

T.C.
FIRAT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI

LAPAROSKOPİK KOLESİSTEKTOMİLERDE GENEL
ANESTEZİYE EKLENEN TORAKAL EPİDURAL
ANALJEZİNİN SİTOKİN YANITA ETKİLERİ

UZMANLIK TEZİ
Dr. Sibel ÖZCAN

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Ömer Lütfi ERHAN

ELAZIĞ
2011

DEKANLIK ONAYI

Prof. Dr. İrfan ORHAN.....

DEKAN

Bu tez Uzmanlık Tez standartlarına uygun bulunmuştur.

Prof. Dr. Ömer Lütfi ERHAN.....

Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı

Tez tarafımızdan okunmuş, kapsam ve kalite yönünden Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Ömer Lütfi ERHAN

Danışman

Uzmanlık Sınav Jüri Üyeleri

.....

.....

.....

.....

.....

*Annem ve oğullarım
Göktuğ ve Türker'e...*

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bana her konuda yardımcı olan deneyimlerinden faydalandığım, desteğini her zaman yanımda hissettiğim, bilgi ve becerilerimin artmasında büyük katkıları olan Anabilim Dalı Başkanımız değerli hocam Prof. Dr. Ömer Lütfi ERHAN’a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

İhtisasım süresince eğitimime büyük katkısı bulunan, ilgi ve emeklerini esirgemeyen, bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım Anabilim Dalımızda görev yapmakta olan değerli hocalarım Prof. Dr. S. Ateş ÖNAL, tezimin konusunun seçimi ve oluşturulması döneminde tez danışmanım olan Prof. Dr. M. Akif YAŞAR ile Prof. Dr. M. Kemal BAYAR, Doç. Dr. Azize BEŞTAŞ ve Yrd. Doç. Dr. A. Belin ÖZER’e teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim boyunca beraber çalıştığım araştırma görevlisi arkadaşlarıma, ameliyathane, Anestezi Yoğun Bakım ve Algoloji kliniği çalışanlarına teşekkür ederim.

Bu tezin gerçekleşmesinde maddi kaynaklarından yararlanan Fırat Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri (FÜBAP) birimine şükranlarımı sunarım.

Ayrıca asistanlık eğitimim süresince hep yanımda olan, sevgi ve desteğini hiçbir zaman esirgemeyen sevgili eşim, kıymetli annem ve canım oğullarıma teşekkür ederim.

ÖZET

Laparoskopik kolesistektomide postoperatif ağrı az fakat, karşılaşılan en sık problemdir. Anestezi, cerrahi girişim ve ağrı vücut için stres yaratıcı olup, nöro-immüno-endokrin sistemlerden değişik yanıtların ortaya çıkmasına neden olmaktadır. Oluşan bu yanıtta kullanılan anestezi maddelerinin farmakolojik etkisi, anestezinin şekli, süresi ve derinliği gibi faktörler de etkili olmaktadır.

Çalışmamızda laparoskopik kolesistektomilerde genel anestezi ve torakal epidural analjezi kombinasyonunun sitokin yanıt üzerine olan etkilerini araştırdık.

Elektif laparoskopik kolesistektomi operasyonu yapılan ASA I, II ve III risk grubundan 60 yetişkin hasta dört gruba ayrıldı ve indüksiyon öncesi T9-10 seviyesinden epidural kateter yerleştirildi. Cerrahi insizyondan önce epidural kateterden grup B’de bupivakain ve fentanil, grup L’de levobupivakain ve fentanil, grup F’de salin ve fentanil ve grup S’de salin infüzyonu başlatıldı.

Grupların demografik özellikleri, intraoperatif ve postoperatif kalp atım hızı, ortalama arteriyel basınç ve periferik oksijen satürasyonu değerleri arasında fark yoktu. Grup L’nin postoperatif diğer gruplardan daha düşük vizüel analog skalaya (VAS) sahip olduğu tespit edildi. Grup B’nin de düşük VAS’a sahip olduğu ancak Grup L’ye göre yüksek olduğu belirlendi. Grup F’de ise VAS’ın postoperatif 30. dakika, 1. saat ve 2. saatlerde grup S’ye göre düşük olduğu diğer zaman aralıklarında benzer olduğu tespit edildi.

Hastalardaki IL-6, IL-8 ve IL-10 seviyeleri 2. saatte artmaya başladı ve 24. saatte bazal seviyesine geri döndü. Epidural salin uygulanan gruptaki interlökin düzeyleri diğer gruplara oranla daha yüksek tespit edildi.

Sonuç olarak çalışmamızda genel anestezi ile birlikte uygulanan torakal epidural analjezi, stres yanıtı baskılayarak intraoperatif ve postoperatif ilk 24 saatte daha iyi hemodinamik stabilizasyon ve ağrı kontrolü sağladı. Ancak bu etkinin lokal anestezi ve opiyoid kombinasyonu ile daha belirgin olduğunu saptadık.

Anahtar Kelimeler: Laparoskopik kolesistektomi, bupivakain, levobupivakain, fentanil, IL-6, IL-8, IL-10

ABSTRACT

THE EFFECT OF COMBINATION OF GENERAL ANAESTHESIA AND THORACAL EPIDURAL ANALGESIA ON CYTOKINE RESPONSE IN LAPAROSCOPIC CHOLECYSTECTOMY

Postoperative pain is the most common problem but is not often in laparoscopic cholecystectomy. Anaesthesia, surgery performing and pain are stressful and cause different reactions in neuro-immuno-endocrine systems. Many factors such as pharmacological effect of used drugs and kind and deep of anaesthesia can affect to these reactions. In this study, we looked into the effect of combination of general anaesthesia and thoracal epidural anaesthesia on cytokine reaction in laparoscopic cholecystectomy.

Sixty adult patients with elective laparoscopic cholecystectomy were divided to 4 groups and epidural catheters were implanted at the T9-10 levels before induction. Bupivacaine and fentanyl to the group B, levobupivacaine and fentanyl to the group L, saline and fentanyl to the group F and saline to the group S were infused via epidural catheter before surgical incision.

There were no differences among the demographic features and heart rate, mean arterial pressure and peripheral oxygen saturation values of groups. Group L had lower visual analogue scale (VAS) value than the postoperative other groups. Group B had lower VAS value as well, but this value was higher than the Group L. As for group F, VAS values were lower at 30min, 1 and 2 hours compared to Group S. IL-6, IL-8 and IL-10 levels started to increase at 2 hour and returned basal level at 24 hour. Interleukin levels were increased in epidural saline administered group compared to the other groups.

In conclusion, the performing of general anaesthesia together with the thoracal epidural anaesthesia provided pain control and hemodynamic stabilisation more efficiently at the first 24 hours in intraoperative and postoperative period by suppressing stress reaction. However we determined that this effect was more obvious with the local anaesthetic and opiod combination.

Key words: Laparoscopic cholecystectomy, bupivacaine, levobupivacaine, fentanyl, IL-6, IL-8, IL-10

İÇİNDEKİLER

BAŞLIK.....	i
DEKANLIK ONAYL.....	ii
İTHAF	iii
TEŞEKKÜR.....	iv
ÖZET.....	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER.....	vii
TABLO LİSTESİ.....	xii
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	xii
KISALTMALAR LİSTESİ	xiii
1.GİRİŞ	1
1.1.Genel Bilgiler.....	2
1.1.1. Laparoskopik Kolesistektomi.....	2
1.1.1.1. Tarihçe	2
1.1.1.2. Laparoskopik Kolesistektominin Endikasyonları.....	3
1.1.1.3. Laparoskopik Kolesistektominin Kontrendikasyonları	3
1.1.1.4. Cerrahi Teknik.....	4
1.1.1.5. Laparoskopik Kolesistektominin Üstünlükleri.....	4
1.1.1.6. Laparoskopik Kolesistektominin Komplikasyonları	5
1.1.1.7. Pnömooperitonyum.....	5
1.1.1.8. Karbondioksitin Sistemik Absorpsiyonu	7
1.1.2. Anestezik Yaklaşım.....	7
1.1.2.1. Anestezi Teknikleri.....	7
1.1.3. Epidural Anestezi ve Analjezi.....	8
1.1.3.1. Epidural Aralığın Anatomisi	8
1.1.3.2. Epidural Anestezi.....	8
1.1.3.3. Epidural Anestezide Lokal Anesteziğin Dağılımı, Etki Yeri ve Mekanizması	9
1.1.3.4. Epidural Anestezide Lokal Anesteziğin Etki Hızı ve Süresi	10
1.1.3.5. Epidural Anestezi Düzeyini Etkileyen Faktörler.....	10

1.1.3.6. Epidural Anestezi Endikasyonları	11
1.1.3.7. Epidural Anestezi Tekniği.....	11
1.1.3.7.1. Negatif Basınç Yöntemleri	11
1.1.3.7.2. Direnç Kaybı Yöntemi	12
1.1.3.8. Epidural Anestezi Uygulaması İçin Orta Hattan Yaklaşım	13
1.1.3.9. Epidural Anestezi Uygulaması İçin Paramedian (Paraspinöz, Lateral) Yaklaşım	14
1.1.3.10. Epidural Anestezi Kontrendikasyonları	14
1.1.3.11. Epidural Anestezi Komplikasyonları.....	14
1.1.4. Torasik Epidural Anestezi.....	16
1.1.4.1. Torasik Epidural Anestezi Endikasyonları.....	17
1.1.4.2. Torasik Epidural Anestezi ve Analjezinin Etkileri.....	18
1.1.4.2.1. Kardiyovasküler Sistem	18
1.1.4.2.2. Koagülasyon Sistemi.....	19
1.1.4.2.3. Solunum Sistemi	19
1.1.4.2.4. Gastrointestinal Sistem.....	20
1.1.4.3. Sürekli Epidural Analjezi.....	20
1.1.5. Lokal Anestezikler.....	21
1.1.5.1. Lokal Anesteziklerin Etki Mekanizması.....	22
1.1.5.1.1. Spesifik Reseptör Teorisi	22
1.1.5.1.2. Yüzeyel Şarj Teorisi.....	22
1.1.5.1.3. Membran Ekspansiyonu Teorisi	22
1.1.5.2. Lokal Anesteziklerin Yapısı.....	22
1.1.5.2.1. Lokal Anesteziklerin Kimyasal Yapılarına Göre Sınıflandırılması.....	23
1.1.5.3. Lokal Anesteziklerin Farmakokinetiği	23
1.1.5.3.1. Lokal Anesteziklerin Emilimi.....	23
1.1.5.3.2. Lokal Anesteziklerin Dağılımı	23
1.1.5.3.3. Lokal Anesteziklerin Metabolizma ve Atılımı	23
1.1.5.4. Bupivakain	24
1.1.5.4.1. Bupivakainin Santral Sinir Sistemi Üzerine Olan Etkileri.....	25
1.1.5.4.2. Bupivakainin Kardiyovasküler Sistem Üzerine Etkileri.....	25

1.1.5.5. Levobupivakain	25
1.1.5.5.1. Levobupivakainin Farmakokinetik Özellikleri.....	26
1.1.5.5.2. Levobupivakainin Farmakodinamik Özellikleri.....	26
1.1.5.5.3. Levobupivakainin Anestezik Etkisi	27
1.1.5.5.4. Levobupivakainin Metabolizması.....	27
1.1.5.5.5. Levobupivakainin Etki Mekanizması	27
1.1.5.5.6. Levobupivakainin Kardiyovasküler Sisteme Etkileri	27
1.1.5.5.7. Levobupivakainin Santral Sinir Sistemine Etkileri.....	27
1.1.5.5.8. Levobupivakainin Terapötik Kullanımı	28
1.1.5.5.9. Levobupivakainin Dozaj ve Veriliş Yolları	28
1.1.6. Opiyoidler	28
1.1.6.1. Opiyoidlerin Sınıflandırması.....	29
1.1.6.2. Fentanil.....	29
1.1.6.2.1. Fentanilin Farmakokinetik Özellikleri	29
1.1.6.2.2. Fentanilin Metabolizma ve Atılımı	30
1.1.6.2.3. Fentanilin Sistemler Üzerine Etkileri.....	30
1.1.6.2.3.1. Solunum Sistemi	30
1.1.6.2.3.2. Kardiyovasküler Sistem.....	30
1.1.6.2.3.3. Santral Sinir Sistemi (SSS).....	31
1.1.6.2.3.4. Otonom Sinir Sistemi	31
1.1.6.2.3.5. İmmün Sistem	31
1.1.6.3. Epidural Opiyoidlerin Etki Mekanizması	31
1.1.7. Stres Yanıt.....	32
1.1.7.2. Anestezinin Stres Yanıtına Etkisi	34
1.1.7.2.1. Genel Anestezi.....	34
1.1.7.2.2. Rejyonel Anestezi.....	35
1.1.7.1. Cerrahiye Stres Yanıt	33
1.1.7.3. Stres Yanıtın Fonksiyonel Sonuçları	36
1.1.8. Sitokinler	36
1.1.8.1. Sitokinlerin Fonksiyonlarına Göre Sınıflandırılması.....	38
1.1.8.2. Interlökin - 6.....	39

1.1.8.3. İnterlökin-8.....	40
1.1.8.4. İnterlökin-10.....	40
2. GEREÇ ve YÖNTEM.....	41
2.1. Çalışma Protokolü.....	41
2.2. İstatistiksel Değerlendirme.....	44
3. BULGULAR.....	45
3.1. İntraoperatif Veriler.....	45
3.1.1. Kalp Atım Hızı (atım/dk).....	45
3.1.2. Ortalama Arteryal Basınç (mmHg).....	46
3.1.3. Periferik Oksijen Satürasyonu.....	47
3.2. Postoperatif Hemodinamik Veriler.....	47
3.2.1. Kalp Atım Hızı (atım/dk).....	47
3.2.2. Ortalama Arteryal Basınç (mmHg).....	48
3.2.3. Vizüel Analog Skala.....	48
3.3. İnterlökin Değerleri.....	50
3.3.1. Serum Fizyolojik Grubunun İnterlökin Değerleri.....	50
3.3.2. Fentanil Grubunun İnterlökin Değerleri.....	51
3.3.3. Bupivakain Grubunun İnterlökin Değerleri.....	52
3.3.4. Levobupivakain Grubunun İnterlökin Değerleri.....	53
3.3.5. Tüm Grupların İnterlökin Değerleri.....	54
4. TARTIŞMA.....	56
5. KAYNAKLAR.....	64
6. ÖZGEÇMİŞ.....	76

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Olguların demografik özelliklerinin gruplara göre dağılımı	45
Tablo 2. Olguların kalp atım hızlarının gruplara göre dağılımı.....	46
Tablo 3. Olguların ortalama arteriyel basıncının gruplara göre dağılımı.....	46
Tablo 4. Periferik O ₂ satürasyonunun gruplara göre dağılımı	47
Tablo 5. Tüm gruplarının postoperatif KAH değerleri	47
Tablo 6. Tüm gruplarının postoperatif ortalama arteriyel basınç değerleri.....	48
Tablo 7. Tüm gruplarının postoperatif ortalama VAS değerleri.	49
Tablo 8. Grup S’de IL-6, IL-8 ve IL-10 seviyeleri.	50
Tablo 9. Grup F’de IL-6, IL-8 ve IL-10 seviyeleri.	51
Tablo 10. Grup B’de IL-6, IL-8 ve IL-10 seviyeleri.....	52
Tablo 11. Grup L’de IL-6, IL-8 ve IL-10 seviyeleri	53
Tablo 12. Tüm grupların interlökin seviyeleri.....	54

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. Epidural aralıktaki yapılar	9
Şekil 2. Cerrahiye bağlı sempatik aktivasyonda nöral yolaklar.	18
Şekil 3. Bupivakainin kimyasal yapısı.....	24
Şekil 4. Levobupivakainin kimyasal yapısı	26
Şekil 5. Tüm gruplarının postoperatif VAS değerlerinin zamana göre değişimi.....	49
Şekil 6. Grup S’de interlökin seviyelerinin zamana göre değişimi	50
Şekil 7. Grup F’de interlökin seviyelerinin zamana göre değişimi	51
Şekil 8. Grup B’de interlökin seviyelerinin zamana göre değişimi.....	52
Şekil 9. Grup L’de interlökin seviyelerinin zamana göre değişimi.....	53
Şekil 10. Tüm grupların interlökin seviyelerinin zaman bağımlı değişimi	55

KISALTMALAR LİSTESİ

ASA	: American Society of Anesthesiologist
B	: Bupivakain
BOS	: Beyin omirilik sıvısı
BTZ	: Benzodiyazepin
CO₂	: Karbondioksit
DAB	: Diastolik arterial basınç
EKG	: Elektrokardiyografi
Ekst	: Ekstübasyon
Ent	: Entübasyon
EP	: Epidural
F	: Fentanil
GA	: Genel anestezi
G-CSF	: Granülosit koloni stimülan faktör
GM-CSF	: Granülosit makrofaj koloni stimülan faktör
IFN	: Interferon
IL	: İnterlökin
In	: İndüksiyon
İns	: İnsizyon
KAH	: Kalp atım hızı
KVS	: Kardiyovaküler Sistem
L	: Levobupivakain
LA	: Lokal anestezi
LT	: Lenfotoksin
M-CSF	: Monosit-makrofaj koloni stimülan faktör
ml	: mililitre
mmHg	: milimetre civa
N₂O	: Nitrözoksit
O₂	: Oksijen
OAB	: Ortalama arteriyel basınç
Op	: Operasyon

Ort	: Ortalama
pg	: pikogram
S	: Serum fizyolojik
SAB	: Sistolik arterial basınç
SpO₂	: Periferik oksijen satürasyonu
SS	: Standart sapma
SSS	: Santral sinir sistemi
TEA	: Torasik epidural analjezi
TNF	: Tümör nekrotizan faktör
TGF	: Transforming büyüme faktörü
VAS	: Visüel Analog Skala

1.GİRİŞ

Laparoskopik kolesistektomi 1988 yılından beri semptomatik kolelitiyazis tedavisinde seçilen bir prosedür olmaktadır (1).

Laparoskopik kolesistektomide postoperatif ağrı, açık kolesistektomilere göre daha az olmasına karşın, postoperatif dönemde karşılaşılan en sık problemdir. Ağrı; cerrahi manuplasyona, intraperitoneal verilen karbondioksitin (CO_2) irritasyonuna, intraabdominal basınç artışına, safranin neden olduğu peritonite ve trokarların neden olduğu travmaya bağlıdır (2-4). Hastaların çoğunluğu subdiyafragmatik periton ve mezenter yolak irritasyonuna bağlı omuz ağrısından şikayet ederler. Semptomlar diyafragmayı innerve eden frenik sinir (C4) uyarımına bağlıdır (4).

Ağrı genellikle cerrahinin olduğu gün daha yoğun olup 3-4 gün içerisinde azalır. Hastaların %13'ünde taburcu sonrası birinci haftada ağrı devam eder. Hastaların %17-41' inde cerrahi sonrası hastanede kalmanın en sık sebebi ağrıdır (5, 6).

Laparoskopik kolesistektomi sonrası akut ağrı, kronik ağrıya dönüşebilmektedir. Bu postlaparoskopik kolesistektomi sendromu olarak adlandırılır (7).

Anestezi, cerrahi girişim, sıvı-elektrolit değişiklikleri, hemoraji, hipoksi ve ağrı gibi faktörler vücut için stres yaratıcı nitelikte olup, nöro-immüno-endokrin sistemlerden değişik yanıtların ortaya çıkmasına neden olmaktadır. Oluşan bu yanıtta travma ile beraber kullanılan anestezi maddelerin farmakolojik etkisi, anestezinin şekli, süresi ve derinliği gibi faktörlerde etkili olmaktadır (8).

Cerrahi travmaya stres yanıt, hipotalamik pitiüter adrenal aksın aktivasyonu ve inflamatuvar sitokinlerin salınımını içerir. İnflamatuvar sitokinler, özellikle IL-6 ve IL-8 bu yanıtta önemli rol oynar (9, 10).

IL-6; yaralanma sırasında ve nekahat döneminde hepatik akut faz yanıtın önemli bir mediyatörüdür. Yaralanma sonrası dolaşımda 60 dakikada tespit edilebilir, 4-6 saatlerde pik yapar ve 10 gün boyunca dolaşımda kalır. Major abdominal cerrahi sırasında ve sonrasında salınımının arttığı gösterilmiştir. Proinflamatuvar ve antiinflamatuvar etkileri vardır (10). IL-8; yaralanma sonrası salınımı ve aktivitesi IL-6 ile benzerdir. Hemodinamik instabilite sağlamaz, fakat nötrofillerin potent

aktivatörü ve kemoatraktandır (10). IL-10; IL-1 ve TNF- α nın makrofaj ve monositlerden salınımını inhibe eder (10).

İnflamatuvar sitokinler IL-6, IL-8 ve G-CSF major abdominal cerrahiden sonra ve cerrahi sırasında up-regüle olduğu bildirilmiştir (11).

Yıllardır cerrahinin immün fonksiyonları suprese ettiği bilinmektedir, perioperatif ağrının rolü ise yeni çalışılmaktadır. Ağrıyı dindiren anestezi teknikleri ve perioperatif analjezi cerrahinin indüklediği immün süpresyona karşı koruma sağlayabilir.

Ağrı tedavisinde spinal veya epidural yolla lokal anestezik (LA) veya opiyoid uygulayarak assendan yolun komple bloğu daha etkili bir yöntemdir. Postoperatif ağrının preoperatif dönemden başlayarak kontrol altına alınabileceği fikri, preemptif analjezi kavramı, Crile tarafından ilk defa 1913 yılında ele alınmıştır (12).

Nosiseptif uyarılardan önce antinoseptif önlemlerin alınması ile santral sensitizasyon oluşumu engellenebilmektedir. Şiddetli nosiseptif uyarılar sadece zedelenmenin primer fazı olan insizyon sırasında olmayıp daha sonraki ve postoperatif dönemde içeren ve zedelenmenin sekonder inflamatuvar fazını oluşturan dönemde de sürer. Bu sebeple noksiyöz uyarıların etkili bir şekilde blokajına cerrahi girişimden önce başlanmalı, perioperatif ve postoperatif dönemde sürdürülmelidir (4).

Çalışmamızda laparoskopik kolesistektomilerde genel anestezi ve torakal epidural analjezi kombinasyonunun sitokin yanıt üzerine olan etkilerini araştırmayı amaçladık.

1.1.Genel Bilgiler

1.1.1. Laparoskopik Kolesistektomi

1.1.1.1. Tarihçe

Safra taşı hastalığı gelişmiş ülkelerde sık görülen bir sorundur. Prevalansı yaş, cinsiyet ve etnik gruplara göre değişir. Safra taşı olan insanların % 40-60'ı asemptomatik seyir gösterirken, semptomatik kolelitiyazisi olan olguların çoğunda da asemptomatik bir dönem bulunur. Semptomatik safra taşlarının % 20'si akut

kolesistit tablosu ile başvururken, % 10'unda komplike kolesistit (sarılık, kolanjit, pankreatit), % 60-70'i ise kronik kolesistit semptomları ile gelirler (13-15).

Safra taşlarının günümüzde bilinen en etkin tedavisi kolesistektomidir. Günümüzde kolesistektomi açık ve laparoskopik olmak üzere iki yöntemle yapılmaktadır.

Laparoskopi terimi (yunanca laparo: karın boşluğu, skopein: incelemek) endoskoplara karın boşluğunu incelemek anlamına gelmektedir. Laparoskopinin ilk uygulaması, 1901'de George Kelling tarafından Nitze sistoskobu kullanılarak, canlı bir köpeğin karın boşluğu incelenerek yapılmıştır. Kelling bu işleme "koelioskopi" adını vermiştir (1). İsveçli Dr. H.C. Jacobaeus, insanda yapılmış ilk laparoskopik girişimi gerçekleştirerek, 1911'de büyük bir seri yayınlamıştır (1).

1987'ye kadar jinekolojik amaçla kullanılan laparoskopi tekniğini ilk kez Lion'da Dr. Philippe Mouret kolesistektomi için kullanmıştır (16).

Türkiye'de ilk laparoskopik kolesistektomiyi 1990 yılı Ekim ayında, Prof. Dr. Ergun Göney, İstanbul SSK Okmeydanı Hastanesi'nde gerçekleştirmiştir (1).

1.1.1.2. Laparoskopik Kolesistektominin Endikasyonları (17)

- Taşlı safra kesesi,
- Safra kesesi polipleri,
- Non-fonksiyone safra kesesi,
- Kalsifiye safra kesesi ve
- Kronik taşsız kolesistit (akalküloz)'tir.

1.1.1.3. Laparoskopik Kolesistektominin Kontrendikasyonları (17)

I-Kesin kontrendikasyonlar:

- Genel anestezi alamayacak hastalar,
- Beraberinde başka batin cerrahisi gerektiren hastalar,
- Sepsis,
- Peritonit ve
- Major kanama, pıhtılaşma bozukluklarıdır.

II-Rölatif kontrendikasyonlar:

- Üst karın ameliyatı geçirenler,

- Akut kolesistit,
- Koledokolitiazis,
- Hamilelik,
- Akut pankreatit,
- Kolanjit,
- Portal hipertansiyon,
- Sarılık,
- Morbid obezite ve
- Aşırı kolon distansiyonudur.

1.1.1.4. Cerrahi Teknik

Genel anestezi altında, umblikusun altından 2 cm'lik cilt insizyonu içinden karına sokulan veres iğnesine bağlanan insüflatör ile 3-4 litre CO₂ gazı verilerek karın içi basınç ortalama 10-14 mmHg (maksimum 15 mmHg) olacak şekilde pnömoperitonyum oluşturulur. Daha sonra aynı yerden 10 mm'lik trokar sokularak buradan laparoskop karın içine sokulur ve diğer trokarların emniyetle girişi sağlanır. Trokarların tümü yerleştirilip devamlı insüflatöre bağlandıktan sonra 1 no'lu trokardan dissektör, 2 ve 3 no'lu trokarlardan tutucular sokularak safra kesesi ekspozisyonu sağlanarak diseksiyon yapılır. Elektrokoter yardımıyla safra kesesi, karaciğer yatağında fundusa doğru ayrılır. Tamamen serbestleştirilen safra kesesi umblikustaki giriş deliğinden çıkarılır. Karın içindeki CO₂ gazı tamamen boşaltıldıktan sonra umblikus altındaki fasya defekti ve diğer trokar giriş yerindeki cilt kesileri kapatılarak operasyon sonlandırılır (17).

1.1.1.5. Laparoskopik Kolesistektominin Üstünlükleri (17, 18)

- Postoperatif hastanede kalış süresinin kısalığı,
- Yara komplikasyonlarının az olması,
- Yara izinin az olması ve subkostal insizyonlardan sonraki subkostal nöromaya bağlı kronik ağrının olmaması,
- Tedavi maliyetinin düşük olması ,
- Derin ven trombozu ve akciğer enfeksiyonu riskinin az olması,
- Postoperatif yapışıklıkların az olması ve

- İnsizyonel herni olmamasıdır.

1.1.1.6. Laparoskopik Kolesistektominin Komplikasyonları (17-19)

a-Pnömooperitonyum sırasında:

- Cilt altına ve preperitoneal bölgeye insüflasyon,
- Mediastinal amfizem,
- Pnömotoraks veya pnömomediastinum,
- Omentum veya karın duvarında kanama,
- Karın iç organ veya damar zedelenmesi ve
- Kardiyak aritmidir.

b-Operasyon sırasında:

- Safra kesesinin açılması,
- Koledok yaralanması,
- Arteriyal kanama,
- Karaciğerden kanama ve
- Monopolar koter kullanımına bağlı termal organ yaralanmasıdır.

c-Postoperatif olarak:

- Perihepatik koleksiyon veya enfeksiyon,
- Safra kaçağı,
- Aktif kanama,
- Koledokta taş unutulması,
- Yara enfeksiyonu ve
- Postoperatif ağrı veya sağ omuz ağrısıdır.

1.1.1.7. Pnömooperitonyum

Pnömooperitonyum, işlem sırasında görüş ve çalışma alanını genişletmek için karın içine gaz verilerek şişirilmesi işlemidir. Modern yüksek basınçlı insüflatörler dakikada 4-6 litre gazı karın içine verebilirler. Operasyonların pek çoğu 15 mmHg düzeyindeki intra abdominal basınçta gerçekleştirilir. Pnömooperitonyum oluşturmak için en çok kullanılan gaz CO₂'dir. Ayrıca, hava, nitrozoksit (N₂O) ve oksijen (O₂) kullanılmaktadır. CO₂ patlamaya yol açmaması, kanda erirliğinin yüksek olması, hızla atılması ve rezidüel pnömooperitonyuma bağlı ağrı süresinin kısa olması

nedeniyle tercih edilmektedir. N₂O daha az peritoneal irritasyona yol açmasına karşın koter ve lazer kullanılmasıyla patlamaya neden olabilir (20, 21).

Laparoskopik girişimlerde görülebilen major intraoperatif problemler pnömoperitonyumun sonuçlarıdır ki bunlar; sistemik CO₂ absorpsiyonu, ekstra peritoneal gaz insüflasyonu, venöz gaz embolisi ve intraabdominal yapıların zedelenmesidir. İntraabdominal basınç yükselmesi akciğer volümlerinin ve fonksiyonel rezidüel kapasitenin azalmasına yol açar. Pulmoner kompliyans düşer, buna karşın hava yolu direnci artar (20, 21).

İntraabdominal basınç 20 mmHg'nin üstünde olduğunda vena kava inferior bası altında kalıp, kalp debisinin düşmesine yol açar. Sistemik vasküler direncin artışı da sol ventrikül fonksiyonlarını olumsuz yönde etkiler. Kolesistektomi gibi üst karın operasyonlarında ise ters trendelenburg pozisyonundan dolayı kalp debisi intraabdominal basıncın 15 mmHg üstüne çıkmasıyla düşer. Ayrıca intermittan pozitif basınçlı ventilasyon ve soluk sonu pozitif basınç (PEEP) bu düşüşü daha da artırır (21).

İntraabdominal basıncın 20 mmHg üzerine çıkması, renal kan akımı ve glomerüler filtrasyon hızını düşürür. Masif basınç artışlarında ise kalp debisinin ve hepatik laktat klirensinin düşmesine bağlı laktik asidoz görülür. Bu değişiklikler yaşlı, acil, solunum ve kardiyovasküler hastalığı olan kişilerde daha belirgindir (22).

İntraperitoneal gaz insüflasyonu, atrio-ventriküler ayrışma, nodal ritim, sinüs bradikardisi ve asistoli gibi aritmilere neden olur. Bu, peritonun gerilmesiyle meydana gelen vagal kardiyovasküler refleks sonucudur. Hiperkapni ve halotan kullanımı insidansı artırır. Subkutan amfizem, pnömomediastinum, pnömoperikardiyum, pnömotoraks ve venöz gaz embolisi pnömoperitonyumun başlıca komplikasyonlarıdır. Gazların periton dışı mesafelere geçişi, abdominal basınç ile alakalı olup trokarların veya veress iğnesinin yanlış yerleştirilmesi de neden olabilir. Basınç artışında gaz, diyaframadaki bir defektten göğüs boşluğuna veya açık bir damardan sistemik dolaşıma dahi geçebilir. Dolaşımdaki gaz kabarcıkları periferik pulmoner arteriyollerde nötrofil birikimine, trombosit agregasyonu ve koagülasyon kaskadının aktivasyonuna yol açar. Bu olaylar

pulmoner hipertansiyon, sağ kalp yetmezliği ve santral venöz basınç (SVB) artışına neden olur (23).

1.1.1.8. Karbondioksitin Sistemik Absorpsiyonu

Laparoskopik girişimlerde CO₂'in peritondan absorbe edilmesi, pnömoperitonyumun solunum sistemi üzerindeki olumsuz etkileri ve hastanın pozisyonuna bağlı olarak hiperkapni görülebilir. CO₂'in peritoneal absorpsiyonu uzun süren girişimlerde ve intraabdominal basıncın yüksek olduğu durumlarda gerçekleşebilir. Hiperkapni, sempatoadrenal yolla direkt hemodinamik değişikliklere yol açabilir. Bu durum kendini taşikardi, aritmi, kalp debisinde artış ve SVB'da azalma ile gösterir (20, 21).

1.1.2. Anestezik Yaklaşım

1.1.2.1. Anestezi Teknikleri

Laparoskopik cerrahide genel anestezi uygulanması, rejyonel anestezi uygulanmasından daha uygundur. Çünkü pnömoperitonyum ve pozisyon değişikliklerinin neden olduğu fizyolojik sonuçlar ve solunum desteği gerekmesi, bilinçli hastalarda rahatsızlığa yol açar. Genel anestezi, kas gevşemesi ile beraber entübasyon ve intermittan pozitif basınçlı ventilasyon, bu girişimlerde gerekli olan tekniktir (21).

Maske ile indüksiyonda midenin hava ile dolmamasına dikkat etmek gerekir, çünkü dilate mide hem görüş alanını bozar hem de trokar ile yaralanmalara neden olabilir. Bunun için entübasyon sonrası nazogastrik sonda yerleştirilmelidir. Ayrıca pozitif basınçlı ventilasyon ve pnömoperitonyum pasif regürjitasyona neden olabilir (20, 21).

Laparoskopik operasyonlarda barsak distansiyonu ile ameliyat sonrası bulantı ve kusmaya yol açması nedeniyle N₂O kullanımı tartışmalıdır ancak olumsuz etkisinin olmadığını söyleyen çalışmalar da bulunmaktadır (22-24).

Halotan, özellikle hiperkapni varlığında aritmilere yol açabilir. Daha düşük aritmojen etkisi olan izofluran ve sevofluran tercih edilebilir (21).

1.1.3. Epidural Anestezi ve Analjezi

1.1.3.1. Epidural Aralığın Anatomisi

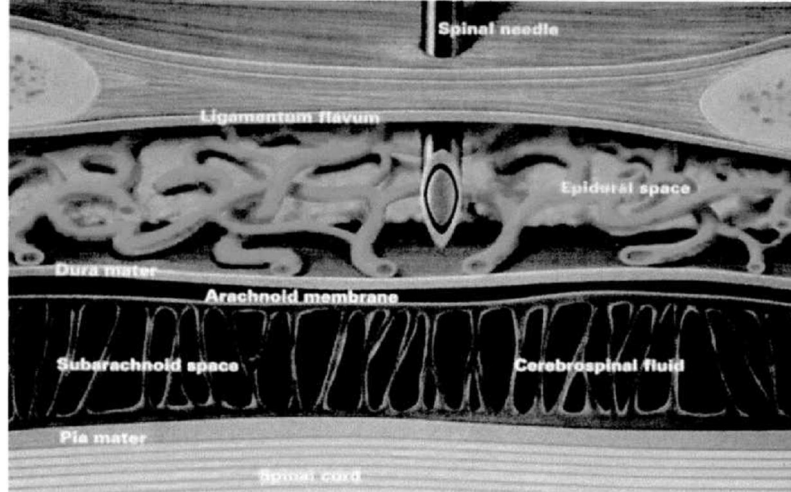
Vertebral kolon; 7 servikal, 12 torasik, 5 lumbar, 5 sakral ve 4 koksigeal olmak üzere toplam 33 vertebradan oluşur. Tipik bir vertebranın anterior bölümü cisim (corpus), posterior bölümü arkus'dan (lamina) oluşur. Pediküller ve vertebral arkusun birleşim yerinde prosessus transversuslar bulunur. Birleşen laminaların dorsal çıkıntısı prosessus spinosustur. Vertebra cisminin arka yüzü, intervertebral diskler, vertebra arkusları ve bunları birleştiren bağlar spinal kanalı meydana getirirler. Spinal kanal, medulla spinalis ve onu örten zarları içerir. Spinal sinirlerin vertebral kanalı terk ettiği intervertebral foramenler, yanlarda vertebra arkusları üzerindeki çentiklerin birleşmesi ile meydana gelir (25-27). Arkada laminalar arasında oluşan interlaminal foramenler ise iğnenin epidural veya subaraknoid aralığa ulaşmasına olanak verir. Bu foramenler normalde üçgen biçiminde iken gövdenin öne fleksiyonu ile eşkenar dörtgen biçimini alırlar (25, 28).

1.1.3.2. Epidural Anestezi

Spinal sinirlerin duradan çıkıp, intervertebral foramenlere uzanırken epidural aralıkta anestetize edilmesi ile meydana gelen bir rejyonel anestezi tekniğidir. Başlıca sempatik ve sensoriyel lifler bloke olurken, motor sinirler, kısmen veya tamamen bloke olabilir (25).

Epidural anestezi ilk kez 1895'te Cathelin tarafından sakral bölgede, 1921'de de Pages tarafından lumbar bölgede yapılmıştır. İlk epidural kateter Curbelo tarafından 1949'da yerleştirilmiştir (25, 26, 28).

Epidural aralık dura ile vertebral kanalı döşeyen periost ve bunun ligamentlere verdiği fibröz uzantılar arasında yer alır (Şekil 1). Üst sınırını, foramen magnum hizasında periostla kaynaşan dura, alt sınırını ise sakrokoksigeal ligament oluşturur (25). Önde en dar, arkada en geniş olarak bulunan epidural aralık, servikal bölgede 1.0-1.5 mm, üst torasik bölgede 2.5-3.0 mm, alt torasik bölgede 4.0-5.0 mm ve en geniş olmak üzere lumbar bölgede 5.0-6.0 mm genişliğindedir. Toplam volümü 118 ml olarak bulunmuştur. Epidural aralıkta torasik bölgede en fazla, sakralde en az olmak üzere, hastaların % 80'inde negatif basınç mevcuttur.



Şekil 1. Epidural aralıktaki yapılar (29)

Epidural aralık, gevşek areoler doku, yağ dokusu, dural kılıfları ile birlikte spinal sinirler, damarlar ve lenfatikleri içerir. Vertebral kanalın venleri, internal vertebral venöz pleksusun bir parçası olup, büyük kısmı epidural aralığın anterolateralinde yer alan geniş ve zengin venöz pleksuslar oluştururlar. Valfsiz olan bu venler, aşağıda pelvik, yukarıda intrakranial venlerle ve intervertebral foramenler yolu ile de torasik ve abdominal venlere doğrudan bağlantılıdır. Öksürme, ıkınma sırasında ya da büyük abdominal kitleler ve gebeliğin geç döneminde meydana gelen vena kava basısı ile venlerde genişleme, epidural aralıkta daralma olur (25, 26, 28).

1.1.3.3. Epidural Anesteziye Lokal Anesteziğin Dağılımı, Etki Yeri ve Mekanizması (25, 26, 28)

1- İntervertebral foramen bölgesi: En önemli etki yerinin spinal sinirlerin koruyucu dural kılıflarını yitirdikleri intervertebral foramen bölgesinde olduğu kabul edilmektedir. Burada LA solüsyonun sinir içine diffüzyonu daha kolay olmaktadır.

Bir kısım LA buradan dural diffüzyonla subaraknoid aralığa geçerek, sinirleri beyin omurilik sıvısı (BOS) içinde spinal anesteziye gibi etkilemektedir.

2- Duradan diffüzyon: Epidural alanın diğer kısımlarından da dural diffüzyonla BOS içine LA girmektedir.

3- Paravertebral alan: Lokal anestezi ilaç paravertebral foramenlerden çıkıp, spinal sinirleri paravertebral alanda etkileyebilir.

1.1.3.4. Epidural Anestezide Lokal Anesteziğin Etki Hızı ve Süresi

Etki, en çabuk enjeksiyon yerine yakın segmentlerde ortaya çıkar. Ancak L5 ve S1 segmentleri, muhtemelen bu köklerin daha kalın olması nedeniyle daha yavaş etkilenir. Motor blok genellikle spinal anesteziden daha azdır. Daha yüksek yoğunluk ve adrenalın eklenmesi motor bloğun derecesini arttırabilir (25, 26, 28).

1.1.3.5. Epidural Anestezi Düzeyini Etkileyen Faktörler (25, 26, 28)

1-Enjeksiyonun yeri: Anestetize edilmek istenen alanın orta kısmına uyan segment hizasında enjeksiyon gereklidir. Ancak teknik olarak en uygun alanlar, alt torasik ve lumbal aralıklardır. Çünkü buralarda spinöz çıkıntıların eğimi daha az, ligamentler daha kalın olduklarından iğne ile hissedilmeleri daha kolaydır, ayrıca epidural aralık daha geniş ve negatif basınç daha belirgindir.

2-Solüsyonun volümü: Torasik segmentler için 2; lumbal ve sakral segmentler için 2.5 ml/segment olarak hesaplanır.

3-İlaç yoğunluğu: İlacın volümü fazla, konsantrasyonu düşük olursa yüksek segmentlere kadar yayılan duysal blok ancak yetersiz motor blok oluşur. Düşük volümde yüksek konsantrasyonda LA ile alt segmentlerde daha etkili duysal ve motor blok oluşur.

4-Enjeksiyon hızı: Enjeksiyon ne kadar hızlı ise yayılım o kadar fazla, etki süresi o kadar kısadır. Ancak, BOS basıncını dolayısıyla intrakranial basıncı artırarak spinal kord kan akımını bozabileceğinden hızlı epidural enjeksiyondan kaçınılmalıdır.

5-Hastanın pozisyonu: Düz pozisyonda aşağı ve yukarı yayılım eşittir. Ancak masaya eğim verilmesiyle yerçekimine bağlı olarak altta kalan kısma yayılım daha çok olur.

6-Klinik etkiler: Epidural alanda yayılım yaşla artar. Bu hem intervertebral foramenlerin giderek kapanmasından, hem de epidural damarların arteriosklerozundan ileri gelir. Bu nedenle 40 yaşından sonraki her 10 yıl için volümün segment başına 0.1 ml azaltılması önerilmektedir. Gebelik ve intraabdominal kitleler, vena kava basısı nedeniyle, epidural venöz pleksuslarda dolgunluğa ve epidural alanda daralmaya neden olurlar. Dehidratasyon, şok ve

kaşekside yayılım azalır, etki geç görülür. Bu nedenle çok uzun ya da kısa boylu kişilerde volümü değiştirmek gerekir.

1.1.3.6. Epidural Anestezi Endikasyonları (25, 26, 28)

a- Cerrahi: Sezaryen, intraabdominal cerrahi, herni cerrahisi, vajinal histerektomi, genital cerrahi, alt ekstremiteler cerrahisi ve vajinal doğum analjezisi.

b- Terapötik: Alt ekstremitelerin vazospastik hastalıklarının tedavisi, kanser, akut pankreatit veya mezenter arter trombozunun neden olduğu ağrının tedavisinde uygulanır.

1.1.3.7. Epidural Anestezi Tekniği

Oturur pozisyonda, enjeksiyon noktasının belirlenmesi ve enjeksiyon alanının arıtım ile örtümü asepsi ve antisepsi kurallarına göre yapılır. Seçilen intervertebral aralıkta enjeksiyon noktasında cilt, cilt altı ve interspinöz ligament içine kadar olan alanda 3-5 ml LA ile anestezi sağlanır. Epidural iğne interspinöz ligamente kadar (3-4 cm) ilerletilir. Bu aşamadan sonra mandreni çıkarılır. Epidural anestezi için genellikle iki tip iğne kullanılır. En yaygın olarak kullanılanı künt ve kıvrık uçlu Tuohy iğnesidir. Ucunun künt oluşu duranın delinmesini güçleştirmekte, açıklığının yana bakması da içinden geçirilen kateterin başa veya ayağa doğru yönlendirilmesini sağlar. Diğer ve daha az kullanılan iğne tipi, açıklığı uçta olan Crawford iğnesidir (25, 26, 28).

1.1.3.7.1. Negatif Basınc Yöntemleri (25)

a-Asılı damla yöntemi: Bu yöntemde, interspinöz ligamente kadar ilerletilen iğnenin mandreni çıkarılarak baş kısmına bir damla LA solüsyon yerleştirilir. Ligamentum flavumun geçilmesinden sonra iğnenin baş kısmındaki sıvı damlasının epidural aralıktaki negatif basıncın etkisiyle emildiği görülür.

b- Kapiller tüp (Odom) yöntemi: İğnenin arkasına içinde hava kabarcığı bulunan serum fizyolojik veya renkli sıvı ile doldurulmuş bir tüp takılır. Epidural aralığa girildiğinde sıvının içeri çekildiği görülür.

c- Manometrik (Dogliotti) yöntem: İğne ucuna U şeklinde bir su manometresi takılır, epidural aralığa girildiğinde sıvı içeri çekilir.

1.1.3.7.2. Direnç Kaybı Yöntemi

a- Enjektör yöntemi: Bu yöntemde interspinöz ligamente kadar ilerletilen iğnenin mandreni çıkarılır ve 3-5 ml serum fizyolojik (Lund) veya hava (Dogliotti ve Pages) çekilmiş olan bir enjektör iğneye tesbit edilir ve iğne ilerletilirken enjektöre basınç uygulanır. İğne ligamentum flavuma ulaştığında enjektörde hissedilen direnç artar. İğne epidural aralığa girdiği anda enjektör içeriği hızla boşalır (25).

b- Balon (Macintosh) yöntemi: Epidural iğnenin arkasına takılan ve 2-3 ml şişirilen balon, epidural aralığa girildiğinde sönmektedir. Epidural aralığa tek doz enjeksiyon yapılabildiği gibi, bir kateter aracılığı ile enjeksiyonlar tekrarlanarak sürekli epidural blok da yapılabilir (25).

Epidural aralığa girildikten sonra en azından dört düzlemde iğne her seferinde 90° döndürülerek dikkatli bir aspirasyon testi yapılır. Eğer spinal sıvı veya kan gözlenmiyorsa uygulamaya devam edilir. Eğer kan saptanırsa, girişim bir üst veya bir alt aralıktan tekrarlanabilir (25, 26, 28).

Kateter bir kez iğne ucunu geçtikten sonra geri çekilmemelidir. Geri çekilen kateteri iğne ucu yırtabilir veya kesebilir. Kateter epidural aralık içinde maksimum 5 cm ilerletilir, daha fazla ilerletilmesi halinde kendi etrafında veya geriye doğru kıvrılabilir. Daha sonra Tuohy iğnesi kateterin üzerinden çıkarılır. Kateterden kan veya spinal sıvı gelip gelmediği aspirasyon testi ile araştırılır (25, 26, 28).

Kateterden spinal sıvı veya kan geldiği saptanırsa geri çekilir ve bir üst veya alt aralıktan girişim tekrarlanır ya da genel anesteziye geçilir. Aspirasyon sonunda ne kan ne de spinal sıvı saptanmaz ise test dozu olarak 2 ml LA solüsyon enjekte edilir ve kateterin ucu kapatılır. Beş dakikalık bir sürede kan basıncı, kalp hızı, solunum, bilinç ve sistemik toksik reaksiyon olasılığına karşı dikkatle izlenir. Bu tip bir reaksiyon gözlenirse kateter çekilerek yeniden girilir veya rejyonal teknikten vazgeçilerek genel anestezi uygulanır. Normalde epidural aralığa uygulanan 2 ml'lik test dozu ile hiç bir bölgede analjezi oluşmaz, kan basıncı, nabız ve duysal fonksiyon etkilenmez. Bu dozla yaygın bir anestezi, kan basıncı ve nabızda değişiklik, duysal ve motor fonksiyonda etkilenme saptanır ise duranın delindiği, spinal blok oluştuğu anlaşılr. Bu durumda spinal blok veya genel anestezi uygulamasına geçilir (25, 26, 28).

Kateterin epidural aralıkta olduğu belirlenince çıktığı noktada steril gaz ile tesbit edilir ve kalan kısım ise spinöz çıkıntıların sağ veya sol tarafında kalacak şekilde ucuna bakteri filtresi takılarak omuza kadar uzun bir flaster ile cilde tesbit edilir (25, 26, 28).

Başlangıç dozu olarak 5-15 ml LA solüsyon 1 ml/sn hızda enjekte edilir. Lokal anestezi solüsyonunun uygulanmasından sonra enjektör çıkarılarak kateterin ucu kapatılır. Anestezi seviyesi pinprik testi ile sık aralarla değerlendirilir. Sürekli epidural blokta LA solüsyonunun tekrarlanan dozlarında, başlangıç volümünün yarısı olmasına ve bloğun üst düzeyinin 1 veya 2 segment gerilemesine dikkat edilmelidir (25, 26, 28).

Cerrahi girişimin bitmesinden sonra kateter, ağrı tedavisi veya alt ekstremitelerde sempatik blok sağlamak amacıyla postoperatif olarak 1-3 gün süreyle yerinde bırakılabilir. Sterilizasyona dikkat edilerek yerleştirilmiş olan kateterin epidural aralıkta bırakılması önemli bir komplikasyona neden olmaz (25, 26, 28).

1.1.3.8. Epidural Anestezi Uygulaması İçin Orta Hattın Yaklaşım (25, 26, 28)

Vertebral kolon palpe edilir ve hastanın vücut pozisyonu incelenerek sırtın yere dik açılı pozisyonda olması sağlanır. Kullanılacak seviyenin üst ve altındaki vertebraların spinöz proseslerinin arasındaki çöküntü palpe edilir, bu iğnenin giriş yeridir. Spinöz proseslerin vertebralardan cilde doğru kaudal yönde bulunduğu hatırlanmalı ve iğne ilerletilirken hafif sefale yönlendirilmelidir. Subkutan dokular iğne geçerken çok az direnç hissi oluşturur.

İğne daha derine doğru ilerletildikçe supraspinöz ve interspinöz ligamentlere girer ve doku dansitesinde bir artış hissi oluşur. İğnenin aynı zamanda sırtta daha sıkı implante olduğu hissedilir. Yüzeyde kemiğe rastlanırsa bu muhtemelen alttaki vertebranın spinöz prosesidir. Daha derinde kemikle temas hissi alınırsa bu muhtemelen iğne orta hatta ise üstteki vertebranın spinöz çıkıntısı, eğer orta hattın lateralinde ise bir laminadır. Her iki durumda da iğnenin tekrar yönlendirilmesi gerekir. İğne ligamentum flavumu geçerken dirençte belirgin bir artış hissedilir. Epidural anestezide iğne ligamentum flavumu geçip epidural aralığa girdiğinde ani bir direnç kaybı hissedilir.

1.1.3.9. Epidural Anestezi Uygulaması İçin Paramedian (Paraspinoz, Lateral) Yaklaşım (25, 26, 28)

Genellikle, gerek ligamentler içinden geçerken, gerekse epidural aralıkta orta hattın daha az vaskülarize olması nedeniyle, orta hat yaklaşımı tercih edilmekte ise de ligamentum flavumun yerinin belirlenmesinde belirgin bir dayanak noktası bulunmaması, özellikle torasik bölgede veya ligamentlerin kalsifiye olduğu durumlarda epidural aralığa ulaşmanın güçlüğü paramedian bir yaklaşımı gerektirebilir. Spinoz çıkıntının alt kenarı hizasında ve orta hattın 1 cm lateralinden dikey olarak girilip, laminaya değinceye kadar ilerlenir ve cilt-lamina uzaklığı belirlenir. Sonra iğne ciltaltına kadar çekilip, yukarı ve orta hatta doğru 10^0 'lık bir eğimle tekrar ve belirlenen uzaklığa kadar ilerlenir. Stile çıkarılarak, herhangi bir yöntemle epidural aralığa girilir.

1.1.3.10. Epidural Anestezi Kontrendikasyonları (25, 26, 28, 30)

a- Kesin kontrendikasyonları; hastanın işlemi kabul etmemesi, sistemik veya lokal enfeksiyon, kanama, şok, kanama diatezi, antikoagülan tedavi, santral sinir sistemi (SSS) hastalıkları ve LA maddeye duyarlılıktır.

b- Rölatif kontrendikasyonları; vertebral kolon deformitesi, artrit, osteoporoz, ciddi baş ve bel ağrısı, kardiyovasküler hastalıklar (özellikle kardiyak outputun sınırlı olduğu durumlar), intestinal obstrüksiyon, artmış karın içi basıncı ve laminektomi geçirmiş olgulardır.

1.1.3.11. Epidural Anestezi Komplikasyonları (25, 26, 28)

Epidural blokta komplikasyonlar genellikle ilk 20 dakika içinde ortaya çıkar.

1-Kardiyovasküler sisteme etkisi: Spinal anesteziye kadar olmamakla birlikte aynı mekanizma ile hipotansiyon gelişir. İntravenöz sıvı verilmesi, masanın ayak kısmının yükseltilmesi ve O_2 verilmesi ile tedavi edilebilir. Birlikte bradikardi varsa küçük dozlarda atropin ile kontrol edilebilir. Hipotansiyon bu önlemlerle kontrol edilemezse α ve β -mimetik etkili bir vazopressör, örneğin efedrin, iv olarak uygulanabilir.

2-Strese nöroendokrin yanıtın önlenmesi: Epidural anestezi, spinal korddan geçen ve bu yanıttan kısmen sorumlu olan afferent iletimi bloke ederek,

adrenokortikal ve sempatik deşarjı, travmanın kaynağına göre tamamen veya kısmen önleyebilir.

3-Bulantı ve kusma: Hipotansiyon ve abdominal cerrahi sırasında organ çekilmesine bağılı olarak gelişir. Tansiyonun düzeltilmesi, O₂ verilmesi, traksiyonun kaldırılması ve atropin ile düzelir.

4-Duranın delinmesi: Epidural iğnenin ucundan gelen veya enjektöre aspire edilen sıvı, iğne içindeki serum, daha önce enjekte edilmiş LA veya BOS olabilir. Bunların ayırt edilmesinde en pratik yöntem, sıvının işlemi yapanın eldiven üzerindeki bölgede koluna damlamasını sağlamaktır. BOS vücut ısısında iken diğerleri daha soğuk olacaktır. Catterberk tarafından bu amaçla basit bir yöntem daha tanımlanmıştır. Sıvı, % 2.5'luk tiyopental içine damlatıldığında presipitasyon olursa lokal anesteziktir. Kaza ile subaraknoid enjeksiyon yapıldı ise cerrahi işlem ertelenir ve durumun ciddiyetine göre resüsitasyon yapılır. EP iğne yerleşimi esnasında dural delinme % 0.16-13 ve postdural başağrısı bu hastaların % 16-86' sında görülmüştür (31).

5-Solunuma etkisi: İlaç volümünün büyüklüğü nedeniyle, spinal anesteziden daha fazladır.

6-Enjeksiyon sırasında ağrı: Hızlı enjeksiyon sırasında, özellikle yaşlı hastalarda, spinal kanal içindeki basıncın artmasıyla kalça ve bacaklara doğru vuran ağrı ve beraberinde bradikardi, kan basıncında yükselme, hatta konvülsiyon gelişebilir. İlacın hızlı enjeksiyonu ve BOS basıncının artmasıyla baş ağrısı ve baş dönmesi görülür.

7-Nörolojik sekeller: Sinirler, kökler veya medulla spinalisin kendisine, iğne veya kateterin direkt travmatik etkisi veya ilacın toksik/nörolitik etkisiyle parestezi, baş ağrısı ve paralitık bozukluklar olabilir.

8-Hematom: Bu bölgenin damardan zenginliğı nedeniyle damar içi enjeksiyon olasılığı daha fazladır. İğne ve kateterin ucu ile zengin damar yatağında kanama ve hematom gelişebilir. Önce enjeksiyon seviyesinde olan ve daha sonra yayılan ağrı, motor zayıflık, uyuşukluk, idrar retansiyonu ve gaita inkontinansı gelişebilir. Nadiren paraplejiye neden olabilir.

9-Anterior spinal arter sendromu (Adamkiewicz sendromu): Yüksek doz adrenalini solüsyonların kullanılması sonucunda ani iskemiye bağı olarak anterior spinal arterin vazokonstriksiyonu ile spinal kord iskemisi ve paralizi gelişebilir.

10-Isı düşmesi ve titreme: Epidural enjeksiyonu takiben, vazodilatasyona bağı olarak hipotermi eğilimi vardır. Titremeye ek olarak, absorbe olan LA'nın ısı düzenleyici merkezlere etkisi, spinal korda giren afferent termoreseptör liflerin diferansiyel bloğu sonucu sıcaklık hissinin daha önce kaybolması ve soğuk solüsyonun spinal korda direkt etkisi gibi nedenlerin de katkısı vardır.

11-Teknikte başarısızlık: Özellikle yaşlılarda ligamentlerin fibrozisi veya kalsifikasyonu, anatomik bozukluklar epidural alana ulaşılması veya tanınmasında güçlük ve başarısızlığa neden olabilir.

12-Lokal enfeksiyon: Selülit, epidural apse, araknoidit ve miyelit şeklinde görülür.

13-Bel ağrısı: Bel kaslarının gevşemesi veya ligamentlerin, kalın iğne ile hasarı sonucu oluşur.

14-Mesane kontrolü: Mesane tonusu kaybolarak distansiyon gelişebilir. Özellikle sıvı yüklenmesi ve uzun süren blok söz konusu ise kateter yerleştirilmelidir.

15-Kateter kullanımına ilişkin sorunlar: Kateter yerleştirilmesinde güçlük, bükülme, düğümlenme ve kopma, yönünün kontrol edilememesi, durayı delmesi ve epidural alanın dışına çıkması söz konusu olabilir.

1.1.4. Torasik Epidural Anestezi

Pratikte epidural anestezi sıklıkla lumbar epidural bölgeden uygulanır. Toraks cerrahisinde, yüksek torasik uygulamalar tanımlanmış olmakla birlikte, birçok anestezi uzmanı spinal kord yaralanma riskinin fazla olması ve teknikteki değişiklikler nedeniyle bu yöntemi tercih etmemiştir (25).

Torasik ve üst abdominal bölgede anestezi sağlamak üzere, daha aşağı seviyelerden yapılan blokların büyük volümde ilaç kullanılmasını gerektirmeleri, aşağıda geniş alanların gereksiz yere bloke olması ve bloğun kaybolmasının asıl ihtiyaç olan bölgeden başlaması gibi sakıncaları vardır. Torasik düzeyde bir enjeksiyonla sağlanan segmental blok, bu tür girişimler için ideal olarak görülebilir.

Bunu sağlamak için bu bölgeye kadar ilerletilen bir kateterin düğümlenme riski yüksektir. Bu bölgeye enjeksiyon ise, spinal kordun travmatize olması korkusu ile yaygınlaşmamıştır. Ancak, son yıllarda epidural anesteziye çok deneyimli kişilerce bu bölgede de epidural anestezi yapılabileceği görüşü güçlenmektedir. Özellikle orta torasik bölgede, spinal kordun ince ve ligamentum flavumdan uzak oluşu bu konuda cesaret vermektedir. Torasik epidural uygulama; aşırı şişman, peroperatif ve özellikle postoperatif solunum sorunu olabilecek olgularda kullanılabilir. Bu yolla postoperatif ağrı kontrolü de yapılmış olur. Torasik epidural girişimde paramedian yaklaşım daha uygundur. İğneye başa doğru 45°'lik eğim verilmesi gerektiğinden, duranın delinmesi olasılığı bu bölgede daha azdır (25, 26).

Primer anestezi metodu olarak nadir kullanılan torasik epidural teknik genellikle intraoperatif ve postoperatif analjezi için genel anestezi ile kombine olarak kullanılmaktadır. Epidural kateterden infüzyon, analjezi uygulaması açısından son derece yararlıdır (25).

Lumbar bölgeyle karşılaştırıldığında torasik bölgede anatomik açıdan birçok farklılıklar mevcuttur. Bunlar (25);

- On iki adet olan torasik vertebraların spinöz çıkıntıları, özellikle T4-T9 hizasında aşağı doğru açı yaparlar ve interlaminar boşluğu daraltırlar. Bu nedenle; bu bölgede giriş orta hattan 45° bir eğim (cilt-iğne arası) ile gerçekleştirilir.

- Oldukça elastik ve sert bir bağ dokusundan oluşan ligamentum flavum, toraks bölgesinde daha esnek ve incedir.

- Epidural aralığın genişliği lumbar bölgede 5.0-6.0 mm iken, yukarı doğru giderek daralır ve alt torasik bölgede 4.0-5.0 mm, üst torasik bölgede 2.5-3.0 mm olur.

- Spinal kord, özellikle orta torasik bölgede daha ince ve ligamentum flavumdan uzaktır.

1.1.4.1. Torasik Epidural Analjezi Endikasyonları (25, 32)

1-Toraks cerrahisi: TEA sıklıkla genel anesteziyle kombine edilerek kullanılır. Akciğer rezeksiyonu, major havayolu ve karina rezeksiyonları, akciğer transplantasyonu, major göğüs duvarı onarımı, özefagus cerrahisi ve inen aorta anevrizması gibi çok değişik cerrahi işlemde kullanılmaktadır.

- 2-Torakotomi sonrası ağrı kontrolü
- 3-Mediastinal cerrahi girişimler
- 4-Kardiyak cerrahi: Yüksek riskli hastalarda, özellikle pulmoner hastalığı olanlarda TEA uygulamasının başarılı sonuçları vardır.
- 5-Abdominal ve majör vasküler cerrahi
- 6-Akut ya da kronik ağrı kontrolü.

1.1.4.2. Torasik Epidural Anestezi ve Analjezinin Etkileri

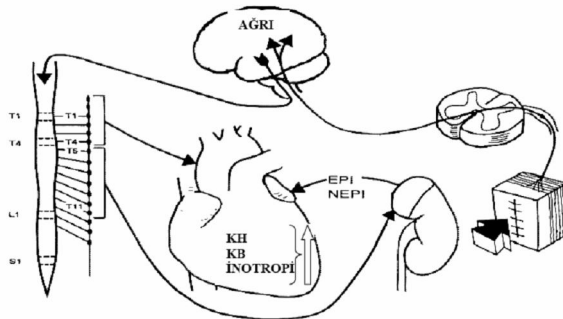
Çeşitli çalışmalar epidural anestezi ve analjezinin ağrıyı kontrol etmeye ek olarak pek çok sistemi etkileyerek peroperatif fizyolojik cevabı azalttığını göstermiştir (25, 26, 28, 32).

1.1.4.2.1. Kardiyovasküler Sistem

Kalbin sempatik innervasyonu T1-T4 düzeyinden, orta servikal, stellar ve ilk 4 torasik gangliyondan sağlanmaktadır. TEA ile kardiyak sempatik innervasyonun selektif olarak segmental blokajı sağlanabilir (T1-T4) (32).

TEA, miyokardiyal O₂ ihtiyacını, pulmoner kapiller wedge basıncını ve pulmoner arter basıncını azaltır ve koroner arter perfüzyonunu sağlar. Bu sayede taşikardinin efektif kontrolü sağlanabilir, trombotik komplikasyonları azaltılır, angina riski ve özellikle iskemik miyokardda O₂ ihtiyacı en aza indirgenir (33, 34).

TEA varlığında total kan akımı sabit olup miyokardın iskemik bölgelerine giden kan akımı artabilmektedir. Sonuç olarak TEA kardiyak ihtiyaç ve sunum arasındaki dengeyi ayarlar. TEA ile kardiyak sempatik liflerin blokajı, normal ve stenotik koroner arterlerde dilatasyon sağlar (32).



Şekil 2. Cerrahiye bağlı sempatik aktivasyonda nöral yollar (32).

TEA ile T6-T12 segmentleri arasında adrenal medullanın efferent lifleri ve organların afferent lifleri bloke edildiği için cerrahiye endokrin yanıt, katekolamin serbestleşmesi, hiperglisemi ve kortizol seviyeleri baskılanır (Şekil 2) (35, 36).

Lokal anesteziklerin kan seviyeleri de kardiyovasküler etkilere, damar düz kaslarında gevşemeye, sinüs bradikardisi ve ventriküler aritmilere neden olabilir (35, 36).

Epidural analjezi için, tek başına veya LA ile kombine olarak kullanılan opiyoidler, medulla spinalis arka boynuzunda opiyoid reseptörlerine bağlanarak sempatik ve motor blokaja neden olmadan ağrılı uyarının geçişini engelleyerek derin analjezi sağlarlar. Epidural yoldan verilen opiyoidler; ekstradural yağ dokusuna bağlanarak (hızlı ve kısa etki), epidural venöz sisteme (sistemik etki), arka kök spinal artere (arka boynuza direkt etki), durayı geçip araknoid granüllere girerek (beyin omurilik sıvısı ve santral etki) etkilerini gösterirler ve sempatik sinir sistemi üzerine etkilerinin olmaması, kardiyovasküler durumu stabil olmayan hastalarda ağrı tedavisinde ideal olmalarını sağlamaktadır (28).

1.1.4.2.2. Koagülasyon Sistemi

Sempatik stimülasyon faktör 8 ve Von Willebrand faktöründe belirgin bir artış sağlar, ayrıca antitrombin 3' ü azaltır ve platelet agregasyonunu tetikler (25, 37).

Epidural analjezi sempatik cevabı azaltarak ve alt ekstremiteler kan akımını artırarak derin ven trombozu gibi tromboembolik komplikasyonları azaltır. Lokal anestezikler, sistemik absorpsiyonları sonucu tromboksan A2 salınımını bloke ederler ve kan viskozitesini azaltarak antikoagülan etki gösterirler. Epidural analjezi sırasında kan transfüzyonu gereksiniminin daha az olması, LA maddelerin antikoagülan özellikleri, ağrı kontrolü sağlanması ve erken mobilizasyon venöz trombüs oluşum insidansını azaltır (37, 38).

1.1.4.2.3. Solunum Sistemi

Akciğerler, bronşlar ve pulmoner vasküler yapılar T1-T2 den innerve olmaktadır. Epidural anestezinin motor fonksiyonlar ve sempatik innervasyon üzerine etkilerinden dolayı akciğerler etkilenebilir. Sempatik stimülasyon, bronşiyal dilatasyona ve pulmoner arter vazokonstriksiyonuna yol açar (39).

Üst torasik segmentin blokajı inspiratuvar rezerv volümü azaltır, maksimum inspirasyon kapasitesini, vital kapasiteyi ve 1.saniyede zorlu ekspiratuvar volümü etkileyebilir; fakat, hava yolu rezistansı ile bronşiyal reaktivitede herhangi bir artışa neden olmaz. Bu etkiler lomber ve alçak torakal epidural anestezide önemsenmeyecek kadar azdır (39).

Vertebral kolonun üstlerine doğru çıkıldıkça bu etkilerin kontrol değerlere göre %20-30 oranında artabildiği ifade edilmektedir (38, 40). Majör cerrahi sonrası frenik sinirin refleks inhibisyonu, diyafragma kontraktilesini belirgin bir şekilde bozar ve bu olay postoperatif 5-7 gün sürer. TEA bu refleks arkı bozar ve normal diyafragma fonksiyonuna izin verir (41, 42).

Hem spinal refleks ark hem de ağrıya sekonder gelişen göğüs duvarı kas tonusunda artış ve göğüs duvarı kompliyansında azalma TEA ile engellenir. TEA spinal refleks arkı inhibe ederek, ağrıyı kontrol ederek ve göğüs duvarı kompliyansını artırarak pulmoner fonksiyonlara olumlu yönde etki eder (38).

1.1.4.2.4. Gastrointestinal Sistem

Afferent ağrı lifleri ile efferent sempatik lifler ileusa katkıda bulunmaktadır. Epidural anestezi ve postoperatif epidural analjezi ile bu liflerin inaktivasyonu stres cevabı azaltıp cerrahinin barsak fonksiyonu üzerine etkisini en aza indirecektir (32, 43).

Epidural anestezi ve analjezi, barsakları azalmış mikrovasküler perfüzyondan korur ve gastrointestinal fonksiyonun normale dönme süresini kısaltır (33). TEA mezenterik kan damarlarını innerve eden sempatik lifleri bloke ederek mukozal kan akımını artırır ve anastomoz yetersizliği oranını en aza indirir (38, 43).

1.1.4.3. Sürekli Epidural Analjezi

Sürekli epidural analjezi ilk olarak 1949'da tanımlanmış olup postoperatif dönemde 1- 5 gün boyunca LA aralıklı dozlar halinde uygulanmaktaydı. Etkili bir analjezi elde edilmekle birlikte analjeziye anlamlı derecede sempatik bloğun eşlik etmesi ve analjezi düzeylerinin dalgalanmasının yanı sıra, her birkaç saatte bir hastaya yeniden bolus uygulayacak ve hastayı yeniden değerlendirecek eğitimli ve gerekli beceriye sahip personel gerektirmesi nedeniyle günümüzde aralıklı bolus

yerine sürekli epidural infüzyon sık kullanılır hale gelmiştir. Sürekli epidural infüzyonun esas avantajı, aralıklı bolus uygulamasına göre daha stabil bir analjezik etki sağlamasıdır. Epidural morfinin bolus şeklinde uygulanan tek dozu ile analjezi süresi 4 - 24 saat gibi çok değişkendir. Fentanil veya sufentanil gibi daha kısa etkili opioidlerin sürekli infüzyonla kullanımında, analjezi daha stabil olmaktadır (44, 45).

Epidural kateterin ağrılı bölgeyi kapsayan dermatomlara uygun bölgelere yerleştirilmesi, doz ihtiyacını azaltarak analjezinin spesifikliğini artırabilir. Sürekli epidural analjezide sık olarak bir LA, bir opioid veya her ikisinin kombinasyonu kullanılır. Opioidler, substansiya jelatinozada opioid reseptörlerine spesifik olarak bağlanarak; LA ise sinir köklerinde ve arka kök gangliyonlarında uyarı iletimini bloke ederek analjezi sağlamaktadır (28, 44-46).

Sürekli epidural analjezi, çok sayıda lokalizasyondan kaynaklanan ağrıyı bağımsız bir şekilde kontrol edemez. Çoğul yaralanmaları olan hastalar diğer ağrı kontrol yöntemlerine ihtiyaç duyabilirler. Genel olarak epidural kateter ağrının dermatomal dağılımına göre yerleştirildiğinde düşük miktarda ilaçla iyi sonuçlar elde edilmektedir. Epidural analjezi, normalde 5-7 dermatomal bölgede analjezi sağlayabilir (44, 45).

1970'lerde torasik epidural blok özellikle yüksek riskli hastalarda postoperatif analjezi seçeneği olarak önerilmeye başlanmıştır (45).

1.1.5. Lokal Anestezikler

Lokal anestezikler, sinir lifleri boyunca impuls iletimini geçici olarak bloke eden ilaçlardır. Tüm sinirleri bloke ettikleri için etkileri sadece istenilen duyunun kaybı ile sınırlı kalmaz. Lokal anestezikler membran Na^+ kanallarının açılmasını engelleyerek hücre içine Na^+ akımını engellerler. Buna bağlı olarak sinir lifleri ve diğer uyarılabilir hücrelerde aşağıdaki etkileri meydana getirmektedirler (47);

- Depolarizasyon hızını yavaşlatırlar,
- Aksiyon potansiyelinin amplitüdünü azaltır ve kaldırır,
- Eksitasyon eşiğini yükseltirler,
- Refrakter periyodu uzatırlar,
- İmpuls iletim hızını düşürürler ve iletimi tam bloke ederler ve

- İletimin güvenlik faktörünü azaltırlar.

1.1.5.1. Lokal Anesteziklerin Etki Mekanizması

Lokal anesteziklerin hücre membranındaki etkileri üç ayrı teoriyle açıklanmaktadır.

1.1.5.1.1. Spesifik Reseptör Teorisi

Sinirde membran potansiyelindeki değişiklikler Na^+ ve K^+ iyonlarının protein yapısındaki özel kanalların içinden membrandan geçişine bağlıdır. Lokal anestezikler muhtemelen Na^+ kanallarında bulunan spesifik LA reseptörlerine bağlanarak Na^+ geçişini inhibe ederler (26, 48-50).

1.1.5.1.2. Yüzeyel Şarj Teorisi

Bu teoriye göre LA molekülü noniyonize lipolitik aromatik yüksüz ucu ile membrana bağlanır. Membran dış yüzündeki negatif yükleri nötralize eder ve membran potansiyeli artar. Transmembran potansiyelindeki artma anestetize olmayan diğer sinir membranlarından gelen bir elektriksel akım membran potansiyelini eşik değere düşürmeye yeterli olmaz ve blok oluşur (26, 48-50).

1.1.5.1.3. Membran Ekspansiyonu Teorisi

Bu teoriye göre, lipofilik LA molekülü, membrandaki lipid moleküllerinin hareketlerini arttırır ve membranda ekspansiyona neden olur. Membran genişlemesi ile Na^+ kanalları sıkışarak Na^+ iyonlarının membranı geçişleri engellenir. Bu durumda aksiyon potansiyeli oluşmaz ve blok meydana gelir (26, 48-50).

1.1.5.2. Lokal Anesteziklerin Yapısı

Kimyasal yapı bu ilaçların metabolizmasını ve vücuttan eliminasyonunu belirler (48). Lokal anestezikler, bir karboksilik veya heterosiklik aromatik halka ile bir tersiyer amin grubunu birleştiren 2-3 karbonlu ara zincirden oluşmakta ve alkoller ile aminler olmak üzere iki ana gruba ayrılmaktadır. Amin grubu da taşıdıkları bağlara göre ester ve amid olarak iki alt gruba ayrılır (51). Amino-esterler; para amino benzoik asidin ester deriveleridir. Metabolik ürünü allerjen olarak bilinen para amino benzoik asidir. Diğer yandan amino amidler amid bağları olan bileşiklerdir. Allerjik reaksiyon potansiyelleri oldukça azdır. Anestezik aktivite için aromatik

halka esastır. Fizyolojik pH'da genellikle zayıf bazik maddelerdir. Lokal anesteziklerin güçleri, lipid çözünürlükleri ve hidrofobik ortama penetrasyon yetenekleri ile ilgilidir (48, 49, 51, 52).

1.1.5.2.1. Lokal Anesteziklerin Kimyasal Yapılarına Göre Sınıflandırılması (48)

Ester Grubu: Kokain, prokain, klorprokain, tetrakain, benzokain.

Amid Grubu: Lidokain, mepivakain, prilokain, bupivakain, etidokain, dibukain, ropivakain, levobupivakain.

Alkoller: Etil alkol, aromatik alkoller.

Diğerleri: Holokain, ekupirin.

1.1.5.3. Lokal Anesteziklerin Farmakokinetiği

1.1.5.3.1. Lokal Anesteziklerin Emilimi

Lokal anesteziklerin uygulandıkları yerden emilerek sistemik dolaşıma geçişlerini; doz, enjeksiyonun yeri, ilacın pH'ı, yağda erirliği ve vazokonstrüktör madde eklenmesi ile fizikokimyasal ve farmakolojik özellikleri belirler. Yağda erirliği yüksek olan LA potenttir. Lokal anestezik emildikten sonra ilk karşılaştığı organ karaciğerdir. Burada ilacın büyük kısmı geçici olarak tutulur ve diğer organların birdenbire büyük miktarda ilaçla karşılaşması engellenir (52, 53).

1.1.5.3.2. Lokal Anesteziklerin Dağılımı

Ester grubu anestezikler, plazma kolin esterazları ile çok hızlı yıkıldıklarından plazma yarı ömürleri çok kısadır. Amid grubundakiler ise, vücutta yaygın olarak dağılırlar (52, 53).

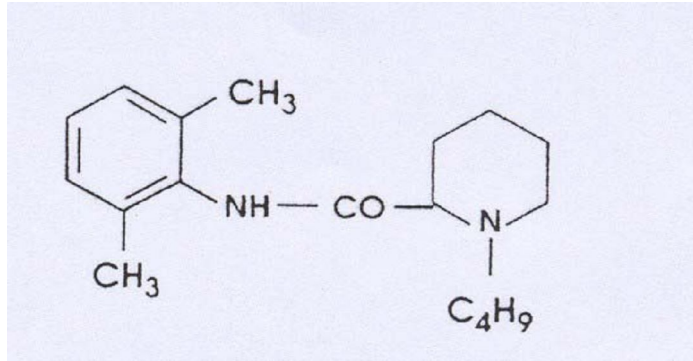
1.1.5.3.3. Lokal Anesteziklerin Metabolizma ve Atılımı

Ester grubu LA, plazma kolinesterazı ile hidrolize olarak suda eriyen alkol ve karboksilik asitlere dönüşürler. Bu ürünler, aktif olmayıp bazen antijenik özelliklerinden dolayı, hipersensitivite reaksiyonlarına yol açabilirler. Amid grubu LA, karaciğerde mikrozomal enzimler tarafından hidrolize edilirler. Amid grubunun metabolizması iki yönden önemlidir. Birincisi, amid grubunun metabolizması sonucu ortaya çıkan anilin deriveleri methemoglobinemiye yol açabilirler. İkinci olarak,

karaciğer hastalıklarında amid grubu ile yüksek plazma düzeylerine bağlı olarak toksisite artışı görülebilir (52, 53).

1.1.5.4. Bupivakain

Bupivakain 1963 yılında geliştirilen amid yapıda LA ajandır. Latent zamanı kısa, etkisi uzun bir ajandır. Piperidin halkası üzerine butil grubu eklenmiştir. Kimyasal yapısı, L-n Butil-piperidin 2 karboksilik asit-2-6 dimetilanilin-hidroklorid'dir (Şekil 3).



Şekil 3. Bupivakainin kimyasal yapısı (49)

Etkisi en uzun LA'den biridir (3-5 saat). Lidokainden 3-4 kat daha etkili fakat toksisitesi 4 kat daha fazladır. Kısa etki süreli LA ajanlara oranla daha lipofiliktir (49). Eliminasyon yarılanma süresi 2.7 saat olan bupivakain, α_1 -asit glikoprotein başta olmak üzere plazma proteinlerine % 96 oranında bağlanır (52).

Bupivakain diferansiyel blok meydana getirmektedir. Bupivakain, SSS ve KVS üzerine toksik etkilerinden dolayı intravenöz rejyonel anestezi, presakral ve paraservikal bloklar gibi yüksek plazma konsantrasyonlarına neden olabilecek anestezi yöntemleri için uygun değildir. Solüsyon pH'ı 4.5-6.5 olup fizyolojik pH'da % 33 oranında iyonize olmayan baz şeklindedir. Karaciğerde glukuronid konjugasyonu ile metabolize olur (52).

Total dozu 2-2.5 mg/kg'ı geçmemelidir. Maksimum önerilen doz erişkin hasta için 200 mg'dır, eğer adrenalin eklenirse 250 mg geçmemelidir. Tekrarlanan dozlar ilk dozun yarısı veya 1/4'ü kadar tekrarlanarak verilebilmesine rağmen, total doz 24 saat içinde maksimum 600 mg'ı geçmemelidir (51, 52).

1.1.5.4.1. Bupivakainin Santral Sinir Sistemi Üzerine Olan Etkileri

Bupivakain ile oluşan SSS toksisitesinde başlangıçta serebral kortekste inhibitor 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 çevresinde ve dilde uyuşma, titreme ve kas seyirmeleri daha sonrada konvülziyon gelişir. Medullar merkezlerin uyarılmasıyla arter kan basıncı ve kalp atım hızında artma, solunum sayısında artma ve ritminde değişiklik, bulantı ve kusma görülür. Depresyon belirtileri olarak da oryantasyon bozukluğu, sedasyon, bilinç kaybı, arteriyel kan basıncında düşme, kalp atım hızında azalma veya durma ve apne gelişir (48, 53).

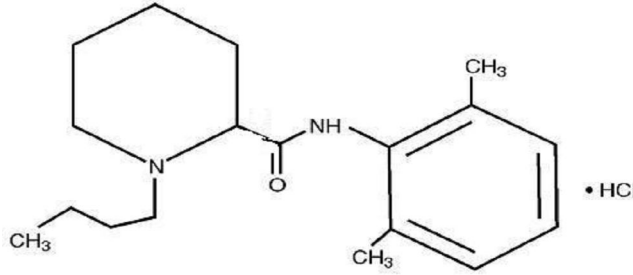
1.1.5.4.2. Bupivakainin Kardiyovasküler Sistem Üzerine Etkileri

Kardiyotoksitesi hem direkt hem de 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 etki, sempatik kardiyak innervasyonun blokajını ve diğer SSS ile ilgili mekanizmaları içerir. Miyokardiyal Na^+ kanallarının blokajı da kardiyotoksiteye neden olabilir. Yüksek dozda hızla verildiğinde veya ven içine yanlışlıkla enjeksiyon yapıldığında, önce A-V ileti yavaşlar. QRS kompleksinde genişleme, hipotansiyon, bradikardi gelişebilir ve oldukça sık olarak ventriküler taşikardi, ventriküler fibrilasyon ve sonrasında asistoli görülebilir. Bupivakain ile oluşan kardiyotoksite resusitasyona kolay cevap vermemektedir. Asidoz, hipoksemi ve hiperkapni bupivakainin kardiyotoksitesini potansiyelize eder (48, 53).

1.1.5.5. Levobupivakain

Levobupivakain, bupivakain hidroklorid'in saf S (-) enantiomeri olan uzun etkili aminoamid yapıda bir lokal anesteziktir. Klinik kullanıma 1999 yılında girmiştir. Levobupivakain duyu-motor blok ayırımını iyi gösterir ve epinefrinle etkinin uzatılmasına ihtiyaç göstermez (54, 55).

“S-1-butyl-N-(2-6 dimetilfenil) piperidin-2-karboksamid” kimyasal ismidir ve molekül formülü $C_{18}H_{28}N_2O$ ’dur (Şekil 4) (56).



Şekil 4. Levobupivakainin kimyasal yapısı (54)

1.1.5.5.1. Levobupivakainin Farmakokinetik Özellikleri

Solüsyonun pH’ı 4.0-6.5’dir. Terapötik uygulamayı takiben, levobupivakainin plazma konsantrasyonu, doza ve uygulama yoluna bağlı olup, uygulama yerindeki emilim, dokunun vaskülaritesiyle ilgilidir. % 0.5 veya % 0.75’lik konsantrasyonlarından 15 ml levobupivakain epidural uygulandıktan sonra sırasıyla 0.582 ve 0.8-1 $\mu\text{g/L}$ ’lik pik plazma konsantrasyonlarına ulaşmaktadır. Yüksek oranda (% 97) plazma proteinlerine bağlanan levobupivakainin dağılım volümü 66.9 L, ortalama yarılanma ömrü 1.423 saattir. Total plazma klirensi intravenöz infüzyondan 8 dk sonra 39 L/saat’ tir (54, 55, 57).

1.1.5.5.2. Levobupivakainin Farmakodinamik Özellikleri

Levobupivakain rasemik bupivakainin S (-) izomeri olan amid tipte uzun etkili bir LA olup bupivakaine benzer farmakodinamik özellikler gösterir. Toksik dozlarda erişilen kan konsantrasyonlarında kalpte iletim, eksitabilite, kontraktilite ve periferik vasküler dirençte değişimler yapabilmektedir. Çalışmalarda, levobupivakainin bupivakain kadar potent olduğu, benzer duyusal ve motor blok oluşturduğu gösterilmiştir. Levobupivakainin bupivakainden daha uzun süreli duyusal blok oluşturduğuna dair çalışmalar da mevcuttur (54, 55).

1.1.5.5.3. Levobupivakainin Anestezik Etkisi

Levobupivakainin anestezik etkisi bupivakaine benzerdir. Hayvan çalışmalarında levobupivakain ve bupivakainin duyusal ve motor blok sürelerinin benzer olduğu gösterilmiştir (54, 55).

1.1.5.5.4. Levobupivakainin Metabolizması

Levobupivakain, sitokrom p 450 sistemi tarafından, esas olarak CYP1A2 ve CYP3A4 izoformları tarafından metabolize edilir. Hepatik disfonksiyonlu hastalarda eliminasyon uzar. Levobupivakainin ana metoboliti olan 3-hidroksi levobupivakain, glukuronik asid ve sülfat ester konjugatlara çevrilir ve idrarla atılır. Böbrek yetmezliğinde levobupivakain plazmada birikmediği halde idrarla atılan metabolitleri birikebilir. Gönüllülerde yapılan çalışmalarda levobupivakainin iv uygulamadan sonra 48 saat içinde % 71'inin idrarla, % 24'ünün feçesle atıldığı gösterilmiştir (54, 55, 57).

1.1.5.5.5. Levobupivakainin Etki Mekanizması

Levobupivakain nöronal membranlarda voltaj sensitif iyon kanallarının blokajıyla sinir impluslarının geçişini önleyerek etki gösterir. Na⁺ kanallarının açılmasını azaltarak lokalize ve geri dönüşlü anestezi oluşturur (54, 55, 57).

1.1.5.5.6. Levobupivakainin Kardiyovasküler Sisteme Etkileri

Çalışmalarda, levobupivakainin bupivakainden daha az toksik etkiye sahip olduğu, QRS genişlemesi ve aritmi görülme sıklığının daha düşük olduğu gösterilmiştir (58, 59). Toksisite durumlarında kardiyak Na⁺ ve K⁺ kanallarının blokajı, depolarizasyon hızını maksimal düzeyde azaltır, atriyoventriküler iletimi ve QRS interval süresini uzatır. Bu etkisi göz önüne alındığında levobupivakaininin daha az toksik etkiye sahip olduğu belirtilmektedir (59, 60). Hayvanlarda, bupivakainden daha az toksik olan levobupivakainin, letal dozu bupivakainden 1.3-1.6 kat daha yüksektir (48).

1.1.5.5.7. Levobupivakainin Santral Sinir Sistemine Etkileri

Gönüllülerde ve hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalarda, SSS toksisite riskinin levobupivakainde bupivakaine göre daha az olduğu gösterilmiştir (59, 60).

Bupivakaine göre daha az oranda konvülziyon, apne ve elektroensefalogram depresyonuna neden olmaktadır (58, 60).

1.1.5.5.8. Levobupivakainin Terapötik Kullanımı

Levobupivakain etki başlangıcı epidural yoldan verildiğinde 15 dk'dan kısa olan uzun etkili bir lokal anesteziiktir. Etki süresi doz bağımlıdır ve anesteziik tekniklere göre farklılık gösterir (55). Levobupivakain 15 mg intratekal verildikten sonra duysal blok zamanı 6.5 saat, % 0.5'lik levobupivakainin (2 mg/kg) periferik sinir bloğunda verildikten sonra ise duysal blok zamanı 17 saattir. Levobupivakain epidural yoldan verildiğinde duysal bloktan daha kısa motor blok zamanı oluşturur. Bu farklılıklar periferik sinir bloklarında görülmez (54, 55, 61, 62).

Levobupivakain aynı zamanda erişkinlerde doğum analjezisi ve postoperatif ağrı tedavisi için epidural yoldan kullanılır. Çocuklarda levobupivakain ilioinguinal ve iliohipogastrik sinir bloklarında endikedir (55).

1.1.5.5.9. Levobupivakainin Dozaj ve Veriliş Yolları

Levobupivakain erişkin hastalarda epidural, intratekal, periferik sinir bloğu, peribulber ve cerrahi anestezi için lokal infiltrasyon şeklinde verilebilir. Yetişkinlerde epidural anestezi için önerilen maksimum tek doz 150 mg; maksimum 24 saatlik kullanım dozu ise 400 mg'dır. Ek dozlar uzun prosedürler için gerekli olabilir. İntratekal uygulama için önerilen maksimum tek doz 15 mg'dır. Yetişkinlerde postoperatif ağrı tedavisi için doz 18.75 mg/saat' i geçmemelidir (54, 55, 61).

1.1.6. Opiyoidler

“Opiyum” kelimesi “usare” özsuuy anlamına gelen Yunanca bir kelimeden türetilmiştir. Opiyum, haşhaş bitkisinin olgunlaşmamış tohumlarının kapsüllerinden elde edilen 20 adet alkaloidin kurutulmuş ve tozlaştırılmış karışımıdır. “Opiyat” kelimesi, opiyumdan elde edilen herbir farmakolojik ajanı ifade eder. “Opiyoid” kelimesi ise morfin benzeri özelliklere sahip tüm endojen ve eksojen, doğal veya sentetik maddeleri belirtir (63).

1.1.6.1. Opiyoidlerin Sınıflandırması (63)

Opiyumdan elde edilen alkaloidler iki farklı kimyasal sınıfa ayrılırlar;

1-Fenantren'ler: Morfin, kodein ve tebain gibi

2-Benzilizokinolon'lar: Papaverin (vazodilatatör) ve noskapindir. Bu gruptakilerin analjezik etkisi yoktur.

Opiyoid analjezikler, kaynakları ve reseptör düzeyindeki etkilerinin temel niteliği dikkate alınarak da aşağıdaki gruplara ayrılır;

I-Pür opiyoid agonistler (Morfin, eroin, levorfanol, meperidin ve metadon);

II-Miks agonist-antagonist ve parsiyel agonist antagonist opiyoidler (Tramadol),

III-Pür opiyoid antagonistler (Nalokson ve naltrekson).

1.1.6.2. Fentanil

Günümüzde dengeli anestezinin analjezik komponenti olarak en yaygın kullanılan ilaç durumundadır. Kimyasal ismi N (1-Fentanil -4- Piperidil) propionanilid'dir. Sentetik bir opiyoid agonisttir, potent bir narkotik analjeziktir ve diğer opiyoidlerle aynı özelliklere sahiptir. Yani analjezi, sedasyon, solunum depresyonu, vagal stimülasyon ile bulantı, kusma, konstipasyon ve fiziksel bağımlılığa neden olur. Fentanil morfinden 80-100 kat daha potent bir opiyoiddir (64).

1.1.6.2.1. Fentanilin Farmakokinetik Özellikleri

Fentanil yağda erirliği son derece fazla olan bir ilaçtır ve bu nedenle biyolojik membranları kolayca geçer. pH 7,4'de partiyon katsayısı 950'dir. Bu nedenle hızla kandan ayrılarak geniş olarak vücut içinde distribüsyona uğrar. Klirensi 10-12 ml/kg/dk, distribüsyon volümü 3-5 lt/kg ve buna bağlı olarak eliminasyon yarı ömrü 2-4 saat arasında değişir. Bu süre morfininkinden uzundur. Distribüsyon volümünün büyük olmasının nedeni lipidde fazla erimesi ve böylece dokulara hızla geçmesidir. İnaktif dokulara geçmesi plazma konsantrasyonunun devamlılığına neden olur. Proteinlere bağlanma miktarı kan pH değerine bağlıdır, pH 7,4'de yaklaşık % 80, pH 7,2'de ise % 60 oranında proteine bağlanır (63, 65).

1.1.6.2.2. Fentanilin Metabolizma ve Atılımı

Alınan fentanilin % 85'i 72 saat içinde vücuttan atılır. % 7'si değişmeden (% 6 idrar, % 1 gaita), % 78'i karaciğerde metabolize olarak (% 70 idrar, % 8 gaita) atılır. Metabolitleri inaktiftir. Fentanilin mide duvarından enterohepatik dolaşıma geçmesi, plazmada ikinci pik yapmasının nedenidir. Bu da gecikmiş solunum depresyonuna neden olur (48).

1.1.6.2.3. Fentanilin Sistemler Üzerine Etkileri

1.1.6.2.3.1. Solunum Sistemi

Fentanil de diğer opiyoid agonistler gibi doza bağlı solunum depresyonuna neden olur. Düşük dozlarda (2 µg/kg) solunum hızı azalır, kompensatuvar olarak tidal volüm artar. Yüksek dozlarda solunumun üç komponentinde belirgin depresyon meydana gelir. Solunum sayısı % 50, dakika volümü % 30-40 azalır, öksürük refleksi baskılanır. Birçok araştırmacı anestezi sırasında fentanil kullanımını takiben gelişen bifazik solunumsal depresyon tanımlamıştır. Kesin mekanizması bilinmemekle birlikte bu fenomen yüksek hepatik klirens nedeniyle oluşan entero-hepatik dolaşım ile açıklanmaktadır. Sebep ne olursa olsun somnolans, ventilatuvar destek gerektiren solunum depresyonunun açık seçik bir fentanil derlenmesinden sonra 30 dakika ile 4 saat içinde olabileceği gösterilmiştir. Fentanil, hem düz hem de çizgili kas tonusunu etkileyerek akciğer ve göğüs duvarı kompliyansını değiştirmektedir. “Göğüs duvarı rijiditesi” meydana gelip, ventilasyon zorlaşmaktadır. Düşük doz fentanil (3-10 µg/kg), çocuklarda akciğer ve göğüs duvarı kompliyansını azaltır ve abdominal rektus kasının tonusunu arttırır (abdominal duvar rijiditesi) (63, 65).

1.1.6.2.3.2. Kardiyovasküler Sistem

Fentanilin kardiyovasküler sistem üzerine etkisi oldukça azdır. İnhalasyon ajanlarıyla birlikte kullanılırsa orta derecede bir sinüzal bradikardi görülebilir. Fentanil kullanımı ile görülen bradikardinin nedeni kesin olarak bilinmese de santral vagal stimulasyona bağlı olduğu düşünülmektedir. Fentanilin 5 µg/kg dozunun kalp atım hızında % 8-20 oranında azalmaya neden olduğu gösterilmiştir. Aynı dozda sistemik vasküler rezistansta % 8'lik bir düşme görülmesine rağmen kan basıncında anlamlı bir değişiklik gözlenmemiştir. Bununla birlikte 10 µg/kg'lık dozunun kalp

atım hızında % 12-18 oranında azalma ve buna eşlik eden kan basıncında % 20'lik bir düşme meydana getirdiği gözlenmiştir (63, 65, 66).

1.1.6.2.3.3. Santral Sinir Sistemi (SSS)

Bilinç kaybı olmadan psişik sedasyon, sersemlik ve mental bulanıklık yapar. Kafa içi basıncında minimal bir artışa neden olabilir. Ortalama arter basıncındaki düşüşe bağlı olarak serebral perfüzyon basıncını düşürür. Serebral damarların CO₂'e hassasiyetini arttırır. Fentanilin santral sinir sistemindeki etki yeri mezensefalondur. Etki mekanizması, mezensefalunun lateral sinir uçları ile limbik sistem arasındaki uyarı iletimi üzerinedir. Buradaki iletimi bozarak ağrının identifikasyonunu önlemektedir (63, 65).

1.1.6.2.3.4. Otonom Sinir Sistemi

Bulantı, kusma, miyozis, konstipasyon gibi kolinerjik etkiler görülebilir. Koledoko-duedonal sfinkterde spazm yapar ve safra yolları basıncında artmaya neden olur (63, 66).

1.1.6.2.3.5. İmmün Sistem

Histamin salınımına neden olmaz (63, 66).

1.1.6.3. Epidural Opiyoidlerin Etki Mekanizması

Spinal yolla ağrı tedavisinde kullanılan değişik opiyoid ve nonopiyoid agonistler değişik bölgelerde etkilidirler. Örneğin intratekal morfin esas olarak spinal kord seviyesinde analjezik etki göstermekte, bunu ilacın supraspinal göçüne bağlı etkiler takip etmektedir. Spinal reseptörler için düşük afinitesi olan, lipid eriyebilirliği yüksek ilaçların (örneğin; fentanil) spinal seviyedeki etkileri daha az, beyin üzerindeki etkileri ise daha belirgindir. Yüksek reseptör afinitesi olan lipid eriyebilir ilaçlar (örneğin; lofentanil) spinal reseptörlerde hızlı dağılım ve yavaş dissosiyasyon gösterdiklerinden daha çabuk etkilidirler (67-69).

Opiyoidlerle ilgili şimdiye kadar 5 reseptör belirlenebilmiştir. Bunlar mü, kappa, delta, sigma ve epsilondur. Mü reseptörü supraspinal analjezi, öfori, solunum depresyonu ve fizik bağımlılık oluşturur. Kappa reseptörü miyozis yapar, spinal analjezi ve sedasyon sağlar. Delta reseptörü analjezi sağlar ve morfin analjezisinin gücünü arttırır. Sigma reseptörü disfori ve halüsinasyon oluşturur. Solunum ve vazomotor merkezleri uyarır. Sigma reseptörünün ketamin ve fensiklidin gibi

agonistleri spinal kord düzeyinde eksitatör transmitterlerin gücünü artırır. Epsilon reseptörü henüz tam belirlenmemiştir (70).

Mü ve delta reseptör aktivasyonu membranların hiperpolarizasyonuna yol açar ve eksitatör transmitterlerin etkilerini azaltır. Kappa reseptör aktivasyonu ise akson uçlarında kalsiyum kanallarını bloke ederek kalsiyum iyonunun hücre içine akımını engeller. Böylece salınımları için kalsiyum gereken eksitatör transmitterlerin akson uçlarından sinaptik aralığa çıkmaları engellenmiş olur. Morfin kaynaklı analjezi mü reseptörünün tutulmasıyla oluşmaktadır (69).

Opiyoidler, spinal kordda opiyoid reseptörlerinin bulunmasından sonra intratekal olarak kullanılan ilk analjezik ajanlardır. A δ ve C lifleri ile taşınan ağrılı uyarıları, arka kök aksonlarını ve somatosensoryal uyarılmış potansiyelleri bloke etmeden azaltırlar. Çok düşük dozlarda morfin bile hidrofilik yapısı, dağılım volümünün ve klirensinin düşük olması nedeni ile mükemmel selektif spinal analjezi sağlar. BOS içinde uzun süre kalması, etkisinin geç başlamasına, uzun sürmesine ve başa doğru yayılımı ile geç dönemde solunum depresyonuna yol açar. Fentanil ve sufentanil gibi lipofilik opiyoidler ise çabuk başlayan, orta etki süreleri ve solunum depresyonu riski içermemeleri nedeni ile sıklıkla bu yolla kullanılan ajanlardır. Özellikle sufentanil, aşırı lipid erirliği nedeniyle spinal analjezi sonrasında intratekal ve epidural bölgeden sistemik dolaşıma geçerek supraspinal analjeziye de yol açmaktadır. Lipid erirliği daha az olan fentanil intratekal bölgeye enjeksiyonu sonrasında 10 μ g gibi düşük dozlarda bile orta derecede selektif spinal analjeziye neden olabilir. Solunum depresyonu riski doza bağlıdır ve 25 μ g üzerinde görülebilir. Spinal anestezi sırasında lokal anestezik ajana eklenen fentanil, somatik ve visseral ağrı için analjezik etkiyi artırırken sempatik blok düzeyinde değişikliğe neden olmaz. Lokal anestezik ajan eklenen 10-25 μ g fentanil kaşıntı, idrar retansiyonu ve solunum depresyonu riskini en aza indirirken, spinal anestezi başarı düzeyini artırır ve LA dozunu azaltır (71).

1.1.7. Stres Yanıt

Organizmanın travma ve enfeksiyona verdiği fizyolojik değişikliklerle sonuçlanan endokrin, metabolik ve inflamatuvar prosesler stres yanıt başlığı altında değerlendirilirler. Burada söz konusu olan çeşitli zararlı uyarılar tarafından

başlatılan ve vücudun homeostazini sağlamayı, dolayısıyla yaşamını sürdürmeyi hedefleyen bir seri otonom, nöroendokrin ve metabolik yanıtıdır. Zararlı uyaran ne olursa olsun, ortaya çıkan yanıtlar derecesi dışında birbirine benzer (72).

Normal koşullarda homeostazda çok küçük değişiklikler olmakta ve bunlara yanıt da ancak küçük düzenlemeler şeklinde ve fizyolojik fonksiyonların bütünlüğünün korunmasına yönelik olmaktadır. Ancak büyük travma, açlık gibi durumlarda çok sayıda ve güçlü uyarılarla, kardiyovasküler stabilite sağlanması, dokulara yeterli oksijen ulaştırılması, enerji maddelerinin mobilizasyonu, yara iyileşmesi ve ağrının azaltılmasına yönelik çok sayıda refleks uyarılmaktadır. Stres yanıt oluşturan uyarılar arasında, dolaşım volümündeki değişiklikler, dokular veya kanın O₂, CO₂ veya hidrojen içeriğindeki değişiklikler, ağrı, emosyonel uyarılar, bazı maddelerin, özellikle glikozun kan düzeyindeki değişiklikleri, vücut ısısında değişiklikler ve sepsis sayılabilir (73, 74).

Stres yanıt iki fazda incelenir;

- Akut ebb fazı (şok fazı); metabolizma hızının yavaşlaması ve tüm fizyolojik süreçlerin depresyonu ile karakterize bir hipodinamizm dönemidir. Cerrahi travmada bu faz yoktur veya geçici ve kısa sürelidir.

- Akış fazı; hiperdinamizmin hakim olduğu bu faz ise cerrahi travmanın boyutuna ve komplikasyonların ortaya çıkışına göre günler ve hatta haftalar boyunca devam edebilir. Bu dönem metabolizma hızının ve kardiyak outputun artmasıyla karakterizedir (72).

1.1.7.1. Cerrahiye Stres Yanıt

Cerrahiye stres yanıt esas olarak hipotalamik, hipofizer ve adrenal sistemlerinin aktivasyonu ile karakterizedir. Girişim yerinden kalkan somatik afferent uyarılar ile birlikte başta sempatik afferent olmak üzere otonom afferent uyarılar hipotalamusu uyararak bir seri hormonal yanıtı başlatmaktadır. Ancak burada cerrahi alandan salınan bazı maddelerin de rolü olduğu ortaya çıkmıştır. Son yıllarda büyük cerrahi girişimler sırasında ortaya çıkan metabolik, hematolojik ve immünolojik değişikliklerin çokluğu ve çeşitliliği bunlardan sadece konvansiyonel hormonlardaki artışın sorumlu olamayacağını ortaya koymuştur (72, 74, 75).

Yaralanma bölgesinden ortaya çıkan histamin, serotonin, prostaglandinler, kininler ve lökotrienler gibi endojen aljezik maddeler de afferent noisepatif uyarıları arttırarak, stres yanıtı katkıda bulunabilir. Stres yanıtın şiddeti direkt olarak doku travmasının boyutuna bağlıdır; küçük cerrahi girişimler sonrasında hafif şiddette ve geçici bir cevap gözlenirken, majör cerrahi girişimler sonrasında postoperatif morbidite ve mortaliteyi olumsuz yönde etkileyebilen şiddette endokrin metabolik bir yanıt ortaya çıkabilir (74, 75).

1.1.7.2. Anestezinin Stres Yanıtı Etkisi

1.1.7.2.1. Genel Anestezi

Genel anestezi ağrı veya travmanın algılanmasını sınırlayabilmekte, buna rağmen uyarıların hipotalamusa iletilmesini ve stres yanıt tetiğinin çekilmesini önleyememektedir. Genel olarak tüm intravenöz ve inhalasyon anestetik ajanlarının klinik dozlarda stres yanıtına bağlı endokrin - metabolik değişiklikler üzerinde ihmal edilebilir etkileri olduğu kabul edilmektedir (76).

Eter ve siklopropan katekolamin salınımını arttırırken modern inhalasyon anestezikleri katekolamin salgılanmasını azaltırlar. Cerrahi uyarının neden olduğu sempatoadrenal yanıtı ise doza bağımlı olarak azaltırlar, ancak tam olarak önleyemezler. Preoperatif korku ve anksiyetenin neden olduğu kortizol ve katekolamin düzeyindeki artış, trankilizan ve sedatifler ile premedikasyon yapılarak azaltılabilir (77).

Intravenöz indüksiyon ajanları kortizol düzeyindeki artışı azaltmada inhalasyon ajanlarından daha etkilidir. Etomidat adrenal supresyon ile kortizol ve aldosteron yapımını inhibe etmektedir. Bu etki özellikle infüzyon şeklinde kullanıldığında daha belirgindir. Ketamin plazma katekolamin ve kortizol düzeyini yükselterek kardiyovasküler etkilerini yapar (77, 78).

Tiopental ve propofol adrenal yanıt üzerinde belirgin etki yapmazlar. Güncel inhalasyon ajanlarından isoflurane azaltır (77, 78).

Yüksek doz opiyoid anestezisi doza bağımlı olarak katabolik yanıtı önler, ancak bu dozlarda solunum depresyonu gelişir, solunumun postoperatif dönemde de kontrol edilebileceği durumlarda kullanılabilir. Sternotomi, ekstrakorporal dolaşım, hipotermi gibi önemli derecede stres oluşturan durumlarda kullanımı faydalıdır (78).

Anesteziklerin dışında anestezi esnasında yapılan bazı işlemler de stres yanıtı yol açabilir. Laringoskopi ve entübasyon özellikle süksünilkolin kullanıldığında katekolamin düzeyinde artışa neden olur (78).

1.1.7.2.2. Rejyonal Anestezi

Ağrı ve cerrahinin bizzat kendisi sempatik aktivasyona ve bir dizi hormonal ve metabolik değişikliklere neden olur. Santral bloklar bu metabolik ve endokrin yanıtları değiştirebilir. Nöral bloğun tek başına endokrin-metabolik fonksiyonlar üzerine etkisi sınırlıdır. Epidural ve spinal anestezi cerrahi strese olan yanıtı anestezi düzeyi ve cerrahi girişimin yerine göre azaltır. T4-S5 arası bir epidural blok alt karın bölgesindeki girişimlerde glikoz ve kortizol düzeyindeki artışı önlerken, T6-S5 bloğu bunu önleyememektedir. Üst karın girişimlerinde ise C6 düzeyine kadar çıkan bloklar bile stres yanıtı önemli derecede azaltmakta ancak, tam olarak önleyememektedir (78).

Burada vagal ve olasılıkla frenik efferent yolun bloke olmaması, somatik blokajın yetersizliği, sempatik blokajın yeterli olmaması, diyafragma ve peritondaki serbest sinir uçlarının uyarılması sorumlu olabilir. Ekstremitelerdeki girişimlerin oluşturduğu metabolik ve endokrin yanıt ise bölgesel anestezi ile tam olarak önlenebilmektedir. Bölgesel yöntemlerin afferent uyarıları bloke etmek yanında adrenal beze giden efferent yolları (T6-L2) bloke etmesinin de payı vardır. Anestezi stres yanıtından sorumlu olan afferent iletimi bloke ederek, adrenokortikal ve sempatik deşarjı travmanın kaynağına göre tamamen veya kısmen önleyebilir. Bu etki alt karın girişimlerinde daha belirgindir (78).

Epidural anestezi adrenal yanıtı baskılayarak hipertansiyonu, miyokardiyal stresi önler ve hiperglisemiye engel olur. Epidural anestezinin etkili olabilmesi için, cerrahiden önce yapılması ve bütün stres dönemini kapsamı gereklidir. Daha sonra yapılan epidural anestezi hipotalamik – hipofizer – adrenal hattın aktivasyonunu önleyemez. Epidural anestezi kan kaybını, tromboembolik, pulmoner ve enfeksiyöz komplikasyonları azaltır. Doğumda katekolaminlerin epidural anestezi ile salınımının azalması uterus kan akımında artmaya ve yeni doğanda asit-baz dengesinde iyileşmeye neden olur. Spinal anestezi derin bir analjezi sağlasa da sınırlı süresi nedeniyle epidural analjezi kadar etkin olmaz. Lokal anesteziklerle epidural analjezi

ekstremitelerde girişimlerinde metabolik ve endokrin stres yanıtı tamamen önleyebilmekte, fakat opioidler sempatik blokaj yapmadığından stres yanıtı kontrolde yetersiz kalmaktadır (78).

1.1.7.3. Stres Yanıtın Fonksiyonel Sonuçları

Sistemik stres yanıtının net majör etkisi, stresin tipine ve şiddetine paralel olarak artan metabolizmadır. Hepatik glikoz üretimi, artan glikoneojenez ve glikojenoliz nedeniyle hızlanarak hiperglisemiye yol açar. İnsülin salgısında azalma ve periferik dokularda gelişen insülin rezistansı nedeniyle vücut glikoz klirensi de yavaşlar. Yağ metabolizmasında artmış lipolizin sonucu olarak plazma serbest yağ asitleri ve gliserol düzeyi yükselir, bunlar da lipid oksidasyonu ile ana yakıt olarak kullanılmaya başlarlar. Protein metabolizmasında bir katabolizma durumu hakimdir. Stresin boyutuna göre protein yıkımı iki katına çıkabilir. Strese metabolik yanıtta sentezi artan proteinler genellikle spesifik yapıya sahip akut faz proteinleridir (75).

Bunlar karaciğerde ve lökositlerde IL-1 aracılığıyla sentezlenen C-reaktif protein, alfa1 asit glikoprotein, haptoglobulin, alfa1 antitripsin, serüloplazmin ve fibrinojendir. Transferrin ve albümin seviyeleri ise azalmış sentez, artmış yıkım ve IL-1 ile kaşektinin neden olduğu vasküler permeabilite artışı nedeniyle düşer (75).

Bir başka fonksiyonel sonuç ise azalan konak direncine bağlı olarak enfeksiyon riskinin artmasıdır. Immün sistemin hem hücresel hem de humoral komponentleri etkilenir. Immün aktiviteyi baskılama özelliğine sahip c-AMP düzeyinin kortikosteroidler, katekolaminler, tiroid hormonları, insülin, growth hormon, prostaglandin E2 ve histamin gibi endojen maddelerce arttığına gösterilmesiyle strese bağlı immün disfonksiyonda önemli rol oynar. Stres yanıt koagülasyonun aktive, fibrinolizin inhibe olmasına bağlı olarak tromboemboli riskini arttırır (75).

1.1.8. Sitokinler

Sitokinler spesifik ve doğal immün yanıtta görevli bağışıklık sistem hücrelerinin birbirleri ile ilişkilerini düzenleyen solübl protein ya da glikoproteinlerdir. Yapısal olarak hormonlara benzediklerinden immün sistem hormonları olarak adlandırılmasına karşın, endokrin hormonlardan farklı olarak

özelleşmiş bezlerce değil birçok farklı hücrelerce yapılırlar. Etkilerini otokrin (aynı hücre üzerinde) ya da yakın çevredeki hücrelerde (lenf nodülleri ve eklem boşlukları gibi) parakrin etkiyle gerçekleştirirler (72, 79).

Sitokinler ile ilgili ilk çalışmalar 1928'de başlamıştır. 1950-1970 yılları arasında yapılan çalışmalarda antiviral interferonlar, ateşe neden olan pirojenler, makrofajları aktive eden faktörler bulunmuştur. Sitokin çalışmalarının altın çağı 1980'li yıllardır. Bu dönem süresince sitokinlerin lökositler tarafından sentezlendiği ve lökositlere etki ettiği bulunmuştur. Buna dayanarak bunlara interlökin adı verilmiştir (72, 79).

Sitokinlerin genel özelliklerini şöyle sıralayabiliriz (79):

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

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

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

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

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

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

7-Antijen uyarısı ile yapıldıkları halde antijen spesifik değildirler.

8-Sitokinler birbirlerini sinerjistik ya da antagonistik olarak etkileyebilirler.

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

1.1.8.1. Sitokinlerin Fonksiyonlarına Göre Sınıflandırılması (79)

1- Doğal immünite mediyatörleri

a- Tip I interferon (IFN)

b- Tümör nekrotizan faktör (TNF)

c- Interlökin-1 (IL-1)

d- Interlökin-6 (IL-6)

e- Kemokinler (IL-8)

2- Lenfosit aktivasyonu, büyüme ve farklılaşmasını düzenleyenler

a- Interlökin -2 (IL-2)

b- Interlökin -4 (IL-4)

c- Transforming büyüme faktörü (TGF)

3- Bağışıklık aracılı enflamasyonu düzenleyenler

a- IFN- γ

b- Lenfotoksin (LT)

c- Interlökin -5 (IL-5)

d- Interlökin -10 (IL-10)

e- Interlökin -12 (IL-12)

4- Hematopoezi stimüle edenler

a- C kit gland

b- Interlökin -3 (IL-3)

c- Granülosit makrofaj koloni stimülan faktör (GM-CSF)

d- Monosit-makrofaj koloni stimülan faktör (M-CSF)

e- Granülosit koloni stimülan faktör (G-CSF)

f- Interlökin -7 (IL-7)

g- Interlökin -9 (IL-9)

h- Interlökin -11 (IL-11)

Majör bir cerrahiden sonra serbestleşen ana sitokinler; IL-1, TNF- α ve IL-6'dır. Başlangıç reaksiyonu hasarlanan dokudaki aktive makrofaj ve monositlerden IL-1 ve TNF- α 'nın salınımıdır. Bu da daha başka sitokinlerin; özellikle akut faz yanıt diye bilinen sistemik değişiklikleri indükleyen ana sitokin olan IL-6'nın salınımını stimüle eder (72).

1.1.8.2. Interlökin - 6

IL-6 inflamatuvar stimulusa yanıt olarak monosit/makrofajlar, B hücreleri, T hücreleri, timusun stroma hücreleri, megakaryositler, endotelial hücreler, keratinositler ve fibroblastlar tarafından yapılır (80, 81). Ayrıca hipotalamus, ön hipofiz ve böbreküstü bezi korteksi de IL-6 yapımında rol alır. Yapımı IL-1, TNF- α , IFN- γ , PDGF ve virüsler tarafından indüklenirken sentez ve salınımı IL-4, IL-10 ve IL-13 tarafından inhibe edilir (79, 80).

IL-6 karaciğerde özellikle C-reaktif protein, fibrinojen ve serum amyloid A protein olmak üzere akut faz proteinlerinin yapımında rol oynar. IL-6'nın akut faz proteinleri yapımını indüklemesiyle birlikte kortikosteroid yapımı ve ateş oluşumu indüklenir, endojen pirojen olarak önemli rol oynar (79).

IL-6 aynı zamanda kas kasılmasına yanıt olarak kastan salınır ve miyokin olarak da adlandırılabilir. İskelet kasında protein yıkımı da IL-6 varlığında gerçekleşir. IL-6'nın sempatik sinir sisteminde üretilebildiği, otokrin ve parakrin etki ettiği bildirilmiştir. IL-6, periferik ve santral sinir sistem sensitizasyonunu uyararak hiperaljeziye sebep olabilir. IL-6'nın bağışıklık sistemiyle ilgili bir dizi etkileri vardır. T hücre yapımı, aktivasyonu ve diferansiyasyonunda rol oynar. IL-1 ve TNF- α ile etkileşerek T hücre proliferasyonunu uyarır. Ayrıca kendi başına natural killer hücrelerini ve özellikle nötrofiller olmak üzere polimorfonükleer hücreleri harekete geçirir. IL-6 plazma, BOS, idrar, peritoneal, plevral ve eklem sıvıları gibi biyolojik sıvılarda ölçülebilir (79).

İnflamatuvar, infeksiyöz ve otoimmün bir hastalıkta serum IL-6 yükselmesi, TNF- α veya IL-1 β yükselmesinden daha önemlidir. Serum IL-6 seviyesi, yaralanmanın şiddetini yansıtır, bütün sitokinler arasında ve kısmen sepsiste en güvenilir prognostik göstergesidir (79).

IL-6, travma ve inflamasyondan hemen sonra kanda yükselmeye başlar. Olaydan 1 saat sonra kanda ölçülebilir. 4-6 saat sonra en üst seviyesine ulaşır. Yaklaşık 10 gün gibi uzun bir süre kan düzeyi yüksek seyreder (10).

1.1.8.3. Interlökin-8

Makrofaj ve diğer somatik hücreler tarafından üretilir ve kemokin olarak bilinir. Nötrofil ve monositleri inflamatuvar bölgeye çeker. Kemoatraktant ve potent anjiogenik etkileri vardır. IL-8 sıklıkla inflamasyonla ilişkilidir. IL-8 salınımı oksidatif stres ile artarken, IL-8'in inflamatuvar hücreleri güçlendirerek oksidan stres mediyatörlerinin artışına sebep olması lokalize inflamasyonda en önemli parametre olmasına neden olmaktadır (79).

IL-8; yaralanma sonrası salınımı ve aktivitesi IL-6 ile benzerdir. Hemodinamik instabilite sağlamaz (10).

1.1.8.4. Interlökin-10

Sitokin sentez inhibitör faktör olarak bilinir, antiinflamatuvar sitokindir. Primer olarak monositlerde, az bir miktarda da lenfositlerde üretilir. İmmünregülasyon ve inflamasyonda pleiotropik etkiye sahiptir. Th1 sitokinleri, MHC Class II antijenleri down-regüle ederken, makrofaj üzerine yardımcı uyarandır. IFN- γ , IL-2, IL-3, TNF- α ve GM-CSF gibi proinflamatuvar sitokin sentezini inhibe eder. Antijen üreten hücrelerde antijen presentasyon kapasitesini baskılar (79).

Laparoskopik kolesistektomilerde postoperatif ağrı, açık kolesistektomilere göre daha az olmasına rağmen postoperatif dönemde en sık karşılaşılan problemdir. Ağrı ve intraoperatif cerrahi stres otonomik yanıtı sebep olur. Bu yanıt hipotalamik pitiüter aksın aktivasyonu ve inflamatuvar sitokinlerin salınımını içerir. Cerrahi uyarıya yanıt olarak gelişen sempatoadrenerjik otonomik ve somatik yanıtların baskılanmasında sadece inhalasyon anesteziikleri ya da iv anesteziikler yeterli olmamaktadır. Operasyon sırasında mutlaka ek doz opioid uygulanması ya da rejyonel tekniklerle kombinasyonu gerekmektedir.

Çalışmamızda laparoskopik kolesistektomi operasyonu uygulanan hastalarda genel anesteziyle torakal epidural analjeziyi kombine ederek sitokin yanıt üzerine etkilerini araştırmayı planladık.

2. GEREÇ ve YÖNTEM

Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu onayı ile, Genel Cerrahi Anabilim Dalı tarafından elektif laparoskopik kolesistektomi operasyonu yapılan American Society of Anesthesiologist (ASA) I, II ve III risk grubunda olan 60 yetişkin hasta çalışmaya alındı.

Koroner veya periferik arter hastalığı olanlar, renal veya hepatik yetmezliği olanlar, insüline bağımlı diyabetes mellitusu olanlar, lokal anestezi veya opiyoid allerjisi olanlar, aktif enfeksiyonu olanlar, torasik vertebra anomalisi olanlar, anormal koagülasyon testleri olanlar, epidural anestezi kontrendike olanlar ve koopere olamayan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Çalışmaya alınan tüm olgular operasyon öncesi görülerek preanestezi değerlendirilmeleri yapıldı, çalışmada uygulanacak yöntem ve teknik hakkında bilgi verilip bilgilendirilmiş onamları alındı.

2.1. Çalışma Protokolü

Operasyon öncesi aç bırakılan olguların premedikasyonu, operasyondan 1 saat önce tüm hastalara 2.5 mg midazolam (Dormicum 5 mg amp, Roche, İstanbul, Türkiye) 0.5 mg atropin sülfat (Atropin sülfat 0.5 mg/ml amp, Biofarma, İstanbul, Türkiye) im. verilerek sağlandı. Olgular randomize olarak dört gruba ayrıldılar.

Grup S: Genel Anestezi + Torakal epidural kateter (salin) (n = 15).

Grup F: Genel Anestezi + TEA (salin +fentanil) (n = 15) ve

Grup B: Genel Anestezi + TEA (bupivakain + fentanil) (n =15),

Grup L: Genel Anestezi + TEA (levobupivakain + fentanil) (n = 15),

Operasyon masasına alınan olguların üç yollu EKG ile ritm ve kalp atım hızı (KAH), noninvazif olarak sistolik arter basıncı (SAB), diyastolik arter basıncı (DAB), ortalama arter basıncı (OAB) ve periferik oksijen satürasyonu (SpO₂) monitörize edildi.

Pozisyon verilmeden önce bir elin sırtından 20 G branül ile damar yolu açılıp 5-10 ml/kg/saat hızında % 0.9 luk NaCl infüzyonu başlandı.

İndüksiyondan önce tüm gruplarda oturur pozisyonda C7 protuberant servikal proçes, T3 skapulanın üst ucu, T7 skapulanın alt ucu ve L1 12. kostanın ucu referans noktası kabul edilerek T9-11 seviyesi belirlendi.

Epidural anestezi için oturur pozisyonda, gerekli asepsi ve antisepsi kurallarına uyularak cildin temizlenip örtülmesinden sonra T 9-10 seviyesinde posterior orta hattan cilt ve cilt altına lokal anestezi için 2 ml % 2 lidokain (Jetokain Simplex 20 mg/ml, Adeka, Samsun, Türkiye) infiltrasyonu yapıldı.

On sekiz gauge Touhy iğnesiyle (Balton, Warszawa, Modlinska, Poland) direnç kaybı tekniği kullanılarak T 9-10 intervertebral aralıktan epidural aralığa ulaşıldıktan sonra 20 G epidural kateter Touhy iğnesi içinden geçirilerek sefale doğru yönlendirildi. Negatif aspirasyonla intravasküler ve intratekal yerleşim olmadığı tespit edilerek, kateter ucu 3 cm epidural aralıkta olacak şekilde yerleştirilerek tespit edildi. Epidural test dozu için 3 ml % 2'lik lidokain (Jetokain Simplex 20 mg/ml, Adeka, Samsun, Türkiye) verilerek 5 dakika beklenildi. Test dozu ile kateterin intravasküler veya intratekal olmadığı belirlendikten sonra torakal epidural kateterden Grup B' deki olgulara % 0.25 bupivakain (Marcaine % 0.5, Astra Zeneca, İstanbul, Türkiye) ve 0.05 mg fentanil (Fentanyl Citrate 50 µg/ml, Meditera, ABD) 6-8 ml, Grup L'de % 0.25 levobupivakain (Chirocaine % 0.25, Abbott, İstanbul, Türkiye) ve 0.05 mg fentanil (Fentanyl Citrate 50 µg/ml, Meditera, ABD) 6-8 ml, Grup F'de % 0.9 NaCl ve 0.05 mg fentanil (Fentanyl Citrate 50 µg/ml, Meditera, ABD) 6-8 ml, Grup S'de ise % 0.9 NaCl den 6-8 ml bolus dozu uygulandı.

Tüm gruplarda epidural analjezi seviyesi bolus doz yapıldıktan 20 dakika sonra pinprik testi ile kontrol edilip, T6 seviyesinde analjezi sağlandığında genel anestezi uygulamasına geçildi.

Tüm gruplarda % 100 O₂ ile preoksijenizasyon yapılırken 3-6 mg/kg tiyopental (Pentothal Sodium, Abbott, Elverum, Norveç) ve 0.1 mg/kg veküronyum bromür (Norcuron, Schering-Plough, İstanbul, Türkiye) ile indüksiyondan sonra yeterli nöromusküler blok sağlandığında endotrakeal entübasyon gerçekleştirilerek 8 ml/kg tidal volüm ve 12 solunum/dakika ile mekanik ventilasyon başlatıldı. Genel

anestezi idamesinde % 50 O₂ , % 50 kuru hava içerisinde % 5-6 desfluran (Suprane Volatil solüsyon, Eczacıbaşı/ Baxter, İstanbul, Türkiye) kullanıldı.

Cerrahinin başlamasıyla beraber torakal epidural kateterden Grup B’de operasyon öncesi 50 ml % 0.09 NaCl solüsyonu içerisinde hazırlanan % 0.125 bupivakain ve 0.05 mg fentanil, Grup L’de 50 ml % 0.09 NaCl solüsyonu içerisinde hazırlanan % 0.125 levobupivakain ve 0.05 mg fentanil, Grup F’de 50 ml % 0.09 NaCl solüsyonu içerisinde 0.05 mg fentanil içeren solüsyondan, Grup S’de ise 50 ml % 0.09 NaCl solüsyonundan 0.1 ml/kg/saat hızında operasyon bitimine kadar sürekli epidural infüzyon uygulandı.

Kas gevşetici ajan gereksinimi dikkate alınarak hastalara gerektiği zaman ek doz veküronyum bromür verildi.

Preoperatif ve postoperatif kan basıncı kontrol değerine göre % 20 oranında düştüğünde nedeni cerrahi kanamaya bağlı hipovolemi olduğunda kayıp kristaloid veya kolloid infüzyon sıvıları, gerektiğinde kan ve plazma ile replase edildi. Torakal epidural kateterden verilen LA ve analjezik kullanımına bağlı olduğu düşünüldüğünde bu ilaçlar ve/veya inhaler anestezi ajan dozu azaltılarak gerektiğinde iv 5-10 mg efedrin (Efedrin, Biosel, İstanbul, Türkiye) verildi. Efedrin kullanılan olgular çalışma dışı bırakıldı.

Epidural girişim öncesi ve sonrası, indüksiyon öncesi, indüksiyon sonrası, entübasyon sonrası, cilt insizyonu sonrası, operasyonun 15. ve 30. dakikası ile 1. ve 2. saatinde ve ekstübasyon sonrasında KAH, SAB, DAB, OAB ve SpO₂ değerleri kaydedildi.

Operasyon bitiminde nöromusküler blokaj geri döndürülmeden önce torakal epidural kateterden infüzyona son verildi. Desfluran uygulaması kesilerek, tüm olgulara % 100 O₂ verilmeye başlandıktan sonra 0.05 mg/kg neostigmin (Neostigmine ampul, Adeka, Samsun, Türkiye), 0.015 mg/kg atropin sülfat (Atropin sülfat 0.5 mg/ml amp, Biofarma, İstanbul, Türkiye) nöromusküler blokajın geri döndürülmesi amacıyla iv olarak uygulandı. Spontan solunumu ve kas gücü yeterli olan olgular ekstübe edilerek derlenme ünitesinde takibe alındı.

Tüm olguların anestezi sonrası derlenme ünitesine gelişleri başlangıç kabul edilerek 15. ve 30. dakikalarda ve daha sonra cerrahi servisinde 1., 2., 4., 6., 12., 24.

ve 48. saatlerde KAH, SAB, DAB, OAB ve visüel analog skala (VAS) ile ağrı değerlendirilmesi kaydedildi.

Tüm gruplardan operasyon öncesi, operasyonun 2., 4. ve 24. saatinde IL-6, IL-8 ve IL-10 seviyesinin ölçümü için biyokimya tüpüne 2 ml kan örneği alındı.

Örnekler 3000 rpm’de 5 dakika santrifüj (Lobofuge 200-Heraeus sepatech Instruments, Germany) edilerek, ayrıştırılan serumlar, sitokin analizleri yapılana kadar -80°C ısıda derin dondurucuda (New Brunswick Scientific, -80°C Ultra Low Freezer, U-57085, USA) bekletildi.

Serum sitokin düzeyleri ölçümü Triturus-Grifols (Barselona-İspanya) cihazında uygun ELISA kitleri kullanılarak yapıldı ve sonuçlar pg/ml olarak belirlendi. Tüm ölçümler Fırat Üniversitesi Hastanesi Merkez Laboratuvarı’nda yapıldı. Ölçümler ve kateter için FÜBAP’tan maddi destek 1850 no’lu proje ile sağlandı.

2.2. İstatistiksel Değerlendirme

İstatistiksel analizler ve grafikler sırasıyla; SPSS 12.0 ve Sigma Plot 10.0 programları kullanılarak yapıldı. Hastaların demografik özelliklerinin (yaş, kilo, boy) operasyon ve anestezi süresinin, operasyon öncesi hemodinamik verilerin (KAH, OAB ve SpO₂) ve operasyon sonrası hemodinamik verilerin (KAH, OAB) ve IL-6, IL-8 ve IL-10 ölçümlerinin istatistiksel olarak değerlendirilmesinde tek yönlü varyans analizi kullanıldı. Gruplar arası farklılığı belirlemek amacıyla Post-Hoc testi olarak Tukey HSD testi kullanıldı. VAS’ın gruplar arası değerlendirilmesinde ise benzer şekilde tek yönlü varyans analizi kullanıldı. Gruplar arası farklılığı belirlemek amacıyla ise Post-Hoc testi olarak Dunnet’s test kullanıldı. VAS’ın grup içi değerlendirmesinde ve IL-6, IL-8 ve IL-10 ölçümlerinin grup içi değerlendirmesinde ise tekrarlayan ölçümlerde varyans analizi kullanıldı. $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

3. BULGULAR

Çalışmada laparoskopik kolesistektomi operasyonu yapılan 60 olgu değerlendirmeye alındı. Değerlendirmeye alınan olgular rastgele grup S (n=15), grup F (n=15), grup B (n=15) ve grup L (n=15) şeklinde 4 ayrı gruba ayrıldı.

Grupların demografik özellikleri; cinsiyet, yaş, kilo, ASA skoru, anestezi ve operasyon süresi açısından karşılaştırıldığında 4 grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı (Tablo 1).

Tablo 1. Olguların demografik özelliklerinin gruplara göre dağılımı (ort±SS).

	Grup S	Grup F	Grup B	Grup L
	(n=15)	(n=15)	(n=15)	(n=15)
Cinsiyet (Kadın/Erkek)	8/7	8/7	9/6	8/7
Yaş (yıl)	53.77±12.25	52.75±11.82	55.22±12.61	54.55±11.16
Ağırlık (kg)	72.11±13.36	70.23±15.81	74.24±10.36	72.11±13.36
ASA (I/II/III)	12/3/0	9/5/1	10/4/1	10/5/0
Operasyon Süresi (dk)	75.68±12.31	77.27±14.12	76.84±15.11	70.55±14.76
Anestezi Süresi (dk)	97.67±12.65	101.33±13.38	103.41±17.36	96.49±11.37

3.1. İntraoperatif Veriler

3.1.1. Kalp Atım Hızı (atım/dk)

Tüm gruplardaki hastaların KAH değerleri karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark belirlenemedi (Tablo 2).

Tablo 2. Olguların kalp atım hızlarının gruplara göre dağılımı (ort±SS).

	Grup S (n=15)	Grup F (n=15)	Grup B (n=15)	Grup L (n=15)
Ep. Önce	84.80±12.32	84.93±11.81	82.60±9.11	84.06±11.81
Ep. Sonra	83.07±10.86	80.06±13.11	79.53±11.75	81.73±11.11
İn. Önce	79.80±8.68	82.13±11.73	77.40±8.38	81.21±8.61
İn. Sonra	80.46±8.65	84.06±11.72	81.13±10.21	79.93±10.08
Ent. Sonra	81.06±11.66	81.55±10.41	80.13±9.85	80.06±9.70
İns. Sonra	81.07±11.14	79.73±13.76	75.54±13.02	73.86±10.76
Op. 15. dk	75.66±15.51	74.80±10.05	72.46±13.22	74.80±11.68
Op. 30. dk	75.73±15.78	72.60±12.13	69.01±14.02	70.66±14.01
Op. 60. dk	77.46±12.55	73.09±10.30	70.23±12.87	74.84±8.89
Ekst. Sonra	80.73±12.89	78.13±12.51	79.27±10.61	77.13±11.93

Ep; Epidural, İn; İndüksiyon, Ent; Entübasyon, İns; İnsizyon, Op; Operasyon, Ekst; Ekstübasyon

3.1.2. Ortalama Arteriyel Basınç (mmHg)

OAB değerleri dikkate alındığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (Tablo 3).

Tablo 3. Olguların ortalama arteriyel basıncının gruplara göre dağılımı (ort±SS).

	Grup S (n=15)	Grup F (n=15)	Grup B (n=15)	Grup L (n=15)
Ep. Önce	104.73±16.03	106.60±11.32	108.40±15.47	109.73±15.20
Ep. Sonra	100.46±14.55	103.10±14.62	98.20±17.51	102.20±17.55
İn. Önce	101.13±16.05	101.80±12.28	102.47±17.42	102.46±15.12
İn Sonra	88.07±15.66	85.06±11.88	90.80±17.61	85.60±16.81
Ent Sonra	99.73±18.52	91.07±12.02	91.20±13.52	89.53±12.27
İns Sonra	100.40±14.38	95.80±17.42	88.60±15.42	83.33±16.48
Op 15. dk	98.13±16.40	95.67±11.46	92.33±14.69	89.80±12.54
Op 30. dk	98.00±10.49	95.13±12.62	88.26±12.44	87.00±10.78
Op 60. dk	97.55±13.46	89.69±11.12	83.69±13.28	87.54±10.68
Ekst sonra	101.60±14.85	97.73±14.08	95.33±17.76	90.40±11.66

Ep; Epidural, İn; İndüksiyon, Ent; Entübasyon, İns; İnsizyon, Op; Operasyon, Ekst; Ekstübasyon

3.1.3. Periferik Oksijen Satürasyonu

SpO₂ değerleri tüm gruplarda karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı (Tablo 4).

Tablo 4. Periferik O₂ satürasyonunun gruplara göre dağılımı (ort±SS).

	Grup S (n=15)	Grup F (n=15)	Grup B (n=15)	Grup L (n=15)
Ep Önce	97.73±1.33	96.27±2.01	95.66±1.29	96.00±2.47
Ep Sonra	97.80±1.42	96.20±1.85	96.20±1.14	95.86±2.50
İn Önce	98.33±1.71	97.53±1.72	96.87±1.55	96.40±1.94
İn Sonra	98.93±0.96	98.93±1.09	99.00±1.19	99.13±0.83
Ent Sonra	98.93±0.79	99.33±1.11	99.06±1.22	99.13±0.83
İns Sonra	99.86±1.02	99.33±1.11	99.46±1.06	99.33±0.81
Op 15. dk	98.86±0.99	99.20±1.20	99.40±0.73	99.06±0.70
Op 30. dk	98.86±1.12	99.20±1.08	99.33±0.81	99.06±0.70
Op 60. dk	98.46±1.50	99.63±0.67	99.07±0.95	98.92±0.64
Ekst sonra	97.46±1.45	97.33±1.91	96.86±1.92	97.53±1.51

Ep; Epidural, İn; İndüksiyon, Ent; Entübasyon, İns; İnsizyon, Op; Operasyon, Ekst; Ekstübasyon

3.2. Postoperatif Hemodinamik Veriler

3.2.1. Kalp Atım Hızı (atım/dk)

Tüm gruplarının postoperatif hemodinamik değerlerinden kalp atım hızı dikkate alındığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktaydı (Tablo 5).

Tablo 5. Tüm grupların postoperatif KAH değerleri (ort±SS).

	Grup S (n=15)	Grup F (n=15)	Grup B (n=15)	Grup L (n=15)
15. dk	80.66±8.67	77.80±8.09	76.26±7.09	75.67±10.21
30.dk	76.80±7.84	73.93±9.58	73.06±7.66	73.80±10.71
1. saat	77.53±8.42	74.53±10.42	73.73±7.01	72.06±9.17
2. saat	75.93±5.85	74.80±9.42	73.46±6.91	72.73±6.81
4. saat	74.66±6.46	73.00±11.01	74.80±8.35	75.80±7.56
6. saat	75.86±7.49	73.06±9.90	71.93±7.97	74.40±5.97
12. saat	76.13±8.19	75.60±9.55	71.26±5.61	73.67±6.42
24. saat	75.93±7.75	73.93±9.71	72.80±6.01	71.93±6.43
48. saat	75.20±9.23	73.80±10.98	70.86±4.48	72.40±3.61

3.2.2. Ortalama Arteriyel Basınç (mmHg)

Tüm gruplarının postoperatif hemodinamik değerlerinden ortalama arteriyel basıncı dikkate alındığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktaydı (Tablo 6).

Tablo 6. Tüm gruplarının postoperatif ortalama arteriyel basınç değerleri (mmHg).

	Grup S (n=15)	Grup F (n=15)	Grup B (n=15)	Grup L (n=15)
15. dk	92.00±12.12	94.26±8.50	90.86±15.96	94.46±14.98
30.dk	92.60±12.26	95.26±11.27	91.86±16.52	94.26±14.85
1. saat	91.60±12.70	93.13±10.62	89.60±16.86	92.80±14.53
2. saat	94.33±11.23	95.20±9.17	90.40±12.81	92.33±12.64
4. saat	90.53±12.88	94.53±13.55	93.80±11.25	95.00±8.05
6. saat	88.13±9.18	92.33±7.07	90.66±12.06	91.26±9.21
12. saat	89.60±10.79	92.66±7.60	89.26±10.72	92.20±10.45
24. saat	86.86±10.14	87.93±6.46	86.66±14.14	90.20±10.63
48. saat	84.53±13.55	87.66±6.79	86.26±13.56	87.73±10.08

3.2.3. Vizüel Analog Skala

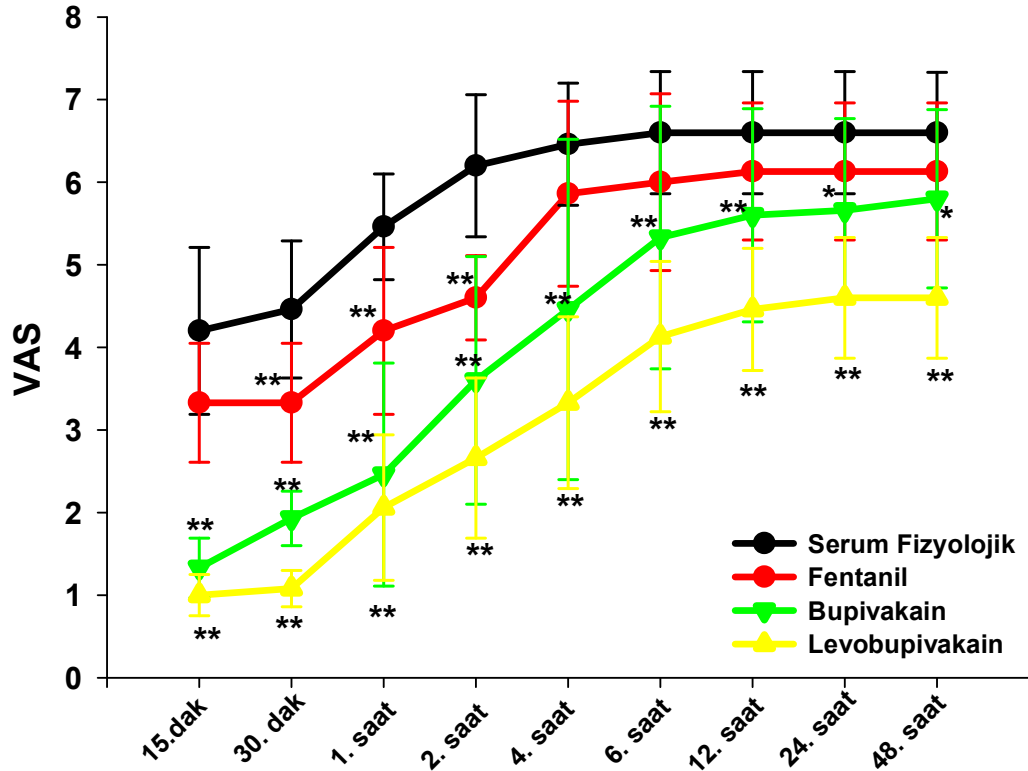
Grupların VAS değerleri dikkate alındığında postoperatif 15. dakikada bupivakain ve levobupivakain gruplarının VAS değerleri serum fizyolojik grubuna göre anlamlı düzeyde düşüktü ($p<0.01$). Fentanil, bupivakain ve levobupivakain gruplarının VAS değerleri serum fizyolojik grubuna göre postoperatif 30. dakikada, 1. saatte ve 2. saatte benzer şekilde anlamlı düzeyde düşüktü ($p<0.01$) (Tablo 7, Şekil 5). Bupivakain ve levobupivakain gruplarının VAS değerleri serum fizyolojik grubuna göre postoperatif 4. saatte, 6. saatte ve 12. saatte ise istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklıydı ($p<0.01$), (Tablo 7, Şekil 5). Bupivakain ve levobupivakain grupları ile serum fizyolojik grubu karşılaştırıldığında postoperatif 24. saatte ve 48. saatte VAS değerleri istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük olduğu tespit edildi ($p<0.05$, $p<0.01$), (Tablo 7, Şekil 5).

Tablo 7. Tüm gruplarının postoperatif ortalama VAS değerleri (ort±SS).

	Grup S (n=15)	Grup F (n=15)	Grup B (n=15)	Grup L (n=15)
15. dk	4.20±1.01	3.33±0.72	1.33±0.36**	1.00±0.25**
30.dk	4.46±0.83	3.33±0.72**	1.93±0,33**	1.08±0,22**
1. saat	5.46±0.64	4.20±1.01**	2.46±1.35**	2.06±0.88**
2. saat	6.20±0.86	4.60±0.51**	3.60±1.50**	2.66±0.97**
4. saat	6.46±0.74	5.86±1.12	4.46±2.06**	3.33±1.04**
6. saat	6.60±0.74	6.00±1.07	5.33±1.59**	4.13±0.91**
12. saat	6.60±0.74	6.13±0.83	5.60±1.29**	4.46±0.74**
24. saat	6.60±0.74	6.13±0.83	5.66±1.11*	4.60±0.73**
48. saat	6.60±0.73	6.13±0.83	5.80±1.08*	4.60±0.73**

*p<0.05 serum fizyolojik uygulanan hastaların değerleriyle karşılaştırıldığında.

**p<0.01 serum fizyolojik uygulanan hastaların değerleriyle karşılaştırıldığında.



*p<0.05 serum fizyolojik uygulanan hastaların değerleriyle karşılaştırıldığında.

**p<0.01 serum fizyolojik uygulanan hastaların değerleriyle karşılaştırıldığında.

Şekil 5. Tüm gruplarının postoperatif VAS değerlerinin zamana göre değişimi

3.3. İnterlökin Değerleri

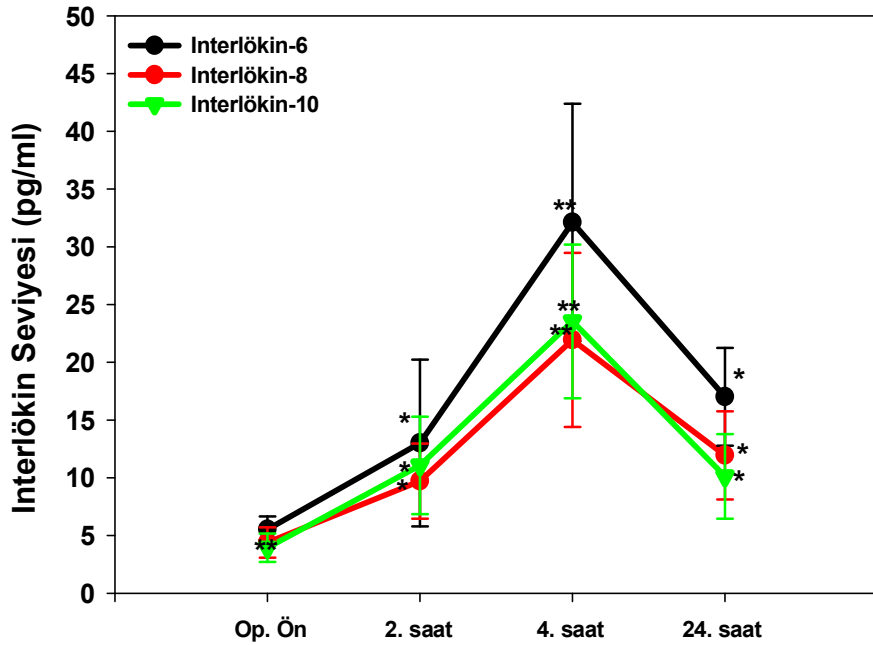
Operasyon başlamadan önce ve operasyonun başlamasını takiben 2. saat, 4. saat ve 24. saatlerde IL-6, IL-8 ve IL-10 seviyeleri ölçüldü.

3.3.1. Serum Fizyolojik Grubunun İnterlökin Değerleri

Serum fizyolojik grubunda operasyon öncesi, operasyonun başlamasını takip eden 2. saat, 4. saat ve 24. saatlerde IL-6, IL-8 ve IL-10 seviyeleri ölçüldü. Operasyon öncesi IL-6, IL-8 ve IL-10 seviyeleri ile 2. saat, 4. saat ve 24. saatlerdeki seviyeleri karşılaştırıldığında 2. saatte yükselmeye başladığı, 4. saatte en üst seviyeye çıktığı ve 24. saatte ise normal düzeye yaklaştığı tespit edildi (Tablo 8, Şekil 6).

Tablo 8. Grup S’de IL-6, IL-8 ve IL-10 seviyeleri (ort±SS).

	IL-6 (pg/ml)	IL-8 (pg/ml)	IL-10 (pg/ml)
Operasyon Öncesi	5.52±1.13	4.40±1.31	3.94±1.23
2 saat sonra	13.01±7.22*	9.71±3.25*	11.07±4.22*
4 saat sonra	32.11±10.28**	21.13±7.54**	23.54±6.66**
24 saat sonra	17.01±4.23*	11.94±3.82*	10.12±3.66*



*p<0.01 operasyon öncesi hastaların değerleriyle karşılaştırıldığında.

**p<0.001 operasyon öncesi hastaların değerleriyle karşılaştırıldığında

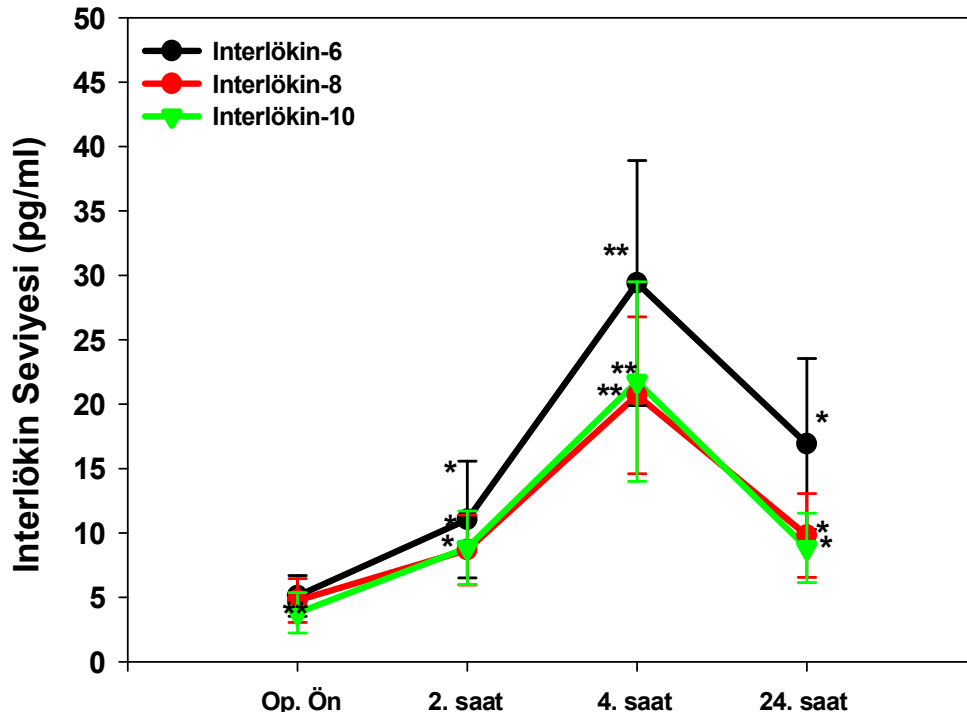
Şekil 6. Grup S’de interlökin seviyelerinin zamana göre değişimi

3.3.2. Fentanil Grubunun İnterlökin Değerleri

Fentanil grubunda operasyon öncesi, operasyonun başlamasını takip eden 2.saat, 4. saat ve 24. saatlerde IL-6, IL-8 ve IL-10 seviyeleri ölçüldü. Bu grupta da operasyon öncesi IL-6, IL-8 ve IL-10 seviyeleri ile 2. saat, 4. saat ve 24. saatlerdeki seviyeleri karşılaştırıldığında benzer şekilde 2. saatte yükselmeye başladığı, 4. saatte pik noktaya ulaştığı ve 24. saatte ise operasyon öncesi düzeye yaklaştığı tespit edildi (Tablo 9, Şekil 7).

Tablo 9. Grup F’de IL-6, IL-8 ve IL-10 seviyeleri (ort±SS).

	IL-6 (pg/ml)	IL-8 (pg/ml)	IL-10 (pg/ml)
Operasyon Öncesi	5.11±1.58	4.76±1.70	3.80±1.57
2 saat sonra	11.04±4.53*	8.68±2.72*	8.86±2.85*
4 saat sonra	29.40±9.51**	20.69±6.09**	21.75±7.75**
24 saat sonra	16.91±6.63*	9.81±3.25*	8.84±2.69*



*p<0.01 operasyon öncesi hastaların değerleriyle karşılaştırıldığında.

**p<0.001 operasyon öncesi hastaların değerleriyle karşılaştırıldığında

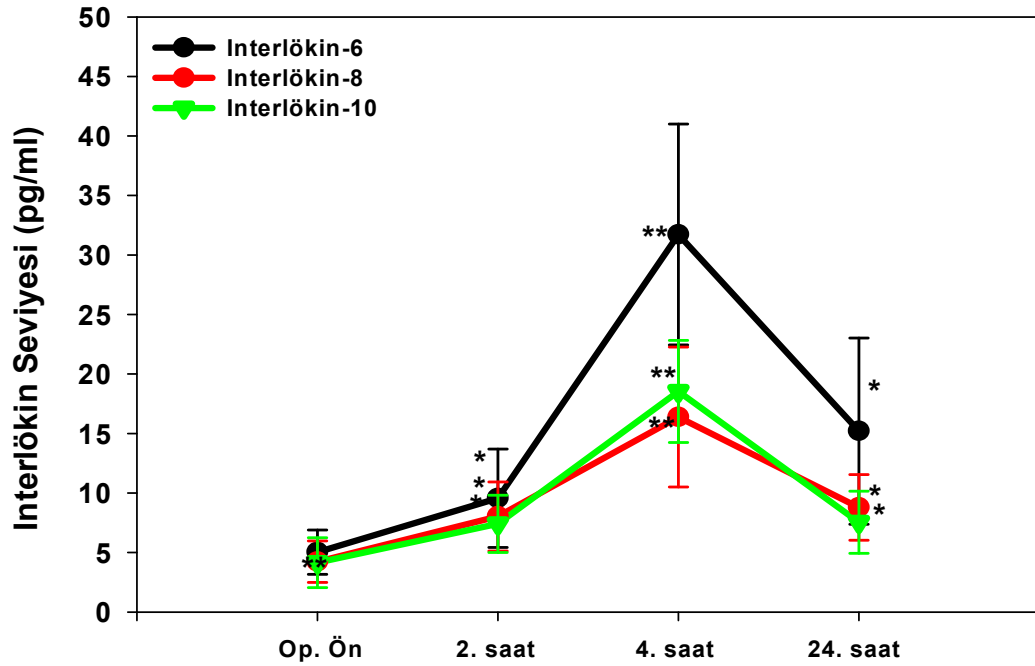
Şekil 7. Grup F’de interlökin seviyelerinin zamana göre değişimi

3.3.3. Bupivakain Grubunun İnterlökin Değerleri

Bupivakain grubunda ise operasyon öncesi, operasyonun başlamasını takip eden 2. saat, 4. saat ve 24. saatlerde IL-6, IL-8 ve IL-10 seviyeleri ölçüldüğünde operasyon öncesi seviyeleri ile 2. saat, 4. saat ve 24. saatlerdeki seviyeleri karşılaştırıldığında benzer şekilde 2. saatte yükselmeye başladığı, 4. saatte en üst seviyeye çıktığı ve 24. saatte ise normal düzeye yaklaştığı tespit edildi (Tablo10, Şekil 8).

Tablo 10. Grup B’de IL-6, IL-8 ve IL-10 seviyeleri (ort±SS)

	IL-6 (pg/ml)	IL-8 (pg/ml)	IL-10 (pg/ml)
Operasyon Öncesi	5.03±1.86	4.23±1.74	4.15±2.09
2 saat sonra	9.56±4.14*	8.03±2.90*	7.41±2.41*
4 saat sonra	31.72±9.28**	16.38±5.88**	18.53±4.29**
24 saat sonra	15.20±7.83*	8.79±2.76*	7.54±2.61*



*p<0.01 operasyon öncesi hastaların değerleriyle karşılaştırıldığında.

**p<0.001 operasyon öncesi hastaların değerleriyle karşılaştırıldığında.

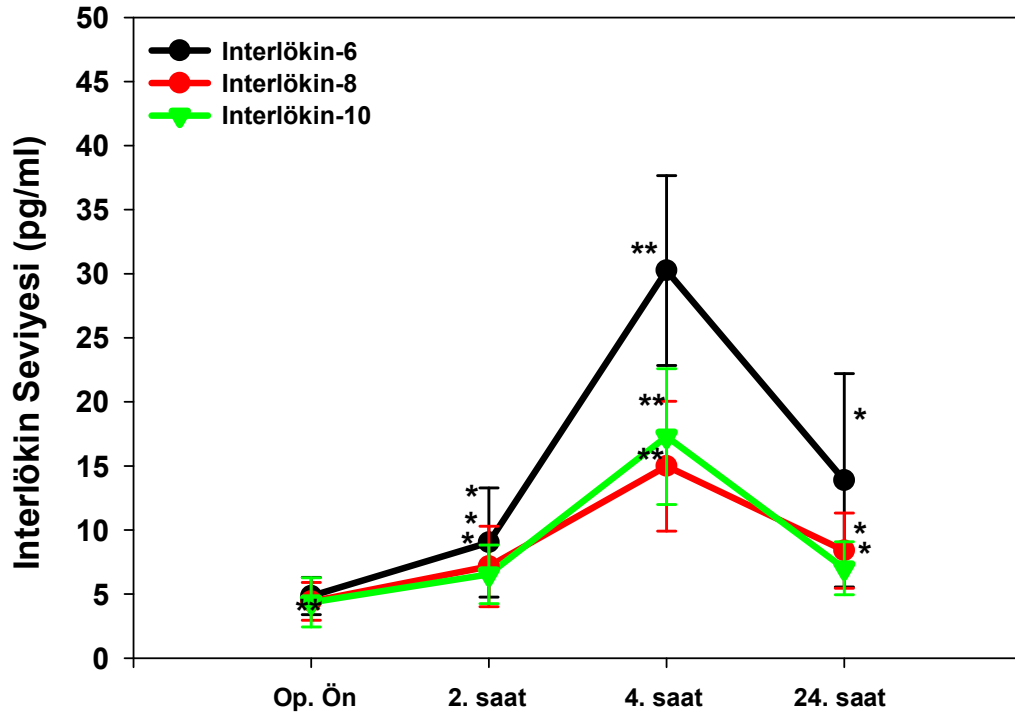
Şekil 8. Grup B’de interlökin seviyelerinin zamana göre değişimi

3.3.4. Levobupivakain Grubunun İnterlökin Değerleri

Levobupivakain grubunda operasyon öncesi IL-6, IL-8 ve IL-10 seviyeleri ile operasyonu takiben 2. saat, 4. saat ve 24. saatlerdeki seviyeleri karşılaştırıldığında 2. saatte yükselmeye başladığı, 4. saatte maksimum seviyeye çıktığı ve 24. saatte ise normal düzeye yaklaştığı tespit edildi (Tablo 11, Şekil 9).

Tablo 11. Grup L’de IL-6, IL-8 ve IL-10 seviyeleri (ort±SS).

	IL-6 (pg/ml)	IL-8 (pg/ml)	IL-10 (pg/ml)
Analjezi Öncesi	4.85±1.45	4.43±1.47	4.35±1.92
2 saat sonra	9.02±4.26*	7.16±3.14*	6.54±2.29*
4 saat sonra	30.25±7.41**	14.98±5.07**	17.29±5.30*
24 saat sonra	13.88±8.32*	8.39±2.94*	7.01±2.07*



*p<0.01 operasyon öncesi hastaların değerleriyle karşılaştırıldığında.

**p<0.001 operasyon öncesi hastaların değerleriyle karşılaştırıldığında

Şekil 9. Grup L’de interlökin seviyelerinin zamana göre değişimi

3.3.5. Tüm Grupların İnterlökin Değerleri

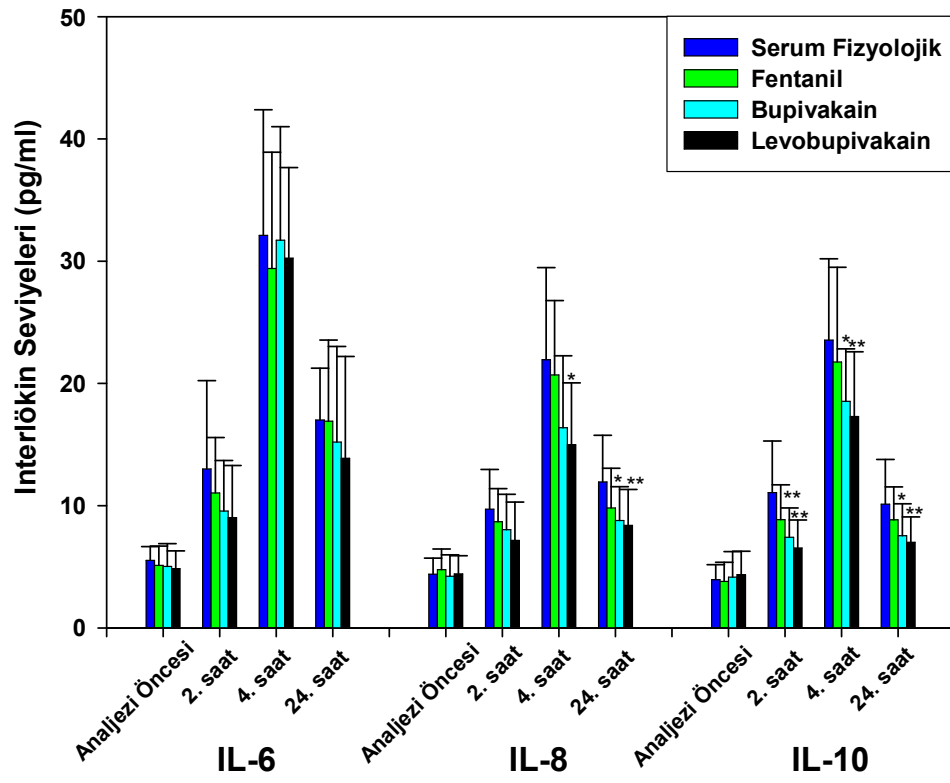
Tüm grupların operasyon öncesinde ve operasyonun başlamasını takiben 2.saat, 4. saat ve 24. saatlerde IL-6, IL-8 ve IL-10 seviyeleri ölçüldü ve serum fizyolojik grubu ile diğer gruplar karşılaştırıldığında IL-6 seviyeleri arasında istatistiksel olarak bir farklılık tespit edilemedi. Ancak IL-8 seviyesi levobupivakain grubu için 4. ve 24. saatlerde istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklıyken ($p<0.05$, $p<0.01$), (Tablo12, Şekil 10), bupivakain grubunda sadece 24. saatte istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşüktü ($p<0.05$), (Tablo12, Şekil 10). IL-10 seviyesi açısından incelendiğinde ise serum fizyolojik grubu ile bupivakain ve levobupivakain grubu 2. saatte, 4. saatte ve 24. saatlerde istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşüktü ($p<0.05$, $p<0.01$), (Tablo12, Şekil 10).

Tablo 12. Tüm grupların interlökin seviyeleri (pg/ml).

	Grup S (n=15)	Grup F (n=15)	Grup B (n=15)	Grup L (n=15)
IL-6 Operasyon Öncesi	5.52±1.13	5.11±1.58	5.03±1.86	4.85±1.45
IL-6 2. saat	13.01±7.22	11.04±4.53	9.56±4.14	9.02±4.26
IL-6 4. saat	32.11±10.28	29.40±9.51	31.72±9.28	30.25±7.41
IL-6 24. saat	17.01±4.23	16.91±6.63	15.20±7.83	13.88±8.32
IL-8 Operasyon Öncesi	4.40±1.31	4.76±1.70	4.23±1.74	4.43±1.47
IL-8 2. saat	9.71±3.25	8.68±2.72	8.03±2.90	7.16±3.14
IL-8 4. saat	21.13±7.54	20.69±6.09	16.38±5.88	14.98±5.07*
IL-8 24. saat	11.94±3.82	9.81±3.25	8.79±2.76*	8.39±2.94**
IL-10 Operasyon Öncesi	3.94±1.23	3.80±1.57	4.15±2.09	4.35±1.92
IL-10 2. saat	11.07±4.22	8.86±2.85	7.41±2.41**	6.54±2.29**
IL-10 4. saat	23.54±6.66	21.75±7.75	18.53±4.29*	17.29±5.30**
IL-10 24. saat	10.12±3.66	8.84±2.69	7.54±2.61*	7.01±2.07**

* $p<0.05$ serum fizyolojik IL düzeyleriyle karşılaştırıldığında.

** $p<0.01$ serum fizyolojik IL düzeyleriyle karşılaştırıldığında



*p<0.05 serum fizyolojik IL düzeyleriyle karşılaştırıldığında.

**p<0.01 serum fizyolojik IL düzeyleriyle karşılaştırıldığında

Şekil 10. Tüm grupların interlökin seviyelerinin zaman bağımlı değişimi

4. TARTIŞMA

Laparoskopik cerrahi uygulaması minimum cerrahi insizyon, daha az kan kaybı, kısa hastanede yatış süresi gibi avantajları nedeniyle artmaktadır. Bununla birlikte pnömoperitonyum, ortalama arteryel basınçta ve sistemik vasküler rezistansda artma, kardiyak outputta azalma gibi hemodinamik değişikliklere sebep olmaktadır (82, 83).

Laparoskopik kolesistektomide postoperatif ağrı, açık kolesistektomilere göre daha az olmasına karşın, postoperatif dönemde karşılaşılan en sık problemdir. Laparoskopik kolesistektomi sonrası oluşan ağrının kesin etiyolojisi halen açık değildir, bununla beraber, multifaktöryel olma olasılığı yüksektir. Bu faktörler arasında; trokar girişi sırasındaki abdominal travma, CO₂ insüflasyonuna sekonder diyafragmatik irritasyon, pnömoperitonyum tipi, insüfle edilen gazın sıcaklığı ve tipi, batin içi pH, rezidü intraperitoneal gaz varlığı, kesenin çıkarılması esnasında oluşan intraabdominal travma, pariyetal peritondaki mikrorüptürler, abdominal distansiyon ve peritonun kimyasal irritasyonu sayılabilir (84-86).

Anestezi, cerrahi girişim, sıvı-elektrolit değişiklikleri, hemoraji, hipoksi ve ağrı gibi faktörler vücut için stres yaratıcı nitelikte olup, nöro-immüno-endokrin sistemlerden değişik yanıtların ortaya çıkmasına neden olmaktadır. Oluşan bu yanıtta travma ile beraber kullanılan anestezi maddelerin farmakolojik etkisi, anestezinin şekli, süresi ve derinliği gibi faktörlerde etkili olmaktadır (8).

Cerrahi sırasında ve sonrasında lokal ve sistemik inflamatuvar yanıt cerrahi sonrası iyileşme ve postoperatif komplikasyon gelişiminde önemlidir. Bu biyolojik stres yanıtın etkilerinin zararlı olabileceği düşüncesi stres yanıtın inhibisyonunun uygun olabileceğini düşündürmektedir (87).

Epidural analjezi ile sempatik ve somatik sinir sisteminin afferent ve efferent yollarının blokajının cerrahi sonrası nöroendokrin aktivasyonunu suprese ettiği bilinmektedir (88).

Çalışmamızda laparoskopik kolesistektomi operasyonu yapılacak ASA I, II ve III risk grubundaki 60 hastada genel anesteziye torakal epidural analjezi eklenerek; intraoperatif KAH, SAB, DAB, OAB ve SpO₂ monitörize edilip interlökin seviyesinin tespiti için kan örneği alındı. Postoperatif dönemde farklı zamanlarda

KAH, SAB, DAB, OAB ve VAS skoru bakılarak genel anestezi uygulanan hastalarda torakal epidural analjezinin sitokin yanıt üzerine etkileri incelendi.

Hastalar dört gruba ayrıldı ve tüm hastalara indüksiyon öncesi Kayhan'ın stres yanıtı önlemede önerdiği seviye olarak T9-10 seviyesinden epidural kateter yerleştirildi (78). Cerrahi insizyondan önce epidural kateterden grup B'de bupivakain ve fentanil, grup L'de levobupivakain ve fentanil, grup F'de salin ve fentanil ve grup S'de salin infüzyonu başlatıldı. İnfüzyon insizyondan önce başlatılarak perioperatif ve postoperatif hemodinamik stabilite ve postoperatif ağrı kontrolü hedeflendi.

Bilindiği gibi preemptif analjezi klasik olarak cerrahi insizyondan önce başlar, cerrahi süresince ve postoperatif dönemde devam eder. Preemptif analjezi insizyonel ve inflamatuvar ağrıyı azaltır ve bu periferik ve santral sensitizasyonda azalmaya sebep olur (89).

Nöroaksiyel blokajın hemodinamik denge üzerine etkisi; sempatik blokaj seviyesi, olgunun yaşı, hidrasyon durumu, beraberinde olan kardiyak hastalıklar gibi etkenlere bağlıdır. Sağlıklı bir olguda en önemli etken, sempatik blokajın seviyesidir. Genellikle oluşan sempatik blok, duyuşal bloktan iki seviye yukarıdadır (90). Sempatik bloğun önemli sonuçlarından biri, kardiyovasküler sistemdeki etkileridir. Sempatik denervasyon bölgesinde arter ve arteriyoller dilate olup total periferik direnç, dolayısı ile de arteriyel basınç düşmektedir. Ancak kan basıncındaki düşme oluşan sempatik denervasyonla orantılı değildir. Çünkü sempatik liflerin etkilenmediği bölgelerde kompensatuvar vazokonstriksiyon gelişmektedir. Bu özellikle üst ekstremitelerde olur ve serebral damarlar etkilenmez (91-93).

Sivrikaya ve ark. (94) alt batin cerrahisinde epidural ve genel anestezi uygulaması kombinasyonu ile standart genel anestezi uygulamasının, intraoperatif cerrahi stres yanıt ve postoperatif analjezik tüketimi ile gastrointestinal fonksiyonlar üzerine etkisini karşılaştırmışlar. Genel anesteziye ek olarak ropivakain ile epidural anestezi uygulanan grupta KAH, ve OAB değerlerinin tek başına genel anestezi uygulanan gruptan daha düşük olduğunu bildirmişlerdir.

Casati ve ark. (95) major abdominal cerrahi uygulanacak 60 olguyu 6 gruba ayırıp, iki gruba T9-10 seviyesinde preemptif epidural serum fizyolojik (8 ml); diğer iki gruba % 0.125'lik bupivakain + 2 µg/ml fentanil (toplam 8 ml); iki gruba %

0.0625'lik bupivakain + 2 µg/ml fentanil (toplam 8 ml) uygulayıp, genel anestezi ile kombine ettikleri çalışmalarında; epidural salin verilen gruplarda ve % 0.0625'lik bupivakain verilen gruplarda, % 0.125'lik bupivakain verilen gruplara göre entübasyondan sonra ortalama arter basıncında anlamlı bir yükselme saptamışlardır. Ortalama arter basıncındaki bu ciddi yükselme, ağrıya verilen nöroendokrin cevaba bağlanmıştır.

Kopacz ve ark. (96) epidural fentanil, levobupivakain ve kombinasyonlarını karşılaştırdıkları çalışmada olguların % 44.6'sında hipotansiyon tespit etmişlerdir.

Çalışmamızda tüm gruplar değerlendirildiğinde müdahale etmeye gerek kalacak şekilde hipotansiyon ve bradikardiye rastlanmamıştır. Epidural salin verilen grup ile epidural fentanil, bupivakain ve levobupivakain verilen gruplar arasında KAH, ve OAB değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi.

Ağrı ve intraoperatif stres adrenerejik aktiviteyi ve plazma katekolamin konsantrasyonlarını arttırarak otonom cevaba yol açar. Bunun sonucunda periferik vazokonstriksiyon, azalmış perfüzyon, azalmış doku oksijen parsiyel basıncı ve doku hipoksisi meydana gelir. Genel anestezi, tonik termoregülatör vazokonstriksiyonu inhibe ederek ve mikrovasküler düzeyde direkt vazodilatasyon yaparak etki eder. Nöroaksiyel anestezinin aynı zamanda sempatik sinirleri bloke ederek vazodilatasyona neden olduğu ve bloğun olduğu alanlarda doku oksijenlenmesini arttırdığı bilinmektedir (97). Kabon ve ark. (98) major abdominal cerrahi girişimlerinde genel anestezi ile kombine yapılan epidural anestezide hastalara cerrahi süresince ropivakain infüzyonu uygulamış ve periferik oksijen saturasyonunun genel anestezinin yalnız uygulandığı anestezi şeklinden daha yüksek olduğunu bulmuşlardır.

Çalışmamızda analjezik dozda lokal anestezik kullanıldığı için SpO₂ değerlendirildiğinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi.

Major abdominal cerrahide genel anestezi ile genel anestezi ve beraberinde intraoperatif torasik epidural kateterden ropivakain infüzyonu uygulamasının intraoperatif ve postoperatif hemodinami, derlenme, analjezik tüketimi ile postoperatif yan etki profili ve hasta taburcu olma kriterlerine olan etkileri

karşılaştırılmış ve sonuç olarak major abdominal cerrahi planlanan olgularda, genel anesteziye ek olarak uygulanan torasik epidural analjezinin hemodinamik stabilizasyon sağlaması ile düşük opioid ve sevofluran tüketimine, erken derlenme kriterlerine, düşük yan etki profiline ek olarak postoperatif erken mobilizasyon sağlaması nedeniyle tercih edilebilir bir yöntem olduğu kanısına varılmıştır (99).

Carli ve ark. (100) kolorektal cerrahi planlanan 42 olguda yaptıkları çalışmada bir gruba iv morfin, diğer gruba torasik epidural bupivakain+fentanil karışımından oluşan hasta kontrollü analjezi uygulamıştır. Bu çalışmada gastrointestinal fonksiyonların düzelmesi, hastanede kalış süresi ve analjezi kalitesi karşılaştırılmıştır. Torasik epidural olarak bupivakain ve fentanilin birlikte uygulanımı dengeli bir analjezi oluşturarak, yan etkileri de azaltmıştır. Her iki grupta hastanede kalış süresi ve komplikasyon sayısı benzer olarak bulunmuştur. Bu çalışmada epidural blok genel anesteziiden önce yapılmıştır. Bu tekniğin preemtif analjezi gibi, endokrin ve metabolik stres cevabını ve cerrahi sırasında opioid kullanımını azalttığı ve cerrahi boyunca barsak peristaltizmini koruduğu; epidural analjeziyle postoperatif analjezi kalitesini artırdığı, düşük VAS değerleri ve erken mobilizasyon sağladığı saptanmıştır.

Çalışmamızda da epidural analjezi genel anesteziiden önce başlatıldı ve cerrahi süresince infüzyon halinde devam edip cerrahinin bitimiyle sonlandırıldı. Hastaların derlenme odasındaki ve servisteki ilk 48 saat hemodinamik verileri değerlendirildi. Postoperatif KAH, ve OAB açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. Bu da preemtif analjezinin cerrahi sırasında endokrin ve metabolik stres cevabı baskılayarak postoperatif hemodinamik stabilizasyon sağladığını gösterdi.

Gürsoy ve ark. (101) laparoskopik kolesistektomilerde postoperatif analjezi sağlamada epidural yoldan uygulanan morfin ve bupivakain kombinasyonunun intramusküler petidine göre daha etkin olduğu bildirmişlerdir Epidural morfin ve bupivakain kombinasyonu ile daha düşük ağrı skorları elde edilmiş ve ek analjeziğe daha az ihtiyaç duyulmuştur. Epidural grupta sistolik kan basıncı değerleri, petidin grubuna göre daha düşük bulunmuştur. Bu durum epidural anestezinin neden olduğu

sempatik blokaja ve ağrıyı azaltmada daha etkili olmasına bağlı olduğu düşünülmüştür.

Erol ve ark. (102) epidural bupivakain ve fentanil kombinasyonunun iv analjezi ile karşılaştırıldığında laparoskopik kolesistektomide ilk 24 saatte daha iyi bir ağrı kontrolü sağladığını ve erken postoperatif dönemde daha az ek analjeziye ihtiyaç olduğunu, devamlı epidural analjezinin iyi bir seçenek olduğunu belirtmişlerdir.

Bardner ve ark. (103) abdominal ve torasik cerrahi uygulanacak 39 hastada postoperatif epidural analjezi yöntemlerini karşılaştırmak amacıyla birinci gruba yalnız fentanil, ikinci gruba fentanil-bupivakain (%0,125), üçüncü gruba fentanil-bupivakain (%0,250) infüzyonu uygulamıştır. VAS skorlarına bakıldığında sadece fentanil infüzyonu yapılan grupta yeterli analjezi sağlanamamış ve diğer iki grup ile karşılaştırıldığında VAS skoru istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Bupivakainin farklı konsantrasyonlarda eklendiği gruplar arasında ise anlamlı bir fark bulunmamıştır.

Senagore ve ark. (104) laparoskopik kolektomi operasyonu olan hastalarda bupivakain ve fentanil kullandıkları TEA ile iv analjeziyi karşılaştırmış ve postoperatif ağrı skorunun TEA grubunda daha düşük olduğunu ve TEA'nin laparoskopik kolektomide anlamlı derecede erken analjezi sağladığını belirtmişlerdir.

Postoperatif VAS değerleri açısından incelendiğinde çalışmamızda levobupivakain grubunun postoperatif tüm zamanlarda diğer gruplara kıyasla daha düşük VAS'lara sahip olduğu tespit edildi. Benzer şekilde bupivakain grubunun da düşük VAS'a sahip olduğu ancak bu değerlerin levobupivakain grubuna göre daha yüksek olduğu olduğu belirlendi. Fentanil grubunda ise VAS'ın sadece postoperatif 30. dakika, 1. saat ve 2. saatlerde serum fizyolojik grubuna göre düşük olduğu diğer ölçüm alınan zaman aralıklarında benzer olduğu tespit edildi. Epidural analjezide lokal anestezi ve fentanil kombinasyonunun daha iyi ağrı kontrolü sağladığı kanısına varıldı.

Shir ve ark. (105) radikal prostatektomi operasyonu geçirecek bir grup olguya genel anestezi ile birlikte bupivakain kullanarak epidural anestezi, diğer gruba ise sadece genel anestezi uygulamışlar. Genel anestezi ile kombine epidural anestezi

uygulanmış olan grupta postoperatif analjezik ihtiyacında belirgin bir azalma saptanmıştır.

Postoperatif/posttravmatik sitokin yanıt doku hasarının derecesine bağlıdır. Epidural anestezi daha az postoperatif komplikasyon ile birlikte olup düşük sitokin yanıtı sebeptir (106).

Umblikusun üzerindeki uygulamalarda cerrahi stres yanıtı önlemenin zor olduğu belirtilmiştir. Umblikus üzerindeki uygulamalarda stres yanıtı epidural anestezinin yetersiz etkisinin birkaç sebebi bulunmaktadır. Birincisi, cerrahi bölgede tam nöral blokaj sağlayacak analjezik dozu yeterli olmayabilir. İkincisi, sitokinler doğrudan stres yanıtı aktive edebilir ve umblikus üzerindeki cerrahilerde yüksek miktarda salgınır (106, 107).

Rejyonel anestezi monosit stimulator faktör düzeyinin azalmasına sebep olarak düşük plazma sitokin yanıtı neden olur (79).

IL-6 seviyesinin anestezi metodundan bağımsız olarak yalnızca cerrahi girişimin süresinin uzunluğuna bağlı bir değişken olabileceği ileri sürülmektedir (81). Serum IL-6 seviyesinin operasyonlardan sonra doku hasarının erken belirtisi olduğu ve büyük cerrahi travmada yüksek seviyede tespit edildiği bildirilmektedir. (106). Ayrıca, cerrahiden 24-36 saat sonra azalan IL-6 üretimi nedeniyle seviyesinin preoperatif değerine geri döneceği ortaya konulmuştur (106).

Kolon kanserinden opere olan hastalarda torasik epidural analjezinin IL-6 seviyesi üzerine etkinliğinin araştırıldığı bir başka çalışmada ise IL-6 seviyesi 4-6. saatte en üst seviyeye çıkmakta ve operasyondan 24 saat sonra ise normale dönmesi bulgusu, çalışmamızdaki IL-6'nın tüm gruplarda benzer şekilde 2. saatte yükselmeye başlamasını takiben 4. saatte en üst seviyeye çıkması ve 24. saatte ise normal düzeye yaklaşması bulgusuyla paralellik göstermektedir (108).

Çalışmamızda cerrahi insizyon öncesinde ve cerrahiye takip eden 2. saat, 4. saat ve 24. saatlerde IL-6'nın tüm gruplarda benzer şekilde 2. saatte yükselmeye başladığı, 4. saatte en üst seviyeye çıktığı ve 24. saatte ise normal düzeye yaklaştığı tespit edildi.

Stres yanıtının şiddetinin anestezi metodundan bağımsız olarak yalnızca cerrahi girişimin süresinin uzunluğuna bağlı bir değişken olduğu öne sürülmüştür (10).

Kato ve ark. (11) yaptığı bir çalışmada epidural analjezi ve genel anestezi uygulanan üst abdominal cerrahi hastalarında cerrahinin başlamasından 2 saat sonrasında plazma IL-6 seviyesi yükselmeye başlamakta, cerrahi bitiminde maksimum seviyeye ulaşmaktadır. Bununla birlikte IL-6 seviyesindeki bu yükseklik cerrahi sonrası 3. günde dahi devam etmektedir.

Biz postoperatif 24. saate kadarki sitokin düzeyini değerlendirdik ve 24. saatte IL-6 seviyesinin bazal seviyeye eriştiğini tespit ettik.

Cerrahi sonrasında meydana gelen IL-8 aktivitesinin IL-6 ile benzer olduğu belirtilmektedir (108). Epidural+genel anestezi uygulaması ile üst abdominal cerrahi yapılan hastalarda IL-8 seviyesi ise cerrahi başlamasıyla artmış ve cerrahinin bitiminde maksimum düzeye ulaşmıştır (11).

Çalışmamızda cerrahi insizyon öncesinde ve cerrahiye takip eden 2. saat, 4. saat ve 24. saatlerde IL-8 seviyesi incelendiğinde IL-8'in, tüm gruplarda benzer şekilde 2. saatte yükselmeye başladığı, 4. saatte maksimum seviyeye çıktığı ve 24. saatte ise normal düzeye döndüğü belirlendi.

IL-10 aktivitesinin de IL-6 ve IL-8 ile benzer olduğu belirtilmiştir. IL-10 seviyesinin perioperatif dönemde cerrahi stresin büyüklüğünü göstermede önemli bir belirteç olduğu gösterilmiştir (109).

Çalışmamızda cerrahi insizyon öncesinde ve cerrahiye takip eden 2. saat, 4. saat ve 24. saatlerde IL-10 seviyesi incelendiğinde IL-10'un tüm gruplarda benzer şekilde 2. saatte yükselmeye başlamakta, 4. saatte en üst seviyeye çıkmakta ve 24. saatte ise normal düzeye yaklaşmaktaydı.

Kawasaki ve ark. (110) üst abdominal cerrahinin erken döneminde esasen immün sistemin suprese olduğunu belirtmiş IL-10 seviyesi cerrahi başladıktan 2 saat sonra arttığı ve cerrahi bitiminde pik seviyeye ulaştığı belirlenmiştir. Benzer şekilde üst abdominal cerrahi uygulanan hastalarda preanestezik dönem, cerrahinin 0., 2. ve 4. saatinde, cerrahi bitiminde, postoperatif 1. ve 2. gününde IL-10 seviyesini ölçülmüş. Operasyonun 2. saatinde IL-10 seviyesinin yükselmeye başladığı ve 4. saatinde maksimum seviyesine ulaştığı tespit edilmiştir. Postoperatif 24. saatte ise bu IL-10 seviyesinin bu yüksekliğini koruduğu tespit edilmiştir (109).

Çalışmamızda IL-10'nın tüm gruplarda benzer şekilde 2. saatte yükselmeye başlamasını takiben 4. saatte en üst seviyeye çıkmıştır ancak IL-10 24. saatte bu yüksekliği koruyamamıştır. Antiinflamatuvar sitokin olan IL-10'un inflamatuvar sitokinlerin üretimini düzenlediği bilinmektedir. Bu yüzden de çalışmamızda cerrahi stresin bitmesiyle birlikte inflamatuvar sitokinlerden olan IL-6 ve IL-8 seviyesinin azalması ile IL-10 seviyesi de azalmaya başlamıştır.

Sonuç olarak çalışmamızda genel anestezi ile birlikte uyguladığımız torakal epidural analjezi, stres yanıtı baskılayarak intraoperatif ve postoperatif ilk 24 saatte daha iyi hemodinamik stabilizasyon sağlamıştır. Postoperatif ağrı kontrolünü sağlamada ise epidural infüzyon cerrahi bitimiyle sonlandırıldığı için yetersiz kalmıştır.

Hastalardaki sitokin yanıtı olarak tüm gruplarda IL-6, IL-8 ve IL-10 seviyeleri 2. saatte artmaya başlamış ve 24. saatte bazal seviyesine geri dönmüştür. Epidural salin uygulanan gruptaki interlökin düzeyleri diğer gruplara oranla daha yüksek tespit edilmiştir. Bu da bize genel anestezi ile birlikte uygulanan epidural analjezinin stres yanıtı baskıladığı fakat bu etkinin lokal anestezi ve opiyoid kombinasyonu ile daha belirgin olduğunu göstermiştir.

Biz laparoskopik kolesistektomi operasyonu planlanan hastalara daha iyi hemodinamik stabilite, ağrı kontrolü sağlamak ve cerrahiye stres yanıtı baskılamak için genel anestezi ile birlikte torakal epidural analjezi uygulanmasını önermekteyiz. Epidural salin infüzyonu veya tek başına fentanil infüzyonu yerine lokal anestezi ve opiyoid kombinasyonunun daha etkili olacağı kanısındayız.

5. KAYNAKLAR

1. Göney E. Endoskopik (Laparoskopik) cerrahinin tarihçesi. Türkiye Klinikleri Tıp Bilimleri Dergisi 1994; 14: 79-86.
2. Sherigar JM, Irwin GW, Rathore MA, Khan A, Pillow K, Brown MG. Ambulatory laparoscopic cholecystectomy outcomes. JSLS 2006; 10: 473-478.
3. Lujan JA, Parrilla P, Robles R, Marin P, Torralba JA, Garcia-Ayllon J. Laparoscopic cholecystectomy vs open cholecystectomy in the treatment of acute cholecystitis. A prospective study. Arc Surg 1998; 133: 173-175.
4. Michaloliakou C, Chung F, Sharma S. Preoperative multimodal analgesia facilitates recovery after ambulatory laparoscopic cholecystectomy. Anesth Analg 1996; 82: 44-51.
5. Bisgaard T. Analgesic treatment after laparoscopic cholecystectomy: a critical assessment of the evidence. Anesthesiology 2006; 104: 835-846.
6. Bisgaard T, Klarskov B, Rosenberg J, Kehlet H. Characteristics and prediction of early pain after laparoscopic cholecystectomy. Pain 2001; 90: 261-269.
7. Luman W, Adams WH, Nixon SN, McIntyre IM, Hamer-Hodges D, Wilson G, Palmer KR. Incidence of persistent symptoms after laparoscopic cholecystectomy: a prospective study. Gut 1996; 39: 863-866.
8. Gülbayrak H, Erhan ÖL, Önal SA, Yaşar MA, Gülbayrak K. İnhalasyon ve propofol anestezilerinin nöromüsküler blok ve anestezi derinlik monitörizasyonları ile hemodinamik ve nöroendokrin yanıtlarının karşılaştırılması. Fırat Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi 2004; 18: 131-137.
9. Smith WB, Gamble JR, Clark-Lewis I, Vadas MA. Chemotactic desensitization of neutrophils demonstrates interleukin 8 (IL-8)-dependent and IL-8-independent mechanisms of transmigration through cytokine-activated endothelium. Immunology 1993; 78: 491-497.

10. Lin E, Calvano SE, Lowry SF. Inflammatory cytokines and cell response in surgery. *Surgery* 2000; 127: 117-126.
11. Kato M, Suzuki H, Murakami M, Akama M, Matsukawa S, Hashimoto Y. Elevated plasma levels of interleukin-6, interleukin-8, and granulocyte colony-stimulating factor during and after major abdominal surgery. *J Clin Anesth* 1997; 9: 293-298.
12. Soto-Ruiz KM, Varon J. Resuscitation great. George W. Crile: a visionary mind in resuscitation. *Resuscitation* 2009; 80: 6-8.
13. Sanaç Y. Safra kesesi. Sayek İ (editör). *Temel Cerrahi*. 3. Baskı. Ankara: Güneş Kitabevi 2004; 1372–1380.
14. Durgun AV. Safra kesesi ve safra yolları hastalıkları. Değerli Ü, Erbil Y (editörler). *Cerrahi Gastroenteroloji*. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi, 2005; 265-280.
15. Aydın Ç, Aytekin F, Tekin K, Yılmaz S, Kabay B, Sungurtekin U ve ark. İleri yaştaki hastalarda laparoskopik kolesistektomi. *Ulusal Cerrahi Dergisi* 2005; 21: 179–183.
16. Litynski GS. Mouret, Dubois and Perissat: The laparoscopic breakthrough in Europe (1987-1988). *JSLs* 1999; 3: 163-167.
17. Taşkın M, Zengin K. Laparoskopik cerrahinin tarihçesi: Laparoskopik cerrahi. Alemdaroğlu K, Taskın M, Apaydın B. İstanbul: İ.Ü Basımevi ve Film Merkezi, 1995: 1-5.
18. Peters JH, Ellison EC, Innes JT, Liss JL, Nichols KE, Lomano JM, et al. Safety and efficacy of laparoscopic cholecystectomy. A prospective analysis of 100 initial patients. *Ann Surg* 1991; 213: 3-12.

19. Rademaker BM, Ringers J, Odoom JA, de Wit LT, Kalkman CJ, Oosting J. Pulmonary function and stres response after laparoscopic cholecystectomy: comparison with subcostal incision and influence of thoracic epidural analgesia. *Anesth Analg* 1992; 75: 381- 385.
20. Marco AP, Yeo CJ. Rock P. Anesthesia for a patient undergoing laparoscopic cholecystectomy. *Anesthesiology* 1990; 73: 1268-1270.
21. Cunningham AJ, Brull SJ. Laparoscopic cholecystectomy: anesthetic implications. *Anesth Analg* 1993; 76: 1120-1133.
22. Özcengiz D, Özbek H. Anestezi El Kitabı. Adana: Nobel tıp kitabevleri, 1998: 384-385.
23. Kayhan Z. Endoskopik girişimlerde anestezi. *Klinik Anestezi*. 3.Baskı. İstanbul: Logos Yayıncılık, 2004: 755-760.
24. Acar C, Toktaş C. Laparoskopik cerrahinin temel fizyolojik etkileri. *Türk Üroloji Seminerleri* 2010; 1: 119-125.
25. Kayhan Z. Otonom bloklar. *Klinik Anestezi*. 3. baskı, İstanbul: Logos Yayıncılık, 2004: 546-590.
26. Raj PP, Heavner J. Santral Sinir Blokları. Aldemir T, Yücel A (Çeviren). Erdine S (Editör). *Rejyonal Anestezi*. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2005: 135-157.
27. Katz J. Atlas of Regional Anesthesia. Spinal and Epidural Anatomy. A publish division of Prentice –Hall: United States of America 1985: 245-260.
28. Morgan GE, Mikail MS, Murray JM. Rejyonel Anestezi ve Ağrı Tedavisi. Tulunay M, Cuhruk H (Çeviri editörleri). *Klinik Anesteziyoloji*. Ankara: Öncü Basımevi, 2008:289-413.
29. Bonica JC. The Management of Pain. 2. Baskı. Philadelphia: Lea and Febriger, 1990: 1878-1883.

30. Wiebalck A, Brodner G, Van Aken H. The effects of adding sufentanil to bupivacaine for postoperative patient-controlled epidural analgesia. *Anesth Analg* 1997; 85: 124-129.
31. Kehlet H, Dahl JB. The value of multimodal or balanced analgesia in postoperative pain treatment. *Anesth Analg* 1993; 77: 1048-1056.
32. Liu S, Carpenter RL, Neal JM. Epidural anesthesia and analgesia. Their role in postoperative outcome. *Anesthesiology* 1995; 82: 1474-1506.
33. Kozian A, Schilling T, Hachenberg T. Non-analgetic effects of thoracic epidural anaesthesia. *Curr Opin Anaesthesiol* 2005; 18: 29-34.
34. Saada M, Duval AM, Bonnet F, Rey B, Castillon G, Macquin-Mavier I, et al. Abnormalities in myocardial wall motion during lumbar epidural anaesthesia. *Anesthesiology* 1989; 71: 26-32.
35. Raj PP, Pai U and Hick-S M. Epidural anesthesia. Raj PP (Editör). *Practical Management of Pain*. 2. Baskı. USA: Mosby Year Book, 1992: 766-777.
36. Ferrante FM and Vade Bonjour TR (editors). *Epidural Analgesia with Combinations of Local Anesthetics and Opioids*. Postoperative pain management. New York: Churchill Livingstone Inc, 1993: 305-333.
37. Kohrs R, Hoenemann CW, Feirer N, Durieux ME. Bupivacaine inhibits whole blood coagulation in vitro. *Reg Anesth Pain Med* 1999; 24: 326-330.
38. Moraca RJ, Sheldon DG, Thirlby RC. The role of epidural anesthesia and analgesia in surgical practice. *Annals of Surgery* 2003; 238: 663-673.
39. Salzer GM, Klingler P, Klingler A, Unger A. Pain treatment after thoracotomy: is it a special problem? *Ann Thorac Surg* 1997; 63: 1411-1414.
40. Veering BTH. Cardiovascular and pulmonary effects of epidural anaesthesia. *Minerva Anesthesiologica* 2000; 85: 433-437.

41. Fratacci MD, Kimball WR, Wain JC, Kacmarek RM, Polaner DM, Zapol WM. Diaphragmatic shortening after thoracic surgery in humans. Effects of mechanical ventilation and thoracic epidural anesthesia. *Anesthesiology* 1993; 79: 654- 665.
42. Mankikian B, Cantineau JP, Bertrand M, Kieffer E, Sartene R, Viars P. Improvement of diaphragmatic function by a thoracic extradural block after upper abdominal surgery. *Anesthesiology* 1988; 68: 379-386.
43. Carpenter RL. Gastrointestinal benefits of regional anesthesia/analgesia. *Reg Anest* 1996; 21: 13-17.
44. Raj P.P. Sürekli bölgesel analjezi. Erdine S (Editör). Ağrı. 3. Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2007: 174-183.
45. Raj P.P, Heavner J. Hasta kontrollü analjezi. Aldemir T, Yücel A (Çeviren). Erdine S (Editör). Rejyonal Anestezi. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2005: 235-253.
46. Kayhan Z. Ağrı. Klinik Anestezi. 3. Baskı. İstanbul: Logos Yayıncılık, 2004: 922- 959.
47. Kayaalp O. Tıbbi Farmakoloji. 10.Baskı. Ankara: Hacettepe-TAŞ, 2002: 792- 806.
48. Kayhan Z. Lokal Anestezikler. Klinik Anestezi. 3. Baskı. İstanbul: Logos Yayıncılık, 2004: 503-523.
49. Morgan GE, Mikail MS, Murray MJ. Lokal anestezikler. Klinik Anesteziyoloji. Tulunay M, Cuhruk H (Çeviri editörleri). 3. Baskı. Ankara: Öncü Basımevi, 2008: 503-523.
50. Bedre CB, Stirichartz GR. Local anesthetic. Miller RD (Editör). Miller's Anesthesia. 6. Baskı. New York: Churchill Livingstone, 2005: 573-604.

51. Koltka AK, Özyalçın NS. Lokal anestetikler. Önal A.(Editör) Algoloji. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2004: 99-108.
52. Erdine S. Yücel A. Periferik sinir fizyolojisi ve lokal anestetikler. Rejyonel Anestezi. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2005: 135-190.
53. Collins VJ. Epidural anaesthesia. Principles of Anaesthesiology. 3. Baskı. Philadelphia: Lea and Febriger, 1993: 1341-1571.
54. McLeod GA, Burke D. Levobupivacaine. Anaesthesia 2001; 56: 331-341.
55. Gennery B, Mather LE, Strichartz G. Levobupivacaine: New preclinical and clinical data. Seminars in Anesthesia, Perioperative Medicine and Pain 2000; 19: 132-148.
56. Burlacu CL, Buggy DJ. Update on local anesthetics: focus on levobupivacaine. Therapeutics and Clinical Risk Management 2008; 4: 381-392.
57. Glaser C, Marhofer P, Zimpfer G, Heinz MT, Sitzwohl C, Kapral S, Schindler I. Levobupivacaine versus racemic bupivacaine for spinal anesthesia. Anesth Analg 2002; 94: 194-198.
58. Stewart J, Kellett N, Castro D. The central nervous system and cardiovascular effects of levobupivacaine and ropivacaine in healthy volunteers. Anesth Analg 2003; 97: 412-416.
59. Morrison SG, Dominguez JJ, Frascarolo P, Reiz S. A comparison of the electrocardiographic cardiotoxic effects of racemic bupivacaine, levobupivacaine and ropivacaine in anesthetized swine. Anesth Analg 2000; 90: 1308-1314.
60. Casati A, Putzu M. Bupivacaine, levobupivacaine and ropivacaine: are they clinically different? Best Pract Res Clin Anaesthesiol 2005; 19: 247-268.

61. Alley E, Kopacz DJ, McDonald SB, Liu SS. Hyperbaric spinal levobupivacaine: a comparison to racemic bupivacaine in volunteers. *Anesth Analg* 2002; 94: 188-193.
62. Cox CR, Faccenda KA, Gilhooly C, Bannister J, Scott NB, Morrison LM. Extradural S(-)- bupivacaine: comparison with racemic RS-bupivacaine. *Br J Anaesth* 1998; 80: 289-293.
63. Keskinbora K. Opioid Analjezikler. Erdine S (Editör). Ağrı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2007; 581-601.
64. Kayaalp O. Lokal anestezipler. Rasyonel tedavi yönünden tıbbi farmakoloji, 1992; 2: 1759-1781.
65. Yücel A. Hasta Kontrollü Analjezi. İstanbul: Ufuk Matbaacılık, 1997; 159-165.
66. Güzeldemir E. Ağrı ve Tedavisi. GATA Ayn Kitabı. Ankara: GATA Basımevi, 2001; 304-333.
67. Palmer CM, Voulgaropoulos D, Alves D. Subarachnoid fentanyl augments lidocaine spinal anesthesia for cesarean delivery. *Reg Anesth* 1995; 20: 389-394.
68. Rattan AK, McDonald JS, Teiwani GA. Differential effects of intrathecal midazolam on morphine-induced antinociception in the rat: role of spinal opioid receptors. *Anesth Analg* 1991; 73: 124-131.
69. Chaturvedi K, Christoffers KH, Singh K, Howells RD. Structure and regulation of opioid receptors. *Biopolymers (Pept Sci)* 2000; 55: 334-346.
70. Morgan GE, Mikail MS, Murray MJ. Klinik Anesteziyoloji. Tulunay M, Cuhruk H (Çeviren). 4. Baskı. Ankara: Öncü Basımevi, 2008: 192-197.
71. Göğüş Y. Spinal ve epidural anestezi. Tüzüner F (Editör). Anestezi Yoğun Bakım Ağrı. Ankara: Nobel Tıp Kitabevleri; 2010; 545-561.

72. Desborough JP. The stres response to trauma and surgery. Br J Anesth 2000; 85: 109- 117.
73. Weissman C. The metabolic response to stress: an overview and update. Anesthesiology 1990; 73: 308-327.
74. Shoemaker A, Grenvik H. Physiologic response to injury: Textbook of Critical Care 1. Baskı. Cilt 1; 2000.
75. Kehlet H. Surgical stres: the role of pain and analgesia. Br J Anaesth 1989; 63: 189-195.
76. Ceylan BG, Eroğlu F, Yavuz L. Epidural anestezi stresinde kortizolün rolü. Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi 2002; 9: 7-8.
77. Hogan BV, Peter MB, Shenoy HG, Horgan K, Hughes TA. Surgery induced immunosuppression. Surgeon 2011; 9: 38-43.
78. Kayhan Z. Metabolik/Endokrin Sistem ve Anestezi. Klinik Anestezi. Logos Yayınları, 2004; 406-435.
79. Stitet DP. Cytokines. Medical Immunology. 9. Baskı. Appleta & Large. 1997; 10. Bölüm. 146-167.
80. Kishimoto T. The biology of interleukin-6. Blood 1989; 74: 1-10.
81. Stein B, Sutherland MSK. IL-6 as a drug discovery target. Drug Discovery Today 1998; 3: 202-213.
82. Joris JL, Noirot DP, Legrand MJ, Jacquet NJ, Lamy ML. Hemodynamic changes during laparoscopic cholecystectomy. Anesth Analg 1993; 76: 1067–1071.
83. Struthers AD, Cuschieri A. Cardiovascular consequences of laparoscopic surgery. Lancet 1998; 352: 568–570.

84. Kehlet H. Effect of postoperative pain treatment on outcome-current status and future strategies. *Langenbecks Arch Surg* 2004; 389: 244-249.
85. Lee IO, Kim SH, Kong MH, Lee MK, Kim NS, Choi YS, Lim SH. Pain after laparoscopic cholecystectomy: the effect and timing of incisional and intraperitoneal bupivacaine. *Can J Anaesth*, 2001; 48: 545-550.
86. Luchetti M, Palomba R, Sica G, Massa G, Tufano R. Effectiveness and safety of combined epidural and general anesthesia for laparoscopic cholecystectomy. *Reg Anesth* 1996; 21: 465-469.
87. Aller MA, Arias JI, Alonso-Poza A, Arias J. A review of metabolic staging in severely injured patients. *Scan J Trauma Res Emerg Med* 2010; 18: 1-12.
88. Liu S, Carpenter RL, Neal JM. Epidural anesthesia and analgesia. Their role in postoperative outcome. *Anesthesiology* 1995; 82: 1474-1506.
89. Kissin I. Preemptive analgesia. *Anesthesiology* 2000; 93: 1138-1143.
90. Introna RP, Blair JR, Martin DC, Yodlowski EH. Measurement of sympathetic blockade: effect of epidural and spinal anesthesia. *Anesthesiology*, 2000; 93: 301-303.
91. Holte K, Foss NB, Svensen C, Lund C, Madsen JL, Kehlet H. Epidural anesthesia, hypotension, and changes in intravascular volume. *Anesthesiology* 2004; 100: 281-286.
92. Goy RW, Sia AT. Sensorimotor anesthesia and hypotension after subarachnoid block: combined spinal-epidural versus single-shot spinal technique. *Anesth Analg* 2004; 98: 491-496.
93. Mendonca C, Griffiths J, Ateleanu B, Collis RE. Hypotension following combined spinal epidural anaesthesia for caesarean section. *Anaesthesia* 2003; 58: 428-431.

94. Sivrikaya GU, Bekil EH, Hancı A, Kılınç LT, Erol MK. Alt batin cerrahisinde kombine epidural-genel anestezinin intraoperatif stres yanıt ile postoperatif analjezik tüketimi ve gastrointestinal fonksiyonlar üzerine etkisi. Türk Anest Rean Der Dergisi 2008; 36: 358-365.
95. Casati L, Fernández-Galinski S, Barrera E, Pol O, Puig MM. Isoflurane requirements during combined general/epidural anesthesia for major abdominal surgery. Anesth Analg 2002; 94: 1331-1337.
96. Kopacz DJ, Sharrock NE, Allen HW. A comparison of levobupivacaine 0.125%, fentanyl 4 µg/ml, or their combination for patient-controlled epidural analgesia after major orthopedic surgery. Anesth Analg 1999; 89: 1497-1503.
97. Zhang J, Zhang W, Li B. The effect of epidural anesthesia with different concentrations of ropivacaine on sevoflurane requirements. Anesth Analg 2007; 104: 984-986.
98. Kabon B, Fleischmann E, Treschan T, Taguchi A, Kapral S, Kurz A. Thoracic epidural anesthesia increases tissue oxygenation during major abdominal surgery. Anesth Analg 2003; 97: 1812-1817.
99. Bilge Üstün. Genel Anestezi altında major abdominal cerrahi uygulanan olgularda torasik epidural analjezinin hemodinami, derlenme ve postoperative analjezi üzerine etkileri. Uzmanlık Tezi, Edirne: Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji Anabilim Dalı, 2007.
100. Carli F, Phil M, Trudel JL, Belliveau P. The effect of intraoperative thoracic epidural anesthesia and postoperative analgesia on bowel function after colorectal surgery: a prospective, randomized trial. Dis Colon Rectum, 2001; 44: 1083-1089.

- 101.** Gürsoy S, Kunt N, Kaygusuz K, Aslan B, Gökgöz Ş, Kafalı H. Laparoskopik kolesistektomilerde postoperatif ağrı tedavisinde torakal epidural analjezi ile intramusküler petidinin karşılaştırılması. Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi, 2003; 25: 5-9.
- 102.** Erol DD, Yılmaz S, Polat C, Arıkan Y. Efficacy of thoracic epidural analgesia for laparoscopic cholecystectomy. Adv Ther 2008; 25: 45–52.
- 103.** Badner NH, Bhandari R, Komar WE. Bupivacaine 0.125% improves continuous postoperative epidural fentanyl analgesia after abdominal or thoracic surgery. Can J Anesth 1994; 41: 387-392.
- 104.** Senagore J, Delaney1 CP, Mekhail N, Dugan A, Fazio VW. Randomized clinical trial comparing epidural anaesthesia and patient-controlled analgesia after laparoscopic segmental colectomy. Br J Surg 2003; 90: 1195–1199.
- 105.** Shir Y, Raja SN, Frank SM. The effect of epidural versus general anesthesia on postoperative pain and analgesic requirements in patients undergoing radical prostatectomy. Anesthesiol 1994; 80: 49-56.
- 106.** Naito Y, Tamai S, Shingu K, Shindo K, Matsui T, Segawa H, et al. Responses of plasma adrenocorticotrophic hormone, cortisol and cytokines during and after upper abdominal surgery. Anesthesiology 1992; 77: 426-431.
- 107.** Segawa H, Mori K, Kasai K, Fukata J, Nakao K. The role of the phrenic nerves in stress response in upper abdominal surgery. Anesth Analg 1996; 82: 1215-1224.
- 108.** Kuo CP, Jao SW, Chen KM, Wong CS, Yeh CC, Sheen MJ, Wu CT. Comparison of the effects of thoracic epidural analgesia and i.v. Infusion with lidocaine on cytokine response, postoperative pain and bowel function in patients undergoing colonic surgery. Br J Anaesth 2006; 97: 640-646.

- 109.** Kato M, Honda I, Suzuki H, Murakami M, Matsukawa S, Hashimoto Y. Interleukin-10 production during and after upper abdominal surgery. *J Clin Anesth* 1998; 10: 184- 188.
- 110.** Kawasaki T, Ogata M, Kawasaki C, Okamoto K, Sata T. Effects of epidural anaesthesia on surgical stress-induced immunosuppression during upper abdominal surgery. *Br J Anaesth* 2007; 98: 196-203.

6. ÖZGEÇMİŞ

1978 yılında İzmit'te doğdum. İlköğrenimimi Elazığ Dumlupınar İlk Okulu'nda orta ve lise öğrenimimi Elazığ Anadolu Lisesi'nde tamamladım. 1996 yılında Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde tıp eğitime başladım. Tıp fakültesinden 2002 yılında mezun oldum. Elazığ'da 4 yıl pratisyen hekim olarak çalıştım.

Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı'nda ihtisasa 2007 yılında başladım. Evli ve iki çocuk annesiyim.