

T.C.
HARRAN ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİMDALI

**ÜROONKOLOJİK CERRAHİDE REJİYONEL VE
GENEL ANESTEZİNİN İMMÜN SİSTEM ÜZERİNE
OLAN ETKİLERİNİN SERUM SİTOKİNLERİ
ARACILIĞI İLE KARŞILAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Selda YILDIRIM

DANIŞMAN

Yrd. Doç. Dr. Harun AYDOĞAN
Yrd. Doç. Dr. Halil ÇİFTÇİ

ŞANLIURFA

2011

T.C.
HARRAN ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİMDALI

**ÜROONKOLOJİK CERRAHİDE REJİYONEL VE
GENEL ANESTEZİNİN İMMÜN SİSTEM ÜZERİNE
OLAN ETKİLERİNİN SERUM SİTOKİNLERİ
ARACILIĞI İLE KARŞILAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Selda YILDIRIM

DANIŞMAN

Yrd. Doç. Dr. Harun AYDOĞAN

Yrd. Doç. Dr. Halil ÇİFTÇİ

Bu tez, Harran Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Kurulu (HÜBAK) tarafından 2009/940 proje numarası ile desteklenmiştir.

ŞANLIURFA

2011

ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerini esirgemeyen, uzmanlık tezimin yürütülmesi sırasında değerli düşünce ve katkılarıyla bana destek olan sayın hocam Yrd. Doç. Dr. Harun AYDOĞAN'a ve Yrd. Doç. Dr. Halil ÇİFTÇİ'ye teşekkürlerimi ve saygılarımı sunarım. Uzmanlık eğitimim süresi boyunca her konuda yardımcı olan, bilgi ve deneyimlerini esirgemeyen sayın hocalarım Yrd. Doç. Dr. Cengiz MORDENİZ'e, Yrd. Doç. Dr. Zeynep BAYSAL YILDIRIM'a, Yrd. Doç. Dr. Şaban YALÇIN'a, Yrd. Doç. Dr. H. Hasan YÜCE'ye ve Yrd. Doç. Dr. Ahmet KÜÇÜK'e teşekkürlerimi ve saygılarımı sunarım.

Çalışma sonuçlarımı titizlikle değerlendiren Doç. Dr. Fadile YILDIZ ZEYREK'e, ve Dr. Yalçın VURUPALMAZ'a, tez numunelerimin depolanmasında ve hazırlanmasında emeği geçen mikrobiyoloji laboratuvarının güleryüzlü teknisyenlerine teşekkür ederim.

Sevgili asistan arkadaşlarım Dr. Mahmut, Dr. Evren ve Dr. Tekin'e tezimin hazırlanmasında ve her konuda esirgemedikleri yardımlarından dolayı teşekkür ederim.

Asistanlık eğitimim süresince zor günleri beraberce aştığımız, güzel günleri kutlayarak paylaştığımız asistan arkadaşlarım Dr. Erdoğan, Dr. Ali, Dr. Orhan, Dr. M. Kenan, Dr. Halil, Dr. M. Azmi, Dr. İnanç ve Dr. Hüseyin'e teşekkür ederim. Kliniğimizin yoğun çalışma ortamında beraberce çalıştığımız teknisyen, hemşire ve personel arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Bu günlere gelmemde çok büyük emeği olan ve ömrüm boyunca muhtaç olacağım sevgili anneme ve babama şükranlarımı sunarım. Her zaman gücünü ve desteğini arkamda hissettiğim ağabeyim Serkan'a teşekkür ederim. Tezimin ve asistanlığımın her aşamasında gösterdiği anlayıştan ve esirgemediği desteklerinden dolayı sevgili eşim Levent'e, zamanımı ve ilgimi esirgemek zorunda kaldığım canım kızlarım Deniz ve İnci'ye anlayış, sabır ve sevecenlikleri için teşekkür ederim.

Dr. Selda YILDIRIM

KASIM 2011

ŞANLIURFA

İÇİNDEKİLER

	SAYFA
TEŞEKKÜR	I
İÇİNDEKİLER	II
ŞEKİL LİSTESİ	III
TABLO LİSTESİ	IV
GRAFİK LİSTESİ	V
KISALTMALAR	VI
ÖZET	VIII
ABSTRACT	XI
1- GİRİŞ VE AMAÇ	1
2- GENEL BİLGİLER	2
2.1. SPİNAL ANESTEZİ	2
2.2. LOKAL ANESTEZİKLER	23
2.3. GENEL ANESTEZİ	31
2.4. SİTOKİNLER	37
3- MATERYAL VE METOD	43
4- BULGULAR	48
5- TARTIŞMA	54
6- SONUÇ	57
7- KAYNAKLAR	58

ŞEKİL LİSTESİ

	SAYFA
Şekil 1. Vertebranın kısımları	4
Şekil 2. Vertebral kolonun eğrilikleri	4
Şekil 3. Vertebral kolonun ligamentleri	5
Şekil 4. Vertebral kanalın anatomisi	7
Şekil 5. Dermatomlar	10
Şekil 6. Lumbal spinal blok (Orta hattan yaklaşım tekniği)	14
Şekil 7. Lokal anesteziğin genel formülü	24
Şekil 8. Bupivakainin kimyasal yapısı	29

TABLO LİSTESİ

	SAYFA
Tablo 1. Sinir liflerinin tipi ve lokal anesteziye duyarlılıkları	24
Tablo 2. Sitokinlerin sınıflandırılmaları	39
Tablo 3. Aldrete derlenme skorlaması	46
Tablo 4. Gruplar arası demografik veriler	48
Tablo 5. Gruplar arası preoperatif IL-2, IL-4, IL-6 değerleri.	51
Tablo 6. Gruplar arası postoperatif IL-2, IL-4, IL-6 değerleri	51
Tablo 7. Grup I'in preoperatif ve postoperatif IL 2, IL-4, IL-6 değerleri	52
Tablo 8. Grup II'nin preoperatif ve postoperatif IL 2, IL-4, IL-6 değerleri	53

GRAFİK LİSTESİ

	SAYFA
Grafik 1. Grupların ölçüm aralıklarında kalp atım hızı değişiklikleri	49
Grafik 2. Grupların ölçüm aralıklarında ortalama arteriyal basınç değişiklikleri	50

KISALTMALAR

- ADH:** Antidiüretik hormon
ALT: Alanin transaminaz
ASA: American Society Anesthesiologists
ATP: Adenozintrifosfat
A-V: Atrioventriküler
BOS: Beyin omirilik sıvısı
C: Servikal
Ca: Kalsiyum
Cm: Minimum konsantrasyon (lokal anestezi)
cm: Santimetre
CO₂: Karbondioksit
CSF: Serebrospinal sıvı
dk: Dakika
dl: Desilitre
E: Erkek
EEG: Elektroensefalografi
EKG: Elektrokardiyografi
ETCO₂: End-tidal Karbondioksit
IL: İnterlökin
INF: İnterferon
İV: İntravenöz
İM: İntramüsküler
K: Kadın
KAH: Kalp atım hızı
kDa: Kilodalton
Kg: Kilogram
Komp: Komplikasyon
KVS: Kardiyovasküler sistem

L: Lumbal
Lt: Litre
MAC: Minimum alveolar konsantrasyon
µg: Mikrogram
mg: Miligram
MIF: Göçü önleyici faktör
ml: Mililitre
MSS: Merkezi sinir sistemi
Na: Sodyum
nm: Nanometre
N₂O: Nitröz oksit
O₂: Oksijen
OAB: Ortalama arter basıncı
PABA: Para amino benzoik asit
PaCO₂: Arteriyel karbondioksit basıncı
Postop: Postoperatif
Preop: Preoperatif
RİVA: Rejiyonel intravenöz anestezi
S: Sakral
Sa: Saat
SpO₂: Periferik oksijen saturasyonu
T: Torakal
TFA: Trifloroasetil
TGF: Trombosit growth faktör
TİVA: Total intravenöz anestezi
TNF: Tümör nekroz faktör
TUR-M: Transüretral mesane rezeksiyonu
α: Alfa
β: Beta

ÖZET

ÜROONKOLOJİK CERRAHİDE REJİYONEL VE GENEL ANESTEZİNİN İMMÜN SİSTEM ÜZERİNE OLAN ETKİLERİNİN SERUM SİTOKİNLERİ ARACILIĞI İLE KARŞILAŞTIRILMASI

Dr. Selda YILDIRIM

Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık Tezi

Amaç: Kanser hastalarının immün sistemlerinde bir takım değişiklikler olduğu bilinmektedir. Kanser cerrahisi geçirecek hastaya uygulanan anestezi yönteminin ve ilaçların etkileri tam olarak bilinmemektedir. Bu çalışmada cerrahi geçiren ürolojik kanser hastalarında genel anestezi ve spinal anestezi yöntemlerinin immün sistem üzerine olan etkileri serum sitokinleri (IL-2, IL-4, IL-6) aracılığı ile karşılaştırıldı.

Yöntem ve Gereçler: Çalışmaya üroonkolojik cerrahi (TUR-M, radikal prostatektomi, nefrektomi ve orşiektomi) geçirecek, ASA I-II, 18-60 yaş arasında toplam 44 hasta dahil edildi. Çalışmaya alınan hastalar kapalı zarf usulü rastgele randomize edilerek iki gruba ayrıldı:

Grup I (n= 22, spinal anestezi grubu): L 4-5 aralığından 12,5-15 mg bupivacaine uygulandı.

Grup II (n=22, genel anestezi grubu): 1 µg/kg fenthanyl, 2 mg/kg propofol ile induksiyondan sonra 0,5 mg/kg rokuronyum ile kas gevşemesi sağlanıp entübe edildi. İdamede %6 desfluran, %40 oksijen, %60 hava ve 0,1 mg/kg rokuronyum uygulandı.

Her iki gruba da premedikasyon amacıyla 0,07 mg/kg midazolam preoperatif 30 dakika önce im olarak uygulandı. Anestezi öncesi ve anestezi uygulamasını takiben operasyon süresince noninvaziv yöntem ile KAH, OAB, SpO₂ ve ETCO₂ (genel anestezi grubunda) değerleri kaydedildi. Ek olarak yaş, cinsiyet, boy, ağırlık, ilaç kullanımı, sigara kullanımı

postoperatif komplikasyon ve operasyon süreleri de kaydedildi. Preoperatif dönemde anestezi uygulamasından önce ve postoperatif 6 saat sonra venöz kan örnekleri alınarak IL-2, IL-4 ve IL-6 düzeyleri tespit edildi. IL-2, IL-4 ve IL-6 ölçümünde Bender med systems (Viyana – Avusturya) tarafından üretilen Human IL-2, IL-4 ve IL-6 Elisa kitleri kullanıldı. AntiIL 2, 4, 6 monoklonal antikorlarıyla kaplı setler kullanılarak örnekler içindeki IL- 2, IL-4 ve IL-6 nın ortamda reaksiyona girmeleri sağlandı. Oluşan renkli materyal 450 nm de spektrofotometrik olarak incelendi. Sonuçlar matematiksel model ile değerlendirilerek elde edildi.

İstatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 11.5 (SPSS Inc. Chicago USA) programı kullanıldı. Grup içi tekrarlayan hemodinamik verilerin değerlendirmesinde Tekrarlayan Ölçümlerde Varyans Analizi Testi, gruplar arası ve grup içi niceliksel karşılaştırmalarda Mann-Whitney U Testi, kategorik verilerde Ki-Kare Testi kullanıldı. Sonuçlar ortalama±standard deviasyon olarak belirtildi ve $p<0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular: Gruplar arası KAH ve OAB değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılığa rastlanılmadı.

Gruplar arası operasyon öncesi IL-2, IL-4 ve IL-6 değerleri karşılaştırıldığında anlamlı fark bulunmadı ($p>0.05$). Operasyon öncesine ait değerler spinal grupta; IL-2: 0,11 pg/ml, IL-4: 5,52 pg/ml, IL-6:1,37 pg/ml, genel grupta IL-2: 0,10 pg/ml, IL-4: 5,60 pg/ml ve IL-6: 2,20 pg/ml olarak tespit edildi.

Gruplar arası operasyon sonrası IL-2 ve IL-4 değerleri karşılaştırıldığında anlamlı fark bulunamazken ($p>0.05$), IL-6 değerleri karşılaştırıldığında genel anestezi grubunda anlamlı olarak yüksek bulundu ($p<0.05$). Operasyon sonrasına ait değerler spinal grupta; IL-2: 0,13 pg/ml, IL-4: 8,61 pg/ml, IL-6: 1,79 pg/ml, genel grupta IL-2: 0,14 pg/ml, IL-4: 7,17 pg/ml ve IL-6: 2,66 pg/ml'dir.

Spinal anestezi grubunda preoperatif ve postoperatif IL-2, IL-4 ve IL-6 değerleri karşılaştırıldığında postoperatif IL-4 değerinde anlamlı artış bulundu ($p<0.05$). IL-2 ve IL-6 değerlerinde anlamlı artış bulunmadı ($p>0.05$). Spinal anestezi grubunda preoperatif değerler; IL-2: 0,11 pg/ml , IL-4: 5,52 pg/ml , IL-6: 1,37 pg/ml, postoperatif değerler IL-2:0,13 pg/ml, IL-4: 8,61 pg/ml, IL-6: 1,79 pg/ml dir.

Genel anestezi grubunda preoperatif ve postoperatif IL- 2, IL-4, IL-6 değerleri karşılaştırıldığında postoperatif IL- 2, IL-4, IL-6 değerlerindeki yükselişin anlamlı olmadığı görüldü ($p>0.05$). Genel anestezi grubunda preoperatif değerler; IL-2: 0,10 pg/ml, IL-4: 5,60

pg/ml, IL-6: 2,20 pg/ml, postoperatif değerler IL-2: 0,14 pg/ml, IL-4: 7,17 pg/ml, IL-6: 2,66 pg/ml olarak tesbit edildi.

Sonuçlar: Bu çalışmada kanser hastalarında genel anestezi ve spinal anestezi karşılaştırıldığında postoperatif IL-6 düzeyi genel anestezi grubunda anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Sonuç olarak üroonkolojik cerrahi geçiren hastalarda uygulanan cerrahiye ek olarak tercih edilen anestezi yönteminin de inflamatuvar bir yanıt oluşturduğu tesbit edilmiştir. zet olarak oluşan inflamatuvar yanıt multifaktöriyel olmakla birlikte seçilen anestezi yönteminin de etkisi vardır.

Anahtar kelimeler: İmmün sistem, IL-2, IL-4, IL-6, Spinal Anestezi, Genel Anestezi.

ABSTRACT

COMPARISON OF THE EFFECTS OF REGIONAL AND GENERAL ANESTHESIA ON THE IMMUNE SYSTEM VIA CYTOKINES IN UROONCOLOGIC SURGERY

Dr. Selda YILDIRIM

Anesthesiology and Reanimation Main Department Medical Specialty Thesis

Objective: : Some changes are known to occur in the immune systems of cancer patients. The effects of the method of anesthesia and medication to be administered to the patient who will undergo cancer surgery are not fully known. In this study, the effects of general anesthesia and spinal anesthesia on the immune system in the urologic cancer patients who underwent surgery were compared via serum cytokines (IL-2, IL-4, IL-6).

Method and Materials: Totally 44 ASA I-II voluntary patients of 18-60 ages who will undergo urooncologic surgery (TUR-M, radical prostatectomy, nephrectomy, orchiectomy) were registered in the study. The patients were randomly divided into groups by the method of closed envelope:

Group I (n= 22, spinal anesthesia group) was applied 12,5 mg bupivacaine from L 4-5 intervals.

Group II (n= 22, general anesthesia group) was muscle relaxed with 0,5 mg/kg rocuronium after the induction with 1 µg/kg fentanyl, 2 mg/kg propofol and intubed. Following that, as continuation 6% desfluran, 40% oxygen, 60% air and 0.1 mg/kg were applied.

For premedication, 0.07 mg/kg midazolam preoperatively was applied to both groups 30 minutes before as im. KAH, OAB, SpO₂ and ETCO₂ values (general anesthesia group) were recorded through noninvasive method during operation before and after anesthesia

administration. Additionally, age, sex, height, weight, medicine habit, smoking, postoperative complication and operation periods were recorded. During preoperative period before the anesthesia administration and postoperatively 6 hours later, venous blood samples were taken and IL-2, IL-4 and IL-6 levels were determined. In the measurement of IL-2, IL-4 and IL-6, Human IL-2, IL-4 and IL-6 Elisa kits produced by Bender med systems (Vienna, Austria) were employed. By the use of the sets covered with Anti IL 2, 4, 6 monoclonal antibodies, IL-2, IL-4 and IL-6 in the samples were made to react in the medium. The resultant coloured material was examined in 450 nm spectrophotometrically. The results were obtained with mathematical model evaluation. As for statistical analysis, SPSS (Statistical Package Social Sciences) for Windows 11.5 (SPSS Inc. Chicago USA) programme was used. In the evaluation of within group repeating hemodynamic data Variance Analysis Test in Repeating Measurement was used and as for qualitative comparison of intergroups and withgroups, Mann-whitney U Test was employed. Chi-kare Test was used in categoric data. $p < 0.05$ value was regarded statistically significant.

Findings: No statistically significant difference was found when intergroups KAH and OAB values were compared. No significant difference was observed when intergroups preoperative IL-2, IL-4 and IL-6 values were compared ($p > 0.05$). Preoperational values were IL-2: 0,11 pg/ml, IL-4: 5,52 pg/ml, IL-6: 1,37 pg/ml in the spinal group. As for the general group, values were as follows: IL-2: 0,10 pg/ml, IL-4: 5,60 pg/ml, IL-6: 2,20 pg/ml.

When intergroups postoperative IL-2 and IL-4 values were compared, no significant difference was observed ($p > 0.05$), IL-6 values were found significantly high in the general anesthesia group ($p < 0.05$). Postoperative were IL-2: 0,13 pg/ml, IL-4: 8,61 pg/ml, IL-6: 1,79 pg/ml and IL-2: 0,14 pg/ml, IL-4: 7,17 pg/ml and IL-6: 2,66 pg/ml in the spinal group and in the general anesthesia group respectively.

Comparison of preoperative and postoperative IL-2, IL-4 and IL-6 values yielded a significantly high postoperative IL-4 value in the spinal anesthesia group ($p < 0.05$). No significant increase was found in IL-2 and IL-6 values ($p > 0.05$). In the spinal group preoperative and postoperative values were as follows respectively: IL-2: 0,11 pg/ml, IL-4: 5,52 pg/ml, IL-6: 1,37 pg/ml and IL-2: 0,13 pg/ml, IL-4: 8,61 pg/ml, IL-6: 1,79 pg/ml.

The comparison of preoperative and postoperative IL-2, IL-4, IL-6 values in the general anesthesia group gave no significantly high increase in postoperative IL-2, IL-4, IL-6 values ($p > 0.05$). In the general anesthesia group, preoperative values were IL-2: 0,10 pg/ml,

IL-4: 5,60 pg/ml, IL-6: 2,20 pg/ml and postoperative values were IL-2: 0,14 pg/ml, IL-4: 7,17 pg/ml and IL-6: 2,66 pg/ml.

Conclusion: In this study, postoperative IL-6 level was found significantly high in the general anesthesia group in comparison of general anesthesia and spinal anesthesia in cancer patients.

To conclude, it was determined that, in addition to the surgery applied to the cancer patients undergoing urooncological surgery, the preferred anesthesia method poses an inflammatory response. In summary, with the inflammatory response being multifactorial, the selected anesthesia method has also an effect.

Key Words: Immune System, IL-2, IL-4, IL-6, Spinal Anesthesia, General Anesthesia.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kanser hastalarının immün sistemlerinde bir takım değişiklikler ortaya çıktığı bilinmektedir. Kanser cerrahisi geçirecek hastalarda uygulanan anestezi yönteminin immün sistem üzerine olan etkileri tam olarak bilinmemektedir.

Perioperatif morbidite ve prognoz açısından, en uygun anestezi yöntemi uygulanmalıdır. Rejijyonel anestezi 1960 lı yıllardan sonra artan bir hızla kullanılmaya başlanmıştır. Rejijyonel anestezi yöntemleri cerrahi travmaya karşı oluşan stres yanıtı baskıladıklarından, postoperatif analjezi kontrolü sağladıklarından ve sempatik blokajın kardiyak ve pulmoner fonksiyonlar üzerine olumlu etkilerinden dolayı daha fazla tercih edilmektedir. Rejijyonel anestezi hastalar cerrahi sırasında uyanık olmaları ile genel anestezi komplikasyonlarından da korunmaktadırlar. Rejijyonel anestezi teknikleri tek başına veya genel anestezi ile birlikte boyun seviyesinden daha aşağı bölgelerin cerrahi girişimlerinde kullanılabilir.

Genel anestezi yöntemlerinde olduğu gibi rejijyonel anestezi yöntemlerinde de birtakım komplikasyonlar ve kontrendike olduğu durumlar söz konusudur. Birçok cerrahi girişim için hangi anestezi yönteminin daha uygun olduğu yönünde çalışma ve tartışmalar halen devam etmektedir.

Biz de çalışmamızda; üroonkolojik cerrahi işlem uygulanacak hastalarda, rejijyonel anestezi tekniklerinden spinal anestezi yöntemi ile genel anestezi yönteminin, immün sistem üzerine olan etkilerini serum sitokinleri aracılığı ile karşılaştırılmasını amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. SPİNAL ANESTEZİ

Spinal anestezi beyin omurilik sıvısı içine enjekte edilen lokal anestetik solüsyon ile sinir iletiminin geçici olarak durdurulmasıdır. Günümüzde en sık kullanılan rejyonel anestezi tekniklerinden biridir (1).

2.1.1. Tarihçe

Genel anestezi uygulaması, rejyonel anesteziye yaklaşık yarım yüzyıl önce başlamasına rağmen rejyonel anestezinin temel ilkeleri genel anesteziye göre daha kısa sürede belirlenmiştir (2).

Serebrospinal sıvı (CSF) ilk kez 1764 yılında Domenico Cotugno (1736-1822) tarafından bulunmuş, serebrospinal sıvı dolaşımı ise 1825 yılında F. Magendi tarafından tanımlanmıştır. Kokain 1860 yılında Niemann ve Lossen tarafından, Erythroxyton Coca'dan sentezlenmiş, fakat kokainin analjezik etkisi, 1862 yılında Schroff tarafından farkedilmiştir. Lokal anestetik olarak, tıp alanında kullanımı ise 1884'de oftalmolog Cari Koller (1858-1944) tarafından başlatılmıştır. İlk spinal analjezi, 1885'de Amerikalı nörolog J. Leonard Corning'in (1855-1923) köpeklerin spinal sinirleri üzerindeki kokain çalışmaları sırasında kaza ile durayı yırtması sonucu yapılmıştır. Daha sonra intradural enjeksiyonlara devam etmiş ve bu yöntemi spinal anestezi olarak adlandırarak, cerrahi girişimlerde kullanılabileceğini savunmuştur. Lomber ponksiyonun klinik olarak standardizasyonu, 1891'de Alman Heinrich Irenaeus Quincke ve İngiliz Essex Wynter tarafından yapılmıştır (3).

Cerrahi amaçlı ilk spinal anestezi, 1898'de August Bier tarafından uygulanmış, 34 yaşında bir hastaya 3 ml % 0,5'lik kokain enjekte ederek, özellikle alt ekstremiteler operasyonları

için ideal bir analjezi sağlamış, ancak toksisite riski nedeniyle terketmek zorunda kalmıştır (4).

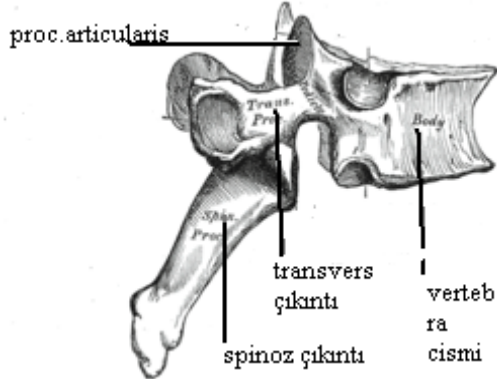
Epiural anestezi, 1901'de Cathelin ve Sicard tarafından epidural aralığa sakral giriş yolu ilk defa tarif edilmiş ve hayvanlarda uygulanmıştır. 1908'de Bier tarafından RIVA (rejijyonel IV anestezi), 1912'de Kappis tarafından paravertebral blok, 1914'de yine Kappis tarafından çölyak blok gerçekleştirilmiştir (3, 5).

1904'te Einhorn tarafından sentetik prilokain sentezi ve klinikte kullanımı ile rejijyonel anestezi önemli gelişmeler gerçekleşmiştir (3, 5). 1928'de Amethocaine 3 (tetracaine), 1966'da Bupivacaine bulunmuştur (4). Lidokain ise 1943 yılında Lofgren ve Lundqvist tarafından İsviçre'de sentezlenmiştir (3). Daha sonra rejijyonel anestezi uygulamalarında önemli bir duraklama dönemi başlamıştır. Duraklamada sterilizasyon yöntemlerinin yetersiz olması, mevcut lokal anesteziğin yan etkilerinin fazla oluşu ve yetersizlikleri, genel anestezi uygulamasının daha kolay oluşu gibi nedenler rol oynamıştır. 1960'lı yıllardan sonra rejijyonel anestezi yeniden bir canlanma görülmeye başlamış ve 1970'li yıllarda anesteziyoloji içinde hak ettiği yere yerleşmiştir (2).

2.1.2. Anatomi

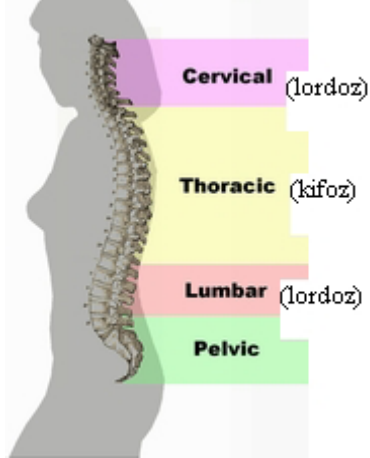
Omurga esas olarak erişkinde 7 servikal, 12 torakal, 5 lumbal, 5 sakral ve 4 koksigeal olmak üzere toplam 33 vertebradan oluşur (2). Vertebralar genel olarak 6 esas kısımdan meydana gelir (6).

- Corpus vertebra (omur cismi)
- Arcus vertebra (omur kavsi)
- Processus spinosus (diken çıkıntısı)
- Processus transversus (enine çıkıntısı)
- Processus articularis (eklem çıkıntısı)
- Foramen vertebrae (omur deliği)



Şekil 1. Vertebra'nın kısımları (7)

Vertebral kolon 3 yerde eğrilik gösterir. Servikal bölgede lordoz (öne eğik), torakal bölgede kifoz (arkaya eğik), lumbal bölgede lordoz (öne eğik) şeklindedir. (Şekil:2.) Bu eğrilikler lokal anestezik ajanın yayılımında önemlidir (8).

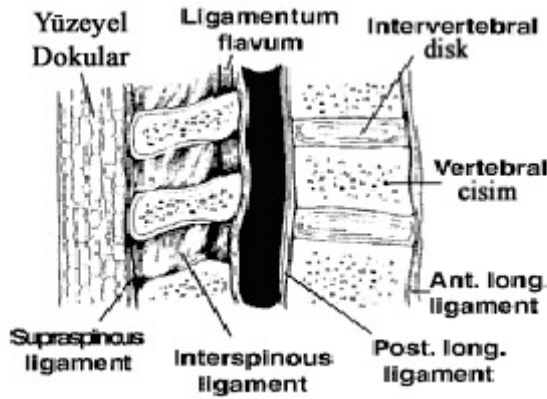


Şekil 2. Vertebral kolonun eğrilikleri (9)

İskelette, foramen vertebraların birleşmesiyle canalis vertebralis meydana gelir. Spinal kord canalis vertebralis içine yerleşmiştir. Üst kısmı medulla oblongata ile devam eder, alt kısmı conus medullaris adı verilen koniye benzeyen bir uç ile sonlanır. Conus medullarisin

ucundan başlayarak koksikial kemik tabanına kadar devam eden ince uzantıya filum terminale denir. Vertebral kolonun bütünlüğünü sağlayan ve spinal kordun korunmasına yardımcı olan ligamentler aynı zamanda işlem sırasında iğnenin geçtiği katların bir kısmını oluşturur (10). Bu ligamentler arkadan öne doğru;

- 1- Anterior longitudinal ligament
- 2- Posterior longitudinal ligament
- 3- Ligamentum flavum: Vertebra arkuslarını birleştiren, sağlam, kalın, sarı, fibröz bantlardan oluşur. Lumbal bölgede en kalındır. İşlem sırasında bu ligamentin geçilmesiyle direnç kaybı hissedilir.
- 4- İnterspinöz ligament
- 5- Supraspinöz ligament: 27 - S5 arasında spinöz çıkıntıların uçlarını birleştiren kuvvetli bir fibröz kordondur. Yaşlılarda kalsifiye olması orta hattan girişi zorlaştırabilir (10).



Şekil 3. Vertebral kolonun ligamentleri (2)

2.1.2.1. Spinal Kordun Zarları

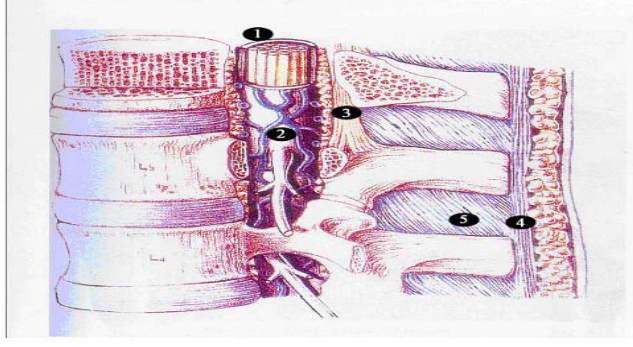
Spinal kord meninks adı verilen, dıştan içe doğru dura mater, araknoid, piamater olarak bilinen üç zar ile sarılmıştır (2, 11, 12).

Dura mater spinalis: Longitudinal olarak seyreden fibroelastik liflerden oluşur. Dura mater kraniyal ve spinal olmak üzere iki bölümde ele alınır. Kraniyal dura mater, kafatasını

çevreleyen endosteal tabaka ile beyin ve kıvrımlarını çevreleyen meningeal tabakadan oluşur. Spinal dura mater, dışta vertebral kanalı döşeyen periostal tabaka ile içte spinal kordu koruyucu bir kılıf şeklinde saran tabaka olmak üzere iki tabakadan oluşur. Bu iki tabaka foramen magnum hizasında birleşir ve kemiğe sıkıca yapışır. Aşağıda ise S2 düzeyinde filum terminale ile sonlanır. Yanlarda spinal sinirlerce delinen dura bir manşon şeklinde spinal sinirlere doğru uzanır ve iki kökün birleşme yerine kadar incelerek devam eder. Bu bölgede epidural aralığa verilmiş lokal anestezi kolaylıkla BOS içine diffüze olabilir (2, 11, 12).

Araknoid spinalis: İkinci tabakadır. Duraya sıkıca yapışık, oldukça ince ve nonvasküler bir membrandır. S2 vertebra hizasında sonlanır. Dura mater ile araknoid birbiri ile yakın temastadır. Arada ince bir lenf tabakası içeren, enjekte edilen bir solüsyon veya kateterle birbirinden ayrılabilen potansiyel bir subdural aralık mevcuttur. Pratikte spinal düzeyde subdural aralık ve subdural enjeksiyondan söz etmek mümkün değildir. Son yıllarda radyoloji eşliğinde bu aralığa girilebilmektedir. Uygulamada subaraknoid enjeksiyonla BOS geldiği saptandıktan sonra, iğnenin yavaş olarak geri çekilmesi ile sıvı akışının kesildiği noktada, iğne ucu subdural aralıkta kabul edilir. Bazen spinal veya epidural anestezi yapılırken istenmeden bu aralığa girilebilir. Bu durumda tek taraflı, yamalı veya beklenmedik derecede yüksek seviyeli anestezi gelişebilir (2, 11, 12).

Piamater spinalis: Medulla spinalisin dış yüzündeki tüm girinti ve çıkıntıları sıkıca örten, ince, vasküler bir membrandır. Araknoid ve piamater arasındaki boşluğa subaraknoid aralık adı verilir. Bu aralıkta spinal sinirler, serebrospinal sıvı ve omuriliği besleyen damarlar bulunur. Piamaterin lateral uzantıları olan denticulat ligamentler duraya yapışır ve omuriliğin desteklenmesine yardımcı olur (2, 11, 12).



Şekil 4. Vertebral kanalın anatomisi; 1. Dura ve Arachnoid zar, 2. Peridural Aralık, 3. Ligamentum Flavum, 4. Ligamentum Supraspinale, 5. Ligamentum İnterspinale (10).

2.1.2.2. Spinal Kord ve Sinirler

Spinal kord, spinal kanal içinde uzanır. Kordu çevreleyen dokular meninksler, yağ dokusu ve venöz pleksustur. En dış bölgede epidural boşluk, venler ve yağlı konnektif doku bulunur. Foramen magnum hizasında başlar ve konus medullaris halinde sonlanır. Vertebral kolon ile spinal kordun ilişkisi fütal, bebeklik ve erişkin çağlarda farklıdır. Üçüncü fütal ayda vertebral kanalın sonuna kadar uzanan spinal kord, sonraları kemik yapının daha hızlı gelişimi ile doğumda L3 vertebra alt kenarında, erişkinlerde ise L1-2 diski hizasında sonlanır. Ancak bu düzey kişisel farklılıklar gösterebilir. Bazen L1 veya L2 vertebra hizasında sonlanabilir, nadiren L3 vertebra hizasına uzanabilir. Bu durum iğne ile kordun zedelenme olasılığı nedeniyle dikkat edilmesi gereken önemli bir anatomik özelliktir. Spinal kord ile vertebral kolon arasındaki bu farklı gelişim sonucu, spinal segmentlerle vertebrae aynı düzeyde bulunmaz. Bu yüzden 28 segmenti 27 vertebra hizasına, T12 segmenti T9 vertebra hizasına, sakral segment L1 vertebra hizasına denk gelir. Spinal kord 40-45 cm uzunluğunda, 1 cm genişliğinde ve önden arkaya basıktır. Altta konus medullaris denilen koniye benzer bir uç ile sonlanır. Konus medullaris ucundan başlayarak, koksiksin tabanına kadar devam eden uzantıya filum terminale denir. Teknik olarak en kolay, güvenilir ve sık kullanılan L3-4 ve L4-5 aralıklarıdır. Ön ve arka köklerin birleşmesinden oluşan 31 çift spinal sinir, üst kısımlarda hemen kendi hizalarında vertebral kanalı terkederken, aşağıda kendi intervertebral

foramenlerine ulaşmak üzere giderek artan eğimli bir yol izler. Bunun sonucunda lumbal ve sakral sinirler kauda ekinaı oluşturur (2, 11, 12).

2.1.2.2. Spinal Kordun Kanlanması

Spinal kord anterior spinal arter ve posterior spinal arter olmak üzere iki ayrı ana arterden beslenir. Serebral arteriyel sistemden çıkan posterior spinal arter, zengin kollaterallere sahip olup, spinal kordun posterior gri ve beyaz maddesini besler. Zengin kollateral anastomoz nedeniyle, segmental arteriyel yaralanmalarda bu arterin beslediği alanlarda spinal kord iskemisi görülmez. Anterior spinal arter, her vertebral arterin birer dalını alarak orta hatta ilerleyen bir arterdir. Spinal kordun anterior longitudinal sulcusunda aşığı doğru seyreder, spinal kordun içine ve çevresine sayısız dallar verir. Anterior spinal arter spinal kordun 2/3 ön kısmını ve merkezini kanlandırır ve çok az arterden dal alır. Tek arter olduğu ve çok az arterden dal aldığı için beslediği bölgeler iskemiyeye çok hassastır. Dal aldığı arterlerden en büyüğu radikularis manga veya Adamkiewicz arteridir. Bu arter T8-L3 arasında, sıklıkla sol taraf T9-12 hizasında medullaspinalise girer. Bu arterin iğne ile veya cerrahi işlem sırasında hasar görmesi, omuriliğin lumbal bölgesinin iskemisine yol açar. Bu iske mi sonucu motor kayıp ortaya çıkabilir. Spinal arterler intervertebral foramenlerden geçerek önce epidural boşluğa, oradan spinal köklerle duranın birleştii noktalardan subaraknoid aralığa ve 8 omuriliğe ulaşır. Venler vertebral kanal içinde ve dışında olmak üzere, tüm medulla spinalis boyunca uzanırlar, karmaşık pleksuslar oluştururlar ve intervertebral venlere drene olurlar (2, 11, 12).

2.1.3. Beyin-Omurilik Sıvısının (BOS) Fizyolojisi

Beyni ve spinal kordu çevreleyen tüm hacim 1650 ml'dir. Bunun 150 ml kadarını BOS oluşturur (13). Bu 150 ml'nin 25-35 ml'si spinal kompartmandadır (14).

Temel işlevi genişleme olanağı olmayan kafatası içindeki beyni sıvı bir yastık gibi desteklemektir. Lateral ve 3.ventriküllerdeki koroid pleksuslarda, kanın ultrafiltrasyonu ile oluşur. Serebrospinal sıvı hidrostatik ve osmotik dengeyi sağlamaya çalışan bir kan plazması ultrafiltratıdır. Spinal ve kranial subaraknoid boşluklarda ve beynin ventriküllerinde bulunur (2, 11). Özgül ağırlığı 37°C'de 1.006 olup, günde 500-800 ml (0,4 ml/dk-425 ml/sa) kadar üretilir. Aynı miktarda araknoid villuslarca venöz dolaşıma absorbe edilir. Yapımı, serum ozmolaritesi düşükçe artar. Bu nedenle, iv sıvılar verilerek dehidratasyonun önlenmesi, post-spinal başağrısının önlenmesinde önemlidir. Anestezik ilaçların BOS yapımı üzerinde bir etkisi yoktur. İçeriği, sodyum ve klorür daha fazla, potasyum, kalsiyum, protein, bikarbonat, glukoz, üre ve fosfat daha az olmak üzere plazmadan farklıdır (2, 11).

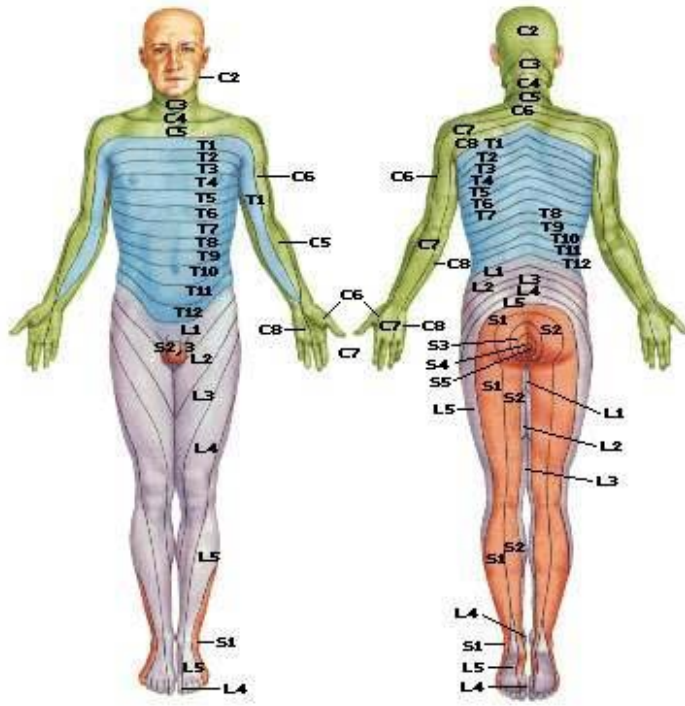
BOS basıncı, oturur pozisyonda lumbal bölgede 15-20 cmH₂O kadardır. Serebral kan akımında artma, venöz sinüslerdeki basınçta artma veya arteriel basınçta oteoregölasyonu bozacak derecede artma ile BOS basıncı yükselir (11).

2.1.4. Dermatomlar

Vertebral kanalı terkeden sinirlerin derideki yayılım alanları dermatomları belirler (10) (Şekil 5). Dermatomlar anestezi düzeyinin ve komplikasyonların değerlendirilebilmesi açısından çok önemlidir. Dermatomlar sadece deri için geçerli olup dermatom haritaları ile gösterilir. Dermatom altında bulunan organ ve kaslar genellikle farklı spinal sinirlerce innerve edilir (15).

Bazı dermatomlar şu şekilde belirtilir;

- 28 dermatomu: Küçük parmak
- T1-2 dermatomu: Kol ve önkolun iç yüzü
- T4 dermatomu: Meme başı hizası
- T6-7 dermatomu: Ksifoid hizası
- T10 dermatomu: Göbek hizası
- L1 dermatomu: İnguinal bölge
- S1-4 dermatomu: Perine



Şekil 5. Dermatome (15)

2.1.5. Spinal Bloğun Etki Mekanizmaları

Spinal anestezide, BOS içine enjekte edilen lokal anestezi ilacının bir kısmı sinir dokusu tarafından alınır ve damar içine absorbe olarak ortamdaki uzaklaştırılır. İlacın diğer bir kısmı ise yoğunluk farkı nedeniyle duradan diffüze olarak epidural aralığa geçer. BOS içindeki lokal anestezi ilacının yoğunluğu, enjeksiyon yerinden uzaklaştıkça azalır. Sinir dokusu tarafından alınma; ilacın BOS içindeki yoğunluğuna ve yağ içeriğine, sinir dokusunun lokal anestezi ile temas eden yüzeyinin genişliğine ve dokunun kanlanma düzeyine bağlıdır (2, 16).

Spinal aralığa spinal anestezi ile verilen lokal anestezi ilacının etki yeri spinal sinirlerin ön ve arka kökleridir. Bu etki lokal anestezi yoğunluğu, sinir dokusunun lokal anestezi ile temas eden yüzey genişliği, yağ içeriği ve kanlanmasıyla değişiklik gösterir. Küçük lifli sensoriyel sinirler büyük lifli motor nöronlara göre daha önce etkilenirler. A grubu lifler motor lifler olup blok oluşma süresi geçtir, geri dönme süresi ise daha kısadır (17-19).

Sensoriyal blokla motor blok arasında iki segment seviye farkı vardır. Spinal kord içinde sempatik yollar ve preganglioner sempatik beta lifleri lokal anesteziye duyarlı olmaları nedeniyle sempatik bloğun sensoriyal bloktan daha aşağıda olabileceği ve daha uzun sürebileceği anlaşılmaktadır (2, 20).

Spinal anestezi derin bir motor bloğa neden olur. Motor bloğun derecesini belirlemede Bromage Skalası kullanılmaktadır.

Bu skala;

0 = Hiç paralizi yok, hasta ayağını ve dizini tam olarak fleksiyona getirebilir.

1 = Sadece dizini ve ayaklarını hareket ettirebilir, bacağı düz olarak kaldıramaz.

2 = Dizini bükemez, sadece ayağını oynatabilir.

3 = Ayak eklemi veya başparmağını oynatamaz, tam paralizi vardır (19).

2.1.6. Spinal Anestezi Düzeyini Kontrol Eden Faktörler

1-Uygulamaya ilişkin etkenler

1a-Enjekte edilen ilaç dozu ve tipi: En önemli faktördür. Yüksek doz ve konsantrasyonda verilen ilaç daha yüksek bloğa ve anestezi süresinin daha uzun sürmesine neden olur. Uzun etkili ilaçlar daha toksik olmakla beraber anestezi süreleri daha uzundur. Toksikite sıralaması dibukain, tetrakain, bupivakain, lidokain şeklindedir.

1b-İlaç volümü: Eğer verilen ilaç dozu sabitse, anestezi seviyesi volüm arttıkça yükselecektir. Küçük volümlerde etki daha az görülmekteyken büyük hacimlerde barbotaj da yapılmışsa anestezi düzeyi anlamlı bir şekilde yükselecektir.

1c-Enjeksiyon yeri: En geniş lomber intervertebral aralık seçilmelidir. L3 veya L4 aralığı en uygun aralıktır. İğne aralığı yukarı bakacak şekilde, orta hattan spinöz çıkıntılara paralel olarak ilerletilmelidir. Paramedian yaklaşımlarda solüsyonun yayılımı artmakta dermatomal seviye yükselmektedir.

1d-Enjeksiyon hızı: Yavaş enjeksiyonlar geniş bir difüzyona neden olmadıklarından anestezi seviyesi düşük kalır. Diğer taraftan hızlı enjeksiyon torasik seviyelere kadar yükselen anesteziyeneden olabilir.

1e-Enjekte edilen solüsyonun yoğunluğu ve özgül ağırlığı: Solüsyonun özgül ağırlığı serebrospinal sıvıdan fazla (hiperbarik) ise enjekte edilen solüsyon aşağıda; az (hipobarik) ise yukarıda toplanacağından, anestezi seviyesi hastaya verilen pozisyonla değişkenlik gösterir. Pozisyonun etkili olabilmesi için hastanın istenen pozisyonda en az beş dakika yatırılması gerekir. İzobarik solüsyonların en önemli avantajı hastanın enjeksiyondan sonra pozisyonun değiştirilmeden operasyonun yapılabilmesidir. Hiperbarik solüsyonlar hazır olabileceği gibi, kullanılan lokal anestetik içine %5-10'luk glukoz katılarak da elde edilir. Steril su veya serum fizyolojik katılan solüsyonlar ise hipobarik hale gelir.

1f-Barbotaj: Serebrospinal sıvının türbülansının artırılarak enjekte edilecek solüsyon içine aspire edilmesi ve subaraknoid boşluktaki dağılımının artırılması işlemidir. Serebrospinal sıvının ileri geri hareketiyle enjekte edilen ilacın daha yüksek seviyelere taşınması sağlanmış olur.

2-Hastaya ilişkin özellikler

2a-Yaş: Hastanın yaşı arttıkça ilaç dağılımı da artmakta ve blok seviyesi yükselmektedir.

2b-Şişman hastada epidural yağ dokusu fazlalığı BOS miktarında azalmaya ve ilaç seviyesinin yükselmesine neden olabilir.

2c-Boy: Hastanın boyu ne kadar uzunsa aynı volümde ilaçla sağlanan anestezi düzeyi o kadar aşağıda olur.

2d-Karın içi basınç artışı: Karın içi basıncın arttığı durumlarda aynı volümde ilaçla daha yüksek anestezi seviyesi sağlanır.

2e-Anatomik deformasyonlar: Kifoza, lordoz durumlarında anestezi düzeyi değişkenlik gösterir (2, 4, 11, 21).

2.1.7. Spinal Anestezi Teknikleri

2.1.7.1. Orta Hattan Yaklaşım

Spinal iğne iki processus spinosus arasından kraniale doğru (spinal çıkıntılarının doğrultusuna uygun) yön verilerek ilerletilir (Şekil 6) (1, 14).

2.1.7.2. Paramedian veya Lateral Girişim

Şiddetli artrit, kifoskolyoz, geçirilmiş lomber vertebra cerrahisi olgularında belirlenen processus spinosus'un 2 cm lateralinden girilir. Spinal iğneye orta hatla 10-15 derecelik açı yapacak şekilde pozisyon verilir. Paraspinoz kas geçilir. İğne 4-6 cm daha ilerletilir, ligamentum flavum ve dura geçilerek spinal kanala girilir (1, 14).

2.1.7.3. Taylor Tekniği veya Lumbosakral Teknik

En geniş interlaminer aralık olan L5 düzeyinde spinal anestezi uygulaması için geliştirilmiş bir yöntemdir. Hasta lateral dekübitus pozisyonuna alınır. 12 cm'lik spinal iğne ile spina iliaca posterior superior'un en alt noktasının 1 cm medial ve 1 cm kaudalinden girilir. İğne 55°'lik açı ile mediale ve kraniale doğru ilerletilir (1, 14).

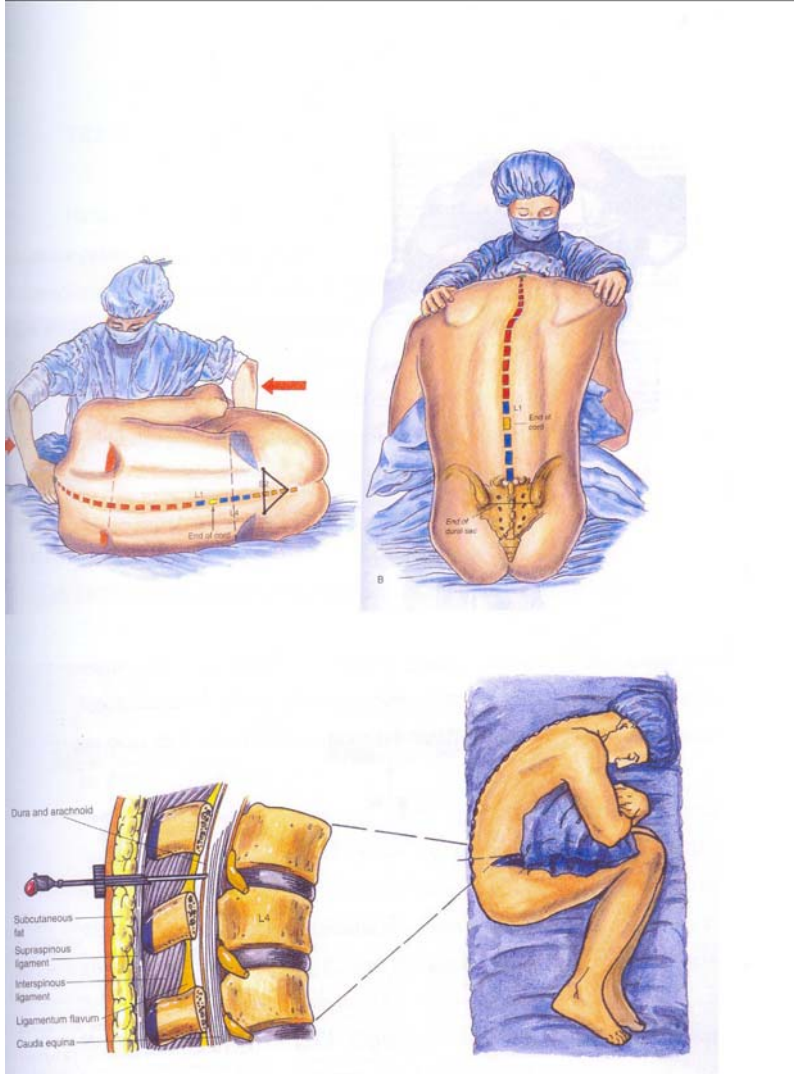
Orta hattan yaklaşım sırasında geçilen tabakalar (10);

- Cilt
- Cilt altı
- Ligamentum supraspinale
- Ligamentum interspinale
- Ligamentum flavum

- Duramater
- Araknoid mater

Paramedian yaklaşım sırasında geçiren tabakalar (10);

- Cilt
- Cilt altı
- Paravertebral kaslar
- Ligamentum flavum
- Duramater
- Araknoid mater



Şekil 6. Lumbal spinal blok (Orta hattın yaklaşım tekniği) (1, 14).

2.1.8. Spinal Anestezi Tipleri

Saddle (eyer veya süvari yaması) blok: Alt lumbal ve sakral segmentlerin bloğu ile gelişir. Az miktarda lokal anestezi ilacın oturur pozisyonda, L4-5 aralığından enjeksiyonu ve hastanın enjeksiyondan sonra en az 5 dakika oturur pozisyonda tutulması ile elde edilir. Kan basıncı çok az etkilenir (11).

Alçak spinal anestezi: Alt torasik, lumbal ve sakral segmentleri tutar ve cilt anestezisi T10'u geçmez. Bunun için L2-3 düzeyinde izobarik bir solüsyon enjeksiyonu gerekir (11).

Yüksel spinal anestezi: T4-12, lumbal ve sakral segmentleri tutar, cilt anestezisi T4 hizasındadır. T4 üzerinde blok gerçekleşmiş ise çok yüksek spinal blok olarak kabul edilir (11).

Tek taraflı spinal anestezi(hemianestezi): Enjeksiyonun, hastayı anestetize edilmek istenen tarafa yatırarak yapılması ve hastanın 5 dakika süre ile bu pozisyonda tutulması ile elde edilir (11).

Total spinal blok: Bir anestezi tipi olmayıp, bloğun çok yükselmesi sonucu ortaya çıkan bir komplikasyon olarak kabul edilmekle birlikte, spinal anestezinin ilk yıllarında bir yöntem olarak kullanılmıştır. Bulber merkezlerin depresyonu söz konusudur (11).

2.1.9. Spinal Anestezi Endikasyonları (2, 10, 17-19, 22, 23)

a. Cerrahi Endikasyonlar

- Alt ekstremitte cerrahileri
- Gluteal bölge cerrahileri
- Perine bölge cerrahileri
- Alt Abdomen cerrahileri
- Lomber vertebra cerrahileri
- Ürolojik endoskopik cerrahiler
- Rektal cerrahiler
- Obstetrik cerrahiler

- Vajinal doğum ve sezeryan

b. Vasospastik hastalıkların organik kökenli hastalıklardan ayrımı

c. Terapötik Endikasyonlar

- Vasospastik patolojiler
- Akut pankreatit
- Mezenter arter trombozu

2.1.10. Spinal Anestezi Kontrendikasyonları (2, 9, 17-19, 23, 11)

a. Mutlak kontrendikasyonlar

- Enjeksiyon bölgesinde enfeksiyon
- Septisemi- bakteriyemi
- Koagulapati
- Şok veya ciddi hipovolemi
- Artmış kafa içi basıncı
- Terapötik antikoagülasyon
- Hastanın işlemi reddetmesi

b. Rölatif Kontrendikasyonlar

- Periferik nöropati
- Mini doz heparin uygulanması
- Psikoz veya demans
- Aspirin ve diğer antitrombositer ilaçlar
- Bazı kalp hastalıkları (aort stenozu)
- Demiyelinizan santral sinir sistemi hastalıkları
- Koopere olmayan hastalar
- Süresi belli olmayan cerrahi
- Sırt ağrısı
- Geçirilmiş lomber cerrahi
- Cerrahin işlemi reddetmesi

2.1.11. Spinal Anestezinin Sistemlere Etkileri

2.1.11.1. Kardiyovasküler Sisteme Etkileri

Sempatik blokajın en önemli etkisi kardiyovasküler sistemde oluşan değişikliklerdir. Spinal bloğun bu sistem üzerine etkisi i.v. α ve β adrenerjik blokerlerin kombine kullanımları gibi etki gösterir. Görülen en önemli komplikasyon hipotansiyondur. Sempatik denervasyon bölgesindeki arter ve arterioller dilate olmakta, total periferik direnç, dolayısıyla arteriyel basınç düşmektedir. Kan basıncındaki bu düşme, sempatik liflerin etkilenmediği alanlarda kompensatuar vazokonstriksiyon gelişmesi nedeniyle, sempatik denervasyonun derecesi ile orantılı değildir. Total spinal blokta bile normal kişilerde arter ve arteriollerin otonom tonusu nedeniyle total periferik dirençteki azalma %12-14 oranında kalır. Hipotansiyon oluşumunda arteriyel dilatasyon yanında venöz dolaşımdaki değişiklikler de önemlidir. Ven ve venüllerde de arter ve arteriollerdeki kadar tonus kaybı söz konusudur. Ancak denerve olan venler tonuslarını koruyamadıklarından maksimum derecede dilate olurlar. Venöz kapasite artışı ve kanın buralarda sekestre olması sonucunda venöz dönüş azalır, kardiyak output ve kan basıncı düşer. Pregangliyoner sempatik lifler T1 - L2 segmentlerinden kaynaklanırlar. Bu nedenle L2 segmentinin altında kalan bloklarda kardiyovasküler etkiler minimal düzeyde oluşur. Bu segmentin üstüne çıkan bloklarda ise sempatik denervasyonun derecesi artar. T1-T3'e ulaşan blok tam sempatik denervasyon ile sonuçlanır. Pregangliyoner kardiyokselaratör T1-T4 liflerinin blokajı ve venöz dönüşteki azalma sonucu sağ kalp basıncı düşer, gerilme reseptörleri aracılığıyla bradikardi gelişir. Kan basıncı, başlangıç değerlerinin % 25'i kadar düşerse tedavi edilmelidir. Spinal anestezi planlanan hastada volüm açığı varsa hipotansiyon daha belirgin şekilde ortaya çıkar. Bu nedenle hastalara işlem öncesinde intravenöz sıvı verilmesi önemlidir. Hipotansiyon gelişen hastada intravenöz sıvı verilmesi hızlandırılır, hastanın ayakları kaldırılır, oksijen verilir. Bradikardi gelişmiş ise atropin 0.5 mg iv uygulanır. Hipotansiyonun devam etmesi halinde α ve β mimetik etkili bir vazopressör olan efedrin 5-10 mg iv uygulanabilir (1, 10, 16, 17-19, 22).

2.1.11.2. Solunum Sistemine Etkileri

Oda havasında spontan soluyan hastalarda spinal anestezi sırasında arteriyel kan gazları değişmez. İstirahat soluk hacmi, maksimum inspiratuar hacim ve maksimal inspiryumda oluşan negatif intraplevral basınç etkilenmeden kalır. Diafragmanın innervasyonu 24 segmentinden çıkan spinal sinirlerle sağlandığından, bloğun yükselerek interkostal kasları etkilemesi, solunum parametrelerinde önemli bir değişikliğe neden olmaz. Ancak yüksek seviyeli torakal spinal anestezide maksimum soluma kapasitesi, maksimum ekspiratuar hacim ve zorlu ekshalasyondaki maksimum intraplevral basınçlar anlamlı derecede azalır. Ekspiryum sırasında solunum mekaniğindeki bozukluk trakeal ve bronşiyal sekresyonların atılımını zorlaştırır (1, 10, 16, 18, 22).

Solunum durması oldukça zor ve seyrekdir. Bunun nedeni frenik sinirin tutulması değil, kan basıncı ve kardiyak outputtaki düşüğe bağlı medullar solunum merkezlerinde gelişen iskemiye bağlıdır. Hipotansiyon ve kardiyak outputun düzeltilmesiyle solunum kendiliğinden geri döner (10, 17-19, 22).

Seviye yükseldikçe torakal miyomlar etkilenerek interkostal paralizi gelişir. Diafragma sağlıklı kişilerde interkostal paralizi kontrol eder. Ancak bu kompensasyon asiti olan, obez ve akciğer problemi olan hastalarda mümkün değildir (10, 17, 19).

Motor blok seviyesi sensoryal blok seviyesinden genelde daha aşağıda olduğundan orta seviyeli servikal sensoryal anestezi de bile frenik sinir etkilenmez. Total spinal anestezi sonucu gelişen frenik sinir paralizisine bağlı solunum arresti oldukça nadirdir (1, 10, 17, 19).

2.1.11.3. Karaciğer Üzerine Etkileri

Spinal anestezide, arteriyel kan basıncındaki azalmaya paralel olarak hepatik kan akımı da azalır. Bu azalma sistemik arteriyel ve hepatik venöz oksijen içeriğindeki farkın artışına neden olur. Karaciğer fonksiyonları normal olan hastalar ile önceden bilinen karaciğer hastalığı olanlar arasında, spinal veya genel anestezi uygulamaları sonrası hepatik disfonksiyon gelişme sıklığı aynıdır. Spinal anestezinin bu hastalarda avantaj ya da

dezavantajları henüz kanıtlanamamıştır. Bununla beraber, preoperatif dönemde karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalarda, uygun vakalarda, genel anestezi yerine spinal anestezinin tercih edilmesi önerilir (10, 17-19).

2.1.11.4. Böbrekler Üzerine Etkileri

Spinal anestezi sırasında ortalama arter basıncı 50 mmHg'nın altına düşene kadar renal kan akımı korunur. 50 mmHg'nın altına düşmesi durumunda ise renal kan akımı ve idrar çıkışında geçici azalmalar olur. Ciddi ve uzun hipotansif periyodlar görülse bile, postoperatif dönemde kan basıncının normale dönmesi ile renal fonksiyonlar düzelir (10, 17-19).

2.1.11.5. Hormonal ve Metabolik Yanıt Üzerine Etkiler

Spinal anestezi genel anestezide gözlenmeyecek şekilde, operasyon sahasından çıkan nosiseptif uyarılara karşı oluşan hormonal ve metabolik yanıtları bloke eder. Ancak bu etki geçicidir. Spinal anestezinin etkilerinin ortadan kalkmasından sonra aynı operasyonu genel veya spinal anestezi altında geçiren hastaların metabolik ve hormonal cevapları birbirinden ayırt edilemez (10, 16-19).

2.1.11.6. Sindirim Sistemine Etkileri

T5 - L1 düzeyinde sempatik blokaj sonucu, parasempatik tonus hakimiyeti ön plana çıkar ve buna bağlı olarak ince barsaklarda kontraksiyon ve sfinkterlerde gevşeme olur. Bu etki, karın duvarının gevşemesi ile birlikte iyi cerrahi koşullar sağlar (10, 17-19).

Hastaların %20 sinde bulantı ve kusma; serebral hipoksi, hipotansiyon ve cerrahi işlem esnasında organların çekilmesine bağlı gelişir ((10, 17-19, 22).

2.1.11.7. Mesane Fonksiyonlarına Etkisi

Spinal anestezi S2-S4 dermatomlarının blokajı sonucu mesane tonusu kaybolur, işeme refleksi inhibe olur ve idrar retansiyonu meydana gelebilir. Bu nedenle bu hastaların iyi takip edilmesi ve eğer idrar retansiyonu gelişirse kateter takılması gereklidir (10, 17-19).

2.1.12. Spinal Anestezinin Komplikasyonları

2.1.12.1. Blok Sırasında Görülen Komplikasyonlar (10, 17).

- Yetersiz spinal anestezi
- Yüksek ya da total spinal blok
- Kardiyak arrest
- Solunum arresti
- Sistemik toksik reaksiyon
- Hipotansiyon
- Bradikardi
- Bulantı-kusma

2.1.12.2. Blok Sonrası Görülen Komplikasyonlar (10, 17).

- Baş ağrısı
- Spinal uygulanan bölgede ağrı
- Menenjit veya menengismus
- Nörolojik sekeller
- İdrar retansiyonu
- Enfeksiyon

Yetersiz spinal anestezi: Spinal anestezinin cerrahiye izin verecek analjezik etki sağlayamaması ile karakteristiktir (10, 17, 19).

Yüksek spinal anestezi: Yüksek servikal veya torasik spinal anestezide, önemli derecede hipotansiyon, bradikardi ve solunum yetmezliği gelişebilir. Hipotansiyon devam ederse medüller solunum merkezlerinin hipoperfüzyonu nedeniyle apne oluşabilir. Tedavisinde solunum ve dolaşım desteği gerekebilir (10, 17, 19).

Kardiyak arrest: Sempatik blokaj ve vagal aktivite sonucu oluşur. CPR ile hastaya müdahale edilmesi gerekir (10, 17, 19).

Solunum arresti: Yüksek spinal blok sonrası hipotansiyona sekonder gelişen serebral hipoksi ve santral depresyon sonrası gelişir. Etiyoloji santral depresyon değilse anestezi geçene kadar yapay ventilasyon uygulanır. Etiyoloji santral depresyon ise hipotansiyon tedavi edilmelidir (10, 17, 19).

Sistemik toksisite: Yüksek dozda kullanılan lokal anestezikler SSS'ni (nöbet ve bilinç kaybı) ve kardiyovasküler sistemi (hipotansiyon, aritmiler, kardiyovasküler kollaps) etkileyerek sistemik toksisiteye neden olabilirler. Etiyoloji ve komplikasyonlara yönelik olarak tedavi edilir. Alerjik reaksiyon gelişirse tablo değerlendirilerek sistemik yanıtı kontrol altına alacak ilaçlar; antihistaminik, steroid, adrenalin kullanılır (10, 17, 19).

Hipotansiyon: Total periferik rezistansda, preload ve kardiyak outputtaki düşme ile ortaya çıkar. İlk iş maske ile %100 O₂ verilmelidir. Hastaya hızlı bir şekilde i.v. sıvı infüzyonu (500-1000 ml) yapılmalı, düzelmezse vazokonstriktör bir ajan verilmelidir (10, 17)

Bulantı ve kusma: Serebral hipoksi, hipotansiyon veya cerrahi işlem sırasında organ çekilmesine bağlı olarak gelişir. Hipotansiyona sekonder ise hipotansiyon tedavi edilmelidir. Visseral reflekslerde inhalasyon veya i.v. anestezi gerekebilir (10, 17, 19).

Baş ağrısı: Hastaların çoğunda spinal anesteziyi izleyen 1-2 gün içinde ortaya çıkmaktadır. İğnenin durayı deldiği yerden BOS kaçağı olmakta ve bu miktar 20 ml'yi geçtiğinde baş ağrısı gelişmektedir. BOS basıncının düşmesi sonucu, beynin sıvı yastığından yoksun kaldığı ve ağrıya duyarlı yapıların gerilerek baş ağrısına neden olduğu kabul edilmektedir. Baş ağrısının gelişmesinde iğnenin kalınlığı, hastanın cinsiyeti (kadın), yaşı (genç) ve erken mobilize edilmesi etkili faktörlerdir. Ağrı sıklıkla frontal bölgede, daha az olarak da oksipital bölgede görülür. Nadiren yaygın olabilir. Zonklayıcı karakterdedir. Bulantı ve kusma eşlik edebilir (10, 17, 19).

Proflakside girişim öncesi 500-1000 ml sıvı yüklenmesi, daha ince spinal iğne seçimi (22-26 numara), doğru teknik uygulanması (dura lifleri longitudinal uzanır) ile önlenir (10, 17)

Tedavide;

- Yatak istirahati ve abdominal bandaj
- Kodein(30 mg) ve aminosalisilik asit(600 mg)
- Oral su alınımları (4 gün süre ile en az 3 lt/gün)
- Oral alınmıyorsa i.v. 5% dekstroz solusyonu
- Nikotinamid (100 mg) 2 gün süre ile günde 3 kez i.m. uygulanır.
- ADH 1/2000 den günde 3 kez 1 ml i.m. uygulanır.
- 30-40 ml serum fizyolojik ile ya da hastanın kendi kanı ile lomber epidural veya kaudal enjeksiyon ile yama uygulanması (10, 17, 19).

Menenjit ve menengismus: Etiyolojide hatalı ve yetersiz antiseptik teknik, lokal anestezi ajanının irritasyonu, septisemi, lokal enfeksiyon varlığı ve steril eldiven pudrası ile kontaminasyon (transvers myelit) rol oynayabilir (10, 17, 19). Semptomlar hafif ise tedavi gerektirmez, ancak menenjit tablosu oturmuşsa uygun antibiyoterapi yapılmalıdır (10, 17).

Nörolojik komplikasyonlar: Ciddi ve kalıcı nörolojik hasar son derece nadir olup, iskemi, direkt travma veya kullanılan ilaçların kimyasal etkilerinden kaynaklanır. Steril koşullara özen gösterilmesi, nörolojik belirtileri olan sistemik hastalıklarda spinal anestezi uygulanmaması, toksisitesi yüksek ilaç ve yoğunluklardan kaçınılması ile bu olasılık en aza indirilebilir. Spinal kordda iskeminin başlıca nedeni hipotansiyondur. Aorta kros klemp konması, vasküler cerrahi gibi işlemler iskemi olasılığını artırır. Enjeksiyon sırasında bir sinir kökünün travmatize olması da nörolojik hasara neden olabilir. Nörolojik komplikasyonların en önemlisi kronik adeziv araknoidittir. Erken veya geç dönemde görülebilir. En sık medulla spinalisin lumbosakral bölgesi etkilenmekte; perianal duyuda azalma, alt ekstremitelerde motor fonksiyonlarında bozukluk, barsak ve mesane fonksiyonlarında azalma ile kendini belli etmektedir. Bazı hastalarda geçici nörolojik semptomlar görülebilir. Duyusal ve motor kayıp olmaksızın bacaklara yayılan bel ağrısı ile karakterizedir. Bloğun çözülmesinden sonra görülür ve genellikle birkaç gün içinde kendiliğinden iyileşir. Etiyolojisi tam olarak aydınlatılamamıştır (10, 17, 19).

Sırt ağrısı: Enjeksiyon esnasında bazı hastalarda lokal doku irritasyonu, hiperemi ve kaslarda refleks spazm görülebilir. Bu hastalarda 10-14 gün sürebilen sırt ağrısı şikayeti olabilir (10, 17, 19).

Kauda equina sendromu: Mesane ve anal sfinkter kontrolünün kaybı, perianal duyu kaybı, alt ekstremitelerde duyu veya motor kayıp ile karakterize, uzamış veya kalıcı nörolojik defisit olarak tanımlanır (10, 17, 19).

Üriner retansiyon: S2 - S4 dermatomlarının blokajı sonucu mesane tonusu kaybolur, işeme refleksi inhibe olur ve idrar retansiyonu meydana gelebilir (10, 17, 19).

Spinal hematom: 1/220.000 oranında görülür. Koagülasyon bozukluğu olan hastalar risk grubundadır (10, 17, 19).

2.2. LOKAL ANESTEZİKLER

Lokal anestezi, vücudun belirli bölgesinde sinir iletiminin geçici olarak durdurulmasıdır. Lokal anestetikler de uygun yoğunlukta verildiklerinde, uygulama yerinden başlayarak sinir iletimini geçici olarak bloke eden maddelerdir (24, 25).

Lokal anestetiklerin etkisi altında, sinir lifinde eksitasyon eşiği yükselir, impulsun iletim hızı azalır, nihayet uygun konsantrasyondaki ilaçla iletim tam olarak bloke edilir (26).

Lokal anestetiklerin etki mekanizması Ca^{++} iyonlarını bağlandıkları membran reseptörlerinden ayırarak membran permeabilitesindeki artışı önleme şeklindedir. Böylece Na^{+} iyonları içeri giremez ve iletim bloke olur.

Lokal anestetik ajanları etki mekanizması ve etki yerlerine göre;

- Sadece Na^{+} kanallarının dış yüzey reseptörlerinde etkili ajanlar
- Esas olarak iç reseptörlerde etkili ajanlar
- Lipid matriksi etkileyerek membran ekspansiyonu yapanlar
- Hem iç reseptörlerde hem de membran yapısında etkili ajanlar olarak dört sınıfa ayırabiliriz. Lokal anestetiklerin çoğu son gruba girmektedir (25).

Sinir liflerinin tipi, fonksiyon ve lokal anestetiklere duyarlılıkları Tablo 1' de gösterilmiştir.

Tablo 1. Sinir liflerinin tipi, fonksiyon ve lokal anesteziyelere duyarlılıkları

GRUP	ÇAP	MİYELİN (li)	FONKSİYON	DUYARLILIK
A-a	20-12	+	Motor (efferent) duysal	+
A-a	12-6	+	Motor (afferent) proprioseptif, dokunma	++
A-a	8-2	+ -	Kas tonusu (kas içciklerinin motor efferenti)	++
A-a	5-2	+	Sensoriyal (ağrı, ısı, dokunma)	+++
B	3>	+	Otonom (efferent preganglioner)	++++
C	1,2>	-	Sensoriyal (ağrı, ısı, dokunma) Otonom (postganglioner sempatik)	++++

Lokal anesteziyel ilaç moleküllerinde üç kısım mevcuttur (Şekil-7)

1-Hidrofilik grup: Genellikle tersiyer ve bazen de sekonder bir amin grubudur.

2-Ara zincir: Genellikle iki veya üç karbonlu bir alkol grubudur.

3-Lipofilik grup: Molekülün diğer ucunu oluşturan aromatik bir gruptur.

Aromatik grupla ara zincir arasındaki bağ genellikle ya bir ester ya da bir amid bağıdır (11, 26, 27).

Aromatik lipofilik grup ----- Ara zincir ----- Hidrofilik grup
Ester veya amid
(sekonder veya tersiyer amin)

Şekil 7. Lokal anesteziyelilerin genel formülü.

Aromatik grupla ara zincir arasındaki bağın ester veya amid olmasına göre lokal anesteziyeliler ikiye ayrılır (11, 25).

Ester yapılı lokal anesteziyeliler:

-Kokain

-Prokain

-Klorprokain

-Tetrakain

Amid yapılı lokal anestezipler:

-Lidokain

-Prilokain

-Dibukain

-Mepivakain

-Etidokain

-Bupivakain

-Artikain

İki grup arasında temel farklılıklar; kimyasal stabilite, metabolizma ve alerjik potansiyel farklılıklarıdır. Ester bağı, plazmada bulunan esterazlarca hızla hidrolize uğrarken, amid bağı karaciğerde mikrozomal enzimlerce yıkılmaktadır. Amid grubu ilaçlar, ester grubuna göre çok daha stabildir. Ester tipi lokal anesteziplerin metabolizması sonucu ortaya çıkan paraaminobenzoik asit (PABA), az da olsa alerjik reaksiyonlara neden olabilmektedir. Amid tipi ilaçlarla alerjik reaksiyonlar nadirdir (11, 25).

Lokal anesteziplerin uygulandıkları yerlerden emilerek sistemik dolaşıma geçişlerini doz, enjeksiyon yeri, vazokonstriktör maddelerin eklenmesi, ilacın fizikokimyasal ve farmakolojik özellikleri etkiler (2, 18, 25). Vazokonstriktör ajanlar ile bölgesel kanlanma azaldığından lokal anesteziplerin emilimi azalır ve nöronlar tarafından tutulumu artar (34).

Lokal anestezipler ilaçlar karıştırılarak da kullanılmaktadır. Amaç etki başlangıcı hızlı ancak kısa etkili ajan ile, etki başlangıcı yavaş ama uzun etkili ajan kombinasyonları sayesinde kısa sürede uzun etkili blok sağlamaktır (25, 29).

Lokal anesteziplerin etkileri lokal ve sistemik olup, lokal etkileri sadece etkiledikleri sinirlerin yayılım alanında, sistemik etkileri ise, ilacın enjekte edildiği yerden absorpsiyonu veya sistemik olarak verilmesi ile ortaya çıkar ve doza bağımlıdır (30).

2.2.1. Lokal Anesteziyi Etkileyen Faktörler

Belirli bir lif kalınlığında ve belirli bir zamanda iletiyi bloke eden minimum anesteziik konsantrasyonu Cm olarak adlandırılır (11).

Minimum anesteziik konsantrasyonu etkileyen faktörler:

a. Lif kalınlığı: Lokal anesteziiklerin etkisi lifler incelidikçe artmaktadır. Bu kural A grubu lifler için geçerlidir. Myelinsiz lifler daha çabuk ve daha düşük konsantrasyonlarda etkilenir.

b. pH: Solüsyonun pH'sı arttikça Cm azalmaktadır.

c. Ca: Lokal anesteziik potensiyonu dokü ortamının kalsiyum konsantrasyonu ile ters orantılıdır.

d. Sinir uyarı hızı: Yüksek uyarı hızlarında lokal anesteziik ajanların potensiyonunda artış olur.

Klinik olarak fonksiyon kaybı şu sırayı izler; ağrı, ısı, dokunma, proprioseptif duyu ve iskelet kası tonusu. Normale dönüş sırası bunun tersidir. Bazı büyük sinirlerin blokajında blok sırası bu kurala uymayabilir. Periferdeki büyük sinirlerde, motor lifler genellikle çevrede yerleştikinden, ilaca daha erken ve fazla maruz kalırlar. Bu nedenle motor lifler sensorial liflerden daha erken bloke olabilirler (11).

2.2.2. Lokal Anesteziiklerin Metabolizması

a. Emilim: Enjekte edilen lokal anesteziğin hemen tamamı dozaj, enjeksiyonun yeri, solüsyonun pH'sı, dokunun kanlanması, yağda erirliğı, vasokonstrüktör eklenmesi gibi çeşitli etkenlere göre değışen bir hızla sistemik dolaşıma absorbe olur. Blok tipine göre absorpsiyon hızı; interkostal > kaudal > brakial pleksus > siyatikfemoral blok olarak sıralanabilir (2, 11).

b. Dağılım: Lokal anesteziiklerin büyük bir kısmı plazmada proteinlere bağlanarak, bir kısmı da eritrositlere girerek dokulara dağılır ve onlar tarafından tutulur (2, 11).

c. Yıkım: Ester tipi olanlar plazmada bulunan psödokolinesteraz enzimi tarafından yıkılır. Yıkım ürünleri lokal anesteziik olarak etkisizdir ve oluşan konsantrasyon toksik

değildir. Ester grubu ilaçların metabolizması sonucu ortaya çıkan Para-Amino Benzoik Asit(PABA) az sayıda da olsa allerjik reaksiyona neden olabilmektedir. Amid tipi lokal anestezipler, sadece karaciğer hücresinde monooksijenaz enzimi tarafından oksidatif hidroksilasyona uğrar ve karboksilesteraz enzimi tarafından hidrolize edilir. Ester gruba göre metabolizma daha yavaştır. Yarılanma süresi 1,5 ile 3,5 saat arasındadır (2, 11, 30-32).

d. Antimikrobik etki: Lokal anesteziplerin bakteriyostatik ve bakterisit etkileri vardır (2, 11, 30-32).

2.2.3. Lokal Anesteziplerin Farmakolojik Özellikleri

Etkinlik: Sinir membranı lipoprotein yapısında olduğundan lokal anesteziplerin etkinliğinde en önemli özellik yağda erirliğidir. Buna göre yağda erirliği yüksek olan lokal anestezipler (etidokain), yağda erirliliği düşük olan lokal anesteziplere (mepivakain, prilokain) oranla daha potenttir. Analjezi kalitesi ise lokal anesteziğin konsantrasyonuna bağlıdır. Konsantrasyon ve yağda çözünürlük oranı ne kadar yüksekse motor blok o kadar çabuk ve belirgin derecede başlar (2, 11, 30, 32-34).

Etki hızı: İn vitro en önemli etken ilacın pKa'sı iken in vivo ilacın sinir dokusu dışındaki dokulara difüzyon hızı ve yoğunluğu önem kazanmaktadır (2, 11, 30, 32-34).

Etki süresi: Etki süresi öncelikle yağda çözünürlük oranıyla, protein bağıyla ve daha az oranda moleküllerin büyüklüğü ile belirlenir, genelde konsantrasyon ne kadar yüksek seçilirse, etki süresi de o kadar uzun olur. Etki yayılım alanı difüzyon ve volüm dağılımına bağlıdır. Volüm miktarı ve enjeksiyon hızı arttıkça yayılım alanı artar (2, 11, 30, 32-34).

Diferansiyel blok: Bir lokal anesteziplerin ilacın sensoriyel ve motor lifleri farklı derecelerde etkilemesi sonucu ortaya çıkar. Bupivakain motor blok yapmaksızın veya minimal motor blok sağlayarak analjezi meydana getirir (2, 11, 30, 32-34).

2.2.4. Lokal Anesteziklerin Yan Etkileri

2.2.4.1. Ajanın Direkt Etkisi

a. Lokal:

Lokal reaksiyonların genellikle solüsyonlara eklenen stabilizan, bakteriostatik ajanlar veya ağır metallere kaynaklandığı bilinmektedir. Travmatik enfeksiyon, yüksek ilaç konsantrasyonu, kötü kanlanma ve mekanik nedenlerle de doku hasarı meydana gelebilir. En sık görülen lokal reaksiyon allerjik dermatittir (2).

b. Sistemik:

Yüksek dozaj: Yüksek plazma düzeyleri, hızlı absorpsiyon veya hatalı intravasküler enjeksiyon ile gelişebilmektedir. Kanda periferik sinirlerdeki gibi etki gösterir fakat bu etki çok az konsantrasyonlarda da belirgindir. Kalp, beyin ve kasta elektrofizyolojik aktiviteyi başlatır ve yayarlar. Lokal anestezik ajanların, bu eksitasyonu yok edici özellikleri onların sitotoksik değil farmakolojik etkileriyle orantılıdır. En önemli toksik etkiler merkezi sinir sistemi ve kalpte ortaya çıkmaktadır (2).

MSS toksisitesi; Lokal anestezikler, kan beyin bariyerini kolaylıkla geçtiğinden, beyin dolaşımındaki yüksek konsantrasyonlara çok duyarlıdır. Önce inhibitör nöron inhibisyonu ile bir eksitasyon sonra da solunum ve dolaşım merkezlerini de içeren genel bir depresyon fazı meydana gelir. Asıl patoloji, direkt serebral hasar değil konvülsiyonlar sırasında gelişen hipoksi veya kardiyak arrest ile oluşan perfüzyon bozukluğudur (2).

KVS toksisitesi; Lokal anestezik ajanların kardiyovasküler etkileri, rejyonel anestezide otonom yolların inhibisyonu ile indirekt olarak gelişmektedir. Toksikite, ajanların potansi ile doğru orantılıdır. Kardiyovasküler sistem merkezi sinir sisteminden daha dirençli olduğundan toksik etkiler daha yüksek kan konsantrasyonlarında ortaya çıkmaktadır (2).

İntolerans: Plazmada analjezik düzeyin altındaki konsantrasyonda, lokal anestetik ajanın analjezik etki göstermesidir. Seyrek görülen bir yan etkidir. Asidoz, alkaloz, dehidratasyon, febril durumlar ve karaciğer yetmezliği gibi patolojilerde toksisite alevlenir (2).

İdiosenkrazi: Kalıtsal, allerjik bir reaksiyon olduğu düşünülmektedir (2).

Allerjik reaksiyonlar. Prokain ve tetrakain gibi PABA deriveleri ile bildirilen allerjik reaksiyonlar, amid grubu lokal ajanlarla nadiren görülmektedir. Cilt reaksiyonlarından anafilaksiye kadar değişen patolojiler mevcuttur (2).

2.2.4.2. Sekonder Olarak Ajan veya Bloğun Yarattığı Fizyolojik Değişiklikler

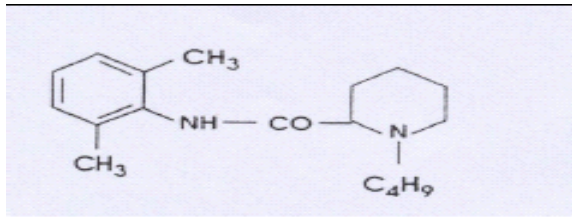
Lokal anestezi bloğunun sonucunda gelişen sempatik blokaja bağlı hipotansiyon, pareziye bağlı hipoventilasyon, vazodilatasyona bağlı yanma bu gruba giren yan etkilerdir (2).

2.2.4.3. Ajan veya Bloktan Bağımsız Olarak Gelişen Yan Etkiler

Operasyon sırasında gelişen senkop, mani, histeri, kalp yetmezliği, beyin kanaması ve koroner spazm bunlardan bazılarıdır (2).

2.2.5. Bupivakain (Marcaine®)

Amid yapıda lokal anestetik ajandır. Latent zamanı kısa, etki süresi uzun bir ajandır. Piperidin halkası üzerine butil grubu eklenmiştir. Kimyasal yapısı; L-n Butyl-Piperidin 2 carboxyl acid-2-6 dimethylanilidHydrochroli'dir (Şekil 8) (35).



Şekil 8. Bupivakainin kimyasal yapısı (35).

Etki süresi en uzun lokal anestetiklerden biridir (3-5 saat). Lidokainden 3-4 kat daha etkili fakat toksisitesi 4 kat daha fazladır. Kısa etki süreli lokal anestetik ajanlara oranla daha lipofiliktir (23).

Plazma klirensi 0.58 lt/dk, eliminasyon yarılanma süresi 2,7 saat ve hepatic ekskresyon oranı 0.40'tır. Başta α 1-asit glikoprotein olmak üzere plazma proteinlerine % 96 oranında bağlanır. Plasentayı kolaylıkla geçer. Plazma proteinlerine bağlanma oranı anneye göre fetüste daha düşüktür. Piyasada HCl tuzu olarak bulunur. Spinal anestezide %0,5-0,75 konsantrasyonda ve 0,2-0,3 mg/kg dan kullanılır. Spinal anestezi amacıyla kullanımda ise anestetik etkinlik 3-4 dk içinde başlamakta ve 3,5-4 saat devam etmektedir (17, 36, 37).

Bupivakain uzun etkisine karşın, motor blok yapıcı ekisinden daha fazla olarak duysal blok meydana getirmektedir. Bu özelliğinden dolayı doğum analjezisi ve postoperatif analjezide popüler bir ajan olarak kullanılmaktadır. Bupivakain, intravenöz rejyonel anestezi (RİVA), presakral ve paraservikal bloklar için uygun değildir (11, 36).

Solüsyon pH'ı 4,5 - 6,5 olup, pKa'sı 7,7'dir. Fizyolojik pH'da % 33 oranında iyonize olmayan baz şeklindedir. Karaciğerde glukuronid konjugasyonu ile metabolize olur. Yarı ömrü erişkinde 9 saat, fetüste ise 8 saattir. Total dozu 2-2,5 mg/kg'ı geçmemelidir. Maksimum önerilen doz erişkin hasta için 200 mg'dır, adrenalin eklenirse 250 mg'ı geçmemelidir. Tekrarlanan dozlar, ilk dozun yarısı veya ¼ ü kadar olabilir, fakat 24 saatte maksimum 400 mg'ı geçmemelidir (23, 36, 39). Sistemik toksik etkisi KVS ve SSS üzerine olmaktadır (40).

SSS etkileri; Bupivakain ile oluşan SSS toksisitesinde başlangıçta serebral korteksteki inhibitör yollar ve sonra tüm sistemler deprese olduğundan belirtiler önce stimülasyon daha sonra depresyonla karakterizedir. Kortikal uyarılma ile heyecan, huzursuzluk, baş ağrısı, baş dönmesi, kulaklarda uğultu, nistagmus, ağız çeresinde ve dilde uyuşma, titreme ve kas seyirmeleri daha sonrada konvulziyon gelişebilir. Medullar merkezlerin uyarılmasıyla arter kan basıncı ve kalp atım hızında artma, solunum sayısında artma ve ritminde değişiklik, bulantı, kusma görülür. Depresyon belirtileri olarak da oryantasyon bozukluğu, bilinç kaybı, sedasyon, arteryel kan basıncında düşme, kalp atım hızında azalma veya durma ve apne gelişebilir (11, 37, 40)

Bupivakain toksisitesinin tedavisi oldukça zordur, toksisite özellikle asidoz ve hipoksi ile agreve olur. Toksisite nedeniyle meydana gelen kardiyovasküler arrest resüsitasyona çok dirençlidir (11, 37, 40)

Resüsitasyondaki bu zorluk ve mortalitenin yüksek olması bupivakainin proteinlere yüksek oranda bağlanmasına ve yüksek lipid çözünürlüğü nedeni ile ajanın kalpteki iletim sisteminde birikerek refrakter re-entry aritmilere neden olmasına bağlanmıştır (35). Bupivakainin R ve S olmak üzere iki izomeri bulunur. R izomeri, S izomerine oranla A -V iletim zamanını belirgin şekilde uzatır. Bupivakainin kardiyak etkilerinin, kalsiyum kanalları ve intrasellüler kalsiyum akımı ile negatif etkileşmesine ve mitokondrilerde ATP sentezi üzerine olan olumsuz etkilerine bağlı olduğu bulunmuştur. Ayrıca bupivakainin miyokard kontraksiyon gücünü azaltması, depolarizasyon hızını ve aksiyon potansiyel amplitüdünü düşürmesi de kardiyak depresan etkiye katkıda bulunur. Bir seferde uygulanabilecek maximum doz 200 mg olup, 1/200.000 konsantrasyonda adrenaline eklendiğinde bu miktar 250 mg'a çıkarılabilir. Doz tekrarı 3 saatten önce yapılmamalıdır. Günlük maksimum doz ise 600 - 800 mg'ı aşmamalıdır (9mg/kg/gün) (36, 38, 41).

Kardiyovasküler sisteme etkileri; Kardiyotoksitesi muhtemelen hem direkt hem indirekt kardiyak etkileri sonucudur. Direkt etkileriyle kardiyak debide azalma, hipotansiyon, kardiyak arreste yol açabilecek ventriküler taşikardi, bradikardi ve kalp bloğu göstergesi olan EKG değişikliklerini de içeren kardiyotoksite oluşturur. İndirekt etkili sempatik kardiyak innervasyonun blokajını ve diğer SSS ile ilgili mekanizmaları içerebilir. Miyokardial Na⁺ kanallarının blokajı da kardiyotoksiteye neden olabilir. Yüksek dozda hızla verildiğinde veya ven içine yanlışlıkla enjeksiyon yapıldığında; önce A-V ileti yavaşlar. EKG ve QRS kompleksinde genişleme, hipotansiyon, bradikardi gelişebilir ve oldukça sık olarak ventriküler taşikardi, ventriküler fibrilasyon sonrası asistoli görülebilir. Bupivakain ile oluşan kardiyotoksite resusitasyona dirençlidir. Asidoz, hipoksemi ve hiperkapni bupivakainin kardiyotoksitesini potansiyelize eder (11, 37, 40).

2.3. GENEL ANESTEZİ

Genel anestezi, basit olarak algılama ve davranışlarda gelişen geçici değişiklikler olarak tanımlanabilir. Verilen ilaçların etkisi ile yaşamsal fonksiyonlarda önemli bir değişiklik oluşmadan gelişen geçici bilinç kaybı, geçici his kaybı ve refleks aktivitede azalma ile karakterizedir. Bu durum genel anestezi etkili ilaçların santral sinir sisteminde (SSS) yaptığı,

kortikal ve psişik merkezlerden başlayıp, sırasıyla bazal gangliyonlar, serebellum, medulla spinalis ve medüller merkezlerdeki depresyonunun sonucudur. Bilinç kaybı, reflekslerin azalması ile birlikte kas gevşemesi de genel anestezinin önemli bir komponentidir (42, 43).

Genel anestezi uygulamasında organizmanın fizyolojisine ve metabolizmasına en az zarar verecek koşulların sağlanması amaçlanır. İndüksiyon, idame, derlenme adı altında üç fazdan oluşan genel anestezi; inhalasyon, intravenöz, intramuskuler veya rektal yollarla sağlanabilir (42).

2.3.1. İnhalasyon Anestezisi

Solunum yolu ile alınan anestezi gaz ve buharlar, alveollere buradan da kana geçer. Kan yoluyla beyne ulaşan anestezi madde miktarı belli seviyeye geldiğinde genel anestezi meydana gelir. İnhalasyon anesteziklerinin meydana getirdiği genel anestezinin derinliği, bu maddelerin beyindeki parsiyel basınçlarına bağlıdır. Eter, N₂O, halotan, izofluran, enfluran, sevofluran ve desfluran inhalasyon anestezikleridir. Erişkinler ve çocuklarda inhalasyon indüksiyonu uygulaması mevcut olmakla birlikte en yaygın uygulama alanları anestezi idamesinde kullanılmalarıdır (42).

2.3.1.1.Desfluran

Desfluran 1960 yılı başında Terrell ve arkadaşları tarafından Ohio Medical Products laboratuvarlarında sentezlenmiştir. 1992’de ABD’de daha sonra da tüm Avrupa ülkelerinde piyasaya çıkmıştır (44).

a. Fiziksel ve kimyasal özellikleri

Desfluranın kanda düşük çözünürlük şeklindeki kinetik özelliği; anestezi derinliğine hızlı alım, hızlı atılım olarak yansır. Desfluran, birden fazla florlanmış bir metil eter anestetikidir (CF₂HOCFH-CF₃). Bu özelliği ile diğer potent inhalasyon ajanlarından ayrılmaktadır. Desfluranın moleküler şeklinin etkisi, desfluran ve izofluranın kıyaslanmasında

görülebilmektedir. Bu bileşiklerdeki tek fark alfa etil karbonundaki Cl^- atomu yerine flor atomu olmasıdır. Bu değişimin sonucu olarak oluşan desfluran 3 kat daha az çözünür ve 5 kat daha az potenttir. Ek olarak desfluran 3 kat daha fazla buhar basıncına sahip, in vivo ve in vitro yıkıma 10 kat daha fazla dirençlidir. Renksiz ve patlamayan bir gazdır. 22.8°C altında sıvı haldedir. Buhar basıncının oda ısısında 1 atm olması yeni vaporizatör teknolojilerini gerektirir. Bu günümüzde kullanılan değişken by-passlı vaporizatörlerden farklıdır. Her ne kadar mekanizma yeni olsa da görüntü ve fonksiyon olarak dağıtım sistemi günümüzdeki vaporizatörlere benzer. Kimyasal olarak stabil bir bileşiktir. Degradasyon ve toksisite arasında potansiyel bir ilişki olduğu için desfluranın degradasyona direnci bu ilacın güvenliğini sağlar. Bilinen tek degradasyon ürünü sodalime ile çok uzun süre temasla ortaya çıkan ve düşük miktarlarda oluşan fluoroform'dur (CHF_3). Karaciğerde metabolizması sonucu oluşan florid ölçülemeyecek derecede azdır ve izofluranda ölçülenin 1/15'inden daha az trifloroasetata dönüşür. Compound A oluşumuna neden olmaz. Desfluran kullanımının sonucu olarak hiç hepatotoksisite ve nefrotoksisite bildirilmemiştir (44).

b. Desfluran'ın fizikokimyasal özellikleri (44).

- Kaynama Noktası (°C) 22,8
- Buhar Basıncı (mmHg) (20°C) 669
- Molekül Ağırlığı (g) 168
- Yağ/Gaz Partisyon Katsayısı 19
- Kan/Gaz Partisyon Katsayısı 0,45
- Kan/Beyin Partisyon Katsayısı 1,3
- MAC (% 60-70 N_2O 'da) (%) 2,38
- MAC (% 100 O_2 ile) (%) 6,6
- MAC >65 yaş (%) 5.17
- Nemli CO_2 Absorber'ında Stabilite Stabil
- Yanma Sınırları (% 70 N_2O /% 30 O_2)

c. Farmakokinetik

Desfluran, insan karaciğerinde minimal biyotransformasyona uğrar. % 0,02'den daha az bir oranda metabolitleri üriner sistemle atılır. İlerleyen yaş, benzodiazepinler veya narkotikler MAC değerini düşürürler. Desfluran diğer potent inhalasyon anesteziğine göre en düşük çözünürlüğe sahiptir. Düşük kan gaz çözünürlüğü sayesinde alveoler

konsantrasyonu hızla değiştirilebilir. (washin) Düşük doku çözünürlüğü sayesinde ise daha hızlı vücuttan atılır(wash-out) (45).

d. Klinik kullanım

Desfluran, keskin kokusu nedeniyle anestezinin indüksiyon döneminde öksürük, salgı artışı, nefes tutma ve laringospazm gibi solunum belirtilerine yol açarak indüksiyon hızını sınırlayabilir. Erişkinlerde olmamakla birlikte çocuklarda solunumla ilgili bu etkiler hipoksemiye yol açabilir ve desfluranın çocuk hastalarda anestezi indüksiyonu için kullanılması önerilmez. Keskinliği desfluran anestezisinin idamesinde sorun yaratmaz (46, 47).

e. Solunum sistemine etkisi

Volatil anestezi ajanların; solunum fizyolojisi, solunum sayısı, tidal volüm, karbondioksit ve hipoksik yanıt, bronş düz kas tonusu ve mukosilyer aktivite üzerine birçok etkisi vardır. Tüm volatil anestezi ajanlar tidal volümü azaltır, dakika ventilasyonunu solunum sayısındaki artış nedeniyle daha az etkiler. Dakika ventilasyonuna net etki artan PaCO₂ ile ilişkilidir. PaCO₂'deki relatif artış volatil anestezi ajanların respiratuvar depresyon indeksini etkilemektedir. 1.2 MAC'ın altındaki değerlerde bu artış enfluran > desfluran = izofluran > sevofluran = < halotan şeklindedir. PaCO₂'deki artış oranı desfluran ve sevofluran anestezisine N₂O eklenmesiyle belirgin azalmakta, normale dönebilmektedir. Desfluran ve sevofluran hızlı atılımından dolayı avantajlı olup rezidüel etkiye rastlanmamaktadır. Subanestezi konsantrasyonlarda hipoksik sensitivite üzerine en az etkili volatil ajanın desfluran ve sevofluran olduğu belirtilmektedir. Volatil anestezi ajanları hava yolu düz kasında kontraktiletiyi deprese ederek gevşemeye neden olur (46, 47).

f. Kardiyovasküler sisteme etkisi

Desfluranla da, sevofluran ve izoflurandaki gibi kardiyak output korunmaktadır (48, 49). Kalp hızı sevofluranda stabil kalırken desfluran ile belirgin artar (50-52). Yine de 1 MAC değerinin üstündeki dozlarda kalp hızına etkisi izoflurana eşittir (53). İnspire edilen konsantrasyonlardaki hızlı artışlarda izofluran ve desfluranda kalp hızında geçici belirgin artışlar görülmektedir (53, 54). Desfluranın etkisi yüzeysel anestezide hafifken anestezi derinleştiginde artar. Yüksek doz desfluran taşikardiye yol açabilir ve artmış kalp atım sıklığı yetersiz anestezide ait bir belirti olmayabilir (bu durum desfluranın alveolar konsantrasyonunun yükselmesiyle daha da artabilir). Kalp atım hızındaki artışın bir bölümü geçicidir; anestezinin derinleştirilmesiyle birlikte aniden ortaya çıkar ve birkaç dakika içinde

azalır. Kalp atım hızındaki artışa kan basıncında geçici artış oluşması eşlik edebilir. Bunun mekanizması tam olarak bilinmemekte ama bu ajanların kokusunun neden olduğu hava yolu reseptör aktivasyonunun refleksi taşikardi ile sonuçlandığı düşünülmektedir. Yapılan çalışmalarda desfluranın, sevofluran ve izofluranda olduğu gibi miyokardiyal fonksiyon üzerine ekokardiyografik değişiklik yapmadığı gösterilmiştir (55, 56). Yine de tüm bu ajanların direkt etkisi doza bağımlı miyokardiyal depresyondur (44).

Hemodinami üzerine tüm volatil anesteziiklerde olduğu gibi desfluranın arteriyel kan basıncını doza bağımlı azaltıcı etkisi belirgindir (49). Desfluranın bu etkisi rejyonel ve sistemik vasküler rezistansa bağılı potent etkisi mekanizmasıyla olmaktadır (53, 57).

g. Hepatik etkileri

Postoperatif karaciğer disfonksiyonu, volatil anesteziiklerle ilişkilidir. Bu hasara hepatosit hipoksisi neden olur. Karaciğerin kanlanması oksijenden zengin hepatik arter kanı ve oksijenden fakir portal ven kanı ile olmaktadır. Desfluran ve sevofluran hepatik arter kan akımını korumakta ve/veya artırırken, portal ven kan akımını etkilemez ve/veya azaltırlar. Desfluran, sevofluran, izofluran anesteziisinde, geçici plazma alanin aminotransferaz (ALT) artışı görülmez. Volatil anesteziiklerin metabolizmasına bağılı hepatit, halotanla çok sık görülür. Bunun nedeni açığa çıkan trifloroasetil antijenine (TFA) karşı humoral ve hücrel sensitizasyondur. Serumda anti TFA albumin aktivitesi Eliza yöntemi ile izlenir (44).

h. Santral sinir sistemine etkileri

Desfluran elektroensefalografik aktiviteyi doza bağımlı bir şekilde azaltır, anesteziinin derin dönemlerinde elektriksel sessizliğe yol açar. Anesteziinin hiçbir döneminde EEG'de diken görünümü ya da konvülfif aktivite görülmez. Desfluran, kan basıncı sabit tutulduğunda serebral damar direncini azaltabilir ve beyin kan akımını artırabilir. 0,8 MAC'a kadar olan desfluran konsantrasyonları kafa içi basıncı çok az etkiler ancak daha yüksek konsantrasyonlar özellikle beyin tümörlerinin varlığında kafa içi basıncını artırabilir (44).

ı. Otonom sinir sistemine etkileri

Yapılan çalışmalar volatil anesteziiklerin; parasempatik ve sempatik sinir sisteminin efferent aktivitesi üzerine, doza bağımlı depresyon yaptıklarını göstermiştir. Arteriyel barorefleksi, kan basıncı değişikliklerinden en hızlı etkilenen sistem olup, tüm volatil anesteziikler doza bağılı olarak kalp hızının barorefleksi kontrolünü deprese eder (44). Sevofluran ve desfluranda bu etki, izofluranda da olduğu gibi daha azdır (49, 58, 59). Desfluran özellikle % 5-6'nın üzerindeki konsantrasyonlarda nöroefektör sistemi uyarak

geçici sempatik deşarj, hipertansiyon ve taşikardiye neden olur (53, 54, 57, 60). Ek olarak endokrin aksı da aktive ederek, ADH ve epinefrinin plazma düzeyini 15-20 kat artırır (54). Hemodinamik etki 4-5 dakika, endokrin etki 15-20 dakika sürmektedir. Desfluranın konsantrasyonundaki artıştan önce yeterli dozda opioid verilmesi ile bu etkiler engellenebilmektedir (61). Nöroendokrin aktivasyonda, üst ve alt hava yollarındaki reseptörlerin sempatik aktivasyonunun etkili olduğu düşünülmektedir (62). En keskin kokulu anestezi ajanı olan desfluranın, iritan hava yolu reseptörlerini aktive ettiği bildirilmektedir (44).

i. Obstetrik etki

Vasküler düz kas üzerine etkisinden dolayı volatil anestezi ajanları uterusun düz kas kontraktilesi ve kan akımını doza bağımlı olarak azaltmaktadır. Genel anestezi altında yapılan acil sezaryan ameliyatlarında düşük konsantrasyonda (0,5 MAC) N₂O ile kombine edilerek kullanılabilir (44).

k. Renal etkiler

Doza bağımlı olarak böbrek kan akımını, glomerüler filtrasyon hızını düşürür (44).

l. Nöromüsküler sisteme etkileri

Sinir-kas kavşasını deprese, kas gevşetici ajanları potansiyalize eder (44).

m. Kontrendikasyonları

Desfluran diğer halojenli ajanlara duyarlı hastalarda, malign hipertermi geçiren veya şüpheli genetik yatkınlığı olan hastalarda, hipovolemide, intrakraniyal hipertansiyonda kullanılmamalıdır (44).

2.3.2. Total İntravenöz Anestezi

Total intravenöz anestezi (TİVA) O₂/hava karışımı ile ventile edilen hastalarda hipnotik ve analjezik ajanların kombine olarak infüzyon tarzında verildiği bir anestezi tekniğidir. Aralıklı uygulama yerine belli bir hızla sürekli iv infüzyon uygulandığında ilaçların titrasyonu daha düzgün olur. Total intravenöz anestezide en sık kullanılan ajanlar; propofol, opioidler ve benzodiazinlerdir. Propofol hızlı indüksiyon, uyanma ve derlenme sağladığından TİVA’de sık kullanılan ajanlardan biridir (42, 43).

İdeal bir iv anestezi ajanının; hızlı, düzgün ve güvenilir bir hipnoz ve derlenme sağlaması; vital fonksiyonlar üzerine minimal etki göstermesi, analjezik etkisinin olması; birikici etki göstermemesi; inaktif metabolitlere yıkılması; hipersensitivite, bulantı, kusma, enjeksiyon yerinde ağrı gibi yan etkilerinin olmaması; stabil bir solüsyon halinde olması; tercihen sudaki solüsyonun bulunması, travma ve cerrahi strese uygun yanıt oluşturması, oksidatif-antioksidatif durumu hastanın lehine çevirmesi istenir. Ancak henüz böyle ideal bir iv anestezi madde yoktur. Bu ilaçlara karşı gelişen istenmeyen etkilerin bir kısmı, ilacın kendine ait ve beklenen reaksiyonlar iken bir kısmı da beklenmedik şekilde ve şiddette ortaya çıkan aşırı duyarlılık reaksiyonları olabilir (42).

2.4. SİTOKİNLER

Bağışıklık sisteminin düzenlenmesinde, inflamatuvar ve immünolojik olayların seyrinde makrofaj ve lenfositlerden hormon benzeri, birbirleri üzerinde çeşitli etkileri olan birçok mediatör salınır ki bunlara “sitokin” denir. Hücrel kaynaklı ve çözünebilir moleküller oldukları için “sitokin” olarak adlandırılmaktadırlar. T ve B lenfositler tarafından üretilen sitokinler “lenfokin” olarak adlandırılır. Monositler veya makrofajlar tarafından üretilen ve immün sistem hücreleri arasında iletişimi ve aktivasyonu sağlayan mediatörlere ise “monokin” denir. Bu mediatörlerin görevi inflamatuvar reaksiyonlarda, hücreler arası sinyaller ile tepkinin düzenlenmesidir. Sitokinler, inflamasyonu ve immunitiyi, lökositlerin gelişmelerini, hareketlerini ve farklılaşmalarını sağlayarak düzenlerler. Lökositler arasında etkileşim yapan sitokinler “İnterlökin” adı altında toplanmışlardır (63, 64).

Polipeptid veya glikoprotein yapıda olan sitokinlerin molekül ağırlıkları 8-110 kDa arasındadır. T ve B lenfositler, monositler ve makrofajlar tarafından üretilmektedirler. Sadece mast hücreleri ve trombositlerdeki growth faktör-beta (TGF- β) depolanabilmektedir. Sitokin etkileşim ağı çeşitli yollarla kontrol edilmektedir. Sinerjistik veya antagonist etki gösteren ve çok sıkı kontrol edilen sitokinlerin üretimi sürekli olmamaktadır. Diğer sitokinlerin üretimini uyaran veya engelleyen sitokinler kendilerinin veya diğer sitokin reseptörlerinin ekspresyonunu düzenlemektedirler. Spesifik bir reseptöre bağlanabilen reseptör antagonistleri ileti gönderememektedirler. Sitokin bağlayıcı reseptörleri eksprese eden bazı hücreler, ligand

bağlayabilmekte fakat ileti oluşturmamaktadırlar. Sitokin reseptörlerinin ayrılan ekstraselüler bölgeleleri çözünmüş sitokin molekülünü bağlayabilmektedirler. Çözünmüş reseptörler serum ve idrarda saptanabilmektedir. Sitokin etkileşim ağının çoklu fizyolojik rolü bulunmaktadır. Organlar arasındaki iletişimde çoğunlukla sitokinler aracılık etmektedir. Doğrudan etkilere ek olarak immün sistem, sinir sistemi ve endokrin sistemlerin entegrasyonunda işlev görmektedirler. Etkileri çoğunlukla bölgesel olan sitokinler, kan dolaşımına salınarak sistemik etkiler de gösterebilmektedir. IL-1, TNF- α ve IL-6 gibi sitokinler hipotalamus ve hipofize doğrudan etkilidirler (63-65).

Sitokinlerin ortak özelliklerini aşağıdaki gibi sıralayabiliriz (65);

- a. Sitokinler, doğal ve spesifik bağışıklık olayları sırasında üretilirler, immün ve inflamatuvar yanıtların sağlanmasında ve regülasyonunda etkilidirler.
- b. Genellikle bir reaksiyon sırasında salgılanan ve depolanamayan mediatör maddelerdir.
- c. Bir çok farklı hücreden sentezlenen ve çoğu birbirinden değişik maddelerdir.
- d. Sitokinler aynı anda birden fazla hücre üzerinde etkilidirler. Bu özellikleri, pleiotropizm olarak isimlendirilmektedir.
- e. Sitokin fonksiyonları genellikle birbirini andırmakla birlikte çok fazladır.
- f. Sitokinler genellikle immün sistemin regülasyonunda etkili olan bir diğer mediatör sitokinin sentezini veya inhibisyonunu sağlayarak birbirleri üzerinde de etkiye sahiptirler.
- g. Sitokinler, polipeptid hormonlar gibi hedef hücreler yüzeyindeki spesifik reseptörlere bağlanmayı sağlayarak diğerlerinin fonksiyonlarını başlatırlar.
- h. Sitokin reseptörlerinin çoğu, spesifik sinyallerle düzenlenir. Bu etkilerini, diğer sitokinleri bu reseptörlere bağlayarak pozitif veya negatif uyarım yaparak gösterirler.
- i. Sitokinlerin çoğu hedef hücreler için büyütme ve/veya bölünme regülatörleri olarak etkirler.

Yapılarında karbonhidrat ve disülfid köprülerinin bulunması sitokinlere çözünebilme ve parçalanmaya dirençli olma özelliği kazandırmaktadır. Monomer, dimer ve trimer yapıda olabilirler. Sitokinler genellikle sekrete edildikleri bölgede etkili olurlar. Bazıları uzak mesafelerde de etkili olabilirler. Kan dolaşımı ile hedef hücrelere taşınan sitokinlerin endokrin, parakrin, otokrin ve jukstakrin etkileri bulunmaktadır (65).

2.4.1. Sitokinlerin Sınıflandırılmaları

Sitokinler, genel özellikleri, işlevleri, aile grupları ve primer fonksiyonları gibi özelliklerine göre sınıflandırılmaktadır (Tablo I). Etkilerindeki çeşitlilik nedeniyle bir sitokin birkaç grubun üyesi olabilmektedir (65).

Tablo 2. Sitokinlerin sınıflandırılmaları (65).

Elgert'in Aile Gruplarına Göre Sitokinler

Kemokinler	IL-18, MCP-1
İnterferonlar	INF- α , INF- β , TGF- β
Sitotoksik/İmmüno düzenleyici/Büyüm faktörleri	G-CSF, GM-CSF, M-CSF, IL-3, IL-7
Koloni Uyarıcı Faktörler	G-CSF, GM-CSF, M-CSF, IL-3, IL-7

Genel Özelliklerine Göre Sitokinler

Doğal İmmüniteye Aracılık Edenler	INF-1, TNF-, IL-1, IL-6, Kemokinler
Lenfosit Aktivasyonu, Büyüme ve Farklılaşmasını Düzenleyenler	IL-2, IL-4, TGF
İnflamatuvar Yanıtı Düzenleyenler	INF- γ , Lenfotoksin, IL-5, IL-10, IL-12, Göçü önleyici Faktör (MIF)

Lökosit Hareketini Düzenleyenler

Kemokinler	IL-8, Eotaksin, Makrofaj İnflamatuvar Protein-1 α
Hemotopoezi Uyarıcılar	C-kit Ligand, IL-3, IL-7, G-CSF, GM-CSF, MCSF

Primer İşlevlerine Göre Sitokinler

Proinflamatuvar Sitokinler	TGF- α , IL-1, IL-6, IL-8 ve diğer Kemokinler, IL-12, IL-15, IL-18
Antiinflamatuvar Sitokinler	TGF- β , IL-10
İmmüno stimulatuar Sitokinler	
Hücre sel yanıtlarda	IL-2, INF- γ
Alerjik ve humoral yanıtlarda	IL-4, IL-13, TGF- β

2.4.2. Sitokinlerin Sentez ve Salınımları

Sitokinlerin çoğu propeptid olarak sentezlenir. Sentezlenen sitokin amino ucu ile golgi sistemine yönelmekte ve glikoprotein yapıda olanlar glikozillenmektedir. Sinyal peptidin kopması ile olgunlaşmış protein olarak salgılanmaktadır. Sitokin üretimi ve yanıtın büyüklük derecesi genetik düzeyde kontrol edilmektedir. Sitokin üretimini uyarıcı etkenler arasında bakteri ve ürünlerinin yüzeylere tutunması, konak hücre stres proteinleri, kompleman bileşenleri, değişikliğe uğramış hücre yüzey adhezinleri bulunmaktadır. Bunların dışında, serbest oksijen radikalleri ve lipid peroksit ürünleri de sitokin üretimini uyarmaktadır. Sitokinler, immün sistem ve immün sistem dışı hücrelerden salgılanmaktadır. Sentezlendikleri immün sistem hücreleri arasında monosit, makrofaj, T ve B lenfositler ve doğal öldürücü hücreler (NK, Natural Killer) bulunmaktadır. İmmün sistem dışındaki hücreler arasında böbrek peritübüler hücreleri, hepatositler, kuppfer hücreleri, fibroblastlar, sertoli hücreleri, endotel hücreleri, kemik iliği stroma hücreleri, tipik epitel hücreleri, mast hücreleri, astrositler, nöronal hücreler, hipofiz hücreleri, kas hücreleri, keratinositler, kondrositler, osteoblastlar ve osteoklastlar yer almaktadır (64, 65).

2.4.3. Sitokinlerin Etki Mekanizmaları

Sitokin-reseptör kompleksleri, sitoplâzma bulunan reseptöre kovalent olmayan bağlarla bağlı protein tirozin kinazları aktive etmektedirler. Aktive olan bu tirozin kinazlar reseptörün hücre içi bölgesini fosforillemektedir. Sinyal iletici moleküllerin fosforillenmiş reseptöre bağlanarak aktiflenmeleri ile hücresel ileti yolu başlamaktadır (64-66).

Sitokinlerin birbirleri ile ilişkili olarak gösterdikleri başlıca etkileri;

- a. Lenfoid hücrelerin ve diğer bazı hücrelerin çoğalma ve farklılaşmasını sağlamak
- b. İmmün cevabı şiddetlendirmek veya baskılamak yoluyla regüle etmek
- c. İnflamasyon olaylarına katılan hücreleri aktive etmek, reaksiyon yerine toplayarak orada tutmak, çeşitli biyolojik etkinlik göstermek
- d. Kemik iliğine etki ile hematopoetik regülasyona katılmak

e. Bazı hipofiz hormonlarının ve diğer biyolojik maddelerin sentez ve salınmalarına neden olmak

f. Ateş ve akut faz cevabını oluşturmak

g. Antiviral etkinlik (bazı sitokinler için) (67).

Sitokinlerin hastalıkların tanısı, tedavisi ve hastalıklardan korunma açısından klinik önemi giderek artmaktadır. Bazı sitokinlerin vücut sıvılarında veya serumda ölçümü bazı hastalıkların tanısında önem taşımaktadır. Örneğin, amniotik sıvıda IL-6 tayini intrauterin enfeksiyonların, IL-1, TNF-alfa, IL-6 ve IL-8'in serumda ölçümü belirli enfeksiyon hastalıklarının tanısında önemlidir (67). Sitokinlerin en önemli kullanım alanlarından biri de septik şoktur. Sitokinlerin aşırı sentezinin enfeksiyon hastalıkları ile ilişkisi kesin olarak gösterilmiştir (68). TNF- α , IL-1, IL-6 sepsiste akut faz cevabının major mediatörleridir (69). Ayrıca IL-1 romatoid artritteki inflamasyon ve doku hasarında rol oynayan anahtar mediatördür (70). IL-2'nin, immunoadjuvan olarak aşılarla birlikte kullanıldığında hepatit B virüsü antijenine karşı sistemik immun cevabı arttırdığı Meuer ve arkadaşları tarafından gösterilmiştir (71).

IL-8 ve IL-9 nötrofil kemotaksisini stimüle ettikleri için kronik hastalık durumlarında inflamatuvar yanıtta önemli rol oynayabilecekleri düşünülmektedir. Bu yanıtın blokajı kistik fibroz, bronşektazi gibi hastalıklarda terapötik yarar sağlayabilir (72). IL-10, IL-1 ve TNF- α oluşumunu bloke eder ve primer allojenik T hücre yanıtını inhibe eder. Bu sebeplerden ötürü IL-10, akut ve kronik inflamasyon tedavisinde rol oynayabilir ve transplant rejeksiyonunu suprese edebilir (73).

IL-2: Önemli hücresele kaynakları T lenfositleridir. T lenfositlerin çoğalması ve farklılaşmasını, B lenfositlerin çoğalması ve immunglobulin salgılanmasını uyarmaktadır. NK hücrelerinin sitolitik aktivitesini arttırmakta ve lenfokinler tarafından aktive edilmiş öldürücü hücrelerin gelişmesini sağlamaktadır (63-65).

IL-4: Hücresele kaynakları; T lenfositler, makrofajlar, mast hücreleri, bazofiller, B lenfositler, kemik iliği stromal hücreleridir. CD4 T lenfositlerin yardımcı T lenfosit 2 hücrelerine (Th2) farklılaşmasını arttırmakta ve yardımcı T lenfosit 1 hücrelerinin (Th1) gelişimini baskılamaktadır. B lenfositlerin çoğalma ve farklılaşması ile IgE izotop sentezi uyarılmakta, makrofaj aktivasyonu baskılanmaktadır. IL-4 Th2 lenfositleri tarafından da üretilen bir antiinflamatuvar sitokindir, makrofaj aktivitelerini önler ve IFN- γ 'nın da makrofaj

aktivasyonuna etkilerini inhibe eder. Ayrıca Th1 sitokinlerin, nitrik oksidin ve prostglandinlerin oluşumunu engeller (74).

IL-6: Hücresel kaynakları; T lenfositler, monositler, makrofajlar, endotel hücreleri, fibroblastlar, mast hücreleri, hepatositler, nöronal hücreler ve astrositlerdir. Akut faz yanıtında rol oynamaktadır. B hücrelerinin Ig salgılayan plazma hücrelerine farklılaşmasını arttırmaktadır. T hücre çoğalması için kofaktördür. Megakaryosit gelişmesini, primitif hematopoetik progenitör hücrelerin hücre döngüsüne girişini, trombosit üretimini, T ve B lenfositlerin büyüme ve farklılaşmasını arttırmaktadır. Endojen pirojen gibi etki göstermektedir. IL-1, IL-6 ve TNF- α kan yoluyla uzak bölgelere giderek akut faz cevabını oluşturur (75). IL-6 hepatik protein sentezinin, dolayısıyla da CRP'nin major indükleyicisidir (76). IL-6 fibrinojen, alfa 1 asit glikoprotein, haptogloblin, α 1 antitripsin, α 1 kimotripsin, 23, serum amiloid A ve CRP'nin yapımını uyarırken, prealbumin, albumin ve transferrin gibi proteinlerin yapımını engeller. Akut faz proteinlerine ait genlerin düzenlenmesinde sitokinler, kortikosteroidlere gereksinim duyarlar (75).

3. MATERYAL VE METOD

3.1. Hasta Seçimi

Bu çalışmaya; Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi etik kurulunun ve hastaların yazılı onayları alındıktan sonra Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı Ameliyathane Ünitesinde elektif üroonkolojik cerrahi (TUR-M, Radikal Prostatektomi, Nefrektomi, Orşiektomi) geçirecek, ASA (American Society of Anesthesiologist) I-II, yaşları 18-60 arasında olan 44 hasta dahil edildi. Çalışmaya dahil edilen tüm hastalar kapalı zarf usülü rastgele randomize edilerek 22'ser hastadan oluşan 2 gruba ayrıldı. Bir gruba kliniğimizde rutin olarak uygulanan spinal anestezi, diğer gruba yine kliniğimizde rutin olarak uygulanan genel anestezi uygulandı.

3.2. Çalışma Dışı Bırakılma Kriterleri

Travma hastaları, ASA III-IV hastalar, çalışmaya katılmak istemeyen hastalar, karaciğer ve böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalar ve gebe hastalar çalışma dışı bırakıldı.

3.3. Demografik Bilgiler

Çalışmaya katılan tüm hastaların adı, soyadı, cinsiyeti, kilosu, boyu, dosya numarası, ASA risk grubu, yapılacak operasyon, ek hastalık olup olmadığı, sigara içip içmediği, operasyon süresi, ilaç kullanıp kullanmadığı kaydedildi.

Grupların Oluşturulması

Çalışmaya dahil edilen tüm hastalar kapalı zarf usulü rastgele randomize edilerek 22 şerli iki gruba ayrıldı.

Grup I (n=22, spinal anestezi grubu): Bu gruba L4-L5 aralığından 12,5-15 mg heavy marcain verildi.

Grup II (n =22, genel anestezi grubu): Bu gruba 1 µg/kg fenthanyl, 2 mg/kg propofol ile indüksiyon sağlandı. 0,5 mg/kg rokuronyum ile kas gevşemesi sağlanıp entübe edildi. İdamede %6 desfluran, %40 oksijen, %60 hava ve 0,1 mg/kg rokuronyum uygulandı.

3.4. Preoperatif Hazırlık

Hastalar çalışma hakkında detaylı olarak bilgilendirilip yazılı onamları alındıktan sonra anamnezleri alınıp fizik muayeneleri yapıldı. ASA risk skorları belirlendi. Çalışma dışı bırakılma kriteri olanlar çalışma dışı bırakıldı. Tüm hastalara premedikasyon amacıyla preoperatif 30 dakika önceden 0,07 mg/kg midazolam im olarak uygulandı.

3.5. Peroperatif İşlemler

Tüm hastalar operasyon masasına alındıktan sonra 18 G (Gauge) branül ile antekubital ven veya el sırtı venlerinden kanülasyon yapılarak damar yolu açıldı. Anestezi uygulamasından önce ve postoperatif 6 saat sonra yaklaşık 7 ml kan örneği alınarak mikrobiyoloji laboratuvarına gönderildi.

Anestezi öncesi, anestezi uygulamasından sonraki 5., 10., 15., 30., 45., 60. ve 90. dakikalarda KAH, OAB, SPO₂, ETCO₂ (genel anestezi grubunda) izlenerek kayıt edildi.

Spinal anestezi grubundaki hastalara işlem den hemen önce 1000 ml izotonik solusyon mevcut damar yolundan 20 dakikada verildi. Hastaya uygun pozisyon verildikten sonra steril şartlarda 22 G spinal iğne ile L4-5 aralığından subaraknoid aralığa 12,5-15 mg

heavy marcaın verildi. Sıvı tedavileri ilk saat için 10 ml/kg/saat, daha sonrası için 5 ml/kg/saat hızında izotonik olarak başlandı. Hastalara EKG monitörizasyonu için elektrodlar D II derivasyonu olacak şekilde yerleştirildi. Non-invazif arteriyel kan basıncı ve periferik puls oksimetri monitörizasyonu yapıldı. SpO₂ değerlerine göre maske ile oksijen verildi.

Genel anestezi grubundaki hastalara 1 µg/kg fenthanyl, 2 mg/kg propofol ile indüksiyon sağlandı. Kirpik refleksi kaybolduktan sonra %100 oksijen ile maske ventilasyonuna başlandı. Hastalara maske ile solunumun sağlandığından emin olunduktan sonra 0,5 mg/kg rokuronyum verilerek 60 sn maske ile solutulup, uygun çap numaralı endotrakeal tüp ile oral entübasyon yapıldı. Anestezi idamesine %6 desfluran, %40 oksijen, %60 hava ve nöromusküler iletimde %30 derlenme sağlandığı zaman 0,1 mg/kg rokuronyum İV bolus uygulanarak devam edildi. Cerrahinin bitiminde desfluran ve hava kapatılıp, %100 oksijen açıldı. Nöromusküler iletim geri dönünce 0,04 mg/kg neostigmin ve 0,02 mg/kg atropin i.v. yapıldı. Hasta, yeterli spontan solunumu başlayınca ekstübe edildi. Hasta derlenmesi Postoperatif Alderete Derlenme Skorlaması ile değerlendirildi (Tablo 3).

Hastalarda postoperatif ilk 24 saatte görülebilecek komplikasyonlar (baş ağrısı, sırt ağrısı, infeksiyon, bulantı kusma, yutma güçlüğü, boğaz ağrısı, nörolojik defekt, psikiyatrik şikâyetler) kaydedildi.

Tablo 3. Aldrete Derlenme Skorlaması

Aktivite	Bütün eksterimitelerini hareket ettirebiliyor	2
	İki eksterimete hareketli	1
	Eksterimite hareketi yok	0
Solunum	Solunum derinliği yeterli, öksürebiliyor	2
	Solunum hareketleri yüzeysel, dispneik	1
	Apne	0
Arteryal kan basıncı	Normal değerden sapma % 10 veya daha az	2
	Normal değerden sapma % 11–20	1
	Normal değerden sapma % 21 veya daha fazla	0
Bilinç durumu	Tamamen açık	2
	Sözlü uyarılara cevap veriyor	1
	Sözlü uyarılara cevap yok	0
Cilt rengi	Normal, pembe	2
	Solgun	1
	Siyanotik	0

3.6. IL- 2, IL-4, IL-6 Ölçümü

IL- 2, IL-4, IL-6 ölçümünde Bender med systems (Viyana-Avusturya) tarafından üretilen Human IL 2, 4, 6 Elisa kitleri kullanıldı.

AntiIL 2, 4, 6 monoklonal antikorlarıyla kaplı setler kullanılarak örnekler içindeki IL- 2, IL-4 ve IL-6'nın ortamda reaksiyona girmeleri sağlandı. Oluşan renkli materyal 450 nm de spektrofotometrik olarak incelendi. Sonuçlar matematiksel model ile değerlendirilerek elde edildi.

3.7. İstatistiksel İncelemeler

İstatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 11,5 (SPSS Inc. Chicago USA) programı kullanıldı. Grup içi tekrarlayan hemodinamik verilerin değerlendirmesinde Tekrarlayan Ölçümlerde Varyans Analizi Testi, gruplar arası ve grup içi niceliksel karşılaştırmalarda Mann-Whitney U Testi, kategorik verilerde Ki-Kare Testi kullanıldı. Sonuçlar ortalama±standard deviasyon olarak belirtildi ve $p<0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. Demografik Veriler

Bu çalışmaya; Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalında üroonkolojik cerrahi geçiren 44 erişkin hasta dahil edildi. Hastaların 7'si kadın (%15,9), 37'si erkek (%84,1) olup, ortalama \pm SD olarak, ortalama yaş $52,81 \pm 7,86$ yıl, ortalama kilo $73,63 \pm 8,09$ kg, ortalama boy $169,25 \pm 6,93$ cm, ortalama operasyon süresi $100,79 \pm 17,61$ dk olarak bulundu.

Spinal anestezi grubunda hastaların E/K oranı 21/1, ortalama yaş $53,7 \pm 7,82$ yıl, ortalama ağırlık $75,4 \pm 8,44$ kg, ortalama boy $170,5 \pm 6,3$ cm, ortalama operasyon süresi $93,4 \pm 8$ dk olarak bulundu. Genel anestezi grubunda hastaların E/K oranı 16/6, ortalama yaş $51,8 \pm 7,9$ yıl, ortalama ağırlık $71,86 \pm 7,5$ kg, ortalama boy $167,95 \pm 7,40$ cm, ortalama operasyon süresi $108,18 \pm 21,24$ dk olarak bulundu. Gruplar arası demografik veriler Tablo 4' te gösterilmiştir.

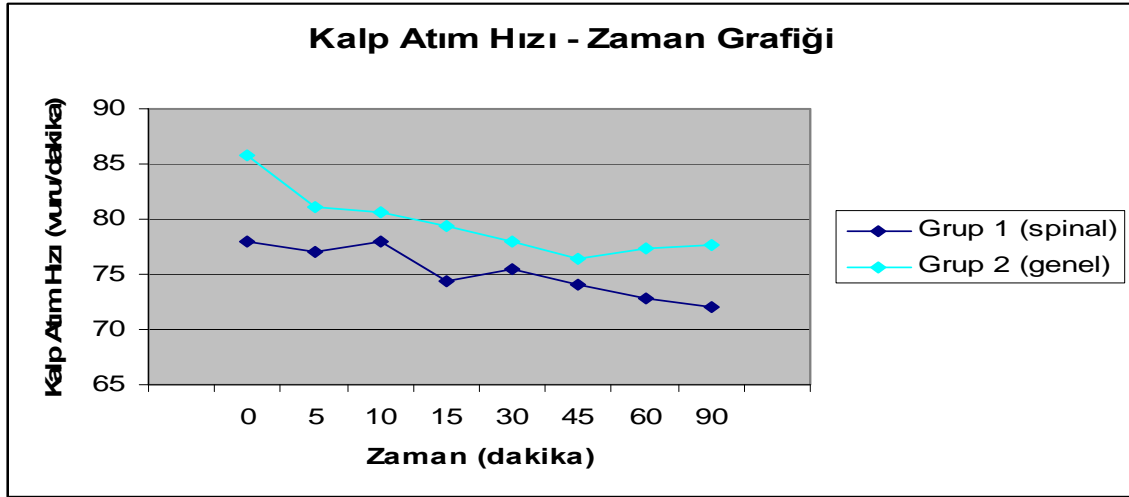
Tablo 4. Gruplar arası demografik veriler

	Spinal (n:22)	Genel (n:22)	P
Yaş(yıl)	$53,7 \pm 7,82$	$51,8 \pm 7,9$	$p > 0,05$
Ağırlık (kg)	$75,4 \pm 8,44$	$71,86 \pm 7,5$	$p > 0,05$
Boy(cm)	$170,5 \pm 6,3$	$167,95 \pm 7,40$	$p > 0,05$
Ek patoloji (var/yok)	11/11	11/11	$p > 0,05$
Cinsiyet(E/K)	21/1	16/6	$p > 0,05$
İlaç kullanımı (var/yok)	10/12	9/13	$p > 0,05$
Sigara (var/yok)	8/14	12/10	$p > 0,05$
Postop. Komp. (var/yok)	4/18	16/6	$p > 0,05$
Operasyon süresi (dk)	$93,4 \pm 8$	$108,18 \pm 21,24$	$p > 0,05$

4.2. Hemodinamik Değerlerin Karşılaştırılması

4.2.1. Kalp Atım Hızı

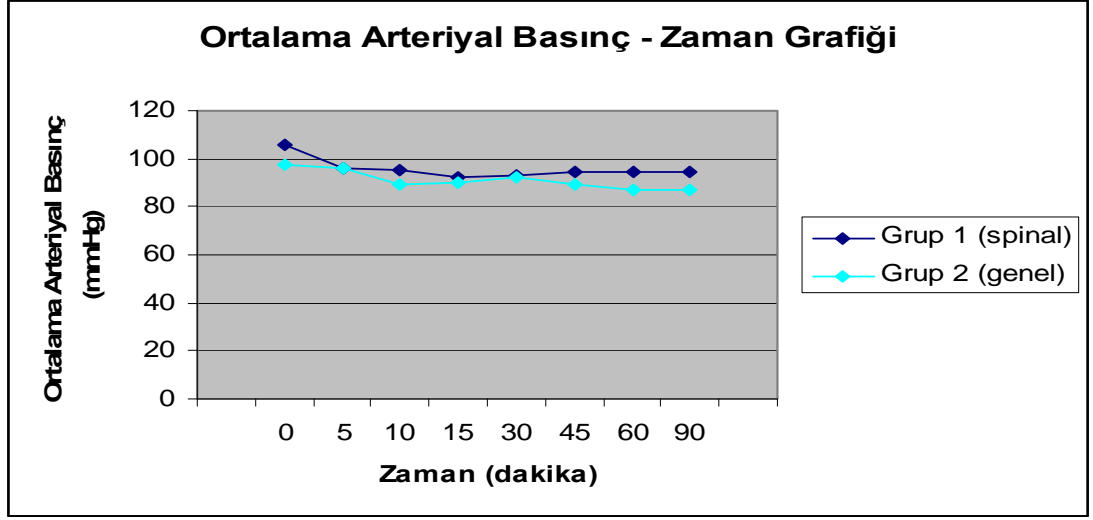
Gruplar arası bazal, 5., 10., 15., 30., 45., 60. ve 90. dakikalarda kalp atım hızı karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi ($p>0,05$). Gruplar arası kalp atım hızı Grafik 1 de gösterilmiştir.



Grafik 1. Grupların ölçüm aralıklarında kalp atım hızı değişiklikleri

4.2.2. Ortalama Arteriyel Basınç

Gruplar arası bazal, 5., 10., 15., 30., 45., 60. ve 90. dakikalarda ortalama arteriyel basınç değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi ($p>0,05$). Gruplar arası ortalama arteriyel basınç değerleri grafik 2' de gösterilmiştir.



Grafik 2. Grupların ölçüm aralıklarında Ortalama Arteriyel Basınç değışiklikleri

4.3. Gruplar Arası Preoperatif IL- 2, IL-4, IL-6 Değerleri

Gruplar arası operasyon öncesi IL-2, IL-4 ve IL-6 değeri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$). Gruplar arası preoperatif interlökin değeri tablo 6'da gösterilmiştir.

Tablo 5. Gruplar arası preoperatif IL-2, IL-4, IL-6 değerleri.

	SPİNAL	GENEL	P
	n:22	n:22	
Preop. IL-2			
pg/ml	0,11	0,10	p>0,05
Preop. IL-4			
pg/ml	5,52	5,60	p>0,05
Preop. IL-6			
pg/ml	1,37	2,20	P>0,05

4.4. Gruplar Arası Postoperatif IL- 2, IL-4, IL-6 Değerleri

Gruplar arası operasyon sonrası IL-2 ve IL-4 değerleri karşılaştırıldığında anlamlı fark bulunamazken (p>0,05), IL-6 değerleri karşılaştırıldığında anlamlı fark bulundu (p<0,05). Gruplar arası postoperatif IL-2, IL- 4 ve IL- 6 değerleri tablo 7' de gösterilmiştir.

Tablo 6. Gruplar arası postoperatif IL-2, IL-4, IL-6 değerleri.

	SPİNAL	GENEL	P
	n:22	n:22	
Postop. IL-2			
pg/ml	0,13	0,14	p>0,05
Postop. IL-4			
pg/ml	8,61	7,17	p>0,05
Postop. IL-6			
pg/ml	1,79	2,66	P<0,05

4.5. Spinal Anestezi Grubunda Preoperatif ve Postoperatif IL-2, IL-4, IL-6 Değerleri

Spinal anestezi grubunda preoperatif ve postoperatif IL-2, IL-4 ve IL-6 değerleri karşılaştırıldığında postoperatif IL-4 değerinde anlamlı artış bulundu ($p<0,05$). IL-2 ve IL-6 değerlerinde anlamlı artış bulunmadı ($p>0,05$). Spinal anestezi grubunun preoperatif ve postoperatif IL-2, IL-4, IL-6 değerleri tablo 7' de gösterilmiştir.

Tablo 7. Grup I'in preoperatif ve postoperatif IL-2, IL-4, IL-6 değerleri

	PREOPERATİF n:22	POSTOPERATİF n:22	P
IL-2 pg/ml	0,11	0,13	$p>0,05$
IL-4 pg/ml	5,52	8,61	$P<0,05$
IL-6 pg/ml	1,37	1,79	$P>0,05$

4.6. Genel Anestezi Grubunda Preoperatif ve Postoperatif IL- 2, IL-4, IL-6 Değerleri

Genel anestezi grubunda preoperatif ve postoperatif IL- 2, IL-4, IL-6 değerleri karşılaştırıldığında postoperatif IL- 2, IL-4, IL-6 değerlerindeki yükselişin anlamlı olmadığı görüldü ($p>0,05$). Genel anestezi grubunun preoperatif ve postoperatif IL- 2, IL-4, IL-6 değerleri tablo 8 de gösterilmiştir.

Tablo 8. Grup II'nin preoperatif ve postoperatif IL- 2, IL-4, IL-6 değerleri

	PREOPERATİF	POSTOPERATİF	P
	n:22	n:22	
IL2			
pg/ml	0,10	0,14	p>0,05
IL4			
pg/ml	5,60	7,17	P>0,05
IL6			
pg/ml	2,20	2,66	P>0,05

5. TARTIŞMA

Anestezi yöntemi ve cerrahiye immün yanıtın değerlendirilmesinde sitokinler sıklıkla seçilen parametrelerdendir. İnflamasyona verilen yanıt multifaktöriyel olup, sitokinler inflamasyonun en güçlü mediyatörleri olarak görülmektedir. Bu çalışmada üroonkolojik cerrahi geçiren hastalarda genel ve spinal anestezinin immün sistem üzerine olan etkileri serum sitokinleri (IL-2, IL-4, IL-6) aracılığı ile karşılaştırıldı.

Kanser hastalarının immün sistemlerinde değişiklikler olduğu bilinmektedir. Kanser cerrahisi geçiren hastada kullanılan anestezi yönteminin inflamasyon üzerine olumlu ya da olumsuz etkileri cerrahi sonrası komplikasyonlar açısından son derece önemlidir.

İnflamasyon canlı dokunun travmaya verdiği yanıttır. Hasarlı bölgede kan akımı artar, bunun sonucunda ısı artışı ve kızarıklık oluşur. Doku içine sıvı sızması ve hücre sızması sonucu şişme görülür. İnflamasyonun amacı etkenleri yok etmek, etkenleri sınırlamak ve hasarlı dokuları ortadan kaldırmaktır. Sitokinler inflamatuvar cevabın en güçlü medyatörleri olarak görülmektedir. Travmaya ve enfeksiyona karşı gelişen cevabı yöneten ve yara iyileşmesini sağlayan efektör moleküllerdir. Etkilerini özgül hücrelerdeki reseptörlerine bağlanarak ve gen transkripsiyonunda düzenleme yaparak açığa çıkarırlar. Bununla birlikte travma cevabı sırasında sitokinlerin aşırı üretimi hemodinamik dengenin bozulmasına veya metabolik düzensizliklere neden olabilir (77). İnterlökinler sitokinlerin 5 alt grubundan biri olup monosit-makrofaj, mezenkimal hücreler, düz kas hücreleri, fibroblastlar, astrositler ve mikroglial hücreler gibi pek çok hücre tarafından salgılanmaktadırlar (78).

Cerrahi travma sonucu oluşan inflamasyonu azaltarak klinik olarak sistemik ve lokal yararlar elde edilebilir. Cerrahi sırasında anestezi için kullanılacak yöntemin inflamasyon üzerine olumlu ya da olumsuz etkilerine yönelik yapılan çok sayıda çalışma mevcuttur.

Bu çalışmada çalışmaya katılan tüm hastaların postoperatif IL-2, IL-4 ve IL-6 değerlerinde artış olmuştur. Ancak gruplar arası postoperatif IL-2 ve IL-4 değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı artış bulunamamıştır ($p>0,05$). Bununla birlikte gruplar arası postoperatif IL-6 artışında istatistiksel olarak anlamlı fark olup genel anestezi grubunda spinal anestezi grubuna göre postoperatif IL-6 artışı anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ($p<0,05$). Spinal anestezi uygulanan grupta postoperatif IL-2, IL-4 ve IL-6 da artış olup,

bunlardan IL-4 değerindeki artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,05$). Genel anestezi grubunda da postoperatif IL-2, IL-4 ve IL-6 değerlerinde artış bulunmuştur ancak bu artışlar istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p>0,05$).

Wada ve arkadaşları yaptıkları deneysel çalışmada sevofluran ile birlikte uyguladıkları spinal anestezinin sadece genel anestezi uygulanan kontrol grubuna göre postoperatif tümör baskılanmasında ve infeksiyonun önlenmesinde etkili olduğunu iddia etmişlerdir. Çalışma fareler üzerinde yapılmış olup farelere iv karaciğer metastaz hücreleri enjekte edilip, 12 gün sonra laparotomi ile karaciğerleri alınıp metastatik hücreleri sayılmış. Sadece genel anestezi uygulanan grupta karaciğer metastazı anlamlı olarak artmıştır. Spinal anestezi eklenen grupta bu artış daha az olmuştur. Laparotomiden 5 saat sonra IFN γ , IL-4 ve antitümör killer cell bakılmış. IFN γ ve IL-4 oranı spinal anestezi eklenen grupta yükselmiştir (79). Bizim alışmamızda da spinal anestezi grubunda postoperatif IL-4 değerindeki artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

Bykkoak ve arkadaşları hemoroidektomi vakalarında genel ve spinal anestezinin nöroendokrin hormonlar üzerine olan etkilerini kortizol, CRP, leptin, IL-6, TNF $-\alpha$ aracılığı ile karşılaştırmışlar. Hastalar genel anestezi ve spinal anestezi olarak yedişerli gruplara ayrılmış ve kan örnekleri indüksiyondan önce ve cerrahiden 24 saat sonra alınmıştır. Gruplar arasında kortizol, CRP, leptin, IL-6, TNF $-\alpha$ değerlerinde anlamlı fark bulunamamıştır (80).

Kılıç ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada elektif abdominal histerektomi yapılacak 30 hastanın 15' ine genel anestezi, 15' ine genel anestezi ile birlikte epidural anestezi uygulanıp anestezi öncesinde, cilt insizyonundan 5 dak. sonra, anestezi başlangıcından 2 saat sonra ve 24 saat sonra olmak üzere toplam 4 defa venöz kan örnekleri alınarak IL-1 β , IL-4, IL-6, TNF α ve kortizol ölçümleri karşılaştırılmıştır. Elde edilen verilere göre alt batın cerrahisinde genel anesteziye ek olarak uygulanan epidural anestezinin pro-inflamatuvar ve anti-inflamatuvar sitokinler üzerine belirgin bir etkisi gösterilememiştir (81). Bizim alışmamızda gruplar arası postoperatif IL-6 değerleri anlamlı olarak farklı olup genel anestezi grubunda spinal anestezi grubuna göre postoperatif IL-6 artışı anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ($p<0,05$).

Hogevold ve arkadaşları çimentosuz kalça protezi cerrahisi yapılan hastalarda genel anestezi ile spinal ve epidural anestezi yöntemlerinin sitokin cevabı üzerine etkilerini IL-1 β , TNF ve IL-6 aracılığı ile karşılaştırmışlardır. Genel anestezi grubu spinal/epidural anestezi grubuna kıyaslandığında postoperatif 6. ve 20. saatlerde TNF α ve IL-6 seviyelerinin spinal/epidural grubunda yüksek olduğunu göstermişlerdir (82). Bizim alışmamızda ise genel

anestezi grubu spinal grubuna kıyaslandığında postoperatif IL-6 değerleri genel anestezi grubunda anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Genel anestezi grubunda preoperatif ve postoperatif IL-2, IL-4 ve IL-6 değerleri kıyaslandığında, postoperatif değerlerde yükseliş görülmüş ancak bu yükseliş anlamlı bulunamamıştır.

Dermitzaki ve arkadaşları cerrahi operasyonlarda ve doğumda büyük bir öneme sahip immün cevabın önemli mediatörlerinden olan sitokinleri incelemek amacı ile yaptıkları klinik çalışmada sezaryen operasyonlarında farklı anestetik tekniklerin anne serumunda bulunan serum sitokinlerinin seviyelerinin randomize bir şekilde ölçülmesini esas almışlardır. Çalışmaya sezaryen operasyonu geçirecek 35 gebe hasta dahil edilmiş. Hastalar randomize bir şekilde iki gruba ayrılmış. Bir grup tiyopental, süksinilkolin ve sevofluran kullanılan genel anestezi grubu, diğer grup ise %0,5 levobupivakain ile epidural blok yapılan nöroaksiyanestezi grubudur. Hastalardan ilki operasyon masasına alındıktan sonra, ikincisi uterus insizyonundan sonra umbilikal kordun klemplenmesinden önce ve son olarak da operasyondan 24 saat sonra olmak üzere toplam üç farklı zamanda kan örneği alınarak IL-6 ve TNF- α ölçümleri yapılmış. Sonuçlar karşılaştırıldığında gruplar arası IL-6 ve TNF- α değerleri arasında anlamlı fark bulunamamış. Ancak tüm grupta operasyondan 24 saat sonra yapılan ölçümlerde IL-6 seviyeleri, ilk iki zamanda yapılan IL-6 seviyelerinden daha yüksek bulunmuş. TNF- α ölçümlerinde ise herhangi bir değişiklik bulunamamış. Çalışmanın sonuçlarına göre anestezi tekniklerinin sezaryen ameliyatlarında anne serumunda IL-6 ve TNF- α ölçümlerinde farklı etkilerinin olmadığına karar vermişlerdir (83).

6. SONUÇ

Bu çalışmada üroonkolojik cerrahi geçiren hastalarda spinal anestezi ve genel anestezi yöntemlerinin immün sistem üzerine olan etkileri serum sitokinleri aracılığı ile karşılaştırıldı. Hastaların, preoperatif ve postoperatif dönemde inflamatuvar yanıtın önemli belirteçlerinden olan IL-2, IL-4 ve IL-6 düzeylerine bakıldı.

Elde edilen sonuçlara göre;

Gruplar arası preoperatif IL-2, IL-4 ve IL-6 değerleri karşılaştırıldığında anlamlı fark görülemedi.

Gruplar arası postoperatif IL-2, IL-4 ve IL-6 değerleri karşılaştırıldığında, IL-6 değeri genel anestezi grubunda istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu.

Spinal anestezi grubunda preoperatif ve postoperatif IL-2, IL-4 ve IL -6 değerleri karşılaştırıldığında postoperatif IL-4 değerinde istatistiksel olarak anlamlı yükseklik saptandı.

Genel anestezi grubunda preoperatif ve postoperatif IL-2, IL-4 ve IL-6 değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir yükseliş bulunamadı.

Bu çalışmadaki veriler değerlendirildiğinde kanser hastalarında genel anestezi ve spinal anestezi yöntemleri karşılaştırıldığında postoperatif IL-6 düzeyi genel anestezi grubunda anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Genel anestezi yönteminin spinal anestezi yöntemine oranla proinflamatuvar bir sitokin olan IL-6 değerinde anlamlı olarak daha fazla artışa neden olduğu gösterilmiştir. Sonuç olarak üroonkolojik cerrahi geçiren hastalarda uygulanan cerrahiye ek olarak tercih edilen anestezi yönteminin de inflamatuvar bir yanıt oluşturduğu tesbit edilmiştir. Bizim çalışmamız TUR-M, orşiektomi, radikal prostatektomi ve nefrektomiye içeren üroonkolojik cerrahide gerçekleştirilmiş olup, tek bir kanser türünde benzer çalışmaların yapılması ile daha spesifik sonuçlar elde edilebileceği kanaatindeyiz.

Özet olarak oluşan inflamatuvar yanıt multifaktöriyel olmakla birlikte seçilen anestezi yönteminin de etkisi olabilir. Bununla birlikte anestezi yönteminin inflamatuvar yanıt üzerine olan etkilerinin tam olarak açıklığa kavuşması için daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

7. KAYNAKLAR

1. Erdine S. Rejiyonel Anestezi, İstanbul; Nobel Matbaacılık. 2005; 159-179.
2. Erdine S. Sinir Blokları. 1.Baskı, İstanbul; Emre Matbaacılık. 1993; 9-221.
3. Atkinson RS, Rushmman GB, Allfedlee J. Spinal Analgesia. in: A Synopsis of Anaesthesia.1 lıh ed. Buttenvort Heinemann, Oxford. 1993; Sec:4, Chapter:25, pp:691-719.
4. Collins JV. Spinal Anesthesia Principles of Anesthesiology. 3rd ed. and Febiger, Philadelphia; 1993; Vol: 2, Sec: 54, pp: 1445-1493.
5. Churchill-Davidson HC. A Practice of Anaesthesia. 5 ed. Lloyd- Luke, London; 1984; 857.
6. Kuran O. Sistemik anatomi. 1993; 74.
7. Staubesand J. İnsan anatomisi atlası. Sobotta. 1990; Cilt 2; 10.
8. Özyurt G.Yoğun Bakım, kristaloid ve kolloidler. Uludağ Üniversitesi basımevi. 133-137
9. Wikipedia the free encyclopedia. <http://en.wikipedia.org/wiki/vert>. 2006.
10. Esener Z: Klinik Anestezi. İstanbul; Logos Yayıncılık. 1995; 363-374, 403-414.
11. Kayhan Z. Klinik Anestezi. 2. Baskı. İstanbul; Logos Yayıncılık. 1997; 270 -503.
12. Kuran O. Sistemik Anatomi. İstanbul; Filiz Kitabevi. 1983; 47-54, 93.
13. Barash PG, Cullen BF. Epidural and spinal anesthesia. In: Handbook of Clinical Anesthesia. JB Lippincott Comp, Philadelphia; 1991; Sec:3, Chapter:20, pp:200-216.
14. Morgan E, Maged M. Spinal Epidural and Caudal Blocks. in: Clinical Anesthesiology. 1st ed. Prentice-Hall International Inc, Los Angeles; 1991; Sec:3, Chapter:16, pp: 189-211.
15. Carsten S. <http://www.schmeh.de/anatomie/index.php?ana=sinuntextr#>, 2000.
16. Murray AM et al. Crystaloid versus colloid for circulating preload for epidural caesarean section Anaesthesia 1989; 44, 463.
17. Colins V. Principles of Anesthesiology. Philadelphia; Lea & Ferbiger, Cilt 2, 1993; p 1445-1497, 1498-1512.
18. Miller Roland D. MD: Anesthesia. New York; Churchill Livingston, 1994; Cilt 1-2, p 489-521, 1377-1533, 2139-2141.
19. Barash Paul G. MD: Management of Anaesthesia. Third Edition JB Lippincott Company, Philadelphia; 1995; p 509-544.
20. Ezzekial Mark R. Anesteziyoloji el kitabı, İstanbul; Nobel matbaacılık. 2006; 179.
21. The CIBA: Colection of Medical Illustration. Svvtzerland; CIBA GEIGY Ltd. Basel, 1989.
22. Erenğül A: Lokal Anestezi. İstanbul; Nobel Tıp Kitabevi. 1992; 12-15, 62-87.
23. Morgan G.A., Maged S.M. Clinical Anesthesiology, Appleton Lange. Los Angeles; 2002; 220 - 232.
24. Wildsmith JAW. Peripheral nerve and local anaesthetic drugs. Br. J. Anaesthesia. 1986; 692-700.
25. Cavino BG. Pharmacology of local anaesthetic agents. Br. J. Anaesthesia. 1986; 717-731.
26. Kayaalp O. Tıbbi Farmakoloji. 8. Baskı. Ankara; Haccettepe Taş Kitapçılık. 1998;

- 797- 810.
27. Dudziak R, Uihlein M. The solubility of local anaesthetics in cerebrospinal fluid and the dependency of the process on the hydrogen ion concentration. *Spinal Anesthesia*. 1978; 32-37.
 28. Moore DC, Batra MS. The components of an effective test dose prior to epidural blok. *Anesthesiology*. 1981; 693-696.
 29. April Ernest W. The Back. in: *Anatomy*. 1sted. Hanval Publishing Comp. Pennsylvania; 1984; Chapter: 19, 271-285.
 30. Eappen S, Datta S. Pharmacology of Local Anesthetics. *Seminars in Anesthesia, Perioperative Medicine and Pain*. 1998; 17: 1, p 10-17.
 31. Svetlov VA, Kozlov SP. Pharmacology of local anesthetics and clinical aspects of segment blockade. *Epidural anesthesia*. *Anesteziol Reanimatol* 5. 1997; 52-55.
 32. Tucher GT. Pharmacokinetics of local anaesthetics. *B. J. Anaesthesiol* 58. 1986; 717-731.
 33. Bromage PR. The comparison of the hydrochloride and carbondioxide saltz of lidocaine and prilocaine in epidural analgesia. *Açta anaesth Scand*, 1965; 16 (suppl.): 55.
 34. Morrison DH. Alkalinization of local anaesthetics. *Can. J. Anaesth*. 1995; 42 (12): 1076-9.
 35. Göktuna S. Tek taraflı inguinal herni operasyonlarında İntratekal 0.5% Hiperbarik Bupivakain ile 0.5% Hiperbarik Bupivakain - Morfin kombinasyonu uygulamalarının hemodinamik stabilite, duyuşal ve motor blok ve postoperatif analjezisi açısından karşılaştırılması. Uzmanlık Tezi, İstanbul, 2006.
 36. De Jong RH. Local anesthetic pharmacology: Regional Anesthesia and Analgesia. 1th edition. Brown DL (ed) WB Saunders. Philadelphia; 1996; 124-142.
 37. Tucker GT, Mather LE. Properties, absorption and disposition of local anesthetic agents: Neural Blockade in Clinical Anesthesia and Management of Pain. 3 th edition. Cousins MJ, Bridenbaugh PO (eds) Lippincott-Raven, Philadelphia; 1998; 55-95.
 38. Crews JC, Foreman AS, Weller RS, et al. Onset, duration, and dose tolerability of levobupivacaine 0.5 % for axillary brachial plexus neural blockade (abstr.). 1998; *Anesthesiology* 89 (3A) (Suppl.): 894.
 39. Howe JB. Local anesthetics: in *Anesthetic Physiology and Pharmacology*. McCaughey W, Clarke RJS, Fee JPH, Wallace WFM (eds) Churchill Livingstone. New York; 1997; 83-100.
 40. Collins VJ. Lokal anesthetics: Principles of Anesthesiology. 3th. Edition. Collins VJ (ed) Lea&Febiger, Philadelphia; 1993; 1232-1281.
 41. Denson DD, Behbehani NM, Gregg RV. Enantiomer-specific effects of an intravenously administered arrhythmogenic dose of bupivacaine on neurons of the nucleus tractus solitarius and the cardiovascular system in the anesthetized rat. *Reg anesth* 1992; 17: 311-6.
 42. Kayhan Z. Klinik Anestezi. Ankara; Logos Yayıncılık Tic. Aş. 1997; 56-291.
 43. Morgan G, Mikhail M, Murray M. *Clinical Anesthesiology*. 3 ed. Los Angeles; The McGraw-Hill Companies Inc. 2002; 435-459.
 44. Edmond I. Eger. Desflurane, An Overview Of Its Properties. *Clinical Drug Appraisal*. 1993;3: 87- 91.
 45. Eger II E I. New Inhalational Agents Desflurane And Sevoflurane. *Can J Anaesth* 1993; 40: 5:pp R3-R5.
 46. Young CJ, Apfelbaum JL. Inhalation Anesthetics: Desflurane And Sevoflurane. *J Clin*

- Anesth. 1995; 564-577.
47. Eger, EI: II. New Inhaled Anesthetics, *Anesthesiology*, 1994; 80: 906-922.
 48. Ebert TJ, Harkin JP, Muzi M. Cardiovascular Responses To Sevoflurane: A Review. *Anesth Analg*. 1995; 81 (6s);11-22.
 49. Consen PF, Vollmar B, Habazettl H et al. Systemic And Regional Haemodynamics Of Isoflurane In Rats. *Anesth. Analg*. 1992; 74: 79.
 50. Bernard JM, Wouters PF, Doursout M-F et al. Effects of Sevoflurane and Isoflurane on Cardiac and Coronary Dynamics in Chronically Instrumented Dogs. *Anesthesiology*, 1990; 72: 659.
 51. Pagel PS, Kampine JP, Schmeling WT et al. Comparison of Systemic and Coronary Hemodynamic Actions of Desflurane, Isoflurane, Halothane and Enflurane in the Chronically Instrumented Dog. *Anesthesiology*, 1991; 74: 539.
 52. Ebert TJ, Muzi M et al. Sympathetic Hyperactivity During Desflurane Anesthesia in Healthy Volunteers. A Comparison with Isoflurane, *Anesthesiology*, 1993; 79: 44-53.
 53. Weiskopf RB et al. Rapid Increase In Desflurane Concentration Is Associated With Greater Transient Cardiovascular Stimulation Than With Rapid Increase In Isoflurane Concentration In Humans, *Anesthesiology*, 1994; 80: 1035-45.
 54. Weiskopf RB, Cahalan MK et al. Cardiovascular Actions Of Desflurane In Normocarbic Volunteers. *Anesth Analg*. 1991; 73: 143.
 55. Malan TP, DiNardo JA et al. Cardiovascular Effects Of Sevoflurane Compared With Those Of Isoflurane In Volunteers. *Anesthesiology*, 1995; 83: 918.
 56. Ebert TJ, Muzi M et al. The Neurocirculatory Responses To Sevoflurane Anesthesia In Humans: A Comparison To Desflurane. *Anesthesiology*, 1995; 83: 88-95.
 57. Tanaka M, Nishikawa T. Arterial Baroreflex Function In Humans Anaesthetized with Sevoflurane. *Br. J. Anaesth*. 1999; 82: 350.
 58. Ebert TJ, Perez F et al. Desflurane-Mediated Sympathetic Activation Occurs In Humans Despite Preventing Hypotension and Baroreceptor Unloading. *Anesthesiology*, 1998; 88: 1227.
 59. Moore MA, Weiskoph RB et al. Increases Of End-Tidal Desflurane Concentration To Greater Than 5% Transiently Increase Heart Rate And Blood Pressure In Humans. *Anesthesiology*, 1994; 81: 94.
 60. Pacentine GG, Muzi M et al. Effects Of Fentanyl On Sympathetic Activation Associated With The Administration Of Desflurane. *Anesthesiology*, 1995; 82: 823.
 61. Weiskopf RB et al. Cardiovascular Stimulation Induced by Rapid Increases in Desflurane Concentration in Humans Results From Activation of Tracheopulmonary and Systemic Receptors. *Anesthesiology*, 1995; 83: 1173.
 62. Frink E. J., Brown. B. R. Sevoflurane *Baillieres, Clin. Anaesth*. 1993; 7(4): 899-913.
 63. McClain C.J., Barve S., Deaciuc I., Kugelmas M., Hill D. Cytokines in alcoholic liver disease. *Seminars in Liver Disease*. 1999; 19: 205-219.
 64. Burger D., Dayer J.M. Cytokines, acute-phase proteins and hormones: IL-1 and TNF- α production in contact-mediated activation of monocytes by T lymphocytes. *New York Academy of Sciences*. 2002; 966: 464-473.
 65. Elenkov I.J., Chrousos G.P. Stress hormones, preinflammatory and antiinflammatory cytokines and autoimmunity. *New York Academy of Sciences*. 2002; 966: 290-303.
 66. Foxwell B.M., Barrett K., Feldmann M. Cytokine receptors: structure and signal transduction. *Clin Exp Immunol*. 1992; 90: 161-169.
 67. Felgin RD, Adcock LM, Miller DJ. Postnatal bacterial infections. In: Fanaroff AA, Martin RJ. *Neonatal Perinatal Medicine 5th ed. Vol 2*, Philadelphia Mosby Year Book

- 1992; 612-659.
68. Dinarello CA, Wolf SM. The role of IL-1 in disease. *N Engl J Med.* 1993; 328: 106-113.
 69. Howard MC, Miyajima A, Coffman R. T cell derived cytokines and their receptors. In: Paul WE. *Fundamental Immunology.* 3rd ed. New York: Raven Press Ltd. 1993; 763-800.
 70. Dinarello CA: IL-1 and IL-1 antagonism. *Blood,* 1991; 77: 1627-1652.
 71. Meuer SC, Dumman H, Meyer zum Buschenfelde KH, et al. Low dose IL-2 induces systemic immune response against HbsAg immunodeficient non responders to hepatitis B vaccination. *Lancet.* 1989; 1: 15-17.
 72. Kılıçturgay K. *İmmunolojiye Giriş.* 3. basım. Bursa; Güneş ve Nobel Tıp Kitabevleri. 1994; 72-83.
 73. La Pine TR, Hill HR. Immunomodifiers applicable to the prevention and management of infectious diseases in children. In: Aranoff SC, Hughes WT, Kohl S, Spect WT, Wold ER. *Advances in Pediatric Infectious Diseases.* Chicago: Mosby Year Book. 1994; 36-43.
 74. Helmy SAK, Wahlay MAM and M. El Nawaway. The effect of anaesthesia and surgery on plasma cytokine production. *Anaesthesia.* 1999; 54: 773-738
 75. Richards C, Gauldie J. Cytokine control of acute phase protein expression. *John Libbey Euro Text.* Paris. 1991; 2950.
 76. Chiesa C, Signore F, Assuma M, Buffone E, Tramontozzi P, Osborn J, Pacifico L. Serial measurements of C-reactive protein and interleukin-6 in the immediate postnatal period: reference intervals and analysis of maternal and perinatal confounders. *Clinical Chemistry.* 2001; 47: 1016-1022.
 77. Lin E, Calvano SE, Lowry SF et al. Inflammatory cytokines and cell response in surgery. *Surgery* 2000; 127: 117-26.
 78. Burtis C. A. *Tietz Textbook Of Clinical Chemistry.* Third edition. 1999.
 79. Wada H., Seki S., Takahashi T. Et al. Combined spinal and general anesthesia attenuates liver metastasis by preserving T71/T72 cytokine balance. *Anesthesiology.* 2007; 106 (3): 499-506.
 80. Buyukkocak U. et al. Similar effects of general and spinal anaesthesia on perioperative stress response in patients undergoing haemorrhoidectomy. *Mediators of Inflammation.* 2006; 1-5.
 81. Kılıç R., Yaşar M.A., Avcı L., Demirel İ., Yaşar D. Alt batın cerrahisi olgularında genel anesteziye eklenen epidural anestezinin plazma sitokinleri ve kortizol seviyelerine etkisi. *Fırat Tıp Dergisi,* 2005; 10 (2): 59-63.
 82. Hogevoold H. E., Lyberg T. et al. Changes in plasma IL-1 β , TNF- α and IL- 6 after total hip replacement surgery in general or regional anaesthesia. *CYTOKİNE.* 2000; 12 (7): 1156-1159.
 83. Dermitzaki E., Staikou C. et al. A randomized study of maternal serum cytokine levels following cesarean section under general or neuraxial anesthesia. *International Journal of Obstetric Anesthesia.* 2009; 18: 33-37.