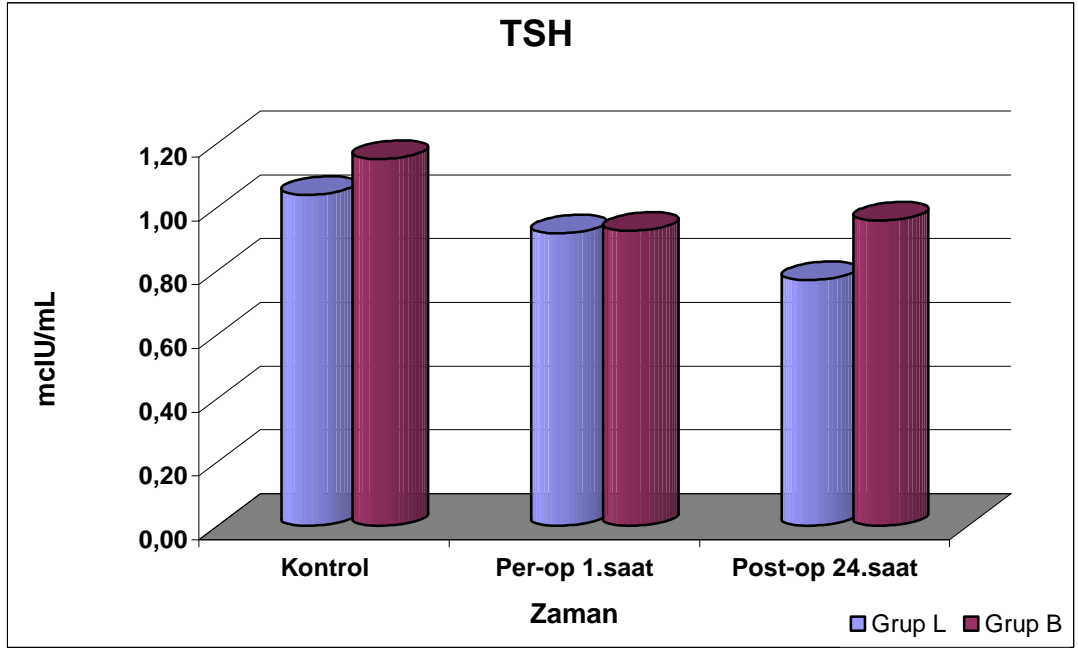
GH, sT₃, TSH ve kortizol değerlerinin Grup L ve Grup B olgularda tüm zaman aralıklarındaki dağılımı Grafik 5, 6, 7, 8' de gösterilmiştir.



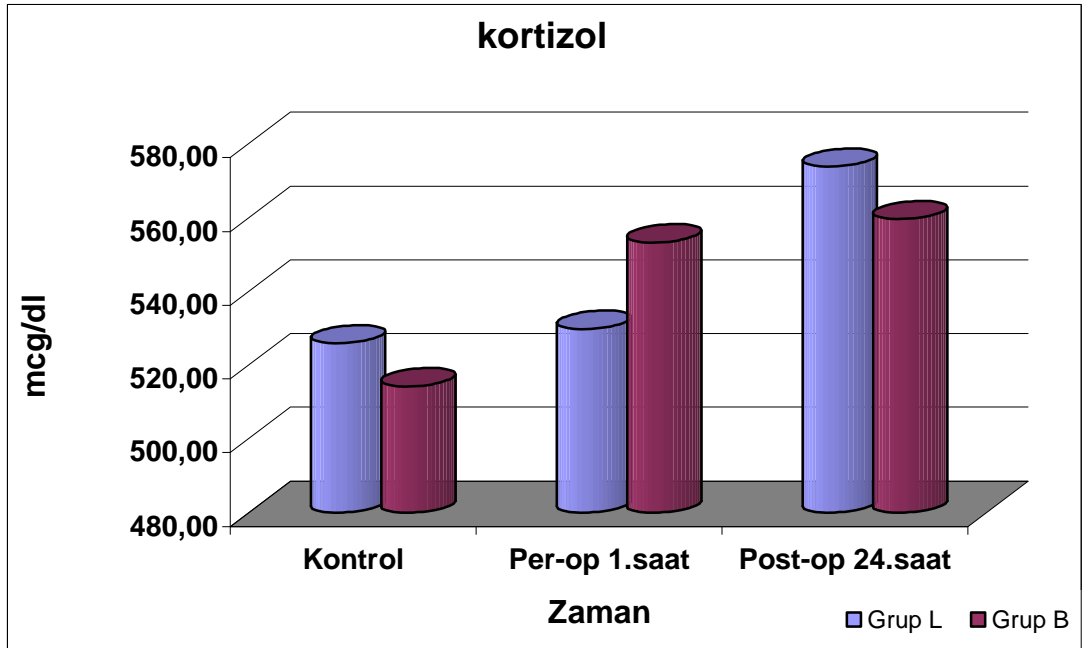
Grafik 5. Grup L ve Grup B olguların kontrol, peroperatif 1. saat ve postoperatif 24. saat growth hormon (GH) değerlerinin grafiksel gösterilmesi.



Grafik 6. Grup L ve Grup B olguların kontrol, peroperatif 1. saat ve postoperatif 24. saat serbest T₃ (sT₃) değerlerinin grafiksel gösterilmesi.



Grafik 7. Grup L ve Grup B olguların kontrol, peroperatif 1. saat ve postoperatif 24. saat TSH değerlerinin grafiksel gösterilmesi.



Grafik 8. Grup L ve Grup B olguların kontrol, peroperatif 1. saat ve postoperatif 24. saat Kortizol değerlerinin grafiksel gösterilmesi.

Olgularımızda her iki grupta da epidural anesteziye ait peroperatif komplikasyonlardan bulantı-kusma, titreme, baş dönmesi, hipotansiyon, bradikardi, kardiyak/respiratuar arrest görülmedi. Postoperatif Grup L olgularda bir hastada bulantı kusma, Grup B olgularda bir hastada bulantı kusma bir hastada da baş ağrısı görüldü. Bulantı kusması olan hastalara IV 10 mg metoklopramid, baş ağrısı olan hastalara ise oral 1 mg cafergot draje tedavisi uygulandı. Şikayetlerin tekrar etmediği gözlemlendi. İdrar retansiyonu, bel ağrısı, paralizisi/pleji gelişmedi.

TARTIŞMA

Çalışmamızda major alt ekstremitte operasyonlarında epidural yoldan verilen iki ayrı lokal anestetik ajanı hemodinamik etkiler ve stres yanıt açısından kıyasladık.

Hemodinamik açıdan çalışılan her iki grupta da benzer yanıtlar elde edildi. Grupların her ikisinde de SAB, DAB, OAB değerlerinde peroperatif anlamlı azalma tespit edildi. KAH değerlerinde ise levobupivakain kullanılan grupta tüm zaman aralıklarında anlamlı değişiklikler gözlenmezken bupivakain kullanılan grupta anlamlı azalma gösteren dönemler oldu. Sonuç olarak; biz çalışmamızda her iki lokal anestetik ajana karşı benzer hemodinamik yanıt gözlemledik.

Epidural anestezinin uygulama alanları giderek genişlemekte, günü birlik cerrahide bile kullanım alanı bulmaktadır. Operasyon sırasında oluşturduğu hemodinamik stabilite nedeni ile de genel ve spinal anestezie tercih edilmektedir (68).

Literatürde epidural yoldan kullanılan lokal anestetik ajanların hemodinamik etki açısından kıyaslanması ile ilgili yaptığımız taramada çoğunlukla bupivakain ve levobupivakainin, ropivakain ile karşılaştırıldığı çalışmalara rastladık.

Brockway ve arkadaşları 120 hastada elektif ürolojik, jinekolojik, ortopedik ve variköz ven cerrahisinde 15 mL %0,5, %0,75 bupivakain ile 15 mL %0,5, %0,75 ve %1 ropivakain kullanarak yaptıkları epidural anestezi sonucunda tüm gruplarda genelde ortalama ilk 15 dk'dan sonra SAB, DAB, OAB değerlerinde bazal değere göre %20'lik düşme saptamışlar, KAH' da ise ilk 15 dk'da artma sonra düşme kaydetmişlerdir (69). Çalışmamızda her iki grupta hemodinamik yanıt, Brockway ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya göre daha stabil seyretti. Hemodinamik değerlerden SAB, DAB ve OAB değerlerindeki düşme %20' den daha azdı ve KAH' da ise levobupivakain grubunda stabil bir seyir gözlenmezken, bupivakain grubunda ise başlangıçtan itibaren stabil bir düşme gözlemlendi.

Milanesi ve arkadaşlarının postoperatif analjezi amaçlı, 115 hasta üzerinde epidural levobupivakain ve ropivakain uygulamasını karşılaştırdıkları çalışmalarında; torasik, abdominal ve ürolojik ameliyatlarda, 1. grup hastalara ropivakain %0,2 lik + 0,75 µg/mL sufentanil, 2. grup hastalara levobupivakain %0,125 + 0,75 µg/mL sufentanil epidural (5 mL/saat) infüzyon şeklinde verilmiştir. Levobupivakain uygulanan hastalarda önemli hemodinamik değişiklikler saptanmazken, ropivakain kullanılanların küçük bir kısmında (%3,75) hipotansiyon gelişmesi üzerine epidural infüzyon durdurulmuştur (70). Çalışmamız Milanesi ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmanın levobupivakain grubu ile hemodinamik açıdan benzerlik gösterdi.

Valli ve arkadaşları alt ekstremitte operasyonu geçiren hastalarda genel, 20 mL %0,5 bupivakain ile epidural ve 3 mL %0,5 bupivakain ile spinal anestezi uygulamışlar; genel anestezi ve spinal anestezi grubunda SAB, DAB, OAB değerlerinin kontrol değerinin %30'unun üzerine çıktığını, fakat epidural anestezi grubunda stabil seyrettiğini bildirmişlerdir (71). Bizim çalışmamızın hemodinamik verileri Valli ve arkadaşlarının yaptıkları epidural anestezi grubundaki hemodinamik verilerle benzerlik gösterdi.

Anestezi, cerrahi girişim, sıvı-elektrolit değişiklikleri, hemoraji, hipoksi ve ağrı gibi faktörler vücut için stres yaratıcı nitelikte olup nöro-endokrin sistemlerden değişik yanıtların ortaya çıkmasına neden olmaktadır. Bu yanıtlar farklı anestezi yöntemleri ve ajanlarıyla farklı sonuçlar doğurabilmektedir (72,73). Stres yanıtlar; vücut homeostazisini sağlamak ve sürdürmek amacıyla zararlı uyarılara karşı verilen otonom, endokrin, metabolik ve immünolojik yanıtlardır (74). Oluşan bu yanıtta travma ile beraber kullanılan anestezi maddelerinin direk farmakolojik etkisi, anestezinin şekil, süre ve derinliği gibi faktörler de etkili olmaktadır (75). Anestezi ve cerrahi birlikteliği stres yanıt oluşturarak endokrin ve metabolik değişikliklere neden olabilmektedir. Bunun yanında uygulanan anestezi yöntemleri bu yanıtı azaltabilmekte veya önleyebilmektedir (76).

Bilim adamları yıllardır cerrahiye stres yanıtı incelemektedir. Önceleri kaza sonucu travmalara bağlı organizmanın yanıtı ve değişiklikler inceleme altındayken sonraları dikkatler cerrahi travma ilintili reaksiyonlara yönelmiştir. Aslında stres

yanıt organizmaya kendi depo yakıtlarını katabolize ederek yaşama devam etme olanağı sağlasa da son dönemde cerrahide bu yanıtın gereksiz olduğu görülmüştür. Cerrahinin neden olduğu stres hormonlarının artışı travmanın ciddiyetiyle ilişkilidir. Bu hormonların artışı hemodinamik stabiliteyi bozması, intraoperatif ve postoperatif katabolizmayı arttırması nedeniyle sakıncalı olarak düşünülmektedir (77).

Perioperatif periyotta stres yanıtın şiddeti üzerinde rol oynayan en önemli faktörlerin; hasta, operasyonun cinsi ve anestezi türü olduğu; anestezinin stres yanıtı afferent blokaj (lokal anestezi), santral modülasyon (genel anestezi) ve endokrin sistemle periferik etkileşim (etomidate) yolları aracılığıyla modifiye edebileceği öne sürülmüştür (78). Burada cerrahiye bağlı stres yanıtın en aza indirgenmesinde anestezi türünün rolü ortaya çıkmaktadır.

Kontrol edilemeyen stres yanıt postoperatif dönemde hemodinamik, metabolik, immünolojik ve homeostatik bozukluklara neden olur (79). Normalde travmaya karşı gelişen metabolik yanıt, erken dönemde kişinin yaşamının sürdürülmesini amaçlarsa da uzun sürmesi, aminoasitler, yağ asitleri, vitamin ve mineralleri tüketerek zararlı sonuçlar verebilir.

Stres yanıtın genel anestezi uygulamaları ve yüksek doz opioid uygulamalarına karşın insizyon öncesi yeterli bir şekilde önlenemediği gösterilmiştir (80). Epidural anestezi, spinal korddan geçen ve bu yanıtın kısmen sorumlu olan afferent iletimi bloke ederek, adrenokortikal ve sempatik deşarjı, travmanın kaynağına göre tamamen veya kısmen önleyebilir, yeterli yükseklik ve sürede ise stres yanıtı en aza indirir, hatta ortadan kaldırabilir (81). Epidural lokal anesteziklerin uygulandığı durumlarda stres yanıtın opioidlere göre daha belirgin azaldığı belirtilmektedir. Bu etki pelvis ve alt ekstremitte girişimlerinde daha belirgindir (82). Ayrıca; epidural anestezi postoperatif etkin analjeziyi ve böylece erken mobilizasyonun sağlanması nedeniyle de alt ekstremitte cerrahisinde daha sık rastlanan tromboembolik olayların riskini azaltmaktadır.

Biz de çalışmamızda epidural anestezi ile iki farklı lokal anesteziğin eşit volüm ve konsantrasyonlarda cerrahi travmaya bağlı stres yanıtına etkilerini

araştırmayı planladık. Bu nedenle olgularımızı alt ekstremite operasyonu planlanan hastalardan seçtik.

Cerrahi ve postoperatif ağrı, stres yanıt olarak bilinen şiddetli nöroendokrin yanıt ve sitokin aktivitesine yol açar (83). Hipotalamo-hipofizer-adrenal aksın uyarılması ile sempatik sinir sisteminin aktivasyonu ve glukagon salgılanmasındaki artış gibi nöroendokrin değişiklikler taşıkardi, hiperglisemi, protein yıkımı, lipoliz ve lipid oksidasyonu ile karşımıza çıkar (84). Postoperatif dönemde bu durum en şiddetli halini alır. Bu durum postoperatif morbiditeden de sorumludur. Değişik anestezi teknikleri ile bu postoperatif morbidite ve derlenme süresi olumlu bir şekilde etkilenebilir (85).

Anestezi altındaki hastalarda; endotrakeal entübasyon, cerrahi insizyon gibi anestezinin ve cerrahi uyarıların oluşturduğu stresin; ACTH, kortizol, katekolamin, prolaktin gibi stres hormonlarının plazma düzeylerinin yükselmesine neden olduğu bilinmektedir (86). Cerrahi girişim sırasında da travmada olduğu gibi endokrin ve metabolik olaylar gelişmektedir. Katekolamin, glukagon, kortizol gibi katabolik hormonların serum seviyeleri artarken insülin, testosteron gibi anabolik hormonların serum seviyeleri düşmektedir. Bu yanıt cerrahi travmanın şiddeti ile orantılıdır. Yapılan çalışmalar yeterli derinlikteki genel anestezi altında dahi cerrahi uyarı ile hipofiz ön lob hormonlarının tetiklenerek hormonal ve metabolik değişikliklere yol açtığını göstermektedir (87,88). Biz; çalışmamızda stres hormonlarından GH, sT₃, TSH, kortizol değerlerini araştırmamıza aldık. Hastaların bu hormon düzeylerine kontrol değerleri için ameliyat salonuna gelir gelmez, peroperatif değerlendirme için insizyondan yarım saat sonra ve postoperatif 24. saatlerde baktık ve kontrol değerleriyle ölçümü yapılan diğer zaman aralıklarındaki değerleri karşılaştırdık.

Marana ve ark. GH'nun direkt olarak hipofiz bezi tarafından strese yanıt olarak salındığını, metabolik etkisinin ACTH ve kortizole kısmen benzediğini (glikoneogenetik ve antiinsülin etki), anabolik etkisi çok olmayan kas dokusunda ise protein sentezi üzerine zıt etkili olduğunu, bağışıklık sistemi üzerindeki etkisinin ise hala açık olmadığını belirtmişlerdir (89).

Salomaki ve ark. torakotomi yapılan 40 hasta da fentanil ile epidural veya iv yoldan postoperatif analjezi uygulanan hastaların GH düzeylerinde postoperatif her iki grupta fark bulunmadığı bildirilmiştir (90). Bizim çalışmamızda epidural yolla uygulanan her iki lokal anesteziğin de GH seviyelerinde peroperatif ve postoperatif anlamlı artış tesbit edildi bu yönüyle Salomaki ve arkadaşlarının yaptıkları çalışma ile benzerlik görüldü.

Hagens ve ark. histerektomi planlanan 13 premenapozal kadın üzerinde yaptıkları bir araştırmada olguların bir kısmına genel anestezi, diğer kısmına epidural anestezi uygulamışlar; GH düzeyinin GA grubunda peroperatif ve postoperatif yükseldiğini; EA grubunda peroperatif ve postoperatif anlamlı değişiklik göstermediğini, yalnızca postoperatif 24. saatte her iki grupta da anlamlı yükselme olduğunu bulmuşlar ve EA'nın GH artışını yalnızca peroperatif anlamlı düşürdüğünü fakat postoperatif düzeyleri etkilemediğini belirtmişlerdir (91). Bizim çalışmamızda her iki lokal anestetik grubunda da artışlar olmakla birlikte kontrol grubuna göre peroperatif artışlar istatistik olarak anlamsız ($p>0,05$), ancak hem kontrol değere göre postoperatif 24. saatte, hem de peroperatif değere göre postoperatif 24. saatteki artışlar anlamlı bulundu ($p<0,05$). Postoperatif değerler Hagens ve arkadaşlarının yaptığı epidural anestezi grubundaki postoperatif değerlerle benzerlik gösterdi.

Moore ve ark. total abdominal histerektomi planlanan yaşları 20-50 arası değişen 16 kadın hasta üzerinde yaptıkları çalışmada olgulara GA ve EA+GA uygulamışlar; GA grubunda GH peroperatif 2. saate kadar artarken daha sonra 24. saate kadar azalmış, EA+GA grubunda ise GH peroperatif ve postoperatif ölçümlerde anlamlı değişiklik görülmemiştir (92). Çalışmamızdaki GH değerleri Moore ve arkadaşlarının yaptığı çalışmadaki EA+GA grubunun değerleri ile uyumlu değildi. Uyumsuz olmasının nedenini ise Moore ve arkadaşlarının yaptığı çalışmadaki GA'nin epidural anesteziye kombine edilmesi ve sempatik blokajın daha yüksek seviyede olmasına bağlı olduğunu düşündük.

Çalışmamızda stres yanıt açısından değerlendirdiğimiz parametrelerden diğer ikisi stres yanıtla değerleri en fazla değişim gösterdiği bilinen (7) T₃ ve TSH idi.

Noreng ve ark. histerektomi planlanan 18 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada olgulara GA ve GA ile birlikte postoperatif 6. saate kadar %0,5 bupivakain ile epidural analjezi uygulamışlar sT3 düzeyinin her iki grupta da anlamlı bir şekilde azaldığını gözlemişlerdir (93).

Alagöz ve arkadaşları akciğer rezeksiyonu yapılan hastalarda torakal epidural analjezi + total intravenöz anestezi kombinasyonu (TEA) ile sadece total intravenöz anestezi (TİVA)'nin tiroid hormonları üzerine etkilerini karşılaştırdıkları çalışmada; sT3 düzeylerinde kombine grupta ekstübasyonun üçüncü dakikası ve postoperatif birinci gündeki düşmeyi, total intravenöz anestezi grubunda ise postoperatif birinci gündeki düşmeyi anlamlı bulmuşlar ve TEA'nin tiroid fonksiyonlarını etkilediğini belirtmişlerdir (94).

Rutberg ve arkadaşları kolesistektomi operasyonu planladıkları 16 olguyu iki gruba ayırarak grup I (n=8)'e genel anestezi + ekstradural blok, grup II (n=8)'ye sadece genel anestezi uygulayıp serum tiroid seviyelerini araştırdıkları çalışmada; sT3'deki belirgin azalmayı hem kombine grupta hem de genel anestezi grubunda saptadıklarını bildirmişlerdir. Postoperatif 24. saatte en düşük değerlere ulaşan sT3 değerlerinin cilt insizyonu sonrası değerler ile benzer olduğunu epidural analjezinin postoperatif serum T3 konsantrasyonundaki düşmeyi önlemediğini bildirmişlerdir (95).

Bizim çalışmamızda her iki lokal anestetik grubunda da sT3 değerlerinde azalma olmakla birlikte kontrol gruba göre peroperatif azalma istatistik olarak anlamsız ($p>0,05$), ancak hem kontrol değere göre postoperatif 24. saatte, hem de peroperatif değere göre postoperatif 24. saatteki azalmalar istatistik olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$).

Taradığımız yakın geçmişe ait literatürde epidural anestezielerde farklı lokal anestetik ajanlara bağlı olarak, bizim çalışmamıza benzer şekilde tiroid hormon karşılaştırması yapılan bir çalışmaya rastlamadık, ancak yapılan çalışmalar çoğunlukla epidural anestezi ile genel veya genel anestezi ile kombine edilmiş epidural anestezinin etkilerini karşılaştıran çalışmalardı. Bundan dolayı çalışmamızın sT3 sonuçlarını birebir diğer çalışmalarla kıyaslamak mümkün olmasa da sT3

değerlerindeki azalma; Rutberg ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmanın postoperatif 24. saatteki değerleri, Noreng ve arkadaşlarının yaptıkları çalışma ve Alagöz ve arkadaşlarının buldukları postoperatif sonuçlarla uyumlu olduğu görüldü.

Chikenji ve arkadaşları batın cerrahisi planladıkları olgularda; epidural bupivakain, enfluran+epidural bupivakain, halotan, enfluran+ketamin+ pentazocine kullanarak yaptıkları bir çalışmada T3'ün cerrahi sırasında ve sonrasında tüm gruplarda belirgin azaldığını bildirmişlerdir (96). Çalışma değerlerimiz Chikenji ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmanın postoperatif değerleri ile benzerlik gösterdi.

Kouraklis ve ark. üst abdominal cerrahi uygulanan ve genel anestezi (n=25), genel anestezi ve epidural analjezi (n=25) uygulanan olgularda TSH, T3 ve T4'ün plazma konsantrasyonları arasında anlamlı fark olmadığını bildirerek; bu anestezi tekniklerinin endokrin ve metabolik inhibisyon yapmadıklarını saptamışlardır (97). Bizim çalışmamızda ise her iki grupta da sT3 değerlerinde kontrol grubuna göre anlamlı azalma saptanmıştır. Bulgularımızın Kouraklis ve arkadaşlarının yaptığı çalışma ile hem anestezi tekniği hem de kullanılan anestetik ajanların tiroid hormonları üzerine etkileri açısından farklı olduğunu gördük.

Halevy ve ark. genel ve epidural anestezi ile elektif sezaryan planlanan otuz iki gebe kadında, anestezi tekniklerinin tiroid hormonları üzerine etkilerini araştırmışlar; her iki grupta da peroperatif ve postoperatif T3 değerlerinin azaldığını belirtmişlerdir (98).

Biz çalışmamızda preoperatif, peroperatif ve postoperatif zamanlarda T3'ün her iki lokal anestetik ajanla gerçekleştirilen epidural anestezide ileri derecede azalmasını ve operasyon bitiminde elde ettiğimiz sT3 değerlerinin preoperatif değerlere yakın olmasını, bu hormon üzerindeki baskılayıcı etkinin her iki lokal anestetik ajanla eşit olmasına bağladık.

TSH ön hipofizden salgılır. Salınımı hipotalamik "releasing" faktör tarafından kontrol edilir (99). Rutberg ve arkadaşları tiroid hormon metabolizmasındaki değişimlerin epidural anestezide lokal anestezi ajanlarca oluşturulan nörojenik bloktan bağımsız olduğunu belirtmişlerdir (95). Noreng ve ark. genel anestezi

uyguladıkları olguların TSH değerlerinde anlamlı artma olduğunu, epidural anestezi uygulanan olgularda ise artış olmadığını saptamışlardır (93). Kouraklis ve ark. genel ve epidural anestezi uyguladıkları olgularda TSH düzeyleri arasında anlamlı fark görmediklerini, epidural anestezinin endokrin ve metabolik cevabı zayıflattığını fakat inhibe etmediğini belirtmişlerdir (97). Halevy ve ark. genel ve epidural anestezi uygulanan elektif sezaryan operasyonlarında TSH değerleri açısından her iki grupta postoperatif 24. saatte anlamlı bir fark bulamadıklarını belirtmişlerdir (98).

Bizim çalışmamızda her iki lokal anestetik grubunda da TSH değerlerinde kontrol değerine göre peroperatif ve postoperatif azalma tesbit edildi, fakat azalmalar aritmetik olarak anlamlı olmasına karşın istatistik olarak anlamlı değildi ($p>0,05$). Çalışmamızda her iki grupta elde ettiğimiz sonuçlar Kouraklis ve Halevy'in epidural anestezi gruplarında elde ettiği sonuçları destekler niteliktedir.

Stres yanıtın majör mediatörlerinden olan kortizolün hem peroperatif hem de postoperatif konsantrasyonlarının şiddeti ve süresi cerrahi travmanın derecesi ile ilişkilidir (79). Genel anestezi ile yapılan operasyonlarda cilt kesisinden 2 saat sonra kortizol düzeyi en yüksek seviyeye ulaşır (100). Wanscher ve arkadaşlarının genel anestezi ve genel anestezi + epidural anestezi tekniği ile histerektomi ameliyatı yapılan hastalardaki çalışma sonuçları; genel anestezi + epidural analjezi yöntemi ile karşılaştırıldığında genel anestezi yönteminin, kortizol düzeyinde belirgin artışlara neden olduğu görülmüştür (101). Breslow ve arkadaşları genel anestezi+hasta kontrollü intravenöz morfin ve epidural anestezi+epidural fentanil analjezisi uyguladıkları 60 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada, her iki grupta da postoperatif kortizol seviyesini peroperatif değerden daha yüksek bulmuşlardır (102).

Alagöz ve ark. elektif pulmoner rezeksiyon yapılan hastalarda torakal epidural analjezi + total intravenöz anestezi kombinasyonu (TEA) ile sadece total intravenöz anestezi (TİVA)'nin hemodinami, kan şekeri ve kortizol düzeyleri üzerine etkilerini karşılaştırmışlar, postoperatif 24. saatte plazma kortizol seviyeleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulmamışlardır. Çalışmanın sonucunda strese bağlı olarak indüklenen hormonal yanıtları açısından epidural analjezi ile kombine

edilen genel anestezi ve yalnızca genel anestezi uygulanan gruplar arasında anlamlı fark olmadığı kanısına varılmıştır (94).

Schricker ve ark. kolon cerrahisi uygulanan olgularda epidural yolla verilen ropivakain ile morfini katabolik yanıt açısından karşılaştırdıkları çalışmalarında tüm hastalara genel anestezi + epidural anestezi uygulamışlar, lokal anestetik olarak bir gruba ropivakain, diğer gruba morfin epidural yoldan verilmiştir. Plazma kortizol değerleri iki grupta kontrol değerlerine göre postoperatif 24. saatte değişmeden kalmıştır (103).

Gerhard ve ark. major üroloji operasyonu geçirecek olgularda kombine anestezik yöntemlerin hormonal ve metabolik stres yanıt etkilerini araştırmışlardır. 30 hastayı rastgele genel anestezi grubu ve genel anestezi + torakal epidural anestezi (TEA) grubu şeklinde ikiye ayırarak postoperatif 5. güne kadar plazma ve idrar katekolaminleri, plazma kortizolü, azot balansı, beslenme indeksi ve mobilizasyonu takip etmişlerdir. TEA grubunda plazma kortizol seviyeleri tüm zaman aralıklarında kontrol değerlerine göre düşük seyretmiştir. Araştırmacılar çalışma sonucunda kombine anestezi tekniğinin stres yanıtı azalttığına ve derlenmeyi hızlandırdığına karar vermişlerdir (104).

Ramanathan ve ark. ciddi preeklampsi tanısı alan sezeryan olgularında anestezik uygulamaların hemodinamik ve nöroendokrin stres yanıt üzerindeki etkilerini karşılaştırmışlar; genel anestezi ve epidural anestezi grubu şeklinde rastgele ayırdıkları olgularda stres yanıt açısından her iki grupta da postpartum dönemde kortizol düzeylerinde preoperatif döneme göre anlamlı yükseklik bulmuşlardır (105).

Tadashi ve ark. alt batin cerrahisi geçirecek çocuklarda kaudal analjezinin metabolik ve endokrin yanıt üzerine etkilerini kan şekeri, laktat, epinefrin, norepinefrin, kortizol ve büyüme hormonu (GH) açısından araştırdıkları çalışmalarında genel anestezi grubunda postoperatif dönemde kortizol seviyelerinde artma, kaudal analjezi grubunda ise bu hormon seviyeleri değişmediğini gözlemişlerdir. Sonuç olarak çocuklarda alt batin cerrahisi sırasında kaudal analjezi ile cerrahiye metabolik ve endokrin yanıtın baskılandığı kanaatine varmışlardır (106).

Wolf ve ark. elektif batın cerrahisi geçirecek çocuklarda, ekstradural analjezinin stres yanıt etkilerini araştırdıkları çalışmalarında 40 pediatrik olguyu genel anestezi + sistemik opioid ve genel anestezi + ekstradural bupivakain alacak şekilde rastgele iki gruba ayırmışlar ve preoperatif, intraoperatif ve postoperatif kan şekeri, epinefrin, nonpinefrin, adrenokortikotropik hormon ve kortizol seviyelerini incelemişlerdir. Araştırmacılar intraoperatif kortizol seviyesindeki düşüşü iki grupta da benzer bulmuşlardır (107).

Poon ve ark. radikal gastrektomi operasyonu planlanan hastaları genel anestezi ve genel anestezi + spinal anestezi uygulanacak şekilde iki gruba ayırarak, induksiyon sonrası ve cerrahi insizyonun 30. dakikasında hormon ve kan şekeri seviyelerine bakmışlardır. Kortizol değerleri açısından gruplar arasında anlamlı fark bulamamışlardır (108).

Sivrikaya ve ark. abdominal histerektomi uygulanacak 50 hastayı epidural + genel anestezi ile genel anestezi olarak iki gruba ayırmışlar, birinci gruba epidural 10 mL %0,75 ropivakain ile birlikte genel anestezi, ikinci gruba standart genel anestezi uygulayarak intraoperatif stres yanıt üzerine etkilerini araştırmışlardır. Yapılan çalışmada; kortizol değerlerinin her iki grupta da kontrol değerleriyle karşılaştırıldığında anlamlı arttığı saptanmıştır. Epidural ve genel anestezi kombinasyonu uygulamasının, genel anestezi uygulamasına göre intraoperatif kortizol değerlerini kısmen azalttığı, ama tam olarak önlemede yetersiz olduğu sonucuna varmışlardır (109).

Literatürde epidural yoldan kullanılan lokal anestetik ajanların kortizol açısından kıyaslanması ile ilgili yaptığımız taramada çoğunlukla genel anestezi ve epidural anestezi ile karşılaştırıldığı çalışmalara rastladık. Çalışmaların sonuçlarının bir kısmında epidural anestezinin, özellikle torakal epidural anestezi uygulanan hastalarda kortizolu baskılamada genel anesteziden üstün olduğu belirtilmiştir. Bir kısım çalışmada ise kortizol değerleri açısından gruplar arasında anlamlı farklılık bulunmamıştır. Bizim çalışmamızda ise her iki grupta da kontrol değerine göre peroperatif ve postoperatif değerlerde anlamsız artış görüldü. Artışın aritmetik olarak anlamlı fakat istatistik olarak anlamsız olduğu tesbit edildi ($p>0,05$). Sonuç olarak

çalışmamızda her iki gruptaki kortizol artışını sempatik blokajın düşük seviyede olmasına bağladık.

SONUÇ

Organizmanın canlılığının idamesi için gerekli olan stres zararlı uyarılara karşı verilen otonom, endokrin, metabolik ve immünolojik yanıtlar bütünüdür. Cerrahi travmaya bağlı oluşan stres yanıtın aşırı düzeylere çıkmasının organizmaya vereceği olumsuz etkisi göz önünde bulundurularak bu yanıtın hafifletilmesi için günümüzde çalışmalar devam etmekte ve anestezi tekniklerinde yapılan modifikasyonlar bu amaçla yapılan çalışmaların temelini oluşturmaktadır.

Bizim de tam olarak bu amaçla planladığımız ve gerçekleştirdiğimiz çalışmamızda organizmaya majör stres yükleyen ortopedik cerrahi planlanan hastaları seçtik ve aynı anestezi tekniği ile farklı anestezi ajanlarını bu yanıtı hafifletmedeki rolleri açısından karşılaştırdık.

Sonuç olarak bizim klinik gözlemimiz iki farklı lokal anestetik ajanın hemodinamik parametreler ve stres yanıtın baskılanması açısından aralarında farklılık olmadığı yönünde oldu. Biz bu sonucu; yaptığımız geniş literatür taraması çalışmalarını kendi çalışmamız ile karşılaştırdığımızda epidural blok seviyesinin düşük tutulmasının sempatolitik etki için yetersiz kalmış olabileceği sonucuna bağladık. Ancak çalıştığımız bu iki lokal anestetik ajan arasında stres yanıt açısından daha anlamlı sonuçlar elde edilebilmesi için daha geniş serilerde yapılacak çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünüyoruz.

ÖZET

Majör Alt Ekstremitte Cerrahisinde Epidural Yolla Uygulanan Levobupivakain ile Bupivakain'in Peroperatif ve Postoperatif Nöroendokrin Yanıt Üzerine Etkilerinin Karşılaştırılması

Cerrahi travmanın tetiklediği stres yanıtı, patolojik bir süreç olarak kabul edilmektedir. Olguların perioperatif devreyi daha güvenli geçirmesinde stres yanıtının baskılanması önem kazanmaktadır.

Çalışmamız Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim dalında majör alt ekstremitte operasyonu planlanan 43 ASA I-III olgu üzerinde yapıldı. Çalışmada epidural anestezi ile iki farklı lokal anestetik ajanın hemodinamik yanıt ve stres hormonları üzerine etkisinin araştırılması planlandı. Bu amaçla standart non invaziv monitorizasyon uygulanan olgulara girişimden önce tercihen sol el dorsalinden 18 gauge intravenöz kateter takılarak 500 ml dengeli elektrolit solüsyonuyla prehidrasyon yapıldı. Olgulara oturur pozisyonda L₄-L₅ aralıktan median yaklaşımla 18 G Tuohy epidural iğne ile direnç kaybı yöntemiyle epidural alana girilerek kateter yerleştirildi. Bu aşamadan sonra olgular randomize olarak iki ayrı gruba ayrılarak Grup L (n=22)'deki olgulara %0,5 15 mL levobupivakain + 5 mL serum fizyolojik, Grup B(n=21)'deki olgulara %0,5 15 mL bupivakain + 5 mL serum fizyolojik epidural aralıktan uygulandı. Cerrahi travmaya bağlı stres yanıtı değerlendirmek amacıyla ameliyat salonuna gelişte (preoperatif), cerrahi insizyondan yarım saat sonra (peroperatif) ve operasyon sonrası 24. saatte (postoperatif) plazmada GH, sT₃, TSH, kortizol düzeyleri bakıldı, kontrol değerleriyle ölçüm yapılan değerler karşılaştırıldı. Her iki grupta epidural girişimin hemodinamik stabilite üzerine yaptığı etkileri değerlendirmek amacıyla epidural girişim öncesi, ameliyat süresince ve sonrasında belirli periyotlarla SAB, DAB, OAB ve KAH düzeyleri değerlendirildi.

Grup L olgularda GH değerinde postoperative 24. saatte kontrol değerlerine ve peroperatif değere göre anlamlı artış ($p<0,001$, $p=0,007$); St₃ değerinde ise postoperatif 24. saatte kontrol değerine ve peroperatif değere göre anlamlı azalma ($p<0,001$, $p<0,001$) tespit edildi. Grup B olgularda ise GH değerinde postoperatif 24. saatte kontrol değerlerine ve peroperatif değere göre anlamlı artış ($p=0,003$, $p=0,023$); St₃ değerinde ise postoperatif 24. saatte kontrol değerine ve peroperatif değere göre anlamlı azalma ($p<0,001$, $p=0,002$) tespit edildi.

Hemodinamik parametreler her iki grupta da operasyon esnasında genellikle stabil seyretti.

Çalışmamızın sonucunda alt ekstremitte majör ameliyatlarında cerrahi travmaya bağlı stres yanıtı en aza indirmek açısından araştırdığımız iki farklı lokal anestetik ajanın hemodinamik parametreler ve stres yanıtının baskılanması açısından aralarında farklılık olmadığı kanaatine vardık.

Anahtar sözcükler: Epidural anestezi, Bupivakain, Levobupivakain, Stres yanıt.

SUMMARY

Comparison of The Effects of Levobupivacaine and Bupivacaine That Administered Through Epidural Route on Peroperative and Postoperative Neuroendocrin Response in Major Lower Limb Surgery

Stress response that surgical trauma induced is accepted as a pathological process. By that mean, attenuating stress response for a safe perioperative period gains importance.

Our study was performed in Suleyman Demirel University School of Medicine Department of Anaesthesiology and Reanimation in 43 ASA I-III cases that lower limb surgery has been planned. Investigating the effects of two different local anaesthetic agents on hemodynamic response and stress hormones was planned. For this aim, standart non-invasive monitorization was performed on cases and prehidration with 500 ml balanced electrolyte solution was administered by inserting 18 G intravenous catheter on the dorsal side of left hand. At the sitting position epidural catheter was put through L₄-L₅ space with median approach by using 18 G Tuohy needle with resistance loss technique. Cases were divided randomly into two groups after then this step. 0,5% 15 mL levobupivacain + 5 mL saline was administered in Group L (n=22) cases and 0,5% 15 mL bupivacain + 5 mL saline was administered through epidural space in Grup B cases. For evaluating stres response due to surgical trauma; plasma GH, sT₃, TSH, cortizol levels were investigated at the arriving to the operation room (preoperative), 30 minutes after surgical insicion (peroperative) and at 24. hour after the operation (postoperative) and compared with control values. For evaluating the effect of epidural procedure on hemodynamic stability in both groups; SAP(systolic arterial pressure), DAP(diastolic arterial pressure) MAP(mean arterial pressure) and HR (heart rate) were recorded before and immediately after epidural procedure and with intermittan periods during the operation.

In Group L; significant increase in GH in postoperative 24. hour according to control and peroperative values ($p < 0,001$, $p = 0,007$) was observed; significant decrease in St₃ in postoperative 24. hour according to control and peroperative values ($p < 0,001$, $p < 0,001$) was observed also. In Group B; significant increase in GH in postoperative 24. hour according to control and peroperative values ($p = 0,003$, $p = 0,023$) and significant decrease in St₃ in postoperative 24. hour according to control and peroperative values ($p < 0,001$, $p = 0,002$) was observed.

In both of the groups hemodynamic parameters were stabil generally during the operations.

At the end of our study; we concluded that the two different local anaesthetic agents which we have searched for minimizing the stress response due to surgical trauma have no difference between each other respect to attenuation of stress response and hemodynamic parameters.

Key Words: Epidural anaesthesia, Bupivacaine, Levobupivacaine, Stress response.

KAYNAKLAR

1. Kehlet H. Surgical stress: the role of pain and analgesia. *Br J Anaesth* 1989; 63: 189-195.
2. Kehlet H. Modifications of responses to surgery by Neural Blockade Cousins MJ. Lippincott-Raven 1998; p: 129-175.
3. Black PH. Central nervous system-Immune system interactions: Psychoneuro-endocrinology of stress and its immune consequences. *Antimicrobial agents and Chemotherapy* 1994; 38: 1-6.
4. Clarke RS, Johnston H, Sheidon B. The influence of anaesthesia and surgery on plasma cortisol, insulin and free fatty acids. *Br J Anaesth* 1970; 42: 295.
5. Uysal ŞN, Erdem D, Arkan G, Muratlı H, Demirci A, Kılıcı O, Dikmen B. Major ortopedik girişimlerde epidural tramadol ve morfinin cerrahi stres yanıt üzerine etkisi. *İnsizyon* 2001; 4(3): 138-145.
6. Seitz W, Luebbe N, Bechstein W, Fritz K, Kirchner E. A Comparison of Two Types of Anaesthesia on the Endocrine and Metabolic Responses to Anaesthesia and Surgery. *European Journal of Anaesthesiology* 1986; 3: 283-294.
7. Powell H, Ross PL, Simpson PJ. Stress Response to Trauma and Surgery: *British Journal of Anesthesia* 2000; 85(1): 109-117.
8. Shoemaker A, Grenvik H. Physiologic response to injury: Textbook of Critical Care Volume: 1, 4th Ed, 2000.
9. Kehlet H. The stress response to surgery: release mechanisms and the modifying effect of pain relief. *Acta Chir Scand* 1988; 550: 22-28.
10. Guyton A. Textbook of Medical Physiology. 7th Edition, W.B. Saunders Company 1986; p: 1264.
11. Greenspen F, Forsham P. Basic and Clinical Endocrinology. 2nd Ed, *Lange Medical Publication*, California 1984; p: 326-330.
12. Becker K. Principles and Practice of Endocrinology and Metabolism 1st Ed, Philadelphia 1990; 584.
13. Sebel PS, Bowill JG, Schellekens APM, Hawker CD. Hormonal responses to high dose fentanyl anesthesia. *Br J Anaesth* 1981; 53: 941-957.
14. Esener Z. Metabolik/Endokrin Sistem ve Anestezi Klinik Anestezi Logos Yayınları 1997; p: 354-377.
15. David L. Brown: Spinal, Epidural and Caudal Anesthesia. in: Miller RD (ed). *Anesthesia* 5th. edition. Pennsylvania: Churchill Livingstone; 2000; p: 1491-1519.
16. Gann DS, Amaral JF. Endocrine and metabolic responses to injury. In: *Principles of Surgery*. Schwartz SI et al (eds), McGraw-Hill Book Co, Singapore 1988; p: 1-68.
17. Kayhan Z.: Klinik Anestezi. 2. baskı. Logos yayıncılık tic. A.Ş. İstanbul 1997; p: 489-91-98.
18. Meymaris M.: Chemistry and physiology of local anaesthesia. *Br. J. Of Anaesth*; 1975; 47: p: 164.
19. Katz J. Atlas of Regional Anesthesia. Spinal and Epidural anatomy. A publish division of Prentice-Hall United States of America, 1985.
20. Broadman LM: Sciatic nerve: Regional Anesthesia: An Atlas of Anatomy and Techniques. 1th edition. Hahn MB, McQuillan PM. Sheplock GJ (eds) Mosby. New York 1996; p:127-131.
21. Cousins MJ, Verering BT: Epidural Neural Blockade: In Neural Blockade. Cousins MJ, Bridenbaugh PO (eds) 3th edition. Lippincott-Raven, Philadelphia 1998; p: 243-321.
22. Kayhan Z: Lokal/Bölgesel anestezi yöntemleri: Klinik Anestezi. İkinci baskı. Logos Yayıncılık, İstanbul 1997; p: 270-73.
23. Tetzlaff JE: Spinal epidural & caudal blocks. in *Clinical Anesthesiology*. 2th edition Morgan GE, Mikhail MS (eds) Appleton & Lange, Philadelphia 1996; p: 211-44.
24. Albaladejo P, Bouaziz H, Benhamou D. Epidural analgesics: how can safety and efficacy be improved? *CNS Drugs* 1998; 10: 91-104.
25. Collins VJ: Local anesthetics: *Principles of Anesthesiology*. 3th edition. Collins VJ (ed)

- Lea &Febiger, Philadelphia 1993; p: 1231-81.
26. Bromage PR. Spread of analgesic solutions in the epidural space and their site of action: a statistical study. *Br J Anaesth.* 1962; 34: 161-78.
 27. Curchill Davidson H.C: A practice of anaesthesia, 5th ed., Lloyd-Luke, London, 1984; 857.
 28. G. Edward Morgan, Jr Maged S. Mikhail: *Clinical Anesthesiology*, 2nd ed. Appleton Lange, USA, 1996; 214-124.
 29. Bonica J.C: The management of pain. 2nd. Ed. Lea and febriger. Philedelphia,1990; 1878-83.
 30. Atkinson R.S., Rushman G.B., Alfedlee J.: A synopsis of anaesthesia, 9th. Ed.,Wright, Bristol. 1982; 758.
 31. Bromage PR. Ageing and epidural dose requirements: segmental spread and predictability of epidural analgesia in youth and extreme age. *Br J Anaesth.* 1969; 41: 1016-22.
 32. Miller RD. Epidural anesthesia Second Ed V: 2, 1986; 1087-1100.
 33. Alfred L., Atkinson RS.: A Synopsis of Anaesthesia. 2nd. edition, Churchill livingstone, London, 1990; 465-476.
 34. Erdine S : Sinir Blokları.Emre Matbaacılık, İstanbul, 1993; s. 176-209.
 35. Teager M.P.: The role of regional anaesthesia in improving surgical outcome. *Int Anaesth.* Research Society Review Course Lectures. 1991; 22-28.
 36. Collins J.V.: Epidural anaesthesia. In: *Principles of anaesthesiology.* 3rd. edition. Lea and Febriger. Philadelphia: 1993; 1341-1571-1610.
 37. Terence M.: Spinal, epidural and caudal anaesthesia. In: *Anaesthesia*, 2nd. Ed. Miller RD., Churchill Livigsstone, London, 1986; 1061-106.
 38. Mc Donald JS.: Obstetric analgesia and anaesthesia. *Current therapy Obstetrics and Gynecology.* Lange Med. Pup. P. 1987; 546.
 39. Miller R.D.: Anaesthesia 1st. Ed. Churchill Livingstone, N.Y. 1981; pp: 1096.
 40. Skowronski GA, Rigg JR. Total spinal block complicating epidural analgesia in labour. *Anaesth Intensive Care.* 1981; 9: 274-276.
 41. Puke M., Arner S., Norlander O.: Complications of regional anaesthesia with special reference to epidural, spinal and caudal anaesthesia. *General Anaesthesia.* Nunn et all. London: Butterworth & Co Ltd. 1989; p: 1106
 42. Brown M, Rein P. Securing the epidural catheter. *Anesthesiology.* 1985; 62: 373-374.
 43. Erdine S.: Sinir blokları, 1. baskı, Emre matbaacılık, İst. 1993; 59-80, 187-9.
 44. Macney DC. Physiologic effects of regional block. In brown DL (ed): *regional anaesthesia and analgesia.* Philadelphia, WD saunders, 1996; p: 397-422.
 45. Raj PP, Knarr DC, Vigdorth E, Denson DD. et. al. Comparison of continuous epidural infusion of a local anesthetic and administration of systemic narcotics in the management of pain after total knee replacement surgery. *Anesth Analg.*1987; 66: 401-6.
 46. Williams MJ: Local anesthetics. In; Pain medicine a comprehensive review. Mosby Year Book St. Louis; 1996; p: 162-75.
 47. Covino B. G.: Pharmacology of local anaesthetic agents. General Anaesthesia. Nunn et al. Butterword Co Ltd, London 1989; pp: 1011-36.
 48. de Jong RH: Local anesthetic pharmacology: *Regional Anesthesia and Analgesia.* 1th edition. Brown DL (ed) WB Saunders. Philadelphia, 1996; p: 124-142.
 49. Kayaalp SO: Lokal anestezipler: Tıbbi farmakoloji. Beşinci baskı. Kayaalp SO (ed) Feryal matbaacılık. Ankara 1990; p: 1691-1714.
 50. Howe JP: Local anesthetics: in Anesthetic Pyssiology and Pharmacology. McCaughey W, Clarke RJS, Fee JPH, Wallace WFM (eds) Churchill Livingstone, New york. 1997; p: 83-100.
 51. Tucker GT, Mather LE: Properties, absorbtion and disposition of local anesthetic agents: Neural Blockade in Clinical Anesthesia and Management of pain. 3th edition. Cousins MJ. Bridenbaugh PO (eds) Lippincott-Raven, Philadelphia, 1998; p: 55-95.
 52. Foster RH, Markham A. Levobupivacaine: A review of its pharmacology and use a local anesthetics. *Drugs* 2000; 59: 531-579.

53. McCellan KJ, Spencer CM. Levobupivacaine. *Drugs* 1998; 56: 355-62.
54. Gristwood RW, Greaves JL. Levobupivacaine: a new safer long acting local anesthetic agent. *Expert Opin Invest Drug* 1999; 8: 861-76.
55. McLeod GA, Burke D. Review Article: Levobupivacaine. *Anaesthesia* 2001; 56: p: 331-41.
56. Bardsley H, Gristwood R, Watson N, et al. The local anaesthetic activity of levobupivacaine does not differ from racemic bupivacaine (Marcain): first clinical evidence. *Expert Opin Invest Drug*: 1997; 1883-5.
57. Huang YF, Pryor ME, Mather LE, et al. Cardiovascular and central nervous system effects of intravenous levobupivacaine and bupivacaine in sheep. *Anesth Analg* 1998; 86: 797-804.
58. Van F, Roln PE, Brennan N, et al. Differential effects of levo and racemic bupivacaine on the EEG in volunteers (abstract). *Region Anaest Pain Med Suppl.* 1998; 23: 48.
59. Bardsley H, Gristwood R, Baker H, et al. A comparison of the cardiovascular effects levobupivacaine and rac-bupivacaine following intravenous administration to healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol* 1998; 46: 245-9.
60. Vanhoutte F, Vereecke J, Verbeke N, et al. Stereoselective effects of the enantiomers of bupivacaine on the electrophysiological properties of the guinea-pig papillary muscle. *Br J Pharmacol* 1991; 103: 1275-81.
61. Aberg G. Toxicological and local anaesthetic effects of optically active isomers of two local anaesthetic compounds. *Acta Pharmacol et Toxicol* 1972; 31: 273-86.
62. Cox CR, Faccenda KA, Gilhooly C, et al. Extradural S(-) bupivacaine: comparison with racemic RS- bupivacaine. *Br J Anaesth* 1998; 80: 289-93.
63. Convery P, Burke D, Donaldson L, et al. Comparison of 0.125 % levobupivacaine and 0.125 % bupivacaine epidural infusions for labour analgesia (abstract). *Br J Anaesth* 1999; 82 Suppl.1: 163.
64. Gunter JB, Gregg T, Varughese AM, et al. Levobupivacaine for ilioinguinal / iliohypogastric nerve block in children. *Anaesth and Analg* 1999; 89: 647-9.
65. Cheek TG, Gutsche BB: Analgesia for labor. Practical Obstetric Anaesthesia. Dewan DM, Hood DD (eds) WB Saunders, New York 1997; p: 95-124.
66. Kopacz DJ, Allen HW, Thompson GE. A comparison of epidural levobupivacaine with 0.75 % racemic bupivacaine for peribulbar anaesthesia. *Anaesthesia* 1998; 53: 1160-4.
67. Bader AM, Tsen LC, Camann WR, et al. Clinical effects and maternal and fetal plasma concentrations of 0.5 % epidural levobupivacaine versus bupivacaine for cesarean delivery. *Anesthesiology* 1999; 90: 1596-601.
68. Zorlutuna A, Karadeniz Ü, Yaşıtılı H ve ark. Epidural, spinal ve genel anestezi uygulanan TUR-P olgularında hemodinamik ve hemostatik değişiklikler. *Türk Anest. Rean. Cem Mecmuası* 1997; 25:367-372.
69. Brockway MS., Bannister J., McClure JH., et al. Comparison of Extradural Ropivacaine and Bupivacaine. *Br. J. Anaesth* 1991, 66:31-37.
70. E. Milanese, S.Bettinelli, M. Pedferri, M. Allegri, F. Caramella and A. Braschi: Epidural levobupivacaine :Its higher potency guarantees more efficacy and safety than ropivacaine to control postoperatif pain? *Regional Anesthesia and Pain Medicine*.Volume 29, Supplement 2, September-October 2004; p: 90.
71. Valli H, Rosenberg PH. Effects of three anaesthesia methods on haemodynamic responses connected with the use of high tourniquet in orthopaedic patients. *Acta Anaesthesiol Scand* 1985; 29(1): 142-147.
72. Esener ZY. Metabolik-Endokrin Sistem ve Anestezi. Klinik Anestezi. Logos Yayıncılık (1991).
73. Miller RD, Anesthesia Fifth Edition. Churchill Livingstone. Pennsylvania, USA (2000).
74. 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.
75. Demirbilek S, Erk G, Reislı R, Postacı A, Göğüş N. Sevofloran ve propofolün stres

- endokrin yanıt etkileri. *Türk Anestezi Reanimasyon Cemiyeti Mecmuası* 1999; 27: 564-68.
76. Jay Epstein MD. The stress response of critical illness. *Critical Care Clinics* 1999; 15: 17-39
77. Traynor C, Hall G. Endocrine and metabolic changes during surgery: Anaesthetic implications. *British Journal Anaesthesia* 1981; 53: 153-160.
78. Adams HA, Hempelmann G. The endocrine stress reaction in anesthesia and surgery-origin and significance. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 1991; 6(6): 294-305.
79. Weissman C. The metabolic response to stress: An overview and update. Review. *Anesthesiology* 1990; 73: 308-27.
80. Ashburn MA, Lind GH, Stanley TH. Combined regional and general anesthesia: Is it really the answer? *J Cardiothorac Anesth* 1990; 4: 48-57.
81. Eappen S, Datta S. Pharmacology of lokal anesthetics. *Seminars in Anesthesia. Perioperative Medicine and Pain* 1998; 17: 10-17.
82. Liu S, Carpenter RL, Neal JM. Epidural Anesthesia and Analgesia: Their role in postoperative outcome. Review Article. *Anesthesiology* 1995; 82: 1474-506.
83. Kehlet H, Holte K: Effect of postoperative analgesia on surgical outcome. *Br J Anaesth* 2001; 87: 62-72.
84. Wilmore DW: Catabolik illness: Strategies for enhancing recovery. *N Engl J Med* 1991; 325: 695-702.
85. Hahnenkamp K, Herroder S, Hollmann MW. Regional anaesthesia, local anaesthetic and the surgical stress response. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2004; 18: 509-27.
86. Bessey PQ, Lowe KA. Early hormonal changes affect the catabolic response to trauma. *Ann Surg* 1993; 218: 476-482,
87. Davis FM, Laurenson VG, Lewis J, Wells JE, Gillspie WJ. Metabolic response to total hip arthroplasty under hypobaric subarachnoid or general anaesthesia *Br J Anaesth* 1987; 59(7): 725-729.
88. Derybyshire DR, Smith G. Sympathoadrenal responses to anaesthesia and surgery. *Br J Anaesth* 1986; 58(8): 81-85.
89. Marana E, Annetta MG, Meo F, Parpaglion R, Galeone M, Maussier ML, Marana R. Sevoflurane improves the neuroendocrine stress response during laparoscopic pelvic surgery. *Can J Anaesth.* 2003 Apr; 50(4): 348-54.
90. Salomaki TE, Leppahuoto J, Laitinen JO, Vuolteenaho O, Nuutinen DS. Epidural versus intravenous fentanyl for reducing hormonal, metabolic, and physiologic responses after thoracotomy. *Anesthesiology*, 1993; 79: 672-9.
91. Hagens C, Brandt MG, Kehlet H. Prolactin, LH, FSH, GH and cortisol response to surgery and the effect of epidural analgesia. *Acta Endocrinologica* 1980; 94: 151-154.
92. Moore CM, Desborough H, Powell H, Burrin JM, Hall GM. Effects of extradural anaesthesia on interleukin and acute phase response to surgery. *British Journal of Anaesthesia* 1994; 72: 272-279.
93. Noreng MF, Jensen P, Tjelden NU. Per- and postoperative changes in the concentration of serum thyrotropin under general anaesthesia, compared to general anaesthesia with epidural analgesia. *Acta Anaesthesiol Scand* 1987; 31: 292-4.
94. Alagöz A, Sazak H, Şavkılıoğlu E et al. Göğüs cerrahisinde torakal epidural analjezinin hemodinami, glukoz ve kortizol düzeyleri üzerine etkilerinin değerlendirilmesi. *Anestezi Dergisi* 2005; 13(1): 31-36.
95. Rutberg H, Anderberg BO, Hakanson E, Jorfeldt L, Kagedal B, Tegler L: Influence of extradural blockade on serum thyroid hormone concentrations after surgery . *Acta Chir. Scand.* 1985; 151; 97-103.
96. Chikenji T, Mizutani M, Kitsukawa Y: Anaesthesia, Not surgical stress, induces increases in serum concentrations of reverse triiodothyronine and thyroxine during surgery. *Exp Clin Endocrinol.* 1990; 95(2): 217-23.
97. Kouraklis G, Glinavou A, Raftopoulos L, Alevisou V: Epidural analgesia attenuates the

- systemic stress response to upper abdominal surgical: *A randomized trial. Int. Surg.* 2000; 85(4): 353-7.
- 98.** Halevy S, Liu-Barnett M, Ross PL, Roginsky MS. Serum thyroid hormones changes in patients undergoing caesarean section under general or regional anaesthesia. *Br J Anaesth*, 1978; 50: 1053-1057.
- 99.** Lyons FM, Meeran K. The physiology of the endocrine system. *Int Anesthesiol Clin.* 1997; 35: 1-21.
- 100.** O'Riain SC, Buggy DJ, Kerin MJ, Watson RW, Moriarty DC. Inhibition of the stress response to breast cancer surgery by regional anesthesia and analgesia does not affect vascular endothelial growth factor and prostaglandin E2. *Anesth Analg.* 2005; 100: 244-9.
- 101.** Wanscher M, Antonsen S, Toft P, Knudsen F, Helbo-Hansen HS. Attenuation of intra-operative surgical stress response has no influence on post-operative degranulation of polymorphonuclear granulocytes. *Eur J Anaesthesiol*, 1991; 8: 393-400.
- 102.** Breslow MJ, Parker SD, Frank SM, et al. Determinants of catecholamine and cortisol responses to lower extremity revascularization. *Anesthesiology*, 1993; 79: 1202-9.
- 103.** Schricker Thomas, Wykes Linda, Eberhart Ralph et al. Epidural ropivacaine versus epidural morphin and the catabolic response to colonic surgery. *Anesthesiology* 2004; 100: 973-8.
- 104.** Gerhard Brodner, Mertes Norbert, Hugo VanAken, et al. Multimodal perioperative management—combining thoracic epidural analgesia, forced mobilization and oral nutrition—reduces hormonal and metabolic stress and improves convalescence after major urologic surgery. *Anesth & Analg.* 2001; 92: 1594-6.
- 105.** Ramanathan Jaya, Coleman Phyllis, Sibai Baha, et al. Anesthetic modification of hemodynamic and neuroendocrine stress responses to cesarean delivery in women with severe preeclampsia. *Anesth & Analg* 1991; 73: 772-6.
- 106.** Tadashi Nakamura, Mayumi Takasaki, et al. Metabolic and endocrine responses to surgery during caudal analgesia in children. *Canadian Journal of anesthesia* 1991; 38: 969-8.
- 107.** Wolf AR, Eyres RL, Laussen PC, et al. Effect of extradural analgesia on stress responses to abdominal surgery in infants. *British Journal of Anesthesia* 1993; 70: 654-6.
- 108.** Poon Kin Shing, Chang Wen Kuei, Chen Yung Chung, et al. Evaluation of stress response to surgery under general anesthesia combined with spinal analgesia. *Acta Anaesthesiol Sin* 1995; 33(2): 85-90.
- 109.** Sivrikaya G.U, Koç Bekil E.H, Hancı A, Kılınç L.T, Erol M.K. Alt batın cerrahisinde kombine epidural-genel anestezinin intraoperatif stres yanıt ile postoperatif analjezik tüketimi ve gastrointestinal fonksiyonlar üzerine etkisi. *Türk Anest Rean Der Dergisi* 2008; 36(6): 358-365.