



Genel Anestezi ile Birlikte Uygulanan Epidural Anestezi Yönteminin Kalça ve Diz Artroplastilerinde Oluşan Stres Yanıt Üzerindeki Etkilerinin Araştırılması

Investigation of Effects of Epidural Anaesthesia Combined with General Anaesthesia on the Stress Response in Patients Undergoing Hip and Knee Arthroplasty

Yeliz Sağlık¹, Dilek Yazıcıoğlu², Osman Çiçekler², Haluk Gümüş²

¹Sağlık Bakanlığı Uşak Devlet Hastanesi, Anestezi ve Reanimasyon Kliniği, Uşak, Türkiye

²Sağlık Bakanlığı Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Anestezi ve Reanimasyon Kliniği, Ankara, Türkiye

Amaç: Genel anestezi ve genel anestezi ile birlikte uygulanan epidural anestezinin, adrenokortikotropik hormon (ACTH), kortizol, glukoz ve insülin düzeylerinin yanı sıra hemodinamik değişiklikler ile değerlendirilen stres yanıt üzerindeki etkilerinin araştırılmasıdır.

Yöntemler: Kalça ve diz artroplastisi yapılan, Amerikan Anestezistler Derneği fizyolojik durumu I-II olan, 42 hasta rastgele genel anestezi (Grup G) ve genel anestezi+epidural anestezi (Grup E) gruplarına ayrıldı. Epidural anestezi; Grup E'deki hastalara %0,5 bupivakain ile uygulandı, lomber epidural kateter yerleştirildi. Duyu bloğunun T10 seviyesine ulaştığı tespit edildikten sonra hastalara genel anestezi uygulandı. Genel anestezi; her iki grupta da standardize edildi. Plazma ACTH, kortizol insülin ve glukoz düzeyleri, preoperatif=t1, cerrahi insizyondan sonra=t2, postoperatif 2. saat=t3 ve 24. saat=t4'te ölçüldü. Hastaların perioperatif kalp hızı, kan basınçları ve postoperatif ağrı skorları ve morfin tüketimleri tespit edildi.

Bulgular: ACTH, Grup G'de, Grup E'den yüksekti [Grup G, t2: 71,4±39,9 pg mL⁻¹ ve t3: 578,6±566,1 pg mL⁻¹, Grup E'de t2: 20,2±16,2 pg mL⁻¹, t3: 56,3±73,6 pg mL⁻¹ (p<0,001)]. Kortizol, Grup G'de, Grup E'den yüksekti [Grup G, t3: 33,4±13,1 µg dL⁻¹, t4: 34,1±22,5 µg dL⁻¹ ve Grup E, t3: 19,1±10,3 µg dL⁻¹, t4: 21,3±8,1 µg dL⁻¹ (p=0,001 ve p=0,002)]. Her iki grupta da insülin postoperatif 24. saatte ve glukoz postoperatif 2 ve 24. saatlerde preoperatif düzeylere göre yüksek bulundu. Grup E'de hemodinamik değişkenler daha dengeli seyretti. Grup G'de hastaların ağrı skorları ve morfin tüketimi, Grup E'den yüksek bulundu.

Sonuç: Büyük eklem artroplastilerinde, genel anestezi ile birlikte epidural anestezi uygulanmasının hemodinamik değişkenler, ACTH ve kortizol düzeyleri ile değerlendiren stres yanıtı baskılabileceği ancak insülin ve glukoz düzeylerinin yükselmesini engellemeyebileceği kanısına varıldı.

Anahtar Kelimeler: ACTH, artroplasti, epidural anestezi, kortizol, stres yanıt

Objective: To investigate the effects of general anaesthesia and general+epidural anaesthesia on the stress response which was evaluated with the adrenocorticotropic hormone (ACTH), cortisol, insulin, and glucose levels and the haemodynamic parameters.

Methods: Forty two, American Society of Anesthesiologists physiologic status I-II, patients undergoing hip and knee arthroplasty were randomized into two groups; general anaesthesia (Group G) and general anaesthesia+epidural anaesthesia (Group E). Epidural anaesthesia: patients in Group E received epidural anaesthesia with 0.5% bupivacaine, a lumbar epidural catheter was placed and after achieving sensorial block at T10 dermatome, general anaesthesia was commenced. General anaesthesia was standardized in both groups. Further, plasma ACTH, cortisol, insulin and glucose levels were determined at preoperative=t1, after the surgical incision=t2, postoperative 2nd hour=t3 and postoperative 24th hour=t4. Perioperative heart rate, blood pressures, pain scores and morphine consumption were also determined.

Results: ACTH levels were higher in Group G than Group E [Group G, t2: 71.4±39.9 pg mL⁻¹, t3: 578.6±566.1 pg mL⁻¹, Group E, t2: 20.2±16.2 pg mL⁻¹, t3: 56.3±73.6 pg mL⁻¹ (p<0.001)]. Cortisol, was higher in Group G compared with Group E [Group G, t3: 33.4±13.1 µg dL⁻¹, t4: 34.1±22.5 µg dL⁻¹, Group E, t3: 19.1±10.3 µg dL⁻¹, t4: 21.3±8.1 µg dL⁻¹ (p=0.001 and p=0.002)]. The insulin levels were higher compared with the baseline values at t3, and glucose was higher at t3 and t4 in both groups. Haemodynamic parameters were stable in Group E, and pain scores and morphine consumption were higher in Group G than in Group E.

Conclusion: Our results suggest that general anaesthesia combined with epidural anaesthesia suppressed the stress response, which was evaluated with ACTH, cortisol levels and haemodynamic parameters; however, this method was ineffective to attenuate the increase in glucose and insulin levels.

Keywords: ACTH, arthroplasty, epidural anaesthesia, cortisol, insulin, stress response

Giriş

Cerrahi travmadan sonra ortaya çıkan ve homeostazi korumaya yönelik olan bir dizi nöroendokrin, metabolik ve inflamatuvar değişiklik stres yanıtı oluşturur (1, 2). Cerrahi insizyon, doku hasarı olan bölgedeki afferent sinir uçları aracılığı ile sempatik sinir sistemini ve hipotalamus-hipofiz-adrenal korteks aksını uyararak stres yanıtı başlatır (1-3). Genel olarak katekolaminler ve hipofiz hormonları gibi katabolik hormonların sekresyonu artarken insülin ve testesteron gibi anabolik hormonların sekresyonu azalır (1, 3, 4). Bu değişikliklerin amacı glukoneogenez, glikoliz, proteoliz, lipoliz ve su-tuz tutulması yolu ile enerji substratlarının redistribüsyonunu ve intavasküler volümün artırılmasını sağlamaktır (1, 3, 4). Temelde kan şekeri ve kan basıncını yükselterek organizmayı koruyan bu yanıt, aşırı düzeylerde gerçekleştiğinde organizmaya zarar verir hale gelebilir. Rezervlerin aşırı mobilizasyonu, metabolizmanın katabolik hale kayması, oksijen tüketiminin artması, negatif nitrojen dengesi, insülin direnci, su-tuz retansiyonu nedeniyle tromboembolizm, stres ülserleri, kalp yetmezliği, infarkt ve pulmoner yetersizlik gibi komplikasyonlar ortaya çıkar (4).

Cerrahiye stres yanıtın baskılanması postoperatif sonuçları olumlu etkileyebilir (4-7). Minimal invazif cerrahi tekniklerin kullanılması, beslenmenin düzenlenmesi, ağrının kontrolü, hormonal tedaviler, normotermi korunması gibi yöntemler bu amaçla kullanılmıştır (6). Anestezi yöntemleri de cerrahiye stres yanıtı modifiye etmek için kullanılır (7). Birçok ameliyat türünde farklı anestezi ajanları ve yöntemleri ile cerrahiye karşı oluşan stres yanıtın incelenmesi halen çeşitli araştırmalara konu olmaktadır (8-11). Bu araştırmaların çoğu abdominal cerrahi ile ilgilidir; oluşan stres yanıt cerrahinin niteliği ile de ilişkili olduğundan, anestezi yöntemlerinin farklı cerrahi türlerinde stres yanıtı etkisi araştırılmalıdır (7, 11, 12). Artroplasti ameliyatlarında genel anestezi ile birlikte uygulanan epidural anestezinin, stres yanıt üzerindeki etkisi henüz araştırılmamıştır. Artroplasti ameliyatları belirgin cerrahi stres yanıtı yol açtığı için araştırma bu hasta grubunda yapılmıştır (13-17).

Bu prospektif randomize çalışmanın amacı, büyük eklem artroplastilerinde genel anestezi ve genel anestezi ile birlikte uygulanan epidural anestezinin, cerrahiye karşı oluşan ve plazmadaki adrenokortikotropik hormon (ACTH), kortizol, insülin ve glukoz düzeylerinin yanı sıra hemodinamik değişiklikler ile değerlendirilen stres yanıt üzerindeki etkilerinin karşılaştırılmasıdır.

Yöntemler

Çalışma Sağlık Bakanlığı Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim Araştırma Hastanesi'nde Etik Kurul izni ve hastaların yazılı aydınlatılmış onamları alındıktan sonra yapıldı.

Hastalar: Çalışma, elektif ortopedik diz ve kalça artroplastisi yapılan 20-60 yaş aralığında, Amerikan Anestezistler Derneği

(ASA) fizyolojik durumu I-II ve homeostasis değerlendirme skoru (HOMA) (8) 2,1'in altında olan 42 hastayı kapsamaktadır. Çalışma dışı bırakılma kriterleri: epidural anestezi için kontrendikasyon olması, periferik nöropati, nöroendokrin, böbrek, karaciğer, kalp damar sistemi hastalığı varlığı, hemodinami, immün sistem, hormonal ve metabolik durumu etkileyecek ilaç kullanımı ve alkol veya ilaç bağımlılığı öyküsü olmasıdır. Hastalara ameliyattan 1 gün önce hasta kontrollü analjezi (HKA) ile ilgili eğitim verildi.

Endokrin parametrelerin ölçümlerinin diüurnal ritme uyması için tüm ameliyatlar sabah 11.00'den önce yapıldı. Bir gecelik açlık süresinin ardından ameliyathaneye alınan hastaların ameliyattan 30 dakika önce 500 mL Ringer laktat ile hidrasyonu sağlandı ve intravenöz (iv) midazolam 0,05 mg kg⁻¹ ile premedikasyon yapıldı. Ameliyathaneye alınan hastalara, elektrokardiyografi (DII), periferik oksijen saturasyonu (SpO₂), noninvazif kan basıncı ve timpanik vücut sıcaklığı monitörizasyonu uygulandı. Başlangıç değerler kaydedildi. Periferik ven ve radyal arter kanülasyonu yapıldı. Radyal arter kanülasyonunu takiben kan basıncı invazif olarak monitörize edildi.

Hastalar numaralanmış kapalı zarflarla kura çekilerek rastgele 2 gruba ayrıldı. Genel anestezi grubu (Grup G) ve genel anestezi+epidural anestezi grubu (Grup E).

Epidural anestezi; Grup E'deki hastalara L3-4 veya L4-5 aralığından, epidural kateter yerleştirilerek, 15-20 mL, %0,5 bupivakain ile uygulandı. Duyu bloğu iğne ucu testi ile 5 dakika aralarla test edildi. Duyu bloğunun T10 seviyesine ulaştığı tespit edildikten sonra hastalara genel anestezi uygulandı.

Genel anestezi; Grup G'deki hastalara ve Grup E'deki hastalara epidural anestezi uygulandıktan sonra, induksiyonda 2-3 mg kg⁻¹ propofol ve 1 µg kg⁻¹ fentanil, entübasyon için 0,1 mg kg⁻¹ vekuronyum ile uygulandı. Genel anestezi idamesinde oksijen/azot protoksit içinde sevofluran karışımı kullanıldı. Hastalar normokarbi sürdürülecek şekilde ventile edildi. Tüm hastalara idame sıvısı olarak 8 mL kg saat⁻¹ Ringer laktat verildi. Kan kaybı kolloid ve eritrosit süspansiyonu ile yerine kondu. İntravenöz sıvılar ve kan, ısıtıcı kullanılarak ısıtıldı. Isıtıcı battaniye kullanılarak ameliyat sırasında normotermi sağlandı. Kalp atım hızı (KAH), sistolik arter basıncı (SAB), diyastolik arter basıncı (DAB) ve ortalama arter basıncı (OAB) ameliyat sırasında 5 dakika aralarla kaydedildi. KAH ve SAB ya da OAB'de başlangıç değerlerine göre %20'den fazla artış olduğunda 50 µg fentanil iv uygulandı. KAH'nin <45 atım dk⁻¹ olması bradikardi olarak kabul edildi ve 0,5 mg IV atropin ile; OAB'nin başlangıç değerinin %25 altına düşmesi ya da <60 mmHg olması hipotansiyon olarak kabul edildi ve iv yolla 250 mL kristaloid sıvı bolusu ve yanıt alınmazsa 5 mg iv efedrin ile tedavi edildi. Tüm istenmeyen olaylar ve tedaviler kaydedildi. İntraoperatif kanama miktarı aspiratörde toplanan kan ve tamponlardan hesaplandı, kan transfüzyonu ve verilen sıvı miktarı kaydedildi. Grup G'de HKA infüzyonu ameliyatın bitmesinden 15 dakika önce başlatıldı. Ameliyat

sonunda klinik ekstübasyon kriterlerine göre ekstübe edilen hastalar anestezi sonrası derlenme ünitesine alındı ve hemodinamik parametreler 10 dakika aralıklarla değerlendirildi. Aldrete Skoru (18) ≥ 9 olduğunda hastalar servise nakledildi. Ameliyat süresi kaydedildi.

Postoperatif analjezi: Grup G'de intravenöz HKA ile (Morfin HCL: yükleme dozu 5 mg, bazal infüzyon 0,3 mg saat⁻¹, bolus doz 1 mg, kilitli kalma süresi 15 dakika), Grup E'de epidural HKA ile (Morfin HCL: yükleme dozu 2 mg, bolus doz 1 mg, kilitli kalma süresi 30 dakika, 4 saatlik limit 3 mg) sağlandı. Postoperatif analjezi 1, 2, 3, 6, 12 ve 24. saatlerde görsel analog skala (VAS; 0: ağrı yok, 10: bilinen en şiddetli ağrı) ile değerlendirildi. Hastaların toplam morfin tüketimi ve yan etkiler (bulantı, kusma, kaşıntı, hipotansiyon, idrar retansiyonu, solunum depresyonu) kaydedildi.

Stres yanıtın değerlendirilmesi: Arter kanı örnekleri bütün hastalardan preoperatif (t1), cerrahi insizyondan sonra (t2), postoperatif 2 (t3) ve 24. saatlerde (t4) alındı. Örnekler alındıktan hemen sonra buza konuldu ve 2000XG'de santrifüj edilerek serum elde edildi. Örnekler Klinik Biyokimya Laboratuvarında analiz edilinceye dek -70°C'de saklandı. Örneklerde kortizol (referans aralığı, sabah 07:00-10:00 arası 6,2-19,4 $\mu\text{g dL}^{-1}$, öğleden sonra 16:00-20:00 arası 2,3-11,9 $\mu\text{g dL}^{-1}$), ACTH (referans aralığı, sabah 07:00-10:00 arası 7,2-63,6 pg mL⁻¹) ve insülin düzeyi (referans aralığı 2,6-24,9 U mL⁻¹) elektrokemilüminesans immünolojik test yöntemi ile (Roche Modular EVO E-170 hormon otoanalizörü) ve glukoz düzeyi (referans aralığı, 70-110 mg dL⁻¹) UV test metodu ile (Roche Hitachi P 1600 otoanalizörü) ölçüldü.

İstatistiksel analiz

SPSS (Statistical Package for the Social Sciences Inc., Chicago, IL, ABD) Windows 11.5 paket programı ile yapıldı. Sürekli değişkenlerin dağılımının normalliği Shapiro Wilk testi ile araştırıldı. Tanımlayıcı istatistikler sürekli değişkenler için ortalama \pm standart sapma veya ortanca (en küçük değer-en yüksek değer) şeklinde nominal değişkenler için ise olgu sayısı (n) ve yüzde (%) olarak ifade edildi. Gruplar arasında ortalamalar yönünden farkın anlamlılığı Student's t testi ile ortanca değerler yönünden anlamlı farkın olup olmadığı ise Mann-Whitney U testi ile incelendi. Nominal değişkenler Pearson'un Ki-Kare veya Fisher'in Kesin Sonuçlu Ki-Kare testi ile incelendi. Gruplar içerisinde tekrarlayan hemodinamik ölçümler yönünden fark Tekrarlı Ölçümlü Varyans analizi ve Friedman testiyle değerlendirildi, sonucunun anlamlı bulunması halinde anlamlı farka neden olan izlem zamanlarını belirlemek amacıyla sırasıyla; Bonferroni Düzeltmeli Çoklu Karşılaştırma testi veya Bonferroni Düzeltmeli Wilcoxon İşaret testi kullanıldı. Sonuçlar için $p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Olası tüm çoklu karşılaştırmalarda tip 1 hatayı kontrol altına alabilmek için Bonferroni düzeltmesine başvuruldu. Örneklem büyüklüğü, iki farklı anestezi tekniğinin kortizol değişimi üzerindeki etkisini karşılaştıran prospektif randomize bir araştırmaya dayanarak hesaplandı buna

Tablo 1. Genel anestezi (Grup G) ve genel+epidural anestezi (Grup E) uygulanan hastaların bireysel özellikleri, ameliyat sürelerinin, intraoperatif kanama ve sıvı replasmanı miktarlarının karşılaştırılması

Değişkenler	Grup G (n=20)	Grup E (n=20)	p
Yaş (yıl) ^a	65,8 \pm 10,1	61,5 \pm 8,8	0,163 [†]
Cinsiyet kadın/erkek (n)	13/7	13/7	1,0 [†]
Vücut ağırlığı (kg) ^a	79,3 \pm 11,6	73,7 \pm 6,5	0,067 [†]
Artroplasti diz/kalça (n)	14/6	12/8	0,507 ^a
Ameliyat süresi (dk) ^b	95 (90-120)	100 (91,2-122,2)	0,429 [†]
İntraoperatif kanama (mL) ^a	300 \pm 60	267 \pm 68	0,05 [†]
Sıvı replasmanı (mL) ^a	2433 \pm 377	2302 \pm 265	0,06 [†]

Değerler ^aortalama \pm standart sapma, (n) hasta sayısı, ^bortanca (en küçük değer-en büyük değer) dir.
İstatistik: [†]Students t testi, ^aPearson Ki Kare Testi, [†]Mann-Whitney U Testi.
Gruplar arasında fark yok

göre 2 grup arasındaki farkın %80 güç ve 0,05 alfa hata ile tespit edilebilmesi için her grupta 21 hasta gerekli idi (19).

Bulgular

Çalışma 40 hasta ile tamamlandı, 2 hasta cerrahi komplikasyon nedeniyle inceleme dışında bırakıldı. Gruplar hastaların bireysel özellikleri, ameliyat süresi ve kanama miktarı bakımından benzerdi (Tablo 1). Gruplar arasında preoperatif KAH, kan basınçları, kortizol, ACTH, insülin ve glukoz düzeyleri açısından fark yoktu.

Gruplar arasında ACTH düzeyleri bakımından fark bulundu. ACTH, Grup G'de, Grup E'den anlamlı düzeyde yüksekti ($p=0,004$). Grup G'de, ACTH düzeyi, cerrahi insizyondan sonra preoperatif değerlere göre yükseldi (t1: 33,2 \pm 13,9 pg mL⁻¹, t2:71,4 \pm 39,9 pg mL⁻¹, $p=0,001$), ACTH düzeyi en yüksek düzeyine ameliyattan sonraki 2. saatte ulaştı (t3: 578,6 \pm 566,1 pg mL⁻¹, $p<0,001$) ve postoperatif 24. saatte normal değerlere (42,5 \pm 47,7 pg mL⁻¹) döndü.

Grup E'de ACTH düzeyinin zaman içindeki değişiminde başlangıç değerlerine göre fark bulunmadı. Grup E'de ACTH insizyondan sonra 20,2 \pm 16,2 pg mL⁻¹ ve postoperatif 2. saatte 56,3 \pm 73,6 pg mL⁻¹ ($p=0,05$) bulundu (Tablo 2).

Gruplar arasında kortizol düzeyi bakımından da anlamlı fark bulundu. Kortizol, Grup G'de, Grup E'den anlamlı düzeyde yüksekti. Grup G'de kortizol düzeyleri t1: 17,5 \pm 5,4 $\mu\text{g dL}^{-1}$, t2: 15,9 \pm 7,8 $\mu\text{g dL}^{-1}$, t3: 33,4 \pm 13,1 $\mu\text{g dL}^{-1}$ ve t4: 34,1 \pm 22,5 $\mu\text{g dL}^{-1}$ idi. Kortizol düzeyindeki yükselme postoperatif 2. saatte anlamlı düzeylere ulaştı ($p=0,001$) ve postoperatif 24. saatte hala yüksekti ($p=0,004$). Grup E'de grup içi kar-

Tablo 2. Genel anestezi (Grup G) ve genel anestezi+epidural anestezi (Grup E) uygulanan grupların plazma ACTH (adrenokortikotropik hormon), kortizol, insülin ve glukoz düzeylerinin zaman içindeki değişiminin karşılaştırılması

Değişkenler	Grup G	Grup E	p ^a
ACTH preoperatif	33,2±13,9	30,2±11,1	0,056
ACTH insizyon sonrası	71,4±39,9*	20,2±16,2	<0,001 [†]
ACTH postop 2. saat	578,6±566,1 [§]	36,3±41,9	<0,001 [†]
ACTH postop 24. saat	42,5±47,7	9,4±3,4	<0,001 [†]
, ^a p ^b	<0,001	0,05	
Kortizol preoperatif	17,5±5,4	17,4±5	0,925
Kortizol insizyon sonrası	15,9±7,8	17,4±7,1	0,383
Kortizol postop 2. saat	33,4±13,1*	19,1±10,3	0,001 [†]
Kortizol postop 24. saat	34,1±22,5 [§]	21,3±8,1	0,002 [†]
, ^a p ^b	<0,001	0,712	
İnsülin preoperatif	13,1±9	12,9±7,0	0,445
İnsülin insizyon sonrası	13,2±35,9	9,9±8,0	0,134
İnsülin postop 2.saat	14,7±28,8	9,1±3,7	0,289
İnsülin postop 24.saat	27,6±22,8*	24,0±9,3*	0,758
* p ^b	<0,001	<0,001	
Glukoz preoperatif	113,5±15,3	108±5,7	0,265
Glikoz insizyon sonrası	118,1±11,2	112,4±10,0	0,072
Glukoz 2.saat	143,8±18,6*	120±10,3*	<0,001 [†]
Glukoz 24.saat	155,8±19,2 [§]	145,2±9,0 [§]	0,054
, ^a p ^b	0,001	0,001	
Tüm değerler ortalama±standart sapmadır. İstatistik: ^a Friedman Testi, Tekrarlı Ölçümlü Varyans Analizi, ^b Bonferoni Düzeltmeli Wilcoxon İşaret testi. [§] Preoperatif değerlere göre anlamlı fark, [†] gruplar arasında anlamlı fark			

şılaştırmalarda tüm araştırma süresince kortizol düzeylerinde preoperatif değerlere göre fark bulunmadı (p=0,712), (Tablo 2).

İnsülin düzeyleri her iki grupta da preoperatif değerlere göre postoperatif 24. saatte yüksek bulundu. En yüksek insülin düzeyi t4'te Grup G'de 27,6±22,8 U mL⁻¹ ve Grup E'de 24,0±9,3 U mL⁻¹ (p<0,001 ve p<0,001) olarak tespit edildi. Gruplar arasında insülin düzeyleri bakımından fark bulunmadı (Tablo 2).

Glukoz düzeyi, her iki grupta da giderek yükseldi. Grup G'de postoperatif 2. saatte (143,8±18,6 mg dL⁻¹) ve 24. saatte (155,8±19,2 mg dL⁻¹) anlamlı yükselme bulundu. Grup E'de postoperatif 2. saat (120±10,3 mg dL⁻¹) ve postoperatif 24. saatte (145,2±9,0 mg dL⁻¹) anlamlı yükselme oldu (p=0,001). Postoperatif 2 ve 24. saatlerdeki yükselme Grup G'de daha belirgindi (p<0,001 ve p=0,024) (Tablo 2).

Kalp atım hızı her 2 grupta da anestezi indüksiyonundan sonra düştü, Grup G'de intraoperatif 1. saat ve postoperatif 12. saatte yükseldi (p<0,001). OAB Grup G'de intraoperatif

Tablo 3. Genel anestezi (Grup G) ve genel anestezi+epidural anestezi (Grup E) uygulanan gruplar arasında VAS (görsel analog skala) ağrı skorları, morfin tüketimleri ve komplikasyonların karşılaştırılması

Değişkenler	Grup G (n=20)	Grup E (n=20)	p
1. saat	3 (2-5)	1 (1-3)	<0,001 [†]
Postoperatif 2. saat	4 (3-5)	1 (0-2)	<0,001 [†]
VAS** 3. saat	3 (2-5)	1 (0-2)	<0,001 [†]
6. saat	3 (2-5)	1 (1-2)	<0,001 [†]
Morfin tüketimi (mg) ^a	49,1 (30,7-63,5)	10,3 (7,1-13,7)	0,001 [†]
Komplikasyon (n)	13 (%65,0)	12 (%60,0)	0,744 [§]
Bulantı kusma (n)	11 (%55,0)	12 (%60,0)	0,749 [§]
İdrar retansiyonu (n)	7 (%35,0)	5 (%25,0)	0,490 [§]
Değerler ^a ortanca (en düşük değer - en yüksek değer), ^b olayların ortaya çıkma sayısı ve % yüzdesidir. İstatistik: [†] Friedman Testi ve Bonferoni Düzeltmeli Wilcoxon İşaret Testi, [§] Pearson Ki Kare Testi, [†] Mann-Whitney U Testi. [*] Grupların VAS skorları ve morfin tüketimleri farklıdır.			

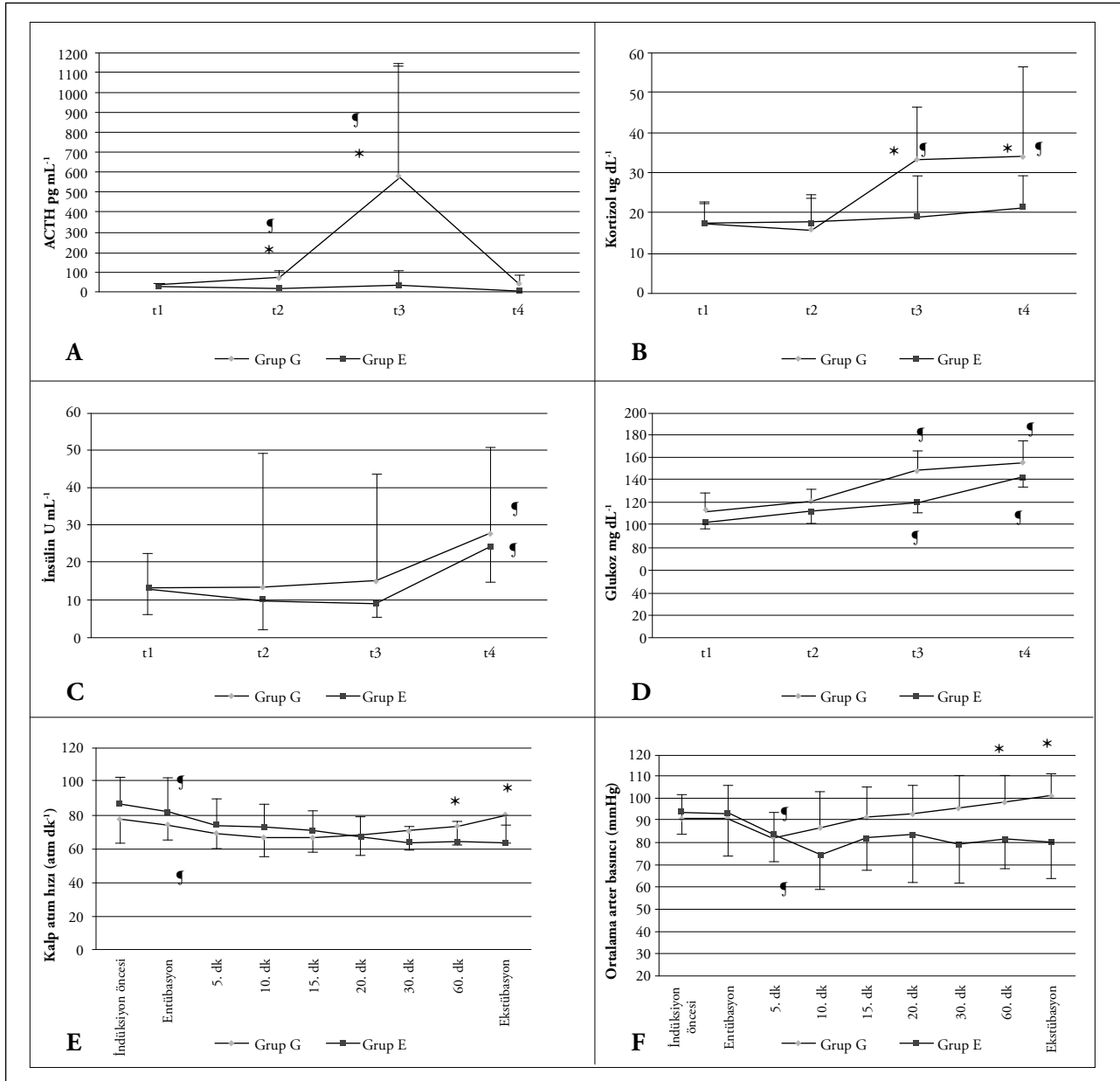
30 ve 60. dakikalarda ve ekstübasyonda Grup E'den yüksekti. KAH ve OAB Grup E'de tüm izlem süresince birden fazla ölçümde preoperatif değerlerin altında seyretti. Grupların zaman içindeki ACTH, kortizol, insülin, glukoz düzeyi, KAH, OAB değişimleri Şekil 1'de sunulmuştur.

Her iki grupta da çalışma süresince yeterli analjezi sağlandığı görüldü (her iki grupta da ortalama VAS ≤3). Ancak gruplar karşılaştırıldığında Grup E'de hastaların VAS ağrı skorları postoperatif 1, 2, 3, ve 6. saatlerde Grup G'den daha düşük bulundu, grupların postoperatif 12 ve 24. saatlerdeki VAS ağrı skorları benzerdi (Tablo 3). Grupların morfin tüketimi de farklı idi Grup G'de 49,1 mg (30,7-63,5) ve Grup E'de 10,3 mg (7,1-13,7) (p=0,001) (Tablo 3).

Grupların postoperatif komplikasyon gelişme sıklığı benzerdi. Bulantı kusma Grup G'de 11 hastada (%55) ve Grup E'de 12 hastada (%60) gözlemlendi (p=0,749). Grup G'de 6 hastada (%35) ve Grup E'de 5 hastada (%25) idrar retansiyonu gözlemlendi (p=0,490).

Tartışma

Cerrahi travma, hormonal ve otonom sinir sistemi aktivitesinde değişiklikler, inflamasyon, immün depresyon ve ağrı ile karakterize bir stres yanıtı ortaya çıkarır (1). Bu çalışma, elektif kalça ve diz artroplastilerinde genel anestezi ile birlikte epidural anestezi ve analjezi uygulamasının, stres yanıtının göstergelerinden olan hemodinamik değişiklikleri daha iyi kontrol ettiğini, kortizol ve ACTH yükselmesini engelleyebildiğini ancak insülin ve glukoz düzeylerini etkilemediğini gösterdi. Postoperatif ağrı skorlarının ve morfin tüketiminin daha düşük olması, genel anesteziye epidural anestezi eklenmesinin, afferent sinir uyarılarının engellenmesi yoluyla, cerrahiye karşı oluşan stres yanıtı kısmen baskılayabildiğini düşündürdü.



Şekil 1. A-F. Genel anestezi (Grup G) ve genel anestezi + epidural anestezi (Grup E) uygulanan grupların ACTH (adrenokortikotropik hormon), kortizol, insülin, glukoz düzeyleri, kalp atım hızı ve ortalama arter basınçlarının zaman içindeki değişiminin karşılaştırılması

A, B: Grup E'de ACTH ve kortizol düzeyleri baskılanmış.

C, D: İnsülin ve glukoz düzeyleri her iki grupta da yükselmiş.

E, F: Kalp atım hızı ve ortalama arter basıncı Grup E'de tüm izlem süresince birden fazla ölçümde indüksiyon öncesi değerinin altında.

t1: indüksiyon öncesi, t2: insizyondan sonra, t3: postoperatif 2. saat, t4: postoperatif 24.saat.

*indüksiyon öncesi değere göre anlamlı fark, *gruplar arasında anlamlı fark

Tüm değerler ortalama ±standart sapmadır

Cerrahi uyarılarla ve anestezi yöntemlerine bağlı olarak ortaya çıkan stres yanıtın en belirgin olanı hemodinamik değişikliklerdir. Nosiseptif uyarı ile presinaptik sinir uçlarından adrenalalin salınması ve adrenal medulladan artmış katekolamin salınımının uyarılması, taşikardi ve hipertansiyon ile ortaya çıkan stres yanıtı başlatır (3, 6). Çalışmamızda KAH ve OAB, anestezi indüksiyonundan sonra her iki grupta da preoperatif değerlere göre düştü. Her iki anestezi yönteminin de laringoskopi ve entübasyon gibi anestezi uygulamalarına bağlı stres yanıtı baskılamakta etkin ol-

duğu görüldü. Sadece genel anestezi uygulanan grupta ise intraoperatif ve postoperatif izlemlerde birden fazla ölçümde KAH ve OAB epidural anestezi grubuna göre daha yüksekti. KAH ve OAB, tüm izlem süresince, epidural anestezi grubunda genel anestezi grubundan daha düşük seyretti. OAB'nin epidural anestezi uygulanan hastalarda daha düşük olmasının, epidural anestezinin neden olduğu vazodilatasyon ile birlikte nosiseptif uyarıların engellenmesi yoluyla cerrahiye stres yanıtın daha iyi baskılanmasının bir sonucu olduğu düşünüldü.

Kortizol ve ACTH salgısı stres yanıtın hassas göstergelerindendir (7). Cerrahi ACTH ve kortizol sekresyonunun en güçlü uyarıcılarından biridir ve cerrahinin başlamasından sonra dakikalar içinde bu hormonların plazma düzeyleri artar. Bazal kortizol seviyesi 400 mmol L^{-1} 'dir ve cerrahinin şiddetine göre 1500 mmol L^{-1} 'nin üzerine çıkabilir (3). ACTH seviyesi normalde artan kortizol seviyesine bağlı olarak azalması gerekirken cerrahiden sonra bu kontrol mekanizması bozulabilir ve her iki hormonun da seviyesi yükselebilir. Bu çalışmada Grup G'de, ACTH salgısı insizyondan sonra başlangıç değerinin 2 katından fazla ve postoperatif 2. saatte de 7 katından fazla yükseldi, kortizol salgısı ise postoperatif 2. saatte ve postoperatif 24. saatte de bazal değer 2 katına yükseldi. Epidural anestezi uygulanan grupta ise, ACTH ve kortizol düzeylerinin istatistik olarak anlamlı olmayan minimal yükselme oldu.

Cerrahi insizyondan sonra katekolaminlerin yükselmesi, glikojenoliz ve glikoneogenez yoluyla, kanda glukoz konsantrasyonunu yükseltir. Kan şekerinin yükselmesi, insülin salgılanmasını uyarır, insülin anabolik etkilidir, glukozun kullanılmasını ve glikojen yapımını sağlar, lipoliz ve protein yıkımını azaltır. Travma sırasında bu mekanizma yetersiz kalabilir ve organizmada, insülin direnci olarak adlandırılan, fonksiyonel bir insülin yetmezliği ortaya çıkar (6). Çalışmalar insülin hassasiyetinin %50'lere kadar azalabildiğini göstermiştir (20). İnsülin direncinin derecesi cerrahinin büyüklüğüne bağlıdır. Kalça ve diz artroplastileri stres yanıtı yüksek olan ameliyatlardır. Araştırmamız kalça ve diz artroplastilerinde, epidural anestezi uygulamasının intraoperatif insülin düzeyinin yükselmesini engellediğini ancak postoperatif 1. günde insülin direncinin ortaya çıkabileceğini gösterdi.

Stres yanıtı baskılamak için kullanılan anestezi yöntemleri ile ilgili çalışmalarda hem reyonel hem intravenöz anestezi teknikleri araştırılmıştır (7, 10-12). İntravenöz anestezi teknikleri ya da intraoperatif dönemdeki ilaç uygulamalarının etkinliği intraoperatif dönem ile sınırlıdır (4, 21). Buna karşın reyonel anestezi uygulamalarının, özellikle kateter uygulamaları ile postoperatif dönemde de stres yanıtı baskılamakta etkili olabileceği ve ortopedik girişimlerde kullanılmalarının uygun olacağı düşünülebilir.

Diz artroplastisi yapılan hastalarda intravenöz HKA, 3-1 blok ve epidural anestezi tekniklerinin karşılaştırıldığı bir çalışmada tüm grupların ağrı skorları benzer olmasına ve yeterli analjezi sağlanmasına rağmen en iyi stres yanıtı kontrolü epidural anestezi grubunda sağlanmıştır (22). Beyazıt ve ark. (23) yaptığı bir başka çalışmada diz artroplastisi yapılan hastalara kombine spinal epidural anestezi uygulanarak, postoperatif analjezi epidural levobupivakain-fentanil kombinasyonu kullanılmış ve stres yanıtının baskılandığı gösterilmiştir. Diz artroplastisi yapılan hastalarda ameliyattan 45 dakika önce yapılan $45 \mu\text{g kg}^{-1}$ epidural morfinin, intravenöz morfine kıyasla kortizol yükselmesini engellediği gösterilmiştir (17). Artroplastisi ameliyatlarında stres yanıtının reyonel anestezi ile kontrolü ile ilgili negatif sonuçlar da vardır. Al Oweidi

ve ark. (24) endojen opioid yanıtı modifiye etmek amacıyla, preventif olarak epidural yoldan, %2'lik ropivakain uygulamışlar ve infüzyonu 11-20 saat sürdürmüşlerdir. Yazarlar yeterli analjezi sağlanmasına rağmen beta endorfin, ACTH ve kortizol ile değerlendirdikleri stres yanıtı baskılayamadıklarını bildirmişlerdir. Bagry ve ark. (25) %2 ropivakain ile uyguladıkları devamlı lomber pleksus ve siyatik blok uygulamasının diz artroplastilerinde stres yanıtı baskılayamadığını göstermişlerdir.

Afferent sinir uyarılarının ve otonom sinir sistemini ve diğer reflekslerin ağrı ile aktivasyonu, endokrin metabolik yanıtın oluşum mekanizmalarında majör etken olabileceğinden cerrahi stres yanıtı hafifletmede ağrı kontrolü güçlü bir yöntemdir. Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçların analjezik etkinliğine rağmen cerrahi hastada metabolik değişikliklere etkileri minimaldir ve ancak stres yanıtı baskılamaya yönelik multimodal bir yaklaşımın parçası olarak kullanılmaları önerilir, sistemik düşük doz opioid uygulamalarının etkisi de benzerdir (4). Epidural hasta kontrollü analjezi majör cerrahilerden sonra en etkili analjezik yöntemdir (5). Epidural opioid uygulamalarının intraoperatif stres yanıtı baskılabilesine rağmen, devamlı lokal anestetik uygulamalarına kıyasla o kadar etkili olmadığını gösteren yayınlar mevcuttur (5). Epidural ve spinal anestezide bloğun seviyesi ve cerrahi girişimin yeri, stres yanıtın kontrolünü etkiler. Bu çalışmada epidural anestezinin yayılımını tüm hastalarda T10 düzeyinde olması sağlandı. Postoperatif dönemde ise epidural lokal anestetik infüzyonu mobilizasyonu geciktirebileceğinden sadece opioid kullanıldı (26). Hastaların ağrı skorları postoperatif 24 saat izlendi; epidural HKA ile daha düşük VAS ağrı skorları gözlemlendi. Etkin ağrı kontrolüne rağmen stres yanıtın kısmen baskılabilesi; afferent sinir uyarılarının dışında mekanizmaların stres yanıtın ortaya çıkmasında etkili olabileceğini düşündürmektedir.

İnsülin direnci klasik stres hormonlarından bağımsız olarak ortaya çıkabilir (7). Bunun yanı sıra epidural anestezi ve analjezinin postoperatif insülin rezistansını ancak preoperatif insülin rezistansı olan hastalarda azaltabildiği de bilinmektedir (8). Araştırmamıza katılan hastaların insülin direncinin olmadığı preoperatif homeostaz değerlendirme skoru ile saptanmıştı; gruplar arasında insülin düzeyi bakımından fark gösterilememesinin nedeni, araştırma popülasyonunun preoperatif insülin direnci olmayan hastalardan seçilmiş olması olabilir.

Doku hasarına karşı aktive olan lökositler, fibroblastlar ve endotel hücrelerinden salınan sitokinler cerrahiye karşı ortaya çıkan inflamatuvar yanıtta önemli yer tutar. Lokal anestetiklerin polimorf nükleuslu nötrofil ve makrofaj fonksiyonlarının yanı sıra bazı anti inflamatuvar mediyatörlerin salınımını inhibe ederek anti inflamatuvar etkinlik gösterebilir (27). Epidural anestezideye bağlı, özellikle ağrı ve tromboembolizm ile ilgili olumlu sonuçların, sadece afferent uyarıların bloke edilmesiyle değil lokal anestetikler anti inflamatuvar etkilerine

de bağlı olabileceği savunulmaktadır (27). Epidural anestezinin erken inflamatuvar yanıtı baskılayarak postoperatif dönemde sitokin dengesini koruduğu bildirilmiştir, ancak bu konu halen tartışmalıdır (1). Anestezi yönteminin doku travmasına engel olamayacağı için, cerrahiye karşı oluşan sitokin yanıtı üzerine etkisinin sınırlı olacağı ve engelleyemediğimiz sitokin yanıtın da insülin direncine yol açmış olabileceği düşünüldü.

Katekolaminler, kortizol ve ACTH yükselmesi, hiperglisemi ve insülin direnci ile karakterize stres yanıtı; postoperatif dönemde glukozun kas dokusuna alınımının ve depolanmasının bozulmasına, kas proteinlerinin yıkımının artmasına ve negatif azot dengesi oluşturarak kas güçsüzlüğüne neden olabileceğinden, bu yanıtın baskılanabilmesi özellikle ortopedik cerrahide yarar sağlayabilir (15). Büyük eklem artroplastisi yapılan hastalarda genel anestezide, intraoperatif dönemde %0,5 bupivakain kullanarak T10 seviyesinde duysal blok sağlayan, epidural anestezi eklenmesinin ve postoperatif dönemde morfin ile epidural HKA uygulaması ile stres yanıtın kısmen baskılandığını tespit ettik. Epidural kateter yerleştirilen hastalarda lokal anestetiklerin postoperatif dönemde de devam edilmesi antinflamatuvar etki ile stres yanıtı baskılamakta daha etkili olabilir. Ancak kullanılacak lokal anesteziğin türü, kullanılması gereken dozlar ve bu uygulamanın yan etkileri henüz bilinmediğinden bu konuların araştırması gerekmektedir.

Sonuç

Çalışmamızda, elektif diz ve kalça artroplastilerinde genel anestezide eklenen epidural anestezinin, hemodinamik değişkenler, ACTH ve kortizol düzeyleri ile değerlendiren stres yanıtı baskıladığı ancak insülin ve glukoz düzeylerinin yükselmesini engelleyemediği saptandı.

Etik Komite Onayı: Bu çalışma için etik komite onayı Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim Araştırma Hastanesi'nden alınmıştır.

Hasta Onamı: Yazılı hasta onamı bu çalışmaya katılan hastalardan alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Yazar Katkıları: Fikir - Y.S., D.Y., H.G.; Tasarım - Y.S., D.Y., H.G.; Denetleme - Y.S., D.Y., H.G.; Kaynaklar - Y.S., D.Y., H.G.; Malzemeler - Y.S., O.Ç.; Veri toplanması ve/veya işleme - Y.S., O.Ç., D.Y.; Analiz ve/veya yorum - Y.S., D.Y., H.G.; Literatür taraması - Y.S., D.Y.; Yazıyı yazan - Y.S., D.Y., H.G., O.Ç.; Eleştirel İnceleme - D.Y., H.G.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

Ethics Committee Approval: Ethics committee approval was received for this study from the ethics committee of Dışkapı Yıldırım Beyazıt Training and Research Hospital.

Informed Consent: Written informed consent was obtained from patients who participated in this study.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Author Contributions: Concept - Y.S., D.Y., H.G.; Design - Y.S., D.Y., H.G.; Supervision - Y.S., D.Y., H.G.; Funding - Y.S., D.Y., H.G.; Materials - Y.S., O.Ç.; Data Collection and/or Processing - Y.S., O.Ç., D.Y.; Analysis and/or Interpretation - Y.S., D.Y., H.G.; Literature Review - Y.S., D.Y.; Writer - Y.S., D.Y., H.G., O.Ç.; Critical Review - D.Y., H.G.

Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.

Financial Disclosure: The authors declared that this study has received no financial support.

Kaynaklar

- Gibison B, Angelini GD, Lightman SL. Dynamic output and control of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in critical illness and major surgery. *Br J Anaesth* 2013; 111: 347-60. [CrossRef]
- Fant F, Tina E, Sandblom D, Andersson SO, Magnuson A, Hultgren-Hornkvist E, et al. Thoracic epidural analgesia inhibits the neuro-hormonal but not the acute inflammatory stress response after radical retropubic prostatectomy. *Br J Anaesth* 2013; 110: 747-57. [CrossRef]
- Desborough JP. The stress response to trauma and surgery. *Br J Anaesth* 2000; 85: 109-17. [CrossRef]
- Kehlet H. Manipulation of the metabolic response in clinical practice. *World J Surg* 2000; 24: 690-5. [CrossRef]
- Kehlet H. Multimodal approach to control postoperative pathophysiology and rehabilitation. *Br J Anaesth* 1997; 78: 606-17. [CrossRef]
- Burton D, Nicholson G, Hall G. Endocrine and metabolic response to surgery. *Continuing education in anaesthesia. Critical Care and Pain* 2004; 4: 144-7. [CrossRef]
- Marana E, Colicci S, Meo F, Marana R, Proietti R. Neuroendocrin stress response in gynecological laparoscopy: TIVA with propofol versus sevoflurane anesthesia. *J Clin Anesth* 2010; 22: 250-5. [CrossRef]
- Donatelli F. Epidural anesthesia and analgesia decrease the postoperative incidence of insulin resistance in preoperative insulin-resistant subjects only. *Anesth Analg* 2007; 104: 1587-93. [CrossRef]
- Thanapal MR, Tata MD, Tan AJ, Subramaniam T, Tong JM, Palayan K, et al. Pre-emptive intraperitoneal local anaesthesia: an effective method in immediate post-operative pain management and metabolic stress response in laparoscopic appendectomy, a randomized, double-blinded, placebo-controlled study. *ANZ J Surg* 2014; 84: 47-51. [CrossRef]
- Özütürk B, Ersoy A, Altan A, Uygur LM. Comparison of the effects of remifentanyl and dexmedetomidine infusions on haemodynamic parameters and thyroid hormones. *Turk J Anaesth Reanim* 2013; 41: 206-10. [CrossRef]
- Tutaş B, Tütüncü AÇ, Ekici B, Altındaş F, Kaya G. Comparison of the effects of epidural and intravenous analgesia on stress response in laparoscopic hiatal hernia surgery. *Turk J Anaesth Reanim* 2012; 40: 144-53. [CrossRef]
- Bogdorf PJ, Ionescu TI, Houweling PL, Knappe JT. Large-dose intrathecal sufentanil prevents the hormonal stress response during major abdominal surgery: a comparison with intravenous sufentanil in a prospective randomized trial. *Anesth Analg* 2004; 99: 1114-20. [CrossRef]

13. Hall GM, Peerbhoy D, Shenkin A, Parker CJ, Salmon P. Hip and knee arthroplasty: a comparison and the endocrine, metabolic anti inflammatory responses. *Clin Sci* 2000; 98: 71-9. [\[CrossRef\]](#)
14. Leopold SS, Casnellie MT, Warne WJ, Dougherty PJ, Wingo ST, Shott S. Endogenous cortisol production in response to knee arthroscopy and total knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am* 2003; 85: 2163-7.
15. Ljungqvist O, Soop M, Hedstrom M. Why metabolism matters in elective orthopedic surgery. A review. *Acta Orthopædica* 2007; 78: 610-5. [\[CrossRef\]](#)
16. Bjornsson GL, Thorsteinsson L, Gudmundsson KO, Jonsson H Jr, Gudmundsson S, Gudbjornsson B. Inflammatory cytokines in relation to adrenal response following total hip replacement. *Scand J Immunol* 2007; 65: 99-105. [\[CrossRef\]](#)
17. Kılıçkan L, Toker K. The effects of preemptive intravenous versus preemptive epidural morphine on postoperative analgesia and surgical stress response after orthopaedic procedures. *Minerva Anesthesiol* 2000; 66: 649-55.
18. Aldrete JA. The post-anaesthesia recovery score revisited. *J Clin Anaesth* 1995; 7: 89-91. [\[CrossRef\]](#)
19. Marana E, Annetta MG, Meo F, Parpaglioni R, Galeone M, Maussier ML, et al. Sevoflurane improves the neuroendocrine stress response during laparoscopic pelvic surgery. *Can J Anaesth* 2003; 50: 348-54. [\[CrossRef\]](#)
20. Sato H, Carvalho G, Sato T, Lattermann R, Matsukawa T, Schricker T. The association of preoperative glycemic control, intraoperative insulin sensitivity, and outcomes after cardiac surgery. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 4338-44. [\[CrossRef\]](#)
21. Ljunggren S, Hahn RG. Oral nutrition or water loading before hip replacement surgery; a randomized clinical trial. *Trials* 2012; 13: 97. [\[CrossRef\]](#)
22. Adams HA, Saatweber P, Schmitz CS, Hecker H. Postoperative pain management in orthopaedic patients: no differences in pain score, but improved stress control by epidural anaesthesia. *Eur J Anaesthesiol* 2002; 19: 658-65. [\[CrossRef\]](#)
23. Bayazit EG, Karaaslan K, Ozturan K, Serin E, Kocoglu H. Effect of epidural levobupivacaine and levobupivacaine with fentanyl on stress response and postoperative analgesia after total knee replacement. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2013; 51: 652-9. [\[CrossRef\]](#)
24. Al Oweidi AS, Klasen J, Al-Mustafa MM, Abu-Halaweh SA, Al-Zaben KR, Massad IM, et al. The impact of long-lasting preemptive epidural analgesia before total hip replacement on the hormonal stress response. A prospective, randomized, double-blind study. *Middle East J Anesthesiol* 2010; 20: 679-84.
25. Bagry H, de la Cuadra Fontaine JC, Asenjo JF, Bracco D, Carli F. Effect of a continuous peripheral nerve block on the inflammatory response in knee arthroplasty. *Reg Anesth Pain Med* 2008; 33: 17-23. [\[CrossRef\]](#)
26. Binici Bedir E, Kurtulmuş T, Başığit S, Bakır U, Sağlam N, Saka G. A comparison of epidural analgesia and local infiltration analgesia methods in pain control following total knee arthroplasty. *Acta Orthop Traumatol Turc* 2014; 48: 73-9. [\[CrossRef\]](#)
27. Hollmann MW, Durieux ME. Local anesthetics and the inflammatory response: a new therapeutic indication? *Anesthesiology* 2000; 93: 858-75. [\[CrossRef\]](#)