

TC  
Süleyman Demirel Üniversitesi  
Tıp Fakültesi  
Anesteziyoloji ve Reanimasyon  
Anabilim Dalı

731876

ALT EKSTREMİTE MAJÖR AMELİYATLARINDA  
DEĞİŞİK ANESTEZİ TÜRLERİNİN STRES HORMONLARI  
SİTOKİNLER VE KATEKOLAMİNLER ÜZERİNE ETKİSİ

T.C. YÜKSEKÖĞRETİM BAKANLIĞI  
DOKÜMANTASYON MERKEZİ

Dr. BERİT GÖKÇE CEYLAN

131876

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN

Yrd. Doç. Dr. SADIK ÖZMEN

2003 / ISPARTA

## **TEŐEKKÜR**

Bu mesleği kazanmamda emeği geçen başta Sayın Dekanım ve Anabilim Dalı BaŐkanım Prof. Dr. Nevres Hürriyet AYDOĞAN, Tez DanıŐmanım Yrd. Doç. Dr. Sadık ÖZMEN, Yrd. Doç. Dr. Lütfi YAVUZ, Yrd. Doç. Dr. Füsun EROĞLU, Yrd. Doç. Dr. Tülay Tunçer PEKER, Yrd. Doç. Dr. Dilek KARAASLAN, Yrd. Doç. Dr. Berrin ARSLAN'a ve Babam Prof. Dr. Osman GÖKÇE ve benden desteğini esirgemeyen aileme teŐekkür ve saygılarımla.

*Dr. Berit Göke CEYLAN*

**İÇİNDEKİLER**

	<b>SAYFA</b>
<b>1. GİRİŞ</b>	<b>4</b>
<b>2. GENEL BİLGİLER</b>	<b>6</b>
<b>2.1. STRES YANIT</b>	<b>6</b>
<b>2.1.1. STRES YANITIN AFFERENT YOLU</b>	<b>6</b>
<b>2.1.2. STRES YANITIN EFFERENT YOLU</b>	<b>7</b>
<b>2.1.3. CERRAHİYE STRES YANIT</b>	<b>8</b>
<b>2.1.4. STRES YANITIN FONKSİYONEL SONUÇLARI</b>	<b>9</b>
<b>2.2. STRES HORMONLARI</b>	<b>10</b>
<b>2.2.1. KORTİZOL</b>	<b>10</b>
<b>2.2.2 TİROİD HORMONLARI</b>	<b>12</b>
<b>2.2.3 GROWTH HORMON</b>	<b>13</b>
<b>2.3 SİTOKİNLER</b>	<b>13</b>
<b>2.3.1 İNTERLÖKİN -1</b>	<b>15</b>
<b>2.3.2 İNTERLÖKİN – 6</b>	<b>16</b>
<b>2.4 KATEKOLAMİNLER</b>	<b>17</b>
<b>2.5 AKUT FAZ REAKTANLARI</b>	<b>17</b>
<b>2.6 ANESTEZİNİN STRES YANITA ETKİSİ</b>	<b>18</b>
<b>2.6.1 GENEL ANESTEZİ</b>	<b>18</b>
<b>2.6.2 REJYONAL ANESTEZİ</b>	<b>19</b>
<b>2.6.3 EPİDURAL ANALJEZİ</b>	<b>20</b>
<b>2.6.4 LOKAL ANESTEZİKLER</b>	<b>27</b>
<b>2.6.4.1 BUPİVAKAİN</b>	<b>29</b>
<b>3. MATERYAL METOD</b>	<b>30</b>
<b>4. BULGULAR</b>	<b>34</b>
<b>5. TARTIŞMA ve SONUÇ</b>	<b>46</b>
<b>6. ÖZET</b>	<b>56</b>
<b>7. SUMMARY</b>	<b>57</b>
<b>8. KAYNAKLAR</b>	<b>58</b>

## 1. GİRİŞ

Organizmanın travma ve enfeksiyona verdiği, çeşitli fizyolojik değişikliklerle sonuçlanan endokrin, metabolik ve inflamatuvar prosesler stres yanıtı başlığı altında değerlendirilirler. Bu; endokrinolojik, immünolojik ve hematolojik etkileri kapsayan geniş bir yelpazeyi içerir. Cerrahiye stres yanıtı ise hipotalamik hormonların artmış sekresyonu ve sempatik sinir sisteminin aktivasyonu ile karakterizedir (1). Stres hormonlarının bir miktar yükselmesi normal adaptif mekanizmanın bir parçası olup bu yükselmenin ne zaman tehlikeli sınırlara ulaştığı bilinmemektedir. Diğer bir ifade ile stres yanıtının aşırısını baskılamak mantıklı bir hedef iken, bu yanıtın tamamen ortadan kaldırılması istenilen bir yaklaşım değildir.

Cerrahi girişime karşı intraoperatif dönemde başlayan stres yanıtının postoperatif dönemde de devam ettiği bilinmektedir. Vücudun stres cevabını önlemek veya azaltmak suretiyle postoperatif morbidite ve mortaliteye etki etmek olasıdır (2). 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. George Crile'in 1910 yılında ileri sürdüğü teoriye göre nöral blokaj ile nosiseptif uyarımın engellenmesi travma sonrası sonucu olumlu etkileyecektir. Günümüze kadar nöral blokajın bu potansiyel yararı ilgi odağı olmuş, bir çok yöntem ve ilaç kullanılarak stres yanıtının bu yolla engellenmesinin sonucu nasıl etkileyeceği araştırılmıştır.

Cerrahiye bağlı stres yanıtı hipotalamik, hipofizyal ve adrenal sistemlerinin aktivitesinde artışa sebep olmaktadır (3). Cerrahi öncesi ve sonrasında ön hipofizyal hormonlar (GH, ACTH), arka hipofizyal hormonlar (ADH, prolaktin), katekolaminler, glukagon ve adrenokortikal hormonları içeren bir dizi hormonal artış bildirilmiştir (4). 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 ekstremitelerde cerrahilerinde lokal anestetik ajanlarla yapılan geniş alanlı ve derin epidural anestezi bu tip girişimlerde endokrin metabolik yanıtları engelleyebilmektedir. Alt ekstremitelerde cerrahi prosedürleri günümüzde rejyonel anestezi teknikleri için en popüler uygulama alanlarından birisidir. Bu teknikler arasında ise epidural anestezi,

hemodinamik stabilitesi, postoperatif ağrı kontrolünü sağlaması, kan kaybını azaltması, derin ven trombozu riskini aza indirmesi gibi özellikleriyle ön plana çıkmaktadır.

Biz çalışmamıza majör alt ekstremite operasyonu planlanan hastaları aldık. Bu hastalara farklı üç anestezi yöntemi uygulayarak en iyi hemodinamik stabilite ve minimum stres yanıtına sebep olabilecek ideal tekniği araştırmayı amaçladık. Bu araştırmamızda klasik genel anestezi ve epidural anestezi yanında, epidural anesteziye ek olarak yüzeysel bir genel anestezinin eklenmesiyle oluşan üçüncü bir anestezi tekniğini de uygulamaya koyduk. Çalışmamızda Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Ortopedi ve Travmatoloji Kliniği tarafından majör alt ekstremite cerrahisi planlanan ASA I-II' ye giren 60 hastayı randomize olarak 3 ayrı gruba ayırdık. 20 hastaya epidural anestezi, 20 hastaya klasik genel anestezi, 20 hastaya da epidural anestezi + yüzeysel genel anestezi uyguladık. Her 3 grup arasında uygulanan anestezi yöntemlerine göre cerrahiye stres yanıt ve hemodinamik stabilite açısından farklılık olup olmadığını araştırmayı planladık.

## **2. GENEL BİLGİLER**

### **2.1 Stres Yanıt**

Organizmanın travma ve enfeksiyona verdiği fizyolojik değişikliklerle sonuçlanan endokrin, metabolik ve inflamatuvar prosesler stres yanıt başlığı altında değerlendirilirler. Burada söz konusu olan çeşitli zararlı uyaranlar tarafından başlatılan ve vücudun homeostazını sağlamayı, dolayısıyla yaşamını sürdürmeyi hedefleyen bir seri otonom, nöroendokrin ve metabolik yanıtıdır. Zararlı uyaran 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 ısısında değişiklikler 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 ağırlı uyaranlar ve doku hasarı için majör afferent yolu oluştururlar. Travma bölgesinde açığa 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 regülasyonu) 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 yanıtının afferent yoluna katılır. Bir başka afferent sistem hücresel 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 Yanıtının Efferent Yolu**

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

Metabolik yanıtın ilk basamağını insülin salgısının ve insülinin hücresel alınımının azalması ile ortaya çıkan hiperglisemi oluşturur. Glukagon ise katekolaminlerin etkisiyle salgısı artan ve iskelet kasından proteinleri mobilize ederek hepatik glikoneojenezi ve dolayısıyla hiperglisemiyi arttıran bir diğer stres hormonudur.

Stres yanıtının ikici 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, daha da önemlisi substrat üretimine de yol açarlar. Kortizol, direk olarak yağ dokusu üzerindeki etkisiyle lipolize ve serbest yağ asitlerinin salınımına neden olurken iskelet kasından aminoasitlerin mobilizasyonunu, glukagon salgısında artış ve katekolaminlere bağlı hepatik glikolizde artışa yol açarak da hiperglisemiyi 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

anlamli değişiklik gösterilememiştir. TSH ve T<sub>4</sub> seviyelerinde değişiklik olmazken esas aktif hormon olan T<sub>3</sub> de supresyon görülebirse 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-anjiyotensin-aldosteron aksı da, normalde kan basıncı, vasküler volüm ve sodyum dengesince belirlenen feed-back mekanizmalarının kontrolünden çıkararak hipermetabolizmayı artırır.

### 2.1.3 Cerrahiye Stres Yanıt

Cerrahiye stres yanıt esas olarak hipotalamik, hipofizer ve adrenal sistemlerinin aktivasyonu ile karakterizedir (3). Girişim yerinden kalkan somatik afferent uyarılar ile birlikte başta sempatik afferent olmak üzere otonom afferent uyarılar hipotalamusu uyatarak 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) varlığı konusu yeniden gündeme gelmiştir (1) 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 (5). 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 yanıtına 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 değişiklikler 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 (1).

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 (6).

#### 2.1.4 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 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, alfa<sub>1</sub> asit glikoprotein, haptoglobulin, alfa<sub>1</sub> 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 olarak 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 E<sub>2</sub> ve histamin gibi endojen maddelerce arttığına gösterilmesiyle strese bağlı immün disfonksiyonda önemli rol oynar. Stres yanıt koagülasyonun aktive, fibrinolizin inhibe olmasına bağlı olarak tromboemboli riskini artırır.

## 2.2 Stres Hormonları

### 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,  $\beta$  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 (7).

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  $\alpha$ -globuline, daha az olarak da albümine bağlanır. Normalde % 94 bağlı, % 6 serbest olarak bulunur. Kortizol başlıca karaciğerde yıkılarak böbreklerle atılır (7).

Kortizol salınımında günlük değişim gösteren bir ritim vardır. Buna "diürnal ritim" denir. Günlük en yüksek hormon düzeylerine saat 06<sup>00</sup>, en düşük düzeylere ise saat 22<sup>00</sup> dolaylarında erişilir. Diürnal ritim beynin intrensek bir kontrolüdür (8).

Diürnal ritmin bozulduğu durumlar:

- I. Fiziksel stres (majör hastalık, cerrahi travma ve açlık)
- II. Ciddi anksiyete, endojen depresyon
- III. Pitüiter bozukluk
- IV. Cushing sendromu
- V. Karaciğer hastalığı
- VI. Kronik böbrek yetmezliği
- VII. Alkolizm

Plazma ACTH ve kortizol sekresyonu karakteristik biçimde strese yanıt olarak oluşur (9).

Kortizol artışına neden olan durumlar:

- I. Strese yol açan durumlar
- II. Her tip travma
- III. Enfeksiyon
- IV. Aşırı sıcak veya soğuk
- V. Norepinefrin ve diğer sempatomimetiklerin enjeksiyonu
- VI. Operasyon
- VII. Her tür yıpratıcı hastalık

Kortizolün etkileri:

1- Karbonhidrat metabolizması üzerine etkileri:

Glikoneojenezi stimüle eder. Hücrelerin glikoz kullanımını azaltır.

2- Protein metabolizması üzerine etkileri:

Proteolizisi artırır.

3- Lipid metabolizması üzerine etkileri:

Lipolizi artırır.

4- İmmünolojik etkileri:

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

5- Dolaşım üzerine etkileri:

Kardiak outputu artırır. Katekolaminlere yanıtı artırır.

6- Böbrekler üzerine etkileri:

Renal kan akımı ve glomerüler filtrasyon hızını artırır.

7-  $Ca^{++}$  ve kemik üzerine etkileri:

Serum kalsiyumunu azaltır. Osteoporozu kolaylaştırır.

8- Santral sinir sistemi üzerine etkileri:

Öfori yapar. Psikoza yol açabilir.

9- Diğer etkileri:

İskelet gelişimini inhibe eder. Eozinofil ve lenfosit sayısını azaltır (8).

Stres yanıtının şiddeti direkt olarak doku travmasının boyutuna bağlıdır; küçük cerrahi girişimler sonrasında hafif şiddette ve geçici bir yanıt gözlenirken, majör cerrahi girişimler sonrasında postoperatif morbidite ve mortaliteyi olumsuz yönde etkileyebilen şiddette endokrin metabolik bir yanıt ortaya çıkabilir (6).

### 2.2.2 Tiroid Hormonları

Tiroid hormon sekresyonunu kontrol eden başlıca etki glikoprotein yapısında hipofizer bir hormon olan tirotropin dir (TSH). TSH'nin salınımından primer olarak tirotropin releasing hormon 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  $\mu\text{g}$  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 (10). 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 arttıırırlar. 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 arttırır ve sinir sistemini stimüle eder. Tiroid hormonları kalpteki  $\beta$ -adrenoreseptörlerin sayısını ve etkinliğini arttırır, kalbi 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 (1).

### 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 eder. Protein 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 Sitokinler

Sitokinler spesifik ve doğal immün yanıtta görevli bağışıklık sistem hücrelerinin birbirleri ile ilişkilerini düzenleyen solübl protein ya da glikoproteinlerdir. Yapısal olarak hormonlara benzediklerinden immün sistem hormonları olarak adlandırılmasına karşın, endokrin hormonlardan farklı olarak özelleşmiş bezlerce değil bir çok farklı hücrelerce yapılırlar. Etkilerini otokrin (aynı hücre üzerinde) ya da yakın çevredeki hücrelerde (lenf nodülleri ve eklem boşlukları gibi) parakrin etkiyle gerçekleştirirler.

Sitokinler ile ilgili ilk çalışmalar 1928 de başlamıştır. 1950-1970 yılları arasında yapılan çalışmalarda antiviral interferonlar, ateşe neden olan pirojenler, makrofajları aktive eden faktörler bulunmuştur. Sitokin çalışmalarının altın çağı 1980'li yıllardır. Sitokin moleküllerinin moleküler klonlanması, yapı ve özelliklerinin tanımlanmasının yanı sıra yeni sitokinler keşfedilmiştir. Bu dönem

süresince önemli bir olay da sitokinlerin lökositler tarafından sentezlendiği ve lökositlere etki ettiği şeklindedir. Buna dayanarak bunlara interlökin adı verilmiştir.

Sitokinlerin genel özelliklerini şöyle sıralayabiliriz:

1- Genellikle uyaran hücrelerce salgılanırlar. Uyarı sonucu geçici gen transkripsiyonu ile sitokinleri kodlayan mRNA transkriptleri yapılır ve sitokinler sentezlenip salgılanır. Doğal bağışıklıkta lipopolisakkarit gibi mikrobik ürünler mononükleer fagositleri direkt olarak uyarak kendi sitokinlerini salgılatırlar.

2- Sitokin sentezi ve salgılanması geçici, birkaç saat ya da gün gibi kısa sürelidir. Romatoid artrit gibi kronik inflamatuvar olaylarda ise sentez devamlılık göstermektedir.

3- Bağışıklık,yanıtın gereğine göre artırılıp veya baskılanması suretiyle düzenlenmesini sağlarlar.

4- Pleitropizm gösterirler, yani birçok farklı hücre tipine etki ederler.

5- Aynı sitokin duruma göre belirli bir fonksiyonun aktivasyonuna ya da baskılanmasına yol açabilir.

6- Bir sitokindeki eksiklik çok belirgin sonuçlar doğurmayabilir. Bu bir sitokince oluşturulan etkilerin sıklıkla diğer sitokinlerce paylaşılmasından ileri gelmektedir.

7- Antijen uyarısı ile yapıldıkları halde antijen spesifik değildirlar.

8- Sitokinler birbirlerini sinerjistik ya da antagonistik olarak etkileyebilirler.

9- Birçok hedef hücre için sitokinler hücre bölünmesini düzenlerler yani büyüme faktörü gibi etki ederler. Hedef hücrede spesifik gen transkripsiyonu, yani mRNA ve protein sentezini başlatırlar.

Sitokinlerin fonksiyonlarına göre sınıflandırılması:

1- Doğal immünite mediyatörleri

a- Tip I IFN

b- Tümör nekrotizan faktör

c- İnterlökin-1 (IL-1)

d- İnterlökin-6 (IL-6)

e- Kemokinler

2- Lenfosit aktivasyonu, büyüme ve farklılaşmasını düzenleyenler

- a- İnterlökin -2 (IL-2)
- b- İnterlökin -4 (IL-4)
- c- Transforming büyüme faktörü  $\alpha$  (TGF  $\alpha$ )

3- Bağışıklık aracılı enflamasyonu düzenleyenler

- a- IFN- $\gamma$
- b- Lenfotoksin (LT)
- c- İnterlökin -5 (IL-5)
- d- İnterlökin -10 (IL-10)
- e- İnterlökin -12 (IL-12)

4- Hematopoezi stimüle edenler

- a- C kit gland
- b- İnterlökin -3 (IL-3)
- c- Granülosit makrofaj koloni stimülan faktör (GM-CSF)
- d- Monosit-makrofaj koloni stimülan faktör (M-CSF)
- e- Granülosit koloni stimülan faktör (G-CSF)
- f- İnterlökin -7 (IL-7)
- g- İnterlökin -9 (IL-9)
- h- İnterlökin -11 (IL-11)

Majör bir cerrahiden sonra serbestleşen ana sitokinler; İnterlökin-1, Tümör nekrozis faktör  $\alpha$  ve interlökin -6 dır. Başlangıç reaksiyonu hasarlanan dokudaki aktive makrofaj ve monositlerden IL-1 ve TNF- $\alpha$  nın salınımıdır. Bu da daha başka sitokinlerin; özellikle akut faz yanıt diye bilinen sistemik değişiklikleri indükleyen ana sitokin olan IL-6 nın salınımını stimüle eder (1).

### 2.3.1 İnterlökin -1

İnterlökin-1 primer olarak monositler ve doku makrofajları tarafından sentezlenir, ama endotel hücreleri, keratinositler, nötrofil ve B lenfositleri gibi bir dizi değişik hücre tarafından da yapılabilir (11).

İnterlökin 1 başlıca iki formda ortaya çıkar. IL-1  $\alpha$  ve IL-1  $\beta$  (12). Her ikisinin de moleküler ağırlığı 175 kD dir ve aynı reseptöre bağlanırlar ve benzer işlevlere sahiptirler (12). İnterlökin 1 mononükleer hücreler tarafından yapılır fakat çekirdeği

olan her hücre yaralanmaya yanıt olarak onu üretebilir. İnterlökin 1 in üretimi  $TNF\alpha$ , GM-CSF, monosit koloni stimulan faktör (M-CSF),  $IFN-\gamma$ ,  $TGF-\beta$  ve gram pozitif bakteri duvarındaki teikoik asit tarafından indüklenir (11,12). IL-4, IL-10, IL-13,  $PGE_2$  ve  $IFN-\gamma$  tarafından üretimi inhibe edilir. Üretimde katkısı olan diğer ajanlar ise kortikosteroidler, prostoglandinler ve cAMP dir (13).

İnterlökin 1 enflamasyona yanıt olarak immün sistemin harekete geçirilmesine yardımcı olur. Lenfositler IL-1 in varlığında aktive ve prolifer olup olgunlaşırlar. Ayrıca polimorfonükleer ve mononükleer fagosit aktivasyonunu destekler. Ek olarak endotel hücrelerinde adezyon moleküllerinin sayısını arttırarak lökosit-endotelial hücre adherensini indüklerler (14,15,16,17). İnterlökin-1 in diğer etkileri (hipotalamusun direkt stimülasyonu) ateşin oluşumu, hipotansiyon, natriürezis, anoreksia, IL-6 aracılığıyla akut faz yanıtın indüksiyonu, lipoprotein lipaz aktivasyonu ve adrenokortikotropik hormonun salınımının sağlanmasıdır. İnterlökin-1 direkt olarak makrofajlar, lenfositler, granülositler, kemik iliği, karaciğer, iskelet kası, retiküloendotelial sistem ve endokrin organlar üzerine etkilidir. Hipotalamusa etkiyle afferent sinir impulslarının etkilerini de arttırır ve güçlendirir.

### 2.3.2 İnterlökin - 6

İnterlökin-6 inflamatuvar stimulusa yanıt olarak monosit/makrofajlar, B hücreleri, T hücreleri, timusun stroma hücreleri, megakaryositler, endotelial hücreler, keratinositler ve fibroblastlar tarafından yapılır (18,19). Ayrıca hipotalamus, ön hipofiz ve böbreküstü bezi korteksi de interlökin-6 yapımında rol alır. Yapımı interlökin-1,  $TNF-\alpha$ ,  $IFN-\gamma$ , PDGF ve virüsler tarafından indüklenirken sentez ve salınımı IL-4, IL-10 ve IL-13 tarafından inhibe edilir (20).

IL-6 karaciğerde özellikle C-reaktif protein, fibrinojen ve serum amyloid A protein olmak üzere akut faz proteinlerinin yapımında rol oynar. IL-6 nın akut faz proteinleri yapımını indüklemesiyle birlikte kortikosteroid yapımı ve ateş oluşumu indüklenir. İskelet kasında protein yıkımı da IL-6 varlığında gerçekleşir.

IL-6 nın bağışıklık sistemiyle ilgili bir dizi etkileri vardır. T hücre yapımı, aktivasyonu ve diferansiyasyonunda rol oynar. IL-1 ve  $TNF-\alpha$  ile etkileşerek T hücre proliferasyonunu uyarır. Ayrıca kendi başına natural killer hücrelerini ve özellikle nötrofiller olmak üzere polimorfonükleer hücreleri harekete geçirir.



## 2.4 Katekolaminler

Katekolaminler; iki hidroksil grubunun (katekol) bir benzen halkasına bağlanmasıyla oluşan amin yapıdaki oluşan bileşiklerdir. Bu grubun en önemli endojen bileşikleri epinefrin (adrenalin), norepinefrin (noradrenalin) ve dopamin (3,4-dihydroxyphenyl amine) dir. Dopamin ve norepinefrin primer, epinefrin ise bir metil grubun amin hidrojen atomunun yerine geçmesi nedeniyle sekonder amin olarak değerlendirilir. Katekolaminlerin yapımı başlıca beyin, böbreküstü bezi medullasının kromafin hücreleri ve sempatik sinirlerde gerçekleşir. Epinefrin böbrek üstü bezi medullasında en yüksek oranda üretimi gerçekleşen katekolamindir. Norepinefrin ise sempatik sinirlerin postganglionik uçlarından salınan başlıca maddedir. Ek olarak norepinefrin memeli fetal hayatta Zuckergland organından salgılanan predominant katekolamindir. Dopamin ve norepinefrin santral sinir sisteminin önemli nörotransmitterleridir. Norepinefrin içeren sinir hücreleri beynin hareket koordinasyonu, denge ve aynı zamanda uyanıklık hali ile duygulanımını kontrol altında tutan parçaları olan beyincik ve kortekste bulunurlar. Beynin norepinefrin içeren diğer bir kısmı ise açlık, susuzluk hissi, ısı regülasyonu, kan basıncı kontrolü, üreme ve davranış kontrolünü gerçekleştiren hipotalamustur. Norepinefrin seviyesinde meydana gelen değişiklikler hipotalamusun bir çok fonksiyonunu etkileyebilir.

Stresin tipine, şiddetine ve süresine paralel olarak, ancak birbirinden bağımsız şekilde adrenal medulladan salgılanan epinefrin ve sempatik sinir uçlarından salgılanan norepinefrin stres yanıtın boyutunu belirleyen iki ana mediatördür. Başlangıçta kardiovasküler sistemi, gastrointestinal sistemi ve santral sinir sistemini etkileyerek vital organları koruyucu mekanizmaları devreye sokan artmış plazma katekolaminleri daha sonra strese metabolik yanıtı başlatırlar.

## 2.5 Akut Faz Reaktanları

Doku hasarını izleyen özellikle interlökin – 2 tarafından stimüle edilen bir dizi değişiklik olur. Buna akut faz yanıtı denir. Bu proteinler; inflamatuvar mediatörler, anti-proteazlar, çöpçül hücreler olarak doku tamirinde rol alırlar. Bu proteinler; C-reaktif protein, fibrinojen,  $\alpha_2$  makroglobulin ve diğer antiproteinazlardır.

## 2.6 Anestezinin Stres Yanıt Etkisi

### 2.6.1 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. Eter ve siklopropan katekolamin salınımını artırırken modern inhalasyon anestezikleri katekolamin salgılanmasını azaltırlar (21). Cerrahi uyarının neden olduğu sempatoadrenal yanıtı ise doza bağımlı olarak azaltırlar, ancak tam olarak önleyemezler.

Preoperatif korku ve anksiyetenin neden olduğu kortizol ve katekolamin düzeyindeki artış, trankilizan ve sedatifler ile premedikasyon yapılarak azaltılabilir (22). 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 etkilerini yapar (23). 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 süksinilkolin kullanıldığında katekolamin düzeyinde artışa neden olur (23).

### 2.6.2. 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. T<sub>4</sub>-S<sub>5</sub> arası bir epidural blok alt karın bölgesindeki girişimlerde glikoz ve kortizol düzeyindeki artışı önlerken, T<sub>6</sub>-S<sub>5</sub> bloğu bunu önleyememektedir. Üst karın girişimlerinde ise C<sub>6</sub> düzeyine kadar çıkan bloklar bile stres yanıtı önemli derecede azaltmakta ancak tam olarak önleyememektedir. Burada vagal ve 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 (T<sub>6</sub>-L<sub>2</sub>) 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 (23).

Epidural anestezi adrenal yanıtı baskılayarak hipertansiyonu, miyokardial stresi önler ve hiperglisemiye engel olur. Epidural anestezinin etkili olabilmesi için, cerrahiden önce yapılması ve bütün stres dönemini kapsamı gereklidir. Daha sonra yapılan epidural anestezi hipotalamik – hipofizer – adrenal hattın aktivasyonunu önleyemez. Epidural anestezi 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 epidural analjezi kadar etkin olmaz.

Lokal anesteziklerle epidural analjezi ekstremitelerde girişimlerinde metabolik ve endokrin stres yanıtı tamamen önleyebilmekte, fakat opioidler sempatik blokaj yapmadığından stres yanıtı kontrolde yetersiz kalmaktadır.

### 2.6.3 Epidural Analjezi

#### 2.6.3.1 Anatomi

*Kemik Yapı:* Vertebra kolon, 7'si servikal, 12'si torakal, 5'i lumbal, 5'i sakral ve 4'ü koksigeal olmak üzere 33 vertebradan oluşur. Bu vertebra ların arka yüzü intervertebral diskler, vertebra arkusları ve bunları birleştiren bağlar, musculus spinalisi ve onu örten zarları içeren spinal kanalı meydana getirir. Bu kanal yanlarda intervertebral, arkada interlaminal foramenlerle dışarı açılır. Yanlarda vertebra üzerindeki çentiklerin birleşmesi ile meydana gelen intervertebral foramenler, spinal sinirlerin vertebral kanalı terk etmesine olanak verirken, arkada laminalar arasında oluşan ve üçgen biçiminde olup gövdenin öne fleksiyonu ile eşkenar dörtgen biçimini alan interlaminal foramenler de iğnenin epidural veya subaraknoid aralığa ulaşmasına olanak verir. Spinoz çıkıntılar servikal ve lumbal bölgelerde horizontale yakınken, torasik bölgede, özellikle T<sub>4</sub>-T<sub>9</sub> hizasında dikeye varacak şekilde eğimlidirler. Bu vertebra ların spinoz çıkıntılarının ucu bir alttaki vertebra nın cismi hizasında bulunur

*Epidural Aralık:* Ventralde dura tarafından, dorsalde ise ligamentum flavum tarafından sınırlanır. Foramen magnumdan sakral hiatusa kadar uzanır. Bu aralık, epidural venleri ve spinal sinir köklerini çevreleyen gevşek bir bağ doku tarafından doldurulmuştur. İçinde aerolar doku, lenfatikler ve yağ dokusu da bulunur. Bu bağlayıcı doku, epidural aralığa yapılan enjeksiyona direnç oluşturur. Aralık önde dar olup intervertebral foramen bölgesinde genişler, posterolateralde daralır, arkada tekrar genişler. Toplam volümü taze kadavrada 118 ml olarak bulunmuştur. Epidural yağın bupivakain, etidokain gibi yüksek oranda yağda eriyen ilaçlara karşı ilgisi fazladır. Epidural anestezi spinal kolonun bir çok değişik seviyesinden uygulanabilir. Lomber spinoz proseslerin horizontal dizilimi dolayısıyla epidural alana yaklaşım genelde orta hattan olur. Ama spinoz proseslerin oblik dizildiği torasik bölgede paramedian yaklaşım gerekir. Servikal bölgede ise spinal kordun kalın olmasından dolayı iğnenin yerleştirilmesinde özel dikkat gerekir. Spinal kord duranın hemen altında olduğundan duranın kontrolsüzce delinmesi spinal kord yaralanmasına neden olabilir.

Epidural alan epidural venleri ve spinal sinir köklerini birbirine bağlayan gevşek bir konnektif dokuyla doludur. Bu doku büyük hacimli enjeksiyon esnasında

bir rezistansa ve geri basınca sebep olur. Bu rezistans erişkinlerde daha belirgin şekilde hissedilir.

Epidural venöz pleksus orta hatta çok incedir, ventral ve lateral lokasyonda bulunur. Venler kapaksızdır ve üstte intrakranial venöz sinüslerle, altta sakral pleksusla, önde torasik ve abdominal vena kava ve azigos sistemi ile birleşir. Vena kavayı da içine alan herhangi bir venöz tıkanma azigos sisteminde, dolayısıyla epidural venöz sistemde genişlemeye ve kollateral oluşumuna neden olur. Bu daha çok şişman ve hamile hastalarda olur. Girişim esnasında direkt venlerin içine iğneyi ya da kateteri yerleştirmeyi önlemenin en iyi yolu tam giriş esnasında orta hatta yakın olmaya özen göstermektir. Epidural boşlukta arter yoktur fakat anterior spinal arterin ana kollateral akımı dural kılıfın çok yakınından ve lateralinden geçtiğinden orta hattan uzaklaşan iğne zedelenme yapabilir.

Epidural anestezi girişiminde ajan direkt olarak sinir dokularının üstüne enjekte edilmez, fakat enjeksiyon alanından diffüze olması gerekir. Her segment başına verilen ilaç miktarı spinal anesteziden fazladır.

#### *Endikasyonları:*

##### 1- Cerrahi Endikasyonlar:

- a-Alt ve üst abdominal cerrahi, pelvik, perineal cerrahi
- b-Genel ve spinal anestezinin kontrendike olduğu durumlar
- c-Genel anestezi ile birlikte abdominal ve kardiyotorasik girişimler

##### 2- Obstetrik Endikasyonlar:

a-Ağrısız doğum: Azalmış katekolamin deşarjına bağlı anne ve bebekte daha az stres yanıtına bağlı yan etki görülür.

b-Sezaryen için anestezi

c-Pre-eklampsi ve eklampsi olgularında tansiyon kontrolü amaçlı

##### 3- Özel endikasyonlar

a-Kalça ve diz cerrahisi: Santral blok uygulaması bu cerrahide daha az kan kaybı, daha düşük derin ven trombozu riski nedeniyle tercih edilir. Postoperatif dönemde epidural anestezinin devamı, derin ven trombozu insidansı % 30-50 olan bu hastalar için avantaj oluşturur; çünkü bu hastalarda ölümlerin en sık nedeni buna bağlı pulmoner embolidir.

**b-Alt ekstremitte revaskularizasyonu: Periferik damar hastalıklarında epidural anestezi uygulananlarda distal kanlanma daha iyi olmaktadır.**

**4-Tedavi amaçlı kullanımı:**

**a-Postoperatif ağrı tedavisi**

**b-Kansere bağlı kronik ağrının kontrolü**

**c-Post-spinal baş ağrısının tedavisinde epidural kan yaması olarak**

**e-Periferik damar hastalıklarında alt ekstremitte trombozla birlikte görülen spazmı çözüme amaçlı**

***Kontrendikasyonları:***

**Kesin kontrendikasyonlar:**

**1-Sepsis**

**2-Bakteriyemi**

**3-Enjeksiyon bölgesinde deri ve yumuşak doku enfeksiyonu**

**4-Şiddetli hipovolemi**

**5-Koagülopati.**

**6-Antikoagülan kullanımı**

**7-Intrakranial basınç artışı sendromu**

**8-Hemorajik şok**

**9-Geniş abdominal tümörler**

**10-Lokal anestetiğe duyarlılık**

**11-Hastanın kabul etmemesi**

**Göreceli kontrendikasyonlar:**

**1-Periferik nöropati**

**2-Mini-doza heparin**

**3-Psikoz**

**4-Aspirin veya diğer antiplatelet ilaçların kullanımı**

**5-Ciddi baş ve bel ağrısı**

**6-Demyelinizan hastalıklar**

**7-Kardiak outputu sınırlı kardiovasküler hastalıklar**

**8-Vertebral kolon anomalileri**

**9-Psikolojik veya emosyonel instabilite**

- 10-Koopere olamayan hastalar
- 11-Cerrahi sürenin belirsizliği
- 12-Cerrahi ekibin uyanık hasta istememesi

*Komplikasyonlar:*

- 1- Yetersiz blok
- 2- Hipotansiyon-bradikardi
- 3- Hipotermi ve titreme
- 4- Bulantı-kusma
- 5- Enjeksiyon yerinde ağrı
- 6- Dura materin delinmesi
- 7- Kataterin düğümlenmesi, kopması
- 8- Hasta pozisyonuna bağlı kataterin yer değiştirmesi
- 9- Medulla spinalisin zedelenmesi veya kauda equina sendromu
- 10- Total spinal blok
- 11- Tek taraflı ya da yamalı blok
- 12- Uzamış anestezi
- 13- Horner sendromu

*Fizyoloji:*

1-Segmental Blok: Epidural anestezide spinal kordun yalnızca bir kısmını bloke etmek olasıdır. Obstetrik epidural anestezi en iyi örnektir. Kateter orta lomber bölgeye yerleştirilir. İlaç konsantrasyonu daha ön planda sempatik ve sensoriyal blokaj sağlamak üzere seçilir, motor fonksiyon kaybı ihmal edilir. Bu daha çok düşük konsantrasyonlarda motor fonksiyonu daha çok koruyan bupivakain ile gerçekleştirilir.

2-Diferansiyel Blok: Amaç çeşitli endikasyonlarla değişik kalitede bloklar elde etmektir. Örneğin % 0.75 lik bupivakain, %2 lik lidokain, %2 lik mepivakain gibi yüksek konsantrasyonlu ajanlar ile derin motor blok oluşturulur. Fakat % 0.25 bupivakain, %1 lidokain, %1 mepivakain ise daha çok duyuşal blok gerçekleştirir.

*Teknik:*

1-Güvenlik: Epidural anestezi her aşamasında havayolunun açılabilceği, tam bir kardiopulmoner resüsitasyonun gerçekleştirilebileceği ortamda yapılmalıdır.

**2-Hasta Hazırlığı:** Spinal anestezi öncesi dikkat edilmesi gereken noktaların tümü burada da geçerlidir. Planlanan cerrahi prosedüre göre epidural anestezi endikasyonu olmayabilir. Örneğin; epidural anestezi kalın sinir köklerini bloke etmeyebilir. Bu da bu anestezi tipinin L<sub>5</sub> ve S<sub>1</sub> dermatomları için yani ayak ve ayak bileği bölgesinin cerrahi operasyonlarında yeterli blok oluşturmamasına neden olabilir. Eğer rejyonel anestezi uygulanacaksa spinal anestezi daha uygundur.

**3-Premedikasyon:** Kooperasyon kurulamayan, ajite bir hastada olası sinir zedelenmesi riski artacağından iyi bir premedikasyon ve aynı zamanda girişim öncesi analjezik verilmesi önem kazanır.

**4-Ekipman:** Standart epidural iğne 16-18 gauge kalınlığında, 3 inch uzunluğunda, 15-30 derece açısı olan künt eğimli bir iğnedir. Bu künt eğim iğnenin duraya dayanmasını onu itmesini sağlar. Bu da epidural aralıkta belirlediğimiz negatif basıncın artmasına neden olur. Bu iğnenin en bilinen versiyonu Tuohy iğnesidir ve deneyim kazanma aşamasındaki kişiler için künt eğimin duranın delinmesi riskini azaltmasından dolayı idealdir. Bir diğer iğne ince duvarlı, ucunda eğimi olmayan Crawford iğnesidir. Avantajı kateterin iğne ucuna direkt olarak ulaşmasına izin vermesinden dolayı kateterin epidural aralığa ilerletilmesinin güç olduğu vakalarda kullanılabilir. Ayrıca kanatları sayesinde iğnenin kontrolünün daha kolay olmasını sağlayan Weiss iğnesi de mevcuttur.

**5-İşlemin Gerçekleştirilmesi:** Epidural alanın belirlenmesinde genel olarak iki teknik kullanılır.

**Direnç kaybı:** Bu, aralığı bulmada en yaygın kullanılan ve öğrenici için en kolay olan yoldur. İğne ciltten geçirilip interspinöz ligamente doğru itilir. Bu noktada introducer çıkartılarak hava veya salin dolu bir enjektör takılır ve dikkatli bir şekilde ilerletilmeye devam edilir, Aralığa girildiğinde bir direnç kaybı olur ve iğnenin içeriği kolayca enjekte edilir.

**Asılı damla tekniği:** Daha çok kanatlı iğneyle uygulanır. Uygulayıcının deneyimli olması gerekir. İğne interspinöz ligamente yerleştirildikten sonra arka ucu serum fizyolojikle doldurularak ucuna bir damla asılır. İğne ligament yapılarının içinde ilerledikçe damla hareket etmez ama ligamentum flavum delinince damla negatif basınçla içeri çekilir. Bu uygulayıcıya yerinin doğru olduğunu gösterir.



**Lomber Epidural Anestezi:** Orta hattın veya paramedian girişimle gerçekleştirilebilir.

**a-Orta hattın yaklaşım:** Gerekli pozisyon ve sterilizasyon yapıldıktan sonra tipik olarak L<sub>3</sub>-L<sub>4</sub> veya L<sub>4</sub>-L<sub>5</sub> aralığı belirlenir. 18 gauge bir iğneyle cilt geçilir ve epidural iğneye hafifçe başa doğru bir pozisyon verilir. İğnenin ligamentöz yapıların içinde olduğuna karar verildikten sonra rezistans kaybı tekniğiyle epidural alana ulaşılır.

**b-Paramedian yaklaşım:** Dejeneratif eklem hastalığı olanlarda veya bu bölgeye ait cerrahi geçirmiş olanlarda uygulanır. spinöz çıkıntının alt kenarı hizasında ve orta hattın 1 cm lateralinden dikey olarak girilip laminaya değinceye kadar ilerlenir ve cilt lamina uzaklığı belirlenir. Sonra iğne cilt altına çekilip yukarı ve orta hatta doğru 10 derecelik bir eğimle tekrar ve belirlenen uzaklığa kadar ilerletilir. Stile çıkarılarak herhangi bir yöntemle aralığa girilir.

**Toraksik Epidural Anestezi:** spinöz çıkıntıların kısa oblik konfigürasyonundan dolayı tipik olarak paramedian yaklaşım uygulanır. Toraksik epidural anestezide spinal kord yaralanması riski yüksek olduğundan lomber orta hat ve paramedian yaklaşımlarda deneyimli kişilerce uygulanmalıdır.

**Orta hattın yaklaşım:** Öncelikle bilinmesi gereken lomber seviyenin üstünde iğnenin spinal korda direkt değmesi olasılığının yüksek olduğudur. Toraksik yaklaşımda aralığın doğru belirlenmesi oturur pozisyonda olur. Üst toraksik segmentlerde spinöz çıkıntının oblik eğiminden dolayı aşırı bir başa eğim gerekirken alt segmentlerde eğim daha az verilebilir. Ligamentum flavum ciltten en fazla 3-4 cm alttadır. Ani direnç kaybı ile aralığa girildiği anlaşılır.

**Paramedian Yaklaşım:** İğne cilde hemen hemen dik olarak girdikten sonra orta hatta doğru 10-15 derecelik bir açıyla laminaya değinceye kadar ilerletilir. İğne geri çekilip başa ve orta hatta doğru eğim verilip tekrar daha önce belirlenen uzaklığa kadar ilerletilir ve daha sonra istenen teknikle aralığa girilir.

**Servikal Epidural Anestezi:** Tipik olarak oturur pozisyonda ve orta hattın yaklaşımıyla yapılır. Daha çok C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub> veya C<sub>6</sub>-C<sub>7</sub> aralığı kullanılır. Teknik toraksik ve lomberde olan gibidir. Spinal kordun zedelenme olasılığı dikkate alınmalıdır.

*Epidural Anesteziyi Etkileyen Faktörler:*

1- Uygulanan Doz: Epidural anestezide verilecek uygun doz birçok faktör tarafından belirlenmekle beraber segment başına 1-2 ml lokal anestetik şeklinde özeltenebilir. Bu nedenle lomber bölgeden anestezi uygulanıyorsa ve abdominal cerrahi için motor ve duyuşal blok gerekiyorsa büyük volüm, fakat servikal anestezi verilecekse ve amaç daha çok analjezi ise daha az volüm verilmelidir. Verilen ajanın epidural boşlukta iki mekanizmayla etki ettiği düşünölmektedir:

a- İntervertebral foramenden diffüzyondan sonra direkt sinir kökleri ve dorsal ganglionlara

b- Duradan ve meninkslerden diffüzyondan sonra subaraknoid boşlukta etki ederek

Dozajlama, volümün miktarı ve solüsyonun konsantrasyonu ile bağlantılıdır. Yüksek volümde ve düşük konsantrasyonda verilirse yüksek sensöriyel blok seviyesi ve daha düşük motor blok oluşacaktır. Eğer düşük volüm ve yüksek konsantrasyon verilirse alçak seviyede ama yoğun sensöriyel ve motor blok elde edilecektir. Düşük konsantrasyonlarda motor bloğun kontrolü önemsiz hale gelir, duyuşal seviye ön plana çıkar:

Epidural anestezinin başarısı bazı parametrelerle değeriendirilir. Sempatik blok cilt ısısını ölçmekle, duyuşal blok pinprick testiyle, motor blok ise Bromage Skalası ile değeriendirilebilir.

Önemli bir konu da tekrar dozlarının yapılma zamanıdır. Burada önemli nokta ilaç yapıldıktan sonra iki segment gerileme zamanının ölçülmesidir. Maksimum duyuşal blokta iki segment gerileme olduğunda ilk dozun 1/3 veya 1/2 si yapılmalıdır.

2- Yaş: Epidural alanın genişliğinin ve kompliansının yaşla birlikte azalmasına bağlı olarak verilecek doz da azalır. Ayrıca yaşlılarda verilen volümün daha çok sefalik yayılımı olacağı için titre edilerek verilmesi en doğrusu olacaktır.

3- Boy ve Kilo: Şişman kişilerde epidural alanın genişliği arttığından dozun azaltılması yerinde olacaktır. Boyu uzun kişilerde segment başına verdiğimiz doz arttırılmalıdır.

4- Hasta Pozisyonu: Önceleri pozisyonun ajanın yayılımını etkilediği düşünölmürken günümüzde bunun epidural aralığın konturlarıyla alakalı olduğuna

inanılmaktadır. L<sub>5</sub>-S<sub>1</sub> ve S<sub>2</sub> gibi kalın sinir köklerine etki etmek için oturur pozisyonun daha faydalı olduğu düşünülmektedir.

5- Vazokonstrüktör İlavesi: Epidural anestezide vazokonstrüktör ilavesinin etkisi tam olarak belirlenememiştir. Bupivakainde vazokonstrüktör ilavesi iki segment gerileme zamanını etkilemezken lidokainde ve mepivakainde bir çok klinisyen sürenin uzadığını belirtmektedirler (24). 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.

6- Lokal Anestetik Ajanların pH Düzenlemesi: 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 anestetikğin penetre olması delinmesi işlemi daha çok ajanın non iyonik formunda olduğundan enjeksiyon öncesi sodyum bikarbonat ilavesi pH yı fizyolojik pH ya yaklaştırarak non iyonik formun konsantrasyonunu arttırarak etkinin başlama zamanını hızlandırıp bloğun yoğunluğunu arttırabilir.

#### 2.6.4 Lokal Anestezikler

Sinir lifleriyle temasa geçtiklerinde bu liflerdeki impuls iletimini reversibl olarak bloke eden ilaçlardır. Sinir membranını stabilize ederek depolarizasyonuna engel olurlar. Sadece sinir liflerinde değil; nöronun somasında ve genel olarak tüm eksitabl hücrelerde depolarizasyon dalgasının yayılmasını engelleyebilirler. Lokal anestezikler sinir hücresi veya lifinin istirahat ve eşik potansiyelini etkilemezler (25).

Akson membranlarının bazı reseptör bölgelerindeki Na<sup>+</sup> iyon geçişini kontrol eden Ca<sup>++</sup> ile yarışır. Eksitasyonda etkileşim, Ca<sup>++</sup> iyonlarını bağladıkları membran reseptörlerinden ayırarak membran permeabilitesinin artışı önleme şeklindedir. Membran potansiyeli yavaşça düşmekte, tam depolarizasyon için gerekli eşik potansiyele ulaşamamakta ve aksiyon potansiyeli belli bir düzeye gelememektedir. Buna Wedensky bloğu denmektedir (24). Bu dönemde zayıf uyarılar impuls uyandıramazken, güçlü olanlar blok alanından geçebilir. İlaç konsantrasyonu sinir lifinde total blok yapacak düzeye eriştiğinde frekans ve güce bağlı olmaksızın hiçbir uyarı geçemez. Bu da total blok öncesi hipoaljezik safhayı açıklar (26).

#### 2.6.4.1 Bupivakain

Kimyasal formülü  $C_{18}N_2OH_{28}HCl$  şeklindedir. Amino asit yapısındadır. Mepivakainin gelişmiş bir formudur. Lidokain ve mepivakainden 3-4 kat, prokainden 8 kat daha potanttir. Tetrakain ve etidokain ile güçleri aynıdır. Lokal anestetik süresi lidokain ve mepivakainden 2-3 kat daha fazladır (27).

Eliminasyon yarı ömrü 160 dakikadır.  $\alpha_1$  asit glikoprotein ve albümine % 95 oranında bağlanır. Amid grubunda lokal anestetik için primer metabolizma yeri karaciğerdir. Başlıca dealkilasyona uğrar. Yaklaşık % 10'u hiç değişmeden glikronid konjugat şeklinde 24 saatte atılır. Plasental bariyeri pasif difüzyonla geçer. Fetus üzerine yan etkisi bildirilmemiştir. Umblikal ven/maternal kan oranı düşüktür.

Bupivakain, infiltrasyon anesteziinde % 0.25, periferik sinir bloğunda % 0.25 - 0.75, epidural anesteziide % 0.25 - 0.5 - 0.75, spinal anesteziide % 0.5 - 0.75 konsantrasyonlarında kullanılır. Epidural anesteziide 15 - 30 ml olarak kullanılır. Kullanılan total doz 37.5 - 225 mg dır. Etki süresi 130 - 300 dakikadır.

Toksik plazma konsantrasyonu 4-5  $\mu g/ml$  dir. Epidural veya interkostal uygulama sonrası 5 dakika içerisinde kanda saptanmıştır. Plazma seviyesi total doz ile bağlantılıdır.

Toksite belirtileri: Santral sinir sisteminde; baş dönmesi, kulak çınlaması, görsel ve işitsel bozukluklar, kardiovasküler sistemde; kardiak kontraktilite, kalp hızı ve kardiak outputta azalma, aritmojenik ve negatif inotrop etki, yüksek dozlarda intravenöz uygulanırsa ventriküler aritmiler ve fatal ventriküler fibrilasyon şeklinde sıralanabilir. Gebelerde kardiotoksik etki artar.

Klinik kullanım dozlarında yan etki bildirilmemiştir. PABA' ya metabolize olmadığından allerji ender görülür. Titreme diğer lokal anestetiklere göre fazladır. Aşırı doz veya yanlışlıkla damar içi enjeksiyonla konvülsiyon görülebilir.

### 3. MATERYAL ve METOD

Çalışma, Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalında, Fakülte Etik Kurulu izni alınarak Ortopedi Kliniği tarafından alt ekstremitte operasyonu planlanan, ASA I-II sınıfına giren 60 hastada yapıldı.

Çalışmaya alınacak hastalarla önceden görüşülerek, çalışmanın amacı ve yapılacak işlemler anlatıldı, yazılı onay alındı.

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 allerjisi, epidural anestezi uygulanmasına engel bir patolojisi olan, yaşı 18'den küçük, 75'den büyük olan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

ASA I-II grubuna giren, yaşları 27 ila 75 arasında değişen 60 erişkin hasta rast gele 20'şer kişilik üç eşit gruba ayrıldı. I. Gruba (n:20) epidural anestezi (Grup EA), II. Gruba (n:20) epidural anesteziye eşlik eden yüzeysel genel anestezi (Grup EA+GA), III. Gruba (n:20) ise standart genel anestezi planlandı (Grup GA).

Tüm olgular ameliyattan önceki gece saat 24<sup>00</sup> den itibaren aç bırakıldı. Hastaların tümü sabah saat 08<sup>00</sup>-10<sup>00</sup> arasında ilk ameliyat olarak alındı.

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 Grup EA ve Grup EA+GA hastalara 500 ml dengeli elektrolit solüsyonuyla prehidrasyon yapıldı, Grup GA hastalara ise yine dengeli elektrolit solüsyonundan 100 ml/saat sıvı infüzyonuna başlandı. Daha sonra tüm hastalar ameliyat salonuna alındı. EKG, non invaziv arteriel kan basıncı, periferik oksijen saturasyonu monitörizasyonları yapılarak, sistolik arter basıncı (SAB), diastolik arter basıncı (DAB), ortalama arter basınca (OAB), kalp atım hızı (KAH) ve periferik oksijen saturasyonu (SpO<sub>2</sub>) ölçüldü, ölçülen bu değerler kontrol değerleri olarak kaydedildi.

Grup EA ve Grup EA+GA hastalar sol lateral pozisyona getirildi. Ponksiyon bölgesi % 10 povidone iodine poly iyot kompleksi ile dezenfekte edildi, steril delikli kompres ile örtüldü. Lokal anestezi amacıyla % 2 lidokain L<sub>4</sub>-L<sub>5</sub> aralığından

uygulandı. Tuohy iğneli Braun Perifix 18 G disposable kit kullanarak direnç kaybı yöntemiyle L<sub>4</sub>-L<sub>5</sub> aralığından epidural alana girildi, aspire edilip kan veya BOS gelmediğinden emin olunduktan sonra kateter 3-4 cm ilerletilerek cilde tespit edildi. Kateter ucuna bakteri filtresi takılarak supraklavikular çukura tespit edildi.

Girişim yeri steril şartlarda kapatılarak hasta sırtüstü pozisyona getirildi. Hastaya yüz maskesi ile 2-3 L/dk'dan nazal oksijen verilmeye başlandı. Daha sonra % 0.5 bupivakainden 1 mg/kg serum fizyolojik ile 20 ml'ye tamamlandı, 3 ml test dozu olarak verildi. Spinal blok gelişmediği gözlemlendikten sonra kalan solüsyon 1 ml/sn hızla kateterden verildi. 5 dakika sonra 1 dakika aralıklarla duyuşal bloğun seviyesi pinprick testiyle kontrol edildi (Tablo 1). Duyuşal bloğun en üst seviyesinin T<sub>8</sub>-T<sub>10</sub> arasında olması planlandı. Motor bloğun derecesi ise Broomage skoru kullanılarak saptandı (Tablo 2)

**Tablo 1: Pinprick testi skalası**

T <sub>1</sub> -T <sub>2</sub>	El iç yüzü
T <sub>3</sub>	Aksilla apeksi
T <sub>4</sub>	Meme başı
T <sub>6</sub> -T <sub>7</sub>	Ksifoid
T <sub>10</sub>	Göbek
L <sub>1</sub>	İnguinal

**Tablo 2: Broomage skorlaması**

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

Ameliyat sahasında duyusal blok oluştuktan sonra Grup EA olgularda cerrahiye izin verildi.

Grup EA+GA da, tiopental 5 mg/kg ile anestezi indüksiyonu, 0.15 µg/kg vekuronyum ile de kas gevşemesi sağlanarak hastalara endotrakeal entübasyon uygulandı; anestezi idamesi ise % 50 O<sub>2</sub> + % 50 N<sub>2</sub>O ve % 1.5 - 3 sevofluran karışımıyla sağlandı, kas gevşemesi gerektiğinde 0,025 mg/kg vekuronyum ile sağlandı. Entübasyondan sonra cerrahiye izin verildi.

Grup GA daki hastalara anestezi indüksiyonu fentanil 3 µg/kg, tiopental 5 mg/kg ile sağlandı, daha sonra 0.15 mg/kg vekuronyum verilerek endotrakeal entübasyon uygulandı. Anestezi idamesi % 50 O<sub>2</sub> + % 50 N<sub>2</sub>O ve % 1.5 - 3 sevofluran karışımıyla sağlandı. Kan basıncı ve kalp atım hızı başlangıç değerinin % 25 inden fazla yükseldiğinde 1 µg/kg fentanil IV eklendi, idame kas gevşemesi gerektiğinde 0.025 mg/kg vekuronyum ile sağlandı.

Bütün gruplarda hastalar ameliyat salonuna alınır alınmaz SAB, DAB, OAB, KAH ve SpO<sub>2</sub> ilk değerleri ölçülerek kontrol değerleri olarak kaydedildi. Ameliyat boyunca bu değerler belirli aralıklarla ölçülüp kaydedildi.

Grup EA da; epidural anestezi öncesi, epidural anestezi sonrası 1. ve 10. dakikalarda, insizyon sonrası 1. dakikadan 140. dakikaya kadar 10'ar dakika aralıklarla bu değerler ölçüldü.

Grup EA + GA da; epidural anestezi sonrası, entübasyon öncesi, entübasyon sonrası 1. ve 5. dakikalarda, insizyon sonrası 1. dakikadan 140. dakikaya kadar 10'ar dakika aralıklarla bu değerler ölçüldü.

Grup GA da ise; indüksiyon öncesi, entübasyon öncesi, entübasyon sonrası 1. ve 5. dakikalarda ve insizyon sonrası 1. dakikadan 140. dakikaya kadar 10'ar dakika aralıklarla bu değerler ölçüldü.

Tüm hastalardan;

1-Ameliyat salonuna gelir gelmez (preoperatif)

2-İnsizyondan yarım saat sonra (peroperatif)

3-Ameliyat bitiminden sonraki 12. saatte (postoperatif 12.saat)

4-Ameliyat bitiminden sonraki 24. saatte (postoperatif 24. saat) venöz kan örnekleri alındı. Alınan kan örneklerinde; C-reaktif protein (CRP), fibrinojen, kortizol, T3, TSH, GH, IL-1β, IL-6 ve norepinefrin düzeyleri ölçüldü.

Ameliyat bitiminde tüm hastalar uyandırma salonuna alınarak ağrı sorgulaması yapıldı, ağrı skorlaması vizüel analog skala (VAS) ile gerçekleştirildi. 10 cm lik bir cetvelin bir ucuna 'hiç ağrım yok' (0 puan), diğer ucuna 'dayanılamayacak kadar şiddetli' (10 puan) yazılarak hastanın ağrısını ifade etmesi istendi.

Grup EA da hastalar uygulanan epidural anesteziye ait olası komplikasyonlar yönünden değerlendirildi (başarısız girişim, sistemik toksik reaksiyon, bulantı, kusma, hipotansiyon, baş ağrısı, hipotermi, enfeksiyon ve nörolojik sekel). Grup EA + GA ve Grup GA olgular uygulanan genel anesteziye ait komplikasyonlar yönünden değerlendirildi (başarısız entübasyon, allerjik reaksiyon, ciddi bradikardi, laringospazm, pulmoner aspirasyon).

Çalışmamızda; kortizol ve T<sub>3</sub> testleri Advia Centaur cihazında direk chemiluminescent tekniği kullanılarak kompetitif immünoassay ile; TSH testi Advia Centaur cihazında direk chemiluminometrik tekniği ile two-side sandwich immunoassay (EIA) kullanılarak; G.H testi Immulite cihazında immunometric assay tekniği ile; IL-1 ve IL-6 testleri CytElisa kiti kullanılarak sandwich enzim immunoassay tekniği ile; norepinefrin testi IBL-Hamburg kiti kullanılarak sandwich enzim immunoassay tekniği ile; CRP testi nefelometre tekniği ile Dade-Behring cihazında; fibrinojen ise Dade-Behring cihazında multifibren U kiti kullanılarak çalışıldı.

İstatistiksel değerlendirmede: cinsiyet dağılımı ki kare testi ile; yaş, kilo verilerinin ve operasyon sürelerinin gruplar arası karşılaştırımı one way anova testi ile; hemodinamik ve biyokimyasal verilerin kontrol değerleriyle karşılaştırımı paired samples t testi ile; komplikasyonların gruplar arası karşılaştırımı ki kare testi ile gerçekleştirildi;  $p > 0.05$  anlamsız,  $p < 0.05$  anlamlı,  $p < 0.0001$  çok anlamlı kabul edildi.



#### 4. BULGULAR

Çalışmaya katılan toplam 60 hastanın 33'ü erkek (% 55), 27'si (% 45) kadındı. Gruplar arasında cinsiyet dağılımı açısından anlamlı fark yoktu. ( $P=0.439$ ). Olguların gruplara göre erkek/ kadın dağılımı tablo 2 de gösterildi.

**Tablo 3:** Olguların gruplara göre cinsiyet dağılım oranları:

	Grup EA	Grup EA+GA	Grup GA
Erkek/Kadın	12/8	10/10	11/9

Gruplar arasında yaş, kilo ve operasyon süresi açısından anlamlı fark gözlenmedi ( $p>0.05$ ) (Tablo 4).

**Tablo 4:** Gruplara göre yaş, kilo ve operasyon süresi ortalamalarının dağılımları ve gruplar arası anlamlılık oranları.

		Yaş	Kilo	Operasyon Süresi
Ortalama $\pm$ SS	Grup EA	60.55 $\pm$ 14.66	64.90 $\pm$ 14.84	93.50 $\pm$ 33.47
	Grup EA + GA	56.50 $\pm$ 14.39	67.60 $\pm$ 10.35	110.50 $\pm$ 35.08
	Grup GA	55.45 $\pm$ 10.58	72.70 $\pm$ 10.52	112.00 $\pm$ 26.09
One Way Anova				
Tukey HSD	Grup EA – Grup EA+GA	P=0.605	P=0.761	P=0.217
	Grup EA – Grup GA	P=0.453	P=0.112	P=0.166
	Grup EA+GA – Grup GA	P=0.966	P=0.382	P=0.988
LSD	Grup EA – Grup EA+GA	P=0.341	P=0.483	P=0.096
	Grup EA – Grup GA	P=0.232	P=0.071	P=0.071
	Grup EA+GA – Grup GA	P=0.804	P=0.187	P=0.882
Bonferroni	Grup EA – Grup EA+GA	P=1.000	P=1.000	P=0.289
	Grup EA – Grup EA+GA	P=0.695	P=0.138	P=0.213
	Grup EA+GA – Grup GA	P=1.000	P=0.562	P=1.000
Dunnett T <sub>3</sub>	Grup EA – Grup EA+GA	P=0.760	P=0.878	P=0.326
	Grup EA – Grup GA	P=0.510	P=0.176	P=0.164
	Grup EA+GA – Grup GA	P=0.991	P=0.338	P=0.998

Olgulara uygulanan operasyon türlerinin gruplara göre dağılımı tablo 4 de gösterildi

**Tablo 5: Operasyon türlerinin gruplara göre dağılımı**

	Grup EA (n=10)	Grup EA+GA (n=10)	Grup GA (n=10)
Diz Protezi	16	6	4
Kalça Protezi	-	-	8
Femur intramedüller nailing	-	14	6
Tibia intramedüller nailing	4	-	2

Çalışma kapsamına alınan tüm hastalara ameliyat salonuna alındıkları andan ameliyat bitimine kadar her grupta aralıkları değişmek üzere hemodinamik stabiliteyi değerlendirmek açısından SAB, DAB, OAB, KAH ve SpO<sub>2</sub> ölçümleri yapıldı. Her grup için her bir parametrenin kontrol değerine göre değişimi ve anlamlılık oranları hesaplandı.

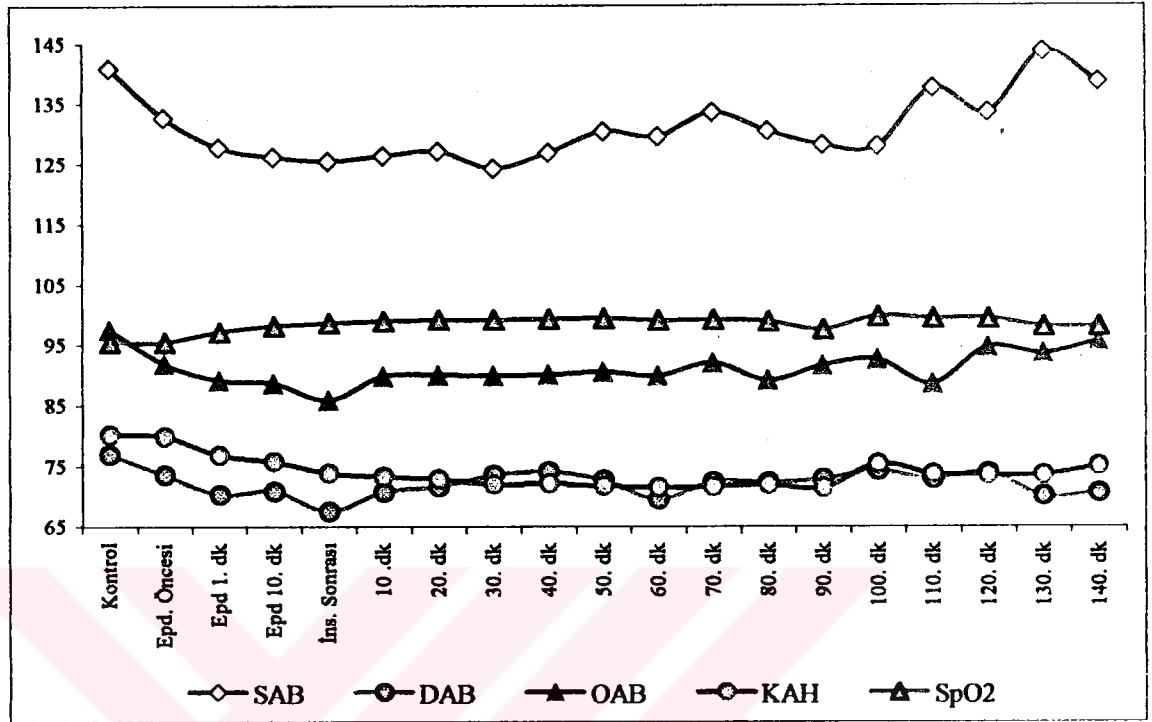
Grup EA olgularda; SAB değerleri 130. dakika hariç 100.dakikaya kadar olan ölçümlerde anlamlı olmak üzere tüm zaman aralıklarında düşme gösterdi. DAB değerleri operasyon bitimine kadar tüm zaman aralıklarında kontrol değerine göre 30., 100. ve 110. dakika ölçümleri hariç istatistiksel olarak anlamlı oranda düşük bulundu. OAB, operasyon boyunca ölçüm yapılan tüm zaman aralıklarında 100, 110, 120. ve 140. dakika ölçümleri hariç kontrol değerine göre istatistiksel olarak anlamlı oranda azaldı. KAH değerleri kontrol değerine göre operasyon süresince yapılan tüm ölçümlerde; epidural anestezi uygulanması öncesi ölçüm hariç tüm zaman aralıklarında istatistiksel olarak anlamlı oranda azaldı. SpO<sub>2</sub> epidural anestezi öncesi ölçüm hariç tüm zaman aralıklarında kontrol değerine göre anlamlı olarak arttı.

Grup EA olguların intraoperatif SAB, DAB, OAB, KAH ve SpO<sub>2</sub> ortalamaları ve kontrol değerine göre p değerleri tablo 6 da gösterilmiştir.

**Tablo 6:** Grup EA olguların intraoperatif SAB, DAB, OAB, KAH, SpO<sub>2</sub> ortalamaları ve kontrol değerine göre p değerleri

Ölçüm zamanları ve kontrol değeri ile arasındaki p değeri	SAB (mmHg±SS)	DAB (mmHg±SS)	OAB (mmHg±SS)	KAH (atım/dk±SS)	SpO <sub>2</sub> (%±SS)
Kontrol	140.90±12.16	76.90±5.80	97.5±5.47	80.15±7.12	95.40±1.84
Epd öncesi	132.65±15.31	73.50±5.29	91.80±7.47	79.85±6.69	96.40±1.39
Kontrol - Epd öncesi p	0.033	0.031	0.004	0.445	0.500
Epd sonrası 1. dk	127.70±14.44	70.25±6.04	89.10±6.98	76.80±5.89	97.10±1.68
Kontrol - Epd sonrası 1. dk p	0.001	<0.000	<0.000	0.056	0.002
Epd. Sonrası 10. dk	126.10±12.74	70.75±7.26	88.60±9.47	75.70±6.01	98.10±1.25
Kontrol - Epd sonrası 1. dk p	<0.000	0.002	<0.000	0.019	<0.000
İnsizyon sonrası	125.40±9.03	67.45±11.59	85.80±9.05	73.75±6.43	98.60±1.42
Kontrol - İnsizyon sonrası p	<0.000	0.001	<0.000	0.002	<0.000
10.dk	126.30±11.66	70.65±9.83	89.75±7.53	73.25±5.77	98.90±0.96
Kontrol - 10.dk p	0.000	0.010	<0.000	0.000	<0.000
20.dk	127.05±12.17	71.55±7.80	90.00±5.95	72.80±6.22	99.10±0.96
Kontrol - 20.dk p	0.000	0.009	0.003	0.000	<0.000
30.dk	124.20±11.35	73.45±11.40	89.85±10.33	71.90±6.15	99.10±1.41
Kontrol - 30.dk p	<0.000	0.119	0.000	0.000	<0.000
40.dk	126.80±10.76	74.05±9.08	90.05±7.59	72.10±6.09	99.20±0.89
Kontrol - 40.dk p	0.000	0.123	0.000	0.000	<0.000
50.dk	130.33±8.67	72.57±7.46	90.50±7.01	71.65±5.33	99.40±0.68
Kontrol - 50.dk p	0.001	0.02	0.002	<0.000	<0.000
60.dk	129.50±12.52	69.38±10.45	89.83±9.45	71.44±4.16	99.00±0.84
Kontrol - 60.dk p	0.003	0.006	0.023	<0.000	<0.000
70.dk	113.50±19.22	72.55±16.03	82.80±14.02	72.85±9.32	99.40±0.82
Kontrol -70.dk p	0.026	0.031	0.000	<0.000	<0.000
80.dk	130.35±9.05	72.21±7.22	89.07±5.76	71.85±5.68	98.85±1.02
Kontrol -80.dk p	0.003	0.028	0.001	0.000	<0.000
90.dk	130.35±9.05	72.21±7.22	89.07±5.76	71.85±5.68	98.85±1.02
Kontrol - 90.dk p	0.000	0.020	0.198	<0.000	0.055
100.dk	127.83±15.84	74.16±6.85	92.50±13.00	75.33±5.50	99.66±0.51
Kontrol - 100.dk p	0.052	0.202	0.144	0.054	<0.000
110.dk	137.50±15.11	72.83±7.73	88.50±13.96	73.66±5.12	99.33±1.03
Kontrol - 110.dk p	0.347	0.137	0.237	0.015	<0.000
120.dk	133.50±10.53	73.83±2.63	94.50±7.14	73.50±4.43	99.33±0.51
Kontrol - 120.dk p	0.134	0.043	0.070	0.023	<0.000
130.dk	143.50±2.12	70.00±0.00	93.50±2.12	73.50±2.12	98.00±0.00
Kontrol - 130.dk p	0.209	<0.000	0.192	0.017	<0.000
140. dk	138.50±2.12	70.5±0.70	95.50±2.12	75.00±2.82	98.00±0.00
Kontrol - 140.dk p	0.227	0.000	0.004	0.075	<0.000

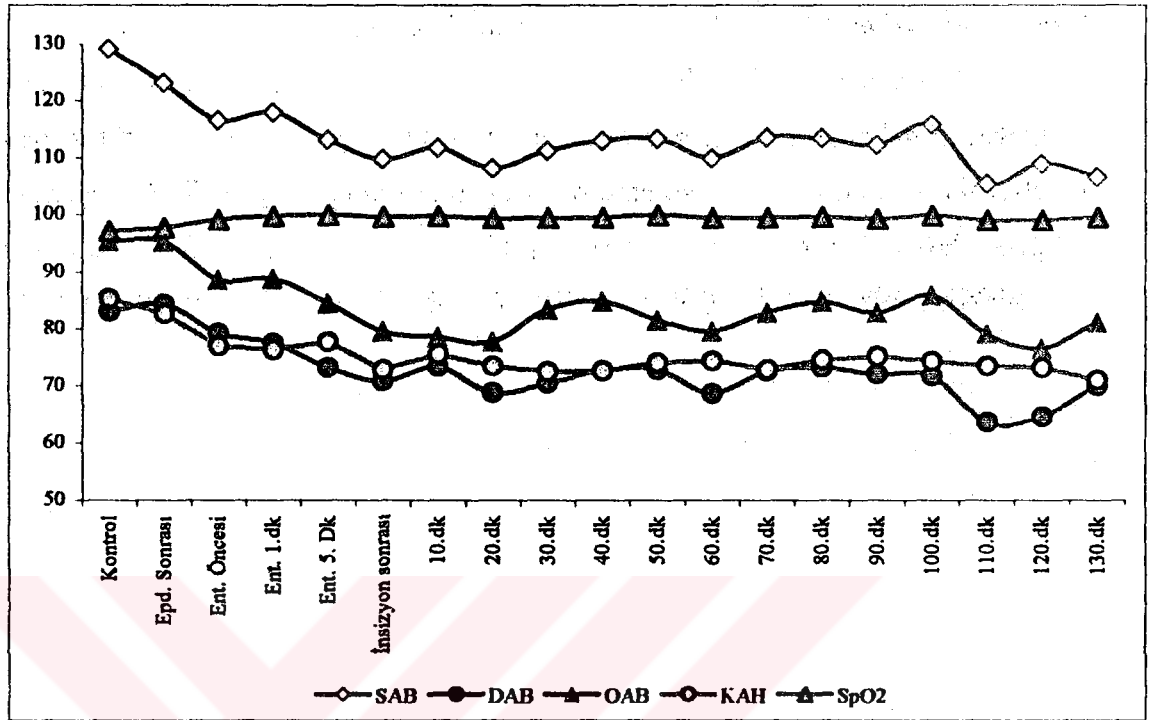
**Grafik 1:** Grup EA olguların intraoperatif SAB, DAB, OAB, KAH ve SpO<sub>2</sub> değışimleri



Grup EA+GA olgularda; SAB, epidural anestezi sonrası değeri dışında diğeri tüm zaman aralıklarında kontrol değerine oranla anlamlı azalma gösterdi. DAB, kontrol değerine göre; epidural anestezi sonrası, entübasyon öncesi ve sonrası 1. ve 140. dakikalar dışında, diğeri tüm zaman aralıklarında anlamlı oranda azaldı. OAB, epidural anestezi sonrası, entübasyon öncesi, entübasyon sonrası 1. dakika ve 140. dakika ölçümleri dışında diğeri tüm zaman aralıklarında anlamlı oranda azaldı. KAH, kontrol değerine göre epidural anestezi sonrası anlamsız, diğeri tüm zaman aralıklarında anlamlı olarak düşük bulundu. SpO<sub>2</sub> tüm zaman aralıklarında kontrol değerine oranla epidural anestezi sonrası ölçüm dışındaki tüm ölçümlerde anlamlı artış gösterdi.

Grup EA+GA olguların intraoperatif SAB, DAB, OAB, KAH ve SpO<sub>2</sub> değerlerinin ortalamaları ve kontrol değerlerine göre p değerleri tablo 7 de gösterildi.

**Grafik 2: Grup EA+GA olguların intraoperatif SAB, DAB, OAB, KAH ve SpO<sub>2</sub> değişimleri**

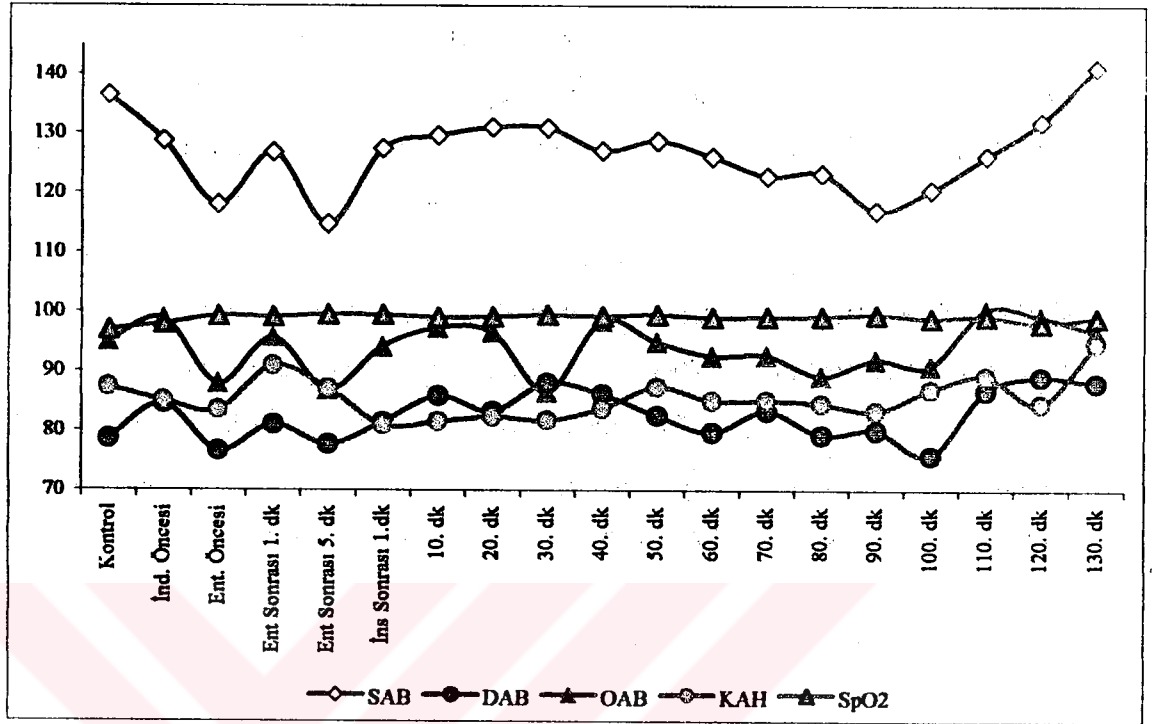


Grup GA olgularda; SAB, kontrol değerine oranla insizyon sonrası 10., 20., 30., 50., ve 110. dakika değerleri dışında tüm zaman aralıklarında istatistiksel olarak anlamlı oranda azaldı. DAB değerleri kontrol değerine oranla, indüksiyon öncesi, insizyon sonrası 10., 20., 30., 40., 110., 120., 130. dakika ölçümlerinde istatistiksel olarak anlamlı, diğer ölçüm aralıklarında anlamsız olmak üzere tüm zaman aralıklarında kontrol değerine oranla düşme gösterdi. OAB değerleri kontrol değerine oranla, entübasyon öncesi ve entübasyon sonrası 5. dakika ölçümleri istatistiksel olarak anlamlı olmak üzere tüm ölçüm aralıklarında düşme gösterdi. KAH değerleri kontrol değerine oranla ölçüm yapılan tüm zaman aralıklarında anlamlı değişiklik göstermedi. SpO<sub>2</sub> değerleri kontrol değerine oranla tüm zaman aralıklarında anlamlı artış gösterdi. Grup GA olguların intraoperatif SAB, DAB, OAB, KAH ve SpO<sub>2</sub> değerleri ortalamaları ve kontrol değerlerine göre p değerleri tablo 8 de gösterildi.

**Tablo 8:** Grup GA olguların intraoperatif SAB, DAB, OAB, KAH ve SpO<sub>2</sub> değerlerinin ortalamaları ve kontrol değerlerine göre p değerleri.

Ölçüm zamanları ve kontrol değeri ile arasındaki p değeri	SAB (mmHg±SS)	DAB (mmHg±SS)	OAB (mmHg±SS)	KAH (atm/dk±SS)	SpO <sub>2</sub> (%±SS)
Kontrol	136.40±13.04	78.60±7.86	94.90±15.42	87.30±17.47	96.90±1.61
İndüks. öncesi	128.70±14.67	84.50±10.56	98.70±12.62	85.00±12.66	97.90±1.80
Kontrol- İndüks. öncesi p	0.040	0.026	0.199	0.319	0.036
Ent. öncesi	117.90±11.02	76.60±9.41	87.80±10.40	83.40±13.42	99.20±0.89
Kontrol - Ent. öncesi p	0.000	0.235	0.048	0.216	0.000
Ent.sonrası 1.dk	126.75±9.78	81.00±7.34	95.55±7.54	90.85±10.67	99.10±1.16
Kontrol - Ent.sonrası 1.dk p	0.006	0.162	0.433	0.222	0.000
Ent. sonrası 5.dk	114.60±15.22	77.70±11.99	86.80±13.01	87.00±15.65	99.50±0.68
Kontrol - Ent. sonrası 5.dk p	0.000	0.390	0.040	0.477	0.000
İnsizyon sonrası	127.40±19.54	81.40±10.15	94.00±13.42	80.90±18.83	99.40±0.82
Kontrol - İnsizyon sonrası p	0.048	0.168	0.422	0.136	0.000
10.dk	129.60±22.40	85.80±13.12	97.20±17.30	81.50±14.56	99.00±1.02
Kontrol -10.dk p	0.125	0.021	0.329	0.130	0.000
20.dk	131.00±18.92	83.20±7.14	96.40±10.87	82.30±15.22	99.10±0.71
Kontrol - 20.dk p	0.150	0.030	0.362	0.170	0.000
30.dk	130.90±20.31	88.00±11.92	86.50±28.58	81.70±14.55	99.40±0.68
Kontrol - 30.dk p	0.158	0.02	0.128	0.139	0.000
40. dk	127.00±17.72	86.10±10.59	98.40±9.05	83.70±11.20	99.20±0.89
Kontrol-40. dk p	0.032	0.007	0.194	0.221	0.000
50.dk	128.70±17.76	82.50±10.55	94.80±12.87	87.30±11.21	99.50±0.51
Kontrol - 50. dk p	0.063	0.096	0.491	0.500	0.000
60.dk	126.00±22.00	79.70±11.15	92.50±9.91	85.00±9.76	99.00±1.02
Kontrol - 60. dk p	0.039	0.360	0.281	0.305	0.000
70.dk	122.70±22.36	83.27±10.11	92.61±12.98	84.50±9.56	99.11±0.75
Kontrol - 70. dk p	0.017	0.062	0.311	0.311	0.000
80.dk	123.12±23.51	79.25±0.98	89.12±12.70	83.25±11.57	99.12±0.80
Kontrol - 80. dk p	0.027	0.416	0.113	0.272	0.000
90.dk	116.87±16.23	80.00±8.01	91.87±9.29	86.87±13.85	99.50±0.51
Kontrol - 90. dk p	0.000	0.301	0.236	0.205	0.000
100.dk	120.37±19.00	75.87±7.67	90.87±13.10	89.12±8.44	98.87±0.61
Kontrol - 100. dk p	0.004	0.151	0.201	0.467	0.000
110.dk	126.10±24.56	86.70±11.77	100.30±17.34	84.50±1.87	99.20±0.78
Kontrol - 110. dk p	0.119	0.035	0.208	0.356	0.000
120.dk	131.83±9.66	89.00±8.27	99.16±6.61	85. ±9.76	98.00±1.59
Kontrol - 120.dk p	0.2186	0.022	0.170	0.244	0.083
130.dk	141.00±7.52	88.00±7.52	96.50±6.95	94.50±5.80	99.00±1.15
Kontrol - 130. dk p	0.182	0.040	0.375	0.079	0.011

**Grafik 3:** Grup GA olguların intraoperatif SAB, DAB, OAB, KAH ve SpO<sub>2</sub> değişimleri.



Tüm hastalarda cerrahi travmaya bağlı stresin değişik anestezi türlerine göre gösterdiği farklılıkları belirlemek amacıyla preoperatif, peroperatif, postoperatif 12. ve 24. saatlerde stres faktörüyle değişim gösterdiği bilinen biyokimyasal parametrelerden (CRP), fibrinojen, (GH), (T<sub>3</sub>), (TSH), kortizol, (IL-1 $\beta$ ), (IL-6) ve norepinefrin düzeylerine bakıldı. Preoperatif ölçümler kontrol değerleri olarak kaydedilerek her grupta kontrol değerlerine göre diğer zaman aralıklarındaki ölçümlerin değişim oranları istatistiksel olarak değerlendirildi.

Grup EA olgularda, CRP değerlerinin kontrol değeriyle karşılaştırımında; peroperatif, postoperatif 12. saat ve postoperatif 24. saat değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı düzeyde artış bulundu. Fibrinojen değerleri kontrol değerine oranla yalnızca postoperatif 24. saatte anlamlı artış gösterdi. GH değerleri kontrol değerine oranla postoperatif 12. ve 24. saatlerde anlamlı oranda artış gösterdi. T<sub>3</sub> değerleri kontrol değerine oranla postoperatif 12. ve 24. saatlerde anlamlı azalma gösterdi. TSH değerleri kontrol değerine oranla postoperatif 12. saatte anlamlı düşme gösterdi. Kortizol değerleri kontrol değerine oranla postoperatif 12. ve 24. saatlerde anlamlı artış gösterdi. IL-1 değerleri kontrol değerine oranla postoperatif 12. saatte anlamlı

oranda arttı, 24. saatte ise anlamlı oranda azaldı. IL-6 değerleri kontrol değerine oranla ölçüm yapılan zaman aralıklarının hiçbirisinde anlamlı değişiklik göstermedi. Norepinefrin değerleri ise kontrol değerine oranla peroperatif ve postoperatif 12. saatte anlamlı artış gösterdi.

Grup EA olguların intraoperatif biyokimyasal değerlerinin ortalamaları ve kontrol değerine göre anlamlılık oranları tablo 9 de gösterildi.

**Tablo 9:** Grup EA olguların intraoperatif biyokimyasal değerlerinin ortalamaları ve kontrol değerine göre anlamlılık oranları.

	Kontrol	Peroperatif	Postoperatif 12. saat	Postoperatif 24. saat
CRP	3.88±1.59	4.57±1.75	6.27±4.56	6.87±2.90
		P=0.098	P=0.018	P=0.000
Fibrinojen	3.32±0.90	3.02±0.83	3.67±1.18	4.20±0.99
		P=0.142	P=0.150	P=0.002
GH	0.11±0.15	0.10±0.13	1.93±2.63	5.34±8.84
		P=0.440	P=0.003	P=0.007
T <sub>3</sub>	2.49±0.64	2.43±0.75	2.19±0.33	1.80±0.45
		P=0.397	P=0.040	P=0.000
TSH	0.92±0.71	0.94±0.56	0.46±0.34	0.72±0.42
		P=0.472	P=0.007	P=0.137
Kortizol	14.75±4.97	16.75±4.95	20.84±10.64	18.26±4.58
		P=0.104	P=0.014	P=0.013
IL-1	10.49±9.74	13.77±11.82	7.22±6.95	2.80±2.27
		P=0.172	P=0.114	P=0.001
IL-6	2.78±1.87	2.31±2.64	2.82±1.13	4.36±3.99
		P=0.258	P=0.471	P=0.060
Norepinefrin	30.91±3.93	35.18±7.51	35.10±8.29	29.40±7.51
		P=0.015	P=0.025	P=0.216

Grup EA+GA olgularda, CRP değerleri kontrol değerine oranla postoperatif 12. saat ve postoperatif 24. saat ölçümlerinde istatistiksel olarak anlamlı düzeyde artış gösterdi. Fibrinojen değerleri kontrol değerine oranla postoperatif 12. saatte anlamlı oranda azalma, postoperatif 24. saatte anlamlı düzeyde artma gösterdi. GH



değerleri ölçülen tüm zaman aralıklarında kontrol değerine göre anlamlı düzeyde artış gösterdi. T<sub>3</sub> değerleri kontrol değerine oranla postoperatif 12. ve 24. saatlerde anlamlı düzeyde azaldı. TSH değerleri kontrol değerine oranla ölçülen zaman aralıklarında anlamlı değişiklik göstermedi. Kortizol değerleri kontrol değerine oranla peroperatif anlamlı düzeyde azaldı, postoperatif 12. ve 24. saatlerde ise anlamlı değişiklik göstermedi. IL-1 değerleri kontrol değerine oranla postoperatif 12. saatte anlamlı azalma gösterdi. IL-6 değerleri kontrol değerine oranla postoperatif 24. saatte anlamlı düzeyde azalma gösterdi. Norepinefrin değerleri kontrol değerine oranla postoperatif 12. ve 24. saatte anlamlı düzeyde azaldı.

Grup EA+GA olguların intraoperatif biyokimyasal değerlerinin ortalamaları ve kontrol değerine göre anlamlılık oranları tablo 10 da gösterildi.

**Tablo 10:** Grup EA+GA olguların intraoperatif biyokimyasal değerlerinin ortalamaları ve kontrol değerine göre anlamlılık oranları.

	Kontrol	Peroperatif	Postoperatif 12. saat	Postoperatif 24. saat
CRP	6.17±5.68	8.90±12.32	16.39±14.27	16.07±4.96
		P=0.188	P=0.003	p<0.000
Fibrinojen	2.97±1.19	3.12±1.21	2.46±0.41	3.86±1.20
		P=0.348	P=0.042	P=0.012
GH	0.38±0.68	1.49±2.72	1.27±1.36	1.02±0.94
		P=0.045	P=0.007	P=0.009
T <sub>3</sub>	2.91±0.33	2.74±0.43	2.23±0.52	1.85±0.44
		P=0.089	P<0.000	p<0.000
TSH	1.61±1.89	1.33±2.08	0.97±1.21	1.04±1.50
		P=0.33	P=0.107	P=0.151
Kortizol	15.70±7.01	11.94±5.78	17.61±5.41	17.97±3.27
		P=0.036	P=0.171	P=0.100
IL-1	1624.42±486	757.85±2276.09	838.39±2557.64	539.04±1652.15
		P=0.238	P=0.263	P=0.177
IL-6	6.008±7.74	14.36±27.06	7.38±6.80	2.03±2.03
		P=0.098	P=0.276	P=0.018
Norepinefrin	37.27±11.05	38.82±8.30	31.20±4.21	28.55±8.27
		P=0.309	P=0.015	P=0.003

**Grup GA olgularda,**

CRP değerleri kontrol değerine oranla ölçülen tüm zaman aralıklarında anlamlı artış gösterdi. Fibrinojen değerleri kontrol değerine oranla tüm ölçüm aralıklarında anlamlı artış gösterdi. GH değerleri kontrol değerine oranla peroperatif ve postoperatif 12. saatte anlamlı düzeyde artış gösterdi. T<sub>3</sub> değerleri kontrol değerine oranla postoperatif 12. ve 24. saatlerde anlamlı düzeyde azalma gösterdi. TSH değerleri kontrol değerine oranla peroperatif ölçümde anlamlı artış, postoperatif 12. ve 24. saatlerde anlamlı azalma gösterdi. Kortizol değerleri kontrol değerine oranla peroperatif ve postoperatif 12. saat ölçümlerinde anlamlı artış gösterdi. IL-1 tüm zaman aralıklarında kontrol değerine göre anlamlı değişiklik göstermedi. IL-6 kontrol değerine oranla tüm zaman aralıklarında anlamlı değişiklik göstermedi. Norepinefrin değerleri kontrol değerine oranla peroperatif anlamlı artma, postoperatif 24. saatte ise anlamlı azalma gösterdi.

Grup GA olguların intraoperatif biyokimyasal değerlerinin ortalamaları ve kontrol değerine göre anlamlılık oranları tablo 11 de gösterildi.

**Tablo 11:** Grup GA olguların intraoperatif biyokimyasal değerlerinin ortalamaları ve kontrol değerine göre anlamlılık oranları.

	Kontrol	Peroperatif	Postoperatif12. saat	Postoperatif 24. saat
CRP	7.26±4.77	16.27±16.86	87.26±58.17	133.06±53.27
		P=0.015	p<0.000	p<0.000
Fibrinojen	2.74±0.58	3.66±1.27	3.49±1.62	5.21±0.87
		P=0.003	P=0.03	P<0.000
GH	1.55±1.99	2.90±2.18	2.62±1.37	2.05±3.02
		P=0.024	P=0.027	P=0.271
T <sub>3</sub>	2.43±0.37	2.63±0.33	1.73±0.31	1.71±0.20
		P=0.042	P<0.00	P<0.000
TSH	1.48±1.50	2.76±1.28	0.7±0.14	0.46±0.02
		P=0.003	P=0.01	P=0.02
Kortizol	15.92±9.17	27.53±18.76	30.26±15.93	14.92±4.57
		P=0.009	P=0.000	P=0.334
IL-1	317.10±589.93	533.82±906.64	342.48±754.68	346.52±562.35
		P=0.188	P=0.453	P=0.436
IL-6	5.23±10.69	7.83±11.15	27.40±67.10	23.75±48.48
		P=0.227	P=0.080	P=0.055
Norepinefrin	34.66±5.21	40.92±8.23	36.22±5.90	29.46±3.43
		P=0.003	P=0.190	P=0.000

Tüm olgularımızın postoperatif VAS değer dağılımları tablo 12 de gösterildi. Gruplar arası istatistiksel değerlendirimde anlamsız fark olduğu bulundu (p=0.254).

**Tablo 12:** Grup EA ve Grup EA+GA olguların postoperatif VAS değer dağılımları.

VAS	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Grup EA	4	5	4	3	2	-	1	1	-	-
Grup EA+GA	6	4	3	2	2	1	1	1	-	-

Epidural anestezi sonrası Grup EA ve Grup EA+GA olguların Broomage Skorlaması tablo 13 te gösterildi. Gruplar arası istatistiksel karşılaştırımda aradaki farkın anlamsız olduğu bulundu ( $p=0.261$ ).

**Tablo 13:** Grup EA ve Grup EA+GA olguların preoperatif Broomage skor dağılımları.

<b>Broomage</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>
Grup EA	6	4	7	3
Grup EA+GA	6	4	8	2

Olgularımızda gerek epidural anesteziye ait gerekse genel anesteziye ait olası komplikasyonlardan hiç birisi gelişmedi.

## 5. TARTIŞMA ve SONUÇ

Stresin tanımı 'canlı organizmanın herhangi bir rahatsızlık verici duruma gösterdiği tepki' olarak yapılabilir (28). Stres yanıt, yaralanma veya travmayı izleyen hormonal ve metabolik değişikliklere verilen addır. Bu, endokrinolojik, immünolojik ve hematolojik etkileri kapsayan geniş bir skalayı içerir. İlk tanımlandığında, stres yanıtın ve neden olduğu metabolik endokrin değişiklikler zincirinin artmış metabolizma ve doku iyileşmesi için gereken substrat gereksinimini karşılamaya yönelik bir mekanizma olduğu ileri sürülmüştü. Ancak yapılan çalışmalarda bu substratların (glikoz, lipid, protein) veya hormonların (kortizol, epinefrin, norepinefrin) ekzojen olarak verilmesiyle strese karşı oluşan metabolik endokrin yanıt baskılanamamış (29), bu nedenle stres yanıt artmış ihtiyaca karşı ortaya çıkan bir değişiklikler zincirinden çok refleks bir mekanizma olarak kabul edilmiştir (30).

Cerrahiye stres yanıt yıllardır bilim adamlarının ilgisini çekmektedir. Önceleri yalnızca kazara olan travmalara bağlı organizmanın yanıtı ve buna bağlı değişiklikler inceleme altındayken daha 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 düşünülmelidir (31).

Adams ve ark (28) perioperatif periyotta stres yanıtın şiddeti üzerinde rol oynayan en önemli faktörlerin; hasta, operasyonun cinsi ve anestezi türü olduğunu; anestezinin stres yanıtı afferent blokaj (lokal anestezi), santral modülasyon (genel anestezi) ve endokrin sistemle periferik etkileşim (etomidate) yolları aracılığıyla modifiye edebileceğini öne sürmüşlerdir. Cerrahi travmaya bağlı stres yanıtın en aza indirgenmesinde anestezi türünün rolü ortaya çıkmaktadır. Biz de çalışmamızda değişik anestezi türlerinin cerrahi travmaya bağlı stres yanıtı etkilerini araştırmayı planladık.

Epidural anestezi ve analjezinin cerrahi strese bağlı nöroendokrin yanıtı hafiflettiği gösterilmiştir (32). Lokal anestetiklerle elde edilen yoğun bir epidural analjezinin pelvis ve alt ekstremitelerde operasyonlarındaki endokrin ve metabolik yanıtı

önlediği bildirilmiştir (1). Bu nedenle yaptığımız çalışmada olgularımızı alt ekstremitte operasyonu planlanan hastalardan seçtik.

Çalışmamızda majör alt ekstremitte operasyonu planlanan 60 hastayı 3 gruba ayırarak Grup EA (n=20)'ya epidural anestezi, Grup EA+GA (n=20)'ya epidural anesteziye eşlik eden yüzeyel genel anestezi ve Grup GA (n=20)'ya standart genel anestezi uyguladık. Bu hastalarda stres yanıtı hem hemodinamik parametreler, hem de biyokimyasal parametreler açısından değerlendirdik. Çalışmamızda her 3 grubun ameliyat boyunca gösterdiği hemodinamik seyri; tüm parametreleri kontrol değerlerine göre grup içi karşılaştırarak değerlendirdik.

Tüm gruplarda SAB, DAB, OAB değerlerinin kontrol değerleri ile karşılaştırımında istatistiksel olarak anlamlı fakat normal klinik sınırlarda bir azalma saptadık.

KAH değerlerinde; Grup EA ve EA+GA'da intraoperatif dönemde kontrol değerlerine göre anlamlı azalma saptadık. Grup GA'da ise istatistiksel olarak anlamsız değişiklikler gerçekleşti.

SpO<sub>2</sub> değerlerimiz, çalışma yapılan tüm gruplarda kontrol değerlerine göre intraoperatif yapılan tüm ölçümlerde istatistiksel olarak artış göstermiştir.

Günerli ve ark (33) abdominal cerrahi girişim uygulanan hastalarda genel anestezi-epidural anestezi kombinasyonunu genel anestezi ile karşılaştırmışlar; SAB ve KAH değerlerinin GA+EA uygulanan grupta stabil seyrettiğini, GA uygulanan grupta ise dalgalanmalara rastladıklarını bildirmişlerdir. Yeagr ve ark (34) da benzer çalışmalarında yüksek risk taşıyan cerrahi hastalarda hemodinamik profilin GA+EA uygulanan grupta stabil seyrettiğini göstermişlerdir. Valli ve ark (35) 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 ve DAB değerlerinin kontrol değerinin % 30'unun üzerine çıktığını, fakat epidural anestezi grubunda stabil seyrettiğini bildirmişlerdir. Litz ve ark (36) kombine anestezi prosedürlerinin hemodinami, solunum fonksiyonları, bağırsak motilitesi ve stres yanıt üzerinde ek avantajlar taşıdığını belirtmişlerdir.

Yaptığımız çalışmada uyguladığımız her üç anestezi türünde de hemodinamik parametreler intraoperatif stabil seyretmiş olup, Grup EA ve Grup EA+GA sonuçlarımız araştırmacıların bu konuda yaptıkları çalışmalarla uyumludur.

Çalışmamızda stres yanıtı hemodinamik parametreler yanında biyokimyasal parametreler açısından da araştırdık. Travmanın tetiklediği stres yanıtta protein metabolizmasında bir katabolizma durumu oluşmaktadır. Kazayla veya cerrahi girişimlere bağlı meydana gelen travmayı izleyen lokal bir enflamasyon ve bunu izleyen sistemik akut faz yanıtı olduğu bildirilmiştir (37). 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 CRP, alfa<sub>1</sub> asit glikoprotein, haptoglobulin, alfa<sub>1</sub> antitripsin, serüloplazmin ve fibrinojendir. Biz çalışmamızda stres yanıtın tetiklediği akut faz yanıtı değerlendirmek için aldığımız venöz kan örneklerinde CRP ve fibrinojen düzeylerine baktık. Çalışmamızda CRP Grup EA olgularda peroperatif, postoperatif 12. ve 24. saatlerde kontrol değerine göre anlamlı artış göstermiş, Grup EA+GA olgularda postoperatif 12. ve 24. saatlerde anlamlı artış göstermiş, Grup GA olgularda ise Grup EA'ya benzer şekilde peroperatif, postoperatif 12 ve 24 saatlerde anlamlı artış göstermiştir.

Fibrinojen değerlerimiz, Grup EA olgularda yalnızca postoperatif 24. saatte artış gösterdi, diğer ölçümlerde anlamsız değişiklikler gerçekleşti, Grup EA+GA olgularda postoperatif 12. saatte anlamlı azalma ve postoperatif 24. saatte anlamlı artma gözlemlendi, Grup GA olgularda ise tüm zaman aralıklarında artma gözlemlendi.

Çalışmamızda Grup EA+GA da özellikle peroperatif dönemde CRP ve fibrinojenin anlamlı değişiklik göstermemesi ve fibrinojenin postoperatif 12. saatte anlamlı azalma göstermesi nedeniyle EA+GA kombinasyonunun GA'ya üstün olduğu kanısını oluşturmuştur. Büyükkoçak ve ark (38) 40 gebe kadın hastayı dört gruba ayırmışlar; sezaryen planladıkları üç gruba genel, spinal ve epidural anestezi; vajinal doğum planladıkları bir gruba da epidural analjezi uygulamışlar, hastaneye yatışlarında ve doğum, sezaryen işlemlerinden 24 saat sonra akut faz yanıtı değerlendirmek amacıyla CRP ve albümin düzeylerine bakarak anestezi tekniğinin akut faz yanıtı etkilemediğini belirtmişlerdir. Araştırmacıların GA ile EA arasında akut faz yanıt açısından anlamlı fark bulmaması bulgularımızla uyumlu görünmemektedir. Biz bu araştırmacılar farklı olarak çalışmamızda EA+GA kombinasyonunun üstünlüğünü gözledik.

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 (39). 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 ağırlığı 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 (40,41). Biz; çalışmamızda stres hormonlarından kortizol, GH, T<sub>3</sub>, TSH değerlerini araştırmamıza aldık. Hastaların bu hormon düzeylerine kontrol değerleri için ameliyat salonuna gelir gelmez, peroperatif değerlendirim için insizyondan yarım saat sonra, postoperatif 12. ve 24. saatlerde baktık ve kontrol değerleriyle ölçümü yapılan diğer zaman aralıklarındaki değerleri karşılaştırdık.

Çalışmamızda düzeylerine baktığımız parametrelerden biri olan GH değerlerimiz Grup EA olgularda peroperatif anlamlı değişiklik göstermezken postoperatif 12 ve 24. saatlerde anlamlı artış gösterdi, Grup EA+GA olgularda ölçüm yapılan tüm zaman aralıklarında anlamlı arttı, Grup GA olgularda ise peroperatif ve postoperatif 12. saatte anlamlı artış gösterirken postoperatif 24. saatte anlamlı değişiklik göstermedi. GH değerlerimizdeki artış, anestezi tekniğinden etkilenmemiş gibi görünmekte ve herhangi bir anestezi tekniğinin GH artışını baskılamada diğerlerine üstünlüğü görünmemektedir. Salerno ve ark (42) yaptıkları bir araştırmada minör cerrahi operasyon planlanan 1 yaş altındaki 20 bebekte GA ve EA+GA planlamışlar; her iki anestezi tekniğinin de GH düzeyini peroperatif ve postoperatif etkilemediğini bildirmişlerdir. Hagen ve ark (43) 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. Moore ve ark (44) 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 göstermemiştir.

Çalışmamızda stres yanıtı değerlendirmek açısından stres yanıtla değerleri en fazla değişim gösterdiği bilinen (1)  $T_3$  ve TSH hormonlarını da değerlendirmeye aldık. Çalışmamızda Grup EA olgularda  $T_3$ , peroperatif anlamlı değişiklik göstermezken postoperatif 12. ve 24. saatlerde, TSH ise yalnızca postoperatif 12. saatte anlamlı azalma göstermiştir. Grup EA+GA olgularda  $T_3$  postoperatif 12. ve 24. saatlerde azalırken TSH ölçüm yapılan zaman aralıklarında anlamlı değişiklik göstermedi. Grup GA olgularda ise  $T_3$  ve TSH'nın her ikisi de, peroperatif anlamlı düzeyde artış, postoperatif 12. ve 24. saatlerde anlamlı düzeyde azalma göstermişlerdir. Noreng ve ark (45) histerektomi planlanan 18 hastada yaptıkları bir çalışmada GA ve EA+GA uygulamışlar; TSH'nın GA grubunda peroperatif yükseldiğini, postoperatif 6. saat kontrol değerlerine düştüğünü, EA grubunda anlamlı değişiklik olmadığını,  $T_3$ 'ün ise EA+GA grubunda insizyondan itibaren, GA grubunda ise insizyondan 45 dk sonra başlamak üzere anlamlı oranda azaldığını saptamışlardır. Noreng ve arkadaşlarının bulguları EA+GA uyguladığımız olgularda  $T_3$ 'ün postoperatif azalma eğilimine girmesi, TSH'nın ise anlamlı değişiklik göstermemesi ve GA grubunda ise TSH'nın peroperatif artıp postoperatif dönemde azalması açılarından bulgularımızla uyumludur. Halevy ve ark (46) sezaryen planlanan 32 kadın üzerinde yaptıkları çalışmada hastalara GA ve EA+GA uygulamışlar; TSH'nın her iki grupta da peroperatif ve postoperatif 12. saatte kontrol değerlerine göre anlamlı değişme göstermediğini,  $T_3$  ün ise her iki grupta peroperatif anlamlı azalıp postoperatif dönemde de bu azalmanın devam ettiğini bulmuşlar,  $T_3$  ve TSH'nın seyri açısından her iki anestezi tekniği arasında anlamlı fark olmadığını belirtmişlerdir. Rutberg ve ark (47) kolesistektomi planlanan 16 kadın hasta üzerinde yaptıkları çalışmada EA+GA ve GA uygulamışlar, tiroid fonksiyon testlerini preoperatif ve insizyon sonrası 2., 4., 6., 12., 24. saatlerde değerlendirmişlerdir.  $T_3$  her iki grupta da insizyon sonrası 2. saatten 24. saate kadar düşmüş, TSH ise EA+GA grubunda kontrol değerine göre devamlı düşmüş; GA grubunda insizyon sonrası 2. saatte olan bir artıştan sonra azalmıştır. Her iki grup arasında  $T_3$  ve TSH ölçümleri

açısından fark bulamadıklarını belirtmişlerdir. Venkata ve ark (48) EA ve GA uyguladıkları alt ekstremitte operasyonu planlanan yaşları 20-40 arasında değişen 60 hastada yaptıkları bir çalışmada; T<sub>3</sub> ün EA grubunda peroperatif kontrol değerlerine göre düşük seyrettiğini fakat klinik olarak anlamsız olduğunu, GA grubunda ise insizyon sonrası 60. dakika ve postoperatif 2. saatte azalma olduğunu belirtmişlerdir. Araştırmacıların sonuçları bizim çalışmamızda da T<sub>3</sub> ün EA grubunda peroperatif anlamsız düzeyde fakat postoperatif anlamlı düzeyde azalması, GA grubunda ise peroperatif anlamlı artma ve postoperatif anlamlı azalma göstermesi açısından uyumludur.

Kortizol; epidural anestezi uyguladığımız grupta peroperatif anlamlı değişiklik göstermezken, postoperatif 12. ve 24. saatlerde anlamlı artış göstermiştir. EA+GA uygulanan grupta peroperatif ölçümde anlamlı azalma gösterirken postoperatif 12. ve 24. saatlerde anlamlı değişiklik göstermemiştir. GA uygulanan grupta ise peroperatif ve postoperatif 12. saatlerde anlamlı artış gösterirken postoperatif 24. saatte anlamlı değişiklik göstermedi. Kortizol değerlerimiz EA+GA grubunda EA ve GA gruplarına göre daha stabil bir seyir göstermiştir.

Aono ve ark (49) laparoskopik kolesistektomi operasyonu yapılan ASA I-II grubundan 52 hasta üzerinde yaptıkları bir çalışmada hastalara genel anestezi, fentanil destekli genel anestezi ve epidural anesteziyle kombine edilmiş genel anestezi uygulamışlar, cerrahinin hemen öncesinde ve cerrahi başlamasından yarım saat sonra venöz kan örneğinde kortizol değerine bakmışlar; her üç grupta da kortizolün anlamlı yükseldiğini bildirmişlerdir. Norman ve ark (50) abdominal aort replasmanı planlanan 39 hastada, perioperatif stres yanıt üzerinde epidural anestezinin etkisini araştırmak amacıyla iki ayrı gruba genel anestezi ve kombine epidural genel anestezi uygulamışlar; postoperatif 0., 12., 24., 48. ve 72. saatlerde baktıkları kortizol değerlerinin her iki grupta tüm zaman aralıklarında anlamlı yükseldiğini bildirmişlerdir. Norman ve arkadaşlarının çalışması postoperatif genel anestezi grubunda 12. ve 24. saatlerde kortizol seviyesinin yükselmesi açısından bulgularımızla uyumludur. Fakat çalışmamızda EA+GA uygulanan grupta kortizol postoperatif 12. ve 24. saatlerde anlamlı değişiklik göstermeyerek daha stabil bir seyir izlemiştir. Salerno ve ark (42) yaptıkları bir araştırmada minör cerrahi operasyon planlanan 1 yaş altındaki 20 adet bebek için GA veya EA+GA

planlamışlar; kortizolün GA grubunda kontrol değerine göre insizyon öncesi ve ameliyat bitimindeki ölçümlerde anlamlı düzeyde yükseldiğini, EA+GA grubunda ise insizyon öncesi ölçümde yine anlamlı yükselme olduğunu fakat ameliyat bitiminde kortizol değerlerinin kontrol değerlerine yakın düzeylere indiğini bildirmişlerdir. Salerno ve arkadaşlarının çalışması ölçüm yapma zamanları açısından çalışmamızla uyumsuzdur. Çalışmamızda peroperatif kan örneği alma zamanını cerrahi insizyonun stres yanıt üzerindeki olası etkisini araştırmak amacıyla insizyon sonrası 30. dakika olarak planladık. Hagens ve ark (43) histerektomi planlanan 13 premenapozal kadın üzerinde yaptıkları bir araştırmada olguların bir kısmına genel anestezi, diğer kısmına epidural anestezi uygulamışlar, kortizolün genel anestezi grubunda insizyon sonrası 30. dakikadan başlamak üzere 14. saate kadar yükseldiğini; buna karşılık epidural anestezi uygulanan grupta ise bu dönemde yükselme olmadığını; en son yapılan 24. saat ölçümlerinde ise her iki grup arasında anlamlı fark olmadığını belirtmişlerdir. Araştırmacıların bulguları EA grubumuzda postoperatif 12. ve 24. saatlerde anlamlı artış bulduğumuz sonuçlarımızla uyumsuzdur. Smeets ve ark (51) GA ve EA+GA uyguladıkları infrarenal aort rekonstrüksiyonu geçiren 11 erkek hastada yaptıkları bir çalışmada idrarda baktıkları kortizolün her iki grupta da peroperatif ve postoperatif yükseldiğini; fakat bu yükselmenin GA uygulanan grupta daha fazla olduğunu, kontrol değerleriyle karşılaştırıldığında GA grubundaki yükselmenin cilt kapanması sonrasında, ameliyat sonrası akşam saat 21<sup>00</sup>, 24<sup>00</sup> ve ameliyat sonrası sabah saat 06<sup>00</sup> da daha belirgin, GA+ EA grubunda ise daha çok cilt kapandıktan 4 saat sonra, saat 21<sup>00</sup> ve 24<sup>00</sup> te olduğunu bildirmişlerdir. Araştırmacıların yaptığı çalışmada GA+EA grubunda kortizol artışı peroperatif devam ederken bizim çalışmamızda aynı grupta peroperatif azalma ve araştırmacıların çalışmasıyla uyumsuz olarak postoperatif 12. ve 24. saatlerde anlamsız değişme görülmüştür. GA grubundaki değişiklikler ise kısmen çalışmamızla uyumludur. Venkata ve ark (48) çalışmamıza benzer şekilde alt ekstremitte operasyonu planladıkları yaşları 20-40 arasında değişen 60 hastada yaptıkları çalışmada EA ve GA uygulamışlar, insizyonun 15. ve 60. dakikalarında EA grubunda kortizol belirgin azalma gösterirken; GA grubunda artış göstermiş, fakat ameliyat bitiminden 2 saat sonra gruplar arasında fark oluşmamıştır. Moore ve ark (44) total abdominal histerektomi planlanan, yaşları 20-50 arası değişen 16 kadın

hasta üzerinde yaptıkları çalışmada GA grubunda kortizol peroperatif 4. saate kadar yükselmiş ve postoperatif 48. saatte kontrol değerlerine düşmüş, EA+GA grubunda peroperatif 1. saatten itibaren kortizol düzeyinde anlamlı değişiklik olmamış, postoperatif 12. saatte kontrol düzeylerine inmiştir. Moore ve arkadaşlarının çalışması EA+GA grubunda daha stabil bir kortizol seyri gösteren çalışmamızla uyumludur.

Sitokinler cerrahi travmaya karşı enflamatuvar yanıtta önemli rol oynayan, doku hasarı varlığında lokal ve sistemik değişiklikleri tetikleyen maddelerdir. Majör bir cerrahiden sonra salınan ana sitokinler;IL-1, tümör nekrozis faktör  $\alpha$  ve interlökin-6 dir. IL-6 aynı zamanda travmaya bağlı akut faz yanıt diye bilinen sistemik değişiklikleri de indükler (1). Özellikle kas iskelet operasyonlarında IL-6'nın bu rolünün daha belirgin olduğu kanıtlanmıştır (52). Biz de araştırmacıların belirttiği gibi kas iskelet operasyonu sınıfına giren operasyonları kapsayan çalışmamızda majör sitokinler olarak bilinen IL-1 ve IL-6 düzeylerine baktık.

IL-6'nın akut faz yanıtındaki anahtar rolüne karşılık IL-1 ve tümör nekrozis faktör  $\alpha$ 'nın rolü net değildir (37).

Çalışmamızda IL-1 Grup EA da peroperatif anlamsız düzeyde artma, postoperatif 12. saat anlamsız düzeyde ve postoperatif 24. saat anlamlı düzeyde olmak üzere azalma göstermiştir. IL-6 ölçüm yapılan aralıkların hiçbirisinde anlamlı değişiklik göstermemiştir. EA+GA grubunda IL-1 peroperatif ve postoperatif 12. ve 24. saatlerde, IL-6 peroperatif ve postoperatif 12. saatte anlamlı değişiklik göstermezken IL-6 postoperatif 24. saatte anlamlı düzeyde azalmıştır. GA grubunda ise her iki sitokin zaman aralıklarının hiçbirisinde anlamlı değişiklik göstermemiştir. Moore ve ark (44) total abdominal histerektomi planlanan yaşları 20-50 arası değişen 16 kadın hasta üzerinde yaptıkları çalışmada; IL-6 değerlerinin GA grubunda peroperatif dönemden başlamak üzere postoperatif 48. saate kadar anlamlı düzeyde kontrol değerlerinin üstünde seyretmiş, EA+GA grubunda ise postoperatif 12. saate kadar anlamlı değişiklik göstermemiş, 12. saatten sonra yükselmiştir. Çalışmamızda IL-6 düzeyleri hem GA, hem de EA+GA gruplarında anlamlı yükselme göstermeyerek Moore ve arkadaşlarının çalışmasına göre daha stabil bir seyir göstermiştir. Sitokinlerin serum seviyelerinin cerrahi girişimin tipi ile değişen geniş bir skalada değişim gösterdiği öne sürülmektedir (53). Bu da bizim ve araştırmacıların

çalışmaları arasındaki farkı açıklayabilir. Norman ve ark (54) GA ve EA+GA uyguladıkları abdominal aort replasmanı planlanan 39 hastada, perioperatif stres yanıtı değerlendirmek için peroperatif ve postoperatif 0., 12., 24., 48. ve 72. saatlerde sitokin seviyelerine de bakmışlar, IL-6 düzeyinin postoperatif periyotta her iki grupta kontrol değerlerine göre belirgin yükseldiğini, IL-1'in ise anlamlı değişiklik göstermediğini bulmuşlardır. Aynı araştırmacılar stres yanıtının şiddetinin anestezi metodundan bağımsız olarak yalnızca cerrahi girişimin süresinin uzunluğu ile bağımlı bir değişken olduğunu öne sürmüşlerdir. De Jongh ve ark (55) gebe kadınlarda IL-6 seviyesi üzerinde anestezi türünün ve doğum şeklinin (sezaryen ve vajinal doğum) etkisini inceledikleri araştırmalarında sezaryen yaptıkları gebelerde EA ve GA uygulamışlar ve IL-6 değerinin yükselmesinin anestezi türünden tamamen bağımsız olarak cerrahiye bağlı akut faz yanıt ile açıklanabileceğini öne sürmüşlerdir. Sonuç olarak sitokinlerin stres yanıtında oynadığı rolün patogenezi ve bunun klinik yansımaları halen geniş anlamda bilinmezliğini korumaktadır.

Çalışmamızda son olarak stres yanıtının katekolamin düzeyleri üzerindeki etkilerinin değişik anestezi türleriyle olan değişimini araştırdık. Bu amaçla hastaların serumlarında noradrenalin düzeylerini belirli zaman aralıklarında ölçtük. EA grubunda noradrenalin kontrol değerlerine göre peroperatif ve postoperatif 12. saatte anlamlı artmış, postoperatif 24. saatte ise anlamlı değişiklik göstermemiştir. EA+GA grubunda peroperatif anlamlı değişiklik göstermezken postoperatif 12. ve 24. saatlerde anlamlı olarak azalmıştır. GA grubunda ise peroperatif kontrol değerine göre anlamlı artış gösteren norepinefrin, postoperatif 12. saatte anlamsız değişiklik, 24. saatte ise anlamlı azalma sergilemiştir. Buna göre bizim çalışmamızda EA+GA yöntemimiz; norepinefrinin peroperatif artışını baskılamakla ve postoperatif dönemde de azalmasına sebep olmakla bu madde üzerinde en stabil etkiyi göstermiştir. EA peroperatif ve postoperatif norepinefrin artışını baskılamakta yetersiz kalmış; GA ise peroperatif dönemde norepinefrin artışını baskılayamazken postoperatif 24. saat serum seviyeleri anlamlı düzeye inmiştir. Engquist ve ark (56) küçük ve orta çapta cerrahi girişim uygulanacak olan 18 hastaya EA ve EA+GA uygulamışlar ve norepinefrin düzeylerinin EA+GA grubunda peroperatif anlamsız değişiklik gösterip postoperatif dönemde arttığını bulmuşlardır. Ayrıca plazma norepinefrin konsantrasyonlarının cerrahi travmanın genişliğinden bağımsız

olduğunu belirtmişlerdir. Jia (57) alt abdomen operasyonu geçiren 16 hasta üzerinde yaptığı çalışmada GA uygulanan grupta katekolamin seviyelerinin insizyonun 45. dakikasında arttığını, EA+GA uygulanan grupta tüm operasyon boyunca anlamlı değişiklik gözlenmediğini bildirmiştir. Bu çalışma EA+GA grubunda peroperatif norepinefrinin anlamlı değişiklik göstermediği çalışmamızla uyumludur. Smeets ve ark (51) GA ve EA+GA uyguladıkları infrarenal aort rekonstrüksiyonu planlanan 11 erkek hastada yaptıkları bir çalışmada idrarda norepinefrin düzeylerine bakmışlar, preoperatif ve postoperatif dönemde idrarla norepinefrin atılımının kontrol değerlerine göre GA grubunda anlamlı arttığını, EA+GA grubunda ise anlamlı değişiklik olmadığını; ancak postoperatif dönemde GA grubunda norepinefrin atılımının EA+GA grubuna göre daha belirgin olduğunu bildirmişlerdir. Adams ve ark (58) total diz protezi ameliyatı planlanan 21 hastaya dengeli genel anesteziye ek olarak postoperatif ağrı kontrolü amaçlı bir gruba epidural analjezi (EA+GA) diğer gruba da hasta kontrollü analjezi (PCA) uygulamışlar; EA grubunda norepinefrinin postoperatif anlamlı düzeyde azaldığını, PCA grubunda ise anlamlı artış gösterdiğini bulmuşlardır. Araştırmacıların bulguları çalışmamızla EA+GA grubunun sonuçları açısından uyumludur.

Cerrahi travma doku tamirinin izlendiği bir yaralanma modelidir. Bu doku tamiri lokal ve sistemik düzeyde nöroendokrin ve immünoenflamatuvar aktiviteyi içeren bir süreçtir. Bu sürecin canlı organizmaya en az hasarı vererek sonlanması en uygun anestezi türünün uygulanmasıyla mümkün olabilmektedir. Biz çalışma yaptığımız majör alt ekstremitte operasyonlarında cerrahi travmaya bağlı stres yanıtın epidural anestezi ile kombine edilmiş genel anestezi uygulaması ile kısmen önlenebileceğini düşünüyoruz.

## 6. ÖZET

Çalışma Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim dalında majör alt ekstremitte operasyonu planlanan 60 ASA I-II olgu üzerinde yapıldı. Çalışmada farklı anestezi türlerinin stres hormonları, sitokinler ve katekolaminler üzerine etkisinin araştırılması planlandı. Bu amaçla olgular randomize olarak üç ayrı gruba ayrılarak 1. gruba epidural anestezi (Grup EA), 2. gruba epidural anesteziye eşlik eden yüzeyel genel anestezi (Grup EA+GA), 3. gruba ise klasik genel anestezi (Grup GA) uygulandı. Cerrahi travmaya bağlı stres yanıtı değerlendirmek amacıyla ameliyat salonuna gelişte (preoperatif), cerrahi insizyondan yarım saat sonra (peroperatif), postoperatif 12. ve 24. saate CRP, fibrinojen, T<sub>3</sub>, TSH, GH, kortizol, IL-1, IL-6 ve norepinefrin düzeyleri bakıldı, kontrol değerleriyle ölçüm yapılan değerler karşılaştırıldı. Ayrıca hemodinamik stabiliteyi değerlendirmek amacıyla ameliyat boyunca SAB, DAB, OAB, KAH ve SpO<sub>2</sub> düzeylerine bakıldı. Olgularda baktığımız bu biyokimyasal parametrelerin Grup EA+GA da peroperatif ve postoperatif dönemde kontrol değerleriyle karşılaştırımında Grup EA ve Grup GA ya göre daha stabil seyrettiği, hemodinamik parametrelerin ise her 3 grupta stabil seyrettiği gözlemlendi.

Araştırmamız sonuçlarına göre; alt ekstremitte majör ameliyatlarında cerrahi travmaya bağlı stres yanıtı en aza indirmek açısından araştırdığımız üç ayrı anestezi yöntemi arasında en idealinin epidural anestezi ile kombine edilmiş yüzeyel genel anestezi olduğunu düşünüyoruz.

## 7. SUMMARY

This study was performed in 60 major lower extremity operations in Süleyman Demirel University Medical Faculty Anesthesiology and Reanimation Department. In this study the investigation of different anesthesia techniques on stress hormones, cytokines and catecholamines was planned. For this purpose patients were randomly divided into three groups, and epidural anesthesia was planned for the first group (Group EA), epidural anesthesia combined with light general anesthesia was planned for the second group (Group EA+GA) and classical general anesthesia was planned for the third group (Group GA). For evaluating the stress response to surgical trauma; C-reactive protein (CRP), fibrinogen, triiodotronin ( $T_3$ ), thyroid stimulating hormone (TSH), growth hormone (GH), cortisol, interleukin-1, interleukin-6 and norepinephrine values were investigated at the periods of before operation (preoperative), half an hour after surgical incision (peroperative), 12 hours after operation (postoperative 12<sup>th</sup> hour), and 24 hours after operation (postoperative 24<sup>th</sup> hour); the values which are measured in these intervals and the control values were compared. Also systolic arterial pressure (SAP), diastolic arterial pressure (DAP), mean arterial pressure (MAP), heart rate (HR) and periferical oxygen saturation ( $SpO_2$ ) were measured intraoperatively for evaluating hemodynamical stability.

It is observed that the biochemical parameters of Group EA+GA followed a stabile route than Group EA+GA followed a stabile route than Group EA and Group GA in peroperative and postoperative periods compared to control values and also it was observed that the hemodynamical parameters were stabile in all groups.

We think that for minimizing the stress response related to surgical trauma, among the techniques which we had investigated the ideal one is epidural anesthesia combined with light general anesthesia.



## 8. KAYNAKLAR

- 1- Powell H, Ross PL, Simpson PJ. Stress Response to Trauma and Surgery: British Journal of Anesthesia 85(1):109-117, 2000.
- 2- 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 4(3):138-145, 2001.
- 3- 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 3: 283-294, 1986.
- 4- Smeets HJ, Kievit MJ, Dulfer FT, van Kleef JW. Endocrine-Metabolic Response to Abdominal Aortic Surgery: A Randomized Trial of General Anaesthesia versus General Plus Epidural Anaesthesia. World Journal of Surgery 17(5): 601-607, 1993.
- 5- Shoemaker A, Grenvik H. Physiologic response to injury: Textbook of Critical Care Volume: 1, 4<sup>th</sup> Ed, 2000.
- 6- Kehlet H. The stress response to surgery: release mechanisms and the modifying effect of pain relief Acta Chir Scand 550: 22-28, 1988.
- 7- Guyton A. Textbook of Medical Physiology. 7<sup>th</sup> Edition, W.B. Saunders Company 1264, 1986.
- 8- Greenspen F, Forsham P. Basic and Clinical Endocrinology. 2<sup>nd</sup> Ed, Lange Medical Publication, California 326-330, 1984.
- 9- Becker K. Principles and Practice of Endocrinology and Metabolism 1<sup>st</sup> Ed, Philadelphia 584, 1990.
- 10- Shoemaker A, Grenvik H. Textbook of Critical Care 4<sup>th</sup> Ed, Volume:1, 527, 2000.
- 11- Dinarello CA. Interleukin-1 and interleukin-1 antagonism Blood 77: 1627-1652, 1991.
- 12- Leon P, Redmond HP, Shou J, Daly JM. Interleukin I and its relationship to endotoxin tolerance Arch Surg 127: 146-151, 1992.
- 13- Ghezzi P, Dinarello CA, Bianchi M, Rosandich ME, Repine JE, White CW. Hypoxia increases production of interleukin-1 and tumor necrosis factor by human mononuclear cells Cytokine 3: 189-194, 1991.

- 14- van Zee KJ, de Forge LE, Fischer E. IL-8 in septic shock, endotoxemia, and after IL-1 administration *Immunol* 146: 3476-3482, 1991.
- 15- Bone RC. The pathogenesis of sepsis *Ann Intern Med* 115: 457-469, 1991.
- 16- Grior B. Mediators of septic shock. New approaches for interrupting the endogenous inflammatory cascade *Crit Care Med* 21: 780-789, 1993.
- 17- Krauker T. IL-10 inhibits the adhesion of leukocytic cells to IL-1 activated human endothelial cells *Immunol Lett* 45: 61-65, 1995.
- 18- Green R, Whiting J, Rosenbluth A, Beier D, Gollan J. Interleukin-6 inhibits hepatocyte taurocholate uptake and sodium-potassium-adenosinetriphosphatase activity *Am J Physiol* 267: 1094-1100, 1994.
- 19- Buck C, Bundschu J, Gallati H, Bartmann P, Pohlandt F. Interleukin-6: A sensitive parameter for the early diagnosis of neonatal bacterial infection *Pediatrics* 93: 54-58, 1994.
- 20- De Waal Malefyt R, Figdor CG, Huijbevs R, Mohan-Peterson S, Bennet B, Culpepper J, Dang W, Zurawski G, de Vries JE. Effects of IL-13 on phenotype, cytokine production and cytotoxic function of human monocytes: Comparison with IL-4 and modulation by IFN- $\gamma$  or IL-10 *J Immunol* 151: 6370-6381, 1993.
- 21- Atalay H, Tanrıverdi B. Postoperatif analjezide epidural morfin, fentanil ve intramuskuler dipironun değerlendirilmesi *Ağrı* 7(2): 22-31, 1995.
- 22- Sebel PS, Bowill JG, Schellekens APM, Hawker CD. Hormonal responses to high dose fentanyl anesthesia *Br J Anaesth* 53: 941-957, 1981.
- 23- Atalay H, Tanrıverdi B: Postoperatif analjezide epidural morfin, fentanil ve intramuskuler dipironun değerlendirilmesi: *Ağrı*:1995; 7:22-31
- 23- Esener Z. Metabolik/Endokrin Sistem ve Anestezi Klinik Anestezi Logos Yayınları 354-377, 1997.
- 24- Miller RD. Epidural anesthesia Second Ed V: 2, 1087-1100, 1986.
- 25- Benjamin G. Lokal anesthetics Postoperative pain management 211-253, 1993.
- 26- Erdine S. Postoperatif analjezi ve stres yanıt Sinir Blokları 325-34, 1993.
- 27- Kayaalp O. Tıbbi Farmakoloji 2. Baskı, Cilt: 2, 1321, 1982.
- 28- Adams HA, Hempelmann G. The endocrine stress reaction in anesthesia and surgery-origin and significance *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther*; 6(6): 294-305, 1991.

- 29- Cepede MS, Carr DB. The neuroendocrine response to pain Postoperative Pain Management, 4: 79-106, 1993.
- 30- Kehlet H. Modification of responses to surgery by neural blockade: clinical implications Neural Blockade in Clinical Anesthesia and Management of Pain 145-188, 1987.
- 31- Traynor C, Hall G. Endocrine and metabolic changes during surgery: Anaesthetic implications British Journal Anaesthesia 53: 153-160, 1981.
- 32- Wasnick J, Hurford W. Epidural opioid analgesia does not alter the neuroendocrine response to thoracotomy Anesthesia- Analgesia 70: 422-435, 1990.
- 33- Günerli A. Abdominal cerrahi girişimlerde genel anestezi ile epidural analjezi kombinasyonunun karşılaştırılması Türk Anesteziyoloji ve Reanimasyon Cemiyeti Mecmuası 18: 145-148, 1990.
- 34- Yeagr MP, Glass D, Reymond K, Truls B, Johnson PD. Epidural anaesthesia and analgesia in high risk surgical patients Anaesthesiology 66(6): 43-46, 1987.
- 35- 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 29(1): 142-147, 1985.
- 36- Litz RJ, Bleyl JU, Frank M, Albrecht DM. Combined anesthesia procedures Anaesthesist 48(6): 359-372, 1999.
- 37- Hagevold HE, Kierulf P, Ovstebo R, Reikaras O. Acute Phase Reactants and Interleukin- 6 After Total Hip Replacement Eur J Surg 158: 339-345, 1992.
- 38- Büyükkoçak U, Çağlayan O, Oral H, Başar H, Daphan C. The effects of anesthetic techniques on acute phase response at delivery Clin Biochem 36(1): 67-70, 2003.
- 39- Bessey PQ, Lowe KA. Early hormonal changes affect the catabolic response to trauma Ann Surg 218: 476-482, 1993.
- 40 - Davis FM, Laurensen VG, Lewis J, Wells JE, Gillspie WJ. Metabolic response to total hip arthroplasty under hypobaric subarachnoid or general anaesthesia Br J Anaesth 59(7): 725-729, 1987.
- 41- Derybyshire DR, Smith G. Sympathoadrenal responses to anaesthesia and surgery Br J Anaesth 58(8): 81-85, 1986.

- 42- Salerno R, Forti G, Busoni P, Casadio C. Effects of surgery and general or epidural anesthesia on levels of cortisol, growth hormone and prolactin in infants under one year of age *J Endocrinol Invest* 12: 617-621, 1989.
- 43- Hagens C, Brandt MG, Kehlet H. Prolactin, LH, FSH, GH and cortisol response to surgery and the effect of epidural analgesia *Acta Endocrinologica* 94: 151-154, 1980.
- 44- 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* 72: 272-279, 1994.
- 45- Noreng MF, Jensen P, Tjellden NU. Per and postoperative changes in the concentration of serum thyrotropin under general anaesthesia, compared to general anaesthesia with epidural analgesia *Acta Anaesthesiol Scand* 31: 292-294, 1987.
- 46- Halevy S, Barnett M, Ross LP, Roginsky MS. Serum Thyroid Hormones Changes In Patients Under-Going Caesarean Section Under General Or Regional Anaesthesia *Br J Anaesth* 50: 1053-1056, 1978.
- 47- Rutberg H, Anderberg B, Hakanson E, Jorfeldt L, Kagedal B, Tegler L. Influence of extradural blockade on serum thyroid hormone concentrations after surgery *Acta Chir Scand* 56 (3): 233-238, 1984.
- 48- Venkata RM, Chiari P, Malhotra SK, Dash RJ. Role of epidural analgesia on endocrine and metabolic responses to surgery *Indian J Med Res (B)*; 92 pp 13-16, 1990.
- 49- Aono H, Takeda A, Tarver SD, Goto H. Stress responses in three different anesthetic techniques for carbon dioxide laparoscopic cholecystectomy *J Clin Anesth* 10(7): 546-550, 1998.
- 50- 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* 4(3): 138-145, 2001.
- 51- Smeets HJ, Kievit MJ, Dulfer FT, van Kleef JW. Endocrine-Metabolic Response to Abdominal Aortic Surgery: A Randomized Trial of General Anaesthesia versus General Plus Epidural Anaesthesia *World Journal of Surgery* 17(5): 601-607, 1993.

- 52- Pullicino EA, Carli F, Poole S, Rafferty B, Malik STA, Elia M. The Relationship Between the Circulating Concentrations of Interleukin 6, Tumor Necrosis Factor and the Acute Phase Response to Elective Surgery and Accidental Injury Lymphokine Res 9: 231-238, 1990.
- 53- Hall GM, Desborough JP. Interleukin-6 and the metabolic response to surgery Br J Anaesth 69: 337-338, 1992.
- 54- Norman JG, Fink GW. The effects of epidural anesthesia on the neuroendocrin response to major surgical stress: a randomized prospective trial Am Surg 63: 75-80, 1997.
- 55- De Jongh RF, Bosmans EP, Puylaert MJ, Ombelet WU, Wandeput HJ, Berghmans RA. The influence of anaesthetic techniques and type of delivery on peripartum serum interleukin-6 concentrations Acta Anaesthesiol Scand 41(7): 853-860, 1997.
- 56- Engquist A, Fog-Moller F, Christiansen C, Thode J, Vester-Andersen T, Madsen SN. Influence of epidural analgesia on the catecholamine and cyclic AMP responses to surgery Acta Anaesthesiol Scand 24(1): 17-21, 1980.
- 57- Jia N. Comparison of changes in plasma catecholamines between general anesthesia and general anesthesia plus epidural block Zhongguo Yi Xue Ke Xue Yuan Xue Bao 13(2): 112-114, 1991.
- 58- Adams HA, Saatweber P, Schmitz CS, Hecker H. Postoperative pain management in orthopaedic patients: no differences in pain score, but improved stress control by epidural anaesthesia European Journal of Anaesthesiology 19: 658-665, 2002.

F.D. VINCENZI  
DIREZIONE GENERALE  
MILANO