

**T.C.
ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI**

**LAPAROSKOPİK KOLESİSTEKTOMİ OPERASYONLARINDA
UYGULANAN GENEL ANESTEZİ İLE TORAKAL EPİDURAL
ANESTEZİNİN STRES HORMONLARI ÜZERİNE ETKİSİNİN
KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. Kadir Korkmaz AKKAYA

UZMANLIK TEZİ

Ağustos 2016

**T.C.
ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI**

**LAPAROSKOPIK KOLESİSTEKTOMİ OPERASYONLARINDA UYGULANAN
GENEL ANESTEZİ İLE TORAKAL EPİDURAL ANESTEZİNİN STRES
HORMONLARI ÜZERİNE ETKİSİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. Kadir Korkmaz AKKAYA

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI: Doç. Dr. Murat BİLGİ

Ağustos 2016

**Bu tez Abant İzzet Baysal Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri tarafından
2015.08.08.885 proje numarası ile desteklenmiştir**

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgisi, deneyimi, meslek sevgisi, azmi ve kişiliği ile örnek aldığım, mesleği sevmemde en büyük payı olan saygıdeğer hocam Prof. Dr. Hasan KOÇOĞLU'na sonsuz saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Uzmanlık eğitimim boyunca mesleki ve hayat tecrübeleriyle eğitimime katkıda bulunan, tez hazırlama dönemimde bana her konuda yardımını ve desteğini esirgemeyen tez danışmanı Doç. Dr. Murat BİLGİ hocama,

Eğitimim boyunca mesleki ve hayat bilgileriyle eğitimime destek olan, hep yanımda hissettiğim ve iyi bir anesteziist olmam için emek veren Doç. Dr. Abdullah DEMİRHAN, Doç. Dr. Akcan AKKAYA ve Doç. Dr. Ümit Yaşar TEKELİOĞLU hocalarıma,

Bana hem hocalık hem abilik yapan, desteklerini her daim hissettiğim Yrd. Doç. Dr. İsa YILDIZ, Yrd. Doç. Dr. Hakan BAYIR, Yrd Doç. Dr. Hamit YOLDAŞ, Yrd. Doç. Dr. İbrahim KARAGÖZ hocalarıma,

Asistanlık süresince beraber çalıştığım tüm asistan kardeşlerime, hemşire, anestezi teknisyeni ve personel arkadaşlarıma,

Benim bugünlere gelmemde büyük emekleri olan anneme, babama,

Eğitimim sürecince ve hayatımın her anlamında maddi manevi yanımda olan eşim Merve'ye ve varlıkları ile eve gelince tüm stresimi ve yorgunluğumu unutturan yaşama sebebim olan çocuklarım Ali Efe ve Taha'ya ,

Sonsuz sevgi, saygı, teşekkürlerimle...

Dr. Kadir Korkmaz AKKAYA

BOLU-2016

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	ii
ÖZET	iii
ABSTRACT	iv
SİMGELER VE KISALTMALAR	v
TABLolar LİSTESİ	vi
ŞEKİLLER LİSTESİ	vii
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1 Laparoskopik Kolesistektomi	2
2.2 Epidural Anestezi	6
2.3 Torakal Epidural Anestezi	18
2.4 Lokal Anestezikler	22
2.5 Cerrahiye Stres Yanıt	28
3. GEREÇ VE YÖNTEM	34
4. BULGULAR	38
5. TARTIŞMA	55
6. SONUÇ	60
7.KAYNAKLAR	61

ÖZET

Çalışmamızda laparoskopik kolesistektomi operasyonu olan hastalarda anestezi yöntemi olarak uygulanan genel anestezi ve torakal epidural anestezinin stres yanıtı olan etkilerini karşılaştırmayı amaçladık.

Etik kurul ve hastaların yazılı onayı alındıktan sonra laparoskopik kolesistektomi operasyonu olacak, 18-75 yaş aralığındaki, ASA I-II riskindeki 40 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastalar Grup G (Genel Anestezi Grubu) ve Grup E (Epidural Anestezi Grubu) olmak üzere rastgele 2 gruba ayrıldı.

Grup G’de bulunan hastalara standart genel anestezi uygulandı. Grup E’de bulunan hastalara ise T7-8 intervertebral aralığından torakal epidural anestezi uygulanarak intraoperatif propofol infüzyonu verildi. Uygulanan anestezi yöntemlerinin stres yanıtı olan etkilerini karşılaştırmak amacıyla çalışmaya dahil edilen hastalardan preoperatif, insizyon sonrası 30. dakikada ve postoperatif 30. dakikada ACTH, kortizol ve adrenalin plazma düzeyleri çalışmak amacıyla kan örnekleri alındı.

Demografik özellikleri ve anestezi verileri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı.

ACTH, kortizol ve adrenalin seviyeleri her iki grupta da preoperatif değere göre intraoperatif ve postoperatif değerleri istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu ($p<0,05$). ACTH ve adrenalin seviyeleri Grup E’de Grup G’ye göre intraoperatif ve postoperatif değerleri istatistiksel olarak anlamlı düşük bulundu ($p<0,05$). Kortizol seviyesinin ise her iki grupta preoperatif, intraoperatif ve postoperatif istatistiksel olarak anlamlı fark göstermediği saptandı ($p>0,05$).

Sonuç olarak laparoskopik kolesistektomi operasyonu geçiren hastalarda torakal epidural anestezinin genel anesteziye göre stres yanıtı daha iyi baskılandığı düşüncesindeyiz.

Anahtar Kelimeler: Laparoskopik Kolesistektomi, Torakal Epidural Anestezi, Stres Yanıt

ABSTRACT

At this study we aimed to compare the effects of general anesthesia and thoracic epidural anesthesia on stress response in patients with laparoscopic cholecystectomy surgery.

Following approval from the local ethics committee and written informed consent for study participation was obtained, 40 patients ,aged between 18 and 75 years, ASA status of I-II and going on laparoscopic cholecystectomy surgery, were included in the study. Patients were randomly divided into 2 groups as Group G (General Anesthesia Group) and Group E (Epidural Anesthesia Group).

Patients in Group G received standard general anesthesia. Patients in Group E received thoracic epidural anesthesia that applied at Th 7-8 space and propofol infusion. To compare effects of anesthesia methods on stress response, blood samples were taken at preoperative, 30 minutes after incision and after 30 minutes last suture at postoperative period for the assesment plasma ACTH, cortisol and adrenaline levels.

There was no statistically significant difference in demographic and anesthesia data between groups.

Intraoperative and postoperative ACTH, cortisol and adrenaline levels was statistically significant higher compared with preoperative levels in both groups ($p<0,05$). Intraoperative and postoperative ACTH and adrenaline levels were significantly lower in the Group E ($p<0,05$). There were no statistically significant difference in intraoperative and postoperative cortisol levels between groups ($p>0,05$).

In conclusion, we conclude that thoracic epidural anesthesia may reduce stress response compared with general anesthesia in laparoscopic cholecystectomy.

Keywords: Laparoscopic Cholecystectomy, Thoracic Epidural Anesthesia, Stress Response

SİMGELER ve KISALTMALAR

ACTH:	Adrenokortikotropik Hormon
ASA:	Amerikan Anestezistler Derneği
BOS:	Beyin Omurilik Sıvısı
CRH	Kortikotropin Serbestleştirici Hormon
CO₂:	Karbondioksit
DAB:	Diastolik Arter Basıncı
EA:	Epidural Anestezi
IL :	İnterlökin
İV :	İntravenöz
KAH:	Kalp Atım Hızı
LA:	Lokal Anestezik
NSAİİ:	Nonsteroid Antiinflamatuvar İlaçlar
N₂O :	Azot Protoksit
OAB:	Ortalama Arter Basıncı
PABA:	Paraaminobenzoik Asit
PG:	Prostoglandin
SAB:	Sistolik Arter Basıncı
SpO₂ :	Periferik Oksijen Saturasyonu
TEA :	Torakal Epidural Anestezi

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 2.1.	Lidokainin Formları, Klinik Kullanımı ve Etki Süresi	27
Tablo 4.1.	Grupların Demografik Verileri	39
Tablo 4.2.	Grupların Operasyon Süreleri ve İntraoperatif Gelişen Komplikasyonlar	39
Tablo 4.3.	Grup E Kan Gazı Parametreleri	40
Tablo 4.4.	Grupların Kalp Atım Hızı Değerleri	42
Tablo 4.5.	Grupların Sistolik Arter Basıncı Değerleri	44
Tablo 4.6.	Grupların Diastolik Arter Basıncı Değerleri	46
Tablo 4.7.	Grupların Ortalama Arter Basıncı Değerleri	48
Tablo 4.8.	Grupların Periferik Oksijen Saturasyonu Değerleri	50
Tablo 4.9.	Grupların Plazma ACTH Düzeyleri	52
Tablo 4.10.	Grupların Plazma Kortizol Düzeyleri	53
Tablo 4.11.	Grupların Plazma Adrenalin Düzeyleri	54

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2.1.	Vertebral Kolon	8
Şekil 2.2.	Vertebranın Üstten ve Yandan Görünüşü	9
Şekil 2.3.	Lumbal Vertebranın Sagital Görüntüsü	9
Şekil 2.4.	Epidural İğneler	13
Şekil 2.5.	Epidural İğnenin Torakal Seviyede Açılanması	20
Şekil 2.6.	Lokal Anesteziklerin Kimyasal Yapısı	23
Şekil 4.1.	Consort Akış Şeması	38
Şekil 4.2.	Grup E Arteryal pH Grafiği	40
Şekil 4.3.	Grup E Arteryal pCO ₂ Grafiği	41
Şekil 4.4.	Grup E Arteryal pO ₂ Grafiği	41
Şekil 4.5.	Kalp Atım Hızı	43
Şekil 4.6.	Sistolik Arter Basıncı	45
Şekil 4.7.	Diastolik Arter Basıncı	47
Şekil 4.8.	Ortalama Arter Basıncı	49
Şekil 4.9.	Periferik Oksijen Saturasyonu	51
Şekil 4.10.	Gruplara Göre ACTH Dağılımı	52
Şekil 4.11.	Gruplara Göre Kortizol Dağılımı	53
Şekil 4.12.	Gruplara Göre Adrenalin Dağılımı	54

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Laparoskopik kolesistektomi 1988 yılından beri semptomatik kolelitiyazis tedavisinde en sık kullanılan cerrahi yöntemidir (1). Laparoskopik kolesistektomi operasyonlarında genel anestezi uygulaması geleneksel anestezi yöntemi olup son zamanlarda nöroaksiyel bloklar da başarı ile uygulanabilmektedir (2-4).

Vücut homeostazını devam ettirmek amacıyla dışarıdan gelen vücuda zararlı uyaranlara karşı oluşturulan otonom, endokrin, metabolik ve immunolojik cevaplar stres yanıt olarak tanımlanmaktadır (5). Stres yanıt travmada, cerrahi esnasında, açlıkta ve sepsiste ortaya çıkabilmektedir. Perioperatif dönemde hipotalamo-hipofizer yolağın aktivasyonuna yol açan birçok uyaran vardır. Bunlar arasında uygulanan anestezi, cerrahi girişim, uzun süren açlık periyodu, sıvı ve elektrolit değişiklikleri, hipoksi ve kanama başlıcalarıdır. Hipotalamustan salınan tropik hormonların etkisiyle hipofizden ACTH, GH, FSH, prolaktin, TSH, LH ve ADH salgınır. Glukagon, kortizol ve katekolaminler gibi katabolik hormonların salınımı artarken insülin ve testosteron gibi anabolik hormonların salınımı azalmaktadır (5, 6). Bu hormon değişiklikleri glikogenolizis, glikoneogenesis ve protein sentezi için gerekli maddeleri sağlarken aynı zamanda stres yanıt artışının stres ülserleri, tromboemboliler, kalbin artan oksijen ihtiyacı ve artan yüküne bağlı kalp yetmezliği, hayati organlarda enfarkt ve pulmoner yetmezlik gibi komplikasyonlara sebep olabileceği bildirilmiştir (7).

Cerrahiye stres yanıtı azaltabilmek ve hemodinamik stabilite sağlayabilmek amacıyla yüksek doz opioid kullanımı ve nöroaksiyel bloklar gibi farklı anestezi uygulamaları ön plana çıkmaktadır (8). Nöroaksiyel blok uygulamasının anestezi yöntemleri arasında stres yanıtı baskılamada etkili bir yöntem olduğu çalışmalarda gösterilmiştir (9-14).

Çalışmamızda laparoskopik kolesistektomi operasyonu yapılan hastalarda genel anestezi ve torakal epidural anestezinin cerrahiye stres yanıtı olan etkilerini karşılaştırmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Laparoskopik Kolesistektomi

Laparoskopi terimi bir endoskop yardımıyla batin boşluğunun incelenmesi olarak tanımlanmaktadır. İlk laparoskopik girişim 1901 yılında George Kelling tarafından sistoskop ile bir köpeğin batin boşluğu incelenerek gerçekleştirilmiştir (15). İlk laparoskopik kolesistektomi girişimi ise 1987 yılında Fransa'da Phillipe Mourat tarafından gerçekleştirilmiştir (15). Laparoskopik yöntem ayrıca inguinal fıtık tamiri, apandisit ameliyatı, beslenme tüpü yerleştirilmesi, kalın bağırsak rezeksiyonu, vagotomi, video-endoskopik cerrahiyi kullanarak böbrek ameliyatı, vajinal histerektomi ve pelvik lenf nodu diseksiyonu gibi birçok batin içi cerrahisi operasyonlarında da kullanılmaktadır (16).

2.1.1 Laparoskopik Kolesistektominin Üstünlükleri (17-19)

- Postoperatif hastanede yatış süresinin kısalması
- Yara yeri komplikasyonlarının daha az olması
- Yara izinin azalması 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
- İnsizyonel herni olmaması

2.1.2 Laparoskopik Kolesistektominin Endikasyonları (17)

- Taşlı safra kesesi
- Safra kesesi polipleri
- Nonfonksiyone safra kesesi
- Kalsifiye safra kesesi
- Kronik taşsız kolesistit (akalküloz)

2.1.3 Laparoskopik Kolesistektominin Kontrendikasyonları (17, 18)

a-Kesin Kontrendikasyonlar

- Beraberinde başka batin cerrahisi gerektiren hastalar
- Sepsis
- Peritonit

- Majör kanama, pıhtılaşma bozuklukları

b-Rölatif Kontrendikasyonlar

- Üst karın ameliyatı geçirenler
- Akut kolesistit
- Koledokolitiazis
- Hamilelik
- Akut pankreatit
- Kolanjit
- Portal hipertansiyon
- Sarılık
- Morbid obezite
- Aşırı kolon distansiyonu

2.1.3 Pnömooperitonyum

Laparoskopik işlem esnasında görüş ve çalışma alanını genişletmek için batın içine gaz insüfle edilerek yapılan şişirilme işlemine pnömooperitonyum denir. Laparoskopik operasyonlarının çoğunluğu 12-15 mmHg düzeyinde intraabdominal basınç ile gerçekleştirilir (17). Pnömooperitonyum oluşturmak için en sık CO₂ tercih edilir. Patlamaya neden olmaması, kanda erirliğinin yüksek olması, kandan hızla atılması ve rezidüel pnömooperitonyum kaynaklı ağrı süresinin daha az olması CO₂'in önemli özellikleridir (20). Hava, nitrozoksit (N₂O) ve oksijen de pnömooperitonyum amacı ile kullanılabilen diğer ajanlardır (17, 20, 21).

Laparoskopik girişimler esnasında karşılaşılan majör intraoperatif problemler; pnömooperitonyum neticesinde oluşan sistemik CO₂ absorpsiyonu, ekstrapitoneal gaz insüflasyonu, venöz gaz embolisi ve intraabdominal yapıların zedelenmesidir (20).

İntraabdominal basınç yükselmesi nedeniyle akciğer volümleri ve fonksiyonel rezidüel kapasitesi azalmaktadır. Pulmoner komplians düşmesine karşın hava yolu direnci artması intermittan pozitif basınçlı ventilasyon da hemodinamik değişikliklere ve barotravmaya neden olabilmektedir. Diyafragmanın yukarı itilmesi ise akciğer bazal kısımlarının kompresyonuna, hidrostatik güçlerin redistribüsyonuna ve ventilasyon-perfüzyon bozukluğuna yol açar (20, 21).

İntraabdominal basıncın 20 mmHg üstüne çıkılması vena cava inferior basısına neden olarak kalp debisini azaltır. Sistemik vasküler direnç artışı da sol ventrikül

fonksiyonlarının bozulmasına neden olur. Laparoskopik kolesistektomi operasyonlarında ters trendelenburg pozisyonuna bağılı olarak intraabdominal basıncın 15 mmHg üstüne çıkması kalp debisini düşürür. Aynı zamanda intermittan pozitif basınçlı ventilasyon ve PEEP kalp debisinin daha da düşmesine neden olabilir (21).

İntraabdominal basıncın 20 mmHg üzerine çıkması renal kan akımını azaltarak glomerüler filtrasyon hızını düşürür. İntraabdominal basıncın masif artışlarında kalp debisinin ve hepatik klirensinin düşmesine bağılı laktik asidoz görülebilir. Bu değişiklikler yaşlı, solunum ve kardiyovasküler hastalığı bulunan kişilerde daha belirgin olarak ortaya çıkabilir (22).

Pnömooperitonyum oluşturmak için yapılan gaz insüflasyonu sırasında peritonun gerilmesiyle meydana gelen vagal kardiyovasküler refleks sonucu atrioventriküler ayrışma, nodal ritim, sinüs bradikardisi ve asistoli gibi aritmiler görülebilir. Pnömooperitonyumun başlıca komplikasyonları; subkutanöz amfizem, pnömomediastinum, pnömoperikardiyum, pnömotoraks ve venöz gaz embolisidir. Trokarların veya veress iğnesinin yanlış yerleştirilmesi gazların periton dışına geçmesine neden olur. Karın içi basınç artışında gaz diyafragmadaki bir defektten göğüs boşluğuna veya açık bir damardan sistemik dolaşıma geçebilir. Sistemik dolaşımda bulunan gaz kabarcıkları pulmoner arteriyollerde nötrofil birikimine, trombosit agregasyonuna ve koagülasyon kaskadının aktivasyonuna yol açarak pulmoner hipertansiyona, sağ kalp yetmezliğine ve santral venöz basınç artışına neden olabilir (23).

Laparoskopik girişimlerde CO₂'in peritondan absorbe olması, pnömoperitonyumun solunum sistemi üzerindeki negatif etkileri ve hastanın pozisyonuna bağılı olarak hastalarda hiperkapni görülmesine neden olabilir. Uzun süren girişimler ve intraabdominal basıncın yüksek olması CO₂'in peritoneal absorpsiyonuna neden olabilir. Laparoskopik işlemlerde meydana gelebilecek olumsuz negatif değişiklikler de olaya eklenirse solunum sayısının arttırılmasıyla bile hiperkapni önlenemez. Hiperkapni sempatoadrenal yolla da direkt hemodinamik değişikliklere yol açarak taşikardi, aritmi, kalp debisinde artış ve santral venöz basınçta azalmaya neden olabilir (20, 21, 24).

Karaciğer, dalak, barsak, uterus, mide, mesane ve büyük damar yaralanmaları trokar ve diğer araçların yerleştirilmesi sırasında gerçekleşebilen ve cerrahi sırasında

fark edilemeyebilecek problemlerdir. Operasyon sonrasındaki hipotansiyon, peritonit ve sepsis tablosu bu tür problemleri düşündürmelidir (20).

Kullanılan alet sayısının fazlalığı, ışık kaynağının şiddetli ışık vermesine bağlı ameliyat örtülerinin ve hastanın yanma olasılığı laparoskopik girişimlerde görülebilen diğer problemlerdir (21).

2.1.4 Anestezi Teknikleri

Laparoskopik kolesistektomi operasyonlarında pnömoperitonyum ve pozisyon değişikliklerine bağlı olarak gelişebilecek rahatsızlıklar, aspirasyon ve solunum depresyonu riski nedeniyle birçok anestezi genel anestezi uygulamasını öncelikle tercih etmektedir (21). Ancak literatürde laparoskopik kolesistektomi girişimlerinde nöroaksiyel blokların da güvenle uygulanabileceği bildirilmiştir (21, 25-28).

Laparoskopik kolesistektomi operasyonlarında genel anestezi uygulanırken indüksiyon sırasında maske ile ventilasyon midenin hava ile dolmasına neden olabilir. Mide dilatasyonu da görüş alanını bozarak trokar girişi esnasında mide yaralanmasına neden olabilir. Entübasyon sonrasında mideye gönderilen oro/nazogastrik sonda yardımıyla yapılan mide dekompresyonu cerrahi için daha iyi bir görüş alanı sağlayabilir ve organ yaralanması riskini azaltabilir (20, 21). Laparoskopik cerrahi anesteziinde O₂-N₂O gaz karışımının kullanımı tartışmalıdır. Literatürde laparoskopik cerrahi uygulanan hastalarda N₂O kullanılmasının bağırsak distansiyonuna bağlı olarak postoperatif bulantı kusmaya neden olabileceğini bildiren çalışmalarla birlikte N₂O kullanımının olumsuz etkisinin olmadığını gösteren çalışmalar da mevcuttur (29).

Laparoskopik kolesistektomi operasyonlarında torakal epidural anestezi uygulaması ile yeteri kadar kas gevşemesi sağlanabilmektedir (28). Laparoskopik kolesistektomi operasyonunda frenik sinir irritasyonuna bağlı omuz ve boyun bölgesinde ağrı ve karıncalanma hissi ortaya çıkabilir (30, 31). Pnömoperitonyum ile ortaya çıkabilecek olumsuz etkileri engellemek için sedasyon amacıyla propofol infüzyonu, intravenöz midazolam ve ketamin ve intravenöz fentanil uygulamalarının yeterli olabileceği çeşitli çalışmalarda bildirilmiştir (25, 26).

2.2 Epidural Anestezi

2.2.1 Epidural Aralığın Anatomisi

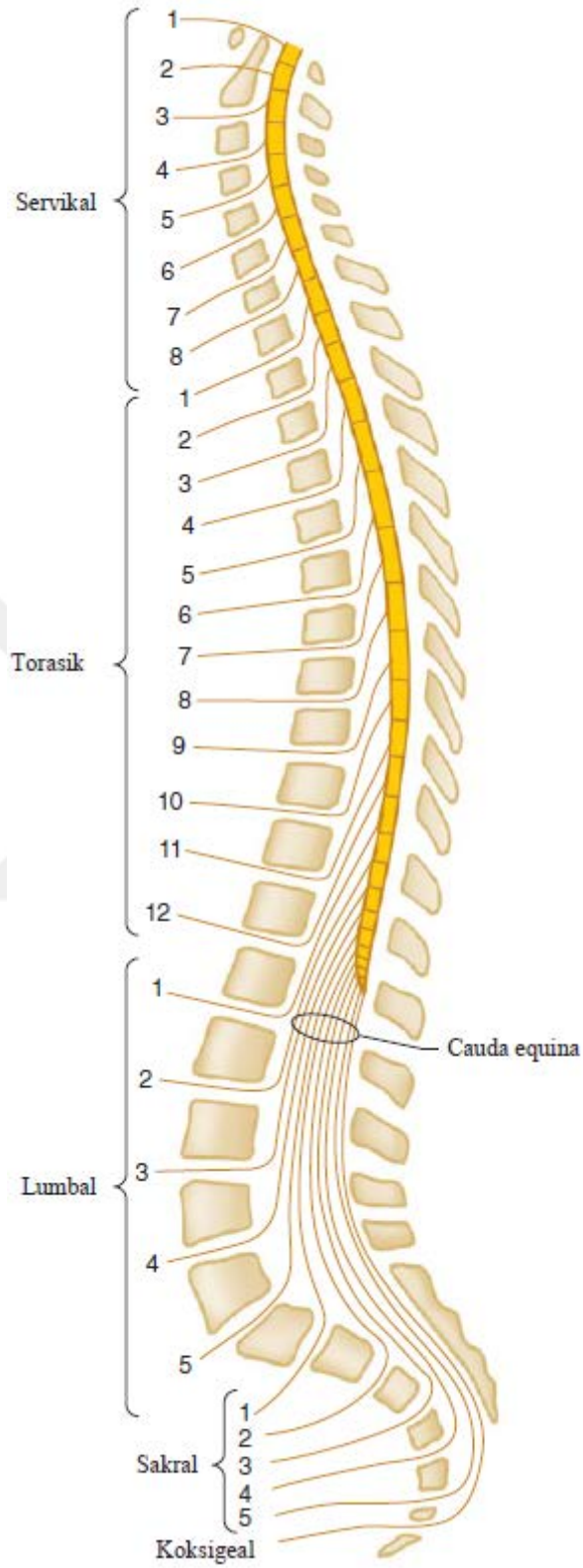
Vertebral kolon, 7 servikal, 12 torakal, 5 lumbar, 5 sakral ve 4 koksigeal olmak üzere toplam 33 vertebradan oluşan bir yapıdır (Şekil 2.1). Bir vertebranın ön bölümü cisim (corpus), arka bölümü arkus'dan (lamina) oluşur. Pediküller ve vertebral arkusun birleşim yerinde prosessus transversuslar bulunur. Birleşen laminaların dorsal çıkıntısı prosessus spinosus olarak adlandırılır. Vertebra cisminin arka yüzü, intervertebral diskler, vertebra arkusları ve bunları birleştiren bağlar spinal kanalı meydana getirirler (Şekil 2.2). Spinal kanalda medulla spinalis ve onu örten zarlar bulunur. Spinal sinirler vertebral kanalı intervertebral foramenlerden terk ederler. İntervertebral foramenler yanlarda vertebra arkusların üzerindeki çentiklerin birleşmesiyle oluşan bir yapıdır (32-34). Arkada laminalar arasında oluşan interlaminal foramenler iğnenin epidural veya subaraknoid aralığa ulaşmasına olanak veren yapılardır. Bu foramenlerin şekli normalde üçgen biçimindedir ancak gövdenin öne fleksiyonu foramenlerin eşkenar dörtgen biçimini almasını sağlar (32, 35).

Epidural aralık dura ile vertebral kanalın periostu ve bunun ligamentlere verdiği fibröz uzantılar arasında yer alan bir boşluktur (Şekil 2.3). Kraniyal olarak foramen magnum, kaudal olarak sakrokoksigeal ligament ile sınırlandırılmıştır (36). 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 negatif basınç torasik bölgede 2-3 cmH₂O, lumbal bölgede 0,5-1 cmH₂O ve sakral bölgede 0 cmH₂O'dur (32).

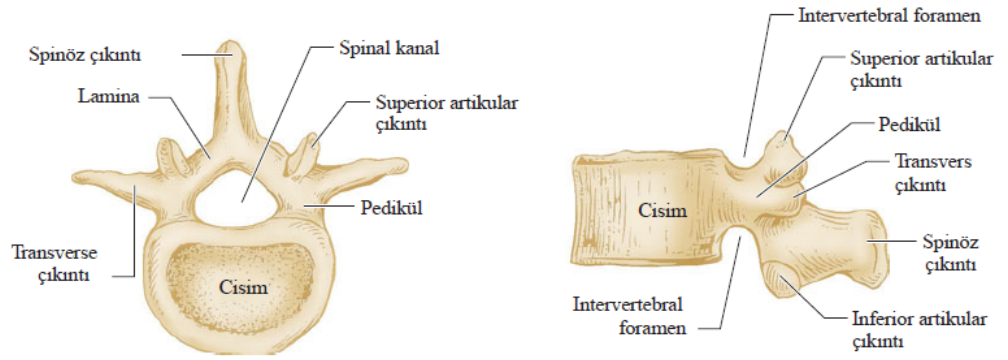
Epidural aralık yağ dokusu, gevşek areoler doku, dural kılıfları ile birlikte spinal sinirleri, lenfatikleri ve damarları içerir. Vertebral kanalın venleri internal vertebral venöz pleksusun bir parçası olup büyük kısmı epidural aralığın anterolateralinde yer alan geniş ve zengin venöz pleksuslar oluştururlar. Valfsiz olan bu venler kaudalde pelvik, sefalde intrakranial venlerle ve intervertebral foramenler yolu ile de torasik ve abdominal venlere doğrudan bağlantılıdır. İkinma, öksürme, sırasında ya da büyük abdominal kitleler ve gebeliğe bağlı gelişen vena kava basısı ile venlerde genişleme, epidural aralıkta daralma olmaktadır (35, 36).

Spinal kord ve sinir köklerinin beslenmesi tek bir anterior spinal arter ve bir çift posterior spinal arterden sağlanır. Anterior spinal arter kafa tabanındaki vertebral arterden çıkar ve kordun anterior yüzeyi boyunca seyrederek. Posterior spinal arterler posterior inferior serebellar arterden çıkar ve kordun dorsal yüzü boyunca dorsal sinir köklerinin medialinden aşağıya inerler. Anterior ve posterior spinal arterler toraksta interkostal arterlerden, abdomende ise lumbal arterlerden ek kan akımı alır. Bu radiküler arterlerden birisi olan Adamkiewicz arteri (arteria radicularis magna) tipik olarak tek taraflıdır ve hemen her zaman sol yanda bulunur. Spinal kordun alt üçte ikisini besleyen bu arterin zarar görmesi durumunda anterior spinal arter sendromu ortaya çıkabilir (35).

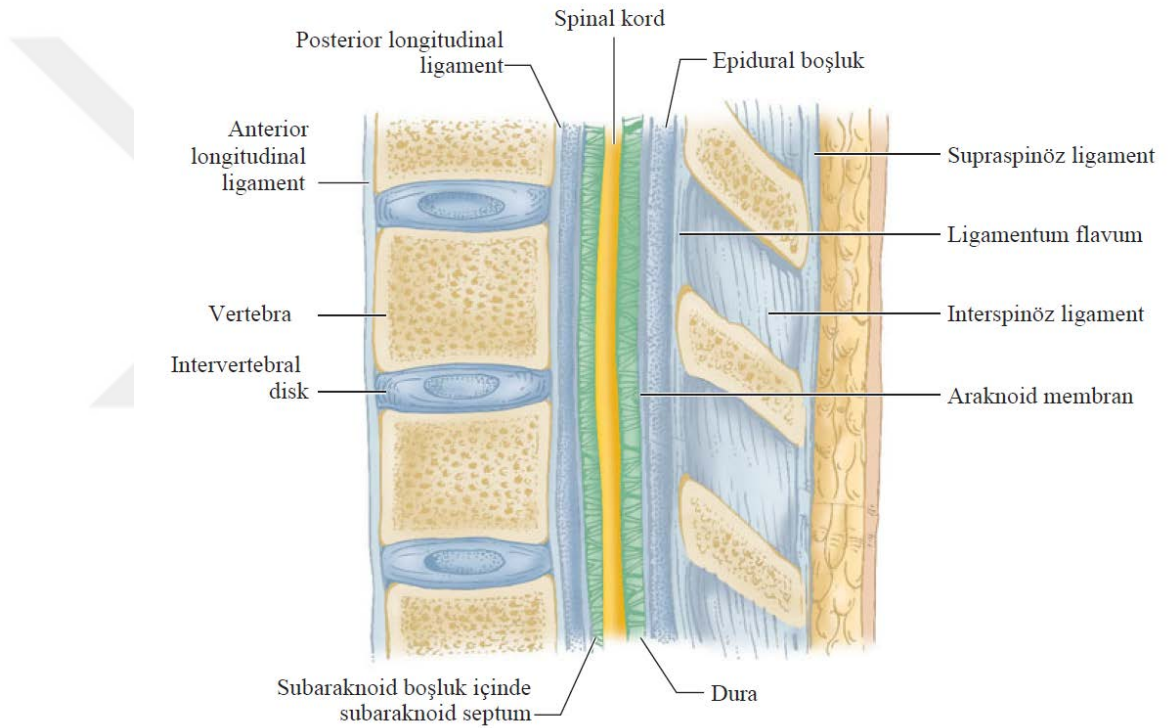




Şekil 2.1: Vertebral Kolon (35)



Şekil 2.2: Vertebra'nın Üstten ve Yandan Görünüşü (35)



Şekil 2.3: Lumbal Vertebra'nın Sagital Görüntüsü (35)

2.2.2 Epidural Anestezi

Epidural anestezi; spinal sinirlerin duradan çıkıp intervertebral foramenlere uzanırken epidural aralıkta anestetize edilmesi ile meydana gelen bir nöroaksiyel blok tekniğidir. Başlıca sempatik ve sensoriyel lifler bloke olurken motor sinirler kısmen veya tamamen bloke olabilir (32). Epidural anestezi (EA) 1895'te Cathelin tarafından

ilk kez sakral bölgeden, Page's tarafından ise 1921'de lumbal bölgeden uygulanmıştır. İlk epidural kateter yerleşimi 1949'da Curbelo tarafından gerçekleştirilmiştir (37).

2.2.3 Epidural Anestezide Lokal Anesteziğin Dağılımı, Etki Yeri ve Mekanizması

Epidural aralığa verilen lokal anestezi solüsyonu volüme bağlı olarak yukarı ve aşağı doğru yayılır. Bir kısmı vasküler absorpsiyon ile sistemik dolaşıma katılır ve sistemik etkilere yol açabilir. Kandaki lokal anestezi miktarı enjeksiyonu izleyen 20-30 dk. içinde en üst düzeye ulaşır. Bu dönem içinde hastanın yakından izlenmesi gerekir (32).

Epidural aralığa verilen lokal anestezi madde etkisini üç ayrı yerde gösterir;

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 difüzyonu daha kolay olmaktadır. Bir kısım LA buradan dural difüzyonla subaraknoid aralığa geçerek sinirleri beyin omurilik sıvısı (BOS) içinde spinal anestezideki gibi etkilemektedir.

2-Duradan Difüzyon: Epidural alanın diğer kısımlarından da dural difüzyonla BOS içine LA girmektedir.

3-Paravertebral Alan: Lokal anestezi ilaç intervertebral foramenlerden çıkıp spinal sinirleri paravertebral alanda etkileyebilir (32, 33).

Epidural aralığa verilen lokal anestezi madde penetre olduğu nöral dokuda aksiyon potansiyelini konsantrasyona bağlı olarak bloke eder. Böylece periferden gelen afferent implusların ilerlemesi engellenir (36).

Lokal anestezi solüsyonun subaraknoid veya epidural aralığa verilmesinden sonra ilk olarak preganglionik sempatik lifler etkilenir. Klasik olarak önce ısı sonra da ağrı, dokunma ve en sonunda basınç duyusunu taşıyan sinir lifleri bloke olur. Sırası ile sempatik, duyu ve motor blok oluşur. Bloğun geri çekilmesi ise bunun tam tersidir. Önce motor blok sonra duyu blok sonra da sempatik blok ortadan kalkar (38).

Sinir liflerinin boyut, özelliği ve lokal anestezi konsantrasyonunun enjeksiyon seviyesinden uzaklaştıkça azalması diferansiyel blokaj fenomenini açıklamaktadır. Diferansiyel blokaj tipik olarak duyu blokajdan iki segment daha yukarıda sempatik blokaj oluşturur. Duyu blokaj ise motor blokajdan birkaç segment daha yukarıda olmaktadır (35).

2.2.4 Epidural Anestezide Lokal Anesteziğin Etki Hızı ve Süresi

Lokal anestezik etki en erken 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 (33). Daha yüksek yoğunluk ve solüsyona adrenalin eklenmesi motor bloğun derecesini arttırabilir. Lokal anesteziğe sodyum bikarbonat eklenmesi ile blok etki başlangıcı hızlandırılabilir. Opioid eklenmesiyle de daha iyi sensoryal blok sağlanabilir (36).

Analjezinin iki segment gerilemesine kadar geçen süre orta süreli ilaçlarla 1 saat veya biraz fazla, uzun etkili ilaçlarla 2 saat veya üzerindedir. Bu durumda sürekli tekniklerde bu sürelerle uyumlu olmak üzere ilaç tekrarlanması gerekmektedir (32).

2.2.5 Epidural Anestezi Düzeyini Etkileyen Faktörler (32, 33, 35)

1-Enjeksiyonun Yeri: Anestetize edilmek istenen alanın orta kısmına uyan segment hizasında enjeksiyon en uygun yaklaşımdır. Ancak teknik olarak en uygun alanlar; alt torakal ve lumbal aralıklardır. Epidural aralığın genişliği kraniyal yöne doğru giderek azaldığından aynı miktar lokal anestezi ile torasik bölgede lumbal bölgeye oranla daha fazla segment bloke olur.

2-Solüsyonun Volümü: Torasik segmentler için 2 ml/segment, lumbal ve sakral segmentler için 2,5 ml/segment olarak hesaplanır. Verilen LA maddenin volümü ne kadar fazla olursa bloke olan alan da o kadar geniş olacaktır.

3-İlaç Yoğunluğu: İlacın volümü fazla, konsantrasyonu düşük olursa yüksek segmentlere kadar yayılan duysal blok oluşur fakat 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 Etkenler: 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. Çok uzun ya da kısa boylu kişilerde de volümü değiştirmek gerekebilir.

2.2.6 Epidural Anestezi Endikasyonları (33)

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

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

2.2.7 Epidural Anestezi Kontrendikasyonları (33, 38)

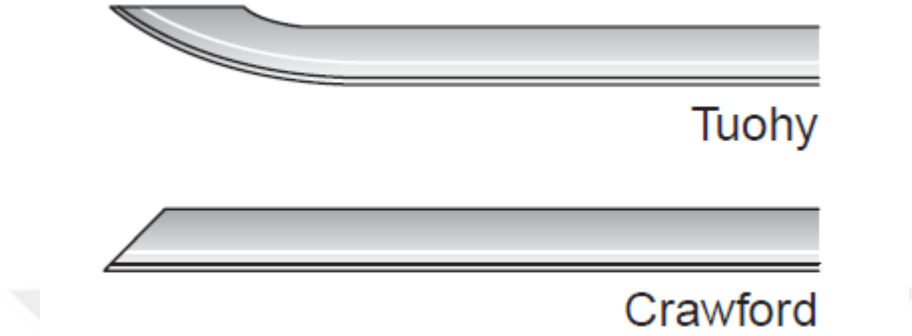
Kesin Kontrendikasyonları; hastanın işlemi kabul etmemesi, sistemik veya lokal enfeksiyon, artmış kafa içi basıncı artışı, kanama, şok, kanama diatezi, antikoagülan tedavi, sepsistir.

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.

2.2.8 Epidural İğneler

Standart epidural iğne tipik olarak 17-18 gauge (G), 3 veya 3,5 inç uzunluktadır ve ucunda 15-30°'lik hafif bir eğim olan künt bir ucu vardır. En sık Tuohy iğnesi kullanılır (Şekil 2.4). Künt ve kıvrık uç ligamentum flavumu geçtikten sonra durayı penetre etmek yerine onu ileriye itmeye yardımcıdır. Kıvrık ucu olmayan düz iğnelerde (Crawford iğneleri) dural ponksiyon insidansı daha yüksek olabilir fakat

epidural kateterin geçirilmesi daha kolaydır (Şekil 2.4). İğne modifikasyonları arasında kanatlı uçlu olanlar ve iğnenin arkasına eklenen kateter yerleşmesini kolaylaştırmak için üretilmiş yönlendirme aygıtları mevcuttur (35).



Şekil 2.4: Epidural İğneler (38)

2.2.9 Epidural Anestezi Tekniği

2.2.9.1.a Epidural Anestezi Uygulaması İçin Orta Hattan Yaklaşım

Vertebral kolon palpe edilir ve hastanın vücut pozisyonu incelenerek sırtın yere dik açılı pozisyonunda olması sağlanır. Kullanılacak seviyenin üst ve altındaki vertebra ların spinöz proseslerinin arasındaki çöküntü palpe edilir. Bu nokta iğnenin giriş yeridir (35). Spinöz proseslerin vertebralardan cilde doğru kaudal yönde bulunduğu hatırlanmalı ve iğne ilerletilirken hafif sefale yönlendirilmelidir. Subkutanöz 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 sırta daha sıkı implante olduğu hissedilir (32, 35). Yüzeyde kemiğe rastlanırsa bu muhtemelen alttaki vertebranın spinöz prosesidir. Daha derinde kemikle temas hissi alınırsa bu muhtemelen iğne orta hatta ise üstteki vertebranın spinöz çıkıntısıdır 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 (33).

2.2.9.1.b Epidural Anestezi Uygulaması İçin Paramedian (Paraspinoz, Lateral) Yaklaşım

Genellikle ligamentler içinden geçerken yüksek rezistanslı ve alçak rezistanslı dokuların hissedilmesi ve epidural aralıkta orta hattın daha az vaskülarize olması nedeniyle orta hat yaklaşımı tercih edilmektedir (32). Özellikle torakal bölgede veya ligamentlerin kalsifiye olması gibi epidural aralığa ulaşmanın zor olduğu durumlarda paramedian yaklaşım avantajlıdır (33).

Paramedian yaklaşımda iğne giriş yeri için öncelikle alt seviyedeki spinöz çıkıntı belirlenir. İğne bu noktanın 1 cm lateralinden orta noktaya 45 derece sefal açı ile ilerletilir. İğnenin medial ucu 15 dereceye yakın olmalıdır. İlk belirgin rezistans kaybı ligamentum flavumdur. Alternatif yöntem iğneyi tüm planlara dik açı ile laminaya değinceye kadar ilerletmektir. Daha sonra iğne laminanın üst ucundan epidural aralığa doğru ilerletilir (38).

2.2.9.2.a Negatif Basınc Yöntemleri (32, 35)

Asılı Damla Yöntemi: İnterspinöz ligamente kadar ilerletilen iğnenin mandreni çıkarılarak baş kısmına bir damla LA solüsyon veya serum fizyolojik yerleştirilir. Ligamentum flavumun geçilmesinden sonra iğnenin baş kısmındaki sıvı damlasının epidural aralıktaki negatif basıncın etkisiyle emildiği görülür.

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.

Manometrik (Dogliotti) Yöntem: İğne ucuna U şeklinde bir su manometresi takılır ve epidural aralığa girildiğinde sıvı içeri çekilir.

2.2.9.2.b Direnc Kaybı Yöntemleri (32, 35)

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

Balon (Macintosh) Yöntemi: Epidural iğnenin arkasına takılan ve 2-3 ml şişirilen balon epidural aralığa girildiğinde sönmektedir. Epidural aralığa tek doz

enjeksiyon yapılabilirdi gibi bir kateter aracılığı ile enjeksiyonlar tekrarlanarak sürekli epidural blok da yapılabilir.

2.2.9.3 Epidural Kateter Yerleştirilmesi ve Epidural Anestezinin Başlatılması

Paramedian ya da orta hat yaklaşımıyla epidural aralığa girildikten sonra iğne daha fazla ilerletilmez. Birçok noktada ligamentum flavum ve duramater yakınlaşma gösterir. Kimi zaman da iğnenin ucunda çadırlaşma olabilir. Bu noktada iğnenin ilerletilmesi dura ponksiyonuna yol açabilir (38). Epidural aralığa girildikten sonra dört düzlemde iğne her seferinde 90° döndürülerek dikkatli bir aspirasyon testi yapılır. Eğer BOS veya kan gözlenmiyorsa uygulamaya devam edilir (33). Kateter bir kez iğne ucunu geçtikten sonra geri çekilmemelidir. Geri çekilen kateteri iğne ucu yırtabilir veya kesebilir. Kateter epidural aralık içinde en fazla 3-5 cm ilerletilir. Epidural aralığa kateteri fazla ilerletmek ya da yerleştirmek epidural venlere ve meninkslere girmeye veya intervertebral foramenden dışarı çıkmaya neden olabilir (38). Epidural kateter ilerletildikten sonra epidural iğnesi kateterin üzerinden çıkarılır. Kateter uygun şekilde yerleştirildi ise kateter kırılmayacak ve çıkmayacak şekilde steril koşullarda hastanın cildine tespit edilir. Ucuna bakteri filtresi takılarak supraskapular çukura tespit edilir (32).

Kateterden kan veya spinal sıvı gelip gelmediği aspirasyon testi ile araştırılır (32, 33, 35). Aspirasyon sırasında kan ve spinal sıvı saptanmaz ise test dozu olarak 3 ml % 1,5'lik lidokain 1:200000'lik epinefrinle birlikte uygulanır. 45 mg % 1,5'lik lidokain eğer intratekal olarak enjekte edilirse hızla görünür hale gelen spinal anesteziyi meydana getirecektir. 15 mcg epinefrin intravasküler olarak enjekte edilirse 20-40 saniye sonra kalp hızında hipertansiyonlu ya da hipertansiyonsuz dikkat çekici bir artış (%20 veya daha fazla) oluşmalıdır (35, 38). Beta blokör kullanan hastalarda kalp hızı artışı belirgin olarak ortaya çıkmayabilir. Beta blokör kullanan hastalarda kan basıncında 20 mmHg'lık bir artış daha güvenilir bir bulgudur (38).

Aspirasyon testinin negatifliği tespit edildikten sonra kateterden epidural anestezisi için başlangıç dozu olarak 5-15 ml LA solüsyon 0,5-1 ml/sn hızda enjekte edilir (35, 36). Lokal anestezik solüsyonun uygulanmasından sonra enjektör çıkarılarak kateterin ucu kapatılır. Anestezisi seviyesi pinprick testi ile sık aralarla değerlendirilir. Sürekli epidural blokta LA solüsyonu tekrarlanan dozlarda, başlangıç

volümünün yarısı olmalı ve bloğun üst düzeyinin 1 veya 2 segment gerilemesi sonrası uygulanmalıdır (32, 33, 35).

2.2.10 Epidural Anestezi Komplikasyonları

Epidural blokta komplikasyonlar genellikle ilk 20 dakika içinde ortaya çıkar.

1-Kardiyovasküler Sisteme Etkisi: Spinal anestezideki kadar olmasa da sempatik blokaj ile hipotansiyon ve bradikardi gelişebilir. Bolus kristaloid tedavisinin nöroaksiyel blok sırasında venöz dönüşü dolayısıyla kardiyak outputu düzenlediği savunulur (38). Ancak bloğun başlamasından önce sağlıklı bir kişide 10-20 ml/kg intravenöz sıvı yüklemesinin hipotansiyonu önleyemediği defalarca gösterilmiştir (35). Hastaya baş aşağı pozisyona getirerek ototransfüzyon sağlanabilir. Nöroaksiyel blokaja sekonder hipotansiyon tedavisinde vasopresörler daha uygun bir yaklaşımdır. Hem α hem de β -adrenerjik aktivite içeren ilaçların epidural anesteziyle meydana gelen kardiyovasküler düzensizliği tedavi etmek için daha etkin oldukları görülmüştür. Efedrin hipotansiyon tedavisinde en yaygın kullanılan ilaçtır. 5-10 mg'lık efedrin bolusları kardiyak outputu ve periferik vasküler rezistansı düzenleyerek kan basıncını yükseltir. Aşırı veya semptomatik bradikardi atropinle tedavi edilmelidir. Fenilefrin gibi direkt α -adrenerjik agonistler öncelikle arteriyel konstrüksiyon oluşturur ve sistematik direnci artırarak bradikardiyi refleks olarak artırır. Efedrine çok benzer olarak küçük dozlarda (2-5 mcg bolus) epinefrin de faydalıdır. Eğer derin hipotansiyon ve/veya bradikardi ısrarlıysa vazöpresör infüzyonu gerekebilir (35, 38).

2-Bulantı ve Kusma: Hipotansiyon ve abdominal cerrahi sırasında organ çekilmesine bağlı olarak gelişir. Tansiyonun düzeltilmesi, O₂ verilmesi, traksiyonun kaldırılması ve atropin ile düzelir (32).

3-Duranın Delinmesi ve Postdural Baş Ağrısı: Durada oluşan herhangi bir yaralanma dura ponksiyonu sonrası baş ağrısına neden olabilir (39). Baş ağrısı tipik olarak bilateral, frontal (veya retroorbital), oksipital ve enseye doğru yayılım gösterir. Ağrı sürekli ve şiddetlidir. Fotofobi ve bulantı eşlik edebilir. Baş ağrısının en önemli özelliği postural olmasıdır. Ağrı oturma veya ayakta durma ile şiddetlenir, düz yatma ile azalır ya da geçer (40). Ağrının başlaması genellikle girişimden 24-48 saat sonra olduğu gibi daha erken ya da daha geç de görülebilir. Konservatif tedavi yatar pozisyon, analjezikler, oral veya iv sıvı uygulanması ve kafeinden oluşur. Epidural kan

yaması post dural ponksiyon baş ağrısı için çok etkili bir tedavidir. Epidural aralıkta ponksiyon seviyesi veya bir aralık altına 10-20 ml otolog kanın enjekte edilmesinden oluşur (41).

4-Solunuma Etkisi: Nöroaksiyel bloklara bağlı pulmoner fizyolojide anlamlı klinik değişiklikler genellikle minimaldir çünkü diyafram C3-C5'den lifler alan frenik sinirle innerve olur. Yüksek torakal seviyelerde bile tidal hacim değişmez. Sadece abdominal kasların zorlu ekspirasyona katkısının kaybolmasına bağlı vital kapasitede hafif azalma olur (35).

5-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 (32).

6-Nörolojik Sekeller: Epidural anestezi sırasında nörolojik defisite yol açan nedenler arasında vazokonstriktör kullanımı veya uzamış hipotansiyona bağlı spinal kord iskemisi, epidural iğneyle veya kateterle spinal korda veya sinir köklerine travmatik hasar, hematoma bağlı spinal kord basısı, enfeksiyon ve lokal anestezi seçimi sayılabilir (37).

7-Spinal veya Epidural Hematom: Epidural venlere iğne veya kateter travması sıklıkla spinal kanalda çok az kanamaya neden olsa da genellikle herhangi bir komplikasyona yol açmaz. Spinal veya epidural anestezi sonrasında özellikle anormal bir koagülasyon veya kanama bozukluğu varlığında klinik olarak belirgin bir hematoma oluşabilir (42). Hematomlar kateterin takılması esnasında oluşabileceği gibi çekilmesi esnasında da oluşabilmektedir (43).

Semptomlar; bir motor güçsüzlüğü ve/veya sfinkter disfonksiyonu ile birlikte olan keskin bel ve bacak ağrısıdır. Hematomdan şüphelenildiğinde nörolojik görüntülenme ve nöroşirurji konsültasyonu yapılmalıdır. 8-12 saat içerisinde cerrahi dekompresyon uygulanan birçok olguda nörolojik derlenme sağlanmıştır (42).

8-Anterior Spinal Arter Sendromu (Adamkiewicz Sendromu): Yüksek doz adrenalinli solüsyonların kullanılması sonucunda ani iskemiye bağlı olarak anterior spinal arterin vazokonstriksiyonu ile spinal kord iskemisi ve paralizisi gelişebilir (44).

9-Isı Düşmesi ve Titreme: Epidural enjeksiyonu takiben vazodilatasyona bağlı 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 (32).

10-Teknikte başarısızlık: Özellikle yaşlılarda ligamentlerin fibrozisi veya kalsifikasyonu ve anatomik bozukluklar epidural alana ulaşılması veya tanınmasında güçlük ve başarısızlığa neden olabilir (32).

11-Lokal Enfeksiyon: Selülit, epidural apse, araknoidit ve miyelit şeklinde görülür (37).

12-Bel Ağrısı: Etiyolojileri arasında; bel kaslarının gevşemesi, ligamentlerin enflamasyonu, osteokondrit ve aseptik periostit yer alır (45).

13-Mesane Kontrolü: Mesane tonusu kaybolarak distansiyon gelişebilir. Özellikle sıvı yüklenmesi ve uzun süren blok söz konusu ise idrar sondası yerleştirilmelidir (46).

14-Kateter Kullanımına İlişkin Sorunlar: Kateter yerleştirilmesinde güçlük, bükülme, düğümlenme ve kopma, durayı delmesi ve epidural alanın dışına çıkması söz konusu olabilir (38).Nöroaksiyel kateterler iğne yoluyla geri çekilirse kateterin dokunun içinde yön değiştirmesi ve kopması riski vardır. Kateter çıkarılacaksa epidural iğneyle birlikte çekilmelidir (38).

15-Sistemik Toksisite

Lokal anesteziklerin aşırı dozlarının sistemik absorpsiyonu yüksek toksik serum seviyelerinin oluşmasına neden olabilir. Lokal anesteziklerin uygun dozları kullanıldığında epidural bloklarda aşırı emilim nadirdir (35).

2.3 Torakal Epidural Anestezi

Yüksek volümde LA gerektirmesi, alt segmentlerin gereksiz yere bloke olması ve blok gerilemesinin operasyon için gerekli segmentten başlaması gibi sakıncalardan dolayı torakal ve üst abdominal bölge anestezisinde daha aşağı seviyelerden epidural blok tercih edilmez. Üst segmentlerde anestezi düzeyi sağlamak için lumbal bölgeden epidural kateteri torakal bölgeye ilerletmek de risklidir (38). Torakal düzeyde bir enjeksiyonla sağlanan segmental blok, bu tür girişimler için ideal olarak görülebilir (32).

Torakal epidural girişim spinal kordun yaralanması riskinden dolayı yaygınlık kazanmamıştır. Ancak son yıllarda epidural anestezide çok deneyimli kişilerce torakal bölgede de epidural anestezi uygulanabileceği görüşü güçlenmektedir (14, 25, 26).

Torakal epidural anestezi (TEA) uygulanmasında spinöz çıkıntıların açılanmasından dolayı epidural iğnenin orta hattan ilerletilmesi zordur. Bu yüzden torakal epidural anestezi uygulamasında paramedian yaklaşım sık tercih edilen bir teknik haline gelmiştir (47).

Torakal epidural teknik primer anestezi metodu olarak nadir kullanılmaktadır. Genellikle intraoperatif ve postoperatif analjezi oluşturmak için kardiyak, torasik ve üst abdominal cerrahilerde tercih edilmektedir (48).

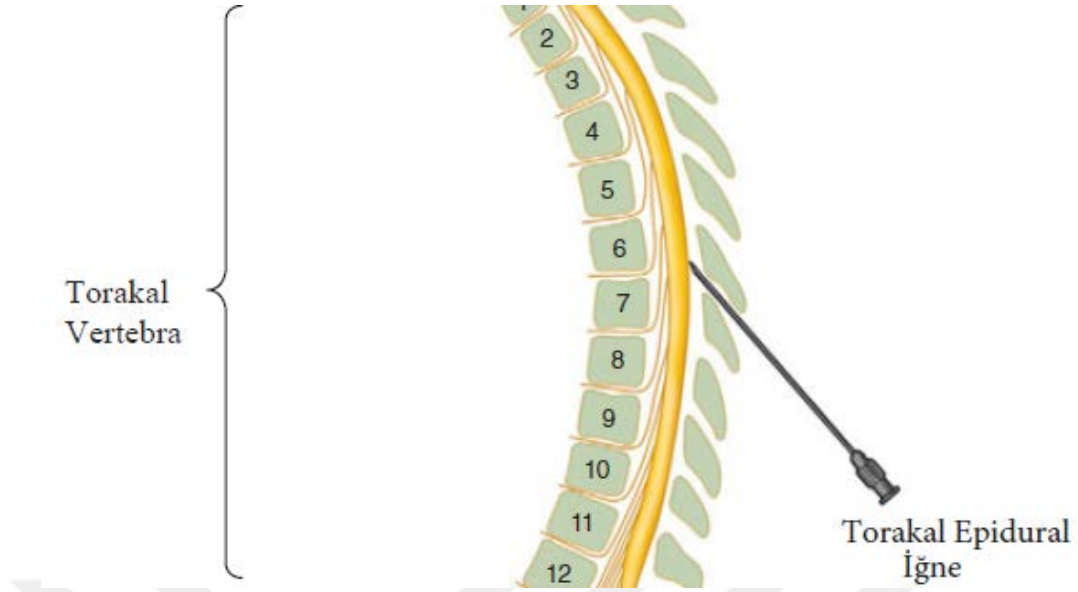
Lumbar bölgeyle karşılaştırıldığında torasik bölgede anatomik açıdan birçok farklılıklar mevcuttur. Bunlar (32);

a-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 45⁰ bir eğim (cilt-iğne arası) ile gerçekleştirilir (Şekil 2.5).

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

c-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.

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



Şekil 2.5: Epidural İğnenin Torakal Seviyede Açılanması (35)

2.3.1 Torakal Epidural Analjezi Endikasyonları

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

2-Torakotomi sonrası ağrı kontrolü

3-Mediastinal cerrahi girişimlerde

4-Kardiyak cerrahi operasyonu geçirecek yüksek riskli hastalarda, özellikle pulmoner hastalık da eşlik ediyorsa, TEA uygulamasının başarılı sonuçları vardır.

5-Abdominal ve majör vasküler cerrahi

6-Akut ya da kronik ağrı kontrolü sağlamak için kullanılabilir (32, 49).

2.3.2 Torakal Epidural Anestezi / Analjezinin Etkileri

Çeşitli çalışmalar torakal epidural anestezi ve analjezinin ağrıyı kontrol etmeye ek olarak pek çok sistemi etkileyerek peroperatif fizyolojik cevabı azalttığını göstermiştir (48).

Kardiyovasküler Sistem

Kalbin sempatik innervasyonu T1-T4 düzeyinden orta servikal gangliyon, stellar gangliyon ve ilk dört torasik gangliyondan sağlanmaktadır. TEA ile kardiyak

sempatik innervasyonun selektif olarak segmental blokajı sağlanabilir (49). TEA miyokardiyal O₂ ihtiyacını, pulmoner kapiller wedge basıncını ve pulmoner arter basıncını azaltır ve koroner arter perfüzyonunu arttırır. Bu sayede taşikardinin efektif kontrolü sağlanabilir, trombotik komplikasyonları azaltılır, anjina riski ve özellikle iskemik miyokarda O₂ ihtiyacı en aza indirgenir (50, 51).

TEA varlığında total kan akımı sabit olup koroner konstrüksiyonun azalmasına bağlı olarak miyokardın iskemik bölgelerine giden kan akımı artabilmektedir (52-54). TEA ile kardiyak sempatik liflerin blokajı normal ve stenotik koroner arterlerde dilatasyon sağlar (49). Sonuç olarak TEA kardiyak ihtiyaç ve sunum arasındaki dengeyi ayarlar (55).

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 (56, 57).

Koagülasyon Sistemi

Sempatik stimülasyon faktör 8 ve Von Willebrand faktöründe belirgin bir artış sağlar ayrıca antitrombin 3'ü azaltır ve platelet agregasyonunu tetikler (32, 58).

Epidural anestezi ve analjezi sempatik cevabı azaltarak ve alt ekstremiteler kan akımını artırarak tromboembolik komplikasyonları azaltır. Epidural anestezi sırasında kan transfüzyonu gereksiniminin daha az olması, LA maddelerin antikoagülan özellikleri, ağrı kontrolü sağlanması ve erken mobilizasyon venöz trombus oluşum insidansını azaltır (55, 58).

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 (59).

Üst torakal segmentlerin blokajı inspiratuvar rezerv volümü azaltır, maksimum inspirasyon kapasitesini, vital kapasiteyi ve birinci saniyede zorlu ekspiratuvar volümü etkileyebilir fakat hava yolu rezistansı ile bronşiyal reaktivitede herhangi bir artışa neden olmaz (59).

Majör cerrahi sonrası frenik sinirin refleks inhibisyonu diyafragma kontraktilitesini belirgin bir şekilde bozar ve bu olay postoperatif 5-7 gün sürer. TEA bu refleks arkı bozar ve normal diyafragma fonksiyonuna izin verir (60, 61).

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 (55). Yüksek TEA akciğer volüm ve kapasitelerini alçak TEA' den %20-30 oranında daha olumlu etkiler (55, 62).

Gastrointestinal Sistem

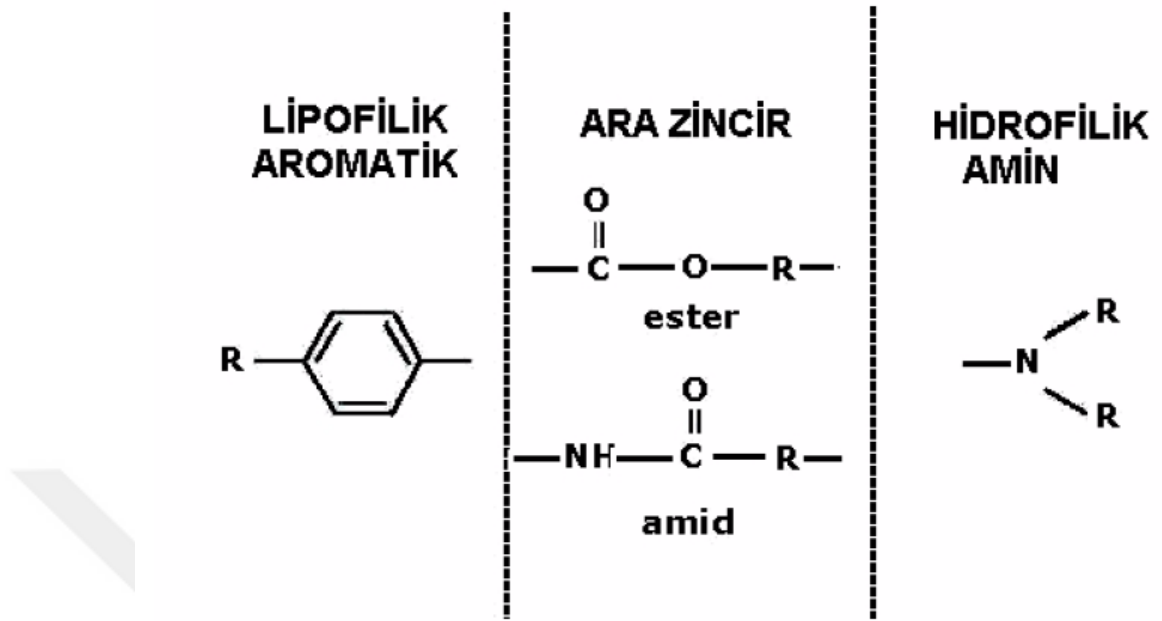
Afferent ağrı lifleri ile efferent sempatik lifler ileusa katkıda bulunmaktadır. Epidural anestezi ve analjezi ile bu liflerin inaktivasyonu stres cevabı azaltıp cerrahinin bağırsak fonksiyonu üzerine etkisini en aza indirir (49, 63).

Epidural anestezi ve analjezi bağırsakların mikrovasküler perfüzyonunu koruyarak gastrointestinal fonksiyonun normale dönme süresini kısaltır (50). TEA mezenterik kan damarlarını innerve eden sempatik lifleri bloke ederek mukozal kan akımını artırır ve anastomoz yetersizliği oranını en aza indirir (55, 63).

2.4 Lokal Anestezikler

Lokal anestezikler; tüm sinir liflerinde, nöronlarda ve diğer uyarılabilir dokularda depolarizasyon dalgasının oluşumunu ve yayılımını engelleyerek geçici duyu, motor ve otonomik fonksiyon kaybına yol açan ilaçlardır (64, 65).

Lokal anestezikler aromatik grupla ara zincir arasındaki bağın ester veya amid olmasına göre iki gruba ayrılır (Şekil 2.6) (66). Ester bağı plazmada bulunan esterazlarca hızla hidrolize uğrarken amid bağı karaciğerde mikrozomal enzimlerce yıkılmaktadır. Amid grubu ilaçlar ester grubuna göre daha stabildir. Ester tipi ilaçların metabolizması sonucu ortaya çıkan paraaminobenzoik asit (PABA) alerjik reaksiyonlara neden olabilir. Amid tipi ilaçlarla alerjik reaksiyonlar nadirdir (67).



Şekil 2.6: Lokal Anesteziklerin Kimyasal Yapısı (68)

2.4.1 Lokal Anesteziklerin Etki Mekanizması (69, 70)

Lokal anesteziklerin hücre membranındaki etkileri üç ayrı teoriyle açıklanmaktadır;

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.

2. Yüzeyel Şarj Teorisi

Bu teoriye göre LA membrana bağlanarak 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.

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.

2.4.2 Lokal Anesteziklerin Fizikokimyasal Özellikleri

LA ilaçlar ester veya amid bağıyla birbirinden ayrılan ve bir lipofilik bir de hidrofilik grup içeren aminoester ya da aminoamid türevi moleküllerdir. Çoğunlukla lipofilik grup bir benzen halkasıdır. Hidrofilik grup olarak sekonder veya tersiyer amin içererek fizyolojik pH'da pozitif yüklü zayıf baz özelliği kazanırlar (69). LA'lar ara zinciri oluşturan ester ya da amid bağına göre iki grupta incelenirler;

Ester grubu LA'lar: Prokain, Proparakain, Tetrakain, Klorprokain, Kokain, Benzokain, Diklonin

Amid grubu LA'lar: Lidokain, Etidokain, Mepivakain, Levobupivakain, Bupivakain, Prilokain, Artikain.

Her iki gruptaki LA'lar metabolizma, kimyasal stabilite ve alerji oluşturma potansiyeli bakımından farklıdır. Ester bağına esterazlarla hidrolize edilmesi sonucu ortaya çıkan PABA nadir de olsa allerjik reaksiyona neden olabilir. Amid bağı ise karaciğerde mikrozomal enzimlerce yıkılır. Amid grubundaki ilaçlar daha stabil olup allerjik reaksiyonlar daha nadir görülmektedir (69). Günümüzde kullanılan bütün LA'lar en az bir amin fonksiyon taşırlar ve zayıf baz yapısındadırlar. LA'lar bir proton (H⁺) alarak tersiyer amin tuzlarını oluştururlar böylelikle sudaki çözünürlükleri artmış olur. İyonizasyon dereceleri ilacın pKa'sı ve ortamın pH'ıyla doğrudan ilişkilidir. Bu ilaçlar periferik sinirlerde eksitasyonu ve iletimi inhibe ederler. Sistemik olarak verildiklerinde merkezi sinir sisteminde impuls iletimlerini ve kalbin elektriksel ileti sistemini olumsuz etkileyebilirler (69, 70).

2.4.3. Lokal Anesteziklerin Farmakokinetiği (67, 71, 72)

Emilim: Lokal anesteziklerin emilimini etkileyen faktörler; doz, enjeksiyonun yeri, ilacın pH'ı, yağda erirliği ve vazokonstriktör madde eklenmesi ile ajanın fizikokimyasal ve farmakolojik özellikleridir. Yağda erirliği yüksek olan lokal anestezikler potenttir. Lokal anestezinin sistemik olarak emildikten sonra ilk karşılaştığı organ akciğerdir. Burada ilacın büyük kısmı geçici olarak tutulur ve diğer organların birden bire büyük miktarda ilaçla karşılaşması engellenir.

Dağılım: Ester grubu anestezikler plazma kolinesterazları ile çok hızlı yıkıldıklarından plazma yarı ömürleri çok kısadır. Amid grubundakiler ise vücutta yaygın olarak dağılırlar.

Metabolizma ve Atılım: Ester grubu lokal anestezikler 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 lokal anestezikler karaciğerde mikrozomal enzimler tarafından hidrolize edilirler. Amid grubu ilaçların metabolizması sonucu ortaya çıkan anilin deriveleri methemoglobinemiye yol açabilir.

2.4.4 Lokal Anesteziklerin Farmakodinamiği (66, 69)

Anestezik Etkinlik

Sinir membranı lipoprotein yapısında olduğundan LA'ların etkinliğini belirleyen en önemli özellik yağda erirliğidir. LA molekülündeki total karbon atom sayısının artması yağda erirliği artırır. Bir sinir lifinde iletimi durduracak minimum bir ilaç yoğunluğu olan Cm LA'ların etkinliğini ölçmede kullanılan bir kavramdır. Cm ortamın pH'ı, sinir lifinin çapı, sinir uyarı hızı ve kalsiyum konsantrasyonundan etkilenir.

Etki Süresi

Na⁺ kanalları içindeki protein reseptörlerine bağlanan LA maddenin etki süresine belirleyen faktörler; plazma ve membran proteinlerine afinitesi ve bağlanma yeteneği ve periferik damar tonusu üzerindeki etkileridir. Kokain, prokain, klorprokain zayıf güçte ve kısa etkili, lidokain, mepivakain, prilokain, artikain orta etkinlikte ve orta etki süreli ve ametokain, etidokain, tetrakain, bupivakain, ropivakain, levobupivakain ise güçlü ve uzun etkili LA'dır.

Etki Hızı

İnvivo olarak ilacın sinir dokusu dışındaki dokulara infüzyon hızı ve yoğunluğu önemli iken in vitro olarak en önemli etken ilacın pKa'sıdır. Yağda daha az çözünen ajanların etkileri genellikle daha hızlı başlar. Fizyolojik pH'ya yakın pKa değerleri olan LA'lar sinir hücresi membranını geçebilen daha yüksek bir noniyonize baz konsantrasyonuna ve genellikle daha hızlı bir etki başlangıcına sahiptir.

Diferansiyel Blok

Bir LA ilacın sensoryal ve motor lifleri farklı derecelerde etkilemesi sonucu oluşan blok türüdür. Diferansiyal duyuşal blok motor fonksiyonları koruyarak anestezi sağlayan bir blok olup lokal anestezi seğiminde aranan bir özellik olabilir. Ne yazık ki sadece bupivakain ve ropivakain duyuşal sinirlere biraz selektivite gösterir. Etidokain ise sensoryal blokla birlikte derin bir motor bloğa neden olur. Sinirlerdeki internodal aralığın farklı olması da bu etkinin ortaya çıkmasında etkilidir. Bir sinirin belli uzunluktaki kısmı lokal anestezi ile temas ettiğinde bütün lifleri bloke olurken daha kısa bir kısmı temas ettiğinde internodal aralığı uzun olan A α lifleri etkilenmez ve aralığın kısa olduğu A δ lifleri bloke olur.

2.4.5 Lokal Anestezi ile Bağlı Sistemik Reaksiyonlar

Sistemik etkiler daha çok kardiyovasküler sistemde ve merkezi sinir sisteminde görülür. Lokal anestezi ile karşı gelişen reaksiyonların ancak % 1'i aşırı duyarlılığa bağlı olup ilacın dozu önemli değildir. Daha çok ester grubuna karşı gelişen alerjik reaksiyonlar ilacın verilmesinden birkaç dakika sonra ortaya çıkar ve yaygın anjionörotik ödem, ürtiker, hipotansiyon, eklem ağrıları, nefes darlığı, bulantı ve kusma ile kendini gösterebilir (73). Lokal anestezi ile karşı gelişen reaksiyonların % 99'u ise yüksek kan düzeyine bağlı olan toksik reaksiyonlardır. Bu reaksiyonlar ilacın yanlışlıkla damar içine verilmesi, damardan zengin bölgelerde uygulanan sinir blokları sonrası veya enflamasyonlu bölgelere uygulandığında emilimin hızlı olması sonucunda ve tirotoksikoz, karaciğer yetersizliği, hipoproteinemi ve şiddetli anemi gibi detoksifikasyon mekanizmalarının bozulduğu durumlarda ortaya çıkar (73). Lokal anestezi ile lipofilik özelliklerden dolayı kan-beyin bariyerini kolaylıkla geçtiklerinden dolaşımdaki miktarlarının yükselmesine beyin çok duyarlıdır. İlk olarak dilde ve ağız etrafında uyuşma, baş dönmesi, uyuklama, kulak çınlaması, nistagmus, bulantı ve kusma görülür. Daha sonra huzursuzluk, sinirlilik, titreme, kas seğirmeleri ve konvülsiyon ortaya çıkar. En sonunda apne, kardiyovasküler kollaps ve koma gelişir (66). Sistemik toksik reaksiyonlara ait belirtiler ya ilacın verilmesini izleyen saniyeler içinde ya da 5-30 dk sonra gelişen geç reaksiyonlar şeklindedir. Geç reaksiyonda önce merkezi sinir sistemine ait belirtiler daha sonra da kardiyovasküler kollaps belirtileri ortaya çıkar (66).

2.4.6 Lidokain

Kimyasal yapısı N–dietilaminoasetil–2,6–ksilidin hidroklorürdür (64). Lokal anestezi etkisinin yanında antiaritmik özelliği de olan amid yapılı bir LA’dır. Etkisi 30-90 sn içinde başlar. Lidokain diğer LA’lar gibi hücre membranındaki hızlı sodyum kanallarını bloke ederek nöronal depolarizasyonu önler. Lidokain kan-beyin bariyerini aşar, plasentaya ve süte geçer (74). Yarılanma ömrü alfa fazı 1 dakika, beta fazı 9,6 dakika ve gama fazı 1,6 saattir (75). Lidokainin değişik formları ve kullanım alanları vardır. Lidokainin formları, kullanım alanları ve etki süreleri Tablo 2.1’de gösterilmiştir. Total kullanım dozu epinefrinsiz 4,5 mg/kg, epinefrinli 7 mg/kg’ı geçmemelidir (69, 74).

Tablo 2.1: Lidokainin Formları, Klinik Kullanımı ve Etki Süresi (76)

Formu (%)	Klinik Kullanımı	Etki Süresi (saat)
0,5-1	İnfiltrasyon	1-4
0,25-0,50	İV rejyonal anestezi	0,5-1
1-1,5	Periferik sinir blokajı	1-3
1,5-2	Epidural anestezi	1-2
1,5-5	Spinal anestezi	0,5-1
4	Topikal anestezi	0,5-1

2.4.6.1 Endikasyonları (77)

a. Anesteziye Kullanımı:

Yüzeyel anestezi

İnfiltrasyon anestezisi

Epidural anestezi

Spinal anestezi

Status epileptikusta kullanılır.

b. Kardiyak Kullanımı:

Ventriküler aritmilerde (Ekstrasistoller ve taşikardiler)

Miyokard enfarktüsünde

Kalp ameliyatları esnasında oluşan miyokard tahrişlerinde

Kalp kateterizasyonu sırasında kullanıldığında etkilidir.

2.4.6.2 Kontrendikasyonları (77)

İkinci ve üçüncü derece kalp bloğu, ciddi sinoatriyal blok, ilaca karşı aşırı duyarlılık reaksiyonu ve sınıf-1 antiaritmik ilaçların kullanımıdır. Lidokain kullanımına ilişkin sistemik yan etkiler kardiyovasküler ve santral sinir sistemi üzerinde ortaya çıkmaktadır.

2.4.6.3 Lidokainin Bolus ve Bölünmüş Dozlardaki Uygulamasının Karşılaştırılması

Epidural anestezide her iki yöntem de uygulanmaktadır. Hızlı anestezi gerektiren durumlarda bolus uygulamalar ön plana çıkmaktadır (78, 79). Bolus tek dozun yeterli olduğu cerrahi girişimlerde epidural aralığa yerleştirilen iğneden lokal anestezik verilebilmekte ayrıca kateter uygulamasına gerek olmamaktadır. Analjezi kalitesi yönünden her iki yöntem için çelişkili sonuçlar belirtilmiştir (80). Bölünmüş doz uygulamaların avantajlarından biri yanlılıkla yapılan intratekal veya intravenöz enjeksiyon riskini azaltmaktır (81). Bölünmüş doz uygulamaların EA sırasında gelişen hipotansiyon insidansını azalttığı bulunmuştur. Nöroaksiyel blokların erken komplikasyonları daha az olmakta ve daha uzun sürede gelişebilmektedir. Böylece komplikasyonlara müdahale için zaman kazanılmaktadır (78). Torakal epidural aralıktan bupivakain uygulanarak yapılan bir çalışmada motor ve sensoriyal blok süresinin bölünmüş doz uygulamada daha uzun sürdüğü ve pik plazma konsantrasyonlarına daha geç ulaşıldığı ve olası toksik reaksiyonun daha geç zamanda ortaya çıkabileceği bildirilmiştir (82).

Kardiyak riskli hastalarda bolus uygulamasında görülebilecek hipotansiyon sorun oluştururken bölünmüş doz uygulamada sensoriyal ve motor blokla beraber sempatik bloğun uzaması sorun oluşturabilir (78, 82).

2.5 Cerrahiye Stres Yanıt

Cerrahiye stres yanıt doku hasarıyla uyarılan nöroendokrin, immunolojik ve hücreler arası biyokimyasal sinyallerin entegrasyonu ile oluşur. Cerrahiye stres yanıt; travma ve enfeksiyona karşı çeşitli yanıtlar oluşturan fizyolojik değişiklikler ve adaptasyon mekanizmaları ile hastanın normal fonksiyonlarına dönmesini sağlayan bir süreç olarak tanımlanabilir. Bu yanıtlar; enflamatuar, metabolik ve endokrin yanıtlardır (83).

2.5.1 Enflamatuar Yanıtlar

Cerrahi travmaya enflamatuar yanıtlar sitokinler/lökositler, endotel hücre mediatörleri, hücre içi mediatörler ve diğer enflamatuar mediatörler aracılığı ile meydana gelir.

Sitokinler/İnterlökinler: Endotelial hücreleri ve beyaz hücreleri uyararak sitokinler yara iyileşmesinin ve enfeksiyonlara karşı immun cevabın vazgeçilmez unsurlarıdır (84). ‘İnterlökin’ (IL) terimi lökositler arası iletişimi sağlayan bir grup sitokin için kullanılır (84-86). Karşılıklı etkileşimlerinden dolayı fonksiyonları ve neden oldukları cevap tam olarak anlaşılmamakla birlikte konakçı cevabında esas belirleyici olan yaklaşık otuz kadar sitokin izole edilmiştir. Sitokinlerin sentezlenmesini ve fonksiyonunu artıran sitokinler proinflamatuar sitokinler (Tümör nekrosis faktör- α , IL-1, IL-2, IL6, IL8, IL12, interferon γ , granülosit/makrofaj kolonistimüle edici faktör) olarak tanımlanırken azaltan sitokinler de antiinflamatuar sitokinler (IL-4, IL-10, IL-13) olarak tanımlanmaktadır.

Endotel Hücre Mediatörleri: Endotel kaynaklı nitrik oksit veya ‘releasing’ faktör, prostasiklin, endotelin, trombosit aktive edici faktör, atriyal natriüretik peptidler.

Hücre İçi Mediatörler: ‘Heat-shock’ proteinleri, reaktif oksijen metabolitleri.

Diğer Enflamatuar Mediatörler: Eikosanoidler: (Prostaglandinler, tromboksanlar, lökotrieneler, hidroksieikozatetraenoik asitler ve lipoksinler), kallikreinkin sistemi, serotonin, histamin (84).

2.5.2 Metabolik Yanıtlar

Travma sonrası görülen metabolik değişiklikler ‘ebb’ fazı ve ‘flow’ fazı olarak iki bölümde incelenir. Ebb fazı travmadan sonraki ilk birkaç saat içinde görülen azalmış enerji harcanması ve idrarla nitrojen kaybı ile karakterizedir. Bu fazda azalmış dolaşan kan hacmine bağlı olumsuz hemodinamik değişiklikler görülür. Flow faz katabolik erken dönem ve anabolik geç dönem olmak üzere iki fazdan oluşur. Flow fazının doku perfüzyonunun yeniden sağlanmasından sonra görülen erken dönemi metabolik değişikliklerin şekli, kapsamı, yaralanma veya enfeksiyonun şiddetine bağlı olarak görülen negatif nitrojen dengesi, hiperglisemi ve ısı artışı ile karakterize hipermetabolik dönemdir (84). Bu dönemde;

- I) Doku proteinlerinden amino asit salınımında artış
- II) Akut faz proteinleri salınımında artış
- III) Hepatik glukoneogenezin artması sonucu hiperglisemi
- IV) Yağ metabolizması üzerinde lipoliziste ve oksidasyonda artış
- V) Sodyum ve su retansiyonu; potasyum ekskresyonunda artış meydana gelmektedir (76).

Hiperglisemi stres yanıtının karakteristik bir elemanıdır ve glikozun plazmadan hasarlı dokuya geçişi için gerekli olan konsantrasyon gradienti sağlar. Glikoz hücre içinde anaerobik glikoliz yoluyla laktata kadar metabolize edilerek kan ve oksijen akımının bozulduğu dokuya enerji sağlar. Doku proteinleri de glukoneogenetik öncülleri sağlamak üzere katabolize edilir (87, 88).

2.5.3 Strese Endokrin Yanıt

Strese endokrin yanıt veya reaksiyon çeşitli zararlı uyaranlar tarafından başlatılan ve vücudun homeostazını sağlamayı dolayısıyla yaşamını sürdürmeyi hedefleyen bir seri otonom, nöroendokrin ve metabolik yanıttır. Homeostazda ortaya çıkan her değişim bir uyarandır ve bu konuda özelleşmiş reseptörler tarafından algılanır. Reseptörlerde uyarı bir nöral girdiye çevrilir ve özel sinir yollarıyla santral sinir sistemine ulaştırılır (89). Endokrin sistem ile santral sinir sistemi arasındaki iletişimi sağlayan en önemli santral sinir sistemi bölümü hipotalamustur. İç ve dış ortamdaki santral sinir sistemine gelen veya bu sistem içinde oluşan çeşitli uyarılar endokrin sisteme yansıtılmak üzere hipotalamusa iletilirler. Hipotalamus hipofizi etkileyen hormonların salınımını kontrol eden bir merkezdir. Uyarıcı ve baskılayıcı uyarılar medial bazal hipotalamustan releasing faktörleri açığa çıkarır ve bu da hipofizden hormonların salgılanmasını sağlar (89-92).

Bir refleksin ortaya çıkabilmesi için uyarının reseptör tarafından algılanması ve santral sinir sistemine elektrik akımı olarak ulaşması gerekir. Nöroendokrin refleksin başlatılmasında etkili çok sayıda uyaran vardır. Bunlar;

1. Efektif dolaşım hacminde değişimler
2. O₂, CO₂ ve kan-doku H⁺ yoğunluklarında değişimler
3. Ağrı
4. Emosyonel uyaranlar (korku, heyecan, endişe)

5. Substrat (glikoz) miktarında değişmeler
6. Vücut ve çevre sıcaklığında değişmeler
7. Sepsis
8. Cerrahi özelliklerdir (89).

Cerrahiye stres yanıtın oluşumundan esas olarak hipotalamik, hipofizer ve adrenal sistemlerinin aktivasyonu sorumludur. Cerrahi travma ile birlikte oluşan refleks nöroendokrin cevabın efferent ayağında iletim yolu yer alır (89, 93).

2.5.3.1 CRH-ACTH

Ağrı, korku, cerrahi stres, endişe ve duygusal uyarılar hipotalamustaki paraventricüler nükleusu uyarak kortikotropin serbestleştirici hormon (CRH) salınımına neden olurlar. CRH hipotalamo-hipofizer portal dolaşım ile ön hipofize gelerek ACTH salınımını uyarır. ACTH CRH uyarısı ile ön hipofizde üretilmekte, depolanmakta ve aynı uyarı ile salınmaktadır Cerrahi stresi bulunmayan sağlıklı insanlarda ACTH salınımı gün içindeki fizyolojik uyarılar ile düzenlenir. Tüm hipofizer hormonlar gibi sirkadian ritme sahiptir. ACTH gün boyunca düzensiz patlamalar halinde salınır ve plazma kortizolü bu patlamalara yanıt olarak artma ve azalma eğilimindedir. Doku hasarının hemen tamamı CRH ve ACTH salınımını artırır (89, 92).

2.5.3.2Kortizol

Kortizol katabolik bir hormondur ve insanlardaki en önemli glukokortikoiddir. Travmada hayatta kalmak için organizma için gerekli hormonlardan birisidir. Salınımını hipofizden salgılanan ACTH düzenler (89). Kortizol elektrolit, karbonhidrat, protein ve lipid metabolizmasını etkileyerek fizyolojik değişimlere karşı organizmayı koruyan hormondur. Glukagon ve epinefrinin etkilerini potansiyalize ederek kan şekerinin yükselmesine yol açar. Karaciğerde glukoneogenezi aktive ederken periferde kas ve yağ dokularında insülinin reseptörlere bağlanmasını inhibe eder. Kaslarda proteoliz ve laktat üretimini artırır. Açığa çıkan asit ve laktat karaciğerde glukoneogenez için kullanılır (94).

Kortizolun yağ dokusundaki net etkisi lipoliz ve glikoz alımının baskılanmasıdır. Ayrıca ACTH, epinefrin ve glukagonun lipolitik etkilerini de güçlendirir (89, 94).

Glukokortikoidlerin bir diğerk etkisi bağışıklık sistemini baskılamasıdır. Kortizol verilmesiyle lenfopeni, nötrofili, monositopeni ve eozinopeni gelişir (84, 89). Kandaki kortizol düzeyi diurnal bir ritm gösterir ve en yüksek değerine sabah saatlerinde ulaşır. Cerrahi ACTH ve kortizolün en potent aktivatörlerinden biridir ve cerrahinin başlamasıyla her iki hormonun salgılanmasında artış meydana gelir (95).

Kortizol düzeyi cerrahi uyarının şiddetiyle orantılı olarak artar. Bu özellik nedeniyle cerrahiye endokrin yanıtın değerlendirilmesinde en sık kullanılan parametrelerden birisi de plazma kortizol düzeyi ölçümüdür. Cerrahi travma sonrası ilk altı saatte bu ritm değişebilir fakat tamamen ortadan kalkmaz. Kortizol düzeyi cerrahi veya travma sonrası ilk yarım saatte artmaya başlar, ikinci saatte maksimum düzeye ulaşır ve yirmi dört saatten sonra normale döner (96).

2.5.3.3 Katekolaminler

Stres ve travmaya karşı organizmanın gösterdiği fizyolojik cevabın oluşmasında katekolaminlerin rolü büyüktür. Travmanın hemen peşinden gelişen hipermetabolik tablo adrenerjik aktivite sonucudur. İki temel katekolamin olan epinefrin ve norepinefrin travmadan sonraki ilk dakika içinde plazmadaki normal düzeyinin birkaç katına çıkar. Tepe değerlere 24-48 saatte ulaşır ve daha sonra yavaş bir hızla normal değerlere doğru alçalır. Bir nörotransmitter olan norepinefrinin plazmadaki miktarının çoğu sempatik sinir sistemi aktivitesi sırasında sinapslardan sızmaktadır. Plazmadaki miktarı artınca hormon gibi fonksiyon görür. Epinefrin ise adrenal medulladaki kromaffin hücrelerden salınır ve bir hormon olarak görev yapar. Katekolamin salınımına yol açan hipovolemi, hipoglisemi, hipoksemi, ağrı ve korku gibi çok sayıda uyarandır (89, 92).

Katekolaminlerin hormon olarak önemli metabolik etkileri vardır; karaciğerde glikojenoliz (α -1), glukoneogenez (α -2), lipoliz (β -1), iskelet kasında glikojenoliz (α -1) ve insüline bağlı glikoz transportunun baskılanması (α -1 ve β -2) gibi metabolik etkilerin net sonucu olarak hiperglisemi gelişmektedir (89, 92).

2.5.4 Cerrahi Stres Yanıtı Azaltan/Engelleyen Yaklaşımlar

Cerrahiye stres yanıtı azaltmaya yönelik yaklaşımlara preoperatif dönemde başlanması önerilmektedir. Preoperatif dönemde stres yanıtı neden olan uyaranlar uzun süren açlık periyodu ve anksiyetedir. Preoperatif oral karbonhidrat solüsyonlarının kullanılması, preoperatif hasta bilgilendirilmesi ve anksiyolitiklerin kullanılması stres yanıtı azaltabilmektedir (97-99).

Cerrahi uyarı peroperatif dönemde sempatoadrenal yanıtın oluşmasında en etkili faktördür. Cerrahinin ortaya çıkardığı stres yanıtı önlemek için en çok kullanılan teknikler yüksek doz opioidlerin kullanımı ve operasyon bölgesi uygunsa nöroaksiyel bloklardır. Stresin aktive ettiği endojen analjezi mekanizmalarının tamamı opioid peptitleri içermez. Bu yüzden hastaların ağrı algılaması hormonal değişikliklerin büyüklüğü açısından iyi bir yol gösterici değildir (6, 100). Genel anestezi uygulamalarında opioid analjeziklerin (fentanil, remifentanil ve morfin vs.) yüksek doz kullanımlarının cerrahiye stres yanıtı önlediği bilinmektedir (5, 101-103).

Cerrahiye metabolik ve endokrin cevabı önlemek veya azaltmanın diğer bir yolu nöroaksiyel bloklardır. Nöroaksiyel bloklar cerrahi işlem esnasında travmatize olan dokudan kalkan afferent nöral sinyalleri bloke eder. Adrenal medulla T6-T12 arası spinal sinirlerle innerve olmaktadır. Nöroaksiyel blok ile oluşturulan blok T6 ve daha yukarı düzeyde ise adrenal medulladan adrenal ve noradrenalin salınımı belirgin şekilde baskılanır. Nöroaksiyel bloklar growth hormon ve kortizol artışını da önleyebilmektedir (104).

Literatürde cerrahiye stres yanıtın önlenmesi için yüksek doz opioid kullanımı veya rejyonel anestezi uygulamaları dışında perioperatif beta blokör ve NSAİ gibi ilaçların da kullanıldığı görülmektedir (105, 106).

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Bu prospektif ve randomize çalışma için Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Çalışmalar Etik Kurulu'ndan 06 Ağustos 2014 tarihinde ve 2014/62-158 Etik Kurul numarası ile etik onayı alındı.

Çalışmamız Helsinki Deklarasyonunda belirlenmiş etik prensiplere uygun şekilde tasarlandı ve Abant İzzet Baysal Üniversitesi İzzet Baysal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Genel Cerrahi Ameliyathanesinde gerçekleştirildi. Laparoskopik kolesistektomi operasyonu planlanan 18-75 yaş arası ve Amerikan Anesteziyolojistler Derneği (ASA) I-II fiziksel statüsü olan 40 hasta yazılı ve sözlü onamları alındıktan sonra çalışmaya dahil edildi. Çalışmada kullanılacak ilaçların herhangi birine alerjisi olanlar, hamile olanlar, ciddi endokrin, renal, kardiyak, hepatik rahatsızlığı olanlar, daha önce üst batin cerrahisi geçirmiş olanlar, akut kolanjiti olanlar, BMI > 32 olanlar ve epidural anestezinin kontraendike olduğu hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Hastalar bilgisayar bazlı randomizasyon sistemi kullanılarak her grupta 20 kişi olmak üzere, Grup G (Genel Anestezi Grubu) ve Grup E (Torakal Epidural Anestezi Grubu) olmak üzere 2 gruba ayrıldı. Randomizasyon sonrası herhangi bir nedenden dolayı çalışma dışı bırakılan hastanın yerine bir sonraki hasta aynı gruba alındı.

Çalışmaya alınan tüm hastalara EKG, periferik oksijen saturasyonu (SpO₂), noninvaziv kan basıncı monitorizasyonu yapıldı. Antekubital bölgede bulunan uygun bir venden 18G intraket ile damar yolu açılıp 10 ml/kg/saat %0,9 NaCl infüzyonu başlandı. Diğer koldan kubital venden kan örnekleri alınmak üzere 18G damar yolu açıldı.

Genel anestezi grubundaki (Grup G) hastalara anestezi indüksiyonu için 2 mg/kg propofol (Propofol Lipuro %1, B. Braun Irengun, Türkiye), 1,5 mcg/kg fentanil (Talinat, Vem, Türkiye) ve 0,6 mg/kg rokuronyum (Myocron, Vem, Türkiye) iv verildi. Hastalar yeterli bilinç kaybı ve kas gevşemesi sağlandıktan sonra entübe edildi ve mekanik ventilatöre bağlandı. Mekanik ventilatör ayarları end-tidal CO₂ değerleri 34 ile 38 mmHg arasında olacak şekilde (tidal volüm 6-8 ml/kg, solunum sayısı 12-15/dk) ayarlandı. Anestezi idamesi için 3 lt/dk taze gaz akımı içinde %50 hava/O₂ karışımı ve % 2,0-2,5 sevofluran (Sevorane Likid, Abbott, ABD) kullanıldı. İntraoperatif kalp atım hızının (KAH) ve sistolik arter basıncının (SAB) ya da ortalama

arter basıncının (OAB) başlangıç değerlerine göre % 30'den fazla artması durumunda hastaya 0,5 mcg/kg fentanil iv uygulandı. Operasyon esnasında hipotansiyon (OAB'nın başlangıç değerine göre % 30'un altına düşmesi ya da OAB < 60 mmHg olması) gelişmesi durumunda, 250 ml % 0,9 NaCl infüzyonu iv bolus uygulandı. Yanıt alınmazsa 5 mg efedrin HCl (Efedrin, Osel, Türkiye) iv uygulandı. Bradikardi (KAH < 45 olması) gelişmesi durumunda ise 0,5 mg atropin sülfat (Atropine, Galen, Türkiye) iv yapıldı ve gerektiğinde tekrarlandı. Operasyon bitiminden 30 dakika önce hastalara 1 mg /kg tramadol (Tradolex, Keymen, Türkiye) iv uygulandı. Operasyon bitiminde nöromusküler blokaj 0,06 mg/kg neostigmin (Neostigmine, Adeka, Türkiye) ve 0.02 mg/kg atropin (Atropine 1 mg/mL, Galen, Türkiye) ile antagonize edildi. Hastalar yeterli spontan solunumları olduğunda ve larengeal refleksleri tam olarak döndüğünde ekstübe edildi.

Epidural anestezi grubundaki (Grup E) hastalara oturur pozisyonda T7-T8 seviyesinden cilt ve cilt altına lokal anestezi infiltrasyonundan sonra 16 G touhy iğnesiyle paramedian yaklaşımla rezistans kaybı metodu kullanılarak epidural kateter yerleştirildi. Kateterin ucu sefale doğru 3-5 cm ilerletilerek tespit edildi. Negatif aspirasyon sonrası test dozu için epidural kateterden 3 ml % 1,5'lük lidokain ve 1/200000'lik adrenalin karışımı uygulandı. Kateterin epidural aralıkta olduğu doğrulandıktan sonra önceden epidural blok için hazırlanan ve içinde %2'lik 15 ml lidokain (Jetmonal %2, Adeka, Türkiye), 75 mcg fentanil (Talinat 0,5 mg/10ml, Vem, Türkiye), 3 ml % 8,4'lük sodyum bikarbonat (Sodyum Bikarbonat %8,4 Molar, İdol, Türkiye), 1ml 1/10000'lik adrenalin (Adrenalin, Osel, Türkiye) karışımından 17 ml epidural aralığa verilerek toplam volüm 20 ml'e tamamlandı. Operasyon esnasında hipotansiyon (OAB'nın başlangıç değerine göre % 30'un altına düşmesi ya da OAB < 60 mmHg olması) gelişmesi durumunda 250 ml % 0,9 NaCl infüzyonu iv bolus uygulandı. Hipotansiyonun düzelmemesi durumunda 5 mg efedrin HCl (Efedrin, Osel, Türkiye) iv uygulandı. Bradikardi (KAH < 45 olması) gelişmesi durumunda ise 0,5 mg atropin sülfat (Atropine, Galen, Türkiye) iv yapıldı ve gerektiğinde tekrarlandı. Operasyonun uzaması ve hastanın ağrı duyması durumunda aynı lokal anestezi karışımından hazırlanarak epidural aralığa 10 ml daha uygulandı. Hastanın duyu blok seviyesi pinprick testi ile kontrol edildi. Duyu blok seviyesi T4 seviyesine ulaştıktan sonra sedasyon amacıyla hastalara 0,5 mg/kg iv puşe propofol uygulanıp infüzyon

dozu 3 mg/kg/saat olacak şekilde propofol infüzyonu başlandı ve sonrasında cerrahi için izin verildi. Hastanın sedasyon ve hemodinami durumuna göre propofol infüzyonun idamesi titre edilerek sağlandı. Operasyon esnasında omuz ağrısından rahatsız olan hastalara 1 mcg/kg fentanil (Talinat, Vem, Türkiye) iv uygulandı.

Çalışmaya alınan hastalara infra-umbilikal insizyon uygulanarak Weres iğnesi yardımıyla CO₂ insüflasyonu ve pnömoperitonyum sağlandı. Ameliyat süresince intraabdominal basınç 12–14 mmHg arasında tutuldu. Tüm hastaların ameliyatları ikisi 5 cm'lik, ikisi 10 cm'lik toplam dört trokar yardımıyla gerçekleştirildi.

Çalışmaya dahil edilen hastaların anestezi öncesi, insizyon öncesi, insizyon sonrası 1. dakika (dk), insizyon sonrası 5. dakika, insizyon sonrası 10. dakika, insizyon sonrası 15. dakika, insizyon sonrası 20. dakika, insizyon sonrası 30. dakika ve son sütürden 30 dakika sonra hemodinami (KAH, SAB, Diastolik Arter Basıncı (DAB), OAB, spO₂) değerleri kaydedildi. İntraoperatif meydana gelen komplikasyonlar (bradikardi, hipotansiyon, aritmi, omuz ağrısı, desaturasyon), sedasyon için uygulanan propofol ve fentanil dozları ve operasyon süreleri kaydedildi. Grup E'de bulunan hastalardan cerrahi başlangıcından 30 dakika sonra radial arterlerinden arteriyel kan gazı alındı ve kan gazı parametreleri (pH, parsiyel CO₂ basıncı (pCO₂), parsiyel O₂ basıncı (pO₂)) kaydedildi.

Hastalardan preoperatif, intraoperatif insizyon sonrası 30. dakikada ve postoperatif son sütürden 30 dakika sonra plazma adrenokortikotropik hormon (ACTH), kortizol ve adrenalın düzeyleri tayini amacıyla kan örnekleri alındı. Kan örnekleri kortizol için kuru jelli tüplere, ACTH ve adrenalın içinse soğuk EDTA'lı tüplere alındı. ACTH ve adrenalın için alınan kan örnekleri soğuk zincire uyularak laboratuvara ulaştırıldı ve santrifüj edildikten sonra da çalışılana kadar soğuk zincirde saklandı.

İstatistiksel Analiz

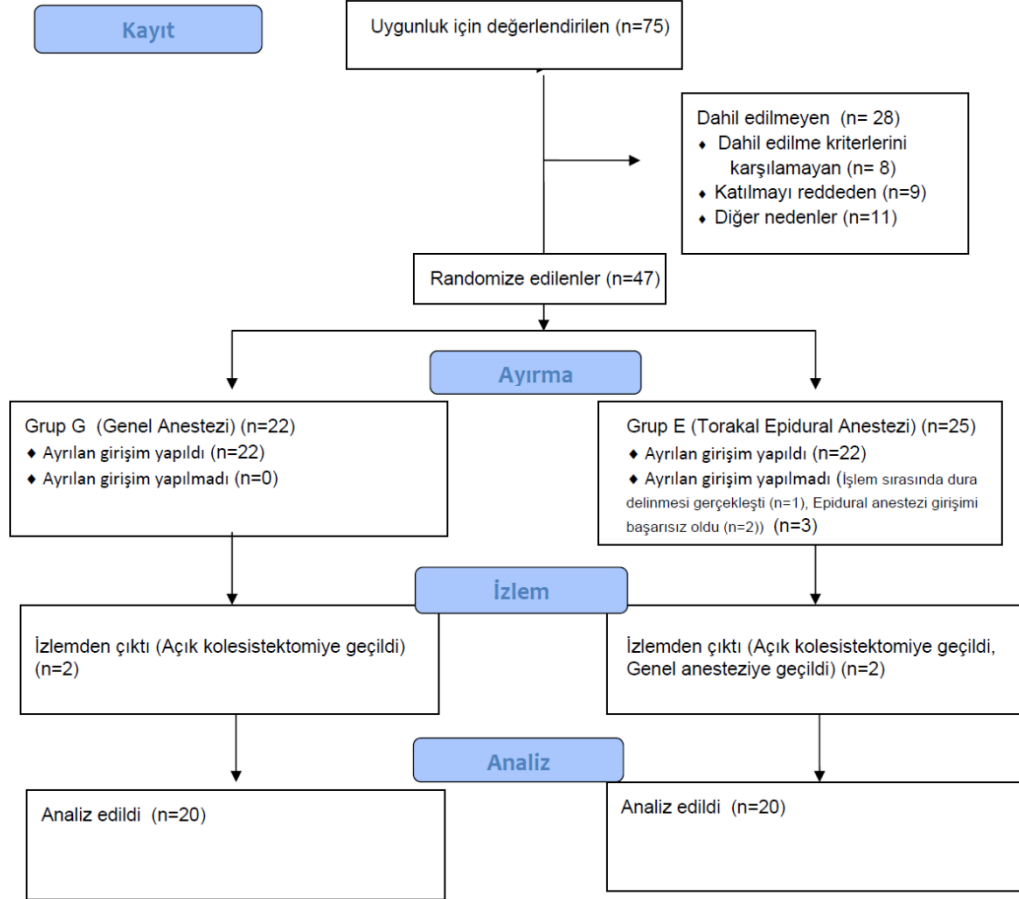
Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken istatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 22.0 programı kullanıldı. Veriler ortalama $\pm$ standart sapma olarak belirtildi. Verilerin normal dağılım gösterip göstermediği Kolmogorov-Smirnov testi ile incelendi. Normal dağılım gösteren parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında student t testi kullanıldı. Normal

dağılım göstermeyen parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında Mann Whitney U testi kullanıldı. Normal dağılım gösteren parametrelerin grup içi karşılaştırmalarında paired sample t testi, normal dağılım göstermeyen parametrelerin grup içi karşılaştırmalarında ise Wilcoxon işaret testi kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Ki Kare testi kullanıldı. $p < 0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Çalışmanın primer sonuç noktası olarak adrenalin düzeyi kabul edilerek yapılan post-hoc analizde, $\alpha = 0,05$ kabul edilerek aktüel güç G-Power 3.1.9.2 programı ile % 99 hesaplandı.



4. BULGULAR

Çalışmaya 47 hasta alındı ancak 7 hasta çeşitli nedenlerle çalışma dışı bırakıldı. Çalışmaya dahil edilen ve çalışma dışı bırakılan hastalar Consort Akış Şeması'nda gösterildi.



Şekil 4.1: Consort Akış Şeması

Demografik Veriler

Çalışmaya dahil edilen olguların demografik verileri Tablo 4.1’de gösterildi. Gruplar arasında demografik özellikler açısından istatistiksel farklılık saptanmadı ($p>0,05$). Çalışmaya dahil edilen hastaların yaş ortalamaları 56,7 iken kadın/erkek oranı 2,33 idi.

Tablo 4.1: Grupların Demografik Verileri

	Grup G (Ort $\pm$ SS)	Grup E (Ort $\pm$ SS)	p değeri
Yaş (yıl)	53,50 $\pm$ 8,45	57,90 $\pm$ 8,11	0,101
Kilo (kg)	77,95 $\pm$ 12,02	74,35 $\pm$ 9,44	0,398
Boy (cm)	168,45 $\pm$ 9,58	166 $\pm$ 8,51	0,602
ASA I / II	8 / 12	7 / 13	0,799
Cinsiyet E / K	7 / 13	5 / 15	0,602

Anestezi Verileri

Operasyon süreleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 4.2). Omuz ağrısı saptanan 5 hastaya intravenöz 1 mcg/kg fentanil uygulandı. Grup E’de bulunan hastalara intraoperatif ortalama 187 mg propofol infüzyonu uygulandı. Grup G’de 6 hastaya intraoperatif ilave fentanil uygulandı.

Tablo 4.2: Grupların Operasyon Süreleri ve İntraoperatif Gelişen Komplikasyonlar

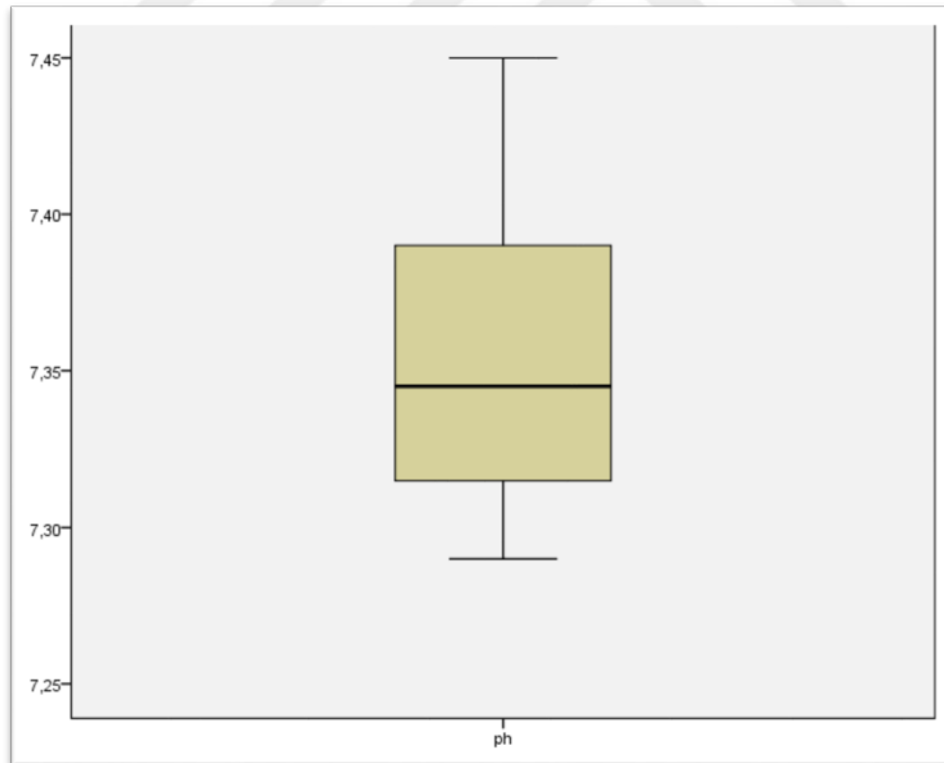
	Grup G	Grup E	p değeri
Operasyon Süresi (dk) (Ort $\pm$ SS)	53,40 $\pm$ 12,77	47,50 $\pm$ 14,20	0,102
Komplikasyon			
Hipotansiyon	0	10	
Bradikardi	0	1	
Omuz Ağrısı	0	5	

Grup E’de cerrahi başlangıcından 30 dk sonra alınan kan gazındaki pH, pCO₂ ve PO₂ parametrelerinin ortalama ve standart sapma değerleri Tablo 4.3’de verildi. TEA uygulanan hastalarda belirgin respiratuar asidoz, hiperkarbi ve hipoksi saptanmadı. Kan gazı pH, pCO₂ ve pO₂ parametrelerinin dağılım grafikleri Şekil 4.2, Şekil 4.3 ve Şekil 4.4’te gösterildi.

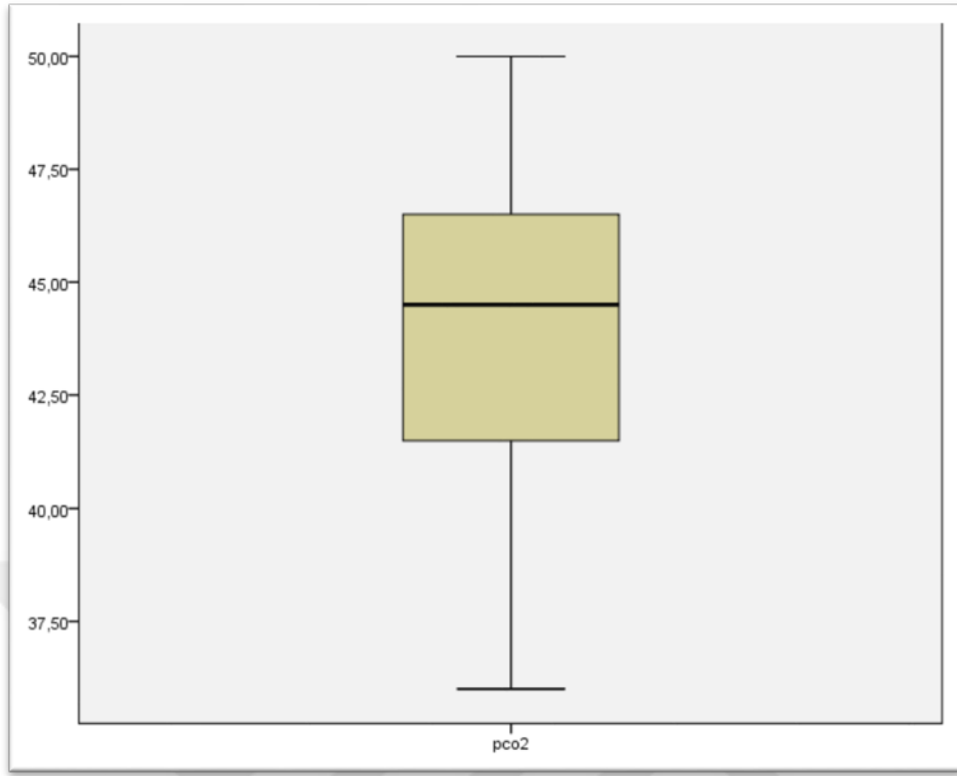
Tablo 4.3: Grup E Kan Gazı Parametreleri

pH	7,35 ± 0,40
pCO ₂ (mmHg)	43,95 ± 3,88
pO ₂ (mmHg)	75,70 ± 6,86

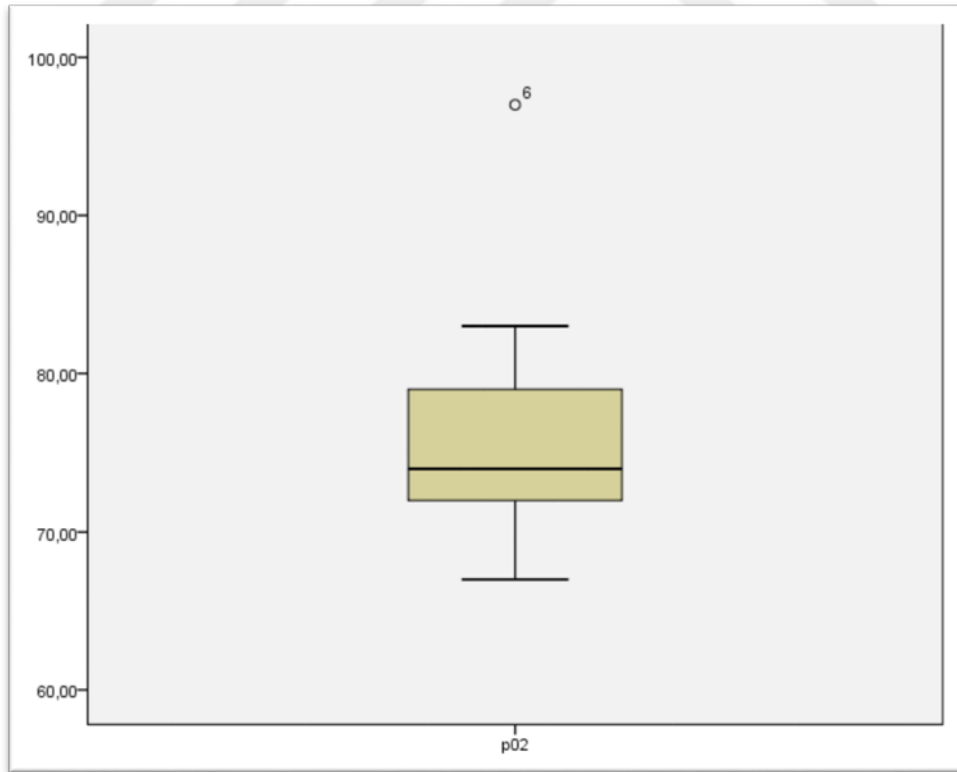
Grup E Kan Gazı Değerleri Ort±SS



Şekil 4.2: Grup E Arteriyel pH Grafiği



Şekil 4.3: Grup E Arteriyel pCO₂ Grafiği



Şekil 4.4: Grup E Arteriyel pO₂ Grafiği

Hemodinamik Veriler

Kalp Atım Hızı

Kalp atım hızı (KAH) değerlerinin gruplar arası karşılaştırılmasında Grup E'de Grup G'ye göre insizyon sonrası 15. dk KAH değeri istatistiksel olarak yüksek bulundu ($p < 0,05$). Preoperatif, insizyon öncesi, insizyon sonrası 1. dk, 5. dk, 10. dk, 20. dk, 30. dk ve postoperatif KAH değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p > 0,05$) (Tablo 4.4).

KAH değerlerinin grup içi değerlendirilmesinde insizyon öncesi değerlere göre sadece Grup G'de insizyon sonrası 15. dk KAH değeri istatistiksel olarak düşük bulundu ($p < 0,05$) (Tablo 4.4).

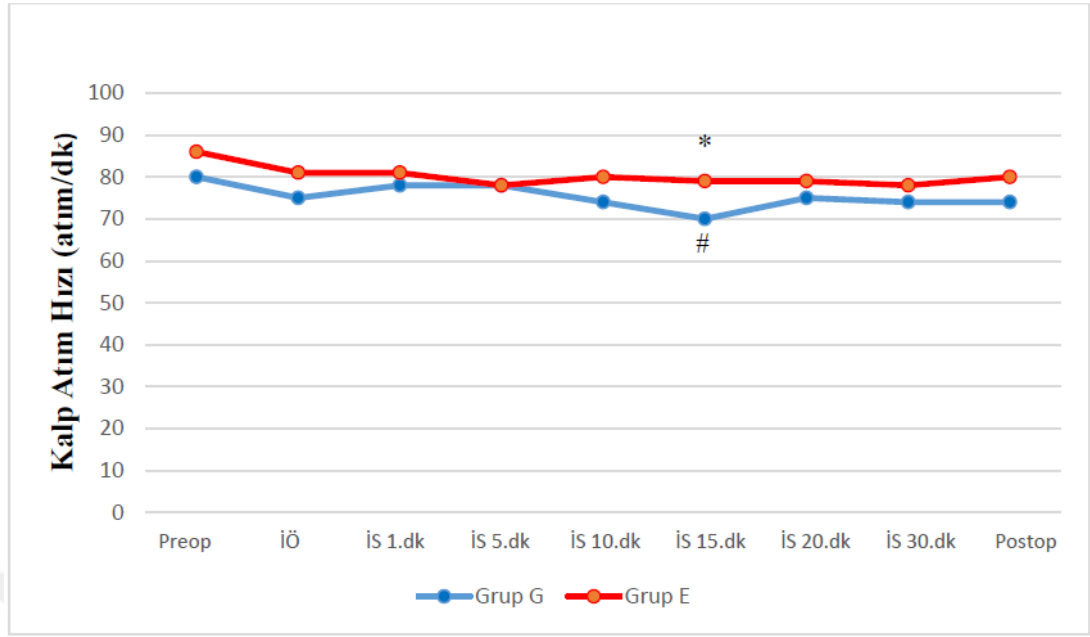
Tablo 4.4: Grupların Kalp Atım Hızı Değerleri

	Grup G (Ort $\pm$ SS)	Grup E (Ort $\pm$ SS)	p değeri
Preop	80,10 $\pm$ 13,23	86,95 $\pm$ 17,37	0,192
İÖ	75,90 $\pm$ 12,48	81,80 $\pm$ 16,23	0,355
İS 1. dk	78,90 $\pm$ 14,02	81,55 $\pm$ 14,88	0,529
İS 5. dk	78,90 $\pm$ 13,60	78,15 $\pm$ 17,00	0,718
İS 10. dk	74,50 $\pm$ 10,22	80,70 $\pm$ 14,29	0,165
İS 15. dk	70,85 $\pm$ 10,71 [#]	79,75 $\pm$ 14,81	0,046*
İS 20. dk	75,25 $\pm$ 14,43	79,35 $\pm$ 14,13	0,314
İS 30. dk	74,45 $\pm$ 13,54	78,80 $\pm$ 13,75	0,355
Postop 30. dk	75,65 $\pm$ 13,14	80,30 $\pm$ 12,81	0,265

Preop: Preoperatif İÖ: İnsizyon Öncesi İS: İnsizyon Sonrası Postop: Postoperatif

*Gruplar arası karşılaştırma $p < 0,05$

[#] Grup içi karşılaştırma insizyon öncesi değere göre $p < 0,05$



Preop: Preoperatif İÖ: İnsizyon Öncesi İS: İnsizyon Sonrası Postop: Postoperatif

*Gruplar arası karşılaştırma $p < 0,05$

Grup içi karşılaştırma insizyon öncesi değere göre $p < 0,05$

Şekil 4.5: Kalp Atım Hızı

Sistolik Arter Basıncı

Sistolik arter basıncı (SAB) değerlerinin gruplar arası karşılaştırılmasında preoperatif, insizyon öncesi ve postoperatif 30. dk sistolik arter basıncı (SAB) değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p > 0,05$). İnsizyon sonrası 1. dk, 5. dk, 10. dk, 15. dk, 20. dk ve 30. dk SAB değerleri Grup E’de istatistiksel olarak anlamlı düşük bulundu ($p < 0,05$) (Tablo 4.5).

SAB değerlerinin grup içi değerlendirilmesinde Grup G’de insizyon öncesi değere göre insizyon sonrası 1. dk, 5. dk, 10. dk, 15. dk, 20. dk ve 30. dk SAB değerlerinin istatistiksel olarak anlamlı yüksek olduğu bulundu ($p < 0,05$). Grup E’de ise insizyon öncesi değere göre insizyon sonrası 1. dk, 5. dk, 10. dk, 15. dk, 20. dk ve 30. dk SAB değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p > 0,05$) (Tablo 4.5).

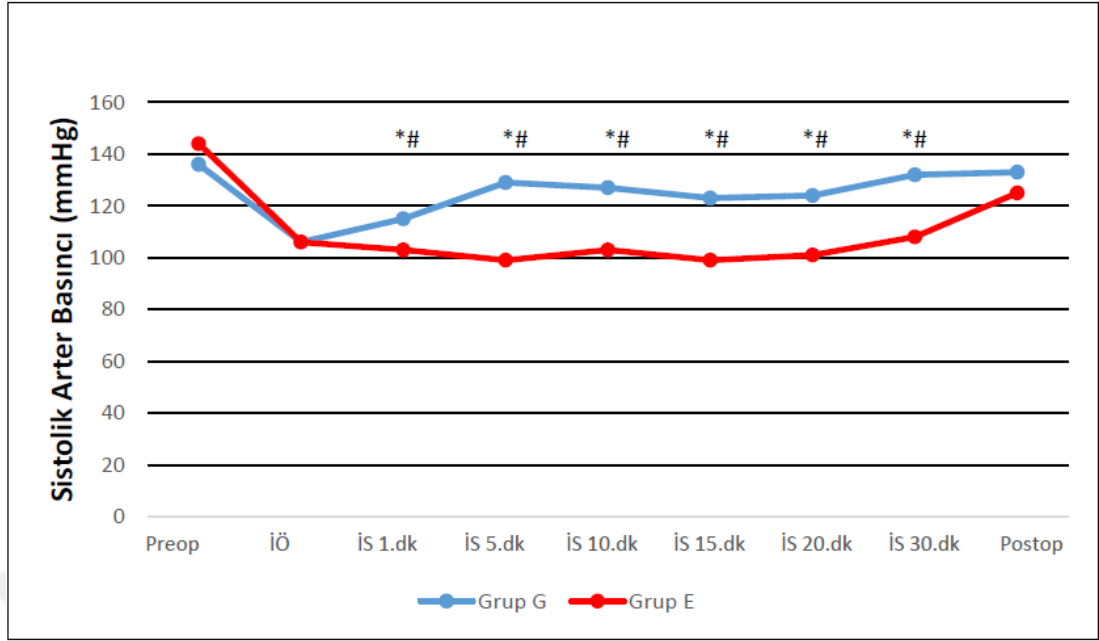
Tablo 4.5: Grupların Sistolik Arter Basıncı Değerleri

	Grup G (Ort $\pm$ SS)	Grup E (Ort $\pm$ SS)	p değeri
Preop	136,55 $\pm$ 13,90	144,45 $\pm$ 11,49	0,068
İÖ	106,40 $\pm$ 10,40	106,80 $\pm$ 14,40	0,947
İS 1. dk	115,50 $\pm$ 13,14 [#]	103,25 $\pm$ 10,93	0,005*
İS 5. dk	129,90 $\pm$ 24,86 [#]	99,60 $\pm$ 18,49	<0,001*
İS 10. dk	127,45 $\pm$ 26,65 [#]	103,80 $\pm$ 20,34	0,002*
İS 15. dk	123,90 $\pm$ 19,85 [#]	99,35 $\pm$ 15,96	<0,001*
İS 20. dk	124,25 $\pm$ 21,38 [#]	101,45 $\pm$ 14,16	<0,001*
İS 30. dk	132,65 $\pm$ 20,50 [#]	108,90 $\pm$ 19,68	0,001*
Postop 30. dk	133,85 $\pm$ 18,48	125,60 $\pm$ 21,41	0,056

Preop: Preoperatif İÖ: İnsizyon Öncesi İS: İnsizyon Sonrası Postop: Postoperatif

*Gruplar arası karşılaştırma p < 0,05

Grup içi karşılaştırma insizyon öncesi değere göre p < 0,05



Preop: Preoperatif İÖ: İnsizyon Öncesi İS: İnsizyon Sonrası Postop: Postoperatif

*Gruplar arası karşılaştırma $p < 0,05$

Grup içi karşılaştırma insizyon öncesi değere göre $p < 0,05$

Şekil 4.6: Sistolik Arter Basıncı

Diastolik Arter Basıncı

Diastolik arter basıncı (DAB) değerlerinin gruplar arası karşılaştırılmasında preoperatif DAB değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p > 0,05$). İnsizyon öncesi, insizyon sonrası 1. dk, 5. dk, 10. dk, 15. dk, 20. dk, 30. dk ve postoperatif 30. dk DAB değerleri Grup E’de istatistiksel olarak anlamlı düşük bulundu ($p < 0,05$) (Tablo 4.6).

DAB değerlerinin grup içi değerlendirilmesinde Grup G’de insizyon öncesi değere göre insizyon sonrası 1. dk, 5. dk, 10. dk, 15. dk, 20. dk ve 30. dk DAB değerlerinin istatistiksel olarak anlamlı yüksek olduğu bulundu ($p < 0,05$). Grup E’de ise insizyon öncesi değere göre insizyon sonrası 1. dk, 5. dk, 10. dk, 15. dk, 20. dk ve 30. dk DAB değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p > 0,05$) (Tablo 4.6).

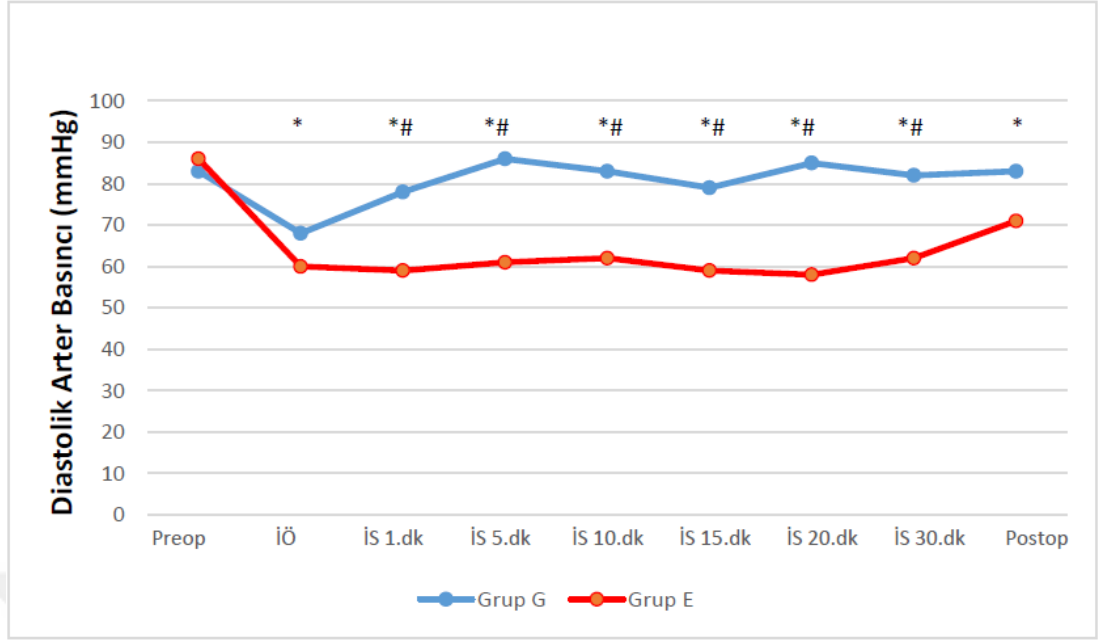
Tablo 4.6: Grupların Diastolik Arter Basıncı Değerleri

	Grup G (Ort ± SS)	Grup E (Ort ± SS)	p değeri
Preop	83,60 ± 10,82	86,80 ± 13,88	0,529
İÖ	68,90 ± 8,90	60,45 ± 9,30	0,003*
İS 1. dk	78,55 ± 9,30 [#]	59,10 ± 10,79	<0,001*
İS 5. dk	86,45 ± 15,90 [#]	61,35 ± 14,70	<0,001*
İS 10. dk	83,50 ± 16,93 [#]	62,20 ± 13,87	<0,001*
İS 15. dk	79,75 ± 11,85 [#]	59,10 ± 9,84	<0,001*
İS 20. dk	85,30 ± 13,60 [#]	58,60 ± 8,45	<0,001*
İS 30. dk	82,25 ± 13,89 [#]	62,40 ± 8,96	<0,001*
Postop 30. dk	83,40 ± 11,69	71,40 ± 10,68	0,002*

Preop: Preoperatif İÖ: İnsizyon Öncesi İS: İnsizyon Sonrası Postop: Postoperatif

*Gruplar arası karşılaştırma p < 0,05

Grup içi karşılaştırma insizyon öncesi değere göre p < 0,05



Preop: Preoperatif İÖ: İnsizyon Öncesi İS: İnsizyon Sonrası Postop: Postoperatif
 *Gruplar arası karşılaştırma $p < 0,05$
 # Grup içi karşılaştırma insizyon öncesi değere göre $p < 0,05$

Şekil 4.7: Diastolik Arter Basıncı

Ortalama Arter Basıncı

Ortalama arter basıncı (OAB) değerlerinin gruplar arası karşılaştırılmasında preoperatif OAB değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p > 0,05$). İnsizyon öncesi, insizyon sonrası 1. dk, 5. dk, 10. dk, 15. dk, 20. dk, 30. dk ve postoperatif 30. dk OAB değerleri Grup E’de istatistiksel olarak anlamlı düşük bulundu ($p < 0,05$) (Tablo 4.7).

OAB değerlerinin grup içi değerlendirilmesinde Grup G’de insizyon öncesi değere göre insizyon sonrası 1. dk, 5. dk, 10. dk, 15. dk, 20. dk ve 30. dk OAB değerlerinin istatistiksel olarak anlamlı yüksek olduğu bulundu ($p < 0,05$). Grup E’de ise insizyon öncesi değere göre insizyon sonrası 1. dk, 5. dk, 10. dk, 15. dk, 20. dk ve 30. dk OAB değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p > 0,05$) (Tablo 4.7).

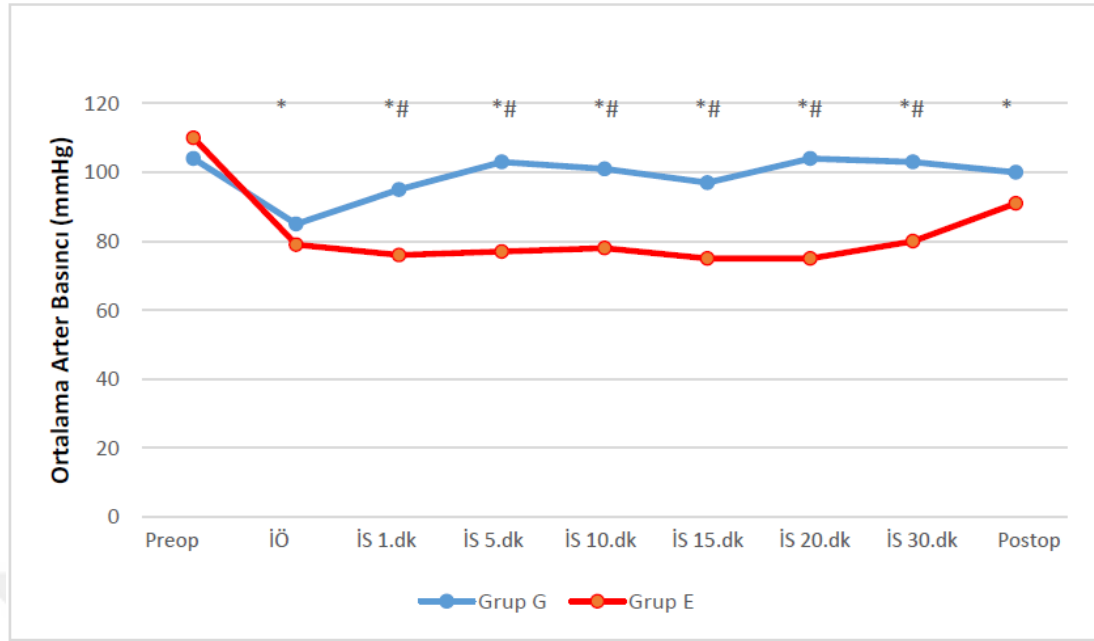
Tablo 4.7: Grupların Ortalama Arter Basıncı Değerleri

	Grup G (Ort $\pm$ SS)	Grup E (Ort $\pm$ SS)	p değeri
Preop	104,70 $\pm$ 12,43	110,35 $\pm$ 14,01	0,253
İÖ	85,15 $\pm$ 8,34	79,30 $\pm$ 11,60	0,030*
İS 1. dk	95,05 $\pm$ 11,30 [#]	76,25 $\pm$ 10,16	<0,001*
İS 5. dk	103,75 $\pm$ 20,16 [#]	77,35 $\pm$ 17,15	<0,001*
İS 10. dk	101,60 $\pm$ 20,63 [#]	78,65 $\pm$ 16,25	0,001*
İS 15. dk	97,50 $\pm$ 15,34 [#]	75,10 $\pm$ 11,64	<0,001*
İS 20. dk	104,30 $\pm$ 16,44 [#]	75,40 $\pm$ 10,09	<0,001*
İS 30. dk	103,75 $\pm$ 15,45 [#]	80,40 $\pm$ 12,24	<0,001*
Postop 30. dk	100,60 $\pm$ 14,11	91,75 $\pm$ 14,45	0,035*

Preop: Preoperatif İÖ: İnsizyon Öncesi İS: İnsizyon Sonrası Postop: Postoperatif

*Gruplar arası karşılaştırma p < 0,05

Grup içi karşılaştırma insizyon öncesi değere göre p < 0,05



Preop: Preoperatif İÖ: İnsizyon Öncesi İS: İnsizyon Sonrası Postop: Postoperatif

*Gruplar arası karşılaştırma $p < 0,05$

Grup içi karşılaştırma insizyon öncesi değere göre $p < 0,05$

Şekil 4.8: Ortalama Arter Basıncı

Periferik Oksijen Saturasyonu

Periferik oksijen saturasyonu (spO_2) değerlerinin gruplar arası karşılaştırılmasında preoperatif, insizyon sonrası 5. dk, 10. dk, 15. dk, 30. dk ve postoperatif 30. dk spO_2 değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p > 0,05$). İnsizyon öncesi ve insizyon sonrası 1. dk spO_2 değerleri ise Grup E'de istatistiksel olarak anlamlı düşük bulundu ($p < 0,05$) (Tablo 4.8).

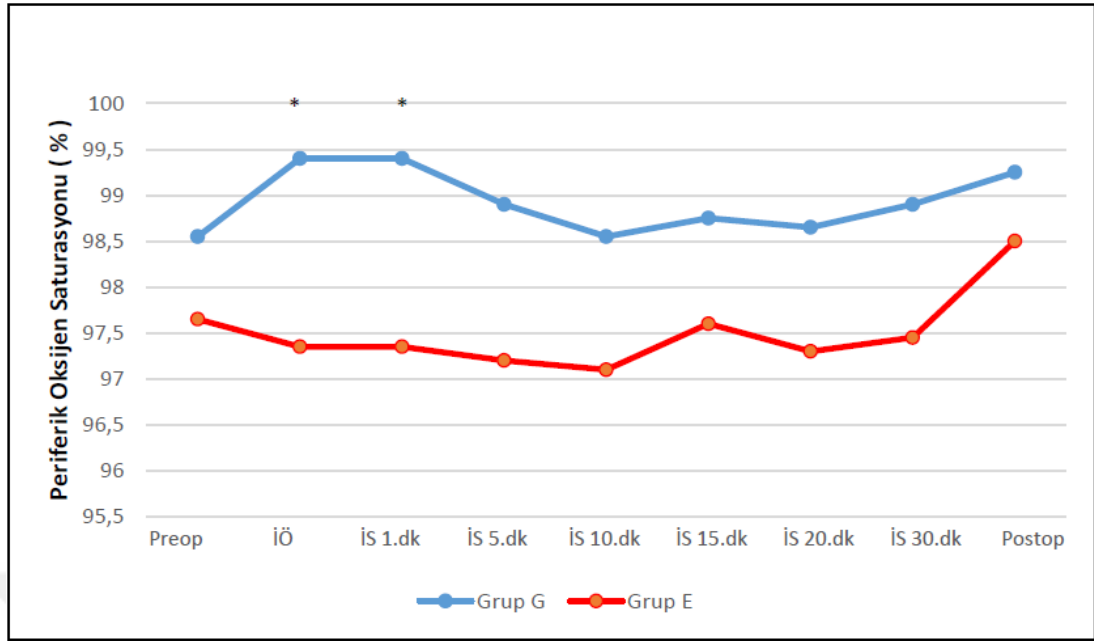
SpO_2 değerlerinin grup içi değerlendirilmesinde her iki grupta da preoperatif değere göre intraoperatif ve postoperatif değerlerde istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p > 0,05$) (Tablo 4.8).

Tablo 4.8: Grupların Periferik Oksijen Saturasyonu Değerleri

	Grup G (Ort $\pm$ SS)	Grup E (Ort $\pm$ SS)	p değeri
Preop	98,55 $\pm$ 1,76	97,65 $\pm$ 1,56	0,760
İÖ	99,40 $\pm$ 0,94	97,35 $\pm$ 2,32	0,001*
İS 1. dk	99,40 $\pm$ 1,09	97,35 $\pm$ 2,39	0,001*
İS 5. dk	98,90 $\pm$ 1,20	97,20 $\pm$ 2,21	0,110
İS 10. dk	98,55 $\pm$ 1,35	97,10 $\pm$ 2,35	0,600
İS 15. dk	98,75 $\pm$ 1,06	97,60 $\pm$ 2,66	0,355
İS 20. dk	98,65 $\pm$ 1,26	97,30 $\pm$ 2,55	0,127
İS 30. dk	98,90 $\pm$ 1,07	97,45 $\pm$ 2,54	0,134
Postop 30. dk	99,25 $\pm$ 1,11	98,50 $\pm$ 2,25	0,192

Preop: Preoperatif İÖ: İnsizyon Öncesi İS: İnsizyon Sonrası Postop: Postoperatif

*Gruplar arası karşılaştırma $p < 0,05$



Preop: Preoperatif İÖ: İnsizyon Öncesi İS: İnsizyon Sonrası Postop: Postoperatif
 *Gruplar arası karşılaştırma $p < 0,05$

Şekil 4.9: Periferik Oksijen Saturasyonu

Stres Yanıt Hormonları

Adrenokortikotropik Hormon

ACTH değerlerinin gruplar arası karşılaştırılmasında preoperatif ACTH değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p > 0,05$). İnsizyon sonrası 30. dk ve postoperatif 30. dk ACTH değerleri, Grup E’de istatistiksel olarak anlamlı düşük bulundu ($p < 0,05$) (Tablo 4.9).

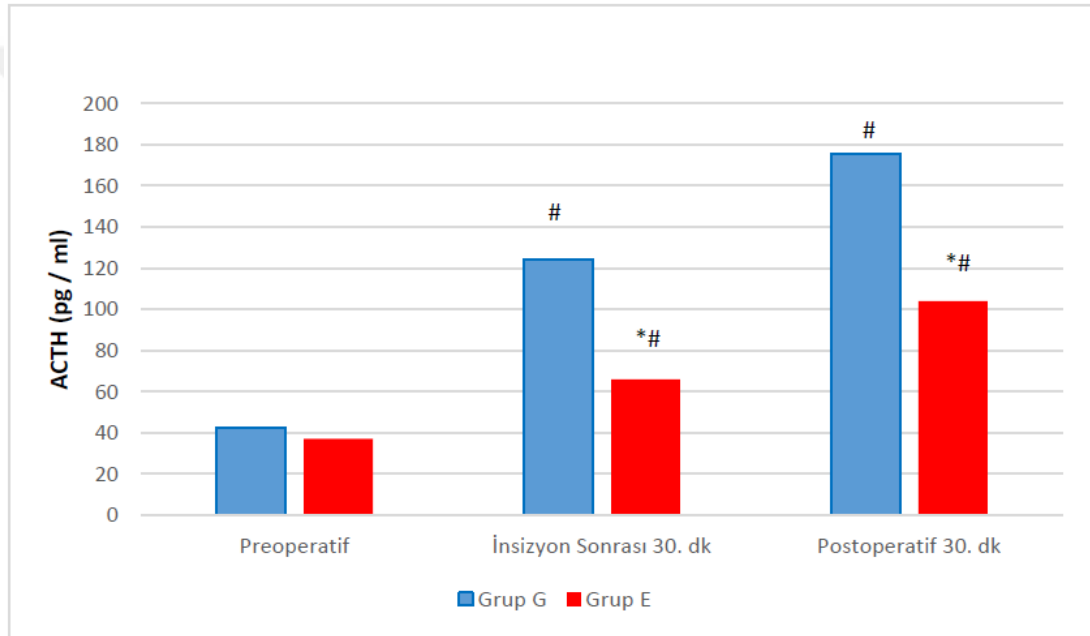
ACTH değerlerinin grup içi değerlendirilmesinde her iki grupta da preoperatif ACTH değerlerine göre insizyon sonrası 30. dk ve postoperatif 30. dk ACTH değerlerinin istatistiksel olarak anlamlı yüksek olduğu bulundu ($p < 0,05$) (Tablo 4.9).

Tablo 4.9: Grupların Plazma ACTH Düzeyleri

	Grup G (Ort $\pm$ SS)	Grup E (Ort $\pm$ SS)	p değeri
Preoperatif	42,36 $\pm$ 54,21	37,14 $\pm$ 46,52	0,183
İnsizyon sonrası 30. dk	124,28 $\pm$ 81,60 [#]	66,00 $\pm$ 49,98 [#]	0,021*
Postoperatif 30. dk	175,51 $\pm$ 83,78 [#]	104,75 $\pm$ 89,61 [#]	0,004*

*Gruplar arası karşılaştırma p < 0,05

Grup içi karşılaştırma preoperatif değere göre p < 0,05



* Gruplar arası karşılaştırma p < 0,05

Grup içi karşılaştırma preoperatif değere göre p < 0,05

Şekil 4.10: Gruplara Göre ACTH Dağılımı

Kortizol

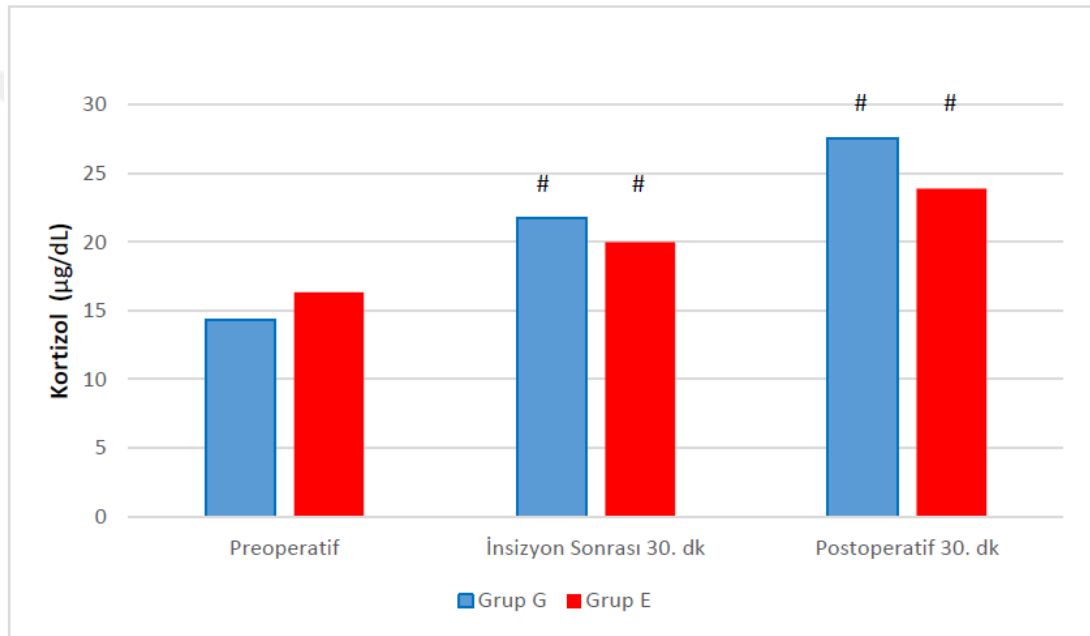
Kortizol değerlerinin gruplar arası karşılaştırılmasında preoperatif, insizyon sonrası 30. dk ve postoperatif 30. dk kortizol değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p>0,05) (Tablo 4.10).

Kortizol değerlerinin grup içi değerlendirilmesinde her iki grupta da preoperatif kortizol değerlerine göre insizyon sonrası 30. dk ve postoperatif 30. dk kortizol değerleri istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu (p<0,05) (Tablo 4.10).

Tablo 4.10: Grupların Plazma Kortizol Düzeyleri

	Grup G (Ort $\pm$ SS)	Grup E (Ort $\pm$ SS)	p değeri
Preoperatif	14,29 $\pm$ 5,43	16,33 $\pm$ 6,41	0,547
İnsizyon sonrası 30. dk	21,75 $\pm$ 4,71 [#]	20,00 $\pm$ 5,13 [#]	0,383
Postoperatif 30. dk	27,56 $\pm$ 7,23 [#]	23,90 $\pm$ 5,67 [#]	0,102

[#] Grup içi karşılaştırma preoperatif değere göre p < 0,05



[#] Grup içi karşılaştırma preoperatif değere göre p < 0,05

Şekil 4.11: Gruplara Göre Kortizol Dağılımı

Adrenalin

Adrenalin değerlerinin gruplar arası karşılaştırılmasında olguların preoperatif adrenalin değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p>0,05). İnsizyon sonrası 30. dk ve postoperatif 30. dk adrenalin değerleri Grup E’de istatistiksel olarak anlamlı düşük bulundu (p<0,05) (Tablo 4.11).

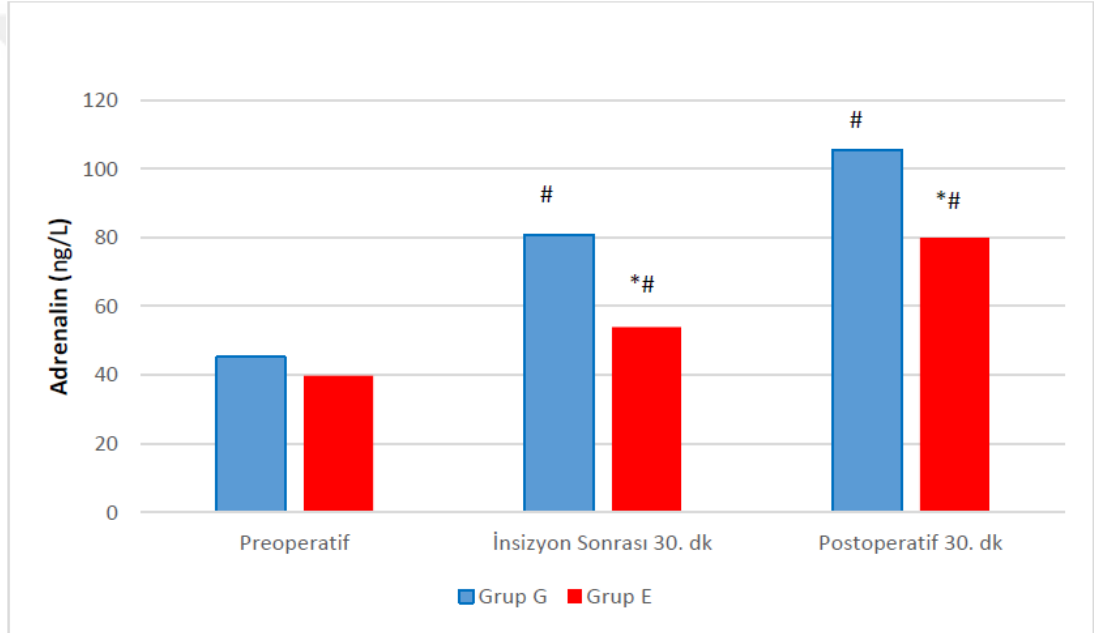
Adrenalin değerlerinin grup içi değerlendirilmesinde her iki grupta da preoperatif adrenalin değerlerine göre insizyon sonrası 30. dk ve postoperatif 30. dk adrenalin değerlerinin istatistiksel olarak anlamlı yüksek olduğu bulundu (p<0,05) (Tablo 4.11).

Tablo 4.11: Grupların Plazma Adrenalin Düzeyleri

	Grup G (Ort ± SS)	Grup E (Ort ± SS)	p değeri
Preoperatif	45,20 ± 22,95	39,80 ± 24,04	0,461
İnsizyon sonrası 30. dk	80,85 ± 22,57 [#]	53,95 ± 14,40 [#]	<0,001*
Postoperatif 30. dk	105,60 ± 30,50 [#]	79,95 ± 28,50 [#]	0,006*

*Gruplar arası karşılaştırma p < 0,05

Grup içi karşılaştırma preoperatif değere göre p < 0,05



* Gruplar arası karşılaştırma p < 0,05

Grup içi karşılaştırma preoperatif değere göre p < 0,05

Şekil 4.12: Gruplara Göre Adrenalin Dağılımı

5. TARTIŞMA

Laparoskopik cerrahi uygulaması minimum cerrahi insizyon, daha az kan kaybı, hastanede kalış süresinin azalması gibi avantajları olması sebebiyle cerrahi uygulamalarda kullanım alanı ve sıklığı giderek artan bir tekniktir. Laparoskopik kolesistektomi semptomatik safra kesesi taşlarının tedavisinde altın standart olarak kabul edilmektedir (107). Açık kolesistektomiye göre daha az invaziv bir yöntem olmasına rağmen laparoskopik yöntem ile de önemli derecede stres yanıt oluşmaktadır (108-110). Yapılan insizyon, doku manipülasyonları ve pnömoperitonyum sinir sistemini uyararak katekolamin ve kortikosteroid salınımını arttırmaktadır (111).

Safra taşı hastalığının kadınlardaki prevalansı erkeklerden daha yüksektir. Kadınlardaki prevalansının erkeklerden 1,7 ila 4 kat arasında değiştiği çeşitli araştırmalarda gösterilmiştir (112-114). Safra kesesi taşı prevalansı yaşla birlikte artmakta ve 50-65 yaş aralığında pik yapmaktadır (115). Bizim çalışmamızda ise çalışmaya dahil edilen hastaların kadın/erkek oranı ve yaş ortalaması literatür ile uyumluluk göstermektedir.

Laparoskopik kolesistektomi operasyonlarında geleneksel anestezi yöntemi genel anestezi uygulaması olup nöroaksiyel anestezi tekniklerinin de başarılı şekilde kullanıldığı gösterilmiştir (28, 116, 117). Nöroaksiyel blok uygulaması üst batin cerrahilerinde nöroendokrin cevabın engellenmesinde önemli bir role sahiptir. Perioperatif nöroendokrin cevabın engellenmesi sempatik ve somatik sinir sisteminin afferent ve efferent yollarının epidural anestezi ile bloke edilmesi yoluyla sağlanabilir (49). Üst batin operasyonlarında stres yanıtın baskılanması amacıyla epidural bloğun T9-10 veya daha üst seviyelerden uygulanması önerilmektedir (118). Biz de çalışmamızda stres yanıtı baskılamak ve yeterli anestezi düzeyi sağlamak amacıyla torakal epidural anestezi girişimimizi T 7-8 intervertebral aralığından uyguladık.

Nöroendokrin stres yanıtın en belirgin göstergesi hemodinamik değişikliklerdir. Nosiseptif uyarı ile sempatik sinir sisteminden ve adrenal medulladan katekolamin salınımının uyarılması taşikardi ve hipertansiyona neden olur (119, 120). Ersoy ve ark. (121) yaptıkları bir çalışmada majör abdominal cerrahi geçirecek 30 hastayı genel anestezi ve genel+epidural anestezi olmak üzere iki gruba ayırmışlardır. Hastaların preoperatif dönemden derlenme dönemine kadar hemodinami değerleri

kaydedilmiştir. Çalışmalarında epidural anestezi eklenen grupta intraoperatif hemodinaminin insizyon öncesi değere göre daha stabil seyrettiğini bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda da benzer şekilde torakal epidural anestezi uygulanan hastalarda cerrahi uyarana daha iyi hemodinamik yanıt alındı.

Atia ve ark. (122) majör abdominal cerrahi geçirecek 80 hastayı iki gruba ayırmışlar. Bir gruba torakal epidural anestezi ile birlikte genel anestezi diğer gruba da standart genel anestezi uygulamışlar. Torakal epidural anestezi ile birlikte genel anestezi uyguladıkları gruplarda stres yanıtın daha iyi baskılandığını rapor etmişlerdir.

Gerhard ve ark. (123) majör üroloji operasyonu geçirecek 30 hastayı iki gruba ayırmışlar (genel anestezi grubu ve genel anestezi+TEA grubu). Postoperatif 5. güne kadar plazma ve idrar katekolaminlerini, plazma kortizol seviyelerini takip etmişlerdir. Genel+TEA grubunda plazma katekolamin ve kortizol seviyelerinin düşük seyrettiğini ve stres yanıtın azaldığını bildirmişlerdir.

Aono ve ark. (111) laparoskopik kolesistektomi operasyonu geçirecek 52 hastayı 3 gruba ayırmışlar. Birinci gruba standart genel anestezi, ikinci gruba fentanil ekleyerek genel anestezi ve üçüncü gruba da torakal epidural uygulaması ile beraber genel anestezi uygulamışlar. Genel anesteziye torakal epidural ilavesinin adrenalin artışını engellediğini ama kortizol artışını önlemediğini bildirmişlerdir.

Calvo-Soto ve ark. (124) laparoskopik kolesistektomi ameliyatı olacak 24 kadın hastayı 2 gruba ayırmışlar birinci gruba spinal anestezi+genel anestezi, ikinci gruba da torakal epidural anestezi+genel anestezi uygulamışlardır. Spinal anesteziyi L3-4 ya da L4-5 aralığından, torakal epidural anesteziyi de T11-12 aralığından uygulamışlar. Pinprick testi ile duyuşal blok seviyesi T4 seviyesine ulaştıktan sonra hastalara genel anestezi uygulamışlardır. Stres yanıt belirteçleri olarak ACTH, kortizol, adrenalin, noradrenalin ve total katekolamin kullanmışlar, preoperatif ve cerrahi başlangıcından 30 dakika sonra plazma düzeylerini değerlendirmişlerdir. Spinal+genel anestezi uygulanan hastalarda stres yanıtın daha iyi baskılandığı bildirmişlerdir.

Sidiropoulou ve ark. (125) laparoskopik kolesistektomi ameliyatı olacak 60 hastayı genel anestezi ve genel anestezi+torakal epidural anestezi olmak üzere iki gruba ayırmışlar. TEA grubundaki hastalara T12- L1 aralığından epidural anestezi ve

duyu seviyesi T4 seviyesine ulaştıktan sonra genel anestezi uygulamışlardır. Torakal epidural anestezi eklenen grupta stres yanıtın daha iyi baskılandığını bildirmişlerdir.

Das ve ark. (12) laparoskopik kolesistektomi ameliyatı olacak 30 hastayı genel anestezi (Grup A) ve spinal anestezi grubu (Grup B) olmak üzere 2 gruba ayırmışlar. Grup B hastalara hiperbarik bupivakaine fentanil ekleyerek lumbal seviyeden spinal anestezi uygulanmış. Hastalara trendelenburg pozisyonu vererek duyu seviyesinin T4 seviyesine ulaşmasını beklemişler ve yeterli seviye oluştuktan sonra cerrahiye izin vermişler. Stres yanıt göstergesi olarak preoperatif ve pnömoperitonyumdan 30 dakika sonra kortizol düzeyine bakılmış. Spinal anestezi grubunda stres yanıtın daha iyi baskılandığını bildirmişlerdir.

Yapmış olduğumuz çalışmada TEA'nin kortizol yanıtını baskılamadığını, ACTH ve adrenalin yanıtını ise genel anesteziye göre daha iyi baskıladığını tespit ettik. Batın operasyonları esnasında gelişen stres yanıtı baskılamak için peritoneal ve dolayısıyla vagal uyarı nedeniyle rejyonal anestezi yöntemleri yetersiz kalabilmektedir (126). Tsuji ve ark. (127) genel anestezi ve torakal epidural anestezi uyguladıkları gastrektomi operasyonu geçiren hastalarda kortizol düzeylerinin tamamen baskılanmadığını ve bunun nedeninin vagal sinir olabileceğini bildirmişlerdir. Üst batın cerrahilerinde nöroaksiyel bloklar stres yanıtı tam olarak engelleyememektedir (111, 128). Bu durumun vagal ve muhtemelen frenik afferent yolun bloke olmaması, sempatik ve somatik blokajın yetersizliği ve diyafragma ile peritondaki serbest sinir uçlarının uyarılmasından kaynaklanabileceği bildirilmiştir (129). Segawa ve ark. (130) frenik sinirin cerrahi stres sonrası gelişen nöral uyarıda önemli rol oynadığını ve baskılanmasının ancak yüksek servikal blokla mümkün olabileceğini belirtmiştir. Biz de çalışmamızda TEA'nin kortizol yanıtını baskılayamaması nedeninin vagal sinir ve frenik sinir aracılığıyla afferent yolun tam olarak bloke edilememiş olmasından kaynaklandığı düşüncesindeyiz. Çalışmamızda adrenalin yanıtının TEA grubunda genel anesteziye göre daha fazla baskılanmasının nedeninin uyguladığımız epidural blok ile adrenal medulla efferent yolağı olan T6-T12 segmentlerinin blokajı olduğu kanaatindeyiz.

Laparoskopik kolesistektomi operasyonlarında anestezi yöntemi olarak TEA tercih edildiğinde en sık karşılaşılan komplikasyonlar hipotansiyon, bradikardi, omuz ağrısı iken en korkulan komplikasyon spinal kord yaralanmasıdır (28, 131-133).

Torakal epidural anestezi uygulanan hastalarda bradikardi ve hipotansiyon sempatik blokaja bağı olarak gelişmektedir (134). Gupta ve ark (135) test dozu sonrası 15 ml ropivakain ve 50 mcg fentanil içeren lokal anestezi solüsyonunu epidural kateterden 5 dakika içinde yavaş bolus olarak uygulamışlar, TEA uyguladıkları 48 hastanın 8'inde (%16,67) hipotansiyon rapor etmişlerdir. Dhumane ve ark (136) 30 hastaya test dozu sonrası epidural kateterden 15 ml bupivakain ve 50 mcg fentanil içeren karışımı 5 dakika içinde yavaş bolus olarak uygulamışlar ve hastaların 6'sında (%20) hipotansiyon, 3'ünde de bradikardi geliştiğini bildirmişlerdir. Ross ve ark (137) TEA uyguladıkları 10 hastaya test dozu sonrası epidural kateterden duyusal blok seviyesi T4'e ulaşana kadar toplam volüm 20-25 ml olacak şekilde 5 ml %2'lik lidokaini bölünmüş dozlarda uygulamışlar ve hastalarda hipotansiyon gelişmediğini bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda torakal epidural anestezi uyguladığımız 20 hastadan 10 (%50) hastada hipotansiyon ve 1 (%5) hastada bradikardi gelişmiştir. Hipotansiyon sıvı bolusu ve efedrin ile tedavi edilirken bradikardi atropin ile tedavi edilmiştir. Çalışmamızda literatürün aksine hipotansiyon görülme sıklığının yüksek olmasının LA solüsyonunu kısa sürede bolus olarak uygulamamızdan kaynaklandığı düşüncesindeyiz. Arık ve ark (138) yaptıkları bir çalışmada epidural anestezi oluşturmak için lokal anestezi solüsyonunun bolus uygulanmasının bölünmüş doz uygulamasına göre daha çok hipotansiyona neden olduğunu ancak daha hızlı duyusal blok geliştirdiğini bildirmişlerdir. Yapmış olduğumuz çalışmada duyusal blok seviyesi T4 seviyesine ulaştıktan sonra hastalara propofol infüzyonu başladığımız için sedasyon başlangıcından sonra pinprick testi uygulamadık. Hipotansiyonun sedasyon başlangıcından sonra epidural anestezi seviyesinin daha üst segmentlere yükselmesinden de kaynaklanabileceği kanaatindeyiz.

Üst batin operasyonu geçiren hastalarda subdiyafragmatik periton irritasyonu ve mezenter traksiyona bağı sağ omuz ağrısı görülebilmektedir (30, 31, 139). Bilinci açık hastalarda pnömoperitonyum karın içi basınç artışına bağı rahatsızlık hissi oluşturabilir. Torakal epidural anestezi uygulaması ile laparoskopik kolesistektomi operasyonu geçiren hastalarda anksiyete ve omuz ağrısını önlemek amacıyla Gupta ve ark. midazolam ve ketamin, Hajong ve ark. intravenöz fentanil, Lee ve ark. intravenöz midazolam ve fentanil, Tekelioğlu ve ark. propofol infüzyonu kullanmışlardır (26, 28, 136, 140).

Propofolün sedasyon ve anksiyolitik özelliği nedeniyle rejyonel anestezi uygulamalarında sürekli infüzyon şeklinde kullanıldığında stabil bir sedasyon sağladığı gösterilmiştir (141). Ghimire ve ark. (142) spinal anestezi uyguladıkları 120 hastayı üç gruba ayırmışlar ve hastalara 25, 50 ve 75 mcg/kg/dakika propofol infüzyonu uygulamışlar. Hastaların sedasyon skorunu, hemodinamik parametrelerini, memnuniyet seviyelerini ve solunumsal parametrelerini incelemişlerdir. Sedasyon için en optimal dozun 50 mcg/kg/dk olduğunu bildirmişlerdir.

Biz de çalışmamızda pnömoperitonyum ve omuz ağrısının verebileceği rahatsızlığı önlemek amacıyla hastalara propofol infüzyonunu 3 mg/kg/saat (50 mcg/kg/dk) dozundan uyguladık. Propofol infüzyonuna rağmen omuz ağrısından rahatsız olan hastalara intravenöz 1 mcg/kg fentanil uyguladık. Çalışmamızda beş hastada omuz ağrısı gelişti. Bu hastalara iv fentanil uygulanarak operasyonun devamlılığı sağlandı ve genel anesteziye geçilme ihtiyacı duyulmadı.

Ciofolo ve ark. (139) TEA uygulanan hastalarda yüz maskesiyle oksijen verilmesinin pnömoperitonyumun neden olabileceği solunumsal asidozu önleyebileceğini göstermişlerdir. Biz de TEA uygulanan hastalarda yaptığımız kan gazı analizinde belirgin hipoksi, hiperkarbi ve solunumsal asidoz saptamadık.

Epidural anestezi uygulaması esnasında durameter delinmesi postdural baş ağrısına neden olabilir (39, 143). Scherer ve ark. (144) majör abdominal cerrahi sonrası postoperatif analjezi amacıyla TEA uygulanan 1071 hastanın 13'ünde işlem esnasında durameter delinmesi gerçekleştiğini bildirmişlerdir. Griffin ve ark. (145) obstetrik cerrahi planlanan 165 kadın olguda yaptıkları çalışmada olgulara median ve paramedian yaklaşımla epidural anestezi uygulamış, paramedian yaklaşımla epidural anestezi uygulanan hastalarda daha çok baş ağrısı geliştiğini rapor etmişlerdir. Biz de çalışmamızda TEA uygulamasını paramedian yaklaşımla uyguladık. Yapmış olduğumuz çalışmada 1 hastada işlem esnasında dura delinmesi meydana gelmiştir. Dura delinmesi olan hastada işlem sonrası 4. günde baş ağrısı gelişmiştir. Hastanın semptomları yatak istirahati, hidrasyon ve medikal tedavi ile gerilemiştir. Hastaya epidural kan yaması uygulanmasına gereksinim duyulmamıştır.

6. SONUÇ

1-TEA grubunda pnömoperitonyum ve propofol sedasyonuna sekonder hiperkarbi gelişmediğini tespit ettik.

2-TEA uygulanan hastalarda yüksek volüm ve hızda lokal anesteziik solüsyonunun epidural aralığa uygulanmasının hipotansiyon gelişme sıklığını arttırtığı tespit edildi.

3-Laparoskopik kolesistektomi operasyonu geçiren hastalarda TEA genel anesteziye göre cerrahi uyarana daha iyi bir hemodinamik yanıt sağlamaktaydı.

4-Çalışmamızda kortizol yanıtının her iki grupta da yeteri kadar baskılanmadığı görüldü.

5- Her iki grupta ACTH ve adrenalın seviyelerinin başlangıç değerine göre artış gösterdiğini ancak TEA grubunda ACTH ve adrenalın seviyelerinin genel anestezi grubuna göre daha az artmış olduğunu tespit ettik.

6- Bu bulguların ışığında laparoskopik kolesistektomi operasyonlarında uygulanan torakal epidural anestezinin cerrahi uyarana daha iyi hemodinamik yanıt sağladığını ve stres yanıtını genel anesteziye göre daha iyi baskıladığını düşünmekteyiz.

7. KAYNAKLAR

1. Göney E. Endoskopik (Laparoskopik) cerrahinin tarihçesi. *Türkiye Klinikleri Journal of Medical Sciences*. 1994; 14(2):79-86.
2. Frederic J, Gerges M, Ghassan E, Kanazi M. Anesthesia for laparoscopy: review. *J Clin Anesth*. 2006; 18:67-78.
3. Vretzakis G, Bareka M, Aretha D, Karanikolas M. Regional anesthesia for laparoscopic surgery: a narrative review. *Journal of Anesthesia*. 2014; 28(3):429-446.
4. Zhang H-W, Chen Y-J, Cao M-H, Ji F-T. Laparoscopic cholecystectomy under epidural anesthesia: a retrospective comparison of 100 patients. *The American Surgeon*. 2012; 78(1):107-110.
5. Derbyshire D, Smith G. Sympathoadrenal responses to anaesthesia and surgery. *British Journal of Anaesthesia*. 1984; 56(7):725-739.
6. Hall G. The anaesthetic modification of the endocrine and metabolic response to surgery. *Annals of the Royal College of Surgeons of England*. 1985; 67(1):25-29.
7. Kehlet H. Stress free anaesthesia and surgery. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*. 1979; 23(6):503-504.
8. Goldmann A, Hoehne C, Fritz GA, Unger J, Ahlers O, Nachtigall I. Combined vs. Isoflurane/Fentanyl anesthesia for major abdominal surgery: Effects on hormones and hemodynamics. *Medical Science Monitor*. 2008; 14(9):CR445-CR452.
9. Iwasaki M, Edmondson M, Sakamoto A, Ma D. Anesthesia, surgical stress, and “long-term” outcomes. *Acta Anaesthesiologica Taiwanica*. 2015; 53(3):99-104.
10. Kayhan Z. Bölgesel (Torasik Epidural) anestezi ve stres yanıt. *TARK Özet Kitabı Kuşadası*. 2000; S:26-30.
11. Hadimioglu N, Ulugol H, Akbas H, Coskunfirat N, Ertug Z, Dinckan A, editors. Combination of epidural anesthesia and general anesthesia attenuates stress response to renal transplantation surgery. *Transplantation Proceedings*. 2012; 44(10):2949-2954.
12. Das W, Bhattacharya S, Ghosh S, Saha S, Mallik S, Pal S. Comparison between general anesthesia and spinal anesthesia in attenuation of stress response in laparoscopic cholecystectomy: A randomized prospective trial. *Saudi Journal of Anaesthesia*. 2015; 9(2):184-188.
13. Day A, Smith R, Scott M, Fawcett W, Rockall T. Randomized clinical trial investigating the stress response from two different methods of analgesia after laparoscopic colorectal surgery. *British Journal of Surgery*. 2015; 102(12):1473-1479.
14. Fant F, Tina E, Sandblom D, Andersson S-O, Magnuson A, Hultgren-Hörnkvist E. Thoracic epidural analgesia inhibits the neuro-hormonal but not the acute inflammatory stress response after radical retropubic prostatectomy. *British Journal of Anaesthesia*. 2013; 110(55):747-757.
15. Soper NJ. Laparoscopic general surgery—past, present, and future. *Surgery*. 1993; 113(1):1-3.
16. Stellato TA. History of laparoscopic surgery. *The Surgical Clinics of North America*. 1992; 72(5):997-1002.

17. Taskın M, Zengin K: Laparoskopik Cerrahinin Tarihçesi. Alemdaroglu K, Taskın M, Apaydın B. Editörler. Laparoskopik Cerrahi. İstanbul Ü Basımevi ve Film Merkezi, İstanbul. 1995; S:1-5.
18. Peters JH, Ellison EC, Innes JT, Liss JL, Nichols KE, Lomano JM, Roby SR, Front ME, Carey LC. Safety and efficacy of laparoscopic cholecystectomy. A prospective analysis of 100 initial patients. *Annals of Surgery*. 1991; 213(1):3-12.
19. Johnson D, Litwin D, Osachoff J, McIntosh D, Bersheid B, Church D. Postoperative respiratory function after laparoscopic cholecystectomy. *Surgical Laparoscopy Endoscopy & Percutaneous Techniques*. 1992; 2(3):221-226.
20. Marco A. Anesthesia for a patient undergoing laparoscopic cholecystectomy. *Anesthesiology*. 1990; 73:1268-1271.
21. Cunningham AJ, Brull SJ. Laparoscopic cholecystectomy: anesthetic implications. *Anesthesia & Analgesia*. 1993; 76(5):1120-1133.
22. Özcengiz D, Özbek H. Anestezi El Kitabı. Nobel Tıp Kitabevleri, Adana. 1998; S:384-385.
23. Kayhan Z. Klinik Anestezi. 3. Baskı, Logos Yayıncılık, İstanbul. 2004; S:406-435.
24. Joris J, Ledoux D, Honore P, Lamy M. Ventilatory effects of CO₂ insufflation during laparoscopic cholecystectomy. *The Journal of the American Society of Anesthesiologists*. 1991; 75(3):A121-A127.
25. Bilgi M, Alshair EE, Göksu H, Sevim O. Laparoskopik kolesistektomi hastalarında torakal epidural anestezi deneyimlerimiz: doksan altı hastanın retrospektif analizi. *Türk Anestezi ve Reanimasyon Dergisi*. 2015; 43(3): 29-34
26. Tekelioğlu ÜY, Göksu S, Bilgi M, Akyıldız A. Laparoskopik kolesistektomide propofol infüzyonu ile torasik epidural anestezi ve analjezi kombinasyonu. *AJCI*. 2015; 9(3):143-145.
27. Bessa SS, Katri KM, Abdel-Salam WN, El-Kayal E-SA, Tawfik TA. Spinal versus general anesthesia for day-case laparoscopic cholecystectomy: A prospective randomized study. *Journal of Laparoendoscopic & Advanced Surgical Techniques*. 2012; 22(6):550-555.
28. Lee JH, Huh J, Kim DK, Gil JR, Min SW, Han SS. Laparoscopic cholecystectomy under epidural anesthesia: a clinical feasibility study. *Korean Journal of Anesthesiology*. 2010; 59(6):383-388.
29. Taylor E, Feinstein R, White P, Soper N. Anesthesia for laparoscopic cholecystectomy. Is nitrous oxide contraindicated? *Anesthesiology*. 1992; 76(4):541-543.
30. Dureuil B, Viires N, Cantineau J, Aubier M, Desmonts J. Diaphragmatic contractility after upper abdominal surgery. *Journal of Applied Physiology*. 1986; 61(5):1775-1780.
31. Ford GT, Guenter CA. Toward Prevention of Postoperative Pulmonary Complications 1. *American Review of Respiratory Disease*. 1984; 130(1):4-5.
32. Kayhan Z. Klinik Anestezi. 3. Baskı, Logos Yayıncılık, İstanbul. 2004; S:524-589.
33. Raj P.P, Heavner J, Aldemir T, Yücel A. Santral sinir blokları. Erdine S. Editör. Rejyonal anestezi. Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul. 2005; S:135-157.

34. Katz J. Atlas of Regional Anesthesia. A publish division of Prentice –Hall. United States of America 1985; P:245-260.
35. Morgan GE, Spinal, Epidural ve Kaudal Bloklar. Cuhruk H, Çeviri Editörü. Morgan & Mikhail Klinik Anesteziyoloji 5. Baskı, Güneş Tıp Kitabevleri, Ankara. 2014; S:937-974
36. Brull R, Macfarlane A, Chan Vincent WSC, Spinal, Epidural and Caudal Anesthesia. Miller RD Editor, Miller's Anesthesia 8th Ed, Saunders, Canada. 2015; P:1684-1720
37. Doğru S, Kaya Z, Doğru HY. Epidural anestezinin ciddi komplikasyonları. Dicle Medical Journal. 2012; 1(39):320-324.
38. Bernard CM, Hostetter LS, Epidural and Spinal Anesthesia. Barash PG, Cullen BF, Stoelting RK, Cahalan MK, Stock MC, Ortega R Editors, Clinical Anesthesia. 7th Ed, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia. 2013; P:905-936
39. Bezov D, Lipton RB, Ashina S. Post-Dural puncture headache: Part I diagnosis, epidemiology, etiology, and pathophysiology. Headache: The Journal of Head and Face Pain. 2010; 50(7):1144-1152.
40. Turnbull D, Shepherd D. Post-dural puncture headache: pathogenesis, prevention and treatment. British journal of anaesthesia. 2003; 91(5):718-729.
41. Hendricks M, Stocks GM. Post-dural puncture headache in the parturient. Anaesthesia & Intensive Care Medicine. 2007; 8(8):309-311.
42. Souza RdL, Andrade LOF, Silva JB, Silva LACd. Neuraxial hematoma after epidural anesthesia. Is it possible to prevent or detect it? Report of two cases. Revista Brasileira de Anestesiologia. 2011; 61(2):221-224.
43. Sertöz N, Demir F, Ayanoğlu HÖ. Epidural kateter çekilmesi sonrası spinal hematom. Journal of the Turkish Anaesthesiology & Intensive Care Society-JTAICS/Türk Anestezi ve Reanimasyon Dergisi. 2010;38(2):146-150.
44. Djurberg H, Haddad M. Anterior spinal artery syndrome. Anaesthesia. 1995; 50(4):345-348.
45. Peng A, Behar S, Blancato L. Reduction of postlumbar puncture backache by the use of field block anesthesia prior to lumbar puncture. Anesthesiology. 1985; 63(2):227.
46. Aslan K, Tuncel G. Epidural analjezi ve komplikasyonları. Türkiye Klinikleri Journal of Medical Sciences. 2003; 23(5):430-406.
47. McLeod G, Cumming C. Thoracic epidural anaesthesia and analgesia. Continuing Education in Anaesthesia, Critical Care & Pain. 2004; 4(1):16-9.
48. Ulke Z, Sentürk M. Non-analgesic effects of thoracic epidural anesthesia. Agri: Agri (Algoloji) The journal of the Turkish Society of Algology. 2007; 19(2):6-12.
49. Liu S, Carpenter RL, Neal JM. Epidural anesthesia and analgesia. Their role in postoperative outcome. 1995; 82(6):1474-1506
50. Kozian A, Schilling T, Hachenberg T. Non-analgetic effects of thoracic epidural anaesthesia. Current Opinion in Anesthesiology. 2005; 18(1):29-34.

51. Saada M, Duval A, Bonnet F, Rey B, Castillon G, Macquin-Mavier I, Cabrit R, Boico O, Castaigne A. Abnormalities in myocardial segmental wall motion during lumbar epidural anesthesia. *Anesthesiology*. 1989; 71(1):26-32.
52. Blomberg S, Emanuelsson H, Kvist H, Lamm C, Ponten J, Waagstein F, Ricksten SE. Effects of thoracic epidural anesthesia on coronary arteries and arterioles in patients with coronary artery disease. *Anesthesiology*. 1990; 73(5):840-847.
53. Nygård E, Kofoed KF, Freiberg J, Holm S, Aldershvile J, Eliassen K, Kelbaek H. Effects of high thoracic epidural analgesia on myocardial blood flow in patients with ischemic heart disease. *Circulation*. 2005; 111(17):2165-2170.
54. Schmidt C, Hinder F, Van Aken H, Theilmeier G, Bruch C, Wirtz SP, Bürkle H, Gühs T, Rothenburger M, Berendes E. The effect of high thoracic epidural anesthesia on systolic and diastolic left ventricular function in patients with coronary artery disease. *Anesthesia & Analgesia*. 2005; 100(6):1561-1569.
55. Moraca RJ, Sheldon DG, Thirlby RC. The role of epidural anesthesia and analgesia in surgical practice. *Annals of Surgery*. 2003; 238(5):663.
56. Raj PP, Pai U and Hick-S M: Epidural Anesthesia. In: Raj PP. Editor. *Practical Management of Pain* 2th.Ed. Mosby Year Book, Inc, USA. 1992; P:766-777.
57. Ferrante FM and VadeBoncour TR. Epidural Analgesia with Combinations of Local Anesthetics and Opioids. In: Ferrante FM and VadeBoncour TR Editors. *Postoperative Pain Management*. Churchill Livingstone Inc, New York. 1993; P:305-333.
58. Kohrs R, Hoenemann CW, Feirer N, Durieux ME. Bupivacaine inhibits whole blood coagulation in vitro. *Regional Anesthesia and Pain Medicine*. 1999; 24(4):326-330.
59. Salzer GM, Klingler P, Klingler A, Unger A. Pain treatment after thoracotomy: Is it a special problem? *The Annals of Thoracic Surgery*. 1997; 63(5):1411-1414.
60. Fratacci M, Kimball W, Wain J, Kacmarek R, Polaner D, Zapol W. Diaphragmatic shortening after thoracic surgery in humans. Effects of mechanical ventilation and thoracic epidural anesthesia. *Anesthesiology*. 1993; 79(4):654-665.
61. Manikian B, Cantineau J, Bertrand M, Kieffer E, Sartene R, Viars P. Improvement of diaphragmatic function by a thoracic extradural block after upper abdominal surgery. *Anesthesiology*. 1988; 68(3):379-386.
62. Veering BT. Cardiovascular and pulmonary effects of epidural anaesthesia. *Minerva Anesthesiologica*. 2003; 69(5):433-437.
63. Carpenter RL. Gastrointestinal benefits of regional anesthesia/analgesia. *Regional Anesthesia and Pain Medicine*. 1996; 21(6):13-17.
64. Kayaalp SO, Lokal Anestezikler. Kayaalp SO Editör. *Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji*, Hacettepe Taş, Ankara. 2002; S:792-806
65. Buckenmaier III CC, Bleckner LL. Anaesthetic agents for advanced regional anaesthesia. *Drugs*. 2005; 65(6):745-759.
66. Kayhan Z. *Klinik Anestezi*. 3. Baskı, Logos Yayıncılık, İstanbul. 2004; S:503-23.

67. Erdine S. Rejyonel Anestezi. 2. Baskı, Nobel Tıp Kitapevleri, Ankara. 2008; S:23-45
68. Alpaslan C. Diş Hekimliğinde Sık Kullanılan İlaçlar, Atlas Kitapçılık, Ankara. 2014; S:129-141
69. Morgan GE, Lokal Anestezikler, Cuhruk H, Çeviri Editörü. Morgan&Mikhail Klinik Anesteziyoloji 5. Baskı, Güneş Tıp Kitabevleri, Ankara. 2014; S:263-276
70. Fozzard H, Lee P, Lipkind G. Mechanism of local anesthetic drug action on voltage-gated sodium channels. *Current Pharmaceutical Design*. 2005; 11(21):2671-2686.
71. Collins VJ. Principles of Anaesthesiology. 3th Ed, Lea and Febrieger Ed Philadelphia. 1993; P:1231-1281
72. Enneking FK. Local Anesthetics and Additives. *Anesthesia & Analgesia*. 2001; 92(3):32-36.
73. Covino BG, Wildsmith JAW. Clinical Pharmacology of Local Anaesthetic Agents. In: Cousins MJ, Bridenbaugh PO. Editors. *Neural Blockade in Clinical Anesthesia and Management of Pain*, 3th Ed, Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia. 1998; P:97-128
74. Brown DL. Regional Anesthesia and Analgesia. WB Saunders, Philadelphia. 1996; P:124-142
75. Berde CB, strichartz RC, Local Anesthetics. Miller RD Editor, Miller's Anesthesia 8th Ed, Saunders, Canada. 2015; P:1028-1053
76. Lin Y,Liu SS, Local Anesthetics. Barash PG, Cullen BF, Stoelting RK, Cahalan MK, Stock MC, Ortega R Editors, *Clinical Anesthesia*. 7th Ed, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia. 2013; P:561-582
77. Rossi, S. Australian Medicines Handbook. Australian Medicines Handbook, Adelaide. 2006; P:23-28
78. Karinen J, Mäkääinen L, Alahuhta S, Jouppila R, Jouppila P. Single bolus compared with a fractionated dose injection technique of bupivacaine for extradural Caesarean section: effect on uteroplacental and fetal haemodynamic state. *British Journal of Anaesthesia*. 1996; 77(2):140-144.
79. Price M, Reynolds F, Morgan B. Extending epidural blockade for emergency caesarean section evaluation of 2% lignocaine with adrenaline. *International Journal of Obstetric Anesthesia*. 1991; 1(1):13-18.
80. Crochetière CT, Trépanier CA, Côté JJ. Epidural anaesthesia for caesarean section: comparison of two injection techniques. *Canadian Journal of Anaesthesia*. 1989; 36(2):133-136.
81. Moir D. Local anaesthetic techniques in obstetrics. *British Journal of Anaesthesia*. 1986; 58(7):747-759.
82. Sharrock NE, Mineo R, Stanton J, Ennis III WJ, Urmey WF, Arthur GR. Single versus staged epidural injections of 0.75% bupivacaine: pharmacokinetic and pharmacodynamic effects. *Anesthesia & Analgesia*. 1994; 79(2):307-312.
83. Kehlet H, Dahl JB. Anaesthesia, surgery, and challenges in postoperative recovery. *The Lancet*. 2003; 362(9399):1921-1928.
84. Geçim İE, Demirkan A. Schwartz's Cerrahinin İlkeleri, Türkçe Çeviri. 8. Baskı, Tarlan Ltd. Şti, Ankara. 2008; S:3-53

85. Pober JS, Cotran RS. Cytokines and endothelial cell biology. *Physiol Rev.* 1990; 70(2):427-1451.
86. Schwartz JJ, Akhtar S, Rosenbaum SH, Endocrine Function. Barash PG, Cullen BF, Stoelting RK, Cahalan MK, Stock MC, Ortega R Editors, *Clinical Anesthesia.* 7th Ed, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia. 2013; P:1326-1355
87. Torkut N, Çelebi H, Özkurt M. Cerrahiye endokrin ve metabolik yanıtın baskılanmasında çeşitli anestetik yöntemlerin rolü. *Türk Anestezi ve Rean Cem Mec.* 1991; 18(4):202.
88. Traynor C, Hall G. Endocrine and metabolic changes during surgery: anaesthetic implications. *British Journal of Anaesthesia.* 1981; 53(2):153-160.
89. Malazgirt Z. Travmaya Nöroendokrin, İmmün Ve Metabolik Cevaplar. Şahinoğlu AH. Editör. *Yoğun Bakım Sorunları ve Tedavileri*, 3. Baskı, Türkiye Klinikleri, Ankara. 2003; S: 305-330
90. Netter FH. The CIBA Collection Of Medical Illustrations: Endocrine System And Selected Metabolic Diseases Second Printing, Coler Engroving By Enbossy. Photo Engroving Co, New York. 1973; P:54-68
91. Warwick R, Williams PL. *Gray's Anatomy.* 35th Ed, Langman Group Ltd, Edinburgh. 1973; P: 904 -912.
92. Wallash B, Shoemaker WC. *Textbook of Critical Care.* 4nd Ed, WB Saunders Company, London. 1998; P:1230-1321
93. Seitz W, Luebbe N, Bechstein W, Fritz K, Kirchner E. A comparison of two types of anaesthesia on the endocrine and metabolic responses to anaesthesia and surgery. *European Journal of Anaesthesiology.* 1986; 3(4):283-294.
94. Bessey PQ, Watters JM, Aoki TT, Wilmore DW. Combined hormonal infusion simulates the metabolic response to injury. *Annals of Surgery.* 1984;200(3):264.
95. Burtis CA, Ashwood E. *Klinik Kimyada Temel İlkeler* (çev ed: Aslan Diler). Palme Yayıncılık, Ankara. 2005; S:822-883
96. Biebuyck JF, Phil D. The metabolic response to stress: an overview and update. *Anesthesiology.* 1990;73(4):308-327.
97. Fortacín CB, Fortuño MdML, Puig CE, Casas GI, Prunera NM, Morillo DV. Effectiveness of preoperative visit on anxiety, pain and wellbeing/Efectividad de la visita prequirúrgica sobre la ansiedad, el dolor y el bienestar. *Enfermería Global.* 2015; 14(3):41-51.
98. Taşdemir A, Erakgün A, Deniz MN, Çertuğ A. Preoperatif bilgilendirme yapılan hastalarda ameliyat öncesi ve sonrası anksiyete düzeylerinin state-trait anxiety inventory test ile karşılaştırılması. *Turk J Anaesth Reanim.* 2013; 41:44-49.
99. Viganò J, Cereda E, Caccialanza R, Carini R, Cameletti B, Spampinato M, Dionigo P. Effects of preoperative oral carbohydrate supplementation on postoperative metabolic stress response of patients undergoing elective abdominal surgery. *World Journal of Surgery.* 2012; 36(8):1738-1343.
100. Lewis JW. Multiple Neurochemical and hormonal mechanisms of stress-induced analgesia. *Annals of the New York Academy of Sciences.* 1986; 467(1):194-204.

101. Kay N, Allen M, Bullingham R, Baldwin D, McQuay R, Moore H, Price RK, Sear JW. Influence of meptazinol on metabolic and hormonal responses following major surgery. *Anaesthesia*. 1985; 40(3):223-228.
102. Lacoumenta S, Paterson J, Hall G, Yeo T, Burrin J, Bloom S. Fentanyl and the β -endorphin, ACTH and glucoregulatory hormonal response to surgery. *British Journal of Anaesthesia*. 1987; 59(6):713-720.
103. Watanabe K, Kashiwagi K, Kamiyama T, Yamamoto M, Fukunaga M, Inada E, et al. High-dose remifentanyl suppresses stress response associated with pneumoperitoneum during laparoscopic colectomy. *Journal of Anesthesia*. 2014; 28(3):334-340.
104. Pflug A, Halter JB. Effect of spinal anesthesia on adrenergic tone and the neuroendocrine responses to surgical stress in humans. *Anesthesiology*. 1981; 55(2):120-126.
105. Aydın Ö, Aldemir M, Taçyıldız İ, Girgin S, Şen T, Baç B. Perifoperatif ibuprofen tedavisinin cerrahi stres üzerindeki hormonal ve metabolik etkileri. *Ulusal Travma Acil Cerrahi Derg*. 2002; 8(1):6-10.
106. Coloma M, Chiu JW, White PF, Armbruster SC. The use of esmolol as an alternative to remifentanyl during desflurane anesthesia for fast-track outpatient gynecologic laparoscopic surgery. *Anesthesia & Analgesia*. 2001; 92(2):352-357.
107. Joris JL, Noirot DP, Legrand MJ, Jacquet NJ, Lamy ML. Hemodynamic changes during laparoscopic cholecystectomy. *Anesthesia & Analgesia*. 1993; 76(5):1067-1071.
108. Dexter S, Griffith J, Grant P, McMahon M. Activation of coagulation and fibrinolysis in open and laparoscopic cholecystectomy. *Surgical Endoscopy*. 1996; 10(11):1069-1074.
109. Karayiannakis A, Makri G, Mantzioka A, Karousos D, Karatzas G. Systemic stress response after laparoscopic or open cholecystectomy: a randomized trial. *British Journal of Surgery*. 1997; 84(4):467-471.
110. Schauer PR, Sirinek KR. The laparoscopic approach reduces the endocrine response to elective cholecystectomy. *The American Surgeon*. 1995; 61(2):106-111.
111. Aono H, Takeda A, Tarver SD, Goto H. Stress responses in three different anesthetic techniques for carbon dioxide laparoscopic cholecystectomy. *Journal of Clinical Anesthesia*. 1998; 10(7):546-550.
112. Aerts R, Penninckx F. The burden of gallstone disease in Europe. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2003; 18(s3):49-53.
113. Barbara L, Sama C, Labate AMM, Taroni F, Rusticali AG, Festi D, et al. A population study on the prevalence of gallstone disease: the Sirmione Study. *Hepatology*. 1987; 7(5):913-917.
114. Festi D, Dormi A, Capodicasa S, Staniscia T, Attili AF, Loria P, et al. Incidence of gallstone disease in Italy: results from a multicenter, population-based Italian study (the MICOL project). *World J Gastroenterol*. 2008; 14(34):5282-5289.
115. Lowenfels A, Velema J. Estimating gallstone incidence from prevalence data. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*. 1992; 27(11):984-986.

116. Gramatica L, Brasesco O, Luna AM, Martinessi V, Panebianco G, Labaque F, et al. Laparoscopic cholecystectomy performed under regional anesthesia in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Surgical Endoscopy And Other Interventional Techniques*. 2002; 16(3):472-475.
117. Kim Y, Lee J, Jin H, Chae W, Kim S. Thoracic epidural anesthesia for laparoscopic cholecystectomy in an elderly patient with severely impaired pulmonary function tests. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*. 2007; 51(10):1394-6139.
118. Kayhan Z. *Klinik Anestezi*. 3. Baskı, Logos Yayıncılık, İstanbul. 2004; S:406-435
119. Burton D, Nicholson G, Hall G. Endocrine and metabolic response to surgery. *Continuing Education in Anaesthesia, Critical Care & Pain*. 2004; 4(5):144-147.
120. Desborough J. The stress response to trauma and surgery. *British Journal of Anaesthesia*. 2000; 85(1):109-117.
121. Ersoy A, Altan A, Bilen A, Türkmen A, Baturay F, Kamalı S. Kombine genel ve epidural anestezi ile genel anestezinin hemodinamik stabilite, stres yanıt ve sevofluran gereksinimi açısından karşılaştırılması. *Okmeydanı Tıp Dergisi*. 2011; 27(2):89-96
122. Atia A, Abdel-Rahman K. Combined thoracic epidural with general anesthesia vs. general anesthesia alone for major abdominal surgery: anesthetic requirements and stress response. *Journal of Anesthesia and Clinical Research*. 2016; 7(617):616-621.
123. Brodner G, Van Aken H, Hertle L, Fobker M, Von Eckardstein A, Goeters C, et al. Multimodal perioperative management—combining thoracic epidural analgesia, forced mobilization, and oral nutrition—reduces hormonal and metabolic stress and improves convalescence after major urologic surgery. *Anesthesia & Analgesia*. 2001; 92(6):1594-1600.
124. Calvo-Soto P, Martı́nez-Contreras A, Trujillo-Hernandez B, Peraza-Garay F, Vásquez C. Spinal—general anaesthesia decreases neuroendocrine stress response in laparoscopic Cholecystectomy. *Journal of International Medical Research*. 2012; 40(2):657-665.
125. Sidiropoulou I, Tsaousi GG, Pourzitaki C, Logotheti H, Tsantilas D, Vasilakos DG. Impact of anesthetic technique on the stress response elicited by laparoscopic cholecystectomy: a randomized trial. *Journal of Anesthesia*. 2016; 30(3):522-525.
126. Kahokehr A, Sammour T, Sirinivasa S, Hill AG. Metabolic response to abdominal surgery: the 2-wound model. *Surgery*. 2011; 149(3):301-304.
127. Tsuji H, Asoh T, Takeuchi Y, Shirasaka C. Attenuation of adrenocortical response to upper part of abdominal surgery with epidural blockade. *Br J Surg* 1983; 70:122-4.
128. Naito Y, Tamai S, Shingu K, Shindo K, Matsui T, Segawa, Nakai Y, Mori K. Responses of plasma adrenocorticotrophic hormone, cortisol, and cytokines during and after upper abdominal surgery. *Anesthesiology*. 1992; 77(3):426-431.
129. Ceylan BG, Eroğlu F, Yavuz L. Epidural anestezi stresinde kortizolün rolü. *SDÜ Tıp Fakültesi Dergisi*. 2012; 9(1):7-8

- 130 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(6):1215-24.
131. Chakravarthy M, Thimmangowda P, Krishnamurthy J, Nadiminti S, Jawali V. Thoracic epidural anesthesia in cardiac surgical patients: a prospective audit of 2,113 cases. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*. 2005; 19(1):44-48.
132. Freise H, Van Aken H. Risks and benefits of thoracic epidural anaesthesia. *British Journal of Anaesthesia*. 2011; 107(6):859-868.
133. Ross SB, Mangar D, Karlinski R, Camporesi E, Downes K, Luberic K, et al. Laparo-endoscopic single-site (LESS) cholecystectomy with epidural vs. general anesthesia. *Surgical Endoscopy*. 2013; 27(5):1810-1819.
134. Wattwil M, Sundberg A, Arvill A, Lennquist C. Circulatory changes during high thoracic epidural anaesthesia-influence of sympathetic block and of systemic effect of the local anaesthetic. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*. 1985; 29(8):849-855.
135. Gupta A, Gupta K, Gupta PK, Agarwal N, Rastogi B. Efficacy of thoracic epidural anesthesia for laparoscopic cholecystectomy. *Anesthesia: Essays and Researches*. 2011; 5(2):138.
136. Dhumane P, Adkine B. Efficacy of Thoracic Epidural Anaesthesia for Laparoscopic Cholecystectomy. *Research Chronicle in Health Sciences*. 2015; 1(4):218-225
- 137 Ross SB, Mangar D, Karlinski R, Camporesi E, Downes K, Luberic K, Haines K. Laparo-endoscopic single-site (LESS) cholecystectomy with epidural vs. general anesthesia. *Surg Endosc* 2013;27(5):1810-1819
- 138 Arık H, Erhan ÖL, Özer AB, Yıldızhan Ö. Epidural anesteziye tek doz ve fraksiyone uygulanan lokal anesteziğin hemodinamiye etkisinin ejeksiyon fraksiyonuna göre değerlendirilmesi. *Turkish Journal of Geriatrics* 2012;15(4):439-444
139. Ciofolo M, Clergue F, Seebacher J, Lefebvre G, Viars P. Ventilatory effects of laparoscopy under epidural anesthesia. *Anesthesia & Analgesia*. 1990; 70(4):357-361.
- 140 Hajong R, Khariong PDS, Baruah AJ, Anand M, Khongwar D. Laparoscopic cholecystectomy under epidural anesthesia: A feasibility study. *North American journal of Medical Sciences*. 2014;6(11):566-569.
141. Takeshita M, Karaba T, Tanaka N, Kondou O, Watanabe Y, Takasaki M. Sedative and hypnotic properties of propofol during epidural or spinal anesthesia. *Masui The Japanese journal of Anesthesiology*. 1998;47(9):1099-1103.
142. Ghimire A, Bhattarai B, Rahman T, Singh S, Koirala S, Tripathi M. Propofol sedation during spinal anaesthesia-a dose finding study. *Kathmandu University Medical Journal*. 2012; 9(3):170-173.
143. Tapar H, Kaya Z, Süren M. Post dural puncture headache. *Journal of Contemporary Medicine*. 2013;3(1): 66-70.

144. Scherer R, Scmultzer M, Giebler R, Erhard J, Stöcker L, Kox WJ. Complications related to thoracic epidural analgesia: a prospective study in 1071 surgical patients. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*, 1993;37(4): 370-374
145. Griffin RM, Scott RPF. A comparison between the midline and paramedian approach to the extradural space. *Anaesthesia* 1984;39(6):584–586.

